



謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金「再生・移植医療の現状と将来にむけての国際比較」により行われたものである。

●文献

- 1) 松山晃文：再生医療に期待する—安全かつ有効な再生医療の実現を目指した産・官・学への期待—。再生医療7：31-35, 2008
- 2) human embryonic stem cell-based therapeutics. 2009 (www.geron.com/products/)
- 3) 経済財政諮問会議：経済成長大綱. 2006 (www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2006/0626/item2.pdf)
- 4) 厚生労働省：革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略. 2007 (www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html)
- 5) 平成20年度 第4回規制改革会議議事概要. 2008 (www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/minutes/meeting/2008/4/item08_04_outline.pdf)
- 6) Bioベンチャー 羊土社2002年3-4月号 Vol. 2 No. 2
- 7) 財団法人財政経済協会：わが国の国際収支における中長期的分析. 2004 (www.mof.go.jp/jouhou/kokkin/tyousa/kokusaishuusi-hyousi.pdf)

再生医療に期待する

—安全かつ有効な再生医療の実現を目指した産・官・学への期待—

How shall we realize regenerative medicine for the health of all?

Keywords

再生医療
再生医療機器

松山 晃文

大阪大学医学部附属病院未来医療センター

Summary

A medical system is anticipated, where high-quality medical services are accessible without anxieties whenever we are ill or injured. The innovative regenerative medical products, or tissue-engineered medical products, have enabled us to overcome some life-threatening diseases, however, challenges still remain for others. The Ministry of Health, Labour and Welfare has released many guidelines for regenerative medical products using human stem cells. The major goal of the guideline is to reinforce and ensure safe on-investigational and commercial new regenerative medical products. And in the next step, unmet medical needs shall be satisfied as tissue-engineered medical products for the patients who suffered from chronic disease in the long term. I will give some expectations for industries, governor and researchers, to intend to satisfy unmet medical needs in the field of regenerative medicine as well as to keep medical advances in Japan.

はじめに

近年、体性幹細胞には胚葉を超えてさまざまな細胞への分化能をもったものが存在し、それらが可塑性を示すことが報告されている。すでにわが国においては、骨髄、末梢血、臍帯血中の造血幹細胞を用いた細胞治療が盛んに行われており、また骨髄細胞を直接心臓組織内に移植することにより、心筋梗塞などで壊死に陥った組織の機能を補う再生医療臨床研究も行われている。また、体性幹細胞を体外で増幅させさまざまな再生医療に応用する研究も盛んに行われている。上記のごとく、近年の生命科学領域の進歩により、その知見を基盤とした細胞工学・組織工学技術が日進月歩で発展している。一方で、再生医療を臨床実現するには、科学的にみても医学的にみてもいまだ不明な点も残されており、体外増幅による細胞の癌化、未知ウイルスなど感

Matsuyama, Akifumi

Medical center for Translational Research, Osaka University Hospital

E-mail : akifumi-matsuyama@umin.ac.jp

染症伝播の可能性など安全性を危惧する声があることは否めない。

イノベーションの促進・社会還元の一層の加速・国民福祉への寄与という観点と、国民の公衆衛生上の安全安心の担保という観点を、両目でにらみつつ、適正に再生医療を評価し、推進することが肝要であろう。

本稿では、再生医療に期待を抱く者としての、安全かつ有効な再生医療の実現を目指した産官学への期待をお示ししたい。

産業界への期待

1. 再生医療製品の研究開発・産業化にかかる今後の方向

財政・経済一体改革会議決定(平成18年7月6日)の「経済成長戦略大綱」において、わが国の医薬品・医療機器の国際競争力の強化が不可欠とされ、「医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化」の項において、「がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行う。」と言及されている。このような問題意識のもと、科学技術政策の根幹計画である第3期科学技術基本計画、ならびにそれを具体化

した3本柱である「新健康フロンティア戦略」「イノベーション25」「革新的医薬品医療機器創出のための5か年戦略」において、個別政策目標、成果目標、研究開発目標として達成すべき目標が掲げられているところであるが、そのなかでも再生医療による国民福祉への貢献、国際競争力強化への寄与は、ロードマップとして示されているところである。

2. 再生医療機器産業を取り巻く背景 細胞治療から再生医療機器へ—細胞組織工学という概念の出現—

細胞治療は、これまでも医療の発展に多大な影響を与えてきた。古くは輸血治療法であり、ついで骨髄移植による白血病治療であるが、細胞治療という概念から開始されたわけではなく、「細胞」を利用した「治療」であるというその態様から、細胞治療として分類される。これらは、体外での培養増幅などの処理を行わない治療法である。いわゆる“more than minimal manipulate”としての再生医療機器は、グリーン法による皮膚培養法を用いて体外にてヒト由来細胞を培養増殖させる培養皮膚を緒とし、これまで30年余にわたる臨床利用の実績がある。わが国でも初めて薬事承認を受けた再生医療機器は培養皮膚である。このように、ヒト組織再生技術を用いたいわゆる再生医療が可能となってきており、従来不可能だった治療法の開発が期待されている。再生医療製品は、臓器機能再生などを通じて、国民の健康の維

持ならびに疾病の予防、診断および治療に重要な役割を果たすものであるとの認識のもと、安全性および有効性を検証しつつ積極的に推進すべきである。なお、安全性の確保という観点で、培養皮膚の臨床利用における経験は、再生医療機器の安全性評価基準策定において、十分参考にされるべきであろう。

再生医療機器開発がアウトブレイクしたのは、組織工学(Tissue Engineering)との概念が、Vacantiにより提唱されてからであると認識している。確かに、技術的には従前の技術と連続性を有しており、組織工学技術あるいは細胞工学技術を用いたものであるが、それらはすべてTechnologyと解釈されていた。Engineeringとして細胞組織工学を捕らえたことこそ、Vacantiによるパラダイムシフトであったのである。細胞あるいは組織をTechnologyにおける「素材」から、Engineeringにおける「部品」として定義したということである。上記のように、組織工学が提唱されるのを機として、医学と工学の融合が一層加速している。組織を体外で再構築するために必要な生命科学的知見をベースに、工学研究者が支持体(足場)をデザインし、その有効性を医学研究者が検証するといった、医工連携・融合から、細胞組織工学は一層高度化し、イノベーションが一層加速されると認識している。

細胞組織工学を用いた再生医療のゴールは臨床応用であり、ひいては国民福祉への貢献である。細胞組織工学

の一層の社会還元に向けた加速が必要であるという統一した認識の下、最先端医療へ応用が可能となるよう、開発の初期段階から医工融合による出口を見据えたデザインが不可欠である。

3. 世界的な競争の激化

再生医療機器産業はいまだ未成熟産業といえ、製品として承認され販売されている製品は、わが国のみならず米国などにおいても数は少ない。現状は多額の研究費を投入した研究開発競争が中心である。しかし、研究開発競争には、研究開発を支える人材の教育、知的財産戦略などソフト面での競争、国による産業育成基盤の整備、再生医療周辺産業の育成が不可欠であると認識している。

確かに、医療機器産業においては、頻りに技術革新が起こっており、その結果として絶え間ない研究開発が産業発展の鍵となっている。加えて、これら再生医療機器の研究開発を推進するためには、再生医療機器周辺産業の育成も不可欠である。今後は、先端的細胞組織工学技術を用いたこれら再生医療などの分野においても、国際的な研究開発競争が進むとみられており、これら競争を勝ち抜くために、周辺技術を含めますます研究開発の重要性が増すものと考えられ、産業界のご尽力に期待したい。

行政への期待

1. 治験を含む臨床研究を取り巻く環境の変化

再生医療機器に関しては、感染症の伝播の可能性など、未知のリスクがあることから、治験届を行う前に、確認申請を行うこととされている。確認申請に関しては治験届と重複しているとの指摘があり、平成19年3月に通知の改正が行われている。再生医療機器の有用性担保のために平成12年医薬発1314号が発出されているが、昨今の生命科学の進歩に鑑み、平成19年10月現在見直しに向けた検討が行われている。具体的には、自己由来細胞組織を用いる当該医療機器と他家由来細胞組織を用いるそれとで、感染症の伝播などでリスクが異なることから、別立ての安全性基準を策定しているところである。加えて、確認申請に必要な検討項目に関しては、再生医療機器の治験を行おうとする者に、申請が行いやすいように改定が進められている。

これら治験にかかる審査の迅速化は国民の希望であり、産業の活性化にも資するものである。また、審査における特殊性・専門性の観点から、生物系審査部を改組し、生物系審査第一部と審査第二部の2部体制とし、細胞組織工学利用医療機器に関しては、審査第二部が担当し、審査の一層の迅速化と専門性の観点から審査官の育成を行っていると同っている。加えて、次世代

医療機器開発評価指標の策定を行っている。再生医療機器に関しては、平成17年度から19年度にかけて細胞シートにかかる評価指標の策定に向けた検討を行っているところであり、次世代医療機器開発指標の策定を行っている経済産業省と府省連携による医療機器開発の推進を図っているところである。

上記のように、再生医療機器に関する評価指標が策定されることは望ましいことであるが、一方で指標が固定化されてしまうのではないかと、という疑問もある。再生医療機器の基盤となる生命科学あるいは組織工学などの知見は日進月歩であることから、評価にかかる指針あるいはガイドラインは、「ガイドライン(案)」として提示すべきとの意見がある。「ガイドライン(案)」とすることで、審査側と開発者側の双方が参考にしつつ、科学的知見に柔軟に対応した改定が容易となり、真に再生医療機器分野の進歩に資するものと考えられ、傾聴に値すると考えられる。

再生医療機器の産業化に向けたシーズの顕在化・育成は、大学など研究機関で行われることが多い。わが国においては、医師法の範囲内で行われる再生医療臨床研究が可能であって、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による実施にあたっては、厚生労働大臣の意見を聴くこととされており、安全かつ有効な再生医療の推進を目指している。細胞組織工学利用医療機器の開発に、ヒト幹細胞臨床研究は

その安全性と有効性の担保のために不可欠であり、ヒト幹細胞臨床研究から細胞組織工学利用医療機器の治験に向けたシームレスな制度の構築が望まれ、臨床研究のデータの品質が確かなものであれば、確認申請などにおける資料として積極的に利用できるような制度改革を期待するところである。

2. 研究開発に向けた環境整備への期待

今後の国際競争に勝ち抜くためにも、新規性の高い革新的な再生医療機器の開発が急務である。そのためには、医療・医学あるいは生命科学分野だけでなく、工学、理学、化学、薬学など多岐にわたる分野の高度な連携・融合・統合が必要となってくる。また、新規の開発だけでなく、医師が臨床で使用して得られる経験に基づく改良など、医師と研究開発者の双方向の連携・融合・統合が、再生医療機器の製品が上市販売された後の技術革新にも大きな意味があることも特徴である。米国などにおいては、最先端の工学的シーズの再生医療分野における臨床応用にむけ、多くの大学など研究期間において組織工学センターが設置されており、共同して再生医療機器の研究開発ができるような環境整備が進められている。また、これら組織工学センターでは、研究開発のコーディネートが積極的に行われ、知的財産も一括管理されている。大学など研究機関の周辺には、再生医療を支える企業群があり、米国などにおける再生医療産業の

底支えを行っている。また研究機関での研究成果を産業化するベンチャー企業なども存在し、医療産業クラスターを形成、活発な連携・交流が行われている。わが国においても、医療・医学あるいは生命科学分野だけでなく、工学、理学、化学、薬学など多岐にわたる分野の高度な連携・融合・統合を行い、技術革新を製品化・産業化していくためには、先端的医療機関・研究機関だけでなく、再生医療産業やその周辺企業との連携、いわゆる産学連携が不可欠であり、国立高度医療センターなどに設置される医療クラスターにおいては、これら産学連携がスムーズに進行するように、再生医療を支える人材育成を進めるべきである。これらの観点から、再生医療機器の実用化にむけ、より効果的な政策の立案を期待したい。

3. 保険医療における再生医療機器の評価

イノベーションを評価するという観点と、広く国民に先端医療である細胞組織工学利用医療機器を用いた治療を教授する権利および機会を提供するという本来の目的を忘れてはならない。細胞組織工学利用医療機器は、患者未充足ニーズ、いわゆるアンメットニーズに応えるものであるという観点から、特に慢性疾患を対象とした政策立案を期待したい。ただし、イノベーションの適正な評価という美名の下、国民が均等に医療を享受する権利と機会を喪失させてはならない。再生医療

施策の在り方は、国際競争力の強化という観点も重要であるが、国民福祉に貢献するという観点からも議論されるべきである。

学への期待

1. 再生医療機器創出に向けた国際比較

わが国の再生医学研究は世界の先端を走っているといっても過言ではない。しかし、再生医療の臨床応用という観点からみると、総じて欧米諸国に遅れをとっており、韓国、中国といったアジア諸国の猛烈な追い上げを受けている。わが国の再生医療機器の臨床応用の国際比較(図)をみると、皮膚、骨・軟骨領域では世界に遅れをとっていることがわかる。一方、角膜再生ではわが国が世界に先行しており、心筋や脊髄・神経再生、肝臓・膵臓の再生では世界に伍している。したがって、皮膚、骨・軟骨領域の研究開発では、すでに米国などで上市されている再生医療製品を機能的に凌駕するものを研究開発するべきであり、世界に先行している領域では、一刻も早い出口への到達をお願いしたい。

2. 子離れのススメ

再生医療シーズは、大学など研究機関で生み出されることが多い。これらシーズを臨床応用・産業化するには、研究者自らが起業するか、あるいは企業にライセンスアウトすることとなる。米国などでは、シーズを有する研

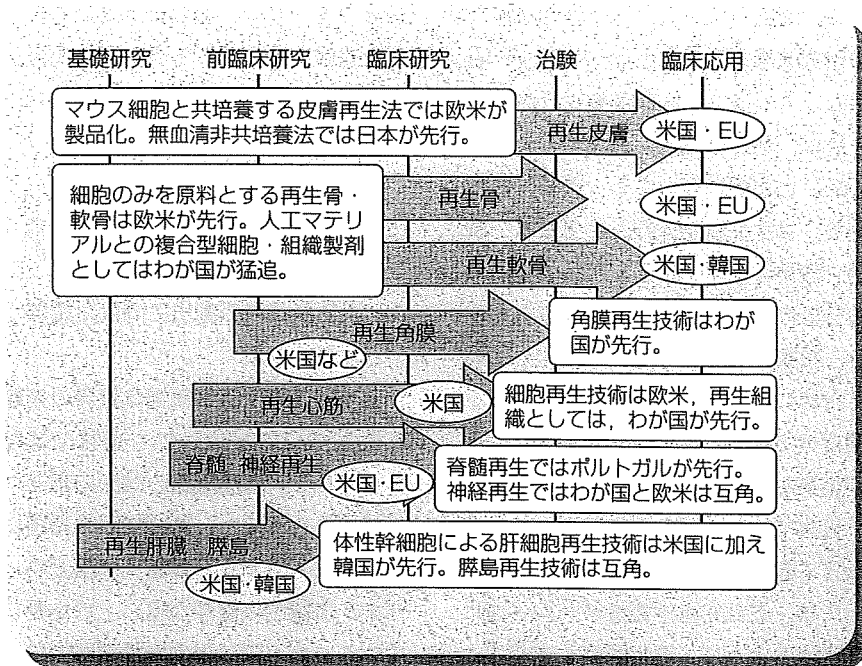


図 わが国の再生医療機器臨床応用国際比較

研究者が起業しても、方向性がみえてくると速やかにM&Aなどでシーズ実現可能な企業に引き渡していく。わが国において、研究開発型ベンチャーの成功例が少ないのは、研究者が過剰に「子(シーズ)」の育成に介入するからではないかともいわれている。子離れをお勧めしたい。

おわりに

幹細胞には科学的にみても医学的にみても、いまだ不明な点が多い。このため、再生医療機器の研究開発および臨床実現においては、十分に安全性・有効性が確保されるべきである。そのような再生医療機器こそが国民の健康福祉に資するものであると認識している。イノベーションの促進・社会還元の一層の加速・国民福祉への寄与という観点と、国民の公衆衛生上の安全安心の担保という観点を、両目でにらみつつ、安全かつ有効な再生医療の実現を目指した産官学への期待をお示しした。



再生医療の現状分析：企業アンケート調査結果

Pharmaceutical Company's View on Regenerative Medicine: Survey Result

遠藤 康浩¹⁾ 田中 紘一²⁾

1) 株式会社ポラリスRx

2) 財団法人先端医療振興財団先端医療センター

Keywords : 再生医療 橋渡し研究 ICH

summary

再生医療に対する研究開発型企業の取り組みを調べる目的で、アンケート調査を実施した。アンケートは平成21年8～9月に日本製薬工業協会会員企業を対象に配布し、回答率は43.5%であった。

回答者のうち再生医療の研究開発を実施している、または検討中の企業は約2/3であった。製品開発の意思決定で重要な判断項目は、高い売上、橋渡し機能の充実、製品の薬事上の分類、およびリスク分散などであった。再生医療製品の市場規模はこれまでの想定よりも低く、2015年時点における全世界の市場規模は300億円以下、個別製品売上は10億円以下との予想が多かった。技術の獲得手段は、自社研究よりも、大学、研究機関およびベンチャー企業からの導入が中心であった。当局に対する要望事項の中で最も挙げられた項目は、ICHのような国際的な審査・承認基準の整備であった。再生医療に対する期待は高く、長期的には医療そのものを変革する可能性を秘めていると考える企業が6割に達した。

○はじめに

医薬品開発は技術イノベーションのサイクルが短く、近年、さまざまな新規テクノロジー(例：遺伝子組み換え、抗体医薬など)が開発されてきた。再生医療を含めた先端医療は、その中でも最も技術革新のスピードが速い分野の1つである。また、再生医療に対する社会的注目度も高まっている。しかし、その一方で、製薬企業の再生医療に対する取り組み状況は不明である。

本稿では再生医療に関する研究開発の現状を把握する目的で、日本製薬工業協会会員企業に対してアンケート調査を実施したので、その結果を報告する。

○方 法

日本製薬工業協会会員企業69社に対して、再生医療に関する選択式のアンケート調査を、平成21年8～9月にかけて実施した。アンケートは郵送で発送し、回答企業が同定されないように、ブラインド形式の回答とした。国内企業に対しては日本語で、外国資本金企業に対しては日本語および英語でアンケートを発送した。アンケートでは再生医療治療製品のみを対象とし、試薬、実験器具、機器などの周辺産業は含めなかった。

○結 果

アンケートの回収率は、43.5%(30社)であった。それぞれの質問に対して、複数の選択肢を用意し、回答数の多かった順に

Endo, Yasuhiro¹⁾/ Tanaka, Koichi²⁾

1) PolarisRx Corporation

2) Institute of Biomedical Research and Innovation Laboratory, Foundation for Biomedical Research and Innovation

E-mail : endo@polarisrx.com



結果を示す。

○質問に対する回答

1. 回答企業のプロフィール

アンケートに回答した企業のうち、3/4は国内企業であり、残りは外国資本の日本法人であった。業種別では、製薬85%、医療機器10%、化学5%であった。連結従業員数は、300~1,000人の範囲が12%、1,000~5,000人の範囲が59%、5,000人以上は29%であった。売上高は、300億円以下が6%、300~1,000億円の範囲が35%、1,000~5,000億円の範囲が53%、5,000億円以上は6社であった。研究開発予算は20億円以下が12%、30~200億円が53%、200~1,000億円が29%、1,000億円以上が6%であった。

2. 再生医療との関わり方

再生医療の研究・開発を行っていますか？

- ①実施している 44.4%
- ②検討中である 22.2%
- ③予定がない、あるいは興味がない 33.3%

再生医療の研究開発を実施している、または検討中を合わせると2/3に達し、再生医療が研究開発のテーマとして、前向きに取り上げられていることが示された。ただし、本アンケートでは研究開発の中身に関しては質問をしていないため、製品開発を行っているのか、あるいは、iPS細胞などを用いたスクリーニングツールとして活用することを目指しているのか、といった詳細は不明である。

3. 再生医療製品の開発判断をする上で重要な要素 (複数選択可能)

1) 経営戦略の観点

- ①再生医療が薬事的に「医療機器」ではなく、「新薬」に分類されること 58.5%
- ②国内外において経済的に大きな成功事例が出現した場合 52.9%

- ③リスク分散可能な開発パートナーが見つかった場合 52.9%

経営戦略の観点からは、再生医療製品が「医療機器」ではなく、「新薬」として薬事的に分類され、審査されることを重要視していることが示された。回答企業の大部分は新薬の開発を目指す研究開発型製薬企業であり、それらの企業では医療機器は一般的には扱われないため、「医療機器」という分類がハードルになっている可能性が示された。再生医療分野では売上の大きな製品が世界的にはまだ生まれていないため、成功事例の必要性も指摘された。また、新規プロジェクトを開始するに際して自社単独ではなく、リスク分散を図る目的で、共同開発パートナーの存在も重要であることが示された。

2) 研究開発の観点

- ①橋渡し研究等により、アカデミアで十分なテクノロジーおよびデータが蓄積され、企業における研究開発の負担が小さくなった場合 62.5%
- ②開発リスクが低い場合 58.8%
- ③薬事的な審査要件が明確になった場合 58.8%
- ④効能を示唆する十分なエビデンスがある場合 47.1%
- ⑤知的財産の保護が強固な場合 41.2%

研究開発の観点からは、橋渡し研究等への期待値の高いことが示された。これは新薬の開発とは異なり、再生医療の製品開発のノウハウが企業内で十分に蓄積されていないことが理由かもしれない。上位回答の②③は開発リスクに関連するものであり、④⑤は製品開発で一般的に重要視される判断項目である。

3) マーケティングの観点

- ①市場性の高い開発シーズがある場合 100%
- ②製品のコスト・ベネフィットが優れている場合 43.8%
- ③高薬価が期待される場合 37.5%
- ④保険収載が確実な場合 25.0%

マーケティングの観点では、市場性、すなわち大き

な売り上げがすべての企業にとって重要な意思決定要因であることが示された。再生医療製品は販売単価が必然的に高くなるため、高薬価に見合う効能(コスト・ベネフィット)も重要な判断材料であることが示された。③④に関しては、製品の収益性を確保する上で、大事な項目であるが、市場性に比べるならば、重要度は低くなっている。

4. 技術の確保に関して(複数選択可能)

再生医療の新規技術を確保したい場合、どのような手段を採用しますか?

- ①大学、研究機関等から技術導入する 88.9%
- ②ベンチャー企業等から技術導入する 83.3%
- ③自社研究所で研究開発を実施する 27.8%

再生医療の技術をどのようにして確保するかに関しては、大学、研究機関、およびベンチャー企業といった外部リソースの活用が重要視されていることが示された。自社内でのみ技術を磨くという企業は一社もなかった。

5. 再生医療の市場規模に関して

2015年の時点における再生医療の市場規模は、どの程度に成長すると想定しますか?

1) 世界の再生医療産業規模

- 300億円以下 60.0%
- 300～1,000億円 13.3%
- 1,000～3,000億円 26.7%
- 3,000億円以上 0%

2) 薬事承認を受けた再生医療製品あたりの平均売上高

- 10億円以下 46.7%
- 10～100億円 40.0%
- 100～500億円 13.3%
- 500億円以上 0%

再生医療の市場性に関しては、厳しい見方が示された。2015年における再生医療産業の規模は、全世界合算でも300億円以下との想定が示された。医薬品分

野における日本の市場規模は全世界の約10%であるため、それを再生医療にあてはめるならば、国内の再生医療製品の2015年度における売上は、30億円以下と製薬企業は考えていることになる。これに符合するように、個別製品の売上も10億円以下と考える企業が最も多かった。

6. 再生医療の可能性

再生医療の研究開発が進捗することで、長期的(20～30年以内)には、新薬開発を含めて、医療が根本的に変革されると思いますか?

- ①そう思う 61.1%
- ②そう思わない 38.9%

20～30年後という長期間における再生医療の可能性を質問したところ、60%以上の企業が、医療全体を変革する可能性を秘めた大きなポテンシャルを有する分野とみている。

7. 興味がある治療分野(複数選択可能)

再生医療では、どのような治療分野に興味がありますか?

- ①がん 61.1%
- ②移植、免疫拒絶 61.1%
- ③難病 38.9%
- ④中枢神経系 33.3%
- ⑤循環器系疾患 27.8%

興味のある治療領域別では、医療ニーズの高い分野が挙げられた。再生医療というこれまでとは全く作用機序の異なる新規の治療法に対する期待が込められていると考えられる。マイナーな意見としては、線維化した組織の再生など、不可逆の状態に陥った生体組織の回復があった。



8. 再生医療の国際競争(複数選択可能)

1) 基礎研究で世界をリードすると思う国は?

- ①米国 94.4%
- ②日本 50.0%
- ③イギリス 27.8%
- ④フランス 11.1%
- ⑤ドイツ, カナダ, 中国 6.0%

2) 製品開発で世界をリードすると思う国は?

- ①米国 100%
- ②日本 27.5%
- ③イギリス 16.7%
- ④フランス 16.7%
- ⑤ドイツ 11.2%

再生医療の国際競争では、基礎研究および製品開発のいずれの面においても、米国が中心になるとの予想が圧倒的であった。日本は基礎および開発のどちらでも2位で健闘しているが、製品開発に対するリーダーシップの割合が基礎と比較して相対的に低下している。その他の国は、新薬の開発で常連とされている国がほとんどである。

9. 薬事環境に関して(複数選択可能)

再生医療の産業化を推進する上で、規制当局に期待することは?

- ①規制要件の国際的な統一 82.4%
- ②品質規格要件の明確化 58.8%
- ③非臨床試験要件の明確化 58.8%
- ④臨床試験デザイン, エンドポイント, 症例数などの明確化 52.9%
- ⑤再生医療は新薬や医療機器とは根本的に異なるため、新規の承認審査体系を構築してほしい 47.1%

規制当局に要望する事項として、新薬開発における International Conference on Harmonization (ICH) や医療機器開発における Global Harmonization Task Force (GHTF) に類似した、国際的に統一された薬事基準を

望む声が非常に強かった。その他では、品質、非臨床、臨床の各分野における開発要件の明確化であった。これらの意見と同程度に、再生医療という製品の独自性ゆえに、新規の審査体系の構築を求める声も半数の企業より聞かれた。マイナーな意見では、開発インセンティブの働く薬事行政を望むというものがあつた。

○考 察

アンケート対象は研究開発型企業であり、連結売上高が1千億円を超える企業が約6割を占めた。その意味では、日本の主だった製薬企業の再生医療に対する意見が反映されていると考えることができる。約44%の企業が再生医療に何らかの形ですでに関与していると答えており、これはアンケート実施前の想定よりも高かった。しかし、その一方で製薬企業がスポンサーとなっている確認申請および臨床試験数は極めて限定されているため、大部分が研究段階と思われる。また、再生医療は単一な学問領域ではなく、学際的な分野のため、実際の研究開発の中身も多種多様と推測される。再生医療の研究開発動向に関しては、今後さらなる調査が必要と考える。

事業会社が再生医療に対して、経営戦略、研究開発およびマーケティングのそれぞれの観点から、どのような問題意識をもっているかを質問したところ、「医療機器」対「新薬」の区別にこだわりのあることが判明した。再生医療の区分は国・地域により異なり、欧州では2008年度より Advanced medicinal products というカテゴリーが新設されており、EMAが審査を担当することになった。米国においては、開発製品の特性に基づいて、審査を担当する機関はCDER(医薬品)、CBER(バイオロジクス)、CDRH(医療機器)のいずれかになる。日本においては、医薬品医療機器総合機構内の生物系審査または医療機器審査部門が担当している。再生医療製品の日本初の薬事承認を取得したジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社は、製薬会社などが分類されている化学ではなく、精密機械(医療

機器)に株式市場では分類されている。また、国内ではがん患者を対象とした細胞療法の自費診療が活発に実施されているが、それらは医師法下における院内製剤的な扱いとなっており、海外における薬事的な位置づけとは大きく異なる。このように、日本においては、再生医療はデバイスあるいは「部材」的な認識があり、それが製薬会社の既存のポートフォリオとの間にズレが生じる原因となっている可能性がある。現在、研究開発が進行している再生医療製品は、皮膚、軟骨、角膜などといった組織工学的性格の強い製品だが、がん、肝不全、糖尿病、中枢神経系などに対する再生医療の研究開発が進捗するにつれて、再生医療の位置づけも変わる可能性がある。経営戦略に関連して、成功事例の重要性およびリスク分散も重要な項目として挙げられている。新規性の高い事業を開始する上において、経営的な観点からは必要な項目に思われる。

研究開発の観点では、橋渡し研究の重要性が指摘された。その理由として、新規テクノロジーのため社内的にノウハウの集積が十分でないこと、そして、橋渡し研究でProof of Concept (PoC)が達成されているならば開発リスクが減弱されることなどが考えられる。その一方で、これまでに実施された橋渡し研究はアカデミアが中心で製品開発の視点が欠ける傾向にあったため、企業がプロジェクトを引き継ぐ際には、多くの非臨床試験および臨床研究をやり直す必要があり、効率的ではない。再生医療の実用化を促進するには、橋渡しをより円滑にする仕組み作りが求められると考えられる。

マーケティングの観点からは、回答した全企業が売上を最重視していた。今回の調査は中規模以上の製薬企業を中心であったため、新規プロジェクトを開始する意思決定をする際には、一定規模以上の売上が期待される製品でなければならない可能性が高い。そのため、ニッチマーケットだけが対象市場ならば、製薬企業がプロジェクトを開始するインセンティブとしては弱いと考えられる。再生医療製品は細胞を扱い、カス

タムメードのため、製造コストが極めて高くなる傾向がある。そのため、高額な薬価をサポートするだけの効能の有無、すなわち、コスト・ベネフィットも重要な判断材料として認識されていることが示された。

再生医療の市場規模に関しては、低い売上予測が示された。2015年の時点における再生医療製品の市場規模は、全世界で300億円以下と想定している企業が6割に達した。また、個別製品の売上に関しても、10億円以下と想定している企業が半分近くであった。大手製薬企業においては、新薬のグローバルな開発を実施するには、500億円以上の売上ポテンシャルが一般的には必要とされているが、そのような大型製品が現れると想定している企業は1社もなかった。今回のアンケートで示された売上予測が現実を反映していると仮定するならば、再生医療製品は、これまでとは異なる開発および販売戦略を採用しない限りは、適切な収益を上げることは困難に思われる。たとえば、筆者の一人は培養軟骨の製品開発を実施しているが、日本と欧州の間で製品を空輸した場合、片道で約16~18万円の費用がかかる。往復では32~36万円となり、製品の収益性を大きく損なう要因となる。そのため、医薬品のように1ヵ所の製造工場から全世界に製品が出荷するのではなく、先端医療に対する市場が存在する国または地域内に細胞培養センターを構築するか、あるいは医療ツーリズムのように患者が海外の医療機関に移動することによって、収益性を高める必要があるかもしれない。

再生医療の薬事環境に関して最も要望が強かったのは、承認審査要件の国際的統一である。再生医療製品を国際的に開発する場合、非臨床および臨床試験の重複を避けるためには必須の項目である。医薬品および医療機器の分野では国際的な統一基準がすでに存在し、各企業はその環境下で国際的な事業展開を実施している。そのため、そのようなハーモナイゼーションが存在しない現在の環境下では、再生医療製品をグローバルで同時開発することは、現実的には非常に困



難に思われる。そのため、現実的には市場性の高い日米欧の3極のいずれかの地域で開発が先行し、薬事および臨床開発リスクがある程度減弱した段階で、他地域での開発が後に続くと予想する。

謝 辞

本研究は、平成19～21年度厚生労働科学研究費補助金(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」によりなされたものである。

**iPS および ES 細胞に関する
再生医療関連ベンチャーの
企業開発動向調査**

株式会社 Medical Patent Research

調査企業名

1. Geron Corporation
2. Advanced Cell Technology (ACT)
3. Osiris Therapeutics Inc.
4. Cellartis AB.
5. BioTime, inc.
6. BrainStorm Cell Therapeutics, inc.
7. PrimeGen Biotech, LLC
8. StemCells, inc.
9. Cellular Dynamics International, Inc. (CDI)
10. Fate Therapeutics Inc.
11. Intercytex Group plc
12. iPierian, Inc.
13. International Stem Cell Corporation
14. Medcell Biosciences Ltd
15. Novocell, Inc.
16. Stemgent, Inc.
17. 株式会社セルシード

1. Geron Corporation

会社概要

- ・会社名 **Geron Corporation**
- ・事業領域 ヒトES細胞技術を利用した再生医療及びテロメラーゼ関連技術による創薬
- ・設立 1990年11月
- ・社長・CEO Thomas B. Okarma, Ph.D., M.D.
- ・国籍 米国
- ・住所 230 Constitution Drive Menlo Park, CA 94025 USA
- ・ホームページ <http://www.geron.com/>
- ・従業員 159名(2008年12月末)
- ・株式公開 公開
- ・事業内容

ヒトES細胞治療の臨床試験をFDAに初めて認可された、再生医療のトップランナーである。当該試験の目的は、ES細胞由来オリゴデンドロサイト前駆細胞「GRNOPC1」の移植による脊髄損傷の治療である。但し、クリニカルホールド（FDAが臨床試験開始を認めない）中で、臨床試験開始が延期されている。その他、テロメラーゼ、核移植の基幹技術を活用し、がん治療、毒性予測の事業領域で開発を推進している。

1. Geron Corporation

開発動向

ヒト ES 細胞 (hESC) 製剤とテロメラーゼ技術を利用した癌治療薬を中心に開発している。コア技術は、hESC 技術、テロメラーゼ技術、核移植技術。

現在、hESC 製剤の開発の中心は次の 3 種類、最も開発が進んでいる GRNOPC1 (hESC 由来オリゴデンドロサイト前駆細胞; 脊髄損傷治療用途)、GRNCM1 (hESC 由来心筋細胞; 心疾患治療及びスクリーニング用途)、GRNIC1 (hESC 由来膵島細胞 1 型糖尿病治療用途)。GRNOPC1 は、2009 年 1 月 23 日に亜急性期脊髄損傷患者を対象とする臨床試験のための IND 申請が認可された。しかし、現在は 2 度目のクリニカルホールド (FDA が臨床試験開始を認めない) 中であり、2010 年第三四半期に開始する予定であることを発表。

開発品

1. ヒト ES 細胞製剤

現在、hESC 由来分化細胞の開発品は 6 種、GRNOPC1 オリゴデンドロサイト前駆細胞 (脊髄損傷治療とパーキンソン病治療)、GRNNCM1 心筋細胞 (心疾患、薬剤スクリーニング)、GRNIC1 膵島細胞 (1 型糖尿病)、骨芽細胞 (骨粗鬆症と骨折)、軟骨細胞 (関節炎)、肝細胞 (肝疾患、毒性スクリーニング) で展開されている。

(1) GRNOPC1

hESC 由来オリゴデンドロサイト前駆細胞。亜急性期の脊髄損傷患者の損傷部位に注入、体内で分化誘導されたオリゴデンドロサイトがミエリンを形成し、ニューロンの軸索を覆うことにより、断絶していた電気インパルスの伝達を回復する。オリゴデンドロサイトは、さらに神経栄養因子を産生してニューロンの維持を支援する。

本開発はカリフォルニア大学との共同研究の成果に基づく(1)。動物モデルにおいて、脊髄を損傷 7 日後の損傷部位に GRNOPC1 を移植したところ運動機能が改善され、組織学的解析においても体内で移植細胞が機能していることを確認した。

hESC からオリゴデンドロサイト前駆細胞を製造する方法は、カリフォルニア大学 Hans Keirstead と Geron が共同で開発、対応する特許については、Geron がカリフォルニア大から独占ライセンスを取得済み(5)。

・ GRNOPC1 製造用 hESC

H1 hESC 株を使用。2001 年 8 月 9 日以前に University of Wisconsin-Madison の James A. Thomson が樹立した株である (コア技術、1. hESC 技術を参照)。

・ IND 申請で提出された非臨床試験の内容

有効性: GRNOPC1 が脊髄損傷動物の損傷部位に注入されると、損傷部位全体に移動し、

1. Geron Corporation

軸索を再ミエリン化し、神経栄養因子を産生する機能性オリゴデンドロサイトに成熟し、処置をした動物の運動機能に改善が見られた(2)。

安全性：IND 申請には、24 種の動物及び vitro の試験（ 5×10^9 個の GRNOPC1、ラットとマウス合わせて 1977 匹を使用、858 回の細胞移植）を実施して得たデータを含む 21,000 頁の書類を提出。実施された安全性試験項目は次の通り。

i) テラトーマ形成がないこと

非損傷動物と脊髄損傷動物に臨床グレードの GRNOPC1 を一回投与して 12 ヶ月経過後、脊髄中のテラトーマ形成を組織学的に確認した。臨床グレードの GRNOPC1 を脊髄に投与された動物は、何れもテラトーマが見られなかった。hESC 又は hESC5%含有 GRNOPC1 細胞群を投与したポジティブコントロールの動物には、テラトーマ形成が見られた。以上のデータは、臨床グレードの GRNOPC1 は投与後 1 年間テラトーマを形成しないことを示す。

ii) 有意な急性または慢性的の全身性の毒性がないこと、GRNOPC1 が神経系外の全身へ移動しないこと

iii) 異痛がないこと

iv) GRNOPC1 に対し直接的な同種免疫応答のないこと

vitro 試験において、GRNOPC1 に応答するヒト同種抗体、T 細胞、NK 細胞を調べた。この試験では、GRNOPC1 を血清及び健常者ボランティアから得た細胞と共培養し、GRNOPC1 の溶解と T 細胞増殖を調べた(3)。vitro の免疫学的データからは、GRNOPC1 は、直接的な体液性および細胞性同種免疫攻撃を受けないことが示唆される。

以上のデータは、臨床プロトコル上、低容量の免疫抑制剤を短期間投与する理論的根拠となっている。

上記以外に、IND 申請に用いられた非臨床試験には、損傷脊髄内での生存、ミエリン化の誘導、神経栄養因子の産生、実質キャビテーションの減少、大多数の神経細胞型の観察、動物内の非神経系分化細胞型の各結果が含まれている。

・実施予定の臨床試験デザイン

FDA に認可された（但し、現在はクリニカルホールド中）臨床試験は、完全 ASIA-A グレードの T3~T10 の胸髄損傷患者を対象とする GRNOPC1 の安全性と寛容性について Phase I 多施設試験。ASIA-A グレードは、アメリカ脊髄障害協会の機能障害尺度であり、運動・知覚共に完全麻痺の最も重症な状態。

患者は、損傷後 7~14 日の亜急性期に 2×10^6 個の GRNOPC1 の移植を受ける。Geron は、細胞移植用に、的確な注射位置と注射深度を制御できる手術台に固定して使用される注射器を開発した。投与する医師はこの固定注射針の訓練を受ける。低量の免疫抑制剤（タクロリムス）を移植後 46 日間投与、徐々に量を減らし、移植後 60 日に投与を中止する。健康診断と神経系の検診が、移植前および移植後の 1 年間定期的に行われる。移植後 15 年

1. Geron Corporation

間、患者はリハビリを受けながら長期安全性と効果の観察を受ける。

第1次エンドポイントは、安全性。前記 GRNOPC1 移植前と移植後1年間の定期検診で、安全性パラメーターをモニタする。

第2次エンドポイントは、有効性。前記 GRNOPC1 移植前と移植後1年間の定期検診で、知覚機能と四肢の運動機能の回復を見る。

・ GRNOPC1 の cGMP 製造

GRNOPC1 は、hESC から一定の分化誘導プロトコルに従って製造されたオリゴデンドロサイト前駆細胞と他の特定された細胞型の混合物を含む凍結保存された細胞集団であり、以下の3工程により cGMP 製造される。

1) H1 hESC のマスターバンクから hESC の大量増幅

2) 増幅した hESC を GRNOPC1 に分化誘導

3) 回収、製剤化、分注、凍結保存して GRNOPC1 製品を生産

H1 hESC マスターバンクは、GRNOPC1 製造用の原材料として、米国の脊髄損傷市場全体に今後20年以上供給可能な量を確保。

対応論文

(1) J Neurosci. 2005 May 11;25(19):4694-705.

Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury.

Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K, Steward O.

(2) Stem Cells Dev. 2006 Dec;15(6):943-52.

Oligodendrocyte progenitor cells derived from human embryonic stem cells express neurotrophic factors.

Zhang YW, Denham J, Thies RS.

(3) J Neuroimmunol. 2007 Dec;192(1-2):134-44. Epub 2007 Nov 8.

Immunological properties of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells.

Okamura RM, Lebkowski J, Au M, Priest CA, Denham J, Majumdar AS.

(4) Stem Cells. 2009 Oct 28. [Epub ahead of print]

Human embryonic Stem Cell-Derived Oligodendrocyte Progenitor Cell Transplants Improve Recovery after Cervical Spinal Cord Injury.

Sharp J, Frame J, Siegenthaler M, Nistor G, Keirstead HS.

1. Geron Corporation

対応特許

(5) US 7,285,415 Oligodendrocytes derived from human embryonic stem cells for remyelination and treatment of spinal cord injury

(2) GRNCM1

hESC 由来心筋細胞。心疾患治療を対象に大動物による非臨床試験を実施予定。

マウス ES 細胞由来心筋細胞を心臓へ自家移植した事例で、心臓組織に再配置し、心筋組織に安定して生着したデータを POC としている。GRNCM1 は、hESC から臨床用にスケールアップした方法を用いて分化誘導した心筋細胞であり、正常な収縮機能と、心臓病の薬に対して適切に応答する。GRNCM1 を心筋梗塞モデル動物に移植し、細胞を移植しなかった動物と比較して、左心室の機能改善を確認している(1)。

対応論文：

(1) Nat Biotechnol. 2007 Sep;25(9):1015-24. Epub 2007 Aug 26.

Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts.

Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV, Muskheli V, Fugate JA, Dupras SK, Reinecke H, Xu C, Hassanipour M, Police S, O'Sullivan C, Collins L, Chen Y, Minami E, Gill EA, Ueno S, Yuan C, Gold J, Murry CE.

(3) GRNIC1

hESC 由来インシュリン産生細胞。1型糖尿病治療用途で現在研究段階。

hESC 由来膵島は、膵β細胞と同様にグルコースに応答してインシュリンを分泌する機能を有する。hESC 由来膵島を、糖尿病モデルマウスへ移植した特性解析の結果と hESC から分化誘導する方法を報告している(1)。その後、hESC 由来膵島様クラスター(ILCs)の糖尿病モデルマウスへの移植に成功した(2)。移植後も ILCs は重要な膵島蛋白質の発現を続け、血中の高レベルのグルコースに応答し、移植した動物の延命に寄与している。

対応論文：

(1) Stem Cells. 2007 Aug;25(8):1940-53. Epub 2007 May 17.

Generation of insulin-producing islet-like clusters from human embryonic stem cells.

Jiang J, Au M, Lu K, Eshpeter A, Korbitt G, Fisk G, Majumdar AS.

(2) Cell Prolif. 2008 Dec;41(6):843-58.

In vivo characterization of transplanted human embryonic stem cell-derived pancreatic endocrine islet cells.

Eshpeter A, Jiang J, Au M, Rajotte RV, Lu K, Lebkowski JS, Majumdar AS, Korbitt GS.

1. Geron Corporation

(4) 軟骨細胞

関節炎治療用途について共同研究者との研究段階。

(5) 骨芽細胞

骨粗鬆症と骨折の各用途について共同研究者との研究段階。

(6) 薬剤スクリーニングと毒性スクリーニング

2009年6月30日、GEヘルスケアと、hESC由来細胞アッセイ製品について創薬と毒性スクリーニング用途（肝細胞および心筋細胞等）の開発と商業化について、全世界の独占ライセンス・アライアンス契約を締結。GEヘルスケアに対し、WARFのESC基本特許に関しGeronが有する権利のサブライセンスと、hESCの増殖と分化をカバーするGeron特許に対する独占ライセンスを許諾。

3. テロメラーゼ技術を利用した癌治療薬

(1) テロメラーゼ阻害剤：GRN163L

短鎖のオリゴヌクレオチドからなり、癌細胞の安定性に寄与するテロメラーゼの酵素活性を直接阻害する抗癌剤。thio-phosphoramidateを骨格に有する化合物であり、基本特許は、2002年3月にLynx Therapeuticsから導入済み。

FDAの認可を取得し、5種の疾患（慢性リンパ増殖性疾患、固形癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄、乳癌）について臨床試験中。乳癌はPhase I/II、他はPhase I。

(2) テロメラーゼ癌ワクチン：GRNVAC1, GRNVAC2

・GRNVAC1

GRNVAC1は、テロメラーゼ蛋白質をコードするmRNA（TERT-LAMP）を、患者血液から採取した樹状細胞にパルスしたものである。GRNVAC1を患者へ皮内注射すると、リンパ節へ移動してテロメラーゼ抗原を提示し、学習した細胞障害性T細胞が、表面にテロメラーゼを発現する腫瘍細胞を殺す。癌ワクチンに用いられるLAMP抗原標的配列についてImmunomic Therapeuticsよりライセンス導入済み。LAMP抗原は、標的に結合して細胞内のリソソーム画分に取り込ませることにより、MHC class IIへの提示を促し、これにより抗原に対するCD4+T細胞の応答を増強、免疫応答を高効率で長期間維持する技術である。

2005年にDuke University Medical Centerにおいて前立腺癌患者に対するPhase I/II臨床試験を終了(1)、2006年に血液学的な前立腺癌及び腎癌患者に対する追加のPhase I/II最適化試験を終了している。

2006年12月にIND申請が認可され、2007年末より急性骨髄性白血病患者への投与を