

THE 7TH
INDUSTRY ACADEMIC GOVERNMENT
SYMPOSIUM ON
REGENERATIVE MEDICINE

第7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

日 時 2023年1月26日(木) 13:00~17:05

開催方法 ハイブリッド開催
【現地開催およびWeb開催の併用】

会 場 日本橋ライフサイエンスハブ
東京都中央区日本橋室町1-5-5
室町ちばぎん三井ビル8階(COREDO室町3)

主 催 一般社団法人日本再生医療学会(JSRM)
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)
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(LINK-J)

本シンポジウムは、AMED 再生医療実用化基盤整備促進事業の支援を受け、開催しました。

第7回 再生医療産学官連携シンポジウム

Contents

開会挨拶

3

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)

基調講演

4

【再生医療分野における知財・開発戦略】

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)

講演者

石埜 正穂 (札幌医科大学医学部 先端医療知財学 教授)

第一部

7

【技術やパイプラインについて】

アロジェニック CAR-T

講演者

金子 新 (京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 副所長・教授)

エクソソーム

講演者

寺井 崇二 (新潟大学大学院 医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授)

細胞調製

講演者

Maxime FEYEUX (TreeFrog Therapeutics)

第二部

10

【再生医療における知財戦略】

座 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)

講演者および
パネリスト

土屋 亮 (有限責任監査法人トーマツ リスクアドバイザリー事業本部
ライフサイエンス シニアスタッフ)

小川 聡 (TMI 総合法律事務所 京都オフィス 弁護士)

秋元 浩 (知的財産戦略ネットワーク株式会社 代表取締役社長)

池上 京子 (特許庁総務部企画調査課活用企画班)

水落 登希子 (慶應義塾大学医学部 医科学研究推進センター・
慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター)

パネリスト

石埜 正穂 (札幌医科大学医学部 先端医療知財学 教授)

【条件及び期限付承認制度】

座 長

澤 芳樹 (JSRM 監事 / LINK-J 副理事長 /
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)

佐藤 大作 (厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 課長)

講演者

飯野 彬 (厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課
革新的製品審査調整官)

講演者および
パネリスト

佐藤 陽治 (JSRM 理事 / 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長)

藤堂 具紀 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
先端がん治療分野 教授)

高橋 淳 (京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門
神経再生研究分野 所長・教授)

野中 瑞穂 (住友ファーマ株式会社 開発薬事部 開発薬事グループ)

パネリスト

丸山 良亮 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部)

閉会挨拶

26

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)

Opening Remarks

血液の学問から始まった再生医療は2000年代初頭の間葉系幹細胞の発見がブレイクスルーとなり、新たな治療として注目されるようになりました。さらに我が国発のiPS細胞の登場により、拍車がかかると同時に活用の幅も広がりました。2010年代にはFirst-in-human臨床試験が成功したことでリアルワールドでの実用に向けて規制が整備され、以前にも増して研究開発が進められるようになりました。もはや単一のアカデミアの手を離れ、産学官連携が必要になった状況の中で当シンポジウムがスタートいたしました。例年同様に神戸と東京で2日間にわたり再生医療について論議しておりますが、今回は久しぶりにリアル会場を設けることができ、密にディスカッションすることで大きな手応えを感じています。

再生医療を社会実装するには、有効性と安全性の証明以外に重要な課題が残っているのが現状です。本日は技術や細胞パイプラインの確保、知財戦略、条件及び期限付承認制度について講演をいただき、大いにディスカッションしたいと考えています。これからの我が国の再生医療を考える上で大変有意義な会になると期待しています。

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



【再生医療分野における知財・開発戦略】

アカデミアの知財戦略

(大学医学教育研究者・弁理士の視点から)

講演者

石埜 正穂

札幌医科大学医学部 先端医療知財学 教授



●再生医療分野の知財化ではアカデミアの役割が大きい

元々は基礎医学を研究していましたが、2002年に弁理士資格を取得し、現在おそらく全国の医学部で唯一となる知財学の教室を主宰しています。その傍らで文科省/AMEDの橋渡し拠点事業を長年支援し、ステミラックの知財を担当し開発にも関与しました。また大学のネットワーク運営に関わることで、全国の大学の知財状況を見てきました。そのような立場から、アカデミアであっても特許出願して実用化を考えるなら、研究戦略に知財戦略を組み入れるべきだと考えています。近年、札幌医大は知的財産権等収入などの知財指標が全国上位にランキングされるようになりました。これはこれ

まで大学において地道に知財戦略を続けてきた結果であり、きちんと戦略を立てることで大学は知財収入を得られ、研究成果の実用化により患者さんの役に立つことを示していると思います。

医薬品開発の産学連携の場面では、「大学で特許を取得しても使えず、かえって必要な特許取得の障害になるので公表前にこちらに渡してください」と企業側から言われることがあります。しかし、これはあくまでも低分子医薬での話です。アカデミアの研究範囲がリード化合物の探索段階程度までの低分子医薬と異なり、例えば細胞医薬では細胞の単離・同定から製造法の検討、非臨床試験、そして臨床試験までアカデミアで行わ

れることが多く、そのプロセスにおいて細胞等、あるいは細胞等の採取・培養・保存・運搬・適用法などで特許を取得できる可能性があります。その知財は製品の実用化に活かされるため、アカデミアの特許への関与は非常に重要となってきます。

●新規モダリティの知財戦略は低分子医薬と異なる

現在、様々なモダリティの医薬品が開発されていますが、モダリティごとに知財戦略は異なります。再生医療の中にも様々なモダリティがあり、それぞれがケースバイケースで事情に応じた知財戦略を考えていかなければならず、知財戦略の定石はありません。iPS細胞のような創薬に係るプラットフォーム技術はアカデミアが特許取得すべき技術です。本庶佑先生がPD-1抗体をがん治療に用いるというコンセプトで特許取得したように、新しいモダリティでは低分子医薬では考えられない新規治療コンセプトの特許取得も可能です。また抗体医薬や核酸医薬ではCDR(相補性決定領域)や核酸配列など最終製品の核心部分の同定もアカ



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

再生医療製品の基本的な知財戦略②

(多数の要素技術が必要であることを踏まえて)

差別化を裏付ける特許は必須

- 類似の再生医療製品の濫立がすすむ？
 - ・アカデミアシーズは独自性がキモ
 - 知財化して差別化を図る
- ポイントとなる要素技術はどこか
 - ・効果を裏付ける技術
 - ・必須の工程
 - ・医療機関で実施される工程
- その特許必要ですか？
 - ・コストに配慮
 - ・実施（ビジネス）形態はどうなっているか

効果が命！！
(スペックではない！)

Masaho ISHINO 2023

デミアがむしろ得意とする範疇であり、特許出願できます。

有効な知財確保のためには独創的な医学研究成果と、それを知財化するための高度な専門性が必要です。特に再生医療の場合は開発研究に関する見識も必要となります。低分子医薬では製品単位の知財が保護されましたが、それとは異なり細胞医薬では要素技術単位で知財保護されます。細胞医薬は構造ではなく原材料や製造プロセスによって特徴づけられ、規制当局もそこを重視しています。低分子医薬時代の知財戦略は再考すべきと強く感じます。

再生医療等製品の知財戦略としては、多数の要素技術を必要とする特性を踏まえ、特許取得以外の戦略を検討することも重要です。例えば代替性のあるステップや小さな工夫などは特許出願して情報開示するより、ノウハウとして公開せず管理の方が得策な場合があります。また開発コストの観点からライセンスインすることも考えられます。しかし革新的なアカデミア発シーズであれば知財化して差別化すべきです。多くの場合、それは他の治療を凌ぐ高い効果等に繋がるわけですから、その治療効果を裏付ける要素技術がどこにあるのかを明確にしておくことが医学的にも知財的にも極めて重要となります。特許取得に要するコストやビジネス形態に合致しているのかも考慮した上で、本当に特許取得が妥当なのか検討することも必要です。

●組織内で研究者に伴走する知財専門人材の必要性

医学論文を読んだり書いたりできることは医学研究者の最低条件

です。医学研究のアウトプットを論文と特許とするなら、特許に関しても読んだり書いたりできることが必要ははずです。効果的な特許権を確保するには医学と特許の両方の高度な専門性が求められます。どちらも単なる知識・経験レベルでは不十分です。しかし現実問題として医学研究者が全て弁理士になるというのも不合理なので少なくとも研究者が最低限の知財リテラシーを身につけておくことが望ましいと考えています。知財リテラシーを身につけることにより、日々の研究の中で自ら知財的ひらめきに気付くようになり、知財専門家との確かな意思疎通を図れるようになります。その上で医療研究に明るい弁理士と一緒に特許を確保するのが理想です。

ところが実際はこれだけでは十分ではありません。確かに外部特許事務所の医療研究に明るい弁理士が担当すれば、研究者から発明の本質を引き出して明細書に落とし込み、出願することは可能です。問題なのはその後の拒絶理由通知（OA）対応以降です。OA

対応では先行文献を根拠にクレームの修正等が求められるため、発明の本質について出願時よりもさらに一層深い理解が必要となります。しかし出願から何年も経過していると、弁理士側ではその間多くの別案件に注力していて出願時の理解レベルを維持できていないことも多く、担当者が代わっている場合さえあります。外部特許事務所の弁理士だけではOA対応に限界があるのです。適切なクレーム補正のためにはアカデミアの組織内部にも研究者と弁理士を仲介できる研究と知財の両方の専門性を有する伴走者が必要です。

また再生医療のように複数の技術を要するモダリティでは、関わる知財権の数が多くなります。アカデミアやベンチャーではそれを維持するのは管理面でも費用面でも大きな負担です。場当たり的な出願ではないかを見極め、出願する内容やタイミングなどを吟味して、特許ポートフォリオを適切に管理するためにも組織内に知財専門性の高い伴走者が必要です。

Masaho ISHINO 2023

◎組織内部にも高い専門性(研究×知財)を有する伴走者が必要！

・発明の本質を特許出願に落とし込むには研究者と弁理士の適切な意思疎通が必要

大学研究者が生み出した**高度な技術や革新的な技術**で出願する場合、
「研究者⇄弁理士」のコミュニケーションのみでは不安

もちろん外部特許事務所の弁理士でも医療研究に明るい人が担当すれば研究者から直接発明の本質を引き出して明細書に落とし込むことは可能。

➢しかし**問題はOA対応以降に訪れる。**

・拒絶理由通知で先行文献を根拠にクレームの修正等を求められる

・その際、発明の本質について、出願時よりも一層高い理解に基づく対応が求められる

・ところが肝心の弁理士は対象案件に関して出願時の理解レベルを維持できていない？*

* 出願から何年も経過し、その間、夥しい数の別案件に注力している
場合によっては担当者さえ代わっている

●優秀な弁理士ほど多数案件を抱えている

←案件ごとの技術の本質および各社の事情を踏まえたベストの対応をするには限界が

●知財専門人材確保に おける課題

これまで我が国のアカデミアは知財専門人材を育成・定着できない環境にありました。それは知財専門人材の育成・定着を軽視していたからで、その原因として予算がないことよりも、執行部が知財に関しては企業出身者や特許事務所に任せればいいだろうと考え、知財専門人材の必要性をあまり認識していないことが考えられます。知財活用により得られるメリットは執行部が知財の重要性を認識するためのポジティブな要因になりますが、その成功例は少ないのが現状です。また医療分野では特許取得から実用化までかなり時間を要することや、質の高い特許を取得しても実用化に至るケースは少なく、逆に適切な知

財化を怠ってもその影響が分かり難いことも原因となっています。

アカデミアで知財を創ることは研究室と知財担当者の「共同研究」ともいえます。大学内に知財教室があれば、「共同研究」により有効な知財を創ることが可能です。アカデミアの知財専門人材を育成・定着させるには魅力的な

ポジションを用意することが必要で、特任教員などの立場ではなく正規の研究科教授職のポジションを確保することが重要だと考えています。さらに研究者の知財リテラシーの向上も必要で、将来の医学研究者となる医学生に必須科目として知財意識を植え付けるべきだと考えています。

◎専門人材をどうやって育成・定着させるか

Masaho ISHINO 2023

⇒正規の研究科教授職の確保が必要！

【理由】

- ・アカデミアの知財戦略を使いこなすには**科学研究における経験と知識**が必要
 - 先端医療技術の知財権確保・活用は**高度な専門性***を伴う**創造的な作業**
 - **実質知財教室との共同研究**** cf.新しい基盤技術を研究科に浸透させる戦略
- ・人材の育成・定着には**魅力的なポジション**が必要
- ・特任教員等の立場ではアカデミアの**意思決定の場**に食い込むことができない
 - 組織運営に関与して産業的潜在性の高いシーズに**戦略的に知財予算を割り振ること**
 - **カリキュラム策定**に関与して知財教育を施す環境を整えること
- ・医療技術における知財権の様々な課題の検討は**学術的**な意味がある
 - *「医学研究」と「知財制度」の両方に精通している必要がある
 - **「医学研究」が扱う対象分野・領域は広い
 - 分野 臓器別・疾患別
 - 領域 医薬・再生医療・医療機器

Keynote Speech



【技術やパイプラインについて】

アロジェニックCAR-T

講演者

金子 新

京都大学iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門
副所長・教授●iPS細胞技術を用いた他家
同種CAR-T細胞

新しいがん治療である免疫療法・免疫細胞治療は、他の治療で無効の患者さんにも奏効する可能性や既存治療との併用でより強力な治療となる可能性が期待されています。免疫治療の主役であるT細胞はT細胞受容体をセンサーとして、自分以外の敵を見極め排除します。T細胞の反応性が最も高いのは他人の細胞です。細胞表面のHLAの違いを認識して攻撃します。その次に反応性が高いのは外来生物です。例えばウイルスや外来性タンパク質を提示するウイルス感染細胞を攻撃します。がん細胞は自己細胞から変異した部分を認識して攻撃しますが、他人の細胞や外来生物より反応性は低くなります。

T細胞受容体は1000万種類以上あるといわれ、敵に対応する抗原受容体を持ったT細胞だけが敵に反応します。特定のがん細胞に反応するキメラ抗原受容体（CAR）をT細胞に人工的に作ってがん細胞への反応性を高めたCAR-T細胞療法は、一部の血液がんで大きな成果を示していますが、自家T細胞を用いると拒絶反応は無いものの、費用は高額で不均質になります。他人の細胞を用いる

と安価になりますが、拒絶反応や品質が課題です。そこで我々はiPS細胞技術を用いて、安価で比較的均質なCAR-T細胞の作製に取り組んでいます。拒絶反応は患者さんとHLA型が一致するHLAホモ型iPS細胞の使用や追加の遺伝子改変により軽減することを考えています。

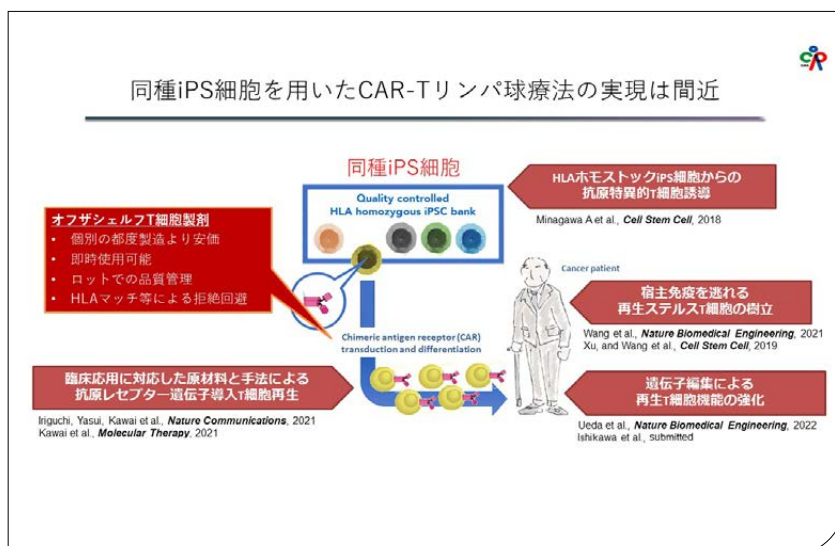
その実現のため、我々はiPS細胞技術を介したT細胞再生に取り組み、2013年に患者細胞をiPS細胞化して抗原特異性を保持したT細胞を大量培養できることを示し、2018年には他家同種細胞でも可能であることを示しました。非臨床試験では健康人由来CAR-T細胞と遜色ない生存率を示しました。分化誘導システムが開発できれば、受容体の入れ替えによ

り様々ながん細胞を狙うT細胞を作製できると考えています。

●固形がんへの応用の可能性

現在我々は日本人の約4割をカバーするHLAホモ型iPS細胞をストックしていますが、残り約6割の拒絶反応を回避するため、あらゆる患者さんの体内において忍者の如く見つからずに活動し、がん細胞を攻撃するiPS-T細胞の開発を進めています。遺伝子改変によりレシピエントのT細胞とNK細胞の攻撃を回避できるようにしたiPS-T細胞をモデルマウスに腫瘍細胞と移植したところ、移植回数が増えてもiPS-T細胞はマウス体内に残り、より強く腫瘍の増殖を抑制しました。さらに追加の遺伝子改変により機能強化したiPS細胞由来CAR-T細胞では生存率が向上することを固形がんモデルマウスで確認しました。血液がんのみならず固形がんに対する治療効果が期待されます。

同種iPS細胞を用いたCAR-T細胞療法の研究開発はこれまで比較的順調にステップを進め、現在、製薬企業との共同研究やベンチャーとの導出案件に取り組んでいます。



【技術やパイプラインについて】

エクソソーム

講演者

寺井 崇二

新潟大学大学院 医歯学総合研究科
消化器内科学分野 教授



●デザイナーエクソソームが創薬の可能性を開く

我々は進行した肝硬変の治療を目指し、エクソソームを研究しています。間葉系幹細胞による肝線維化改善の中心的役割を果たすのは、間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームであることが明らかになり、エクソソームは今後様々な疾患治療に応用されると考えられます。これまでに他家脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いて、非代償性及び代償性の肝硬変に対する再生治療の医師主導治験を行いました。また間葉系幹細胞を誘導するHMGB1部分ペプチド製剤を用いた慢性肝疾患に対する医師主導治験も行っています。これらの臨床試験を積み重ねる中で肝臓の硬さの評価法が確立し、それぞれの治療の特性が明らかになってきました。

末梢から投与された間葉系幹細胞は主に肺に移行し、炎症を制御する指揮細胞として働きます。間葉系幹細胞から分泌されたエクソソームがマクロファージを炎症性から抗炎症性に変化させ、肝臓の線維化を改善し再生を促進します。細胞を改変することでエクソソーム内部に目的のタンパク質やmiRNAを導入することが可能で、このデザイナーエクソソームにより創薬

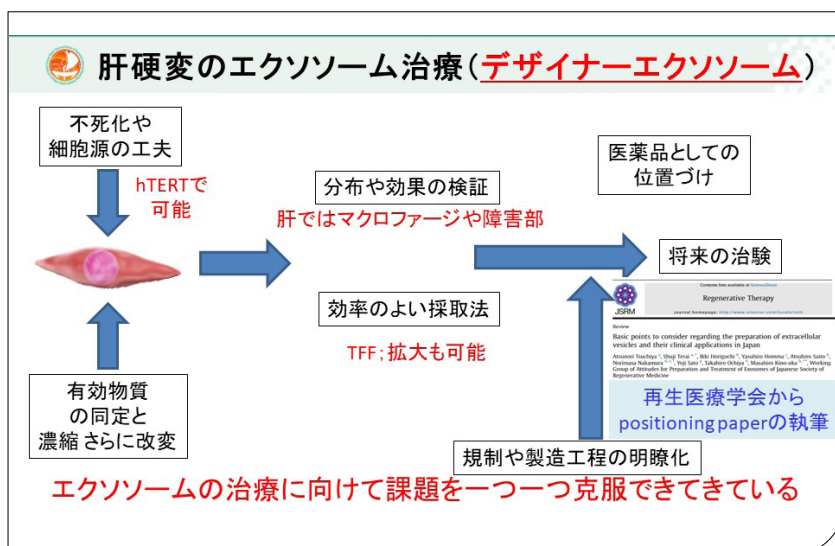
の可能性が開けると期待されています。世界では既に間葉系幹細胞由来エクソソームのFirst-in-human臨床試験が行われ、エクソソーム治療を目指した研究開発が活発です。

●臨床を目指した次なるフェーズへの移行

マクロファージが抗炎症性へ誘導されるのに影響を与える因子を調べ、間葉系幹細胞をインターフェロン γ で刺激して得られたエクソソームが最もマクロファージを抗炎症性へ誘導することを見出しました。プロテオミクスやmiRNA解析によりエクソソーム内容物を精査する技術を開発し、どのような改変エクソソームでも即座に内容物を

精査可能な体制を構築しました。この技術は国内特許を取得し、現在海外へ特許出願しているところです。エクソソームに赤色蛍光タンパク質を導入することで動態観察が可能になり、エクソソームは肝障害部に多く集まり、効率的にマクロファージに取り込まれることを確認しました。実用化に向けてエクソソームの大量生産、効率的採取が必要となりますが、従来の超遠心法では時間を要し大量培養しなければなりません。超遠心法に代わる新たな手法として限外ろ過法を検証したところ、超遠心法より効率的に大量採取できることを確認しました。また限外ろ過法で採取したエクソソームを肝障害モデルマウスに投与して有効性を示すことも確認しました。PMDAの専門部会からエクソソームをどのように使っていくかの答申が示され、規制整備に向けて動いています。

エクソソームによる肝硬変治療の実現に向け、課題を一つ一つ克服してきました。臨床を目指した次のフェーズへ移行する準備は整ってきたと思っています。2024年3月には新潟で第23回再生医療学会総会が開催されます。再生医療の益々の発展を期待しています。



【技術やパイプラインについて】

細胞調製

講演者

Maxime FEYEUX

TreeFrog Therapeutics



●幹細胞の大量培養技術による 細胞治療のパイプライン開発

我々は4年前に設立された比較的若いフランス企業です。現在、世界中で100人以上の従業員を擁しています。米国ケンブリッジに続き、2022年には神戸でGMP準拠のプラットフォームを立ち上げ事業開始しました。我々のミッションはすべての人に細胞療法へのアクセスを提供することです。再生医療のリーダーである日本のシンポジウムに参加することは非常に重要です。

我々は自然から学び、幹細胞を働かせ自己組織化させることを考えました。生体内で何が起きているかを調べ、初期胚での細胞の組織化の過程には、細胞は周囲の組織に保護されること、細胞の頂端側と基底側でシグナル伝達が異なること、増殖中は多能性幹細胞プールの増幅が1週間以内続くこと、の3つの主要ポイントがあると分かりました。我々の培養システムはそれを模倣しました。技術プラットフォームには3つの重要な要素があります。直近の四半期に我々が搬入したGMP準拠マシンの極めて高いレポート収容能力、バイオリアクター培養のあらゆる規模または技術と

の互換性を促進する保護された微小環境、パフォーマンスを監視するための自動化された費用対効果の高い専用QCシステムです。

この技術の汎用性は幅広い細胞表現型に対する利点を有します。神経表現型から免疫細胞型に至るまで、iPS細胞由来の細胞型を調査し、適切な細胞、T細胞、NK細胞、間葉系幹細胞を生産する技術の適合性を実証しました。それにより過去2年間で12の特許ファミリーを提出することができました。

●神経微小組織の移植による パーキンソン病治療

この技術を用いて、iPS細胞由来

の単一細胞の移植に基づく細胞療法に代わり、ドパミン作動性ニューロンを含む微小組織製品を生成することを選択しました。我々の戦略は自己組織化されたiPS細胞コロニーをシステム内で3Dに分化し、その結果生じるドパミン作動性微小組織を移植することです。バイオリアクターの過酷な環境からデリケートなニューロンを保護することで、バイオリアクター実行1回で50億個の細胞を生成することが可能です。これによりドパミン作動性ニューロンを含む製品を提案することが可能になります。ドパミン作動性ニューロンが生着し、宿主組織に結合できるかは多くの疑問論がありますが、新鮮なバッチと凍結保存バッチが生着から4か月以内にパーキンソン病モデルラットの動作を改善したことを実証しました。現在、長期的にその動物の行動を追跡しています。

パートナーのプログラムの開発をサポートするために、さらに3台のマシンが到着します。パートナーが産業化に向けたロードマップに沿って臨床細胞療法製品の生産に移行できることを目指しています。



【再生医療における知財戦略】

再生医療分野でのリスク管理 (関連した特許出願を含めて)

講演者

土屋 亮

有限責任監査法人トーマツ リスクアドバイザー
事業本部ライフサイエンス シニアスタッフ



●再生医療分野におけるリスク管理の重要性

我々は高い専門性を持つ「ビジネス」、業種・業界に特化した深い知見を持つ「インダストリー」、グローバルネットワークを活かし地域に密着した支援を行う「ネットワーク」の3つの側面から幅広いサービスを総合的に提供しています。リスクマネジメントでは、従来リスク低減のための「守りのガバナンス」が重視されていましたが、現代社会においてはリスクテイクは不可避とし、「攻めのガバナンス」が重要になっています。このような背景から、適切なリスクテイクを設定して、それ以外のリスクをいかに低減するかをクライアント様と一緒に取り組んでいます。どのようなリスクがあるかをグローバルグループ全体で定義し、その専門家を各国に配置して、リスクの専門家と各インダストリーの専門家がタッグを組んでクライアント様のリスク管理に取り組んでいます。

再生医療に関しては、医療機関での自由診療や臨床研究として実施される再生医療等を規制する再生医療等安全性確保法と製造販売について医薬品医療機器等法（薬機法）が適用されます。再生医療等安全性確保法では医療提供に当たって必要な手続きが、リスクの程度に応じて第1種か

ら第3種の3段階で規定されています。法律上でも再生医療分野ではリスクの存在が認められ、リスク管理の重要性が明らかになっているのです。

●リスク管理に関連した特許の具体例

再生医療等製品の供給では無菌管理や温度管理、がん化防止をはじめ、様々な品質管理・製造管理が必要です。しかもそれらはサプライチェーン各工程でなされなければなりません。低分子医薬品と異なり、再生医療等製品は滅菌処理を施せない点や均質化が困難な点からも、品質管理・製造管理の重要性が明らかです。従って常にモニタリングして、正常範囲から外れ

ればアラームを発して正常に戻すような仕組みが、サプライチェーン全工程において様々な観点で必要となります。

品質管理・製造管理に関する技術の具体例を紹介します。小ロット生産となる再生医療分野では製品である細胞は非常に貴重です。得られた細胞が均質であるか評価するのに細胞自体を使用しなければならないことが課題でしたが、培養上清に含まれる特定のmiRNAの発現レベルを測定することで、貴重な細胞を使用することなく細胞の品質を評価できる技術が開発されました。また配送間違いやそれに起因した配送遅延や紛失などが課題でしたが、サプライチェーン全体をRFIDタグ等を用いて一元管理する技術が開発されました。患者IDから製品ID、輸送ステータス、投与ステータスまで管理することで、製造から流通過程まで品質保証・管理ができるようになりました。どちらの技術も特許取得しています。

再生医療分野では再生医療とはイメージの違う技術の特許も重要です。我々は各種知的財産関係サービスも提供しており、協業先選定の支援なども行っています。今後さらに開発が進めば、戦略的な特許取得も必要になると考えています。

再生医療等製品は低分子医薬品と比較して滅菌できない、小ロット生産等の特徴があるため、品質管理・製造管理が重要です

再生医療分野における品質管理・製造管理の重要性

項目	再生医療等製品	低分子医薬品
 滅菌処理	滅菌処理を施すことができない	滅菌処理を施すことができる
 製造する製品数	小ロット生産	大量生産
 製品の均質性	均質化が困難	均質化が容易
 輸送・保管	専用の設備で輸送・保管する必要	通常の設備で輸送・保管可能
 用いられる医療機関	専門の医療機関	通常の医療機関

【再生医療における知財戦略】

アカデミアから企業への 技術移転における課題と対策 (弁護士立場から)

講演者

小川 聡

TMI 総合法律事務所 京都オフィス 弁護士



●再生医療ビジネスでは技術移転がボトルネックになる例が多い

生命科学の博士号取得後に弁護士になった経歴から、これまで主にバイオ・ライフサイエンス分野の案件を担当し、特に再生医療の技術移転に関する案件を多く取り扱ってきました。再生医療ビジネスではアカデミアから企業への技術移転がボトルネックになることが多く、優れた技術が適切な条件でアカデミアから企業に移転されず、事業全体が上手く進んでいない残念な場面に遭遇することがあります。これまでの経験を通して、アカデミアから企業への技術移転においてトラブルを惹き起こす原因として4つの課題とその対策があると考えています。

●再生医療分野の技術移転における課題と解決

1つ目は産学の立場・行動原理の違いの理解です。アカデミアと企業では、立場や行動原理が大きく異なるため、双方が互いの立場や行動原理を理解し、柔軟に連携することが必要になります。これは産学間の共同研究でも同様です。アカデミアは非営利目的で、研究成果は開示されるのを原則とするのに対し、企業は営利目的で、研究

成果は秘匿されるのが一般的です。産学間の技術移転では、両者の違いを双方が十分理解しないまま交渉を進めている事例が非常に多いと感じています。アカデミアと企業側で人材交流がある米国などの案件に関わった経験から、個人的にはアカデミアと企業間の人材交流が進めば、相互理解が進むのではないかと考えています。

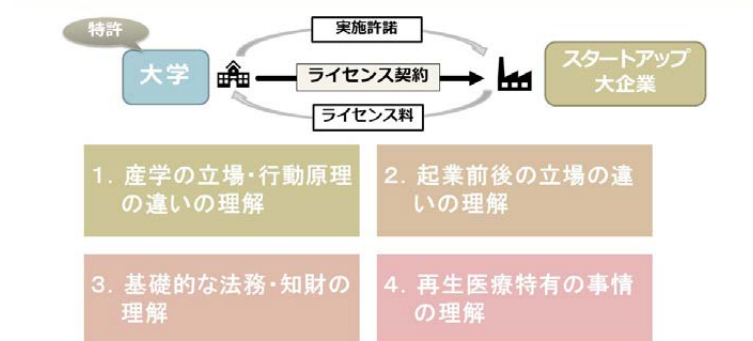
2つ目は起業前後の立場の違いの理解です。大学内でサポートを受けて研究していた発明者がスタートアップを起業し役員になると、大学にとっては、サポートする側から交渉相手に立場が変わります。「起業前は優しかった大学の産学連携本部が起業し大学を出た途端冷たくなった」という声をよく聞きます。また大学に

所属する発明者が企業の役員を務める場合、企業が大学に払うライセンス料が高いと企業にとって負担が大きくなりますが、発明者として受け取る職務発明の補償金は増えるという利益相反の問題も発生し得ます。

3つ目は基礎的な法務・知財の理解です。技術移転に関わる契約や知財に関する知識・経験が乏しく、交渉が難航するケースをよく経験します。ライセンス契約の明確なルールがない場合やルールがあっても経験が乏しい場合は硬直的な運用になりがちです。

4つ目は再生医療特有の事情の理解です。低分子医薬と異なり、再生医療の場合、細胞採取から最終製品の製造までに多数の技術が必要で、特許化される部分とノウハウとして管理される部分があります。特許が複数の当事者に分散している場合もあり、適切に知財戦略を策定し、ライセンスを受ける必要があります。それを起業前の段階で考えておかなければならないのが再生医療分野の難しさではないかと思います。加えて医薬品・医療機器と異なり、複雑かつ特有の規制があり、規制内容を踏まえて適切な知財戦略を構築することが必要です。

技術移転における課題と対策



【再生医療における知財戦略】

ライフサイエンス分野における 知財戦略のパラダイムシフト

講演者

秋元 浩

知的財産戦略ネットワーク株式会社
代表取締役社長



●新規モダリティでは知財の 藪が出現

構造が比較的単純で、さほど困難なく化学合成により製造できる低分子医薬の時代、我が国は米国、スイスに次ぐ世界第三位の製薬産業国として大いに発展しました。しかしこれはもはや過去の話です。その後新規モダリティが次々と登場し、製造技術の複雑性と活性の不確実性が高い医薬品が増えています。2001年には世界の売上上位10品目中1品目だけであったバイオ医薬品が、2017年には6品目を占めるようになりました。

モダリティの進歩に伴い、発明対象も変遷しました。低分子医薬の時代は活性化合物や製造法であったのが、ES細胞やiPS細胞の発見により再生医療が、遺伝子操作やゲノム編集が可能になったことで遺伝子治療やゲノム創薬が発明の対象になりました。ビッグデータやAIを活用できる現在、今まさにデジタルセラピューティクス（DTx）やAI創薬の方向に進んでいます。

複雑性と不確実性の高い新規モダリティは多くの知財を必要とすることから、知財の藪が出現しています。再生医療分野でも研究段階から社会実装までに多岐にわたる多くの技術が

必要で、それに関わる知財網による知財の藪が生まれます。再生医療分野とは若干異なりますが昨今話題のCOVID-19ワクチンの例を見ると、現在様々な企業がワクチン開発に取り組んでいますが、いずれの企業も自社知財だけでなく様々な知財を利用していて、やはり知財の藪が生まれています。

●ライフサイエンス分野では 知財人材の確保が重要

一般的に自動車や家電、ITなどコンシューマー製品では1つの特許の影響は小さく、特許の存在が製品の開発を妨げる可能性は高くありません。そのため類似製品が多数作られます。それに対し低分子医薬品の場合には基本特

許を自社が有し、他社の参入阻止或いは市場からの排除が原則です。特許のため製品開発を断念するケースもみられます。その中間に位置する再生医療を含むバイオ医薬品、DTxや医療機器などはオープン＆クローズの総合知財戦略が必要です。さらにそれを支える知財人材が重要ですが、知財人材が充実している米国と異なり、我が国では非常に不足しているのが現状です。

その解決策として、まずは産業界の支援を仰ぐことが重要だと考えます。企業と連携することで事業展開の方向性が定まり、特許に関わる費用を支援してもらえます。さらにオールジャパン体制のネットワークを構築して、分野別の知財人材プラットフォームを作ることが重要です。このような取り組みにより当面の難局を打開し、知財の藪をくぐり抜けて世界に出て行くべきだと考えています。

その先の解決策として、個人的には知財を世界共通資本として捉える必要があると考えています。知財制度にはメリット・デメリットがあります。そのバランスをとることに加え、先進国から発展途上国への技術移転のバランスも加味することで、新しい知財活用モデルが生まれるのではないかと考えています。



当面、知財人材の確保をどうすべきか

◆ 今すぐ外部を活用する（5年程度）

- ・ 国際標準待遇で米欧からトレードしてくる
韓国、シンガポール、中国、あるいは我国の一部企業をみる！
- ・ アウトソースを徹底的に活用する

→ 産業界の支援

◆ 人材育成を5年～10年～15年計画で一貫継続する

- ・ 知財人材を育成確保するための待遇・処遇（専門職制度の導入）
- ・ オールジャパン体制のネットワーク構築（分野別）

→ 分野別知財プラットフォーム

【再生医療における知財戦略】

再生医療分野の特許審査の留意点について

講演者

池上 京子

特許庁総務部企画調査課活用企画班



●人間を手術、治療又は診断する方法の発明に関する留意点

発明が特許を受けるには特許法で規定される要件を満たす必要があり、特許法では産業上利用できる発明をした者がその発明について特許を受けることができると規定しています。但し人間を手術、治療又は診断する方法の発明は、産業上の利用可能性の要件を満たさないと規定され、特許保護の対象外です。一方、医療機器や医薬等の物、医師が行う工程や機器による人体に対する作用工程を含まない医療機器の作動方法は、特許保護の対象です。また、人体から試料またはデータを収集/分析する方法や人間の各器官の構造又は機能の計測のための予備的処置方法も特許保護の対象です。人間から採取したものを処理する方法のうち、人間から採取したものを採取した者と同一人に治療のために戻すことを前提にしていない方法や、人間から採取したものを原材料とした医薬品等の製造もしくは分析方法も、特許保護の対象です。

具体例をお示します。「Xタンパク質をコードするDNAとYタンパク質をコードするDNAを含むZベクターを、ヒトに投与することで癌を縮小させる方法」の事例は、人間を治

療する方法に該当し、特許取得できません。類似の技術でも「人体から取り出されたW細胞に、Xタンパク質をコードするDNAとYタンパク質をコードするDNAを含むZベクターで遺伝子を導入する癌治療用細胞製剤の製造方法」は、細胞製剤という物の製剤方法であり、「人体から取り出されたW細胞」には人体から取り出す工程を含まないため、特許取得が可能です。

●新規性と進歩性の留意点

「物の発明」は、それを特定する表現が公知のものと異なっている、公知の「物」と物として区別することができない場合は、通常、新規性がないと判断されます。例えば組換え

タンパク質の発明で、その製法が公知のタンパク質の製法と異なっている、公知のタンパク質と「物」として区別できない場合は、新規性がないと判断されます。一方、製法が特定された組換えタンパク質の発明で、その製法が公知のタンパク質の製法と異なり、公知のタンパク質と糖鎖等が異なる場合は、公知のタンパク質とアミノ酸配列で区別できなくても、新規性があると判断されます。

次に進歩性がない事例をお示します。請求項は「胃上皮細胞に遺伝子a、b及びcを導入することを特徴とする多能性幹細胞Xの作製方法」で、胃上皮細胞とは異なる細胞に遺伝子a、b及びcを導入して、多能性幹細胞の特徴を有する細胞を作成したことを報告する先行文献が複数ありました。この場合、作成方法は先行文献と異なるため、新規性はあると判断されますが、引用文献や周知技術から予測できない格別な効果を奏するものとは認められず、進歩性はないと判断されます。対応として、胃上皮細胞を用いるために必要となった変更事項や先行文献より効果が顕著に高いことを示すことで、拒絶理由は解消し得ます。

人間を手術、治療又は診断する方法に関する発明



特許法（第29条第1項柱書）

産業上利用することができる発明をした者は、…その発明について特許を受けることができる。

審査基準（第三部 第1章 3. 産業上の利用可能性の要件についての判断）

「人間を手術、治療又は診断する方法」は、「産業上利用することができる発明」に該当しない（特許保護の対象外）。

「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しないもの（特許保護の対象）

- 医療機器、医薬等の物
- 医療機器の作動方法（医師が行う工程や、機器による人体に対する作用工程を含む場合を除く）
- 人体から各種の資料を収集するための以下の方法（医療目的で人間の病状等を判断する工程を含む場合を除く）
 - 人体から試料又はデータを収集/分析する方法（例：インフルエンザ検査のための唾液による口腔粘膜採取方法）
 - 人間の各器官の構造又は機能の計測のための予備的処置方法（例：体表に塗布する超音波検査用ゼリーの塗布を防止方法）
- 人間から採取したものを処理する以下の方法
 - 人間から採取したものを採取した者と同一人に治療のために戻すことを前提としてない方法
 - 人間から採取したものを原材料とした医薬品等の製造若しくは分析方法

【再生医療における知財戦略】

再生医療関連知的財産の 産学官連携

講演者

水落 登希子

慶應義塾大学医学部 医科学研究推進センター
・慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター



● 知財化で研究成果を世の中に役立てる

研究成果を世の中に役立てたいと考え、長い間基礎研究を行っていましたが、その道筋は非常に遠く感じられました。どうすればいいかと思案する中で、研究成果を知財化して世に出す方法に気づき、特許に関する業務に携わるようになりました。

再生医療では非常に多くの要素技術・関連産業が必要です。それらを知財化して世の中に出すには多くのパートナーが必要です。アカデミアには再生医療の基礎となる細胞など生体材料の採取が容易というメリットがあり、研究成果をモダリティごとに知財化することが可能です。しかしその先の実用化には課題があります。例えば他家細胞製剤の場合、製品化のための大量培養技術や培養装置、品質管理方法など様々な技術が必要で、アカデミアだけでは解決できません。

再生医療分野に再生医療等安全性確保法と薬機法が施行されて以降、これまでに16品目の再生医療等製品が製造承認され、実用化されました。この中にはアカデミアの研究成果や企業との提携によるものがありますが、まだ多くはありません。

一方、アカデミアでは活発に研究が行われていて、日々研究成果が出ています。それを世の中に出すためには企業と連携することが必要だと考えています。

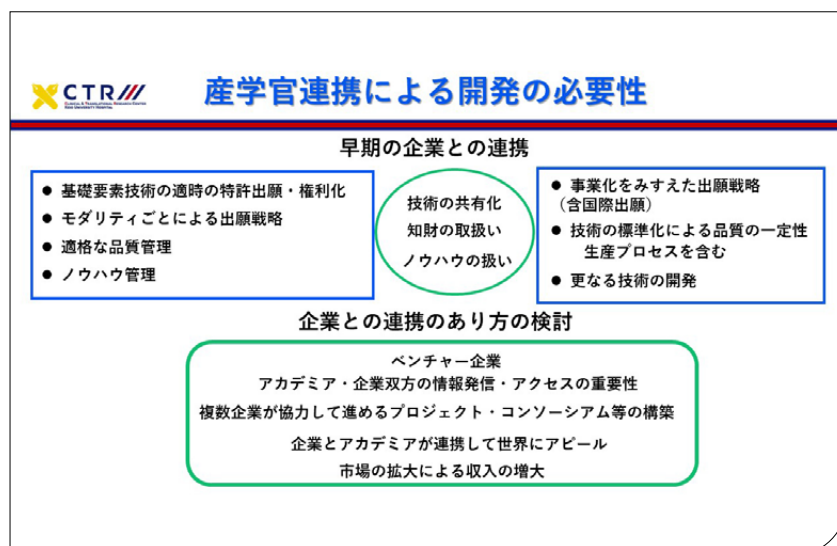
● 早い段階から企業と連携することが重要

他家細胞製剤を例にすると、アカデミアは機能細胞の特定・製造方法の基礎研究から非臨床・臨床研究まで行います。その傍らで企業がアカデミアと連携・協力して大量製造方法や製造用機器・装置、保存方法・輸送方法などの開発を進めれば、スムーズに実用化を目指すのではないかと考えています。それには研究資金が必要です。ま

た技術の知財化、特に国際出願では費用が大きな障壁となります。アカデミアのみの資金では折角の技術も世界に向けて展開していくことは困難です。多くの技術が必要となる再生医療では、1つの再生医療等製品を作るために複数の企業と連携して開発することが必要となることもあります。

患者さんの役に立つ研究成果を世の中へ早期に届けるためには、早い段階からアカデミアと企業が連携することが重要だと考えています。それに向けてアカデミアでは基礎要素技術を適切な時期に特許出願して知財化できる体制を、人材を含めて内部に持つことが望ましいと思います。そして将来の実用化を見据え、品質管理に関わる技術の標準化やノウハウ管理、出願の進め方などの知財戦略を早期から企業と連携して進めることも望ましいでしょう。

そのためにはアカデミアと企業双方が情報発信しアクセスできる場が重要だと日々感じていて、Webやデータベースの活用が進むことを願っています。複数の企業が協力する大きな研究開発などで、我が国の再生医療技術を世界にアピールしていくことを、アカデミアの立場から考えています。



Panel Discussion



講演に引き続いて畠賢一郎氏が座長となり、
講演者に石埜正穂氏が加わってパネルディスカッションが行われた。

座長

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



■ 再生医療の知財の特性

畠：第二部では再生医療における知財戦略について、様々な角度からご講演をいただきました。改めてお聞きしますが、再生医療の知財や知財戦略は従来のものと比べて、どこがどのように違うのでしょうか。課題を示唆していただきたいと思います。

石埜：再生医療分野の製品は多様なのでそれぞれ戦略は異なってくるのですが、まず低分子医薬とは違うことを認識することです。そしてプロセスでプロダクトが決まってくるので、特に細胞医薬ではプロセスの知財がポイントになるのではないかと思います。

土屋：再生医療分野では小ロット生産である、専用の設備で輸送・保管する必要がある

などの特性があります。低分子医薬と比較して、サプライチェーンの各工程において再生医療に特化した技術・知財が必要な点が特徴ではないかと思います。

畠：品質管理に関連する知財とリスクマネジメントに関連する知財とがありそうですが、最近ではリスクマネジメントに関するものが増えているということですね。

土屋：さらに技術が高度化していく中でそれに伴って知財も増えてきている印象です。

小川：再生医療では上流から下流までに様々な技術や特許が絡んでおり、それに伴ってステークホルダーが非常に多くなることから、必然的にその間の契約が多くなる傾向があります。また再生医療固有の規制もあります。特にスタートアップに関しては、創業初期から規制を踏まえた適切な知財戦略を構築する必要があると考えています。

畠：規制を踏まえた知財戦略には、知財の専門家も規制に精通する必要があるのでしょうか。

小川：そのように考えています。規制を踏まえたアドバイスができる知財専門家をより積極的

に活用していただきたいです。また、海外企業の案件では知財部と規制を取り扱う法務部が一体で相談に来られることがあります。国内企業においても知財部と法務部など、社内で連携して進めていただきたいと思います。

秋元：山中先生が素晴らしい発明をされ、日本の再生医療はかなり進んでいるとしても、相手は世界です。海外ではバイオシミラー的なものが沢山あり、それに対する保護の仕方も様々です。なので常に世界に目を向け、世界の法規制や特許法を踏まえた上で、日本がどのように展開していくかを考えることが非常に重要だと思います。

池上：特許権取得の観点では、低分子医薬は物として特許権を取得して、それが広い権利範囲になり確保されることで、ビジネスになると思います。再生医療の場合は、例えば多能性幹細胞を作っても物としての広い権利範囲を得ることは難しく、既知の多能性幹細胞との違いをどうやって特定するか考えながら特許取得を進めていただきたいと思います。製造方法も含め方法で特許取得を考えると、治療工程や手術工程が入る請求項になってしまいがちです。そこをいかに治療工程や手術工程が入らないようにするかも重要なポイントになります。

水落：1つ付け加えたいこととして、低分子医薬や普通の細胞では製造方法の特許化はあまりメリットがないと考えられる場合もあるのですが、自家細胞を使った細胞では製造方法が非常に重要になります。これは普通の細胞の製造方法と違う点です。そこをうまく特徴付けて特許権を取得することも必要ではないかと思います。

畠：これまでの私自身の経験においても、再生医療の知財の特性として多様性を感じていましたが、それ以外にも考えるべきことが多く、総合力が必要だと改めて理解しま

した。それでは次はアカデミアと企業の連携についてです。両者の連携におけるポイントや今後どのような仕組みが必要で、どこに注力すればよいかについて議論したいと思います。

■アカデミアと企業の連携

石埜：それぞれ役割があるので、その役割を活かせるような関係を構築するのが大切だと思います。その時お互いに尊重し、相手の役割を理解し、自身の役割を果たすこと、そして情報開示が非常に重要です。アカデミアはあくまでも独創的なものを創出することがポイントだと思います。企業がアカデミアの中に入って行けば、どんどん事業化できると間違っているプロジェクトがありますが、アカデミアが能力を発揮して、それを企業が上手く事業化に結び付けるような構造が大切だと思っています。

水落：アカデミアの役割としては発明の基盤になる部分の研究が重要だと思います。知財化により世に出すことと同時に、アカデミアの役割を堅持しつつ、方向性の合う企業と連携できればよいと思います。それにはアカデミアと企業が交流できる場が必要です。

小川：企業側で対応していると、大学によって経験や知識にかなり差があり、さらに大学内でも担当者レベルで大きな差があると感じています。同じような案件でも対応できる大学とできない大学があります。これにはいろいろな事情があるでしょうが、1つには大学間での情報共有が十分になされていないことが原因であると考えています。逆に、大学間の情報共有や人材交流が進めば技術移転もスムーズに進むと思います。加えて企業と大学の人材交流が積極的に行われれば、よりスムーズに行われると思います。以上の点は日米でかなり差があり、米国では産学官の間で人材交流がより活発です。

秋元：確かに日米で事情がかなり違います。製薬大国である米国では大統領や政権が替わる度に省庁上層部の数千人が入れ替わり、その人達は省庁と産業界・アカデミアを行き来します。長年そのように産学官がシームレスに人材交流してきました。一方、日本では産学官のシームレスな交流はほとんど行われていません。日本ではやりがいと報酬の面からアカデミアが知財人材を確保するのは非常に難しい状況です。なのでアカデミアはできるだけ早い段階で産業界と信頼関係を持って連携する方法しかないと思います。米国の強いところは世界中からあらゆる分野の優秀な人材が集まって来ることです。日本には海外の優秀な人材を確保するシステムがない点も大きな問題です。日本としては長期的な視野で知財人材を確保するシステムを作ることが、一番重要なのではないかと考えています。

土屋：知財戦略構築の観点では、先行技術を調査しておくことでスムーズに進められるのではないかと思います。先行技術調査で注意しなければならないのは、広範囲に関係ないと思うような分野の技術についても調べる必要があることです。例えば無菌管理技術が食品分野での無菌管理技術に似ていて特許が取れないといったケースも想定されます。

池上：大学と企業が共同研究をする際に、どのような契約にすればいいのか分からないといった声を聴くことがあります。特許庁ではモデル契約書を作り、具体的な想定事例をあげた解説を公開しています。契約で悩まれる場合は、そちらをご覧くださいだと思います。また特許庁では大学の優れた研究成果を発掘し、研究者目線で知財戦略をデザインする知財戦略デザイナーを派遣する事業も行っています。大学での知財人材の育成は大学側のガバナンスの問題もあるので、大学運営全体の中で知財戦略を考えていただければと思います。国際出願については特許庁ではスタートアップに向けて補助金制度があります。スタートアップの国際出願では活用をご検討ください。

畠：日本再生医療学会では澤先生から始まり、現在は岡野先生が中心となって再生医療ナショナルコンソーシアムを運営しています。再生医療ナショナルコンソーシアムでは早くから産学連携モジュールを作り、どのように産学連携を進めていくかを考えています。今年は特に知財を中心に話をしています。知財の勉強会や相談会を開催していますので、是非ホームページをご覧ください。



【条件及び期限付承認制度】

条件及び期限付承認制度について

講演者

飯野 彬

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官



●再生医療等製品の実用化に対応した制度

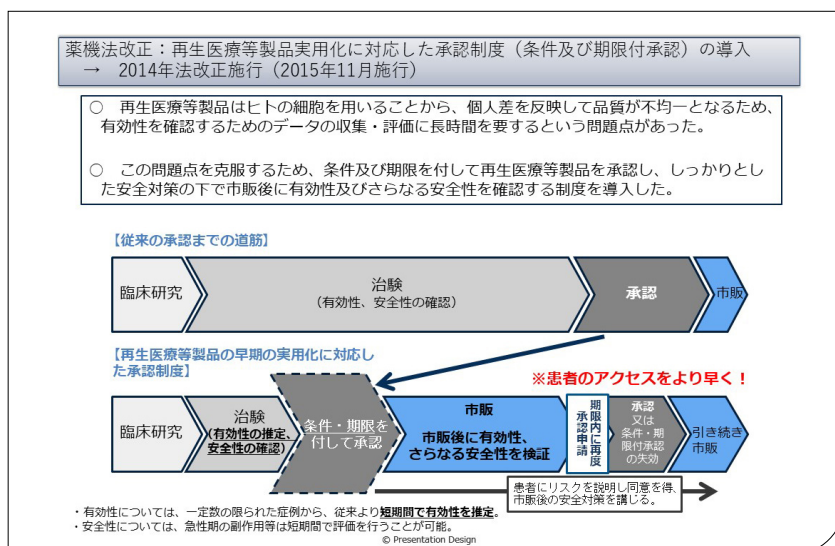
条件及び期限付承認制度は再生医療等製品の実用化に対応した承認制度として、2014年の薬機法改正に伴い導入されました。再生医療等製品はヒトの細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要するという問題点がありました。この点を克服するために、条件及び期限を付して再生医療等製品を承認し、しっかりと安全対策の下で市販後に有効性及び更なる安全性を確認する制度を導入しました。有効性については、一定数の限られた症例から従来より短期間で有効性を推定でき、安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能であることから、患者さんへのアクセスをより早くできることを期待して導入されました。

現在4製品が条件及び期限付承認を受けています。テルモ株式会社のハートシートはヒト

(自己)骨格筋由来細胞シートです。承認日は2015年9月18日で、期限は5年経過後3年延長されています。ニプロ株式会社のステミラック注はヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞で、2018年12月28日に承認され、期限は7年です。アンジェス株式会社のコラテジェン筋注用4mgはヒト肝細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAで、2019年3月26日に承認され、期限は5年です。第一三共株式会社のデリタクト注は改変ヘルペスウイルスで、2021年6月11日に承認され、期限は7年です。

●見えてきた課題

これはあくまでも個人的見解ですが、現時点でこの条件及び期限付承認が適応される範囲が明確にされていないことは課題ではないかと考えています。これは条件及び期限付承認が受けられる条件を列挙しているものの、それ以上詳しい解釈を厚労省として示してこなかったことに起因しているかと考えています。これを解明するにはこの制度発足の原点に戻り、再生医療等製品の特性とはなにかを考え直す必要があると思っています。現在、佐藤陽治先生を中心に研究班で検討しています。その中である程度境界線が引ける側面もあれば、引き続き審査の中で個別に判断しなければならない側面も残るのではないかと推測しています。厚労省としては再生医療等製品の運用に資するような取り組みを、今後も引き続き進めていきたいと考えています。



【条件及び期限付承認制度】

再生医療等製品の条件及び 期限付承認制度の課題

講演者

佐藤 陽治

JSRM 理事／国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部 部長



●有効性の「確認」「推定」 とは何か？

薬機法では再生医療等製品の製造販売承認には、「効能、効果又は性能を有すると認められる」ことが必要です。臨床試験では帰無仮説「効能も効果も性能もない」を一定水準未満の危険率で棄却できた場合、「効能、効果又は性能を有することが示唆される」と結論付けます。『「示唆される」ことが「確かめられた」』ことを「認められる」と定義すれば、統計学的有意差が有ることを以て、「効能、効果又は性能を有すると認められる」といえます。但し、薬機法には「推定される」や「認められる」が定義されておらず、解釈が固定されていないことが課題です。

再生医療等製品の条件及び期限付承認では「効能、効果又は性能を有すると推定される」ことが必要です。「・・・を有すると認められる」は統計学的有意差などで明確に判別できますが、「・・・を有すると認められず、推定もされない」と「・・・を有すると認められないが、推定はされる」は区別が不明確です。そのため「有効性を有する可能性がゼロではない」といったレベルの製品を承認する危険性が指摘されます。

●条件・期限付き承認製品の 市販後調査

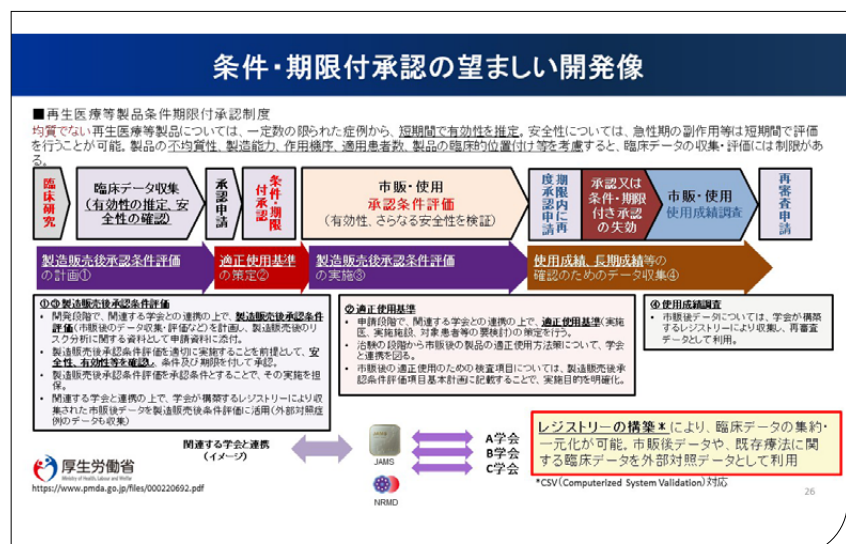
市販後調査ではリアルワールドデータの収集・評価が重要となります。「効能、効果又は性能を有すると推定される」ために必要な治験による有効性エビデンスレベルについては、現時点では全ての再生医療等製品に適用できる一定のものではなく、製品ごとに考える必要があります。その際、市販後に作用機序や重要品質特性の妥当性、手技の改善・標準化などが理解・習得される可能性があることに留意が必要です。また科学的評価に適する有効性エビデンスの収集が市販後調査で達成できないリスクもあるため、エビデンスレベルに影響する要素を踏まえた上で、市販後調査による有効性

エビデンス収集の実現可能性を製品ごとに検討することも必要です。

開発者は自らの市販後調査計画が有効性の判定を見込めるものであることを合理的に説明できなければならず、それには論点・留意点を記したガイドラインを規制側と共有することが有用です。厚労省でも現在、MSC(間葉系幹細胞)加工製品を例にガイドラインの草案を検討しているところです。

●横断的患者登録システム NRMDの課題

PMDAとJSRMが構築したNRMD(National Regenerative Medicine Database)に臨床データを集約することで、市販後データや既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用可能にすることが期待されています。しかし蓄積されたデータの多くは評価期間中や論文執筆中であるため、当面は第三者と共有できず、ヒストリカルコントロールデータとして外部利用できるようになるのに時間がかかります。共有可能でヒストリカルコントロールとして汎用できるデータをいかに効率的・大量に収集するかが課題です。



【条件及び期限付承認制度】

G47Δ(デリタクト®注)日本初の国産ウイルス療法製品

講演者

藤堂 具紀

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
先端がん治療分野 教授



●日本初かつ国産のウイルス療法製品G47Δ

ウイルス療法は、がん細胞でのみ増殖するウイルスを人工的に作り、がん細胞に感染させてがん細胞を破壊することが基本的メカニズムです。我々はがん治療に有利な特徴を多く持つ単純ヘルペスウイルス1型の遺伝子3箇所を改変して、ウイルス療法薬G47Δを開発しました。G47Δは正常細胞では全く増殖せず、がん細胞でのみ増殖可能で、抗がん免疫を惹起する特徴があります。

余命3～6ヶ月の再発膠芽腫患者を対象に、G47Δを2週間以内に2回同じ座標に腫瘍内投与するFirst-in-human臨床試験を2009年から開始し、安全性に問題がないことを確認しました。G47Δは、最初ががん細胞で増えながら直接がん細胞を破壊し、その次にG47Δにより惹起された抗がん免疫ががん細胞を攻撃する2段階の機序で抗腫瘍作用を示します。免疫にがん細胞を認識させることから、抗PD-1抗体との併用で格段に治療効果が上がることが考えられます。2015年から残存・再発膠芽腫を対象とするG47Δの第Ⅱ相治療を開始しました。その結果、主要評価項目である1年生存割合は、

予め設定された対照値が15%であるのに対し、84.2%でした。有害事象として大部分に発熱がみられ、主に免疫反応によるものでした。

G47Δの臨床開発は非臨床から治験薬製造、臨床試験まで、アカデミア主導で実施しました。2016年には先駆け審査品目に、2017年には希少疾病用製品に指定され、2021年に条件及び期限付承認されました。世界初の悪性神経膠腫のウイルス療法薬であるG47Δは、今後、悪性神経膠腫の治療アプローチを根本的に変える可能性があると考えています。さらに現在、再発前立腺がんや再発嗅神経芽細胞腫、悪性胸膜中皮腫を対象とする臨床試験を進めています。

●日本で新規治療開発を行う利点と課題

日本と米国では医療保険制度が異なり、臨床試験を行うのにそれぞれメリット・デメリットがあります。米国では経済的理由で標準治療さえ受けられない患者さんが多く、臨床試験に参加すれば、少なくとも標準治療が受けられることから、対照群を設定することが可能です。しかしそれは非倫理的のみならず非科学的にもなる側面があります。

一方、皆保険制度の日本では標準治療を受けることが可能で、根治不能疾患では、対照群を設置することは不可能です。その反面、大きな経済的負担なく治験に参加でき、同じ治験医師が被験者を長期に観察できます。質の高い市販後調査が実施可能で、市販後に根治不能疾患や希少疾患の有効性検証が可能です。従って世界に先駆けた革新的医薬品の早期承認は、推進されるべきだと思います。但し、日本発の革新的医薬品には高薬価の設定が必要です。でなければ日本での開発は敬遠され、誰も日本で開発しようと考えないでしょう。

G47Δ臨床開発のまとめ

- G47Δの臨床開発は、非臨床から治験薬製造、臨床の主治験(pivotal study)までアカデミア主導で実施された。
 - G47Δは日本初かつ国産のウイルス療法製品
 - G47Δは世界初の第三世代がん治療用HSV-1
 - G47Δは世界初の悪性神経膠腫のウイルス療法薬
 - 悪性神経膠腫の治療アプローチを根本的に変える可能性
- 悪性神経膠腫のほか、前立腺癌、嗅神経芽細胞腫、悪性胸膜中皮腫に対する臨床試験が行われている。
- G47Δは2段階の機序により抗腫瘍効果を発揮する:
 - ① ウイルス複製に伴う直接的がん細胞破壊(即時効果)
 - ② 特異的抗がん免疫(遅発効果)

【条件及び期限付承認制度】

条件及び期限付承認制度 に関する考察

講演者

高橋 淳

京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門
神経再生研究分野 所長・教授



●条件及び期限付承認と有効性の推定

条件及び期限付承認には有効性が推定され、安全性が確認されることが必要です。安全性を確認するには、ある程度の症例数に有効量を投与しなければ正確には分かりません。そして安全性の許容範囲は、有効性の度合いによって決まります。

有効性には、効くor効かないの「効果・効能」と、どれくらい効くかの「効果量」の2つの概念があり、両者は区別して考えるべきだと思っています。有効性を推定するには最初に効果・効能を証明することが重要です。動物実験ではまず作用機序と客観的な効果の評価系を確立します。その上で目的の作用により有効性を発揮することを確認し、適応と投与量を絞り込みます。臨床試験でヒトでも作用し有効性を示すことが確認されることで有効性が推定されたとして、条件及び期限付承認となります。市販後調査では効果量を測ります。リアルワールドでの使用により適応範囲を明らかにし、投与量の至適化を図ります。また安全性のさらなる確認もできます。条件及び期限付承認では臨床試験と市販後調

査の2段階に分けて有効性が検証できると考えています。但し、データを操作して人為的に統計学的有意にするP-hackingは厳禁です。

現在、我々はiPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病(PD)治療の研究に取り組んでいます。PDは脳内のドーパミン神経細胞が進行性に脱落することで起こる疾患です。我々はiPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞をサルPDモデルに移植し、PET-CTにより脳内でドーパミンが供給され、神経症状が改善することを確認しました。2018年から医師主導治験を開始し、安全性及び有効性を検討しています。PETを用いて移植細胞の生着・成熟・機能発現や免疫反応を評価しています。

●医療保険制度の在り方と条件及び期限付承認

一般的な医薬品開発では、製薬企業が多くの時間と資金をかけて治験を行い、製造販売承認に至ります。条件及び期限付承認は患者アクセスが早くなるよう承認までを前倒しにし、市販後に有効性やさらなる安全性を検証します。国民の医療費で治験的な医療を行っているとも言えます。それに対し海外からは承認のハードルを下げているのではないかと指摘されています。

しかしこれは医療制度の在り方の違いによると思います。例えば民間保険の米国は社会全体が医療をビジネスや自助と割り切り、医療費は高額になり受益者は限定されます。それに対し我が国は社会全体で医療を支える体制です。国民の医療費を使って治験の一部プロセスをカバーすることで、治療薬の費用は抑えられ受益者が増えます。どちらがよいなどの問題ではありません。そのような医療制度の上で成り立っている条件及び期限付承認だからこそ、有効性の推定と市販後調査は厳格に行われなければならないと考えています。

臨床試験（治験）

パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する医師主導治験(第Ⅰ/Ⅱ相)

2018年8月1日：患者募集開始
2018年10月：第1例目手術（片側）
2019年：第1例目（対側）、2、3例目（2例目からは両側）
2020年：第4例目
2021年：第5、6、7例目（予定手術を完了）

【条件及び期限付承認制度】 企業側からみた条件及び 期限付承認制度の課題

講演者

野中 瑞穂

住友ファーマ株式会社 開発薬事部
開発薬事グループ



●条件及び期限付承認の予 見性確保と対象品目の拡大

これまでに4品目の再生医療等製品が条件及び期限付承認され、いずれも現在、製造販売後承認条件評価中です。承認条件評価も含め条件及び期限付承認制度に対して企業側が感じている課題を規制当局と共有し、当該制度がより活用しやすい制度になることを目指して、FIRMでは条件及び期限付承認制度の課題検討サブチーム立ち上げました。チームで検討して挙げられた6つの課題と、それに対する我々の提案や要望を2022年11月規制当局にお伝えしました。今回はその中の2つについてご説明します。

1つ目の課題は条件及び期限付承認の予見性確保と対象品目の拡大です。企業側では「有効性の推定」という概念の解釈が難しく、条件及び期限付承認制度の適用が可能なのか、承認申請の直前まで分からないところがあります。PMDA相談では条件及び期限付承認の可能性についての見解を得られ難いのが現状です。そのため開発や上市計画を立てるのが難しく、より活用しやすい制度への検討が望まれます。また条件及び期限付承認制度の利用を

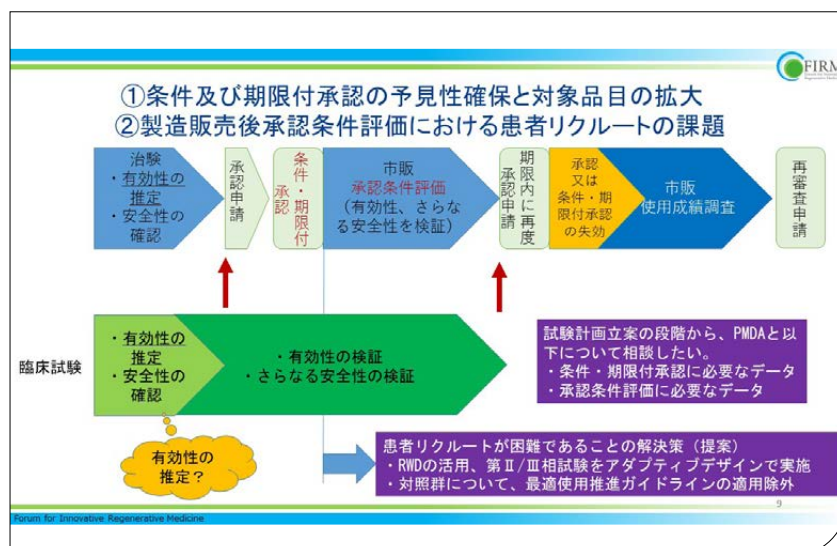
希望する企業も多く、対象品目の拡大が望まれています。

それらに対し、条件及び期限付承認を前提としたPMDA対面助言を認めてもらいたいこと、予見性向上のために達成すべき有用性や試験デザインの妥当性・充足性について治験計画立案の段階からPMDA対面助言で協議したいこと、少数例での試験結果が得られた段階などで条件及び期限付承認の申請可否の可能性を議論したいことを要望・提案しました。有効性の推定の概念に関するガイドラインなどを求める意見があり、今後ガイドライン策定について検討する予定があるか教えて欲しいことを伝えました。

●製造販売後承認条件評価に おける患者リクルートの課題

条件及び期限付承認の対象疾患はアンメットニーズな領域で、治験に参加する患者さんの確保が難しい現状があります。そのため製造販売後承認条件評価でも患者さんの確保が難しいのが課題です。また条件及び期限付承認の段階で最適使用推進ガイドラインが策定・適用された製品では、製造販売後承認条件評価の使用成績比較調査において、対照群の選定で当該ガイドラインの施設要件が適用されるため、対照群の患者確保に難渋します。

それに対する解決策として、比較可能なデータがあれば積極的に活用したいのでリアルワールドデータの活用を開発の早い段階からPMDAと議論したいこと、フェーズIIからフェーズIIIをシームレスに行うことで条件及び期限付承認のために実施した治験症例を製造販売後承認条件評価で活用することを相談したいこと、を提案しました。また、製造販売後承認条件評価における対照群に最適使用推進ガイドラインを適用しないよう要望しました。



Panel Discussion



講演に引き続いて澤芳樹氏と佐藤大作氏が座長となり、講演者に丸山良亮氏が加わってパネルディスカッションが行われた。

座長

澤 芳樹

JSRM 監事 / LINK-J 副理事長/
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

佐藤 大作

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・
麻薬対策課 課長



■ 条件及び期限付承認の課題

澤：見えてきた条件及び期限付承認の課題の中でキーワードとなった有効性の推定、品質が不均一、市販後調査について議論していきたいと思います。

佐藤陽治：不均質なものを理解するには時間を要します。それを待ってポテンシャルのある製品への患者アクセスが遅れるのを回避するため作られた制度なので、条件及び期限付承認後に不均質の正体を理解しようとする努力は重要だと考えています。市販後調査にはバイアスはつきもので、バイアスの許容範囲を決めておかねばなりません。しかし製品や対象疾患によってバイアスの許容度は異なります。状況に応じてフレキシブルに許容範囲を決められるよう、有効性の推定はがっちり定義しない方がよいと個人的には思っています。

高橋：作用機序を明らかにすることが最も重要だと考えています。市販後調査では対象範囲を明らかにできればよいのではないかと考えます。不均一とはいえ規格を決めておけば、その規格内の品質は確保できると思います。

丸山：有効性の推定や条件及び期限付承認への該当性に関する明確な規定はないので、審査側としては治験結果を見た上で判断するしかなく、事前に予見できないのが実情です。それに対して企業側が不満や要望を持たれる中で、この制度をどのようにしていくかが課題だと思います。全体的なガイドラインで方向性を示し、その延長線上で製品ごとに明確にして、開発時の予見性を高められたいかと考えています。



丸山 良亮

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

佐藤大作：この制度を10年運用し、既に4製品が承認されました。これまでの経験を踏まえて、全体として予見できる部分もあるのではないかと感じています。開発時の予見性に関して企業が期待することを野中さんより改めてお聞かせください。

野中：企業側としては開発計画の段階で、この試験デザインで条件及び期限付承認されるのか、本承認のためにはどのようなデータが必要なのかを、できるだけ早く知りたいです。一概には言えないことは理解しますが、PMDA相談の段階では製品、対象患者、試験デザインを

第三部 パネルディスカッション

具体的に提示しているので、これまでの蓄積された経験に基づき可能な範囲でご意見をいただければ助かります。

佐藤大作：予見性としては、市販後の開発計画も合わせて考えていくことが重要です。市販後調査はどのように進めればよいのでしょうか。

佐藤陽治：これまでの議論では条件及び期限付承認がゴールになっているような印象がありますが、そうではありません。条件及び期限付承認は市販後調査で有効性を証明できるかどうかで判断されるものです。

佐藤大作：実際に市販後調査を行っている藤堂先生はどのように感じておられますか。

藤堂：市販後調査は難しいです。試験デザインが決まっている治験と異なり、市販後調査には対象疾患を有する様々な患者さんが含まれます。その中でどうやって科学的に有効性を証明するかは、非常に難しいと実感しています。今後さらに例数が蓄積されれば可能になるかもしれないと思っています。

■ 再生医療の今後の展開

澤：山中先生がノーベル賞を受賞され脚光を浴びた日本の再生医療ですが、最近では世間のトーンが下がり気味かと個人的には懸念しています。世界展開に向けて、今こそ頑張り時だと思うのですが、アカデミアの先生方は今後の展開をどのようにお考えでしょうか。

藤堂：世界中の患者さんを治療したいと考えています。条件及び期限付承認制度は日本の医療・保険制度に合っているので、日本で早く開発して早く世界に展開できるよう、制度も変えるべきだと思います。

高橋：世界展開は必要だと思いますし、このタイミングで盛り上げないといけないことは同感です。折角よい制度があるのですから、最大限に活かしていくべきだと思います。

佐藤大作：Web参加の視聴者から『有効性の推定では rule of rules を明らかにすることが重要と思います。ご検討をお願いします。』とのコメントが来ています。

澤：条件及び期限付承認制度がより機能して、我が国発の製品を世界に展開できるようにするために、本日提示された課題を様々な場で議論しながら解決していくことが重要だと思います。

Closing remarks

本日は大変貴重なご講演をいただき、とても有益な会になりました。リアルでの交流に加え多数のWeb参加があり、ハイブリッド開催はメッセージの発信に大変有用だと感じました。

我々 FIRMは昨年設立10年を迎えました。FIRMでは遺伝子治療の展開・推進、海外との連携、アカデミアとの早期からの連携、知財・標準化戦略を重要と捉え活動しています。2021年には再生医療等製品委員会、サポーターイングダストリー委員会に続く3つ目の委員会として特定細胞加工物等委員会を立ち上げました。これらは全て産学官連携によって成立します。オープンディスカッションを通じてイノベティブな話題を作っていくことを目指し、日本再生医療学会、LINK-J、FIRMが一丸となり頑張っていきたいと思っています。今後もご支援・ご助力をお願いいたします。

閉会挨拶

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

