

「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」

夢と現実の架け橋をつくる

研究代表者 八代 嘉美

所属 役職 神奈川立保健福祉大学 教授

再生医療の生態系はどうあるべきか

実用化フェイズを支えるエコシステムの考察

八代 嘉美

Yoshimi Yashiro

神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センタ

ー 教授

再生医療等製品はアンメット・メディカル・ニーズを満たすものとして大きく期待されつつも、抗体医薬などと同様に薬価が高額となり、医療費を圧迫する可能性が指摘されている。我々はこうした問題を解決するために、コストの要因に着目して検討を行ってきた。その結果、直接的な製品製造費のほか、規制対応によって人件費が押し上げられ、構造的に高コストが不可避であることを見出した。また再生医療等製品に対して薬価算定プロセスが適切ではないために企業の収益が抑えられ、開発モチベーションを削ぐ可能性もある。我々はこうした問題点を開発するために、①前競争的な細胞供給拠点の形成、②科学的に妥当な評価法とそれによる薬事承認の概念の構築を行う拠点、③早期 PoC 取得のための拠点、④ELSI だけでなく規制科学も理解した人材教育のための価値創造拠点という4軸を中核とする新たな「エコシステム」の形成が必要であると考えている。

1. はじめに

再生医療はこれまでアンメット・メディカル・ニーズに対して治療機会を提供するものとして大きな期待をうけてきた。旧薬事法のもとではわずか2製品の承認にとどまっていたヒト細胞を加工した再生医療技術が、2014年に改正された薬機法のもとで、5年のうちに新たに5品目が承認をうけている（2019年11月現在）。

イノベーションとは、新たな組み合わせを生み出すことによって、経済的価値・社会的価値を形成する一連の取り組みおよびその成果を指す。そのため、単なる技術革新のみならず、それが生み出されるまでは認識されなかった社会的意義を作り出す活動をも含むとされる。

すなわち、再生医療産業は新しい医学技術であり、イノベーションと呼ぶにふさわしい領域であるが、同時にビジネス・エコシステムが存在しない領域であった。そのため、21世紀を迎えるにあたって政府が主導・策定した「ミレニアムプロジェクト」における「再生医療の実現化プロジェクト」をはじめ、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省が中心となり、シーズの創出から産業化までの支援を行ってきた。

それから十数年を経て、2013年に再生医療を推進するための法的枠組みが整備され、前述のよう

に製品が保険適用となるまでに至った。すなわち、イノベーションの創出という観点では、これまでの日本の再生・細胞治療周辺の政策的支援はある程度の奏功したといえる。

その一方で、1997年にリツキシマブを皮切りとして市場に登場し、画期的ながん治療薬としてオプジーボで社会問題化した分子標的薬などのように、再生医療等製品もその高額な薬価が取りざたされるようになった。実際、心筋梗塞に対する治療製品として我々が研究を開始する前に薬価が算定されたハートシート（骨格筋由来細胞シート）は約1500万円の薬価が付き、我が国の保険財政への圧迫を危惧する声があがりはじめ、普及に向けた大きな障壁と考えられはじめていた。

2. プロジェクトの目標とリサーチクエスション

本プロジェクトは、再生医療領域の持続可能な研究開発振興と再生医療の普及に向けた基盤モデルの構築し、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。

つまり、再生医療について、萌芽期のうちから産業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ための「たたき台」を提供することを大きな目的とした。

再生医療研究の各段階には、コストを要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。

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、化成品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審査プロセスが適切であるのか、最適な答えはない。

また、原料供給のためのバリューチェーンについて、化成品と同様の管理することを要求すれば、精密な理化学機器による慎重な細胞の培養や、過剰な手順書の作成などが必要となり、必然的に製造・販売のプロセスが複雑化し、高コスト構造にならざるを得ない。

そこで我々は、コストをめぐるさまざまな要因にアクセスし、萌芽期にある再生医療のエコシステムが最適なものであるのか、揺籃期から普及期へと移行するための要素とは何かを明らかにすることを目的として研究を実施した。

3. 分析手法/アプローチ

前述のリサーチクエストを満たすため、以下の手法によって情報を収集し、分析を行った。

1) 再生医療のプレイヤーの把握

再生医療領域においてはシーズ段階のものだけでなく、すでに上市されたもの、また培養装置も含めたさまざまな周辺産業も存在している。また、各省庁および管轄する funding agency から支出された研究費についても確認を行った上で、様々なステイクホルダーを整理し、マッピングを行った。

2) 再生医療等製品の製造プロセスの整理

上市されている再生医療等製品について、製造プロセスを把握し、そこで行われている工程や管理項目などについて整理を行った。ま

た、そのプロセスにおいて、どのような点にコストが必要か、また薬事承認プロセスにおける問題点についての聞き取りも行った。

3) 治験フェイズのフローと費用の整理

日本では再生医療等製品の上市を目指し、18の初回、17の複数回治験届が提出されているが（2019年11月現在）、それらのフローや費用構造については企業からの情報取得は困難である。そのため、医師主導治験制度による薬事承認を目指す研究者の協力を得て、おおまかなフローと費用についての算定を行った。

3) 再生医療等製品の薬価算定とそれに紐づく指針・ガイドラインの整理

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」を用いている。その項目と紐づく指針・ガイドラインを整理した。また、その科学的妥当性についても検討を行った。

4. 分析の結果および考察

まず、再生医療に関する現今のエコシステムを把握するため、聞き取りなどを通じて得られた情報をマップ化した（図1）。

単純にプレイヤーを配置するだけではその意味を見出すことは難しいが、研究費・事業費の支出元とその支出先を記述することで、その意味を理解することができる。

前述の通り、再生医療はミレニアムプロジェクトのもとで大規模な支援が開始され、厚生労働省「自己修復能力を用いた治療法の実現」、文部科学省「発生・分化・再生科学総合研究」を皮切りに基礎研究へと大型予算がついている。

また、産業化に関しては、早くも2005年に経済産業省が「医療機器等開発ガイドライン策定事業」の一つとして心筋シートの評価ガイドラインの開発WGを立ち上げるなど、官の主導によって萌芽期のエコシステムが形成されていることが理解された。

一方、上市されている再生医療等製品は、大まかに「自家由来細胞製品」と「他家由来細胞製品」の2つに分類できるが、その2つによって問題の所在が異なることが明らかとなった（図2）。

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、いわゆる日本薬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スケールメリットは重要であるが、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可能性も示された。

それだけでなく、現在の再生医療等製品は、生物学特性に由来する不安定さ、という点をもって中間体レベルでも「不安定である」とみなされるため、各製造工程ごとに「工程内検査」が課せられ、対応するため人員配置が求められる。化成品であればプロセスバリデーションが成立しているとして、入り口と出口での検査による品質管理・保証が可能であることを思えば、人件費は倍程度を必要としてしまう。

また、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3）。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、複数の研究者からの聞き取りでは、1億円以上かかる場合も少なくないとの見解を得ている。こうした資金について、AMED「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」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 (PoC) を支えるための継続的な制度設計も必要と考えられた。

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3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、これらを遵守するために、直接の製造原価のうち、細胞の原材料や資材の調達がおよそ3割程度であり、人件費が占める実

際の割合は6～7割程度であることが明らかとなった。また、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）に関わることがわかった。

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も必要となるため、コストの削減が難しいという結果が得られた。

5. 政策的含意と提言

本プロジェクトによって実施した聞き取りや文献の整理、振興政策の振り返りを行った結果、現在の再生医療を取り巻く生態系は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が存在する可能性を見出した。

図1のように、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している。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。

すなわち、前述の分析の結果は、すべてがそれぞれに入り組んでおり、シーズの創出側、あるいは企業の側には理解されていながら、各省庁の職掌という観点からエアポケットに落ち込んでしまっている問題点ということができる。

例えば、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。このことは、現時点においては薬事承認プロセスや規制と結びつくため、企業努力のみでコストを削減するには限界があると言わざるを得ない。

しかし、聞き取り調査の中で明らかになっている問題点として、すでに臨床研究で人に移植された細胞であっても、薬事承認の際には再度の一般毒性試験を課せられたり、また原料細胞に対して、他国の承認機関では必要とされない **whole genome sequence** が課せられたりするなど、現実に則さないルール

運用がなされている面もある。

また、現在の再生医療等製品ではプロセスバリデーションが成立しないものとして、工程内検査が厳密にもとめられるが、リアルタイムの計測技術の開発等によって、「**Quality by Design**」という概念による工程管理が可能となれば、人員の配置や検査に伴う細胞の余剰量を削減することができる。

つまり、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、その細胞の安全性や、研究室レベルからマスプロダクトの間の、あるいは個の製品間での同等性をどのようにして評価するかという計測技術や評価手法の開発が重要である。したがって、科学的に合理的なルールを開発する拠点を整備することで、コスト構造の様相を一変させることができる。

一方、原料細胞については、iPS細胞のように多目的で用いられる細胞であれば、前競争的な形で一元的な原料供給を行う施設で「マスターセルバンク」を構築し、提供する形式が認められれば、原料の共通化、いわゆる共通プラットフォーム形式での細胞調達が可能となる。

同時に、再生医療等製品の原料細胞として注目されている間葉系幹細胞については脂肪および骨髄細胞から調達することができる。こうした細胞は手術残余の組織から採取することが可能であるが、現状ではあまり流通していない。

実際には、由来細胞の生物学的特性についてはシーズごとの異なりがあるために必ずしも一元化できるとは限らないが、その流通を促進するために、iPS細胞とともに、間葉系幹細胞のバンク化も含めたスキームの開発拠点形成は有用であると考えられる。

このとき重要な点は、この拠点はシーズの開発という観点ではなく、臨床に用いる原料を「開発・製造・販売」という点にある。つまり、委託研究費といった国からの支援に依存するのではなく、一定の収益性を挙げながら機材の更新や原料細胞の品質向上をはかるサステナビリティを獲得することであり、そのためには企業のニーズを組み上げることができる半営利事業であることが必要であろう。

手術残余由来細胞の研究利用については多くの議論の積み重ねがあるが、商用の再生・細胞治療用製品

のシーズとして用いる社会的議論はほとんどなされていない。研究利用と異なり、直接の営業利益につながる製品の原料として細胞の提供を求められた患者たちの態度についても、血液法、造血幹細胞移植促進法との関係などの法的課題とともに分析・解析する人材も必要となるだろう。

また、再生医療等製品の承認プロセスの最適化や、原料細胞の共通プラットフォームの構築という観点では、細胞の生物学的・科学的特性について精通し、同時に規制科学についても理解を持つ人材の育成は重要である。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。

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。

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かたの必要性について提示できるものと考えている。

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担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。

これらの問題は人文的素養のみでも、経営学的視点のみでも、そして科学的視点のみでも解決することは難しい。つまり、それらの視点を総合的にもちながら、再生・細胞治療製品について、新しい価値創造を行う人材の教育拠点を創出することは必要であろう。

そして、先に述べたとおり、我が国の再生医療領域には約20年に渡り投資されてきたシーズがゲノム編集などの近年の技術的発展によってアカデミアからスピントアウトし、上市の機会を探っている状況に

ある。しかし、医師主導治験の例で分かる通り、早期PoCを取得するために大きな費用が必要となってくる。こうしたシーズを支援し、市販化する企業へと引き継げるような橋渡しのファンドといった資金的措置も重要であるが、そうした企業に可能な限り廉価で質の高い臨床試験を実施させるための、中核的な臨床研究拠点を整備することで、より早期のスピントアウトやカーブアウトなどを可能とし、新規シーズの開発のモチベーションとしていくことも重要と考えられる。

以上のように、我々のプロジェクトでは再生医療領域におけるコスト問題を解決し、社会実装を加速するために、①科学的に妥当な評価法とそれによる薬事承認の概念の構築を行う拠点、②前競争的な細胞供給拠点の形成、③ELSIだけでなく規制科学や経営学的視点も理解した人材教育のための価値創造拠点、④早期PoC取得のための拠点、という4軸を中核とする新たな「エコシステム」の形成することを提言するものである(図4)。

6. おわりに

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。その成果によって、再生・細胞治療領域では日本が世界から注視されるという状況も生み出している。加えて、他の国に先んじて「再生医療」と名を付した法律を制定した上での産業振興が行われることにより急速な進展が生まれ、省庁の努力によって構成されてきた「再生医療エコシステム」の過不足が可視化できたといえる。そうした観点では、日本の20年は図らずも大きな社会実験でもあった。

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ー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。

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、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。また、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。

キーワード

再生医療、iPS 細胞、間葉系幹細胞、エコシステム、レギュラトリーサイエンス、イノベーション

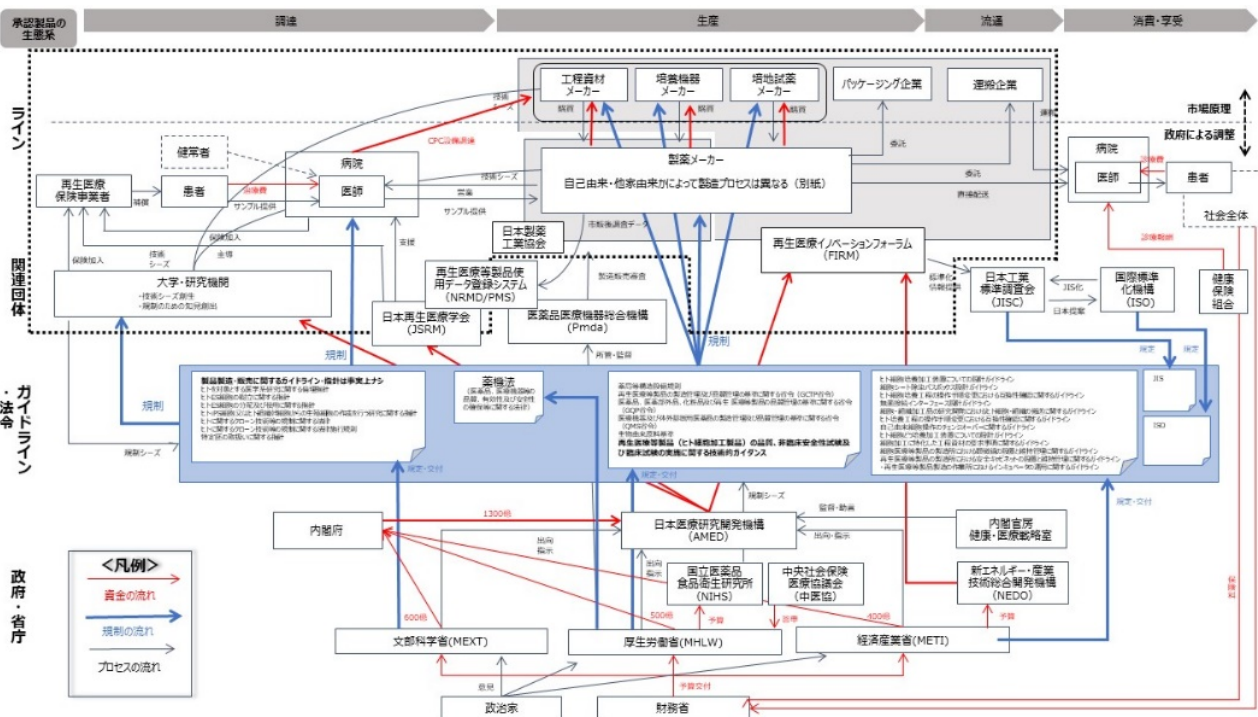
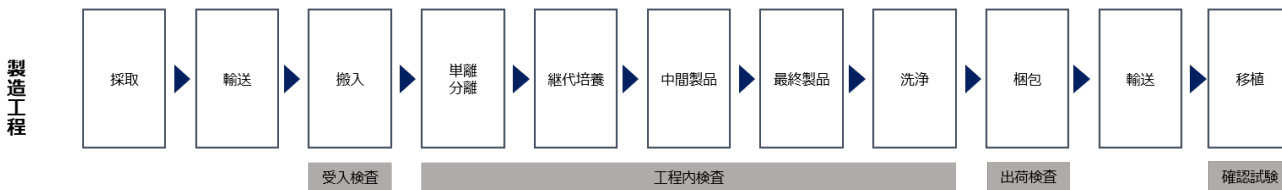


図1 現在の再生医療のステイクホルダー図

自家由来細胞製品



他家由来細胞製品

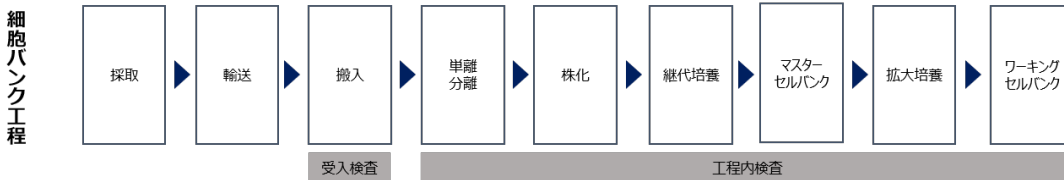
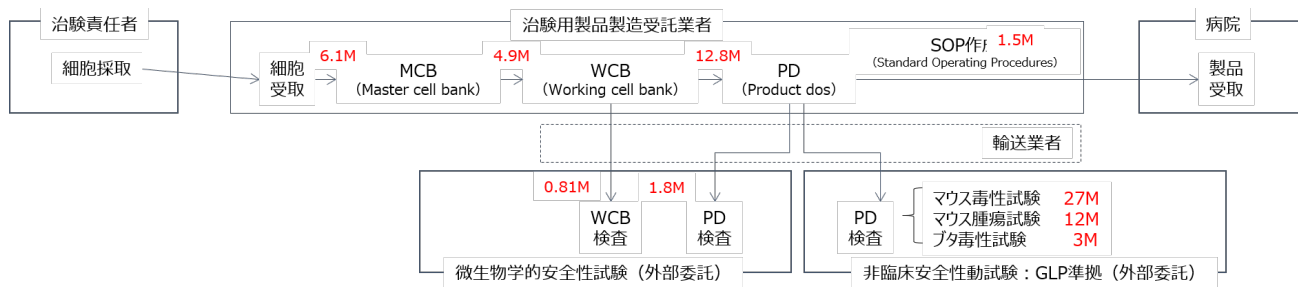


図 2 再生医療等製品の工程プロセスモデル



イニシャルコスト（概算）	
微生物学的安全性試験（WCB）	810,000
微生物学的安全性試験（PD）	1,800,000
非臨床安全性動試験（GLP準拠） マウス毒性試験のみの場合	27,000,000
SOP作成	1,500,000
細胞採取費用	
イニシャルコスト合計	29,610,000

ランニングコスト（概算）	
製造委託費（細胞→DCB）	6,100,000
製造委託費（DCB→WCB）	4,900,000
製造委託費（WCB→PD）	12,800,000
内訳	23,800,000
内訳	
原材料費（資材等。細胞→PDの合計）	9,900,000
人件費	委託費の半分程度

図 3 医師主導治験のフローとコストモデル

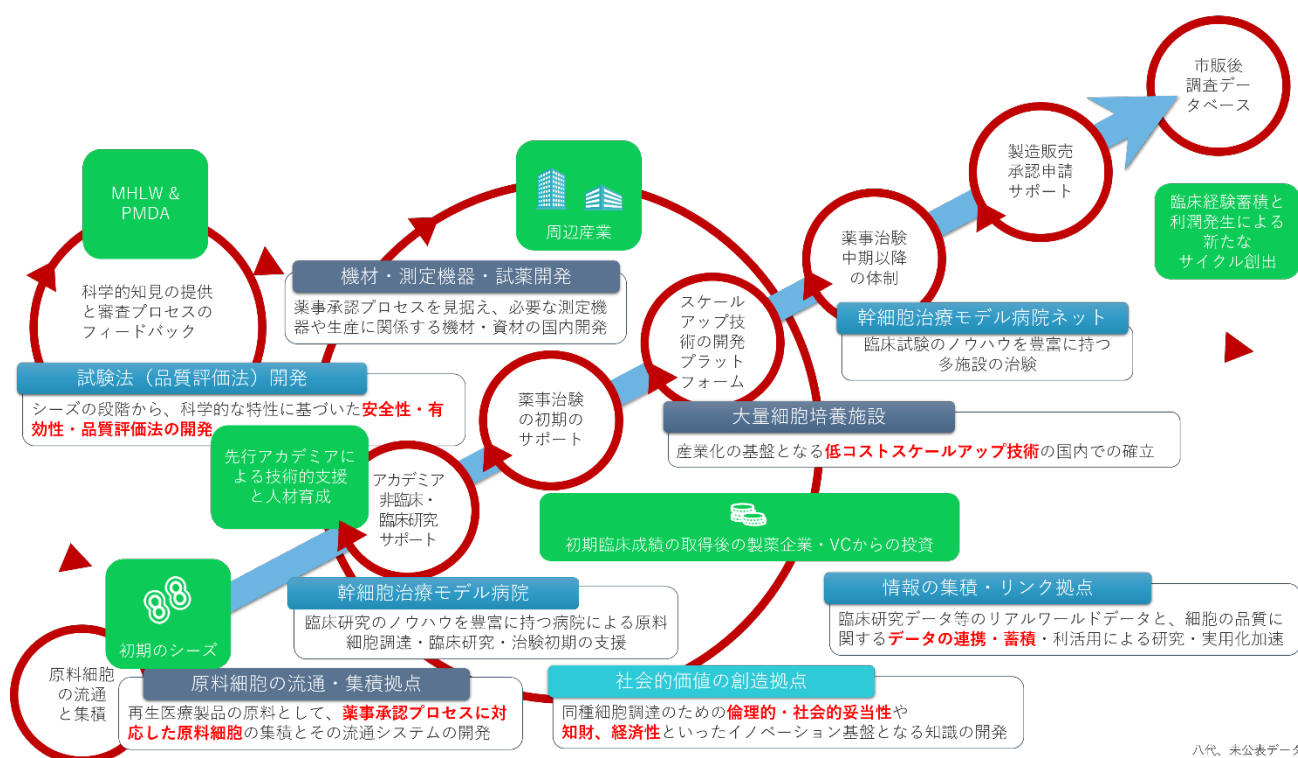


図4 提案する新たな再生医療エコシステム図