

戦略的創造研究推進事業（社会技術研究開発）

「科学技術イノベーション政策のための科学

研究開発プログラム」

「コストの観点からみた再生医療普及のための学際的リ
サーチ」

研究開発実施終了報告書

研究開発期間 平成 28 年 10 月～令和 2 年 3 月

八代 嘉美

(神奈川県立保健福祉大学 教授)

目次

0. 研究開発の概要.....	2
1. プロジェクトの達成目標.....	3
2. 研究開発の実施内容.....	3
2-1. 研究開発実施体制の構成図.....	3
2-2. 実施項目・3年間の研究開発の流れ.....	4
2-3. 実施内容.....	4
3. 研究開発結果・成果.....	5
3-1. プロジェクト全体としての成果.....	5
3-2. 実施項目ごとの結果・成果の詳細.....	14
3-3. 今後の成果の活用・展開に向けた状況.....	16
4. 研究開発の実施体制.....	18
4-1. 研究開発実施者.....	18
4-2. 研究開発の協力者・関与者.....	20
5. 研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など.....	22
5-1. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など.....	22
5-2. 論文発表.....	23
5-3. 口頭発表（国際学会発表及び主要な国内学会発表）.....	23
5-4. 新聞報道・投稿、受賞など.....	23
5-5. 特許出願.....	24
6. その他（任意）.....	24

0. 研究開発の概要

1. 対象とした政策や政策形成プロセス、およびその課題

再生医療の技術の萌芽期のうちからコスト面について綿密な検討を行い、広く国民に再生医療を持続的に提供するための保険制度のありかたや、産業としての裾野を広げ、社会全般に再生医療によるインパクトを拡大するための政策を模索することが大きな目的である。同時に、その質を高める研究に持続性を与えるため、再生医療の研究資金の規模や配分について検討するための基盤を構築することがもう一つの大きな目的である。そして、研究者や政策当事者の側が早期に実現化の際のコスト観を伝達することによって、社会の側の科学政策の意思決定への参加モチベーションの向上や、治療の折の選択肢の提供へと繋げることを目的とした。

2. 「科学技術イノベーション政策のための科学」としてのリサーチ・クエスチョン

再生医療が研究から臨床へと移行していく各段階には、コストに関連する要素がいくつも存在しており、その中には基礎研究（in vitro）でのエビデンスの確立や、前臨床試験による安全性有効性の確立など、避けることのできないコストもある。その一方で、産業化で考えられるコストについては生産のスケールや輸送、製品形態など、削減を検討できるコストもあるが、こうしたコストについてはとどのつまり、国が策定する規制に対応するために必要となるために発生するコストであるとも言える。

本プロジェクトでは、さまざまな診療領域の再生医療研究を対象として、現在想定されている開発コスト・製造コスト・臨床効果等の基本的情報を収集し、再生医療分野におけるイノベーションの振興策を国民・国家の視点から適切に評価する新たな枠組みの提案によって、医療保険財政の現状を踏まえた持続可能な研究開発振興と再生医療の普及に向けた情報基盤と評価モデルの構築し、再生・細胞治療の振興における「客観的根拠に基づく政策形成」に資することを目指した。

3. 創出した成果により、「誰に、何を」与えたのか

再生・細胞医療はこれまで治療法がなかった致死性の高い疾患や生活の質を著しく低下させる疾患に治療法を提供するが、高コストによる国の保険財政への圧迫から、公的保険制度からの除外も含めたさまざまな可能性が指摘されている。また、基礎研究によって得られたシーズを国民へ還元することのみならず、国際的競争力の強化などの観点から実用化加速が叫ばれているが、知財戦略の強化やベンチャー支援等が実効性を伴わない状況にある。本プロジェクトによって、今後の再生・細胞治療に関する産業振興、および普及のための政策立案者に対して、再生医療を普及させる際の資源や政策の効率化を図り、国際的に高い競争力をもつ再生・細胞治療製品を創出する基盤を提供したものと考えている。

4. 研究開発の達成状況と限界

本プロジェクトによって、シーズから製品・市販化に至るプロセスには多様なステイクホルダーが関与すること、またそのプロセスごとに、これまでの薬品とは異なる性状に基づく規制の不十分さ存在し、コストへと影響することを明らかにできた。本研究によって、再生医療の基礎研究から実用化に至る段階で、政策的に配慮すべき論点の抽出や、再生医療実現後の社会医療費のありかたについて、前もって検討に着手するエビデンスを提示できた。

しかし、再生医療等製品の由来となる原料細胞はさまざまであり、最終製品の剤形も一意に定まらない。また、対象となる疾患も整形外科領域から重篤ながんまで幅広い。また、上市製品の情報については産業上の機密情報も含まれるために、おのずから限界がある。そうした限界を認識しつつ、これまでのモダリティとは異なる総合的な問題点を理解し、議論するためのモデルを作出できたことには大きな意義があると考えている。

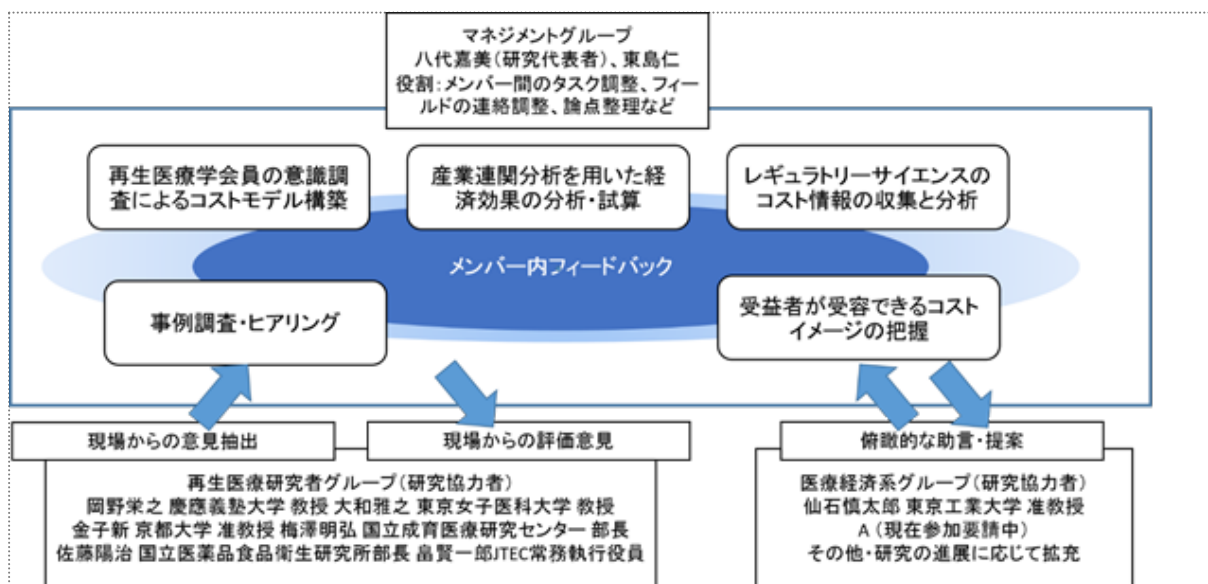
1. プロジェクトの達成目標

再生医療の技術の萌芽期のうちからコスト面について綿密な検討を行い、広く国民に再生医療を持続的に提供するための保険制度のありかたや、産業としての裾野を広げ、社会全般に再生医療によるインパクトを拡大するための政策を模索することが大きな目的である。同時に、その質を高める研究に持続性を与えるため、再生医療の研究資金の規模や配分について検討するための基盤を構築することがもう一つの大きな目的である。そして、研究者や政策当事者の側が早期に実現化の際のコスト観を伝達することによって、社会の側の科学政策の意思決定への参加モチベーションの向上や、治療の折の選択肢の提供へと繋げたいと考えている。

具体的には、既にいくつかの再生医療に関する臨床が実施、あるいは実施されつつあるという時宜をとらえ、再生医療のコストに関するエビデンスの創出を目的として、(1) 再生医療製品・技術等のコストに関する事例研究とステークホルダーに対するアンケート調査等の実施を通じ、研究開発と実用化に必要となるコスト情報の集積と評価手法の構築を行う。加えて、(2) 再生医療に関する研究振興の予算規模と配分のあり方、さらに社会的に許容しうる医療費の規模の2つのコストについての検証を行うことで、最終的には(3) 医療保険財政の現状を踏まえた持続可能な研究開発振興と再生医療の普及に向けた情報基盤と評価モデルの構築を目指した。

2. 研究開発の実施内容

2-1. 研究開発実施体制の構成図



〈研究開発実施体制〉

実施機関中に医療経済面での研究分担者が離脱する事態が生じ、大幅な遅延を生じた。その後早稲田大学・野口晴子教授からの助言・連携により、仮想的市場調査法の応用による薬価情報の収集・分析をすすめている。また、RISTEX 加納 PJ との連携により、細胞培養に関するシミュレーションの設定に関する協議を実施している。

2-2. 実施項目・3年間の研究開発の流れ

- 実施項目 1. 先行事例や今後実施される事例の調査・ヒアリング
 実施項目 2. 再生医療学会員に対する質問紙調査による再生医療コストモデルの構築
 実施項目 3. 受益者の観点から許容できるコストイメージの把握
 実施項目 4. 企業関係者を対象とした再生医療産業化に関するコストイメージの調査・分析
 実施項目 5. レギュラトリーサイエンスに関するコスト情報の収集と分析
 実施項目 6. 政策実装に向けたとりまとめの加速

実施項目	平成 28 年 度 (4 ヶ月)	平成 29 年度	平成 30 年度	平成 31 年度
① 先行事例の文献調査・ヒアリング	←			→
② 再生医療学会員の意識調査によるコストモデル構築		←		→
③ 受益者が受容できるコストのイメージの把握		←		→
④ 再生医療産業化に関するコストイメージの調査・分析		←		→
⑤ レギュラトリーサイエンスに関するコスト情報の収集と分析	←			→
⑥ 政策実装に向けたとりまとめ				↔

〈研究開発実施項目〉

2-3. 実施内容

2-3-1. 先行事例や今後実施される事例の調査・ヒアリング

再生医療として期待されるマテリアルには体性幹細胞、ES細胞、iPS細胞、そして高分子素材を用いたバイオマテリアルがあり、また対象とする疾患もさまざまなものがある。これらのマトリクスを一気に埋めることは不可能であるため、初年度は、すでに実施されている再生医療の臨床研究や、出口が近い研究課題を実施している研究者を対象としたインタビュー調査、および海外における状況についての情報収集・分析を実施する。本調査では、研究協力者からコストに関する具体的な数値の提供を受け、おおまかなモデル化を行って、対象としている疾患の現在の治療法と比較する方法論を検討する。この調査に関しては最終年度まで実施し、モデルの精緻化および情報のアップデートを継続する。

2-3-2. 再生医療学会員に対する質問紙調査による再生医療コストモデルの構築

インタビュー調査に基づいたモデルを用いて、再生医療学会員を対象とするインターネット質問紙調査を実施する。この調査では、インターネットが持つ双方向性を活かし、既存の治療のコストモデルと比較しながら研究者が対話的に入力をできるツールを作成する。アンケートの回答のしやすさ、また研究当事者からみた妥当性についての評価などについて研究協力者集団からのフィードバックを得ながら、回答率の高い調査法の開発を目指した。

2-3-3. 受益者の観点から許容できるコストイメージの把握

厚労省に再生医療提供計画が提出されている再生医療等行為に関する提供計画書の整理を行った。また、一般市民が受容できるコストのイメージについての調査のみならず、臨床応用を期待する領域、およびそれによって得られる治療効果などについての調査を行い、再生医療に関するイメージについても把握することを目指した。

2-3-4. 企業関係者を対象とした再生医療産業化に関するコストイメージの調査・分析

すでに上市されている再生医療等製品において、使用している機材や輸送方法等はあるようなものがあり、どの程度のコストがかかっているか等の情報を得ることを基盤とする。また、日本再生医療学会が実施している、法人会員を対象とした交流会の場において、臨床応用に向けた規制科学のコスト構造などの企業の参入障壁などについての意見の聞き取り調査、および再生医療学会とも協力関係にある、民間企業を主体とした団体である一般社団法人再生医療イノベーションフォーラムの会員企業に対しても、ヒアリングを行った。

2-3-5. レギュラトリーサイエンスに関するコスト情報の収集と分析

実効性を確保しながら、低コストでの再生医療を実施するためにはレギュラトリーサイエンスに関する内容の把握・分析は欠くことができない。また、ハーモナイズの観点からも、他国の状況についても同様に把握しておく必要があることから、レギュラトリーサイエンス研究について実績を持ち、国際的な人脈を持つ国立医薬品食品衛生研究所佐藤陽治部長の参画を仰ぎ、International Society for Cellular Therapy、World Stem Cell Summit 等のに参加し国際的な状況の把握に努めた。

2-3-6. 政策実装に向けたとりまとめの加速

2-3-1～2-3-5の一連の調査・分析を実施することで、再生医療を受ける場合の費用やその効果についてのイメージを収集し、再生医療に対して一般社会と研究当事者、また行政が想定している事象について、その萌芽期のうちにギャップを明らかにすることを目指す。得られた結果をエビデンスとしながら、広く国民に再生医療を提供するための再生医療産業のありかたはどのようなものかを検討し、再生医療を普及の障壁を軽減し、広く社会がその受益者となることのできる政策提言を目指す。

3. 研究開発結果・成果

3-1. プロジェクト全体としての成果

(1) 全体の総括

本プロジェクトによって実施した聞き取りや、先行文献の整理の結果、現在の再生医療を取り巻く生態系は、以下のような図として整理した。非常に複雑な状況ということができ、各省庁の支援策による近接した領域での支援、支援策の谷間となる領域も存在することを見出している（図1、図6）。

再生医療は新規性の高い医療領域であるため、既存のビジネス・エコシステムが存在しない領域であった。現状のエコシステムは2000年代初頭に再生医療の再生医療の実現化が注目され始めた頃からはじまった各種政策的支援によって、要素技術を起点として組み上げられたものである。日本の再生医療は諸外国よりも一歩踏み込んだ法整備のもと大きな資源投入がなされてきているが、それらの基盤は2010年代後半からの再生医療等製品の出現、また諸外国におけるCAR-T細胞のような細胞治療製品の前から

整備されてきたものである。

薬機法改正後の条件・期限付き承認の採用後5年で5つの製品が出るなど、上市スピードの向上という所期の目的はある程度達成されたと考えられる。しかし、内外での情勢によるスピード感を求める圧力によって、さまざまな問題もあらわになってきている。その一例は薬事規制の合目的な刈り込みや、必要な規制のための知見の蓄積や人材の育成などが十分でない状態にある。そのため、薬事承認プロセスや薬価算定においては既存のモダリティを範にとった体制にとどまらざるを得ず、「ナマモノ」である再生医療等製品にフィットしていないことが示された。

また、患者サイドからの支払い意思に関しては、現在の高額医療費制度で支払われる金額程度であれば妥当と考えられることが明らかになったが、現時点の薬価における薬価算定基準は企業にとっては収益性の低いものであり、今後のプロフェッショナルレビュー、すなわち医師サイドによる妥当性の検討が必要であり、より適切なシステムを検討していくことが必要と考えられた。

これらの状態を俯瞰すると、これまでの日本の再生医療については、再生医療推進法のもと、産学官がそれぞれの努力のもと、いわば一種の社会実験を行ってきたとみなすことも可能であろう。本研究プロジェクトの結果は、必然的にその社会実験の結果を解析するものということになる。

(2) 生産プロセスの分析

再生医療の産業化という観点では、薬機法をベースとして、細胞の供給を検討していたり、実施するには実際の上市経験者からは、「細胞の分化・維持に関する方法の規制対応」が大きな障壁となることが明らかとなった。

研究室レベル、臨床試験レベルのスマールスケールでの細胞調製が可能であっても、スケールアップが容易ではないことが挙げられた。培養においては、操作者による微細な動きが細胞に影響を与えている可能性はよく指摘されている。スマールスケールでは、その差異が吸収され、わずかな収率・機能の低下程度にとどまる場合もあるが、スケールアップを行うことにより、致命的な結果をもたらすこともありうる。

また、研究室段階ではごく少数の操作者が細胞の維持分化を行うが、製品段階ではさまざまなプロセスに多数の人間が関与することになるため、標準手順書を作成しその作業の文章化、規制当局の承認を受けることが必要となるが、前掲の微細な動きなどを抽出し、一般化するところに困難が伴う。その結果、文章化などに膨大な時間と予算が必要となり、事業化の頓挫につながる萌芽があることも確認することができた。

(3) コストと規制の関係

販売開始時の安全性確保について、細胞由来製品という性質から、ある程度の品質のばらつきがあることや、また過剰な安全性試験の要求などによるコストへの反映、また条件付き承認が増えていくことから、市販後調査にかかる費用についても今後大きくなることが予想される。しかし、再生・細胞治療製品という新たなモダリティの性状・特性を十分に理解し、規制へと落とし込むことができるレギュラトリーサイエンス領域については十分な研究費や人材教育体制が構築されているとは言い難い状況にあり、今後こうした方面の拡充が必要となることが明らかとなった。

再生医療等製品は、アンメット・メディカル・ニーズに対応する新しい治療法を提供するものであり、その薬価算定方法は一般的に用いられる「類似薬比較方式」ではなく、製薬企業が開示する条件を折り込んで積み上げる「原価積み上げ方式」が取られている。そのため、規制に対応するためのコストは人件費として反映されることになる。図2は原価積み上げの各項目と、それに紐づく指針・ガイドラインを一覧としてまとめたものである。

我々の聞き取り調査によって、製造原価のうち労務費、すなわち人権費が占める実際の割合は7割程度であり、人件費のうち4割が直接の生産に関わるもの、そして残りの4割が規制対応（品質管理、品質保証、バリューチェーン管理）に関わることがあきらかとなった。このほか、細胞の流通に関しては、細胞の形状や特性などがさまざまであるために、その製品特性にあった輸送方法、およびそのバリデーションについても必要となる。

また、国内外で開発が進められている再生医療等製品の対象疾患は多岐に渡る。期待される治療効果や患者へのQOLの向上は、対象疾患及びその疾患における標準治療法によっても異なっていること、また移植するための組織のもととなる細胞が自家、他家だけでなく体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞と多岐にわたり、その樹立・維持に関わる費用も一様ではない。そのため、再生医療研究を網羅しうる標準的なコストモデルの構築には、最低でも図のような2つのパターンを整理することが必要である（図3）

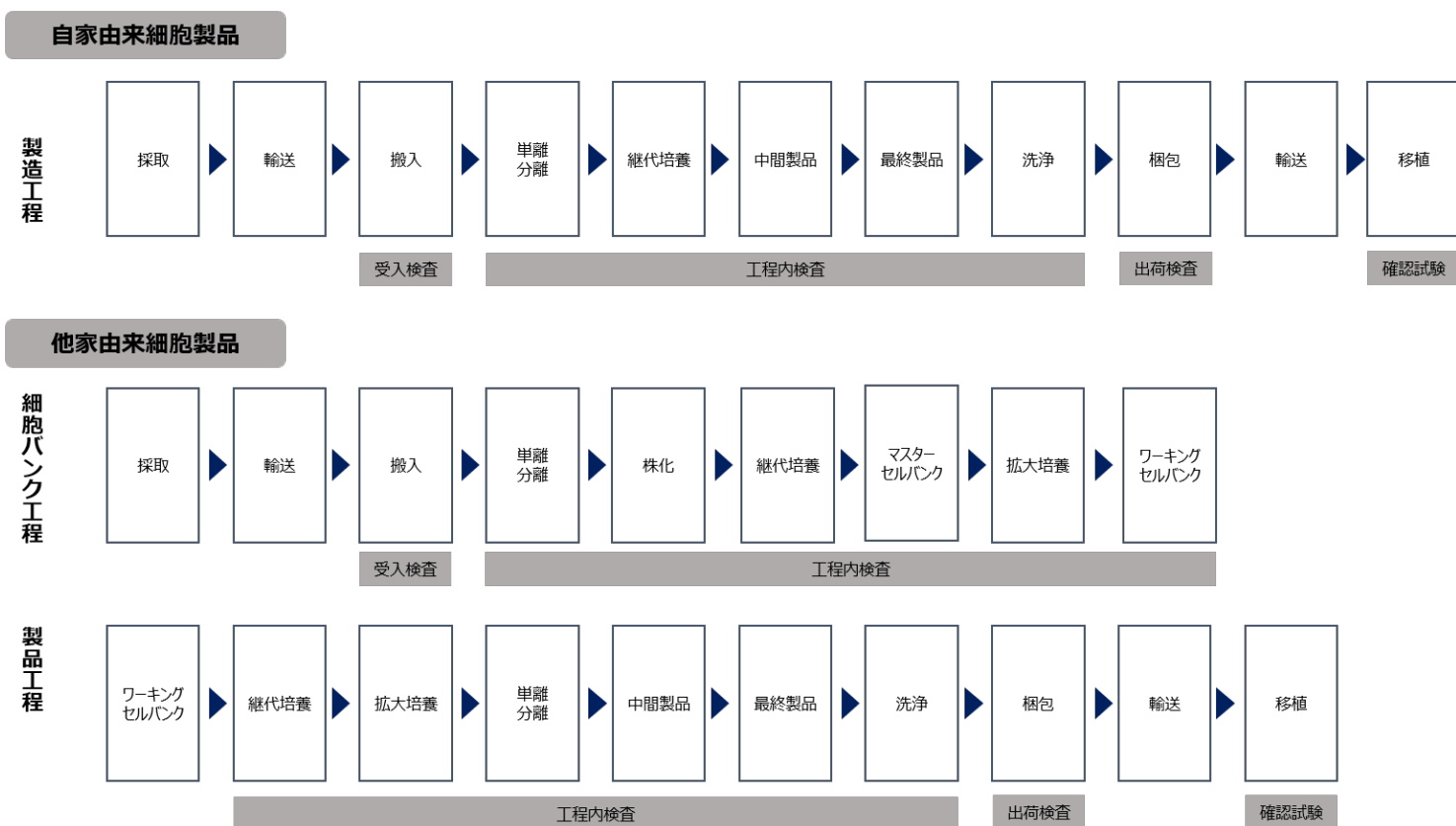


図 3 再生医療等製品の製造工程モデル

「自家由来細胞製品」と「他家由来細胞製品」の製造工程で最も異なる部分は、細胞バンクを構築するか、否かという点である。自家由来製品は患者由来の細胞を加工し、患者自身に投与するものであるため、大量に同一の製品を供給するものではない。現在の再生医療等製品は7製品のうち1つを除いてすべてこの方法で作られる。一方、他家由来細胞製品は、他者の細胞を原料とし最終製品を調整する。そのため、原料の均一性を担保する必要があり、これに対応するために「マスター」「ワーキング」と2段階の細胞バンクを構築する必要がある。

このときそれぞれのセルバンクに対して安全性試験を行うことが求められており、細

胞株の特性評価のための国際的なガイドラインとして ICH(Q5A,Q5B,Q5D)のほか、いわゆる局方による試験法が定められている。この中では(1)細胞株の起源とその生い立ち、(2)特性解析および細胞株の樹立、純度、遺伝的安全性を証明するための各種試験(3)細胞株のバンキングの手順が定められており、適正にコントロールされたセルバンクの開発と特性評価を通じて、外来の汚染物質によるコンタミネーションや細胞株の予想外の異常特性によって生じる製品品質や安全性への懸念に効果的に対処している。

こうした試験は医薬品の非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準である Good Laboratory Practice (GLP、グッド・ラボラトリー・プラクティス)に準拠しなければならないが、動物体内における一般毒性試験なども含まれるため、多額の検査費用が必要となる。一般に、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、最終製品それぞれの段階で安全を確保するための異なる安全性試験が必要と考えられているため、自家の場合と違い二回に渡る GLP 試験が必要となるために、規制対応の費用がかさむことになる。

これまで、再生医療等製品について、コスト削減については大量生産によるスケールメリットについて語られることが多かった。もちろん、大きな市場が見込めるものであればその議論は適切であるが、患者数が多くないものであれば、マスターセルバンクを使った製品生産システムはオーバースペックであり、かえって費用を圧迫することとなる。

実際に、医師主導治験によって製品開発を目指すフェイズの費用構造について示す(図4)。本データは医師自らが手順書の作成を行うなど、極めてコンパクトかつ効率的に計画された最小のモデルと考えられるもので、実際には1億円以上かかる場合も少なくない。こうした資金について、AMEDなどの研究費を獲得することができなければ研究者や研究機関の自己資金で賄うことを要求されることも少なくなく、産業化の妨げになる可能性も否定できない。

シーズに多額の投資を行っても、産業全体への還元が行われなければ、税収その他の形で国が回収することができない。また、日本においてはベンチャー企業に対する民間からの資金導入が困難であり、早期の Proof of Concept を支えるための継続的な制度設計も必要と考えられる。

すなわち、産業化を目指したスケールアップや細胞の調製にあたっては、その安全性や同等性をどのようにして評価するかが開発が重要であり、ロボット技術の投入やスケールアップ技術の開発事態も重要であるが、ごく早いうちから同等性を評価することも含め、規制に適合する生産プロセスのありかたについて、規制科学の知識を有する人材のコミットが有用とかがえられる。

(4) 薬価算定の現状と分析との照合

ここまで得られたデータから、現在の薬価算定の譲渡今日の正当性を分析するため、再生医療等製品のひとつであるキムリアの薬価について分析を行った。キムリアは患者自身の骨髄液中の T 細胞を取り出したのち、CD19 遺伝子の導入を行い体内に戻すもので、細胞表面に発現した CD19 が B 細胞性の腫瘍 (B-ALL と DLBCL) を認識して攻撃する単回投与のがん免疫細胞療薬である。すでにアメリカでは成功報酬型の製品として承認されており、47 万 5 千ドル (約 5200 万円) の薬価が認められている。

代表的な高額医療製品として世界中で話題となっており、イギリスでは NICE によって皆保険である NHS ではなく抗がん剤基金 (Cancer Drug Fund=CDF) を通しての使用を推奨されている。日本では 2019 年に薬事承認を受け、9 月から薬価収載がされており、3349 万円となっている。

原価積み上げ方式による算定にあたっては、労働動向調査などから得られる係数を用いて算定することが公開されているため、公表されている審査資料から提出されている製造総原価から研究費・販売費などを類推することはできる。

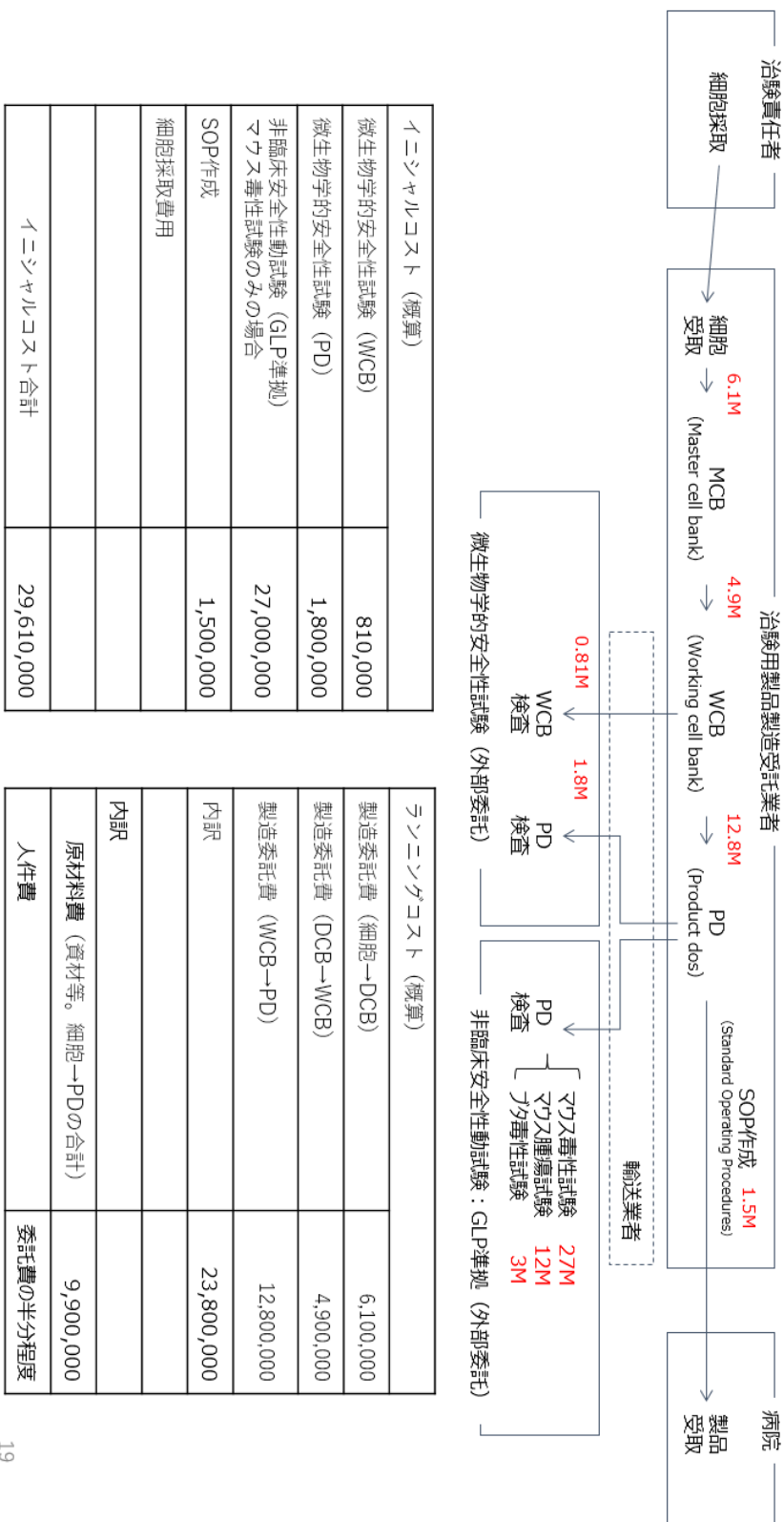


図 4 医師主導治験のフローと費用構造



キムリアを例に考えると

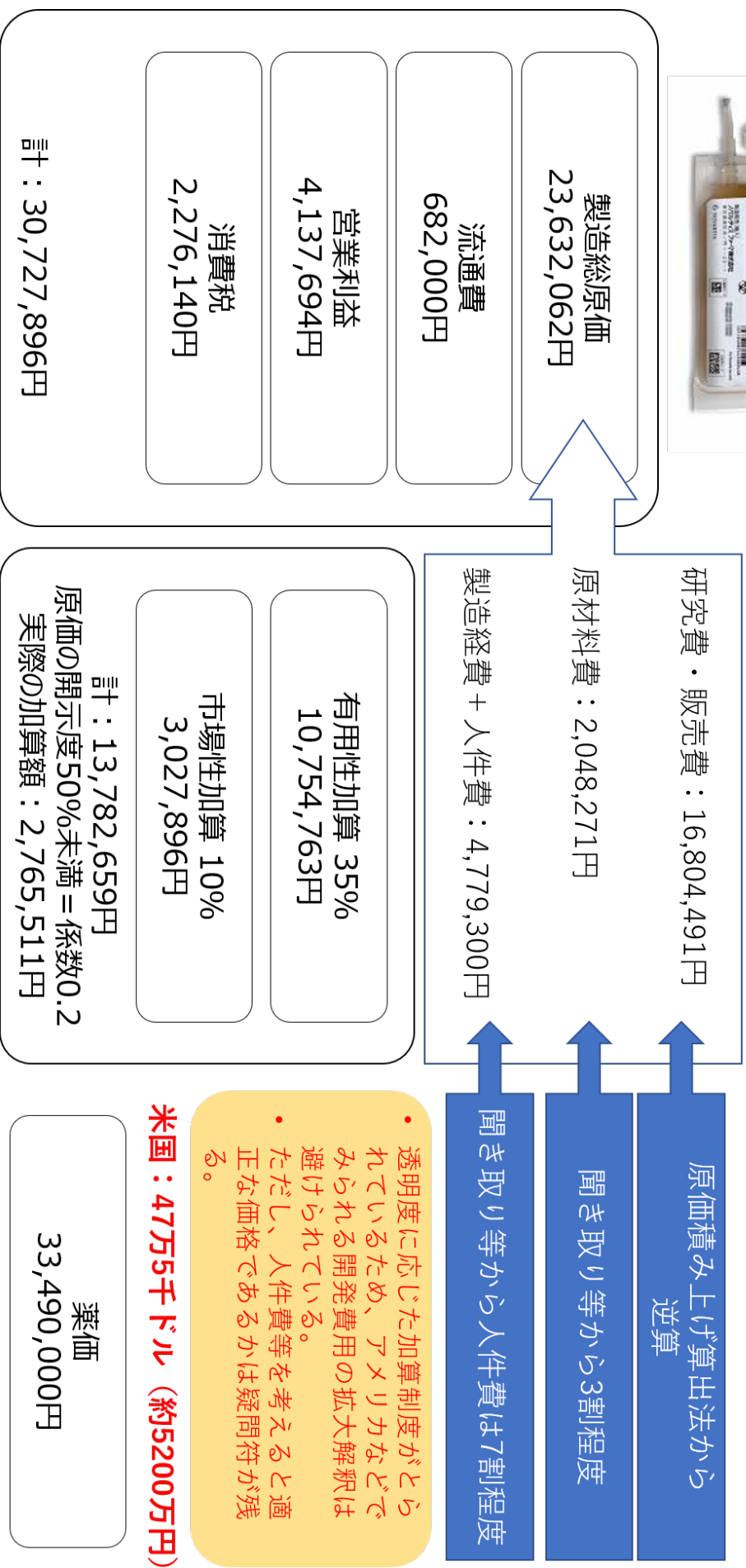


図 5 キムリアを例にした薬価算定シミュレーション

その結果、キムリアでは推定される研究費を含めた一般管理費はおよそ 1600 万円程度であり、残り 700 万円程度を原材料費・人件費などで配分することになる。我々の聞き取り調査では、原価のうちおよそ 6 割は人件費、3 割前後が原材料などの資材費であることを考えると、採算について疑問符がつくものとなる。

ただし、薬価算定にあたっては、企業の開示情報の透明度によって有用性加算に係数がかけられることとなっており、メーカーによる原価開示度が 50%以下というかなり低いものに押さえられたため、満額の 2 割である 276 万程度の加算に圧縮されている。

こうした点を考えると、日本の薬価算定は、研究開発費にシーズ買収の費用などを参入する諸外国と比べて極めて抑制的に算定されることがわかり、少なくとも野放図な支出にはつながっていないことが理解できる。

ただし、仮に透明度の高い製品の場合にこうした算定が必ずしも適切かどうかは疑問の余地がある。現時点の薬価における薬価算定基準は企業にとっては収益性の低いものであり、企業の開発モチベーションを喪失させ、患者の治療機会の損失にも繋がりがねない危険性があることが理解される。



図 6 解決すべき再生医療のエコシステム上の問題

【本研究での成果の報告について】

本研究の成果は、すでに産学官の担当者に向けて口頭発表の形でいくつかの提言を行っている。主なものは以下の通り。

1. 八代嘉美、機械振興協会経済研究所 医療政策研究会、(2019年7月18日、機会振興会館)、対象：医療経済研究者
2. 八代嘉美、再生医療を推進する議員の会「社会実装を推進する勉強会」(2019年8月1日衆議院第二議員会館地下1階会議室)、対象：超党派の衆議院・参議院議員、関係省庁の担

当者

3. 八代嘉美、ヒューマンサイエンス振興財団 創薬技術調査版・国内技術ワーキンググループ 勉強会（2019年9月5日、ヒューマンサイエンス振興財団）、対象：製薬企業、関係省庁
4. 八代嘉美、第5回再生医療産学連携バリューチェーンセミナー（2019年9月24日） 対象：日本再生医療学会会員、再生医療イノベーションフォーラム会員、再生医療産業関係者
5. 原泰史、第4回再生医療産学官連携シンポジウム（2019年10月23日、日本橋三井ホール） 対象：一般社団法人日本再生医療学会（JSRM）、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン（LINK-J）会員、官公庁関係者、企業関係者

3-2. 実施項目ごとの結果・成果の詳細

3-3-1. 先行事例や今後実施される事例の調査・ヒアリング

・研究者、開発当事者からのヒアリング

再生医療研究やそのトランスレーショナルの実態を理解し、把握するために聞き取り調査を実施した。聞き取り調査では、治療法の科学的なエビデンスの聞き取りのほか、細胞調整施設の有無、関与する研究者の数など、基本的な事項の確認のほか、目標としているトラック（再生医療等安全確保法をベースとする臨床試験、もしくは薬機法をベースとする治験）や、臨床研究での例数の目標についての聞き取りを実施した。また、すでに上市の経験のある企業関係者には、これに加えて生産工場の整備など初期投資に必要なだった金額や、現在の薬事承認に関する問題点などの聞き取りを行った。また、医療経済に関する専門家を訪問し、現在日本における再生医療に関するコストイメージについて、医療経済的な観点からの現状を確認した。聞き取りを実施したのは以下の通り。

畠 賢一郎 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務執行役員

紀ノ岡 正博 大阪大学大学院工学研究科 生物プロセスシステム工学研究室 教授

仙石 慎太郎 東京工業大学 環境・社会理工学院 准教授

金子 新 京都大学 iPS 細胞研究所 教授（T リンパ球をもちいたがん治療）

高橋 淳 京都大学 iPS 細胞研究所 教授（iPS 細胞由来ドパミン産生細胞によるパーキンソン病治療）

岩田 隆紀 東京医科歯科大学 教授（細胞シートによる歯周病治療）

山原研一 兵庫医科大学 准教授（間葉系幹細胞（羊膜由来））

澤 芳樹 大阪大学 心臓血管外科 教授

・コストを削減するための研究プログラムの実施状況視察の実施

アカデミアサイドから、再生医療製品、及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する製造システムの研究を行っている大阪大学・紀ノ岡研究室の視察を実施した。紀ノ岡研究室では、疾患や適用する術式に対応した再生医療製品、及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる、拡大培養、分化誘導（培養）、加工、評価、保存、品質管理等の各プロセスの開発を行っている。後述する点にも大きく関係する各プロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術として、個別要素技術の自動化装置、大量培養のための培養槽を開発し、これらを最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築し、実際の製造による評価を実施していた。この視察では、自動培養装置のロボットアームの点検・Optimize を実施しているところであり、ロボットアーム動作の一定性の確保のために光センサやモーメントセンサーを用いた細心の確認を行っていることや、培養ユニットの遊休時間削減によるコスト削減のために、分化組織ごとのユニットをつくり、その換装時にも清潔が維持できるよう、洗浄の様子などを視察した（写

真)。



3-3-2. 再生医療学会員に対する質問紙調査による再生医療コストモデルの構築

インタビュー調査に基づいたモデルを用いて、再生医療学会会員を対象とするインターネット質問紙調査を実施する。この調査では、インターネットが持つ双方向性を活かし、既存の治療のコストモデルと比較しながら研究者が対話的に入力ができるツールを作成する。アンケートの回答のしやすさ、また研究当事者からみた妥当性についての評価などについて研究協力者集団からのフィードバックを得ながら、回答率の高い調査法の開発を目指した。

しかし、当該項目においては当初計画の開発担当者が体調を崩してしまったために開発が困難となり、長きに渡って中断状態にあった。しかし、本項目については一橋大学・原泰史氏の協力により、現在システムの検討中である。また、モデルに用いるデータに関しては大阪大学、慶應義塾大学の協力を得られる予定である。

3-3-3. 受益者の観点から許容できるコストイメージの把握

厚労省に再生医療提供計画が提出されている再生医療等行為に関する提供計画書の整理を行った。また、一般市民が受容できるコストのイメージについての調査のみならず、臨床応用を期待する領域、およびそれによって得られる治療効果などについての調査を行い、再生医療に関するイメージについても把握することを目指した。

3-3-4. 企業関係者を対象とした再生医療産業化に関するコストイメージの調査・分析

すでに上市されている再生医療等製品において、使用している機材や輸送方法等はどうなものがあり、どの程度のコストがかかっているか等の情報を得ることを基盤とする。また、日本再生医療学会が実施している、法人会員を対象とした交流会の場において、臨床応用に向けた規制科学のコスト構造などの企業の参入障壁などについての意見の聞き取り調査、および再生医療学会とも協力関係にある、民間企業を主体とした団体である一般社団法人再生医療イノベーションフォーラムの会員企業に対しても、ヒアリングを行った。

黒田 亨 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 執行役員・信頼性保証部長
鮫島 正 テルモ株式会社 執行役員 心臓血管カンパニーハートシート事業室長

3-3-5. レギュラトリーサイエンスに関するコスト情報の収集と分析

実効性を確保しながら、低コストでの再生医療を実施するためにはレギュラトリーサイエンスに関する内容の把握・分析は欠くことができない。また、ハーモナイズの観点からも、他国の状況についても同様に把握しておく必要があることから、レギュラトリーサイエンス研究について実績を持ち、国際的な人脈を持つ国立医薬品食品衛生研究所佐藤陽治部長の参画を仰ぎ、International Society for Cellular Therapy、World Stem Cell Summit 等のに参加し国際的な状況の把握に努めた。

移植細胞の安全性確保のための科学や技術の標準化、すなわちレギュラトリーサイエンスの研究当事者に対するヒアリングと同時に、臨床研究の経験者、上市経験者からのヒアリングを行い、海外におけるコストに関するアプローチの情報収集のため、米国・マイアミで開催されたWorld Stem Cell Summitに参加した。また、海外の再生医療関連コンソーシアム（英国 Cell and Gene Therapy Catapult、米国 Alliance for Regenerative Medicine、加国 Centre for Commercialization of Regenerative Medicine）より演者を招聘し、日本再生医療学会年会（横浜）にてシンポジウムを開催した。招聘した演者は以下の通り。

Alliance for Regenerative Medicine (ARM), USA Dr. Robert Preti

Centre for Commercialization of Regenerative Medicine (CCRM), CANADA Dr. Mitchel Sivilotti

Cell and Gene Therapy Catapult (CGT Catapult), UK Dr. Hidetoshi Hoshiya

3-3-6. 政策実装に向けたとりまとめの加速

2-3-1~2-3-5の一連の調査・分析を実施することで、再生医療を受ける場合の費用やその効果についてのイメージを収集し、再生医療に対して一般社会と研究当事者、また行政が想定している事象について、その萌芽期のうちにギャップを明らかにすることを目指す。得られた結果をエビデンスとしながら、広く国民に再生医療を提供するための再生医療産業のありかたはどのようなものかを検討し、再生医療を普及の障壁を軽減し、広く社会がその受益者となることのできる政策提言を目指す。

3-3. 今後の成果の活用・展開に向けた状況

本研究によって、原材料費の調達や製造工程といった直接的な製品製造費のほか、承認プロセスで求められる規制対応によって人件費が押し上げられ、高コスト構造となることを見出している。その一方、前掲のような承認プロセスや規制と結びつく構造的に起因するため、企業努力のみでコストを削減するには限界があると同時に、旧来のモダリティの延長線上の薬価が算定プロセスのために収益率は低く抑えられ、高額化する研究開発費の回収も困難であり、革新的な再生医療等製品を開発するモチベーションを削ぐ可能性がある。

また、シーズから製品・市販化に至るプロセスには多様なステイクホルダーが関与すること、またそのプロセスごとに、これまでの薬品とは異なる性状に基づく規制の不十分さ存在し、コストへと影響することを見出していた。しかし、各プロセスにおいて、その生態系の維持のために、最適化されているとは言えない状況にある。例えばシーズの科学的根拠に基づく規制の設定を行える人材育成や、原材料となる細胞の供給体制のありかたなどである。

再生医療は従来の医薬品と異なり、細胞という必ずしも均一ではない生体の集団を用いるために、同一の製造プロセスによって産生されても、化学物質のような完全に均一な品質で、大量の

製品を製造することは困難である。にもかかわらず、従来の医薬品のような高度な均質性が要求されるとすれば、工業的に大量生産する装置の開発は難しくなり、理化学機器レベルの機器を用いてヒトの手による少量生産が必要となる。

加えて、均質性を追求することにより、十分な治療効果をもっているにもかかわらず製品として不適とされる製品が大量に生み出される可能性もはらむこととなり、歩留まり率の大幅な低下がもたらされる。そもそも、細胞採取、細胞輸送、加工培養などのバリューチェーンを構築する必要がある上、その質をこれまでのモダリティと同様の手法による規制を適用し管理することを要求するためには、それを支える人材や、規制の構築のための研究政策が、十分ではないと言える。

こうした問題を解決するためには、再生医療産業については、これまで各省庁を含め、実装化に向けた様々な研究開発・教育・産業振興がはかられてきたが、逆に各省庁のデマケーションに根ざす旧来の枠組みが温存されている面が明らかとなった。図に示したような課題の解決により、再生・細胞医療製品を安定的・永続的に供給するために、再生・細胞治療の性質にフィットした生態系を政策的に整備することが必要である。たとえば、再生医療によって得られる治療効果がどの程度の社会的価値を生むか、すなわち疾患の治療に費やされる費用（Cost of Illness : COI）を削減することで、どの程度の社会的な経済的負荷の軽減を生み出しうるかについての検討を行うことで、これまでの薬価算定とは異なる軸線をつくることも必要と考えられる。

新しいモダリティの社会実装に向けて、単純なコスト削減主義ではなく、社会価値の観点から、再生医療等製品の特性に合致する薬価算定のありかたを提言するとともに、患者、製造者、流通事業者、規制当局といった多種多様ステイクホルダー間でのコーディネーションの方向性に関する政策を展開していく必要がある。

現在の薬価算定では社会コストの削減といった俯瞰的な価値については考慮されることはないが、再生医療をはじめとする新しいモダリティでは社会的価値も含めた薬価のあり方の必要性について提示できるもの考えている。再生医療当製品に関する特性についての理解と、医療経済的手法による外挿を糾合することで、再生医療研究振興政策に「科学的根拠に基づく政策」という視点を導入することができ、アカデミア・企業の研究モチベーションを低下させることなく、合理的なビジネス・エコシステムの構築が可能となり、またアンメット・メディカル・ニーズにより早く治療法を届けることができるものと考えられる。

4. 研究開発の実施体制

4-1. 研究開発実施者

(1) 先行事例の文献調査・ヒアリンググループ（リーダー氏名：八代嘉美）

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
八代 嘉美	ヤシロ ヨ シミ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベーション研究科	教授
東島 仁	ヒガシジマ ジン	山口大学	国際総合科学部	講師
標葉 隆馬	シネハ リ ユウマ	成城大学	文学部	准教授
岡田 潔	オカダ キ ヨシ	大阪大学	医学部	講師
児玉 聡	コダマ サ トシ	京都大学	文学部	准教授

(2) 再生医療学会員の意識調査によるコストモデル構築グループ（リーダー氏名：八代嘉美）

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
八代 嘉美	ヤシロ ヨ シミ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベーション研究科	教授
東島 仁	ヒガシジマ ジン	山口大学	国際総合科学部	講師
標葉 隆馬	シネハ リ ユウマ	成城大学	文学部	准教授
岡田 潔	オカダ キ ヨシ	大阪大学	医学部	講師
児玉 聡	コダマ サ トシ	京都大学	文学部	准教授

(3) 受益者が受容できるコストのイメージの把握グループ（リーダー氏名：八代嘉美）

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
八代 嘉美	ヤシロ ヨ シミ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベーション研究科	教授

東島 仁	ヒガシジマ ジン	山口大学	国際総合科学部	講師
標葉 隆馬	シネハ リ ユウマ	成城大学	文学部	准教授
岡田 潔	オカダ キ ヨシ	大阪大学	医学部	講師
児玉 聡	コダマ サ トシ	京都大学	文学部	准教授

(4) 再生医療産業化に関するコストイメージの調査・分析グループ（リーダー氏名：八代嘉美）

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
八代 嘉美	ヤシロ ヨ シミ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベーション 研究科	教授
東島 仁	ヒガシジマ ジン	山口大学	国際総合科学部	講師
標葉 隆馬	シネハ リ ユウマ	成城大学	文学部	准教授
岡田 潔	オカダ キ ヨシ	大阪大学	医学部	講師
児玉 聡	コダマ サ トシ	京都大学	文学部	准教授
八田 太一	ハッタ タ イチ	京都大学	i P S細胞研究 所	助教

(5) レギュラトリーサイエンスに関するコスト情報の収集と分析グループ（リーダー氏名：八代嘉美）

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
八代 嘉美	ヤシロ ヨ シミ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベーション 研究科	教授
東島 仁	ヒガシジマ ジン	山口大学	国際総合科学部	講師
標葉 隆馬	シネハ リ ユウマ	成城大学	文学部	准教授
岡田 潔	オカダ キ ヨシ	大阪大学	医学部	講師
児玉 聡	コダマ サ トシ	京都大学	文学部	准教授
佐藤 陽治	サトウ ヨウ ジ	国立医薬品食品 衛生研究所	再生・細胞医療 製品部	部長

伊藤 紗也佳	イトウ サ ヤカ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベー ションスクール	研究員
--------	-------------	-----------------	--------------------	-----

(5) 政策実装に向けたとりまとめの加速グループ（リーダー氏名：八代嘉美）

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
八代 嘉美	ヤシロ ヨ シミ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベー ション研究科	教授
東島 仁	ヒガシジマ ジン	山口大学	国際総合科学部	講師
標葉 隆馬	シネハ リ ユウマ	成城大学	文学部	准教授
岡田 潔	オカダ キ ヨシ	大阪大学	医学部	講師
児玉 聡	コダマ サ トシ	京都大学	文学部	准教授
原 泰史	ハラ ヤス シ	一橋大学	経済学研究科	特任講師
伊藤 紗也佳	イトウ サ ヤカ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベー ションスクール	研究員

4-2. 研究開発の協力者・関与者

氏名	フリガナ	所属	役職	協力内容
岡野 栄之	オカノ ヒデ ユキ	慶應義塾大 学医学部	教授	データ提供、全般への助言
大和 雅之	ヤマト マサ ユキ	東京女子医 科大学先端 生命医科学 研究所	教授	データ提供、全般への助言
高橋 政代	タカハシ マ サヨ	理化学研究 所多細胞シ ステム形成 研究センタ ー	プロジェク トリーダー	データ提供、全般への助言
金子 新	カネコ シン	京都大学 iPS 細胞研究所	准教授	データ提供、全般への助言
梅澤 明弘	ウメザワ ア キヒロ	国立成育医 療研究セン ター再生医 療センター	センター長	データ提供、全般への助言

畠 賢一郎	ハタ ケンイ チロウ	株式会社ジ ヤパン・テ イッシュ エンジニア リング	取締役常務 執行役員	データ提供、全般への助言
仙石 慎太郎	センゴク シ ンタロウ	東京工業大 学環境・社 会理工学院	准教授	データ提供、イノベーション政 策関連の助言
紀ノ岡 正博	キノオカ マサ ヒロ	大阪大学大 学院工学研 究科		データ提供、医療財政政策関連 の助言
一般社団法人 日本再生医療 学会	イッパンシャ ダンホウジン ニホンサイセ イイリョウガ ツカイ			アンケート協力、ホームページ 設置協力
野口 晴子	ノグチ ハルコ	早稲田大学	教授	医療経済的分析・情報収集に関 する助言
山原 研一	ヤマハラ ケン イチ	慶應義塾大 学医学部	教授	データ提供、全般への助言
岩田 隆紀	イワタ タカノ リ	東京医科歯科 大学	教授	データ提供、全般への助言

5. 研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など

5-1. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など

5-1-1. 情報発信・アウトリーチを目的として主催したイベント（シンポジウムなど）

年月日	名称	場所	概要・反響など	参加人数
2017/3/30	【今、なぜ責任ある研究・イノベーションが必要か？】	山口大学吉田キャンパス	日本学術振興会課題設定による先導的人文・社会科学研究推進事業「責任ある研究・イノベーションのための組織と社会」と連携し、RRIの観点から再生医療のコスト研究について闘技を行った。	50人

5-1-2. 研究開発の一環として実施したイベント（ワークショップなど）

年月日	名称	場所	概要・反響など	参加人数
2018/3/21	Toward Social Implementation of Regenerative Medicine: Activities of Supporting Organizations	パシフィコ横浜	各国における再生・細胞医療製品の実用化にむけた pre-competitive platform のありかたと、コスト削減などに向けた努力について。	約 250 人
2019 年 3 月（中止）	WRC 再生医療国際シンポジウム（仮） （慶應義塾大学殿町キャンパスとの共催）	川崎市（予定）	再生・細胞治療製品の薬事承認の新たなあり方の検討に資するワークショップ・講演	

5-1-3. 書籍、DVD など論文以外に発行したもの

なし

5-1-4. ウェブメディア開設・運営

5-1-5. 学会以外（5-3. 参照）のシンポジウムなどでの招へい講演 など

- (1) 八代嘉美（京都大学 iPS 細胞研究所）「社会と協調する再生医療を考える」エーザイ株式会社、つくば研究所、2017 年 12 月 13 日

- (2) 八代嘉美、機械振興協会経済研究所 医療政策研究会、(2019年7月18日、機会振興会館)、対象：医療経済研究者
- (3) 八代嘉美、再生医療を推進する議員の会「社会実装を推進する勉強会」(2019年8月1日衆議院第二議員会館地下1階会議室)、対象：超党派の衆議院・参議院議員、関係省庁の担当者
- (4) 八代嘉美、ヒューマンサイエンス振興財団 創薬技術調査版・国内技術ワーキンググループ勉強会(2019年9月5日、ヒューマンサイエンス振興財団)、対象：製薬企業、関係省庁
- (5) 八代嘉美、第5回再生医療産学連携バリューチェーンセミナー(2019年9月24日) 対象：日本再生医療学会会員、再生医療イノベーションフォーラム会員、再生医療産業関係者
- (6) 原泰史、第4回再生医療産学官連携シンポジウム(2019年10月23日、日本橋三井ホール) 対象：一般社団法人日本再生医療学会(JSRM)、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)、一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン(LINK-J)会員、官公庁関係者、企業関係者

5-2. 論文発表

5-2-1. 査読付き (1件)

(1) Tenneille E Ludwig, Angela Kujak, Antonio Rauti, Steven Andrzejewski, Susan Langbehn, James Mayfield, Jacqueline Fuller, Yoshimi Yashiro, Yasushi Hara, Anita Bhattacharyya, “20 Years of Human Pluripotent Stem Cell Research: It All Started with Five Lines.” *Cell Stem Cell* 23 (5), 644-648 2018.

5-2-2. 査読なし (1件)

(1) 八代 嘉美 (2018年)「QALY」*再生医療* 17(1) 70-71

5-3. 口頭発表 (国際学会発表及び主要な国内学会発表)

5-3-1. 招待講演 (国内会議 0件、国際会議 2件)

(1) Yoshimi Yashiro, “Pricing, Reimbursement and Market Access in Japan.” International Society for Cell and Gene Therapy annual meeting 2019, Melbourne, Australia. 2019年5月31日

(2) Yoshimi Yashiro, “Reimbursement of Regenerative and Cell therapy in Japan.” Chinese Society of Stem Cell Research annual meeting, Tianjin, China. 2019年9月21日

5-3-2. 口頭発表 (国内会議 0件、国際会議 0件)

5-3-3. ポスター発表 (国内会議 0件、国際会議 0件)

5-4. 新聞報道・投稿、受賞など

なし

5-4-1. 新聞報道・投稿

(1) 八代嘉美、2017年、高いといわれる再生医療、いくらかかる？（読売新聞 2017年2月8日夕刊）

(2)

5-4-2. 受賞

なし

5-4-3. その他

なし

5-5. 特許出願

5-5-1. 国内出願（__0件）

5-5-2. 海外出願（__0件）

6. その他（任意）