

平成26年度 日本の医療機器・サービスの海外展開に関する調査事業
(海外展開の事業性評価に向けた調査事業)

中国・タイ王国における再生医療実用化プロジェクト
報告書

平成27年2月

再生医療グローバル推進

中国・タイ王国における再生医療実用化プロジェクト 報告書

目次

第1章 本調査の概要	3
1-1. 調査の背景と目的	3
1) 背景	3
2) 目的	3
1-2. 事業実施内容	4
1) 事業環境現地調査・臨床試験実施計画立案	タイのみ 4
2) 自家培養表皮の提供準備	タイのみ 4
3) 臨床試験実施準備	中国のみ 4
4) 機器・試薬等の納入、動作確認	中国のみ 4
5) 品質管理システム、業務プロセス等の整備	中国のみ 4
6) 生産合理化のためのキット構成・生産・検証	中国・タイ 4
7) 報告書作成	中国・タイ 5
1-3. 事業実施体制	5
1-4. 事業実施スケジュール	6
第2章 中国	7
2-1. 海外展開対象国・地域の概要	7
1) 上海市概況	7
2) 上海経済環境	7
3) 日本との関係	7
2-2. 事業環境	7
1) 中国の医療機器市場	7
2) 中国市場における一般的リスク	8
3) 中国の再生医療をとりまく環境	8
4) 上海における再生医療の市場性	8
5) 中国の医療機関	9
6) 中国の国民性	10
2-3. 当該対象国・地域への展開にかかる法制度及び規制	10
1) 再生医療に対する規制・制度	10
2) 中国の承認制度	10
3) 中国における外国人の就労及び出張	12
2-4. 海外展開事業の実施結果	13
1) 昨年度までの実施結果のまとめ	13
2) 臨床試験実施準備	15
3) 機器・試薬等の納入、動作確認	24
4) 品質管理システム、業務プロセス等の整備	30
5) 生産合理化活動	35
2-5. 当該国・地域における事業展開に向けた検討	40
1) 生産合理化モデルによる原価低減の示唆	40

2) 活動を通じた課題.....	41
3) わが国の再生医療への示唆.....	41
4) 事業計画.....	43
2-6. 中国での活動のまとめ.....	45
第3章 タイ.....	46
3-1. 事業実施結果.....	46
1) 事業環境現地調査（再生医療製品の市場環境）.....	46
2) 製品の市場導入のためのアプローチ.....	51
3) タイと日本間の物流調査.....	56
4) 再生医療製品の提供（ドネーション）準備.....	56
5) 生産合理化のためのキット構成の現地関係者への紹介及び提案.....	57
3-2. 当該国・地域における事業展開に向けた検討.....	58
1) 事業展開に向けた検討.....	58
2) 自家培養軟骨の市場性.....	59
3-3. タイでの活動のまとめ.....	60

第1章 本調査の概要

1-1. 調査の背景と目的

1)背景

iPS細胞研究に象徴されるように、わが国における再生医療研究はきわめて高いレベルにある。再生医療製品として輩出したものは国内で2品目ではあるが、わが国はこれまで着実に実績を蓄えてきた。自家細胞を用いた再生医療は、いわゆるテーラーメイド医療の典型ともいえ、預かった患者細胞を確実に培養して製品提供する難しいビジネスモデルである。不良品を出すことが許されない、信頼性の高いシステムを構築しなくてはならない。これを達成するには、わが国の誇る「ものづくり」に裏付けられた高い品質の生産体制が必要であり、その一連の技術パッケージの海外導出は、当該国にとっても望ましい方向性と考ええる。

本事業は、平成25年度日本の医療機器・サービスの海外展開に関する調査事業（以下、平成25年度事業）における実績をもとに、これを発展的に進めるよう企画した。具体的には、中国、タイにおける再生医療製品提供活動に主眼をおき、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（Japan Tissue Engineering Co., Ltd. ; J-TEC）（代表団体）らの再生医療技術・製品の国際展開を実現するとともに、これを通じて当該国の規制・制度等に影響をもたらすことを目的としている。これら活動は、わが国の再生医療製品の規格や品質管理手法を他国へも浸透させるとともに、その経験を通じて、さらに合理的な再生医療製品提供パッケージを構築することも可能と考える。

2)目的

本事業の目的は、平成25年度事業をさらに発展的に進めることにある。これにより、当該事業内容の加速を目的とする。将来の事業の目的は次の通りである。

- ①わが国で確立した自家細胞による再生医療製品提供モデルを海外に導出すること。
- ②上記により、J-TECらの再生医療製品提供モデルが当該国の標準となること。
- ③当該国での活動経験を通じて、上述の再生医療製品提供モデルをさらに洗練すること。
- ④上記洗練モデルを日本国内へ再導入すること（生産合理化、コスト削減モデル等）。

本事業では、わが国で製造販売承認を得ている自家培養表皮ならびに自家培養軟骨を、当該国に対して技術導出することを初期目的とした。これを通じて、当該国の再生医療技術水準を高めるとともに患者治療に貢献し、製造販売収益を確保する。

さらに、上記活動を通じて、再生医療製品提供におけるデファクトスタンダード（事実上の標準）を構築するとともに、デジュールスタンダードの確立（国際標準化活動）を実施し、わが国の技術の存在感を高めることを次の目的とした。さらに、これらを通じて、標準化・合理化が達成できた技術をわが国にもたらし、わが国の再生医療の発展ならびに国民福祉に寄与することを最終目的とした。

上記内容を実施するために、活動拠点として定めた国は中国及びタイである。

中国は、莫大な市場を有しているとともに、各地方自治体の裁量で承認が可能な医療新技術（New Medical Technique ; NMT）という制度があるため、国全体の承認を得る方法よりも簡便に事業が開始できると判断した。昨年度までの活動によって、臨床試験開始のための準備が

整いつつある。一方、タイはメディカルツーリズム先進国であり、高度医療に対するニーズが高まっている。昨年度までの活動によって、関連有力者との人脈を作ることができ、タイ医療国家プロジェクトへの参画、タイ王女への自家培養表皮の寄贈機会も得ている。

1-2. 事業実施内容

以下、1)～7)の番号は、**1-3. 事業実施体制**、**1-4. 事業実施スケジュール**の番号に対応する。

1)事業環境現地調査・臨床試験実施計画立案 **タイのみ**

中国は当該項目を平成25年度事業で完了しているため対象外とした。

タイでは、自家培養軟骨を対象製品とした。J-TEC、富士フイルム株式会社（以下、富士フイルム）およびタイ現地関係者との連携のもと、当該製品の上市に向けた事業環境の調査および実施拠点の探索等を行う。富士フイルムはこれまでタイで培ってきたネットワークを利用し、タイ現地パートナー選定のための助言、ならびに現地政府機関との交渉や連携体制の構築を担う。またJ-TECが中心となり、当該製品の上市に向けた事業計画を立案する。

2)自家培養表皮の提供準備 **タイのみ**

J-TECが中心となり、タイ患者2名の治療のために自家培養表皮の提供準備を進める。

【臨床試験実施準備】(3~5)

3)臨床試験実施準備 **中国のみ**

臨床試験実施計画書を作成し、現地の臨床試験実施医療機関内（上海交通大学仁濟病院）の倫理委員会から臨床試験実施の許可を得るための申請を行う。自家培養表皮を用いた治療に際し、聖マリアンナ医科大学の熊谷憲夫名誉教授を中心とした日本の医師の協力のもと、現地医師・医療関係者への医療技術の指導・提供を行う。また、実施医療機関が中心となって、臨床試験の対象となる患者を募集する。

4)機器・試薬等の納入、動作確認 **中国のみ**

細胞培養に際して試薬メーカー、機器メーカーより培地等の試薬類および細胞培養機器の提供を受ける。これら試薬・機器を臨床試験用の製品製造施設（細胞培養センター）に納入・設置し、J-TECが中心となり生産体制を構築する。

5)品質管理システム、業務プロセス等の整備 **中国のみ**

臨床試験に供する製品製造のため、J-TECが中心となり細胞培養技術、品質管理システム、業務プロセス等を取りまとめ、製造体制を構築する。実際のヒト皮膚組織を用いて3例程度の試験培養を実施する。

6)生産合理化のためのキット構成・生産・検証 **中国・タイ**

中国では、生産合理化モデルのための新規キットを用いてコストを削減した生産方法の妥当性を検証する。

タイでは、将来的に自家培養軟骨の生産工程の機械化、合理化を進めるため、現地関係者と

ともに日本で開発中のマルチチューブを用いた製造工程の妥当性を検証する。

7) 報告書作成 **中国・タイ**

本事業実施内容について報告書を作成する。

1-3. 事業実施体制

J-TEC は以下の業務を自ら実施すると同時に、組成するコンソーシアムの参加者及び外部協力団体（外注先含む）に対して以下の業務を再委託または外注し、モデル事業全体を取りまとめた。

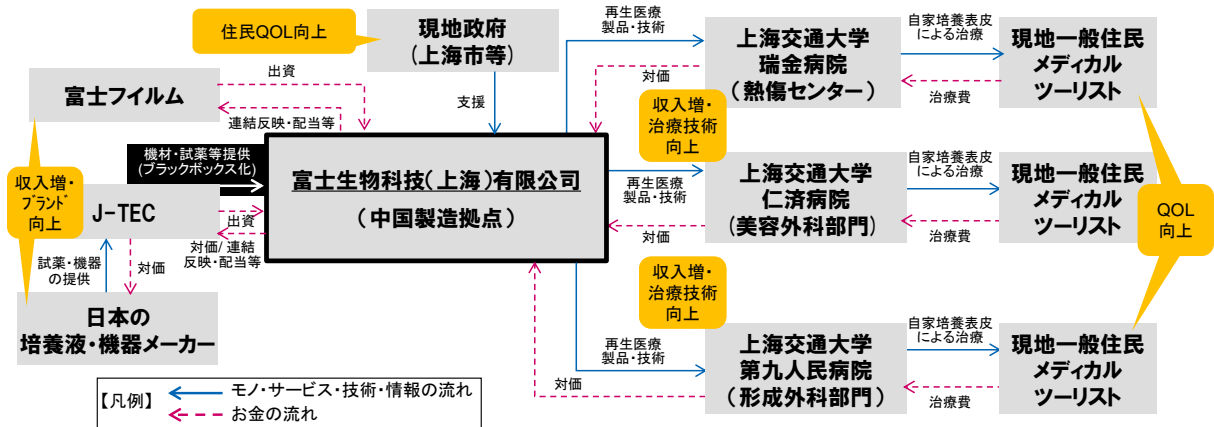
J-TEC が組成するコンソーシアムの実施体制は以下のとおりである。また、将来の事業スキームを下図に示す。

図表・1 事業実施体制

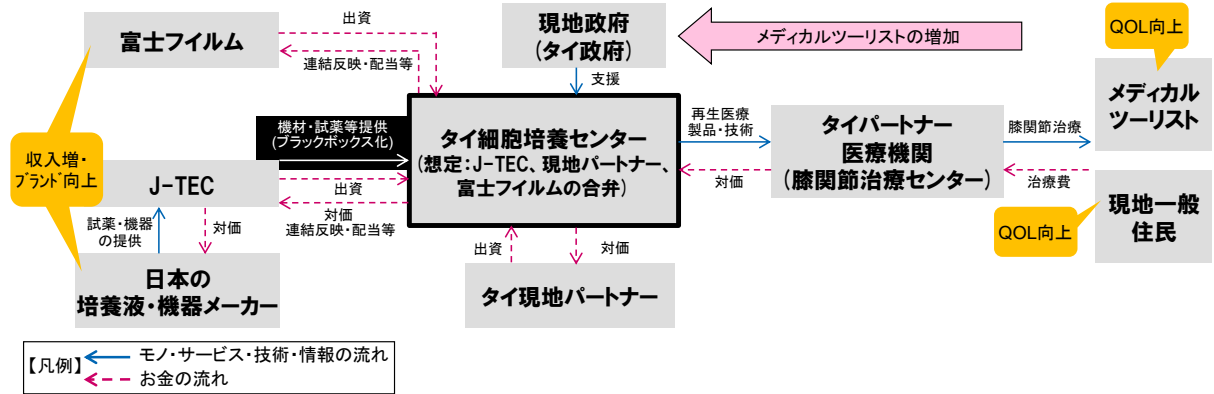
			臨床試験実施準備						
			1	2	3	4	5	6	7
			事業計画立案・環境現地調査	自家培養表皮の提供準備	臨床試験実施準備	機器・試薬等の納入、動作確認	品質管理システムの整備	生産合理化のための生産の検証	報告書作成
関係事業者									
コンソーシアム	J-TEC		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	富士フィルム	再委託	○		○	○	○		
試薬メーカー (和光純薬工業等)						○		○	
機器メーカー (住友ベークライト等)						○		○	
上海交通大学仁濟病院					○				
聖マリアンナ医科大学				○	○				
武庫川女子大学			○						
タイ現地パートナー（選定中）			○						
タイ医療機関（選定中）			○						

(◎ : 主担当、○ : 担当)

図表・2 将来の事業スキーム（中国）



図表・3 将来の事業スキーム（タイ）



1-4. 事業実施スケジュール

図表・4 中国事業実施スケジュール

作業項目	平成26年						平成27年			
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
臨床試験実施準備										
3 臨床試験実施準備										
4 機器・試薬等の納入、動作確認										
5 品質管理システム、業務プロセス等の整備										
6 生産合理化のためのキット構成・生産・検証										
7 報告書作成										

図表・5 タイ事業実施スケジュール

作業項目	平成26年						平成27年			
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
1 事業環境現地調査、臨床試験実施計画立案										
2 自家培養表皮の提供準備										
6 生産合理化のためのキット構成・生産・検証										
7 報告書作成										

第2章 中国

2-1. 海外展開対象国・地域の概要

1)上海市概況

2013年の上海市の戸籍人口は1,425万人、非上海市戸籍の人口を含めると2013年の常住人口は2,415万人であった。上海以外の地域から上海市へ流入している傾向が続いている。都市化が進展している中国内でも有数の都市である。

2)上海経済環境

GDPにおける産業構造としては第二次産業、第三次産業に比べて第一次産業の占める割合が極端に低く、都市型の産業構造となっている。1999年には第三次産業が第二次産業を上回り、それ以降ほぼ拮抗する形で推移してきたが、2007年辺りから差が大きく開き始めた。

2013年は、第一次産業129億元(2,450億円、対前年比2.9%減)、第二次産業8,028億元(15兆3,000億円、対前年比6.1%増)、第三次産業1兆3,445億元(25兆5,000億円、対前年比8.8%増)で、合計2兆1,602億元(41兆円、対前年比7.7%増)であった。2013年は第三次産業の占める割合が62%にまで達した。

(日本円換算レートを2015年1月時点の1元=19円とした。以下、同様)

3)日本との関係

日系企業の上海での投資は80年代半ばから活発化した。最初はホテルや商業ビル等の建設を中心としていたが、その後は豊富な低賃金労働力を利用した製造業が中心であった。ここ数年の新規進出企業についてはサービス産業のウェイトが圧倒的に高い。2013年上海市の対日輸出額は、249.1億ドル(2兆9,400億円、対前年比0.2%減)に増加し、米国に次ぐ2位であった。

(日本円換算レートを2015年1月時点の1ドル=118円とした。以下、同様)

出所) JETRO 「上海市概況」を基にJ-TEC作成

2-2. 事業環境

1)中国の医療機器市場

「2013年中国医療機器業界発展状況白書」によると、中国の医療機器市場は2001年から2012年までの間で物価要素の影響を除くと9.4倍にも増加した。2012年の医療機器産業市場の総生産高は1,700億元(3兆2,000億円)であった。また、上述のとおり中国では経済発展に伴った都市化が進み、これらの影響を医療機器業界も受けている。都市化がもたらす医療サービスニーズの増加分は約2,000億元(3兆8,000億円)、政府主導の医療サービス供給増加分は約2,500億元(4兆8,000億円)に達するとされている。くわえて衛生計画生育委員会が2012年8月に承諾した医療特別資金の年平均は、2008年の10倍を超える等、多くの影響を受け、医療機器業界は今後も大きく発展していく見通しである。

現在、多くのハイエンド医療機器は海外から輸入されているが、近年の技術向上によりコスト面だけでなく品質面においても国産のハイエンド医療機器が開発されており、国産医療機器への代替が徐々に実現されつつある。海外医療機器メーカーにおいても生産コスト等の観点か

ら、輸入品から中国国内生産へと転換されていく傾向がある。

出所) JETRO 「中国の医療機器市場と規制」を基にJ-TEC 作成

2)中国市場における一般的リスク

中国を含む東南アジア・新興国市場における一般的リスクとして、独特な商習慣がある。すなわち、代理店の見極めや医師との付き合い方が難しいこと、市場規模など正確な情報をとりにくいこと、製造・販売のための承認取得に時間がかかること、知的財産権の侵害・ノウハウの流出などのリスクが高いこと、地場企業が急速に実力をつけてきていること等が挙げられる。中国で事業を展開するに当たり、中国における一般的リスクについて分類・評価し、対応策を講じておくなどのリスクマネジメントが必要となる。

出所) JETRO 「世界の医療機器市場」を基にJ-TEC 作成

3)中国の再生医療をとりまく環境

J-TEC らがこれまでに実施してきた調査では、すでに上市され製造販売されている再生医療製品は公には2件のみであり、多くはない。具体的には、西安市を中心に製造販売されている、ドナー組織から採取した表皮細胞と線維芽細胞から構成される同種培養皮膚の安体肤 (Antifu) (供給会社 Shaanxi Aierfu ActivTissue Engineering co., ltd. : 中国) と、天津市を中心に製造販売されている、軟骨細胞をげっ歯類由来のI型コラーゲンに包埋した三次元型自家培養軟骨のCaReS (供給会社 Arthro-Anda Tianjin Biologic Technology Co.,Ltd. : 中国とドイツの合弁) である。J-TEC 製品は細胞培養製品という点では類似するものの、その細胞や原材料、製造方法は異なる。また、上記2製品以外にも様々な臨床研究や自由診療が実施されていると推察できる。例えば、北京の中国人民解放軍総医院の骨科研究所で開発された培養軟骨は、これまでに8年間で100例程度の臨床実績がある。

上記のようにいくつかの製品や技術等が既に市場に存在しているものの、いずれも小規模であり事業として成功を収めているとは言い難い。中国はここ10年間で驚くべき経済発展を遂げたものの、その間、研究開発への投資が欧米諸国に比べ少ない。当該領域に関連するイノベーションを構築するに至らなかったことに加え、権利侵害が多いため、再生医療のような知的財産の保護が重要となる新規技術の導入について、世界各国からの進出が躊躇されていることも一因であると推測できる。しかし近年では、国内の研究開発能力の向上に加え、積極的に外資を活用する中国政府の施策等で、欧米企業ならびに韓国企業の進出がめざましくなっている。上海・張江ハイテクパークに研究開発拠点が形成され、海外からの企業誘致を積極的に行っていることが象徴的である。

出所) J-TEC の依頼により実施したPICO社(中国調査会社)調査結果を基に作成

4)上海における再生医療の市場性

これまでの医師らのヒアリング結果より、培養皮膚の上海の市場性を下表のように評価した。なお現実的な市場性を評価するために、上海市民の経済状況も考慮に入れて市場性を算出した。ただし一方では、下肢潰瘍患者の市場推定については、別の調査(専門医へのヒアリング等)により、糖尿病患者の約10%との意見もある。その場合、糖尿病患者が中国全土で1億人以上(罹患率7.7%以上)であることから、上海市内に153万人(上海市人口を2,000万人とおいた場合)の糖尿病患者数が推定され、糖尿病患者のみをみても下肢潰瘍患者の市場規模は約15万

人となる。

ヒアリング対象は、高度な医療技術を扱うことができる3級病院（後述）を選定した。将来の事業パートナー候補となり得る、各疾患治療の基幹病院として機能している医療機関を主に調査した。具体的には、熱傷に関しては瑞金病院及び長海病院、白斑に関しては仁済病院及び中山病院、下肢潰瘍に関しては華東病院、上海第六人民病院がこれに該当する。

図表・6 上海における熱傷患者市場推定

患者数/年	61,000 人
上記のうち移植が必要な患者数（割合）	24,000-37,000 人（40%-60%）
1 患者あたりの売上（想定）	500,000 円
市場規模	120-190 億円

図表・7 上海における白斑患者市場推定

患者数/年	81,000 人
上記のうち移植が必要な患者数（割合）	8,000-24,000 人（10%-30%）
1 患者あたりの売上（想定）	1,000,000 円
市場規模	80-240 億円

図表・8 上海における下肢潰瘍患者市場推定

患者数/年	29,000 人
上記のうち移植が必要な患者数（割合）	3,000-9,000 人（10%-30%）
1 患者あたりの売上（想定）	500,000 円
市場規模	15-45 億円

出所) J-TEC の依頼により実施した PICO 社調査結果を基に作成

5)中国の医療機関

中国は全国の病院を「病院分級管理標準」に基づき、機能や専門分野などに応じて1級から3級にランク分けしている。さらに各級の中で、上位から甲等→乙等→丙等の3分類があり、3級については甲等の上に特等が設けられている。3級特等と3級甲等は病院の中でも最高の等級で、最も権威のある病院に位置し、それ以降、3級乙等→3級丙等→2級甲等→2級乙等と続いていく。

図表・9 病院の階級別規模と位置づけ

	規模と位置づけ
1 級病院	病床数は 100 床以内で、一定人口が暮らすコミュニティに予防、医療、保健、リハビリサービスを提供している地域の中小病院、衛生院。
2 級病院	病床数は 101 床～500 床で、多くのコミュニティに総合医療衛生サービスを提供し、ある程度の教育、科学研究課題を請け負っている地域病院。
3 級病院	病床数は 501 床以上で、複数の地域にハイレベルの専門的医療衛生サービスを提供し、高等教育、科学研究課題を行っている地域レベル以上の病院。

出所) JETRO 「中国の医療機器市場と規制」より抜粋

6)中国の国民性

これまでの調査におけるヒアリング結果から、中国では概して国産製品の安全性に対する信頼度が低いということが明らかとなった。とりわけ医薬品や医療機器のように、自らの健康に直接影響を与えるものについては、高額にもかかわらず信頼性の高い海外製品を好む傾向がある。同様に、末期患者に対する高額な延命治療が積極的に行われていたり、効果の不明な高額な幹細胞治療が行われていたりする。薬事法に準拠するため、厳しく安全性と有効性を担保してきたわが国の再生医療製品は、必然的に高額にならざるを得ないものの、上述のような中国での需要と合致するものであるといえ、日本式再生医療製品を展開するための素地があると考えられる。

2-3. 当該対象国・地域への展開にかかる法制度及び規制

1)再生医療に対する規制・制度

これまでの調査にて、再生医療に対する統一的な基準は存在しないことが明らかとなった。現在、国家食品薬品監督管理総局（China Food and Drug Administration ; CFDA）及び技術評価委員により、細胞組織等の移植治療等に関する規制及びガイドラインが整備されつつある。培養組織移植について、技術評価方法や臨床応用方法を規定し、医療機関、製造環境、製造人員、技術管理に関する要求事項について示された「培養組織の移植治療における管理基準」が案として 2009 年 11 月に発出されているものの、現時点においても案にとどまっている。

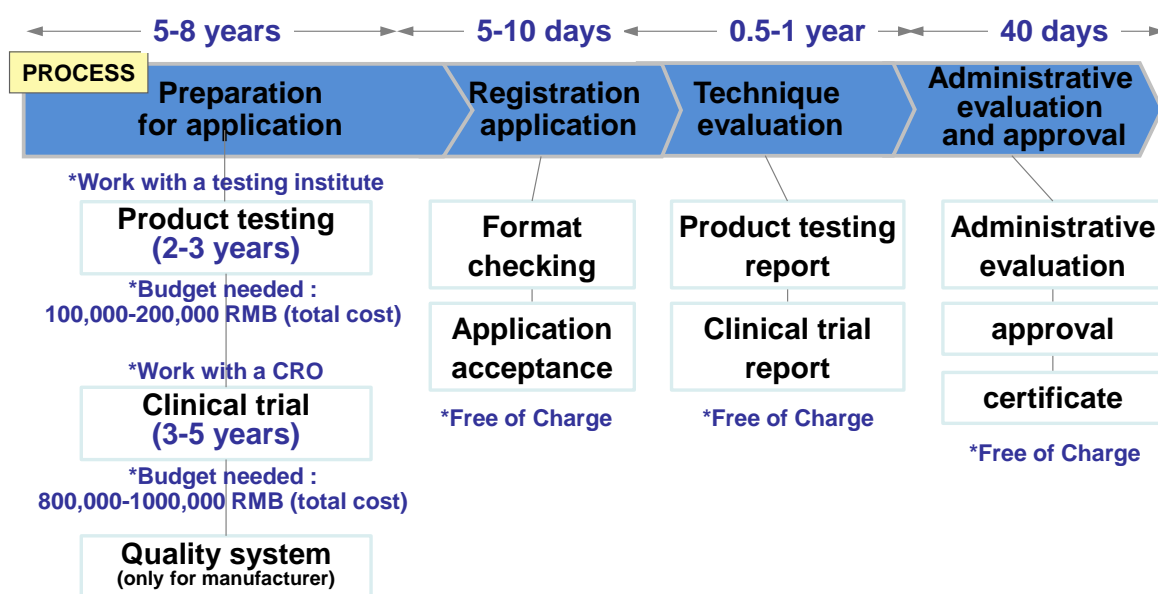
2)中国の承認制度

中国では、国内すべてを包括承認する CFDA の中央承認に加えて、新規かつ高度な治療技術について、より早期に患者に提供するための仕組みが存在する。これを NMT とのカタゴリーにて事業実施を許可している。たとえば、上海のような大都市においては、上海市当局が承認したうえで新しい医療技術が事業として認められることになる。再生医療は、これらの制度と合わせて合理的に合致し、事業を進めていく上では有用と考える。

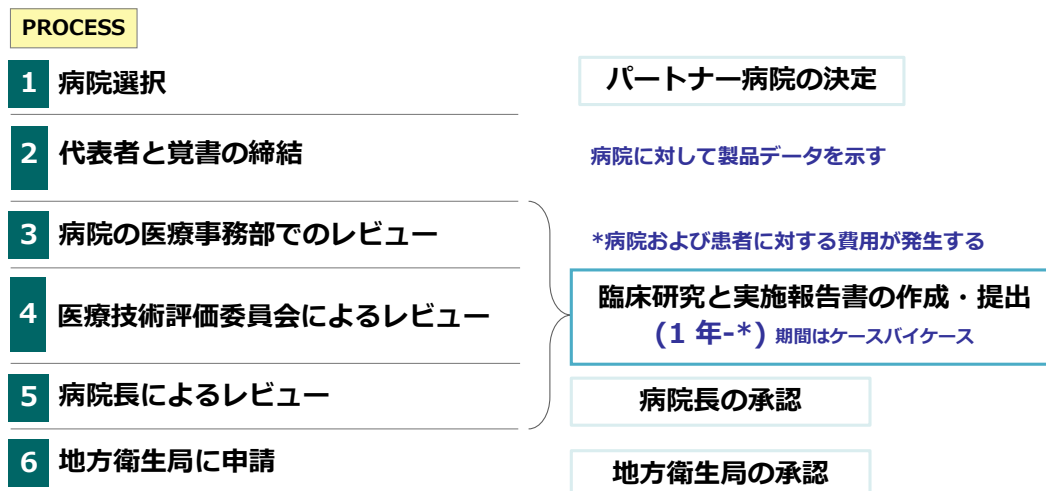
図表・10 CFDA 承認と NMT 承認の比較

	CFDA 承認	NMT 承認
日本での承認	必要	不要 (但し承認があるとスムーズ)
承認までの期間	5~9 年	3 年程度 (病院、症例数による)
費用	900,000~1,200,000 元 (1,700 万円~2,300 万円)	比較的少額 (病院、症例数による)
事業範囲	中国全域	承認取得都市限定

図表・11 CFDA 承認取得までの流れ



図表・12 NMT 承認取得までの流れ



出所) J-TEC の依頼により実施した PICO 社調査結果を基に作成

3)中国における外国人の就労及び出張

本事業において自家培養表皮を現地で製造するために、J-TEC の技術者が培養作業従事者として現地に赴く必要がある。培養期間は1ヶ月を超え、場合によっては査証や居留許可の取得が必要となる可能性があるため、該当法制度について調査した。

(1)外国人就業証と居留許可の取得

外国人が中国で就労するには、外国人就業証及び居留許可の取得が必要である。近年は、経済発展に伴い、外国人の不法入国、不法滞在、不法就労が社会問題となっており、中国当局は摘発を強化している。

外国人就業証及び居留許可の取得手続きの概要は下表のとおりである。

図表・13 外国人就業証及び居留許可の取得手続きの流れ

1	現地の雇用者が「被授權単位査証発給通知表」を取得する。
2	現地で「外国人就業許可証」を取得する。
3	日本でZビザを取得する。
4	Zビザによる中国入国後直ちに、現地で「外国人就業証」を取得する。
5	Zビザによる中国入国後30日以内に、現地で「居留許可」を取得する。

「外国人就業許可証」は、Zビザ取得のための必要書類に過ぎず、Zビザは、「就業ビザ」という名称であるが、「外国人就業証」及び「居留許可」を取得するための前提条件に過ぎないことに注意が必要である。

就労期間中における中国への入国や滞在を可能とするのは、Zビザではなく「居留許可」である。居留許可は通常1年間有効である。

(2)出張ベースでの滞在と可能な活動

日本人が出張ベースで中国に入国して仕事をする場合、ビザなし入国・滞在（最大15日間）か、またはMビザ（取引ビザ）での入国・滞在の、いずれかの方法によることが可能である。ただし、中国滞在期間中の活動が中国における就労と認定された場合、不法就労として処罰される可能性がある。法令上のルールとしては、①中国国内の雇用者（現地法人）との間で労働契約を締結している場合は、中国における就業時間の長短を問わず、中国での就労とみなされる。また、②中国国外の雇用者と労働契約を締結し、労働報酬が中国国外から支払われている場合であっても、中国国内において年間3ヶ月以上業務を行った時は、中国で就労したとみなされる（ただし、技術移転合意を履行する外国籍の工事技術者及び専門人員は除く）。したがって、日本から出張ベースで業務を行う場合でも、中国における年間の業務日数が3ヶ月を超えないように注意する必要がある。

出所) 藤本豪「中国ビジネス法体系」を基にJ-TEC 作成

2-4. 海外展開事業の実施結果

1) 昨年度までの実施結果のまとめ

(1) 実施主体となる現地法人の設立

NMT 承認を受けるためには、継続的に事業主体となる現地法人を臨床試験実施前に設立し、当該現地法人名にて NMT 申請を実施する必要があることを確認した。富士フィルムの中国現地法人である富士フィルム中国（富士胶片（中国）投資有限公司、FUJIFILM (China) Investment Co., Ltd. ; FFCN) の 100% 出資会社として、現地法人の設立申請を実施した。2013 年 12 月 18 日付で新会社「富士生物科技（上海）有限公司（FUJIFILM Tissue Engineering (Shanghai) Co., Ltd. ; FTEC)」の営業許可証を取得した。

図表・14 FTEC 営業許可証



(2) 現地医療機関との関係構築

上海交通大学仁济病院形成外科の範（はん）志宏教授グループと信頼関係を構築し、自家培養表皮の臨床試験を実施することについて合意を得た。臨床試験開始に向け、倫理委員会（Institutional Review Board ; IRB）申請手続き、プロトコルの妥当性等について打ち合わせを実施した。

図表・15 範教授（中央）



図表・16 上海交通大学仁济病院構内



(3)細胞培養施設の立ち上げ

構造設備・清浄度・面積・立地条件・賃貸価格の観点から、張江ハイテクパーク内の施設を選定し、賃借契約を締結した。導入設備機器を選定後、リース契約を締結し、適切に設置・導入した。設置機器に対し、性能確認（バリデーション）を実施した。培養液・器材等の輸出入に関して調査を実施し、製造準備を進めた。

(4)現地医師への治療方法の啓蒙

日本医師の協力のもと、範教授への医療技術講習・指導をJ-TECにて実施した。範教授が自家培養表皮の製造現場を見学し、自家培養表皮に直接接触れることで、移植手技に対する理解を深めることができた。

図表・17 熊谷名誉教授による講習



図表・18 培養表皮模擬移植



(5)NMT申請のための臨床応用実施申請準備

仁済病院 IRB への臨床試験実施のための申請書類作成を進めた。製造体制整備のため標準作業手順書（Standard Operational Procedure ; SOP）の中国語への翻訳を実施した。SOPは申請書類の一部として必要であることを確認した。本事業の認知向上を図り、円滑にNMT承認を受けるため、再生医療研究会及び臨床試験キックオフミーティングを上海にて実施した。

図表・19 熊谷名誉教授による講演



図表・20 総合討論の様子



2)臨床試験実施準備

(1)現地医師への技術指導

これまでに実施してきた中国医師への講習会や技術指導により、自家培養表皮の移植技術に対して理解が深まり、臨床試験実施のための医療機関・医師となることに同意が得られた。本事業では、上海交通大学仁済病院形成外科の範教授及び範教授グループの医師を臨床試験パートナーとして、白斑や瘢痕等の色素異常や皮膚醜形を改善する症例を対象として進めてきた。実施医療機関及び医師の確保はおおむね達成できた一方で、①自家培養表皮の良い適応となる対象患者はどのように選定するか、②実際の移植現場での詳細な手技（移植床の形成方法、移植方法及び移植後ケアの方法）はどのようなものか、③治療の効果及び評価方法・基準はどのようなものか、④治療に係る費用はどの程度か等、実際に臨床試験を実施するにあたり、様々な解決すべき課題が生じた。再生医療技術を正しく理解し、当該技術の有効性や安全性を確保するためには、これらの課題の解決が必須であると考えた。

そこで、臨床試験の実施に先立ち、自家培養表皮の臨床経験の多い日本医師との面談の場を設け、再生医療技術に対する現地医師への教育・指導を行った。聖マリアンナ医科大学の熊谷憲夫名誉教授及び日本国内で自家培養表皮を用いた治療を実施してきた美容クリニックの医師の協力を得て実施した（2014年5月17日クリニック訪問）。範教授及び実務担当医師である何医師と共に、美容クリニックを訪問し、クリニックの見学と同時に培養表皮を使用した治療についての説明と具体的な治療方法について技術指導を受けた。適応症の選択に関するディスカッションを行い、白斑や瘢痕等に対し適応可能である症状の程度や治療効果に関して、日本医師が中国医師に対し指導を実施した。範教授、何医師からは移植後の培養表皮の固定方法やガーゼ交換等の創管理について多くの質問があり、日本医師からの丁寧な説明により、理解が大きく深まったと考える。範教授、何医師から治療について非常に参考になったとコメントを得た。

図表・21 クリニック見学



さらに範教授、何医師より、上海で患者治療を行うにあたり、実際に治療を行っている現場を見学し、治療技術をより正確に習得したいとの希望があったため、日本における培養表皮を

用いた治療現場の見学の機会を設けた。日本国内の熱傷治療を行う医療機関に協力を依頼し、自家培養表皮シート（ジェイス®）の移植手術を見学する機会を得た（2014年10月2日病院訪問）。

見学当日は、ジェイス®を病院に納品するところから見学した。ジェイス®は生きた細胞を含む培養表皮シートであるため、有効性及び安全性を担保するためには、J-TEC工場における包装工程完了時から起算した規定時間内に、温度管理された状態で輸送され、納品される必要がある。輸送時には規定の断熱輸送ボックスを利用し、特別に契約を交わした輸送業者を利用する。納品過程を見学することで、培養表皮の品質管理システムについても理解が深まるように企画した。

手術室では、移植床の形成、ジェイス®の移植、移植部位の保護・管理等、手術の流れに沿って手順をすべて見学した。長時間にわたる見学の中で、中国では使用していない器具や薬剤、移植床の状態や麻酔方法等について、範教授及び何医師が直接日本医師に詳細に確認した。本事業で対象としていない緊急度の高い重症熱傷の患者への移植であったものの、培養表皮を使用した一連の移植手技を実際に確認できたことで、具体的に治療を進めるイメージが湧いたとのことであった。

手術終了後には、執刀医師とディスカッションの時間を設けて、手術手技や移植床の保護・管理方法などについて議論した。移植後の創管理は、培養表皮移植の治療効果に大きく影響するため、非常に重要な議論となった。創管理を適切に行わない場合、移植した培養表皮が生着せずに十分に効果を得られない可能性があることを中国医師が理解し、日本の治療現場で実際に利用している創傷被覆材や、適切な保護方法について、特に何医師が熱心に質問した。

実際の移植手術の一連の流れを見学・確認することで、上海における培養表皮治療に対し具体的に想定することができたとのコメントを確認した。

図表・22 納品見学



（2）倫理委員会申請書類の作成

現地調査により、上海市当局の審査は原則として年に2回、7月と1月に実施されることが明らかとなった。また、これまでの臨床実績や論文等から、当該都市にて新たに臨床試験を実施する必要がないと判断された医療技術が存在することも判明した。臨床試験を実施すること

なく NMT 承認を取得できれば、想定よりも速やかに事業が開始できる。よって、自家培養表皮による移植技術を NMT 申請するためには臨床試験が必要か否かを確認することを最優先とした。

当局の判断を得るためには、申請書類一式をまとめる必要があった。上海市当局へ申請する NMT 申請様式には、申請医療機関の基本情報、実施責任医師・診療科情報、医療技術としての自家培養表皮の製造施設の情報（ハードウェアに関する清浄度検査・確認証明書、製造に関する標準作業手順書（SOP）及び管理・運用方法（ソフトウェア）に関する概要）、医療の実施目的、実施プロトコル、海外での使用実績を含むこれまでの臨床実績、副作用情報及び対応方法等を記載する。添付書類として、リスクマネジメント表、インフォームドコンセントのための患者説明資料、患者同意取得書、海外での承認書の写し（承認品である場合）、当該医療機関内の IRB の承認書が必要であることを確認した。これら申請に必要な一連のパッケージを中国医師、FFCN 及び J-TEC にて議論を重ねて作成した。

(3)倫理委員会への申請

仁濟病院の IRB で、当該技術の実施妥当性について審議いただくために、上記書類一式を仁濟病院 IRB 事務局に 2014 年 6 月 24 日に提出した。7 月 3 日に IRB が開催され、8 名の委員のうち 6 名が条件付き承認、2 名が修正後の再審査が必要との判断となり、結論として条件付き承認となった。条件として課された事項は、①FTEC が J-TEC と同等の生産体制を有することを示す書類を提出すること、②患者同意取得書に記載すべき事項の追記・記載整備の 2 点だった。①については、これまでに実施した設備機器に対するバリデーション書類を添付した書類を作成して提出した。②については適切に修正した。指摘事項に対して速やかに対応し、仁濟病院 IRB の委員長（Dr. Lu）の確認と承認を得た。これをもって正式承認となり、7 月 23 日付けの IRB 承認書を受領した。自家培養表皮が日本で承認を得ていること、これまでに多くの臨床実績があることが、IRB 審査の過程において良い影響を与えたことが示唆された。

図表・23 仁濟病院 IRB 承認書

The image shows two pages of an IRB approval document from Renji Hospital. The left page is the 'Approval Letter' (临床试验批准函) and the right page is the 'Ethics Review Opinion' (伦理评审意见).

Left Page: 临床试验批准函 (Approval Letter)

上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会
Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Renji Hospital Ethics Committee
Approval Letter
仁济伦审[2014]793号

试验项目名称 Protocol Title/Number	自体培养表皮移植治疗		
药物名称 Study Drug	剂型 Formulation	SFDA 号 SFDA No.	
申办单位 Sponsor	仁济医院整形外科		
临床试验科室 (专业) Study-Site	项目负责人(PI) 范志宏	范志宏	职称 Title 主任医师
其他参加单位 Other Sites	主要参加者(Co-PI)		

投票结果 Voting results:
同意 作必要修改后重审 作必要修改后重审
Approval Approval with Recommendation Revisit
不同意、终止或暂停试验 弃权
Disapproval/Termination/Suspension Abstain

审查结果 Decision:
(1) 同意 Approval (2) 作必要修改后重审 Approval with Recommendation
(3) 作必要修改后重审 Revisit
(4) 不同意、终止或暂停试验 Disapproval/Termination/Suspension

过程管理频率 Frequency of continuing review:
(1) 三个月 3 months (2) 六个月 6 months (3) 十二个月 12 months
(4) 其他 others _____

伦理委员会主任 (范志宏)
Signature of EC Chairman
2014年7月23日

Right Page: 伦理评审意见 (Ethics Review Opinion)

上海交通大学医学院附属仁济医院伦理评审意见

仁济医院整形外科:
文件号: 仁济伦审[2014]793号 审批日期: 2014年7月3日
研究项目名称: 自体培养表皮移植治疗

临床研究室: 整形外科
项目负责人: 范志宏

审批意见:
伦理委员会于2014年7月3日对报送材料进行了认真的讨论并进行了投票表决, 投票人数8人, 0票同意, 6票作必要修改后同意, 2票作必要修改后重审。结果为作必要修改后同意。审查意见如下:
1、建议提供相关试验数据和参考文献证明研究可行性
2、知情同意书中关于收费、权益与风险需要进一步说明, 试验说明书无法代替知情同意书。
经过修订, 重新递交知情同意书; 2014.7.23 版, 符合要求, 同意重审。

上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会
日期: 2014年7月23日

(4)上海市当局の見解の確認

上記の仁済病院 IRB 承認書を添付して、申請書類一式を上海市当局へ提出し、臨床試験の実施の必要性を確認した。その結果、臨床試験を仁済病院で実施後、当該臨床試験の報告書を添付して NMT 申請する方が望ましいという上海市当局の見解を確認することができた。NMT 申請自体を受理することは可能であるが、上海市で実施された臨床試験報告書がない場合、承認を得ることは難しいとのことだった。したがって当初の予定通り、臨床試験を実施後に当局に改めて申請することで関係者と合意した。

(5)臨床試験実施のための患者選定

臨床試験の実施にあたり、中国医師が培養表皮を用いた移植手技や創管理について習熟していないことを考慮すると、一症例目を実施する症例を慎重に選択することが重要である。

臨床試験一例目の候補患者である、火災による熱傷で顔や腕等に瘢痕がある患者を、自家培養表皮の臨床経験豊富な熊谷名誉教授、松崎医師に診察していただいた（2015年2月6日）。診察の結果は下記の通りであった。

- ✓ 左頬の熱傷による痣部分（黒くなった部分）は、培養表皮の適応となる。表皮を薄く削り、培養表皮を生着させることができる。
- ✓ 左頬の凸凹が浅い部分も、培養表皮で治療できる可能性がある。
- ✓ おでこ部分の凸凹は、培養表皮で治療することは難しい。
- ✓ 左手首部分の拘縮は培養表皮で治療することは難しい。
- ✓ 患者は機能的には不満がなく、特に整容的に改善したい希望が強い。
- ✓ 培養表皮による治療によって、美容的な面で満足させることができるかは疑問が残る。
- ✓ 顔への治療であるため、治療に失敗した時の患者の QOL 低下は大きい。

以上の診察結果から、培養表皮の適応患者であることが確認できたものの、臨床試験の一例目として実施するには、難易度及びリスクが高い患者であるとの結論に至った。早期事業化に向けて、迅速に臨床試験を開始することは重要であるが、中国医師が自家培養表皮の扱いに慣れるまでは、患者利益を確保し安全に臨床試験を実施することが必要であると判断し、当該患者を臨床試験の一例目の対象とすることから除外した。

図表・24 範教授診察の様子



図表・25 熊谷名誉教授診察の様子①



図表・26 熊谷名誉教授診察の様子②



臨床試験を実施する数症例は、難易度及びリスクが低い症例で実施し、培養表皮の取扱いに習熟し、自家培養表皮で治療できる症例や自家培養表皮による治療の限界を熟知してから、今回の候補患者に対して治療を実施するか再度検討することで合意した。

(6) 日本式再生医療の普及活動

iPS細胞に代表されるようなわが国の再生医療研究については、中国でも広く知られているものの、その事業化についての活動はほとんど知られていない。本事業を中国で強く印象づけ、現地のアカデミアや関連企業、また再生医療に関わる有力者と良好な関係を構築することで、NMT承認取得、その後の製造販売へスムーズに移行することが可能となり、事業の成否の重要な要素となる。

上記目的を果たすために、FFCNの協力のもと、2014年9月20日から22日まで上海市内の展示会場で開催された第三屆微创与皮膚整形美容分会学术年会（The 3rd Annual Meeting of China Society of Minimally Invasive Aesthetic Plastic Surgery & Dermatology）に企業ブースを出展した。同年会は、2013年度は9月13日～15日に北京にて開催され、167の演題と1000名以上の参加があった。本年度は上海において開催され、主催者の発表によると、1500名程度の参加者があったとのことである。

中国国内からの参加者は、上海市内の病院関係者が多かったものの、北京や広州など、全土からも参加者があった。中国国外では、アメリカやカナダ、オーストラリア、フランス、イタリア、イスラエル、シンガポール、韓国、台湾等からの参加者が見られた。

本大会の主催団体である中国整形美容協会（Chinese Association of Plastics and Aesthetics）は、その部会として、形成外科分会や低侵襲美容整形・皮膚科分会、口腔形成外科分会、民間医療・化粧品分会を持つ。今回の学会は低侵襲美容整形・皮膚科分会の2014年度年次大会として開催された。中国整形美容協会の顧問には、本大会の大会長である李青峰教授（上海交通大学医学院附属第九人民医院形成外科主任）や徐軍教授（人民解放軍總醫院形成外科主任）、さらに事業パートナーである範教授（上海交通大学仁濟病院）らが名を連ねる。

大会では、基礎研究で得られた革新的な知見を臨床の美容医薬品開発に利用すること、また、治療をより低侵襲な、外科手術を伴わないものに変えていくことを目標として掲げ、9月20日を中心に多数の口頭発表が行われた。また、形成外科・皮膚科・レーザー、インジェクション製品領域の研究者が製品を知り、互いにコミュニケーションをとる場として、会期中には形成・美容用の医療機器、器具、スキンケア製品、化粧品等のメーカーによる企業展示が行われた。

発表形式は約15分間の口頭発表であり、内容は臨床医師による治療前後の比較を報告するものが主であった。一部の海外からの参加者を除いて発表はすべて中国語で行われ、質疑応答の時間は設定されていなかった。メイン会場のほかにテーマごとに5部屋のサブ会場が設けられていたが、いずれの会場も立ち見で聴講する人が見られるほど盛況であった。中国での形成・美容市場の大きさを伺えた。口頭発表のほかに、各分野の専門家を招いたパネルディスカッションも設けられていた。なお、発表会場への立ち入りは入場証を携帯している人に限られ、厳しく制限されていた。

企業ブースには50社前後の出展があった。中国の企業の他、台湾、韓国、フランス製化粧品メーカーの参加もあった。日系企業ではJ-TECのほか帝国製薬（中国法人）が参加していた。出展企業の構成は主にレーザー治療機器や脂肪除去機器、脂肪注入機器等、手術器具（ハサミ、メス等）、化粧品のメーカー等であった。出展企業のうち、江陰貝瑞森生化技术有限公司（Jiangyin

USUN Biochemical Technology Co., Ltd. : 中国江蘇省) は創傷治療剤として、イガイの粘膜タンパク質を利用したスプレー「优菲克斯™抗菌噴剂」を紹介していた。当該製品は受傷後の細菌感染防止及び患部保護に用いられ、江蘇省食品医薬品局による医療器械2類、国家食品医薬品局による医療機器3類等の認定を受けているとのことであった。

企業ブースにはJ-TECとして出展し、ジェイス®の説明及びFTECの事業の説明を行った。J-TECのブースには中国医療機関の医師、販売業者、出展企業関係者の訪問があった。一例として、台湾の医学生(親族の会社の出展手伝いで来場)や、上海の形成クリニック医師(日本人)の訪問があった。彼らの話によると、中国では美容形成のニーズが大きく、また、J-TEC(FTEC)のような製品はあまり見られないため、市場は大きいのではないかとのことであった。また、上海近隣の杭州市の大学病院の医師からは、是非杭州市でも事業展開してほしいと要望があり、今後の事業展開の参考情報となった。ほとんどのやり取りが中国語で行われたため、主な対応はFFCNの担当者に依頼した。訪問者にはインタビューフォームへの記入を依頼し、約30名から回答を得た。上述の通り、訪問者のうち数名は特に強い興味を示しており、継続的な関係を構築する。

本大会中には、大会長の一人である李青峰教授にご挨拶する機会を得た。李教授は形成外科としては世界最大クラスである上海交通大学第九人民医院形成外科の部長であり、中国美容形成外科領域では非常に強い影響力を持つ。現在関係を構築している範教授に加え、今後の事業展開上、関係を構築することが強く望まれる医師の一人であるので、本学会への参加は非常に有意義なものとなった。

図表・27 学会会場入り口



図表・28 講演会場入り口



図表・29 ブース訪問者への説明①



図表・30 ブース訪問者への説明②



図表・ 31 ブース訪問者への説明③



図表・ 32 企業ブース会場①



図表・ 33 企業ブース会場②



3)機器・試薬等の納入、動作確認

(1)機器の納入、動作確認

2014年6月3日及び2014年7月21日に製造施設において、これまでに完了していなかった培養表皮製造のための各種準備を進めた。消毒剤（次亜塩素酸ナトリウム及びエタノール）による部屋の清掃を行い、培養室環境整備を行った。また、細胞培養に用いる各種機器・培養資材をアルコールにて拭拭し培養室へ搬入した。これら一連の清掃と資材搬入を手順として定め、現地担当者に対して教育を行った。同様に入退室手順や更衣手順等についても、実製造を見据えて策定した。またクリーンルーム温度センサー等故障への対応を行った。今後このような突発的な事故にも対応する手順（逸脱管理手順）の教育を進める必要がある。

さらに、日本より輸送した特注機器の設置を完了した。本機器のように製品製造に用いる機器の一部は特注製造しており、一般に購入することができない。本事業用に、日本で新たに発注し、中国の培養施設に輸送した。輸送に際しては、機器の性能・性質や、使用目的が軍用でないこと、ならびに商品でない（荷受人に対し無償で提供されるものである）こと等を書面によって申告する必要がある。製造業者及び輸送業者と協働し、輸出貿易管理令非該当自己判定書、無償提供の旨を示す宣誓書等を整備し、輸送を実現した。輸送前及び現地搬入・設置後に機器の校正を行い、機能に問題がないことを確認した。

この他にも、新規に搬入した機器に対して、稼働の確認（機器バリデーション）を行った。問題は確認されず、引き続き文書整備を進め機器バリデーションを完了させた。

(2)細胞培養用試薬・資材の調達

①現地調達

品質を担保した培養表皮シートを製造するためには、適切に調製・管理された培地や試薬類を使用することが不可欠である。これら培地、試薬類の種類や組成、使用量はJ-TECが国内事業での製品開発の中で構築してきたノウハウであり、貴重な知的財産と言える。当初、細胞培養に使用する培地、試薬類は全て日本で調製を行い、作業工程をブラックボックス化して現地に輸送することにより技術流出を避ける方針としていた。しかしながら、現地等の法規制に対処するため、また、輸送経費削減のため、一部の試薬及び資材を現地にて調達することとした。

中国では、一部の動物由来成分を含むものの輸入は規制されており、各国からの輸入規制品は港ごとにリスト化されている。

細胞培養に使用する培地は、原材料としてウシ胎児血清（Fetal bovine serum ; FBS）や抗生物質、コレラトキシンを含有する。特にウシの胎児の血液から調製された血清であるFBSは、一般的に細胞培養に多く用いられてきたものの、狂牛病問題等により多くの国で輸入規制の対象となっている。中国でも同様に輸入規制対象品であるため、FBSが含有されている細胞培養用培地を日本にて調製して中国に輸入することは不可能であることが判明した。また、これまでの調査によると、抗生物質を輸入するためにはライセンスが必要でありその取得には長期間かかる（実質的には不可能である）ため、現実的ではないとのことであった。さらに、コレラトキシンは製造国であるアメリカの法規制により、アメリカより輸入した国から第三国へ輸出することが禁止されている。したがって、これら三つの原材料に関しては日本での培地調製時には混合せず、現地にて調達し、混合することとした。

②日本からの輸出

2014年8月より2015年2月にかけて、培養施設の培養体制を整備するため、J-TECで調製した細胞や試薬類ならびに専用の資材の輸送を行った。細胞や試薬類はいずれも冷凍・冷蔵下での輸送が必要であり、また、輸出入時に動物検疫を受検する必要があったため、実績が評価されている株式会社ワールド・クウリアーに一連の手続きを依頼した。一方、資材輸送は手続きの簡便さ・費用を勘案しFedExを利用した。輸送物は下表に示した。

図表・34 輸送物の種類と各種要件

品名	マウス細胞	試薬	細胞培養用培地	細胞培養用資材
温度帯	-150℃以下	-80～-20℃	2～8℃	温度管理なし
保冷剤	液体窒素	ドライアイス	専用保冷剤	なし
保冷剤補充	必要	必要	必要	不要
動物検疫（日本輸出時）	必要	不要	必要	不要
動物検疫（中国輸入時）	不要	不要	不要	不要
容器返送手配	必要	不要	不要	不要
所要時間（発送～配送）	1回目：約1ヶ月 2回目：約2週間	1ヶ月以上 （書類不備のため）	1回目：約1ヶ月 2回目：約2週間	約1週間

A. 細胞培養用試薬等

株式会社ワールド・クウリアーと協働し、検疫受検、温度管理等の条件付きでの輸送を実現した。

輸出に伴う一連の流れは、以下の通りである。

- I. 輸送品の種類・数量の確認、輸送業者の選定
- II. 輸入国条件の確認
- III. 輸出・輸入側書類準備
- IV. 出荷、輸送中の保管状況の管理
- V. 保管庫への格納、配達、容器の返送

I. 輸送品の種類・数量の確認、輸送業者の選定

輸送する資材の種類・数量に応じて、適切な輸送業者を選定する必要がある。温度管理の要否、温度帯、検疫受検の要不要等により、対応可能な輸送業者が変わるため、あらかじめ確認しておくことが重要である。また、保冷剤として使用するドライアイスは、中国では航空危険貨物と見なされ、取扱いには資格が求められる。輸送業者選定の上では、当該資格を所持しているか否かも重要な観点となる。

II. 輸入国条件の確認

i. 輸入許可証(CIQ permission)の取得

動物由来成分を含む品目を中国に輸入する場合、通常、輸入者（荷受人）があらかじめ「輸

入許可証 (CIQ permission)」を取得していることが求められる。ただし、品目によっては輸入許可証が不要となることもあるため、輸入者 (荷受人) が輸送業者や通関業者を通じてあらかじめ当局に確認することが肝要である。

輸入許可証には単回使用のもの、期間内に繰り返し使用できるものがある。前者の場合、輸送ごとに輸送品目及び数量を申請する。同一品を複数回輸送する場合は後者となり、輸送予定の総量及び期間をあらかじめ申請する。この場合、申請した数量・期間内であれば許可証は繰り返し利用することができる。

許可証を取得するための申請は2段階で行う。まず、輸入品の品名やHSコード、原材料を明確にしたうえで、輸入地の出入境地方検疫検疫局 (以下、地方検疫局) に対し、オンライン申請を行う。地方検疫局での審査にはおよそ5営業日を要する。地方検疫局にて許可が得られた場合、続いて国家質量監督検疫検疫総局 (以下、検疫総局) に申請を行い、およそ20営業日の審査を経て結果を得る。許可証が取得できれば、輸入通関等のための書類を整備し、輸出入の手続きを開始する。許可証が取得できない場合、当該品目の輸入は非常に難しい。

ii. 輸出検疫の受検の要否確認

輸出国の条件として検疫の対象となるか否かは、農林水産省動物検疫所のホームページの情報を参考に判断する。輸出国である日本側で輸出検疫の対象品目とならない場合であっても、輸入国である中国より「輸出検疫証明書」を要求されることがある。検疫を受検する場合、動物由来成分の入手経路や安全性に関する資料をあらかじめ整備しておく必要がある。

III. 輸出・輸入側書類準備

輸出者 (荷送人) 側では、インボイスやパッキングリストを含む通関手続き用の書類及び検疫受検用書類の原本が整備されている必要がある。上記書類は輸出品とともに出荷し、輸送業者、通関業者により輸出手続きに利用される。また、輸送品に関する情報を予め輸入者 (荷受人) 側に伝えておく必要がある。販売品であれば、対象物質等の性状や取り扱いに関する情報を提供するための安全データシート (Safety Data Sheet ; SDS) 等が該当する。

試薬等の輸出検疫を受ける場合、「畜産物」のカテゴリーでの受検となる。輸出検疫では、輸送品が家畜の疾病等を拡げる恐れがない旨 (及び、必要に応じて、輸出者が希望する証明内容) が証明される。証明書発給のためには各証明項目に対する根拠資料の提出が必要であり、これら資料は担当検疫官の指示のもと整備する。

受検の都度、担当検疫官が輸送品目及び証明事項を確認したうえで必要な根拠資料を判断する。このため、同一輸送品を複数回輸送する場合、検疫官の判断により要求書類が異なる可能性があり、注意が必要である。担当検疫官との書類確認は、通常は通関業者もしくは輸送業者を通じて行うが、直接確認を行うことも可能である。

本事業に関わる輸送では、マウス細胞及び細胞培養用培地の輸送時に輸入国側条件として輸出検疫証明書の添付を要求されたため、輸出空港の検疫所において輸出検疫を受検した。

マウス由来の細胞は、原則として日本では輸出検疫対象とはならない。しかしながら、中国の規制ではマウス由来細胞が「三級リスク品」に該当し、輸入国において輸入許可証を取得する必要はないが、輸出国の輸出検疫証明書が必要であることを確認した。当該状況を検疫官に説明し、原材料及び製造工程・保管方法等を記載した試料説明書に加え、感染・ウイルス検査結果の一覧を含む検査証明書を提出した。

なお、マウス細胞は品質管理上、 -150°C 以下という超低温管理下で輸送する必要があったため、液体窒素をドライシッパーに充填・吸着させた中に保存して輸送した。この場合、検疫所においても輸送容器を開封し、現物を確認することは不可能である。このため、検疫所に対して、「非開封指示レター」を提出し、輸送容器は開封せず、代替として提出する検疫用サンプル（輸送品と同一のものを別途添付して提出する）に対し現物検査を行うよう依頼した。通常、検疫用サンプルは検疫終了後に検疫所にて廃棄されるが、輸出者（荷送人）の希望に応じて返却も可能である。

液体窒素は航空貨物としては危険物に該当する。ドライシッパーを用いて航空輸送する場合は、ドライシッパー内の吸着剤に吸着した液体窒素が、貨物が倒れた時にも漏出しないことを確認するインバートテストを実施する必要がある。インバートテストを実施し、問題ないことを確認した。

細胞培養用培地は、輸入国側条件として、輸送品に FBS が含有されていないことの証明が要求された。FBS が含有されていないことの証明書は、成分証明書を添付した輸出検疫証明書が該当することを確認した。細胞培養用培地自体は日本の規制下では輸出検疫対象となっていないものの、マウス由来細胞の輸出時と同様に検疫官に輸入国条件を説明し輸出検疫を受けた。下表の通り、当該条件の根拠資料ならびに成分証明書を動物検疫所に提出し、輸出検疫証明書の発給を受けることができた。

図表・35 動物検疫所提出書類例(細胞培養用培地)

動物検疫所提出書類（細胞培養用培地）	
1	輸出検疫願い
2	試料説明書
3	別添1：輸入国条件（検検総局文書及びその翻訳）
4	別添2：成分証明書（動物検疫所に対する宣誓用）
5	別紙A：Chemical Composition Sheet
6	別添2：成分証明書（輸出検疫証明書添付用）

検疫受検のために必要な書類は検疫所担当官に相談の上、指示を受ける。適切な根拠資料を整備するため、また、各種証明書を適切な文言の記載を以て作成するためには、数度の確認が必要であった。したがって輸送物に対する適切な理解と、要求事項の理解が必須である。輸送物及び要求事項を適切に理解した者が、直接検疫所担当官に説明することが求められる。

一方で、本事業における輸送において、試薬に関して輸出検疫証明書の発給は要求されなかった。したがって輸出検疫は受検しなかった。ただし、輸送品が安全であり疾病等を拡げる恐れのないものであることを宣誓する必要があるとして、英文・中文による宣誓書作成が要求されたため、荷受人との協力のもと、宣誓書を整備した。

上記のように、輸入側検疫官の判断により、貨物ごと、輸送ごとにケースバイケースで対応が求められた。

IV. 出荷・輸送中の保管状況の管理

輸送中の保管条件の指定は出荷時までに行う必要がある。本事業での輸送においては、通関時のマウス細胞への X 線照射の回避と、マウス細胞、試薬、細胞培養用培地の輸送時にそれぞれ

れ液体窒素、ドライアイス、専用保冷材の補充を輸送業者に依頼した。

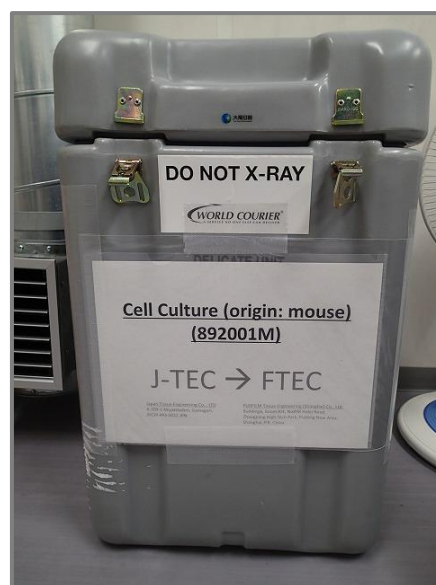
X線照射に関しては、日本出国時の通関では回避指示をすることができる一方、中国入国時には回避希望を出すことはできても、確実性は求められない。このため、本事業における輸送では、照射状況の確認のため、ドライシッパーにX線照射検出シールを貼付して輸送を行った。その結果、X線照射は検出されず、したがって輸送過程を通じ、希望通りX線照射は行われていないことが確認できた。

保冷材の補充の時期は輸送容器の保温能力や保冷材の有効期限に応じてあらかじめ指定することが可能である。通常、補充回数に応じて追加料金が課金される。

図表・36 マウス細胞凍結輸送の梱包



図表・37 細胞凍結輸送容器及び外装



V. 保管庫への格納・配送・容器の返送

輸入国での通関手続き中は保税倉庫にて保管され、この間は保管料が追加課金されるため、

手続きに時間を要しないよう、あらかじめ輸入側・輸出側に必要な書類を整備したうえで発送することが望ましい。しかしながら、本事業での輸出に際しては、あらかじめ書類確認を行っていたにもかかわらず現地到着後に追加書類が要求されたり、輸入条件が変更されたりすることにより、通関手続きに時間を要することがあった。対策としては、書類確認時に検疫所担当官の氏名を確認し、実際の通関手続き時にも同一の担当官に手続きを依頼することなどの配慮が必要であった。

通関後の輸送品は、速やかに荷受人のもとに配送される。必要に応じて保管を依頼することも可能であるが、前述の通り、保管料が発生する。配送された輸送品は荷受人が適切な保管庫に格納した。なお、輸送に先立ち、保冷庫の使用・管理方法についても教育を行った。

輸送終了後には、必要に応じて輸送容器を返送する。本事業での輸送に関しては、試薬及び細胞培養用培地の輸送では輸送業者の専用輸送箱を利用したため、輸送業者に回収を依頼した。一方、マウス細胞の輸送では自社で手配したドライシッパーを利用したため、使用後に返送する必要があった。荷受人と協働の上、通常貨物として返送した。

B. 培養用資材

細胞培養に利用する資材の多くは平成 25 年度事業内で輸送したが、試験培養開始に伴い、不足分を今年度追加して輸送した。輸送時には FedEx を利用した。資材は検疫受検や厳密な温度管理を要しないため、試薬類と比較すると輸送手続きは容易である。ただし、購入費用に対し、輸送費用が高価になることは否めない。一方で、中国で輸入品（中国外で製造されたもの）を購入すると非常に高価なため、国産資材（中国国内で製造されたもの）を利用するスキーム構築が必要と考える。

なお、資材によっては中国の法規制下では「医療用具」と見なされ、輸入に際しライセンスが要求される。FTEC は当該ライセンスを有しないため、FFCN の協力のもと、輸送を完了した。

③生産体制の構築

将来的な商業生産のために、安定して製造できる体制の整備は必須である。上述の①現地調達、②日本からの輸出の調達方法を適切に組み合わせることで、再生医療技術にとって重要な細胞培養用培地の選定方法及びその組成等をブラックボックス化し技術流出防止を図ることができた。加えて、現地での調製作業を最小限とすることでプロセスを簡素化し、コスト削減を実現することが可能となった。すなわち、J-TEC が日本で構築した品質マネジメントシステムに則って調達・調製した細胞培養用培地と細胞を、品質を保ちながら現地で使用する一方、付加価値の低い汎用的な資材や原材料は、低価格の現地生産品を調達する仕組みを構築できた。試験培養及び臨床試験用製造を通じ、必要な原材料及び資材の量、必要となる時期を検証する。合わせて、各種原材料及び資材のそれぞれに関して、調達に要する時間・費用及び調達方法を確認し、調達の仕組みすなわち生産管理システムを構築する。

このような、主要原材料である細胞培養用培地や細胞を日本で一括製造・調達して製造施設に輸送し、当該原材料を用いて現地にて再生医療製品を製造するスキームは、今後、国内再生医療企業が海外に進出するための一つのモデルとなりうる。将来、再生医療を産業として海外に導出する際の重要な事例の一つであると確信する。

4)品質管理システム、業務プロセス等の整備

(1)試験培養の実施

培養表皮シートを確実に製造できることを検証するために、組織の採取から出荷梱包までの全ての工程を一連で実施した。範教授、何医師のご協力により、仁済病院にて廃棄される余剰皮膚組織を、複数症例分入手することができた。仁済病院形成外科は大きな病棟を備え、医師の数も多いため非常に多くの手術を行っており、廃棄される余剰皮膚組織を適切に入手できる機会が日本よりも多いことが明らかとなった。今後研究を推進していくうえで、実際の細胞培養に使用できる皮膚組織の入手は重要であるため、引き続き範教授を通じて適切に余剰皮膚組織を提供いただくことで合意した。

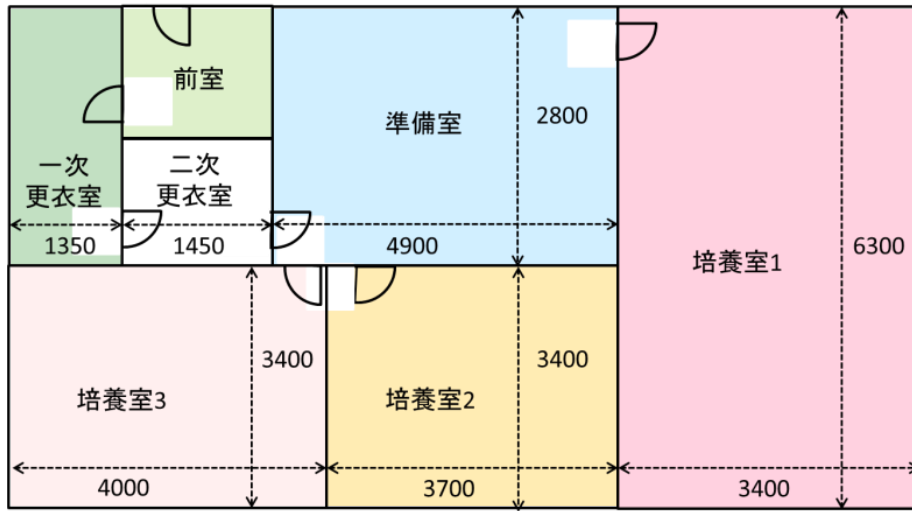
2014年11月4日より2014年12月18日までの期間に、製造施設において皮膚組織の受入、組織処理・細胞の回収、培地交換、継代、シート剥離・包装、出荷梱包の一連の工程を実施し、受入検査、工程検査、出荷検査を実施した。先述の通り、中国に滞在できる期間は査証による制限から限られるため、培養作業従事者は交代で渡航・滞在し、作業に従事した。特に重要工程においては、熟練作業員2名で対応できるようにスケジュールを設定した。

試験培養の結果、皮膚組織から細胞を十分に回収することができた。また細胞が適切に増殖し、培養表皮シートとしてシート化できること、適切に剥離・包装できることを確認した。

各種工程検査、出荷検査では、日本におけるデータとほぼ同等の結果が得られた。一部の検査（マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験）は中国の公的検査機関に委託し、実施した。製造施設にて採取した検体を検査機関に持参し、試験担当者に手渡した。費用はあらかじめ支払うことになっているが、急遽検体数が増えた場合には現地で精算することも可能である。試験結果は、試験実施当日の午後にメールにて簡易的に報告され、機関の印を押印した正式な書類は後日、郵送により入手できた。

以上の通り、当該製造施設も日本と同等の高品質な培養表皮を製造することができることを確認した。整備後の培養室、試験培養中の様子等を示す。

图表 · 38 細胞培養室概略図



图表 · 39 一次更衣室



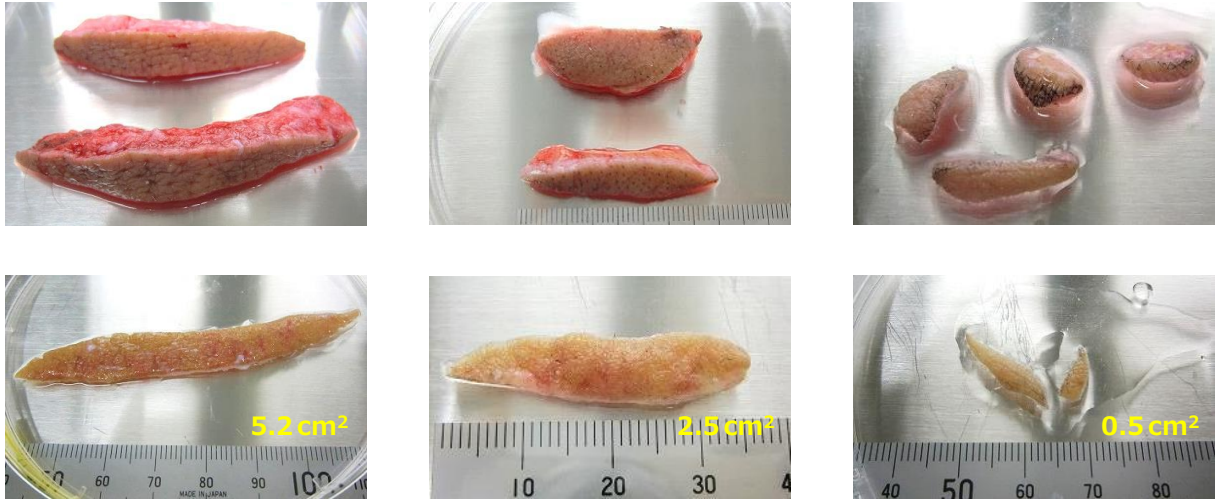
图表 · 40 培養室 1①



图表 · 41 培養室 1②



図表・42 研究用皮膚組織



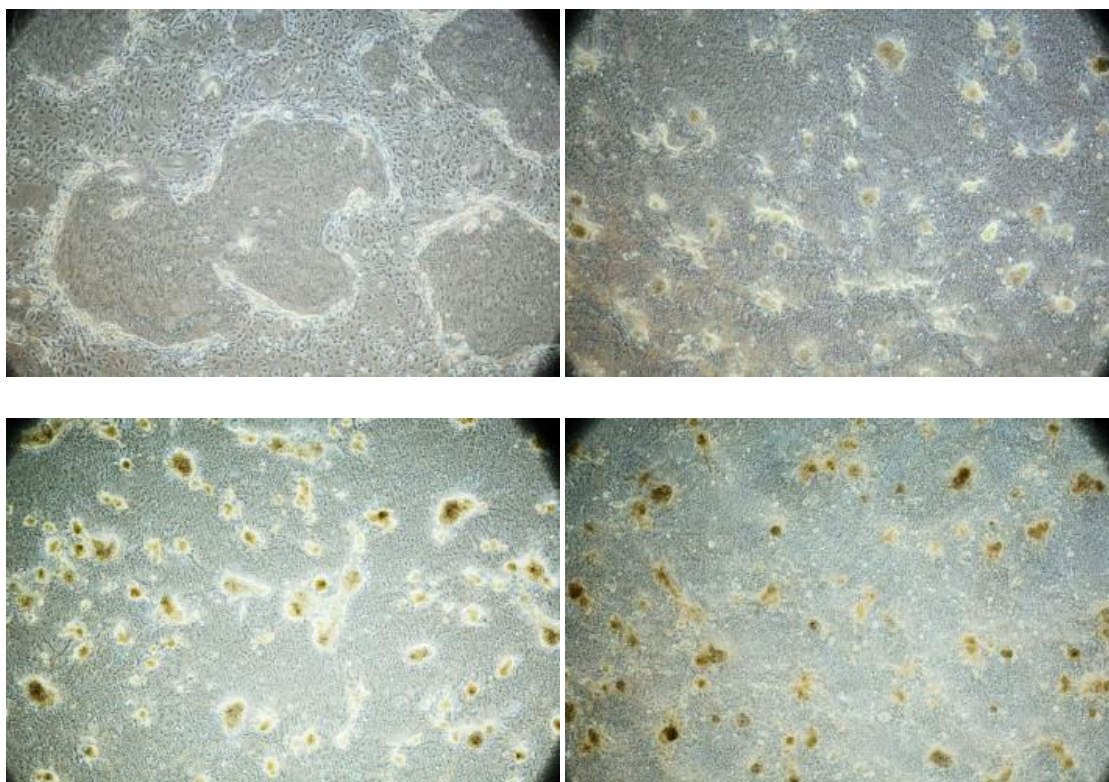
図表・43 組織処理の様子①



図表・44 組織処理の様子②



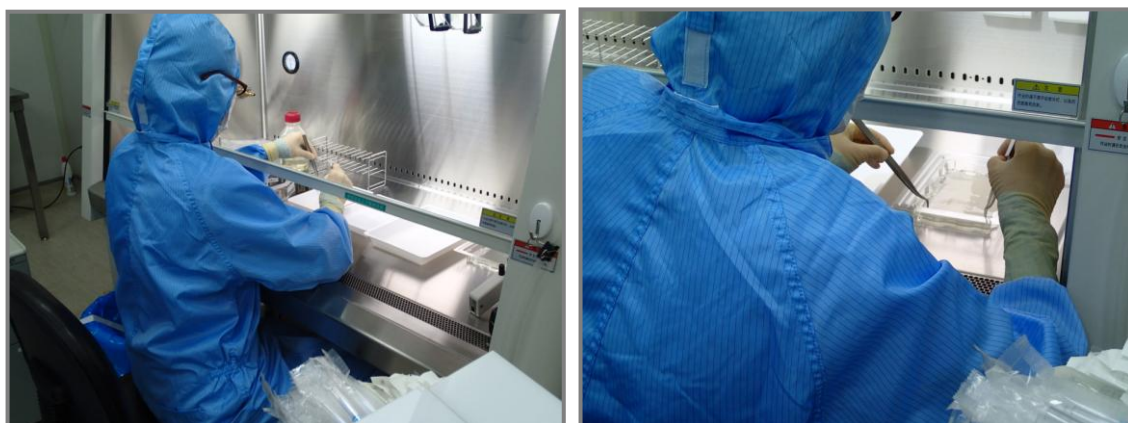
図表・ 45 培養中の細胞の様子（顕微鏡観察画像）



図表・ 46 培養作業中の様子



図表・ 47 シート剥離・包装の様子



(2)現地作業員への技術指導

重要工程でない作業は、FFCN の協力を得て現地担当者が一部実施した。実施にあたっては、作業手順を定めた SOP を用いて教育した後、実地訓練（熟練作業員が監督しながら実作業を行う）を約 1 週間行い、現地担当者が単独で適切に作業できることを確認したうえで作業を依頼した。今後、コスト削減及び現地化のために、現地作業員の教育を一層進める必要がある。上述のような教育プログラムを作成し、実地訓練を取り入れたうえで、スキル認定を行う仕組みを構築する。その際には、技術流出防止の観点から、作業工程ごとに作業員を変えるなどの工夫が必要であると考えます。

図表・ 48 技術指導の様子



5)生産合理化活動

本事業の目的は、**1-1. 調査の背景と目的、2)目的**に記載の通り、日本で確立した自家細胞による再生医療提供モデルを海外に導出し当該国の標準となること、ならびに、再生医療提供モデルをさらに洗練し日本国内へ再導入することである。

再生医療製品を製造販売する過程で、J-TECではこれまでに多くの生産・販売の経験を積み重ねてきた。特に、研究段階では容易に入手しにくい実際の患者組織による知見は貴重であり、それを十分に活かした細胞の培養方法、品質管理方法、品質評価方法等の適正化・合理化を進めてきた。その一方では、これまで、再生医療製品製造に関する工程変更の経験がほとんど無いため、その適正化・合理化のための製造方法変更ならびにその影響について、これを客観的に評価する方法・基準はいまだ定まっていない。そのため変更前後における製品の同等性証明が求められる薬事申請実施の際には、多くの時間と労力を要してきた。

本事業では、NMTの性格上、医療技術の一環として実施されるものであり、製造工程などの弾力的な運用が可能である。そのためこれまでに日本で積み重ねた経験をもとに開発してきた種々の合理化手法を導入することが比較的容易である。本事業を通じて、安価に再生医療を提供できる合理化モデルを確立し、再生医療の普及を加速することができると考えた。

(1)マルチチューブを用いた新規皮膚組織処理方法の導入及び検証

自家培養表皮シートは、図表49に記載の通り、患者自身の正常皮膚組織を受け入れ(A. 受入検査)、培養によって表皮細胞を増殖し(B. 培養)、出荷のための検査(C. 出荷検査)を実施した後、梱包・出荷される(D. 梱包・出荷)。自家の再生医療製品は、患者自身の細胞を原料としてつくられる。そのため、受け入れた患者自身の正常組織から、原料となる目的細胞を分離して、回収する工程(組織処理)から培養が開始される(図表50の①から②の工程に該当)。

一般的に組織処理工程では、ヒト組織を酵素溶液に浸漬して目的細胞を分離し、セルストレーナーと呼ばれるメッシュ構造の濾過器を用いて、目的細胞が含まれる溶液(細胞懸濁液)を回収する。皮膚組織の組織処理は、長時間の無菌操作が続く煩雑な作業であり、作業者の手技によって回収できる表皮細胞の量や質に違いが生じ、安全性・有効性に大きな影響を及ぼす可能性があるため、熟練作業者によって実施されてきた。熟練作業者が長時間作業しなければならないため、必然的に製造労務費における直接作業費を押し上げる要因となってきた。

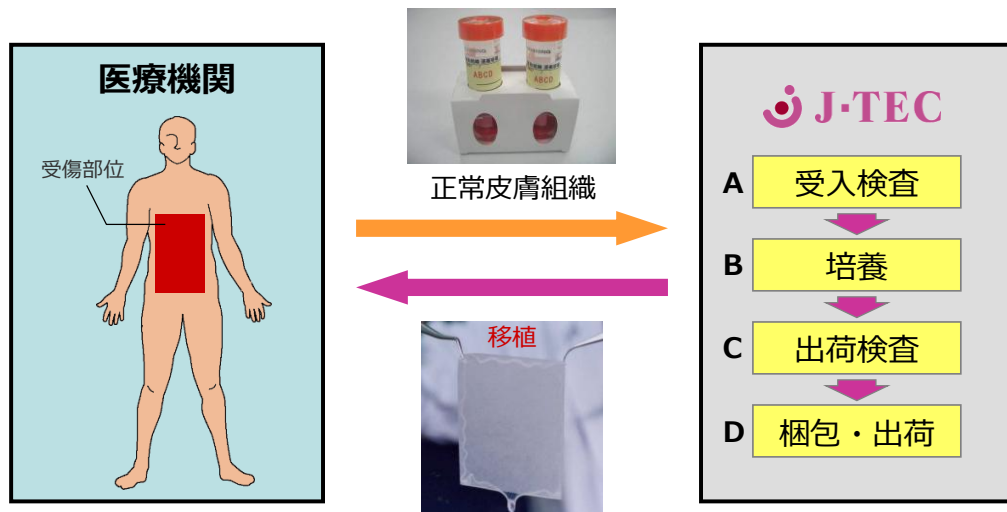
先述の通り、J-TECでは再生医療の産業化のために、様々な改善と開発を進めてきた。研究室での手作業から脱却し、量産化に適した生産方法というコンセプトで開発された「マルチチューブ」は、「組織消毒→酵素処理→細胞懸濁液の回収」の作業を1つのチューブ内で完結できる機能構造を有している(図表51)。従来の作業を大幅に簡略化でき、海外での生産活動を簡便にすると同時にコスト削減につながることを期待される。自家培養軟骨の製造工程における組織処理で使用するために開発されてきた経緯があるものの、自家培養表皮における組織処理に対しても水平展開できることを、これまでに確認してきた。

マルチチューブを用いた皮膚組織の組織処理方法は、従来方法に比べ簡便に作業できるのみでなく、作業習熟度が低い作業でも組織処理を実施できるようになる。事業化を見据えた製造原価低減を達成する重要技術であるため、マルチチューブを用いた皮膚組織の組織処理方法を製造施設に導入し、検証を行った(2015年2月5日)。

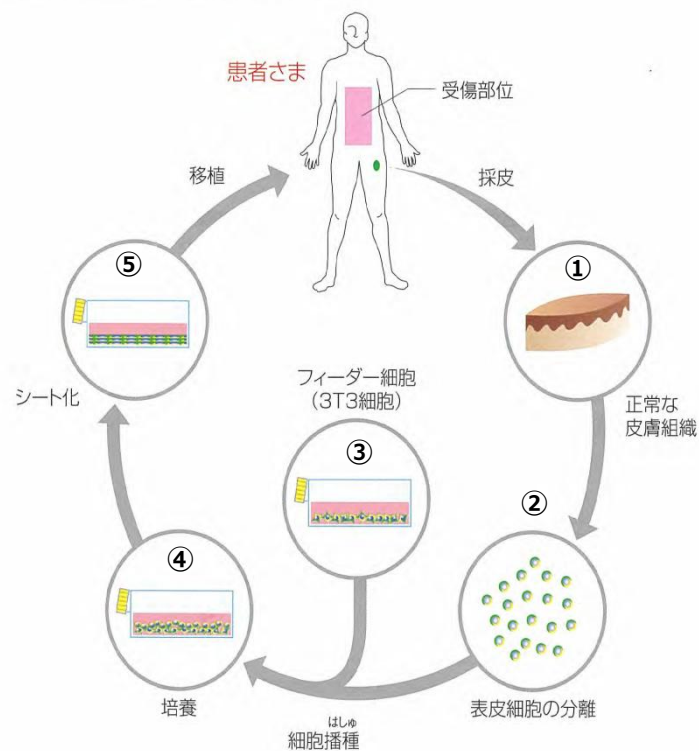
その結果、皮膚組織の組織処理における全ての作業(組織消毒、酵素処理、細胞懸濁液の回収)を同一のチューブで簡便かつ効率的に実現できることを確認した。当該方法を導入するこ

とで、資材の数を減らしコスト削減できると同時に、効率的に作業できるようになるため、作業工数を低減させることができる。さらに、作業習熟度が低い作業員でも簡単に使用できるようになるため、将来的な生産現地化の際に現地作業員への教育工数を大きく低減できる。熊谷名誉教授、松崎医師にも上海製造施設での作業を紹介したところ、両医師より、優れたコンセプトとアイデアであるとの評価があった。以上より、海外における生産モデルのスタンダードとなる技術の妥当性を検証することができた。

図表・49 自家培養表皮の製造及び提供方法

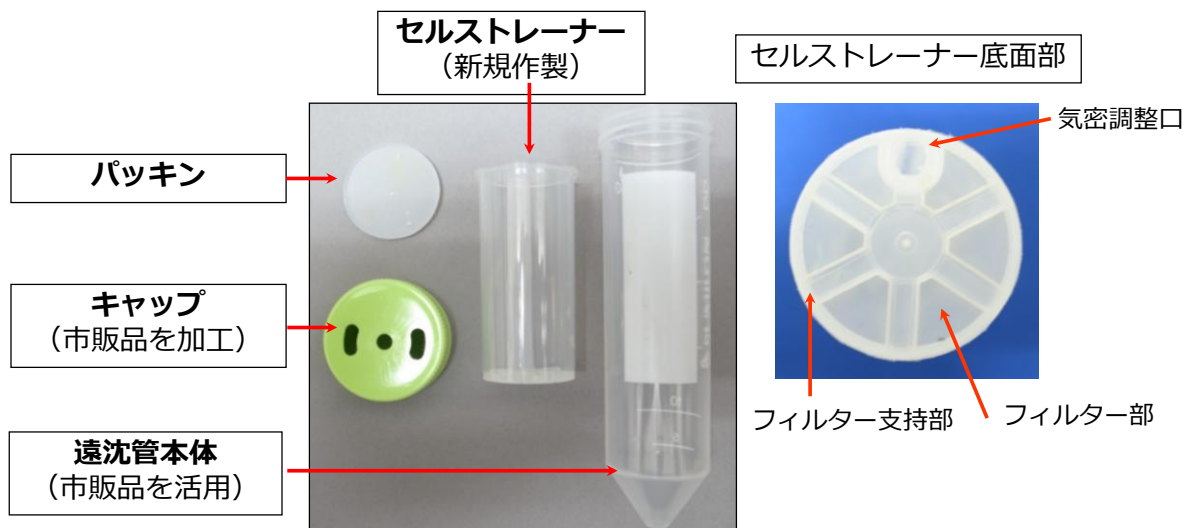


図表・50 自家培養表皮の培養 (B. 培養) のプロセス



図表・ 51 マルチチューブの構成

【マルチチューブの構成】



図表・ 52 マルチチューブを用いた組織処理の検証



図表・53 マルチチューブを用いた組織処理の日本医師への説明



図表・54 マルチチューブを用いた組織処理の日本医師の見学



図表・55 日本医師の培養施設見学



(2)製造方法及び品質管理方法の改善と妥当性の検証

先述の通り、製造方法、検査方法及び検査内容を変更することは、日本では製品の薬事申請内容を変更することに該当するため、多大な時間と労力を要するが、本事業では医療技術として弾力的な運用が可能であるため、比較的容易に変更することができる。

マルチチューブによる皮膚組織の組織処理方法の導入に加えて、製造方法の改善をさらに実施した（製造方法の改善）。さらに、品質管理方法の改善では、各種工程検査、出荷検査、確認検査を合理的に改善した検査体制（検査方法の改善）を確立し、試験培養において妥当性を確認した。

その結果、製造方法の改善では、表皮細胞を培養する際に必要な環境を整えるために補助的に用いられる細胞（フィーダー細胞）や培地の調製方法等の製造方法を効率化し、かつ施設運用を簡便化することで日本の製造方法に比べてコスト削減を達成した。

品質管理方法の改善では、各種検査を妥当な水準に再設定することで、品質を保ちながらコストを削減できることを確認した。また、外部検査機関を適切に利用することで、出荷検査のための機器設備や検査作業者の工数を削減することができた。

現在日本で実施している方法（現行モデル）と本項にて確認した製造方法の改善及び品質管理方法の改善を行ったモデル（改善モデル）の比較を行い、改善モデルの妥当性を確認した。

2-5. 当該国・地域における事業展開に向けた検討

1) 生産合理化モデルによる原価低減の示唆

上記の5)生産合理化活動(1)マルチチューブを用いた新規皮膚組織処理方法の導入及び検証及び(2)製造方法及び品質管理方法の改善と妥当性の検証で確認した合理化モデルによる自家培養表皮の製造原価を試算した(日本モデルの製造原価計を100%としたときの割合を算出した)。試算では、①マルチチューブを利用することによる原価低減、②製造方法改善による原価低減、③品質管理方法改善による原価低減を考慮した。生産合理化活動を通じ、大幅なコスト削減を実現する生産体制の構築は、再生医療の産業化のために不可欠であると確信する。

図表・56 自家培養表皮製造原価試算(日本モデルと合理化モデルの比較)

要因:①マルチチューブの利用、②製造方法改善、③品質管理方法改善

費用科目	日本モデル	合理化モデル	コスト削減要因と推定削減率	コスト上昇要因と推定上昇率
A.原料費	23%	16%	②: 原材料管理(ロットチェック含む)一元化▲30% ②: 低価格原材料への切替▲20% ②: 廃棄ロスの減少▲10%	日本から輸送費用△20% 輸入原材料の調達費用増加(市場価格が日本に比して高いため)△10%
B.包装材料費	2%	2%	②: 管理一元化▲10%	日本からの輸送費用△5%
C.労務費	50%	10%		
D.製造工程	34%	7%		
E.直接作業費	19%	4%	①: マルチチューブ利用▲30% ②: 工程の簡略化・分業化▲20% ②: 現地作業者の雇用▲40%	教育の仕組構築△10%
F.間接作業費	16%	3%	同上	同上
G.器具管理	8%	2%	同上	同上
H.文書管理	2%	0.3%	同上	同上
I.環境測定	3%	1%	同上	同上
J.教育・訓練	3%	1%	同上	同上
K.試験検査工程	15%	3%	③: 検査項目の削減▲30% ③: 検査工程の簡略化▲10% ③: 外部機関の利用▲10% ③: 現地作業者の雇用▲40%	教育の仕組構築△10%
L.直接作業費(外注費含む)	14%	3%	同上	同上
M.間接作業費	2%	0.4%	同上	同上
N.受入検査	1%	0.1%	同上	同上
O.文書管理	0.4%	0.1%	同上	同上
P.環境測定	0.4%	0.1%	同上	同上
Q.教育・訓練	0.4%	0.1%	同上	同上
R.製造経費	26%	16%		
S.エネルギー	1%	1%	②: 機器設備の簡素化▲10%	
T.消耗品他	17%	9%	③: 検査項目の削減▲30% ③: 検査工程の簡略化▲10% ③: 外部機関の利用▲10%	
U.減価償却費	7%	6%	②③: 機器設備の簡素化▲10%	
V.製造原価計	100%	44%		

*日本モデルの製造原価計を100%としたときの割合で産出した。

A.原材料費は、②製造方法改善により、原材料のロットチェックを日本にて一括で実施し、原材料を調達することで、当該作業にかかる工数を削減することができる。また管理工数も削減できる。その一方で、日本から輸送するための輸送費用が必要となる。汎用的な原材料・資材等については、現地生産品に切り替えることで、費用を削減できる。原材料のブラックボックス化及び原材料・資材の現地生産品への切り替えにより品質を保ちながら知財保護とコスト削減を両立することができる。原材料費において、対現行モデル原材料費30%のコスト削減を実現できると考える。

E.直接作業費（製造工程）及びF.間接作業費（製造工程）は、先述の①「マルチチューブ」を用いた組織処理方法及び②製造方法改善の簡略化・分業化を進め、作業効率を上げると同時に技術流出の防止を図りながら、コスト削減を行う。中国の労働者給与水準は近年上昇しているものの、日本の給与水準に比べると未だに低い。よって、作業工程そのものを簡略化する効果に加えて、熟練作業でなくとも作業に従事することで、人件費を抑制する効果も大きく見込める。作業費（製造工程）において、対現行モデル作業費の80%コスト削減を見込む。

K.試験検査工程は、先述の③検査方法改善により、各種工程検査、出荷検査、確認検査を削減・改善することで、作業工数の削減と同時に、人件費を抑制することが可能となる。試験検査工程において、対現行モデル試験検査工程費の80%程度のコスト削減を見込む。

R.製造経費も、検査を削減・改善することで消耗品費が削減できる。機器設備の簡素化により、エネルギー費用と減価償却費の削減が可能となる。

製造原価合計として、対現行モデル製造原価の50~60%の削減を見込むことができる。

事業化の際には、本項目で示唆された合理化モデルによる製造原価の削減を実現する。また中国での実績を積み重ねていくとともに、わが国における製造現場に適切にフィードバックしていくことが肝要であると考ええる。

2)活動を通じた課題

試験培養を通じ、重要な課題であったわが国での製造と同等レベルの製造体制を構築することができた。一方、臨床試験の対象となる候補患者を見つけることに時間を要した。培養表皮で治療できる患者は、これまで治療の対象とされてこなかったため、既存患者の中から対象患者を選択することは基本的に難しいことに加えて、中国医師に対し入念に講習会を実施しても、実際に適応できる症例を選択することは、難しいということが判明した。治療経験を経た後に、適切な対象患者を判断できるようになることを考えると、医師への技術導入には適切な仕組みづくりが必要である。今後は、これらの経験を生かした医師への技術導入のためのツールや仕組みをつくりあげること、より効率的に技術移管することを目指すべきであると考えた。

また、当該活動を通じ、ブラックボックス化した原材料を用いて製造する生産体制を構築できた。しかしながら、この仕組みは輸出入規制に代表されるような中国当局による規制に依存するところが多い。再生医療に関する当局からの規制強化も想定される。これらの規制は、当該事業のビジネスモデルに大きく影響を与える恐れがあるため、規制動向に常に注意を払う必要がある。

3)わが国の再生医療への示唆

わが国では、昨年再生医療に関する新しい二つの法律が施行された。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（改正薬事法）と、再生医療等の安全性の確保

等に関する法律（再生医療新法）の二つがこれに該当する。これらは世界でも画期的な新しいルールであり、海外からも注目を集めている。

特に再生医療新法は、これまで臨床研究や自由診療の下で医療として実施されてきた再生医療について、実施する医療機関や製造施設の基準等を規定し許認可制にすることで、安全性を確保するという新しいルールである。一方、本事業で対象とした中国の NMT という規制制度は、上記の再生医療新法に極めて類似した規制制度である。つまり、地方衛生局が新規かつ高度な医療技術について、医療機関の実施体制や医療の安全性を確認し、新しい医療技術として承認することによって実施が許可される。

いずれにおいても、再生医療という高度な技術の安全性が認められることにより、規制制度下で医療技術として実施できるようになる。原料である細胞が不均質であり、規格の設定や詳細な薬効機序の説明が難しい、自家細胞を利用したテーラーメイド型の医療に対して、再生医療新法及び NMT の規制制度はきわめて合理的に合致し、安全性を確保しながら適切に医療を普及させていくことが可能となる。

以上の二つの規制制度の類似性によって、わが国で確立した自家細胞による再生医療技術は当該国の規制制度と親和性が高く、本事業で取り組んできた生産合理化されたビジネスモデルがわが国だけでなく、当該国の標準となる可能性が高い。さらに、これら活動を積極的に世界に情報発信し、わが国の規制・制度の合理性・妥当性を主張することも可能である。

一方、再生医療製品の海外への導出のカギは、上述のような医療を実施するための規制整備のみならず、原材料・資材の輸送をスムーズに行い、適切に製造できる環境等を充実・整備することにもある。特に通関検査の際に厳しい審査と書類の提出が求められる動物由来原材料の安全性、安定性の確保のための証明が国策として必要である。具体的には、独立検査機関の設置による安全証明書の発行等のルールづくりが急務であると考ええる。

4)事業計画

(1)事業展開のスキームとスケジュール

NMTの承認を取得するまでの上海市当局による審査期間が不明確であるものの、2015年度上期中に承認を取得できるものとして事業計画を策定した。すなわち2015年度下期より商業化を開始する。2016年度からは順次、他の病院・医療機関、上海市近郊都市、遠方都市へと事業を拡大していく。事業拡大のための展開スキームと事業計画は下表のとおりである。

図表・57 事業展開スケジュール（2015年度）

実施項目	2015年度											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
臨床試験実施												
報告書作成												
NMT申請												
NMT承認取得												
商業化準備												
商業化開始												

図表・58 中国の自家培養表皮事業の事業展開スキーム

段階	展開	対象地域	事業開始年度	対象医療機関
Step1	単一施設	上海市	2015	仁済病院
Step2	複数施設	上海市	2016	第九人民医院 崑山病院他
Step3	他地域（近郊）	上海近郊都市 （杭州、蘇州）	2017	上海近郊の 主要病院
Step4	他地域（遠方） Step1～Step3	上海遠方都市 （北京、広州）	2018	上海遠方の 主要病院

(2)事業計画における対象患者数、売上及び普及率の設定

事業計画では白斑・癬痕等を含む色素異常・皮膚醜形を対象として対象患者数と売り上げを設定した。上海における白斑患者市場の調査結果から移植の必要な潜在患者数は8,000-24,000人と推定できる。事業計画では潜在患者数として低めに10,000人と設定した（Step3及びStep4では、潜在患者数の拡大が予想されるが、本計画では考慮していない）。

治療方法が限られる又は存在しない疾患への適用であるため、1患者あたり100万円（培養表皮1枚25万円、平均使用枚数4枚）は妥当であるとのヒアリング結果であった。よって1患者あたりの売上が100万円と設定した。

各段階における対象患者数を、これまでの日本での経験及び中国医師ヒアリングから試算した。結果として普及率（潜在患者数に対する対象患者数）は初年度0.1%、次年度1%、翌年から1%ずつ増加する試算となった。初年度（Step1）は商業化期間が短く、かつ単一医療機関であるため0.1%とし、Step2では、対象顧客を広げることで普及率を1%まで増加させる。Step3及びStep4でも徐々に対象顧客を広げながら、普及率を高めていく計画である。自家培養表皮による治療技術は、新規技術であるため、売上が事業開始とともに急に増加するのではなく、

治療効果が得られるようになってから徐々に増加していく傾向がある。エリアを広げながら、普及率を1%ずつ増加させる仮定は妥当であると考える。

(3)事業計画における費用の設定

必要人員は、各年度における対象患者数に対応するための最小限の人員とし、対象患者数増加に合わせて徐々に増加させると設定した。ただし、現地作業者については、教育期間が必要となるため、人員として必要となる半年前に雇用することを前提とした。現地作業者の人件費については、既にある程度高水準にまで達したと仮定し、年5%で増加すると設定した。

その他費用については、これまでの日本及び本事業での経験に基づいて算出した。2016年、2017年にはそれぞれ翌年に事業エリアを拡大するための設備投資を見込んだ。2016年には現在の設備を増強することで対応し、2017年には北京等に新たに施設を設ける予定とした。

図表・59 中国の自家培養表皮事業の事業計画

◆売上計画					単位:千円				
対象 (潜在患者数)	製品価格 (千円)	1症例あたり 平均出荷数	1症例当たり平 均売上(千 円)	売上	1	2	3	4	5
					FY2015	FY2016	FY2017	FY2018	FY2019
色素異常 皮膚醜形 (10,000人)	250	4	1,000	対象患者数	12	72	195	366	534
				普及率	0.1%	1%	2%	4%	5%
				売上	12,000	72,000	195,000	366,000	534,000
売上合計					12,000	72,000	195,000	366,000	534,000

◆費用(製造原価+販売費及び一般管理費)		1	2	3	4	5	
		FY2015	FY2016	FY2017	FY2018	FY2019	
中国	人件費(含む製造原価労務費)	20,980	31,170	40,130	49,960	60,740	
	営業活動費(旅費等)	7,200	9,600	9,600	9,600	9,600	
	営業活動費(研究会開催・学会参加等)	2,500	2,500	5,000	5,000	5,000	
	借料及び損料(賃借、通信、光熱費等)	9,000	9,000	18,000	18,000	18,000	
	外注費(治験、市場調査費等)	500千円/症例	750	1,500	1,500	0	0
	消耗品費(含む原材料、試験培養用等)	2,400	15,000	39,600	73,200	106,800	
	輸送料	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000	
	保険料(治験、PL保険等)	150	870	2,100	3,660	5,340	
	市場調査費	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	
	その他諸経費(会議費等)	600	3,600	9,750	18,300	26,700	
	使用成績調査費	10千円/症例		720	1,950	3,660	5,340
	設備投資(リース料/減価償却費)		0	5,400	10,800	0	0
	費用合計		46,580	83,360	144,430	191,380	255,520

◆営業利益		1	2	3	4	5
		FY2015	FY2016	FY2017	FY2018	FY2019
中国	営業利益(単年度)	-34,580	-11,360	50,570	174,620	278,480
	営業利益累計	-34,580	-45,940	4,630	179,250	457,730
	営業利益率(単年度)	-288%	-16%	26%	48%	52%

2-6. 中国での活動のまとめ

本事業の目標である再生医療の中国展開において、NMT 制度を利用した活動の準備は完了したと言える。当初の予定と比較して、中国医師への技術導入と臨床試験の対象患者の選定に時間を要したため、スケジュールの遅れが生じ、本年度中に NMT 申請ができなかったことは反省点である。しかし、その一方で、生産合理化活動を通じたコスト削減モデルを検証することができた。この活動をさらに推進し、再生医療のデファクトスタンダードを確立する場として中国市場を活用したいと考える。今後、早期に所定の臨床応用を実施し、NMT 承認及び事業計画通りの製造販売に向けて活動していきたい。

第3章 タイ

3-1. 事業実施結果

1) 事業環境現地調査(再生医療製品の市場環境)

タイ事業は、現地パートナー候補及び現地関係者らと連携して事業環境の調査を進めた。再生医療製品の市場環境について、以下のとおり報告する。

(1) タイの医療機器市場

タイの医療機器の市場規模は、アジアでは日本、中国、韓国、インド、マレーシアに次いで6位(2010年時点、約8億ドル、940億円)。2010年から15年にかけて市場規模は1.5倍の約12億ドル(1,400億円)に拡大する見込みである。タイはまだ若い人口が多数を占めている。ただし、65歳以上の人口比率は2006年8.0%→2015年10.0%と、緩やかながら右肩上がりです昇する見通しとなっている。高齢化に伴う糖尿病などの生活習慣病、整形・インプラント関連での医療分野及び介護分野での需要増加が見込まれる。輸入医療機器のセグメント別では、診断機器が数量、伸び率ともに圧倒的に多く、これにディスポ製品が続いている。医療機器の輸入国は、米国の約30%、日本の20%、ドイツの10%と続いている。

出所) JETRO「タイの医療機器市場・規制の現状」
JETRO「タイにおける医療機器の流動動向について」を基に作成

(2) タイの病院市場

タイの病院は、大きくガバメントセクター(政府系病院)とプライベートセクター(民間病院)に分かれ、バンコク市内においては政府系が635病院、民間系が132病院、地方では政府系が1,698病院、民間系が202病院となっている。この他に特定領域のクリニックなどがある。

ガバメントセクターは、タイの名門チュラロンコン大学病院をはじめ、医学・薬学で名高く日本の順天堂大学、東京医科歯科大学等と留学生制度で提携をしているマヒドン大学付属のラマティボディ病院、そして1,500床以上の規模を持つシリラート病院などがある。これらの総合巨大病院の他に、各地域においては規模別で3段階に病院のレベルが分けられ、患者は推奨状なしでは規模の大きい病院にかかることはできないシステムとなっている。使用される薬剤もジェネリック製剤・製品が第一選択となり、受診料を抑えた一般の人々向けとなっている。

プライベートセクターはアジア各国をはじめ、オーストラリアやニュージーランド、中東地域などに対してメディカルツーリズムの誘致活動を盛んに行っており、高度な医療を提供するための大きな収入源となっている。プライベートセクターの代表的な病院として、タイ証券取引所(SET)上場の私立病院運営会社でもあるバンコク・デュシット・メディカルサービスがある。巨大な臨床診断センターを持つバンコク病院をはじめ、日本人が多く通うサミティヴェート病院、高度な整形外科技術を持つBNH(バンコク・ナーシング・ホスピタル)病院などを運営している。また、バムルングラート病院も中東地域などからの外国人の誘致に力を入れている。これらの私立病院を訪れる患者は基本的に民間保険に加入しているので、ジェネリック医薬品や製品を第一選択とされる政府系病院とは異なり、薬剤や機器なども高価なものが投薬・使用されている。

出所) JETRO「タイにおける医療機器の流動動向について」を基に作成

(3)タイにおいて活動している医療機器企業

タイにおいて活動をしている主な医療機器企業は以下のとおりである。

①日系医療機器企業

＜オリンパスタイランド＞

現地法人としてオフィスを構え、自社で営業員を組織し、内視鏡の販売を中心に活動している。流通は基本的に自社で行っている。タイの内視鏡マーケットにおいては80%程度のシェアを持っている。

＜ニプロタイランド＞

現地法人として工場と販売オフィスを構え、自社で営業員を組織し、シリンジやニードル、透析機器などの販売を中心に活動している。流通は自社及び代理店を利用している。

＜テルモタイランド＞

現地法人としてオフィスを構え、自社で営業員を組織し、デイスポ製品やカテーテルなどを中心に販売を行っている。流通は代理店を利用している。

＜シスメックス＞

現地代理店とジョイントベンチャーの形でタイマーケットに参入をしており、臨床診断機器・試薬の販売を行っている。製品の流通・販売も現地パートナーが行っている。

この他、東芝（メディカル）、日立メディカル、東ソー、アークレイ、フジノン、ペンタックス、アトムメディカルなどが現地代理店を通してタイ市場に参入している。

②多国籍医療機器企業

欧米系多国籍医療機器企業の多くが既にタイに参入をしている。臨床診断薬の分野では、ロッシュ(Roche)、アボット(Abbott)、ジーメンス(Siemens)、J&J(Johnson and Johnson)、バイオラッド(Bio-Rad)、ベックマンコールター(Beckman)などが現地法人を持ち広く活動を行っている。整形外科領域においては、ストライカー(Striker)、ジンマー(Zimmer)、スミスアンドネフュー(Smith and Nephew)、メドトロニック(Medtronic)、J&J(Johnson and Johnson)などが現地法人を持ち直接販促活動を行っており、これら企業の流通は現地代理店が行っている。これらの企業活動の一例として、人工関節の世界的トップランナーであるジンマーは、チュラロンコン大学に講座を持ち、タイの医師への積極的な自社製品を使用した手技方法の情報提供を行っている。また、ベトナムやカンボジアなどの周辺国からも医師をこの講座に技術研修として招待するなど、インド及びチャイナ展開を見据えた戦略拠点としてタイを活用している。ジンマーだけではなく、他の多国籍企業もタイをインド及びチャイナへの戦略拠点とすることは多く、ベトナム（ホーチミン）、カンボジア、ラオス、ミャンマー各地へ1時間のフライトで移動可能という地理的な優位を活かしたメディカルマーケティングを展開している。

出所) JETRO「タイにおける医療機器の流動動向について」を基に作成

(4)タイの医療保険制度

タイの医療保険制度には、社会保険制度と国民医療保障制度がある。社会保険制度は、民間被雇用者（本人のみ）を強制加入させる制度である。給付対象は疾病、出産、障害、死亡、児童扶養、老齢であり、介護の給付はない。財源は労使折半で負担し、賃金の10%となっている。国民医療保障制度は、30 パーツ制度といわれるもので、上述の社会保険制度や独自の医療保障制度がある公務員以外の国民が対象となる。30 パーツ制度では、事前に登録した医療機関に限り自己負担なしで通院または入院治療を受けることが可能で、フリーアクセスではない（従来は診療1回につき30 パーツを徴収していたが、現在は自己負担がない）。なお、富裕層はこれらに加え、民間の医療保険にも加入している。

出所) 工藤高「バンコクの病院のメディカル・ツーリズム」を基に作成

(5)タイの医療機器に関する規制

タイの医療機器市場は、タイ食品薬品局（Thai Food and Drug Administration ; Thai FDA）の医療機器管理部門（Medical Device Control Division ; MDCCD）によって監督されている。すべての機器メーカーに対して、タイ国内での製品販売や輸入前に販売前許可の取得を義務付けている。

医療機器分類は License（ライセンス機器）、Notification（ノティフィケーション機器）、General（一般機器）の3つに分かれ、それぞれ登録審査期間が異なる。General に該当する場合、自由販売証明（Certificate for Free Sales ; CFS）があれば1~2週間ほどで認可が下りる。License または Notification の場合は9~12ヶ月程度要するといわれている。多くが General に該当し、現地の販売許可を得るのは比較的容易である。輸入の場合は、原産国の CFS があればよい。なお、許認可の申請者は現地の法人でなければならないとされている。インプラント、放射線機器、歯科充填材などは CFS のほか、品質管理証明として原産国の GMP（Good Manufacturing Practice ; 適正製造規範）や国際規格 ISO13485 も同時に求められる。なお、薬事申請は大手代理店が通常行うが、CRO サービスを行う企業で薬事申請を受託する企業もいくつかある。申請費用は、General で1品目あたり1,000ドル（12万円）以下が通常である。

図表・60 タイ医療機器分類・申請期間等

分類	License (ライセンス機器)	Notification (ノティフィケーション機器)	General (一般機器)
主な該当 機器	コンドーム 検査用グローブ 手術用グローブ HIVテストキット(臨 床診断用) コンタクトレンズ	治療用機器 アルコール検査機 インプラント用シリコン HIVテストキット(研究用)	その他一般機器
申請期間	9ヶ月~12ヶ月		7日~15日

(6)タイの再生医療に関する規制

タイでは医療機器とは異なり、再生医療製品分野では明確な規制は未だ整備されていない。Thai FDA より、産業界へのガイダンス案として次のとおり報告されている。

- ✓ 幹細胞の定義： 自己複製能及び分化能を有する細胞
- ✓ 規制の範囲： Clinical research（臨床研究）, Production（製造）, Treatment（治療）, Surveillance（治療後の調査）
- ✓ 規制の観点： Safety（安全性）, Quality（品質）, Efficacy（有効性）
- ✓ 判定項目：
 - Source, Type, Purity, Risk of contamination
 - Storage condition, Handling, Labeling
 - Testing methods, Cell markers
 - Production procedure
 - Clinical studies, Route of administration
 - Experiments in appropriate animal model

図表・61 幹細胞を用いた再生医療製品に関する主な規制組織等

Organization	Law	Scope
Ethical Committee of MoPH	Ministerial order	Clinical Research in hospital under MoPH (Ethical approval)
Medical Council	Medical Practice Act	Practices of medical doctors
Department of Health Service Support	Sanatorium Act	Private Hospitals /Stem cell banks
Thai FDA	Drug Act /Medical Devices Act	Products from or incorporated with stem cells

出所) JETRO 「タイの医療機器市場・規制の現状」
 JETRO 「タイにおける医療機器の流動動向について」
 THAI FDA, “Stem Cell Regulation in Thailand” を基に作成

なお、再生医療製品の薬事申請（Thai FDA から認可取得）の手順として、J-TEC が現地関係者へのヒアリングから得た情報は、次のとおりである。

再生医療製品の製造販売承認を Thai FDA から取得するためには、臨床試験を実施しなければならない。はじめに、臨床試験を実施する医療機関の倫理委員会の許可をもって、Medical Council（Thai FDA から臨床試験実施の許可ならびに臨床試験結果の審査を委任された専門組織）から臨床試験を実施するための許可を得る。Medical Council は、その多くがチュラロンコン大学医学部の専門医から組成されている。次に臨床試験を実施し、その結果をもって Thai FDA へ申請し、審査を経て製造販売が承認される。しかし、Thai FDA には再生医療製品について十分な知見を有する人材が不足している。そのため、専門医らからなる Medical Council の見解が審査に強く影響力する。Medical Council との連携が製造販売承認取得の成否を握るといっても過言ではない。

一方、タイで再生医療製品を上市する方法として、Thai FDA の許可取得を前提としない別の方法に関する情報も現地関係者から得た。その方法とは臨床試験を実施せずに、医師の自由診療の範囲で臨床応用することである。ただし、上市対象となる再生医療製品は幹細胞を用いない細胞培養製品でなければならない。J-TEC の再生医療製品は幹細胞を用いないため、当該条件に合致することになる。

(7)再生医療製品に関する市場調査

膝関節の障害は、未治療の場合、徐々に重症化することが知られている。また潜在患者としては、軽度の患者の方が圧倒的に多い。人工膝関節置換術は、最も重度の患者が受ける手術であり、自家培養軟骨移植術は重度に移行する前の患者が対象となる。よって自家培養軟骨の対象となる潜在患者数は、少なくとも人工関節置換術を受けた患者数よりも多いこととなる。

自家培養軟骨移植術について、現地医師へのヒアリングによる市場調査を実施した。現状、Thai FDA が認可した再生医療製品はないとのことだったが、医師の高い関心と新たな治療の選択肢としてのニーズがあることを確認できた。タイの国民は9割以上が仏教徒で座禅を組む機会が多いことから、膝関節に障害を持つ患者の割合は日本よりも高く、さらにバイク事故による外傷性の膝損傷も多いとのことであった。実際に、タイの人口は日本の約半分にもかかわらず、人工関節置換術を受けた患者数が約5万8千人（2012年実績）で、日本の約7万人（2011年実績）と比べて高い割合となっている。これらを通じて、同製品の市場性は高いことが示唆された。

<自家培養軟骨のタイ国内市場規模>

✓ 膝関節疾患をもつ患者数：

タイ人口約 6,500 万のうち、約 800 万人（12.3%）
（日本は 12,000 万人のうち、約 1,000 万人（8.3%））

✓ 人工膝関節置換術を受けた患者数：

2012 年 58,565 人（実績）（日本は 2011 年で約 7 万人）
2013 年 64,000 人（予測）

（人工膝関節のメーカー別シェア：Zimmer 社 70%、J&J 社 20%、その他 10%）

✓ 人工膝関節置換術の治療費（患者の医療費支払額）：

プライベート病院の場合：両膝で 70 万バーツ（=約 210 万円）
うち人工関節の価格は約 50 万バーツ（=約 150 万円）
片膝では 25 万バーツ（=約 75 万円）

政府系病院の場合：人工関節の価格は片膝で 15 万バーツ（=約 45 万円）
うち 50%の 7.5 万バーツは政府から補助される

- ・ プライベート病院と政府系病院の患者数割合：30%対 70%
- ・ 政府系病院の治療費はプライベート病院の約 60%
- ・ ミャンマー、ラオス、カンボジア、ベトナムの 4 カ国の富裕層は、治療を受けるためにバンコクのプライベート病院を訪れている
- ・ 中東、中国南部等を加えると、約 280 万人／年間のメディカルツーリストがいる（日本円換算レートを 1 バーツ=3 円とした。以下、同様）

✓ 自家培養軟骨のタイ国内市場規模（潜在市場規模）：（患者数）×（製品価格）

- ・ 自家培養軟骨の治療対象となる潜在患者数：約 58,000 人
- ・ 一患者あたりの自家培養軟骨の想定販売価格：25～30 万バーツ（=75～90 万円）
- ・ タイ国内市場規模（潜在市場規模）予想：435 億円～522 億円

✓ 上記のうち、医師の自由診療の範囲（プライベート病院）を対象としたタイ国内市場規模：

- ・ 自家培養軟骨の治療対象となる潜在患者数：約 17,400 人（58,000 人×30%）
- ・ 一患者あたりの自家培養軟骨の想定販売価格：25～30 万バーツ（=75～90 万円）
- ・ **自家培養軟骨のタイ国内市場規模（潜在市場規模）予想：130 億円～156 億円**

出所）現地関係者及びシーナカリンウィロット大学整形外科医へのヒアリングより

2)製品の市場導入のためのアプローチ

タイで再生医療製品を市場に導入するためのアプローチとして、Thai FDA から再生医療製品の認可を取得する方法と医師の自由診療の範囲で臨床応用するものが想定される。それぞれの方法について、調査または実施した内容は次のとおりである。

(1) Thai FDA の認可取得を前提としたアプローチ

(6)タイの再生医療に関する規制に記載のとおり、Thai FDA から再生医療製品の認可を取得するためには臨床試験を実施する必要がある（現時点で Thai FDA が認可した再生医療製品は一つもない）。臨床試験実施の準備として、以下のとおり調査した。

① 現地パートナー候補(仮称:TH社)を通じての細胞培養候補施設の調査

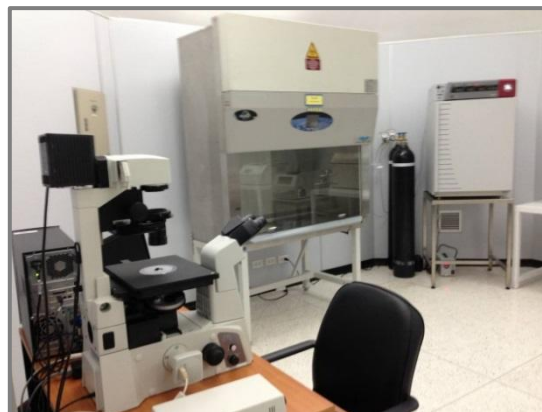
現地パートナー候補の一つである TH 社が推奨する医療機関兼細胞培養施設候補として、シーナカリンウィロット大学医学部及び同医学部内の細胞培養施設が挙げられた。同大学はタイの政府系病院の中で最も多くの膝関節疾患患者を有するといわれており、同大学整形外科医は自身でも自家培養軟骨による臨床研究を手がけている。TH 社の協力のもと、同大学の細胞培養施設を見学し、設備の整備状況及び施設内の環境を確認した。同医師より、J-TEC 自家培養軟骨技術のタイ導入について高い期待と賛同を得ることができた（2014 年 8 月 26 日面談）。仮に同施設にて細胞培養を進める場合、規制当局である Thai FDA が求める設備基準を明確に把握したうえで、同施設の妥当性を確認するとともに細胞培養のための環境調査、機器の整備状況等を精査する必要がある。

さらに、臨床応用に向けて、細胞培養方法及び設備機器に関する標準作業手順書（SOP）の整備を進めた。まずは既存の J-TEC の SOP（日本語）をもとに、主要なものを選択し、英語への翻訳作業を進めた。実施医療機関または規制当局等の要求事項を確認しながら、適切に改変する予定である。

図表・62 同大学内の細胞培養室約 200 m²



図表・63 細胞培養室内設備機器



② Thailand Center of Excellence for Life Science（以下、TCELS）へのヒアリング

公的機関である TCELS は Thai FDA と協力関係にあり、メディカルサイエンス分野における規制制度整備及び発展の役割を担っている組織である。同組織の CEO 及び細胞・遺伝子療法の担当責任者と面談し、以下のとおり情報を得ることができた（2015年3月11日面談）。

タイでは再生医療に対する規制は未整備の状態であり、Thai FDA からはガイドラインが示されているのみである。今後の具体的な整備方針、スケジュールも定まっていない。

再生医療製品に関する審査方法及び基準が整備されておらず、製品の安全性及び有効性等の評価は事例ごとに判断していく格好になる。しかし、Thai FDA はその経験も実績もない。

ガイドラインでは、まずは Medical Council への申請をもって臨床試験の実施を求めている。

臨床試験を実施するための細胞培養施設は、Thai FDA の許可を受けた GMP 施設でなければならない。

日本で認可された再生医療製品であれば、Thai FDA による審査手続きの簡素化は期待できる。それには、日本でのこれまでの臨床成績、市販後調査結果、論文発表等が重要な判断材料となる。

現状、医療機関やクリニック等では Thai FDA の認可を得ることなく、再生医療による治療が患者に提供されている。

上述の面談情報より、Thai FDA から認可を取得する手順は、これまでの調査内容と齟齬がないことは確認できた。Thai FDA の審査体制が未整備で今後の方針も未確定な状況下、申請者側にとっては認可取得までの具体的な必要書類、費用、時間等が想定できないことが分かった。

TCELS は日本で認可されている再生医療製品をタイ市場へ導入することにたいへん前向きであった。（これには具体的な再生医療製品の事例をもって、日本の審査体制及び審査基準を調査し、取り込みたいという思惑があるかもしれない。）あわせて、Thai FDA の許可を受けた GMP 施設を活用することを推奨され、次回タイ訪問時に当該施設を視察することも勧められた。さらに、必要に応じて TCELS が Thai FDA との交渉または相談の仲介役を担うとの提案があった。

図表・64 TCELS との面談の様子①



図表・65 TCELS との面談の様子②



(2) 医師の自由診療を前提にしたアプローチ

タイで再生医療製品を上市するためのもう一つの可能性として、医師の自由診療の範囲で臨床応用するものがある。当該アプローチを調査するにあたり、TH社とは別に、現地パートナー候補であるGV社（仮称）を通じて、以下のとおり情報を得ることができた（2014年8月25日、2015年3月12日面談）。なお、GV社は1973年にチェンマイに設立され、チェンマイ、バンコクを中心に動産・不動産業、高級住宅・コンドミニアムの販売、ゴルフ場販売、クリニック経営、ヘルスケアセンターならびに同訓練施設の経営等を主な業としている。また、同社はタイの有力病院（バンコク病院、バムルンラード病院、シラチャ病院、ピヤヴェート病院、チェンマイRAM病院等）、メディカルスクール、医療関連の公的機関と事業面のみならず、強い人的ネットワークを有している。さらに、3万人以上の富裕層患者を有するAbsolute Healthグループとともに、ヘルスケアセンターを立ち上げることを計画している。同社の協力及び仲介により、メディカルツーリズムで世界的に有名なバンコク病院、チェンマイRAM病院等と接触することができた。

① Absolute Health Integrative Medicine の医師との面談

GV社と提携関係にあるAbsolute Health（バンコク市内）は先進医療、アンチエイジング、再生医療を駆使し、様々な疾患を治療している。メディカルツーリストの受入体制を構築し、富裕層を対象に事業を展開している。同社は7つの支店を持ち、その他にも医療材料、調剤薬局、健康関連商品、マーケティング等の企業をグループ内に有している。

メディカルドクターである同クリニックCEOからは、再生医療製品のタイ市場参入方法として、Thai FDAの認可取得を優先するのではなく、医師の自由診療をベースに臨床応用実績を積むことを先行するよう助言があった（2014年8月25日面談）。

図表・66 Absolute内の患者待合室



図表・67 Absoluteの患者診察室



② Bangkok Hospital(バンコク市内)の医師との面談

バンコク病院は、東南アジア最大級のバンコク・ドゥシット・メディカル・サービシーズ (BDMS) が運営する私立病院の一つである。最先端の治療を提供する医療機関であり、年間 20 万人を超える外国人患者が来院している。

同病院の医師より、J-TEC の再生医療等製品が幹細胞を用いない細胞培養製品であれば、臨床試験を実施せずとも早期に臨床応用できる旨の助言を得た。幹細胞製品の場合、タイで認可を得ることは極めて困難だろうとの見解であった。早期事業開始及び将来の事業拡大のために、重要施設となる同病院との継続的な関係を築く貴重な面談となった (2014 年 8 月 25 日面談)。

図表・ 68 バンコク病院の外観



図表・ 69 バンコク病院内の患者待合室



③ Bangkok Hospital Chiang Mai の視察(2015 年 3 月 12 日)

バンコク病院グループの分院であるバンコク病院チェンマイは、2014 年稼働したばかりで施設及び医療機器等がすべて真新しかった (医療機器のほとんどが GE 社製のものであった)。先進の医療設備と優れた専門医をそろえ、高品質の医療と包括的なヘルスケアサービスを提供し、タイ北部を中心に患者の健康を守ることを理念として掲げている。医療サービスとしては、外傷・救急救命センター、健康診断、内科、婦人科・産科、消化器・肝臓センター、小児科、精神科、外科、眼科、形成外科、循環器科、歯科、画像診断、リハビリテーション等々、総合病院としての機能を有している。

再生医療事業の展開にあたり、チェンマイを拠点とした同病院は一つのパートナー医療機関として有望と考える。

図表・ 70 バンコク病院チェンマイの受付



図表・ 71 バンコク病院チェンマイ診断室



④ Chiang Mai RAM Hospital の視察(2015年3月12日)

チェンマイ RAM 病院は、チェンマイで最も外国人が通う医療機関である。視察日も多くの外国人患者で混雑していた。総合病院として各種の診療科を有し、外国人専門フロアーも設けていた。GV 社によると、同病院も再生医療事業の候補医療機関となり得るとのことであった。

図表・72 RAM 病院の受付



図表・73 RAM 病院の救急車



上記調査の結果、現状では、タイではわが国の薬事法に相当する法律内での再生医療に関する規制はなく、整備途上である。そのため、当該事業を法律に則った方法で実施することは前例が無く困難であるようである。とりわけ、先に述べたとおり、多能性を有する幹細胞を用いた治療は、明確に法律に則って FDA の審査を受けるよう促されており、現実的でない対応が求められる可能性がある。われわれの調査した時点では、こうした薬事法に準拠した再生医療の提供に関する情報は得られなかった（無かった）。

一方、幹細胞以外のものや、場合によっては培養を行っていない幹細胞医療は、医師の裁量にて実施されていることが明らかとなった。特に美容領域やその他いわゆるクリニックレベルの医療において、これらが日常的に行われているようである。先の Absolute Health もその一環であり、高度な細胞培養を行ってはいないものの、いわゆる幹細胞治療を実施していることが示唆された。

今回の調査において、TCELS の CEO 及び細胞・遺伝子療法を担当責任者は、現在、Thai FDA では再生医療に関する法制度を整備している段階であり、いまだ流動的な状況であることを明らかにした。さらに、自由診療による再生医療の提供について、きわめて簡便なものに限って提供されていることにも言及した。今後、こうした自由診療による再生医療については、何らかの取り締まり対象となる可能性があるが、その一方で、同様の医療がすでに実施されているため、医療行為の一環として Medical Council の審査対象となり、Thai FDA の承認とは異なったものがつくられる可能性があることも示唆した。

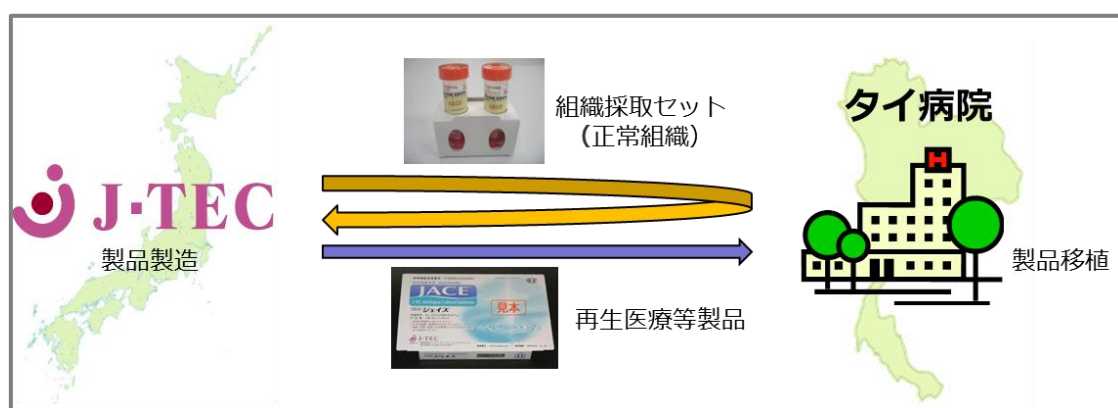
3)タイと日本間の物流調査

これまでに前例のない自家の再生医療等製品の海外輸送について、タイと日本間の物流調査を実施した。(モデルケース：タイで患者から採取した組織をもとに、日本でそれを培養(製品化)し、タイでその製品を患者本人へ移植する。)

当該製品の輸出入にかかる課題として、主に次の3つが挙げられる。①輸送時間、②温度管理状態、③動物検疫等通関手続。①②は対応可能。輸送物に動物由来原材料等が含まれているため、最大の懸念事項であった③について、大阪府政策企画部の協力のもと、農林水産省動物検疫所に相談した結果、以下のとおり日本側の輸出入は可能であることが確認できた。

『日本側の輸出入については、製品の特性を鑑み、動物検疫の対象としない。タイ側で日本の輸出検疫書類が必要な場合、必要書類を発行することも可能である。』(動物検疫所関西航空支所より)

図表・74 再生医療等製品の物流イメージ(日本⇄タイ)



4)再生医療製品の提供(ドネーション)準備

2013年9月30日、チュラロンコン大学医学部にて開催された式典にて、J-TECはシリントーン王女に対し、タイ患者2名の治療のために自家培養表皮を提供することを約束した。(目的：当該提供を通じて、現地医療機関および現地規制当局等との関係構築を図ること)

母斑治療を日本で実施する場合とタイで実施する場合のプロトコルを作成し、現地医療機関との連携体制及び役割分担、対象患者の選定、患者及び患者家族の渡航、日本の医療機関での対応等を検討した。母斑治療に関する患者向け手引書(日・英)も準備した。

提供準備を進める中で、患者へ適切な治療を提供するため、適応対象を当初予定の重症熱傷から母斑へ変更することとなった。重傷熱傷患者は死亡リスクが高いうえ、事故等により突発的に生じる場合が多くスケジュール化が困難であることが主な変更要因である。さらに、治療を円滑に実施できることならびに医療コストの低減を目的に、移植手術の実施場所をタイ現地医療機関から日本国内の医療機関へ変更した。タイ現地医療機関では自家培養表皮を用いた治療経験がないことに加え、同製品のタイと日本間の輸送費が高額になるためである。

上記の結果を受け、日本国内の医療機関で自家培養表皮移植手術を実施する方法として、次の2つをタイ側担当と検討した。

- ① 再生医療新法下で実施する方法
- ② 母斑への適応拡大の認可取得後に実施する方法(現在、日本で治験フォローアップ中)

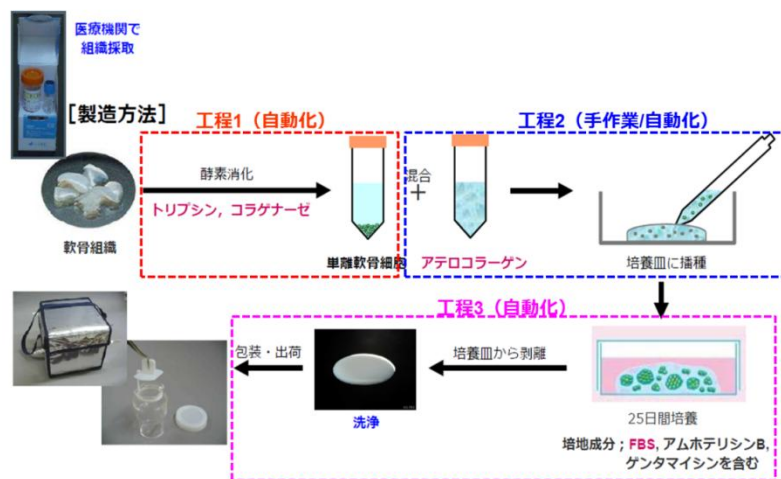
その結果、②の方法を進めることとなった。実施猶予期間として1年内となった。日本での当該治験の進捗状況を確認しながら、適時に自家培養表皮の提供を実施する予定である。

5)生産合理化のためのキット構成の現地関係者への紹介及び提案

再生医療製品の産業化のために、研究室での手作業から脱却し、量産化に適した生産方法を作り出す必要がある。再生医療製品の生産において、これまで各社の自動化コンセプトは、セル・プロセッシング・センター（Cell Processing Center；CPC）の中で、人手による作業をロボットアーム等に置き換えることに主眼が置かれてきた。一方、J-TECでは、CPC環境外でもより簡便に同等品質のものが生産できるというコンセプトで開発を進めてきた。その結果、日本の機器メーカーの協力のもと、マルチチューブを用いた組織処理方法（ミニマムパッケージ）を完成させた。これは、自家培養軟骨の製造工程のうち、「組織処理→酵素処理→細胞懸濁液の調製」（下図「自家培養軟骨の製造工程」の工程1）の作業を1つのチューブ内で完結できるというものである。この方法を日本のみならず、海外生産に水平展開する準備を進めてきた。従来の作業を大幅に簡略化でき、海外での生産活動を簡便にすると同時にコスト削減につながる事が期待される。

前述のTCELS、Absolute Health Integrative Medicine、バンコク病院、GV社等の現地関係者との面談において、現状の自家培養軟骨の日本販売価格（約2,130千円）に関して、タイ市場では高額すぎる旨の懸念がそれぞれ示された。これらに対して、生産合理化及びコスト低減の方策のコンセプトをJ-TECが開発した細胞培養キットを用いて説明し、高い評価を得ることができた。

図表・75 自家培養軟骨の製造工程



図表・76 マルチチューブの構成

Multi-Tubeの構成（最終系）
 自動化工程1で用いる細胞分離用具
 （下記キャップは手動タイプ）



3-2. 当該国・地域における事業展開に向けた検討

1) 事業展開に向けた検討

3-1. 事業実施結果 2) 製品の市場導入のためのアプローチに記載のとおり、タイで再生医療製品を市場に導入するためのアプローチとして、Thai FDA から再生医療製品の認可を取得する方法と医師の自由診療の範囲で臨床応用する方法があると考えられる。前者の Thai FDA から再生医療製品の認可を取得する方法は、先に述べた TCELS の CEO 及び細胞・遺伝子療法の担当責任者との面談において、J-TEC の培養軟骨ならびに培養表皮はすでにわが国で承認を得ているため、Thai FDA を通じた事業においても有利であるとのコメントを得た。さらに、これら培養軟骨や培養表皮については、全例が市販後調査対象になっているため、Good Clinical Practice (GCP) に準拠した臨床試験ではないものの、きわめて多くの臨床経験を提示することもできる。これら多くの臨床経験の提示は、いまだ手探り状態の Thai FDA にとって、早期に承認を与える好例ともなりうるとの意見もあった。

周知の通り、われわれの培養軟骨ならびに培養表皮の適応疾患は決して広い範囲ではなく、必然的に市場が限られている。この点についても、タイでの適応拡大のために、上記臨床経験が有用になる可能性も示していた。

一方、後者の医師の自由診療の範囲で臨床応用する方法は、医療機関ならびにクリニック等で再生医療が患者に提供されている実情がある。この提供ルートに加わることで、早期の事業展開が可能になることが示唆された。

以上より、タイへの事業計画を立案する上では、まずは Thai FDA へのアプローチを念頭に置くか、医師の自由診療を基本に考えるかの意思決定が中心になる。本事業を通じて、いずれの選択をとるにせよ、有利な立場を構築するに至った。さらに、Thai FDA が当該制度設計を行う際に、積極的にわが国の新制度である改正薬事法（品質の不均一性等が生ずる再生医療製品の特性を踏まえた制度で、条件・期限付きの早期承認制度が導入されている）及び前述の再生医療新法（臨床研究・自由診療の下で医療として実施されてきた再生医療について、実施する医療機関及び製造施設の基準等を規定し許認可制にすることで、安全性を確保する制度）をアピールし、その影響力を維持するための活動も必要であることを提言したい。

仮に、事業展開の初期段階では医師の自由診療の範囲で進め、事業進捗を図りながら適宜、規制当局への対応を進めていくことを想定した場合、重要なパートナーは Thai FDA 等の規制当局ではなく医療機関である。さらに、外国企業が現地医療機関及び医師と直接交渉することは極めて困難であるため、その仲介役となる適切な現地パートナー企業が重要な役割を担うこととなる。これまでの活動を通じて、パートナー企業としては GV 社、医療機関としてはバンコク病院グループ、チェンマイ RAM 病院、Absolute Health がこれに該当する。GV 社とは今後事業展開に向け、タスクリスト、スケジュール、役割分担等を協議していくことで合意している。

パートナー医療機関としては、特にバンコク病院グループがターゲット患者層及び規模から適当と考える。再生医療製品はその特性上、医療機関、医師及び医療従事者に正しく製品特性を理解してもらい、移植手技や術後管理方法などが適切に実施される必要がある。そのための教育・啓蒙活動を通じて、パートナー医療機関と信頼関係を構築していく必要がある。

2)自家培養軟骨の市場性

自家培養軟骨の市場規模について、医師の自由診療の中で臨床応用することを前提として推定する。この場合、治療費は公的医療保険では付保されず、患者の自己負担となる。そのため、顧客対象となる医療機関は、富裕層患者をターゲットとしたプライベート病院が中心と考える。

3-1. 事業実施結果 1)事業環境現地調査(再生医療製品の市場環境) (7)再生医療製品に関する市場調査に記載のとおり、タイではプライベート病院向けに自家培養軟骨の治療対象となる潜在患者数は約 17,400 人に達すると推測した。治療費については、プライベート病院での人工関節置換術の施術費用(片膝で約 75 万円)より、高額な医療でも受け入れられる状況が確認できた。その結果、タイ国内での自家培養軟骨の潜在市場規模を 130 億円～156 億円と推計した。これらの調査より、2015 年度(2015.4.1～2016.3.31) から 2019 年度までの事業計画(5 年間の数値計画)を以下のとおり想定した。

図表・77 タイの自家培養軟骨事業の事業計画

◆売上計画			単位:千円				
対象疾患 (潜在患者数)	製品販売価格		1	2	3	4	5
			2015	2016	2017	2018	2019
膝関節軟骨欠損 (17,400)	750	対象患者数		10	60	150	280
		普及率		0.1%	0.3%	0.9%	1.6%
売上				7,500	45,000	112,500	210,000
粗利率				40%	43%	45%	48%
売上総利益				3,000	19,200	51,000	100,800
◆費用(販売費及び一般管理費)							
人件費(除、製造労務費)			6,000	10,000	14,000	21,000	25,000
営業活動費(旅費等)			1,000	1,000	1,000	1,500	1,500
営業活動費(研究会、展示会等)				1,000	1,500	2,000	2,500
借料及び損料(建物賃借、機器リース)	600千円/月			6,000	7,200	7,200	7,200
外注費(展示会出展、市場調査費等)				1,000	2,000	3,000	4,000
翻訳費用			500	500	1,000	1,000	1,500
支払手数料(弁護士、コンサルティング等)				500	500	500	500
消耗品費	30千円/症例		900	300	1,800	4,500	8,400
売上運賃	10千円/症例			100	600	1,500	2,800
仕入運賃(輸入運賃)			500	700	900	1,100	1,300
保険料(PL保険等)	対売上高1%			75	450	1,125	2,100
使用成績調査費	10千円/症例			100	600	1,500	2,800
その他諸経費	5千円/症例			50	300	750	1,400
費用合計			8,900	21,325	31,850	46,675	61,000
◆営業利益							
営業利益(単年度)			-8,900	-18,325	-12,650	4,325	39,800
営業利益累計			-8,900	-27,225	-39,875	-35,550	4,250
営業利益率(単年度)			-	-	-	4%	19%

3-3. タイでの活動のまとめ

本事業におけるタイでの活動は、主に現地有力者とのコミュニケーション、製品の市場導入方法の調査、ならびに再生医療製品の提供（ドネーション）準備とした。本年度の活動を通じて、上記内容がおおむね完了したと考えている。加えて、バンコク病院、現地クリニック等との交流を通じて、医師の自由診療を前提とした事業計画立案のための基盤ができた。早期臨床応用に向け、現地パートナー企業及びパートナー医療機関と連携のもと活動していく。今後の課題としては、本事業計画実施にあたり、現地パートナーを慎重に選定すること、再生医療製品に関する教育・啓蒙活動を通じて、現地医療従事者及び担当医らとのさらなる信頼関係を構築していくこと、さらにシリントーン王女へ自家培養表皮の提供（ドネーション）を適切な時期に実施することである。

本件の調査を進めていく上で、Thai FDA も適切な制度の構築のために難渋している様子も示唆された。すなわち、医師の裁量による自由診療の範囲において、さまざまな再生医療・細胞治療が実施されているようである。今後、Thai FDA が米国にならって再生医療を製品化し、大規模な臨床試験を課すものとするか、それとも医療の一環として弾力的対応を認めるかは注目に値する。近い将来、これらの意思決定をすべくさまざまな会合が開かれることになるだろう。昨年、わが国で施行された新制度の有用性をアピールし、タイの規制制度のあり方に影響をもたらすことはきわめて重要であると考えている。

以上