

東京都産業労働局「未来を拓くイノベーションTOKYOプロジェクト」

令和3年度採択案件

「再生医療等製品の製造プロセスと 保存・輸送技術の開発」

第2回評価書
【概要版】

令和5年6月

はじめに

(1) 本事業の背景・課題

- 心不全の患者数は国内120万人、世界6,500万人で増加傾向にあり、生命予後が悪く特に重症例では心臓移植以外に有力な治療手段がないため、新たな治療法の開発が望まれています。
- 心筋梗塞等で失われた心筋細胞は再生しないため、iPS細胞から作製した心筋細胞を直接補填する心筋再生医療が根治的療法となり得ます。
- 上記のように、iPS細胞を用いた再生医療には大きな期待が寄せられていますが、通常の医薬品と異なり生きた細胞の製品であり、サプライチェーンの構築が重要な課題となっています。

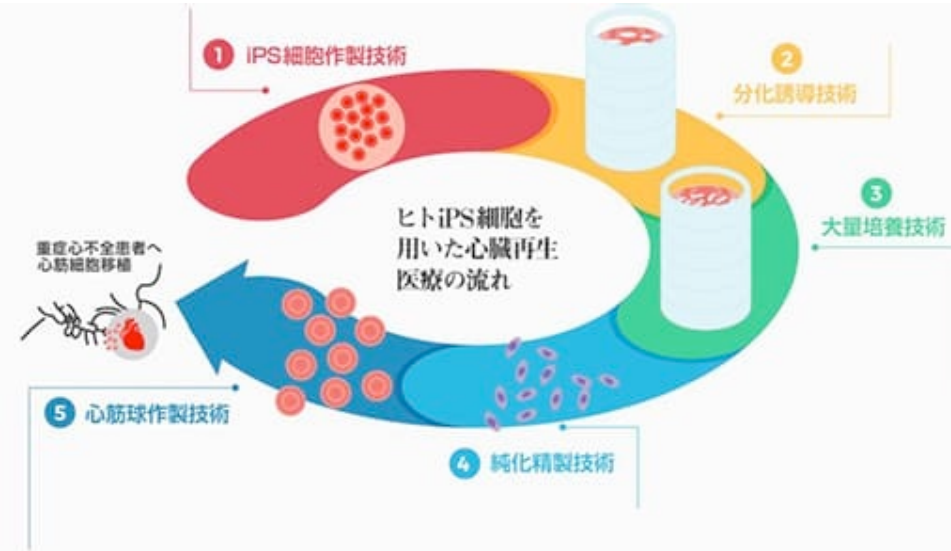
(2) 本事業で開発する技術・サービス

- 本事業では、サプライチェーンの構築の中でも実用化に向けて特に重要な、国内・海外の規制等に従った製造プロセスのスケールアップと、保存・輸送方法の新規技術開発に取り組めます。

(3) 本事業により期待される波及効果

- 従来の細胞療法に代わり、多能性幹細胞であるiPS細胞から得られる心筋細胞を用いた細胞療法は、心臓組織の再生医療において新たな治療法になると期待されています。
- 当社が中心となり、品質変動要因の制御を品質保証システムに取り込むとともに、それを各サプライヤーと共有することで、各サプライヤーのグローバル展開をサポートし、再生医療等製品の製造関連の一角を担う裾野産業の発展にも貢献することが期待されます。

ヒトiPS細胞を用いた心臓再生医療の流れ



本事業の概要

事業者名	Heartseed株式会社
都内所在地	東京都新宿区大京町12-9 アートコンプレックス・センター302
代表者名	福田 恵一
本事業の統括責任者	金子 健彦(取締役CMO)
本事業の実施期間	令和4年4月～令和6年3月
プロジェクトメンバー	ノボ ノルディスク (Novo Nordisk A/S)

本事業の実施内容

これまでの実績(コア技術・国内規制に準拠した小スケール製造技術の確立)と、他社からのサポート等を活かしながら、今後は、グローバルな規制に対応した高品質かつ安定的な大規模商業的生産の確立を進めていく。

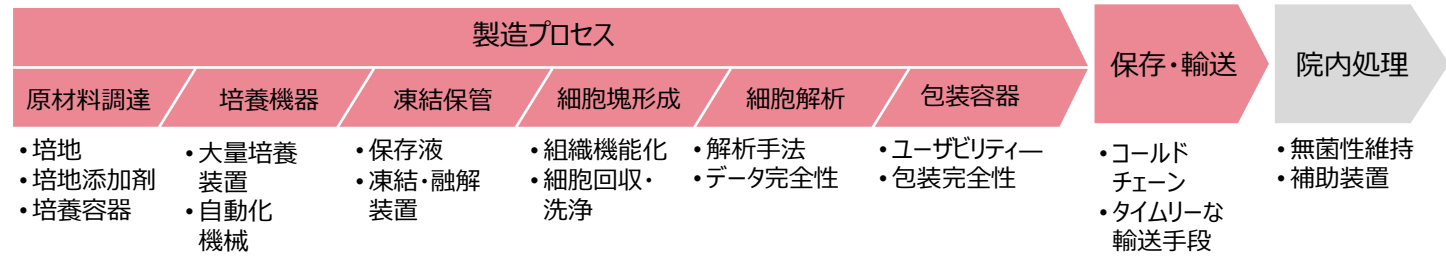
再生医療は新しい技術であり、製造プロセスの中でも安定供給のリスクとなる主要な原材料管理方法の設計、及びプロセス変動の制御方法に関する技術的知見が十分に蓄積されていない。

このため本事業では、Novo Nordisk社及び原材料等のサプライヤーと密に連携し、市販製造プロセスの構築(製造プロセスのスケールアップ)と、保存・輸送方法の新規技術開発に取り組む。

サプライチェーン構築に向けて求められる取組

サプライチェーンの構築

- ・ 市販製造プロセスの構築
- ・ 品質保証体制の整備
- ・ 保存・輸送技術の開発
- ・ 裾野産業の育成



原材料、生産機器、容器包装、輸送関連メーカー

- ・ 製品、サービス、技術の提供
- ・ 課題解決・新規技術開発

販路の拡大、グローバルマーケットへの展開

- ・ 品質要求
- ・ 技術評価・導入

グローバルに対応した堅牢なサプライチェーンの構築

本事業終了時点(令和5年度)の達成目標

目標①

**安定的な小スケール
製造技術の確立**

高純度の心筋細胞について、実施されたすべての小スケール製品(治験製品)の安定的な生産を達成

目標②

**商業的生産を見据えた
スケールアップ**

高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計に基づきスケールアップを達成

目標③

**新規生産技術の評価、
導入**

新規技術の導入により、最終製剤の調製方法を確立し、輸送、医療機関での使用状況を踏まえた容器・施栓系の設計要素を確立

令和4年度の実施計画

大項目	小項目	令和4年度計画				令和4年度目標
		1Q	2Q	3Q	4Q	
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立	治験用心筋細胞製造、治験製品製造の加工委託				心筋細胞純度目標値以上かつ未分化細胞の混入が検出限界未満であり、1バッチあたり、目標生細胞数以上の心筋細胞が得られる
		治験用心筋細胞製造、治験製品製造の原料管理、提供				
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	プロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計				重要な原材料が特定され、仕様書の作成が完了している
		スケールアップの実証検討				
		実証検討用原料管理、提供				
目標③	新規製造技術の導入、評価	技術評価及び評価検討				目標値以上の投与が可能であること、目標値時間以上安定な製剤処方設計要素が具体化されている
		設備導入				

令和4年度下期 取組状況と成果①

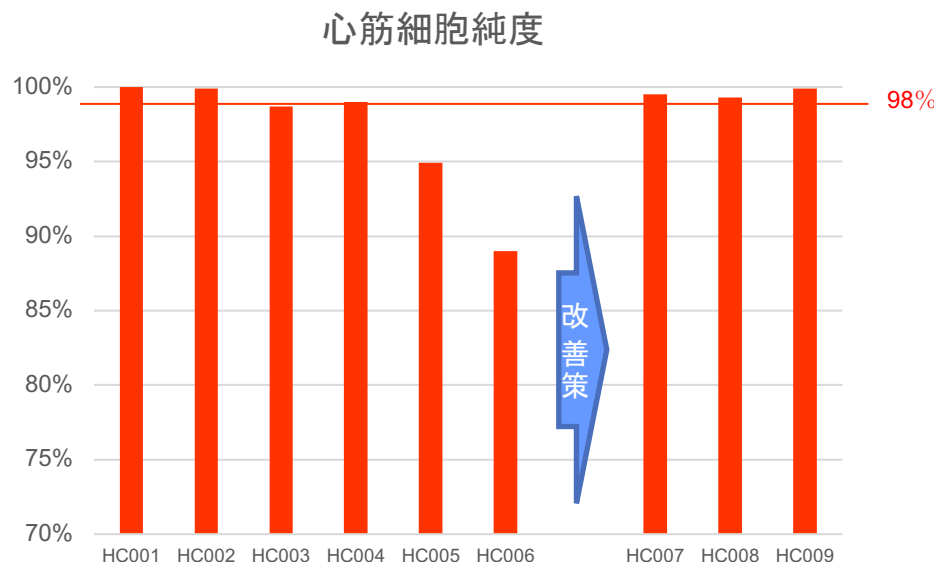
(1) 達成目標に関する取組と成果

大項目	小項目	令和4年度下期目標	令和4年度下期の取組と成果	評価
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立	高純度の心筋細胞について、実施されたすべての小スケール製品（治験製品）の安定的な生産が達成できている。	<ul style="list-style-type: none"> 小スケールについて、目標バッチ分の純化心筋細胞の培養を実施。 いずれのバッチでも、安定した培養結果が得られ、高純度の治験用純化心筋細胞を得ることに成功。 	○
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	高純度の心筋細胞について、プロセス変動の制御を考慮したスケールアップが開始されている。	<ul style="list-style-type: none"> 実生産スケールの実装に向けた培養プロトコルを完成し、培養条件、製造プロセス、原材料仕様等をリスト化し、令和4年度下期目標を達成。 	○
目標③	新規製造技術の導入、評価	最終製剤の調製方法について、GMP製造（※1）に向けた技術移転計画が確立している。最終製剤の容器・施栓系の技術評価が完了している。	<ul style="list-style-type: none"> 実験条件を整えることで、実生産に十分なスケールでの製造が可能なことを確認。 	○

※1 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準を満たす製造

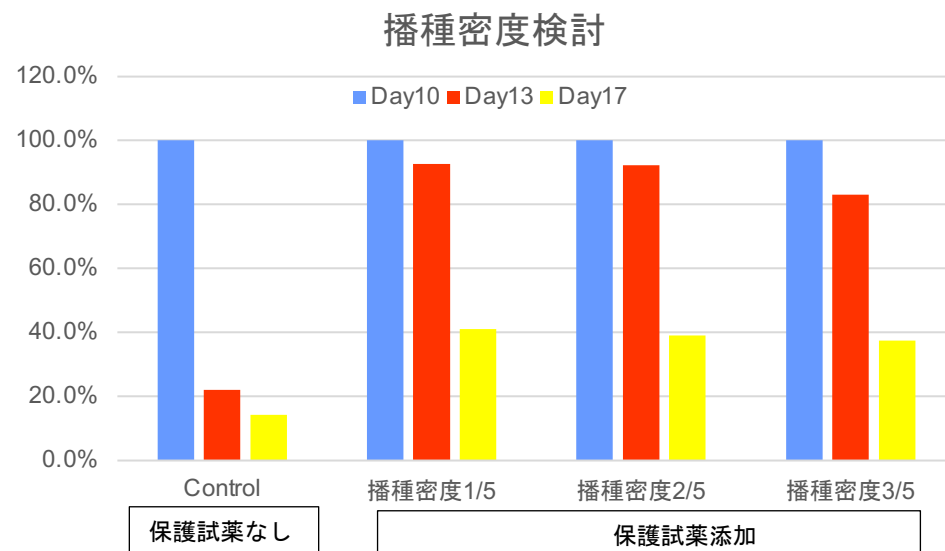
令和4年度下期 取組状況と成果①

【目標①に関する主な成果】 小スケール培養結果



いずれのバッチでも、安定した培養結果が得られ、高純度の治験用純化心筋細胞を得ることに成功

【目標②に関する主な成果】 播種密度最適化検討結果



スケールアップ下で最適な播種密度を検討し、保護試薬の効果を拡大スケールにおいても確認

令和4年度下期 取組状況と成果②

(2) その他の主な取組と成果

取組内容	主な成果
知的財産	<ul style="list-style-type: none">「純化精製」に関する技術をコアに、治験製品製造工程において、より安定かつ高収率に純化心筋細胞が得られるように検討を進め、収率の改善につながり得る新規知見を獲得。ノウハウとして秘匿化の予定。
マーケティング・ 販路開拓	<ul style="list-style-type: none">Novo Nordisk社と共同で医師、支払者等に弊社製品の価値を正しく理解いただくために必要なエビデンスについて協議し、エビデンス作成計画をまとめた。その1つとして心筋再生医療に関する英文のReview articleを作成し、ピアレビューのある学術誌に投稿、アクセプトされた。
事業会社との オープンイノベーション	<ul style="list-style-type: none">心筋細胞球の攪拌条件での製造について知見ある企業と共同研究を推進。攪拌条件での細胞凝集法の検討の結果、心筋球の体積平均径、球形成効率、および細胞生存率において良好な結果を得て完了。
その他	<ul style="list-style-type: none">治験1例目投与成功について、記者発表同日の日テレニュースに取り上げられたほか、日経新聞、読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、産経新聞、化学工業日報、薬事日報、RISFAX、海外ではEvaluate Vantage、Pharmaphorum、Big Asia、Drug Today、Labiotech、Seeking Alpha、Nordic Life Science、MedWatch、MarketWire、Ingeniøren等にて掲載された。

課題① 新規製造技術の導入、評価

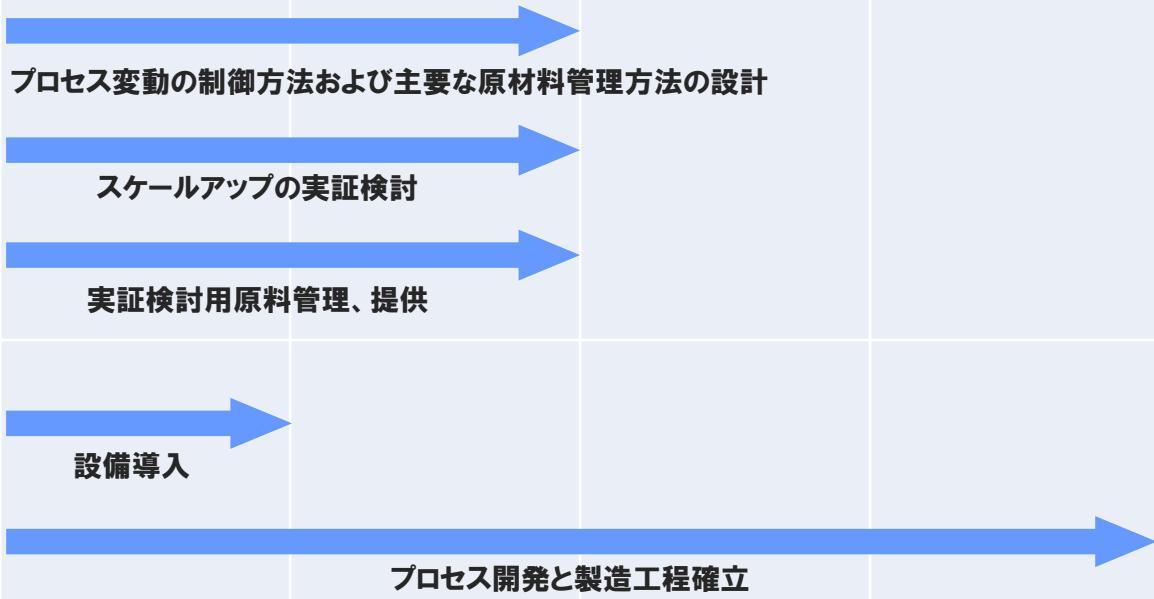
- 現行の容器ならびにリアクターが製造委託先の導入基準を満たしていないことが判明。
- また、追加検討を行った結果、保存液の選定、最終製剤の容器・施栓系の技術評価等について、より改善を進めるための新たな課題が見つかった。

課題①に対する対応策

- 容器ならびにリアクターの変更に向けた追加検討を開始しており、課題の整理は完了。
- 保存液の選定に関連して、適切な測定法の開発を進める。また、最終製剤の容器・施栓系の改良、搬送法の工夫等を行う。
- 上記に関し、令和5年度には課題を解決できる見込みであり、取り組みを進めていく。

令和5年度の実施計画

大項目	小項目	令和5年度計画				令和4年度目標
		1Q	2Q	3Q	4Q	
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立					高純度の心筋細胞について、実施されたすべての小スケール製品（治験製品）の安定的な生産を達成
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ					高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計に基づきスケールアップを達成
目標③	新規製造技術の導入、評価					新規技術の導入により、最終製剤の調製方法を確立し、輸送、医療機関での使用状況を踏まえた容器・施栓系の設計要素を確立



(1) 令和4年度下期目標の達成状況

- 令和4年度下期における目標は、達成済みであることが確認された。
- ただし、現行の容器ならびにリアクター、および、保存液の選定、最終製剤の容器・施栓系の技術評価等に関する課題が存在する。しかし、既に追加検討は開始されており、対応を継続することで、令和5年度には課題が解決するものと見込まれる。

(2) 今後の事業にあたって留意すべき事項

- 下記事項については、現段階から慎重に確認をしながら検討を進めることが重要である。
 - ・ 当事業の性質上、一つのミスが人の生命に関わる重大な検討となっている。このため、何か製造プロセスを変更した際は、事業の円滑な推進上、都度とは言わないまでも、心筋細胞の機能評価を十分に行い、安全性が高く正常に機能する心筋細胞だということを慎重に確認していくことが重要となる。
 - ・ また、引き続き検討を進める際は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)との事前相談等を活用し、最終的に手戻りが無いよう、着実に取り組みを推進していく必要がある。