

# 資料 1

「第 7 回 再生医療における制度的枠組みに関する検討会」における主な議論のまとめ

平成 22 年 6 月 24 日

医薬食品局審査管理課

## 1. 第 7 回検討会での宿題事項

- ・ EMA における先端医療医薬品等に対する相談料割引の財源について
- ・ 確認申請で行われている確認内容について

## 2. 有効性・安全性の評価等のあり方について

- ・ 再生・細胞医療製品についても、行政機関が品質、安全性、有効性を審査した上で、個別に承認し、市販後の安全対策を行うべき。

## 3. 質の高い製品を迅速に開発する方策について

### ① 開発段階での相談制度

- ・ 欧米では、研究者やベンチャー企業に対し、規制当局の相談が無料又は割引で行われている。日本においても研究者、ベンチャー企業が利用しやすいような相談事業の検討が必要。
- ・ 開発初期の段階で開発者と審査側が議論することは重要。

### ② リスクベネフィットの考え方について

- ・ 再生・細胞医療製品のターゲットはオーファンのものが多いため、品質や安全性が担保できるのであれば、市販後の調査や臨床試験を重視する考え方もあるのではないか。
- ・ 患者に対するベネフィットをどう評価するか、リスクとベネフィットのバランスをどう評価していくか、その制度をどう担保していくかが、再生・細胞医療製品においては求められる。
- ・ 重篤な疾患患者に対してどのような医療を行うか、という医療行為の中であり得る議論と、製品を市場に上市して良いかという議論は区別して行うべき。

### ③ 確認申請について

- ・ 日本独自の制度。開発初期の段階で開発者と審査側が議論することは重要であるが、時間がかかりすぎ、その後の開発に内容が活かされない等の問題がある。

### ④ 臨床研究・治験について

- ・ 欧米では医療機関が行う臨床研究も GCP などで規制されている。それは医療機関側のシステムが整備され、マンパワーや研究費が確保されているからではないか。
- ・ 欧米でも再生・細胞医療の治験は多くない。ベンチャー企業などが大々的に行って

いるものもあるが、研究者が行うものは多くない。日本で臨床研究が行いやすいことについて、評価されることもある。

- ・ 欧米の制度をそのまま導入するのではなく、臨床研究・治験の枠組み等、医療機関や企業の実態を踏まえて、日本にあった制度を考えるべき。

⑤ 審査員の人材育成について

- ・ 人員の確保だけでなく、人材育成が重要。その中で、ベンチャー企業を含む企業等の開発現場のノウハウを理解していくことが重要。

⑥ その他

- ・ 現行の規制制度をそのまま当てはめるのではなく、規制制度が合わなければ制度の見直しなどを検討していくべき。

# EMAの相談料割引とその財源について (EMA予算)

	2010予算案		2009予算		2008予算	
	(万ユーロ)	%	(万ユーロ)	%	(万ユーロ)	%
ユーザーフィー	15,278	77.09	14,097	72.52	13,218	70.16
EU一般拠出金	3,261	16.46	3,639	18.72	3,441	18.26
内) 中小企業対策拠出金	573	2.89	459	2.36		
内) ATMP対策拠出金	192	0.97	298	1.53		
その他	1,280	6.45	1,703	8.76	2,180	11.58
総額	19,819	100	19,439	100	18,839	100

(約240億円)

- 先端医療医薬品(ATMP)の相談料については、65%割引。中小企業に対しては90%割引。
- 2010年予算案では、3,261万ユーロ(約40億円)がEUからの一般拠出金。
- 3,261万ユーロのうち、573万ユーロ(約6.8億円)が中小企業対策の拠出金、192万ユーロ(約2.3億円)が先端医療医薬品対策の拠出金。
- これらの拠出金が相談料の減免に使用されている。

(1ユーロ=120円で計算)

## プロベンジ (Provenge、Dendreon社) について

プロベンジは、米国において承認申請された、自家細胞を用いる前立腺がんを目的とした細胞免疫治療製品。

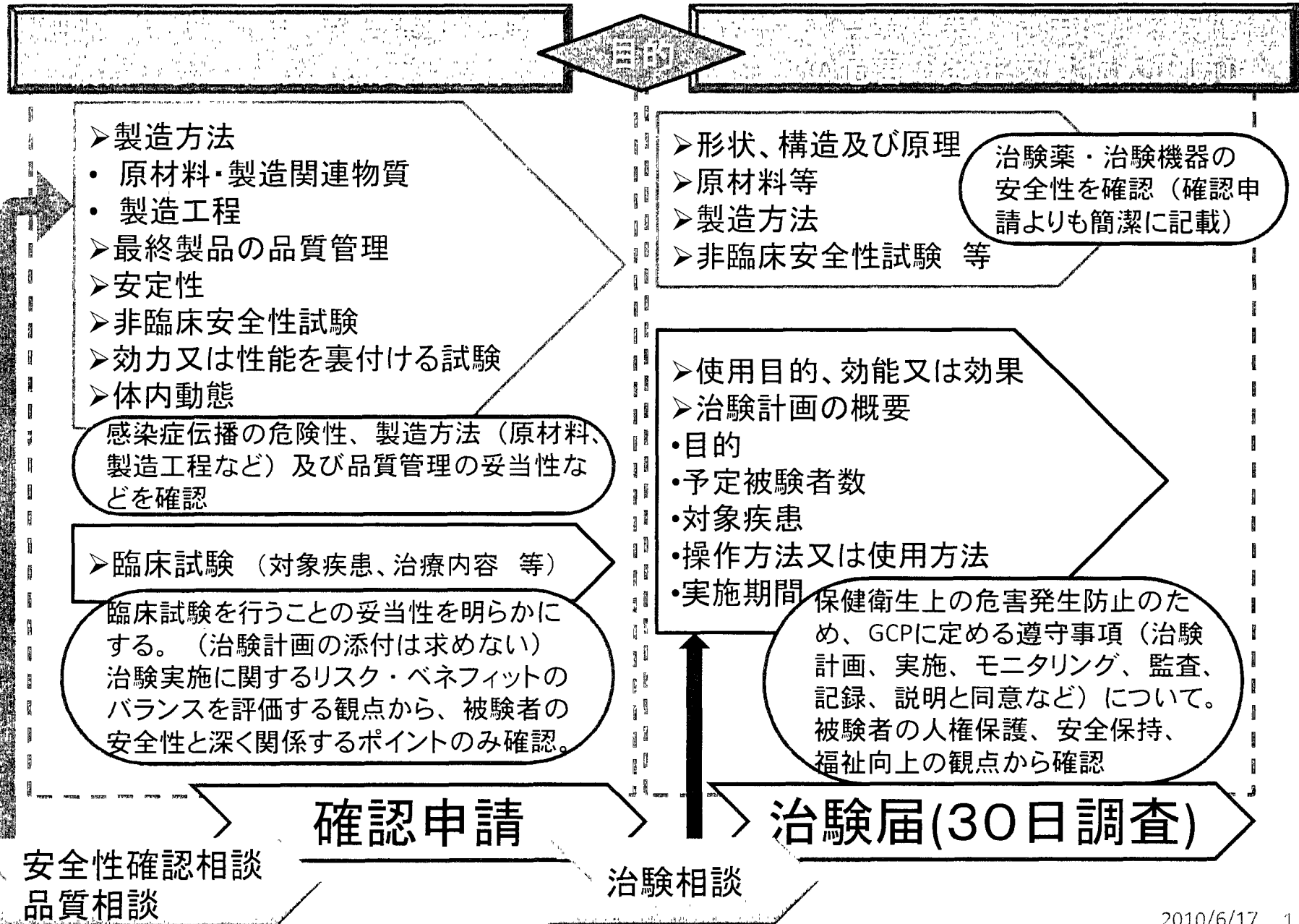
— 2006年にFDAへ申請

— 2007年3月に諮問委員会(Advisory Committee)で審議。相応の有効性は示されているものの、現在のデータは決定的な有効性は確立していないとされた。

— 2007年5月にFDAより、進行中の第3相試験の生存についての肯定的な中間解析又は最終解析が必要とされた。

— 2010年4月末、約500例の患者を対象としたプラセボ(未処理の自家末梢血単核細胞)との二重盲検、無作為化比較試験において、生存期間の延長が認められた(25.8ヶ月 vs 21.7ヶ月)ことなどから、FDAが生物製剤として承認。市販後に脳血管系の安全性について確認する調査が課される。

・効能: 無症状(asymptomatic)あるいはほぼ無症状(minimally symptomatic)、かつホルモン不応性の転移性前立腺がん



## 米国のHDE制度について

## 1. 制度の概要

HDE は一般の承認申請 (PMA) と類似であるが、有効性の要件が免除される点、使用医療機関において使用前に IRB の承認等が必要となる点が異なる。

HDE の承認申請前に FDA から HUD の指定を受け、IDE 下での臨床試験 (治験) を実施する必要がある。

## 2. HUD (Humanitarian Use Device、人道機器)

対象患者が年間 4 千人以下の診断又は治療機器

HUD の指定申請 (対象疾患・状態、機器の概要等を提出) を行うと、FDA のオーファン製品開発部 (Office of Orphan Products Development) は、45 日以内に HUD に指定するか判断。ペンディングの場合は、資料提出後再度 45 日以内に判断する。

指定を受けた機器については、オーファン製品開発部が HDE 取得を支援する。

2009 会計年度の申請件数は 21 件でそのうち HUD に指定されたものは 10 件。

## 3. HDE (Humanitarian Device Exemption、人道機器適用免除)

## (1) 承認申請

HDE は、承認に当たって、安全性の証明は必要であるが、有効性部分は「予想される便益 (Probable Benefit)」の説明で代えることができ、有効性を科学的に証明した臨床試験の結果は必要とされない。申請後 75 日以内に承認又は拒否が通知されるが、申請が不備で、追加情報が必要な場合、追加情報受領後、審査期間が 75 日間再設定される。

HDE の承認申請の様式及び内容は、一般の承認申請 (PMA) と類似。申請料は無料。

FDA は、審査において、臨床試験結果等をもとに、以下の点を確認する。

- ・ 該当機器が不合理な又は重大な疾病、危害を与えない
- ・ 既存の治療法又は既存の機器のリスクベネフィットを考慮しても該当機器の使用からの危害疾患のリスクにベネフィットが勝ると判断できる十分な情報がある
- ・ 同等の機器 (①適用と技術特性、②機器で診断治療される患者集団、③機器が対象患者集団のニーズに合致するか) がない
- ・ 別の方法では市場に導入できない

制度が導入された 1996 年以降現在までに 50 製品が承認されている。そのうち日本でも承認されている製品 (類似の製品を含む) は 4 品目 (別紙)。

## (2) 承認後

- ・ 倫理審査委員会 (IRB) が設置された医療機関において、IRB の承認後に使用可能。
- ・ インフォームドコンセントは求められないが、承認されているが効果は証明されていないこと、HUD であることを表示する義務がある。
- ・ 使用量について、定期報告の義務がある。
- ・ HDE の要件に合致しなくなったものは、FDA は承認の取り消しを行う。
- ・ 機器あたり 250 \$ 以上請求する場合は、個別口座による報告、責任者が開発費等を超えないことを証明する必要がある。

日本において承認された米国HUD医療機器概要

日本				米国		
販売名 (製造販売業者名)	一般的名称	臨床試験の症例数	オーファン指定日 承認申請日 承認日	販売名 (製造販売業者名)	臨床試験の症例数	HUD指定日 HDE承認申請日 HDE承認日
コッドマン エンター プライズ VRD  (ジョンソン・エンド・ ジョンソン)	中心循環系血管 内塞栓促進用補 綴材	国内2施設15例 海外5施設28例(米国)	2005/12/9 2009/3/12 2010/1/8	CORDIS ENTERPRISE™ Vascular Reconstruction Device and Delivery System  (Cordis Neurovascular, Inc.)	5施設28例	2005/5/26 2006/2/17 2007/5/8
VEPTR システム  (シンセス)	体内固定システ ム	国内なし 海外7施設214例(米国)	指定なし 2008/5/28 2008/12/22	Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib (VEPTR)  (Synthes Spine Co.)	7施設214例	1997/10/2 2003/12/23 2004/8/24
ジェイス  (ジャパン・ティツ シュ・エンジニアリ ング)	ヒト自家移植組織	国内2施設2例 海外なし	指定なし 2004/10/6 2007/10/29	Epicel® cultured epidermal autograft (CEA)  (Genzyme Biosurgery) ※同様の適応(体表面積 の30%以上の重症熱傷) の類似品目	44例(医師主導) 552例(過去の患者記 録)	1998/11/30 1999/2/5 2007/10/25

### 制度の目的

医療上の必要性が高いにも関わらず、患者数が少なく、研究開発が進まない医薬品等の開発を支援する。

### オーファンドラッグ・デバイスの指定要件

#### 対象者数

対象者数が国内において5万人に達しないこと

#### 医療上の必要性

代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと、又は既存の医薬品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること

#### 開発の可能性

対象疾病に対して、当該医薬品等を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること

これらの条件を満たす医薬品等を指定  
(薬事法第77条の2)

### 支援の内容について

#### 優先的な試験相談及び優先審査の実施

総審査期間の中央値  
(平成22年PMDA目標)



新医薬品（優先品目）10ヵ月（通常品目は16ヵ月）

新医療機器（優先品目）は16ヵ月（通常品目は21ヵ月）

#### 申請手数料の減額

#### 再審査期間の延長

通常8年を10年（医薬品）、4年を7年（医療機器）に延長。この間後発品は、承認申請の際に、新薬同様の資料を求められる。（→その結果、この期間は新薬等の開発企業のみが市場供給を行う場合が多い）

#### 試験研究費への助成金交付

指定から承認申請までに必要な試験研究に要する直接経費の2分の1に相当する額を上限。

#### 税制措置上の優遇措置

助成金を除くオーファンドラッグ等の試験研究費総額の12%が税控除の対象。



## 必要な資料（医薬品の場合）

### 対象者数に関する資料

- ・我が国における当該医薬品の用途に係る対象者数に関する客観的な統計資料

### 医療上の必要問題に関する資料

- ・病因、病状等対象疾病に関する資料
- ・類似の医薬品の有無、治療方法の有無など、医療の現状に関する資料概要
- ・起源、経緯、諸外国での使用状況等に関する資料
- ・製造方法並びに規格及び試験方法に関する資料
- ・安定性に関する資料
- ・薬理作用に関する資料
- ・吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
- ・毒性に関する資料
- ・臨床試験の成績に関する資料

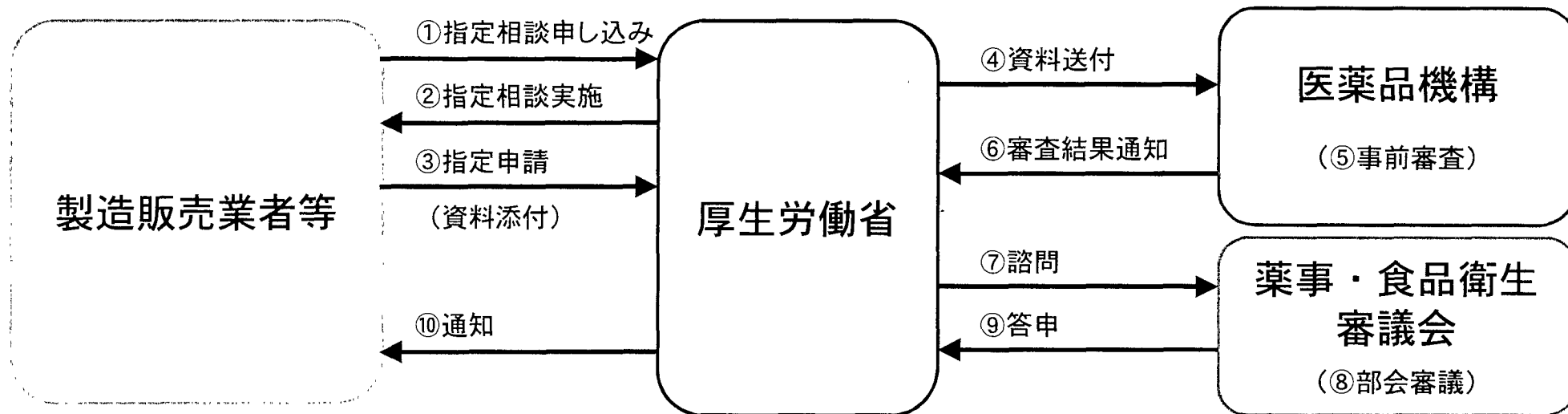
### 理学的・薬理的・臨床的資料

### （入手可能な範囲内）

### 開発計画

- ・予定している試験項目、試験機関、所要経費などの開発計画の概要資料

## 指定までの手順



資料6-2

1. 医薬品 希少疾病用医薬品・医療機器の承認時の臨床症例について

販売名	一般名	製販業者	適応	申請区分	臨床試験の症例数	国内推定患者数
ナグラザイム点滴 静注液5mg	ガルスルファーゼ (遺伝子組み換え)	アンジェス MG	ムコ多糖症VI型	新有効成分含有 医薬品	海外 55例 (国内臨床研究 中間報告3例)	4人
エラプレース点滴 静注液6mg	イデュルスファー ゼ	ジェンザイム・ ジャパン	ムコ多糖症II型	新有効成分含有 医薬品	海外 108例 (日本人:海外試験参 加 4例)	120~140人
沈降新型インフル エンザワクチン (H5N1)「北研」	沈降インフルエン ザワクチン (H5N1)	北里研究所	インフルエンザ (H5N1)の予防	新有効成分含有 医薬品	国内 420例 (海外なし)	—
沈降新型インフル エンザワクチン (H5N1)「ビケン」	沈降インフルエン ザワクチン (H5N1)	阪大微生物 研究所	インフルエンザ (H5N1)の予防	新有効成分含有 医薬品	国内 386例 (海外なし)	—
マイオザイム点滴 静注用50mg	アルグルコンダー ゼアルファ (遺伝子組換え)	ジェンザイム・ ジャパン	糖尿病II型	新有効成分含有 医薬品	海外 52例 (日本人:継続提供 プログラム参加5例)	2400人程度
アクトネル錠 17.5mg ベネット錠17.5mg	リセドロン酸ナトリ ウム水和物	味の素 武田薬品工 業	骨ペーজেット病	新効能・ 新用量 医薬品	国内 58例 海外 449例	多くとも300人
レバチオ錠20mg	シルденаフィルク エン酸塩	ファイザー	肺動脈性肺高血圧症	新効能・ 新用量・ 剤型追加 医薬品	海外 898例 (・国内試験実施中 中間成績:6例 ・国内自主臨床研究: 112例)	6000人程度
献血ベニロンI- 静注用500mg	乾燥スル ホ化人免疫グロブ リン	化血研、帝人 ファーマ	低又は無ガンマグロブ リン血症 重度感染症における 抗生物質との併用	新効能・ 新用量 医薬品	国内 31例 (海外なし)	500人程度

# 希少疾病用医薬品・医療機器の承認時の臨床症例について

販売名	一般名	製販業者	適応	申請区分	臨床試験の症例数	国内推定患者数
ノーベルパール静注用250mg	静注用フェノバルビタールナトリウム	ノーベルファーマ	新生児けいれん	新投与経路医薬品	国内 10例 (海外なし)	4400~6700人
ルセンチス硝子体内注射液 2.3mg/0.23ml	ラニズマブ	ノバルティスファーマ	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢性黄斑変性症	新有効成分含有医薬品	国内 88例 海外 1443例	約19,000人前後
マクジェン硝子体内注射用キット 0.3mg	ペガプタニブナトリウム	ファイザー	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢性黄斑変性症	新有効成分含有医薬品	国内 95例 海外 2422例 (重複含む)	17000~27000人程度
ビオプテン顆粒 2.5%	塩酸サプロプテリン	第一三共	テトラヒドロbioプテリン反応性高フェニルアラニン血症における血清フェニルアラニン値の低下	新効能・新用量医薬品	海外 788例 (重複含む)(国内臨床研究34例)	100~140人
アラノンジー静注用250mg	ネララビン	グラクソ・スミスクライン	再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病など	新有効成分含有医薬品	海外 460例 (国内試験実施中)	1,300人以下
スプリセル錠 20mg スプリセル錠 50mg	ダサチニブ水和物	プリストル・マイヤーズ	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病など	新有効成分含有医薬品	国内 54例 海外 1013例	600人以下
タングナカプセル 200mg	ニロチニブ塩酸塩水和物	ノバルティス	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病など	新有効成分含有医薬品	国内 45例 海外 490例	約1000人
ノベルジンカプセル25mg ノベルジンカプセル50mg	NPC-02	ノーベルファーマ	ウィルソン病(肝レンズ核変性病)	新有効成分含有医薬品	国内 49例 海外 280例 (重複含む)	約3,400人

# 希少疾病用医薬品・医療機器の承認時の臨床症例について

販売名	一般名	製販業者	適応	申請区分	臨床試験の症例数	国内推定患者数
タリムス点眼液 0.1%	タクロリムス 水和物	アステラス 製薬 千寿製薬	春期カタル(抗アレルギー剤が不十分な場合)	新投与 経路 医薬品	国内 476例 (海外なし)	8700人
サレドカプセル 100	サリドマイド	藤本製薬	再発又は難治性の多発性骨髄腫	新有効 成分含有 医薬品	国内 34例 (海外なし)	14,000人以下

## 2. 医療機器

販売名	一般名	製販業者	適応	申請区分	臨床試験の症例数	国内推定患者数
コッドマンエンタープライズVRD	中心循環系血管内塞栓促進補綴材	ジョンソン・エンド・ジョンソン	コイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐ	新医療機器 (臨床有)	国内 15例 海外 28例	最大33,000人程度
ノバコア左心室補助人工心臓システム	植込み型補助人工心臓	エドワーズライフサイエンス	血液循環補助	新規特定新	国内 6例 海外 139例	1000人以下/年
アイソレックス300	磁気細胞分離システム	タカラバイオ	骨髄移植時の造血幹細胞の分離採取	新規新用具	国内 46例 海外 170例	3200人程度
アダカラム	吸着型血液浄化器	JIMRO	活動期のクローン病患者の緩解導入	一変新用具	国内 21例 (海外なし)	4400~6000人程度
埋め込み型補助人工心臓Heart Mate XVE LVAS	植込み型補助人工心臓	ニプロ	血液循環補助	新規新用具	国内 6例 海外 214例	120~950人/年

## 今後のスケジュール

平成 22 年

8月 第9回検討会  
関係者からヒアリング

10月 第10回検討会  
関係者からヒアリング

12月 第11回検討会  
骨子案を提示

平成 23 年

2月 第12回検討会  
原案を提示

3月 第13回検討会  
結論