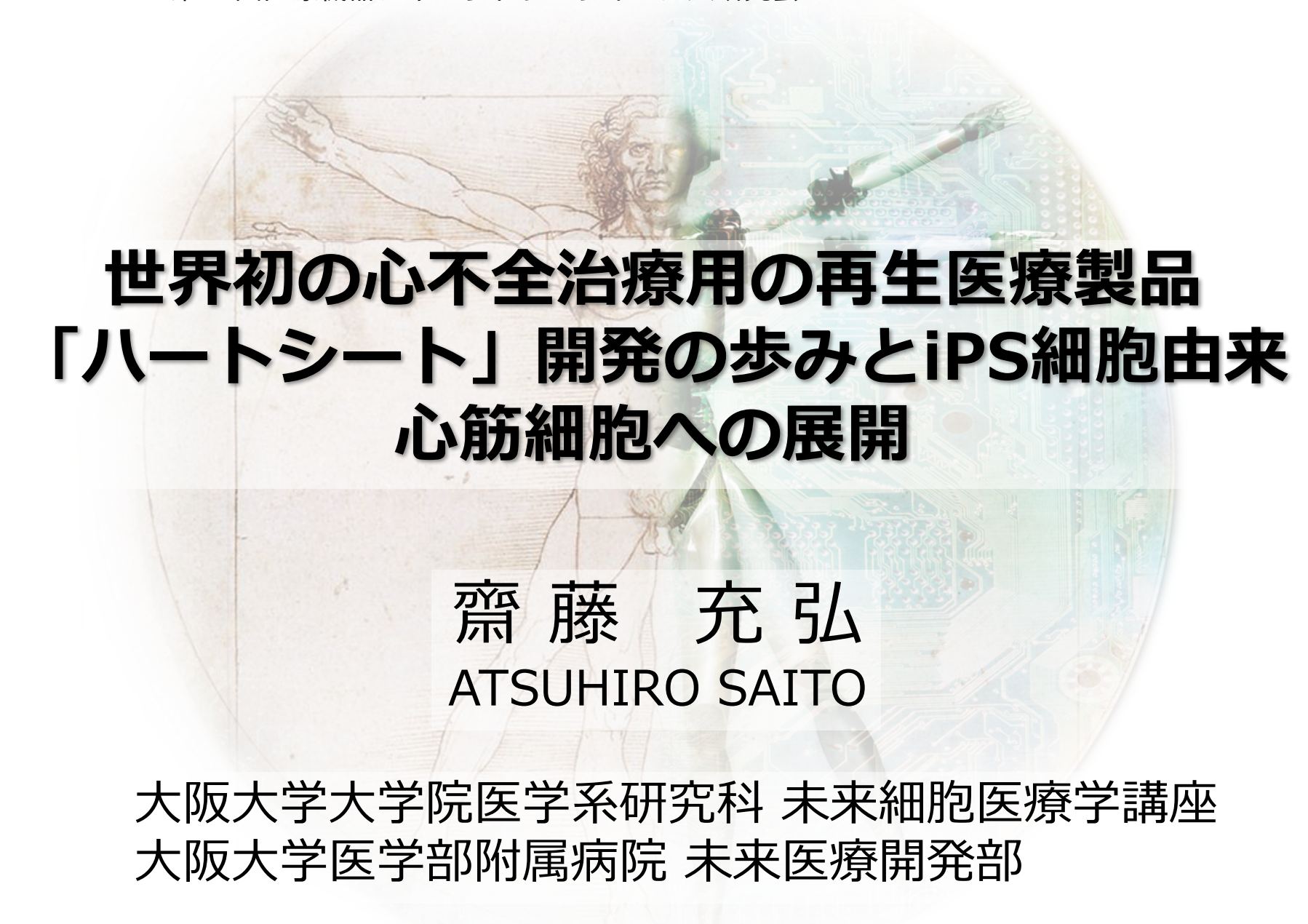


2016.10.28 第14回医療機器レギュラトリーサイエンス研究会



世界初の心不全治療用の再生医療製品 「ハートシート」開発の歩みとiPS細胞由来 心筋細胞への展開

齋藤 充弘
ATSUHIRO SAITO

大阪大学大学院医学系研究科 未来細胞医療学講座
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部

本日の話題

- **再生医療分野における新しい法制度**
- 心不全治療用再生医療製品「ハートシート」
開発の歩み
- iPS細胞由来心筋細胞への展開

製造販売承認を取得した再生医療等製品



2007年10月

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

自家培養表皮「ジェイス」

重篤な広範囲熱傷



2012年7月

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

自家培養軟骨「ジャック」

膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎

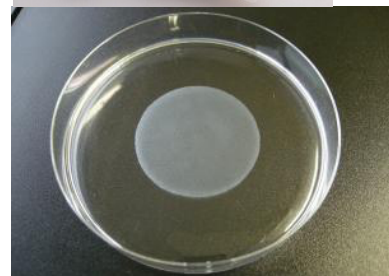


2015年9月18日

JCRファーマ株式会社

他家間葉系幹細胞「テムセルHS注」

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病



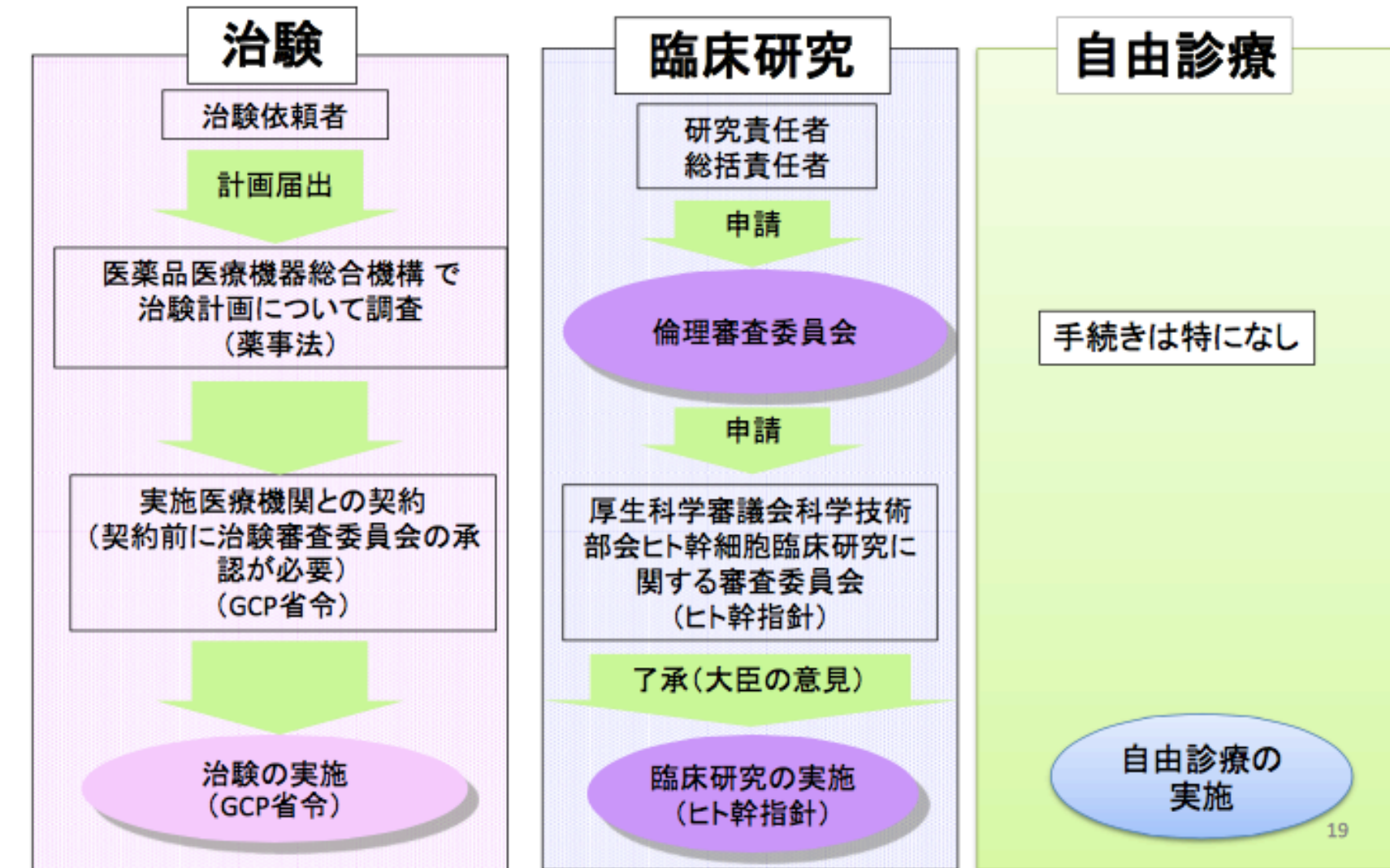
テルモ株式会社

自己骨格筋由来細胞シート「ハートシート」

虚血性心疾患による重症心不全

再生・細胞医療に関する規制

再生・細胞医療実施に当たっての審査手続きの比較 (2014年11月以前)



再生医療製品審査の考え方

医薬品

均質な化学物質化合物である医薬品は、投与方法も画一的な場合が多く、数の力とランダム比較で副作用や効果を検証。

医療機器

機器の場合は効果と言うより一定の性能を検証。個々の患者の症度や医療技術が影響。

再生医療製品

製造過程は、医薬品のような安全のための規制が必要だが、全く均質にすることは困難。

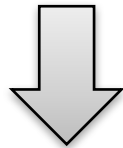
治験プロトコル等臨床試験の進め方は、患者の重症度や、治療技術も関与すること、希少性疾患が多いなど、医療機器の審査に近い。

**医薬品・医療機器の規制である薬事法に準拠し得ない部分が多い
→再生医療はその特性を踏まえた規制が必要**

再生医療に関連する各種法律の制定

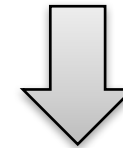
再生医療推進法

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律
(平成25年5月10日公布)



臨床研究

自由診療



製造販売

再生医療等安全確保法

- ・リスクに応じた安全性確保の仕組み
 - ・細胞加工の外部委託 等
- (平成25年11月27日公布)

医薬品医療機器等法

- ・再生医療等製品の定義付け
 - ・条件・期限付き承認制度
 - 市販後の安全対策 等
- (平成25年11月27日公布)

薬事法の改正（平成26年11月施行）

1. 新しい法律名

「薬事法」

⇒「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」（“医薬品医療機器等法”，“薬機法”）

2. 新しい製品カテゴリー

「医薬品」 「医療機器」

⇒「医薬品」 「医療機器」 「再生医療等製品」

3. 新しい審査制度（再生医療等製品の一部）

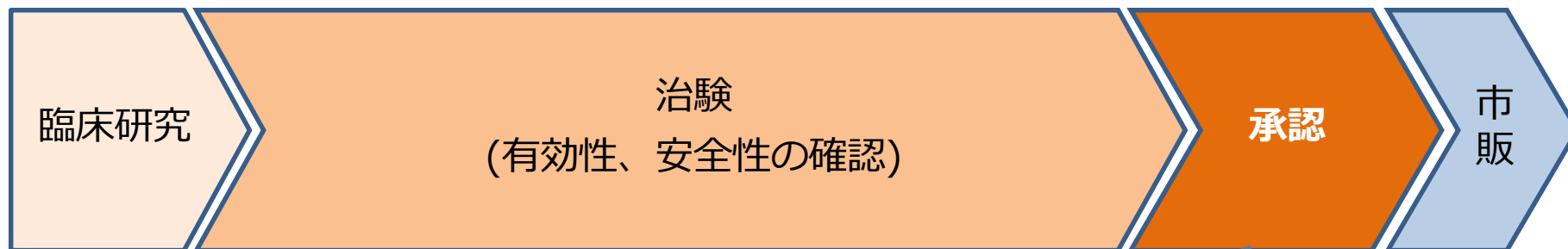
⇒条件・期限付製造販売承認（安全性確認&有効性推定）

薬事トラックにおける再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

従来の大きな問題点：

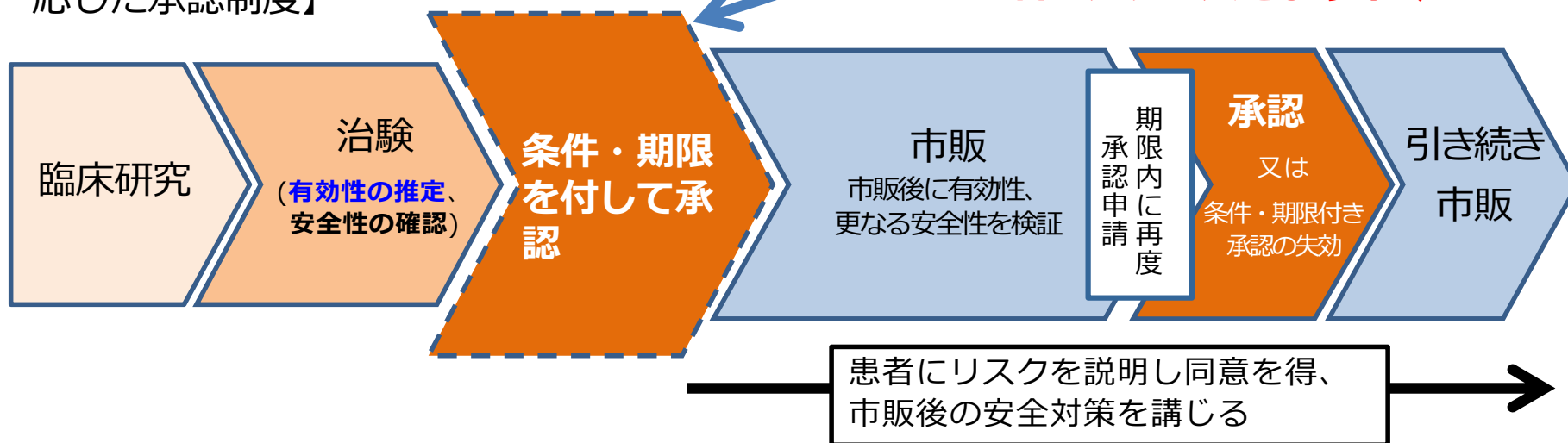
- ヒトの細胞を用いることから品質に化合物のような均質性を求められない
 - 投与する医師の技術は経験／慣れとともに上昇することが多い
- ⇒ ⇒ ⇒ 有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を要する

【従来までの道筋】



【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く



* 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定

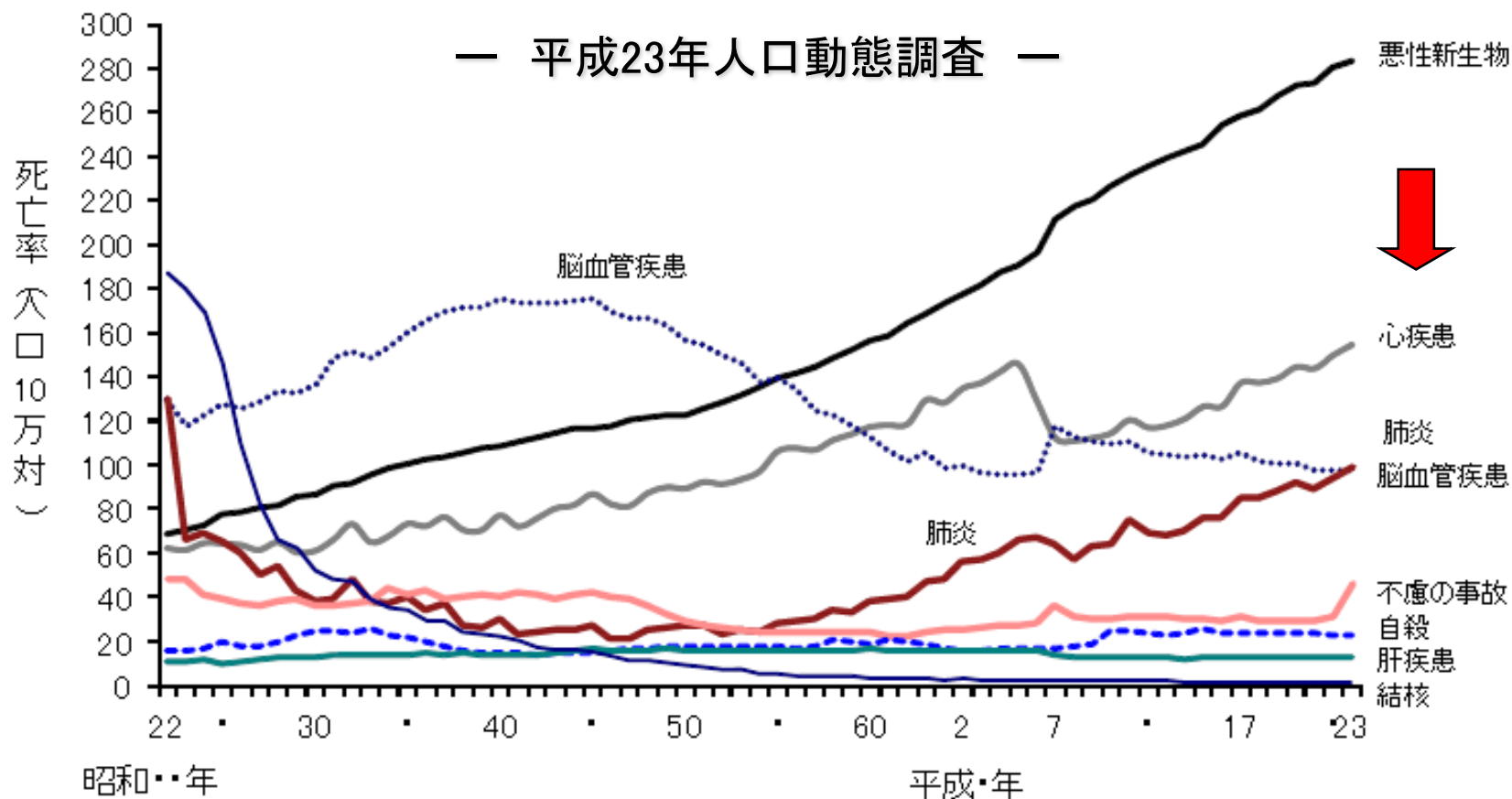
** 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価することが可能

本日の話題

- 再生医療分野における新しい法制度
- **心不全治療用再生医療製品「ハートシート」
開発の歩み**
- iPS細胞由来心筋細胞への展開

疾患背景 (心不全)

心疾患死亡数 194,761人
(総死亡数に対する割合15.5%)
— 平成23年人口動態調査 —



現在の心不全治療

心不全

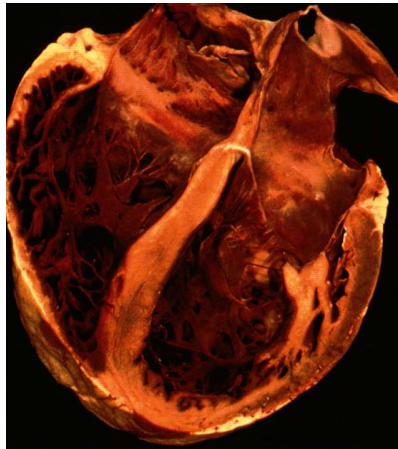
心臓の血液拍出が不十分であり、全身が必要とするだけの循環量を保てない病態を指す。本邦での心不全患者は推定120-150万人。心臓疾患と脳卒中を含めた心血管疾患は、全死亡者数の27%(心疾患15.9%,脳血管疾患11.1%)。

内服薬:ACE,ARB,
β-blocker etc.



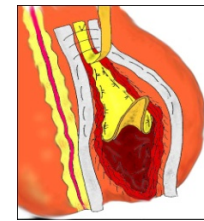
NYHA
心機能分類

10万人/年



デバイス CRTD
手術

2000人/年



感染
脳梗塞



100人/年

人工心臓

IV
重症

心臓移植

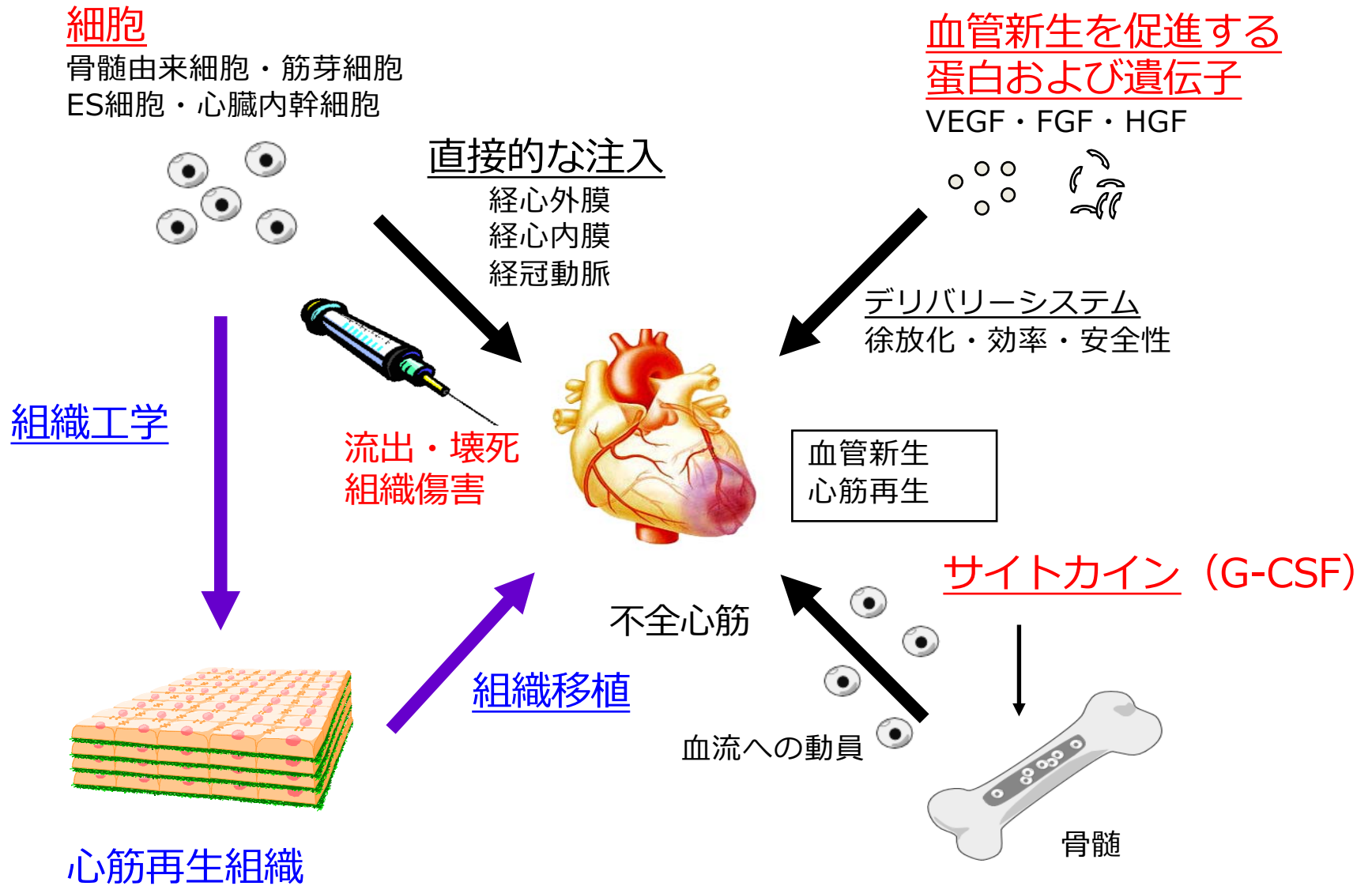
20人/年

ドナー不足



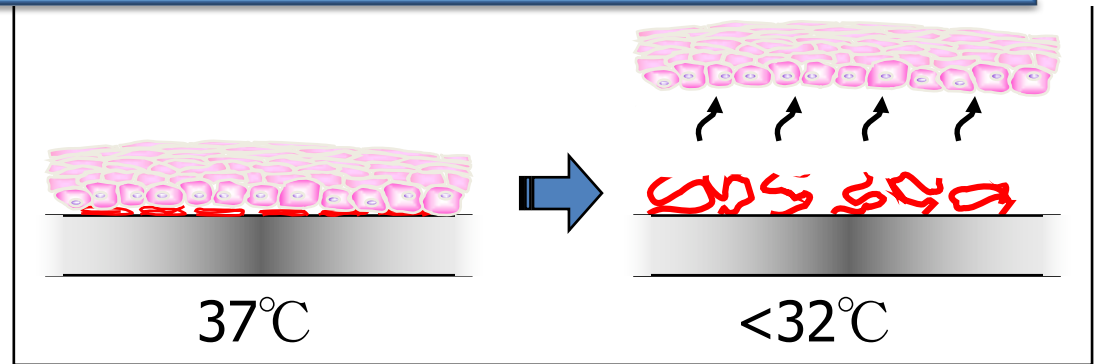
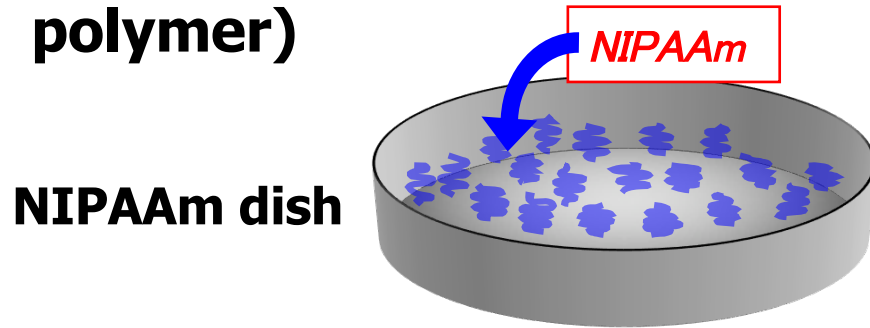
重症心不全治療

重症心不全に対する再生医療



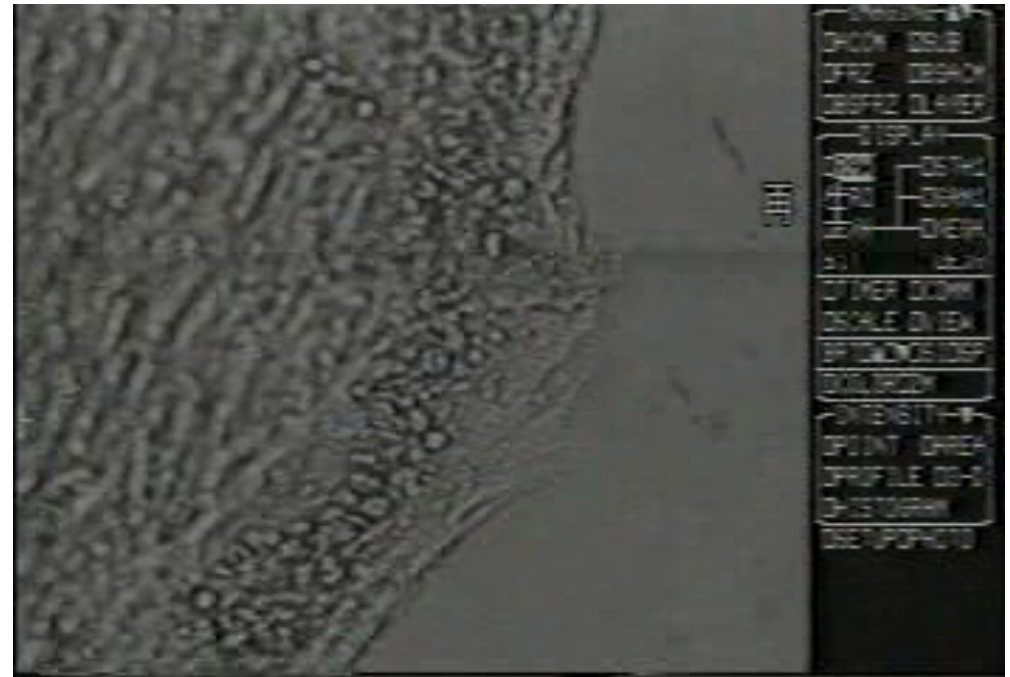
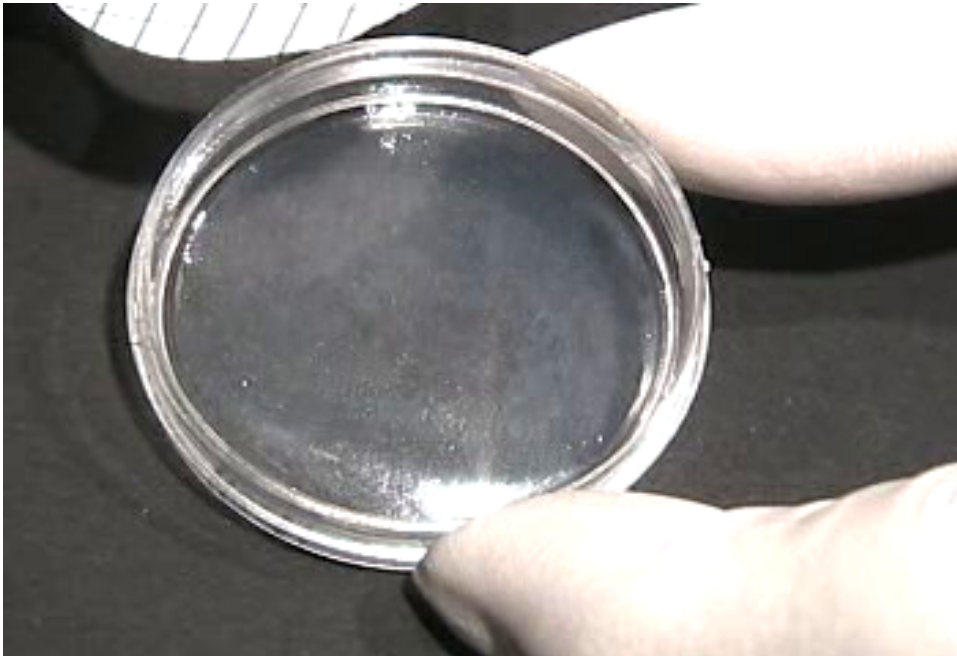
温度应答性培养皿

The culture surface grafted with N-isopropylacrylamide (temperature-responsive polymer)



Hydrophobic \Rightarrow cell attachment

hydrophilic \Rightarrow cell detachment



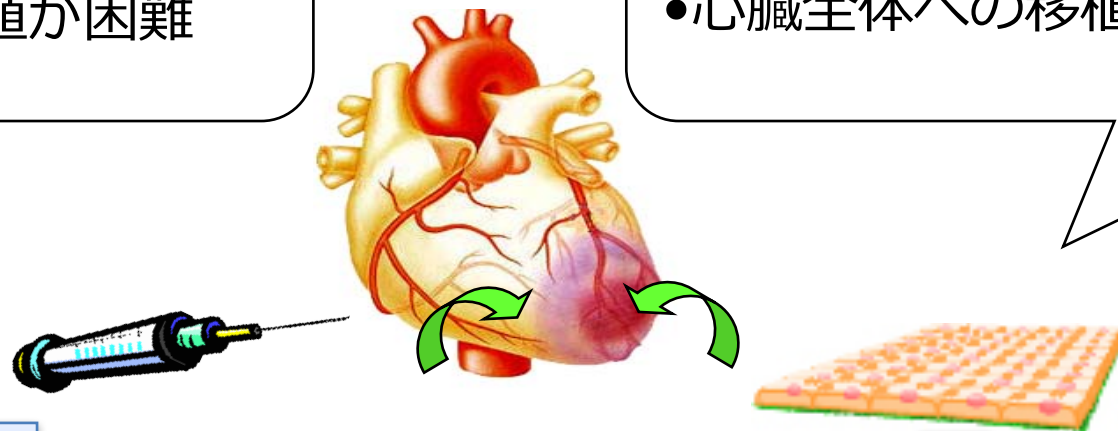
細胞シート工学を応用した心筋再生治療法の開発

針による細胞移植

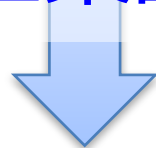
- 臨床試験で行なわれている
- 針の侵襲が不整脈の原因？
- 心臓全体への移植が困難

細胞シートによる移植

- 組織構造を維持したまま移植
- 心臓への侵襲が少ない
- 心臓全体への移植も可能



医薬品



内科的センス

医療機器



外科的センス

心筋細胞シート上の臨床上的の問題点

臨床応用のための、心筋細胞をどこから得る??

胎児心筋細胞?

ES細胞から分化誘導?



倫理性?

**自己大腿筋より採取した
骨格筋筋芽細胞**

筋芽細胞



~~心筋細胞~~

MAGIC

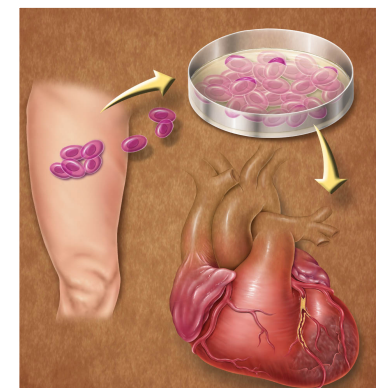
Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy

自己骨格筋 筋芽細胞 注入移植

(米ジェンザイムと米メトロニックが欧州において2002-2006年に実施)

- ヨーロッパ多施設臨床試験120例以上の大規模試験
- 心筋梗塞後のCABG症例に対し、全例埋め込み型除細動器(ICD)を植え込み
- ランダム割付け, プラセボ対照, 二重盲検, 多施設(欧州の21施設)で97例を対象に実施
- 方法:30箇所注入 高用量群(30例): 8×10^8
低用量群(33例): 4×10^8
プラセボ群(34例)

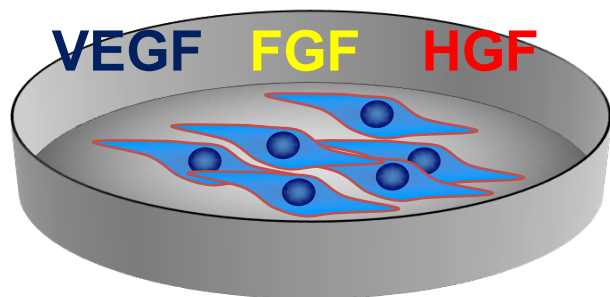
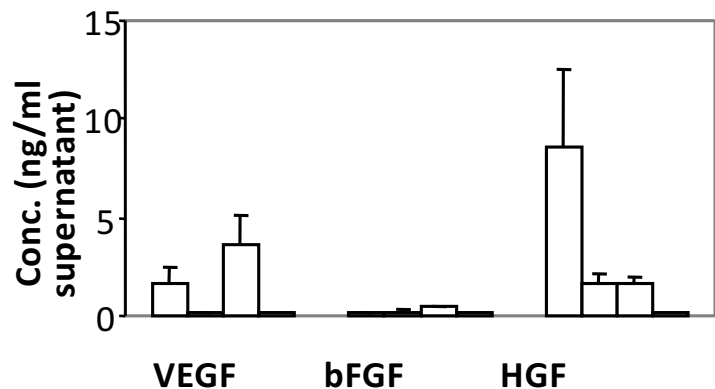
に自己筋芽細胞を投与



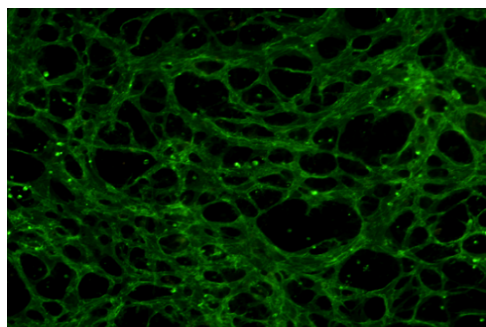
- 心筋の肥大化を食い止める効果あり。心機能は改善せず。
- ICDの作動に有意差はなし。

→Myoblastは細胞源として有効？安全？適さない？

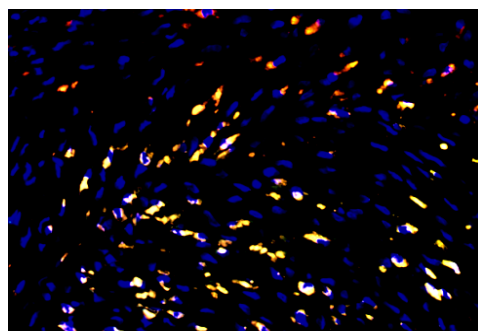
予測される心筋組織修復のメカニズム -autologous cell induced Drug delivery system-



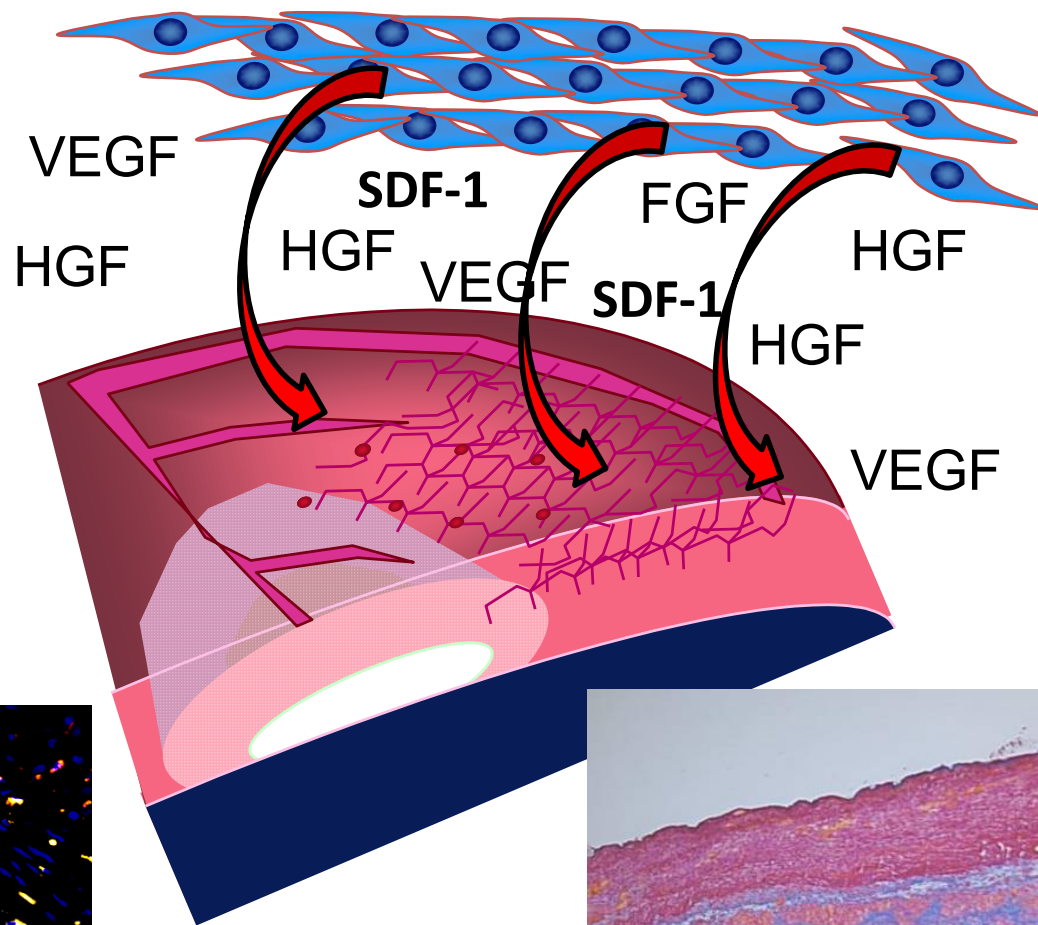
C-kit陽性細胞



血管新生



幹細胞集積

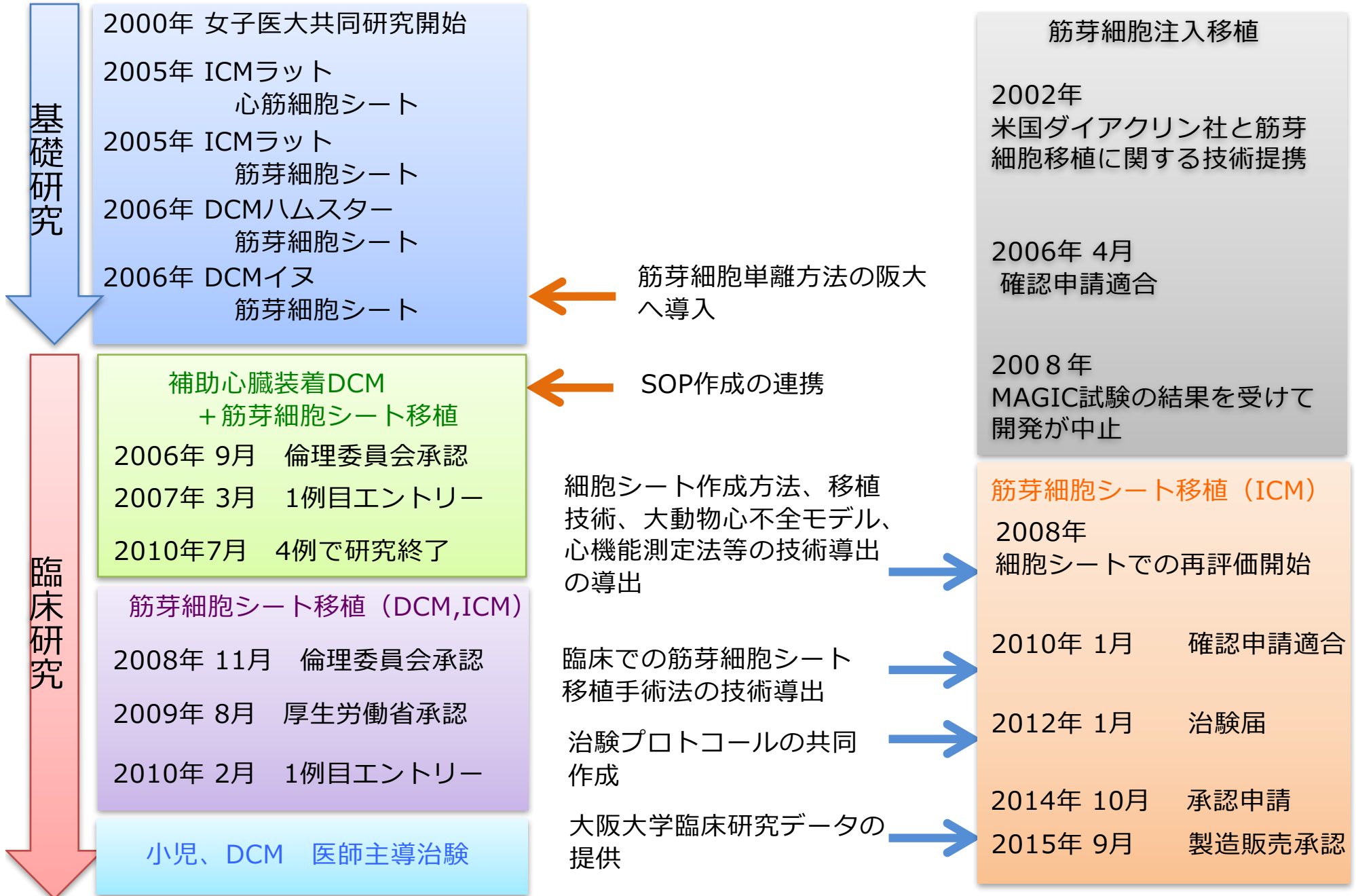


壁厚の肥厚

細胞シートによる心筋再生治療開発の歴史

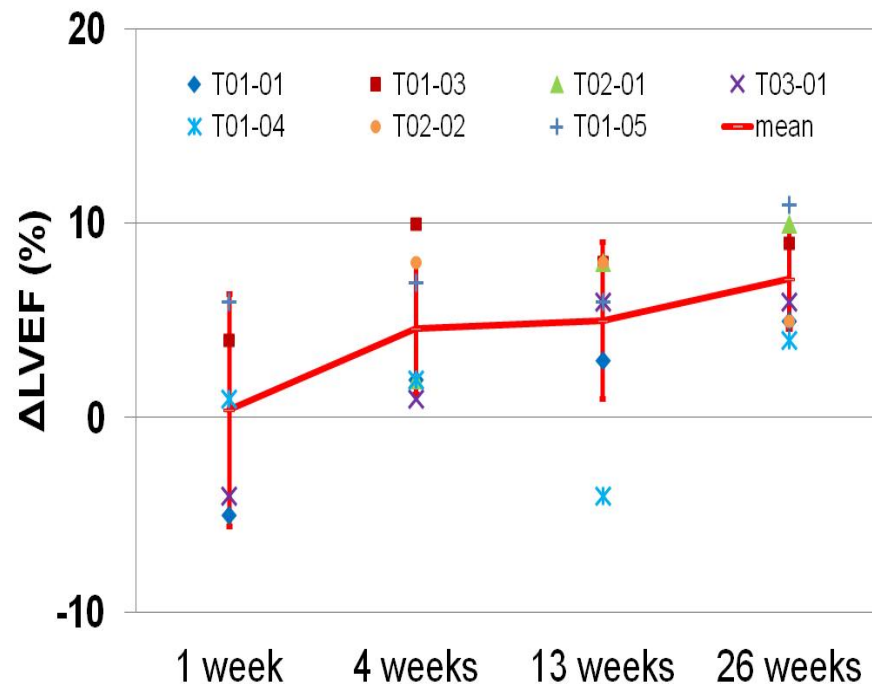
大阪大学

テルモ社

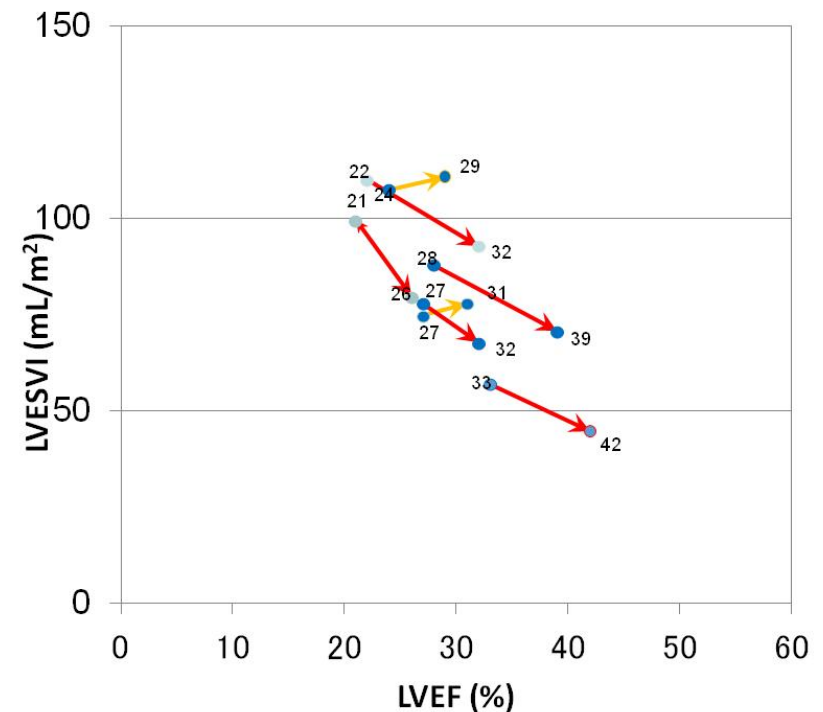


臨床試験成績(心機能)

全ての症例で継続的な心機能の改善が認められ、拡張した左室容積の縮小効果も観察された



心機能 (心エコー図検査)



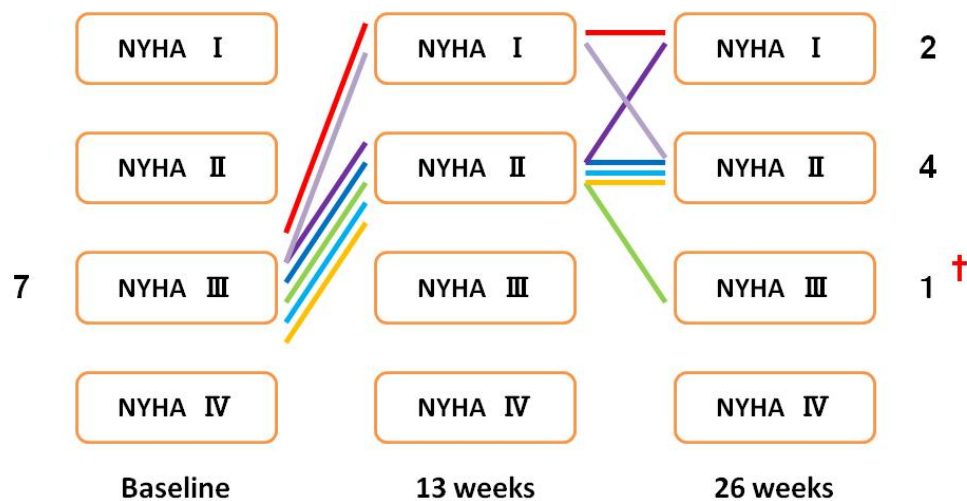
左室容積の変化

LVEF : Left ventricular ejection fraction, 左室駆出率

(Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, Fukushima S, Yamazaki K, Ono M, Sakata Y, Hagiwara N, Kinugawa K, Miyagawa S. Circ J. 2015;79(5):991-9)

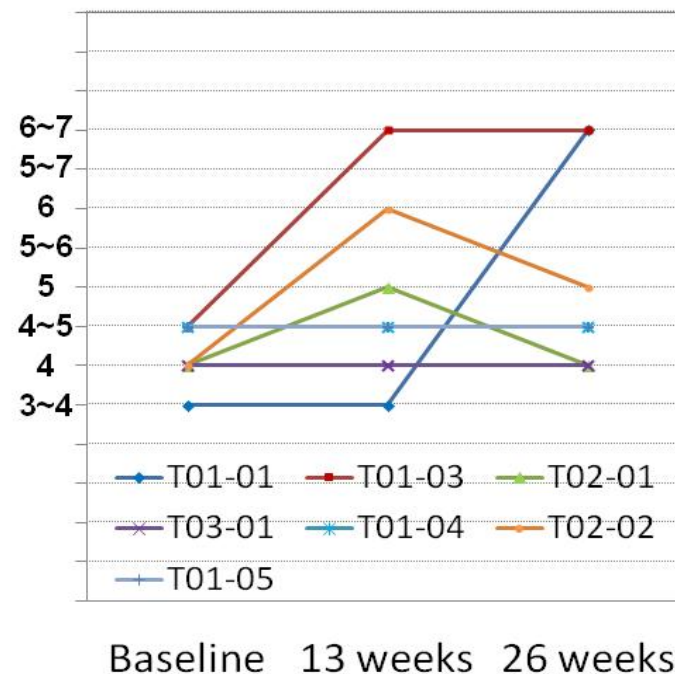
臨床試験成績(QOL)

NYHA心機能分類において、7例中6例でNYHAの改善が認められ、本品によるQOLの改善が認められた。



†: 移植後26週目に結腸癌

NYHA心機能分類の変化

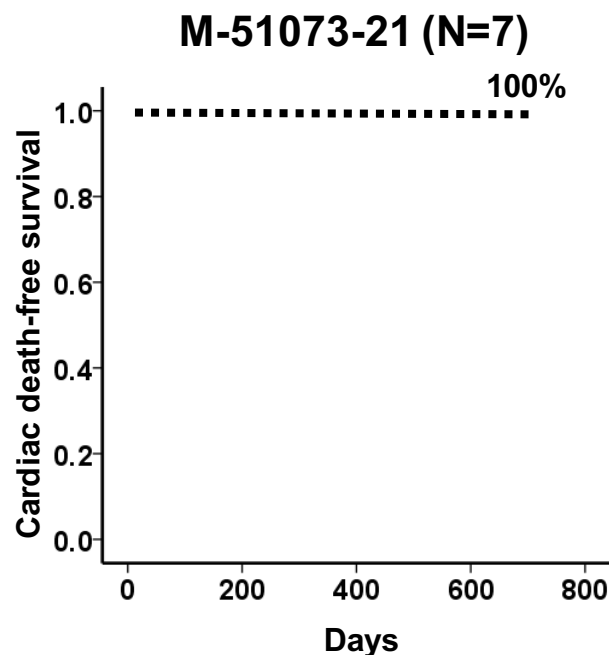


SASの変化

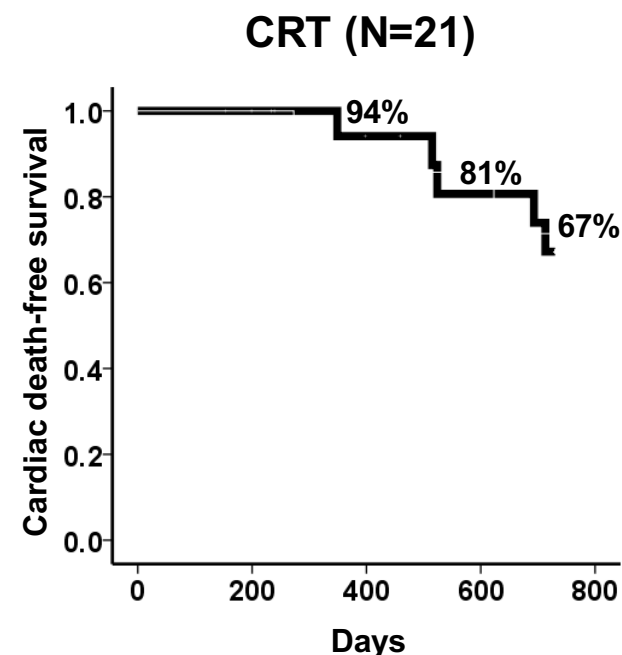
NYHA : New York Heart Association ニューヨーク心臓協会

臨床試験成績(心臓死)

両心室ペーシング装着患者のヒストリカルデータから治験症例と背景因子が同程度の患者の長期予後を比較



Interval (Start-End)	0-12 Month	12-18 Month	18-24 Month
At Risk at End of Interval	7	6	5
Cardiac Death During Interval	0	0	0

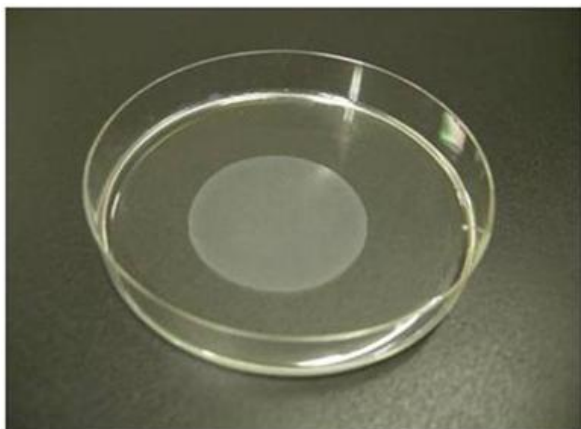


Interval (Start-End)	0-12 Month	12-18 Month	18-24 Month
At Risk at End of Interval	16	12	9
Cardiac Death During Interval	1	2	2

(Imamura T, Kinugawa K, Sakata Y, Miyagawa S, Sawa Y, Yamazaki K, Ono M. J Artif Organs. 2015 Aug 13.)

ハートシート® : 承認概要

- 一般的名称：ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
- 承認番号：22700FZX00002000
- 条件及び期限付承認、承認の期限：5年



〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、医療機関において患者自身から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充填して凍結保存したものを医療機関においてシート状に調製し、患者の心臓表面に5枚を移植して使用する再生医療等製品である。

〔効能、効果又は性能〕

下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療

〈対象とする心不全の状態〉

- NYHA 心機能分類がⅢ又はⅣ度
- 安静時における左室駆出率が 35%以下

保険適用（医療機器として審査）

- 区分：C2（新機能・新技術）
- 販売名と価格：ハートシートAキット、ハートシートBキット

算定	算定方式		原価計算方式	
	原価計算	製品総原価	5,389,054円	
		営業利益	331,810円 (流通経費を除く価格の5.8%)	
		流通経費	167,924円 (企業希望額)	
		消費税	471,103円	
外国価格調整		-		
算定価格		6,360,000円 (有効数字4桁目を四捨五入)		

算定	算定方式		原価計算方式	
	原価計算	製品総原価	1,386,638円	
		営業利益	85,377円 (流通経費を除く価格の5.8%)	
		流通経費	83,504円 (企業希望額)	
		消費税	124,442円	
外国価格調整		-		
算定価格		1,680,000円 (有効数字4桁目を四捨五入)		

- 推定適用患者数 123人/5年
- 関連学会の定める「ヒト（自己）骨格筋由来細胞シートの使用要件等の基準について」に従って使用された場合に限り算定できる

製造プロセスとキット

Aキット

骨格筋組織・血清採取セット
及び細胞培養



骨格筋容器



血清分離器具類



受入
分離

培養
増幅

保存
試験
出荷



Bキット

骨格筋芽細胞及び
シート調製セット



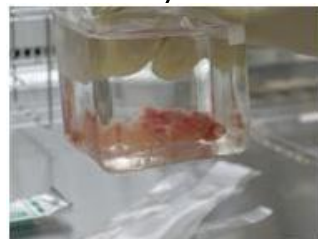
凍結保存細胞



培地類



シート調製器具類



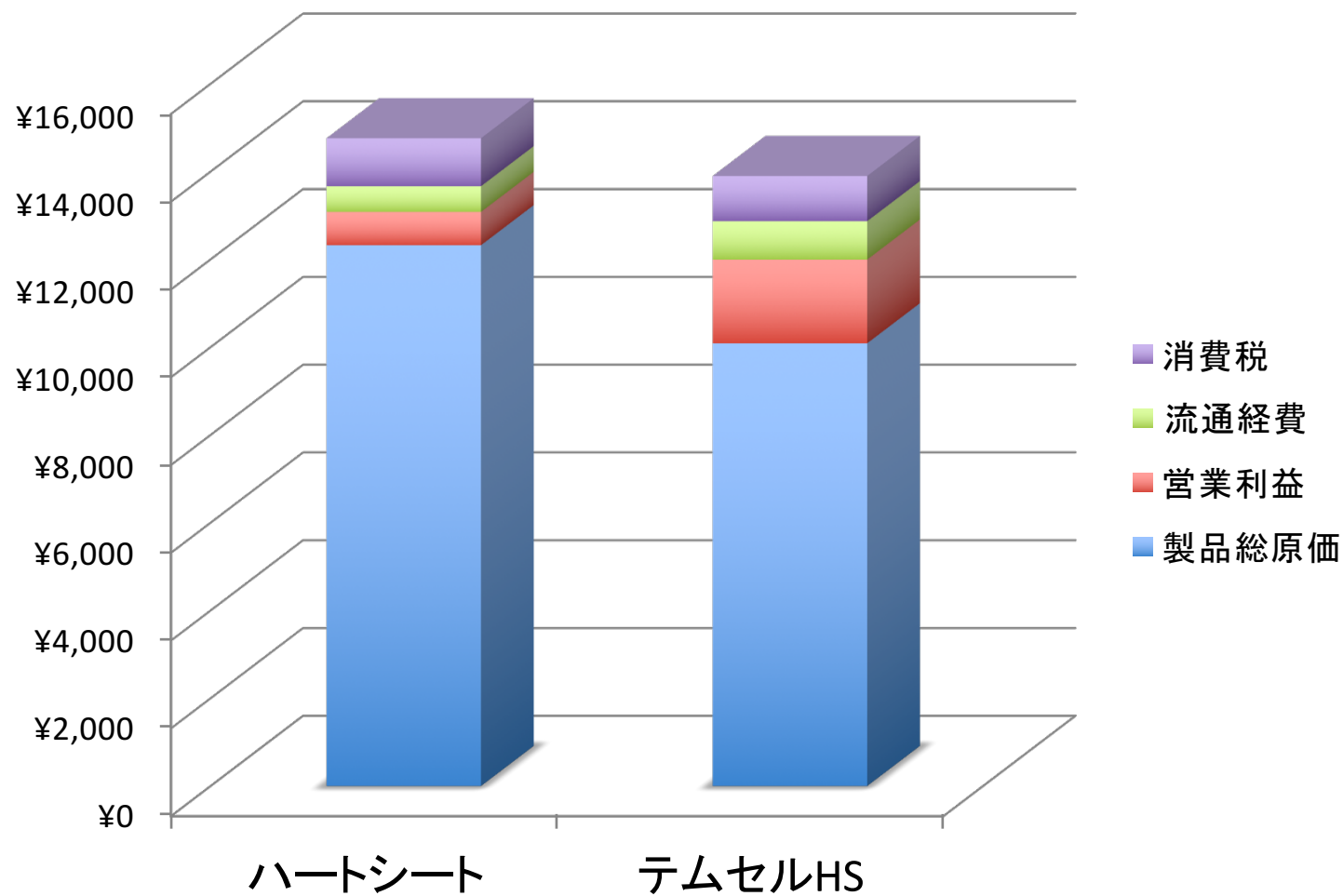
参考

- 類分：ヒト細胞加工製品
- 販売名と価格：テムセルHS注
- 効能・効果：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

		算定方式	原価計算方式
算 定 計 算	原 価	製品総原価	630,445円
		営業利益	119,193円 (流通経費を除く価格の15.9%)
		流通経費	54,695円 (消費税を除く価格の6.8%) 出典：「医薬品産業実態調査報告書」 (厚生労働省医政局経済課)
		消費税	64,347円
		外国調整	なし
算定薬価		10.8mL1袋	868,680円

- 推定適用患者数 260人/6年

患者一人あたりの費用想定



ハートシート: Aキット+BキットX5
テムセルHS: 1回2バック、12回投与

保険適用について：業界での議論

テムセル[®]とハートシート[®]の事例

- 自家製品と同種製品が、同時に承認され保険適用が決定されたことは画期的
- 医薬品と医療機器の専門組織で審議
 - 営業利益率、算定式等が異なる
(営業利益率 テムセル：15.9%、ハートシート：5.8%)

FIRM（再生医療イノベーションフォーラム）での議論から

- ◆再生医療等製品の特性に合った価格算定が必要ではないか
- ◆再生医療等製品を専門に担当する算定組織の新設が必要ではないか
- ◆新規参入を促す支援策について継続検討すべきではないか

他の治療法との比較

	手術費用	年間症例数	維持費	産業へ影響
心臓移植	3000万円	40例	永久に免疫抑制剤 (数百万円/年)	なし (善意の事業)
人工心臓	2500万円	150例	永久に維持費 (数百万円/年)	輸入超過
再生医療	1470万円	100~	心不全薬の減量	日本発

品質保証に関する申請と審査：無菌性の例



課題
・ 持込
・ 汚染

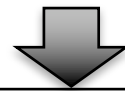


細胞製品の特性

- 患者本人の組織が製造原料（自家）
- 生細胞は滅菌できない

GCPT省令 構造設備の規定

- 清浄の程度を維持管理できる構造及び設備
- じんあい又は微生物による汚染を防止するために必要な構造及び設備



ハード面＋ソフト面から無菌性を担保

例： 構造設備の設計、稼働性能の評価
製造作業の影響を検証して対策

品質保証に関する申請と審査：プロセス評価の例



課題

- ・ 変動要素
- ・ 事前検証

細胞製品の特性による限界

- ・ ヒト細胞製品の経験やベースデータ
- ・ 患者の組織・細胞の変動制御
- ・ 目的品質の評価方法

バリデーション

- ・ 製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証しこれを文書化
- ・ 目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できることを目的



ベリフィケーションによる検証

例： 製造・品質管理、臨床結果等 を蓄積

再生医療等製品：Process is Product

企業視点からの開発課題

一般的な収益改善の対策

- 初期投資（開発費、設備等）を抑制
- 生産性の向上

- ① リードタイムの削減
- ② 稼働率の向上
- ③ 多能工の育成
- ④ 在庫の削減
- ⑤ 省エネの実現

$$\text{生産性} = \frac{\text{産出量}}{\text{投入量}}$$

初期段階から想定して開発

企業視点からの開発課題：再生医療

一般的な収益改善の対策

- 初期投資（開発費、設備等）を抑制
- 生産性の向上

- | | |
|-------------|------------|
| ① リードタイムの削減 | 細胞増殖に関係 |
| ② 稼働率の向上 | 手作業に依存 |
| ③ 多能工の育成 | GCTPの順守 |
| ④ 在庫の削減 | 受注生産（自家移植） |
| ⑤ 省エネの実現 | 設備規則の順守 |

- ◆ 収益改善の観点から、再生医療等製品としての継続的な取り組みが必要
- ◆ 再生医療等製品の特性に合わせた、新しい生産管理の考え方が必要

有効性に関する申請と審査：評価指標の例

重症心不全の評価指標：

- 海外の臨床研究での評価指標が複数
- 有効性評価指標が定まっていない

米国の再生医療・心臓分野における臨床試験で用いられた有効性指標の整理

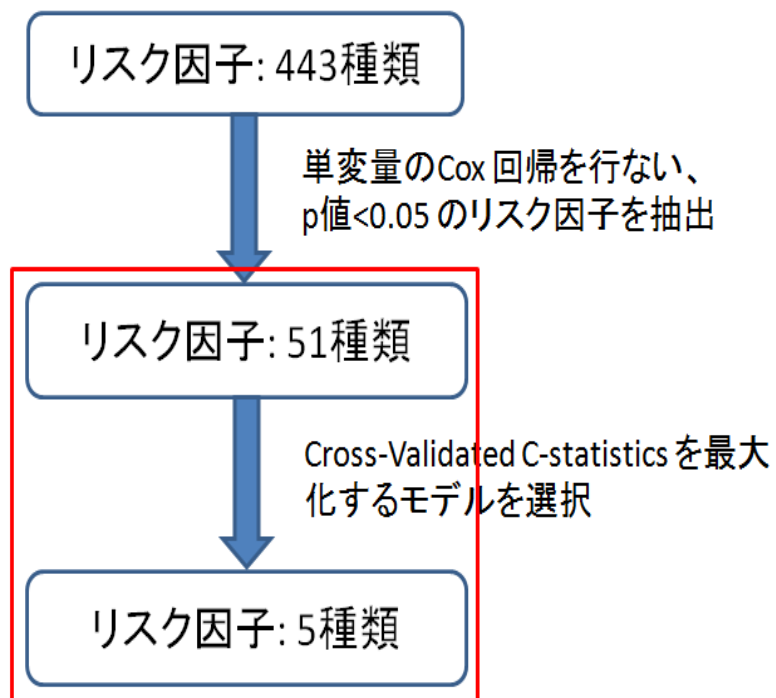
使用されている指標	使用されている臨床試験											計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
EF		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	10
EF以外の機能指標			■	■	■	■	■	■	■	■	■	9
運動性能			■	■	■							3
血中濃度	■		■	■								3
QOL		■	■	■	■	■						5

(平成25年度経済産業省 再生医療等促進化事業報告)

- ◆ 新しい治療として臨床評価に関する議論も必要

Japan Heart Failure Modelの構築

生命予後予測モデルの作成

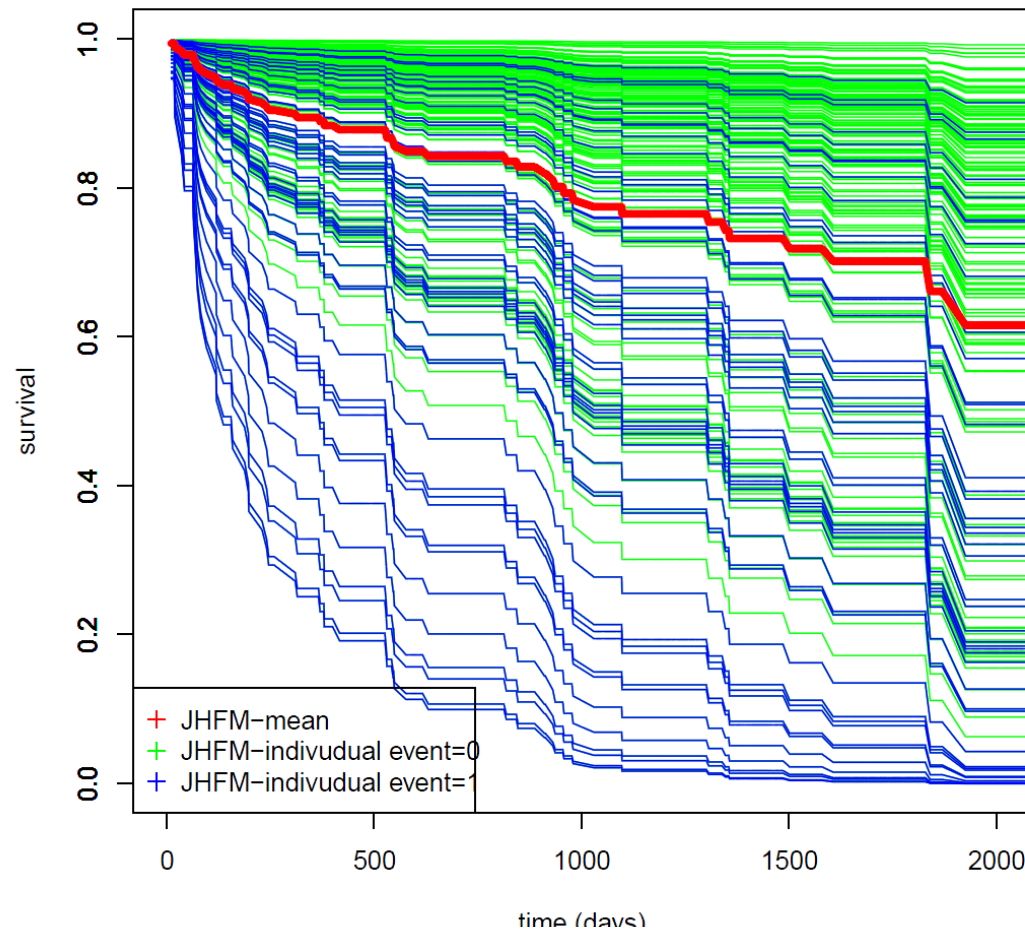


患者数300名で解析

最終的に選択されたリスク因子

年齢, NYHA, LVEF(左室駆出率), 腎機能障害の既往, Alb(アルブミン)

Japan Heart Failure Model



Cross-validated C-statistics: 0.786

本日の話題

- 再生医療分野における新しい法制度
- 心不全治療用再生医療製品「ハートシート」
開発の歩み
- iPS細胞由来心筋細胞への展開

Around the world, adult stem cells are being used in experimental procedures to heal hearts, regenerate bones and grow human tissue. BY MARY CARMICHAEL

Organs Under Construction

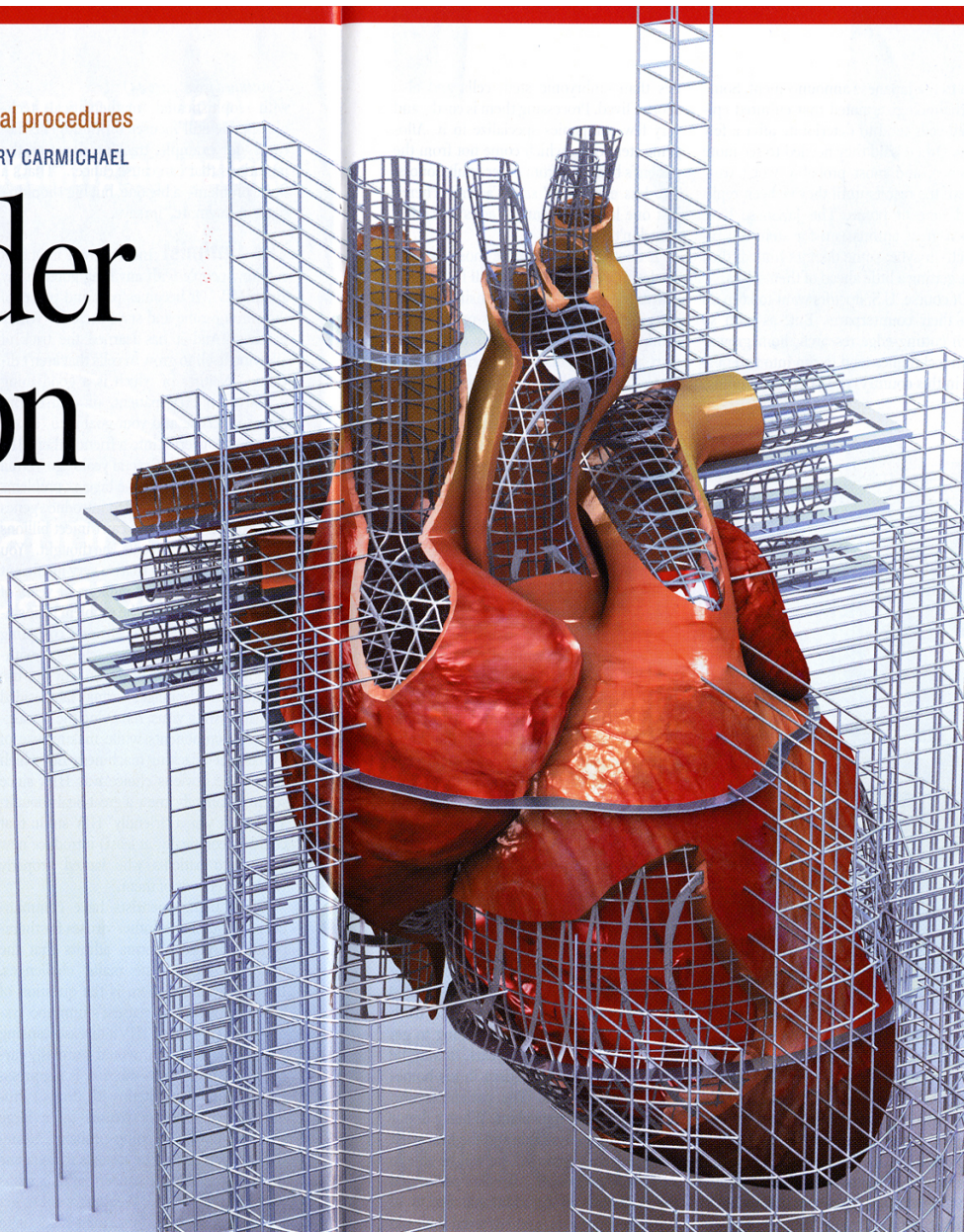
WHEN AMIT PATEL SAYS HE OPERATES IN THREE different time zones, he's not just complaining about his constant jet lag. Patel, a heart surgeon, is based at the University of Pittsburgh. But in the last four years, he's done his most exciting experimental work in South America, cracking his patients' chests, looking for blockages in their vessels—and then, if he can't clear the obstructions, injecting the patients' hearts with stem cells drawn and cultured from their own bone marrow. Patel has been deluged by hopeful heart-failure sufferers. Since he can't see them all, he refers some of them to Bangkok. Surgeons can perform a similar procedure there, but they lack the facilities to culture stem cells. So those patients' cells are sent on a global odyssey: harvested in Thailand, loaded onto a daily El Al flight, cultured in Israel, returned to Bangkok and finally shot back into the body from which they were derived. Literally and metaphorically, those stem cells have come a long way.

While U.S. politicians have been bickering over embryonic-stem-cell research, doctors around the world have been staging a quiet revolution—regenerating jaws, restoring corneas, building bones, heartening heart patients—and they've completely circumvented the embryonic conundrum. Their secret weapon? Autologous stem cells, which come not from days-old human embryos but from the anatomical apnooks and crannies (particular marrow and blood) of adult stem cells may be the most single human being. Their counterparts have the promise of forming patients' lives now. The breakthroughs so far have outside U.S. borders, at least a few people

think that's about to change. Patel is one of them. Another is Charles Vacanti, the chair of anesthesiology at Brigham and Women's Hospital in Boston. "In this country we aren't moving very rapidly from the lab into people," he says. "But it's time."

That may simply sound like the pronouncement of an optimist, but then organ regeneration via stem cells is the Vacanti family business. Several years ago, Charles Vacanti built a new thumb for a patient out of sea coral and the patient's own bone-marrow cells. His brother Joseph, a surgeon at Massachusetts General Hospital, is also a pioneering "tissue engineer." Joseph has grown skin replacement for burn victims and heart valves in sheep. Now the Vacanti brothers are preparing for an up-

Alternately, they may expand their study to



the rest of the body. One of Charles Vacanti's young students is a recovering cancer patient; a bone in her leg had to be removed and replaced with one from a cadaver. The bones of the dead are useful for transplant purposes, but they often have weak spots that can cause breakage after implantation. Instead, says Charles, if autologous stem cells work in bones, surgeons may be able to remove only the cancerous part of a patient's original bone, and then grow it right back.

The Vacantis will have an army's worth of American doctors eagerly awaiting their results. Already, scientists are working on a variety of other autologous stem-cell therapies. Genzyme, the biotech firm, has been making replacement cartilage from autologous stem cells for the last 10 years and

Their Bodies, Their Cells

Some patients' stem cells can be used to regenerate their organs and tissues.

20 Number of patients who have had their own stem cells injected into their hearts in Thailand

Number of patients who have had corneal autologous stem-cell grafts in Hyderabad, India **250**

10 Number of patients, in thousands, treated with Genzyme's autologous stem-cell cartilage grafts

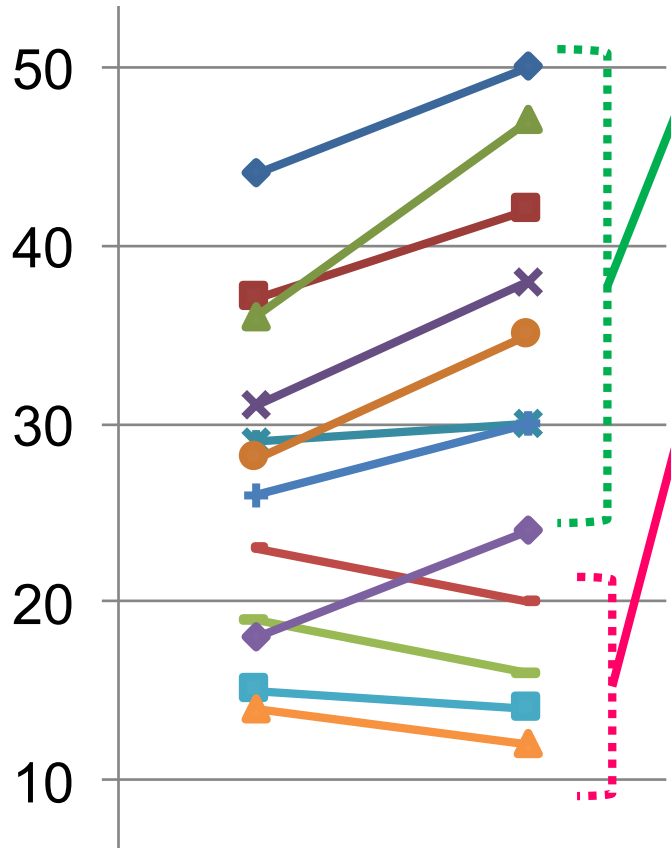
recently introduced a new version that allows for faster and cleaner implantation. Doctors at many top cancer centers are using autologous stem cells as an experimental treatment for leukemias, Hodgkin's disease, malignant lymphomas, multiple myeloma and breast, ovarian and testicular tumors when conventional therapies fail. And while it could take as long as a century before doctors can use stem cells to regenerate large, complex organs like the liver, scientists are actively trying to grow human lab. Their experiments may doctors to restore moved stroke victims or regenerate brain.

researchers outside the are accomplishing similar nes so far out as to resemble 1—in humans. Last August, German doctors announced that they had

心臓は創れるか？

成人重症心不全に対する自己骨格筋芽細胞シート移植による治療法の臨床試験

術後左心機能の変化
EF (%)



筋芽細胞シート移植(サイトカイン療法)
多くの患者で心機能改善を認める

治療効果を認めない患者群が存在

ヒトiPS細胞を用いた細胞治療
心筋細胞補充療法の開発



筋芽細胞シート (サイトカイン療法) で治らない患者
= 心筋細胞補充療法が必要 (iPS細胞の適応)

iPS細胞由来心筋細胞シートの有効性メカニズム (筋芽細胞シートとの違い)

筋芽細胞シート移植

サイトカイン分泌

細胞外基質リモデリング、
血管新生、幹細胞の遊走

左心室の壁応力の低下

拡張能改善

肺動脈圧の低下

生命予後の改善

iPS細胞由来心筋細胞シート移植

サイトカイン分泌

細胞外基質リモデリング、
血管新生、幹細胞の遊走

左心室の壁応力の低下

拡張能改善

肺動脈圧の低下

レシピエント心との電氣的
統合による収縮改善

収縮能の改善

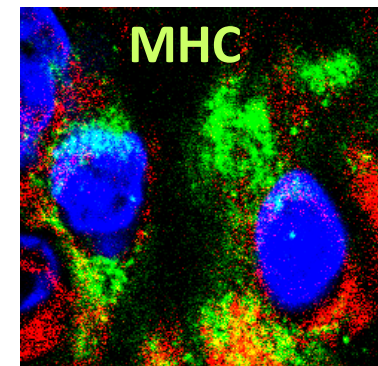
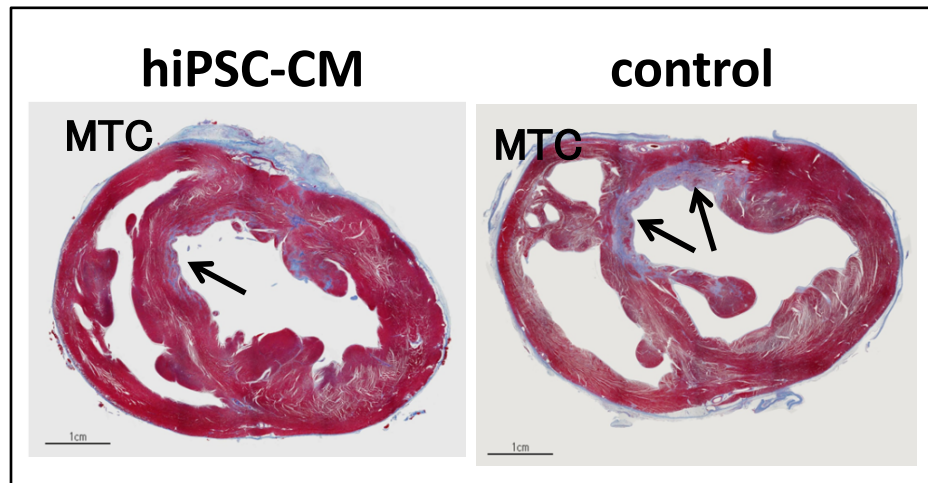
血液循環の改善

運動耐用能改善
生活の質の改善
生命予後の改善

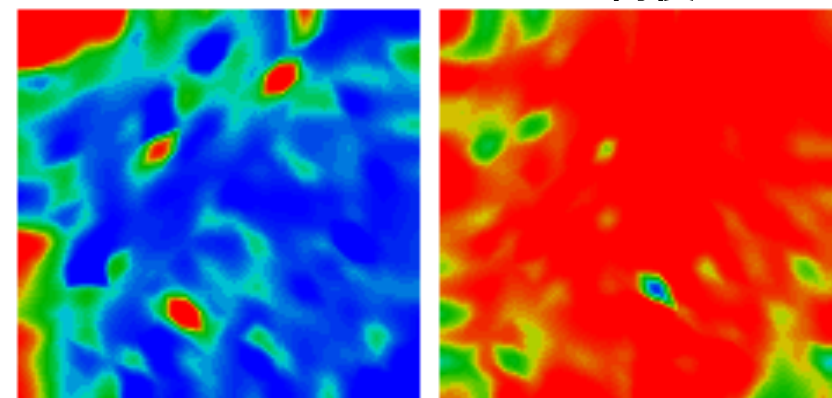
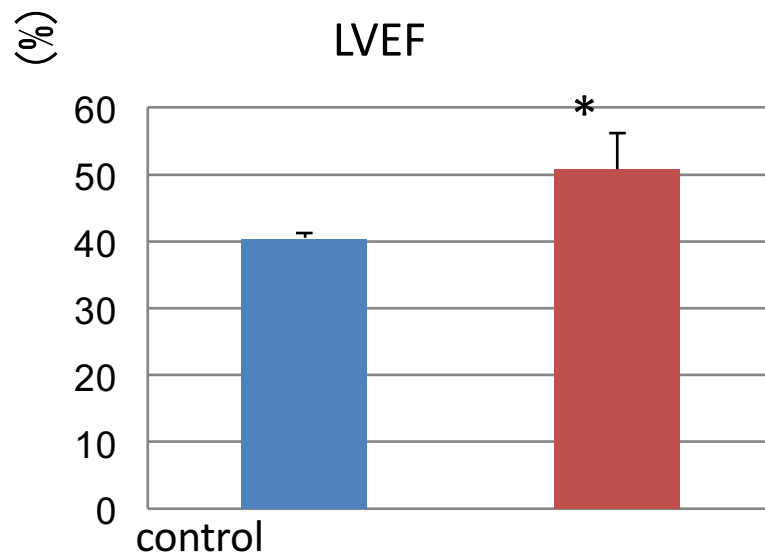


Feasibility, Safety, and Therapeutic Efficacy of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Sheets in a Porcine Ischemic Cardiomyopathy Model

(Kawamura et al. Circulation 2012)

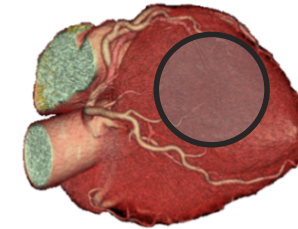


細胞シート移植心の電気生理学的検討
術前 術後



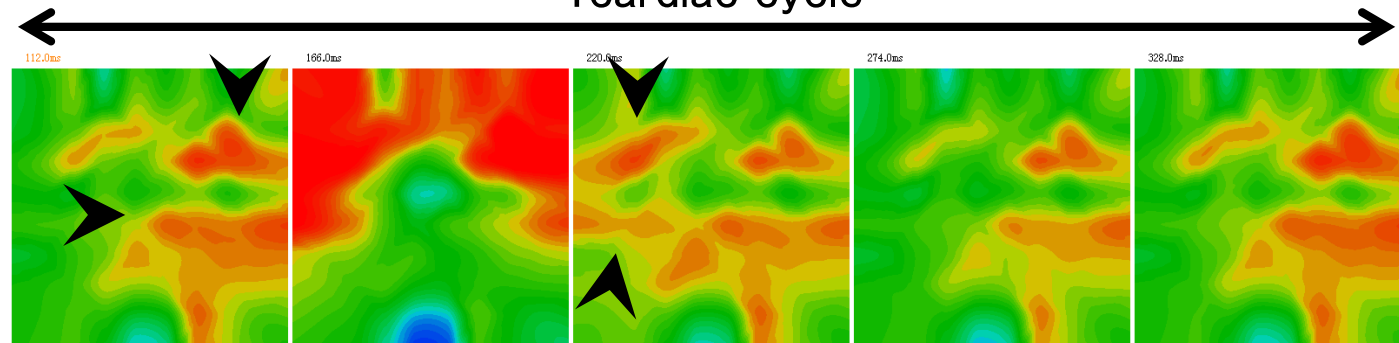
大動物を用いた前臨床試験によるiPS細胞シートの有効性のPOC論文としては世界で第一報目

心筋表面電位マッピング (64ch Electrical Potential Mapping System)

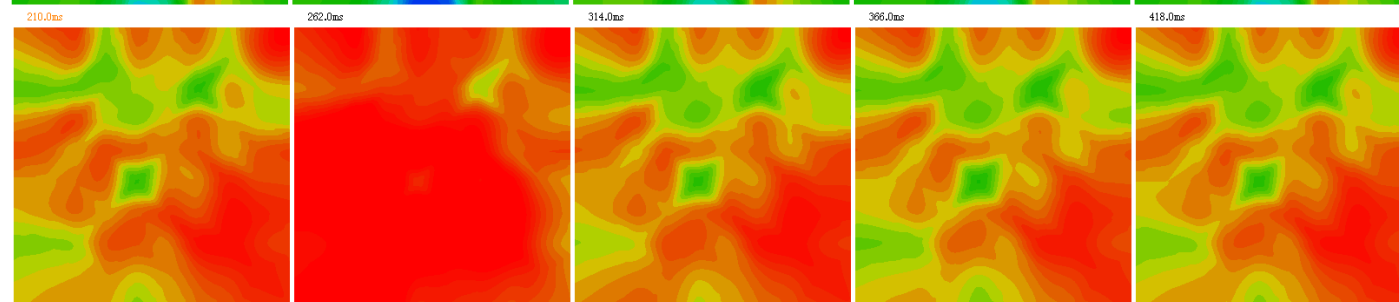


1 cardiac cycle

miPSC-CM
day2



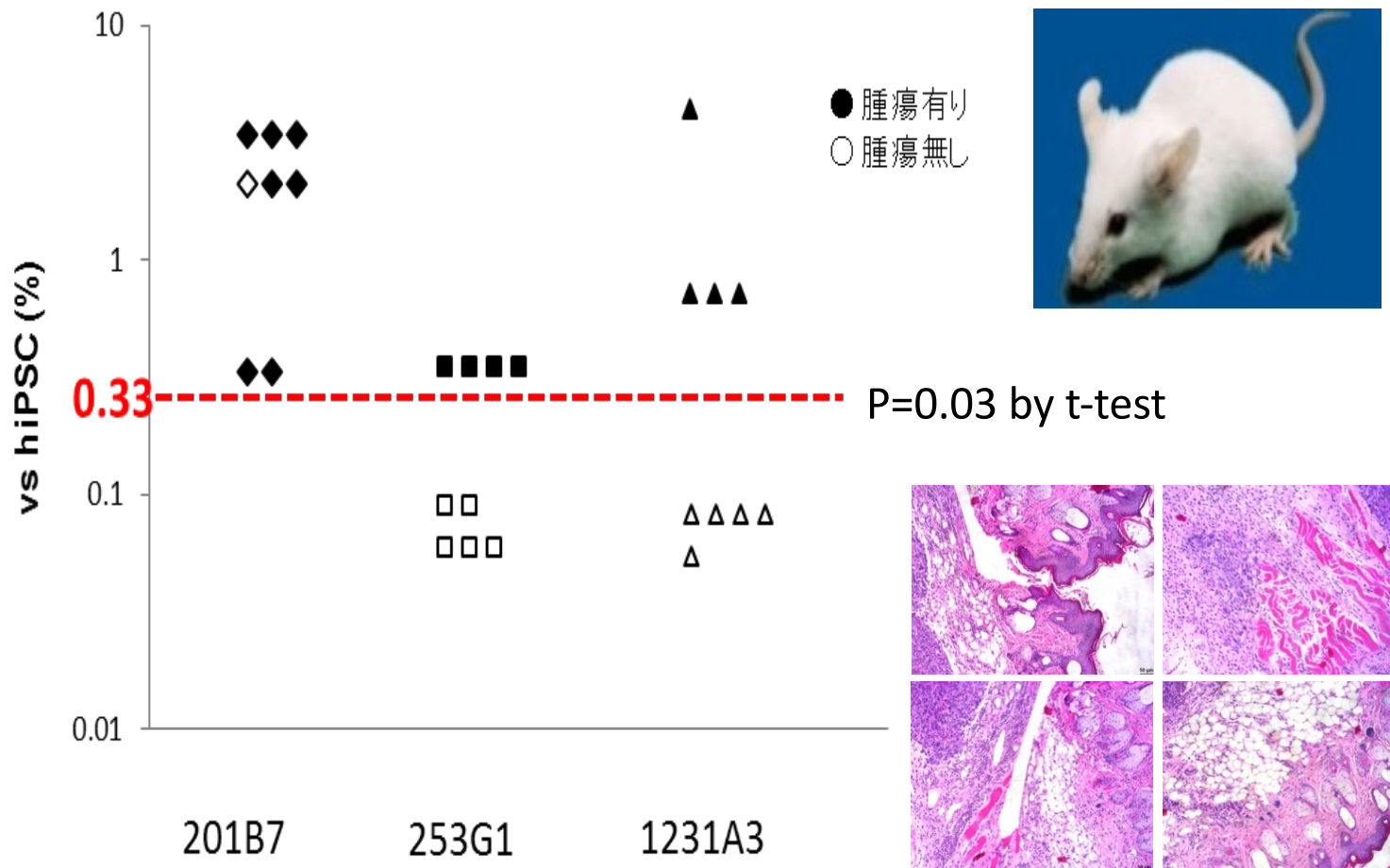
miPSC-CM
day3



miPSC-CM
day7



iPS細胞由来心筋細胞シート安全性の検証 —NOGマウス移植におけるLin 28発現と腫瘍形成率—

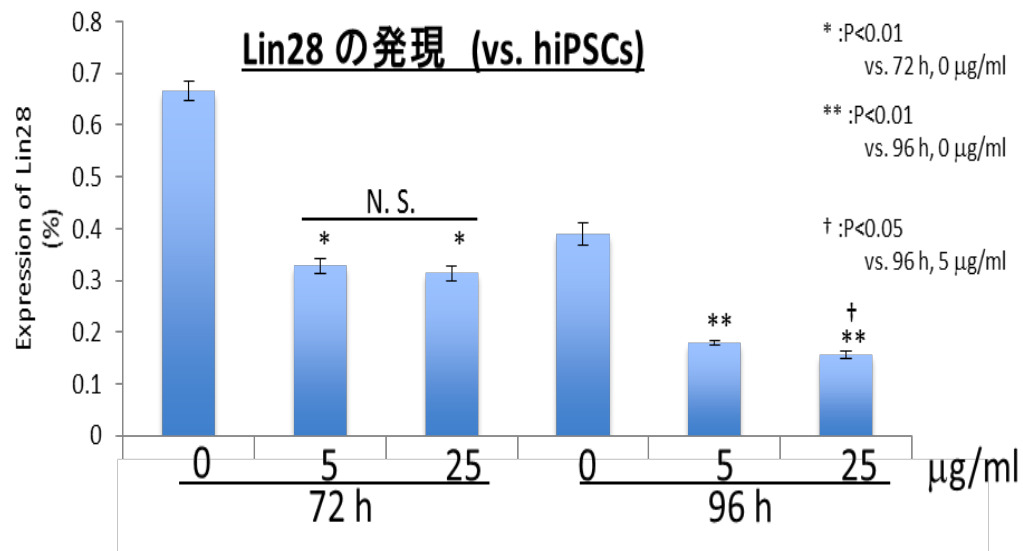


**腫瘍形成に関するLin 28のカットオフ値は0.33%？
最終生産物の安全性基準へ適用を検討**

未分化細胞除去方法の開発

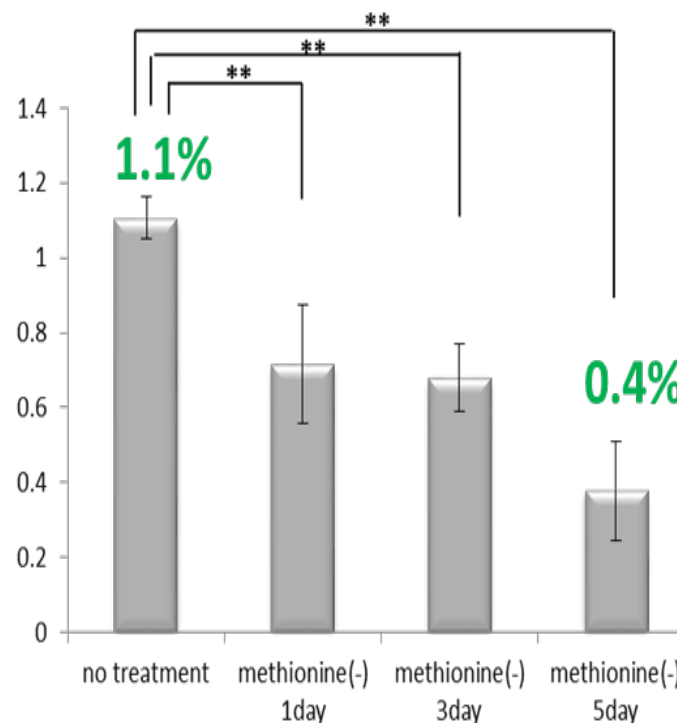
抗CD30抗体

メチオニン不含培地



未分化細胞を心筋以外の分化細胞へ分化誘導促進

non methionine culture (Lin28mRNA)



抗体医薬 (抗CD30抗体結合薬剤)

薬剤名: Adcetris®

適応疾患: CD30陽性リンパ腫

承認: FDA承認 (2011年)

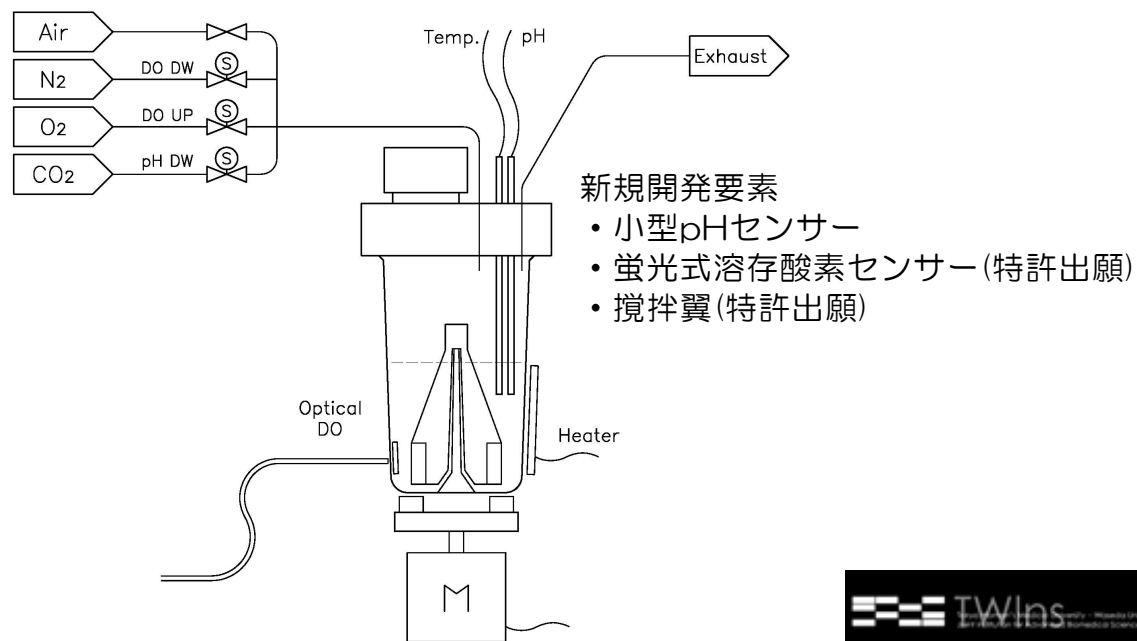
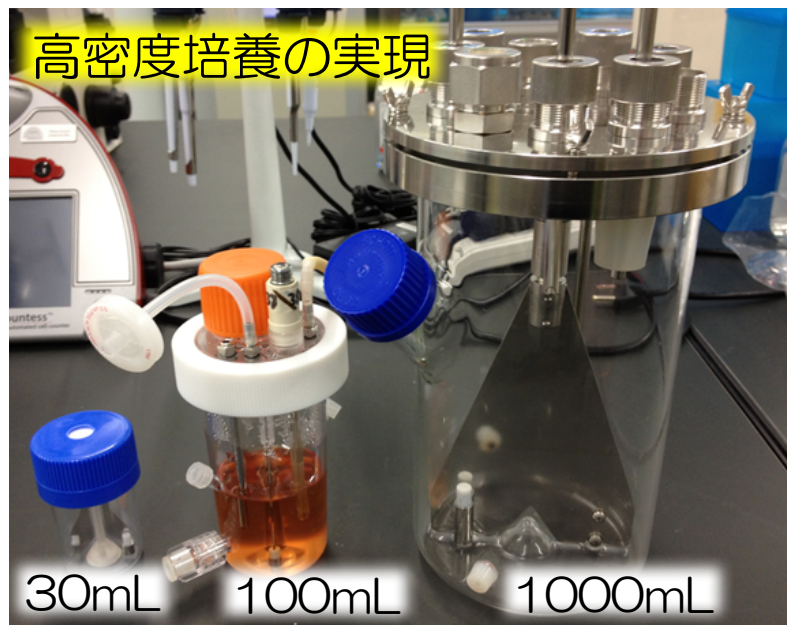
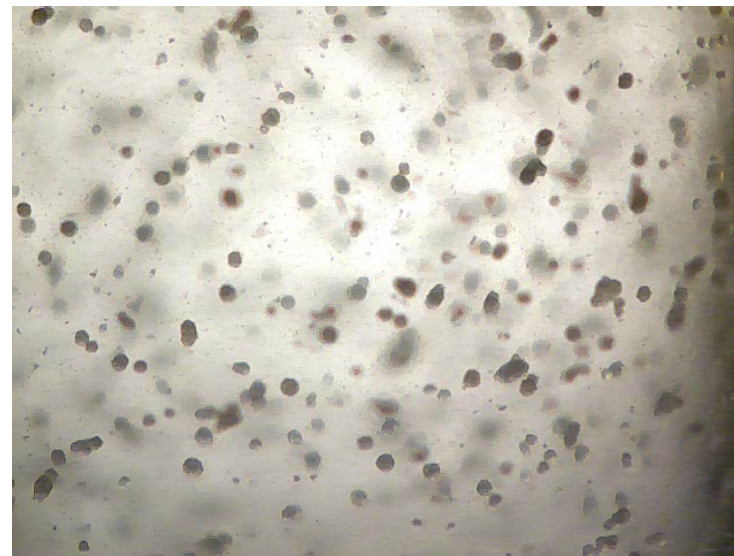
効果: CD30を発現した腫瘍細胞に取り込まれた後、微小管障害薬を放出し、細胞死を誘導。



臨床応用可能なCD30抗体医薬、メチオニン不含培地処理にて、未分化iPS細胞を有意に減少させることが可能

大量培養法の開発、および自動化 (東京女子医大 松浦先生、大阪大学 紀ノ岡先生との共同研究)

ヒトiPS細胞用3次元浮遊攪拌バイオリアクター



謝辞（敬称略）

- 東京女子医科大学
 - 岡野 光夫、清水 達也、松浦 勝久
- 大阪大学 心臓血管外科
 - 松田 暉、澤 芳樹 宮川 繁 他
- 京都大学 山中 伸弥、吉田善紀
- テルモ株式会社 鮫島 正 他
- 厚生労働省
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構
- 文部科学省

Thank you for your attention

