

日本発の先端医療開発特区の成果

〔スーパー特区〕

各プロジェクトの活動推進状況

東京女子医科大学 先端生命科学医学研究所 特任助教 佐々木 大輔

スーパー特区とは

財務省が本年1月24日に発表した貿易統計速報によると、2012年における日本の貿易収支は約7兆円の赤字であり、現行の統計を開始した1979年以降最大の赤字となった。一方、未曾有の高齢化社会を迎えつつある日本において、高騰し続ける医療費は日本の財政をひっ迫する深刻な問題として認識されている。より具体的には、医療費高騰の問題は、医薬品・医療機器が輸入超である場合、高騰する医療費に投入される保険料が国内を循環せずに海外へと流出してしまうという問題を含んでいる。厚生労働省薬事工業生産動態調査によると、日本の医薬品における貿易赤字は年々増加し続けており、2011年においては約2.4兆円の赤字に達している。また医療機器においても2011年において約0.6兆円の赤字となっている。これらの値には、国内メーカーによる医薬品・医療機器の海外製造・販売により日本に還流してくる利益分は反映されないため、額面通りの輸入超過と単純に受け取るべきではない。しかしながら、国内において革新的な医薬品、医療機器を生み出すためのインフラ整備が遅れているのは事実であり、将来的には国内における医薬品・医療機器製造の深刻な空洞化、およびそれにとまなう雇用・開発力・周辺産業の縮退へとつながっていく恐れがある。

このような状況を打開すべく、2008年秋、政府は日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発と早期実用化を加速することを目的とした「先端医療開発特区（スーパー特区）」を創設した。それより以前における行政区域単位の“特区”は、地域の自発性を最大限尊重する形で規制改革を進め、わが国の経済および地域の活性化を実現すること

特集I

日本発先端医療開発に取り組むTWIns

を目的としたものであった。一方でスーパー特区はテーマ重視の特区であることを特徴としており、共通のテーマのもと複数の病院・研究施設・企業が参画・連携し、複合体を形成することによって革新的技術の早期実用化をめざす取り組みとなった。スーパー特区の研究期間は平成20年度から5

年間とされ、(1) iPS細胞応用、(2) 再生医療、(3) 革新的医療機器の開発、(4) 革新的バイオ医薬品の開発、(5) 国民健康に重要な治療・診断に用いる医薬品・医療機器の研究開発の5つの重点分野から合計24のプロジェクトが採択された(表1)。未来医学研究会の岡野光夫会長を研究代表者とす

表1 先端医療開発特区(スーパー特区) 採択課題の一覧

分野番号	代表者/機関名	課題名
1	山中 伸弥/京都大学	iPS細胞医療応用加速化プロジェクト
1	水口 裕之/独立行政法人医薬基盤研究所	医薬基盤研究所ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築
2	岡野 栄之/慶應義塾大学	中枢神経の再生医療のための先端医療開発プロジェクト - 脊髄損傷を中心に -
2	岡野 光夫/東京女子医科大学	細胞シートによる再生医療実現プロジェクト
2	高戸 毅/東京大学	先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト
2	中島 美砂子/国立長寿医療センター	歯髄幹細胞を用いた象牙質・歯髄再生による新しい蝕・歯髄炎治療の実用化
2	西川 伸一/先端医療振興財団	ICRの推進による再生医療の実現
3	蔵本 孝一/ナカマプロペラ株式会社	生体融合を可能とする人工関節の患者別受注生産モデルの構築
3	里見 進/東北大学	社会ニーズに応えるオンリーワン・ナンバーワン医療機器創出プロジェクト
3	白土 博樹/北海道大学	「先端放射線治療技術パッケージング」によるミニマムリスク放射線治療機器開発イノベーション
3	砂川 賢二/九州大学	日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進医療システム開発(革新的な医療機器の開発)
3	永井 良三/東京大学	医工連携による先進医療開発実用化プロジェクト
3	橋本 信夫/国立循環器病センター	先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究
3	平岡 真寛/京都大学	イメージング技術が拓く革新的医療機器創出プロジェクト - 超早期診断から最先端治療まで -
4	岸本 忠三/大阪大学	免疫先端医薬品開発プロジェクト-先端的抗体医薬品・アジュバントの革新的技術の開発
4	中村 祐輔/東京大学	迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発
4	珠玖 洋/三重大学	複合がんワクチンの戦略的開発研究
4	山西 弘一/独立行政法人医薬基盤研究所	次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト
5	江角 浩安/国立がんセンター	東病院がん医薬品・医療機器 早期臨床開発プロジェクト
5	田中 紘一/先端医療振興財団	消化器内視鏡先端医療開発プロジェクト
3	間賀田 泰寛/浜松医科大学	メディカルフォトニクスを基盤とするシーズの実用化開発
5	中尾 一和/京都大学	難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬
5	樋口 輝彦/国立精神・神経センター	精神・神経分野における難病の克服に向けた医薬品・医療機器の開発
5	古幡 博/東京慈恵会医科大学	急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発

※分野番号1：iPS細胞応用 2：再生医療 3：革新的な医療機器の開発 4：革新的バイオ医薬品の開発
5：国民保健に重要な治療・診断に用いる医薬品・医療機器の研究開発

【スーパー特区】日本発の先端医療開発特区の成果

る「細胞シートによる再生医療実現プロジェクト」（以降「細胞シート特区」と略す）も、再生医療分野における5課題の内の一つとして採択された。

スーパー特区は、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省が連携して運営を行うというこれまでになかった実施体制がとられ、その採択プロジェクトにおいては、各省庁縦割りの研究資金に関する統合的かつ効率的運用の特例、および薬事における規制当局（厚生労働省・PMDA）との開発段階からの並行協議と優先審査が特権として与えられた。優れた研究成果を上げているベンチャー企業やアカデミアの大部分は、大手製薬企業・医療機器メーカーと異なり、革新的技術の種を実用化、すなわち治験・製造販売承認申請・上市へとつなげるための人材・知識に乏しい。そこで、スーパー特区における研究機関（主にベンチャー企業とアカデミア）が薬事申請のノウハウを習得・蓄積し、革新的技術を実用化までつなげることをサポートすべく、スーパー特区薬事調査班が組織された。スーパー特区薬事調査班は4名の医薬品担当特任研究員、4名の医療機器担当特任研究員、および1名の支援員から構成されており、スーパー特区の課題ごとに2～3名の担当特任研究員が配置され、採択課題研究者からの電子メールや電話による適時の相談対応、担当特任研究員による研究開発現場への訪問調査、PMDAとの対面助言の際の事前アドバイス等の支援がおこなわれた。またスーパー特区の各分野内において共通に存在する問題点や薬事規制上の隘路に対し、研究者と規制当局間で協議や情報の共有をおこなうことにより問題解決を図るべく、スーパー特区薬事調査班の企画・運営のもと定期的に分野別意見交換会が開催された。またこれらの薬事相談、意見交換会から浮き上がってくる、新しい科

学技術を実用化につなげる際の隘路の抽出、およびその解決法の検討もおこなわれてきた。再生医療の実用化がなかなか進まない原因の一つとして、治験を開始するための確認申請の審査に非常に時間がかかるという問題があった。これは、もともと薬という性質が極めて安定した物質（分子）を対象として作られた薬事法によって、生ものである細胞・組織の臨床使用の可否を従来の薬と同等の基準で評価しようとする自体に無理があるということを示している。この問題を解決すべく、2011年7月にPMDA審査マネジメント部に薬事戦略相談室が設置され、確認申請とその審査は、開発早期からの相談により個別テーマの具体的な進捗を図る薬事戦略相談へと変更された。この制度改革にあたっては、スーパー特区薬事調査班からのPMDA審査マネジメント部への情報提供が大きく貢献した。

またスーパー特区内プロジェクトとして、スーパー特区採択課題に属する研究者のみが代表者となって応募できるプロジェクトが、文部科学省、厚生労働省、経済産業省よりそれぞれ募集された。細胞シート特区からは、大阪大学澤芳樹教授を代表とした、NEDO基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発「細胞シートによる多施設臨床研究を目指した基盤システムの構築」（平成21～23年度）、および東海大学佐藤正人准教授を代表とした、厚生労働科学研究費補助金再生医療実用化研究事業「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」（平成21～23年度）が採択された。その他、平成21年度には先端医療開発特区設備整備事業として、スーパー特区採択課題ごとに約5億円の補助金が補正予算より交付され、各プロジェクトの推進を加速するための備品と設備の整備がおこなわれた。以上のような国の支援のもと、細

特集 I

日本発先端医療開発に取り組むTWIns

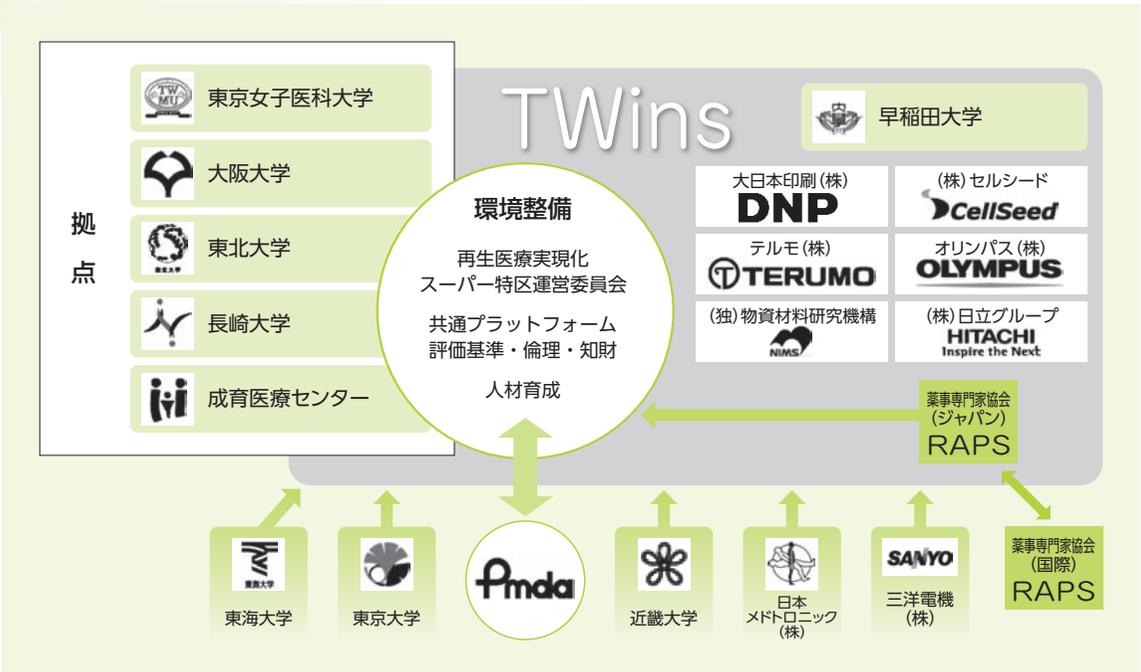


図1 スーパー特区「細胞シートによる再生医療実現プロジェクト」実施体制

胞シート特区においては、細胞シートを用いた再生医療を早期に実用化・普及すべく、着々とプロジェクトを進めてきた。

細胞シートによる再生医療実現プロジェクト (細胞シート特区)

細胞シート特区は、日本発世界初のティッシュエンジニアリング「細胞シート工学」を基盤技術とした再生医療の臨床応用・産業化を、医理工・産官学融合した実施体制により加速的に推進することで、これまで内科的・外科的に治療困難であった難治性疾患や身体障害に苦しむ患者の救済、ならびに高齢化・癌治療に伴った障害を持つ患者のQOL (Quality of Life) 向上を早期に実現するこ

とを目的としたプロジェクトである。細胞シート特区は、これまでに細胞シートを用いた再生医療に関わってきた実績のある9大学、1研究機関、および8個の企業が参画した研究体制となっている(図1)。そのうち2大学、1研究機関、7企業は、東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設(TWIns)に共同研究ベースで同居するという、他に類を見ない融合的な研究開発拠点を形成している。またTWInsにはレギュラトリーサイエンスを専門とする研究者が参画して薬事申請などに関わる産官学の規制関連専門者集団の国際的な教育を担うRAPS (Regulatory Affairs Professionals Society) の日本事務局が設置されており、規制を鑑みた細胞シートの安全性・有効性に関する評価技術や基準に関し共通のプラットフォームを迅速に構築するための環境が整

【スーパー特区】日本発の先端医療開発特区の成果

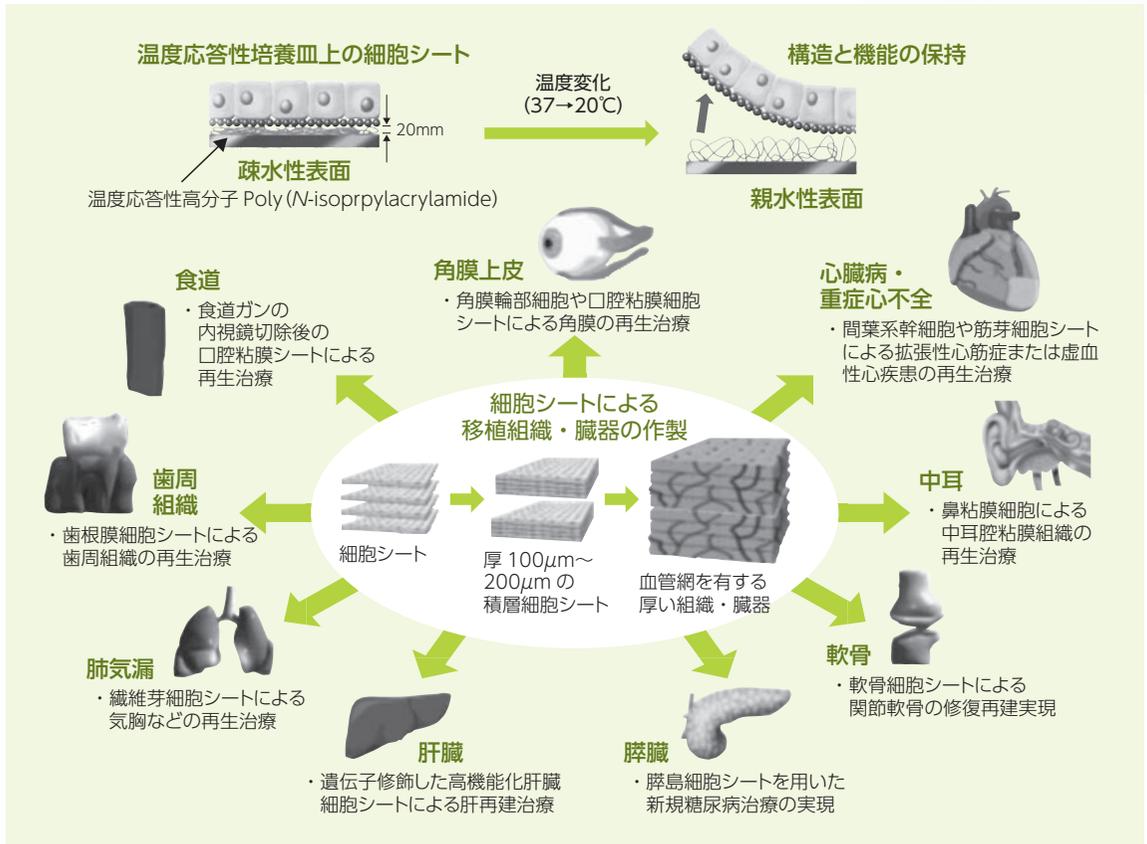


図2 細胞シート工学

えられている。細胞シート特区では以上のような一体的な研究開発体制をとることにより、細胞シート再生医療の実用化と普及のために必要なモノ・技術・情報を特区内において効率的に共有し、プロジェクトの加速的な推進に取り組んだ。

細胞シート特区において共通の基盤技術となっている細胞シート工学について説明する。種々の疾患に対する再生医療の実現には細胞の注入による治療法では限界があり、ティッシュエンジニアリングにより再生した組織・臓器の移植が必須となっている。ティッシュエンジニアリングにおいて主流となっているのは生体吸収性高分子からなる支持体

(スキャフォールド)に細胞を播種して作製した組織様構造体を移植する治療法であり、世界的に広く行われている。一方、細胞シート特区における基盤技術は、温度応答性培養表面上で培養・増殖した細胞を温度変化のみでシート状の細胞(細胞シート)として回収し、これを単層あるいは積層化して移植するというものである(図2)。細胞シートを構造単位としてスキャフォールドをまったく含まない移植用組織を作り上げるこの革新的技術を細胞シート工学と呼ぶ。細胞シート工学は、従来のティッシュエンジニアリングにおけるスキャフォールドに起因する問題点を克服し、より生体

特集I

日本発先端医療開発に取り組むTWIns

に近い組織再生を実現するとともに、細胞シート表面に保持された接着タンパク質により移植部位へすみやかに生着するという縫合不要の移植方法を可能とした、日本独自のティッシュエンジニアリング技術であり、世界的にも注目されている。スーパー特区プロジェクトを開始した段階において、すでに細胞シート特区ではこの基盤技術である細胞シート工学を用いることにより、角膜・心臓・食道疾患に対する細胞シート移植の臨床応用を実現していた。角膜に関しては自家角膜上皮および口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究により視覚障害を持つ患者の視力が回復することが示されており、この結果を受けてフランスでの治験が進行中であった。また難治性疾患である拡張型心筋症に対し、自己筋芽細胞シート移植の臨床研究が始まっていた。早期食道ガンに対する治療としておこなわれる内視鏡的粘膜除去術の術後には、創傷治癒過程で食道狭窄による通過障害が生じるが、その予防を目的に粘膜除去部に口腔粘膜上皮細胞シートを移植する臨床研究も開始されており、こちらも良好な結果を得ていた。細胞シート特区では、これら角膜・心臓・食道疾患に対する細胞シート移植治療の臨床研究・治験をさらに推進して産業化・世界普及を目指すとともに、その他の組織・臓器に対する細胞シート移植の新たな臨床研究の開始、および臨床応用の早期実現に向けた研究開発に取り組んだ。また組織・臓器ごとの縦断的な研究開発に加え、細胞シート操作技術、自動培養装置、細胞・組織評価技術、輸送技術、移植デバイス等、細胞シート医療実現を加速させる横断的な技術開発に関しても、これまでに実績のある医理工ならびに産学の共同体制を統合することにより取り組んだ。

細胞シート特区において取り組まれた一つの具

体的な課題は、移植に用いる細胞・組織を加工する過程を特区内において効率化することによりコストダウンをはかるということであった。なぜならば、再生医療を実用化・普及する上で、薬事における規制上の問題の他に、再生医療を実施するのに要するコストが非常に高いという問題が大きな障壁となっているからである。コスト高の要因の一つとして、移植に用いる細胞・組織をGMP準拠で加工するための施設であるセルプロセッシングセンター（CPC）の高額なランニングコスト、および低い生産性が挙げられる。従来からの個別の医療機関ごとの臨床研究においては、各医療機関でCPCを運用する必要があるためにCPCの効率的な運用ができず、また産業化へもつながりにくいという状況がある。そこで細胞シート特区では、特区内における複数の医療機関がCPCを共有して効率良く運用し、そこで作製された細胞・組織を安全に各医療機関へと輸送して移植に用いるという、再生医療インフラの構築を目指した。これが実現できれば再生医療の実施に要するコストを下げることが可能であり、また最終的には移植用細胞・組織の加工を企業に委託することにより、再生医療の産業化、および実用化と普及への道筋を立てることができよう。このような狙いのもと細胞シート特区では、特区内の複数の医療機関における、細胞シートの委託生産と輸送にもとづく多施設臨床研究の実施、およびこれにともなう安全性・有効性の検証方法の基準策定に取り組んだ。

【スーパー特区】日本発の先端医療開発特区の成果

細胞シート特区の成果

筋芽細胞シート移植による心筋再生医療においては、スーパー特区プロジェクト開始時に大阪大学心臓血管外科において澤芳樹教授主導のもと既に実施されていた臨床研究の症例を重ね、この治療法の安全性と有効性を確認した。一方で細胞シート特区内プロジェクトであるNEDO基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発「細胞シートによる多施設臨床研究を目指した基盤システムの構築」により、細胞シート心筋再生医療の多施設臨床研究を実現するための基盤技術として、筋芽細胞シートの輸送・保存に伴う規格化条件、輸送・保存条件、および移植方法を確立した。また一方では、臨床研究における治療効果の確認を受けて、テルモ株式会社が筋芽細胞シート移植による心筋再生医療の治験実施に取り組んできた。治験開始の準備にあたっては、本件がスーパー特区の案件であることを受け、PMDAとの各種相談において優先的な対応を受けた。その結果、当初の予定を前倒しして2011年1月の厚生労働省薬事・食品衛生審議会にて治験確認申請が承認され、2012年より治験を開始するにいたった。まずは大阪大学、東京女子医科大学、他1施設において6例の探索的試験を実施し、その結果をもとに治験デザインを確定して、症例数を拡大した検証的試験を実施する予定となっている。

口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜再生医療においては、スーパー特区プロジェクト開始時に株式会社セルシードによって既に実施されていたフランス治験が2010年に完了し（25例）、この治療法の安全性と有効性が確認された。この結果を受けて、2011年6月に欧州医薬品庁に向けて角

膜再生上皮シートの販売承認申請を提出し、現在承認待ちの段階である。また国内においては、大阪大学眼科西田幸二教授の主導のもと、細胞シート特区内プロジェクトであるNEDO基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発「細胞シートによる多施設臨床研究を目指した基盤システムの構築」により、多施設臨床研究を実現するための基盤となる、細胞シート輸送技術、および細胞シートの品質評価技術を開発した。多施設臨床研究を実施する医療機関は大阪大学、東北大学、東京大学とし、「大阪大学・東北大学間」、および「大阪大学・東京大学間」において口腔組織および口腔粘膜上皮細胞シートの輸送実証研究を複数回実施し、輸送前後においてその品質が維持されることを確認した。またそれぞれの医療機関においてヒト幹細胞臨床研究の申請が厚生労働大臣の承認を受け、多施設臨床研究を実施するための体制が整えられた。加えて大阪大学においては、口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜再生医療が先進医療Bとして厚生労働大臣の認定を受け、その安全性と有効性の評価を継続しつつ、通常医療と共通する部分においては保険給付される治療法として患者さんに提供されることとなった。

食道表在ガン内視鏡的切除後の創傷治癒を目的とした口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道再生医療においては、スーパー特区プロジェクト開始時に東京女子医科大学消化器外科において既に実施されていた臨床研究の症例を重ね（全10例）、この治療法の安全性と有効性を確認した。この結果を受けて、海外においてはスウェーデンのカロリンスカ研究所と2010年より共同研究を開始し、人的交流を始めとする密接な連携のもと技術移転を完了させ、2012年12月にはカロリンスカ研究所にて臨床研究を開始するにいたった。一方で国内においては、

長崎大学、国立がん研究センター、東京女子医科大学における多施設臨床研究を実施すべく、細胞シート特区内プロジェクトである先端融合領域イノベーション創出拠点形成（旧科学技術振興調整費）「再生医療本格化のための最先端技術拠点」により、細胞シート移植の技術移転や細胞シート輸送の実証実験をおこなう等、現在準備を進めている。加えて東京女子医科大学においては、口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道再生医療を先進医療Bとして申請すべく、こちらも現在準備を進めている。

細胞シート移植による関節軟骨の再生医療においては、東海大学整形外科において佐藤正人准教授主導のもと、細胞シート特区内プロジェクトである厚生労働科学研究費補助金再生医療実用化研究事業「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」により臨床研究実施のための準備が進められた。その結果、2011年10月に新たなヒト幹細胞臨床研究として厚生労働大臣の承認を得て、同年11月より臨床研究を開始した。現在までに4例の移植が実施され、いずれも経過良好である。

歯根膜細胞シート移植による歯周組織再生医療においては、東京女子医科大学歯科口腔外科ならびに先端生命医科学研究所において、細胞シート特区内プロジェクトである先端融合領域イノベーション創出拠点形成（旧科学技術振興調整費）「再生医療本格化のための最先端技術拠点」により臨床研究実施のための準備が進められた。その結果、2011年1月に新たなヒト幹細胞臨床研究として厚生労働大臣の承認を得て、同年10月より臨床研究を開始した。現在までに4例の移植が実施され、いずれも経過良好である。

その他、慈恵医科大学耳鼻咽喉科においては、鼻粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生医療の臨床研究、東京女子医科大学第一外科におい

ては、術中の肺気漏閉鎖を目的とした線維芽細胞シート移植による肺再生医療の臨床研究を、それぞれ近々に開始すべく現在準備を進めている。

スーパー特区後継プロジェクトについて

以上の治験および臨床研究のうち国内で実施されたものについては、いずれもスーパー特区プロジェクトの案件として、スーパー特区薬事調査班によるサポートや規制当局による優先審査により加速的に推進された。スーパー特区プロジェクトは本年度をもって終了となるが、現在政府ではスーパー特区の後継プロジェクトを2015年度より実施することが検討されている。現状において再生医療は、個別の医療機関における臨床研究と、それに引き続く先進医療という道筋で患者さんに提供されるのが一般的であり、この段階ではその実施は個々の医療機関に限定される。これをさらに普及させていくためには、企業がここに参画して治験を実施する必要がある。次期スーパー特区においては以上の過程をショートカットで進めるようにするために、以下のような体制とすることが提案されている。まず、臨床研究の段階から特区内企業に移植用細胞・組織の加工と輸送を委託することを可能とする。この臨床研究で最低限の安全性と有効性が確認された後は、その後も評価を継続することを条件にして、特区内における複数の医療機関において保険外併用療養費制度により治療を実施することを認める（条件付き承認制度）。またこの段階においては、基本診療外部分に対しても国の特別補助を求める。再生医療は大きなポテンシャルを秘めた発展途上の革新的医療

【スーパー特区】日本発の先端医療開発特区の成果

技術である。よってその成熟のためには、一度承認されればその後数十年は使用される従来からの薬の場合とは異なり、基礎研究から臨床へと育てられ実際に患者に試された結果を再度研究開発に戻して改良していくという繰り返し作業が必要である。このBench to Bedside and Backのループを回しつつ、同時に患者に対してはその時点における最善な治療法を提供できるような体制が必要とされる。提案された条件付き承認制度は、Bench to Bedside and Backのループをある程度早いサイクルで回しながら再生医療の中規模の普及を迅速に実現する一つの手段である。

おわりに

日本の医薬品・医療機器における輸入超を再生医療促進の動機付けとすることに疑問を感じ始めている。貿易で一方の国が黒字になれば他方の国は赤字になる。赤字の国では税収が減って社会保障が貧弱となり、病人や高齢者等の社会的弱者が被害を受ける。よってそもそも国家間における貿易収支はトータルでバランスがとられるべきである。再生医療は特定の国の貿易を黒字にするための技術ではなく、全人類にとっての財産である。国の経済力にかかわらず、それを必要とする世界の患者に届けられるような体制整備を目指すべきである。そのためには、経済力に差がある国家間において自由な貿易がなされる場合も、その収支のバランスは必ず担保されるような方策が必要であると思う。再生医療をすべて自給自足で実現しようとするよりも、海外メーカーから試薬を購入することにためらいを感じる必要のない体制を作りに行くことの方が正解ではないかと思う。