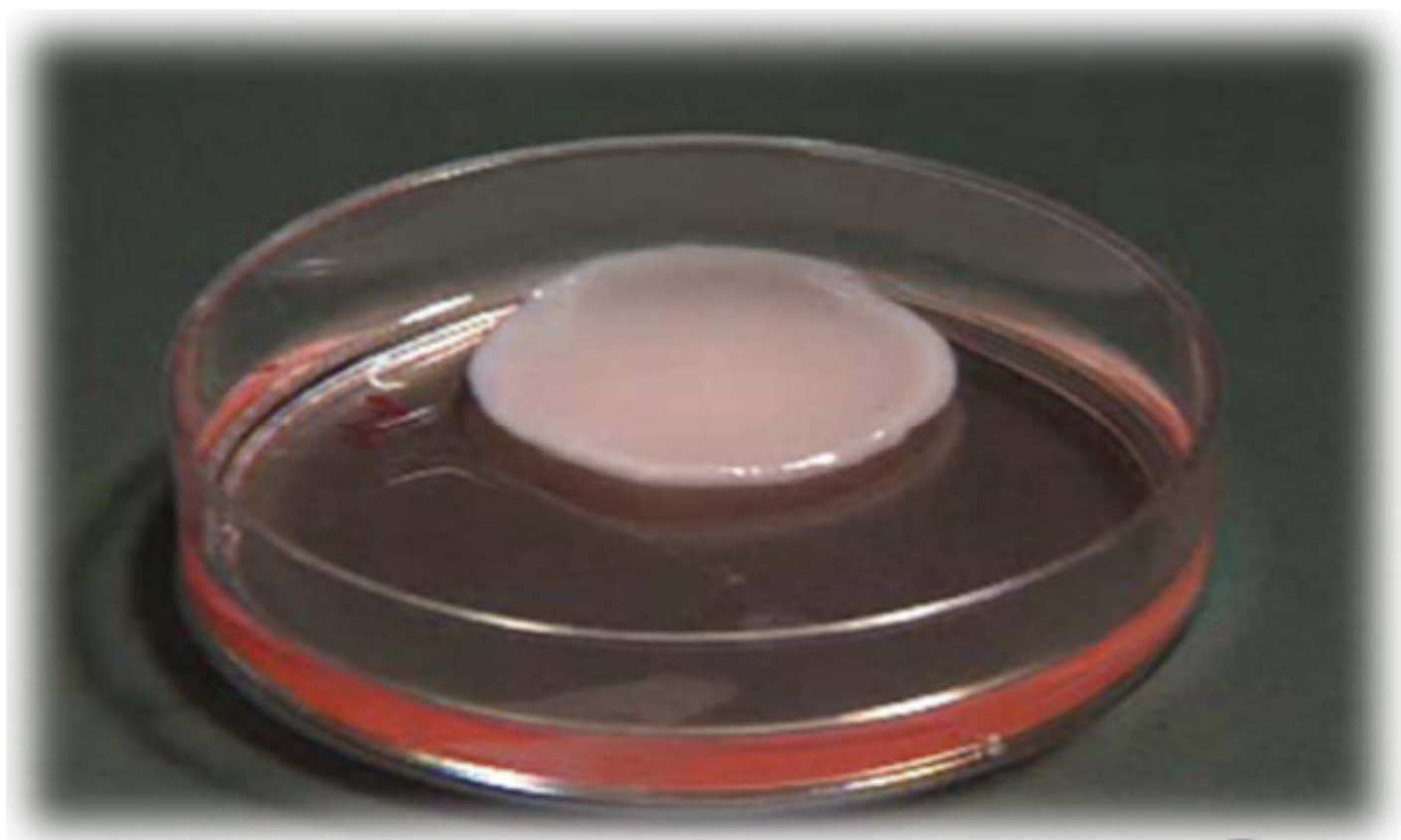


世界を牽引する心筋機能再生への挑戦



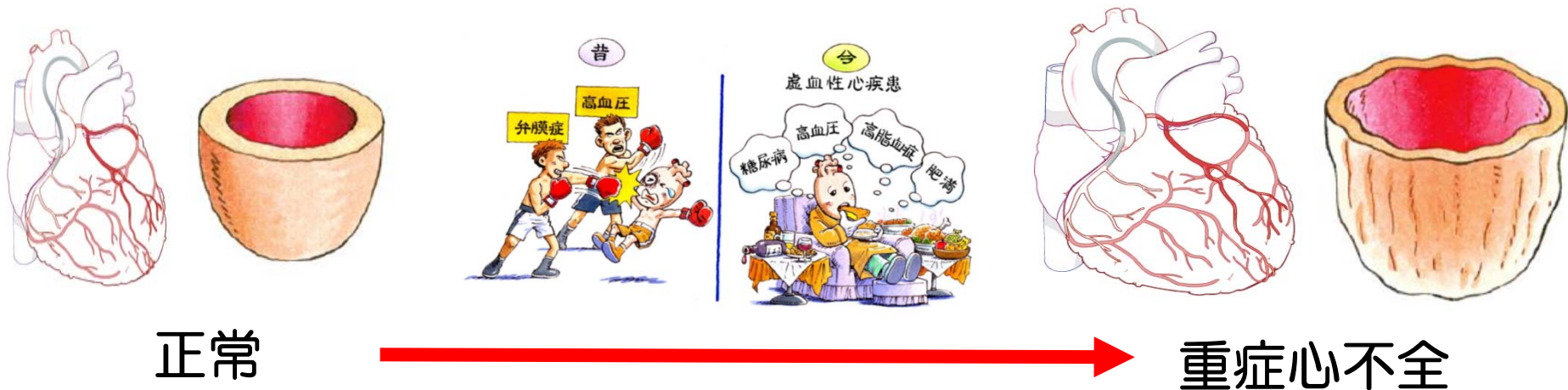
大阪大学大学院医学系研究科

心臓血管外科

澤 芳樹

慢性心不全とは？ その治療法は？

- ✓ いろいろな心臓病の終末像、ポンプ機能が果たせず体を養えなくなる
- ✓ 心筋症のほか最近では高血圧や心筋梗塞などの生活習慣病からなる
- ✓ 欧米化とともに年々増加、年間約10万人



- ✓ 最終的に薬剤は効かず、人工心臓でつなぎながら心臓移植しかない
- ✓ 心臓移植が少ない日本はもとより、世界でもほとんどの患者を救えていない
- ✓ 心臓移植や人工心臓には、課題も多く莫大な治療費がかかる



自己心臓を生かす心筋機能再生治療への期待

自己筋芽細胞シートによる心筋機能再生治療

〈これまでの経緯〉

医薬品医療機器等法施行

7例で治験終了

2000年

2003年

2007年

2014年

心筋細胞シート
技術の開発

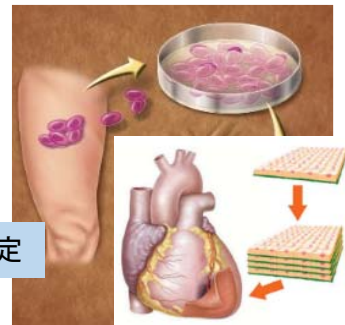
自己筋芽細胞を用いた
細胞シート

臨床試験開始

企業治験(テルモ)



細胞種の選定



心臓患部表面に細胞シート
を貼りつけ



2014年

小児再生医療



筋芽細胞シート臨床研究
人工心臓装着患者4例
人工心臓未装着20例

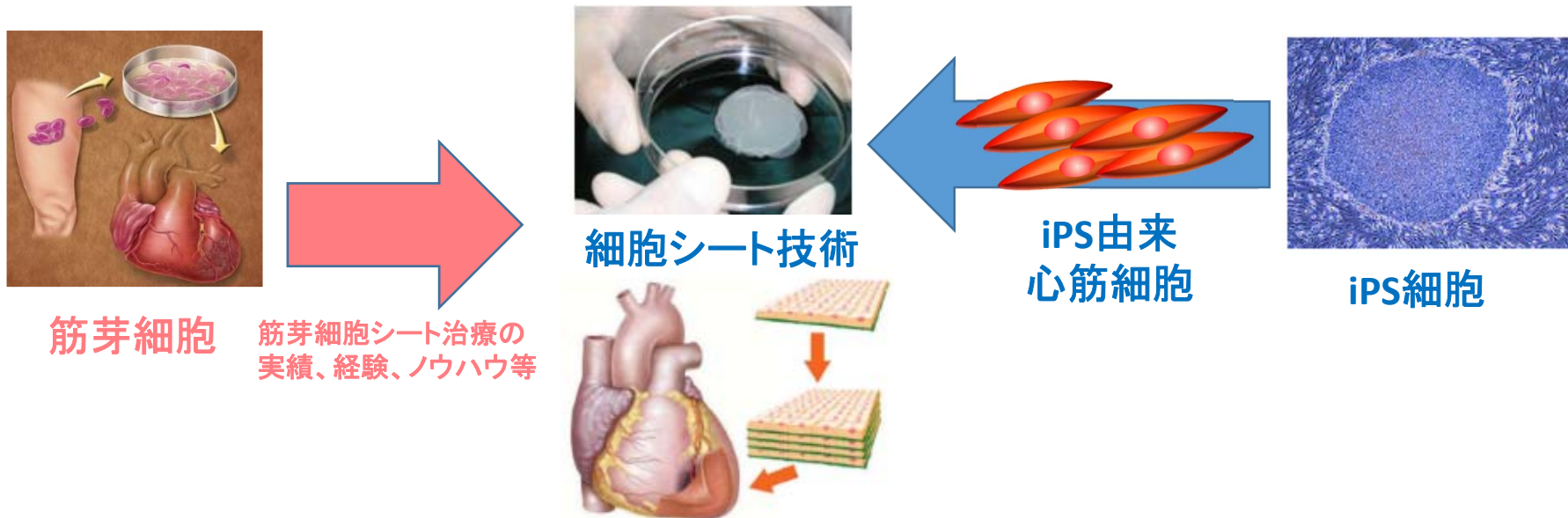
虚血性心筋症に対する
企業治験 (テルモ社)7例
(阪大4,女子医2,東大1)



世界展開



iPS細胞由来心筋細胞シートによる心筋再生治療開発

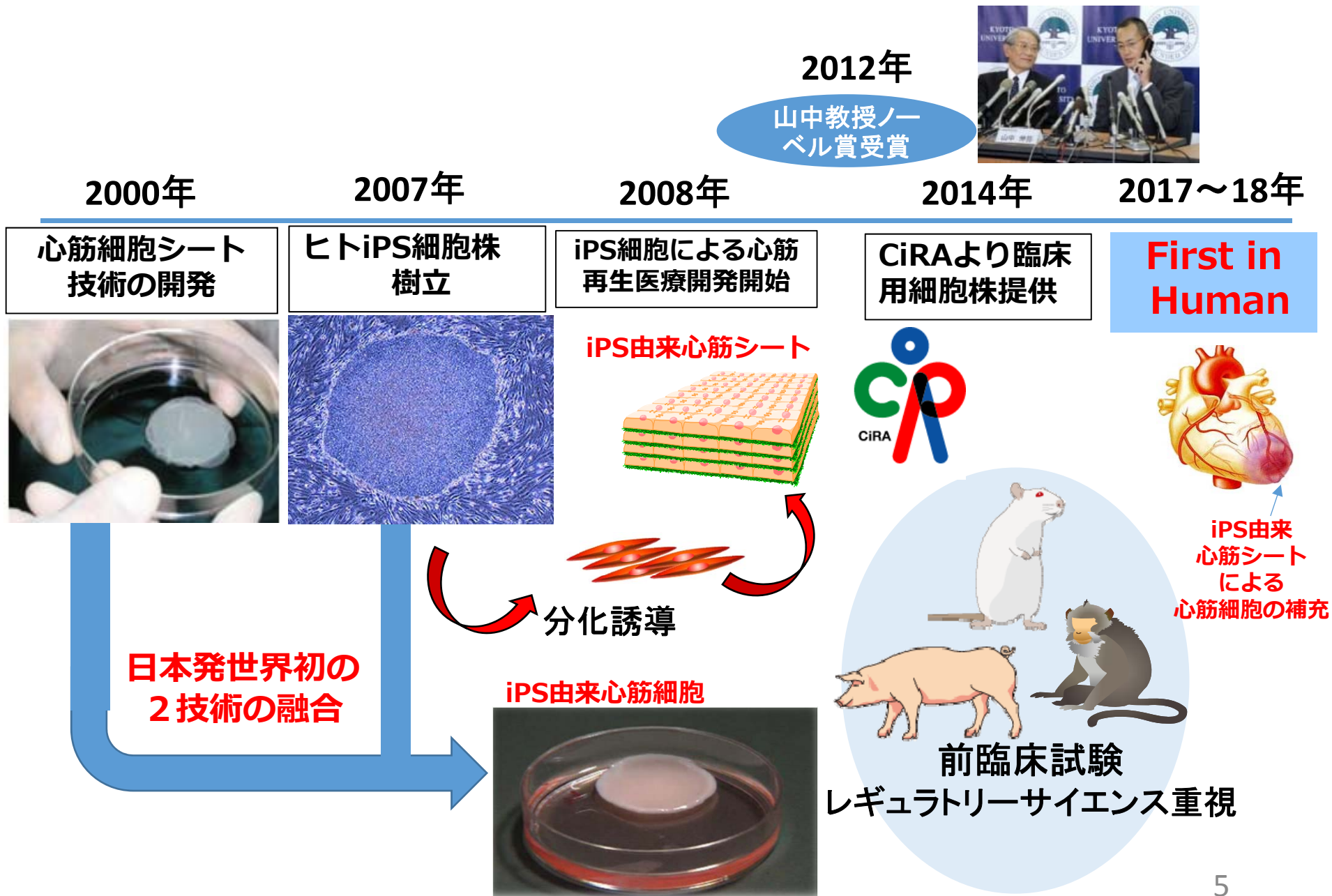


なぜ、iPS細胞を利用するのか？

- 筋芽細胞は心筋細胞には変化しないが、iPS細胞からは心筋細胞が作れる
- 筋芽細胞はサイトカイン療法(免疫力や治癒力を強化する治療法)であり治療効果に限界があるが、iPS細胞由来心筋細胞はサイトカイン療法とともに、患者の心筋に同化し、傷んだ心筋を補充するため、より高い治療効果が期待できる
- 産業化に優れている
- 2つの日本発技術の融合である

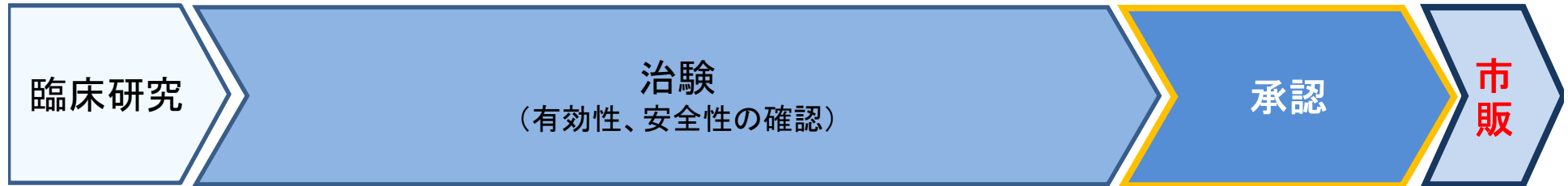
iPS細胞を用いることにより、適応患者を拡大し産業化国際化が可能 4

iPS細胞由来心筋細胞シートによる心筋再生治療開発



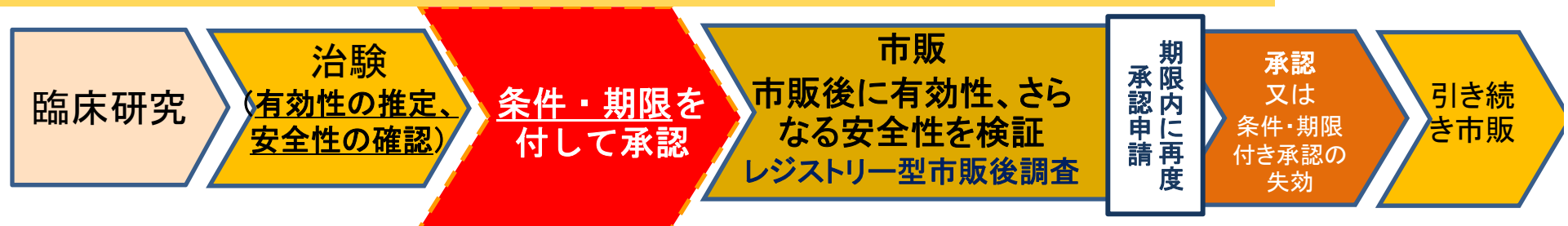
医薬品医療機器等法（改正薬事法）で制定された再生医療製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付き承認）

【従来の承認までの道筋】



＜再生医療製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
ヒト細胞を用いることから、個人差が大きく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。

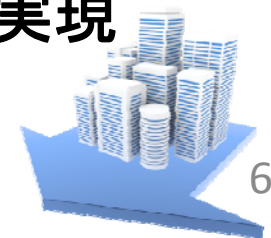
【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



再生医療等製品の特性に合わせた早期薬事承認が実現



患者へのアクセスがより早く！
企業の投資回収が適正に！

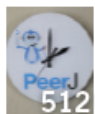


再生医療等製品の条件期限付き承認に対する国際的関心

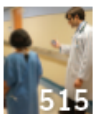
日本は世界で最速の再生医療に対する承認プロセスを計画 Nature Medicine誌

日本再生医療学会を世界が賞賛

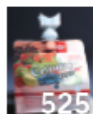
NEWS



Preprint portals:
Prepublication sites for biomedicine gather support



Age-old problems:
The hurdles in drug development to combat aging



Life-saving food:
Battles loom over insurance payments for medical food

Japan to offer fast-track approval path for stem cell therapies

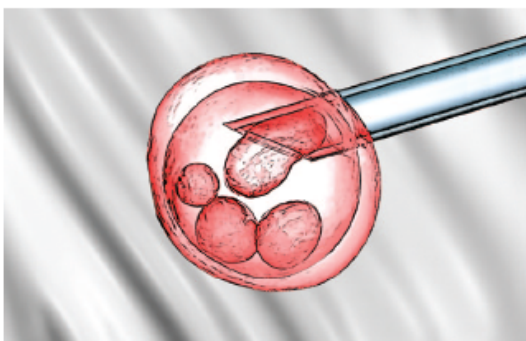
TOKYO — A retooling of Japan's drug authorization framework, on its way to becoming law, could produce the world's fastest approval process specifically designed for regenerative medicine. "I don't know of any other countries that have broken out with a separate and novel system" for cellular therapies, says University College London regenerative medicine expert Chris Mason, who recently met with Japanese policymakers to discuss the law.

Japan has recently been trying to shake its 'drug lag,' a term used to describe its historically slow review process that sometimes translates into therapies reaching the market well after they have received the green light elsewhere. But the country is now ready to speed the translation of regenerative medicine to the bedside.

The move comes in response to the potential offered by its homegrown induced pluripotent stem (iPS) cell technology, which netted Shinya Yamanaka, of the University of Kyoto, last year's Nobel Prize in Medicine or Physiology. The government already flooded the field with more than 20 billion yen (\$206 million) in a supplementary budget announced earlier this year, and it's expected to allocate another 90 billion yen into the sector over the coming decade.

Under the Pharmaceutical Affairs Law as it currently stands, regenerative therapies, like small-molecule drugs, must undergo three phases of costly and cumbersome clinical trials to get approval by Japan's Pharmaceutical and Medical Devices Agency.

The proposed amendments to the pharmaceutical law will create a new, separate approval channel for regenerative medicine. Rather than using phased clinical trials, companies will have to demonstrate efficacy in pilot studies of as few as ten patients in one study, if the change is dramatic enough, or a few hundred when improvement is more marginal. According to Toshio Miyata, deputy director of the Evaluation and Licensing Division at the Pharmaceutical and Food Safety Bureau in Tokyo, if efficacy can be "surmised," the treatment will be approved for marketing. At that stage, the treatment could be approved for commercial use and, crucially for such expensive treatments, for national insurance coverage.



Land of the rising stem cell: Regenerative therapies gain accelerated path to the Japanese market.

Phased out

With the bar for regenerative therapies dramatically lowered by requiring only limited safety and efficacy data—and essentially doing away with the need for high-powered phase 3 trials—the amendments' architects say it will be possible to get a stem cell treatment to the market in just three years, rather than the typical six or more. The law should also give local producers of regenerative medicine an edge even over those selling stem cell therapies in South Korea, where an accelerated system has helped companies get more stem cell treatments on the market than any other country (see *Nat. Med.* 18, 329, 2012). "It's bold," says Yoshihide Esaki, director of Bio-Industry Division, a bureau of the Ministry of Economy, Trade and Industry based in Tokyo, which promoted legislation calling for the update.

Following approval, there will be a post-market surveillance period of five to seven years, after which the treatment will be evaluated again for safety and efficacy. Every patient must be entered in a registry during that period, says Miyata. If the therapies prove ineffectual or unsafe, approval can be withdrawn.

Doug Sipp worries whether post-market

surveillance will turn up relevant data. Sipp, who studies regulatory issues related to stem cells at the RIKEN Center for Developmental Biology in Kobe, Japan, says that making people who receive the therapies during this period cough up even the 30% co-pay generally required under Japan's national insurance plan "will essentially be asking patients to pay for the privilege of serving as the subjects of medical experiments." And since the patients are paying, the studies cannot be randomized or blinded. Paying patients are also more likely to experience placebo effects, Sipp warns.

"There's also the opportunity costs to patients," who might be able to find better therapies elsewhere, adds Mason. "We have to make sure these therapies are safe and effective. Otherwise these regulatory routes are going to be closed."

Despite these concerns, passage of the pre-vetted law is almost a given. Esaki says there's a 50% chance the Japanese parliament will pass the law during the current session, ending in June. If so, it would go into effect next April. If not, scientists might have to wait until November 2014 or as late as April 2015.

David Cyranoski

世界の再生医療企業が日本での製造販売に関心

米国が大いに関心



ケネディ大使に招待されたときの大使、商務長官との3ショット

細胞を使わない心筋機能再生医療デバイス（医療機器）開発

細胞を用いる治療の利点と課題

利点

- 従来の医薬品や医療機器等では、治癒しない疾患を細胞等を用いて治すことができる
- iPS細胞の開発によりあらゆる臓器の自己細胞の作成が可能

等

課題

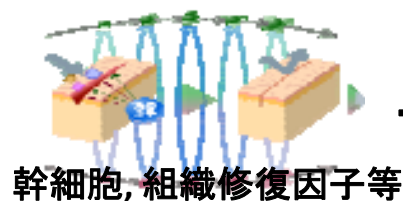
- 細胞培養や保存のための特別な施設や体制が必要
- 治療後機能改善までにラグがあり緊急対応が難しい
- 自己細胞では年齢や個人によって差があり不均一になりやすい



科学の進歩により体のなおす仕組みがわかってきた現在、セルフリー（細胞を用いない）デバイス（医療機器）の開発が可能になってきた

体の治す仕組み

医療機器



+



治療デバイス

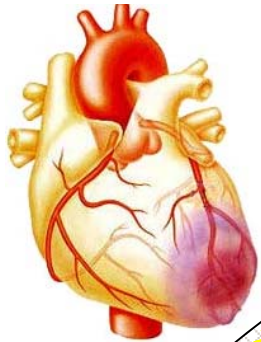
治療としての普遍性
工業的製品化による産業化が容易
→ 世界標準治療への展開が迅速 8

自己再生型心筋機能再生治療デバイス

心臓の救命ジャケット(Heart Saving Jacket) **SAVE HEART[®]**

- 装着直後から心機能改善 (医療機器機能)
- 次第に幹細胞集積分化増殖により自己修復再生 (再生治療機能)

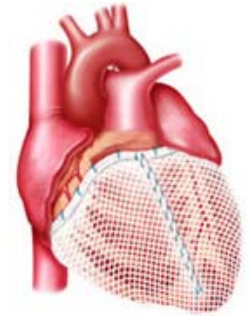
SAVE HEART[®]



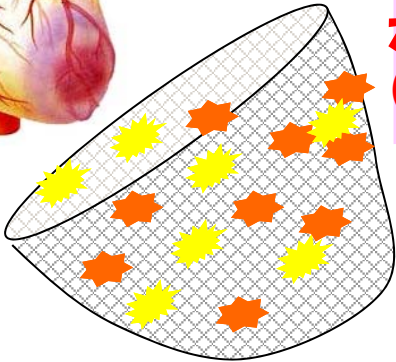
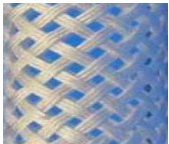
装着直後から心機能改善

左室形成術の原理 + 幹細胞の原理
(バチスタ手術)

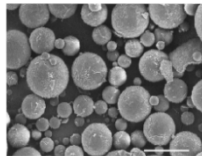
心筋再生→心機能改善維持



素材技術



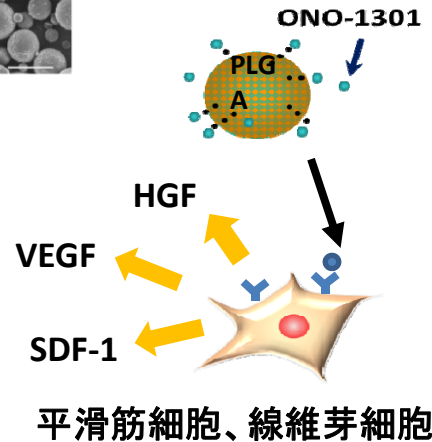
徐放化技術



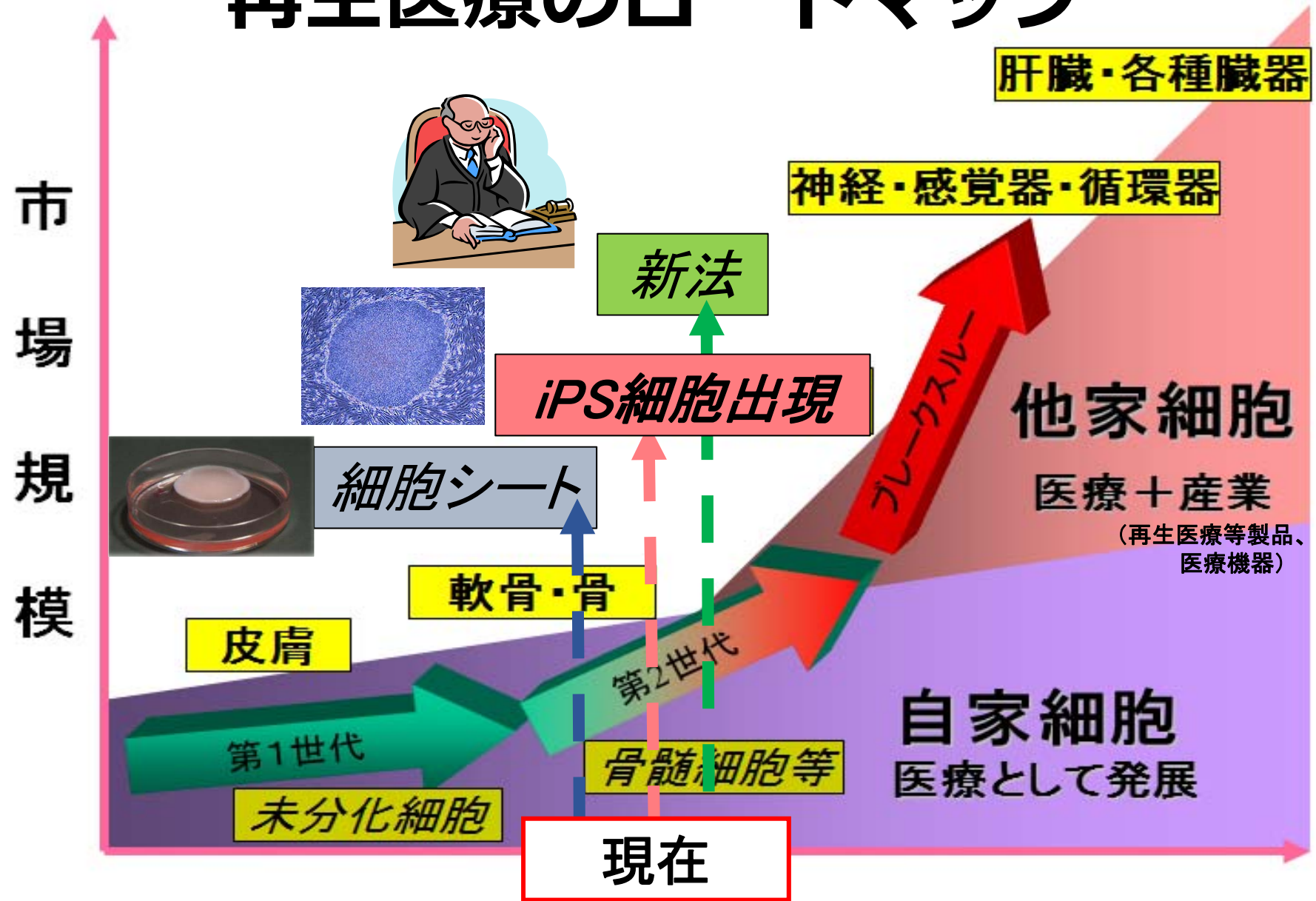
幹細胞誘導分化因子

ONO1301 (ドラッグリポジショニング)

- 1) 経口抗血栓薬 (ONO-1301) として小野薬品が第 I 相臨床試験を実施後、開発中止
- 2) 新しい薬理作用の発見; 体内再生因子 (HGF、VEGF、SDF-1 等) の産生促進作用
- 3) 新しい徐放性製剤 (YS-1402) の作製から、新しい投与方法 (DDS) の開発



再生医療のロードマップ



日本は再生医療製品において世界で最初に承認される国になりうる!?

本日のまとめ

- 日本発世界初の自己筋芽細胞シートによる本格的な心筋機能再生医療の開発実用化
- これまでに40例以上の臨床試験で症状改善と生存率向上に成功
- 橋渡し事業の成功による企業へのライセンスアウトの実現
- 企業治験も既に終了し、承認申請中（アカデミア発再生医療の最初の事例）
- 首相中東歴訪に同行し、カタールからの患者受け入れ＆治療も成功、海外展開へ
- さらに機能向上を目指してiPS細胞由来の心筋再生治療の開発
- 細胞を使わない新しいコンセプトの心筋機能再生治療デバイスの開発



ご静聴ありがとうございました。