

2020年1月20日

厚生労働大臣 加藤勝信 殿

## ステミラック注と再生医療等製品の条件及び期限付承認制度に関する要望書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AMビル 4階

TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

### 第1 要望の趣旨

以下の事項を要望いたします。

1. ステミラック注に関する承認を取り消し、臨床試験に戻し有効性・安全性を再確認すること
2. 再生医療等製品の条件及び期限付承認制度について、以下のとおり制度を見直すこと
  - ①制度の適用要件を具体的に限定して定め、慎重な審査を行うこと
  - ②申請数と採否など運用状況を毎年公表し、検証すること
  - ③期限の延長は1回を限度とするとともに、期限を徒過した場合には承認が効力を失うことを明記すること

### 第2 要望の理由

#### 1 ステミラック注とは

ステミラック注（一般的名称、ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞）は、ニプロと札幌医科大学が共同開発した脊髄損傷の治療を目的とした再生医療等製品である。

患者自身から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を体外で培養・増殖させて製造し、静脈注射により使用する。

2016年2月10日に先駆け審査指定再生医療等製品に指定された。再生医療等製品先駆け総合評価相談実施品目にも該当する。

2018年6月にニプロが承認申請を行い、わずか半年後の12月28日に、再生医療等製品として条件及び期限付製造販売承認を取得した。世界で初めて承認された脊髄損傷治療用再生医療等製品である。

承認された効能効果は、「脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA（American Spinal Injury Association）機能障害尺度がA、B又は

C の患者に限る。」である。

先駆け審査指定再生医療等製品として条件及び期限付承認制度のもとで承認され、承認条件は① 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること、② 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うことであり、期限は7年である。<sup>1</sup>

## 2 脊髄損傷の標準的治療

ステミラックの適応疾患である脊髄損傷は、完全麻痺の一部を除けば、自然治癒及び標準治療によっても徐々にではあっても一定レベルまで改善する疾患である。<sup>2</sup>

標準治療方法は、急性期の脊椎の整復、除圧、固定等の外科的な処置とリハビリテーションである。薬物治療は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの静脈内大量投与が実施されているが、その臨床的有用性については評価が定まっていない。<sup>3</sup>

これまでの治療成績に関する主な国外、国内の報告は以下のとおりである。

- ① 2019年2月に発表されたメタアナリシス(1969年～2017年)<sup>4</sup>：頸部脊髄損傷の Frankel 分類または ASIA 機能障害尺度 (AIS) A から C へ2段階改善は 8.3%、B から D は 39.3%、ABC 全体で1段階以上の改善は 55.5%
- ② 申請企業がステミラック臨床試験と評価時点(初期受傷後30日、後期受傷後1年)が類似しているなどで参照した Scivolette らの報告(2004年、284例)<sup>5</sup>：ASIA 分類 A から C へ2段階改善は 4.8%、B から D は 26.3%、ABC 全体で1段階以上の改善は 27.5%
- ③ 総合せき損センターの報告(1991～1997年、298例)<sup>6</sup>：改良 Frankel 分類 A から C へ2段階改善は 23.8%、B から D は 43.2%、ABC 全体で1段階以上の改善は 52.5%
- ④ 国立病院機構仙台医療センターの報告(1993年～2013年、316例)<sup>7</sup>：AIS A から C へ2段階改善は 38.9%、B から D は 60.5%、ABC 全体で1段階以上の改善は 66.7%

## 3 ステミラック注に関する承認審査の問題点

### (1) 審査報告書の内容

ステミラック注の承認の根拠となったのは、脊髄損傷患者13例を対象にした国内第Ⅱ相試験である。

脊髄損傷発症後220日目においてAISが1段階以上改善していることを主要評価項目とし、評価の結果、13例中12例が主要評価項目を達成し、重篤な有害事象も見られなかったとしている。

審査報告書では、ステミラック注の治療成績がAIS分類AからCへ2段階改善は33.3%、BからDは50.0%、A、B、C全体で1段階以上の改善は92.3%であることと、

Scivoletto らの報告（2004）が、A から C へ 2 段階改善は 4.8%、B から D は 26.3% であることを比較して「AIS の 1 段階改善以上の改善が 13 例中 12 例で認められたこと、特に、自然経過では改善が期待できない AIS A の被験者において 6 例中 2 例では 2 段階の改善が認められたことは、本品の有効性を示唆する結果が得られたと考える」（審査報告(1)p20-1)としている。しかし、ここで「自然経過では改善が期待できない AIS A の被験者」としているのは誤りで、分類 A の脊髄損傷患者であっても、完全麻痺の一部を除けば、自然治癒及び標準治療によっても徐々にではあっても一定レベルまで改善する疾患である。

## （2）承認の問題点

治験における症例がわずか 13 例では、いかにも少なすぎる。また、対照群が設定されていない。そのため、脊髄損傷の改善がステミラック注による治療の効果なのか、自然治癒やリハビリテーションによる影響かが不明であり、有効性について科学的な検討ができない。

ステミラック注の審査報告書も「対照群が設定されておらず、本品以外の要因(自然回復、リハビリテーションによる影響等)が結果に影響を及ぼした可能性が否定できないことから、得られた成績は限定的であると考え。本品の有効性を評価する上では、少なくとも、標準治療を実施した場合の経過に関する比較可能な対照データを取得しておくべきであったと考える。」（審査報告(1)p19)と指摘している。

日本には脊髄損傷患者が 10 万人以上、さらに毎年約 5000 人の新規発生患者がいる<sup>8</sup>。従って、倫理的配慮からプラセボ対照のランダム化比較試験を行うことは求めないとしても、標準治療をした脊髄損傷患者を対照群とするランダム化比較試験を行うことは十分に可能である。比較臨床試験をせず、しかも、13 例の治療成績をもとに、拙速に承認することの妥当性を見いだすことは困難である。

また、このような 13 例の治療成績をもとに承認を急いだ背景には、先駆け審査指定制度の指定条件として、製造販売承認申請を世界に先駆けて日本で行なわなければならないとされていることがあるとみられる。

従って、本製品の条件及び期限付承認は取り消し、臨床試験に戻して有効性・安全性を再確認すべきである。

## 4 再生医療等製品の条件及び期限付承認制度とその問題点

### （1）再生医療等製品の条件及び期限付承認制度

ステミラック注に適用された再生医療等製品の条件及び期限付承認制度（以下「本制度」という）は、2013 年の薬機法改正（平成 25 年法律第 84 号）によって導入された制度である。

薬機法は、再生医療等製品について、法 23 条の 25（再生医療等製品の製造販売の承認）第 2 項において、通常の医薬品承認と同様に、有効性（イ）及び有用性（ロ）の科学的証明がない限り、承認は与えないという原則を規定する。

そのうえで、例外として、法 23 条の 26（条件及び期限付承認）で、以下のように定めている（下線は引用者）。

「次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合には、厚生労働大臣は、同条第2項第3号イ及びロの規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために必要な条件及び7年を超えない範囲内の期限を付してその品目に係る同条第1項の承認を与えることができる。

- (1) 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。
- (2) 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること。
- (3) 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。」

要するに、原則を定めた23条の25、第2項では、有効性及び有用性が認められる（＝証明されている）ことを承認の要件としていたものを、「推定」でよいとすることによって、従来承認時に要求されていた検証的臨床試験を行わなくても、条件及び期限付承認を得ることを可能としている。

そして、法23条の26第5項で、「第1項の規定により条件及び期限を付した前条第1項の承認を受けた者は、その品目について、当該承認の期限（第二項の規定による延長が行われたときは、その延長後のもの）内に、改めて同条第1項の承認の申請をしなければならない。」として、期限内に再申請を行って、有効性及び有用性の証明を要件とする正式承認を得ることを求めている。

## （2）本制度の問題点と見直しの必要性

本制度は、期限内に再承認申請をすることを前提にした期間限定のものであるとはいえ、有効性、有用性の検証なく承認を与えるものであり、薬機法の承認制度における重大な例外である。

しかし、医薬品は本来、有効性と安全性が検証されてはじめて使用に供されるべきであり、この点において再生医療等製品と他の医薬品を区別すべき理由はなく、薬機法も前記のとおり23条の25において、この原則を確認しているのであるから、その極めて重大な例外となる本制度の適用は慎重にされるべきである。

医薬品は一度市場に出てしまうと、検証のための臨床試験を実施することは極めて困難になり、その結果、本当に有効性があるのかどうか不明な医薬品が使用され、そのために、患者は、有用性のある他の医薬品による治療の機会を失うことになるだけでなく、医療経済にも無用な損失を生じさせる。

本制度の第1号の適用例として、2015年にわずか7人の治療成績をもとに承認された「ハートシート」（心不全治療、ヒト自己骨格筋由来細胞シート）は、承認時に定められた期限までに有効性と安全性の検証ができる見通しが立たず、2018年12月に期限を延長した。法23条の26の第2項に基づくものであるが、この期限の延長について、ハートシートに関する期限延長を認めた2018年11月21日の審議会の議事録<sup>9</sup>によると、委員の再延長の可否に関する質問に対し、厚労省は、法文上は期限の延長に関する回数制限についての記載はないと述べて再度の延長もありうるかのような回答を行っている。しかし、条件及び期限付承認制度自体が承認制度の重大な例外であるから、そのさらなる例外となる期限の延長については、厳格に判断されなければならない、再延長が可能であるというためには、その旨が明記されている必要があり、それが無い

以上は再度の延長などは到底認められていないというべきである。

本制度については、科学雑誌 *Nature* が、2015 年 12 月にハートシート<sup>10</sup>、2019 年 1 月にステミラック<sup>11</sup>をとりあげて痛烈に批判し、科学雑誌 *Science* もこれら再生医療等製品の承認スタンダードの緩和を強く批判している<sup>12</sup>。*Nature* はステミラックが不確かな臨床データで販売されたこととともに、臨床試験成績が査読誌に公表されないことを問題にし、日本はより良い透明性の高いシステムを導入すべきと述べている。<sup>13</sup> 東京脳神経センター整形外科、脊椎外科部長である川口浩氏も日本の再生医療等製品に関する承認のあり方を厳しく批判しており<sup>14</sup>、<sup>15</sup>、これらのいずれの批判も正当である。一方、患者の利益等を理由に問題はないとする PMDA の近藤理事長（当時）の反論<sup>16</sup>は説得力に欠けている。

政府は「アベノミクス」の中心的な成長戦略のひとつとして再生医療等製品の早期実用化を重点課題としているが、有効性と安全性の危うい医薬品を前のめりになって拙速に市場に出すことは、患者の利益を害するばかりか、日本の国際競争力強化にとってもかえってマイナスであろう。

そもそも、この制度の導入の理由としては、再生医療等製品は、治験に登録できる患者数に制限があること、治験において対照試験で治療上の有用性の真のエンドポイントを示すことが困難な場合があること、原材料の細胞が不均質であることによる評価の困難さがあること等から、従来の医薬品の規制をそのまま適用すると治験や審査が長期化することなどがあげられている。

しかし、ステミラック注の対象疾患である脊髄損傷のように治験にふさわしい患者数を登録し、標準的治療と比較する臨床試験を実施することが可能である場合もあり、そのような場合にまで本制度を適用するべきではない。国内ですでに脊髄損傷を対象としたランダム化比較臨床試験(目標症例 88 例)<sup>17</sup>が行われていることから明らかである。

米国の再生医療等製品の早期承認制度(再生医療先端治療指定制度:RMAT)<sup>18</sup>では創設以来の3年間で申請 115 品目のうち指定されたのは 44 品目と半数に満たず、63 品目の却下、6 品目の申請取り下げが公表されている<sup>19</sup>。

ハートシートの教訓に照らしても、本制度を適用するに足るだけの有効性や有用性の推定が得られているのかどうかの吟味はより慎重に行うことが求められている。

また、例外的な承認を与えた製品について適切な監視ができるよう、制度の運用についての透明性を高めることも必要である。

以上

#### 参照

- 1 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課.ステミラック注審議結果報告書. 2018 年.
- 2 植田尊善、芝啓一郎、弓削至. 麻痺の評価と予後—麻痺はどこまで改善するのか、そしていつ判断できるのか? 芝啓一郎編「脊椎脊髄損傷アドバンス—総合せき損センターの診断と治療の最前線」2006 年. 南江堂. p62-86.
- 3 医薬品医療機器総合機構. ステミラック審査報告(1). p3.
- 4 Khorasanizadeh M. et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a

- systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine* 2019; 30: 683-699.  
<https://thejns.org/spine/abstract/journals/j-neurosurg-spine/30/5/article-p683.xml>
- 5 Scivoletto G. et al. Neurologic recovery of spinal cord injury patients in Italy. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004; 85: 485-489.
  - 6 芝啓一郎. 麻痺の評価と予後- 麻痺はどこまで改善するのか、そしていつ判断できるのか 2. 頸髄損傷. 芝啓一郎編「脊椎脊髄損傷アドバンスー総合せき損センターの診断と治療の最前線」2006年. 南江堂. P63-72.
  - 7 鈴木晋介ほか. 脊髄外傷の急性期治療. *脳神経外科ジャーナル(脳外誌)* 2017; 26: 200-207.
  - 8 坂井宏旭ほか. [脊髄損傷リハビリテーション 現状・課題・展望] 疫学調査. *総合リハビリテーション* 2008; 36: 969-972.
  - 9 厚生労働省、薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会 議事録. 2018年11月21日.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000194443\\_00002.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000194443_00002.html)
  - 10 *Nature* 誌 2015年12月9日号. Japan has introduced an unproven system to make patients pay for clinical trials. *Nature* 2015; 528: 163-164.  
<https://www.nature.com/articles/528163b>
  - 11 *Nature* 誌 2019年1月24日号. Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. *Nature* 2019; 565: 544-545.  
<https://www.nature.com/articles/d41586-019-00178-x>
  - 12 *Science* 誌 2019年8月16日号. Downgrading of regulation in regenerative medicine. *Science* 2019; 365: 644-646.
  - 13 *Nature* 誌 2019年1月30日号. Japan should put the brakes on the premature sale of stem-cell treatment. *Nature* 2019; 565: 535-536.  
<https://www.nature.com/articles/d41586-019-00332-5>
  - 14 川口浩. 日本の再生医療「早期承認」に世界から批判ー厳正な臨床試験もなくスピードと利益を優先し、患者の負担を強いているー. 朝日新聞社「論座」2019年4月1日.  
<https://webronza.asahi.com/science/articles/2019031800008.html>
  - 15 川口浩. 予見された日本の再生医療の“最悪の事態”ーNature が批判したステミラック注の早期承認問題. *Medical Tribune* ドクターズアイ. 2019年4月4日.  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2019/0404519690/>
  - 16 薬害オンブズパースン会議注目情報2019年4月25日「Nature 誌が日本の条件及び期限付き承認制度を痛烈に批判、総合機構チーフが国際会議で早期承認の各制度を擁護」  
<http://www.yakugai.gr.jp/attention/attention.php?id=522>
  - 17 国立保健医療科学院. 臨床研究情報ポータルサイト. 急性脊髄損傷患者に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いたランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験 第 III 相試験. 情報更新2019年6月28日.  
[https://rctportal.niph.go.jp/detail/jm?trial\\_id=JMA-IIA00217#](https://rctportal.niph.go.jp/detail/jm?trial_id=JMA-IIA00217#)
  - 18 21st Century Cure Act. 2016. Sec.3033. Accelerated approval for regenerative advanced therapies.

<https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf> Sec.3033

19 FDA. Cumulative CBER regenerative medicine advanced therapy (RMAT) designation requests received by fiscal year.

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cumulative-cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designation-requests-received-fiscal>

以上