

医療機器レギュラトリーサイエンス研究会
第20回研究会（2019/6/21）

再生医療等製品の開発と国内外動向

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
井家 益和（いのいえ ますかず）

再生医療等製品

薬事法から薬機法への改正で「再生医療等製品」が新設

■ 薬事法の改正（2013年11月27日）

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」

略称「**医薬品医療機器等法**」

さらに通称「**薬機法**」



薬機法の変更点

「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器」から「**再生医療等製品**」が分離・新設

■ **再生医療等製品**

以下に掲げる製品であって、政令で定めるもの。

(1) **人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって（再生医療製品）**

イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの

ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの

(2) **遺伝子治療を目的として人の細胞に導入して使用するもの（遺伝子治療薬）**

国内で承認された再生医療等製品

承認された再生医療等製品



出典：PMDA website

PMDAの記載

承認された再生医療等製品の審査報告書、申請資料概要を以下の一覧にて公表しています。

承認審査情報の一覧

7 製品

・再生医療製品 6 製品

・遺伝子治療薬 1 製品

2007年 「ジェイス」

2012年 「ジャック」

2015年 「テムセルHS注」

2015年 「ハートシート」

2018年 「ステミラック注」

2019年 「キムリア点滴静注」

2019年

「コラテジェン筋注用 4mg」

| 販売名 | 承認取得者名 | 一般の名称 | 審査報告書 | 申請資料概要 | 最適使用推進ガイドライン | 承認年度 |
|---------------|------------------------|------------------|--|--------------------|--------------------|---------------------------|
| キムリア点滴静注 | ノバルティスファーマ株式会社 | チサゲンレクルユーセル | 表示1 表示2 | - | - | 平成30年度 |
| コラテジェン筋注用 4mg | アンジェス株式会社 | ペベルミノゲン ペルプラスミド | 表示 | - | - | 平成30年度 |
| ステミラック注 | ニプロ株式会社 | ヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞 | 表示 | 表示 | 表示 | 平成30年度 |
| ジェイス | (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | ヒト(自己)表皮由来細胞シート | 表示 | 表示 | - | 平成30年度 |
| ジェイス | (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | ヒト(自己)表皮由来細胞シート | 表示 | 表示 | - | 平成28年度 |
| テムセルHS注 | JCRファーマ(株) | ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞 | 表示 | 表示 | - | 平成27年度 |
| ハートシート | テルモ(株) | ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート | 表示 | 表示 | - | 平成27年度 |
| ジャック | (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | ヒト(自己)軟骨由来組織 | 表示 | 表示 | - | 平成24年度 (承認時は医療機器として承認) |
| ジェイス | (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | ヒト(自己)表皮由来細胞シート | 表示 | - | - | 平成19年度 (承認時は医療機器として承認) |

国内で承認された再生医療等製品

承認された再生医療等製品

再生医療学会の記載

7 製品

- 再生医療製品 6 製品
- 遺伝子治療薬 1 製品

【承認】

- 再生医療製品 4 製品

【条件及び期限付承認】

- 再生医療製品 2 製品
- 遺伝子治療薬 1 製品

2019年3月現在承認されている再生医療等製品

【承認】



出典：再生医療学会 website「再生医療ポータル」

| 販売名 | 対象疾患 |
|---------------------------|---|
| ジェイス(ヒト(自己)表皮由来細胞シート) | 重症熱傷・先天性巨大色素母斑・栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症 |
| テムセルHS注(ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞) | 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 |
| ジャック(ヒト(自己)軟骨由来組織) | 膝関節における外傷性軟骨欠損症又は変性性骨軟骨炎(変形性膝関節症を除外) |
| キムリア点滴静注(チサゲンレクルユーセル) | 再発または難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病・再発または難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 |

【条件及び期限付承認^{*1}】

| 販売名 | 対象疾患 |
|------------------------------|----------------------------|
| ハートシート(ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート) | 虚血性心疾患による重症心不全 |
| ステミラック注(ヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞) | 外傷性骨髄損傷 |
| コラテジェン筋注用4mg(ベベルミノゲンベルプラスミド) | 慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症およびパーチャー病) |

*1 条件及び期限付承認：2014年に施行された薬機法で採用された新しい制度です。再生医療等製品は、均一の製品を工業的に大量生産できるこれまでの医薬品と異なり、ヒトの細胞を原料とするため、製品間で多少のばらつきが出る可能性があります。また、対象となる疾患も多いものばかりではなく、有効性のデータの収集や評価に長時間を要します。その特性を踏まえ、科学的に有効性が推定され、安全性(有効性に比べ著しく有害な作用を有しない)が確認されれば、厚生労働省が期限付きで早期に市販を承認します。なお、期限内に有効性が確認され、承認申請で認められなければ、承認は取り消されます。

世界の再生医療製品

カナダ (1品目)

Prochymal (同種間葉系幹細胞) 2012

米国 (12品目)

Epicel (自家培養表皮) 1988 → 2007
 Dermagraft (同種培養真皮) 1997, 2001
 TransCyte (同種凍結培養真皮) 1997
 Apligraf (同種複合型培養皮膚) 1998
 OrCel (同種複合型培養皮膚)
 Carticel (自家培養軟骨) 1997
 Osteocel plus (同種骨) 2005
 Provenge (自家培養細胞)
 Laviv (自家培養線維芽細胞)
 Hemacord (同種臍帯血造血前駆細胞)
 Gintuit (歯科用同種複合型培養皮膚)
 MACI (自家培養軟骨)

ドイツ (9品目)

BioSeed-S (自家培養表皮細胞)
 EpiDex (自家培養表皮)
 Chondrotransplant (自家培養軟骨)
 CACI/MACI (自家培養軟骨)
 BioSeed-C (自家培養軟骨) 2001
 Chondrokin (培養軟骨細胞)
 CaRe S (自家培養軟骨) 2003
 Chondrospere (自家培養軟骨)
 CartiGro (自家培養軟骨)

オーストラリア (2品目)

Recell/CellSpray (自家培養表皮細胞スプレー)
 Cartogen (自家培養軟骨)

ニュージーランド (1品目)

Prochymal (同種間葉系幹細胞) 2012

デンマーク (1品目)

Cartilink-3 (自家培養軟骨細胞)

オランダ (1品目)

Cellactive (自家培養軟骨)

スウェーデン (1品目)

Hyalograft-C (自家培養軟骨) 1999

スロベニア (1品目)

ControArt (自家培養軟骨)

ベルギー (1品目)

ChondroCelect (自家培養軟骨) 2009

イタリア (2品目)

Laserskin (自家培養表皮)
 Holoclar (自家培養角膜上皮) 2014

中国 (2品目)

ActivSkin (同種複合型培養皮膚)
 CaReS (自家培養軟骨)

インド (1品目)

Stempeucel (同種骨髄間葉系幹細胞)

シンガポール (2品目)

Chondrotransplant (自家培養軟骨)
 Cartogen (自家培養軟骨)

韓国 (22品目以上)

Chondron (自家培養軟骨) 2001
 Holoderm (自家培養表皮) 2002
 Kaloderm (同種培養表皮) 2005
 Keraheal (自家培養表皮細胞スプレー)
 Innolak (自家活性リンパ球)
 Creavax-RCC (自家樹状細胞)
 Immuncell-LC (自家活性リンパ球)
 Hydrograft 3D (自家培養線維芽細胞)
 Adipocel (自家培養脂肪細胞)
 NKM (自家活性リンパ球)
 RMS Ossron (自家骨芽細胞)
 Articell (自家培養軟骨)
 Autostem (自家脂肪細胞)
 Queencell (自家脂肪細胞)
 Cureskin (自家培養線維芽細胞)
 LSK Autograft (自家培養表皮細胞)
 Hearticellgram-AMI (自家骨髄幹細胞)
 Cartistem (同種臍帯血幹細胞)
 Cupistem (自家脂肪幹細胞)
 Invossa (TGF-β導入同種培養細胞) 2017
 JointStem (自家脂肪間葉系間細胞)
 Cartistem (同種臍帯間葉系間細胞)

日本 (6品目) + 遺伝子治療用薬 1品目

ジェイス (自家培養表皮) 2007
 ジャック (自家培養軟骨) 2012
 テムセルHS注 (同種骨髄由来間葉系幹細胞) 2015
 ハートシート (自家骨格筋由来細胞シート) 2015
 ステミラック注 (自家骨髄間葉系幹細胞) 2018
 キムリア点滴静注 (自家CAR-T) 2019
 コラテジエン筋注用 (プラスミド製剤) 2019

出典：シードプランニング、J-TEC、他

EMA 先端医療医薬品 (ATMP)

ATMP Technologies



Gene Therapy

Gene Therapy seeks to modify or introduce genes into a patient's body with the goal of durably treating, preventing, or potentially even curing several types of cancer, viral diseases, and inherited disorders.



Genome Editing

Genome Editing is a technique by which DNA is inserted, replaced, removed, or modified at particular locations in the human genome for therapeutic benefit in order to treat cancer, rare inherited disorders, HIV, or other diseases.



Cell Therapy

Cell Therapy is the administration of viable, often purified cells into a patient's body to grow, replace, or repair damaged tissue for the treatment of a disease. A variety of different types of cells can be used in cell therapy.



Tissue Engineering

Tissue Engineering seeks to restore, maintain, improve, or replace damaged tissues and organs through the combination of scaffolds, cells, and/or biologically active molecules.

Clinical Trials

1,060

Clinical trials underway worldwide by end of Q1 2019

Ph. I: 349
Ph. II: 618
Ph. III: 93

Number of Clinical Trials Utilizing Specific RM/AT Technology: Q1 2019



Gene Therapy

Total: 372
Ph. I: 123
Ph. II: 217
Ph. III: 32



Gene-Modified Cell Therapy

Total: 374
Ph. I: 160
Ph. II: 197
Ph. III: 17



Cell Therapy

Total: 268
Ph. I: 55
Ph. II: 182
Ph. III: 31

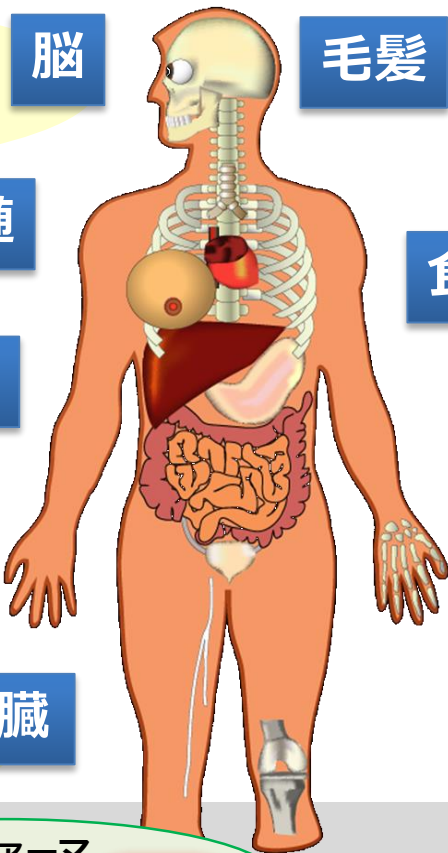


Tissue Engineering

Total: 46
Ph. I: 11
Ph. II: 22
Ph. III: 13

国内の再生医療等製品の主な開発状況

(出所) 厚生労働省資料等から抜粋して作成
(承認品目) (開発中)



脳

ニプロ (自己間葉系幹細胞) ヘリオス (同種骨髄由来多能性前駆細胞)

サンバイオ (ヒト体性幹細胞加工製品) 第一三共 (遺伝子組換えウイルス)

毛髪

資生堂 (毛根細胞)

眼

J-TEC (自家培養角膜上皮・自家培養口腔粘膜)
ヤンセンファーマ (臍帯組織由来細胞)

脊髄

承認済 ニプロ (自己骨髄由来間葉系幹細胞) 「ステミラック注」

食道

セルシード (口腔粘膜由来食道細胞シート)

心臓

承認済 テルモ (自己骨格筋芽細胞由来細胞シート) 「ハートシート」

皮膚

J-TEC (自家培養表皮) 「ジェイス」 承認済
イシンファーマ (他家脂肪組織由来間葉系幹細胞シート)

動脈

承認済 アンジェスMG (ベベルミノゲン ペルプラスミド) 「コラテジェン筋注用4mg」 (遺伝子治療薬)

軟骨

J-TEC (自家培養軟骨) 「ジャック」 承認済
富士ソフト (自己細胞再生軟骨) ツーセル (同種滑膜間葉系幹細胞)

脾臓

アイロムグループ (塩基性繊維芽細胞増殖因子治療薬)

テラファーマ (樹状細胞ワクチン)

スギ花粉症

アステラス製薬 (DNA ワクチン)

急性 GVHD

JCR ファーマ (同種間葉系幹細胞) 「テムセル」 承認済

CAR-T 細胞

ノバルティスファーマ (自己 CD19 CAR-T細胞) 「キムリア点滴静注」 承認済
タカラバイオ 第一三共

固形がん

タカラバイオ 杏林製薬
ウィック・バイオテック・ファーマ
オンコリスバイオファーマ

京都大学 CiRA
富士フイルム 武田薬品工業
大日本住友製薬

iPS 細胞

J-TEC

国内で承認された再生医療等製品

再生医療等製品

2007/10/29

ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品
ヒト（自己）表皮由来細胞シート

指定再生医療等製品 **ジェイス®**



2012/7/27

ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品
ヒト（自己）軟骨由来組織

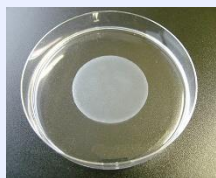
再生医療等製品 **ジャック®**



2015/9/18

ヒト細胞加工製品 2 ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート

再生医療等製品 **ハートシート®**



2015/9/18

ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞

指定再生医療等製品 **テムセルHS注**



2018/12/28

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞

再生医療等製品 **ステミラック注**



2019/3/26

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセル

再生医療等製品 **キムリア®点滴静注**



2019/3/26

遺伝子治療用製品 1 プラスミドベクター製品
ペルミノゲン ペルプラスミド

再生医療等製品 **コラテジェン®筋注用 4mg**

遺伝子治療用製品 1 プラスミドベクター製品
ペルミノゲン ペルプラスミド

コラテジェン®



国内で承認された再生医療等製品の開発状況

| 製品 | 対象疾患（想定疾患） | 申請 | 承認 | 申請～承認 | 保険収載 | 承認～保険 |
|------------------------|----------------------|------------------|-----------------------|------------|------------|------------|
| ジェイス® (J-TEC-01) | 重症熱傷 | 2004/10/6 | 2007/10/29 | 3y 00m 23d | 2009/1/1 | 1y 02m 03d |
| | 先天性巨大色素性母斑 | 2016/1/29 | 2016/9/29 | 08m 00d | 2016/12/1 | 02m 02d |
| | 栄養障害型/接合部型表皮水疱症 | 2018/3/20 | 2018/12/28 | 09m 08d | 保険審査中 | — |
| ジャック® (ACC-01) | 膝関節の外傷性軟骨欠損症/離断性骨軟骨炎 | 2009/8/24 | 2012/7/27 | 2y 11m 03d | 2013/4/1 | 08m 05d |
| | (外傷等起因の二次性変形性膝関節症) | 2018/7/19 治験届 | — | — | — | — |
| ハートシート® | 虚血性心疾患による重症心不全 | 2014/10/30 | 2015/9/18 条件及び期限付 | 10m 19d | 2016/1/1 | 03m 24d |
| テムセルHS注 (JR-031HIE) | 造血幹細胞移植後の急性GvHD | 2014/9/26 | 2015/9/18 | 11m 23d | 2015/11/26 | 02m 05d |
| | (表皮水疱症) | 2019/3/22 | — | — | — | — |
| | (新生児低酸素性虚血性脳症) | 2019/5/10 治験届 | — | — | — | — |
| ステミラック注 | 脊髄損傷に伴う神経症候/機能障害 | 2018/6/29 | 2018/12/28 条件及び期限付 | 05m 29d | 2019/2/26 | 01m 29d |
| キムリア®点滴静注 | B細胞 急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 2018/4/23 | 2019/3/26 | 11m 03d | 2019/5/22 | 01m 26d |
| コラテジェン® 筋注用 4mg | 慢性動脈閉塞症における潰瘍 | 2018/1/22 | 2019/3/26 条件及び期限付 | 1y 02m 04d | 保険審査中 | — |

国内で承認された再生医療等製品の開発状況と保険償還価格

| 製品 | 対象疾患（想定疾患） | 申請 | 承認 | 保険収載 | 現行の保険償還価格 |
|------------------------|----------------------|------------------|-----------------------|------------|---|
| ジェイス® (J-TEC-01) | 重症熱傷 | 2004/10/6 | 2007/10/29 | 2009/1/1 | Aキット：438万円/例 Bキット：15万1000円/枚 (一連につき50枚限度) |
| | 先天性巨大色素性母斑 | 2016/1/29 | 2016/9/29 | 2016/12/1 | 同上（一連につき30枚限度） |
| | 栄養障害型/接合部型表皮水疱症 | 2018/3/20 | 2018/12/28 | 保険審査中 | - |
| ジャック® (ACC-01) | 膝関節の外傷性軟骨欠損症/離断性骨軟骨炎 | 2009/8/24 | 2012/7/27 | 2013/4/1 | Aキット：87万9000円/例 Bキット：125万円/膝 |
| | (外傷等起因の二次性変形性膝関節症) | 2018/7/19 治験届 | - | - | - |
| ハートシート® | 虚血性心疾患による重症心不全 | 2014/10/30 | 2015/9/18 条件及び期限付 | 2016/1/1 | Aキット：636万円/例 Bキット：840万円/5枚 |
| テムセルHS注 (JR-031HIE) | 造血幹細胞移植後の急性GvHD | 2014/9/26 | 2015/9/18 | 2015/11/26 | 86万8680円/バッグ 保険局資料 1400-2100万円/例 |
| | (表皮水疱症) | 2019/3/22 | - | - | - |
| | (新生児低酸素性虚血性脳症) | 2019/5/10 治験届 | - | - | - |
| ステミラック注 | 脊髄損傷に伴う神経症候/機能障害 | 2018/6/29 | 2018/12/28 条件及び期限付 | 2019/2/26 | 1495万7755円/回 |
| キムリア®点滴静注 | B細胞急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 2018/4/23 | 2019/3/26 | 2019/5/22 | 3349万3407円/回 |
| コラテジェン® 筋注用4mg | 慢性動脈閉塞症における潰瘍 | 2018/1/22 | 2019/3/26 条件及び期限付 | 保険審査中 | - |

高額な再生医療等製品への懸念

(参考)高度・高額な医療技術の登場

再生医療等製品

(すでに保険収載されたもの)

| 名称 | 収載 | 対象疾患 | 価格 |
|---------------------------|-------|----------------|---------------|
| ヒト(自己)表皮由来細胞シート「ジェイス」 | 21/1 | 重症熱傷 | 15.1万円(1枚) |
| ヒト自家移植組織「ジャック」 | 25/4 | 膝関節軟骨損傷 | 213万円 |
| ヒト自己骨格筋由来細胞シート「ハートシート」 | 27/11 | 虚血性心疾患による重症心不全 | 1,476万円(5枚分) |
| ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞「テムセルHS注」 | 27/11 | 急性GVHD | 約1,400万円(一か月) |

(先駆け審査指定品目)

画期的な治療方法の一刻も早い実用化が求められている疾患等を対象とした医薬品等について、①世界に先駆けて開発され、日本に最初に申請が計画される、②開発初期の臨床試験データ等から、既存の治療法に比した大幅な改善等、対象疾患に係る著明な有効性が見込まれるものを、申請により指定。承認取得までの期間短縮など開発促進を支援。

| 名称 | 指定 |
|---------------------------|------|
| STR01(自家骨髄間葉系幹細胞) | 28/2 |
| G47Δ | 28/2 |
| 自家心臓内幹細胞 | 28/2 |
| CLS2702C/D(口腔粘膜由来食道細胞シート) | 29/2 |
| 非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞 | 29/2 |
| ヒト(同種)成人骨髄由来多能性前駆細胞 | 29/2 |
| TBI-1301 | 30/3 |
| CLBS12 | 30/3 |
| AVXS-101 | 30/3 |

出典：2018/4/19 内閣府 第26回社会保障ワーキング・グループ資料

次期改定に向けた主な課題と今後の議論の進め方

中医協 薬-1
元. 5. 29

1. 次期薬価制度改革に向けた主な課題

(1) 平成30年度改定における附帯意見等

- 薬価制度抜本改革の骨子において検討することとされている事項
- 基礎的医薬品への対応の在り方
- 後発医薬品の薬価の在り方

(2) これまでに問題提起された事項等

- 2020年度改定における実勢価の反映
- 有効成分、製法等が先発品と同一のバイオ医薬品の取扱い
- 高額な再生医療等製品の価格算定

(3) その他

- 薬価算定組織から提起された事項
- 関係業界から提起された事項のうち検討が必要と考えられるもの など

出典：2019/5/29 中医協 第152回薬価専門部会資料

再生医療等製品の薬価審査

ジェイス®の薬価審査：2009年の保険収載時

医療機器に係る保険適用決定区分案

保険適用希望業者 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング株式会社

| 決定区分案 | 主な使用目的 |
|---|--|
| C1（新機能） （新たな機能区分が必要で、技術は既に評価されているもの） | 本品は、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。本品は再構築された真皮に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。 |

販売名 ジェイス

○保険償還価格 306,000円（原価計算方式）

(参考)
メーカー意見 467,750円（原価計算方式）

企業希望価格：467,750円/枚



保険償還価格：306,000円/枚

自家培養表皮「ジェイス®」の保険収載の経緯

- 2007/10/29 : 自家培養表皮「ジェイス®」の製造承認取得
- 2009/ 1 / 1 : 保険収載 (国内25施設) 受注開始 (20枚/例を限度)
- 2010/ 4 / 1 : 保険改訂 (国内の施設緩和)
- 2012/ 4 / 1 : 保険改訂 (40枚/例を限度に緩和)
- 2014/ 4 / 1 : 保険改訂 (消費税増税による価格改訂)
- 2016/ 4 / 1 : 保険改訂 (Aキット・Bキットの算定)
- 2016/12/ 1 : 保険追加収載 (先天性巨大色素性母斑の適応拡大)
- 2018/ 4 / 1 : 保険改訂 (重症熱傷: 必要がある場合 50枚/例を限度)
- 2019/ X / X : 保険追加収載 (栄養障害型/接合部型 表皮水疱症の適応拡大)

■ 保険適用決定区分 2018年4月1日

保険償還価格: (306,000 円/枚) ⇒ (314,000 円/枚) ⇒
A:採取・培養キット 4,380,000 円/例
B:調製・移植キット 151,000 円/枚

■ 重症熱傷: 特定保険医療材料の材料価格算定に関する留意事項

ア: 自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷の場合であって、創閉鎖を目的として使用した場合に、一連につき40枚を限度として算定する。ただし、医学的に必要がある場合は、その理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載した上で50枚を限度として算定できる。

イ: 深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

ウ: 凍結保存皮膚を用いた皮膚移植術を行うことが可能であって、救命救急入院料3、救命救急入院料4 又は特定集中治療室管理料2の施設基準の届出を行っている保険医療機関において実施すること。

エ: ヒト自家移植組織を使用した患者については、診療報酬請求に当たって、診療報酬明細書に症状詳記を添付する。

■ 先天性巨大色素性母斑: 特定保険医療材料の材料価格算定に関する留意事項

(1) 調製・移植キットについては、先天性巨大色素性母斑を切除した後の創部であって、創閉鎖を目的として使用した場合に、原則として、一連の治療計画につき30枚を限度として算定する。

(2) 採取・培養キットについては、一連の治療計画の初回治療月に一回に限り算定できる。

(3) ヒト自家移植組織(自家培養表皮)を先天性巨大色素性母斑の治療を目的として使用した場合は、診療報酬請求に当たって、他の標準的な治療法では対応が困難であり、当該保険医療材料を使用する必要があった理由が記載された症状詳記を診療報酬明細書に添付する。

■ 表皮水疱症: 特定保険医療材料の材料価格算定に関する留意事項・・・(保険審査中)

再生医療等製品の薬価審査

ジャック®の薬価審査：2013年の保険収載時

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 ジャック
 保険適用希望企業 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

| 販売名 | 決定区分 | 主な使用目的 |
|------|-----------------|---|
| ジャック | C2 (新機能、新技術) | 本品は、患者から採取した健全な軟骨組織より分離した軟骨細胞を培養し、患者自身に移植する自家培養軟骨である。軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、臨床症状を改善する。 適応疾患は、膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎である。 |

○ 保険償還価格

| 販売名 | 償還価格 | 類似機能区分 | 外国平均価格との比 | 暫定価格 |
|------|-------------------------------|--------|-----------|------|
| ジャック | 2,080,000 円 (使用した個数に係わらない) | 原価計算方式 | なし | なし |

次回改定までの準用技術料案

- 軟骨組織の採取
 - K126 脊椎、骨盤骨（軟骨）組織採取術
 - 2 その他のもの 4,510 点 （※採取した回数に係わらない）
- 培養軟骨の移植
 - K059 骨移植術（軟骨移植術を含む）
 - 1 自家骨移植 14,030 点

[参考]

○ 企業希望価格

| 販売名 | 償還価格 | 類似機能区分 | 外国平均価格との比 | 暫定価格 |
|------|--------------------------|--------|-----------|------|
| ジャック | 2,930,000 円 (1 症例あたり) | 原価計算方式 | なし | なし |

○ 諸外国におけるリストプライス

| アメリカ合衆国 | 連合王国 | ドイツ | フランス | オーストラリア | 外国平均価格 |
|---------|--------|--------|--------|---------|--------|
| 販売実績なし | 販売実績なし | 販売実績なし | 販売実績なし | 販売実績なし | なし |

(参考) 本製品の薬事承認内容

<使用目的、効能又は効果>

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4cm²以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

<承認>

企業希望価格：2,930,000 円/枚



保険償還価格：2,080,000 円/枚

日本整形外科学会作成 実施規程

1. 施設基準

(1) 設備機器・人員

- ・ 軟骨（骨軟骨）欠損の術前の診断が的確に行え、術後の移植軟骨の状態を評価できるような MRI、CT および関節鏡の機器の設備を要していること。

自家培養軟骨「ジャック」®の保険収載の経緯

2012/ 7 /27 : 自家培養軟骨「ジャック」®の製造承認取得
2013/ 3 /13 : 中央社会保険医療協議会
2013/ 4 / 1 : 保険収載・受注開始
2014/ 4 / 1 : 保険改訂（消費税増税による価格改訂）
2016/ 4 / 1 : 保険改訂（Aキット・Bキットの算定）

■ 保険適用決定区分 2016年4月1日

保険償還価格：（1症例あたり 208,000円）⇒（2,130,000円）⇒
A:採取・培養キット 879,000円/例
B:調製・移植キット 1,250,000円/膝

■ 特定保険医療材料の材料価格算定に関する留意事項

- a. 膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）で、他に治療法がなく、かつ、軟骨欠損面積が4 cm²以上の軟骨欠損部位に使用する場合にのみ算定できる。
- b. 使用した個数、大きさに係わらず、所定の価格を算定する。
- c. 当該材料は、以下のいずれにも該当する医師が使用した場合に限り算定する。
 - i. 整形外科の経験を5年以上有しており、関節軟骨修復術10症例以上を含む膝関節手術を術者として100症例以上実施した経験を有する常勤の医師であること。
 - ii. 所定の研修を修了していること。なお、当該研修は、次の内容を含むものであること。（略）
- d. 以下のいずれにも該当する保険医療機関において実施すること。
 - i. CT撮影及びMRI撮影の施設基準に適合。
 - ii. 運動器リハビリテーション料（Ⅰ）又は運動器リハビリテーション料（Ⅱ）の施設基準に適合。
 - iii. 関節軟骨修復術を含む骨切り術、関節鏡下靭帯再建術、半月板手術、人工膝関節置換術等の膝関節手術を年間100症例以上実施していること若しくは大学病院本院であること。
- e. ヒト自家移植組織（自家培養軟骨）を使用した患者については、診療報酬請求に当たって、診療報酬明細書に使用する医療上の必要性及び軟骨欠損面積等を含めた症状詳記を添付すること。

再生医療等製品の薬価審査

テムセルHS注の薬価審査

中医協 総-4-1
27.11.18

再生医療等製品の保険償還価格の算定について

| | | | |
|-------------------------------|--|---|-------------|
| 類別 | ヒト細胞加工製品（ヒト体性幹細胞加工製品） | | |
| 一般名称 | ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞 | | |
| 収載希望者 | JCRファーマ（株） | | |
| 販売名（規格単位） | テムセルHS注（10.8mL1袋） | | |
| 効能・効果又は性能 | 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 | | |
| 主な用法・用量又は使用方法 | 通常、体重1kg当たりヒト間葉系幹細胞として1回 2×10^6 個を、1バッグ当たり生理食塩液18mLで希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1週間に2回、投与間隔は3日以上とし、4週間投与する。なお、この程度に応じて、さらに1週間に1回、4週間投与することができる。 | | |
| 算定方式 | 原価計算方式 | | |
| | 製品総原価 | 630,445円 | |
| | 営業利益 | 119,193円 <small>（流通経費を除く価格の15.9%）</small> | |
| | 流通経費 | 54,695円 <small>（消費税を除く価格の6.8%） 出典：「医薬品産業実態調査報告書」 （厚生労働省医政局経済課）</small> | |
| | 消費税 | 64,347円 | |
| 外国調整 | なし | | |
| 算定薬価 | 10.8mL1袋 868,680円 | | |
| 外国価格 | 収載希望者による市場規模予測 | | |
| なし | 予測年度 | 予測本剤投与患者数 | 予測販売金額 |
| 最初に承認された国（年月）： 日本（2015年9月） | （ピーク時） 6年度 | 260人 | 35億円 |
| 製造販売承認日 | 平成27年 9月18日 | 薬価基準収載予定日 | 平成27年11月26日 |

薬価算定組織における検討結果のまとめ

| | | | |
|----------------------|----------------|--|---|
| 算定方式 | 原価計算方式 | 第一回算定組織 | 平成27年10月15日 |
| 原価計算方式を採用 | | 新再生医療等製品 | 類似薬がない根拠 |
| | 一般名称 | ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞 | 本剤と同様の効能・効果、薬理作用、組成及び化学構造等を有する既収載品はないことから、新薬算定最類似薬はないと判断した。 |
| | イ. 効能・効果 | 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 | |
| | ロ. 薬理作用 | 免疫調節作用 | |
| ハ. 組成及び製剤 | （注）本剤は、（注）を有する | | |
| 当初算定案に対する収載希望者の意見の要点 | | 本製品の原価計算における製造経費等について、薬価算定組織において再度説明を受けた上で確認することとし、収載希望者より本製品の製造工程、生産設備等に関する説明がなされた。 | |
| 上記意見に対する見解 | | 第二回算定組織 | 平成27年10月26日 |
| | | 収載希望者の説明も踏まえ、計上費用の妥当性が判断された。 | |

**第一回・第二回算定組織
（企業より製造工程、生産設備等を説明）**

保険償還価格：868,680円/10.8 mL

再生医療等製品の薬価審査

ハートシート®の薬価審査

中医協 総-4-2
27.11.18

再生医療等製品に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 ハートシート Aキット
ハートシート Bキット
保険適用希望企業 テルモ株式会社

| 販売名 | 決定区分 | 主な使用目的 |
|-------------|---------------------|--|
| ハートシート Aキット | C2 (新機能・ 新技術) | 下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療。 <対象とする心不全の状態> ・NYHA心機能分類がⅢ又はⅣ度 ・安静時における左室駆出率が35%以下 |
| ハートシート Bキット | | |

※医薬品医療機器法第23条の26に基づく条件及び期限付承認（期限：5年）

○ 保険償還価格

| 販売名 | 償還価格 | 類似機能区分 | 外国平均価格との比 |
|-------------|-------------|--------|-----------|
| ハートシート Aキット | 6,360,000 円 | 原価計算方式 | - |
| ハートシート Bキット | 1,680,000 円 | 原価計算方式 | - |

ハートシートAキット

| 算定方式 | 原価計算方式 | | |
|--------|-------------------------------|---|--|
| | 製品総原価 | 5,389,054 円 | |
| 原価計算 | 営業利益 | 331,810 円 (流通経費を除く価格の5.8%) 出典：「医療機器産業実態調査報告書【医療機器製造販売業・卸売業】」 (厚生労働省医政局経済課) | |
| | 流通経費 | 167,924 円 (企業希望額) | |
| | 消費税 | 471,103 円 | |
| 外国価格調整 | - | | |
| 算定価格 | 6,360,000 円 (有効数字4桁目を四捨五入) | | |

ハートシートBキット

| 算定方式 | 原価計算方式 | |
|------|--------|-------------|
| | 製品総原価 | 1,386,638 円 |

**企業希望価格：Aキット 679万円
Bキット 242万円**
↓
**保険償還価格：Aキット 636万円
Bキット 168万円**

| 販売名 | 償還価格 | 類似機能区分 | 外国平均価格との比 |
|-------------|-------------|--------|-----------|
| ハートシート Aキット | 6,790,000 円 | 原価計算方式 | - |
| ハートシート Bキット | 2,420,000 円 | 原価計算方式 | - |

再生医療等製品の薬価審査

ステミラック注の薬価審査

再生医療等製品の保険償還価格の算定について

中医協 総-2
31.2.20

| | | | |
|----------------|---|--|---|
| 類別 | ヒト細胞加工製品（ヒト体性幹細胞加工製品） | | |
| 成分名 | ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞 | | |
| 収載希望者 | ニプロ（株） | | |
| 販売名（規格単位） | ステミラック注（1回分） | | |
| 効能、効果又は性能 | 脊髄損傷に伴う神経症状及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、B又はCの患者に限る。 | | |
| 主な用法及び用量又は使用方法 | 骨髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。 1. 本品の原料採取時に行う事項 (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器（ニプロセトルリー血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。 (2) 患者から骨髄液を採取する。採取した骨髄液は、骨髄採取キットの構成体である骨髄希釈液DMEMとともに容器（ニプロセトルリー骨髄用）に入れ、混合して密封する。骨髄液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。 2. 本品を患者に適用する際に行う事項 自己骨髄間葉系幹細胞として1回0.5×10 ⁶ ～2.0×10 ⁶ 個（最大投与量は体重1kgあたり3.34×10 ⁶ 個）を、生理食塩液で3倍以上に希釈しながら、本品の流量0.7～1.0 mL/分を目安に点滴静注する。 | | |
| 算定 | 算定方式 | 原価計算方式 | |
| | 原価計算 | 製品総原価 | 9,991,755円 |
| | | 営業利益 | 1,667,236円 <small>（流通経費を除く価格の14.3%）</small> |
| | | 流通経費 | 931,712円 <small>（消費税を除く価格の7.4%）</small> <small>出典：「医薬品産業実態調査報告書」（厚生労働省医政局経済課）</small> |
| | | 消費税 | 1,007,256円 |
| | 補正加算 | 先駆け審査指定制度加算（A=10%）、加算係数=1.0 （加算前） 1回分 13,597,959円 → （加算後）14,957,755円 | |
| | 外国平均価格調整 | なし | |
| | 算定薬価 | 1回分 14,957,755円 | |
| | 外国価格 | 新薬収載希望者による市場規模予測 | |
| | なし | 予測年度 予測本剤投与患者数 予測販売金額 （ピーク時） 9年度 249人 37億円 | |
| 最初に承認された国（年月）： | 日本（2018年12月） | | |
| 製造販売承認日 | 平成30年12月28日 | 薬価基準収載予定日 平成31年 2月26日 | |

薬価算定組織における検討結果のまとめ

| | | | |
|--------------------------|---|--|--|
| 算定方式 | 原価計算方式 | 第一回算定組織 | 平成31年 1月24日 |
| 原価計算方式を採用する妥当性 | 成分名 | 新薬 ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞 | 類似薬がない根拠 |
| | イ、効能・効果 | 脊髄損傷に伴う神経症状及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、B又はCの患者に限る。 | 本剤と同様の効能・効果、薬理作用、組成及び化学構造等を有する既収載品はないことから、新薬算定最類似薬はないと判断した。 |
| | ロ、薬理作用 | 神経保護作用 | |
| | ハ、組成及び化学構造 | 患者自身の骨髄液から接着培養により増殖させて得られるヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞 | |
| | ニ、投与形態 剤形 用法 | 注射 注射剤 静脈内投与 | |
| | 画期性加算（70～120%） | 該当しない | |
| 有用性加算（Ⅰ）（35～60%） | 該当しない | | |
| 有用性加算（Ⅱ）（5～30%） | 該当しない | 市場性加算 | |
| 説明用 | 該当する（主な理由：新規作用機序） | 第二回算定組織 | 平成31年 2月 1日 |
| 当初算定案に対する新薬収載希望者の不服意見の要点 | 当初算定案の製品総原価は、収載希望者が提示した製品総原価を相当下回っている。本製品は医薬品医療機器法及び関連省令等の規定を満たす構造設備で製造することや、製品の承認書の規定に基づき日本薬局方で規定された方法で試験を行う必要がある。これらの規定に基づいて整備・試験を行うものについては製造経費等として薬価に含めるべきである。 | 上記不服意見に対する見解 | 当初算定案においても本製品の製造時に実施する試験の費用は計上されているが、一部の試験について、標準品を日本薬局方で規定されたものの金額に変更することが妥当と判断した。 その他の製造経費等については、当初算定案において適切に計上されていると判断した。 ⇒ 当初算定案を変更する。 （製品総原価 9,991,755円） 算定薬価 1回分 14,957,755円 |

企業不服意見
（一部の試験を局法で規定されたものに変更する）
 ↓
保険償還価格：14,957,755円/回

再生医療等製品の薬価審査

キムリア[®]点滴静注 の薬価審査

再生医療等製品の保険償還価格の算定について

中医協 総-3
元. 5. 15

| | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|-----------|
| 類別 | ヒト細胞加工製品 (ヒト体細胞加工製品) | | | |
| 成分名 | チサゲンレクルユーセル | | | |
| 取載希望者 | ノバルティスファーマ (株) | | | |
| 販売名 (規格単位) | キムリア点滴静注 (1患者当たり) | | | |
| 効能・効果又は性能 | 1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 | | | |
| 主な用法及び用量又は使用方法 | (1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合 通常、25歳以下 (投与時) の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。 ・体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として0.2×10 ⁶ ~5.0×10 ⁶ 個/kg ・体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として0.1×10 ⁶ ~2.5×10 ⁶ 個 (体重問わず) (2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合 通常、成人には、CAR発現生T細胞として0.6×10 ⁶ ~6.0×10 ⁶ 個 (体重問わず) を単回静脈内投与する。 | | | |
| 算定 | 算定方式 | 原価計算方式 | | |
| | 原価計算 | 製品総原価 | 23,632,062円 | |
| | | 営業利益 | 4,137,694円 (流通経費を除く価格の14.9%) | |
| | | 流通経費 | 682,000円 (消費税を除く価格の2.4% (取載希望者の自己申告に基づく)) | |
| | | 消費税 | 2,276,140円 | |
| | 補正加算 | 有用性加算(Ⅰ)(A=35%)、市場性加算(Ⅰ)(A=10%)、加算係数=0.2 (加算前) (加算後) 1患者当たり 30,727,896円 → 33,493,407円 | | |
| | 外国平均価格調整 | なし | | |
| | 算定薬価 | 1患者当たり 33,493,407円 | | |
| | 外国価格 | | 取載希望者による市場規模予測 | |
| | なし | | 予測年度 | 予測本剤投与患者数 |
| (参考) | | (ピーク時) | | |
| 米国 (CMS) 439,388,306ドル | | 48,332,714円 | | |
| 米国 (AWP) [B-ALL] 570,000,000ドル | | 62,700,000円 | | |
| 米国 (AWP) [DLBCL] 447,600,000ドル | | 49,236,000円 | | |
| 英国 (NHS) 282,000ポンド | | 41,172,000円 | | |
| 韓国 (Lauer-Taxce) 320,000ユーロ | | 41,280,000円 | | |
| (注1) 為替レートは平成30年4月~平成31年3月の平均 | | 最初に承認された国 (年月) : | | |
| (注2) 米国 (AWP) は従来参照していた RED BOOK の価格 | | 米国 (2017年8月) | | |
| 製造販売承認日 | 平成31年 3月26日 | 薬価基準取載予定日 | 令和元年 5月22日 | |

薬価算定組織における検討結果のまとめ

| | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------|--|---|---|--|
| 算定方式 | 原価計算方式 | 第一回算定組織 | 平成31年 4月18日 | | |
| 原価計算方式を採用する妥当性 | 成分名 | 新薬 | 類似薬がない根拠 | | |
| | イ. 効能・効果 | チサゲンレクルユーセル | 本品と同様の効能・効果、薬理作用、組成及び化学構造等を有する既取載品はないことから、新薬算定最類似薬はないと判断した。 | | |
| | | 1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 2. 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 | | | |
| | ロ. 薬理作用 | CAR導入T細胞依存性細胞傷害作用 | | | |
| | ハ. 組成及び化学構造 | 抗CD19キメラ抗原受容体 (CAR) 発現遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞 | | | |
| | | ニ. 投与形態 剤形 用法 | | 注射 注射剤 静脈内投与 | |
| | 画期性加算 (70~120%) | 該当しない | | 該当する (A=35%) イ. 新規作用機序 (異なる標的部位): ①-b=1p ハ. 治療上の効果 (異なる作用機序): ②-a=1p | |
| | | 該当する (A=10%) | | 市場性加算(Ⅰ) (10~20%) 本品は希少疾病用医薬品の指定を受けている。本品と同一の効能・効果を有する薬剤はないものの、B細胞性急性リンパ芽球性白血病及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する治療薬は既に存在することから、A=10%が妥当と判断した。 | |
| | 市場性加算(Ⅱ) (5%) | 該当しない | | 市場性加算(Ⅰ) (10~20%) 本品は希少疾病用医薬品の指定を受けている。本品と同一の効能・効果を有する薬剤はないものの、B細胞性急性リンパ芽球性白血病及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する治療薬は既に存在することから、A=10%が妥当と判断した。 | |
| | 小児加算 (5~20%) | 該当しない | | 市場性加算(Ⅱ) (5%) 該当しない | |
| 先駆け審査指定制度加算 (10~20%) | 該当しない | 小児加算 (5~20%) 該当しない | | | |
| 新薬創出・適応外薬解消等促進加算 | 該当する (主な理由: 希少疾病用再生医療等製品として指定) | 先駆け審査指定制度加算 (10~20%) 該当しない | | | |
| 費用対効果評価への該当性 | 該当する (H3) | 新薬創出・適応外薬解消等促進加算 該当する (主な理由: 希少疾病用再生医療等製品として指定) | | | |
| 当初算定案に対する新薬取載希望者の不服意見の要点 | | 費用対効果評価への該当性 該当する (H3) | | | |
| 上記不服意見に対する見解 | | 第二回算定組織 | 平成 年 月 日 | | |

米国 CMS : 48,332,714 円など

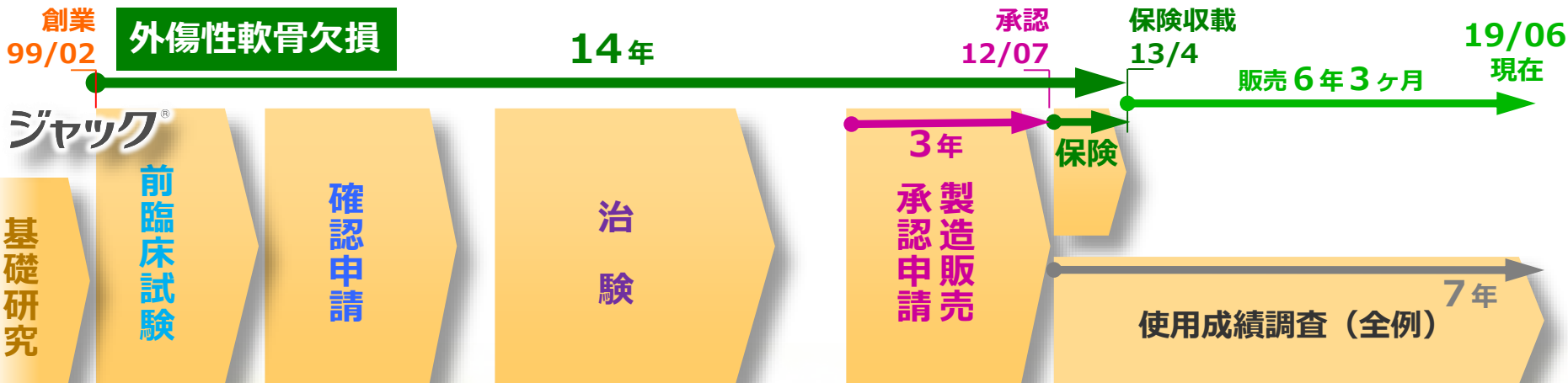
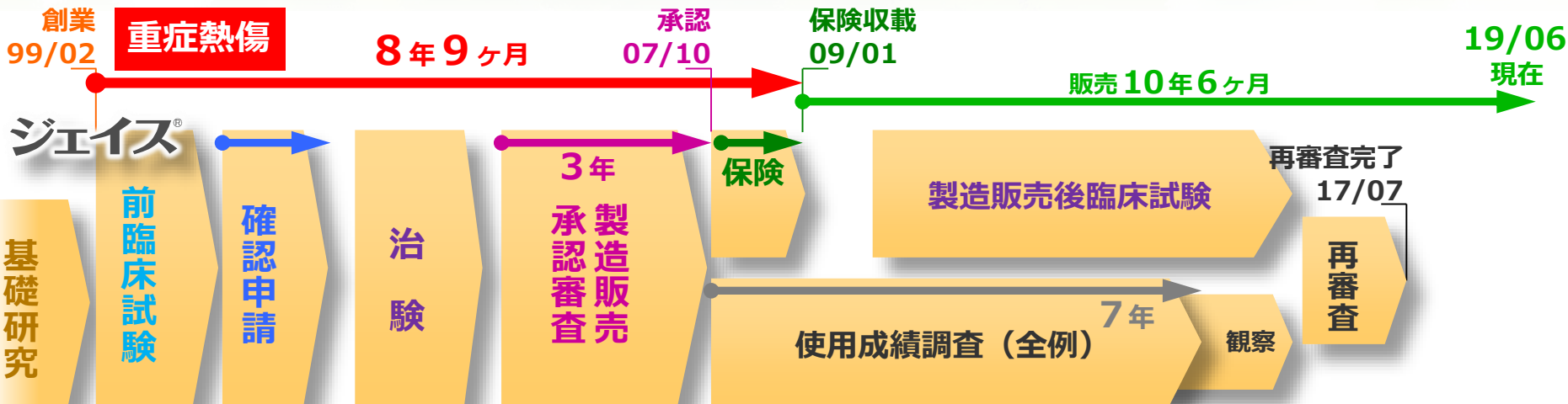
↓
保険償還価格 : 33,493,407 円/患者

J-TEC の再生医療製品事業

| | | | | | | | |
|-------|---|---|---|--------------------------------------|--|--|--------------------|
| |  <p>自家培養表皮</p> | |  <p>自家培養軟骨</p> | |  <p>(開発名：EYE-01M)</p> |  <p>(開発名：ACE02)</p> | |
| 製品 |  | |  | |  <p>開発元：NIDEK</p> |  | |
| 技術導入元 | 米ハーバード大学 Howard Green 教授 | | 広島大学 越智 光夫 教授 | | 伊モデナ大学 M. De Luca教授 G. Pellegrini教授 | 米ハーバード大学 Howard Green 教授 | |
| 適応対象 | 重症熱傷 |  <p>先天性巨大色素性母斑</p> |  <p>先天性表皮水疱症</p> | 膝関節の外傷性軟骨欠損症 又は 離断性骨軟骨炎 (変形性膝関節症は除く) |  <p>(想定) 外傷等に起因する二次性変形性膝関節症</p> | (想定) 角膜上皮幹細胞疲弊症 | (想定) 尋常性白斑・まだら症 |
| 状況 | 製造販売承認 2007/10 保険収載 2009/01 | 一部変更承認 2016/09 保険収載 2016/12 | 一部変更承認 2018/12 保険収載 2019/見込み | 製造販売承認 2012/07 保険収載 2013/04 | 治験中 2018/07 届 | 審査中 2019/03 申請 | 治験中 2018/07 届 |

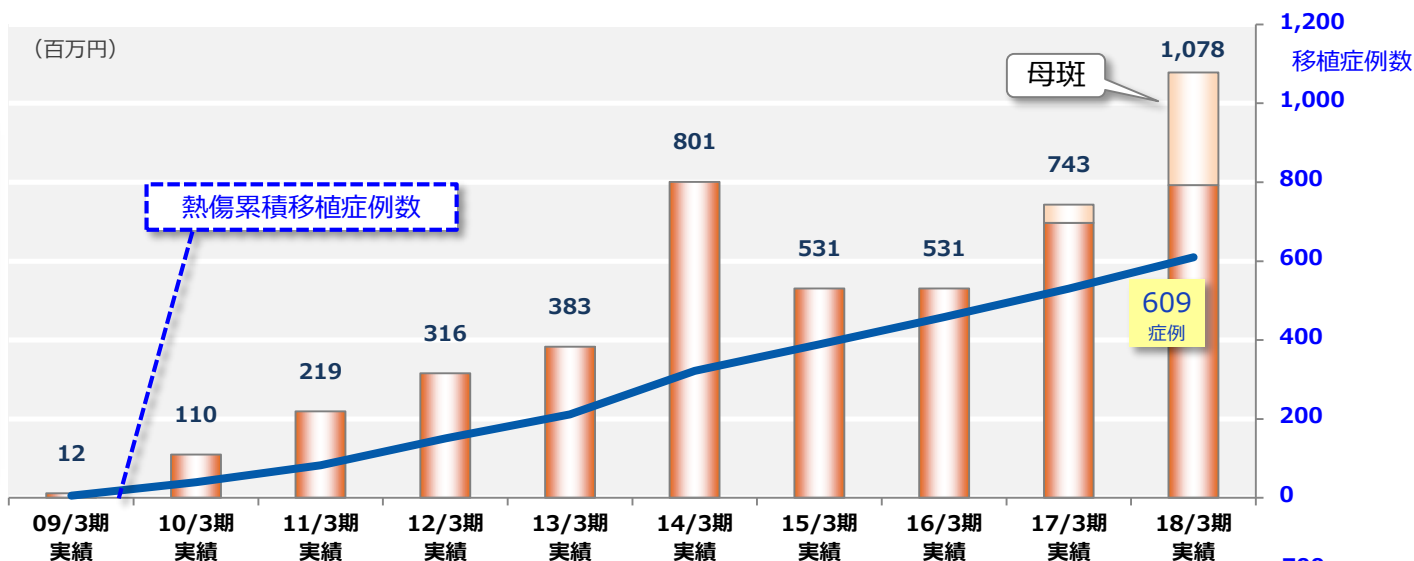
ジェイス® と ジャック® の 開発の経緯

1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019



ジェイス® と ジャック® の売上の推移 (~2018)

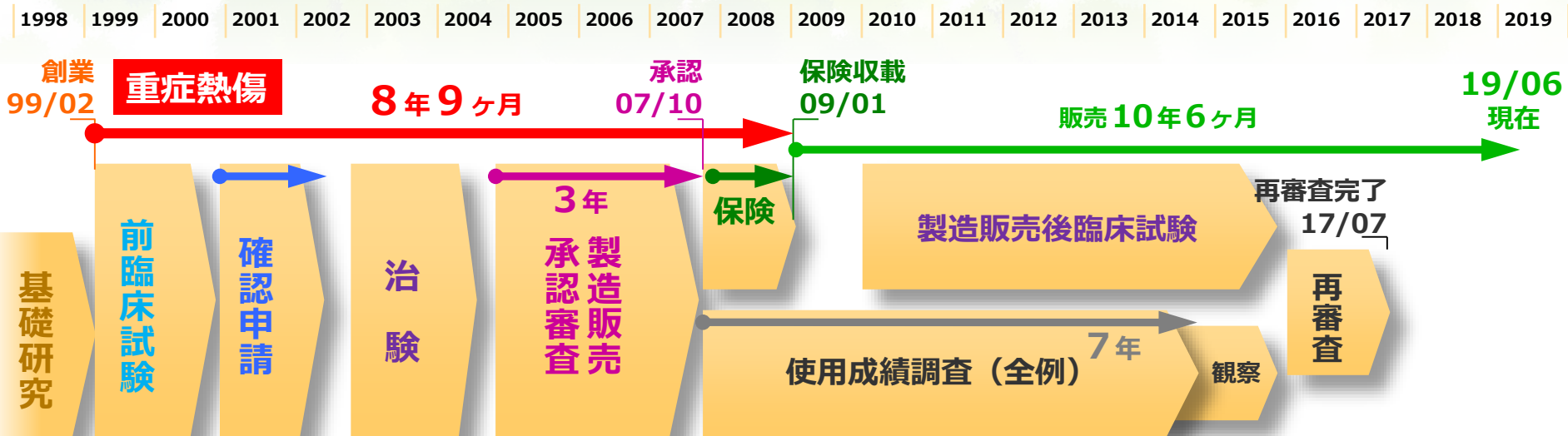
ジェイス®



ジャック®



ジェイス®の開発とガイドライン通知の経緯



- ▲ 1999/7/30 医薬発第906号 厚生省医薬安全局長通知：細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について
- ▲ 2000/2/22 医薬審第329号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス」
- ▲ 2000/7/14 医薬審第873号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基
- ▲ 2000/12/26 医薬発第1314号 厚生省医薬安全局長通知：ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について
- ▲ 2003/5/20 厚生労働省告示第210号：生物原材料基準（最新改訂；厚生労働省告示第375号2014年9月26日）
- ▲ 2004/7/2 医政研発第0702001号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知：「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感
- ▲ 2008/2/8 薬食発第0208003号 厚生労働省医薬食品局長通知：ヒト（自己）由来細胞や
- ▲ 2008/9/12 薬食発第0912006号 厚生労働省医薬食品局長通知：ヒト（同種）由来細胞
- ▲ 2011/4/28 医政発0428第7号・薬食発0428第1号 厚生労働省
- ▲ 2011/6/30 薬機発第0630007号 独立行政法人医薬品医療機
- ▲ 2012/9/7 薬食発0907第2号 厚生労働省医薬安全局長
- ▲ 2012/9/7 薬食発0907第3号 厚生労働省医薬安全局長
- ▲ 2012/9/7 薬食発0907第4号 厚生労働省医薬安全局長
- ▲ 2012/9/7 薬食発0907第5号 厚生労働省医薬安全局長
- ▲ 2012/9/7 薬食発0907第6号 厚生労働省医薬安全局長
- ▲ 2014/9/26 厚生労働省告示第375号
- ▲ 2016/6/14 薬機発第0
- ▲ 2017/3/16 薬機

自家培養表皮「ジェイス®」

ジェイス®の概要

- ・ ヒト組織・細胞を組み込んだ**再生医療製品の第1号**
- ・ **患者自身の皮膚から単離した細胞を 3T3-J2 細胞（マウス胚由来）フィーダーとウシ胎児血清を用いて培養して製造する移植用の表皮細胞シート = Green型自家培養表皮**
- ・ 適応①：受傷時に**体表の30%以上の広範囲熱傷の創閉鎖**
2007年10月 製造販売承認 → 2009年1月 保険収載
- ・ 適応②：**先天性巨大色素性母斑を切除した後の創閉鎖**
2016年9月 一部変更承認 → 2016年12月 保険収載
- ・ 適応③：**表皮水疱症の難治性又は再発性のびらん・潰瘍部の上皮化**
2018年12月 一部変更承認 → 2019年 保険審査中



技術的ガイダンスとの整合性：品質特性

PMDA 理事長報告：再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて、2016年6月14日 薬機発第0614043号

■技術的ガイダンスの品質特性の例示とジェイス®における実施内容

| 評価項目 | 試験項目 | ジェイス®で実施した試験および設定した検査 |
|------------|---|---|
| 確認試験 | 性状、細胞表現型、分化能、細胞種等 | 出荷検査：表皮細胞シートの外観検査 出荷検査：表皮細胞シートの物性試験 |
| | 細胞の純度試験 | 出荷検査：表皮細胞シートの表皮細胞含有率確認 |
| 製造工程由来不純物 | 細胞表現型、異常増殖等 | 出荷検査：表皮細胞シートの表皮細胞含有率確認 |
| | 製造工程由来物質（血清由来アルブミン、抗生物質等） | 検証試験：表皮細胞シートの洗浄効率確認試験 出荷検査：表皮細胞シートのウシ血清アルブミン残留量確認試験 出荷検査：表皮細胞シートのフィーダー細胞残存率確認試験 検証試験：表皮細胞シートの残留増殖因子定量試験 検証試験：表皮細胞シートの残留抗生物質定量試験 |
| 目的外生理活性不純物 | 生理活性物質等 | 検証試験：表皮細胞シートの産生する生理活性物質定量試験 |
| 安全性 | 染色体異常、軟寒天コロニー形成能、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌等 | 検証試験：核型分析試験 検証試験：軟寒天コロニー形成能試験 検証試験：免疫不全マウスを用いた移植試験 出荷検査：最終製品のエンドトキシン試験 確認検査：最終製品の無菌試験（メンブランフィルター法） 確認検査：最終製品のマイコプラズマ否定試験（DNA染色法） |
| | 力価試験、効能試験、力学的適合性 | 検証試験：表皮細胞シートの産生する生理活性物質定量試験 工程検査：培養フラスコ内の細胞の形態観察 出荷検査：表皮細胞シートの表皮細胞含有率確認 工程検査：表皮細胞の増殖能の確認 出荷検査：細胞シートの物性検査 |
| 含量 | タンパク質発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能、耐久性等 | 出荷検査：表皮細胞シートの生細胞密度確認試験 出荷検査：表皮細胞シートの生細胞率の確認 |
| | 細胞数、細胞生存率等 | |

技術的ガイダンスとの整合性：工程内管理項目および試験方法

PMDA 理事長報告：再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて。2016年6月14日 薬機発第0614043号

技術的ガイダンスの工程内管理項目および試験方法の例示とジェイス®における実施内容

| 考慮すべき工程内管理 試験項目 | ジェイス®で実施した試験および設定した検査 |
|---|---|
| 無菌性確保のための管理戦略として実施する工程内管理 無菌試験、バイオバーデン試験、マイコプラズマ否定試験等 | 検証試験：連続出荷試験による出荷規格と無菌性の検証 検証試験：培地充填試験による工程内の無菌性の検証 出荷検査：出荷前検体の生菌数試験（メンブランフィルター法） 出荷検査：出荷前検体のマイコプラズマ否定試験（核酸増幅法） |
| ウイルス安全性の確保のための管理戦略として実施する工程内管理 ウイルス否定試験等（ICH-Q5A 参照） | 検証試験：3T3 細胞セルバンクのウイルス試験（ICH-Q5A 準拠） 検証試験：フィーダー細胞のウイルス試験（ガイドライン準拠） 検証試験：ウシ血清およびトリプシンのウイルス試験結果の確認 |
| 期待する製品の品質特性を確保するための管理戦略として実施する工程内管理 確認試験、純度試験、外観試験、力価試験/効能試験等 | 工程検査：3T3 細胞のフラスコ内の形態観察 工程検査：フィーダー細胞のフラスコ内の形態観察 工程検査：培養フラスコ内の細胞の形態観察 検証試験：培養フラスコ内の含有細胞種定量試験 検証試験：表皮細胞シートの含有細胞種定量試験 出荷検査：表皮細胞シートの表皮細胞含有率確認 出荷検査：表皮細胞シートのフィーダー細胞残存率確認試験 検証試験：表皮細胞のコロニー形成能試験 検証試験：表皮細胞の連続継代試験 工程検査：表皮細胞の増殖能の確認 工程検査：細胞シートの剥離・洗浄作業における物性検査 |

ジェイス®の輸送システムの開発

輸送システムの開発

■ 温度維持機能を持つ断熱輸送容器の開発

- ・ 10℃～25℃の温度を56時間以上を担保できる
- ・ 電氣的な加温/冷却機能を持たず、過酷な条件下でも保存温度を維持できる



■ 再生医療の輸送手段を構築

⇒ 北海道から沖縄までの受注で、交通障害や輸送事故による納入遅延や中止は1件も発生なし

自家培養軟骨「ジャック」[®]

自家培養軟骨 ジャック[®] = 再生医療等製品の第2号

- ・ 患者自身の軟骨から単離した細胞を、アテロコラーゲン（ウシ由来）に包埋し、ウシ胎児血清含有培地を用いて三次元培養法で製造する移植用の培養軟骨 = 日本発の技術（広島大学整形外科 越智教授）
- ・ 適応対象：膝関節における外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）における4 cm²以上の軟骨欠損の臨床症状の緩和。
- ・ 2012年7月：製造販売承認 → 2013年4月：保険収載 = 販売開始



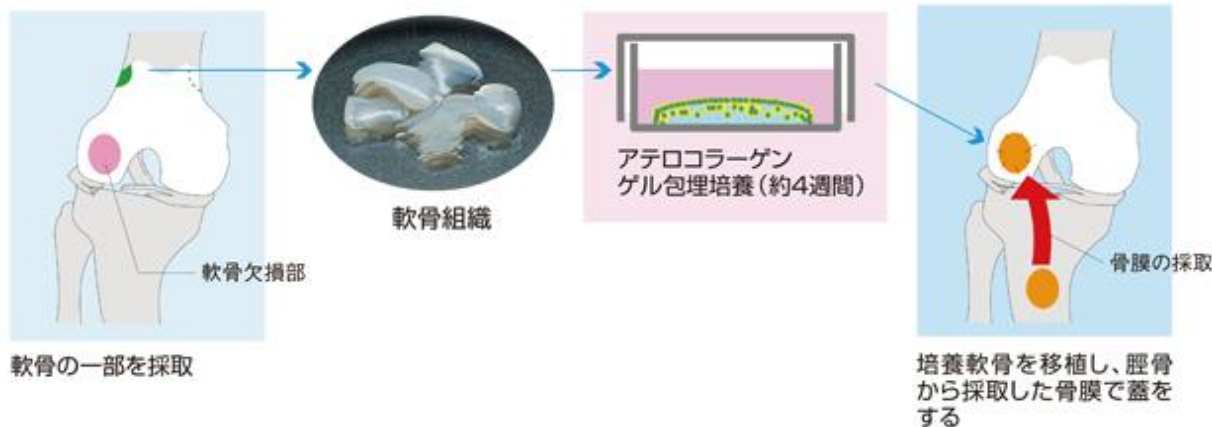
ジャック® 低侵襲化・移植手技簡便化

- ❖ 2019年1月にジャックの低侵襲化・移植手技簡便化の一部変更申請が承認。
- ❖ 患者の脛骨から骨膜を採取するのではなく、人工のコラーゲン膜を使用し、患者の身体的負担の軽減ならびに医師の移植手技の簡便化を図る。



自家培養軟骨

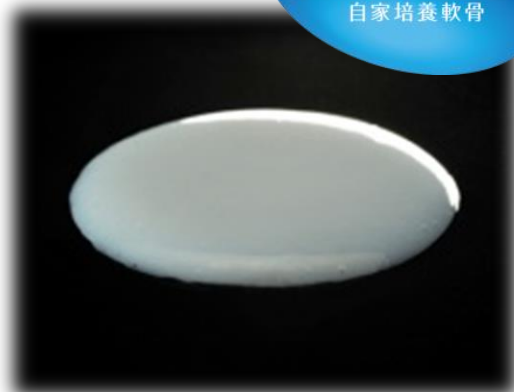
【自家培養軟骨の移植フロー（膝関節）】



今後



ジャック® 二次性 変形性膝関節症 への適応拡大



- ❖ 2018年7月、外傷等に起因する二次性の変形性膝関節症を対象とする治験計画届書を提出。
- ❖ すでに膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の治療に使用されているジャックの適応拡大を目指す。

適応拡大

外傷等に起因する
二次性の変形性膝関節症



現在の適応症：
膝関節における外傷性軟骨欠損症
又は離断性骨軟骨炎
(変形性膝関節症は除く)

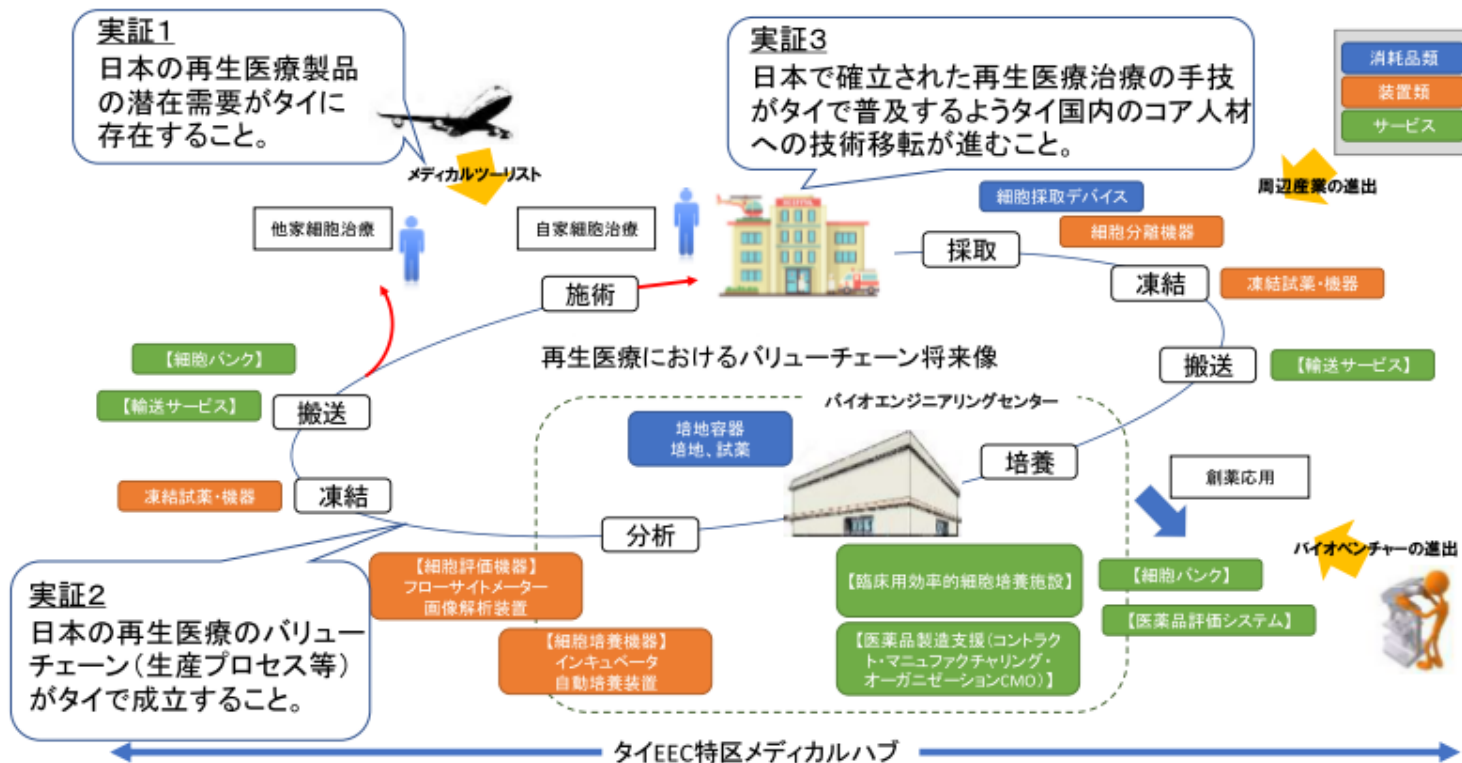
ジャック®の海外展開



日ASEAN 新産業創出実証事業 「タイ EEC 地域における再生医療実用化実証事業」

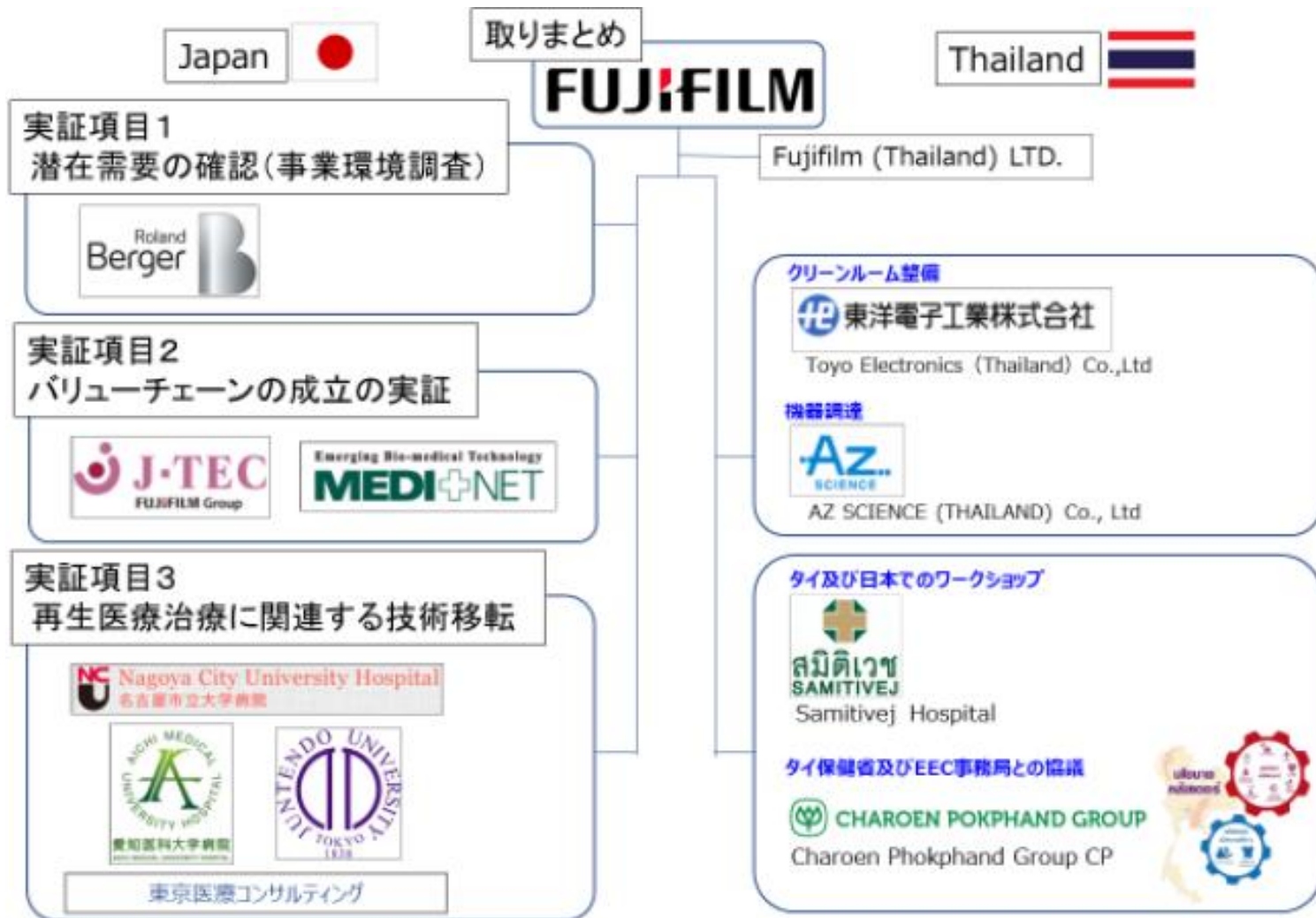


日本の再生医療産業のスキーム(製品・生産プロセス・教育・法規制)が国際的標準となる優れた方式であることの実証を行う。



タイ EEC 地域における再生医療実用化実証事業

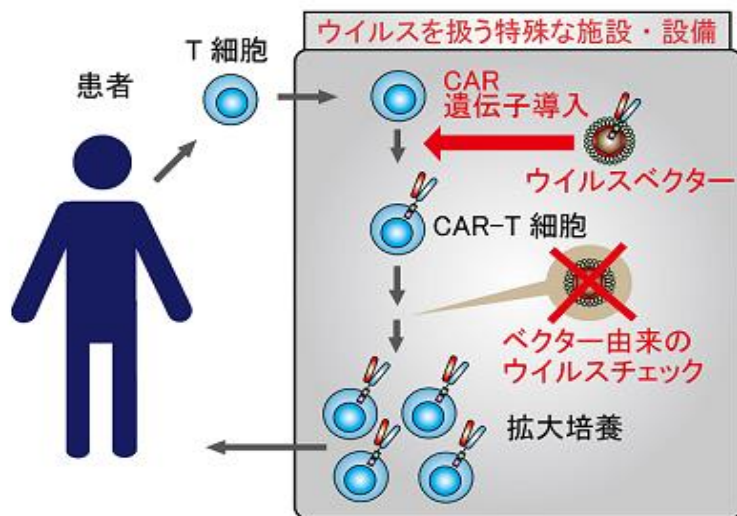
■ 体制



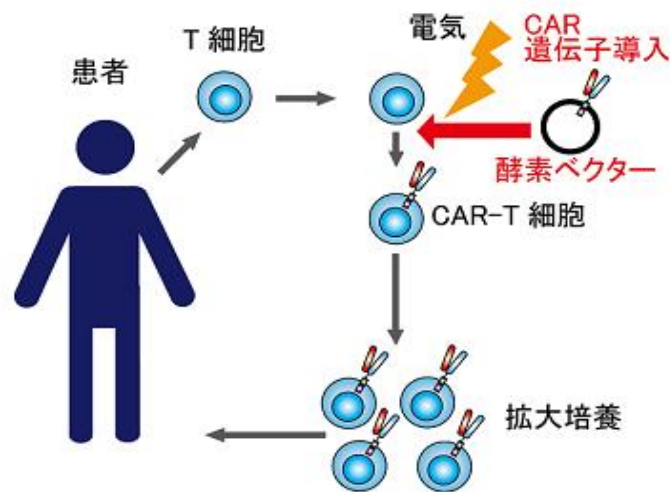
CAR-T治療の導入：がん治療への展開

- ❖ 2018年6月、名古屋大学・信州大学と「CD19陽性の急性リンパ性白血病を対象とする自家CAR-T細胞治療薬」の開発、製造、販売における特許実施許諾契約を締結。
- ❖ 名大・信州大の特許技術の特長は、「CAR-T細胞」の製造法にある。
 - ①CAR遺伝子の導入に高額なウイルスベクターを使わず、安価な酵素ベクターを用いる。
 - ②ウイルスベクターを使わないため、特殊な施設・設備・ウイルスチェック検査が不要。
⇒**従来より低コスト**で自家CAR-T細胞治療薬を製造することが期待できる。
- ❖ これまで培ってきた自家細胞の取り扱い実績・ノウハウ・設備等を活用し、**信頼性の高い、高品質な自家CAR-T細胞治療薬**の供給を目指す。

従来の製造法



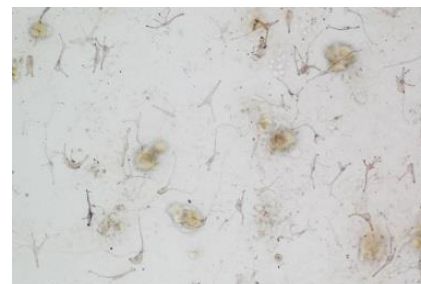
名大・信州大が共同開発した製造法



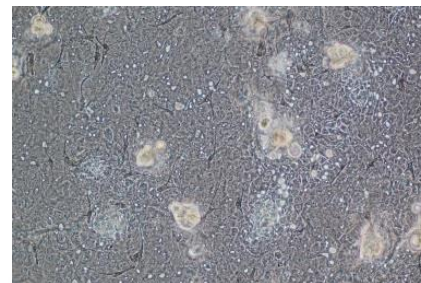
自家培養表皮の白斑への展開

- ❖ 2018年7月、尋常性白斑およびまだら症といった安定期の白斑の治療を目的として、メラノサイト（色素細胞）を保持した自家培養表皮「ACE02」の治験計画届書を提出。
- ❖ 従来の移植では採取できる皮膚組織の面積が小さいといった課題があるが、本製品は、一度の手術で広範囲を均一に色素再生する新たな治療法を提供するものと期待される。

メラノサイトを保持した自家培養表皮（開発名：ACE02）



メラノサイト



表皮細胞

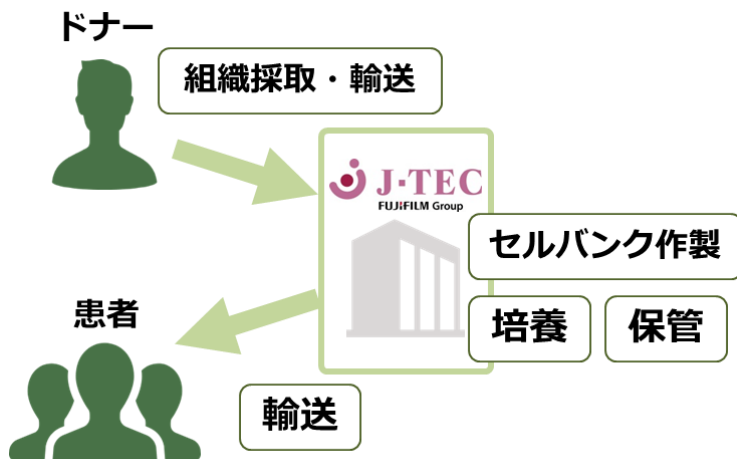
同種培養表皮の製品化

「皮膚再建に用いる乾燥同種培養表皮の開発」

2018-2020年度
AMED
医療機器開発推進研究事業

- ❖ 当社が有する培養表皮の製造技術、施設を生かし、創傷を早期に治癒させる新たな治療法となる乾燥同種培養表皮を開発する。
- ❖ 「大量生産→価格低下→普及」が期待でき、我が国の再生医療の産業化に貢献することを目指す。

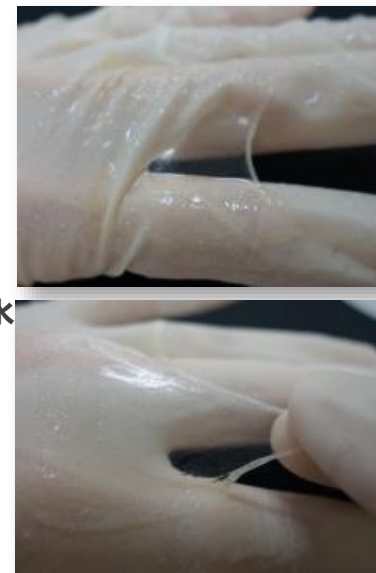
同種細胞を用いた再生医療等製品の流れ



乾燥同種培養表皮（医療機器）



用時含水



同種細胞の安定供給に向けた体制構築

「同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証」

2018-2020年度
AMED
再生医療の産業化に向けた
評価基盤技術開発事業

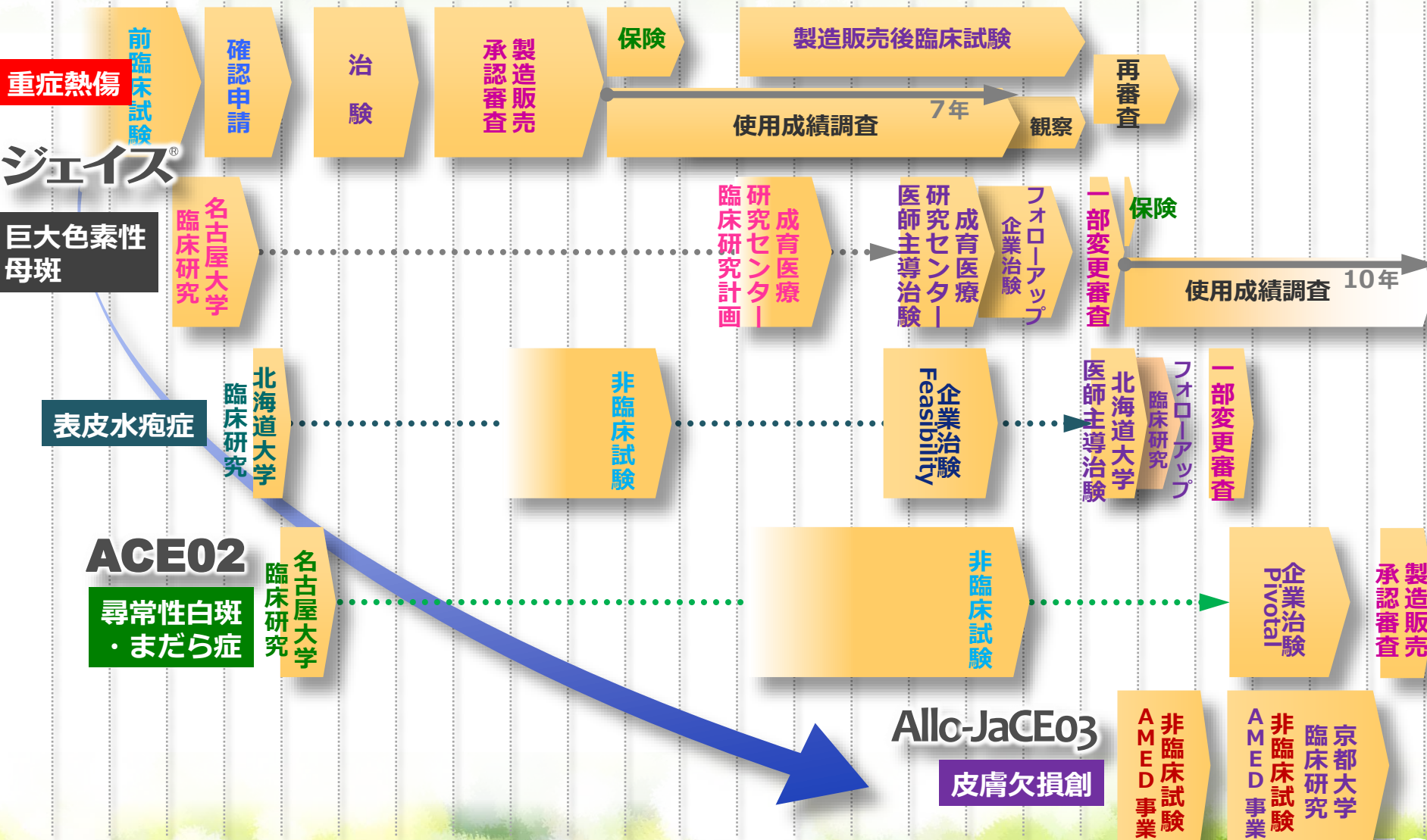
モデル事業B（医療機関を支援し、企業への原料供給を仲介する供給体制を構築する事業）

- ❖ ドナーのインフォームドコンセント取得とスクリーニング、医療機関内の申請、採取に係る輸送手配をシステム化するとともに、その運営工数を明確化することにより透明性が高く維持管理が可能な安定供給モデルを構築する。
- ❖ 国内の製品開発を加速させ、広く国民の治療に応用されることにより、純国産型の再生医療の産業化が達成されることを目指す。



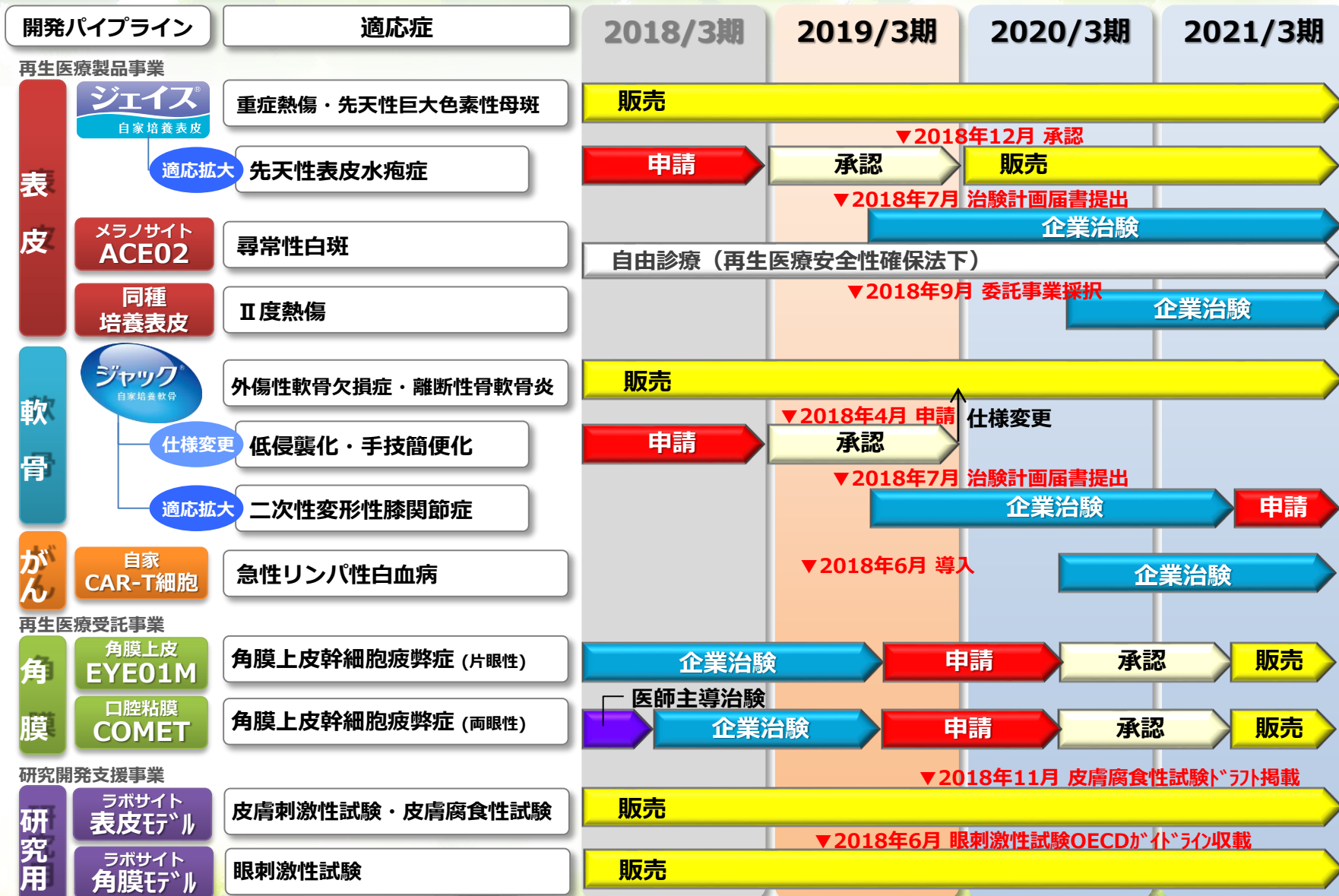
培養表皮の展開

1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021



J-TEC の開発パイプラインと中期開発計画

2019年3月期第3四半期決算説明資料



国内の既承認および承認/申請に近い再生医療等製品

| 製品 | 対象疾患 (想定疾患) | 申請 | 承認 | 保険収載 |
|------------------------|------------------------|------------|-----------------|------------|
| ジェイス® (J-TEC-01) | 重症熱傷 | 2004/10/6 | 2007/10/29 | 2009/1/1 |
| | 先天性巨大色素性母斑 | 2016/1/29 | 2016/9/29 | 2016/12/1 |
| | 栄養障害型/接合部型 表皮水疱症 | 2018/3/20 | 2018/12/28 | 保険審査中 |
| ジャック® (ACC-01) | 膝関節の外傷性軟骨欠損症/離断性骨軟骨炎 | 2009/8/24 | 2012/7/27 | 2013/4/1 |
| ハートシート® | 虚血性心疾患による重症心不全 | 2014/10/30 | 2015/9/18 : 条件 | 2016/1/1 |
| テムセルHS注 (JR-031HIE) | 造血幹細胞移植後の急性 GvHD | 2014/9/26 | 2015/9/18 | 2015/11/26 |
| | (表皮水疱症) | 2019/3/22 | (2019) | - |
| ステミラック注 | 脊髄損傷に伴う神経症候/機能障害 | 2018/6/29 | 2018/12/28 : 条件 | 2019/2/26 |
| キムリア®点滴静注 | B細胞 急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 2018/4/23 | 2019/3/26 | 2019/5/22 |
| コラテジェン® 筋注用 4mg | 慢性動脈閉塞症における潰瘍 | 2018/1/22 | 2019/3/26 : 条件 | 保険審査中 |
| 自家培養再生軟骨 | (口唇口蓋裂にともなう鼻変形) | 2018/6/14 | (2019) | - |
| AVXS-101 | (脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子置換) | 2018/11/1 | (2019) | - |
| EYE-01M | (片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症) | 2019/3/20 | (2019) | - |
| CLS2702C/D | (食道広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術後の狭窄) | (2019) | - | - |
| COMET01 | (角膜上皮幹細胞疲弊症) | (2019) | - | - |