



THE 6TH  
INDUSTRY ACADEMIC GOVERNMENT  
SYMPOSIUM ON  
REGENERATIVE MEDICINE

# 第6回 再生医療 産学官連携シンポジウム

シンポジウム講演録

2022年1月28日(金) 13:00 ~ 16:45  
オンライン会議システム Zoom

# CONTENTS

## 開会挨拶

岡野 栄之 JSRM 理事長 / LINK-J 理事長 / 慶應義塾大学医学部 生理学教室 教授 ..... 3

## 基調講演

CRISPR の最新動向 ..... 4

座長 岡野 栄之 JSRM 理事長 / LINK-J 理事長 / 慶應義塾大学医学部 生理学教室 教授

演者 真下 知士 東京大学医科学研究所 実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野 教授  
同 システム疾患モデル研究センター ゲノム編集研究分野 教授

## 第1部

### 新技術紹介

免疫拒絶の少ない iPS 細胞を CRISPR ゲノム編集で創る ..... 7

堀田 秋津 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)、臨床応用研究部門講師、主任研究員

Suicide gene therapy using genome -edited iPS cells against malignant glioma ..... 8

戸田 正博 慶應義塾大学医学部、脳神経外科教授

Corneal Endothelial Regenerative Medicine with iPSC-derived Endothelial Cells ..... 10

羽藤 晋 株式会社セルージュン 代表取締役社長

## 第2部

### テーマ

薬機法下で遺伝子治療を届けるための課題 ..... 11

～特に施設認証、規格外品、カルタヘナを中心に～

座長 森下 竜一 日本遺伝子細胞治療学会 理事長 / 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学寄付講座 教授

指定発言 小澤 敬也 自治医科大学 名誉教授・客員教授

「イントロダクション：遺伝子治療商業化の現状と課題」 ..... 11

パネリスト 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター・遺伝子細胞治療推進センター センター長

櫻井 陽 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト (バイオ品質)

江副 幸子 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 空間感染制御学共同研究講座 特任教授

弦巻 好恵 ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー事業本部細胞遺伝子治療事業部  
C&G シニアエクスターナルリレーションマネージャー

田島 玄太郎 ファイザー R&D 合同会社 薬事統括部 開発薬事第三グループ  
レギュラトリーリード (担当マネージャー)

パネルディスカッション ..... 15

### テーマ

患者に届き始めた再生医療 ～臨床現場からのフィードバックを活かして～ ..... 22

座長 澤 芳樹 JSRM / LINK-J 教授 / 大阪大学大学院医学系研究科 特任教授 / 大阪警察病院 院長

中村 雅也 JSRM 常務理事 / 慶應義塾大学医学部 副医学部長 (産学連携・イノベーション担当) / 整形外科 教授

演者 兼  
パネリスト 岡田 潔 JSRM 常務理事 / 大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院  
産学連携・クロスイノベーションイニシアティブ 特任准教授

「再生医療を支援する 再生医療ナショナルコンソーシアムの活動について」 ..... 22

笠松 淳也 厚生労働省 医政局研究開発振興課 課長

「再生医療推進に係る厚生労働省の取組」 ..... 25

畠 賢一郎 FIRM 代表理事長 / JSRM 理事 / LINK-J 運営諮問委員  
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長執行役員

「再生医療事業における臨床現場からのフィードバックの重要性」 ..... 27

パネリスト 花井 十伍 全国障害被害者団体連絡協議会 代表世話人 / ネットワーク医療と人権 (MERS) 理事  
一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク 理事

武田 憲昌 文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長

坂東 博人 昭和電工マテリアルズ株式会社 ライフサイエンス事業本部 再生医療事業部 事業部長  
兼 Minaris Regenerative Medicine 株式会社 代表取締役社長  
兼 CEO, Minaris Regenerative Medicine, LLC

パネルディスカッション ..... 29

## 第3部

## 開会挨拶

畠 賢一郎 FIRM 代表理事長 / JSRM 理事 / LINK-J 運営諮問委員 ..... 35  
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長執行役員

皆さま、このたびは「第6回再生医療産学官連携シンポジウム」にご参加いただきまして誠にありがとうございます。

本日は日本橋ライフサイエンスハブを配信会場としましてシンポジウムを行っております。ここは実はわれわれの日本再生医療学会の事務局、ヘッドクォーターがある所でございますし、まさにLINK-Jの本部でもございます。日本橋はここ数年、ライフサイエンスの大きなエコシステムになりつつある所でありまして、まさに日本のメガファーマがひしめいている場所でございます。今後の再生医療、そして遺伝子治療、こういったものがいかに国民に届くかということをお今日は議論したいというように思っています。

再生医療学会理事長としまして、まず非常に新しい側面としまして、CRISPR技術の最近の動向ということで、東京大学医科学研究所の真下先生にお話ししていただく予定でございます。CRISPR-Cas9以外のさまざまなCRISPR技術、あるいはゲノム編集以外に、さらにいろいろな方向での応用があり、日本初の技術として、どこまでできるかといったところも非常に重要になるかと思えます。

第1部は新技術の紹介ということで、免疫学的拒絶反応のないようなiPS細胞をどうやってつくるか、ex vivo gene therapy、角膜内皮の再生医療、これをどうやって社会実装していくかを、新しい技術といったものとの組み合わせで紹介します。

第2部はこの遺伝子治療といったものをどうやって薬機法下で社会実装していくかといったことについてのプラクティカルなお話を、日本遺伝子細胞治療学会の理事長の森下竜一先生に座長をいただき、さらには自治医科大学の小澤先生に指定発言をいただきながらパネルディスカッションをしていきます。

そして第3部としましては「患者に届き始めた再生医療」として、実際のiPS細胞を使いましたFirst-in-humanを経験されました大阪大学の澤先生、そして慶應義塾大学の中村雅也先生を座長にお話しいただくと同時に、実際患者さんのお立場としまして、厚生労働省の再生医療部会にも委員もされてます花井さんや、また、ライフ課長の武田課長、そして企業の代表として坂東さん、さまざまなお立場から議論していただくということで、最先端技術から、そして患者さんから臨床現場へ、そして遺伝子治療といわゆる再生医療、これをどうやって合体して進めていくかといったことについて熱くディスカッションします。



岡野 栄之

JSRM 理事長 / LINK-J 理事長  
慶應義塾大学医学部 生理学教室 教授



# CRISPR の最新動向

## 真下 知士

東京大学医科学研究所 実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野  
同 システム疾患モデル研究センター ゲノム編集研究分野

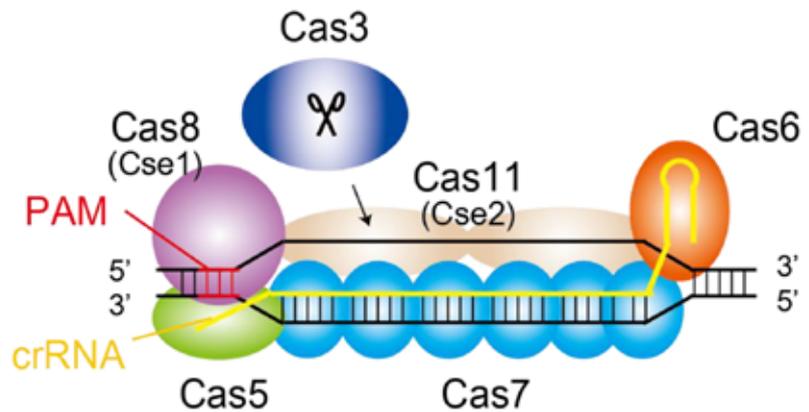
### 私のゲノム編集史

私は2008年にゼブラフィッシュを用いたZinc fingerで遺伝子改変動物の論文を読んで、ひょっとしたら哺乳動物にも使えると思い、ラットで遺伝子改変の経験もあって、優れた技術になると思い始めました。Zinc finger、TALEN、CRISPRはどれも狙った遺伝子に切断を入れる。NHEJで遺伝子を破壊する、あるいはhomologous recombination、HRあるいはHDRで遺伝子を入れる、書き換える技術です。従来の遺伝子組み換えに比べて数千倍以上高く、様々な植物や動物、あるいは受精卵などでも非常に効率が良いので、一気に世界中に広がりました。

『nature』の2022年の注目すべきセブテクノロジーズという中に、CRISPRの正確なゲノム編集とか、CRISPR以外の遺伝子治療、技術などが取り上げられ、ジェニファー・ダウドナ先生とエマニュエル・シャルパンティエ先生が一昨年ノーベル化学賞を受賞されて、ゲノム編集は様々な分野に応用できることから非常に注目されている技術です。

そんな中、ラットはES細胞が使えなかったのでMutagenesisで遺伝子改変をやっていましたが、ラットでもES細胞を使うようになり、今はZinc fingerやTALEN、CRISPRで、誰も注目しなかったときにZinc fingerから始めて、今ではいろんなゲノム編集ラット、マウスをはじめ色々な動物でもゲノム編集できる時代になっています。

最初にやったのが免疫不全ラットということでSCIDラットを開発し、トランスジェニックを作るのと同じようにラットの受精卵にZinc fingerを入れると、非常に高効率にノックアウトラットができるようになりました。免疫不全ラットを世界で初めて作れたので驚いた記憶があります。マウスの免疫不全が非常に先行して様々な所で利用されているわけです



が、もう少し大きなラット、もう少し大きなテラトーマが作れる、担がんモデルにも非常に良い、肝細胞の移植、肝臓の細胞、移植なんかなにも使えるということで、今色々な研究者・企業の方々に使って頂いている状況です。これはナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」を東大医科で分担としてやっておりますので、ご希望の方はそこに問い合わせただければと思います。

さらに大きな動物ということで、免疫不全ウサギまで作っているところです。ウサギは目の研究とか皮膚の移植に有用なモデルで、そのような用途に使える免疫不全ウサギも、北山ラベスさんと一緒に開発しております、これも提供可能というようなモデル動物です。ここまで私がゲノム編集に入った経緯をご説明させていただきました。

### 国産ゲノム編集ツールCRISPR-Cas3の発見

こうやって動物を作っていくと、企業の方からCas9で作った動物はどうしてもCas9の知財が掛かるといわれて、何とか別のCas9の知財に掛からないツールはないの?という要望を受けてきました。

そんな中CRISPR-Cas3について説明致します。Cas9はclass2、type IIに属します。Cas9はブロードとカリフォルニアUCパークレーのほうで開発されていますが、同じくこの

2グループが開発したCas12とか13は全てclass2に属するCRISPR-Cas systemです。微生物は様々なCRISPR-Cas systemを持っており、メジャーなのはclass1、type Iに属するCRISPR-Cas systemが使われます。class1とclass2の大きな違いは、class1はたくさんのCasを使って、ゲノム編集(獲得性免疫)として働きます。class2は1つのCas、9とか12とか13をガイドRNA、あるいは微生物の研究者はCRISPR RNA (crRNA)と呼びますが、この小さなcrRNAで複合体を形成して遺伝子を切断することになります。

これまでclass2のCRISPR-Cas systemは幾つか開発されて来ましたが、class1のCRISPR-Cas systemは研究者が利用できませんでした。

私が大阪大学にいた時に、当時竹田先生と、その時の大学院生の森坂先生らと一緒に、CRISPR-Cas3でヒトの細胞でゲノム編集できないかということでやってみたところ、きれいにできました。

### Cas3によるゲノム編集

こちらがCRISPR-Cas3 systemになります。複数のCas、Cas5、6、7、8、11と複合体を形成し、これをカスケードといいます。カスケードとcrRNA、DNA、狙った遺伝子に付くcrRNAが結合してRループを形成し、

このRループにCRISPR-Cas3が付いて切断を開始します。Cas9もRループで切断するのですが、Cas9とCas3の大きな違いは、一つは、Cas3は大きな遺伝子の欠失を起こします。狙った配列から一方向性に左側に数百から数千に及ぶ欠失変異を起こす事です。標的配列をPCRで増やすと、アガロースゲルのバンドで見えてきます。それで大きく欠失したことが分かります。何故かという、Cas3はヌクレアーゼ活性、DNAを切る活性とヘリケース活性、DNAをほどこ活性があるので、Cas9よりも非常に大きな欠失を一方向性に入れるからです。

もう一つ大きな違いは、crRNAが結合する配列がCas9よりも長いということです。Cas9だとガイドRNAが20塩基を認識しますが、Cas3だとcrRNAが27塩基で、より長い配列に結合することから、特異性が上がっていると言われております。それでオフターゲット変異も少なくなるのではと言われており、後の実験でそのデータをお示しします。PAMも認識配列が違います。Cas9だとGGですが、Cas3だとAAG、あるいはここに挙げているようなPAMを認識します。

実際にCRISPR-Cas3 systemを使って様々な遺伝子ヒト遺伝子で結合を比較したところ(Cas3が赤で、Cas9が青)、293T細胞にCas3、Cas9を入れて、アンプリコンでPCRベースでシーケンス比較したところ、この解析では同等か、若干Cas9のほうが効率が良い結果が得られております。大きく欠失する場合にPCRで増やし易いので、若干Cas9が良いですが、Cas3も同等ぐらいです。しかも様々な遺伝子がだいたい切れるので、Cas9同様に応用範囲の広い技術かと考えております。

さらにオフターゲット解析で、狙った配列B2MやCCR5の場合、どちらもオンターゲットは両方効率よく切ってくれるんですけども、オフターゲット100前後の配列を2,000倍で深読みしてみると、Cas3はそれだけ読んでもオフターゲットの変異は見つからないのですが、Cas9の場合は深読みすると、1カ所欠失挿入の変異が認められました。まだ網羅的には出来てないのですが、Cas9よりもやはり特異性が高いと感じています。

### IPS細胞を用いたCRISPR-Cas3によるゲノム編集

これをiPSで臨床応用できないかということでゲノム編集しております。iPS細胞でもB2Mをノックアウトできています。これはプラスミドでやったのですが、Cas9だと15%ぐらいでノックアウトできるんですけども、Cas3だとどうしてもプラスミドのサイズが大きくなって、オールインワンやセパレート2つぐらいで、Cas9のだいたい半分ぐらいの効率で、iPS細胞でノックアウトできるということが分かってきました。

Cas3のメリットの一つは、Cas3はゲノム領域の欠失が得意なので、Cas9だとエキソスキッピングをやる場合、2つの箇所を2つのガイドで落とします。そうするとイントロンだけ、片側だけしか切れないこともよくあり、両方落とせる効率というのはだいたい頑張っで1%ぐらいですが、Cas3だと1つのcrRNAだけで一方向性に削ってくれるので、Cas9の4倍ぐらいの効率でエキソスキッピングできます。

現在、Cas9でもタンパクが使われていると思います。Cas3のタンパクを生成するの

はなかなか難しかったんですが、Spring-8の竹下先生らのお力をお借りして、Cas3とカスケードのタンパク質をきれいに生成できるようになり、実際CRISPR-Cas3のタンパクでやったところ、実際にCRISPR-Cas3のタンパクを入れると、だいたい40%ぐらいでノックアウトできる(ネガコンはGFPをターゲット)ことが分かってきました。

Cas3とCas9、いろいろ開発進めておりますが、Cas3はclass1、type Iで強いヘリケース活性、ヌクレアーゼ活性を持つことから大きな数百から数千に及ぶような欠失変異を起こすことができます。Cas9はclass2のtype IIでGGをPAMとした小さな変異、Cas9も時々大きな変異を入れることは明らかになっていますが、それぞれの特徴が異なるCRISPR-Cas systemを開発することができたと言えると思います。

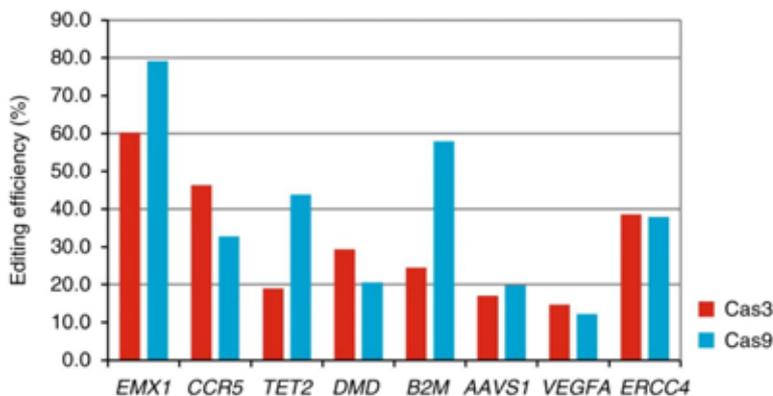
### CRISPR-Cas3の開発

Cas3の知財は大阪大学で出願しております。既に成立してC4U株式会社で優先交渉権を持って、色々な企業さまと連携してやっています。一方Cas9は、いまだにブロードとUCバークレーで知財紛争が続いている状況かと思えます。

CRISPR-Cas3を開発し、特許の登録も済んでおります。より安全に遺伝子治療や、農業や産業利用を進めるために、CRISPR for youを設立して、平井社長の下開発を進めています。我々はC4Uさんと一緒に、CRISPR-Cas3を医療応用していこうと頑張っております。

1つ目は山口大学の玉田先生らと一緒に、次世代のCAR-T細胞療法を開発しようとしています。玉田先生らは、サイトカインとケモカインを発現するようなCAR-T細胞を作り、従来血液がんにも有効なCAR-T細胞を固形がんにも有効な形のPrime CAR-Tというのを開発されて、Noile-Immuneというベンチャーを立ち上げられておられます。

われわれは国産のCRISPR-Cas3を利用することで、従来自家で治療が進んでいるCAR-Tですが、他家でより安価にCAR-Tを作れるように、玉田先生らと一緒に次世代型CAR-T細胞療法を、AMEDの支援をいただきながら進めています。一方でCRISPR-Cas3を遺伝子治療、ゲノム編集治療に使いたいという要望もあり、こちらもAMEDの



### ゲノム編集効率 (amplicon-seq)

Cas3: 10~60%

Cas9: 10~80%

支援をいただきながら、国立成育医療研究センターの福原先生、梅澤先生らと一緒に、ムコリビドーシス、ライソゾーム病の治療を目的に、CRISPR-Cas3を使って造血幹細胞でのex vivo遺伝子治療を開発しようと研究を進めています。

こういったex vivo治療も当然なんですけど、in vivo治療をCRISPR-Cas3で、ウイルスベクター等の開発も進めてるんですが、最新動向の論文を紹介します。CRISPR-Cas3で、ジェニファー・ダウドナらが立ち上げた、インテリア・セラピューティクスがCRISPR-Cas9をリピッドナノパーティクルに入れて、RNAでCas9のメッセンジャーRNAを入れることで、基礎研究からマウス、それからサル、そして最後にはヒトの治療のデータまでバックにしたような壮大な論文を報告されています。このTTR、トランスサイレチン型心アミロイドシスを実際治せたという非常に画期的な論文かと思っております。我々もこのCRISPR-Cas3で何とかこういったことができないかと取り組み始めております。

## CRISPR 診断薬

CRISPR 診断薬が今注目されている技術です。我々はこれをCas3を使ってCONANと名付けました。ずっとプレプリントで溜まっていたんですが、ようやく論文が先週アクセプトされましたので、もうすぐ公開される予定です。実際CRISPR-Cas3を使って、今非常に必要とされる新型コロナの診断薬、今すぐにも届けたいんですけど、現在開発中になります。

このCRISPR-Cas3、診断薬に使う場合、Cas12もCas13もゲノム編集を使ってるわけではありません。例えばウイルスのRNA、DNAを標的としたCRISPR-Cas system、ガイドRNAを設計することで特異的にくっつけることができます。Cas13はRNAにくっつくので、RNAウイルスに付いて分解するのは可能ですが、この診断薬ではDNAを分解するだけでなく、くっつくことでCRISPR-Casが活性化され、近くにある一本鎖のDNAを切る特徴を持ちます。Cas3も同様の特徴を持つことから、これも知財として申請して既に成立しています。この近くにある一本鎖DNAにマーカーを付けて、切らなければ光らない、切ったときだけ光るようにすれば非常に簡単に、ウイルスが存在するときだけCas3が活

性化されてシグナルが出るというシステムを作ることができます。

われわれはこれをCONANと名付けたんですが、例えば新型コロナで、人の唾液からRNAを採ってきて、そのRNAを等温PCRで少し増やし、DNAにしてCRISPR-Cas3で、新型コロナをターゲットにくっつくようにすれば、新型コロナに感染した患者さんのサンプルだけに反応して切断が起きます。起きたときに蛍光で検出するか、試験紙でも検出できるので、感染の有無を簡単に識別できます。トータル40分ぐらいで識別が可能という利点があります。かつその場で特殊な機械が不要です。インキュベーションして試験紙で見れる、非常に簡単な、現場で検出ができるものになります。

PCRと同等の高感度であり、特殊な機械は必要なく、抗原検査のような形で簡便にできますが、抗原検査はどうしてもPCRに感度が劣ります。しかしCRISPR 診査は高感度で、抗原検査よりは若干時間がかかりませんが簡便にできるという新しいウイルス感染診断薬です。米国ではCas12、Cas13が既に開発、利用できるようになって、マンモス・バイオサイエンスやシャーロック・バイオサイエンスが売り出しています。

われわれのCas3の特徴として、SNPも非常に高効率に検出できるので、例えば変異型の人と、通常の従来の新型コロナ、感染してない人を、例えば2つの試験紙で比較して、従来のタイプに感染してたか、変異型に感染してたか、感染してないかと、色々なタイプの変異で識別ができます。シーケンスを読まずにその場で見れるメリットがあります。

こういったことをずっと言い続けてきたのですが、日本の企業と一緒に開発してくれる方が居られたらご連絡下さい。今はタウンズという会社とC4Uさんと一緒に、簡易型のキットを作ろうと頑張ってます。なかなか大量生産が難しく時間が掛かって出来てないのですが、何とか頑張って近々お届けできればと考えています。

## CRISPR-Cas3ゲノム編集メカニズム

よく、Cas3ってどうやってゲノム編集する(切る)のと言われてまして、もうすぐ論文として出せるかと思いますが、Cas9でも顕微鏡で初めて一分子で切断するメカニズムを解かれた、金沢大学の古寺先生らと、実際

Cas3でも編集していただきました。(動画) このようにDNAの、糸のように見えるのがDNAなんですけども、カスケードが付いてCas3が付くことで、呼び寄せられることで、この二本鎖のDNAを、狙った配列、ターゲットに非常に安定して長期にわたってくっつくことも確認できてます。

Cas3とCas9の大きな違いは、Cas3は非常にヘリケース活性強くて、このようにほどこきながら引っ張ります。リールと書きましたけども、ほどこきながら引っ張るということで、大きく領域を欠失するということが見えてきました。

Cas3、これはカスケードなんです。それでカスケードはこのようなCasの複合体とcrRNAできて、まずCas8がPAMを探すと。この中でAAGやATGなどのPAMを見つけると、そこから開き始める。実はこれが重要なんです。ここから開き始めることでcrRNAがくっつけるようになって、ターゲット特異的にくっついていく。ここで違いがあればカスケードは外れていくわけですが、このように非常にきれいにくっついて、フルのRループができるので、ここで構造を変えることで、Cas11が相手側の、ノンターゲットストランドを押し出すことで、エッジができて、ここにCas3が来て、このCas3がこれを切断して、ヌクレアーゼドメインで切断することでDNAが切れます。これだと片側だけしか切れないんですけども、ヘリケース活性で引っ張りながら、浮いてきたループの一本鎖DNAを、実はCas3は先ほどのコラテラル切断というのを使って切ります。これを引っ張りながら切るというのを、上の鎖、下の鎖を繰り返すことで、時間がないので飛ばしますけども、どんどんどんどん切っていくって、引っ張りながら切れちゃってますけど、大きく欠失することができるということになります。

以上のようにCRISPR-Cas3を切るメカニズムというののもだいぶ明らかになってきて、これでいろんな改良ができていくなというふうに考えております。CRISPR-Cas3をより効率的に、より安全に誰にでも使える技術ということで、今C4Uというのを立ち上げてますので、ご興味のある方はぜひ問い合わせください。基礎研究に関しては東大の医科研でいろんな共同研究者の方も一緒にやってますし、LINK-Jさんにも非常にお世話になっておりますが進めております。以上になります。どうもありがとうございました。



# 免疫拒絶の少ない iPS 細胞を CRISPR ゲノム編集で創る

堀田 秋津

京都大学 iPS 細胞研究所 (CIRAF)、臨床応用研究部門講師、主任研究員

## 難病と遺伝子治療

我々の研究グループは現在の医学では治せない難病に対する治療法の開発を目標に掲げて研究を進めております。特に国内では300以上の疾患が指定難病として登録されており、その半数以上が遺伝子の変異が原因で発症することが知られています。国内で90万人を超える患者さんが難病で苦しんでおり、この原因の一つである遺伝子変異を治す方法の開発が非常に大事になるので、我々はこの遺伝子変異を修復可能な新規治療法の開発に注力して研究を進めております。

難病の中でも我々は特に筋ジストロフィーを標的として研究を進めております。今まで治療開発が難しかった疾患ということで、複数のアプローチで研究を進めており、一つは、先ほど真下先生よりご説明がありましたCRISPR - Cas9やあるいはその他のCRISPRゲノム編集技術等を、患者さんの体内に直接導入して、患者さんの体内で遺伝子の変異を修復して治療を目指す方法です。このために、ウイルス様粒子ですとか脂質ナノ粒子といったものを使って、CRISPRゲノム編集を体内に送り届ける技術の開発を行って来ました。

細胞を使った細胞治療、または再生医療

においては、健常人由来の他家細胞を用いる方法があります。我々の場合ですとiPS細胞になりますが、iPS細胞を骨格筋に分化誘導して移植するアプローチも考えられます。ただ、他人由来の細胞をそのまま移植すると免疫拒絶が起こります。これを回避するために、ゲノム編集技術で免疫拒絶を軽減・回避するという技術を我々は開発しております。

また、将来的には患者さんご自身の細胞を使うアプローチも考えられると思いますが、この場合、遺伝子変異を治す事が重要になります。こちらもゲノム編集で遺伝子変異を修復できるので、遺伝子修復細胞は自己細胞を使った細胞治療に使えるのではと期待しております。

## 免疫拒絶軽減HLA編集iPS細胞

免疫拒絶の部分で、人間はHLAと呼ばれる細胞の型としてそれぞれ持っておりまして、アルファベットと数字で種類を表します。これが一致しなければ他人由来の細胞として拒絶が起こります。日本人ではだいたい3,000種類×3,000種類ぐらいのHLA型の膨大な数の組み合わせが知られ、なかなかマッチする人を見つけるのが大変ということが一つ

の課題となっております。

そこで、先ほど真下先生からご紹介がありましたCRISPR - Cas9技術を使って標的遺伝子を切断し、遺伝子を切り詰めることでノックアウトが誘導できるようになって来ました。また場合によっては標的領域に遺伝子をノックインも可能となって来ました。そこで我々はCRISPR - Casゲノム編集を使って、HLAのAとBという遺伝子を選択的にノックアウトするという方法を開発し、免疫拒絶を回避する方法として、2019年に論文報告をしております。

それと前後して、世界中で多くのグループが様々な免疫拒絶回避の方法を報告しています。アプローチとして遺伝子をノックアウトする方法と、遺伝子を挿入して強制発現させ免疫系を抑える方法と、大きく2つのアプローチに分けられますが、我々の方法は遺伝子をノックアウトするだけで免疫拒絶を回避できます。遺伝子を導入したり強制発現する必要がないのが大きな特徴です。

遺伝子を強制発現させますと、どうしても遺伝子組み換えになること、それから外から入れた遺伝子がサイレンシングを受けて働かなくなるリスク、それらを回避できるメリットがあります。

先ほど述べましたHLA - AとBを選択的にノックアウトした細胞を創り、血球細胞に分化しマウスに移植して、免疫拒絶の程度を検証しました。ゲノム編集前は、移植してからヒトのT細胞を注入しますと拒絶を再現し、移植片が速やかに排除されてなくなっていきます。一方ゲノム編集してHLA-Cだけが残り、AとBがノックアウトされる細胞はT細胞を入れても攻撃を受けにくくなり、移植片がより長く生着します。

同様の試験として、NK細胞を注入するという実験を行いました。HLAがない細胞はNK細胞に攻撃されることが知られていますが、我々のCを残した細胞は、ヒトのNK細胞をマウスに注入しても拒絶を受けることな

## 難病治療を目指した3つの戦略



く、移植片がより長く生着します。われわれのゲノム編集iPS細胞はT細胞とNK細胞の両方の攻撃を回避できるのです。

### iPS細胞ストック

我々iPS細胞研究所では、今まで第一世代のiPS細胞ストックとして、ゲノム編集を行わずにHLAの特殊な型を持った方、具体的にはホモ接合体の方からiPS細胞を4種類、

作成しておりました。これを使えばおよそ40%ぐらいの国内の患者さんに適応できると試算していますが、これを9割以上にするためには、140種類以上のiPS株を作成する必要がありますが、非常に道のりが長いことが課題でした。今回このHLA-A, -Bゲノム編集株を用いると、わずか7種類を用意するだけで日本人の95%以上をカバーでき、非常に有望な方法だと考えております。

こちらは現在、iPS細胞研究財団と協力しながら、臨床用の株の製造を進めているところでございます。その途中で作成した基礎研究用の編集株については、既にiPS細胞研究財団より配布しております。営利機関の方でも1バイアル5万円という非常に安いお値段で提供していますので、興味のある方はぜひiPS細胞研究財団のホームページでご確認いただければと思います。



## Suicide gene therapy using genome-edited iPS cells against malignant glioma

### 戸田 正博

慶應義塾大学医学部、脳神経外科教授

### 悪性脳腫瘍に対する遺伝子細胞治療

本日は、我々が取り組んでいる「ゲノム編集iPS細胞を用いた遺伝子細胞治療」についてお話しいたします。我々の標的としている疾患はgliomaです。がんの中で恐らく最も治療成績の悪い疾患の一つです。原因として、脳腫瘍幹細胞が周囲の正常脳へ浸潤するため、治療が極めて困難になります。正常脳組織と浸潤腫瘍とは、どんなに精細な顕微鏡で見ても区別がつかず、外科的治療では治せません。したがって、新たな治療法の開発が求められています。

治療困難なgliomaに対して、かなり早期に遺伝子治療が臨床応用されました。最初にgliomaに施行された遺伝子治療は、ヘルペルウイルスのサイミジンカイネース遺伝子(HSV-tk)と、抗ウイルス剤ガンシクロビル(GCV)を組み合わせた自殺遺伝子治療です。2000年に報告された第三相臨床試験の結果を見てみると、小さい腫瘍に対しては効果があり、安全性も確認されましたが、一方、浸潤腫瘍に遺伝子を届けることができないことが問題でした。

### gliomaに対する神経幹細胞の遊走性・指向性

そこで、我々はgliomaの浸潤性に着目し、細胞の動きを可視化して、切片培養上で定量的に評価するシステムを作り、様々な治療法を検証してきました。その過程で、神経幹細胞のgliomaに対する遊走性・指向性に興味を持ちました。実際の切片培養のビデオをお見せしますが、赤色に光る神経幹細胞が、緑色のgliomaに向かって動いていくことがわかつています。神経幹細胞は、gliomaがない状況ではあまり動かず、gliomaを移植した脳に投与すると、gliomaに向かって動く(指向性)ということが分かりました。

さらに、この神経幹細胞のgliomaに対する遊走性・指向性について、他の幹細胞と比較しました。具体的には、iPS由来の神経幹細胞、胎児由来の神経幹細胞、脂肪由来の間葉系幹細胞2株、および骨髄由来の間葉系幹細胞2株を用いて、切片培養上で、それぞれgliomaに対する遊走性・指向性を解析しました。その結果、細胞の動く速さはほぼ同等でしたが、動く距離はiPS由来神経幹細胞が突出していました。そして、最も重要なこととして、神経幹細胞(iPS由来および胎児由来)は、gliomaに向かう指向性

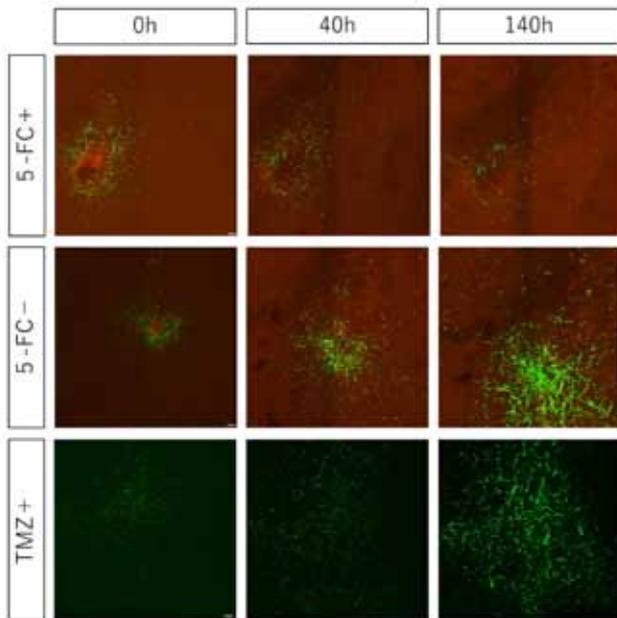
を有していましたが、一方、間葉系幹細胞の動きはランダムで、指向性を有していませんことがわかりました。この解析結果は、gliomaに遺伝子を届ける「運び屋」としてiPS由来神経幹細胞を用いる重要な科学的根拠になりました。

### 治療遺伝子の「運び屋」としての神経幹細胞

つぎにiPS由来神経幹細胞に導入する遺伝子ですが、すでに臨床応用されているHSV-tk遺伝子を採用しました。HSV-tkは、抗ウイルス剤のGCVをリン酸化して抗腫瘍物質に変えることができるため、プロドラッグとしてGCVを投与すると、HSV-tk発現細胞自身が死ぬとともに抗腫瘍物質を拡散し、周囲の腫瘍を細胞死へ誘導する(Bystander effect) 有望な方法です。

実際に先ほどの切片培養システムで、治療効果を確認しました。HSV-tk発現神経幹細胞が腫瘍に遊走後、プロドラッグのGCVを投与するとBystander effectによりglioma細胞が死滅します。さらにin vivoのgliomaマウスモデルにおいて、本法の有効性を確認しました。そこで、いよいよこれから臨床応用へ向かうところですが、患者さんへ細胞を安定供給するためには、iPSに治療遺伝

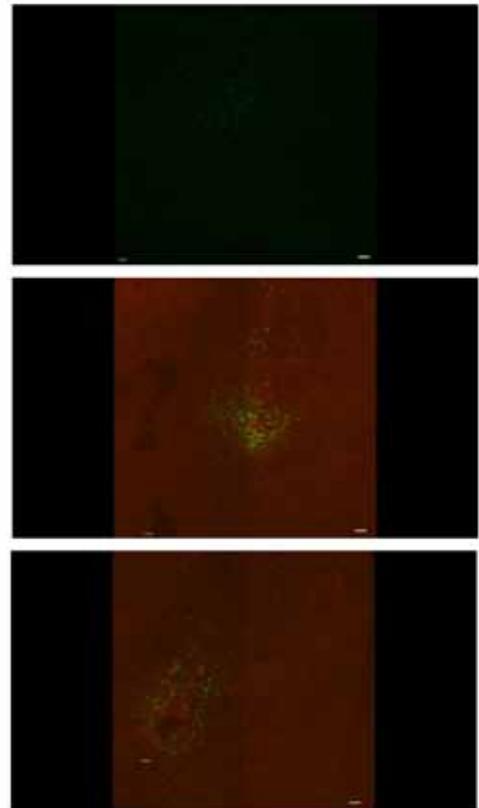
## Bystander effect vs hG008



TMZ

5 FC -

5 FC +



子を導入し、マスターセルバンクを作製することが望ましいと考えました。

ところがiPS細胞に遺伝子操作を加えるのはなかなか難しく、導入した遺伝子の発現が減少したり、細胞の状態が不安定になってしまいました。様々な原因を調べた結果、HSV-tkがiPS細胞のDNA合成を阻害することが判明しました。大変残念ながらiPS細胞にHSV-tk遺伝子を導入したマスターセルバンクの樹立は断念せざるを得ませんでした。そこで、いろいろ検討した結果、最終的に辿り着いたのが、他の自殺遺伝子であるシトシンデアミナーゼ (CD) 遺伝子です。CD遺伝子は、プロドラッグである抗真菌剤5-FCを抗腫瘍剤5-FUに変換する酵素遺伝子で、実際にgliomaに対して組換えウイルスを用いた臨床試験が進んでいました。さらに我々は、抗腫瘍効果を高めるため、酵素反応を100倍進めるUPRT遺伝子を組み合わせ、CD-UPRT融合遺伝子を用いることにしました。

iPS細胞への遺伝子導入に関して、当初はレンチウイルスベクターを用いていましたが、導入部位がランダムであるため、遺伝子発現や細胞の状態が不安定になってしまったと考えました。これはiPS細胞を用いた遺伝子細胞療法を開発する際のポイントになると思います。そこで、ゲノム編集技術(CRISPR-Cas9)

に着目して、様々な遺伝子導入部位を検討しました。その結果、幸い、導入遺伝子が安定して発現し、かつ細胞のViabilityにほとんど影響がない部位を同定することができました。

### 細胞死誘導遺伝子を導入したiPS細胞と治療効果

最終的にCD遺伝子導入iPS細胞を作製し、神経幹細胞へ誘導後、最も治療困難な脳腫瘍幹細胞に対する治療効果 (Bystander effect) を検証しました。切片培養システムで解析しましたが、コントロールとして、gliomaの標準治療で使用している抗腫瘍剤のテモゾロミド (TMZ) を用いて、自殺遺伝子を作動させた場合、作動させない場合 (プロドラッグ5-FCを投与しない場合) を比較しました。テモゾロミドは脳腫瘍幹細胞に対して増殖抑制効果がありますが、細胞死を誘導できず、最終的には増殖してしまいました。これは、テモゾロミドの臨床での効果と相関していると思います。つぎに自殺遺伝子を作動させない場合 (プロドラッグ5-FCを投与しない場合) です。この場合、細胞が死滅しませんので、緑色の脳腫瘍幹細胞は増殖し、赤色の神経幹細胞は、腫瘍に向かって活発に動いていきます。つぎに、自殺遺伝子を作

動させた場合です。プロドラッグ5-FCを投与すると、赤色の神経幹細胞が死滅していくと同時に、周辺の緑の腫瘍細胞も死滅していきます。脳腫瘍幹細胞を細胞死へ誘導したため、腫瘍が再増殖しないことも確認しました。さらに、最も難治性のin vivo脳腫瘍幹細胞マウスモデルでの治療効果を検証し、60%で治癒が得られました。

以上の結果から、自殺遺伝子CD-UPRTを導入した神経幹細胞の安定供給とその有効性を証明することができました。我々は、本法の臨床応用と実用化へ向けて、今まさに第一歩を踏み出したところです。

今後の計画として、臨床用マスターセルバンクを作製します。ゲノム編集法に関しては、国産技術を使って、iPS細胞にCD-UPRT遺伝子を組み込む予定で、2026年のFirst-in-humanの医師主導治験を目指しております。さらに、皆さんお気付きのように、このiPS細胞は安全性の高いプラットフォーム細胞として、再生医療への応用も期待されます。多くの共同研究者の先生方のご協力でごここまで来ることができましたが、これからが勝負ですので、今後も一層努力していきたいと思えます。どうぞよろしくお願いたします。



羽藤 晋

株式会社セルージュン 代表取締役社長

角膜移植の増大するニーズに応える

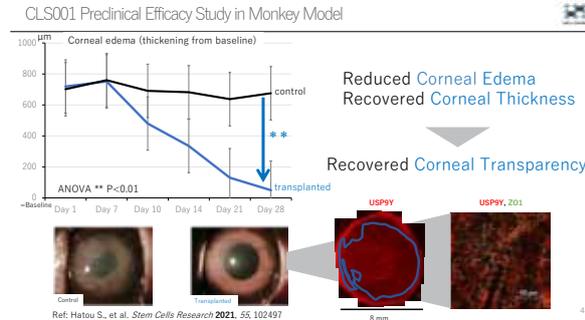
株式会社セルージュンの代表取締役の羽藤です。本日は一番初めてのパイプラインであるiPS細胞を用いた角膜内皮再生医療というCLS001プロジェクトについて説明します。私のバックグラウンドは眼科医でして、iPS細胞の角膜再生医療のシーズを基に、2015年にセルージュンという会社を立ち上げました。ターゲットは角膜移植の代替治療なのですが、角膜移植はアンメットメディカルニーズが高く、報告によると、全世界に1,300万人の角膜移植の待機患者が蓄積しています。一方、全世界で角膜移植が行われている件数は年間たった18万件しかなく、ここに大きな需給ギャップが生じています。

角膜移植治療対象として最も知られている疾患が水疱性角膜症という希少疾患です。臨床現場では非常に有名な疾患で、角膜移植の適応疾患の50%以上が水疱性角膜症、すなわち角膜の内皮細胞の機能不全で真白白に濁って視力障害をおこす病気です。現在の治療は全層角膜移植といった手術や、角膜内皮移植という手術が行われていますが、技術的に非常に難しく、合併症もいろいろある治療法です。

iPS細胞を使った新しい細胞移植技術

そこで我々は、他家iPS細胞から角膜内皮代替細胞を大量に分化誘導する細胞生産の技術と、この細胞を細胞懸濁液にして、注射で移植するという細胞移植の技術を開発しています。この角膜内皮代替細胞製品を我々はCLS001と呼んでいます。この

Corneal Endothelial Regenerative Medicine with iPS-derived Endothelial Cells



カニクイザル水疱性角膜症モデルを用いて、CLS001細胞移植の非臨床PoCを得た。

CLS001移植法は、既存の角膜移植に比べて非常に低侵襲で簡単な手術になります。こちらはカニクイザルを用いた非臨床PoCデータです。左上に示しているのが水疱性角膜症の角膜浮腫を定量化したもので、非移植群のサルでは浮腫が続いていますが、CLS001を注入することで浮腫が改善して正常化します。それと同時に角膜の透明性も回復します。すなわちCLS001移植によって浮腫が軽減し、厚みが減り、角膜の透明性が回復します。角膜を切り出し、移植した細胞がきちんと角膜表面に生着していることを確認しています。

全世界の医療機関に届く細胞生産

我々はCLS001を他家iPS細胞から直接的に分化誘導するという独自の誘導法を開発しました。これにより1カ月ほどで、1バッチ1,000人以上の細胞生産が可能で、しかもこの製品は凍結保存ができます。この製品なら、全世界の医療機関にいつでも届けられる。これがCLS001の競合優位性になります。

水疱性角膜症は全世界で年間大体100万人の潜在患者さんがいると推計しており、しかも患者数は増加傾向にあります。新興国の医療水準の向上と眼科手術数増加に伴う合併症としての間接的増加と、全世界の高齢化の進行による患者さんの直接的増加がその要因です。我々は全世界の患者さんにこの製品を用いた治療を提供したいと考えています。

競合状況の観点では、我々は多能性幹細胞を用いた細胞治療のトップランナーです。前世代の技術として、ドナー角膜から内

皮細胞を採取して、増やして移植するという培養角膜内皮移植法が医師主導治験など行われていますが、細胞の供給量や毎回ドナーが異なるなど安定供給に懸念があります。CLS001は同一クローンのiPS細胞から繰り返し大量生産できますので、品質管理がしやすく、製品を安定供給できることがメリットです。

始まる臨床研究

我々は今年(2022年)、慶應義塾大学病院でFirst-in-humanの臨床研究を開始する予定です。その後2023年に日本で企業治験に入る予定です。海外開発も同時に準備を進め、2025年以降に海外の企業治験を開始する予定です。この製品が実用化した暁にはまずは日本に、その後2030年ごろに海外に上市したいと考えています。

この製品を用いれば、技術的には角膜移植の専門家でなくとも一般の各眼科医が、通常の医療機関やクリニックでも水疱性角膜症の患者さんを治療することができます。しかもCLS001の大量生産性と凍結保存によって、いつでも水疱性角膜症の治療を提供できます。患者さんと眼科医の両面のカスタマーペインを除き、角膜移植の限界を超える技術で世界の視界を良好にすることを我々はめざしています。

セルージュンは本プロジェクトを私が代表取締役CEOとして主導し、COOに元アステラスの林田、CDOに元協和キリンの今井、CAOに元MBLの林という専門性と多様性に富んだ経営チームで推進しています。

# 薬機法下で遺伝子治療を届けるための課題 ～特に施設認証、規格外品、カルタヘナを中心に～

**座長** 森下 竜一 日本遺伝子細胞治療学会 理事長／大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学寄付講座 教授

**指定発言** 小澤 敬也 自治医科大学 名誉教授・客員教授

**パネリスト** 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター・  
遺伝子細胞治療推進センター センター長

江副 幸子 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻  
空間感染制御学共同研究講座 特任教授

櫻井 陽 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト (バイオ品質)

弦巻 好恵 ノバルティス ファーマ株式会社 オンコロジー事業本部細胞遺伝子治療事業部  
C&G シニアエクスターナルリレーションマネージャー

田島 玄太郎 ファイザー R&D 合同会社 薬事統括部 開発薬事第三グループ  
レギュラトリーリード (担当マネージャー)



森下:「薬機法下で遺伝子治療を届けるための課題」、特に施設認証、規格外品、カルタヘナを中心にということで第2部を始めたいと思います。まず第2部は指定発言を自治医科大学の小澤先生にいただきまして、その後パネリスト5名の方に入ってくださいということになっております。最初に自治医科大学の小澤先生からイントロダクションとして、「遺伝子治療商業化の現状と課題」をよろしくお願ひします。



## 遺伝子治療商業化の現状と課題

小澤: 森下先生、ご紹介どうもありがとうございます。私はイントロダクションとして、「遺伝子治療商業化の現状と課題」について

お話をしたいと思います。

まずは、よく出てくるグラフですが、実際に世界で遺伝子治療の臨床試験がどのくらい動いているのかを年次別に示したものです。2018年までしか載ってませんが、ものすごい勢いで増えてきて、商業化の時代に入っています。次は昨年2021年までのデータですが、対象疾患別の遺伝子治療臨床試験の数で、元々の遺伝子治療の発想は単一遺伝子病がターゲットかと思えますけれど、遺伝子治療が可能な遺伝性疾患は少ないこと、患者数も多くないこと、それに対し、がんの場合は世の中からの期待が大きいということもあり対象疾患の過半数はがんです。

国別の臨床試験の数ですけれども、やはり米国がトップで過半数です。それから中国もすごい勢いでして、CAR-Tなどに限定すると、米国をしのぐものすごい勢いでやっています。日本はそれに比べると大分少なく1.5%です。

この後ざっと具体的な臨床試験のリストを紹介しますが、これは国立医薬品食品衛生研究所の遺伝子医薬部のホームページから拝借したもので、内田恵理子先生のグループだと思います。見ると山ほど表が出てきます。スライド11枚ぐらいになってしまいますのでざっとお見せして、興味のある方は実際に国立医薬品食品衛生研究所のホームページをご覧ください。

既に承認されたin vivoの遺伝子治療製品として、日本でも2、3出ております。それからex vivoの遺伝子治療製品も日本で2、3あり、だいぶ増えてきております。現在、日本で臨床開発中の、in vivoの遺伝子治療で第III相のもの、第III相以外のin vivoの遺伝子治療製品も結構な数出てきています。第III相

以外では、日本の大学の名前もちらほら出てきております。ex vivo遺伝子治療製品ではCAR-T等が多いです。

世界の状況は、承認を申請中、あるいは第III相に入っていて承認が近いものは、in vivoの遺伝子治療製品があります。この中ではAAVベクター関係が多いです。ex vivoの遺伝子治療製品、これはレンチウイルスベクター関係が多いです。

ゲノム編集治療については本格的に遺伝子治療に応用されてきています。ex vivoゲノム編集治療ではCAR-TとTCR-Tが多い状況です。CAR-T、TCR-T以外のex vivoゲノム編集製品も色々出てきております。in vivoゲノム編集製品—in vivoでのゲノム編集治療は簡単ではないと思ってましたが、臨床開発が急増しています。

駆け足で見てきましたが、これが遺伝子治療の臨床開発の現状で、ここから今日のテーマである、わが国の遺伝子治療の課題になります。今回は施設認証、規格外品、カルタヘナがテーマです。かなりスペシフィックなテーマですので、関心のある方々が今日は参加されていると思います。

カルタヘナがこれまで議論されて、最初にディスカッションし易いということで、まずカルタヘナ、それから施設認証、規格外品についてお話しし、その他の課題については1枚のスライドでごく簡単に紹介します。

まずカルタヘナですが、皆さんは第一種使用とか第二種使用をもちろんご存じかと思ひます。後で田島さんから少しご説明がありますが、第一種使用は封じ込めを行わない場合です。遺伝子治療は人が対象で、人を封じ込めることはできませんから、カルタヘナの第一種使用となります。課題としては、

## 「カルタヘナ」について

### 第一種使用規程

- 審査に時間がかかる
- 非臨床の分布/排出データで審査できないか？
- AAVベクター：カルタヘナ法の審査が必要か？
- Minimum requirementsについてコンセンサス

### 第二種使用規程

- 第一種使用に比して議論は進んでいない

手続き上審査に時間がかかる問題、それから体内分布とかウイルスベクターの排出というデータに関して、非臨床のものだけで審査を始められないかという点（これについては、臨床のデータは治験のときに揃えれば良いということになってきています）、その他、安全性の高いAAVベクターの場合はカルタヘナ審査を省略できないかという要望が企業サイドからは出ているようです。内容的にはほぼ決まった形のもの揃えることになっていますが、多少個々違いが出て来るようなので、Minimum requirementsを整備できないかという話もあります。

第二種使用は封じ込めを行うものですが、例えばウイルスベクターの製造などが該当します。第二種使用についてはこれまであまり議論がされてきておりません。今日は企業サイドからどんなことが問題かというお話があるようです。

それから施設認証の問題ですが、日本でこういう再生医療等製品を扱う場合、原材料を患者さんから各病院、施設で採取し、それを企業に送るわけですが、病院で行う行為に関して、日本では規制や認定制度が作られていません。製造業者ごとに多少違う基準を使っていて、個別対応の状況です。そうすると、海外から製品を日本に持ってくる場合、企業毎に各病院の体制を検討していると、どうしても治験が遅れてしまいます。あるいは日本で開発された製品を海外に持って行く場合に、日本の病院で取ったデータが通用するか否かの懸念、それで海外展開が遅れるリスクがあるのではという議論があります。やはり日本でも病院の体制について

国際標準の認定制度を導入する必要があるというのが施設認証の問題です。

規格外品については、自家細胞製剤の場合、個別の患者さんで製造するので、どうしても規格を満たさないものが出てきます。それを規格外品、OOS、Out of Specificationと呼びます。これは患者さんや担当医にとって価値ある自家細胞製剤です。規格を満たさないからその使用を諦めるというのは、もったいない話です。細胞数が規格に届かなくても効果が期待できるケースも多いので、何とかしたいという話になります。それに対して海外では、Compassionate Use、いわゆる人道的使用という形で使われています。日本の場合、OOS品は未承認品として扱われ、一人の患者さんでも治験としてやらなくてはなりません。先進医療・患者申出療養などもあります。一人の患者さんのために様々な手続きを全部踏むのはとても大変なので、日本でもCompassionate Useで使用できるようにして欲しいという要望があります。

その他、遺伝子治療でいつも話題になる問題がありますが、一枚のスライドに項目を挙げておきます。

今日は真下先生のゲノム編集のお話がありました。オフターゲット変異などの問題、これはレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターの場合にあちこちにインテグレーションによる挿入変異が起こると似たような問題があります。それからCRISPR-Cas9は高額な問題があり、真下先生のようなCas3の開発など、色々なものを日本で開発する必要があると思います。

iPS細胞は様々な再生医療に使われます

が、免疫細胞療法への応用は非常に具合が良いと思います。ワンロットで多くの患者さんの治療に使うためにT細胞を大量に増やすのは大変ですし、NKやNKTもそのまま増やすのは難しい。ですからiPS細胞に変換し、その段階で大いに増やして、そこから必要な量のT細胞やNK細胞、NKT細胞を製造するようにすれば良いと思います。この方法であれば、アロ（同種）T細胞を使ったユニバーサルT細胞療法（CAR-TやTCR-T療法）も現実的な話になります。iPS細胞技術の応用として非常に優れていると思います。

それから、高額医療の問題など色々な問題は、別の機会に議論されるでしょう。今日は施設認証、規格外品、カルタヘナという問題について、パネリストの先生方にディスカッションしていただきます。最初はカルタヘナからということです。以上です。ご清聴ありがとうございました。

森下：小澤先生ありがとうございました。今の遺伝子治療の現状をまとめて下さるとともに、この分野でも日本は残念ながら遅れがみですが、ぜひ今日の議論で問題点をクリアにして、活動していくべく、このパネルディスカッションを進めていきます。

### カルタヘナの概要

パネルディスカッションではパート1をカルタヘナ、パート2を施設認証、規格外品と分けてお話をさせていただきます。まず、カルタヘナのパネル、田島先生から概要を説明頂いて、それから産業界の課題をお願いします。田島先生、よろしくをお願いします。



田島：森下先生、関係者の皆様、本日はこのような貴重な機会をいただき、誠にありがとうございます。私はファイザーの田島と申します。本日は「企業から見たカルタヘナ対応の現状と課題」ということでお話しさせていただきます。

まず初めに簡単に私の自己紹介をさせて

ください。私はずっと製薬会社で主に開発部門におりました。臨床試験を主に担当し、2010年ワイス社とファイザー社の合併後はプロジェクトマネージャーに、2015年から薬事の担当者として複数のアデノ随伴ウイルス(AAV)の開発に従事しております。業界活動としては、本日も招待いただきました再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)、それから製薬協、PhRMA、EFPIA、バイオテック協議会、これら製薬関連5団体で構成されるカルタヘナ法の運用改善に関する活動に2017年より参加し、一昨年からはファシリテーターを務めております。今日はこのような略歴と背景をもってお話しさせていただきます。

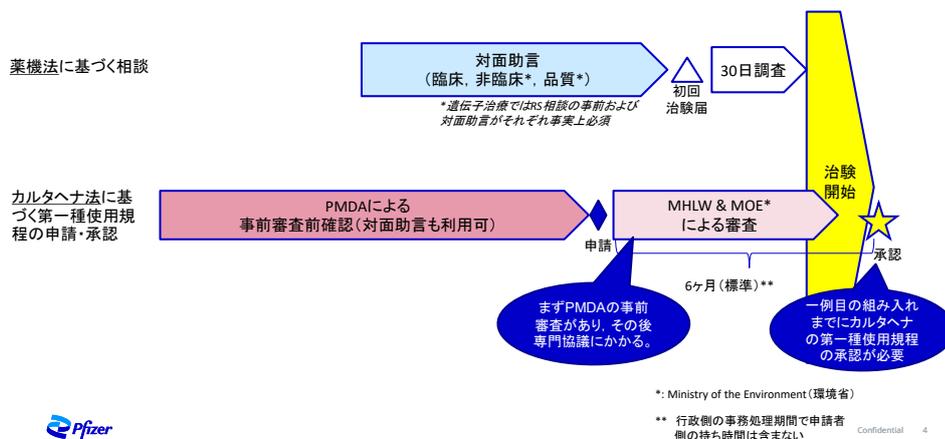
本日のトピックとして、1. in vivoの遺伝子治療の臨床試験を開始するまでに企業が経るプロセスの概略、2. カルタヘナ法が制定された背景、3. カルタヘナ法の概要とポイント、4. これまでの厚生労働省(MHLW)および医薬品機器総合機構(PMDA)によるプロセス改善について、5. カルタヘナに関する産業界の視点での現状と課題の5つを用意しました。2、3、4については、本日も登壇の成育医療センターの小野寺先生、それからPMDAの櫻井さまから、わたしから説明するよというご依頼を受けました。私は本日企業の立場ですので、すいませんが2、3、4はサマリーで流し、5番に力点を置いてお話ししますがその点はどうぞご了承ください。

まず本邦でin vivoの遺伝子治療を実施する際に、製薬メーカーがどのようなプロセスを経るかを模式的に表したのがこのスライドです。上が薬機法、下がカルタヘナ法です。まず臨床試験を開始するには、遺伝子治療を含む再生医療等製品に関する対面助言を幾つか実施する必要があります。非臨床と品質に関してはレギュラトリーサイエンス相談というものがあり、それぞれ事前面談および対面助言が事実上必須になっています。

臨床の相談に関しては、国内企業も再生医療等製品については経験が非常に浅いので、相談を実施せずに初回治験届を出す勇氣のある会社は少ないかと思えます。そのため薬機法に基づく相談を治験届の前に最低でも2つ、多ければ3つ以上実施する必要があります。

一方カルタヘナですが、遺伝子組み換え生物を用いた製品を利用する場合、カルタ

## 遺伝子治療 (in vivo) の治験開始までのプロセスの概略



ヘナ法に基づく、第一種使用規程の承認申請が必要です。申請書類をPMDAに提出し、事前の審査を受けるのが事前審査前確認というプロセスで、この間に対面助言の利用も可能です。そして申請をした後に再度PMDAの事前審査があり、その後MHLWと環境省による審査(約6カ月の標準期間)を経て承認となります。今は最初の治験の1例目を組み入れるまでに承認が必要となっております。

お伝えたいのは、再生医療等製品の治験を開始する際に、企業に非常に負荷が掛かっていることです。一方、当然ですがPMDAの再生医療等製品審査部の方々にも非常に負荷が掛かっています。今はそのような経緯を経て治験を実施する必要があるという現状をまずはお伝えしました。

カルタヘナ法が制定された背景について簡単にお話しします。「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」がカルタヘナ法の正式名称で、非常に長い法律名です。カルタヘナ法の目的の第一条には、「この法律は国際的に協力して生物の多様性の確保を図る」とあります。さらに「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書の法的確かつ円滑な実施を確保し」と続き、最後には「将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的とする」とあります。つまりこういった国際条約があり、これを簡単にまとめると、一番の大枠としてリオ宣言という国際宣言があります。この宣言に基づいて出来たのが「生物の多様性に関する条約」、そして、またこの条約に基づいて出来たのが「カルタヘナ議定書」です。

これらは全て国際的なものですが、この中の議定書を順守するために作られたのが国内のカルタヘナ法という位置付けです。

医薬品の開発のための薬機法や臨床研究法とは異なり、カルタヘナ法は国際協力に基づき作成された国内法です。歴史上の流れを簡単に振り返ります。まず、リオ宣言の原則が採択されたのが今から約30年前の1992年。その翌年には日本が生物の多様性に関する条約を締結しましたが、各国の思惑もあって非常に時間が掛かり、日本がカルタヘナ議定書を締結したのは2003年です。そして日本でカルタヘナ法が施行されたのは2004年です。カルタヘナ法はおよそ20年前にできており、決して新しいものではないことは覚えておいて頂きたいと思えます。

カルタヘナは日本の国内法です。その条文中に、医薬品ですとか再生医療等製品といった文言は一切ございません。その規定もございません。どこから来てるのかというと、医薬品に関する規制要件は全てMHLW等の通知等により定められております。

カルタヘナ法は第一種使用規程と、第二種使用規程に大きく分けることができます。臨床試験での使用は第一種使用規程、拡散防止措置を執らずに使用することが可能です。製造に関しては第二種使用等に該当し、こちらは拡散防止措置を執る必要があります。注意点として、第一種使用等では拡散を最小限に留めるために第一種使用規程承認申請に、遺伝子組み換え生物をどうやって取り扱うのかを記載し、その内容についてPMDAの審査を経た後に、MHLWおよび環境省の承認を得る必要があります。

第一種使用規程に関して条文にどんなことが書いてあるかですが、至ってシンプルです。

第一種使用等をしようとする者は、自分で使い方を決めて主務大臣の承認を受けなければならない。これだけです。医薬品では、第一症例目の患者を治験に組み入れる前に、MHLWと環境省の承認を受けるというプロセスになります。

第二種使用規程の条文はどうでしょうか。こちらも至ってシンプルです。第十二条には、**拡散防止措置が決まっていれば、その防止措置を執らなければならない。**第十三条には、**措置が決まっていなければ、それを作って主務大臣の確認を受け、その措置を執らなければならない。**これだけです。医薬品の例では、製造する前に確認申請書を提出して、MHLWの確認を受けるというプロセスが必要になります。

これまでにMHLWおよびPMDAによるプロセス改善が数々なされています。

私の知る限り、最初の運用改善の動きがあったのが2013年です。技術部会で、最終製品に残るウイルスの残存性に関する考え方の取りまとめが報告されました。それから2015年2月、約1年以上経ってから、治験相談にカルタヘナを含むことを明確化。2016年3月、部会による審議をPMDAの専門協議に移管しています。2018年には規制改革の実施計画で、カルタヘナに係る日数を計測し、その結果を踏まえてさらなる運用の必要を検討することが閣議決定されています。

大きく動き始めたのが2019年ころからです。カルタヘナ法関連の相談枠がPMDAにより新設されました。2020年11月には第一種使用規程のモックアップ(記載例)、それから生物多様性影響評価書の解説書がPMDAのホームページに掲載されています。さらに同年にウイルス残存に関する考え方が再整備され、通知として出ています。

環境省の管轄になりますが、過去に承認されたカルタヘナに関する資料がJ-BCHというホームページに掲載されています。他の承認事例を参考にすることができ、これは非常に大きな動きでした。それからもう一つ大きな点として、AAVの生物多様性影響評価書のモックアップがPMDAのホームページに掲載されました。

承認事項の変更をなるべく早くできるよう、薬機法の一変申請に倣うような制度の改革もありました。第一種使用規程の承認

## 日欧の現状と課題

### 日欧の現状と課題

- ✓ **日欧**はカルタヘナ議定書に批准している(米国はしていない)。
- ✓ **日欧**は臨床試験の開発前の環境影響評価が必須であり、国際共同試験に参加する際に米国に比して遅れが生じる可能性がある。
- ✓ **日本**発のシードの場合、カルタヘナの第二種と第一種のプロセスを経る必要があり、欧米に比して国際競争力で劣る可能性がある。例えば米国など、規制がより柔軟あるいは規制がない国で先に開発を進めることになるか。
- ✓ **欧州**では遺伝子治療の臨床試験の実施数が他の地域より少なく<sup>1)</sup>、将来遺伝子治療ラグが生じる懸念がある。日本でも欧州と同じ状況にならないか。
- ✓ **欧州**ではCOVID-19のワクチンの開発を加速することを目的とし、欧州委員会(EC)が遺伝子組み換え生物を含有するワクチンの環境影響評価を免除した<sup>2)</sup>。

### 中・長期的視点での改善案

- ✓ **日欧ともに**、科学技術の進歩した今日において、遺伝子治療にカルタヘナの規制を当てはめる必要性について、サイエンスに基づいた議論を行うことには意義がある。
- ✓ **日欧ともに**、環境影響評価は医薬品の規制(e.g. 日本では薬機法)下で実施できないか。



時期を、治験届を出す前から、治験を開始するまでで良いとする後ろ倒しもありました。AAVの生物多様性影響評価書のモックアップは、業界のコメントを反映させた改訂版も出ています。

文科省による確認を受けている場合の、MHLWによる確認が必要な条件を明確にする等、第二種の内容も含む事務手続き等についてのQ&Aも出ています。昨年の12月にはレンチウイルス等遺伝子導入細胞の第一種使用規程のモックアップが掲載されています。

私が一番お伝えしたいことは、ここからのカルタヘナに関する産業界の視点の現状と課題です。第一種使用規程は使用前までに承認が必要です。PMDAの審査～承認までに非常に時間が掛かり、国内開発の障壁になっている可能性がかねてより指摘されてきました。2019年ごろより、多くの制度改革が進み、現在もMHLWが積極的に改善策を打ち出しています。この点については非常に感謝しております。ただ、私の視点からは国際競争力を高めるためには、更なる改善が必要だと思えます。

例えば、非臨床の分布、排出データのみで審査をし、ヒトの排出データについては情報を求めない。それからAAVのような増殖性、病原性を欠失するベクターに対して、カルタヘナ法の審査・承認が必要か、という点は議論をしていきたいと考えています。

遺伝子組み換え生物を使用した治験の数が増えてきていますが、第一種使用規程に基づく対応のレベルに関し、企業が求めるもの、医療機関から求められるものに、相違があることがあり、アカデミアおよび行政も含めたMinimum requirementsについてのコンセン

サスの必要性が指摘されております。こちらは小野寺先生が既に調査を実施していただき、その議論が緒についたところです。

第二種使用規程のポイントとして、使用場所ごとにMHLWの確認が必要であることと、遺伝子組み換え生物を構成する宿主、供与核酸ベクターの全てがGILSPリストというものに掲載されると、確認大臣が不要となることがあります。

現状の課題として、こちらもPMDAの審査に一定の期間が必要とされています。それから第一種に比して、改善に関する議論はまだ進んでおりません。例えば、経産省で既に導入されている包括確認制度、これは一定の条件を満たす企業、つまり十分な経験を持つ企業が、供与核酸が一定の範囲の性質を満たす場合は、まとめて第二種の事後申請ができるという制度を導入できないか。また、その対象をGILSPの一つ下のレベルのカテゴリー1まで拡大できないかといった議論はしていきたいと思えます。

そのGILSPリストは、企業にとって現状ほとんどメリットが無いことから活用が十分にされておりません。また遺伝子治療によく用いられるベクターについてはGILSPではなく、カテゴリー1の区分に該当しています。そのためカテゴリー1のリストを作成することによって、GILSPのリストも含め、活用方法についてもう少し議論が展開できるのではないかと思います。

最後に、欧州がカルタヘナ議定書に批准していることから、日本と欧州は似ているよね、似ていないよねとか、欧州はどうなんだといった声をよく聞きますので触れておきます。まず事実として、日欧はカルタヘナ議定

1) Beattie, S. (2021). Hum Gene Ther 32, 997-1003.

2) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=EN>

書に批准しています。ちなみに米国はしておりません。カルタヘナ議定書に批准することから、日欧は臨床試験の開始前の環境影響評価は必須です。そのため国際共同試験に参加する際に遅れが生じる可能性が指摘されています。

日本発のシードの場合、カルタヘナの第二種と第一種の両方のプロセスを経る必要があります。欧米に比して国際競争力で劣る可能性があります。例えば米国などの規制がより柔軟、あるいは規制がない中国等で先に開発を進めることにならないかという懸念があります。事実として欧州では遺伝子治療の臨床試験の実施数が他の地域より少ないことが分かっており、将来ドラッグラグならぬ遺伝子治療ラグというものが生じる懸念が指摘されています。日本も欧州と同じ状況にならないかという心配を個人的にしております。

欧州ではCOVID-19のワクチンの開発を加速することを目的として、欧州委員会(EC)が遺伝子組み換え生物を含有するワクチンの環境影響評価を免除しました。私が言いたいのは、日本で免除しなかったからPMDAが悪い、MHLWが悪いという事ではなく、環境影響評価に時間が掛かっていることを、規制当局自らが認めて免除したことが大きなポイントだという事です。これで欧州の医薬品メーカーは活気づきまして、本当に大事な疾患はCOVID-19による感染症だけか、遺伝病はどうなんだ、重篤なものが多いんじゃないかという声が上がりはじめています。

最後に中・長期的視点での改善案です。日欧ともに科学技術の進歩した今日において、本当に遺伝子治療にカルタヘナの規制を当てはめる必要があるのか、サイエンスに基づいた議論を行うことには意義があると考えます。また日欧ともに、環境影響評価は医薬品の規制、例えば日本では薬機法下で実施できないかと考えています。先ほどのAAVを除くという提案は、規制を骨抜きにして何もしないことにするのかと言われる方もありますが、そうではなく、品質や非臨床に関しては今でも薬機法で十分に審査されています。残る部分としては主に排出のデータの確認があると思いますが、そちらはプロトコルの相談とともに前向きにどうやって取っていくのかを、薬機法下でPMDAと相談することが可能じゃないかと思っています。ご清聴ありがとうございました。以上です。

森下：ありがとうございます。この話は私

が規制改革会議のときに議論をして何とかしたいと思ったんですが、なかなか難しく中途半端にしかできませんでした。先ほどの規制改革実施計画は、その後も遺伝子細胞治療学会で要望を出していますが、環境省が絡んでおり非常に難しい問題もあって、皆さん問題点を理解しつつも、なかなか進まない現状だと思います。

### カルタヘナ・パネルディスカッション



パネルを始めていきいたいと思うんですが、最初に小野寺先生、よろしいですか。

小野寺：国立成育医療研究センターの小野寺です。田島さんに非常に良くまとめてもらって、今ある問題点がかなり明確になったと思っています。確かに、これまで文部科学省、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構(PMDA)の努力によりこれら問題点はかなり改善されたとは思いますが、やはり、いまだ多くの課題は残っていると思っております。その最たるものが企業からの「カルタヘナ法の審査を早くやって欲しい」という要望かと思えます。一方、今、森下先生が言われたようにこれは審査の枠組みの問題であり、カルタヘナ法が生物多様性の観点、遺伝子治療製品(医薬品)がウイルス排出(virus shedding)の観点から審査する必要があり、その枠組みが異なっているからです。ですから根本的に枠組みを変え、virus sheddingを「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(薬機法)」の内で評価することができれば、非臨床試験内のデータである程度審査が可能となり、First-in-humanのような判断が付きにくいものは治験内でヒトを含む環境への影響をモニタリングするという方法が採れるわけです。ただ、現行の規制ではまずは「カルタヘナ法の審査」となり、その上での治験開始であり、これらを同時に行えないことが問題かと思っています。まあ、そのような論点を踏

まえ、現在ではこの辺を運用で対応していますが、完全な齟齬のないものを求めるのであればおそらく法律を変えないことには難しいかと思っています。

次に第二種使用規程に関してですが、これに関しては製造機関であるCMO(Contract Manufacturing Organization)やCDMO(Contract Developing / Manufacturing Organization)が同一ウイルスベクターを同一の方法で製造すればそこに搭載する遺伝子を変えることは「一部変更」の観点からマイナーチェンジとして対応できるのではないかと考えております。そして、その次にAAVベクターのような安全なウイルスベクターのGILSPリスト化によって包括使用が可能となればベクター毎の申請は不要となり煩雑な事務作業は無くなると思います。この辺は、現在、山口班でも検討しており、是非、企業の方にもご協力頂きたいと考えております。

森下：ありがとうございました。小野寺先生。私も二種はまだ改善の余地はあるかなという気はします。一種に関しては、一番最初に規制改革会議で議論した時は、厚労省も国内法の関係なので改正ができないと、木で鼻くったような回答だったんですが、今のお話を聞くと、頑張っているなと思えずし、今も確か健康・医療戦略の中でこの話が取り上げられており、さらに改善しようという話が出てたと思います。問題点が明らかになって少しずつは動いているのか。ただ、なかなかゼロには、ちょっとこれなかなか難しい。カルタヘナと薬機法と両方改定しなきゃいけないという話なので難しいだろうという気はします。櫻井さん、いかがですか、PMDAは。



櫻井：PMDAの櫻井でございます。まず、行政側は2019年からかなりカルタヘナの審査の運用改善を行っておりまして、現行法の範囲内ではできるところをかなりやっているつもりです。業界の皆さまにも比較的好評なよ

うで、方向性としては間違っていないと思います。ただ、法的な枠組みを逸脱した対応は行政側が実施することはできませんので、もし法改正も踏まえた議論をされるのであれば、上のほうにお願い致しますということになってしまいます。

あと各論ですが、非臨床の分布、排出データのみで審査ができない、ということに関して、現実には非臨床データのみで審査は行っており、本邦での実施がFirst-in-humanという品目もあります。ただ人のデータがあったほうが、どちらかと言えば柔軟な第一種使用規定を設定できるので、人のデータの有無は確認していると思います。無いなら無いなりに審査を行っていますので、ここは少しミスリーディングかなと思いました。

あと、AAVをカルタヘナ法の範囲から除きたいという気持ちは感情的には理解できませんが、これも法上、AAVはどう考えても法の範囲内に入るのでやらざるを得ません。田島さんからご説明があったように、AAVについてはプレートみたいなものを用意して、それぞれの会社さんが労力をかけなくても、一定度の完成度のものは作れるようにと、色々と資材は用意させて頂いているところです。

二種についてはあまり議論もせずに、問題なく進んできたという気がします。どちらかと言えばグローバルメーカーさんが特に二種の経験が極めて少なく、近年は多く相談に来られています。日本でずっと開発されている会社さんはそこまで苦労しておらず、大体ドラフトを提出いただいたから、カルタヘナ二種は今だと3カ月で確認が終わっています。通常は品質や安全性に係る対面助言や非臨床試験など、並行してやるべきものをしていけば、その間に処理は終わっていると思います。包括確認制度も有用性は理解しますが、厚労省が必要性を判断しますので、私からのコメントは差し控えます。以上です。

**森下:**ありがとうございます。規制改革の時は、官邸でも持ち上げて頑張ったんですけど、カルタヘナ環境省を変えるのが非常にハードルが高く、下手に手付けるともっと規制強化になるのではという声もあり、法律の枠組み変えるというのは政治的にも厳しいというのが、その時の正直な印象でした。ですから運用の変化ということで若干産業界側もご不満でしょうが、できるだけ短くしていく知恵をうまく出していくしかないかなという気がします。小澤先生いかがですか、お話し聞い

ていまして。

**小澤:**カルタヘナに関しては内容的にはそう難しい議論はないと思います。但し、手続きが大変だ、時間がかかる、といったことが問題になっていったと思いますが、審査をパラレルに進めて行くとか、色々な工夫をすれば、より円滑に進むのではと思います。以上です。

**森下:**ありがとうございます。これはもともとパラレルではなかったので非常に時間がかかったんですが、パラレルに進めてもらうということで、規制改革会議で話を進めて、PMDAさんには大変な思いをさせているかもしれせん。しかしかなり良好な、以前に比べると改善したと思います。田島さん、どうですか。なかなか大枠を変えるというのは難しいと思うんですが。

**田島:**ありがとうございます。プレゼンの中でもお話ししましたが、法律自体には細かいことは書いておらず、「使用する前に承認を取る」としか書いていません。それ以外の部分については全て省令や通知等に落とし込まれています。私もMHLWだけ、医薬品だけ、いち抜けたと言うのは難しいことは十分承知しています。ただ、法改正は全く必要なく、例えば排出ですとMHLWの通知に「排出を確認することは非常に重要である」と書いてあるだけです。確かに重要なのですが、ただ、そこをどこまでやるかという運用の議論はまだまだできるのではとお話しています。

先ほどの櫻井さまのコメントにもあった、カルタヘナ法の中で排出に関してどこまで確認するのか、個室管理といった議論をどこまでするのかですが、こちらは薬機法に移してもいいのかなと思います。カルタヘナ法と薬機法は非常に相性が悪く、前向きにデータを取っていきますよという薬機法に対して、カルタヘナ法は最初にまずデータを出さないという事で、そこに我々のジレンマがあります。

**小野寺:**私も審査側に回ることがありますが、先ほど櫻井さん言われたように、First-in-human (FIH) であろうとAAVであろうと基本的に動物実験だけのデータで審査は可能だと思います。ただ、一番重要なのは医療側において、ヒトでの排出データがないと担当する医療関係者が極めて不安になるわけです。通常、これまで多く使用されているAAVベクターでは医療側でのモニタリングは必要ではないでしょうが、FIHのようなベクターで臨床データがなければ、企業側は病院側で

モニタリングを行う必要があるということだけなんです。つまり審査をする、しないではなく、治験内で医療側での適正なモニタリング計画が示してあれば審査に耐え得ると思っており、その点は個人的には仕方ないと思っています。

**森下:**櫻井さん、どうですか。

**櫻井:**小野寺先生のおっしゃっているとおりで、我々としても人間のデータがないと承認しませんなどといった、承認と人間のデータのどっちが先のような無駄な議論をする気はありません。基本的に非臨床のデータで承認自体は可能だと思っています。ただ、承認においては、遺伝子組換え生物等の使用方法を決めないといけないので、情報が少ない場合は、念のためこも押さえておきましょうかという場所がどんどん増えていくわけです。ですので、我々として、治験の実施に制限が多い第一種使用規格を設定してもその先の開発が滞る恐れもあるので、所持しているデータは可能な限り提出するように、企業さんをお願いしています。ただ企業さんが、これで良いのだと言われるのであれば、取りあえずそこにあるカードで一種使用規格を作るということになると思います。ですので、治験のほうはその分制限が多くなるので、逆に企業さんには負担が大きいかと思います。これは企業さんの戦略の問題かと思いますが、どれだけデータを取得した上で第一種使用規格を申請するのが開発としてベストなのかそれというのは企業さんそれぞれが考えて頂けたら良いのかと思います。以上です。

**森下:**田島さん、いかがです。

**田島:**ありがとうございます。べき論だと思うのですが、データがない状況の中でカルタヘナ法の中で審査をぐりぐりやるべきなのかという点で「あんたたち説明できるでしょ、でも今ないんだよね、だから厳しくしましょう」って、本当にそれがあべき姿なのかなという思いがあります。後はタイミングなんです。治験でこれからデータを取っていく時、その1年ほど前に、今は状況どうなんですか、排出データはありますかと言われても、ありません。これは法律の立て付けなので仕方ないのですが、そこを薬機法になるべく移して議論して下さいませんか。それは通知を改善することで十分可能ではないでしょうかというのが、私の言いたい事です。

**森下:**カルタヘナ法は、もともと生物拡散防止条約などで、基本的にやっぱり拡散すると

いうことを調べずにやるというのは難しい法律なんですよ。

**小野寺**：基本的に薬機法であろうとカルタヘナ法であろうと患者さんからの排出データは必要です。ですから薬機法での枠組みとして治験プロトコル中に書き込むか、あるいはカルタヘナ法内に書き込むかであり、いずれにしても患者からの排出データがなければ最終的に製造販売承認にはたどり着かないと思います。その意味で、カルタヘナ法とか薬機法ではなく排出データが必要と思っています。

**森下**：基本的には最後は薬機法の範疇に入ってくると思うんです。出だしのところは概念としてカルタヘナ法というのが上に乗っかってるだけの話で、基本的な考え方としては薬機法の中で、小野寺先生が言われるように議論されることで、これ生物拡散防止なので、垂れ流しするとすると、いくら医薬品といえども、それはやっぱり許されない話になりかねないと思うんです。そういう意味でカルタヘナの趣旨を理解しながら、いかに早くやっていくかと。批准しちゃった以上しょうがないということがあって、なかなかアメリカみたいに批准しないという選択をすれば別だったんですけど。

**小野寺**：このvirus sheddingに関する明確な規程が薬機法にはありません。つまり、排出データは単に排出のデータだけでは意味がなく、これらウイルスベクター排出によって患者さん周囲の環境、特に子どもや老人、免疫低下の方への評価が必要で、本来は薬機法の枠組みの中で市販後において何らかの報告義務があってもいいはずなのにそこが抜けているのです。ですから、現時点ではカルタヘナ法で規定する形になっており、結局、そうなると最初の論点に戻りますが、法改正してこのvirus sheddingを薬機法の枠内に持っていけないと完全な解決はないと思っています。櫻井さん、この辺はいかがでしょう。

**櫻井**：他の国でも環境影響評価自体は必須ですので、環境影響評価をカルタヘナ法で確認しないと、薬機法なり別な法なりで対応することになると思います。確かに田島さんおっしゃるように、カルタヘナ法の文言自体は変えなくてもいいという可能性はゼロではないんですけども、どちらにせよやはり薬機法側で、どの条項で環境影響評価を確認しますかというところは決めざるを得ないんで、結局大がかりな法改正を伴う議論になってしまうのはどうしようもないのかな

## 「規格外品」について

- 自家細胞製品で承認規格を満たさない製品  
(規格外品 OOS品：Out of Specification)
- OOS品を患者・医師から要望される場合がある
- 倫理的観点からOOS品提供の枠組みが必要
  - ・ 日本では、OOS品 = 未承認品と扱われ、提供は治験や先進医療・患者申出療養となる
  - ・ 海外ではCompassionate Use

と思います。以上です。

**森下**：ありがとうございます。この話はなかなか話題が尽きずに、色々な所でずっと議論されてる話です。今回は問題提起ということです。厚労省、PMDAも、田島さんの話にも出ましたけども、かなり改善はして下さっているんで、引き続きの改善を期待したいと思っております。これでパート1のほうは一度終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。

### 施設認証と規格外品

続きましてパート2ということで、今度は施設認証と、それから規格外品ということでお話をしてもらおうと思います。まず弦巻さんからよろしくをお願いします。



**弦巻**：ノバルティスファーマ弦巻と申します。弊社でCAR-T細胞療法、チサゲンレクルユーセルの開発、その後サプライチェーンを担当して、今、エクスターナルリレーションとして働いていることから、今日このようなご登壇の場をいただきまして誠にありがとうございます。また、再生医療イノベーションフォーラムFIRMの中でも、運営委員会でしたり、再生医療等製品委員会でも色々な企業さまとお

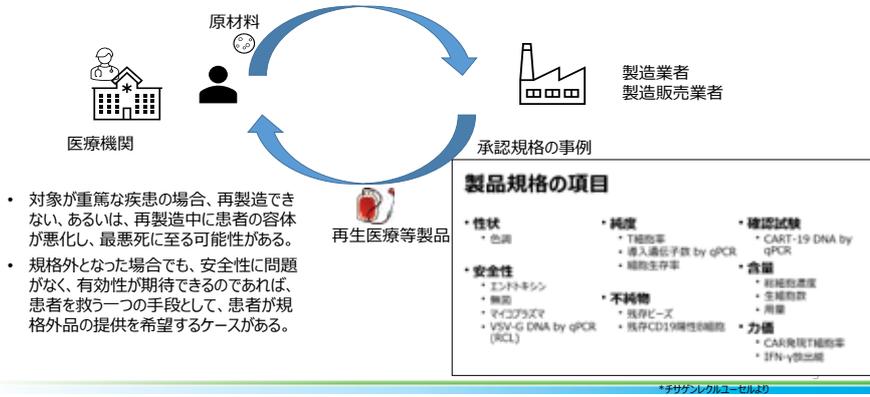
話しさせていただいて、今日は規格外品と施設認定ということで、企業の立場から課題提起をさせていただきたいと思っております。

まず今日のテーマですが、薬機法下での遺伝子治療の課題です。少し違和感があるかもしれないので、まずご説明しますと、今日は再生医療等製品の中の主に細胞治療の課題感になります。細胞治療の中にex vivoの遺伝子治療も含まれますので、その中の課題感としてご理解ください。まず、こちらに示してありますのは細胞治療の主なフローになります。原材料が患者さんでしたり、同種の場合にはどこかから、医療機関の中で採ってきたものを製造業者に運んで、それがきちんと製造されて再生医療等製品になって戻っていく、ということになるかと思います。

今日の課題感の一つ目の規格外品のほうです。細胞製品の場合では一部の承認規格を満たさず、規格外品、out of specification、(OOS品)になることがあります。特に今回お話ししたような自家の細胞製品の場合に、それが唯一無二の製品で、どうしても使いたいという倫理的な希望がある中で、この規格外品、倫理的提供はどうしたらいいのかを、今後議論したいという事で挙げています。

もう一つは、施設認定になります。自家・同種どちらもそうですが、細胞製品の場合には医療機関が医療行為を行うだけでなく、今回原材料の供給業者としての位置付けになるかと思います。そうした場合に再生医療等製品、製造業者が原材料をお預かりするところで、そこに求められるレベルの原材料の品質を担保するために、国際的に通用する医療機関の認定制度、これの導入を検討した

## 自家細胞製品の規格外品（OOS品）の倫理的提供について



らどうかという課題があります。それぞれの課題について深掘りしていきたいと思ひます。

### 規格外品

まず、規格外品のほうです。自家細胞製品としてご理解ください。規格として、ここはチサゲンレクルユーセルを例として持ってきております。こちらは承認規格の事例として挙げており、性状ですとか安全性、純度、不純物、確認試験、含量、力価、それぞれ様々な項目があります。今日は数値はお示しできないので出していない。こうしたものが設定されてる中で規格外品、例えば用量はチサゲンレクルユーセルの場合、0.6～6×10の8乗個という設定がされてますが、そこに少し満たさない0.5×10の8乗個という製品ができた場合、これは承認品として出せませんので規格外品という位置付けになります。

少し細胞数が足りない規格外品は本当に効かないかという、またそれは別の話です。例えば今日データをお示してないのですが、弊社製品のUSの市販後の事例では、細胞生存率に注目して、それが規格を満たさなかった場合と満たしたものと、そこでの有効性、安全性を見た場合、規格外品や細胞生存率が少し低かった場合でも同等の有効性、安全性を示していたというデータがあります。

このように、通常でしたら規格外品になっても、患者さんの原材料がまだある場合、もしくは、もう一度原材料を採取可能な場合には再度製造してしっかりと製品を作りたいという意向があります。ただし、弊社のチサゲンレクルユーセルの場合、対象はがんの患者さんで、疾患がかなり早く進行して、もう一度製造する、もう一度原材料を採ってき

て製造するというのがなかなか難しい場合というのが多々あります。

その場合に規格外品となった場合では、他に治療の手立てがなく、規格外品が唯一の治療法となってしまいます。安全性に問題がなく、有効性が少しでも期待できるという可能性があった場合には、やはり規格外品を提供してほしいという希望が実際にも起こっています。

今、日本で提供する枠組みが、OOS品イコール未承認品となりますので、色々と規制当局の方々と相談した結果、現在、治験として提供しております。承認規格をさらに広げたいという意向をお持ちの会社さまもいらっしゃるかと思いますので、そのような場合はやはり治験としてしっかりとデータを取っていく必要があるかと思ひますけれども、どんなに規格を広げたとしても、少し細胞が足りなかったとか、生存率が少し低かったというところが残ってしまいます。そのような場合の倫理的提供を、どうあるべきかというところにフォーカスしてお話をさせていただきたいと思ひます。

規格外品、今OOSと書いてありますけれども、現在治験で提供していますが、そこでの課題感という幾つかの視点、これは後から江副先生からも医療機関の立場からお答えいただければと思ひます。

今、我々が聞いているところでは、OOS発生に備えて市販用の体制整備に加えて、GCP準拠の治験実施体制の整備が必要ということもあり、市販だったものが急に治験となることで2つの運用が平行し連携するなど、安全性の確保からリスクがあると考えています。また、企業の立場からすると、日本で再生医療等製品を上市し、OOS品を提供しよ

うとすると、新たな治験を立ち上げるという負荷になります。日本だけOOS品を提供するにあたり、治験が必要になるため、グローバルカンパニーという目線で見ると、日本市場の魅力が非常に低下するかと思います。

また期間・規模については、再生医療等製品が発売する限り、OOSが発生する可能性がある限り、どんどん拡大していくという方向性しかありません。これを何とかしないと考えています。これが続きますと、革新的な再生医療等製品への日本の患者さんのアクセスが制限される懸念がありますので、こちら課題感を提案させていただいています。

先ほど小澤先生のお話にもありましたけれども、未承認品を患者さんが希望する場合には、日本の制度というのはまず治験、治験がない場合には先進医療、先進医療がない場合にも患者申出療養制度という枠組みがあります。いずれもFIRMの中で議論して見ると、最終的には保険償還制度を目指す制度設計のため、今回のようなOOS品の倫理供給の場合、承認・保険償還につながらず、枠組みとしてそぐわないです。ですので今回提言としては、倫理的観点からOOS品を提供する新たな枠組みの創設が必要と考えています。

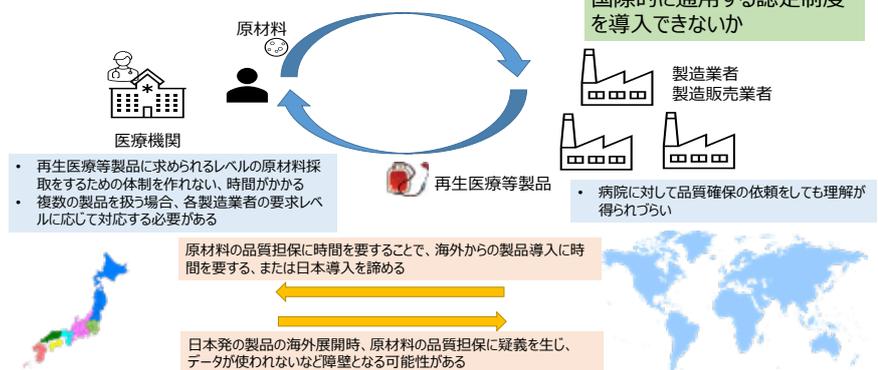
ご参考までに、欧米ではこういった形で提供しているかをお示します。アメリカではINDを出していますが、通常の開発治験ではなく、治験データなどを一切取らず、あくまでもCompassionate Useで提供できる枠組みとして設定されています。

一方で欧州はGMPの中でOOS品となった場合でもCommercial lotsとして扱うとあります。そのExceptional Administrationというところで、品質欠陥報告書というものを出して提供できます。いずれにしてもCompassionate Useという枠組みが作られています。日本でも同様なのか、また別な枠組みということが必要なのではと考えています。

### 施設認証

次に施設認定のほうです。こちらは自家、同種含むという事で、細胞治療の場合医療機関が原材料供給業者となる場合があります。製造業者のほうは、GCTPやPIC/Sなどの下に各国でしっかりと製造を行ってのわけですが、この中に要求事項として、製造業者・製造販売業者が原料供給者の適格性を

## 施設認定制度の導入検討について (細胞治療：自家、同種含む)



について少しお話をさせていただきたいと思います。特にスライド等を用意していませんが、今弦巻さんからお話しいただきました2点あるかと思います。

施設認証と、規格外製品 OOS の問題だと思います。まず施設認証という問題について、実際私たちが、今回一番早く承認されたキムリアを導入するに当たって施設認証を受けました。今まで、いわゆる GCTP という概念が病院にはないので、それに合わせたような、例えば書類や文章を作ったりとか、SOP を作ったりとか、品質保証の概念をドクターに対して、あるいは技師さんに対して教育するというところから始めないといけなかったのが、非常に時間がかかる状況でした。

さらにまた、今どんどん新しい CAR-T なり、それに類似したものが出てきていますが、それが全く違う独自の要件を出されていて、ある意味少し振り回されているという印象を受けます。実際に大阪大学は認証を受けることができて、導入することができましたが、そもそもこのような要件に対して、費用的な問題もあり、実際にキムリアを導入できないという病院は非常に多いわけです。

実際に患者さんにとってみれば、病院を選べるわけでもないですし、紹介も簡単ではありません。より多くの患者さんにアクセスが良くなるのがすごく大事なかなと思っています。それを満たすにはどうしたらいいかをずっと考えてきました。例えば DLBCL という B 細胞リンパ腫に対して、その治療に優れた医師がいる病院があれば、逆にこういった GCTP とか、薬事的なものを整備している病院もあるので、必ずしも同じ病院で採取することが必須ではないかもしれない、と思っています。

病院の負担を軽減するという意味では、むしろ認定された病院で採取をして、投与は別の病院でもできるとなればいいのかなと思っています。そのために何らかの施設認証は絶対今後必要になってくるという認識を、恐らく再生医療学会も共通にお持ちだ

判断する、取り決めに締結するということを書いてあります。再生医療等製品製品を開発・市販する会社を対象としたアンケートで聞いた限りでは、日本の企業でも多くの会社が原材料の細胞組織を採ってくるときに、医療機関と取り決めに締結しています。

医療機関に対して何が求められているかという、CAR-T の場合、アメリカ、ヨーロッパ、オーストラリアにおいては、規制として明確に縛られているものはありません。ただし、アメリカなら FACT、EU なら FACT-JACIE などを参照して、この認定制度を活用しながら医療機関の適格性を判断するという事になります。一方、最近韓国は医療機関側をしっかりと規制するものが出来ています。

製造業者・製造販売業は、品質リスクマネジメントを用いて原料に関わるリスクと施設プロセスのリスクの最小化など、これを基に適格性評価を上記規制やガイダンスを参照して実施しています。一方で、日本、中国、香港、台湾などでは、医療機関に対し品質管理システムを求める規制や認定制度がありませんので、日本においてもこうした認定制度を検討するべきではということで、本日課題提案しています。

認定制度がないということで何が困るかという、医療機関側では再生医療等製品に求められるレベルの原材料を採取するための体制を作れないですか、時間が掛かることになりまして、複数業者が次々出てくると、各製造業者の要求レベルに応じて対応する必要があるので課題感があると思います。

製造業者・製造販売業者側から見ると、病院に対して品質確保の依頼をしても理解が得られにくいことがあります。また、海外から製品を導入しようとするときに原材料の

品質担保に時間を要するので、導入を諦めるというケースも出てくるのかもしれませんが。

また、これは将来的な問題かもしれませんが、日本発の製品が海外に行くとき、原材料の品質担保に疑義を生じてデータが使われないなど、障壁となる可能性があります。なので、国際的に通用する認定制度を導入できないか、というのが今回の課題提起です。

認定制度が導入されたときのイメージですが、第三者機関が原材料を提供する医療機関を認定し、その認定制度を用いて製造販売業者はしっかりと原材料供給の取り決め・契約をすることになります。医療機関においてはそれなりの負担が掛かることから、費用などのインセンティブが本当に必要なかどうか検討課題ですし、さらなる検討課題として、この認定機関の持続可能な在り方はどうか、医療機関のモチベーションはどうか、負担はどうか、また規制要件の考え方はどうかということを考えなければいけません。

再生医療等製品にはいろいろな種類の製品があります。簡単な手技で採ってくるものもあれば、複雑なものもありますので、それに応じて認定制度の在り方を考えていく必要があると思います。認定制度の導入の目的は、医療機関において採取、調製や保管する原材料の品質を担保することでありまして、これに向かって、国際標準、国際的に通用するような認定制度の導入を色々な方と議論していきたいと思っています。以上です。ご清聴ありがとうございました。

森下: それでは江副先生、お願いいたします。  
江副: ありがとうございます。私は実際、大阪大学の附属病院で血液内科の診療もしておりまして、医療側の立場から今回の問題に

## 「施設認証」について

- ▶ 製造業者毎に各医療機関の品質確保のための基準（個別対応）
- ▶ 日本では、再生医療等製品の原材料採取など、病院で行う行為に対する規制や認定制度がない
- ▶ 国際標準の認定制度の導入が必要
  - ・海外からの導入の遅延をなくす
  - ・日本発の製品の海外展開の障壁をなくす

と思います。そのときに弦巻さんもおっしゃいましたように、何ていうんですかね、日本だけの、当然ミニマムなレベルで、操作や加工が必要なもののレベルによって認定を変える、レベルを設定するというのも必要で、さらにもによってはグローバルな設定を当然受け入れる、やはり日本のものを海外に出すときにも非常に障壁になるだろうと思います。海外とある意味同調しながら日本の施設認定の基準を設定していくことは非常に大事なのではないかなと思っています。

それとも一つ規格外製品のお話をされました。これについてはなかなか難しい問題ではあるんですが、我々医師としては少しでも効果があり、安全性が確認されているものであれば、せっかく患者さんがほんとに大変な思いをしてアフターシスをしたものを、ちょっと足りないから諦めてくれとはとても言えません。何とか使えるようになりますかというのは、例えばアフターシスの段階でちょっと足りなくても企業さんをお願いしたりしていますが、駄目と言われます。そのハードルは何とか下げていただきたいと思います。そのとき、確かに治験という枠組みの中でやるのは病院にとって結構負担でして、医師にとってもデータどりなども負担になるわけなのです。

それとも一つは、一般の承認を目指した治験の場合、ある程度一定期間やって、そこで何らかの結論を出すことになるんですが、この場合は要するに承認された医薬品を使用し続ける限りこの治験が続く事になります。そういう状況で、目的もよく分からない治験がだらだら続いていくという状況はやっぱり違和感があります。多分、企業さまにとってもすごい負担なんだと思うし、病院

にとっても負担だと思いますので、そこは何かもう少し別の枠組みを考えて頂ければと私も考えます。以上です。

森下：ありがとうございます。患者申出療養を使ってもらうのがほんとは一番いいと思います。この制度も私が規制改革会議の委員をしている時に作ったんで、その趣旨、もともとどういう意味で作ったか一番よく知ってるんです。厚労省のほうから、将来的な保険適用の要素が入らないと、基本的には他の部分の保険料を使う混合診療を認めるというのは難しいというのでその趣旨で制度ができていだけで、実際にそれを要件として厳しく締めてるわけじゃないんです。現状かなりたくさん患者申出療養も出来ているので、使えないことはないと思うんです。ただ問題はどれぐらい今の問題にあてはまっているかですね、規格外れまで認めるかというのはどうなっているのでしょうか。海外の場合、ちょっと足りないはどれぐらい足りないというんですか。

弦巻：これまでの経験をベースにして、会社ではリスク評価をしています。例えば安全性に問題がないという点を確認することに加え、あまりにも数が少なくて、これでは効果がないという場合、企業としてもOOS品を出せないという判断をします。これまでの経験で少しでも効果がある可能性があるなら、あくまでもその企業が実施したリスク評価を医師に伝えたくて、医師と患者さんが判断し、OOS品が提供され、投与に至るという形になっています。

森下：これ混合診療のときの議論と一緒になんですけど、そのときの保険の費用というのは当然出るんで、そうすると明らかに効かないんだらうで、それを使うのは多分日本の場

合皆保険なので、なかなか認めにくいという議論があると思うんです。ですからどの程度の規格というのが明確にならないと、どの制度を使うにしても、そこが問題な気はします。患者申出療養は、基本的に何人というのは決まらずに、患者さんの申し出があれば使えるという制度になっています。櫻井さん、どうですか。

櫻井：確かに人道目的で状況によっては投与をするべきではないかとの議論は当初からあったので、行政側として出せるプランは、取りあえず治験なら現行法の枠組みで何とかできるでしょうと、ご提案させて頂いて、恐らくほとんどの企業さんは治験を活用されていると思っています。残念ながら現場のハンドリングは厳しいことに関して、行政側はよく分かってない点もありますので、実態として大変なところはあるのかと思います。

開発する気がないにもかかわらず治験の枠組みを流用しているという、根本論が問題だということは行政側もよく分かっています。一方で、柔軟性が失われるような議論は避けてきたところはあります。その場しのぎでは駄目というのなら、やはり公の場で議論をした上で、海外と同じようにルールを作るべきだと思います。また、森下先生がおっしゃったように、本邦は皆保険制ですので、その場合のお金を誰が支払うのかの問題についてもかなり議論が発生し得ると思います。公の場の議論は論点がクリアになる一方、柔軟性はなくなりますので、その方向性でいいのかは判断がつかないと思います。

新しい枠組みを設定しても現場の負担がどれぐらい軽くなるのか、というのは正直分からないところもありますのでその点にご留意ください。

弦巻：少しコメントしてもいいですか。

森下：どうぞ。

弦巻：負担に関しては今ある枠組み、治験の場合と先進医療の場合と患者申出療養の場合について、FIRMの目線として、医療機関や患者さんに、どういう負担があるかを精査しています。もちろん治験の場合は企業が新たな枠組みを作るところにもすごく負荷があります。先進医療と患者申出療養は、プロトコルとかを全部医師側が準備して体制を整えるというところ、また、その前にその制度に加えて、再生医療の安全確保法が関わってくるところで、かなり周辺に付随する情報などの準備が必要です。



今後医療機関側に負荷がかなり掛かるのではないかと懸念を懸念して、そうなると現行の枠組みではなかなか動きづらいのではと、FIRMの中では結論づけているところではあります。

**森下:** 患者申出療養では医療機関側の負担は、プロトコルは、1枚、2枚程度でいいことになっています。実際そんなにたくさん出さなくていいという話で、今運用されているはずで、もしそうでないならば、逆に言ってもらえば、これは本来の患者申出療養の趣旨とだいぶ違うので、それは厚労省に改善してもらわないといけません。

むしろ施設認証に関しては、これは進めてもらうべきだと思いますが、ただ施設認証をどう制度設計をするか非常に難しいです。総合論でいけばいい話だと思います。今日の時間の中ではとても時間がないので、また改めて延長戦をどこかでやっていただくということで今日は終わりにしたいと思います。

患者申出療養に関しては、FIRMのほうでもしそういう資料があるなら、また見せて頂ければ、厚労省と相談させて頂きたいと思います。だいぶ趣旨が違う気がしますね、それは。

**弦巻:** ありがとうございます。ぜひお願いします。また相談させてください。

## 質疑応答

**森下:** 事務局のほうからかなりたくさん実は質問とか来てまして、幾つか2つ3つだけ入れたいと思うんですけど。まず小澤先生に、人材不足は具体的に何の人材不足なんだろうかと質問が来てます。

**小澤:** いろいろな場面で人材不足だと思います。特にその他のスライドのところで言いたかったのは、やはり遺伝子治療を開発していく研究者です。日本の場合はだいぶ再生医療のほうに流れてしまって、例えば日本遺伝

子細胞治療学会に所属する会員などはだいぶ高齢化が進んできて、学会なんか行っても若者がいないんです。その点日本再生医療学会などに行くと、若者で熱気がむんむんしていますので、活気があります。森下先生は今度 JSJCT の理事長になられて改革されると思われていますが、やはり学会に参加する若手を増やして、実際に遺伝子治療の開発に取り組む人を増やして欲しいと思います。幸いようやく研究費は出始めてるんですが、それを使う人がまだ足りないと思います。研究費が出るようになって、それから数年遅れで研究者が増えていくかなと思います。そんなところでは。

**森下:** ありがとうございます。それからカルタヘナに関しては、第一種使用のPMDAの相談の有無によって承認申請の時間は大きく異なりますでしょうかという疑問が来ています。これはどなたが答えていただけますか。櫻井さん。

**櫻井:** 私からお答えいたします。対面助言を行った場合は、対面助言なしでドラフト提出して長々と行った時に比べて、現時点で中央値で250日短縮されます。この数値については古いデータも入っており、最近では審査が一般的に早くなっているので、カルタヘナ一種、対面助言を行わなくてももう少し早くはなっています。対面助言を行った場合は専属の審査員を割り振って一気に片を付けるので、スピードはかなり早くなりますのでお勧めでございます。以上です。

**森下:** ぜひ皆さん使ってください。それから先ほどの話です。OOS品で患者さんに投与する、しないの基準は、有効性が期待できない、安全性が担保できない、何になるんでしょうかということで、海外の事例がある場合は分かりやすいと思うんですが、日本国内でやる場合、どこを基点にすればいいんですか。

**江副:** すいません、少し私のほうから言わせていただきます。恐らく規程というか、品質の規格の場合は治験で明らかにOS差が出るとか、そういったデータがない以上、多分認められないと思うんです。そうはいつでも、足りないかどうか、また、どこに線を引くかは非常に難しい問題なので、そこでCompassionate Useの必要性が出てくるのかなと思います。

**森下:** Compassionate Useにしてもどこかで基準は引くんだと思います。海外ではどうされて事例があるのでしょうか。でも最初はどうやったんですか、これ。弦巻さん。

**弦巻:** やはり1件、1件検討して、本当にOOS品として提供できるかどうかを社内でも検討しますし、それをベースに医師側に社内で検討したリスク評価をお伝えし、OOS品の提供の必要性について判断していただき、経験を積み重ねています。ここまでという線引きは難しいので、1件、1件しっかりと一緒に評価していくことになると思います。

**森下:** 小野寺先生、いかが思われます。

**小野寺:** どちらですか、規格外のほうですか？

**森下:** 規格外のほう。

**小野寺:** 規格外が難しいのは、一つには薬価の問題があると思います。ただ、たしか、キムリアは2段階で薬価が決定され、細胞調製と患者投与だったと思いますので、この辺をうまく使用できるのではと思っています。企業も製造したのものが規格外になった際には製造部分のみでも回収できれば少しは負担が少なくなると思います。まあ、日本は国民皆保険ですので、その辺のコンセンサスは必要でしょう。それからもう一点、製造施設に関してですが、再生医療等製品の原材料の観点から製造場所(原材料採取)と投与場所(病院)は別個に考えるべきとおもっています。つまり、患者からのアフレスシや細胞調製ならびに凍結操作は医療機関と別の概念を導入するべきと考えています。以上です。

**森下:** ありがとうございます。議論はほんとに尽きないといいますが、多分本格的にやると5時間、6時間かかるようなテーマなんです、今日は聞いての方も少し物足りないかと思いますが、大変申し訳ありませんが時間になりましたのでこれで終わりにしたいと思います。参加された先生方、どうもありがとうございました。

# 患者に届き始めた再生医療

## ～臨床現場からのフィードバックを活かして～

**澤芳樹** JSRM / LINK-J 教授 / 大阪大学大学院医学系研究科 特任教授 / 大阪警察病院 院長

座長

**中村雅也** JSRM 常務理事 / 慶應義塾大学医学部 副医学部長 (産学連携・イノベーション担当) / 整形外科 教授

演者 パネリスト

**岡田 潔** JSRM 常務理事 / 大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院  
産学連携・クロスイノベーションイニシアティブ 特任准教授

**笠松 淳也** 厚生労働省 医政局研究開発振興課 課長

**畠 賢一郎** FIRM 代表理事会長 / JSRM 理事 / LINK-J 運営諮問委員  
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長執行役員

パネリスト

**花井 十伍** 全国薬害被害者団体連絡協議会 代表世話人  
ネットワーク医療と人権 (MERS) 理事  
一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク 理事

**武田 憲昌** 文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長

**坂東 博人** 昭和電工マテリアルズ株式会社 ライフサイエンス事業本部 再生医療事業部 事業部長  
兼 Minaris Regenerative Medicine 株式会社 代表取締役社長  
兼 CEO, Minaris Regenerative Medicine, LLC

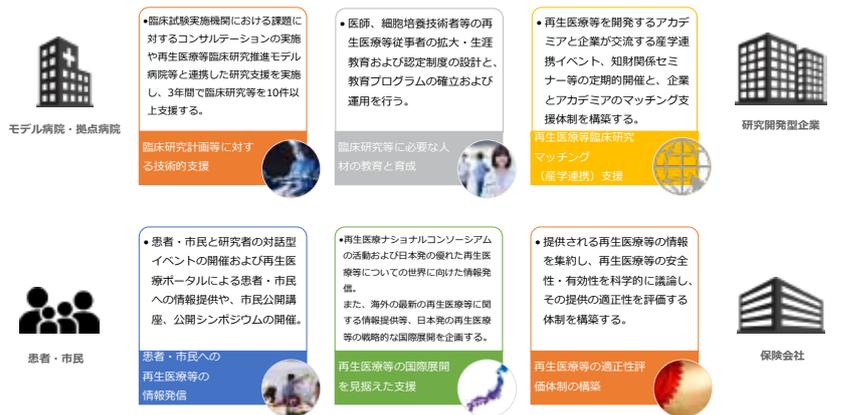


澤：第3部ということで、こちらは「患者に届き始めた再生医療」ですが、共同座長の中村先生、臨床試験をスタートされてうまくいってるようで、おめでとうございます。中村先生がまさに岡野先生とタッグを組まれて、iPS由来の細胞によって脊髄損傷の治療を開始された、つい先日報道されました。まさにタイトルどおりですが、私も2年前にiPS由来の心筋細胞で再生治療を3例既に行っております。iPSのみならず、これまでの大きな、たくさんのプロジェクトが既に臨床試験を終えて、いわゆる薬事を含めた、そしてアカデミアが発信する適切な再生医療がまさに今患者に届き始めたというのが、タイトルどおりでございます。

このシンポジウムでは、演者の先生3人にお話頂き、後半はパネルディスカッションで議論します。臨床現場のフィードバックをどう生かすか、さらに届き始めたところで終わるのではなく、これからどこまで大きくなるのか、議論のテーマです。

私は再生医療学会前理事長ですが、私の任期の時から、とにかく再生医療の普遍化——発芸みたいな、関西弁で申し訳ないですけども、個々の施設が単品でやるのでな

### 計画概要



く、世界の人々が再生医療の恩恵に預かるまでどうやって行くか掘り下げるまで、議論させて頂きたいと思っていました。中村先生、よろしくお願いします。すいません、私は本日、Webでの参加です。

最初のパネリストは、まず大阪大学の岡田先生に「再生医療を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの活動について」ということで、この数年間のAMED事業としての、ナショナルコンソーシアム事業を築き上げてきましたので、その成果を中心にご発表いただきたいと思います。それでは岡田先生、よろしくお願いいたします。

### 再生医療を支援する 再生医療ナショナルコンソーシアムの活動について

**岡田**：本日はこのような機会をお与え頂きましたオーガナイザーの岡野先生、ならびに運営事務局の皆さま方、また、今回座長の芳



を執って頂いております澤先生、中村先生には感謝申し上げます。では、再生医療を普及させるための学会の取り組みという形で、我々が取り組んでまいりました、再生医療を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの活動について説明をさせていただきます。

まず、再生医療の普及に向けた政策という形で、再生医療学会でもいろいろ問題の課題を考えてきたのは、再生医療安全性確保法や薬機法改正によって、再生医療等製品ができた2014年以降、2015年ごろから



かなり真剣に議論されるようになってきました。我々としても、まさに今座長の澤先生が言われたように、単品での再生医療をやっている臨床研究はあったのですが、これまでの間に蓄積されているデータ、経験が共有されていないのが非常に大きな問題であると考えました。その当時国内に散在するシーズを集約し、効率的な臨床研究の支援や基礎から臨床研究、治験への移行促進を行う。そのような臨床研究のネットワークを形成して、開発の経験・技術、教育などを共有していくことで再生医療を実践し、普及化していくスキームを作るべきだと考えてまいりました。

こちらが、そのような提案についてAMEDさまのほうから再生医療臨床研究促進基盤整備事業という形で採択をいただきました、再生医療ナショナルコンソーシアムの活動というものを1枚で表させていただいております。こちらは昨年まで2020年まで、2016年から2020年のおよそ4年半にわたり実施してきた再生医療ナショナルコンソーシアムの活動についてです。再生医療ナショナルコンソーシアムの前期の部分、この5年間の活動は、臨床研究支援、人材育成、再生医療データベースの構築、産学マッチング、患者・市民参画への促進といった5つのモジュールを促進してきました。およそ70件を超える臨床研究の支援、また、教科書「再生医療」の出版や、e-learningシステムの構築、そして後ほど紹介させていただきますNational Regenerative Medicine Databaseという、

再生医療学会が運営いたします再生医療のためのレジストリデータベースを構築してきました。こういった5年間の活動を経まして、2021年度より新たに再生医療実用化促進基盤整備事業という形で、ナショナルコンソーシアムを継続して実施させて頂いています。

こちらが新たな再生医療ナショナルコンソーシアム、6つのモジュールを示しています。臨床研究に対する技術支援、教育、産学連携のマッチング、患者さん、市民への再生医療の情報発信については、前ナショナルコンソーシアムから継続しております。また、再生医療の国際発信と、適正性評価につきまして、今年度より新たなモジュール2つを加えまして取り組みを進めているところです。詳細を今から説明いたします。

まず臨床研究に対する技術的支援として、再生医療学会の臨床研究委員会なるものを置きまして、そこを中心に様々な再生医療を実践する機関をネットワークとして構築し、再生医療学会に問い合わせがあった様々な支援依頼に対して対応するという仕組みを取らせて頂いております。昨年度まで70件以上の支援をして、今年度も新たな受け付けを継続しています。昨年12月の末の時点で既に16件、今年度だけで申し込みがあり、4件は一応依頼者側の目標を達成している状況です。また、こういった臨床研究支援の周知を徹底して図るために、学会サイトをリニューアル、YouTubeでの動画配信も開始いたしました。

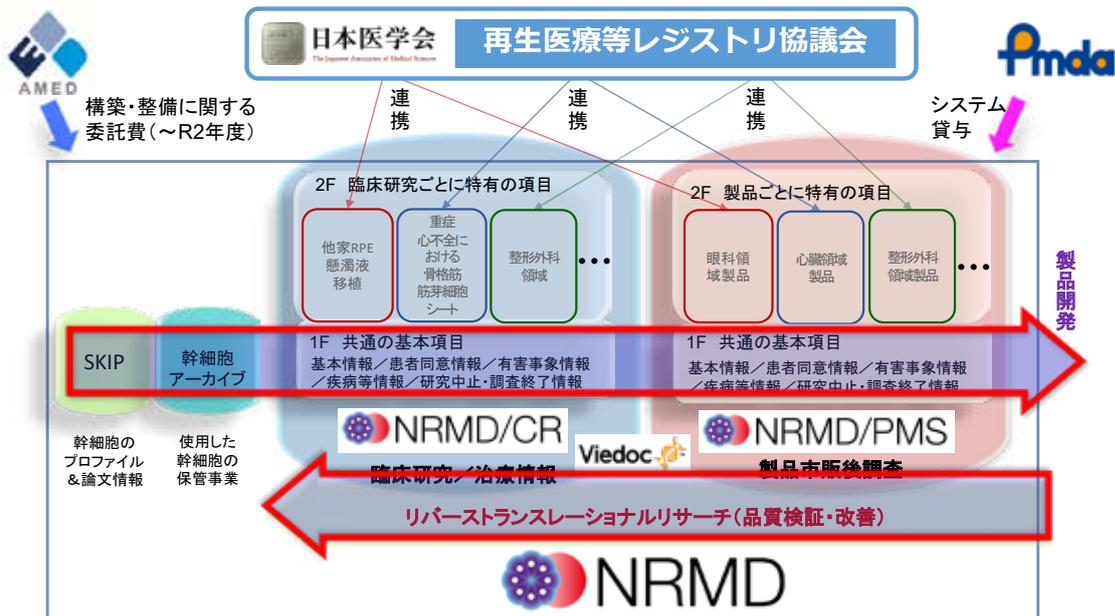
また、臨床研究支援部門としまして、実際に再生医療の臨床研究や提供を開始するための実践的な知識について、ハンズオンでセミナーを行えるプログラムを現在作成しております。アフターフォローも実施予定で、プログラムとセミナーの内容につきまして、教育材料などを現在編集中です。提供計画ひな形等を提供しておりまして、学会のホームページからダウンロード可能となっております。

臨床研究に必要な人材の教育と育成に関して、学会として、細胞培養加工施設の施設管理者の認定を開始したいと考えております。これに対しナショナルコンソーシアムでは施設管理士の要件を定めるワーキングを開催し、必要な要件もしくは必要な教育内容の検討をしております。その内容は、今年度一定の取りまとめをして、来年度から認定制度を動かしたいと考えている次第です。

こちらは人材の教育と育成という形で、大体2025年度までに、これぐらいの人数があれば再生医療を全国に普及できるのではないかとこの模式図です。施設管理士は全国で50人、上級臨床培養士は200人、臨床培養士が2,000人というところを目指していきたいと考えております。

また産学連携マッチングにつきましても、今年度も広く行っていきたいと考えております。既に知財関連のセミナー、知財戦略の基礎として再生医療に特化した知財、特に標準化と競争領域の知財戦略と非競争領域

## 再生医療等患者登録システムの構築と応用・発展



臨床研究データベースにも**CSV (Computerized System Validation)を適用(=データ品質保証)**することで、**リアル・ワールド・データの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用**を実現する。(CRIは平成29年10月より運用開始、PMSIは平成30年3月より運用開始)

の知財戦略に関して、昨年末にWebセミナーを1回実施させて頂きました。来月2月4日にも引き続き知財セミナー第2回を実施する予定です。また、3月の再生医療学会に合わせ、マッチング・イベントも企画中です。

患者・市民への再生医療の情報発信についても継続しておりまして、今年には既に2回、一つは患者向けの「患者・社会と考える再生医療」という形で、ワークショップを含む講演を実施しました。また、中高生向けのイベントを昨年11月28日に開催しました。より若い世代に、未来の再生医療を構築する意識を持って頂く事を目的とした、再生医療の問題点や普及に対する課題を一緒に共有し、認識するイベントです。

さらに再生医療学会では、再生医療ポータルと呼ばれる情報サイトを公開しております。スマートフォンでも見やすいサイトがありまして、最新のニュースや、社会の取り組みについての情報発信、厚生労働省に提供計画を届け出と受理、再生医療提供計画を届け出た医療機関の検索機能などを提供しています。既に昨年度だけで、大体10万程度のアクセス、これまで開設した全てのトータルでいうと40万件程度のアクセスを頂いています。多くの患者さんや、興味のある一般の方々にも見て頂いていると考えております。

再生医療の国際展開を見据えた支援とし

て、今年度は新型コロナウイルス感染者の蔓延で直接海外に行って日本の再生医療の情報発信が難しい状況ですが、限られた機会を利用してVirtual発信等を、ISCT、WSCS、ISSCR等の国際学会で行ってまいりました。

今年度から新しく始めた、もう一つのモジュールとしての適正性評価体制の構築です。今まで再生医療の再生医療学会でデータベースに蓄積してきたデータを評価していき、再生医療の適正性を評価するモデルを構築していきたいと、学会では考えております。現在学会が運営するデータベースに集まっているデータの検証と、その在り方についてワーキングを開いて、既に2～3回検証しているところです。また、この評価は、日本医学学会に設置された再生医療等レジストリ協議会と連動しての活動を考えており、ここで行われた評価等が患者さんの負担を減らすための、民間保険の活用として利用できるような、再生医療保険ワーキングとともに、より患者さんがアクセスしやすい再生医療の実現を目指したいと考えています。

再生医療等製品に関する規制上の2つの大きな課題として、データベースがあります。現在、臨床研究データの有効活用と、リアルワールドデータの収集・評価が重要です。治験外で収集されるデータを何とか有効活

用していきたいと動いています。

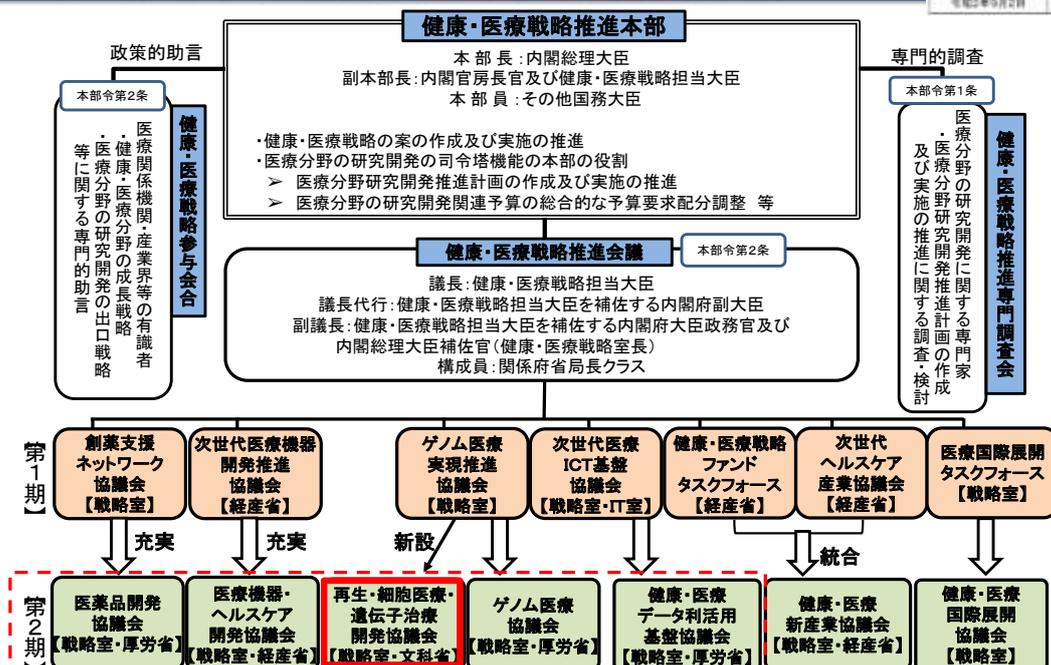
こういった中、先ほど適正性評価に使うと紹介したデータベース National Regenerative Medicine Databaseが出てきます。現在再生医療学会で運営しており、一応臨床研究用の部分をNRMD/CR、市販後調査用のものをNRMD/PMSと称して、臨床研究のデータ活用と市販後データのリアルワールドのデータ活用の運用を進めているところです。

こちらが具体的な再生医療のデータシステムの構築図の模擬図です。共通の基本項目である1階の項目と、臨床研究ごと、もしくは製品ごとの特有項目である2階建ての構造をしており、この中にデータを蓄積していきます。また、その収集していくデータは、厚生労働省が定めるComputerized System Validationという基準を採用して、要は治験と同レベルのデータの水準を保ちながらデータの収集を実践しているところです。これにより、リアルワールドデータの製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用も行えることを期待しています。

こういったNRMD/CR、そして治験、そしてPMSのデータ活用が症例データとして、それがヒストリカルコントロールとして、新規開発や適応拡大に使われるようになること、

## 第2期医療分野研究開発推進計画の推進体制について

第1回再生医療推進委員会  
第2期医療分野研究開発推進計画  
資料1



### 医療分野研究開発推進計画関連の協議会

また、その安全性情報の提供等によって、PMDAと協力してこういったデータをより再生医療の普及に使用していくことが、われわれの活動の目標となっています。

このような活動を通じた将来展望として、学会等と拠点となる病院を中心とした適切な再生医療の実施支援体制を整備、そして適切な実施のための教育システムを発展させて、社会とアカデミア、病院をつなぐ新たなネットワークの構築を考えています。私からは以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

澤：岡田先生、ありがとうございました。再生医療学会が取り組んできた、この数年間のナショナルコンソーシアム事業の概要、そして今後の展開も含めてお話しいただきましたが、何かご質問ございますでしょうか。特にはないですかね。岡田先生、今後の展望をさらに深めたとき、どれだけ普遍化に繋げていけそうでしょうか。見直し、めど的なものを含めて。

岡田：データベースについては、既に学会独自で運用しており、企業さまのご協力もあって採算は取れております。少なくともPost Marketing Survey市販後調査については今後引き続き運用して、市販後のリアルデータワールドのデータを収集し、再生医療等製品、特に条件期限付き等の製品を含めて、

本当の有効性、安全性を適切に評価していく仕組みを学会、日本全体で維持していく事を目指していきたいと考えております。

今、適正性評価で実施しようとしている臨床研究、自由診療における、診療レベルのデータも、やりっ放しでは非常に勿体ないです。データをいかに集積し、一定の段階で、例えば、良いものなので再生医療として日本全国に普及していくべきなのか、それとも、これは安全性や有効性というのがきっちり示せていないので、今後継続していくか疑問符は出るのか、これらを明確にする仕組みを学会としても推進していく必要があると考えております。そしてそのような実践を支援していく枠組みを、学会として何とか維持していきたいと考えています。

澤：ありがとうございました。それでではまた後ほどパネルに参加してください。

次は厚生労働省の笠松淳也さまに、再生医療推進に関わる厚生労働省の取り組みについてお話しいただきます。笠松さん、お忙しいところご参加いただきましてありがとうございます。よろしく願いいたします。

### 再生医療推進に係る厚生労働省の取組

笠松：澤先生、ありがとうございました。厚生労働省研究開発振興課長をしております



笠松です。関係者の皆さま方には再生医療の推進、ひとかたならぬご尽力を頂いておりますことを改めて御礼申し上げますとともに、このような機会いただきまして、ありがとうございます。

私からは厚生労働省の取り組みについてご説明します。法律の概要と法の見直し、それから、政府全体における再生・細胞医療・遺伝子治療のプロジェクトについてご紹介します。これは再生医療の推進、患者さんに、国民に迅速かつ安全にお届けするというところで、平成25年に議員立法そして個別の安全確保法ができ、薬事法が改正され、迅速に安全に医療を提供する法的な枠組みができたところ。安全確保法について5年後の見直しで今検討しております。リスクに応じてそれぞれ手続きをしていただくことによって、国民に対する再生医療の信頼と安全性を確保しているということでは思っております。

続いて政府全体のプロジェクトの位置付けです。これは第2期ですが、医療分野全体の研究開発推進計画です。一番上、健康医療戦略推進本部と、これは総理大臣がトップの会議でございまして、その下に色々会議があって、一番下の緑のところ、7つの分野別（モダリティ別）に、左から3つ目、再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会とあります。医療研究全体の分野の中の7本柱の1つと見て頂ければいいかと思えます。その協議会がこの5月に中間とりまとめを出しました。その中では再生・細胞医療について、体性幹細胞、製造技術の開発などの研究、そしてES細胞、iPS細胞については、細胞シートからオルガノイド、ミニ臓器といったようなスケールアップ化ですとか、あるいはiPS細胞を用いた病態創薬研究、実用化に必要な製造関連技術の研究を進めていく。リバーストランスレショナルリサーチを強化していくとあります。

また、遺伝子治療の領域については、やはり研究開発の基盤を強化、独自の技術を開発し、アンメットメディカルニーズに対応していきます。また共通の話としては、異分野を含めた多くの研究者が横断的に取り組める枠組を構築するということです。

規制制度については後ほど申し上げますが、先ほどの話題になっていたカルタヘナ法の話ですとか、あるいはリアルワールドデータの活用、収集の仕組みも課題として挙げられています。

こちら再生・細胞医療・遺伝子治療のプロジェクト全体ですが、横が基礎から実用化へ向けてということです。左上が文科省の取り組みでして、基礎から非臨床の辺りまでとなっています。出口に近い、臨床研究、治験、実用化の部分にある赤は厚生労働省、そして青の一番下は基盤、これは経済産業省ですが、それぞれの研究事業が連携して、縦割りではなく、政府全体として3省連携してやっていくところがポイントです。

これは個別の研究ですが、再生医療の実用化、創薬応用、基盤支援、ここの右上が今のところ。もう一つ、右下の赤で囲ってあるのが先ほど岡田先生からお話がありましたナショナルコンソーシアムです。内容は省略しますが、要はネットワークで底上げを図っていくことが重要であると、私どもは学会等と全く同じ認識を持っています。

法の見直しに関する検討として、平成26

年で、令和元年から検討を開始し、12月に上のオレンジですが中間整理、そして昨年の10月にワーキンググループのとりまとめを経て、今部会で具体的に法律の見直しに向けてどう進めていくかを、具体的に詰めているところ。これが令和元年の12月ですが、論点として1番が医療技術への変化の対応、in vivo 遺伝子治療、あるいはリスク分類、法の適用除外見直しが出されました。ここは後ほど申し上げます。

2番として、安全性、科学的妥当性について、データをしっかり収集して行きましょうというのが1番で、2番、3番、4番は運用に当たるところ。質と安全性において、関わる細胞バンク、認定委員会、そしてCPCの質の担保です。

さらに3番で、法手続きの緩和・改善、拠点の設定と安定的な確保です。

in vivo 遺伝子治療について、一番上に書いていますが、in vivo 遺伝子治療を含めた技術について法の対象に含めるとあります。今は含まれておりません。関連技術について、リスクが近似するゲノム編集技術を応用した技術を対象とします。これはゲノム編集技術を応用した技術を関連技術として対象にすることももちろん大事なのですが、急速に進歩する分野なので、その都度、新しいものが出て来る度に法律改正するスピード感でなく、法の改正によらずに、あらかじめ関連技術で類似するものを、迅速に対応できる法体系にする。というのが一つのポイントかなと思っております。

続いて3番目ですが、遺伝子治療の提供に求められる手続きとして、遺伝子治療の位置付として具体的には審査委員会、医療機関、それから製造管理に当たる方々について、遺伝子治療の提供に必要な手続き、専門家の参画等をお願いしたいと思います。またカルタヘナ法の手続きについては、重複を避けた審査にしていこうということです。

また、リスク分類について法の適用の除外ができる、成熟してきた技術があるという議論について、PRPの3種については、薬機法に基づいて承認取得した機器をその適応の範囲で利用する場合を除くして良いのではないかと考えます。

3番目ですが、他家の間葉系細胞について、現段階では1種として引き続き位置付けることが妥当だけれども、将来的な知見が蓄積する段階で手続きの見直しを検討するとなっ

ています。また、先進医療を経て保険収載されたものは手続きの合理化を具体的に検討すべきではないかと考えます。また、リスク分類については将来的に検討していくということです。

以上が現在のワーキンググループまとめです。今部会で改めて関係学会の方々からご意見を聞き、部会の先生方に議論頂いて、先ほどのものを軸に検討し調整を行い、法改正に向けた手続きを行ってまいりたいと思えます。私どもは再生医療を患者さんに安全で安心なものを迅速に届けることがポイントだと思っております。今後とも皆さま方と一緒に色々な作業をやってまいりたい所存です。どうもありがとうございました。

澤：笠松さん、ありがとうございます。本当にこれまでも、世界に冠たるというか、世界に誇る再生医療を推進していくための規制という形で安全確保、それから薬機法、推進制定していただき、また今回は法改正ということで、我々がまさに謳ってきた基本ポリシー、安全安心、そして迅速という言葉が笠松さんの口からお聞きして大変心強く思いました。ありがとうございます。法改正のポイントは、今後また5年間に新しい色々な技術が進化する上の対応というふうを考えていいんですかね。

それからもう一つは、現在、過剰ではという部分もあると思うんです。一番のポイントは、他家由来のMSCをどのように捉えるかです。治験のほうでかなり承認されたものも出てきていますので、この辺りどう考えていくか、この2つがあると思うんですけど、いかがですかね。

笠松：ありがとうございます。2つともおっしゃるとおりだと思いますが、1つ目については、やはり迅速に対応するところが非常に重要で、新しい技術が出てくるたびに次の法改正を待って導入するという、それは大事なんですが、法改正を待たずに必要な技術に対して必要な対応をすることで、その技術の安全性をアカデミアの側、そして提供者側、そして受ける側の方にとっても、確保することがまず大事です。今回関連技術を位置付けられないか、という思いがあります。それが1点目です。

2点目の他家細胞については、今回いろいろ議論して、一定の蓄積が認識されている点は、澤先生の仰るとおりで、一定の大きな蓄積があるかと思えます。最終的な手続き

については、専門家の間で議論頂き、これも今後増々蓄積を図って、その蓄積を評価した上で、今回の法改正で終わりということではなく、これはというものについては先ほどのPRPもそうでしたけれども、そういうことができるのではないかと考えております。引き続き学会の先生方、専門家の方々と相談しながら進めていくことであると考えております。

澤：ありがとうございます。非常に明解にお話しいただきました。エクソソームも、その辺り同じ考え方です。データをとにかく集めていくという蓄積経験値、データが大事だというお話だと思いました。笠松さん、ありがとうございました。

それでは演者としては最後ですが、我々の同輩であり再生医療学会の理事でもある、一方、FIRMの理事長でもいらっしゃいます嶋先生に「再生医療事業における臨床現場からのフィードバックの重要性」ということで、企業を代表する立場、再生医療学会の理事としても、ハイブリッドの先生です。ぜひよろしく願います。

### 再生医療事業における臨床現場からのフィードバックの重要性



嶋：澤先生、ご紹介ありがとうございます。本日はほんとにたくさんの方々にお集まりいただきましてありがとうございました。今回ご説明させて頂く内容として、第3部のテーマ、臨床現場からのフィードバックを生かして、その重要性について少し話題提起できればと考えております。

実は私は再生医療の製品を提供している企業の代表をしております。前半はその企業経験、後半はFIRMでお話した内容を、改めて何か話題提起になればと思い、持ってきました。

ご存じのとおり、わが国の再生医療等製品は、本年になって2品目が承認を得ました

ので、スライドでは昨年までの14品目が記載されておりますが、実際には現在までに16品目を数えます。これもひとえに厚生労働省さまをはじめ、皆さんのお力添えの賜物だと思っております。特に2021年に、ここに書いてありますように5品目の承認が得られ、次々に製品が増えております。

一方、手術手技を伴う再生医療等製品を提供していく上では、手術方法のご提案がとても大切です。その一例として膝関節軟骨の手術シミュレーションを実施しています。すなわち、私たちが提供している製品は点滴静注で解決するものでなく、企業側が先生方へ使用方法をしっかりとご説明することを前提に承認を頂いております。一方でこういったことを通じて、先生方とのコミュニケーションがより円滑になるという経験もしております。先生方もある程度企業側を信頼して手術手技の妥当性をお認めいただいております。また、企業側も先生方から臨床現場における色々なことを教えて頂いております。つまり、その製品の有効性を高めるために、先生方との双方向のコミュニケーションがきわめて重要だということを常々思っています。

また、私たちは培養表皮を提供しておりますが、既に1,000例を超える臨床例を経験しております。その間、先生方から色々な情報をいただいております。最初は、いかに培養表皮の生着をよくするかについて、深く考える機会を共有いたしました。すなわち限られた臨床試験の中では、情報がまだまだ十分ではありません。医薬品のように統計的な処理を中心に、その有効性を示していくことが容易ではありません。さらに先ほども少し適応外のお話もありましたが、仮に適応外であっても、それが全く効かないということでもないと思います。そういった、臨床的に考えるべき内容について、先生方の手術手技によってカバーしていきけるのか、またはこれは本当に使うことができないのか。先生方と議論を重ねながら使用方法の標準化を実施していきます。移植医療をベースにする再生医療の場合はきわめて重要になると思います。加えてレスポンス、ノンレスポンスという観点も、先生方のかかなり細かい臨床経験によって蓄積されていく情報かと思っております。

臨床現場とのやり取りは、細胞が同じであっても新たな適応拡大に対する示唆もいただけますし、新製品の開発にも寄与すると思っております。一つの製品を出したことにより、

先生方との有機的な情報交換が可能になります。これも弊社の今までの経験ではありますが、培養表皮ジェイスの承認を取得したのち、次々に色々展開していく。恐らく再生医療というものは通常のいわゆる低分子加工物による医薬品と違い、患者さんの細胞ですので、一つの製品の情報交換をきっかけに新たな水平展開のヒントが創出するだろうと思います。私たちの製品のように、組織再生を目的としたもの、これらはいまでは古典的な再生医療かもしれませんが、そのように発展していく余地を残しています。これに対して、本日話題になりました遺伝子治療や、CAR-T細胞治療などが今後この流れになるのか、はたまたもっと医薬品的になるのか、その辺りは今後議論すべき内容だと思っております。

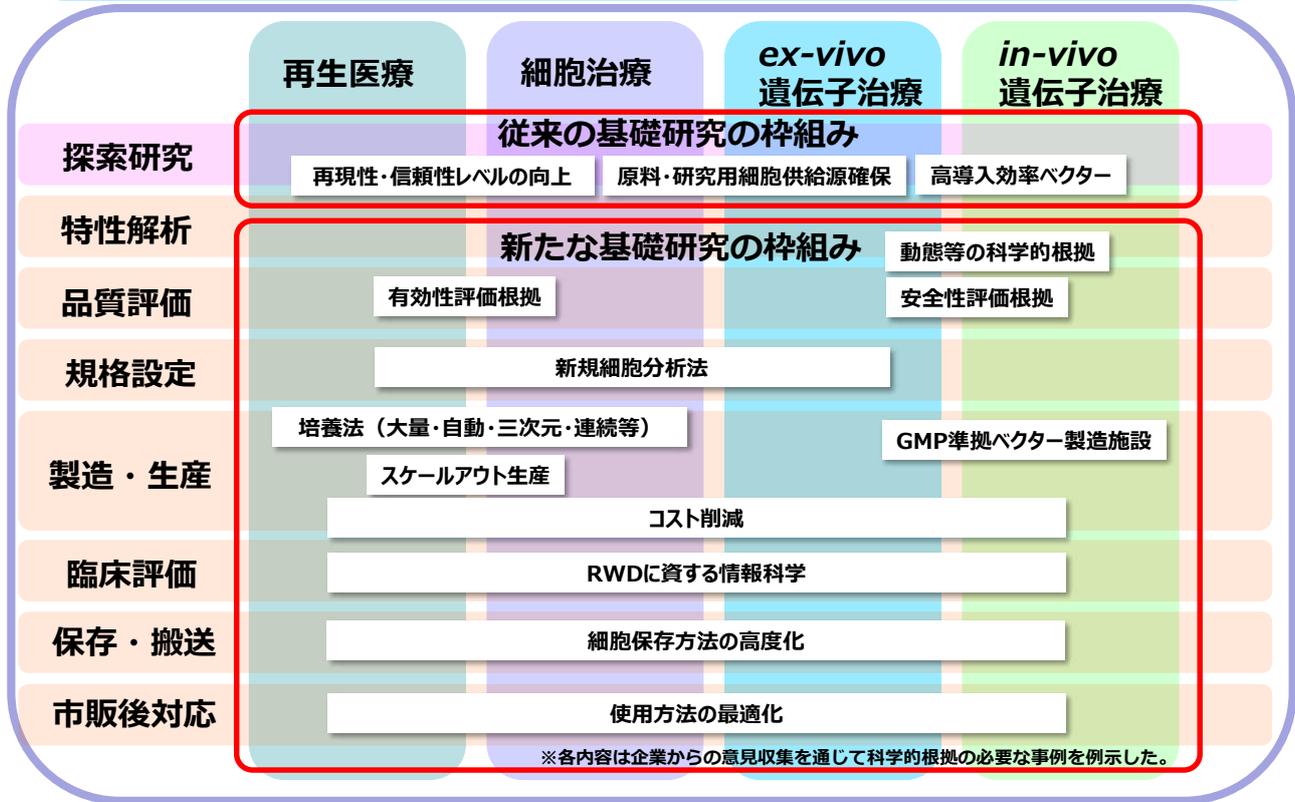
ご存じのとおり、再生医療の製品は極めて多様なものですので、自家、同種という細胞のカテゴリーの違いであったり、3次元組織を構築するもの、永続的・持続的に効果を示すもの、一過性の効果であるもの、また点滴投与、手術が要るものなど、さまざまなものがあります。医薬品のように、従来の方法が使えるものなら、右側に表現した性質のものでありますが、必ずしもそればかりではありません。場合によっては医療行為に近かったりします。それから細胞のマニピュレーションレベルが上がれば上がるほど複雑な評価を要するものが出来上がります。どこの部分が重要な性質で、どこの部分は多少違っていても問題ないという判断が重要です。多少有効性の指標を下回っても、患者さんにとっては使用しないよりもましである。そんな有効性に関する考え方がまさに臨床現場からのご指導によって得られるのではないかと考えています。

### リバーストランスレーショナルリサーチ

リバーストランスレーショナルリサーチという用語があります。Bench to Bed Sideがトランスレーショナルリサーチですが、逆のBed Side to Benchがこれに当たります。これを実現するには、臨床の先生方とどのように連携するかがきわめて重要であります。そもそも産学の連携は、恐らく基礎研究から初期の応用研究が大学医療機関等の先生方がやられて、それで最終的な臨床応用を企業がやるというのが基本的な考え方です。

その一方で、製品の作りこみという概念は

# 研究開発推進の骨子



出所：2021年6月 第4回 再生・細胞医療・遺伝子治療研究の在り方に係る検討会資料

これとは少し異なります。いかに生産コストを考えた開発を実現するか。提供を担当する企業にとって、従前技術との相性もあるかと思えます。また部品調達リスクもあり、培地や試薬など唯一無二の原材料を使うような製品を作ってしまうと、これらの調達リスクを負ってしまうことになります。

規制対応については、むしろ現在はアカデミアの先生方がかなり規制対応に詳しくなっておりますが、おそらく企業が担当したほうが良い内容かとも思えます。

それから市場へのアクセスです。特に受注システム、デリバリー管理、これは産業側で担当すべき内容でしょうし、使用方法の啓蒙はアカデミアの先生方の出番かもしれません。この辺りをいかに作り込むか、とても大切な考え方かと思えます。

一方、各種使用成績調査、市販後対応、さらに言えば知財戦略。企業が再生医療を提供するにあたり、知財戦略はかなり早い段階から先生方と議論して進めていく必要があります。今後は、かなり早期から、臨床現場の先生、アカデミアの先生、開発者の

先生方と協力が必要になってくると思えます。

まとめますと、再生医療の実用化・産業化の観点から重要なステップは、まずは製造販売承認を取る、もしくは目指すことを通じて再生医療等製品の製品化を実現します。そして次のステップは安定生産を実現することです。できる限り正確に生産して間違いないものを患者様に提供しなくてはなりません。そして最後には、これらの活動が適切に収益をもたらすことを目指す必要があります。言い換えれば、適切に収益性を目指すところからバックキャストिंगをしていき、目的とする製品を作っていくことが必要であると思えます。さらに、その最終的なバックキャストिंगの担い手は、やはり臨床現場の先生方の情報です。今現在は、経験を蓄積すべき段階です。再生医療の製品を手探りで創出している時代ではありますが、最終的にはこういったものが、適切なエコシステムとなっていでしょう。収益構造からのバックキャストिंगを通じて、患者さまに安心してお使い頂けるものを提供することが産業側の使命であると感じています。

先ほど岡田先生の資料の中にありましたが、条件および期限付き承認に関してコメントさせていただきます。これは制度的には、厚生労働省さまをはじめ、関係各位のご努力によって、定められたルールであると理解しております。無論、これにより早期に患者さまに再生医療等製品をお届けできるようになりました。しかし、その一方で、この条件および期限付き承認をさらに有効活用することが必要なのではないのでしょうか。この制度は、どのような製品に活用すべきか、またどこに最も利点があるかなど、いまだ十分に理解されているとは言えません。こういった製品に活用すべきか。この点について、当該製品を早期に届けるという観点のみならず、例えば、移植医療などの技術が必要な製品であれば、上市後にその技術の成熟の可能性もあります。適応症などのクライテリアも、限られた臨床試験では定めるのに限界があります。こうした必要な情報の集積によって、有効性がさらに高まっていくような事例については、きわめて適切な制度であるといえるのではないのでしょうか。

さらに、製造を担当する企業に好都合な話をさせていただきますと、生産の改善について弾力的な運用が期待されます。再生医療等製品、とりわけ手術手技をとまなうものは、最初はあまり普及しませんが、のちに生産拡大が必要になるような段階を迎えます。すなわち最初かなり小ロットで作り、だんだん増えてくると、機械化、自動化が必要になってくるのです。そうなってくると、一部変更申請が必要になるでしょう。こうした製造工程の合理化や変更についてかにフレキシビリティをもたせるか。もちろん、先生方の使用成績調査の在り方、レジストリ等々も今後考える必要があるかと思えます。この制度をさらに有効に活用するためには、こうした使用成績調査や市販後臨床試験についても、十分に考察を加える必要がありそうです。現時点では、企業側の立場に立ってみますと、この条件および期限付き承認はその後の負担からあまり望ましいものではないとされていますが、その一方で、こうしたフレキシビリティをもった対応が可能になるならば、むしろそちらの選択もありうる話ではないかと思えます。

今日は時間の関係で詳細はお話しできませんが、スライドに示します様に再生医療等製品の開発については、モダリティの開発として縦串に相当する部分と、それぞれの要素技術や基盤技術として横串で開発する部分があります。すなわち、製品自体の開発のみでなく、再生医療エコシステムといえるような基盤技術の開発が重要になるということです。これは再生医療のサポーターインダストリーの方々を中心になるかもしれませんが、今後はこういう方々も臨床現場の先生と議論して、どういった生産が良いのか、どういった輸送が良いか、さらには臨床評価すべきかなど、ひとつひとつ開発していくことも重要になってくると思います。

最後に、これは厚生労働大臣との官民対話で話題提起した内容ですが、「イノベーション創出に向けた研究開発環境の整備」として臨床データの利活用に向けた医療データの統合、デジタル化の推進が重要です。医療現場との連携を通じた活動であると考えます。

次に研究用または同種再生医療等製品の原料となるヒト組織細胞の調達も重要です。従来は提供者様に生じる倫理的な課題でしたが、現在は組織採取を担う先生方の動機

づけをいかにすべきか、ドナーとなる患者さまと先生方との適切な意見交換はいかにあるべきかなど、話題が変化してきています。ともあれ、これら内容は臨床現場の先生方の活躍を期待したいところです。

さらにもう一つ、再生医療を実施するためには医療機関の体制整備もきわめて重要です。それには一定のコストがかかります。製品の価格のみならず、医療機関にとっても必要な費用をいかに確保すべきか、対価を適切に反映する仕組みの構築について今後しっかりと議論が必要です。医療機関の先生方と企業が密に連携しながら、産学官のコミュニケーションを通じて新しいモダリティを適切に患者さまにお届けしたいと思っています。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

澤：畠先生、ありがとうございました。両方の立場からまとめて頂きありがとうございます。他どなたか質問ありますか。私ばかり質問して申し訳ありませんが、一つお聞きしたいのは、今沢山やることがあります、今勝たないとせっかくここまで来た技術が世界に通用しなくなるリスクを私はすごく感じています。最終的な加速のために、今本当にやらないといけない最優先項目について、先生は何だと思われていますか？1つに絞りにくいかもしれませんが、幾つかでも結構ですが。

畠：私が個人的に思うことかもしれませんが、医療機関の先生方、それもこれまで再生医療に携わってこれなかった先生方との合意形成は必要ではないかと思っています。さらに、その延長線上にあるのは患者さまの適切なご理解です。再生医療といえますと、何か夢の医療で、何でもかんでも治るとされているようですが、すばらしい成果をもたらす具体的な内容と、その限界、これが適切に表現される必要があると思っています。こうした適切な啓蒙活動を通じて、再生医療という医療を正しく知っていただくことが重要ではないでしょうか。すいません、1つというのは大変難しいので包括的な話になってしまいました。

澤：このシンポジウムのテーマの空気をまさに読んだようなご発言を頂き感謝申し上げます。ありがとうございました。

畠：ありがとうございました。

澤：それでは中村先生、お願いします。

## パネルディスカッション



中村：澤先生、ありがとうございました。それではパネルディスカッションに移りたいと思います。先ほどの演者の3名の方々に加えて、このパネラー全てをさん付けて呼ばさせていただきます。よろしくお願ひします。花井さん、武田さん、坂東さん、3名加わっていただければと思います。花井さんは、全国薬害被害者団体連絡協議会の代表お世話人であり、「ネットワーク医療と人権」の理事、一般社団法人へモフィリア友の会全国ネットワーク理事ということで、患者目線でのお立場で今回加わって頂いております。武田さんは文科省のライフサイエンス課課長、坂東さんは、昭和電工マテリアルズ株式会社のライフサイエンス事業本部の事業部長で企業の目線ということで加わって頂いております。それではこの6名の皆さまとともにパネルディスカッションを進めていきます。

だいたい時間のほうが押しておりますので、実は3つほど皆さまにご質問を投げ掛けながら、パネルディスカッションを進めていこうと思っておりましたが、1つ目の臨床に届けるまでに特に注力した点、苦労した点は、既にご講演の中でお話いただきましたので、スキップさせていただきます。

## 患者の目線

2つ目は、このセッションのタイトルである「患者に届き始めた再生医療、現場からのフィードバックを活かして」を受けて、まさに再生医療のシーズが臨床に届くことによって初めて顕在化した、あるいは改めて気付いた課題に関して、各々の立場からお話を頂きながらパネルを進めていきたいと思ひます。まず最初に花井さんから患者目線で、先ほど畠さんからもお話がありました、再生医療に関する市民の方々のご理解等々に関してコメントをいただければと思います。

## 新たな医療として届き始めたことによる リスク・ベネフィット・コスト 中長期的な目線でのレジストリの重要性



**花井**：今までの医療とは異なったものとして受け止められている事が多いと思うので、何をリスクと見て、何を有効と見るかが、患者の一般的な感覚から難しくなっているのではと思います。私は一応慢性疾患、生まれながらに血友病ですし、それからHIV感染症も同時に罹患しています。これは今や慢性疾患と言われて、こういった患者は比較的医療にすぐアクセスしているの、どちらかというとまだ理解しやすい患者団体だと思うんですが、それでも血友病領域で、今さっきお話いただいたファイザーさんで、III相試験が遺伝子治療では始まっています。しかしながら、治験参加のときに、なかなか理解が難しい面はあります。

それからもう一点は、世界的な患者会として議論していて、長期的に見ていかなきゃいけないときに、レジストリが今非常に重要と言われて、いわゆる再生医療というのはコホートを、ある意味一生ビジュランスするという必要になってくるかもしれないと思います。レジストリの整備、もしくはもっと使いやすいパーソナルヘルスレコードみたいな、患者もアクセスできるデータベースをどうやって整備できるかが議論になっています。

国際的に一番議論になっているもう一つの点はHTAの件です。結局コストは外せない問題としてあって、しかし私たちは比較的高額な医療費を使う患者団体として、散々高額な医療費を使った者がその時点で高額であっても完治を目指すことのメリットと、これからたくさんお金を使う人をキュアするのは違うのでは、という議論が出だしているのです。同じ疾病の誰に提供すべきか、年齢とか、そういったことがグローバルで議論され始め

ています。しかしながら日本の場合はまだ費用対効果という、いわゆる1回付いた薬の値段を見直すだけで、HTA機関も必ずしも整備されていません。一つの医薬品のコストベネフィットだけではないです。ヘルスケアシステム全体においてどう考えるかという問題意識が欧米より立ち遅れているところがあります。今後は患者がこのようなハイテクノロジー、細胞治療、再生医療と受け入れていくに当たり、患者会としても色々課題があると思っています。

**中村**：ありがとうございます。非常に重要な点を指摘頂いたと思います。新たな医療として届き始めたことによるリスクベネフィットの理解、再生医療を受けられた患者さまにとっては生涯にわたって様々な影響が起こりうるので、中長期的な目線でのレジストリの重要性や費用対効果、コストベネフィットのご指摘を頂きました。

### 顕在化した課題

岡田さんからは、先ほどナショナルコンソーシアムの様々な取り組みに関してお話を頂きましたが、この中で実際に多くのシーズを支援され、臨床に届いているものが多数出てきましたけれども、このナショナル事業を通じて、臨床に届き始めて顕在化した課題を、今の花井さんの話も受けてコメントをよろしくをお願いします。

**岡田**：ありがとうございます。私のほうから、患者さまに届き始めた再生医療という観点で、学会、実施する医療者側の観点から色々気付いている課題とか、成果という点についてご説明します。まず良かった成果として、ナショナルコンソーシアム事業を始めた段階では、承認された再生医療製品は4製品という形ですが、今は14製品です。10製品ぐらいい増えて、実際に市販化まで至った、もしくは実用化まで至った再生医療が増えてきました。これは学会が幾つも関わり、こうやれば実際患者さまに届くんだというノウハウが蓄積され、ナショナルコンソーシアムの仕組みなどを使い、多くの開発者、いわゆる研究者、開発者の方々がフィードバックでき

るようになってきたのが大きいです。これは非常に大きな成果だと考えています。

先ほど畠先生からもお話があったように、今度はBed to Benchで、そういった成果を新たな開発に繋げられるのではと、課題提供をしていく役割が、今後新たに学会に求められるようになってきたと考えている次第です。

患者さまに届き始めたときに、今度は再生医療を実施する側の課題として、実用化された再生医療を現場で使う際に、思った以上に手間とコストが掛かっていることを、実際に現場で再生医療をされている先生方は感じておられると思います。つまり使う先生だけが再生医療を少し分かっていたら、あとは、実地に企業さんに聞きながらちょっと使ったらできるというものではないものが多いのです。事前に注意点、例えば調製方法や使用方法の注意点を、ある程度きちんと学んでおく必要があります。実際に使って、実はこういったコツもあると、注意点等がある製品も結構存在します。また適正使用のためにある程度の手順とか教育が必要と、最初から条件付けられているものも当然あります。そういったものの中には事前に使う前に、院内のスタッフの方々への教育体制や、安全確保のために、それ専用の委員会を組織しなきゃいけない製品もありますので、これらに掛かる手間とコストをどうしていくかは非常に大きな課題だと考えております。

例えば、単純な話で言いますと、それを診療報酬で賄えばもっと普及するかと言えば、そう単純な話ではないと思います。当然ですが、コストダウンと、効率化でどうやっていくかは、医療現場の苦勞も要りますが、やはり制度と実践とのギャップを今後埋めていく必要があるなど感じています。

**中村**：岡田さん、ありがとうございます。非常にアカデミアから重要な指摘がございましたが、恐らく後半のほうでリバーストランスレーショナルをもう少し掘り下げたいと思いますので、2点目におっしゃった、実際に実施する側の課題で、同じシーズというか製品でも、届ける側の教育であったり、質の担保に関しては、アカデミアと企業が連携しながら、安心・安全に患者さまに再生医療を届けるということの重要性を改めて再認識されたと言う点は印象的でした。この辺りを受けて、先ほども畠さんから少し話がありました。畠さまからは、J-TECでのご経験を

踏まえて、企業側の目線で、実際に届き始めて課題等々あれば、今の流れを踏まえてコメントをお願いします。

### 企業側の目線

**畠**：ありがとうございます。先ほど申し上げたように、まずは、いかに正確かつ安定的に提供するか課題です。恐らく治験のレベルで分からなかった内容も出てくると思います。さらに言えば、安定供給自体の難しさも、実感しております。一例を示しますと、例えば培地や試薬など、ある培養のときにベストなものを使っていいものを創ろうと考えても、そのベストなものが入手できなくなった際には実現が難しくなります。場合によっては規格への適合が怪しくなって来ることもあります。最近では、新型コロナウイルスでこうした材料の供給体制がかなり脆弱になっていますので、先ほど先生がお話しされた、実際に提供し始めて気付いた課題の代表例ではないでしょうか。もちろん、最近では再生医療等製品を通じて先生方との信頼関係ができつつあり、こうした特殊な事情もご理解いただいております。とはいえ、日々心配が尽きないという言い過ぎかもしれませんが、いくばくかの懸念事項を持ちながら、社業として提供しているのが現状ではないでしょうか。

### 安定供給と品質管理

**中村**：ありがとうございます。企業の立場として製品の安定供給という意味で、部品という言い方をされました。再生医療等製品の場合は生ものの細胞であるため、いかに安定的に原材料である細胞の確保や品質管理などに関しては、これまでかなり議論を重ねてまいりました。実際にこういった形で、再生医療等製品を安定的にしかも大量に供給するとすると、様々な技術的なものも今後課題になってくるだろうというコメントだったかと思えます。坂東さん、いかがでしょうか。  
**坂東**：坂東でございます。私自身もこの分野、2015年の前職のときに、武田薬品と山中先生、T-CIRAというプロジェクトに携わってきたのが始まりです。やはり最初は治験を始めるのがどれだけ大変かという観点で見えていましたが、畠先生の話にありましたように、治験がそれなりに動き始めて、その次



に考えないといけないこととして、いかに品質を確保しながら安定供給していくか、先ほど畠先生がおっしゃったのと同じだと思います。一つは原材料の点もありますが、もう一つが人材の話もあります。ナショナルコンソーシアムで人の教育に力を入れて下さっているのは非常に有難いことですが、この細胞というのが、例えば、我々のような受託をやっておりまして、製品毎に製造法が違っており、GMP下でそういった製品の製造プロセスに入ってもらうためには、数カ月のトレーニングを受けて頂き製造員としてライセンスみたいなことをしないと、製造プロセスに入っただけいけない問題があります。もう一つ、これは私自身も会社の代表という立場になって、組合との話も考えないといけません。例えば、培養の期間が平均5日だったとしても、増殖能の弱い細胞が存在しており、時々7日、8日と掛かることもあり、製造員のスケジュール、シフトを考えると、最悪のケースを想定してシフトを組まないといけません。従業員の皆さまに、例えばそれが土日にかかれば待機してもらった必要があるとか、今まで僕自身も気付かなかった再生医療等製品独自の製造の難しさがあります。そういうところがこれからの細胞等製品の安定供給、そして議論になる、製造コストを下げていくところで問題になると思います。

最後に、今度私1月から当社の米国事業の代表もさせて頂くことになりましたが、海外と日本を比べて、1つのクリーンルームでどれだけのバッチを同時に製造できるのか、というところで大きな違いがあります。海外ではマルチに1つのクリーンルームで製造ができる。言い方を変えれば、クリーンルームの維持管理に必要な固定費がそのバッチごとで

按分して安い価格で製造ができます。一方で、これはリスクに関する考え方の違いかもしれませんが、日本ではこうした同時製造が難しいという状況にあり、どうしてもそれが製造コストに反映されてきます。また同時製造ができないために、時間をずらして製造すれば、夜の時間に多くの従業員に働いてもらわないといけなくなります。そういったところが、これから安定供給、そしてもっとこの分野を拡大していく上で、人員確保、そして施設運営、コスト削減で重要なところかなと思っております。自分自身としてできる限りのことをこれからも頑張っていきたいと思っております。以上です。

### 国側の課題

**中村**：ありがとうございます。今まさに届き始めた再生医療の現場からの課題感が、各立場の皆さんにお話を頂きました。今日は文科省、厚労省から武田さんと笠松さんにも加わって頂いておりますので、この課題を受けて、国側の課題意識などについて、コメント頂けますでしょうか。武田さまからお願い致します。



**武田**：ありがとうございます。文科省のライフサイエンス課で課長を務めております武田と申します。今お話しいただきましたように、産業界の目、アカデミアとのギャップ、製造の部分は非常に難しい問題である事は、従来からご指摘を頂いています。政府全体としてしっかり取り組まなければいけない部分だろうなと思います。先ほど笠松課長からご説明のあった、健康・医療戦略本部の協議会のほうでも議論で出ておりました。そこにはもちろん畠先生もメンバーとして入ってらっしゃいますし、よくご存じだと思います。文科省としては、もちろん基礎研究から非

### 安全性の確保 データの蓄積活用 研究のネットワーク化

臨床までの部分を大体担当しているところで、これまでもアカデミア研究をしっかり支え続けて来ています。それによって、色々な研究者の裾野、あとは人材育成の部分で貢献出来ていると思います。今後臨床に届いたものが幾つか出てきて、困っている患者さんのもとに1日も早く届くことをぜひ実現して頂きたいと我々は願っています。先ほど仰って頂いた産業界、製薬企業の皆さんとのギャップをどうやって埋めていくかは、ぜひ我々も併せて議論をしていきたいと思っています。

また、今後どんなことをやるかは、次のご質問の中でお話をさせていただきます。1点だけ申し上げますと、今後、産業界の目をどうアカデミアに入れていくかは非常に難しい問題だと思います。産学連携、言葉は簡単ですが、簡単ではありません。言い古された長い大事な問題もあると思いますので、我々としては、ぜひお知恵を借りながら進めていきたいと思っておりますのでよろしく申し上げます。私からは以上です。

**中村：**ありがとうございます。続きまして笠松さん、いかがでしょうか。

**笠松：**厚生労働省の笠松でございます。個別の課題については先ほど申し上げたとおりだと思っておりますが、やはり大事なのが安全性の確保、そしてデータの蓄積と活用、研究のネットワーク化になるのかなと思っています。データの蓄積と活用は、それを評価に繋げていくことで、患者さんや国民に対して再生医療がこういうものだとか着実にフィードバックしていくことが重要だと思います。さらには、医療の質、新たな研究への活用を進めていくこと、これらも重要だと思いますが、やはりそれを進めるときにも一番大事なものは、提供者側のアカデミア産業界の方々と患者さん、医療を受ける方々との情報とか価値観をシェアするという点だと思います。そのためにもデータの蓄積というのが大事ですし、安全性の確保も大事になってくると思います。

役所として迅速に安全にという点では、最終的に制度、規制をどう考えていくか、あるいは振興策、診療報酬も含めた予算を考えなくていけません、国民の理解がどれぐらい得ら

れているのが非常に大きなポイントになってくると思います。各論は先ほど申し上げたとおりですが、そのような場と環境をしっかりと整えていくのが私どもの仕事かなと思っています。同時に、産業界、アカデミアの先生方にも引き続きナショナルコンソーシアム等を通じて、引き続き取り組んで頂ければと思っています。次第でございます。

#### 再生医療をめぐる相互理解

**中村：**笠松さん、ありがとうございます。次のご質問に良いコメントを頂きました。皆さんの課題感を受けて、今後再生医療がより良い医療として、一人ひとりの患者さまに届けていく上で、今後の方向性といえますか、こういった取り組みが重要かという点を議論していきたいと思っています。いままさに再生医療が現場に届き始めて、医療者側あるいは企業の方々と患者さま方、国民との相互理解が非常に重要という観点から、情報発信をこういった形で進めていくべきかに関して、ナショコン事業で取り組んでいる岡田さん、続いて花井さんからコメントを頂ければと思います。岡田さんからお願いします。

**岡田：**ありがとうございます。こういった様々な新しい情報を適切に届けることの重要性は我々もよく理解しております、こちらに関しましては、まず一番メインとして情報発信として進めているのは再生医療ポータルです。再生医療の適切な情報の発信を推進していきたいと考えています。いかに正確な情報を伝えるかが非常に重要で、不確かな情報は、逆に再生医療の普及においては障害となってくる部分だと思います。これらの点について、これまで得られてきた知見、ナショナルコンソーシアムで蓄積してきた知見があります。それをできるだけ分かりやすく、かつ正確に伝える仕組みを今後継続していきたいと考えているところです。

ダイレクトに患者さまからの質問に答える仕組みの作り方についても、色々考えているのですが、現状はまずWebを通じて質問に対して文章でお答えするとか、もしくはWeb上で情報等を載せていく形で今のところ是对応して行っています。

**中村：**ありがとうございます。新しい医療として様々な再生医療が社会に実装され始めて、ある意味で玉石混濁という状況下です。さらに、情報も様々なものが混在していて、お

人お一人の患者さま、あるいはそのご家族の方々が、どの情報を信じたいのか、それに振り回されるようなことがあってはならないと思います。そういった意味で、アカデミアがしっかりと信頼できる情報を市民の方々に発信できる取り組み、これは講演の中でも岡田さんがお話しになってたように、様々なサイトの設定であったり、市民公開講座での対話の場を作るという形で、今後引き続き取り組んでいくことになるかと思っています。患者さんの立場から、花井さん、いかがでしょうか。

**花井：**これは気長な問題もあり、私どもはいわゆる遺伝子組み換えを90年代から使っていて、多分高分子タンパク製剤ユーザーの嚆矢だと思うんです。割と大き目のタンパク質の遺伝子組み換え製剤で、このときCHOとかBHKとか、今考えると当たり前を使うものなのですが、当時げっ歯類の細胞で培養したものを体に入れるのかみたいな、それからそういうワイルドと違うものを入れたら抗体ができるんじゃないかという、そういう懸念が払拭されるまでには10年、20年使って信頼を得てくという長い年月が要ることは事実です。その間に何かあってしまうと、止まってしまうので、先ほど課長がおっしゃったように、安全性というのは非常に重要だし、それから再生医療に関して言えば、このアカデミアと企業が連携してきっちりやる部分と、あと自由診療の部分で世界がかなり違う部分が混在しているので、そこは当局としても、まず信頼を裏切らない—規制ばかりするのではないんだけど—そこは大事にしつつ、アカデミアも患者が色々情報を得られる機会を作って頂ければ良いのかなと思います。

**中村：**やはり密な情報交流と言いますが、そういったコミュニケーションの中からお互いの信頼関係や、より安心安全な再生医療が市民の方々の理解を得ていけるのではと感じました。

#### リバーストランスレーショナルリサーチについて

次のトピックは、先ほども課題のところでもパネリストの皆さんが言及されましたが、新たに届き始めた再生医療というものが、より安心安全に適正な形で患者さま方に届くという意味で何が重要かという点で、先ほどのキーワードとして、リバーストランスレーショナルリサーチが出たかと思っています。この重要



性というのは、今回のシンポジウムの一つの大きなトピックだと思います。このリバーストランスレーショナルリサーチを行っていく上で、アカデミアとして岡田さんから先ほどお話がありましたように、やはりデータレジストリがますます重要になってくると思われまます。これはアカデミア、企業においても大事ではというコメントがありました。これに関していかがでしょうか。岡田さんからまずコメントをいただいてよろしいですか。

**岡田：**データを蓄積していくということは非常に重要で、どのようなデータを集めていくかも、我々として結構苦労しているところです。まず、データをいかに集めるか、データをどう活用していくか、という2点ポイントがあるかなと思っています。データの活用に関しては学会の取り組みとして、適正性評価という形で、集めたデータを評価にちゃんと繋げていく仕組みをちゃんと、きちっと作っていきたく考えているところです。

もう一つのポイントとして、データを集めていくところで評価に資するデータをいかに集めるかにも、今色々と方策を考えています。例えば再生医療の定期報告で挙がってくるデータを、厚生労働省さまともある程度共通認識として持つていくのも一つありますし、それ以外に定期報告が挙がってこないデータも学会としてうまく集めていく仕組みを作っていくのも一つあると考えています。

再生医療をやっている方々においても、色々なレベルの違いがあり、大事だと思っているポイントも違っていますので、ある程度多様な再生医療を実践している方々のデータを集めていく必要もあるかと考えてます。しかし、ここでデータが玉石混交になって評価できなくなるとはいけない、というポイントもあり、データの集め方を今後どうしていかと検討しているところです。

### リバーストランスレーショナルリサーチ：企業の目線

**中村：**ありがとうございます。今岡田さんがお話しになったナショコン事業での適正性評価ワーキンググループに、私も関わっています。今後そういったレジストリをしっかりと活用しながら、社会実装され始めてきた再生医療の一つ一つのシーズがしっかりと適正に安心安全な形で届いているのを、アカデミアとしてしっかりと評価しながら、企業の方々と議論を深めていくことが重要だと思いました。そのためにも、現場から挙がってきた課題をしっかりとリバーストランスレーショナルリサーチとして展開する観点から、企業の目線としていかがでしょうか。畠さんから話し頂いてもいいですか。先ほどもちょっとお触れになってましたけれども。

**畠：**ありがとうございます。われわれも7年間にわたる全例の使用成績調査をやらせて頂いて、さまざまなことを経験いたしました。最初は先生方もその情報の量と質に驚かれた部分もありますが、できる限りわれわれも適切に情報をいただき、またそれを処理して他の先生方に情報提供させていただくことによって、情報のもととなりました先生方、情報提供を受けた先生方双方にとりましてモチベーション向上につながっていると思います。そういう信頼関係を企業と先生方で作り上げるのはとても大事だと思います。

また、使用成績調査などの情報については、定型的なデータと非定型的なデータがあると思います。恐らく定型的なデータを取っているのみでは見えないものもあり、ある種の特別なデータ、非定型的なデータの価値はかならずしも低くないのではないのでしょうか。こうしたデータがおそらく議論のポイントになると思います。そこをいかに収集するかがとても大切であると思っています。

それと今回、本編の中でもお話ししましたが、その部分の医療機関のインセンティブや先生方のモチベーションをどう維持することも重要です。今までは製薬メーカー等の方が企業活動の一環として実施していましたが、一層、先生方の担う部分が多い再生医療では、いかに先生方のモチベーションを維持していくかはとても重要です。その辺りはまさに産と学の連携、学会が担って頂くのが重要かと思っています。以上です。

**中村：**ありがとうございます。坂東さん、いかがでしょうか。

**坂東：**データだけでなく、経験の蓄積も非常に重要なことは私は考えております。やはり製造の観点でも再生医療等製品を製造していくとき、またそれらをマニュアルで製造していけば、どうしてもミス・逸脱が起こります。そういう逸脱を今後起こさない、あるいは他のプロジェクトで起こさない、そういった経験とナレッジを横展開していくというようなところが本当に重要なことと考えております。そういう意味で受託事業をやらせてもらっている立場ですし、海外ともコミュニケーションができますから、一つずつの経験値を積み上げていき、きっちりとした品質を保った製品を出していく取り組みを積極的に展開したいと思っています。

**中村：**ありがとうございます。今2つのポイントがあったかと思っています。最初の畠さんのコメントについて、これは日本再生医療学会というより日本整形医学会として、私が関わらせて頂いたジャックの市販後調査の際に、医療現場から挙がって来る情報の重要性、これは施設間のばらつき、術者のばらつき、この辺も非常に重要な情報で、製品がいくら良くても、実際に実施するところでぶれてしまうことがあります。それでは適正に実施されないこともありますので、アカデミアと企業がしっかりと連携して、データを蓄積し



ながら安心安全な形で患者さんのところに届けるために、企業側単独では取り組みが難しいです。学会としっかり連携して施設認定とか、あるいはドクター一人一人の認定とか、これらをしっかり制度として作りながら、適正に実施されていくというような取り組みが、今後ますますさまざまなシズが出てきた際に大事になってくるだろうと思います。後半の坂東さまのお話では、製品のクオリティコントロール、大量製造など、コストの面、品質の面に関して、今後さらに企業としての取り組みが重要になってくるのでは、という印象を持ちました。

#### リバーストランスレーショナルリサーチ：国の観点

トランスレーショナルリサーチをキーワードに、後半ディスカッションしました。こういった観点から国側として、文科あるいは厚労省から、今後どういった方向で再生医療の支援を考えていくかを、先ほどの情報や、トランスレーショナルリサーチという観点でどう皆さんに受け止められているかも交えてコメント頂ければと思います。まず武田さま、よろしいでしょうか。

**武田**：ご議論聞いてまして、ご存じの方も多いかもかもしれませんが、文科省は10年間で1,100億円という大きな研究開発事業を山中先生のノーベル賞を契機に始めまして、実は令和4年度が最終年度になっています。令和4年度ということは来年の3月で終わります。令和5年度以降どうするのかという議論を、今、健康・医療戦略本部とか文科省の中で、畠先生も含めて色々な議論をさせて頂いております。昨年の夏ごろに中間まとめをさせて頂いておりまして、その中でも今お話のあったiPRの重要性は非常に大きく取り上

げられています。今日はあまり話は出ていませんでしたが、異分野融合のようなものでAIとか、工学的な技術を一緒に使って、どうこの分野を盛り上げていくかは非常に重要なポイントだと我々も思っています。

その令和5年度以降の研究開発支援という意味でどうしていくか、もちろん基礎研究の部分には十分、大丈夫ですと言って頂けるのなら良いのですが、そんなこともなかなか無いと思っています。次世代のiPSをどうやって創っていくかという技術ですとか、今日はあまり話に出ていませんが、ダイレクトプログラミングのような、この分野の新しい技術をどう育てていくのかは非常に大事な我々の課題だと思っています。そういう基礎研究の部分から非臨床のようなところが、我々の守備範囲と先ほど申し上げましたが、その辺りをしっかり支えていくことをしていけないかなと思っています。

その中で、先ほども少し申し上げましたが、この分野は人材がだいぶ広がり、裾野が広がっていると、我々は思っています。今回CiRAが中核拠点として10年間頑張って頂いたわけですが、同じような役割が引き続き要ると思いつつも、色々な研究を進めていく中で拠点にこだわらないベスト・アンド・ブライテストを、ここにいらっしゃるような先生方が知恵と技術を結集していただいて、出口に向かってしっかりやって頂くチーム型の研究の支援もぜひ始めたいと思っております。この辺りも来年の概算要求に向けてぜひ進めていきたいと思っておりますので、またお力添えを頂きたいと思っております。私からは以上です。

**中村**：武田さま、ありがとうございます。それでは笠松さま、お願いします。

**笠松**：今、武田課長から大きな、予算と動きの話がございました。厚生労働省としても、

リバーストランスレーショナルリサーチをキーワードに考えていくと、やはり臨床研究の充実がまず大前提にあると思います。このネットワークでやって行くこともあるし、一つ一つの内容が充実していくこと、これは当然大事です。それを前提として、今までしっかりやってきたつもりですが、文科省と厚労省の連携も一段と重要になってくる、というところが一つございます。

もう一つは、トランスレーショナルリサーチですので、情報、研究データ、研究結果をいかに生かしていくかですが、これはもちろん患者さんの情報ですので、イノベーションという観点と個人情報保護という観点、この両方を両立させていくことが大事です。先ほどと同じ話をしていますが、医療や研究をやる側と国民の側の、特にデリケートな情報を活用していくこと、しっかりそこはやって行くことが大事だろうと思っております。以上です。

**中村**：座長の不手際で時間が押してしまいましたけども、パネリストの皆さまから貴重なご意見を頂戴しました。ありがとうございます。それでは最後のまとめ、澤先生にお願いしたいと思います。先生、よろしく願います。

**澤**：ありがとうございました。中村先生の素晴らしいコーディネートの下に、パネリストの皆さん6人にお話し頂きまして、こういう場でどういう方向を目指すんだということを皆さんが、患者の立場、治療者の立場、もしくは研究開発の立場、そして産業界の立場、また行政の立場という、それぞれの立場の方々が一堂に集ってこういう話をする場がやっぱり今後も必要だと思います。特に今日話を聞いて沢山のキーワードが出てきました。これはすぐにソリューションは難しいのですが、継続的にこういう議論をさせていただきながら一歩一歩進み、また各部分、各パート、各部署で議論して頂いて、最終的に安全・安心、そして迅速に、再生医療学会がこの10年来語ってきた言葉どおりに患者さんに届くように、そして、それがまた産業界として、偉そうな言い方をすると、日本の経済にも貢献できるような、そういうふうな発展がやはり重要ではないかと思っております。今回の産学官連携シンポジウムの最後のシンポジウムとして、まさに素晴らしいシンポジウムを議論していただきました。パネリストの皆さんに改めて御礼申し上げたいと思っております。どうもありがとうございました。



## 畠 賢一郎

FIRM 代表理事会長 / JSRM 理事 / LINK-J 運営諮問委員  
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長執行役員

本日は大変ご多忙の中、また、新型コロナウイルスの第6波が猛威を振るう中「第6回再生医療産学官連携シンポジウム」に多数の方々にご参加いただきまして誠にありがとうございます。深く御礼申し上げます。本日は基調講演ならびに3部構成のプログラムとさせていただきます。いずれの企画におきましても、とても興味深いお話と活発なご議論を頂きましたことを重ねて御礼申し上げます。ご参加賜りました先生方、本当にありがとうございました。

つきなみですが、昨今、あらためまして再生医療という領域が多様であることが話題になっております。本日、真下先生からも基調講演としましてお話を賜りましたゲノム編集、また、第1部ならびに第2部でもご紹介いただきましたin vivo 遺伝子治療、ex vivo 遺伝子治療。これらはすべて遺伝子をそのまま体に投入するのみでなく、細胞に組み込んで投与するという大変高度な細胞のマニピュレーション技術を基にしたものであります。一方で、第3部でもご議論頂きましたように、既に患者さまのもとにお届けしております医療ですが、こちらも大変盛んに実施されるようになってまいりました。開発者でありますアカデミアの先生のみならず、規制当局の方々、行政の方々、また、参加の企業の方々全ての想

像力を駆使して、新しい医療実装が着実に進んでいると思っております。

本日は産学官の連携に主眼を置いたシンポジウムであります。お話し頂きました内容全てにおきまして、産学官の連携が重要であるとともに、もう一つの「患」であります患者さま、こちらも大変重要だと思います。いかに患者さまにとって有益かつ喜んでいただけるものを創り上げるか。これは患者さまなしに話が進みません。まさに産学官連携シンポジウムの「かん」の中にもう一つの「患」を加える必要があります。

本日は、Web開催ということもあり、本当に多くの皆様のご参加をいただいております。本来ならば直接お目にかかって、新しい再生医療の世界をいかに創造するか、存分にお話を交わしたいところですが、新型コロナウイルスにより、こういった当たり前のコミュニケーションが困難になっていることも事実でございます。願わくは、本年末にはこのコロナ禍を克服しまして、皆様との議論がいっそう深まることを期待しております。

最後になりますが、本日も参加されました皆様方のみならず、ご活躍を祈念し、私のごあいさつとさせていただきます。本日は本当にありがとうございました。



主催：一般社団法人日本再生医療学会  
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム  
一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン  
協賛：日本遺伝子細胞治療学会