

日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラムプログ事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤と OJT 体制の構築
（英 語） Supporting platform for regenerative medicine forward to next generation

研究開発実施期間：令和2年8月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）松山 晃文
（英 語） Akifumi Matsuyama

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター 次世代創薬創生センター長
（英 語） Center for reverse Translational Research, Osaka Habikino Medical Center, Osaka Prefectural Hospital Organization

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

「再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤と OJT 体制の構築」の目的は、オールジャパン体制による協調的競争関係とオープンイノベーションにより iPS 等再生医療領域を活性化し、効果的な研究開発加速と規制関係など基礎から臨床段階まで切れ目ない一貫した支援を行うことにある。この目的の達成のため、研究早期から臨床研究・治験の開始にいたる後期まで、

1. デマンドプル型支援：臨床研究・治験に必要な枠組みを提示して牽引
2. オープンイノベーションの活性化：相互作用により新たな価値を創生
3. AMED・行政への情報提供・助言

の3項目を研究開発項目として実施した。

研究開発項目1および2における研究支援対象は、再生医療シーズ展開を目指す、「iPS細胞研究中核拠点」「疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A・B・C）」12課題、「技術開発個別課題」9課題および「非臨床PoC取得研究課題」3課題であった。創薬シーズ創出を目指す「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」は28課題、次世代再生医学の創生を目指す「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」29課題、「基礎応用研究課題」13課題であった。

これら多数の支援対象研究課題の各々の目標到達を必要に応じて支援し、オールジャパンとしてiPS細胞技術

で世界を牽引すべく、研究早期から臨床研究・治験の開始にいたる後期まで、研究開発項目 1:「デマンドプル型支援」では臨床研究・治験（ゴール）に必要な枠組みを提示して拠点・課題を牽引し、研究開発項目 2:「オープンイノベーションの活性化」では、各拠点・課題の相互作用により新たな価値の創生を、研究開発項目 3:AMED への情報提供・共有では、AMED および文部科学省、内閣府の依頼により分析情報、生データの提供を行った。

研究開発項目 1:「デマンドプル型支援」では、臨床研究・治験（ゴール）に必要な枠組みの提示による拠点・課題の牽引として、1) 再生 NWP 実施機関のニーズ調査および支援として、中核拠点に対して HLA ホモストック利用にむけた情報収集し共有、拠点 A・拠点 B・拠点 C に対しては臨床研究又は治験に向けた準備への協力、技術開発個別課題に対しては AMED とともに連携 meeting を支援した。具体的には、iPS 細胞研究中核拠点のニーズ調査ならびに支援として、Shibata List 改訂の動向についての情報提供を行った。疾患・組織別実用化研究拠点（拠点 A・拠点 B・拠点 C）のニーズ調査・支援については、全課題の KOF MTG ならびに進捗ヒアリングに出席、支援を行った。また、技術開発個別課題のニーズ調査・支援 9 課題、基礎応用研究課題 13 課題、非臨床 PoC 取得研究課題 3 課題、幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラムのニーズ調査・支援 29 課題、疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム 28 課題について、KOF MTG、進捗ヒアリング参加し、ニーズ調査を行った。疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラムについては、iPS 研究者と疾患研究者のマッチング支援を行った。この過程でいくつかの課題が見出された。イノベ・基礎応用課題への支援強化として、解決すべき論点は PI が理解している場合が多いが、それを克服する技術に関する情報が不足していること、また知財の権利化意識が希薄であること、である。前者については、技術情報の提供体制の整備、知財に関しては PI の負荷を少なくするように知財部門を巻き込み、かつ大学など知財部門の医学的知識の不足を補うサポートが必要である。技術個別技術課題では、シーズ/ニーズ ミスマッチ、PI としての疾患・技術を含めた理解不足、ブレークスルー技術の欠如、競合開発製品・臨床試験への優位性の欠如があげられる。支援は具体的に下記のとおりである。課題 A については 2023.3.3 に知財面談、産業活性化法第 17 条の解釈などについても説明を行った。課題 B については、2022.9.7 に分担者への知財支援面談を行うとともに、2022.12.22 に進捗面談を行った。課題 C については、共同研究先同席の上 2022.10.28 に知財支援面談を実施した。課題 D については、大学知財部門同席の上、2022.10.19 に知財支援面談を行うと同時に規制面談として feeder 細胞の生物由来原料基準適合性の説明と臨床展開・国際展開に関する助言を行った。課題 E については、2022.11.14 に知財支援面談を行うとともに、本面談を受け連携企業から同席面談の依頼を受け、1.11 に同社を訪問して面談を実施した。基礎応用課題では、課題 F で 2023.1.17 に知財面談を実施、慶応遠山課題では 2022.12.9 に進捗面談、課題 G では 2022.9.22 に知財支援面談を実施した。課題 H では、2023.2.15 に Muse 細胞を用いた再生医療等製品「CL2020」の開発中止となったことを踏まえてその背景を調査した。非臨床 PoC 取得時の endpoint が、マーケットが望む endpoint と異なり、それが研究開発者と臨床担当医師の志向の解離を生み、不幸な帰結に至ったことが理解された。

研究開発項目 1 の 2) 再生 NWP 実施機関の臨床研究または治験に向けた準備への協力として、RS 戦略相談にかかる論点整理・解説を実施した。

令和 2 年度において、課題 I に対して、R3.1.8 に PMDA 対応（生物由来原料基準等）について議論を開始、R3.2.2 WEB 会議にて打ち合わせを行い、課題を持ちかえって R3.2.5 に WEB 会議を継続した。課題 J においては、R2.12.23 に PMDA 相談を実施、その内容をうけて R3.1.27 と R3.2.18 に戦略ミーティングを行った。課題 K については、R3.2.8 に規制対応相談を実施した。これら議論内容を R3.3.8 に AMED と共に PSPO へ情報共有を行った。技術個別技術課題である課題 L において、R2.8.18 に造腫瘍試験について WEB 相談等を開始、R2.9.29 および R2.10.20 に相談を継続、R2.11.24 に PMDA 事前面談に関する打合せを行い、R2.12.23 PMDA 事前相談に参加した。R3.2.3 にはメールベースで PMDA 相談にかかる支援を行った。R3.2.7 品質・安全性の package に関する対 PMDA 資料整備相談を受け、R3.2.22 安全性試験に関する PMDA 事前面談に参加した。課題 M に関し、R2.12.17 に AMED とともに、研究開発の方向性について議論を行った。

令和3年度においては、課題Nより、R4.1.26 再生医療開発におけるコンタミネーション原因の探索に関する相談を受け、fish bone model を用いた助言を行い、原因解明に生かされた。課題Oについては、R3.9.21 に遺伝子導入に関する支援の依頼を受け導入試薬に関する調査結果を報告、R4.1.7 には生物由来原料基準に適合するプラスミドDNA 抽出手順に関する支援の依頼を受け、PMDA に説明する際に引用できる論文を調査し、解説も含めて情報提供した。課題P に関しては、R3.5.19 に iPS 細胞由来製品の PMDA 相談に WEB 同席した。課題Q においては、R3.10.5 および R3.10.8 に AMED が実施した支援面談に参加した。技術個別課題として、課題R にて、R3.10.19 に支援面談、R3.11.25 に PMDA 事前面談に同席し、PMDA が議論した内容について解説を行った。課題S については、R3.12.8 に支援面談を実施、R4.1.6 に RWE/RWD について国立精神神経センター中村治雅先生からご説明を受けられるようにアレンジした。課題T については、R4.1.13 に進捗状況から出口に向けた助言を行い、課題U では R3.9.9 に意見交換支援の依頼を受け、R3.12.8 に AMED が企画した支援面談に出席、R3.12.22 にミトコンドリア機能の評価について京都府立医科大学羽室先生同席のもと AMED とともに支援面談を行った。課題V では R3.9.9 に意見交換支援を行い、PS の意向も調整して非臨床 PoC 取得に向けた助言を行った。課題W においては、R3.8.30 に実施された PMDA 戦略相談後の意見交換を行い、治験における群設定について協議を行った。また、統計解析での多重解析 issue についても助言を行った。加えて、再生医療実用化研究事業に移行した課題X に対して、継続支援を行った。R3.4.15、R3.6.2、R3.6.3、R3.6.4、R3.6.7、R3.6.14 には PMDA 対面助言資料作成を支援した。照会送付（機構→相談者様）：R3.5.27 照会回答（相談者様→機構）：R3.6.3 見解送付（機構→相談者様）：R3.6.14 見解回答（相談者様→機構）：R3.6.21 の流れをもって、R3.6.24 に対面助言を実施した。これらを取り纏めて、R3.8.30 PMDA 戦略相談後の解説、意見交換、支援を実施した。

令和4年度においては、課題Y において、2023.2.16 にウイルスクリアランスに関する相談を受けて対応するとともに、厚生科学審議会での審議で指摘された説明同意文書の改訂に関して助言を行った。課題Z については、R4.6.1 PMDA 事前面談、R4.7.6 PMDA 事前面談（品質、安全性）、R4.9.5 PMDA 対面助言（安全性試験）、R4.9.7 PMDA 事前面談（品質）、R4.11.22 PMDA 事前面談（製品・品質）、R5.1.17 PMDA 対面助言（製品・品質、安全性）の各段階において、資料の review を行った。課題AA については、2022.8.29 に web 面談にて AMED と進捗状況を共有した。技術個別課題卒業課題である課題AB の継続支援として、R4.12.14 に事前面談に向けた打ち合わせを行い、R4.12.20 に RS 戦略相談（非臨床安全性）事前面談を実施、同日事前相談の振り返りおよび解説を行った。R5.2.17 には RS 戦略相談（非臨床安全性）対面助言の照会事項対策打ち合わせを行い、R5.3.15 に RS 戦略相談（非臨床安全性）対面助言を完遂した。

当該支援の過程で、AMED が作成し公募にて利用している別紙資料フォーマット「非臨床の準備状況」および「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」が、記載方法の十分な説明がなく運用されているため、それを活かすためのツールが必要であると考えられた。そこで、医薬品等低分子で用いられている TPP フォーマットも参考に、上記2文書を practical に運用するツールを提案した。「非臨床試験の準備状況」では、薬機法下、再生医療等法下での開発の2パターンに分けた「準備状況」の整理を行い、「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」では「モデル動物における結果等から、ヒトでの対象疾患に対する効果が、エビデンスに基づいて説明可能か。想定する作用機序を説明できるデータが得られているか。」「非臨床 POC の検討に用いた細胞加工物の細胞特性を検討し、期待する効果を担保する品質指標が明確になっているか。」との記載項目について、TPP をメルクマールとした解説を実施、AMED/PI が相互評価確認しやすいものを作成、AMED の HP にて公開していただくとともに、公益社団法人革新的医療開発支援機構 HP にて公開している。

研究開発項目1の3) 情報共有や助言等として AMED 課題担当者とともに伴走型支援を実施した。具体的には、細胞加工物の臨床試験数は多いものの試験の成績が登録されていない事例に注目、研究を行い、令和5年1月に公刊に向けて受理された (Negoro T. Okura H. Matsuyama A et al. A pilot study on result reporting rates from clinical trials of regenerative medicine. Tissue Engineering Part B: Reviews. Accepted date 17 Jan, 2023.

ahead of print <http://doi.org/10.1089/ten.teb.2022.0126> Online Ahead of Print: April 21, 2023)。医薬品（バイオロジクス）、細胞治療、遺伝子治療を比較して、特に細胞治療では臨床試験（治験・臨床研究）の登録ポータルサイトへの登録数は多いものの、エンドポイント達成の有無にかかわらず登録・公開することが義務付けられている試験終了後の報告率が低いことが統計学的に示され、有効性が示しえなかった臨床試験が登録されていないことが示唆された。また、上述の論文は、脳神経学的疾患を対象を絞り込んだ **pilot study** であるため、すべての領域に間口を広げた研究成果を令和5年3月に投稿した。なおこの論文は、令和5年5月9日に受理されている

(Negoro T. Okura H. Matsuyama A et al. Poor Result Reporting Rate in Cell Therapy Trials Registered at ClinicalTrials.gov. Tissue Engineering, Part B; Reviews. Accepted date: May 09, 2023.)。再生細胞遺伝子治療研究開発を支援するにあたり、適切なエンドポイントの設定が肝要であり、支援における要諦であることが示された。

4) 再生 NWP 実施機関に対する講習・技術移転・技術者等の教育

再生医療品質管理トレーニングを令和3年度および4年度に各2回計4回にわたって開催した。令和2年度は、新型コロナウイルス感染症蔓延の影響で開催できなかった。具体的には、再生細胞遺伝子治療の製造工程にかかる品質管理トレーニングコースとして、無菌検査・エンドトキシン検査・マイコプラズマ否定試験の実地トレーニングを2回開催した。この品質管理トレーニングに合わせ、品質管理の方法についての座学講習も行った。大学等研究機関から各年度8名の参加者（トレイニー）に対して **On the Job Training** を行った。

5) 再生医療学会 NC と連携による臨床研究/治験準備への協力

OJTの一環として、分担機関である順天堂大学にてスタッフを雇用、再生医療 NWP を中心にシーズの規制的課題の抽出に参加した。順天堂チームを主体に **National Consortium** と連携し、規制科学的な観点からシーズを担う研究者の育成を継続して実施した。研究開発分担者が、当該臨床研究委員会の支援担当者として参画することで、今後、再生 NWP 実施機関からの相談を受けた際に、当該臨床研究委員会と迅速に連携し、支援を提供できる体制を維持した。

研究開発項目 2.「オープンイノベーションの活性化」では、各拠点・課題の相互作用により新たな価値を創生すべく、1) 運営委員会設置・運営による再生 NWP 実施機関の問題点・成功例等の情報提供や機関連携強化として、**Project Manager(PM)**会議の設置・運営を行い、2) 再生 NWP 実施機関のノウハウ・事例等の集約および他課題の研究加速への活用、および規制等についての調査研究・再生 NWP 実施機関への共有のため、PM 会議を他課題の研究加速への場として活用した。

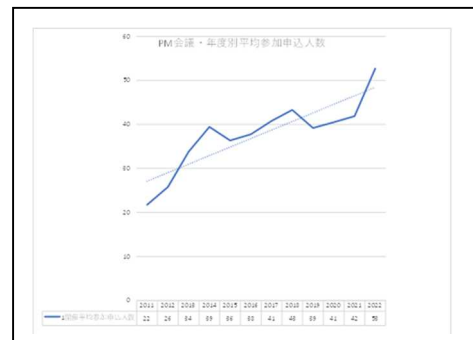
PM 会議の運営は下記のごとく行った。調査部門（研究系職員）が主体となり、PM 会議4週間前に次回の PM 会議発表者を確認、PM 会議3週間～1週間前には研究代表者の過去の論文・特許出願を調査（特に新規発表者の場合）、競合を論文と **Clinicaltrials.gov** で調査確認し、必要に応じて企業競合も **AdisInsight®** を利用して調査した。PM 会議1週間前には事前にスライド受領・通読し、要素技術に分解しプレスト（fish bone model）して会議を活性化させるべく質問事項を設定。質問は2~3個用意し、科学的な観点/知財的な観点/規制科学的な観点から、PM 会議参加者にとって共有する意義のある質問について優先順位付けを行った。PM 会議当日には、研究者（PM 会議発表者）に課題を「自ら」気づいていただけるように質問するとともに、PM 会議参加者が聞きたい質問、質疑が教育的になる質問を心がけていた。PM 会議内のオープンイノベーションとして、共同研究が開始できる課題とのマッチングに資するべく、関連している課題の PM 会議参加者にコメントを求めるように心掛けた。また、治験・臨床研究では困っている論点を想定し、皆が参考になりそうな質問を心がけ、加えて研究者の生の声を AMED の施策に生かせるように質問も行った。ロジスティクス担当として、調整部門（事務系職員）は PM 会議3週間～1週間前に発表者確認とスライド提供を依頼。発表資料の AMED/文部科学省への共有ができるかの問い合わせも行った。PM 会議1週間前には事前にスライド受領、確認し、PM 会議当日までに参加者の最終確認、守秘署名提出の確認と **remind mail** を送付し、守秘署名を提出した PM 会議参加者に **web ID** を送

付した。PM 会議当日にはおおむね 70 人程度の参加者を確認し、PM 会議終了後（翌週）には PS/PO 出席の log を確認して AMED に送付した。

回	日時	課 題 名	発表者
令和 2 年度			
94	9月11日	話題提供「ご協力いただいたアンケート結果から」	松山晃文
		iPS 関連特許動向調査	松山晃文
95	10月2日	iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療	京都大 高橋淳
		難治性重症心不全患者を対象とした同種 iPS 細胞由来再生心筋球移植の安全試験	慶応大 藤田淳
96	11月13日	滑膜幹細胞による膝半月板再生	東医歯 片野尚子
		iPS 細胞由来網膜細胞移植	神戸アイ C 高橋政代
97	12月11日	iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療	慶応大 名越慈人
		培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する 粘膜再生治療の開発拠点	東医歯 岡本隆一
98	1月22日	培養骨髄 MSC 肝動脈投与による医師主導治験の開発	山口大 高見太郎
		iPS 細胞由来心筋細胞シートのトランスレーショナルリサーチ	大阪大 宮川繁
99	2月19日	iPS 細胞を用いた角膜再生医療の開発	大阪大 西田幸二
		培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療、残された課題と今後への展望	京府医 羽室淳爾
令和 3 年度			
100	5月21日	乳幼児尿素サイクル異常症を対象とした臨床試験の準備状況	横浜市大 谷口英樹
		iPS 細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点	京都大 島伸行
101	6月25日	難治性重症心不全患者を対象とした同種 iPS 細胞由来再生心筋球移植の安全性試験	慶応大 岸野喜一
		iPS-NKT 細胞による再発・進行頭頸部がんを対象とした医師主導治験について	理研 深澤富長
102	7月16日	細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する軟骨再生医療	東海大 佐藤正人
		子宮頸がんに対する持続可能な iPSC 由来 CTL 療法の開発	順天 安藤美樹
103	9月17日	滑膜幹細胞による膝半月板再生	東医歯 片野尚子
		iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療	京都大 土井大輔
104	10月22日	医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法	山口大 高見太郎
		iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脳梗塞治療法開発	阪医療 金村米博
105	11月19日	高純度同種間葉系幹細胞(REC)と硬化性ゲルを用いた腰部脊柱管狭窄症に対する細胞治療	北大 須藤英毅
		HLA クラス I 欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発	京都大 杉本直志
106	12月17日	培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発	東医歯 岡本隆一
		網膜再生医療の産学連携とサステナブルメディスン	神戸アイ C 高橋政代
107	1月21日	iPS 細胞由来角膜上皮細胞シートの first-in-human 臨床研究	大阪大 西田幸二
		iPS 細胞由来心筋細胞に対する免疫反応	大阪大 河村拓史
108	2月18日	培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療	京府医 上野盛夫

		話題提供 「CAR-T 製品の開発にむけた品質・安全性試験の Tips」	松山晃文
令和 4 年度			
109	6 月 17 日	AMED による実用化に向けた支援について	AMED 岡田隆司
		同種 iPS 細胞由来軟骨の開発	京都大 島伸行
110	7 月 15 日	大規模トランスクリプトーム解析技術と再生医療の実現	東医歯 二階堂愛
		乳幼児尿素サイクル異常症を対象とした臨床試験	横市 谷口英樹
111	8 月 19 日	iPS 細胞を用いた移植における免疫制御	北大 清野研一郎
		iPS-NKT 細胞による再発・進行頭頸部がんを対象とした医師主導治験について	理研 深澤富長
112	9 月 30 日	変形性膝関節症に対する細胞注射療法	東医歯 片野尚子
		難治性重症心不全患者を対象とした同種 iPS 細胞由来再生心筋球移植の安全性試験	慶応 岸野喜一
113	10 月 21 日	血液がん特異的細胞表面抗原の同定とそれを標的とした CAR-T/NK 細胞療法の開発	大阪大 保仙直毅
		パーキンソン病に対する非自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞移植	京都大 土井大輔
114	11 月 18 日	iPS 細胞技術を活用した新たな免疫細胞療法の開発	京都大 金子新
		培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点	東医歯 岡本隆一
115	12 月 16 日	iPS 細胞由来網膜細胞を用いた網膜外層疾患に対する再生医療	神戸アイ 前田忠郎
		iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療	慶応大 名越慈人
116	1 月 20 日	自己完結型肝硬変再生療法の開発現状	山口大 高見太郎
		iPS 細胞由来角膜上皮細胞シートの first in human 臨床研究	大阪大 相馬剛至
117	2 月 17 日	低分子化合物による自己肝前駆細胞を用いた 肝硬変治療の開発	長崎大 江口晋
		心不全に対する細胞シートのトランスレーショナルリサーチ	大阪大 宮川繁
118	3 月 17 日	再生医療の未来を見据えて - 角膜内皮機能不全、加齢黄斑変性における Seed と Soil -	京府医 羽室淳爾
		iPS 細胞研究中核拠点の概要と公益財団設立	CiRA 財団 高須直子

研究開発項目 2.の 2)再生 NWP 実施機関のノウハウ・事例等の集約および他課題の研究加速への活用に関し、PM 会議によるノウハウ・事例等の集約および他課題の研究加速への活用について、所期目的は再生医療等の迅速な社会展開と All Japan 体制の構築、そして研究者間競争的協調関係の構築であり、達成と言ってよいと考える。下図に示す通り、PM 会議は参加者も増え続けており、ニーズがあり、内閣府医療戦略委員会のみならず、研究者コミュニティからも高く評価されていたことを示すものである。今後、若手研究者の PM としてのアサイン、横連携の推進、質疑での全体水準の底上げを図るとともに、相互リスペクトマインドの醸成を目指し、規制助言や知財助言を継続すべきと考える。一方で、研究開発フェーズにより異なる支援が求められ、ティアアップ企業がある拠



点の場合の情報共有の困難さを痛感するところであり、具体事例としてのテキスト編纂にむけた問い合わせで、掲載をお断りされたのは、慙愧の念に堪えない。

研究開発項目 3. AMED・行政への情報提供・助言では、下記の通り研究開発を実施した。まず、AMED による課題マネジメントを側面支援するため、3か月に1回開催される AMED 主催の支援事務局会合等へ出席し、情報提供・共有した。また NWP 採択各課題の AMED 担当者からの依頼をうけ、各課題への助言ならびに解決方策の検討・提示を行った。特に、令和 2 年度以降採択課題については、AMED 担当者とともに重点的な支援を行い、NWP 全体の価値向上のための課題間連携強化を志向した。なお、新型コロナウイルス感染症の影響に関するアンケート、具体的にはコロナの影響で臨床研究を停止せざるを得ない課題があり、また資材の入手が困難になるなど明らかとなり、これら結果を踏まえ、今後の支援のあり方についても AMED と協議した。

規制等の動向を理解して対策を講ずるため、国際・国内動向調査を実施し AMED に提供した。具体的には、世界の再生細胞遺伝子治療製品の上市状況、多能幹細胞を用いる再生医療等製品に関する世界の治験・臨床研究進捗状況を年度ごとに把握し、AMED ならびに行政と共有を行った。令和 2 年度において内閣府委員会にて発表を行った。令和 3 年度において、R4.2.20 文科省細川専門官からの問い合わせに対応、文部科学省に所望の資料を作成し提出した。令和 4 年度においても文部科学省森田専門官からの依頼に基づいて、生データの提供も行った。国際動向調査としては、世界の臨床用 iPSC/ESC バンクの現状、疾患 iPSC バンクの状況、上市製品（再生細胞遺伝子治療製品）、PSC 利用再生医療臨床試験状況、iPSC を臨床展開する海外企業・ベンチャーの研究開発動向を調査、AMED・行政と共有している。世界の臨床用 iPSC/ESC バンクの現状は、以前は iPSC の HaploBank で自国人口カバー率に焦点が当てられていた。しかしながら、莫大な先行投資のリスクに加え、遺伝子編集技術の進展などから iPSC の HaploBank 構築は失速、めぼしい進展があったのは、日本と韓国のみである。iPSC の HaploBank の次世代型バンクとして HLA や β 2MG の knockdown 技術が妍を競っていた。これら新規技術を競合として研究開発を進めているなか、抗リンパ球抗体による移植後免疫抑制が臨床応用され、多発性骨髄腫（ミエローマ）を適応とする同種 CAR-T の臨床試験が完遂、その有用性が NEJM にて報告されている。このほか、同種免疫抑制研究は進められており、臨床用 iPSC /ESCbank 事業の継続は鼎の軽重が問われる。韓国の iPSC の HaploBank はカソリック大学と CHA 大学は KNSCB に統合されたように、バンク拠点は収斂に向かうと思われる。これまで bank 事業化を目指していた企業や公的機関も、自前の臍帯血をチェックして人口の何パーセントをカバーできるか、cGMP 対応で Haploline を 1 株作って CMDO としての技術をアピールする戦略に転換している。ESC は臨床グレード株で available なものが多数開示されているが、臨床試験で使用されている ESC 株のほとんどが H9 由来であることは、今後を占う上で興味深い。疾患 iPSC バンクの状況は、pre-stock から order made に潮流が変わっていた。personal communication によれば個人情報保護法等の視点から、我が国では企業が疾患特異的 iPSC を取り扱うことのリスクが解決されていないとされ、日本の製薬企業もまずは ATCC からの購入を検討するとのことである。iPSC 樹立技術が向上し、末梢血さえあればほぼ樹立に成功する現状において、新たな bank framework の検討は喫緊の課題であろう。上市製品（再生細胞遺伝子治療製品）のトレンドでは、総研系の報告書では over-estimate されていることが多い。世界発の遺伝子治療製品として EMA から承認をうけた Glybera®は、BLA（製造販売承認）取り下げとなっている。同様に CondroCelect®も取り下げられている。取り下げ理由は前者と後者とで異なるが、Glybera®はたった 1 例の患者に投与されたのみである。今後のわが国の再生細胞遺伝子治療の行方を占う上で、民間コンサル企業ではできない詳細な検討を要する。

シーズの社会実装において、先行成立特許により実施できないことがある。このため、大学・研究機関、spin-offs 等の要望に応えるべく、日本国内において成立して権利行使される可能性のある再生医療・細胞治療に関する成立特許（4080 件）をリスト化し、請求項（成立）を読み込み分類（類型および年代別）した。これら基盤データアーカイブをもとに、大学・研究機関等のみならず本事業にて output した spin-offs の要望に応え、隘路解消にむけ個別具体的知的財産戦略の提案、先行技術調査、知財 package 化、早期権利化ならびに FTO 対応の支

援を行い、シーズの社会実装の確度向上に寄与してきた。加えて、特許出願にかかる請求項の立て方、実施例記載方法の指導も行った。支援実績は、研究開発項目 1 に記載の通りである。具体的な知財支援手順・体制は下記のように構築・実行した。支援対象課題の技術内容、要素技術を fish bone model にて分解、理解して知財関連 Keyword を設定する。当該 keyword および関連 MeSH term から Keyword 類似 word をリスト化（内部検討/研究者と F2F MTG にてリスト化）して PubMed にて検索、関連技術の開発トレンドを把握する。Keyword 類似 word を 4000 超再生医療関連知財の請求項で検索し、新規性・進歩性・産業応用性の特許 3 要件から、特許性があるか、切り口を変えれば知財化可能か検討する。必要に応じて WIPO や特許庁 HP にアクセスし、FTO に向け実施例まで深掘りする。特許性をおおむね確認、あるいは特許性をもたせるための請求項の記載が可能か検討した。これら確立した流れは、MOT (Management of Technology : 技術経営) のコアでもあり、知財創出・知財強化・知財付加価値化、知財ノウハウ管理から知財経営 (研究機関 知財部への情報提供) へと展開すると考える。

疾患 iPS 利活用事業の支援として MTA 記載推奨事項の検討を行い、知的財産をフィールドとする弁護士による legal check を受けた後に AMED に納品した。法的論点として、産業競争力活性化法第 17 条をベースとして原権利者を確定、MTA 契約における民事契約としての外形性を担保し、権利を物権・債権いずれでも解釈可能とする仕掛けを行っている。適切な利活用の担保のためには、特にドナーからの資料提供の適切性の担保が肝要で、血液法 (原材料採取の合法化)、倫理指針 (同意と記録、トレーサビリティ)、個人情報保護法 (自然人の権益保護)、外為法 (国益の保護、トレーサビリティ)、破産法 (大学などの契約雛型には通常存在) についても検討を加えた。MTA 推奨事項 (樹立機関・分配事業者間の MTA 記載推奨事項) として、下記 13 項目を念頭に作成した。

- ① 当該細胞の事業目的での利活用を企図するにあたっては、分配事業者は事前に寄託者からの文書による許諾を得ること。
- ② 当該細胞に係る諸権利の設定・移転については、寄託者と分配事業者の双方で協議すること。
- ③ 当該細胞に係る知財等ライセンスの要否の判断については、分配事業者、最終利用者 (以下、利用者等) が責を負うこと。
- ④ 利用者等が当該細胞および当該細胞を製品・サービスとして事業利用しようとする場合、その製品・サービスは「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」で定める「医薬品、医療機器又は再生医療等製品の研究開発において試験に用いる物その他の医療の質又は保健衛生の向上に資する物として厚生労働省令で定める物」であること。
- ⑤ 利用者等は、当該細胞及びその付随情報を利活用する際は、要配慮個人情報をはじめとする個人情報の取扱いについて、日本の個人情報保護法を遵守する必要があることに十分留意すること。
- ⑥ 利用者等が日本国外にある者に対し製品・サービスを提供する場合 (その取扱いの全部又は一部を日本国外にある者に委託する場合を含む。) にあつては、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (以下、倫理指針という。) 第 4 章 8 の 1 (6) 外国にある者へ資料・情報を提供する場合の取扱いを遵守すること。
- ⑦ 当該細胞、その付随情報及び製品・サービスを日本国外に輸出する際は、輸出者は「外国為替及び外国貿易法」に則り、輸出管理を行うこと。その際、当該輸出について妥当と判断した記録を残すこと。
- ⑧ 利用者等は、細胞に付随する患者情報 (以下、付随情報) のみを、製品・サービスとして利活用しないこと。
- ⑨ 利用者等が、当該細胞から独自に個人情報に該当する情報 (遺伝情報等) を取得した場合、NBDC ヒトデータベースに登録する場合を除き、利用者等はその情報を第三者に提供しないこと。
- ⑩ 利用者等は、当該細胞及びその付随情報の第三者への提供を禁じること。
- ⑪ 分配事業者は、当該細胞及びその付随情報を利活用した製品・サービスを提供する際は、提供先について記録を作成し、適切な期間保存し、樹立機関にその記録を報告すること。

⑫ 分配事業者は、当該細胞及びその付随情報を利用した製品・サービスを提供する際は、最終利用者に至るまで関係するすべての者においても、本利活用条件③～⑪を遵守させること。

「非臨床の準備状況」等の理解深化のための Monthly Report を発行した。AMED 事業公募で「非臨床 PoC」が使われているが、これまで科学コミュニティにおいて「非臨床 PoC」が概念として存在せず、国際的に広く使われている term でもないため、AMED・研究者・評価委員間で共通言語となっていない。AMED は非臨床 PoC という term を医薬品事業でも活用していることから、臨床 PoC 概念を参考に”rationale”に配慮し、AMED 公募要項および「非臨床試験の準備状況」「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」を読み込んで整合性を取ったうえで、再生医療領域における問題意識にも応えるべく再生医療等における非臨床 PoC を、以下に定義した。「再生医療等製品/特定細胞加工物が、ヒト疾患病理病態あるいは修復機転を反映するモデル動物において、治療標的への薬理的作用と相関する指標、およびヒト疾患に外挿性が期待される指標を見出し、それらを用いて被験者での治療効果が期待できる水準の変化をもたらすことの実証」。とし、Monthly report 「非臨床 Proof-of Concept を考える」にて明示した。

また、研究代表者提案の再生医療等製品における TPP (再生細胞遺伝子治療目標製品プロファイル) は、AMED 研究費公募 (令和 5 年度公募) の別添資料フォーマット等として採用されるとともに、AMED 経営企画部次長が研究代表者の論文を引用する形で令和 5 年 3 月の再生医療総会 (於: 京都) にて公表され、引用元レポートは AMED HP および公益社団法人革新的医療開発支援機構 HP に掲載されている。

○ ホームページからの発信

<https://kakushinkikou.org/>

研究活動の成果は、公益社団法人革新的医療開発支援機構ホームページに依頼し、一般に広く公開している。

【資料】「非臨床 Proof-of Concept」を考える (同資料、AMED HP にも掲載)

【資料】非臨床 Proof of Concept に関する試験の立案

【資料】再生細胞遺伝子治療 TPP

【資料】堅牢性のある非臨床 PoC とは

○ 外部媒体への掲載

https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/001_RM_regulation.html

「非臨床 Proof-of Concept」を考える

公刊論文 (謝辞記載のもの)

1.Negoro T. Okura H. Matsuyama A et al. Poor Result Reporting Rate in Cell Therapy Trials Registered at ClinicalTrials.gov. Tissue Engineering, Part B; Reviews. Accepted date: May 09, 2023. (IF:7.376)

2. Negoro T. Okura H. Matsuyama A et al. A pilot study on result reporting rates from clinical trials of regenerative medicine. Tissue Engineering Part B: Reviews. ahead of print <http://doi.org/10.1089/ten.teb.2022.0126> Online Ahead of Print: April 21, 2023. (IF:7.376)

著書 (謝辞記載のもの)

1.Matsuyama A and Okura H. Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells: Japan. Hans-Georg Dederer and Gregor Frenken (Eds): Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells. Springer Nature. 2022

2.Matsuyama A. Regenerative Medicine for Heart Failure: A Comprehensive Overview of Clinical Studies, Current Challenges, and Future Directions. Koichiro Kinugawa and Teruhiko Imamura (Eds): Update of Non-Pharmacological Therapy for Heart Failure. Springer Nature. 2020. 109-121.

The objective of the study is to activate the regenerative medicine, including iPS, through collaborative and competitive relationships, and open innovation by an all-Japan framework, and to provide seamless and consistent support from the basic to clinical stages, including effective R&D acceleration. The goal of the project is to provide seamless and consistent support from the basic to the clinical translation, including effective R&D acceleration and regulatory relations. In order to achieve this objective, from the early stages of research to the late stages up to the start of clinical research and trials,

1. demand-pull type support: towed by presenting a necessary framework for clinical research and trials.
2. activation of open innovation: creating new value through interaction.
3. provision of information and advice to AMED and government.

In R&D Item 1: "Demand-Pull Type Support," as a driving force for centers and issues by presenting a framework necessary for clinical research and clinical trials, we collected and shared information on the use of HLA homo-stocks for the core centers as a needs assessment and support for regenerative NWP institutions, and cooperated with Center A, Center B, and Center C in their preparations for clinical trials. For the centers, we cooperated with the preparation for clinical research or clinical trials, and supported collaborative meetings with AMED for individual issues of technological development. In this process, several issues were identified. In many cases, PIs understand the issues that need to be resolved, but there is a lack of information on technologies to overcome them, and there is a lack of awareness of intellectual property rights. For the former, it is necessary to improve the system for providing technical information, involve the IP department to reduce the PI's workload regarding IP, and provide support to compensate for the lack of medical knowledge in the IP department at universities and other institutions. In terms of individual technical issues, there is a seeds/needs mismatch, lack of understanding of diseases and technologies as a PI, lack of breakthrough technologies, and lack of superiority over competing products and clinical trials.

In R&D item 2, "Revitalization of Open Innovation," in order to create new value through the interaction of each center and issue, we will 1) establish and operate a Project Manager (PM) meeting to provide information on problems and successes of the NWP implementing institutions and to strengthen institutional collaboration through the establishment and operation of a steering committee, and 2) establish and operate a PM meeting to consolidate the know-how and case studies of the NWP implementing institutions, utilize them to accelerate research on other issues, and conduct research on regulations, etc. and share them with other NWP implementing institutions. (2) To consolidate the know-how and case studies of the NWP implementing agencies and use them to accelerate research on other issues, as well as to conduct surveys and research on regulations and share them with the NWP implementing agencies, the PM meetings were used as a forum for accelerating research on other issues.

In R&D item 3. provision of information and advice to AMED and the government, the following R&D activities were conducted. First, in order to provide support for AMED's proposal management, we attended AMED-sponsored meetings of the Support Secretariat held once every three months to provide and share information. In addition, at the request of the AMED staff in charge of each NWP-adopted proposal, we provided advice and discussed and proposed solutions to each proposal. In particular, we provided focused support with AMED staff for proposals adopted in FY2020 and beyond, aiming to strengthen collaboration among proposals to enhance the value of the NWP as a whole. In addition, based on the results of a questionnaire survey on the impact of the new coronary disease, which revealed that some proposals had to suspend clinical research due to the COVID-19 and that it was difficult to obtain materials, we discussed with AMED how we should provide support in the future. In order to understand the trends of regulations and take countermeasures, we conducted a survey of international and domestic trends and provided the results to AMED. Specifically, the status of regenerative cell gene therapy products on the global market and the progress of clinical trials and clinical research on regenerative medical products using

pluripotent stem cells around the world were ascertained on a yearly basis and shared with the AMED and the government. In FY2020, a presentation was made to the Cabinet Office.