

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3回評価書
【概要版】

令和5年12月

はじめに

(1) 本事業の背景・課題

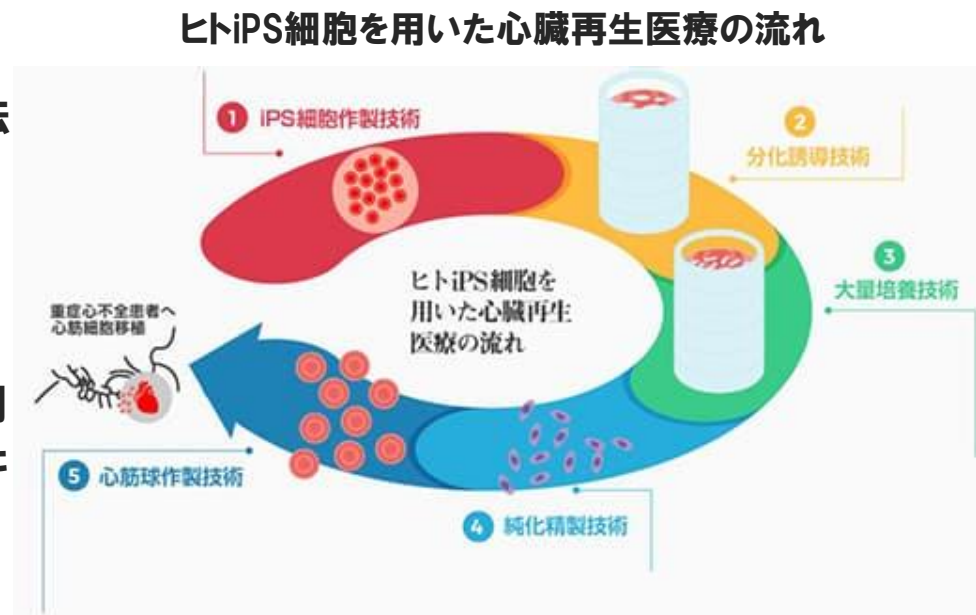
- 心不全の患者数は国内120万人、世界6,500万人で増加傾向にあり、生命予後が悪く特に重症例では心臓移植以外に有力な治療手段がないため、新たな治療法の開発が望まれています。
- 心筋梗塞等で失われた心筋細胞は再生しないため、iPS細胞から作製した心筋細胞を直接補填する心筋再生医療が根治的療法となり得ます。
- 上記のように、iPS細胞を用いた再生医療には大きな期待が寄せられていますが、通常の医薬品と異なり生きた細胞の製品であり、サプライチェーンの構築が重要な課題となっています。

(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。



本事業の概要

事業者名	Heartseed株式会社
都内所在地	東京都港区芝浦一丁目2番3号 シーバンスS館5階
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。

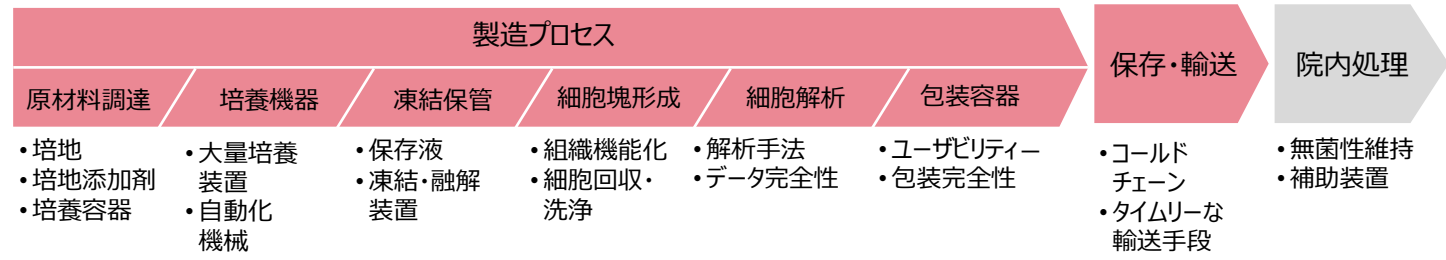
再生医療は新しい技術であり、製造プロセスの中でも安定供給のリスクとなる主要な原材料管理方法の設計、及びプロセス変動の制御方法に関する技術的知見が十分に蓄積されていない。

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

- ・ 品質要求
- ・ 技術評価・導入



販路の拡大、グローバルマーケットへの展開

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**

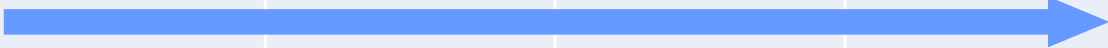
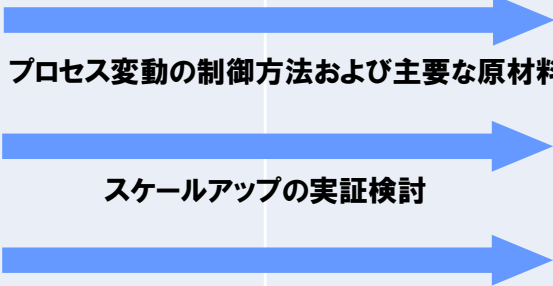
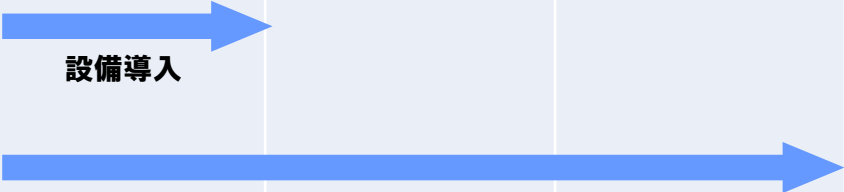
高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計に基づきスケールアップを達成

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5年度の実施計画

大項目	小項目	令和5年度計画				令和5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	 <p>令和4年度達成事項について令和5年度における実績の積み重ね</p>				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
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	 <p>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</p> <p>スケールアップの実証検討</p> <p>実証検討用原料管理、提供</p>				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が達成できている
目標③	新規製造技術の導入、評価	 <p>設備導入</p> <p>プロセス開発と製造工程確立</p>				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・施栓系の設計要素が確立されている

令和5年度上期 取組状況と成果①

(1) 達成目標に関する取組と成果

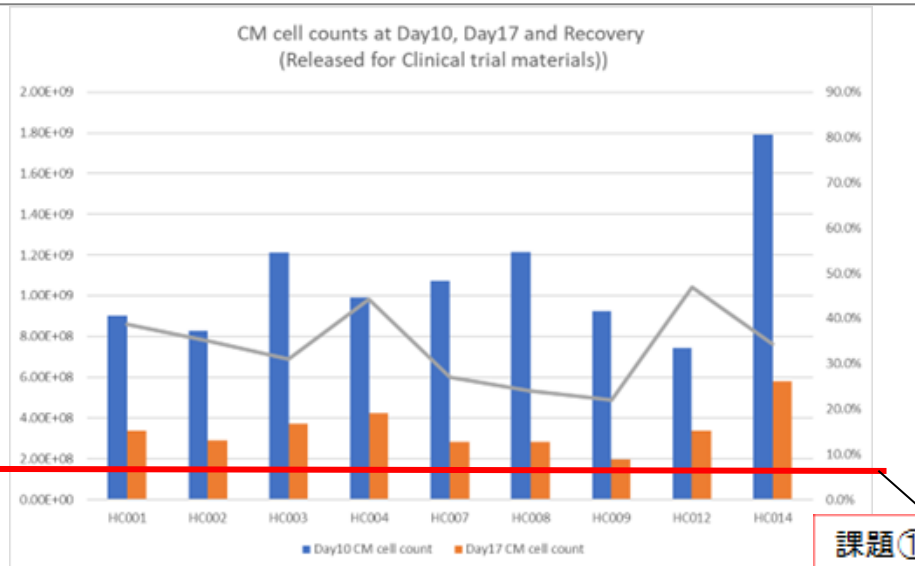
大項目	小項目	令和5年度上期目標	令和5年度上期の取組と成果	評価
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立	高純度の心筋細胞について、実施されたすべての小スケール製品（治験製品）の安定的な生産が達成できている。	<ul style="list-style-type: none"> これまでの製造技術を用い、令和5年度上期にも追加4ロットの製造を実施。 その結果、治験の低用量群に必要な細胞数を確保し、小スケール製造技術の確立を完了し、上期目標を達成。 	○
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計並びにサプライチェーンを含めた高度な品質保証体制のもとで、スケールアップが達成できている。	<ul style="list-style-type: none"> 令和4年度下期までに完成した4倍スケールでの培養プロトコルをもとに、GMP(※1)技術移転を開始し、初回製造においてスケールアップの妥当性を確認し、上期目標を達成。 令和5年度下期までに、サプライチェーンを含めた高度な品質保証体制のもとで、治験製品の製造を開始できる見込み。 	○
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・施栓系の設計要素が確立されている。	<ul style="list-style-type: none"> 令和4年度下期までに達成した1Lスケールでの検討、及び令和5年度上期に実施した株式会社ビーエムジーとの共同研究により、3倍以上の投与が可能な製剤の製法の確立、72時間以上の安定性の確保について、一定の成果を得たため、上期目標を達成。 	○

※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こと

令和5年度上期 取組状況と成果①

【目標①に関する主な成果】

治験用出荷済ロットの心筋細胞数(棒グラフ)および細胞回収率

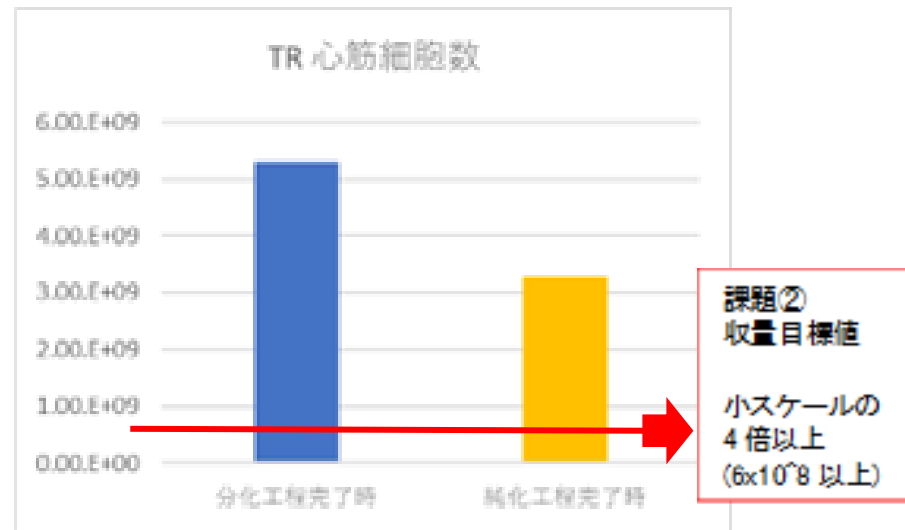


課題①における Day17 収量目標 1.5×10^8 生細胞以上

いずれも 1.5×10^8 生細胞以上/ロットの収量が得られた

【目標②に関する主な成果】

スケールアップトレーニングラン結果



課題② 収量目標値

小スケールの4倍以上 (6×10^8 以上)

小スケールの4倍 (6.0×10^8 生細胞) 以上のスケールアップを達成

令和5年度上期 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」に関する技術につき、生産面で協業関係のある株式会社ニコン・セル・イノベーション(NCLi)社への4倍スケールでのGMP製造技術移管が順調に進み、4倍スケールでの製造実現に加えて回収率の向上も達成。これにより、上記の知財の価値を高めた。
マーケティング・販路開拓	<ul style="list-style-type: none">日本での第1/2相治験(LAPiS試験:心筋球の投与を伴う治験)の初期臨床成績を、治験施設から第71回心臓病学会の特別企画にて発表した。上記の発表が、日経メディカル、日経バイオテック、NHK、日経新聞、産経新聞等に取り上げられた。
事業会社とのオープンイノベーション	<ul style="list-style-type: none">Novo Nordisk社とLAPiS試験の有効性結果に応じたそれ以降の治験の戦略、及びグローバル展開を見据えた細胞製造体制の協議を実施。
その他	<ul style="list-style-type: none">令和5年9月に、第71回日本心臓病学会にて本治験2例の投与を実施した東京女子医科大学の先生が臨床経過を発表され、当社でもプレスリリースを配信。心臓病学会の同日のNHKのニュースでも取り上げられた他、産経新聞(1面)、日経新聞、日経メディカル、日経バイオテック等でも記事が掲載された。

課題：新規製造技術の導入、評価

- 令和5年度上期において、これまでに検討を進めていたTOAと呼ばれる細胞保存液において、直接投与時の安全性リスクがあることが判明。

課題に対する対応策

- 株式会社ビーエムジーとの共同研究により、良好な細胞維持能を有するTOAをベースに、安全性のリスク低減に向けた、改良処方への検討を行う。

(1) 令和5年度上期目標の達成状況

- 令和5年度上期における目標は、達成済みであることが確認された。
- ただし、目標③「新規生産技術の評価、導入」においては、細胞保存液TOAの成分として、不整脈等の発生が懸念される高カリウム血症の基準を超えるカリウムイオンが含まれていることが確認されている。この課題について、既に解決に向けた各種取り組みが検討・予定されていることを活かし、今年度下期の活動を通じて、着実に改善を達成する必要がある。

(2) 今後の事業にあたって留意すべき事項

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)への適切な相談の継続実施
 - ・ 商業的生産技術の確立に向け各種検討が進むにつれて、スケールアップや、心筋球の保存等などの過程で、小スケール時には問題とならなかった事象が発生してきている。
 - ・ これらについて適切に対応を行っていくことが必要となるが、各種作成条件が変更となると、これまで作成していた心筋球と同等の機能を有するものが作成できているかは、厳密に言えば、その都度検証の実験が必要となってくる。
 - ・ ただし、その都度安全性などの検証を行っていると、全体の研究計画の進捗が遅くなってしまう等の影響が発生してしまうため、引き続き検討を進めるに際し、PMDAとのコミュニケーション・確認を密に取りながら、第三者の目を入れた状態で進めていくことが肝要となる。