

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670250

研究課題名（和文）ヒト由来の生体原料および試料の商業的な枠組みにおける使用について

研究課題名（英文）The use of material of human origin in the commercial framework

研究代表者

石埜 正穂（ISHINO, MASAHO）

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：30232325

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、特に再生医療製剤の作製に必要な他家由組織を恒常的に調達するために、日本では何が欠けていて、それをどう克服すればよいかを模索した。医薬品として使用される生体組織の調達という点で、日本で動いている数少ない枠組みの1つは献血システムである。このシステムは公的な運営体制や教育の浸透に支えられて確立された。しかし、細胞治療等製剤の場合は、血液製剤と異なり、材料の採取段階から製品ごとの多様なプロトコールに対応する必要があるため、民間にこれを委ねざるを得ないものと考えられる。本研究では、他家再生医療の実現には、民間採取機関の法的な位置づけを明確にする制度の確立が最低限必要であるとの結論に達した。

研究成果の概要（英文）：In this study, it is explored how in Japan allogenic tissues/cells for producing regenerative medicine can be constantly procured. One of the rare cases of procurement system, which is running in Japan, of human tissues for producing medicine is blood donation. This system is developed under public regime with constant education. However, in contrast to hematological drug, each cellular medicine requires different protocol from the step of collecting tissues, and therefore tissue collection establishments should be developed from private sector. In this study, it is concluded that designing system for defining the legal status of such tissue collection establishments is essential for the practical realization in Japan of regenerative medicine utilizing allogenic tissues/cells.

研究分野：医療分野の知的財産権

キーワード：細胞製剤 他家 同種 細胞調達 採取機関 仲介機関 再生医療

1. 研究開始当初の背景

(1) 輸血や臓器・骨髄移植においては、従来から他家細胞・臓器の治療的活用がなされている。これらは、日本赤十字社法に基づき人道的任務を達成することを目的として設置された日本赤十字社、あるいは、移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律や、臓器の移植に関する法律（いずれも営利を目的として事業を行わないことをあせん業認可の条件とする）にそれぞれ基づく公益財団法人日本骨髄バンクや公益社団法人日本臓器移植ネットワーク等の公的などの機関にサポートされて、医療機関で医師法・医療法に基づいて運用されてきた。

(2) しかしながら、これらは基本的には非営利の枠組みにおけるドナーから患者への臓器等の無償提供を大前提としている。もっとも日本赤十字社が採取する血液に関しては、ほとんど唯一の例外として、一定の加工を施した中間原料が特定の企業や財団に実費で供給され、製剤化の後、販売されている。しかしこの枠組みは公的性格を持った日本赤十字社および特定の事業者の間で寡占的に実施されているにすぎない。

(3) 再生医療技術が劇的に進歩している状況下、新しい医療技術の普及のためには、公的枠組みを超え、企業による開発や製造販売が必要な場面が生じつつあるが、それを可能にする枠組みについては目下存在しないばかりか、ほとんど検討すらなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

(1) ヒト由来の細胞・組織や試料は、従来、公的枠組み・学術研究をベースとして使用されてきたが、近年は医療イノベーションの創出を目的にした、より商業的な枠組みを必要とする活用の期待が高まっている。すなわち具体的には、再生医療の進歩によ

ってヒト由来製品の企業的な開発と生産が、また、個別化医療の推進の側面から、製薬企業の医薬開発等におけるヒト由来試料の活用への期待・バイオバンクへの期待が高まっているが、これらの実現の前には、大きな倫理的・制度的な障壁が立ちはだかっている可能性がある。

(2) 本研究は、このようなヒト由来原料・試料の商業的使用における課題を抽出するとともに、当該課題を合理的に整理・解決するための方策について検討・提案することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒアリングと文献調査によって情報を収集し、専門家らとのディスカッションを広く行いながら、あるべき一定の方向性を明確化する。

4. 研究成果

(1) 26年度はまず現状把握のためのヒアリングを行った。iPS細胞ストック樹立のための臍帯バンクの活用を試みている神戸先端医療財団の川真田伸博士、GVHD治療細胞医薬テムセルHS注の開発に従事していたJCRの毛利善一氏、自家培養軟骨ジャックの開発を行ったJ-TECの菅原桂氏を訪問し、情報交換とディスカッションを行った。また、産学連携学会、レギュラトリーサイエンス学会、再生医療学会に参加して情報収集を行った。その中で、他家材料の活用に関する制度の存在、および日本赤十字社のような「仲介機関」の存在が、特に倫理的、あるいは感覚的な抵抗を乗り越えるためには必須であり、また、安全性や品質の担保、ドナーや医療機関の負担軽減・インセンティブ確保のためにも中核的な位置づけになるのではないかと認識を抱くに至った。

一方で、本研究を提案して以降、きわめ

て短期間のうちに、再生医療の研究開発の動向や、それを取り巻く環境が著しく変化してきた。技術的には、MSC の細胞治療の研究開発が益々盛んになっている中、骨髄等の自家幹細胞の使用よりも、むしろ臍帯や羊膜の他家幹細胞の活用に関する技術的期待が急速に高まっていることが認識された。また、26 年度後半には経済産業省製造産業局生物化学産業課により「再生医療の産業化に向けた原料細胞の入手等に関する有識者研究会」が立ち上がり、本研究課題と重複した内容、すなわち他家材料を使用する再生医療の実現における課題に関する調査が行われた。一方同じく 26 年度末に、RISTEX 科学技術イノベーション政策のための科学研究開発プログラム「科学技術イノベーション政策と補完的な政策・制度整備の政策提言」の受託研究プロジェクト中の再生医療グループにおいて、他家材料を用いた再生医療の今後の動向について検討する必要性から、本研究組織への協力要請があった。これらは次年度以降の本研究の方向性を決定づけるものとなった。

(2) 研究 2 年目の 27 年度の活動としては、5 月に韓国の再生医療関係の政府機関と企業をそれぞれ訪問、9 月にレギュラトリーサイエンス学会に参加、1 月に英国の Biobanking 2016 に参加するとともに Cell Therapy Catapult を訪問、3 月に再生医療学会に参加した。

韓国は世界でも細胞治療の実用化において先端をいく。この中で、KFDA、KNIH、Pharmicell 社、Cellgram 社、Medipost 社を訪問しヒアリングを行った。プライベートの幹細胞バンキングビジネスは、預けた本人がその細胞を実際に必要とするに至る確率が低く、技術的な限界のためその適用範囲を広めることもできない。また、公的バンクとバッティングすることなどもあ

って、世界的に警戒される傾向にある。しかしそのような中、韓国では骨髄等のプライベートバンキングが大々的に展開されている。プライベートバンキングの実施には、バンクの顧客に治療を提供する現実的責務があるので、そのことが韓国において細胞治療の実用化が進んでいる大きな要因である可能性が考察された。もっとも韓国においても、現実に実用化に至っていたのは、本来なら捨てられるべき組織（手術摘出物等）を活用した細胞医薬の製造販売事業であり、最初から他家の再生医療に使用する目的で採取する細胞組織（骨髄等、侵襲的手技を伴うもの）を用いた製品展開を大規模で行う必要性に対応できる十分な法律やガイドラインについては、必ずしも整っている状況ではない模様であった。

英国の Cell Therapy Catapult 訪問では再生医療実用化に関するヒアリングを行った。英国では BSE の関係から国内における他家材料の調達に慎重な背景があるところ、ニュージーランドの病院と提携することでその課題を解決していた。日本における材料調達のハードルは、提供者の募集や倫理観の側面から非常に高いと考えられるが、欧米では必ずしもそのようなことはなく、ヒアリングに応じた Dr Johan Hyllner 氏の認識では、IC さえ整えれば大きな問題はないとのことであった。しかし無償提供を前提とする中で十分な組織細胞の提供がどのように達成されているのかに関してまでは十分に解明できなかった。

(3) 27 年度までの研究では、海外の再生医療材料の採取機関を実際に訪問し情報収集することができなかったため、研究期間を 28 年度まで延長して、ひきつづき当該課題に取り組んだ。まず 7 月に NTT データ経営研究所を訪れヒアリングとディスカッションを行った。当該研究所は 27 年度の

AMED 受託研究により「再生医療等の産業化促進に向けた細胞入手のための課題調査」を行っている。米国の他科材料調達事情の検討をする際に、採取機関のガードが極めて固く調査が難航したとのことであったが、細胞調達は他家細胞を商業的に活用している米国内でも微妙な部分があるものと思われる。

11 月にはそれまでの調査研究の経過を論文に纏めて報告した (Bio Clinica, 2016; 31(11)p57-61)。ここでは、他家細胞を使用した細胞製剤について、その必要性 (コスト面での期待、疾患への迅速な対応、均一のクオリティー等) を挙げ、現実的課題について、生物学的課題 (生着不全、継代の限界や感染症防止やそれらに起因するコストの壁) と、社会的課題 (入手体制の不在、ドナーのインセンティブの不足) とに分けて検討した。特に後者課題に関係して、血液入手体制の歴史と現状について調査し考察を加えた。

ヒアリング対象とする採取機関の選定には年度の最後まで難航したが、漸く 2 月に米国の CIRM を訪問し、米国の細胞入手体制の全体像についてヒアリングすることができた。明確になったのは、米国においては、FDA への登録、ドナーの適格性担保、および CGTP の順守という 3 つのルールに従いさえすれば、プライベート機関もヒト由来細胞・組織・細胞 / 組織由来製品 (HCT/Ps) を扱うことができることである。これらの採取機関は、ボランティアドナーに補償金 (細胞・組織の代金ではない) を支払って細胞・組織を回収し、細胞医薬製造販売者に譲渡している。このようなシステムが、法律に基づくルールによって支えられていることは明白であった。

(4) 医薬品として使用される生体組織の調達という点で、日本で動いている数少ない

枠組みの 1 つは献血システムである。しかし、このシステムは公的な性格をもった運営体制や教育の浸透によって長い年月をかけて確立されてきた。一方、採取段階から様々なプロトコールに対応する必要がある再生医療細胞の調達については、多様性を担保するため、中央集権的・一律に賄うことが困難であり、民間にこれを委ねざるを得ないことは明らかと考える。本研究の成果によって、こういった民間の採取機関の法的な位置づけを明確にする制度の確立が最低限必要であるとの結論が導き出された。このことを、各方面で提言していくとともに、今後さらに研究を深めていきたい。

なお、研究終了年の 3 月には、日本再生医療学会において、米国の細胞入手体制の調査も含めた 3 年間の研究の総括を発表した。また、AMED や経済産業省局 生物化学産業課において、研究成果に係る情報提供を行った。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

石埜正穂、ヒト由来の細胞を使用した再生医療の実用化における課題、Bio Clinica, 31 巻 11 号、2016、57-61 (査読有)

石埜正穂、大学に移動してきた医療開発の重心 ~ 新たな社会構造の中で大学は知財戦略をどうすべきか、IP マネジメントレビュー、12 巻、2016、4-9 (査読有)

石埜正穂、大学の研究と職務発明制度、パテント、67 巻 9 号、2014、83-39 (査読有)

石埜正穂、再生医療における日本の特許戦略、腎と透析、77 巻 6 号、2014、914-918 (査読無)

〔学会発表〕(計 9 件)

石埜正穂、他家細胞を使用する再生医療の実用化における課題、日本再生医療学会、2017 年 3 月 7~9 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

石埜正穂・本望修、大学における医療開発のインセンティブを担保する為のシステム --- 臨床試験データの知財的扱いを含んだ考察、日本知財学会、2016 年 12 月 3~4 日、日本大学(東京都千代田区)

石埜正穂、骨髄間葉系幹細胞を用いた細胞治療 医薬品の実用化プロジェクト、産学連携学会、2016 年 6 月 16~17 日、アクトシティ浜松(静岡県浜松市)

石埜正穂、大学での知財取得やインセンティブ確保における課題、日本知財学会、2015 年 12 月 4~5 日、東京大学伊藤謝恩ホール(東京都文京区)

石埜正穂、職務発明制度改正と大学、日本知財学会、2015 年 12 月 4~5 日、東京大学伊藤謝恩ホール(東京都文京区)

石埜正穂、職務発明制度の改正と大学、産学連携学会、2015 年 6 月 25~26 日、北見工業大学(北海道北見市)

石埜正穂・飯田 香緒里・西村 訓弘、医学系大学産学連携ネットワーク協議会(medU-net)の活動、日本知財学会、2014 年 11 月 29~30 日、東京理科大学葛飾キャンパス(東京都葛飾区)

石埜正穂・中江寛、臨床研究を扱う技術系裁判の課題、レギュラトリーサイエンス学会、2014 年 9 月 5~6 日、一橋大学一橋講堂(東京都千代田区)

石埜正穂・金子真紀、大学と職務発明、産学連携学会、2014 年 06 月 26~27 日、下諏訪総合文化センター(長野県諏訪郡)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石埜正穂 (ISHINO, Masaho)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 30232325

(2) 研究分担者

飯田香緒里 (IIDA, kaori)

東京医科歯科大学・産連推進本部・教授

研究者番号: 90570755

(3) 連携研究者

本望修 (HONMOU, Osamu)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90285007

(4) 連携研究者

水谷修紀 (MIZUTANI, Shuki)

東京医科歯科大学・医学部・名誉教授

研究者番号: 60126175

(5) 研究協力者

菅原桂 (SUGAWARA, Katsura)