

海外の再生医療は ここまで進んでいる



各種再生医療材料の売り上げ

社名	製品名	市場	2001 (SUS,M)	2005 (SUS,M)
Medtronic	INFUSE	骨形成蛋白(US)	0.0	500.0*
LifeCell	AlloDerm, Cymetra, Repliform	皮膚、泌尿器科(US)	26.6	80.0*
Genzyme	Carticel	軟骨	18.4	52.0*
Tutogen	Tutoplast	骨	12.8	30.0*
Organogenesis	Apligraf	皮膚	20.0*	40.0*
Interpore	AGF, Pro Osteon, Bone Plast	生体由来材料	20.1	21.0*
Integra	Cell Therapy Product Line	皮膚、整形外科(US)	8.7	86.0
Smith&Nephew	TransCyte & Dermagraft	皮膚(US)	6.7	20.8
BioTissue	BioSeed-S, BioSeed-C, BioSeed Oral Bone	皮膚、軟骨	1.3	2.0*
Co.don	Chondrotransplant	軟骨	1.6	0.4*
Stryker	OP-1	骨形成蛋白(US)	0.5*	23.0*
Orquest(DePuy)	Healos	骨(US)	1.1*	2.0*
ReGen	Collagen Meniscus Implant	軟骨(US Trials)	0.5	0.6
Genzyme	Autologous Chondrocyte Implantation	軟骨	0.6*	1.2*
Isolagen	Autologous Fibroblasts	皮膚	0.0	8.8
Others	Various	多様	10.0	40.0*
Total			~\$130M	~\$900M

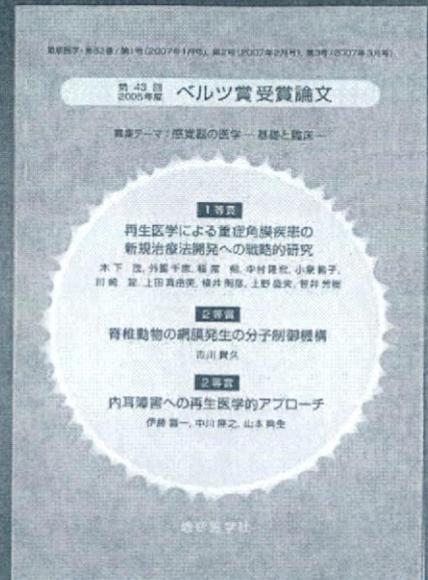
出典: PJB Publications 2003; Company websites; SEC; N/A=Information not publicly available or product not on market; *=Estimated

国内の再生医療は？

国内臨床到達分野

組織	主な研究機関	細胞	特徴
角膜上皮	京都府立医科大学 東京歯科大学・愛媛大学・東京大学	角膜上皮細胞 口腔粘膜上皮細胞	羊膜＋細胞シート
	東京女子医科大学 大阪大学		温度感受性培養皿を用いた細胞シート
骨	名古屋大学	骨髄間葉系細胞由来骨形成細胞	トロンピン・塩化カルシウムなどを用いたゲル化剤（歯槽骨）
	広島大学	骨髄間葉系細胞	アテロコラーゲンゲルに混合（歯槽骨）
	大阪大学	骨髄間葉系幹細胞	多孔体骨補填剤を用いた三次元培養
軟骨	広島大学	軟骨細胞	アテロコラーゲンゲルを用いた三次元培養
	信州大学	骨髄間葉系幹細胞	コラーゲンゲルを用いた三次元培養
表皮	名古屋大学 愛媛大学 三重大学・旭川大学・東京慈恵会医科大学	表皮細胞	細胞シート
	杏林大学	表皮細胞＋線維芽細胞	他家真皮組織と共に移植
真皮	北里大学 聖マリアンナ医科大学、他多数	皮膚線維芽細胞	ヒアルロン酸・コラーゲンスポンジ中で培養
毛細血管	東海大学 京都府立医科大学、関西医科大学、他多数	血管内皮前駆細胞（EPC） 血中・骨髄中単核細胞	患部へ注入（下肢・心臓）
動脈系大血管	東京女子医科大学	骨髄細胞	生分解性ポリマー導管に細胞を播種し移植
心筋	大阪大学	骨格筋芽細胞 骨髄単核球細胞	患部へ注入

眼表面疾患治療の臨床研究

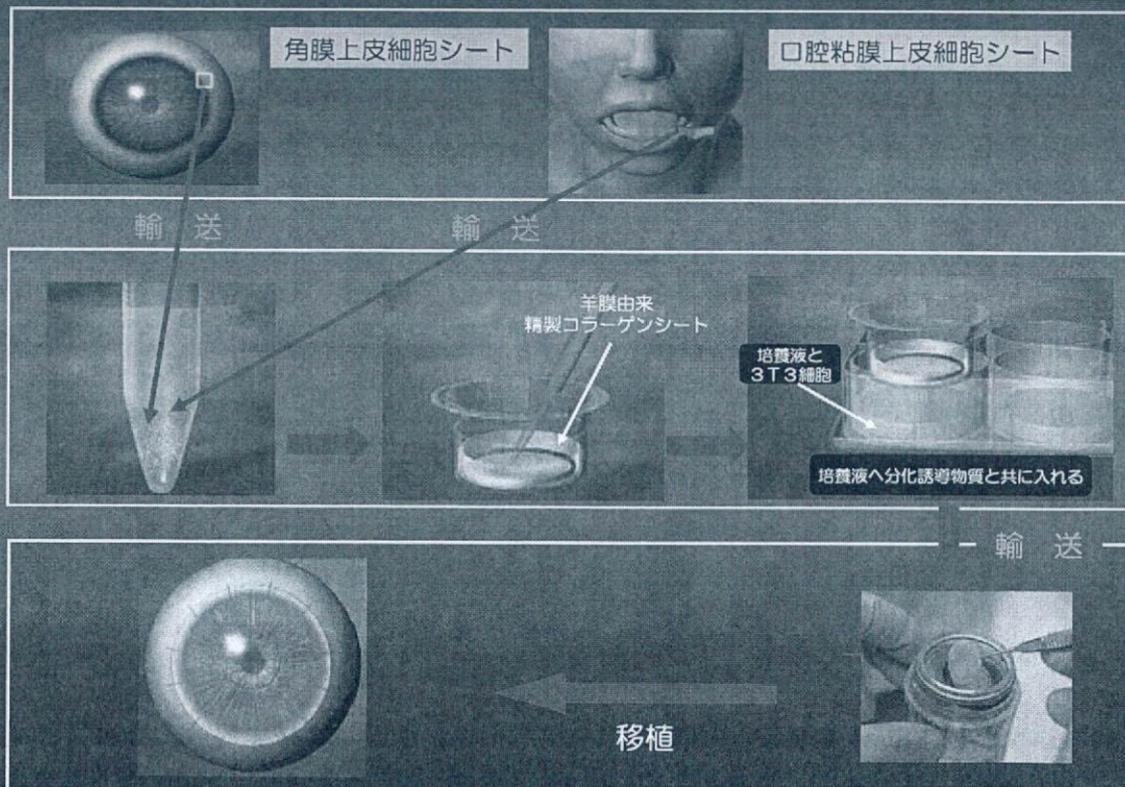


木下 茂 教授(京都府立医科大学)

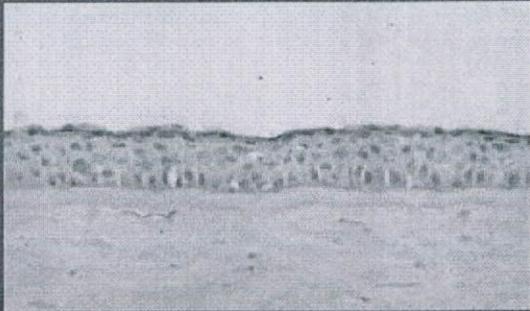
2006-2010年 日本人初 ARVO Cornea Section Trusteeに選任

The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc. (ARVO) was founded in 1928 in Washington, DC by 73 ophthalmologists. The Association's membership, comprised of more than 11,500 individuals, continues to grow. Some 42% of members reside in over 70 countries outside the U.S.

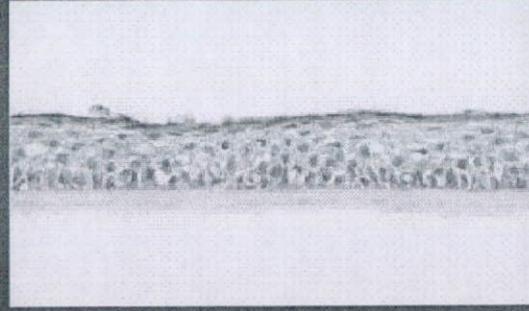
角膜上皮移植用シートの製造工程



移植用角膜上皮細胞シート



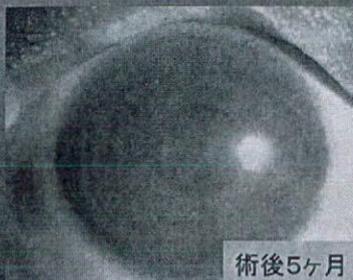
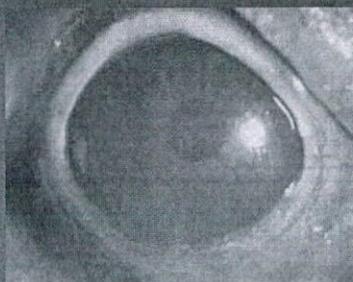
正常角膜上皮組織



移植用上皮細胞シート
(製品)

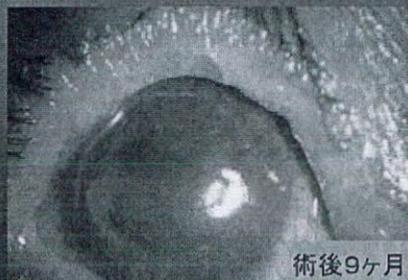
臨床例（角膜上皮細胞シート移植）

スティーブンス・ジョンソン症候群
(急性期)



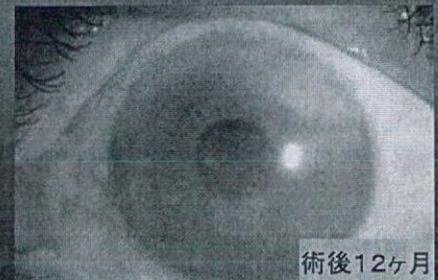
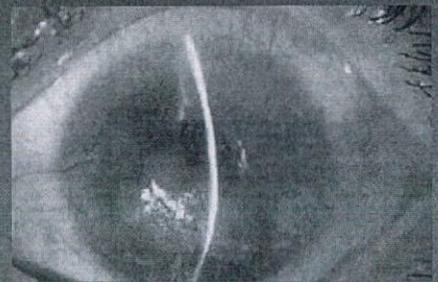
術後5ヶ月

スティーブンス・ジョンソン症候群
(慢性期)



術後9ヶ月

化学外傷



術後12ヶ月

臨床例（口腔粘膜上皮細胞シート移植）

症例 14F Stevens Johnson 症候群



術前



術後

自己培養口腔粘膜上皮移植
(2006. 6まで)

42症例45眼



臨床研究

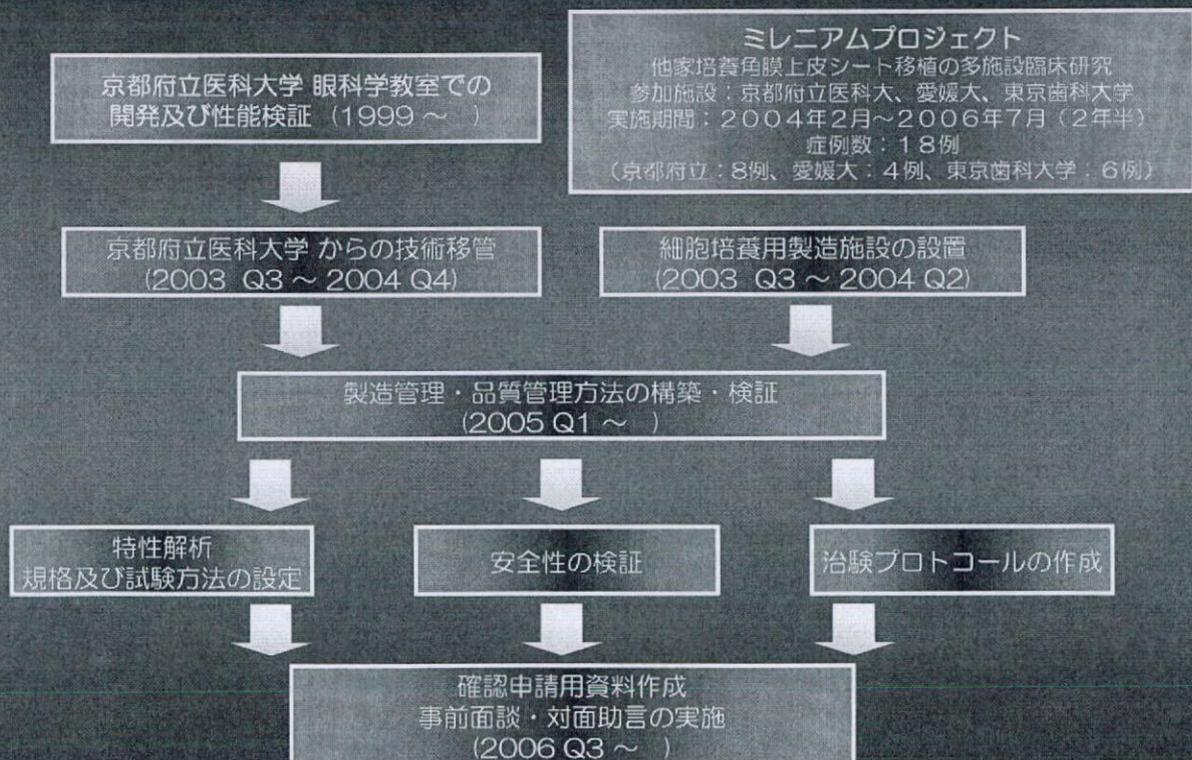
- 角膜上皮細胞シート移植(～2007.4)
 - 京都府立医科大学 58回
(ミレニウム・愛媛、東京歯科大含む)
 - 東京歯科大学市川病院 35回
 - 東京大学医学部附属病院 4回
- 口腔粘膜上皮細胞シート移植(～2007.4)
 - 京都府立医科大学 55回
 - 東京歯科大学市川病院 23回
 - 東京大学医学部附属病院 5回

製品化



アルブラスト株式会社が製品化を目指して
開発中の角膜上皮細胞シート

培養角膜上皮細胞シート - 実施状況



口腔粘膜上皮細胞シート - 実施計画

京都府立医科大学 眼科学教室での開発及び性能検証 (2002 ~)

京都府立医科大学 からの技術移管 及び製造管理・品質管理方法の構築・検証

製造方法の確立
(2007. Q4 ~ 2008. Q3)

品質管理方法の確立
(2007. Q4 ~ 2008. Q3)

安全性の検証
(2008. Q2 ~ 2009. Q3)

確認申請 (2009. Q4)

治験プロトコルの作成

角膜上皮細胞シート臨床研究の現状

EU

中国

韓国

米国

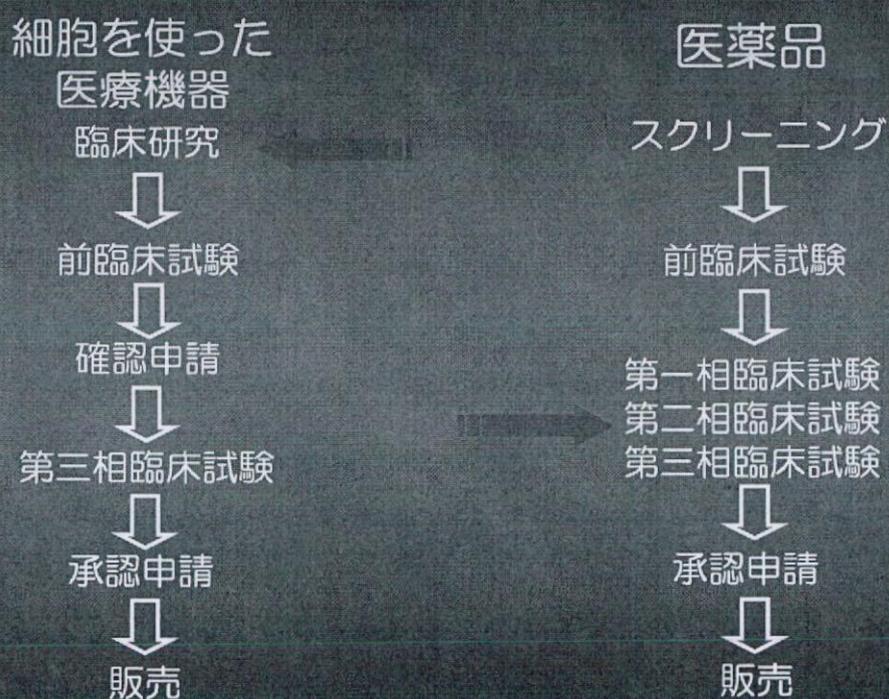
京都府立医科大学

愛媛大学

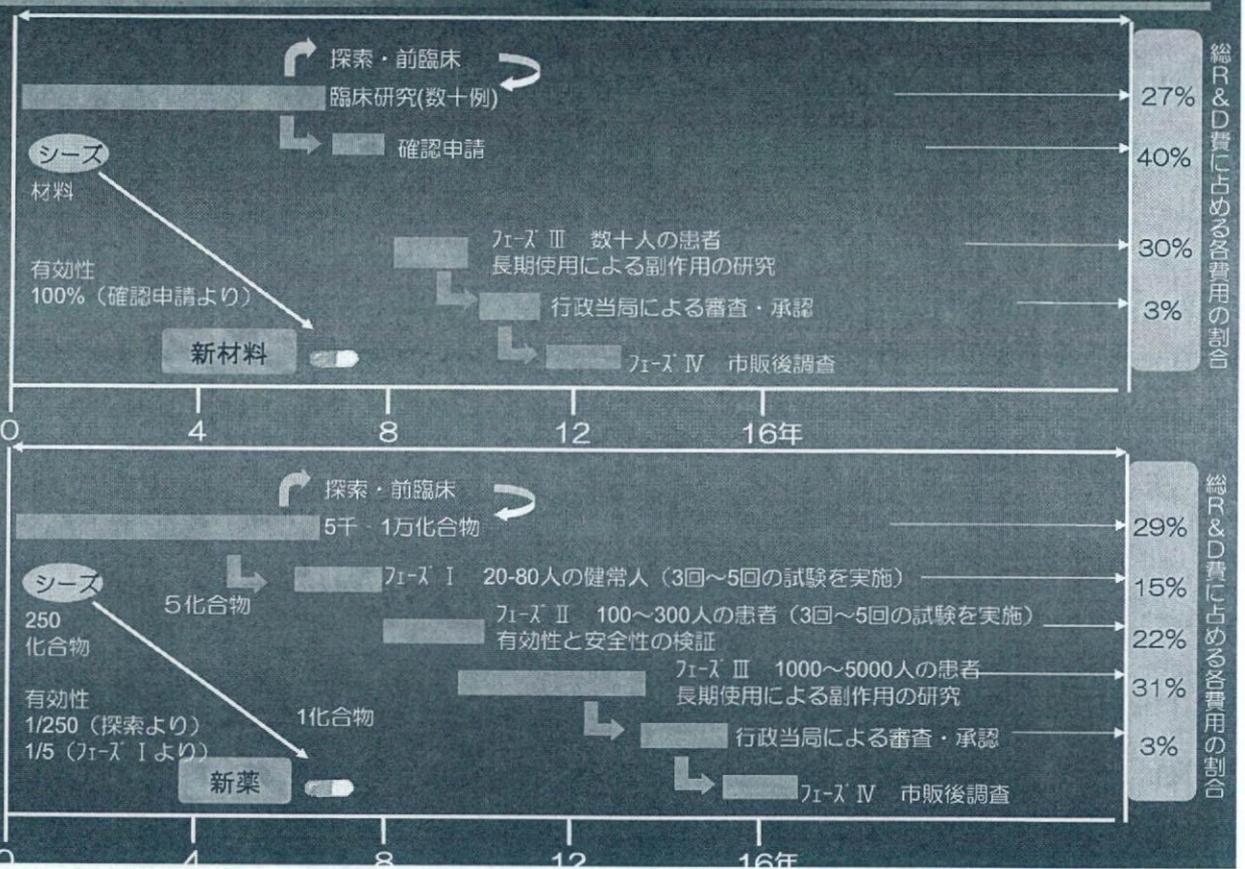
東京歯科大学市川総合病院
角膜センター
東京大学医学部付属病院

産業化へ向けた提案

再生医療の有効性



再生医療材料特有の開発ステップ



「ミレニアム・プロジェクト (新しい千年紀プロジェクト) について」 (平成11年12月19日内閣総理大臣決定) 最終評価報告書より抜粋

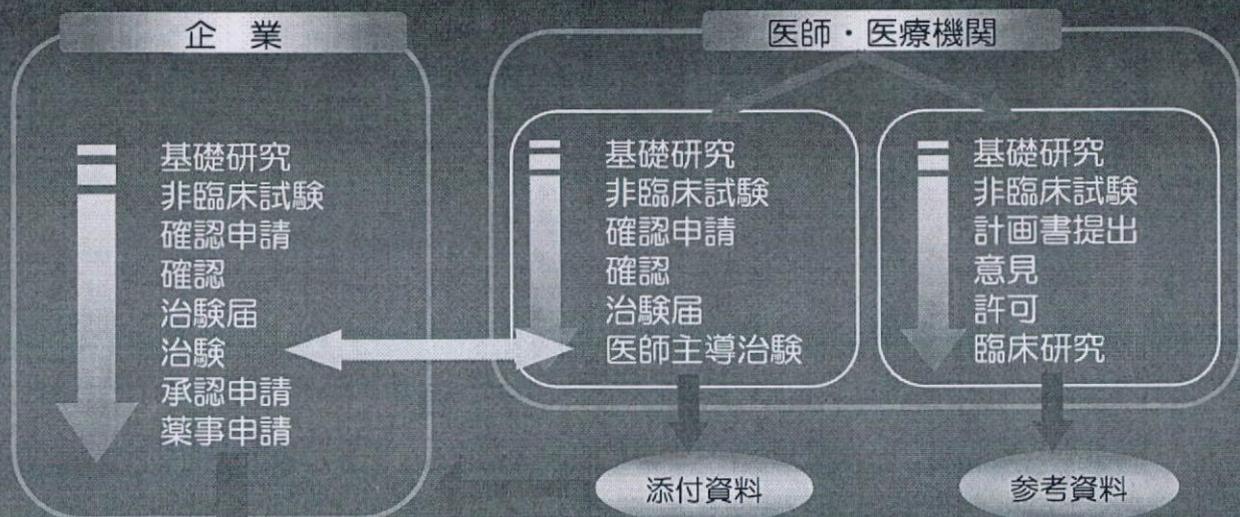
【発生・分化・再生プロジェクト 今後の展開】

- 得られた基礎的知見をどうトランスレーショナルリサーチに結びつけるかが今後のポイントであり、実現可能性の高いところから焦点を絞り、積極的な展開を行うことが求められる。基礎研究を医療につなげる計画を、明確に具体性を持って立てること及び誰がこれを行うかを明確にすることが今後の発展に不可欠である。
- また、再生医療の実現に向けては、臨床研究段階で生命倫理の課題にどう対応するかもこれからの重要テーマであり、再生医療に対する社会的認知をより積極的に進め、必要に応じて指針策定等の制度整備を推進する必要がある。

ビジネスモデルはどうか？

- ・ 薬事承認取得は王道！
- ・ 実態を把握して、現実に沿った産業化ステップを検討すべき！

再生医療製品の実用化の選択肢

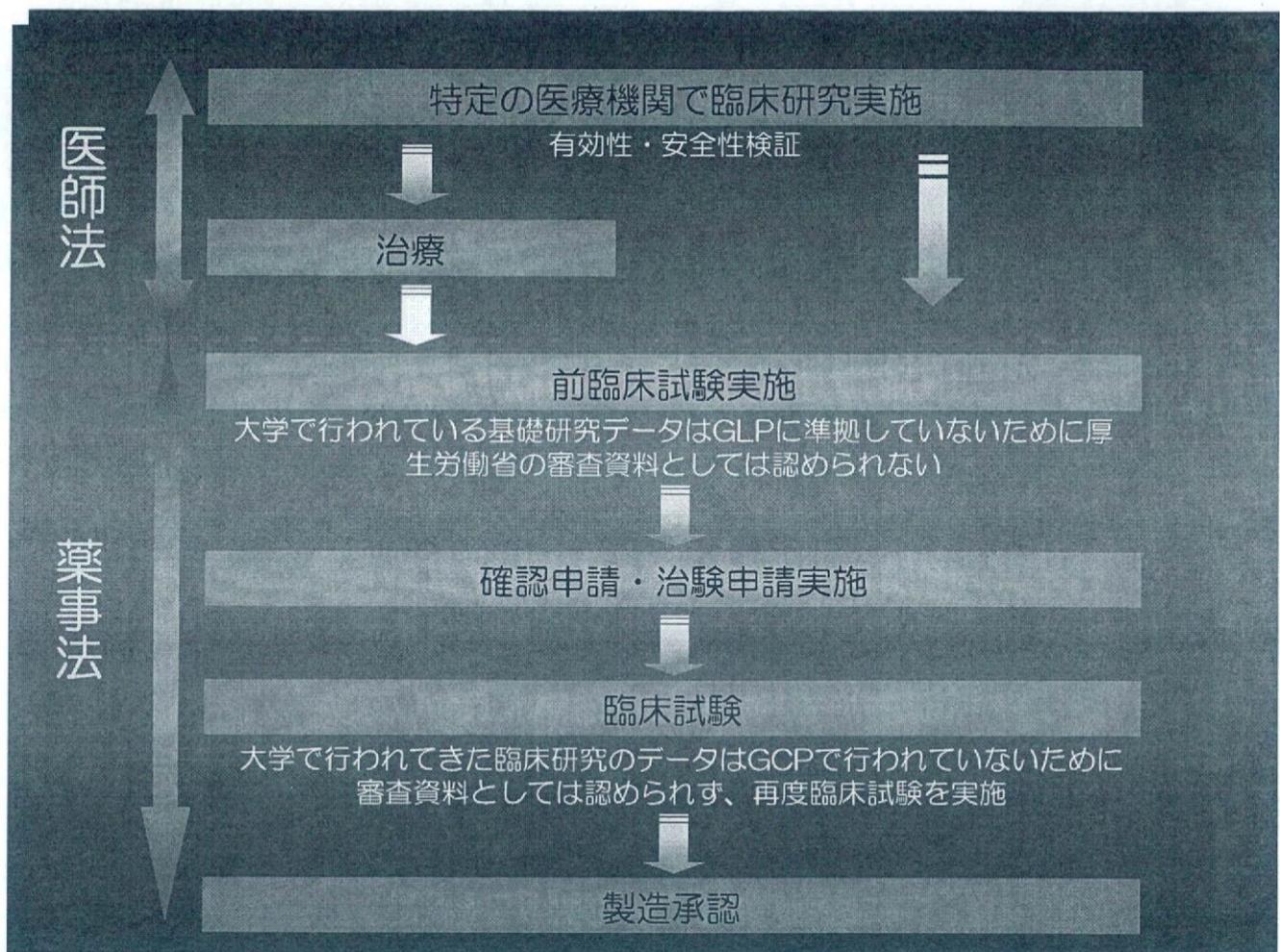


- ・ GCP等遵守
- ・ 原資料アクセス
- ・ 信頼性調査対象

医薬品・機器でなければ
先進医療経由という選択肢

実用化

- ・ 薬事法遵守
- ・ 被害救済制度



これからが本番！？

- 臨床研究体制の充実
- 確認申請の内容が明確になりつつある
 - H19.9に1314通知見直し（自家、他科双方を明確化）
- 申請のサポート体制が整いつつある
 - H19.3 PMDA相談窓口の見直し
- 日本発の製造販売業許可が下りた。
- 投資家の出口が見え始めるか？（上場？）

厚生労働省の動き

自家細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた制度の見直し（短期的方策）

自家細胞・細胞利用製品の特徴を踏まえた公衆衛生上適切な規制となるよう、現行の規制の見直しが必要

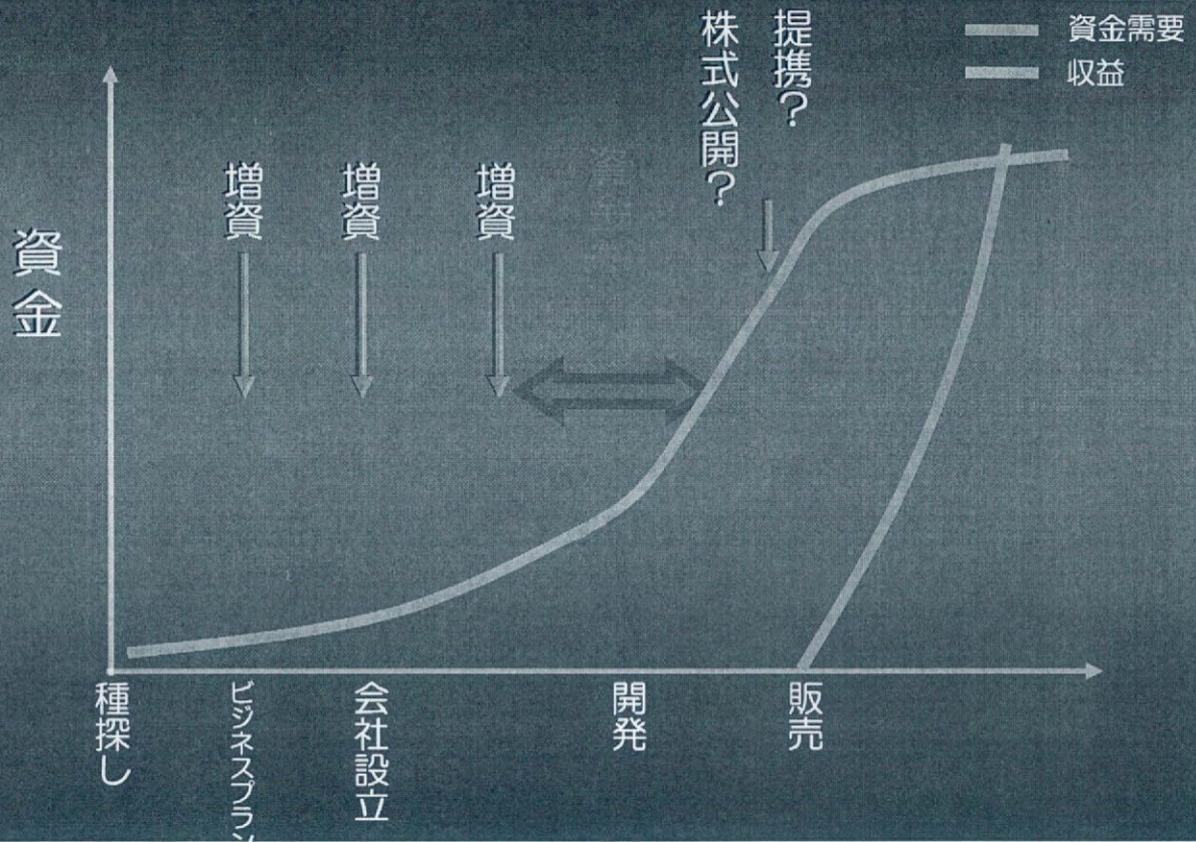
以下の方策により、実用化を推進

- (1) 自家細胞・組織利用製品の安全性等評価基準の策定（直ちに検討着手、19年夏目途に策定）
自家細胞・組織利用製品等について安全性や有効性に関する評価基準を策定。全身を介する作用を期待しない一定のものについては、比較臨床試験が不要である場合があることを明記するなど、その考え方を明示する。
- (2) 医薬品医療機器総合機構におけるきめ細かい相談業務の実施（今年度中に実施）
これまでの事例によると、承認申請の際の添付資料の整備等に多大な時間を要していることから、細胞・組織利用製品に関する相談区分を増設するなど、相談業務の改善を図る。
- (3) 治験実施手続きの合理化（今年度中に実施）
治験実施にあたり、確認申請と治験計画届で求める添付資料等の重複を排除し、手続きの合理化、迅速化等を図る。
- (4) 製造・品質管理に関する規制の整備（直ちに検討着手、19年夏目途に策定）
自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規制（GMP(Good Manufacturing Practice)）を当該製品の特徴を踏まえて策定する。あわせて、治験段階のGMPのあり方についても整理する。

なぜ発展が遅いか？

- ・ ライセンス型のビジネスモデルではない
 - ベンチャー企業が参入しやすい反面、提携が難しい(既存事業とのシナジーが乏しい)
- ・ 医薬品・医療機器総合機構、厚生労働省の審査体制、規制
 - ケースバイケースの審査、製品化までの時間が長い
 - 審査期間が見えないことが投資家から見て最大のリスク要因→投資が受けられない→開発遅延

資金需要



Direction of Regulatory Guidance & Requirements in Tri-Partite Regions

Case Study: Cartilage Regeneration Cellular Therapy Products



Yasuhiro Endo, DVM, PhD (endo@polarisrx.com)
December 18, 2007

18-Dec-07

PolarisRx Corporation

US FDA (the Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee (CTGTAC))

- Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy, March 1998
- Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), August 2003
- ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, May 2001
- ISO, ...
- Guidance on Applications for Products Comprised of Living Autologous Cells Manipulated ex vivo and Intended for Structural Repair or Reconstruction, May 1996
- [DRAFT] Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage, July 2007

18-Dec-07

PolarisRx Corporation

2

COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCT (CHMP): 1

- GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS, July-2007
- Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
- Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products, 1998
- EMEA/CHMP Note for Guidance on Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Product (CPMP/BWP/1793/02)

18-Dec-07

PolarisRx Corporation

3

COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCT (CHMP): 2

- ICH Q5A Guideline on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived From Cell Lines in of human or animal origin
- ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/294/65)
- ICH Q6B Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. CPMP/ICH/365/96
- EN/ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
- EN/ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices- Part 18: Chemical characterization of materials
- EN/ISO 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices- Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- Ph. Eur. General Text *Nucleated cell count and viability (2.7.29)* [published in *PharmEuropa 18.1* (January 2006, ref. PA/PH/Exp CTP/T (05) 28 ANP)].

18-Dec-07

PolarisRx Corporation

4

Summary 1

- E: Efficacy
- S: Safety
- Q: Quality
- M: Multi-disciplinary

- ISO

+

- Emerging cellular therapy specific guidance

UK NICE Evidence-based assessment: Available Evidence

Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints; technology assessment report, August 2004

Randomized controlled trials

- This review is an update of a previous review published in this series. Four **randomized controlled comparative** trials were included, as well as long term observational data from selected case series. The trials studied a total of 266 patients and the observational studies up to 101 patients.

Conclusions

- There is **insufficient evidence** at present to say that ACI is cost-effective compared to microfracture or mosaicplasty. Longer-term outcomes are required. In the absence of hard evidence, economic modeling using some assumptions about long-term outcomes that seem reasonable, suggests that ACI would be cost-effective because it is more likely to produce hyaline cartilage, which is more likely to be durable and to prevent osteoarthritis in the longer (e.g. 20 years) term.

Treatment Guidelines, Consensus Report, Cochrane Library...

of Patients Needed to Register New Cellular Products in NA / EU regions

Company name	Country	Product name	TA	Indication	Dvlp phase	Study design Multi-center	Patient #
Organogenesis	US	Aprigraf	Skin	BI-layered skin substitute from human neonatal foreskin tissue	3	21	>400
Advanced Tissue Sciences	US	Dermagraf	Skin	Skin substitute derived from newborn foreskin fibroblasts	3	21	389
Ortec	US	Orcel	Skin	Allogeneic epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts	3		>400
Intercytex	UK	ICX-PRO	Skin	Venous leg ulcers	2b	31	396
Intercytex	UK	ICX-PRO	Skin	Diabetic foot ulcers	2a		
Intercytex	UK	VALVELTA	Skin	Healthy volunteers	1	1	10
Intercytex	UK	VALVELTA	Skin	Nasolabial folds	2	1	12
Intercytex	UK	VALVELTA	Skin	Acne scars	2		10
Intercytex	UK	VALVELTA	Skin	Skin contractures	2	Planned	
Intercytex	UK	VALVELTA	Skin		3	Planned	
Intercytex	UK	ICX-TRC	Skin	Healthy volunteers	1	1	7
Intercytex	UK	ICX-TRC	Skin	Male pattern baldness	2	1	24
Intercytex	UK	ICX-SKN	Skin	Healthy volunteers	1	1	6
Intercytex	UK	ICX-SKN	Skin	Skin cancer excisions	2	Planned	
Tigenix	BE	Chondro-select	Cartilage	Knee cartilage defects	3	12	118
Arthro Kinetics	DE	CaReS	Cartilage	Knee cartilage defects	3		20
Arthro Kinetics	DE	CaReS	Cartilage	Knee cartilage defects	1	1	10

18-Dec-07

PolarisRx Corporation

7

Ethnic Considerations (ICH-E5)

	薬 剤	再生医療製品	
内因的要因の考察	投与部位(局所性)	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	薬物動態	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	代謝の遺伝多形	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	代 謝	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	用量設定	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	レセプターの感受性	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	蛋白結合率	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	相互作用	影響を受けやすい	影響を受けにくい
外因的要因の考察	医療環境	影響を受けやすい	影響を受けやすい
	疾患の定義と診断	影響を受けやすい	影響を受けやすい
	既存の治療法	影響を受けやすい	影響を受けやすい
	不適切な使用の可能性	影響を受けやすい	影響を受けにくい
	気候、日光等	疾患による	影響を受けにくい
	規制方法、GCP	影響を受けにくい	影響を受けやすい
	エンドポイント	影響を受けやすい	影響を受けやすい

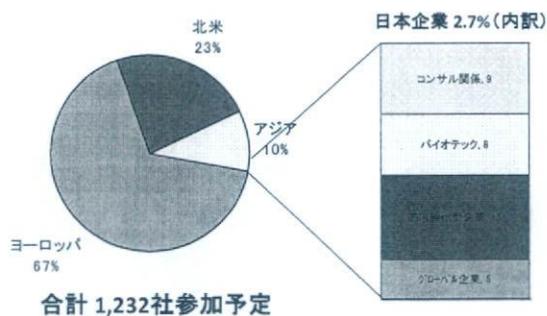
18-Dec-07

PolarisRx Corporation

8

国際的なライセンス会議への日本企業のプレゼンス

2007年11月12-14日開催
ハンブルグ市(ドイツ)



18-Dec-07

PolarisRx Corporation

9

Summary 2

- Pan-European Directive implemented
- Indication-specific guidance is available for selected therapeutic areas.
- Harmonization to regulatory requirements may occur in the future, as in the case of medicinal products.
- Several hundreds of patients are needed to demonstrate efficacy and safety.
- Pivotal randomized controlled comparative studies are, in general, needed.
- Importance of clinical benefits and long-term evidence is of importance.

18-Dec-07

PolarisRx Corporation

10

3. 第3回班会議

平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金 再生医療等研究事業
「再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較」第 3 回班会議

『膵島細胞再生の現状と今後』

議事次第

日 時：平成 20 年 3 月 5 日（水）13：30～17：30

場 所：臨床研究情報センター 2F 第 2, 3 研修室

出席者：松本慎一（ペイラーインスティテュート・米国）
谷口英樹（横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学）
安波洋一（福岡大学医学部再生移植医学講座）
松山晃文（大阪大学医学部附属病院未来医療センター）
南幸太郎（神戸大学大学院医学研究科細胞分子医学）
興津 輝（京都大学医学部附属病院臓器移植医療部）
田中紘一（先端医療センター）

欠席者：浅原孝之（先端医療センター研究所）
加藤俊一（東海大学医学部基盤診療学系造血幹細胞移植）
小林英司（自治医科大学分子病態治療研究センター臓器置換研究部）
猪股裕紀洋（熊本大学大学院医学薬学研究部小児外科分野）

議 題： I 本日の議題説明ほか
議長：田中紘一

II 発表と討論

1. 「膵島細胞移植と再生研究の世界の現状と将来」松本慎一
2. 「日本の膵島移植の現状と将来」興津 輝
3. 「膵島移植と膵島再生；今後の方向性」安波洋一
4. 「膵島創出へ向けた細胞操作技術の開発」谷口英樹
5. 「肝臓・膵臓への再生医療の実現を目指して—ヒト体性幹細胞を用いた肝細胞・膵細胞分化培養法の確立と臨床応用—」
松山晃文，南幸太郎