

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 28 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (研究代表者)	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・支援センター センター長 松山晃文
起業家	Adipo Medical Technology 株式会社 代表取締役 妹尾八郎
起業支援機関	株式会社産学連携研究所 代表取締役 隅田剣生
支援タイプ	起業挑戦タイプ
研究開発実施期間	平成 24 年 10 月 ~ 平成 29 年 3 月
研究開発課題	同種脂肪組織由来多系統前駆細胞の重症心不全治療細胞医薬品としての開発

1. 研究開発の目的および事業化構想

わが国の心不全による年間死亡数は約 4 万 3 千人、その多くが末期虚血性心疾患による。これら治療抵抗性の重症心不全 end-stage にあつては 1 年死亡率が 75% とされ、重篤な虚血性心疾患・心筋梗塞症例に選択される冠動脈バイパス術によつても、残存心筋細胞の枯渇により治療効果が得られない症例 (poor-responder) が存在する。そのため、枯渇した心筋細胞を再生する第 2 世代の再生医療が待たれていた。

本事業においては、枯渇した心筋細胞を再生する機序を Mechanisms of Action とする経冠動脈的投与脂肪組織由来多系統前駆細胞を「同種」再生医療等製品として開発する。この目標を達成するため、有効性開発、安全性開発、品質開発に加えて経済性開発を行う。それら成果をもつてベンチャー企業を起業、提携企業を得て、重症心不全を適応とする冠動脈バイパス術 poor-responder を適応症として治験を開始、可及的速やかな製造販売承認取得を目指すとともに、安全性を十分に確認しつつ適応拡大を行う。

2. 研究開発の概要

【目標】

有効性開発、安全性開発、品質開発を行い、取りまとめて治験届 package を策定する。加えて、経済性開発のため、1 投与用量 (dose) の製造原価を 200 万円以下とする。

【実施内容】

有効性開発としてブタ慢性心筋梗塞モデルにて EF 10% 以上の改善を確認、安全性開発として一般毒性・安全性薬理コアバッテリー試験にて安全性を確認、品質開発としてベリフィケーションを実施し、その結果を品質管理項目に反映させ、臨床開発としてこれらを取りまとめ治験届を作成した。加えて、製造工程を最適化し、1 回投与用量の製造原価を、50 万円以下とした。

【達成度】

治験届 package は完成した。特許使用許諾契約が締結でき次第、治験実施病院を選定し、治験届を提出する。

研究開発目標	成果および達成度
有効性開発： EF 5% 以上の改善	慢性心筋梗塞モデルブタとして、2 段階塞栓法を開発、EF40% 未満に悪化したブタに本開発製品を投与することで EF を 55% 以上に改善させることに成功。また、凍結融解後でも有

<p>安全性開発： MTD あるいは MFD の設定 一般毒性・安全性薬理試験の実施</p> <p>品質開発： ベリフィケーション 5 回実施</p> <p>臨床開発： 治験届（CTD）の作成</p> <p>製造工程最適化： 200 万円/投与のコストダウン</p>	<p>効性が維持できる投与基液も選定した。MTD として 1×10^6 cell/kg を設定。一般毒性は経尾静脈的に投与することとしてラットで実施、安全性薬理コアバッテリー試験はミニブタで行い、致死性不整脈の新規出現を認めないことを確認。</p> <p>ベリフィケーション（コールドラン）を 5 回実施し、その過程で SOP に改善を加えた。具体的には、平面培養法での手技の煩雑さと品質管理上の不安定さから、浮遊培養系への変更を行った。</p> <p>治験届（CTD）の作成を行った。本研究開発期間内に 2 回新たな通知が発出され、そのたびに書式改定が行われたが、その対応も行いえた。もっともリソースを裂いた課題は、生物由来原料基準適合性確認であった。</p> <p>生原基適合原材料への変更に伴う製造原価圧迫が課題であった。特に遺伝子組み換えタンパクはその元凶であり、それらタンパクを使用しない製造工程へ最適化、コストダウンに成功した。</p>
---	--

今後の展開

平成 27 年 4 月にベンチャー企業の AMT (Adipo Medical Technology, Inc) を起業した。同種脂肪組織由来多系統前駆細胞を原材料とした重症心不全治療細胞製剤の平成 33 年度中の製造業許可取得を目指す。創業第 2 期においては他疾患への適応拡大によるパイプラインを持続的に走らせ、spin-out して持続的収益の維持を図る。このように、創業第 1 期および第 2 期にあっては開発展開を図り、創業第 2 期後半にあたる創業 5 年目で単年度黒字、創業第 3 期に当たる 7~9 年目で収支黒字化を図る。

3. 総合所見

細胞の大量培養・回収技術、全工程の確立、脂肪組織の確保、治験予定先の設定、出口企業の選定および契約調整、特許実施許諾調整など種々の課題を抱えつつも、これら課題に丁寧に対応し実用化に向けて着実に進められた。また、設立したベンチャーのミッションと実力、および事業戦略やビジネスプランなどを十分に考慮し、必要な基礎データを取得され、いち早く出口企業と開発契約を結び全体戦略を視野に入れて進められており、ベンチャーの効果的な戦略として高く評価される。

記載の情報は平成 29 年 5 月時点の情報です。