

ージもかかってようやくできたんですが、細胞を増やしていったんEBにしてクラスターにしている。浮かして、それを最終的に再度クラスターにするという方法をしているんですが、最終的にインスリン分泌を認めました。この膵島様の細胞塊と、これは免疫染色なんです、グリーンがグルカゴンで赤がインスリンなんですけど、ちゃんとこのクラスターは外側にグルカゴンがついて中にインスリンがついています。ネイティブなものに近いと。

これはなかなかインスリンが中に入っているんで、1週間以上たっていると中のインスリンの濃度が高くなるんですが、インスリンの分泌が逆に悪くなる。おそらく外とコンタクトが悪くなるので、おそらくここのところHUVECか何か血管を入れてあげないといけないんじゃないかということです。

インスリンの分泌もしっかりとハイグルコース、ローグルコースで反応が出ているのと、nifedipineで反応がないということでネイティブに近い。機能的に見てみると、恐らくネイティブのものに比べて、10分の1からひどいときには100分の1ぐらいしかファンクションしないので、まだ臨床には使えないと。先日ISSCRでJDRFのサイエンティフィックのディレクターと話をしたんですが、プロトコルとしてはおもしろいと。もうちょっとこれを盛り返してうまくやってみようという話をさせてもらいました。

これはマウスに植えると確かに下がるんですが、なかなか250ぎりぎりのところで本当にきいたかというのは難しいということと、それから4週間後には、むしろもとに戻ってしまうということで、まだまだプロトコルとしては先で、肝臓は、恐らくあと1年半か2年以内にはヒトに入れると思うんですが、膵臓は何とか4年以内にはヒト科の申請が出せればいいと思います。

これをどういう形に入れるか非常に難しいんですが、経門脈的に入れるか、あるいはこの細胞自身をもうちょっと小さいクラスターにして、腹腔動脈経由で膵臓に入れてあげるということを考えて、今動物実験を計画しています。

再生の肝細胞・β細胞、in vivoでの機能検証なんです、これは適切なモデル動物の構築が必要であるということです。これは実は1314号の薬事法の基準の今、改定に私携わっているんですが、なかなかモデル動物の適正なもの、これを使いなさいというのがないというのが、なかなか製薬企業さんが手を出せないという理由の一つだというふうに思っていて、顧問の早川先生とかに何とかつくれと言われてまして、今考えています。

モデル動物に望まれることは、プラットフォームとして提供、要するにモデル動物としてもレディートユースの段階で出荷されて、しかも移植が簡単で血管床があって、ポケットみたいところに針を入れるだけというのがベストだと。機能評価が容易で、しかも実際にそれが機能しているかどうかというのを抽出することで評価できるんじゃないかと。そう考えると、皮下に血管床を持ったポケットを有するモデル動物であればベストじゃないかという形になりまして、実は今、4月からこちらに移らせていただいたんですが、なかなか実験室、ラボの方の立ち上がりに時間がかかっていまして、細胞の実験がなかなかできないので、動物実験を今優先的に進めさせていただいています。

スパーサー、プラスチックの板みたいなどころの上部、脂肪前駆細胞と、それから脂肪組織をミンツしたものを一緒に入れて移植してあげると、こういうポケットになって、ここにいわゆるアイレットとかヘパトサイト、肝小葉を入れることができて、しかもちゃんと中に血管床ができています。それが本当にきくかどうかというのを、これは実際マウスの膵島を入れて実験してみたんですが、STZをうってここまで血糖値が上がったものに、脂肪前駆細胞のファットをミンツして入れたものときっかりと

機能してくれる。ここでグラフト摘出するとリカバーするというので、恐らくこれで再生したクラスターが将来的に本当に機能したかどうか、あるいは再生した肝臓がここに入れることで本当に機能したかどうか、機能したかどうかというのを後でグラフト摘出することで検証することができるので、このモデル動物を積極的に使っていると思っています。

先日、ISSCRに行かせていただいて、かなり日本の医療と特にiPSの感じ方が違うと感じました。簡単にご報告します。

これは、報告書で後ほどまとめさせていただきますが、胚性幹細胞、いわゆるiPSもですね、全部初期化という概念で今、ひとくくりにされちゃっています。この中にウィルムートらの核移植も包括されています。

それから薬剤誘導性多能性肝細胞、遺伝子を使わないものが間もなくどうも出現してくるみたいで、これは特にカリフォルニアのスクリプス研究所が成功したという情報が流れています。ハーバード大のProf. Delayが既にiPSの細胞株を世界各国に配りまくっていて、これがどうもリファレンスになりそうな勢いだと。京都のグループがもし出してきていたら、あれをがんセンターか何か、発布マップの流れにして読んでリファレンスにしたいと、ちょっと厚労省の人と話をしていたんですが、どうもハーバードの動きの方が速くて、向こうがリファレンスになりそうな勢いです。

もう一つの手として、韓国がESの株を100株ぐらい持っていたので、日本と交互利用できないかということの水面上で動いてきたんですが、ハーバードに出し抜かれまして、ソウル大とハーバード大が既に共同研究を開始しています。中国も上海医科大学とシンガポール、MITと共同研究を開始しているという情報をもらっています。

特に山中因子を使用しない樹立法がどんどん確立されてきているのと、それから薬剤のみでの樹立。それからどうも世界じゅうに既にiPS細胞を樹立したグループが20以上あるようで、我が国でも複数の研究グループが成功しています。我が国の製薬企業でも不確かな情報なんですが、既に3社以上の会社が作成に成功していると。

ESとほぼ同じ系で分化誘導可能なので、ほとんど神経系とかにはできていまして、先月の学会でもかなりその報告が出ています。ES細胞って非常に内胚葉系になりやすいということがあって、肝臓・膵島への分化は難しいんじゃないかということで、私の研究は粛々と進めさせていただこうと。

それともう一つ、ISSCRで基準策定の動きがございまして、臨床研究のクリニカルガイドラインは、タスクフォースができております。日本から中内先生が参画しておられるんですが、積極的に厚労省も参画すべきではないかという話をしていました。それから、動物実験の基準策定、これはどうも西川先生が入っておられるようなんですが、一度ちょっとお伺いしてみようと思っています。

やはりこういう情報があると、FDA、きっちりとオブザーバーで参加していただいて、なかなかやるなど、EAMAも参加していると。もともとISSCRが、ヨーロッパ系のゴードンとそれからインドパールが主体で動いている学会なので、FDAがオブザーバーとして参加してうまくコントロールしているんだという認識です。

こら辺のことは、また後日とりまとめまして、報告書という形でご報告させていただこうと思います。

なかなか表題とちょっと変わった内容で大変申しわけありませんでした。以上でございます。

○田中 ありがとうございます。松山先生も研究自体は、知的クラスター創成事業の研究プロジェクトでやっているんですね。

○松山 はい。

○田中　　そうすると、本研究とのかかわり合いは、国際的な臍島、あるいは幹細胞がどういう方向性で現実どこまで行っているかということですね。

○松山　　はい。

○田中　　何かご質問ありますか。

○小林　　幹細胞のソースとして、世界的な趨勢でナショナルリティを出すためには、どういう防御が必要なんでしょうかね。先生の研究も、僕もそうだと思うんですが、幹細胞学者は大勢いて、すごい世界的な熾烈の中で動いていて、僕ら移植屋からすると、幹細胞だけあっても、絶対臓器が発生しないだろうなど思っていて、やはり足場研究やって、スカフォードベースネットとか、グロスファクターというものがジョイントチームをつくらないと多分無理なんじゃないかと、外国にすっぱ抜かれるだけなんじゃないかなんて、今よく思うんで。

○松山　　そのiPSのプラットフォーム、コンソーシアムがもうちょっとファンクショナルしてくれて、あそこにみんなが入れるようにしてくれたら、本当は一番いいんですが。今足場としてはあれが一番いいのかなと思っています。

○小林　　企業の意見を何回か聞くことがあるんだと、みんなが一緒に入るというのは、ごめんこうむるという。

○松山　　企業さんの場合はそうです。

○小林　　企業さんは戦略的なことがあってね。やはりナショナルで動くのであれば、こういう田中先生のチームみたいなのところにぐいっと引っ張らないと、多分何も進まないんじゃないかなんて思っているんですけどね。

○田中　　昔、阿曾沼先生も行っていたボストンなんかで、当時は幹細胞を構築して、再生させよう、あるいはそれを使おうとしていましたが、皆さんがうまくいかなかった一番の理由のひとつに、やはり肝臓は本来、マウスにしてもラットにしても何にしても、ネイティブなものがあれば、どんなに入れてもやはり再生しないから、ネイティブのリバーをどれだけダメージを起こさずに保てるか、そのタイミングを、一方で再生させながらネイティブをずっと保つ、この研究も同時にやっていかないと、実際は、入れても本来自分の肝臓も十分あるんだから、こちらは要らないわけですね。だから、単に入れたのがそこで再生はしませんという、そこはちょっと考えていただきたいと思います。臍島が同じことかどうかというのは、今のデータを見るとちょっと違うかなという印象を受けましたけどね。

それはそれとして、あれはどうなりましたか。1型糖尿病財団がリンパ球を使ってiPSをつくってその研究に財団がものすごくお金を出しましたよね。

○松山　　ホワイトヘッド研究所のイエーニッシュがつくったものに対してお金を出したと伺っています。

○田中　　まだそれは。

○松山　　スタートしたばかりです。

○田中　　その辺のところもちょっと考えていただいて。何かご質問ありますか。

○小林　　もう一ついいですか。サイエンティフィックなことなんですけど、先生が扱っているADMP Cの樹立スピードってどのぐらいなんですか。

○松山　　株ではないんです、バルグなんです。

○小林　　多分国際比較をするときに、僕は幹細胞の、iPSってどんなに急いでも半年かかりますよね。そうするとオーダーメイドで患者さん治療するということになる、バンクつくなんかないといった話に、さらにややこしい株を1個乗りかえないといけない。バルグでパットできる細胞の可能性、細胞を扱っているところって、バルグじゃないけど、MSCだと。

○松山　　MSCと同じだと思っていただいたらいいと思うんですけどね。ただ、

未分化性を維持するための培地を同時に開発しておりまして、パッセージが10ぐらいまで、1週間に1回はスプリットできますし、未分化性も維持できると。ただ、12ぐらいになるとストンと落ちる、そこら辺で。

○小林 わかりました。

○田中 ご質問はよろしいでしょうか。

次は、私のところで、資料をお配りしています。この研究費を使って、世界的に有名なトムソンコーポレーションにヨーロッパと米国での再生医療に関する特許数の調査を委託しました。

それから、再生医療研究論文のパブリケーションはどうかという資料を入れていますが、これは膨大な報告書が来ていますので、これはぜひ見たいという人があったら、言っていたらすぐに送ります。

見ていただきますと、研究論文は、日本はUSAの次に多い。しかし特許の方はほとんど入ってこない。一言で言えばそれが一番特徴なんです、これは2005年-2007年のヨーロッパと米国での再生医療に関する特許数です。

データベースと検索のキーワードはこのような形で、各特許の発行機関で、上の方に略語が出ていますけれども、国のコードに関してはホームページがありますので、そこで見ていただけたらと思いますが、USはアメリカ、EPというのが欧州特許庁です。それからDEがドイツ、ESはスペイン、GBが英国、こういう順番で日本はこの中に入っていない。

それから、次のページに国際特許出願に関してですが、70%がUS、それから、ここで初めて日本が入ってきますかね。こういう状況です。

論文は、アメリカと日本、ドイツ、イギリス、イタリア、どういうところに論文がよく書かれているかというようなことで、膨大な資料と報告書が私の方に来ていますので、ぜひ興味のある方は、私の方に言っていたら、すぐに転送します。

それでは竹田さん、再生医療と知財、よろしく願います。

○竹田 先端医療振興財団の竹田と申します。

先端医療振興財団は、今で4年目なんです、以前は製薬会社の知財部にいました。

知財とこういう先端医療ということで、知財というか、特許はともかく産業政策上のものでありまして、例えば医薬品自体も知財として、日本で認められるようになったのは、1975年なんですよ。そういうこともありまして、産業の発達とともに知財が認められていっているというような現状があります。

現在日本では、産業上利用することができる発明に対して特許を与えるということになっています。ここで審査基準では、人間を手術・治療または診断する方法は、産業上利用することができる発明に当たりませんということで、特許保護対象ではありませんということになっているんですが、医療機器とか、医薬自体は物ですよということで、これは特許保護対象ですよというようなものが一般的な考え方で、これをベースにすべてが考えられているということになります。

ただ、その中で再生医療ビジネスがかなり活発になってきましたよということで、2003年に再生医療に関しても、ある程度特許を認めるべきではないかということで、審査基準が変更になりました。以前は、自己に戻す場合、自分の細胞を増殖させて自己に戻す前提で体外で増幅させる、このこと自体は医療行為であると言われていて、そこは特許保護対象じゃなかったんですが、2003年の審査基準で特許保護対象に入っています。

その後も、そういう医療行為を特許にすべきということで継続審議をなささいということになっていまして、2005年にもう一度、審査基準の改訂がありました。そ

のときに、医療機器の作動方法、ここでは示さないですが、それ以外に複数の医薬の組み合わせとか、投与間隔、投与量を限定して、それから2日に1回投与するためのとか、3時間置きにこれくらいの量を投与するための製剤という、物の発明として特許を与えられたりとか、これは有名な例なんです、インターフェロンとリバビリンの併用療法なんです、以前は、両方のものが入ってキットとか、両方含んだような製剤でしか特許を与えられなかったんですが、組み合わせという表現で別々に売っても侵害ですよというような形で特許が与えられるようになった改正が2005年にありました。

そうだと、まだ医薬品の投与方法、実際に患者さんに何か処置をする方法と書いた場合には、特許にならないということで、特に再生医療とか、再生医療でも細胞自体は特許になるので、先ほど松山先生が言われたような細胞製剤というような形にすれば、特許になるんですが、事前に患者さんにある程度処置をしておいてから何か投与するとか、どうしても患者さんを入れないといけないような、こういう医薬の投与方法というのは、いまだ日本では特許がされないということが残っております。

今回、iPSで話題になったのをきっかけに、また総合科学技術会議の、正式な名前前は忘れましたが、もう一度これを検討すると。アメリカではこういうタイプも許されていますので、その方向で考えるというふうになっています。

アメリカでは、侵害なんです、医師に関しては免責規定があって、具体的にはこんな形になっているんですが、これが差しどめ権とか、損害賠償権の条文なんです、これに関して、医師の行為に関しては、侵害ではあるけれども、権利者の救済規定に関しては適用しないということで、医師の免責規定があるというような形で、医師の行為に対しては侵害は問わないというような形になっています。

日本もできたらその方がいいんじゃないかと、特許法で規制するんじゃないかと、医師が実際行う行為に関しては、侵害だけど侵害を問わないという形にして、特許の成立性のところ、産業上利用する発明というところで特許の成立性を見ない方がいいんじゃないかというような考え方になっています。これが日本の特許です。

○田中 今のところ、もうちょっと詳しくわかりやすく説明いただけますか。この赤字のところはどういうことですか。

○竹田 医師の行為は一応侵害だよとは言いますが、損害賠償請求とか、そういうことは適用しない。損害賠償請求とかの条文なんです。それに対して、医師または病院、関連健康管理主体に対しては適用しないというふうになっているんです。侵害だけでも、損害賠償請求とかはできない。

なぜそうなっているかという、直接侵害しているのは医者かもしれないんですが、それをするための道具をつくらしているような会社を間接侵害で訴えるというようなことができるようにしてあるんです。

○田中 わかりました。

○竹田 日本もこういう考え方にした方がいいんじゃないかというのが産業界の意見であって、逆に侵害というふうなところに持っていくのはだめですよというのが医師会の方の考え方で、その辺が綱引きになっていますということです。

あと、全然違う話なんです、例えば細胞特許で、オサイリスの間葉系幹細胞の特許のクレームです。クレームというのは、権利範囲なんです、こんな感じのクレームで、間葉系幹細胞の当たり前の性質で規定してあって、これが今特許になっている。この権利範囲というのは、今まで争われた例を少なくとも私は知らないんですが、どの権利範囲なのか、例えば脂肪由来の間葉系幹細胞も権利範囲なのかどうなのかということがわからない。実際に、実用化された例が余りないので、こういう訴訟というのは、起こっていないんですが、この辺の権利範囲がすごく不明確です。

例えば、これは確かに広過ぎて不明確というものはあるんですが、表面マーカーで限定して医療が限定して医療が全然違う細胞が同じ表面マーカーで提示できるということはよくある話だと思うんですよ。そういうものが同じなのか違うのか、このクレームからでは全然わからないということがありますので、この辺の整理をこれからしっかりしていけないといけませんねということで、知クラの方でも私、こういう研究会を今年やっていまして、そういう成果もここでやっていけたらなと。特に各国の状況もこの場合は調べまして、特に今、知クラの方では日本中心でやろうということにしているんですが、やれたらなと思っています。

また、田中先生が調査されたデータ、あるんですが、同じように特許庁でも、今年4月に同じような報告をされていまして、今年度もまた引き続き同じような調査を行いますということを行っていますので、その辺も動いていけばなと思っています。

特許庁もこの先端医療関係の先端技術、先端医療にかかわる先端技術関係の特許の報告書を昨年度出していますので、その辺もアップデートしていけたらなと思っています。以上です。

○田中 ありがとうございます。それでは遠藤さん、よろしくお願ひします。

○遠藤 株式会社ポラリスRxの遠藤と申します。

今回、4月から新しく参加させていただきました。今現在、当社は軟骨の再生と、あともう1点が神経の再生、神経の再生は、京大の再生研の中村先生の案件を今開発しております。

本日の発表なんですけれども、ベンチャー企業から見た再生医療の課題ということであつちと毛色が変わるんですけれども、お金の話をさせていただきます。

まず、こちらにあるのが、今現在の再生医療企業の現状を簡単にまとめてみました。海外と日本というふうに分けて、まず産業として企業が発生したのが海外では90年代初頭ぐらい。日本では90年代の半ば、もしくは後期ぐらいから。

今現在、海外では、さまざまな大小に200から300、日本では恐らく現実的には10から20ぐらいだろうと思います。

次に、マーケットキャップと書いてありますのは、1年に株式公開する会社の企業価値をあらわしております。非常にこれはバラヤフが大きくて10から300億円、日本では、1社だけ株式公開していますので、その会社さんが今現在約100億円ということなんです。

海外で再生医療で販売されている製品は、恐らくこれまで50製品ぐらいあると思います。そのほとんどが培養皮膚、もしくは培養軟骨です。

○松山 INDの段階でしていると言うわけじゃないですね。

○遠藤 その定義が非常に難しく、例えば欧州でしたら、GMPの認証を受ければ、極端な言い方をすれば勝手に販売できる。ですから、どこから認証受けるのかという微妙な問題はあります。

○松山 日本も臨床治験をやれば、実はワンプロダクトではなくなるということですか。

○遠藤 海外においては、特に欧州においては、昨年度までは臨床治験なしでも、GEマークがついて販売できました。ですから、臨床データが全然公表されていなくても、その中の一つを今含めています。

ただし、昨年の9月にEUダイレクトしまして、これから治験が必須ですので、そういう状況はないと思います。

日本においては、1製品だけが製造承認を受けている。

○田中 これは皮膚ですか。

○遠藤 培養皮膚です、J-TECさんの。これまでにそのような製品どのぐら

い売れているのか。恐らく正確な数字じゃないんですけども、0から30億円、1製品当たり。30億円は、ジェンザイムという会社の培養軟骨で、カーティセルという製品です。これだけがちょっと抜けて大きく売上、それでも全世界で30億円しか売れていないというのが現状。

日本では、J-TECさんのやつがまだ売上がゼロというふう聞いています。

次に、薬事のハードルというふう書いてあるんですけども、今申しましたように昨年度までは、EUが基準が低くて日本とアメリカが非常に高かった。今現在はEUダイレクトの影響で、3局それぞれそれなりのデータを持っていかないと、製造承認は通っていませんという状況になっていると思います。

ここで見ていただきたいのが、これまでの例えば今お示しするんですけども、アムジェンのような非常に大きなバイオペンチャーに比べますと、非常に小さい小粒であるということ。そういう観点からいいますと、今現在再生医療においては、海外におきまして、事業的な成功している会社は1社もないです。その原因が非常にたくさんあるんですけども、きょうはまだケースがなかったんですが、探ったものを一部ご紹介したいと思います。

先ほどの、まず売上の話なんですけれども、ほとんどが培養皮膚、もしくは関節の人工軟骨になってきます。正確な売上データがないんですが、一般的な培養皮膚で世界で40億円、培養軟骨で70億円ぐらい。

主要な製品としては、アブリグラフがあって、軟骨サハッとキツ、日本では培養皮膚で昨年10月に承認を受けたジェイスというものがあると思います。

約1年ぐらい前にこちらで発表した資料なんですけど、これは日本における再生医療企業の特許量を調べまして、それらが製造承認を受けてどのぐらいの産業で成長するのかということ調べました。x軸が期間で2020年、縦軸が100億円単位で一番上限500億円、これはちょっと複雑なシミュレーション使っているんですけども、大体この範囲内でおさまるだろうというふうに見ています。昨年度推定が2007年で2008年は、かなり0に近い量で今現在そのとおりになっています。

2010年で20~30億円、2014年で100~200億円ぐらい。こちらで赤字でお示しましたのが、これまでほんの数年前まで厚生労働省及びNEDO、もしくはその他の団体から出ておりました市場規模の予測です。非常に大きな乖離があるんですけども、恐らくこれは再生医療に限定したものじゃないと思います。大体的政策的に立ち上がるときには、非常に大きな数字が出ると思います。ちょっと乖離が大きいかないという感じがあると思います。

再生医療と比較しまして、そのほかのバイオ系の会社をちょっと比較してみました。一番有名な会社がアムジェンという会社で、これはカリフォルニアで1980年にできた会社です。今現在この会社の世界の医薬品の売上が14ビリオンなので1兆4,000億円。株式としての企業価値が4兆4,000億円、順番としては世界で14位の製薬会社に成長しています。

右に武田薬品工業さんを例にとったんですけども、設立が1700年代で約200年以上の歴史を持っていらっしゃいます。全世界の売上が1兆3,000億円で、時価総額が4兆円。順位がアムジェンの次で15位ということです。

ですから、一般的に産業振興を考えれば、恐らく経産省の方は、やはりこういうのをイメージされていらっしゃるんじゃないかと思えます。

アムジェンで非常に特徴的なのは、ほとんど三つの製品ですべての売上を出しているということになっています。非常に特化した会社です。

こちらにお示ししましたのが、今現在の再生医療における医薬品機構を比較した図になっています。こちらご注意くださいのが、日本のマーケットだけ今見ていま

す。まず、通常の医薬品がございまして、真ん中がオーハンドラッグ、基礎疾病薬、一番右がRMと書いてあるのが再生医療です。

まず、価格から見ていきました。医薬品の場合、1日薬価250円と見ました、経口剤で。それを毎日飲みまして、年間で9万1,000円一人当たりの患者さんの薬剤費。オーハン薬の場合は、1日約2,500円で年間の薬剤費が91万3,000円、これは実際にデータをとった大体平均値がこのぐらいになっておりました。

再生医療に関しましては、まずは薬価が出たものがございませんで、一応推定で250万円ですてしてみました。患者さん1人当たり1回治療が250万円、この治療法、例えばジェイスが年間300人で受けた場合、売上としては、7.5億円というふうな数字になります。

コストはどうかと見ていきますと、当然テーラーメイドになってきますので、製造価格がかなり高いだろうと。売上の30%と見ています。この分、販売コストに関しましては、医薬品よりかは安いだろう。この大きな理由は、例えば糖尿病の経口剤等でしたら、一般の開業医さんが対象になりますので、日本全国に何万件という医療機関がありますので、何百件という営業の価格が必要になります。再生医療になりますと、無菌的な処置とか、あとは特殊な手技が必要になりますので、恐らく各地方の基幹病院になりますので、100とか200が対象になるので、営業効率はかなり高いだろうということで、販売コストは低いだろうと考えています。

ただ、その一方で、配送費はドジェスティックは個別の患者さんに配送しますので、医薬品価格はちょっと高いということを考えますと、売上からコストを引きますと、利益がマイナスになってしまっているという状況があります。これが恐らく今現在の再生医療が必ずしも期待どおりの成長を遂げていない一つの理由かなというふうに考えています。

ここで見ていただいた250万という単価です。本当に250万が、例えば過去のNEDOの推計のように、10万人使えた場合は、2,500億円になってしまいます。一つの製品で2,500億円を売り上げることはあり得ない数字だと思います。

よく製薬会社のマーケティングの方がSWOT分析というのをやります。SWOTというのは、頭文字をとってまして、強みと弱み、これは自分の強みと弱み、オポチュニティとスレートなので、これは外部要因になっています。

まず見ていただきますと、赤のマイナスの要因がかなり多いんじゃないかというのは気づかれると思います。強みとしましては、これまでの治療法と違いますので、これはまず例えば補助的なものじゃなくて、疾患そのものを縮小できる可能性がありますので、そういう面では非常に有望である。その一方で、今現在発売されている商業製品は培養皮膚と軟骨なので、必ずしもプレイクスルーではないという問題があります。

次に、問題としては、販売価格が非常に高い。製造に非常にハードルがある。コストが高い、物によっては、倫理的もしくは安全性の問題がまだ残っているということがあると思います。

あとは、外部要因で気をつけなければならないのが、規制当局の方は、比較的かなりのデータを要求されるということと、あともう1点がペーパーの要求以外に書式にかなりこだわりがあるということで、これは非常に困っています。サイエンスだけを見ていただければいいんですけども、この薬事独自の表現とか、そういうものに対して非常にエネルギーがかかるという現象があります。

もう1点の企業家の観点から見た問題点ですが、今非常に新しい科学ですので、今現在製品化といっても、それがすぐに古くなってしまいうリスクがあるというのがあると思います。

そのほかに、オポチュニティとしては、これはいいか悪いかわからないんですけども、ほとんどの製薬会社がやっていませんので、競争はそれほど大きくないというのがあります。

こちらに書いたのが、今申しました主な再生医療の産業が必ずしも進展しない理由です。まず、推定の販売価格が非常に高い。これは海外では明らかになっています。もう1点の非常に大きな問題ですが、リスクベネフィットが必ずしも十分に証明されていない。要するに高くして効果が不確かです。

次に、そのために既存の治療法と競合になっている。例えば極端な表現で培養皮膚がガーゼと比較されてしまう。当然それは勝負になりません、価格上は。そのために効果が不確かなので、医療経済学的には、非常にボーダーラインになってしまいますということがあります。

このような結果から、それらの製品が最後の手段、もしくは非常にマーケットに追い込まれている。

次に、売上が立たないので、全世界で完成したくてもアメリカだけ、もしくは英国だけ、フランスだけ、あるいは日本だけということで、売上がさらに小さくなってしまふ。もう1点の観点は、再生医療の場合は、比較試験が基本的に全くない。比較試験をしようと思えば、競合する製品の会社と一緒にやらなきゃいけないんですけども、それをする会社が実際にはまずあり得ないと思います。医薬品の場合ですと、マーケットから対照薬を調達して比較試験ができるんですけども、再生医療はそれができないので、どれがいいのかわからない、こういうのが全部重なりまして、悪循環に陥っているんじゃないかと今考えています。

再生医療をどういう切り口で見るのかというのがあると思うんですけど、これは一つの見方とだけ見ていただければよろしいかと思います。

二つ目は、まずストラクチャー、構造物ですね、これは角膜とか培養皮膚とか軟骨、そういう製品というのは、基本的にはメディカルデバイス、医療機器というふうに見ています。これらの製品に興味がある会社は、当然医療機器を販売されている会社なんで、今現在承認を受けているのがこの部分に特出しています。

将来的に非常に可能性があるのは、疾患そのものを収縮できる可能性があるもの。それは、今松山先生が発表されたような膵臓とか慢性肝炎とか、そういう部分に入ってくると思います。あるいは中枢神経系の疾患、こういうものに関しては、当然薬剤的な扱いになりますので、より大きな市場性というのが期待されているというふうを考えています。

実際に、企業の観点から、製品の価値をどういうふうに見るのかというのは、非常に簡単な公式なんですけれども、示してあります。価値というのは、まず売上がございまして、その売上が達成できる可能性、これを達成できるプロバビリティは、開発の成功可能性があると思います。一番大きなものとして。

次に、開発コストがありまして、どのくらいの期間でできるのか、どんなにすばらしいものも100年かかってしまえば、これはほとんど意味がなくなってしまいますので、時間というのは非常に重要になってきます。

今申しましたストラクチャータイプとディジーズを疾患するものは、今言った四つの中で比較してみますと、恐らく一番大きく違うのがこちらの方は、慢性疾患で非常に個数が大きいので、売上が非常に極大化できる可能性はあるだろうと。その一方で、非常にクロニクの疾患なので臨床応用されるには、恐らく5年もしくは10年の非常に強いデータがなければ、広範囲の患者さんに使われないうので、成功の可能性はそれほど高くはない構造物であると。開発コストも当然、より多数の患者さんで安全性を確立する必要があるので高くなる。期間は長くなる。ただし、その一方でち

らの売上がきいていますので、価値は非常に高いだろうというふうに考えています。

こちらにありますのは、今回の再生医療と違うんですけど、私たちの体を人工物で使った場合、幾らぐらいするのかというのを既存の製品から見てみました。一番上にあるのが人工血管で、一応点数から見ますと、22万5,000円から82万円、今現在日本で5万2,000本売れていますので、市場性としては約200億円。人工心臓は、日本で167セット、2005年です。1個当たり800万円。人工関節、実はこれは非常に大きくて、50万円から100万円です。THAで7万9,000例、TAKで4万4,000例年間、市場規模は約1,000億円と非常に大きな市場になっています。ペースメーカーは、1個当たり100万円から200万円です。10年間持ちます。年間が新規と継続で約5万円なので市場規模で500から約1,000億円。人工心臓弁に関しましては、市場規模として約200億円、1個当たり100万円、透析はご存じのように1兆円を超えているんじゃないかという非常に大きなものになっています。

最後なんですけど、残念ながら、きょうまだ結論まで行っていませんので、今後どういうことをやりますかということとは箇条書きでお示ししてあります。

まず第1点目としては、今ご紹介しましたように再生医療というのを事業家の観点からもう少し分析してみましょう。

2番目としては、海外において再生医療が経済的に失敗した理由をもう少し詳細に分析したい。

3番目としては、薬事の承認基準というのが今、3局で審査していますので、それをもう少しまとめましょう。

4番目としては、この1、2、3に基づいて今後どのようにすればディジーズモディファイになるような再生医療で勝ち抜けるような事業をつくれるのか、それを提言したいと思っております。

以上です。

○田中 ありがとうございます。今日の参考資料の中に、国が進める再生医療実現化プロジェクト第Ⅱ期のいろんな骨子が書いてありますけれども、遠藤さんのお話を聞くと、再生医療もハイリスクノーリターンということで、この神戸医療産業都市構想にとっても大変厳しいご指摘だったと思います。

○遠藤 ある程度時間がたてば、ハイリスクハイリターンになると思うんです。ただ、それはいつ達成されるかという時間の問題もあります。

○田中 どこまで持つかですね。企業も持つか、我々もどこまでそれを維持できるかということですね。ただ、人工が今回出た1社の保険点数とか、レギュレーション、どういうことに使うインディケーションとか、やはりかなり厳しいですね。もっと育成するという姿が見えたらいいんですけども、どちらかという厳しいなという印象を受けたんですが、松山さんどうですか。

○松山 次出てきたら、もうちょっと速くなっていますし、随分3局のICHも進んでいますし、コストに関してもEUとかUSAと合わせていくという方向で動いていますので。

○田中 遠藤さんが最後に書いていたFuture Investigationというのは我々にとっても大変重要なところなので、この研究費を有効に使って調査していただいて、また教えてください。

○遠藤 はい。

○田中 それでは、本研究会を終わりたいと思います。本当にみなさん遠いところをありがとうございました。

(17時50分 閉会)

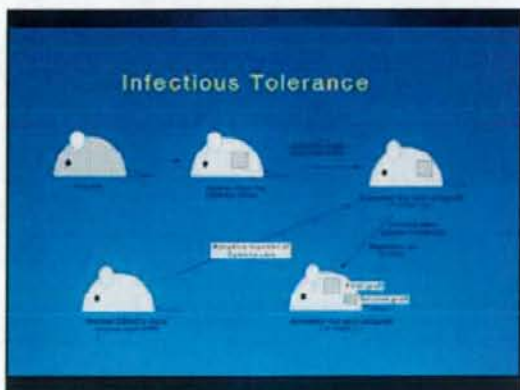
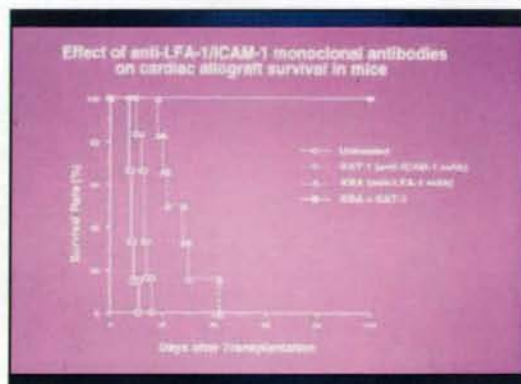
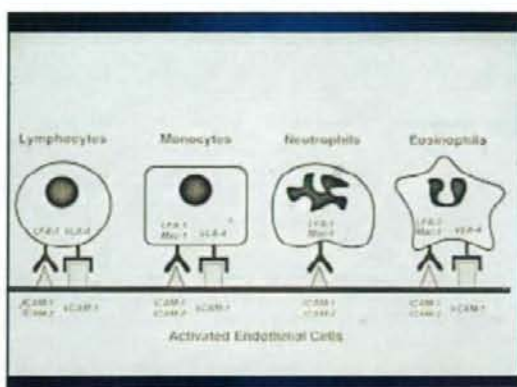
H20年度厚生労働省科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

再生・移植医療の現状と
将来に向けての国際比較

臓器移植の免疫療法の将来

順天堂大学免疫学¹⁾、東京女子医科大学第三外科²⁾、
聖マリアンヌ医科大学難治研³⁾

奥村 康¹⁾、堀集田寿³⁾、小山一郎²⁾、清野研一郎³⁾、寺岡 慧²⁾



臓器移植後の免疫抑制療法の推移

- 過去～現在
- 細胞増殖抑制剤(プリン合成阻害)
 - 6-Merxaptopurine (6-MP)
 - Azathiopurine
 - ミコフェノール酸(MMP)
 - アルキル化剤
 - サイクロフォスファミド
 - T細胞活性化阻害剤
 - シクロsporin
 - タクロリムス
 - ラパマイシン
 - コルチコステロイド
 - FTY720
 - 種々の抗体 (anti-CD25 mAb, anti-CD52 mAb)

将来 IPS細胞を利用した臓器複製？

免疫学的寛容を誘導する手段 - その歴史的背景 -

- Intra-thymic injection of alloantigen
- Treatment with anti-adhesion molecules
- Costimulation blockade
- Non-myeloablative regimen
+ bone marrow transplantation
- Non-myeloablative regimen
+ Transfer of regulatory cells induced ex vivo

免疫寛容を誘導するための試み (臨床編)

Preoperative Treatment	Postoperative Treatment	Transplanted Organ	Rates of acute rejection	Reporter
Non-myeloablative regimen (+ Thymic irradiation) + Bone marrow Tx.	Cyclosporine	Kidney	20%	Kawai et al.
Belatacept + basiliximab + mycophenolate mofetil + corticosteroids		Kidney	9-20%	Vincenti et al.
Alemtuzumab (anti-CD52 mAb)		Kidney	15%	Calne et al.

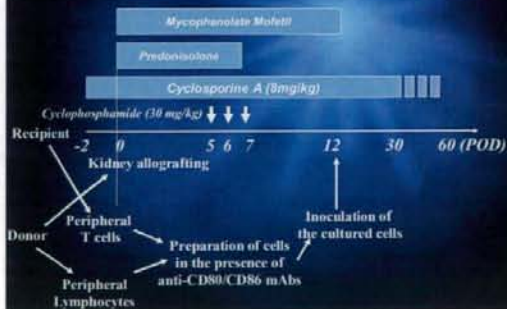
大型実験動物を用いた実験結果と ヒトでの臨床研究における結果との差異

Strategy	Organ	% of the animals survived over one year	rates of success in human	Reported by
Non-myeloablative regimen + Bone marrow Tx.	Kidney	20%	80%	Kawai et al.
Belatacept + MMF + steroids	Kidney	20%	80%?	Larsen et al.
Non-myeloablative regimen + Transfer of regulatory cells	Kidney	60%	?	Bashudo et al.

Kawaiらの臨床研究



我々の臨床研究のプロトコール



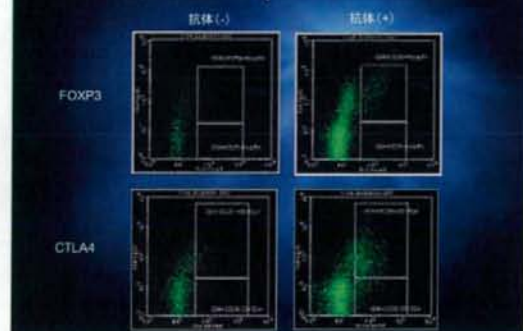
Kawaiらの臨床研究と 我々の研究との差異

	移植前の処置		移植後の処置	
	放射線照射	抗体	骨髄抑制	
Kawai et al.	あり	抗CD2抗体 (in vivo)	CP(60mg/kg) (2日間)	CsA, Steroid, rituximab
Teraoka et al.	なし	抗CD80/CD86抗体 (in vitro)	CP (30mg/kg) (3日間)	CsA, Steroid Mycophenol

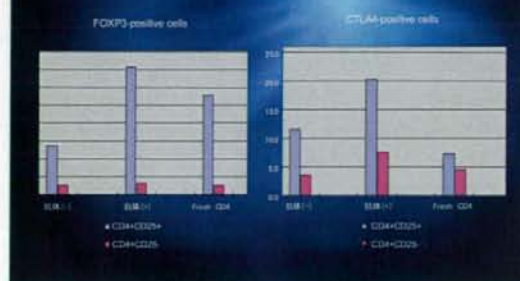
培養細胞のMLR抑制効果



培養細胞のFoxp3、CTLA-4発現



培養細胞のFoxp3、CTLA-4陽性細胞の比率



まとめ

- ◆ 副刺激伝導シグナルを抑制するとされる抗体を用いて、免疫寛容を誘導する方法を考案した。
- ◆ 霊長類を用いての研究成果はヒトにも十分応用可能である。
- ◆ 我々の考えたストラテジーをヒトの臓器移植に応用することを検討している。

臓器移植法の改正と移植医療の推進

町野朔(上智大学)

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較
第1回班会議(キックオフミーティング)

I 臓器移植の現状、法改正の問題

1. 進めぬ移植医療



日本臓器移植NW: 脳死下臓器移植

【脳死下臓器移植】
脳死下の臓器移植については、脳死の判定については厳格に行われています。
脳死判定後の状況

	提供数	移植数 (平成20年4月1日現在)
心臓	54	52
肺	41	39
肝臓	51	39
腎臓	55	35
膵臓	45	26
小腸	3	2
合計	285	236

脳死判定後の状況 提供後の体数、血液型、性別、脳死判定の日付

日本臓器移植NW: 累積登録者

【累積登録者数】

平成20年4月30日現在 (毎月更新)

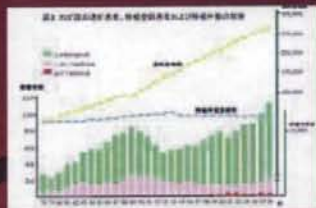
心臓・肺・肝臓・膵臓・腎臓・小腸の移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録された方の累積です。

	心臓	肺	肝臓	膵臓	腎臓	小腸
初登録者数	302	119	201	11,802	158	2
既登録者の転簿				(一次登録された方が既登録からはずれた理由)		
死体移植済	52	42	49	2,143	46	3
取消	12	2	59	13,238	10	0
死亡	108	147	270	2,231	20	0
生体移植済	4	23	125	1,615	3	0
海外渡航	33	2	19	4	0	0
その他・不明	0	0	0	12	0	0
登録者累計	307	335	723	31,181	237	5
登録開始年月	'97.10	'98.5	'97.10	'95.4	'99.3	'00.1

日本臓器移植NW: 提供数・移植数

臓器	心臓	肺	肝臓	膵臓	腎臓	小腸
提供数	54	41	51	55	45	3
移植数	52	39	39	35	26	2

日本移植学会ファクトブック2007: 腎臓移植待機者等



2. 生体臓器移植

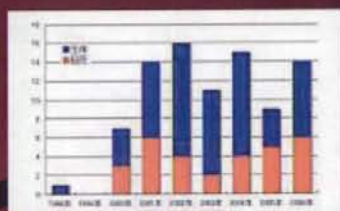


日本移植学会ファクトブック2007: 生体肝移植

表2 日本における臓器移植、生体肝移植数

年	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	累計
臓器移植	1	36	61	117	157	203	251	277	426	488	4291
生体	10	21	42	136	208	227	426	483	608	668	
臓器											(生体肝移植数)

日本移植学会ファクトブック2007: 生体肺移植



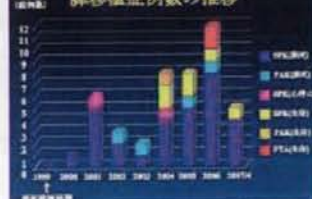
日本移植学会ファクトブック2007: 生体腎臓移植

表2 生体腎臓移植件数

年	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	累計
生体腎臓移植	137	265	423	602	723	818	923	1018	1140	1259	5344
臓器移植	97	174	274	393	478	557	627	717	823	923	4320
生体	137	265	423	602	723	818	923	1018	1140	1259	
臓器											(生体腎臓移植数)

日本移植学会ファクトブック2007: 生体膵臓移植等

表2 移植臓器数の推移



3. 渡航移植



11

日本移植学会ファクトブック2007: 心臓の渡航移植

● 渡航移植の約9年の間に、国内では48人、海外渡航（アメリカ、ドイツ）では60人（思種患者20人を含む）が心臓移植を受けました。下記年間の移植数を示します。カッコ内は18歳未満の小児心臓移植の数です。

	1997年-12	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	～2007年
国内心臓移植件数	0	0	3	1(1)	1(1)	5	8	9	7	10	8
海外心臓移植件数	8(1)	8(1)	2(0)	6(1)	7(0)	7(0)	7(0)	7(0)	7(0)	7(0)	6(0)

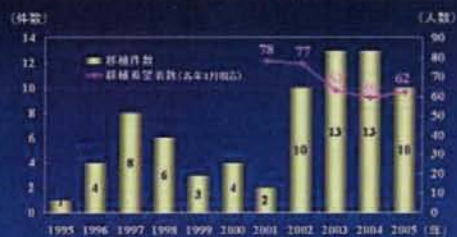
14

4. 小児腎臓移植

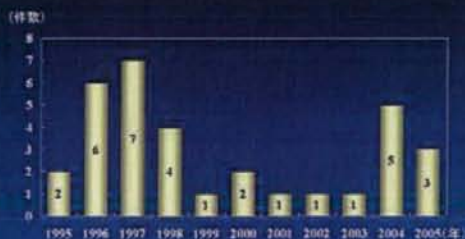


15

小児移植件数・移植希望者数の推移 (1995年4月～2005年12月)



小児提供件数の推移 (n=33, 1995年4月～2005年12月)



5. 法の運用と法改正の必要



18

II 臓器移植の推進、日本社会、法律

1. 臓器移植の定着



日本で臓器移植が進まない理由

- “「一点の曇りもない臓器移植」が確立し、札幌医大心臓移植事件に始まった医療不信が解消すれば、臓器移植法を改正して、臓器移植を先進国なみにすることができる。”
- しかし、移植臓器移植法の施行後、心臓死ドナーからの腎臓提供も減少。
- 小児からの腎臓提供も少ない。
- 臓器移植法が作り出した臓器移植への反感がむしろ定着したように思われる。
- 「15歳未満」問題だけではない。

□死体臓器移植の医療としての日本社会への定着は、法改正、法運用の問題とともに進められなければならない。

法律から見た臓器移植

- A案の、①脳死は人の死、②本人のOpt-Outがないときには遺族のOpt-Inによって臓器の提供を可能とする、という基本が実現されること。
- ドナーアクション・プログラムの推進
- 死体臓器移植が通常の医療であることへの理解
- 生体臓器移植がやむを得ない場合に行われる医療であることへの理解
- 死者の尊厳、死者の「権利」についての理解
- 臓死が人の死であることへの理解

□まず医療者がこのことを基礎とし、社会の受容を推進しなければ、日本における移植医療の推進は困難であるように思われる。

2. 生体移植と死体移植



日本の議論の始まり—死体の取り扱い

□遺体を傷つけることへの抵抗

- 死体解剖保存法(1949年)
- 角膜移植に関する法律(1958年)
- “日本人は遺体を大切に使う。”
- 角膜及び腎臓の移植に関する法律(1979年)
- 医学及び歯学の教育のための献体に関する法律(1983年): 第3条(献体の意思の尊重) 献体の意思は、尊重されなければならない。

脳死論への議論の推移

- ・札幌医大心臓移植事件(1968年)
- 札幌地検不起訴決定(1970年):心臓死説
- ・筑波大学膵腎同時移植事件(1984年)
- ・脳死臨調報告書(1992年):違法阻却論の少数意見付き
- ・臓器移植法(1997年)
- 水戸地検不起訴決定(1999年):脳死説

31

ところが、臓器移植法における脳死

□脳死者は本当に死んでいるのか明確でない。“半分だけ死んでいる。”

- ・心臓死と脳死の2つの死。取り扱いが違う
- ・目的による死の認定(相対的脳死論):6条2項「脳死した者の身体」とは、その身体から移植用に使用されるための臓器が抽出されることとなることであって脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定されたものの身体をいう。”→
違法阻却論と実質的に相違しない。
- ・死の判定と死の概念が直結している(概念とその認定との隔間):6条3項「脳死した者の身体」とは、その身体から移植術に使用されるための臓器が抽出されることとなる者であって脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定されたものの身体をいう。”
- ・脳死判定同意権:判定拒否権→死の選択権?
- ・A案(6条3項)号2号も、遺族の権利としてこれを引き継ぐ。

生体移植と死体移植との連続性?

- “遺体は傷つけるな”から、“死体も生体も関係ない”という感覚へ。
- ・臓器移植法による連続性
- ・臓器不足からの生体臓器移植の増加に起因する連続性
- ・“いのちの贈り物”のスローガンの誤解
- 親族優先提供の許容(A案・B案)
- 生体臓器移植は補充的方法ではない→
宇和島問題

31

親族への優先提供

ガイドライン第1

臓器の提供先を指定する意思が書面により表示されていた場合は、脳死・心臓死の区別や臓器の別にかかわらず、親族に限定する場合も含めて、書面、当該提供先を指定する意思表示を行った者に対する法に基づく脳死判定及びその者からの臓器の抽出は見合わせる。

A案(6条)の2(親族への優先提供の意思表示)

移植前に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思を書面により表示している者又は表示しようとする者は、その意思の表示に併せて、親族に対し当該臓器を優先的に提供することを書面により表示することができる。

B案(6条)の2(親族への優先提供の意思表示)

移植前に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思を書面により表示している者又は表示しようとする者(1)處に達した日後において当該意思を表示した者又は表示しようとする者に限る。3)は、その意思の表示に併せて、親族に対し当該臓器を優先的に提供することを書面により表示することができる。

34

死体移植と生体移植と法の基本

□死体臓器移植が原則。生体臓器移植は補充的

- ・生きていた人の身体の侵襲 →「被害者の承諾」による傷害罪の違法阻却
- ・生体臓器移植 →生体ドナーの積極的承諾
- ・死体の侵襲 →埋葬行為等としての「死体損壊罪」の違法阻却
- ・死体臓器移植 →死体ドナーの積極的承諾不要、遺族の承諾必要 →心臓死体からの眼球・腎臓の抽出についての臓器移植法附則4条1項

35

必要なこと

- 生と死とが相違していることを明確にすること
- 生体移植と死体移植、それぞれの意義と役割を明確にすること
- 「人間の尊厳」(dignity of human-being)の意味を明らかにすること

36

3. 脳死の受容



社会的合意論と医師の判定権

- “死の判定は医師の専権事項。医師が脳死を人の死であるというのなら、他の人が文句を言う筋合いではない。”
- “死の概念は社会が決めること。医師が決めることではない。脳死を人の死とする社会的合意がない以上、それを死と認めることは出来ない。”

□いずれも不正確な議論

死の判定

□死の判定は医師が行う。

- 医師法19条 2 診察若しくは検案をし、又は出産に立ち会った医師は、診断書若しくは検案書又は出生証明書若しくは死産証書の交付の求があつた場合には、正当の事由がなければ、これを拒んではならない。

20条 医師は、自ら診察しないで治療をし、若しくは診断書若しくは処方せんを交付し、自ら出産に立ち会わないで出生証明書若しくは死産証書を交付し、又は自ら検案をしないで検案書を交付してはならない。但し、診療中の患者が受診後24時間以内に死亡した場合に交付する死亡診断書については、この限りでない。

死の概念と死の判定

- 死の概念と死の判定とは違う。
- 死の概念は判断の前に存在する。
- 心臓死→3兆候説(?), 全脳死→脳死判定基準

□死の概念は何かは、医師が決定すべきことではなく、社会が決めるべきこと。

- この限りでは、社会的合意論は正当。

□社会は、死は一つの存在として理解する。

- 移植目的の存否によって死んだり生き返ったりすることはない。

□医師の判定の有無によって死んだり生きたりすることはない。

例 脳死判定による死亡時期

- ガイドライン第8 死亡時刻に関する事項法の規定に基づき脳死判定を行った場合の脳死した者の死亡時刻については、脳死判定の観察時間経過後の不可逆性の確認時(第2回目の検査終了時)とすること。

□これは、死亡診断書の「死亡時刻」欄に、いつ、と書くかの問題。その時間に法的に死んだことになるわけではない。

- 行政が法的な死亡時期を決められるわけがない。

五、相続、殺人罪・傷害致死罪の死亡時

死亡診断書・死体検案書

死亡診断書記載の一般的注意事項

高血圧・心不全で急死	急死原因不明は脳死を以て死亡	呼吸は12時間経過後に確認し、呼吸停止は3時間経過後に確認する			
死亡診断書 → 死体検案書					
氏名	西宮太郎	性別	男	生年月日	9/11/51
死亡時刻	9/11/12	死亡場所	大阪府守口市市立病院	医師	田中太郎
死亡診断書記載の一般的な注意事項	死体検案書記載の一般的な注意事項	死亡時刻	9/11/12	死亡場所	大阪府守口市市立病院
死体検案書記載の一般的な注意事項	死体検案書記載の一般的な注意事項	死体検案書記載の一般的な注意事項	死体検案書記載の一般的な注意事項	死体検案書記載の一般的な注意事項	死体検案書記載の一般的な注意事項