

日本人が知らない「早期承認制度」の現実

再生医療の「国際競争」に勝者はいるか

名古屋大学名誉教授 名古屋小児がん基金理事長 小島勢二

『ネイチャー』と『サイエンス』は、世界中の科学者が論文掲載を夢見る権威ある科学誌だ。その両紙が日本の再生医療製品の「条件及び期限付き承認制度」を再三にわたって批判している。日本で早期承認制度が生まれた経緯、承認された3製品の詳細、さらに海外からの批判について論じてみたい。

立法化の背景に規制緩和

事の発端は、第2次安倍内閣が発足し、成長戦略の柱として国家戦略特区が指定された14年に遡る。国家戦略特区の目的は規制改革を進め、「アベノミクス第3の矢」として成長戦略を進めるのに必要なビジネス環境を整備することであった。関西圏の特区で目標とされたのが、再生医療を中心とした医療イノベーションの推進だ。開発から承認までのプロセスを迅速化

して治験期間を短縮することで、国際競争力の強化を図り、再生医療を中心とした製薬企業の誘致を図るといふものである。同時に、先端医療の推進に必要な病床規制の緩和も要望項目に入れられた。早期承認制度の創設は、再生医療の産業化をめぐる国際競争で日本が勝者をめざすためのものだ。12年12月の第2次安倍内閣の発足と同時に規制改革会議が復活したが、13年2月に開催された第2回会議で、委員である大阪大学臨床遺伝学教授の森下竜一委員から、医薬品・医療機器の条件付き承認制度が提案されている。4月に開催された第7回規制改革会議で早くも、再生医療等への条件・期限付き承認制度の導入を厚生労働省に答申することが決定された。

13年5月には議員立法で再生医療推進法が成立したが、この法律の成立を受け、従来の薬事法を改

と対象群120例のデータを5年以内に提出することを承認の条件とされたが、18年にテルモは十分な症例数が集まらないとして、3年間の延長を申請した。その後、骨格筋由来のハートシートでは十分な効果が得られないとして、澤教授は自身が出資する「クオリプス」と第一三共とでiPS細胞由来のハートシートの共同開発に乗り出している。

13年5月には議員立法で再生医療推進法が成立したが、この法律の成立を受け、従来の薬事法を改

心不全に対するハートシート 早期承認制度が適用された第1号は、大阪大学心臓血管外科の澤

と対象群120例のデータを5年以内に提出することを承認の条件とされたが、18年にテルモは十分な症例数が集まらないとして、3年間の延長を申請した。その後、骨格筋由来のハートシートでは十分な効果が得られないとして、澤教授は自身が出資する「クオリプス」と第一三共とでiPS細胞由来のハートシートの共同開発に乗り出している。

テミラック」だ。脊髄損傷への再生医療製品としては、これまで世界で最初に製品化された。自己骨髄血由来の骨髄間葉系幹細胞（MSC）で、点滴静注で投与する。18年11月に承認、19年2月に収載されたが、1回分の投与価格は1496万円だ。

も骨髄MSC製剤を用いた臨床研究が多数報告されており、米国立衛生研究所（NIH）に登録された研究だけでも25件以上ある。髄腔内への局所投与が主流で、札幌医大のように、静脈内に投与する研究は少数派である。これは、MSCを静脈内投与した場合には肺の微小血管にトラップされて、ほとんどの細胞は脊髄に到達しないと考えられているからだ。多くはサンプルサイズも数十例の第I/II相で、なかには300例を対象にした第III相も行われているが、これまでのところ有効性については結論が得られていない。

全世界ではこれまでに、虚血性心疾患が原因の心不全を対象に再生医療製品によるランダム化試験が50件以上登録されている。15件以上のメタアナリシスも報告されており、それぞれのサンプル数は500〜1800に達している。これだけ多くの臨床試験が行われているにもかかわらず、有効性の評価で一致した見解が得られていないのが現状だ。

受傷後2月以内の13人を対象に単群試験を行ったところ、12人において頸髄損傷を評価する米国脊髄損傷協会（ASIA）スケールで1段階以上の改善がみられた。患者の回復過程がNHKで放送され、なかには、投与翌日から効果が見られた症例もあったとして話題となった。テレビ報道では投与後3カ月以降に見られるステミラックの効果はMSCが神経細胞に分化したことによると説明していた。だが、映像に登場した患者は、ステミラック投与後半年以上のリハビリテーションを受けており、ステミラックの効果の評価するには、リハビリテーションを含む標準治療との比較が必要と思われる。

最近、ES細胞を脊髄損傷部位に局所注射することで、22例のうち21例に運動機能の改善を認めたという有望な結果が米国

している。

と考える

のベンチャー企業から報告された。この研究はプラセボ群と比較する第II相が予定されている。

全世界ではこれまでに、虚血性心疾患が原因の心不全を対象に再生医療製品によるランダム化試験が50件以上登録されている。15件以上のメタアナリシスも報告されており、それぞれのサンプル数は500〜1800に達している。これだけ多くの臨床試験が行われているにもかかわらず、有効性の評価で一致した見解が得られていないのが現状だ。

最近、ES細胞を脊髄損傷部位に局所注射することで、22例のうち21例に運動機能の改善を認めたという有望な結果が米国

芳樹教授が開発した「ハートシート」だ。自己の骨格筋由来の細胞シートで、15年9月に薬事承認され、1470万円の薬価がついてテルモから発売された。心不全に対する再生医療製品としては、世界初の製品である。開胸して心臓に貼り付ける必要があるが、貼付した細胞が分泌する液性物質が心筋の再生を促進することが期待されている。

脊髄損傷に対するステミラック ハートシートに続いて、早期承認制度が適用されたのは、札幌医科大学の本望修教授らとニプロが共同開発した脊髄損傷治療薬「ス

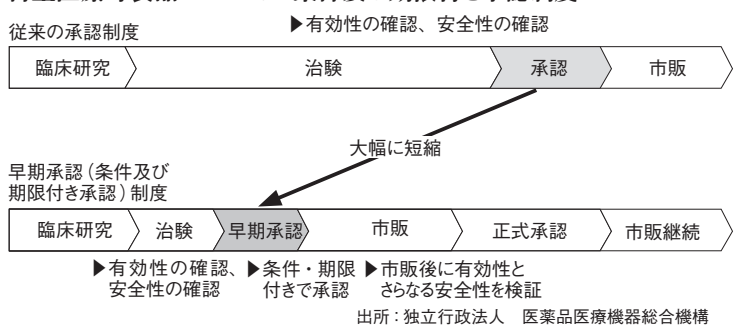
脊髄損傷については、これまで

有望な結果が米国

条件及び期限付き制度によって承認された再生医療等製品

開発企業	品目	適応疾患	開発者	承認日
テルモ	ハートシート 自己骨格筋芽細胞由来細胞シート	心不全	大阪大学 澤芳樹教授	2015年9月
ニプロ	ステミラック 自己骨髄間葉系幹細胞	脊髄損傷	札幌医科大学 本望修教授	2018年11月
アンジェス	コラテジェン HGF遺伝子治療薬	重症下肢 虚血	大阪大学 森下竜一教授	2019年3月

再生医療等製品についての条件及び期限付き承認制度



遺伝子をコードしたDNAプラスミドで、動脈硬化症やパージャール病による下肢の潰瘍が適応だ。病変部に筋注すると、筋肉細胞に取り込まれ、細胞内で転写・翻訳されてHGFを産生する。投与1回あたりの薬価は60万円で、4週間あけて2回投与する。コラテジェンは森下教授が創業した製薬ベンチャーであるアンジェスが開発し、田辺三菱製薬が販売を請け負った。

コラテジェンはすでに01年から動脈硬化症やパージャール病による重症下肢虚血患者を対象に医師主導試験が始まっており、04年から国内でプラセボ群を含むランダム化試験が行われた。安静時疼痛の改善率はコラテジェン群が16例中8例(50%)、プラセボ群は8例中2例(25%)、潰瘍の大きさの改善率はコラテジェン群が11例中11例(100%)、プラセボ群は5例中2例(40%)と統計学的にコラテジェン群の優位性が示された。

ところが、米国でも05年から104例を対象とするプラセボ対照ランダム化試験が行われたが、安静時疼痛と潰瘍の大きさの改善に陰制度がその経済的負担に耐えられるか疑問だと指摘しているのだ。iPS由来のハートシートの臨床研究の開始が承認された18年にも、ネイチャーはその論説で、ハートシートの有効性をランダム化試験で示す必要があると論評している。

ステミラックについても、承認2カ月後の19年1月に厳しく批判した。その理由として、①プラセボ群を含まない少数例の検討で、②骨髄由来MSCがニューロンに分化するという前提は科学的根拠に乏しく、③一旦製品が市販されたら、プラセボ効果が働き盲検試験の実施は不可能となり、④有効性が証明されていない薬剤を患者に買わせるのは倫理的に問題が大きい——ことを挙げている。

19年8月にはサイエンスが、再生医療の製品化に関する各国間の先陣争いの結果、効果が不確実な製品が承認されている現状を憂慮する論説を掲載した。日本が経済的あるいは政治的理由で承認のハードルを下げた結果、追隨する国が現れ、全世界レベルで、有害な結果をもたらしたと、日本の薬事

について両群間での有意差は見られなかった。日本と米国で行われた試験の結果をもって08年に承認申請を行ったが、有効性と安全性について明確な判断ができないという理由で承認は得られなかった。

その後、大阪大において14年から17年の間に行われた先進医療Bによる臨床研究では、6例の重症下肢虚血患者を対象として、主要評価項目である潰瘍または安静時疼痛の改善率は評価可能な4例中3例(75%)に見られた。一方、14年11月からは、500例を目標に米国、カナダ、欧州を含む国際共同第Ⅲ相も開始したが、症例登録が遅延し、16年11月にこの試験は中止された。中止時に登録されていた46例のランダム化試験の解析結果は、米国立衛生研究所(NIH)のウェブサイトで公開されているが、潰瘍または安静時疼痛の改善度でコラテジェン群の優位性を示すことはできていない。

日本で遺伝子治療薬に早期承認制度が導入されたのは、ちょうどこの頃だ。アンジェスが日本で行った臨床試験に海外データを加え行政を名指しで非難している。以下はその抜粋だ。

日本の早期承認制度が海外でも知られた結果、いくつかのベンチャー企業が日本での治験開始を申請しており、米国でも制度の立法を要する動きも見られる。日本が短期の経済的利益を追求するために承認のハードルを下げることは、医療費が無駄になり、保険財政に弊害をもたらす危険性があることを、有権者や納税者に伝えるべきだ。規制改革は、しばしば、民間あるいは政府が支援する企業の利益や威信のために実行されることにも注意を払わなければならない。国際的な科学者の団体あるいは保健機構は、薬事行政の規制を弱めることは公的資金の浪費を招き、科学研究への信頼を損ないかねないと、積極的に警告を発する必要がある。

続いて、9月に発行されたネイチャーも、「日本は再生医療を規制がない状況に追いやり、全世界の患者がその代償を払う羽目になった」と強い論調で日本を非難した。19年3月に厚生労働省が、早期承

て再申請したところ、19年3月に重症下肢虚血患者における潰瘍の改善を効能として承認を得ることができた。ハートシートやステミラックと同様、HGF製剤が薬事承認されたのは世界初である。海外でも重症下肢虚血に対するHGFプラスミド製剤の臨床試験が行われているが、コラテジェンと違い、HGF723と728の2つのアイソフォームを含む製剤だ。

最近、コ克蘭ライブラリーから重症下肢虚血に対する遺伝子治療のシステマティックレビューが報告された。対象は1988人の参加者を含む17のランダム化試験で、うち6つがVEGF製剤、4つがHGF製剤、3つがFGF製

認制度を他国に広めることを目的に予算計上したことも紹介されている。実際、日本の規制緩和に、台湾、韓国、インドが追隨し、中国も規制緩和を始めている。同じ号のネイチャーは、「日本は幹細胞研究で世界に貢献したが、薬事行政によってこれまで築いた評判が失われようとしている」との論説も掲載されている。患者や家族の目線ではなく、経済論理に支配されている再生医療の現状を憂慮した内容だ。

ネイチャーの批判に対して、厚生労働省医薬・生活衛生局の宮本真司局長(当時)は「患者の骨髄から製造するステミラックのような製品では、偽薬を造れないのでランダム化試験の実施は技術的に不可能だ。また、効果が明らかない製品の承認を遅らすことは倫理的に問題がある」と反論している。さらに「ステミラックは公的保険でカバーされるので、患者の経済的負担は少ない」とコメントした。保険財政を守るべき立場にある厚労省局長の発言とは思えない。最後に国家戦略特区構想の進捗

剤の研究で、さらに4つのその他製剤による研究が含まれる。評価項目の下肢切断率や生存率で、遺伝子治療群とプラセボ群との間で有意差は見られなかったが、潰瘍の改善率は遺伝子治療群の優位性が示された(95%信頼区間、1.02〜4.59、P=0.04)。

19年9月に国立成育医療研究センターが主催した遺伝子細胞治療推進センターの設立シンポジウムで、アンジェスの山田英社長は、早期承認制度ができたおかげで、世界で初の薬事承認を得ることができたと言っている。この制度がなければ、承認は難しかったと認識しているであろう。

日本の科学的信用を損なう薬事行政

日本でハートシートが承認されたのは15年9月のことだが、ネイチャーは早くも、12月の論説でハートシートの承認を批判している。有効性が確認されていない再生医療製品を上市すれば、今後、日本には効果・効能がない再生医療製品が溢れるようになり、国民皆保

についても触れておこう。冒頭に記した通り、戦略特区構想の実現には、再生医療に関わりのある企業や研究施設の参加と病床の確保が不可欠だ。この構想を具体化するものとして、大阪大ゆかりの中之島に「未来医療国際拠点」の設立が計画されている。すでに、日本生命グループが開発事業者に選定されており、170床の病院を含む複合施設の建設が23年の竣工をめざして始まっている。参加企業を募る上で、早期承認制度がプラスに働いたの言うまでもない。

だが、経済成長戦略の観点から安倍内閣が始めた規制緩和は、世界の薬事行政に深刻な影響を及ぼしつつある。日本の薬事行政への信頼がなければ、せっかく日本で開発した医薬品も、海外で受け入れられるとは思えないし、日本の科学全般に対する信頼が損なわれる危険性もある。

再生医療に関わる一部の科学者や企業家、政府関係者だけでなく、広く、日本が世界に先駆けて始めた早期承認制度の功罪について議論すべきだ。