

# 細胞種別の研究開発の 現状の整理

JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット

辻 真博

# 目次

## 0) 調査方法など

### 1) 細胞種別の研究開発の現状の整理 (臨床試験分析／市場規模／その他)

1. 組織幹細胞 (免疫細胞含む)
2. ES細胞
3. iPS細胞
4. ex vivo 遺伝子治療
5. in vivo 遺伝子治療 (腫瘍溶解ウイルス含む)

### 2) 疾患別の研究開発の現状の整理 (概要／臨床試験分析／その他)

- 【1】がん
- 【2】生活習慣病
- 【3】精神神経疾患
- 【4】老年医学／認知症
- 【5】難病
- 【6】成育
- 【7】感染症 (※新型コロナに対する再生・細胞医療・遺伝子治療の動向分析含む)
- 【8】その他

### 3) その他、参考資料

- ・細胞種共通: 自家／他家移植

# 0) 調査方法など

## 前提、情報ソースなど

### <前提>

- ◆ 本資料は、「再生・細胞医療・遺伝子治療」の研究開発動向について、臨床試験～上市事例を中心に現状を整理したもの
- ◆ 基礎研究のトピックや不確実性の高い将来予測などは原則として含めない

### <情報ソース>

- ◆ 次の公開情報等を元にCRDSで分析を行い、本資料を作成した
  - ✓ 世界の臨床試験データベース: ClinicalTrials.gov(49頁参照)
  - ✓ 政府・公的機関や医療機関などのホームページ(疾患情報など)
  - ✓ 各社ホームページ(パイプライン、製品、その他プレス発表情報など)
  - ✓ 規制当局のホームページ(PMDA/FDA/EMAなど)
  - ✓ 製品の添付文書
  - ✓ 診療ガイドライン
  - ✓ JST-CRDS俯瞰報告書「ライフサイエンス・臨床医学分野」
  - ✓ JST-CRDS戦略プロポーザル「デザイナー細胞」
  - ✓ 再生・細胞医療・遺伝子治療に関する専門書籍 ほか



# 1) 細胞種別の研究開発の現状の整理

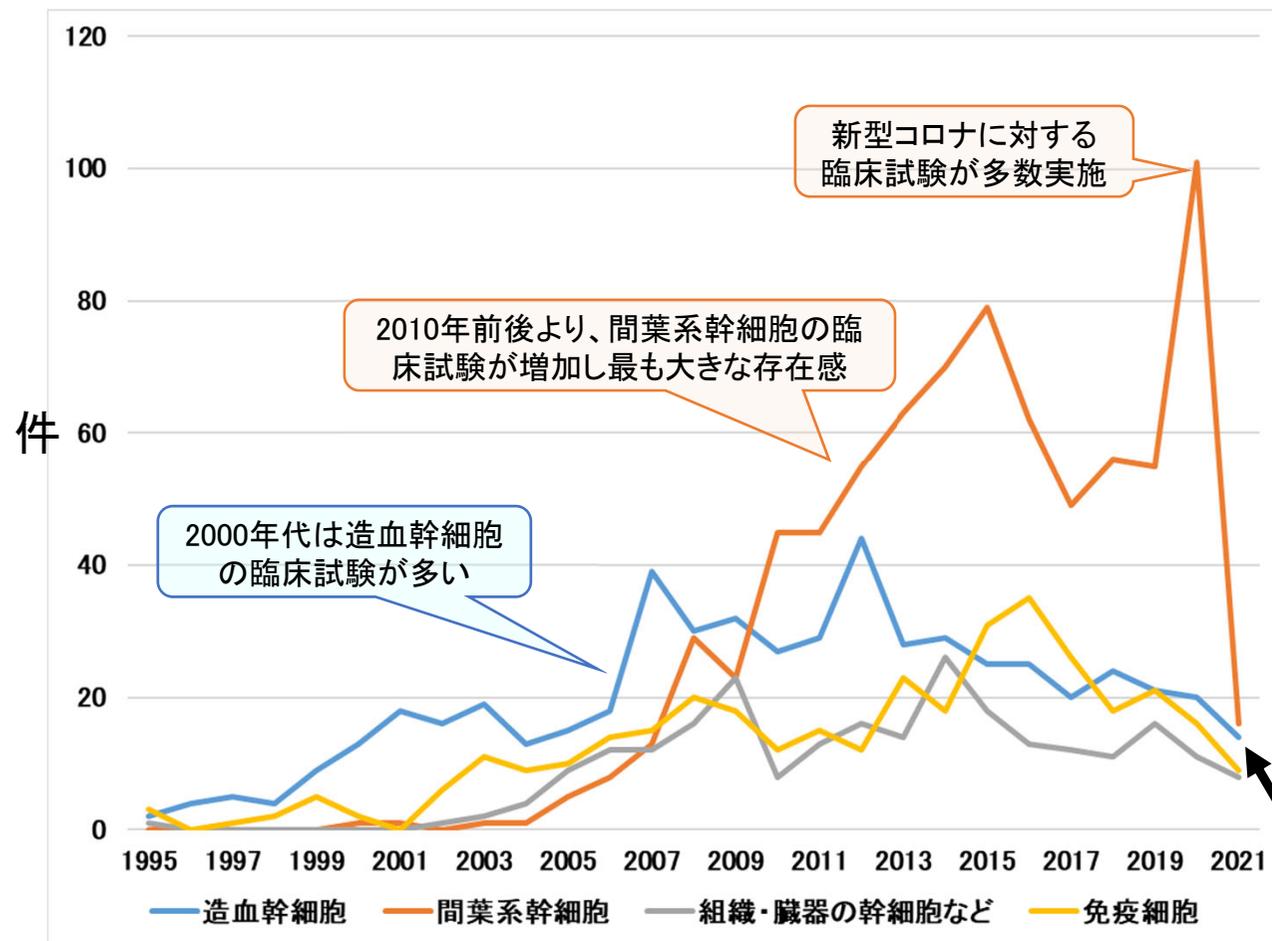
(概要／臨床試験分析／市場規模／その他)

# 1. 組織幹細胞 (免疫細胞含む)

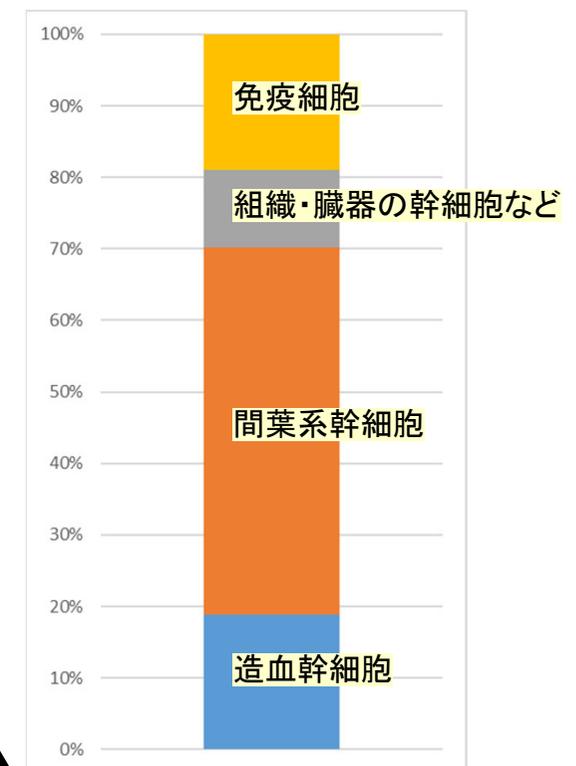
## 臨床試験の定量分析(細胞毎の推移)

- ✓ 2000年代は造血幹細胞の臨床試験が最も多く、2010年前後より間葉系幹細胞が大きく増加
- ✓ 2015年以降、全体的に減少傾向(ただし、2020年に新型コロナに対する間葉系幹細胞が急増)
- ✓ 直近5年間では、間葉系幹細胞が最も大きな存在感(新型コロナ臨床試験を除外しても最多)

### 詳細な細胞分類別の臨床試験数の推移[1995~2021]



### 直近5年間の合計 [2016~2021]



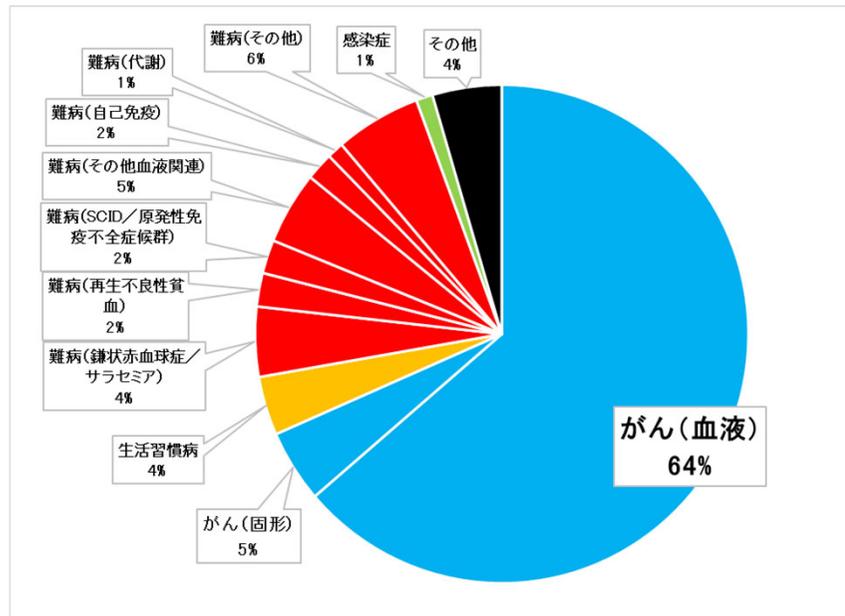
注) 2021年3月14日時点のデータ

# 1. 組織幹細胞 (免疫細胞含む)

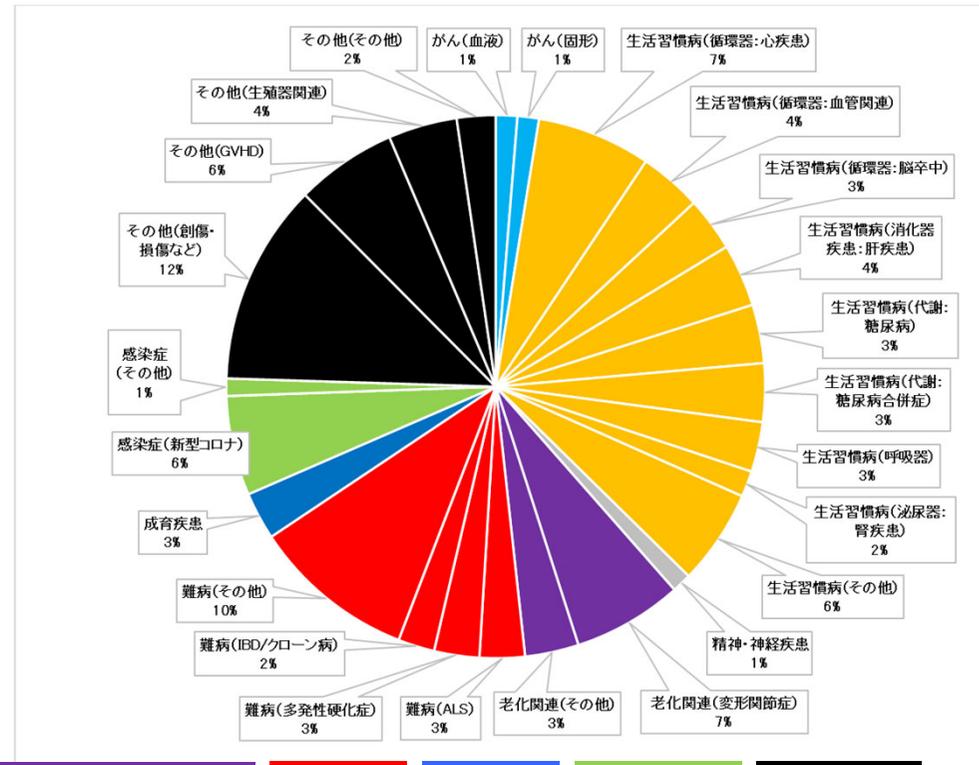
## 臨床試験の定量分析(細胞毎の対象疾患)

- ✓ 造血幹細胞は、主に血液がんや血液系の難病を対象とする
- ✓ 間葉系幹細胞は、生活習慣病、難病をはじめ、様々な疾患を幅広く対象とする

**「造血幹細胞」**を用いた細胞医療の  
臨床試験の疾患別割合[1995-2021累計]  
※遺伝子改変を伴うものは「4. ex vivo遺伝子治療」を参照



**「間葉系幹細胞」**を用いた細胞医療の  
臨床試験の疾患別割合[1995-2021累計]



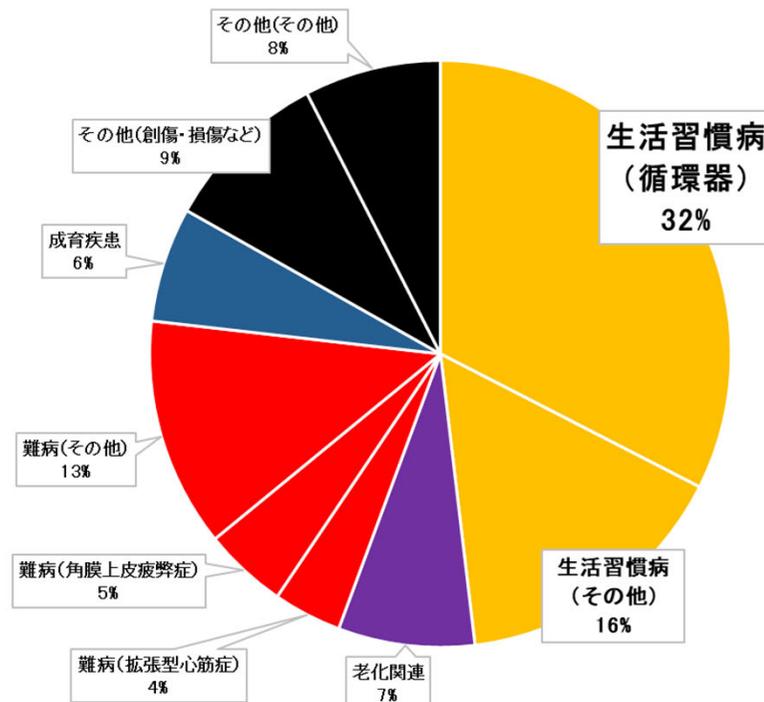
- 凡例:
- 1. がん
  - 2. 生活習慣病
  - 3. 精神・神経疾患
  - 4. 老年医学・認知症
  - 5. 難病
  - 6. 成育
  - 7. 感染症
  - 8. その他

# 1. 組織幹細胞 (免疫細胞含む)

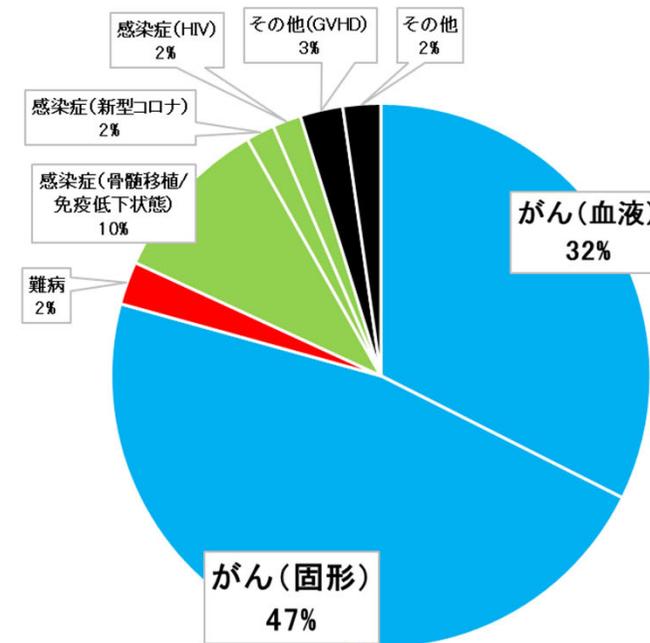
## 臨床試験の定量分析(細胞毎の対象疾患)

- ✓ 組織・臓器の幹細胞は、主に生活習慣病(循環器等)を対象とする
- ✓ 免疫細胞は、主に固形がん、血液がんを対象とする

「**組織・臓器の幹細胞**」を用いた細胞医療の  
臨床試験の疾患別割合[1995-2021累計]



「**免疫細胞**」を用いた細胞医療の  
臨床試験の疾患別割合[1995-2021累計]  
※遺伝子改変を伴うものは「4. ex vivo遺伝子治療」を参照



凡例: 1. がん 2. 生活習慣病 3. 精神・神経疾患 4. 老年医学・認知症 5. 難病 6. 成育 7. 感染症 8. その他

## 製品一覧①

### 1) 造血幹細胞

#### 造血幹細胞の製品は見当たらない※

※移植医療としての骨髄移植(造血幹細胞移植)は活発に実施されている(13頁参照)

※造血幹細胞ベースのex vivo遺伝子治療製品は「4. ex vivo遺伝子治療」に掲載(20頁参照)

### 2) 間葉系幹細胞

黄色セル:一定の市場を形成している製品(or過去に市場形成した製品)

灰色セル:市場形成を確認できず

具体的な細胞種	製品名	対象疾患	開発企業	開発段階(※1)
間葉系幹細胞(自家)	ステミラック®	外傷性脊髄損傷	ニプロ 	条件付き承認 (2018):日本
間葉系幹細胞(他家)	テムセル®	移植片対宿主病(GVHD)	Osiris Therapeutics社 /JCRファーマ	上市(2012):米国 上市(2015):日本
間葉系幹細胞(他家)	Grafix®	糖尿病性足潰瘍	Osiris Therapeutics社	上市(2011):米国
間葉系幹細胞(自家)	Hearticellgram-AMI®	急性心筋梗塞	Pharmicell社	上市(2011):韓国
間葉系幹細胞(他家)	Cupistem®	クローン病	Anterogen社	上市(2012):韓国
間葉系幹細胞(他家)	CARTISTEM	変形性関節炎	MEDIPOST社	上市(2012):韓国
間葉系幹細胞(自家)	NEURONATA-R®	筋萎縮性側索硬化症:ALS	Corestem	上市(2015):韓国
間葉系幹細胞(他家)	Stempeucel®	重症下肢虚血(バージャー病)	Stempeutics Research社	上市(2017):インド

ほか、複数の製品が存在するが、いずれも市場形成を確認できなかった

# 1. 組織幹細胞 (免疫細胞含む)

## 製品一覧②

### 3) 臓器・組織の幹細胞 (分化が進んだものも含む)

黄色セル: 一定の市場を形成している製品 (or 過去に市場形成した製品)

水色セル: 上市して間もないため、現時点では市場無し

灰色セル: 市場形成を確認できず

具体的な細胞種など	製品名	対象疾患	開発企業	開発段階(※1)
軟骨細胞(自家)	Carticel®	軟骨損傷(骨病変の有無にかかわらず症候性の膝関節軟骨欠損症)	Vericel社	上市(1997): 米国
	MACI®			上市(2012): 米国
	ジャック®	外傷性軟骨欠損症/離脱性骨軟骨炎	J-TEC 	上市(2012): 日本
表皮細胞シート(自家)	Epicel®	熱傷	Vericel社	上市(2007): 米国
	ジェイス®	重症熱傷/先天性巨大色素性母斑/栄養障害型・接合部型表皮水疱症※	J-TEC 	上市(2007): 日本
骨格筋芽細胞シート(自家)	ハートシート®	重症心不全	テルモ 	条件付き承認(2015): 日本
角膜上皮細胞シート(自家)	ネピック®	角膜上皮幹細胞疲弊症	J-TEC	上市(2020): 日本
線維芽細胞(自家)	Laviv®	ニキビ癬痕	Fibrocell Science社	上市(2011): 米国
角膜上皮細胞シート(自家)	ReliNethra®	片側輪部幹細胞欠損症	Reliance Life Sciences社	上市(2008): インド
角膜上皮細胞シート(自家)	Holoclar	角膜損傷(火傷)	Chiesi Farmaceutici社	上市(2016): EU
ほか、複数の製品が存在するが、いずれも市場形成を確認できなかった				

※適応対象の拡大に向け、2018年に条件付き承認

## 製品一覧③

### 4) 免疫細胞

黄色セル: 一定の市場を形成している製品 (or 過去に市場形成した製品)

水色セル: 上市して間もないため、現時点では市場無し

【補足】免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(CAR-Tなど)は「4. ex vivo遺伝子治療」を参照 (20頁参照)

具体的な細胞種など	製品名	対象疾患	開発企業	開発段階
樹状細胞(自家)	Provenge®	前立腺がん	Dendreon	上市(2010)※
胸腺細胞(自家)	Enzyvant®	小児先天性無胸腺症	Roivant Sciences ／大日本住友製薬	承認 (2020年12月)

※2010年代前半に米国などで一定の市場を形成したが、現在では販売実績を確認できない

### その他

(複数種類の細胞混濁液※)

黄色セル: 一定の市場を形成している製品 (or 過去に市場形成した製品)

※間葉系幹細胞、血球細胞、脂肪組織中の様々な細胞、など

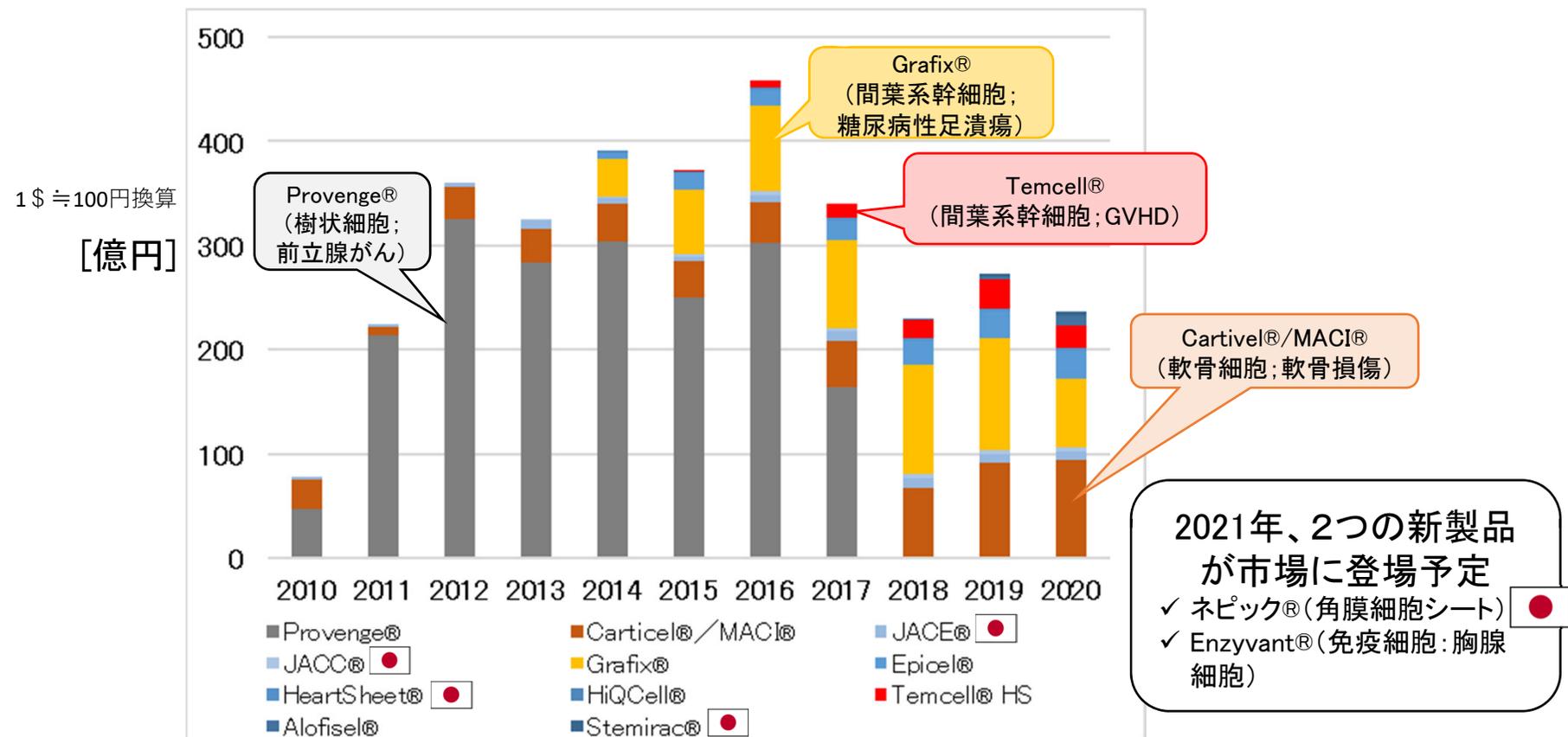
具体的な細胞種など	製品名	対象疾患	開発企業	開発段階
脂肪由来幹細胞(自家)	Alofisel®	クローン病患者における肛門瘻	Mesoblast／TiGenix社 ／武田薬品工業	上市(2018):EU
脂肪由来幹細胞(自家)	HiQCell®	変形性関節症	Regeneus社	上市(2013):豪州 上市(2014):シンガ ポール

# 1. 組織幹細胞 (免疫細胞含む)

## 製品の市場規模 [2010～2020]

- ✓ 軟骨細胞製品は年間100億円規模(国産製品ジャック®は年間5億円規模)
- ✓ 皮膚シート製品は年間30-40億円規模(国産製品ジェイス®は年間10億円規模)
- ✓ 樹状細胞製品(Provence®)が年間200-300億円規模となったが、2015年にEU販売中止、提供元の米国企業は倒産、2017年に中国企業Sanpower社が継承(2018年以降の販売・提供実績を確認できず)

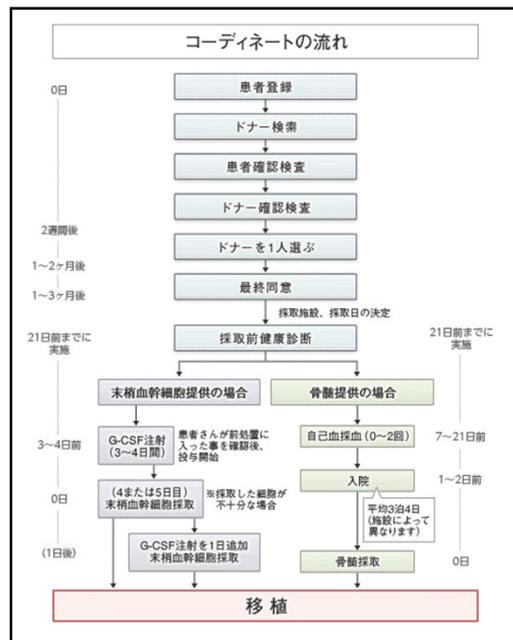
## 上市製品(条件付き承認含む)の国内外の売上げ推移[2010～2020]



## 骨髄移植の国内動向

- ✓ 1990年以降、わが国でも骨髄移植(造血幹細胞移植)が11万件以上実施
- ✓ 最も実績豊富な、「再生・細胞医療」と言える

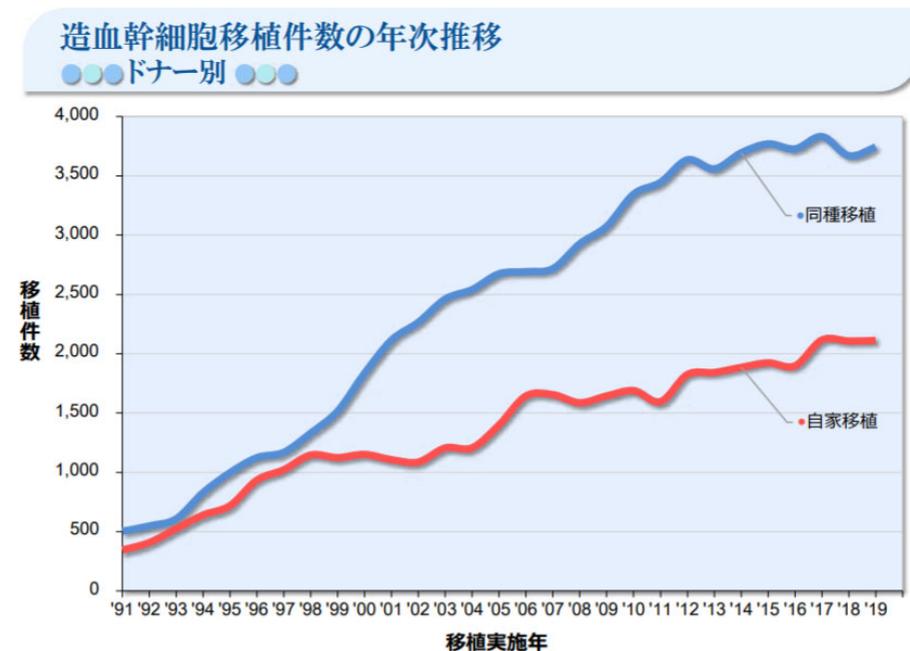
### 骨髄移植の流れ



出典: 日本骨髄バンクHP

- ✓ 骨髄バンク登録~マッチング~提供まで、一連の実施体制が整備され稼働中。
- ✓ ただし、HLA適合ドナーのマッチング率やドナー負担など、問題点も多い。

### 実施件数の推移(1991~)



出典: 一般社団法人造血細胞移植データセンター「2020年度全国調査報告書 別冊」

- ✓ 近年、国内で年間5,000件以上実施
- ✓ 有効性は非常に高い
- ✓ ただし、深刻な合併症(GVHDほか)が一定割合で発生するなど、問題点も多い

### 臨床試験の分析

✓ 「2. ES細胞」／「3. iPS細胞」は、現時点では臨床試験数が少なく、製品も見られない。本項では主な動向を述べる。

#### 2. ES細胞

- ◆ 2011年以降、臨床試験を確認できた
- ◆ 現時点では、いずれも臨床試験の前期フェーズ(P1、P1/P2)で、製品化に至ったものはない
- ◆ 加齢黄斑変性、スターガルト病、網膜色素変性症など、網膜疾患(ES由来網膜細胞)が比較的多い
- ◆ その他、様々な疾患において臨床試験事例が見られる(日本発シーズ有り)
  - 糖尿病(ES由来膵島細胞)
  - パーキンソン病(ES由来神経細胞)
  - 尿素サイクル異常症(ES由来肝細胞)
  - ALS(ES由来星状細胞)
  - 新型コロナ(ES由来MSC)
  - 半月板損傷(ES由来MSC)
  - 間質性膀胱炎(ES由来MSC) など

#### 3. iPS細胞

- ◆ 2016年以降、臨床試験を確認できた
- ◆ 現時点では、いずれも臨床試験の前期フェーズ(P1、P1/P2)で、製品化に至ったものはない
- ◆ 様々な疾患において臨床試験事例が見られる(日本発シーズ有り)※
  - がん(iPS由来免疫細胞)
  - 心不全(iPS由来心筋細胞)
  - パーキンソン病(iPS由来神経細胞)
  - 加齢黄斑変性(iPS由来網膜細胞)
  - 網膜色素変性症(iPS由来網膜細胞)
  - 血小板減少症(iPS由来血小板)
  - 新型コロナ(iPS由来免疫細胞)
  - 脊髄損傷(iPS由来神経細胞)
  - 膝関節軟骨損傷(iPS由来軟骨細胞)
  - GVHD(iPS由来MSC) など

※iPS細胞を創薬用途で使用した臨床試験は除く

### ES細胞研究の倫理的側面

- ✓ 「2. ES細胞」の研究開発利用について、米国では政権の方針で対応が異なる
- ✓ 過去には政府資金の拠出停止が続いた時期もある(ただし、米国は政府資金以外の研究資金も様々なものが存在)

(1998年 ウィスコンシン州立大学の James ThomsonらがヒトES細胞の樹立に成功)

2000年 NIHガイドラインにおいてヒトES細胞研究への資金提供が容認、  
クリントン大統領声明もガイドランを支持

2001年 ブッシュ大統領声明で、ヒトES細胞研究への資金提供が制限  
(既に樹立したヒトES細胞研究にのみ資金提供)

2009年 オバマ大統領声明で、ヒトES細胞への資金提供制限が撤廃

2019年 米国保健省(HHS)が、NIH所属研究者の胎児組織研究を許可しないと発表  
NIH以外の研究者がNIH資金で研究する場合、新設の倫理諮問委員会の承認が必要  
(トランプ大統領の胎児組織研究に対する反対姿勢を反映した委員選出を懸念する声も)

2020年 新設の倫理諮問委員会で、ほぼすべてのヒトES細胞研究の申請がが不許可

2021年 バイデン政権誕生(バイデン氏は上院議員時代、ヒトES細胞の推進派)

## iPS創薬の臨床試験動向

- ✓ 「3. iPS細胞」は、疾患iPS細胞を用いた病態解明や創薬展開が非常に活発に見られる点が、他の幹細胞種にはない特筆すべき動向
- ✓ 創薬展開として、現時点では、①医薬品候補分子の探索ツールとしての活用が中心だが、②個別化医療における診断ツールとして活用する新たな方向性も

## ①医薬品候補分子の探索ツールとしての活用事例(臨床試験)

臨床試験 タイトル	概要	実施 機関	開始 年度	開発 段階
ALS患者を対象としたボスチニブ第1相試験	●ALS患者由来iPS細胞を用いた創薬スクリーニングで同定された化合物の臨床応用、ALS治療薬として期待	京都大学 (井上教授)	2019	P1

## ②個別化医療における臨床予測・診断ツールとしての活用事例(臨床試験)

臨床試験 タイトル	概要	実施 機関	開始 年度	開発 段階
Trikafta in Cystic Fibrosis Patients	●疾患iPS細胞を用いた層別化・個別化医療へ →嚢胞性線維症患者のトリカフタ応答性、および患者由来iPS細胞のトリカフタ応答性を比較評価し、トリカフタ応答性の高い群を患者由来iPS細胞で高精度に予測することを目指す	Emory University	2018	P2

### 腫瘍化リスク

✓ 「2. ES細胞」や「3. iPS細胞」などの多能性幹細胞は一般に腫瘍化リスクが高く、臨床応用を進める上で、メカニズムの理解と評価方法の確立が課題



NIHS Since 1874

令和2年2月13日

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会  
特別セッション1「再生医療のリスク評価」

ヒト iPS 細胞株の造腫瘍性に関する  
特性解析

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部  
安田 智

まとめ

- マウス皮下移植での腫瘍形成率や体積変化は、ヒトiPS細胞株間で大きく異なった。
- 移植に用いたiPS細胞株で、がん関連遺伝子の変異型及び核型異常が認められたが、形成腫瘍に悪性像は見られなかった。
- 造腫瘍性の程度と相関する遺伝子群のパスウェイ解析で、LIN28/let-7が上流制御因子として同定された。

悪性腫瘍化リスクにおいては、使用するiPS細胞株の段階で論ずるより、製品の段階で検討することに科学的合理性があると考えられる。

10株のヒトiPS細胞の  
造腫瘍性を評価  
↓  
細胞株ごとに大きく異なる

第36回毒性病理学会総会における、  
国衛研・安田智先生ご発表資料より抜粋  
(<https://www.nihs.go.jp/kanren/iyaku/20200213-cbtp.pdf>)

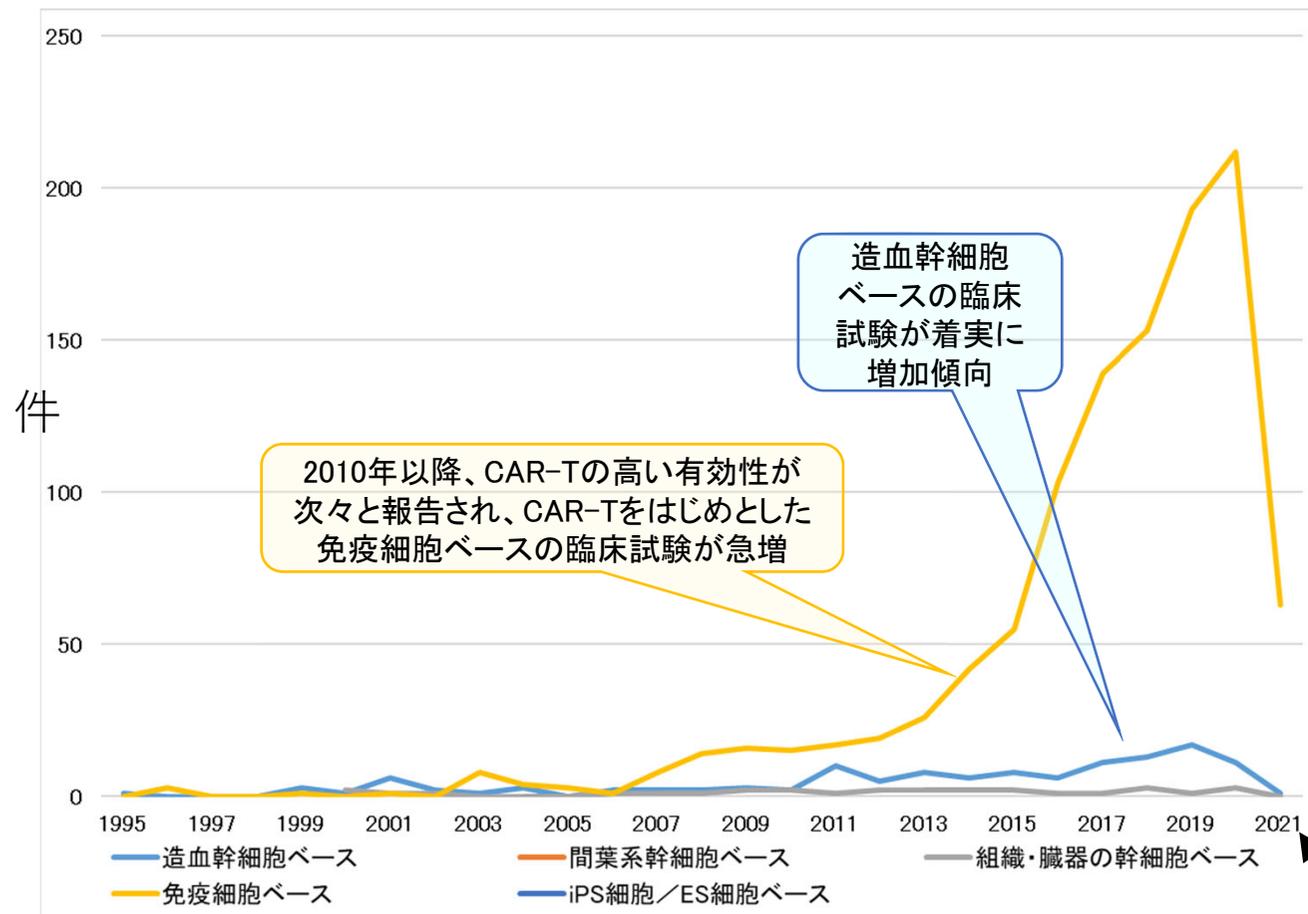
✓ これまでの臨床試験では、今のところ、有害事象として腫瘍化は見られない  
✓ 技術改良が進み長期生着が実現すると、腫瘍化リスクが問題となる可能性あり

臨床試験概要	実施者	人数	有害事象(腫瘍化)
加齢黄斑変性に対するヒトiPS由来網膜色素上皮細胞の移植	理化学研究所	2人	無し(25ヶ月間)
重症心不全に対するヒトES細胞由来心筋前駆細胞の移植 (NCT02057900)	Hôpital de Paris (仏国の公的病院)	10人	無し(18ヶ月間)
①加齢黄斑変性／②スターガルト病に対するヒトES細胞由来網膜色素上皮細胞の移植(NCT01345006／NCT01344993)	アステラス製薬	①13人 ②13人	無し(22カ月間)

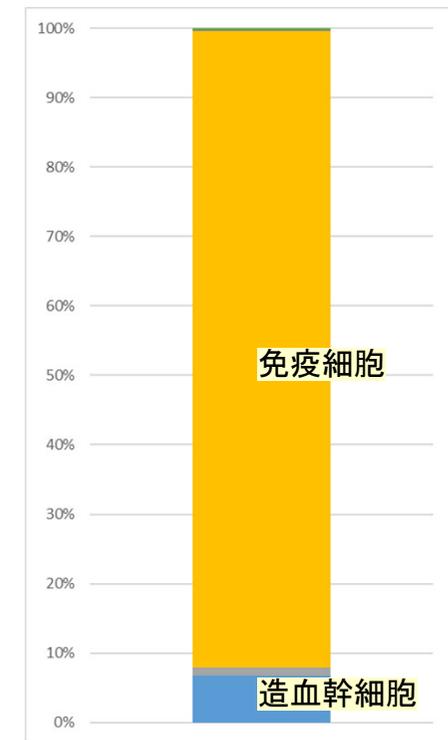
## 臨床試験の定量分析(細胞毎の推移)

- ✓ 2010年以降、免疫細胞をベースとしたex vivo遺伝子治療が急増
- ✓ 造血幹細胞をベースとしたex vivo遺伝子治療が徐々に増加傾向

遺伝子改変を実施する細胞毎の臨床試験数の推移[1995~2021]



直近5年間の合計 [2016~2021]



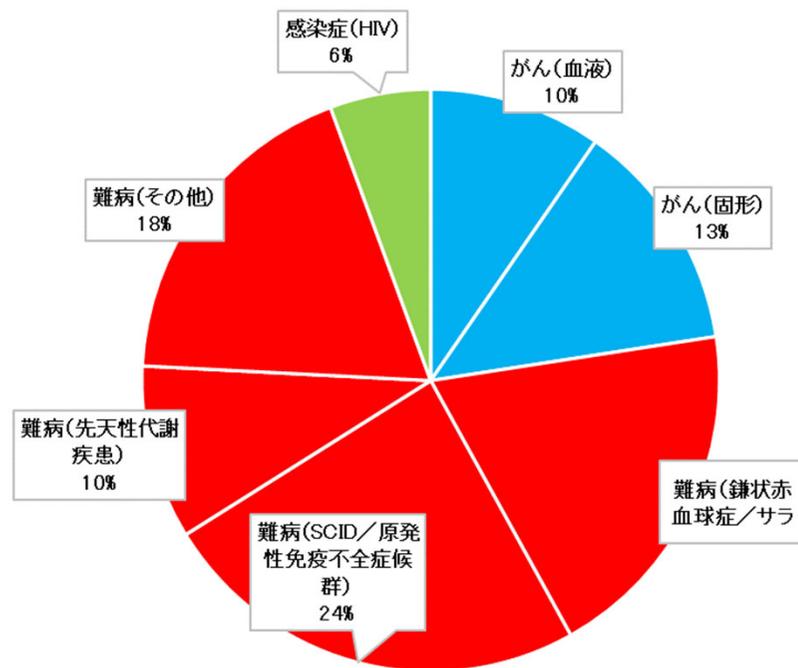
注)2021年3月14日時点のデータ

## 臨床試験の定量分析(細胞毎の対象疾患)

- ✓ 造血幹細胞をベースとしたex vivo遺伝子治療は、主に血液系の難病や、固形／血液がん
- ✓ 免疫細胞をベースとしたex vivo遺伝子治療は、血液がんが約64%、固形がんが約33%

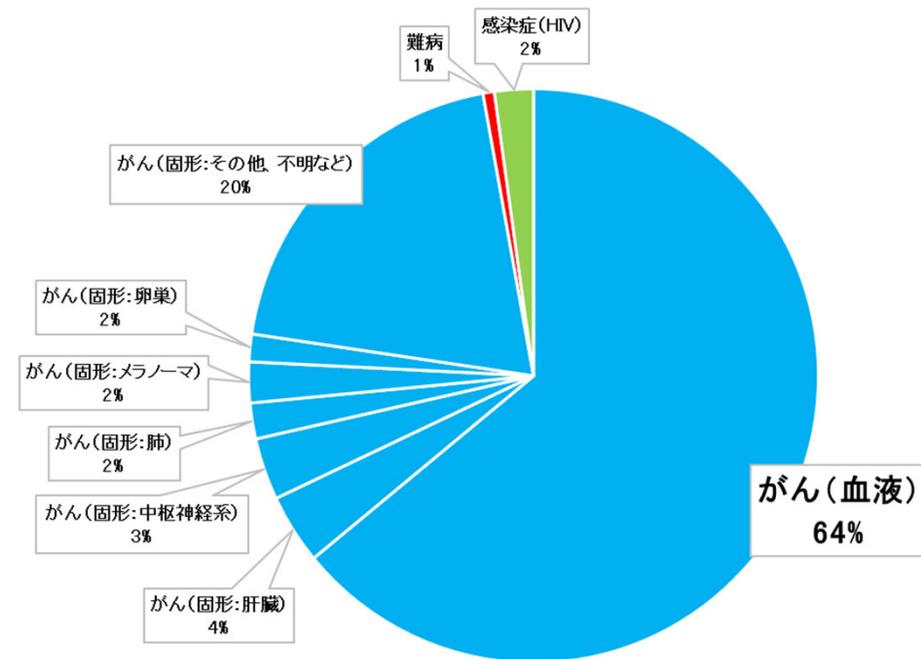
### 「造血幹細胞」をベースとする遺伝子治療の臨床試験の疾患別割合[1995-2021累計]

※遺伝子改変を伴わないものは「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」参照



### 「免疫細胞」をベースとする遺伝子治療の臨床試験の疾患別割合[1995-2021累計]

※遺伝子改変を伴わないものは「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」参照



凡例:

1. がん

2. 生活習慣病

3. 精神・神経疾患

4. 老年医学・認知症

5. 難病

6. 成育

7. 感染症

8. その他

## 製品一覧

## 1) 造血幹細胞ベース

黄色セル:一定の市場を形成している製品(or過去に市場形成した製品)

水色セル:上市して間もないため、現時点では市場無し

具体的な細胞種	製品名	対象疾患	開発企業	上市時期
遺伝子改変 造血幹細胞 (自家)	Strimvelis®	アデノシン・デアミナーゼ欠損症	Orchard Therapeutics社/GSK社	2016年(米国)
	Zynteglo®	βサラセミア	bluebird bio社	2019年(米国)
	Libmeldy®	異染色性白質ジストロフィー	Orchard Therapeutics社/GSK社	2020年(EU)

## 2) 免疫細胞ベース

黄色セル:一定の市場を形成している製品(or過去に市場形成した製品)

水色セル:上市して間もないため、現時点では市場無し

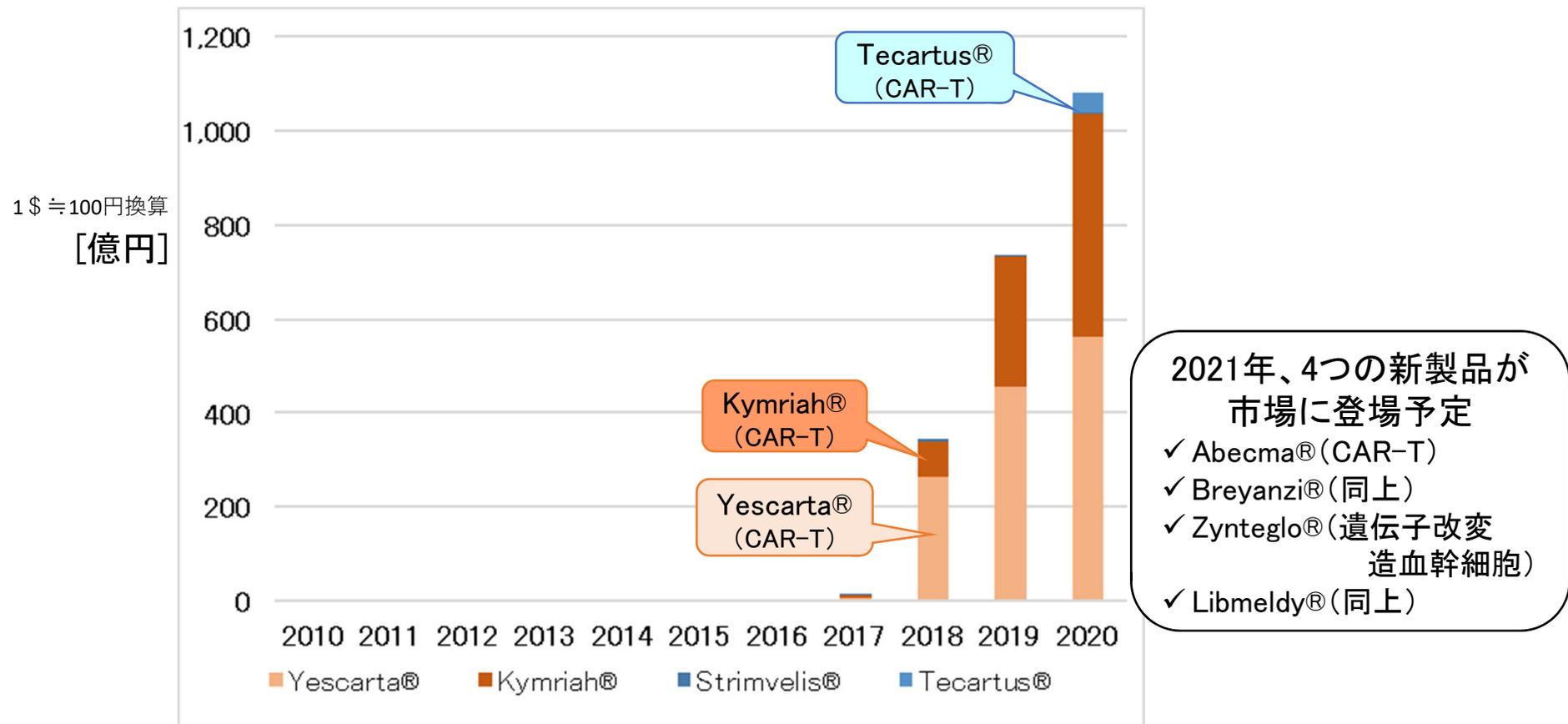
灰色セル:市場形成を確認できず

具体的な細胞種	製品名	対象疾患	開発企業	上市時期
CAR-T (自家)	Kymriah®	【血液がん】 B-ALL/DLBCL	Novartis社	2017年(米国) 2018年(EU) 2019年(日本)
	YESCARTA®	【血液がん】 DLBCL/PMBCL/FL	Kite Pharma社/Gilead Sciences社	2017年(米国) 2018年(EU) 2021年(日本)
	TECARTUS®	【血液がん】 マントル細胞リンパ腫	Kite Pharma社/Gilead Sciences社	2020年(米国、EU)
	Breyanzi®	【血液がん】 DLBCL/PMBCL/FL	Juno therapeutics社/Cellgene社 /BMS社	2021年(米国、日本)
	Abecma®	【血液がん】 多発性骨髄腫	Juno therapeutics社/Cellgene社 /BMS社	2021年(米国)
遺伝子改変 T細胞(自家)	Zalmoxis	GVHD(血液がんにおけるドナーリンパ球移植)	MolMed社	2016年(EU) ↑販売終了

## 製品の市場規模 [2010～2020]

- ✓ 2017年に登場した2つのCAR-T製品の市場規模が急拡大中で、2020年にはそれぞれ500億円程度の市場を形成、ブロックバスター化(年間1,000億円以上の売上げ)が見込まれている
- ✓ 続々と製品が登場し、2021年以降も新たな市場形成が見込まれている

### 上市製品の国内外の売上げ推移[2010～2020]

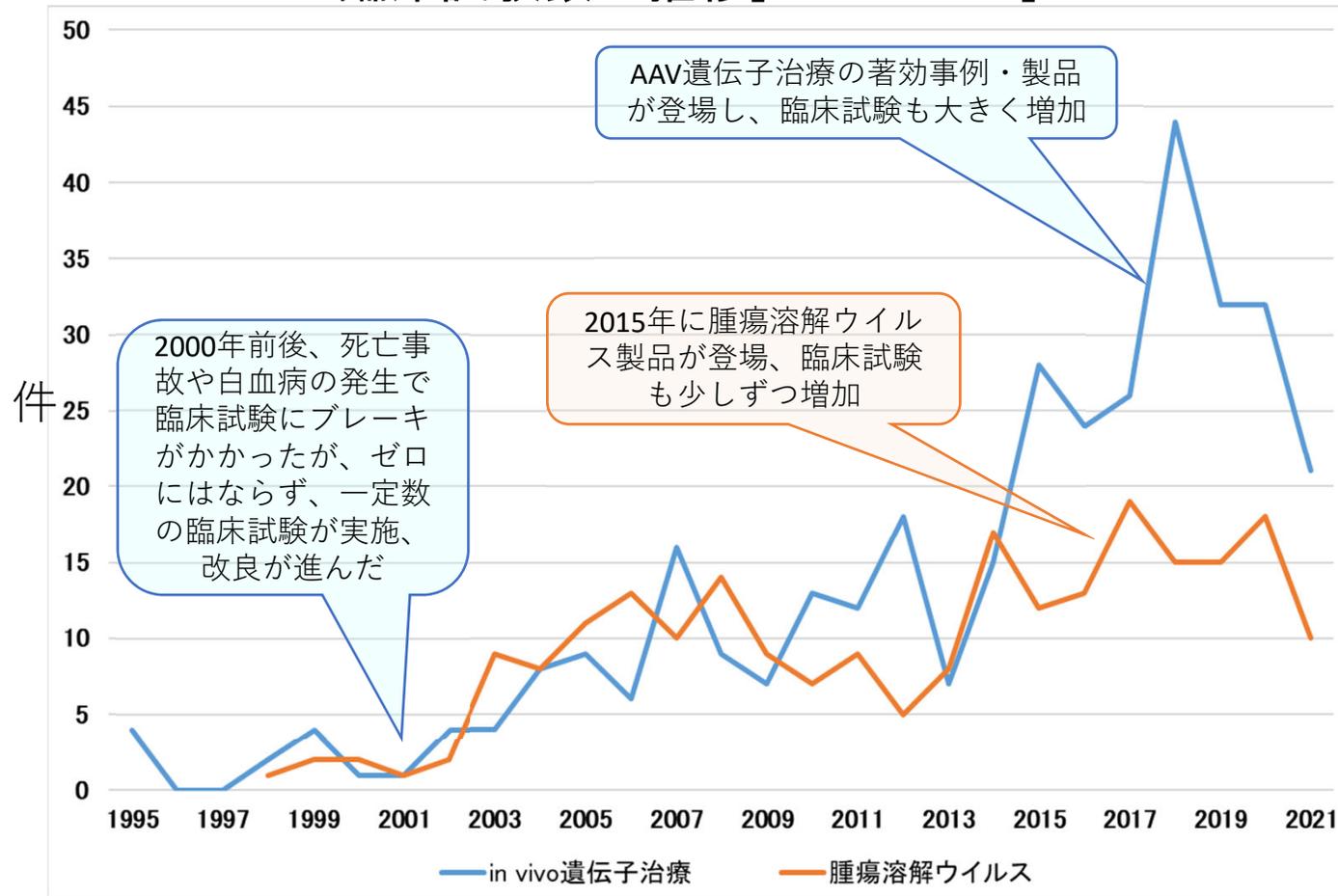


## 5. in vivo遺伝子治療 (腫瘍溶解ウイルス含む)

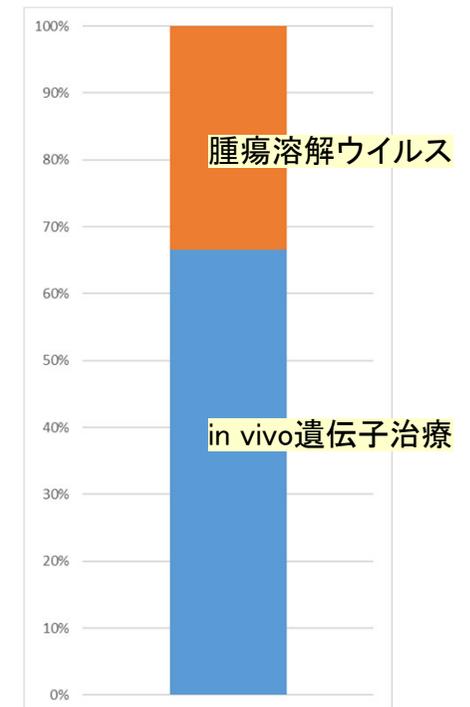
### 臨床試験の定量分析(細胞毎の推移)

- ✓ in vivo遺伝子治療は、2000年前後に死亡事故や白血病などの発生で一時的に停滞したが、安全性等の改良が進み、2010年代には著効事例や製品が次々と登場し臨床試験が活性化
- ✓ 腫瘍溶解ウイルスの臨床試験は徐々に増加傾向

臨床試験数の推移[1995～2021]



直近5年間の合計  
[2016～2021]



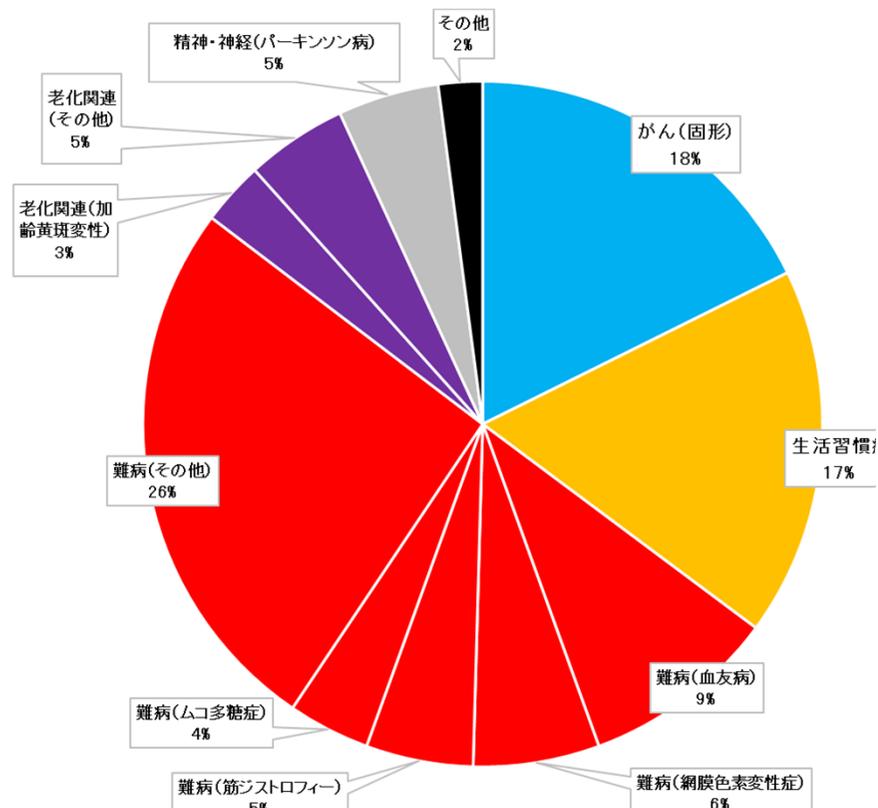
注)2021年3月14日時点のデータ

## 5. in vivo遺伝子治療 (腫瘍溶解ウイルス含む)

### 臨床試験の定量分析(細胞毎の対象疾患)

- ✓ in vivo遺伝子治療は、主に難病を対象とする
- ✓ 腫瘍溶解ウイルス治療は、ほぼ全て固形がんを対象とする

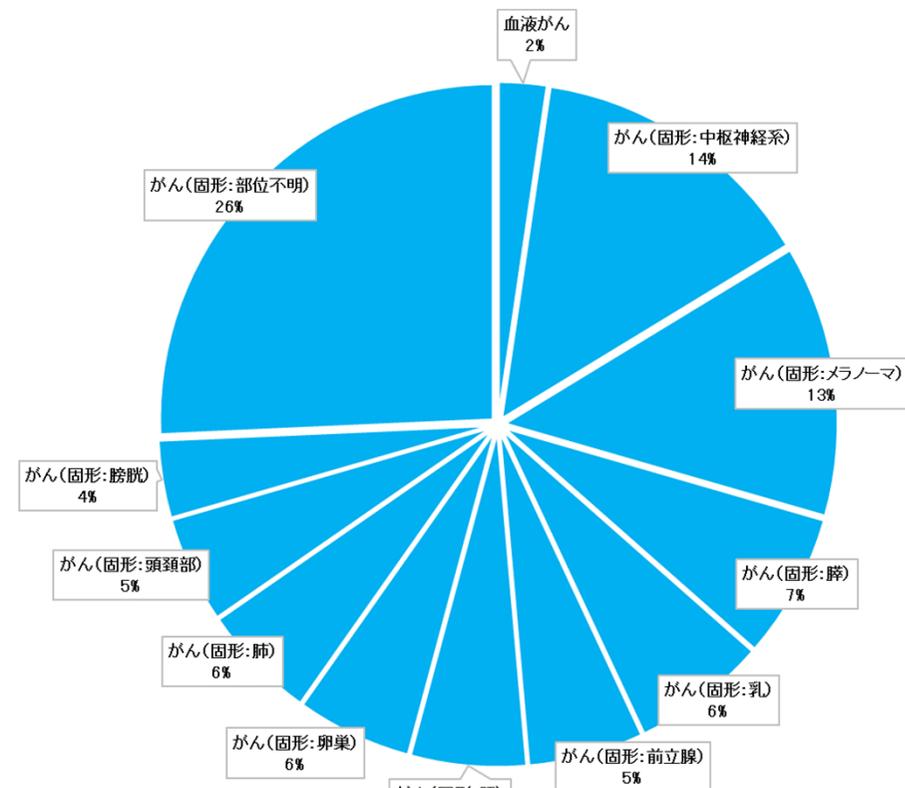
「in vivo遺伝子治療」の臨床試験の  
疾患別割合[1995-2021累計]



凡例:

1. がん
2. 生活習慣病
3. 精神・神経疾患
4. 老年医学・認知症
5. 難病
6. 成育
7. 感染症
8. その他

「腫瘍溶解ウイルス」の臨床試験の  
疾患別割合[1995-2021累計]



1) in vivo遺伝子治療

黄色セル: 一定の市場を形成している製品 (or過去に市場形成した製品)

具体的な細胞種	製品名	対象疾患	開発企業	上市時期
AAV1	Glybera®	リポ蛋白質リパーゼ欠損症	uniQure社	2013年 (EU) ↑販売終了
AAV2	LUXTURNA®	レーバー先天性黒内障	Spark Therapeutics社	2017年 (米国) 2018年 (EU)
AAV9	Zolgensma®	脊髄性筋萎縮症[SMA]	Novartis社	2019年 (米国) 2020年 (日本)
プラスミド	Collategene®	重症下肢血 (慢性動脈閉塞症)	アンジェス社	条件付き承認 2019年: 日本

2) 腫瘍溶解ウイルス

黄色セル: 一定の市場を形成している製品 (or過去に市場形成した製品)

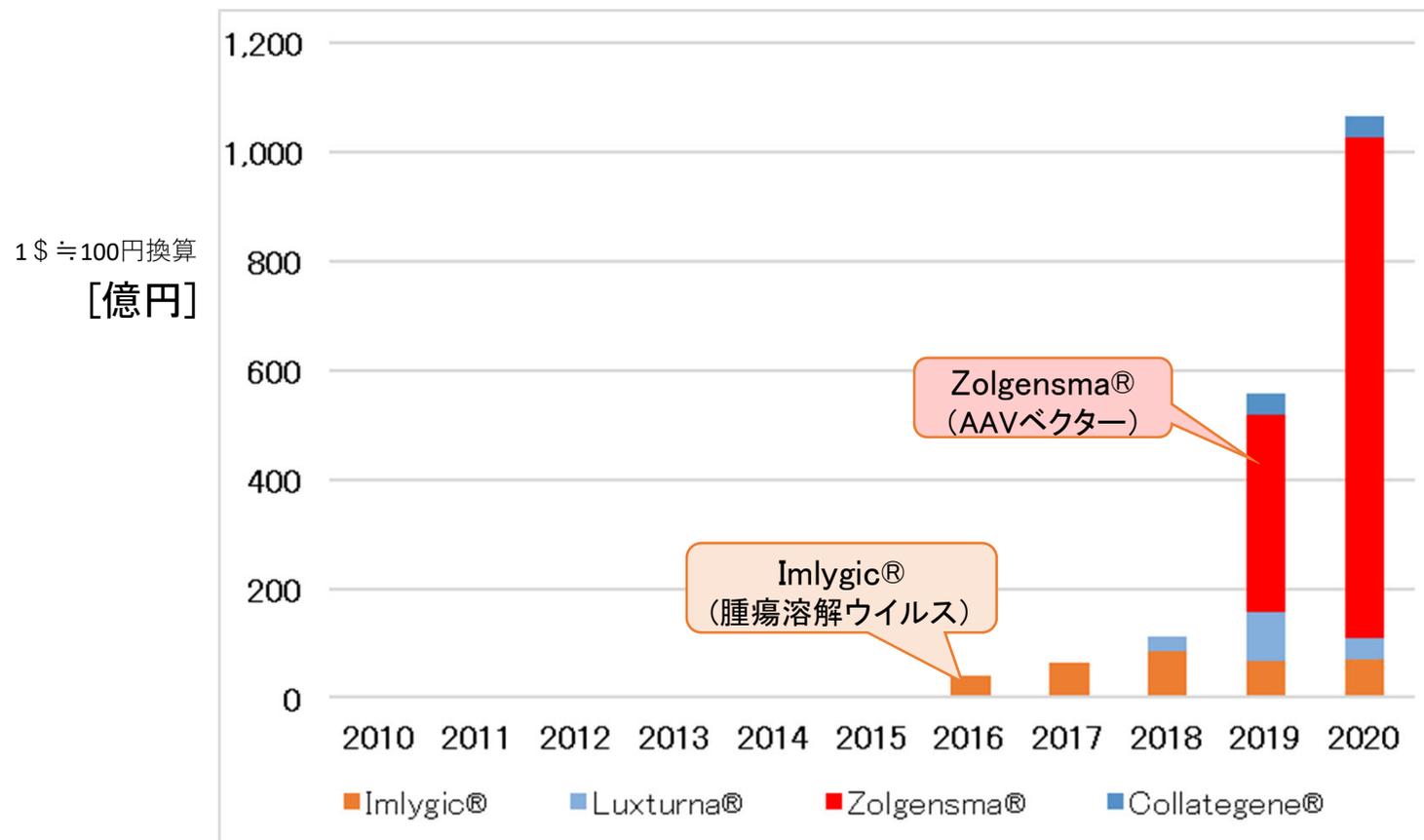
水色セル: 承認申請中で、現時点では市場無し

具体的な細胞種	製品名	対象疾患	開発企業	上市時期
HSV-1 (遺伝子改変)	Imlygic®	【固形がん】メラノーマ	Amgen	2015年 (EU, 米国)
HSV-1 (非改変)	TBI-1401 [C-REV]	【固形がん】メラノーマ	タカラバイオ社	承認申請 2019年 (日本)
HSV-1 (遺伝子改変)	Teserpaturev® (G47Δ)	【固形がん】膠芽腫	第一三共 / 東京大学	承認申請 2021年 (日本)

製品の市場規模 [2010~2020]

✓ Zolgensma®の市場規模が急拡大し、2021年にはブロックバスター化の見込み

上市製品(条件付き承認含む)の国内外の売上げ推移[2010~2020]





## 2) 疾患別の研究開発の現状の整理 (概要／臨床試験分析／その他)

## 既存モダリティの問題点、再生・細胞医療・遺伝子治療の優位性

- ✓ 既存モダリティは最適化が進み高いレベルで確立しているが、**問題点も多い**
- ✓ 再生・細胞医療・遺伝子治療で問題点を克服できれば、**優位性を示すことが可能**

既存モダリティ		再生・細胞医療・遺伝子治療	
治療形態	問題点	優位性を示すための条件	事例(疾患 & 製品)
<b>医薬品</b> ➢ 低分子医薬 ➢ タンパク医薬 ➢ ペプチド医薬 ➢ 核酸医薬 ➢ 抗体医薬	<b>★長期的な投薬コストの高騰</b> ✓ 単価は安くとも、長期的にはかなりのコストに <b>★長期的な服薬継続の困難さ</b> ✓ 患者の服薬忘れによる発症・再発・発作リスク	<b>&lt;遺伝子治療&gt;※1</b> <b>遺伝的欠損分子を、遺伝子導入により患者体内で長期的に現地生産・補充し続ける</b>	[脊髄性筋萎縮症:SMA] ● in vivo遺伝子治療(Zolgensma®) [血友病] ● in vivo遺伝子治療(Pfizer社:P3試験中)
		<b>&lt;遺伝子治療(ゲノム編集等)&gt;</b> <b>疾患の原因となる遺伝子配列を操作し、疾患の原因を根本的に修正</b>	[HIV/エイズ] ● ex vivo遺伝子治療(臨床開発複数) [レーバー先天性黒内障] ● CRISPR導入in vivo遺伝子治療(臨床段階)
	<b>★有効性向上の手詰まり感</b> ✓ 既存モダリティで、ほぼ全ての疾患はチャレンジ済み ✓ 既存モダリティで根治治療は不可能(感染症除く)	<b>&lt;再生・細胞医療・遺伝子治療&gt;</b> <b>既存モダリティとは根本的に異なる作用機序による、高い有効性の達成</b>	[血液がん] ● CAR-T(Kymriah®ほか) ● CAR-T+オプジーボ®(臨床開発複数) [GVHD] ● 間葉系幹細胞(テムセル®)+免疫抑制剤 [パーキンソン病] ● in vivo遺伝子治療(P3複数) ● 神経幹細胞/iPS由来(臨床段階)
<b>移植医療</b> ➢ 臓器移植 ➢ 皮膚移植 ➢ 骨髄移植	<b>★慢性的ドナー不足</b> <b>★他家移植の免疫拒絶</b>	<b>&lt;再生・細胞医療&gt;</b> <b>移植組織・臓器を代替する、幹細胞由来の人工組織/臓器の構築</b>	[皮膚の損傷・疾患] ● 培養皮膚(ジェイス®) [重篤な臓器不全] ● iPS由来3D臓器(基礎研究)

# 各疾患における再生・細胞医療・遺伝子治療の位置づけ

✓ 再生・細胞医療・遺伝子治療は、いわゆる難病・希少疾患や、既存モダリティでは治療困難な段階にまで進行・重症化した疾患に対し、研究開発が活発に進められている

疾患		疾患の進行度	
大分類	主な疾患	軽症	重症～発作、難治・再発
【1】がん	血液がん／固形がん	(※1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● [CAR-T製品群]</li> <li>● [腫瘍溶解ウイルス製品]など</li> </ul>
【2】生活習慣病	循環器疾患／代謝疾患／消化器疾患／泌尿器疾患など		<ul style="list-style-type: none"> <li>● [プラスミドDNA製品:条件付承認]</li> <li>● [心筋シート製品:条件付承認]</li> </ul>
【3】精神・神経疾患	精神疾患／神経疾患		
【4】老年医学／認知症	認知症／筋骨格疾患／感覚器疾患(眼)など		<ul style="list-style-type: none"> <li>● [軟骨細胞製品]</li> </ul>
【5】難病	遺伝性難病／その他の難病・希少疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>● [AAV遺伝子治療製品]</li> </ul>	
【6】成育	発達障害／その他(※2)	(※1)	
【7】感染症	ウイルス・細菌感染症		
【8】その他	損傷／免疫拒絶など		<ul style="list-style-type: none"> <li>● [培養表皮細胞シート製品]</li> <li>● [間葉系幹細胞製品:条件付承認]</li> <li>● [間葉系幹細胞製品]</li> </ul>

【凡例】

黄色マーカー:

再生・細胞医療・遺伝子治療が治療選択肢として確立した疾患

赤枠:  
再生・細胞医療・  
遺伝子治療への  
期待が大きな領域

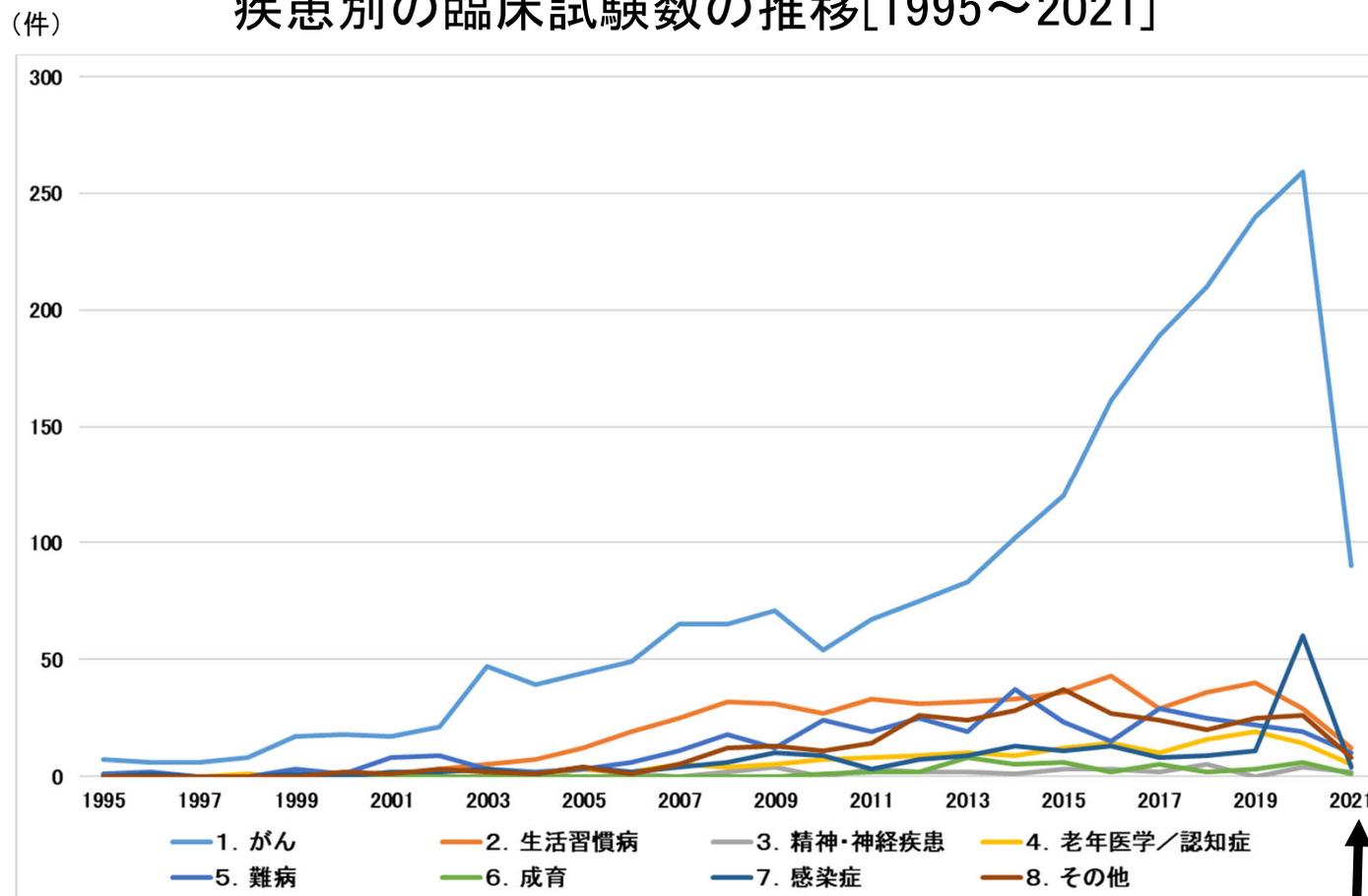
(※1) 疾患の早期段階では多くの疾患で既存モダリティが確立、新規参入余地は小さい

(※2) 【1】【2】【3】【5】【7】【8】のうち、小児においても見られる疾患は多く存在、特に【5】は小児に多く見られる

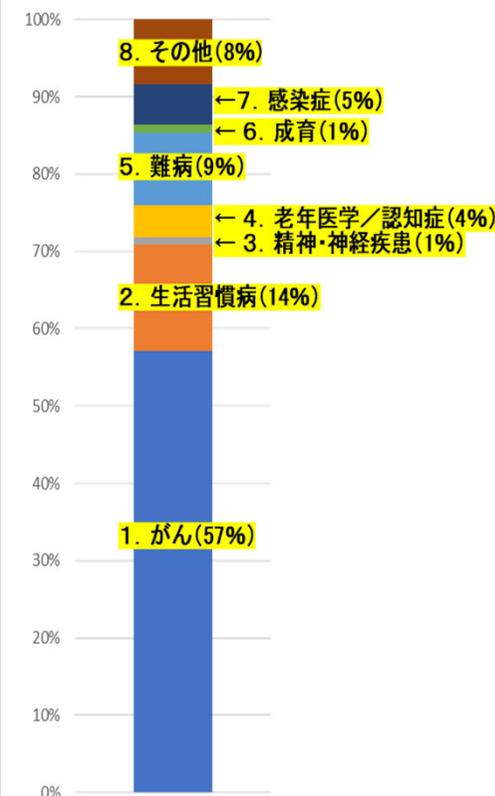
## 疾患別の臨床試験の定量分析[1995～2021]

- ✓ 再生・細胞医療・遺伝子治療は、がんの臨床試験が最も多く、次いで生活習慣病、難病、その他(損傷・GVHD等)

### 疾患別の臨床試験数の推移[1995～2021]



### 疾患分類の内訳 [1995～2021]



注) 2021年3月14日時点のデータ

再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

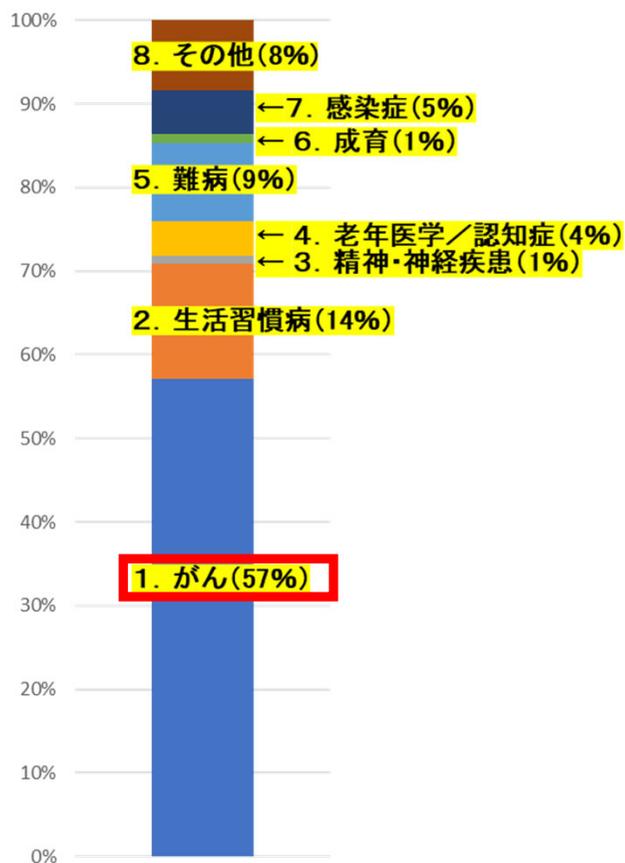
- ✓ 血液がんにてex vivo遺伝子治療(CAR-T)が著効し続々と上市、臨床開発も活発
- ✓ 固形がんにてex vivo遺伝子治療(免疫細胞ベース)の臨床開発が活発

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存モダリティと比較した再生・細胞医療・遺伝子治療の優位性
	再生・細胞医療・遺伝子治療	(参考)既存モダリティ	
血液がん	<p>(A)上市製品(13頁、20頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(CAR-T等)が製品化</li> <li>● 製品ではないが、進行がんに対する組織幹細胞医療(骨髄等移植医療)が確立、移植実績も豊富</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(19頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(改良型CAR-T等)の開発が非常に活発</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 早期診断できれば治療選択肢は多い(医薬品/放射線等)</li> <li>● 抗体医薬や低分子医薬が多数存在</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗体医薬・低分子医薬の開発が活発</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性(20頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(CAR-T)が、既存モダリティでは治療不可能な難治・再発血液がんに対する新たな治療選択肢として確立</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療[CAR-T]が、より幅広い血液がんの新規治療選択肢となる可能性あり(細胞リソースとしてES/iPS活用の可能性も)</li> </ul>
固形がん	<p>(A)上市製品(11頁、24頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 組織幹細胞(免疫細胞)が製品化</li> <li>● in vivo遺伝子治療(腫瘍溶解ウイルス)が製品化</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(8頁、14頁、19頁、23頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(改良型CAR-T、CAR-NK、TCR-Tほか)の開発が非常に活発</li> <li>● in vivo遺伝子治療(腫瘍溶解ウイルス)、組織幹細胞(免疫細胞)、iPS細胞(免疫細胞、ex vivo遺伝子治療)の開発が一定数見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 早期診断できれば治療選択肢は多い(外科手術/医薬品/放射線等)</li> <li>● 抗体医薬や低分子医薬が多数存在</li> <li>● 近年、免疫チェックポイント阻害薬(抗体医薬:オプジーボ等)が高い有効性を示し上市</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗体医薬・低分子医薬の開発が活発</li> <li>● 高度な抗体工学等を駆使した改良型抗体医薬の開発が目立つ</li> <li>● protein knockdown等、新規コンセプトの低・中分子医薬の開発が活発</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性(11頁、24頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 上市済みの2製品は、既存モダリティと比較し有効性が限定的で、新たな治療選択肢になったとは言い難い</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(CAR-T等)が、難治・再発固形がんの新規治療選択肢となる可能性あり(細胞リソースとしてES/iPS活用の可能性も)</li> </ul> <p>※免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療(CAR-T等)の単独治療だけでなく、相補的な作用機序を示す既存モダリティ(オプジーボ等)との併用療法の開発も活発</p>

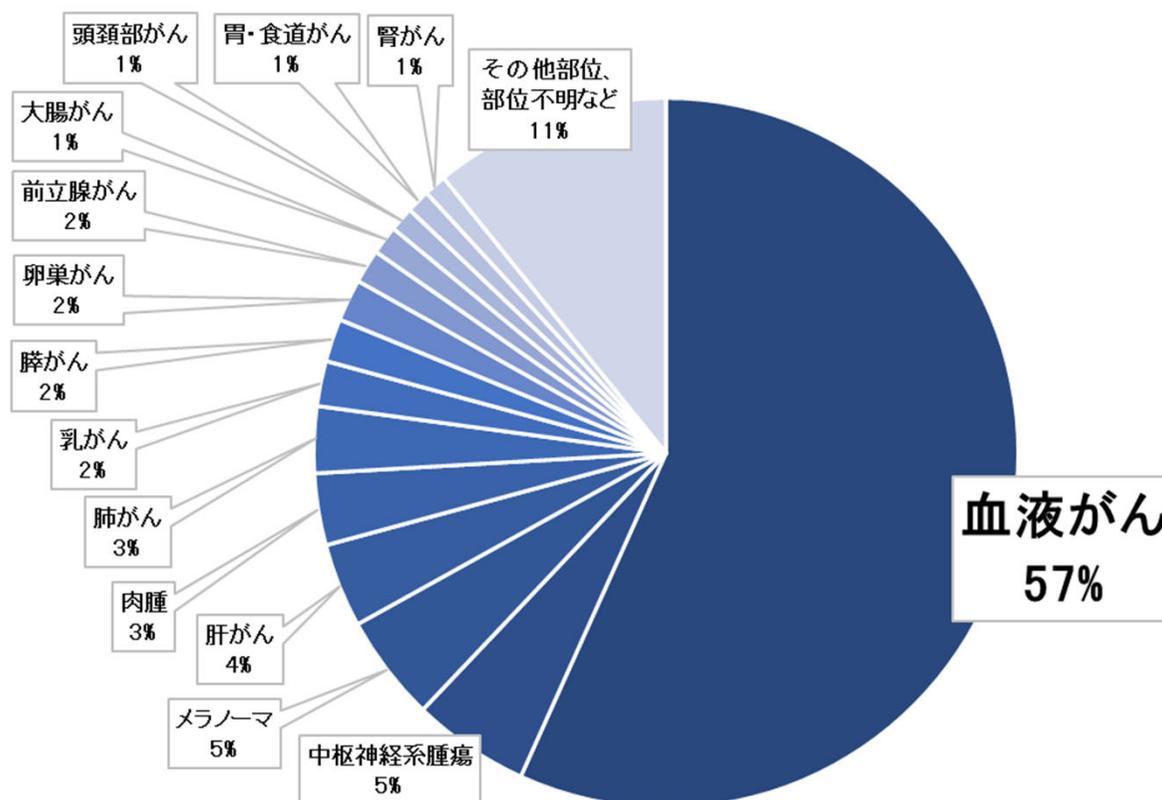
## 再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析

- ✓ 臨床試験の約60%が血液がんを対象とし、残りが固形がん
- ✓ 固形がんは、中枢神経系腫瘍、メラノーマ、肝がん、肉腫、肺がんなどが多い

疾患分類の内訳  
[1995～2021]



「1. がん」の内訳  
[1995～2021]



### 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

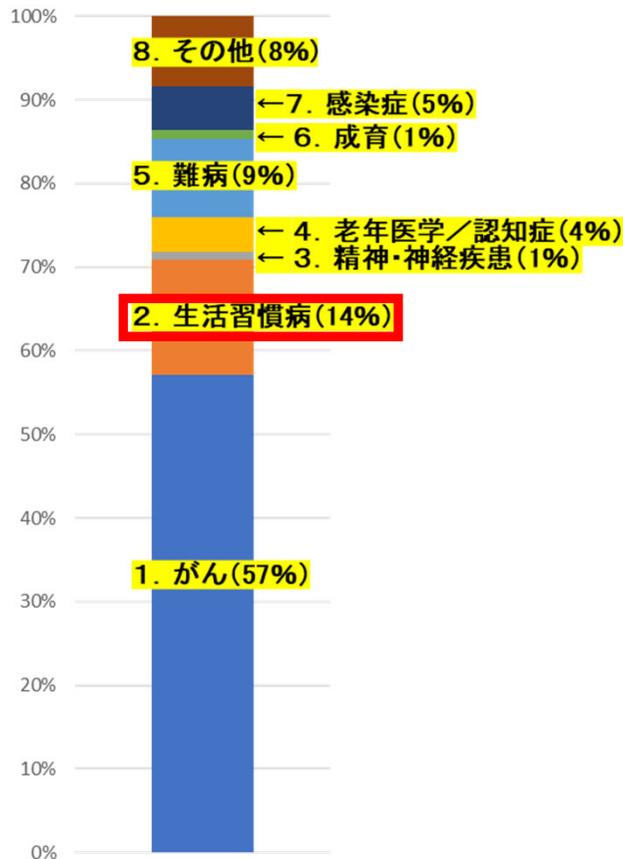
- ✓ 重症化した心不全や糖尿病などは既存モダリティでは制御困難で、再生・細胞医療・遺伝子治療への期待は大きい
- ✓ 現時点で、治療選択肢として確立した再生・細胞医療・遺伝子治療製品は見られない

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存モダリティと比較した再生・細胞医療・遺伝子治療の優位性
	再生・細胞医療・遺伝子治療	(参考)既存モダリティ	
重症心不全	<p>(A)上市製品 (10頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(心筋細胞)が国内で条件付き承認、<b>有効性を評価中</b></li> <li>● 製品ではないが<b>心臓移植</b>が確立、しかし、ドナー不足がきわめて深刻</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階 (7-8頁、14頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞、心筋細胞)の開発が活発</li> <li>● <b>iPS細胞</b>(心筋細胞)の開発が見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 早期段階であれば治療選択肢(<b>低分子医薬</b>)は豊富だが、重症化が進行すると治療困難</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 死に至ることもある重篤な発作を精確に予測・予見し、既存モダリティなどで制御しようとする開発が見られる</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性 (10頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現時点では優位性を判断できない(条件付き承認段階)</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 既存モダリティでは治療困難な患者で、<b>組織幹細胞</b>(心筋細胞、間葉系幹細胞など)が<b>治療選択肢となる可能性あり</b>(細胞リソースとしてES/iPS活用の可能性も)</li> </ul>
糖尿病(合併症含む)	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品ではないが1型糖尿病で<b>膵島移植</b>が確立(2020年国内承認)</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階 (7-8頁、14頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞、膵島細胞等)の開発が活発</li> <li>● <b>ES細胞</b>(膵島細胞)の開発が見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 早期診断が可能で、治療選択肢(<b>低分子医薬</b>、<b>タンパク医薬</b>)も豊富</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 新薬開発は停滞気味</li> <li>● 既存モダリティの患者提供の最適化に向けた開発などが活発 例)スマホアプリによる患者行動の改善</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無い場合、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 人工透析を必要とする患者に<b>組織幹細胞</b>(膵島細胞)が<b>治療選択肢となる可能性あり</b>(細胞リソースとしてES/iPS活用の可能性も)</li> </ul>

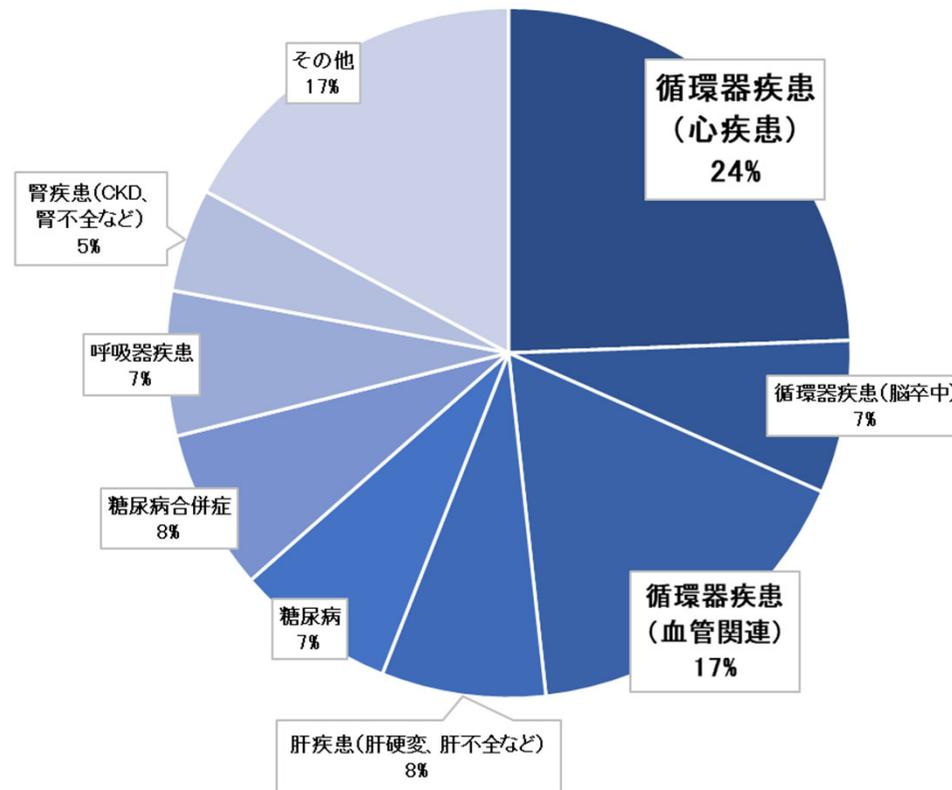
## 再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析

✓ 循環器疾患の臨床試験が疾患が最も多く、次いで糖尿病関連、肝疾患と続く  
(いずれも重症化した段階が治療対象)

疾患分類の内訳  
[1995～2021]



「2. 生活習慣病」の内訳  
[1995～2021]



## 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

- ✓ パーキンソン病に対し、再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験が活発に進行中
- ✓ 現時点で、治療選択肢として確立した再生・細胞医療・遺伝子治療製品は見られない

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存モダリティと比較した再生・細胞医療・遺伝子治療の優位性
	再生・細胞医療・遺伝子治療	(参考)既存モダリティ	
パーキンソン病	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(14頁、23頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(神経細胞)、<b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)の開発が一定数見られる</li> <li>● <b>iPS細胞</b>(神経細胞)の開発が見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現行の治療法(<b>低分子医薬</b>、<b>脳深部刺激デバイス</b>)は全て対症療法</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>低分子医薬</b>、<b>抗体医薬</b>に加えて、新たなアプローチとして<b>核酸医薬</b>の開発も活発</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現時点では治療法が存在せず、多様な治療モダリティの開発が並行して進行中※、それらの中で高い有効性を示したものが治療法として確立</li> <li>※ <b>組織幹細胞</b>(神経細胞)、<b>iPS細胞</b>(神経細胞)、<b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)、<b>低分子医薬</b>、<b>抗体医薬</b>、<b>核酸医薬</b></li> </ul>

(参考)以下、他項と重複するため本項では記載省略

- ✓ 認知症については、【4】老年医学／認知症の項を参照
- ✓ 神経系の難病・希少疾患群の臨床開発が多数進行中(【5】の項を参照)

★【3】精神・神経疾患について、臨床試験数の定量分析のグラフは省略  
(臨床試験数が他の疾患分類と比較すると非常に少なく、その大半がパーキンソン病)

## 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

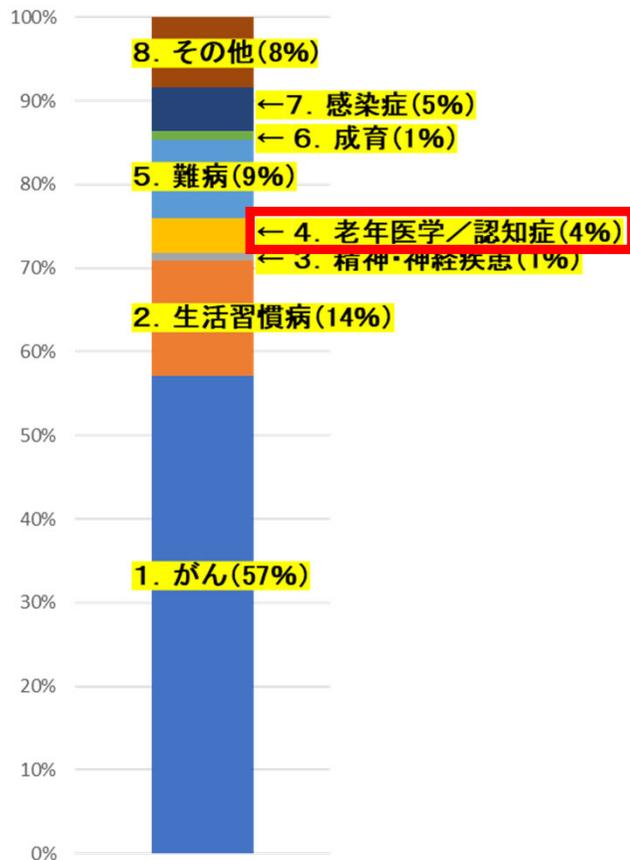
- ✓ 変形関節症などの関節症に対し、軟骨細胞移植治療の臨床試験が活発
- ✓ 加齢黄斑変性に対し、再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験が活発
- ✓ ニーズが非常に大きい認知症(アルツハイマー病)の臨床試験も少数ながら見られる

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存モダリティと比較した 再生・細胞医療・遺伝子治療の 優位性
	再生・細胞医療 ・遺伝子治療	(参考)既存モダリティ	
関節症 (変形関節症など)	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(7-8頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 変形関節症や半月板損傷などに対し、に対し、<b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞、軟骨細胞)の開発が活発</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ヒアルロン酸治療が幅広く実施され、重症化した場合は人工関節置換が実施</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>低分子医薬、抗体医薬</b>の開発が活発</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(軟骨細胞)医療が、<b>より幅広い関節症の新規治療選択肢となる可能性あり</b>(細胞リソースとしてES/iPS活用の可能性も)</li> </ul>
加齢黄斑変性	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(14頁、23頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)、<b>ES細胞</b>(網膜細胞)の開発が一定数見られる</li> <li>● <b>iPS細胞</b>(網膜細胞)の開発が見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現行の治療法(<b>タンパク医薬、抗体医薬、核酸医薬、レーザー治療</b>)は全て進行遅延に留まる</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>抗体医薬、核酸医薬</b>の開発が活発</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現時点では有効な治療法が存在せず、多様な治療モダリティの開発が並行して進行中※、それらの中で高い有効性を示したものが治療法として確立</li> <li>● ※<b>組織幹細胞</b>(網膜細胞)、<b>iPS細胞</b>(網膜細胞)、<b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)、<b>低分子医薬、抗体医薬、核酸医薬</b></li> </ul>
認知症 (アルツハイマー病)	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞)や<b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)の開発が見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現行の治療法(低分子医薬)は進行遅延のみ</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>低分子医薬、抗体医薬</b>の開発が見られる</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床後期フェーズの有望シーズが無い場合、存在感を示せるかどうかは今後の開発次第</li> </ul>

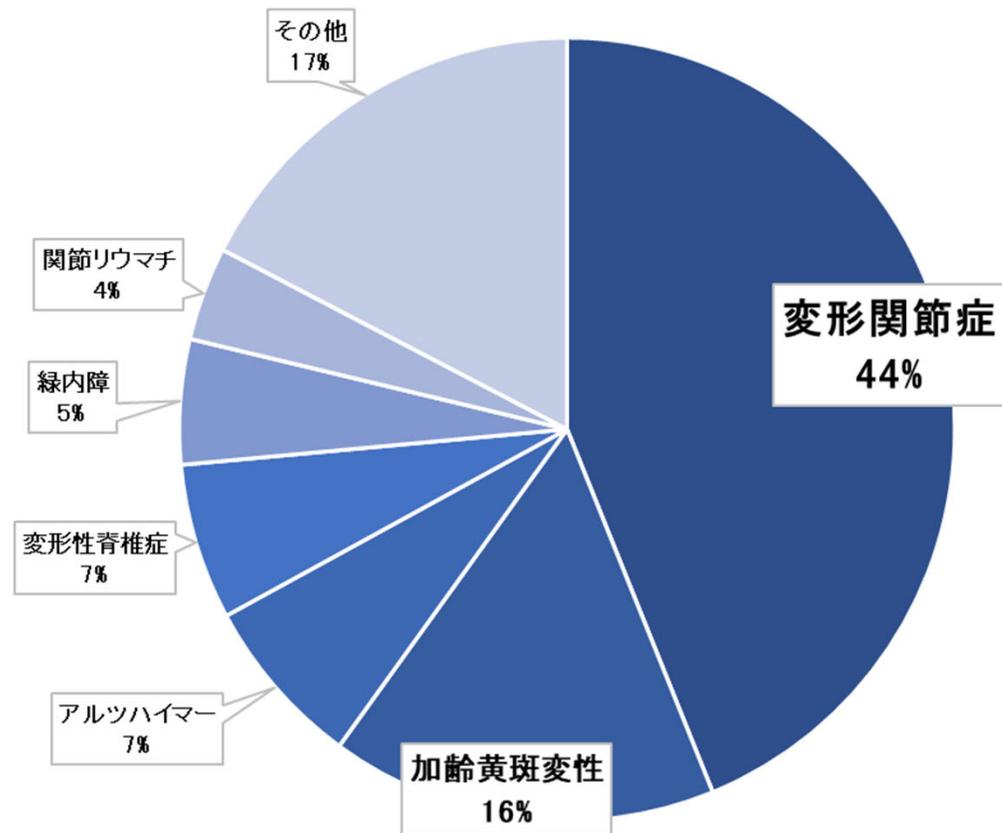
再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析

✓ 関節・骨軟骨関連の疾患や、眼疾患などにおける臨床試験が多い

疾患分類の内訳  
[1995～2021]



「【4】老年医学／認知症」の内訳  
[1995～2021]



再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

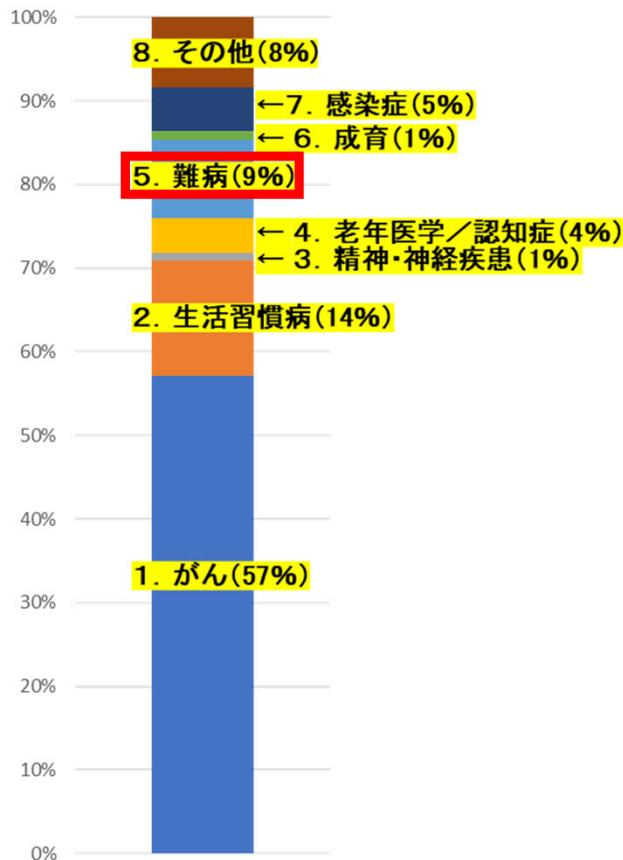
- ✓ 難病全般において、既存モダリティの開発が苦戦しており、再生・細胞医療・遺伝子治療という新たなアプローチへの期待が非常に大きい
- ✓ 根治ともいえる画期的な治療効果を示す遺伝子治療製品が続々と登場

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存モダリティと比較した再生・細胞医療・遺伝子治療の優位性
	再生・細胞医療・遺伝子治療	(参考)既存モダリティ	
レーバー先天性黒内障(2型)	<p>(A)上市製品<sup>(24頁)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)が製品化[生活視力の回復]</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 10型に対し、<b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV×CRISPR)の開発が見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現行の治療法(低分子医薬など)は全て対症療法</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特に見当たらない</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性<sup>(24頁)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)が<b>治療法として確立</b></li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 2型以外(10型など)の同疾患においても、<b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)が治療法として確立することが期待</li> </ul>
脊髄性筋萎縮症[SMA](1型)	<p>(A)上市製品<sup>(24頁)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)が製品化</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特に見当たらない</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 核酸医薬が高い有効性を示し近年登場</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 低分子医薬の開発が見られる</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性<sup>(24頁)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)が<b>治療法として確立</b></li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● -</li> </ul>
血友病	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階<sup>(23頁)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)の開発が活発</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク医薬、抗体医薬などが確立(一生涯投与する必要)</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 核酸医薬、抗体医薬の開発が見られる</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現行の治療製品は一生涯投与し続ける必要があり治療コストは莫大</li> <li>● <b>in vivo</b>遺伝子治療(AAV)が、臨床試験後期フェーズで複数見られ、それらが成功した場合、原理的には根治も可能と考えられるため経済的な優位性が高いと思われる</li> </ul>

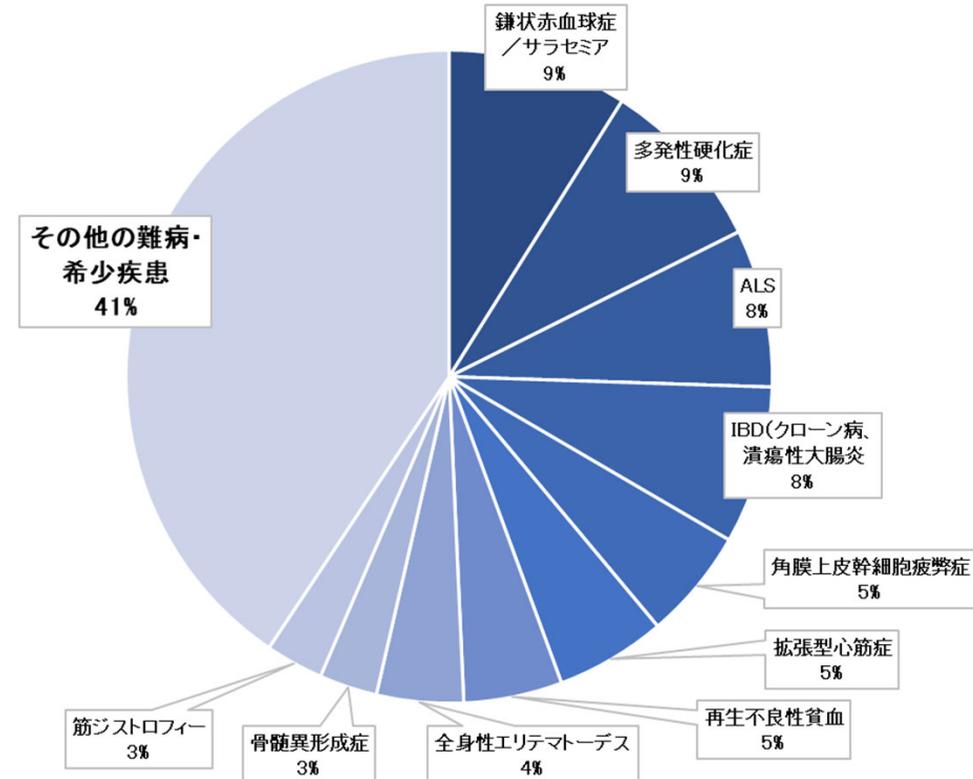
再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析

✓ ヘモグロビン異常症、多発性硬化症、ALS、炎症性腸疾患をはじめとして、多種多様な難病・希少疾患に対する臨床試験が見られる (全疾患名リストを次頁に掲載)

疾患分類の内訳  
[1995～2021]



「5. 難病」の内訳  
[1995～2021]



## 【前頁補足】

✓ 60種類を越える難病・希少疾患において、再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験が確認できた

鎌状赤血球症／サラセミア
多発性硬化症
ALS
IBD(クローン病、潰瘍性大腸炎)
角膜上皮幹細胞疲弊症
拡張型心筋症
再生不良性貧血
全身性エリテマトーデス
骨髄異形成症
筋ジストロフィー
重症複合免疫不全症(SCID)
網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障
表皮水疱症
強皮症
骨髄線維症
左心低形成症候群
原発性免疫不全症候群
視神経脊髄炎スペクトラム障害
ファンコニ貧血
閉塞性細気管支炎

骨形成不全症
脊髄小脳変性症
黄斑ジストロフィー
多系統萎縮症
尿素サイクル異常症
免疫性血小板減少症
全身性重症筋無力症
ダイヤモンド・ブラックファン貧血
円錐角膜
自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
嚢胞性線維症
DiGeorge症候群(胸腺低形成症候群)
ベーチェット病
黄斑ジストロフィ
ミトコンドリア神経胃腸性脳筋症
先天性大脳白質形成不全症
レーベル遺伝性視神経症
間質性膀胱炎
強直性脊椎炎
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

ミトコンドリア病(ピアソン症候群)
脳副腎白質ジストロフィー
ゴーシェ病
シェーグレン症候群
進行性核上性麻痺
ハンチントン病
脂肪萎縮症
ネフローゼ症候群
神経セロイドリポフスチン症
進行性多巣性白質脳症
先天性横隔膜ヘルニア
巣状分節性糸球体硬化症
多発性筋炎
単心室症
中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)
その他の血液系難病(詳細不明)
その他の先天性代謝疾患
その他の先天性心疾患
その他の眼関連難病(詳細不明)
その他の先天性運動失調

再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の分析

✓ 【5】難病のうち、成育期に問題となる遺伝性疾患が多数存在

黄色マーカー：単一遺伝性疾患など(小児期に特に問題となるもの)

鎌状赤血球症／サラセミア
多発性硬化症
ALS
IBD(クローン病、潰瘍性大腸炎)
角膜上皮幹細胞疲弊症
拡張型心筋症
再生不良性貧血
全身性エリテマトーデス
骨髄異形成症
筋ジストロフィー
重症複合免疫不全症(SCID)
網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障
表皮水疱症
強皮症
骨髄線維症
左心低形成症候群
原発性免疫不全症候群
視神経脊髄炎スペクトラム障害
ファンconi貧血
閉塞性細気管支炎

骨形成不全症
脊髄小脳変性症
黄斑ジストロフィー
多系統萎縮症
尿素サイクル異常症
免疫性血小板減少症
全身性重症筋無力症
ダイヤモンド・ブラックファン貧血
円錐角膜
自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
嚢胞性線維症
DiGeorge症候群(胸腺低形成症候群)
ベーチェット病
黄斑ジストロフィ
ミトコンドリア神経胃腸性脳筋症
先天性大脳白質形成不全症
レーベル遺伝性視神経症
間質性膀胱炎
強直性脊椎炎
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

ミトコンドリア病(ピアソン症候群)
脳副腎白質ジストロフィー
ゴーシェ病
シェーグレン症候群
進行性核上性麻痺
ハンチントン病
脂肪萎縮症
ネフローゼ症候群
神経セロイドリポフスチン症
進行性多巣性白質脳症
先天性横隔膜ヘルニア
巣状分節性糸球体硬化症
多発性筋炎
単心室症
中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)
その他の血液系難病(詳細不明)
その他の先天性代謝疾患
その他の先天性心疾患
その他の眼関連難病(詳細不明)
その他の先天性運動失調

✓ このほか、小児がん(【1】がん)や各種感染症(【7】感染症)をはじめとして、成育期と成人以降に共通する疾患も多い

## 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

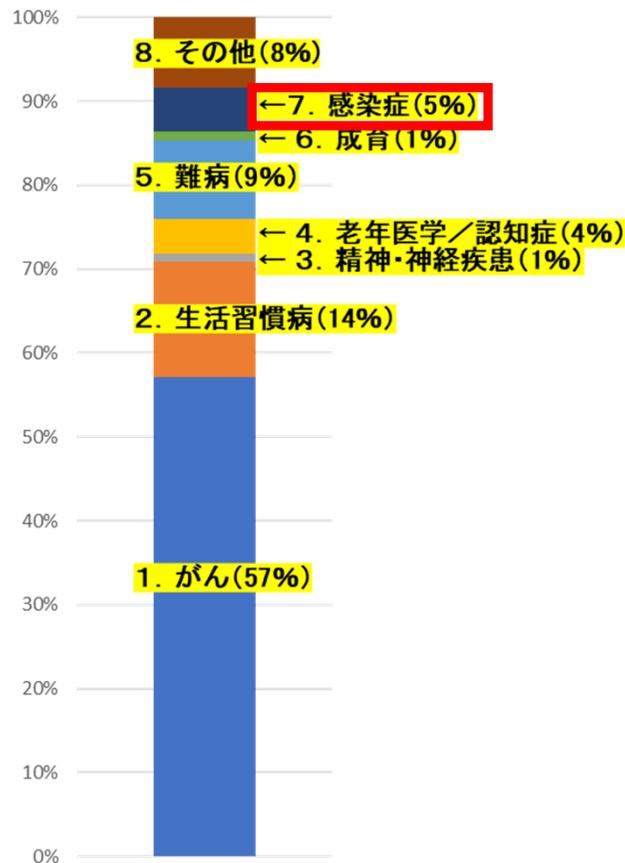
- ✓ 今なお、治療薬や予防ワクチンが確立していない感染症が存在
- ✓ 直近では、新型コロナウイルスに対し、多様なモダリティの開発が進行中(★頁参照)

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存モダリティと比較した 再生・細胞医療・遺伝子治療の 優位性
	再生・細胞医療 ・遺伝子治療	(参考)既存モダリティ	
新型 コロナ	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(45頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞(間葉系幹細胞、免疫細胞)</b>の臨床試験が活発</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>低分子医薬、mRNAワクチン</u>が上市</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>低分子医薬、抗体医薬、核酸医薬、DNAワクチン</u>などの開発がきわめて活発</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現行の製品群(mRNAワクチンほか)で完全に制御できるかどうかは不明</li> <li>● 作用機序が根本的に異なる、<b>組織幹細胞(間葉系幹細胞、免疫細胞)</b>という治療選択肢を準備しておくことが重要</li> </ul>
HIV／ エイズ	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(7頁、19頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>造血幹細胞や免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療、組織幹細胞(造血幹細胞、免疫細胞)</b>の臨床試験が一定数見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>低分子医薬</u>が確立し、コントロール可能な疾患となったが、一生涯服薬し続ける必要あり</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>低分子医薬</u>の開発が見られる</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品が無いため、判断できない</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV/エイズは、既存モダリティが確立し死に至る病ではなくなったが、一生涯服薬し続けなければならない、脱着しエイズを発症するケースも多い</li> <li>● <b>造血幹細胞や免疫細胞ベースのex vivo遺伝子治療、組織幹細胞(造血幹細胞、免疫細胞)</b>で、単回投与で効果を一生涯持続させることができれば、新たな治療選択肢となり得る</li> </ul>

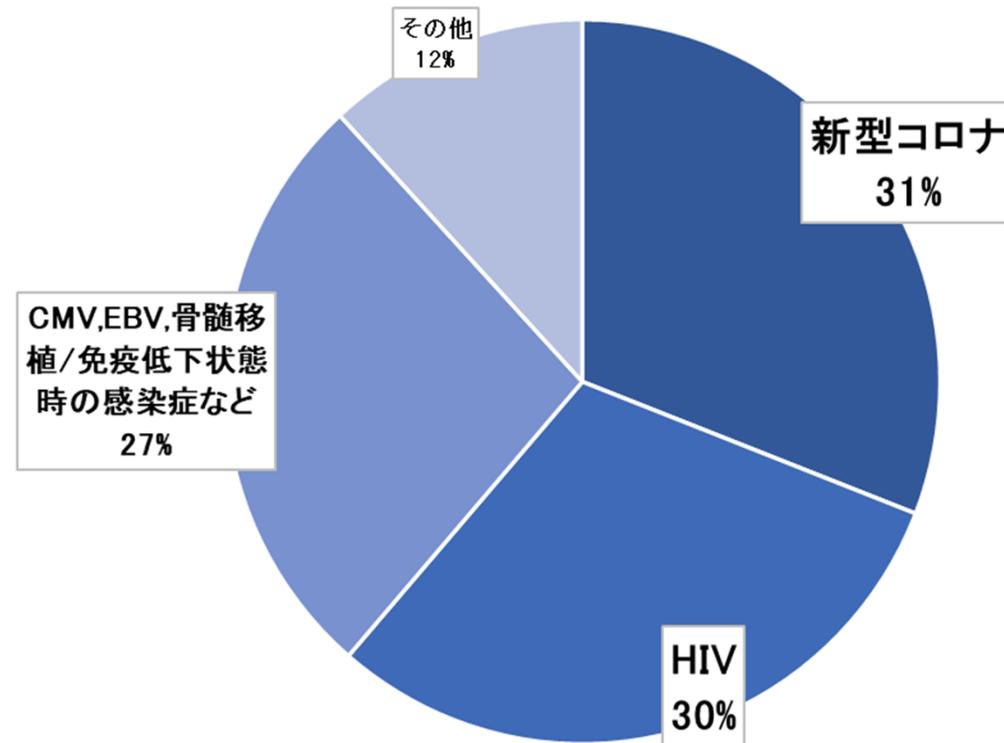
再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析

- ✓ HIVに対する再生・細胞医療や遺伝子治療が長年に亘って続けられてきた
- ✓ 2020年、新型コロナの臨床試験が急増

疾患分類の内訳  
[1995～2021]



「7. 感染症」の内訳  
[1995～2021]



## 新型コロナに対するモダリティ全般の 開発動向(2021年5月時点)

✓ 新型コロナに対し、多様なモダリティの開発が進められている

水色: 国内承認治療薬(ドラッグリポジショニング) 黄色: 世界でワクチン接種開始

	モダリティ	製品名・開発内容・開発元など
治療	①低分子医薬	レムデシビル(米: Gilead社)、デキサメタゾン(複数社)、バリシチニブ(米: Eli Lilly) ● ファビピラビル[アビガン](富士フィルム・富山化学)など
	②抗体医薬	● トシリズマブ[アクテムラ](中外製薬)、VIR-7831/VIR-7832(米: Vir社・GSK社)、など
	③タンパク医薬	IFNβ-1aなど
	④核酸医薬	VIR-2703[ALN-COV](米: Vir社・Alnylam社、siRNA医薬)など
	⑤細胞医療	<b>次スライドに一覧表を掲載</b>
	⑥遺伝子治療	
	⑦微生物医療	(研究段階: インフルエンザウイルスの細胞への感染を人工合成ファージで阻害)
予防	⑧mRNAワクチン	mRNA-1237(米: Moderna社)、COMIRNATY(米: Pfizer社 & 独: BioNTech社)など
	⑨DNAワクチン	INO-4800(米: Inovio社)、AG0301-COVID19(アンジェス・阪大) ● など
	⑩組換えワクチン	NVX-CoV2373(米: Novavax社)など、S-268019(塩野義製薬) ● など
	⑪ウイルスベクター ワクチン	ChAdOx1 nCoV-19(英: AZ社・Oxford大)、Ad5-nCoV(中: Cansino Biologics社)、 JNJ-78436735(米: J&J社)など
	⑫不活化ワクチン	CoronaVac(中: Sinovac社)、不活化ワクチン(中: 中国医薬集団)など

## 新型コロナに対する再生・細胞医療・遺伝子治療の 主な臨床試験(2021年5月時点)

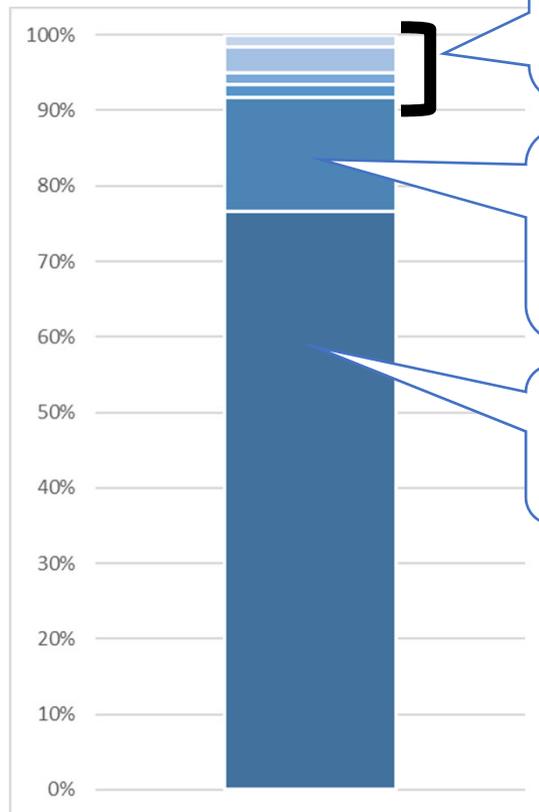
- ✓ 新型コロナに対する「再生・細胞医療・遺伝子治療」として、**①感染に伴う症状の制御**、**②感染した細胞の攻撃・除去**、の2つのアプローチの臨床試験が進行中

	臨床試験の概要	実施者	開発段階	人数
①	新型コロナ関連の急性呼吸窮迫症候群に対する <b>間葉系幹細胞</b> (Remestemcel-L)	米: Mesoblast社	P3	223人
	新型コロナ関連の重症肺炎に対する <b>間葉系幹細胞</b>	日: ロート製薬 	P1	6人
	新型コロナ関連の急性呼吸窮迫症候群に対する <b>制御性T細胞</b> [Treg]	米: スタンフォード大	P1	不明
	新型コロナ関連の急性呼吸窮迫症候群に対する <b>ヒトES細胞由来M細胞</b> (CAStem)	中: 中国科学院	P1/P2	9人
②	新型コロナ感染細胞を標的とする <b>他家iPS細胞由来NK細胞</b> (FT516)	米: ミネソタ大	P1	5人
	新型コロナ感染細胞を標的とする <b>他家iPS細胞由来T細胞</b>	日: リバーセル 	2-3年以内に 治験開始	-
	新型コロナ感染組織・細胞を標的とする <b>ex vivo遺伝子治療(ユニバーサルCAR-NK細胞)</b>	中: 重慶バイオテクノロジー	P1/P2	90人
	新型コロナ感染組織を標的とする <b>in vivo遺伝子治療(ナノ粒子+肺損傷部位破壊レトロウイルスベクター)</b> (DeltaRex-G)	米: Aveni財団	P1	58人

## 新型コロナに対する再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析(2021年3月時点)

- ✓ 新型コロナ関連の重症肺炎等の制御を目指した、間葉系幹細胞の開発が最も多い
- ✓ 新型コロナ感染細胞の攻撃・除去を目指した、免疫細胞の開発が一定数見られる

細胞種別内訳  
(臨床試験総数:60件)



### 【ES細胞、iPS細胞、ex vivo遺伝子治療、in vivo遺伝子治療】

- ✓ それぞれ件数は非常に少ない

### 【免疫細胞】T細胞、NK細胞など

- ✓ ウイルス感染細胞を特異的に攻撃し排除
- ✓ T細胞を補充し免疫系再構築を目指す場合も

### 【間葉系幹細胞】

- ✓ 重症肺炎、急性呼吸器急迫症候群などの制御

2020年5月、新型コロナに対し、科学的エビデンスの乏しい細胞治療が国内外で散見される状況に対し、日本再生医療学会が声明を発表

2020.5.20 提言・声明等

COVID-19治療を目的とした幹細胞移植に対する日本再生医療学会の考え方

再生医療学会ホームページより(<https://www.jsrm.jp/news/news-4968/>)

＜ポイント＞新型コロナに対し、自由診療で実施される細胞治療を、学会としては支持しない

再生・細胞医療・遺伝子治療の開発・上市・優位性

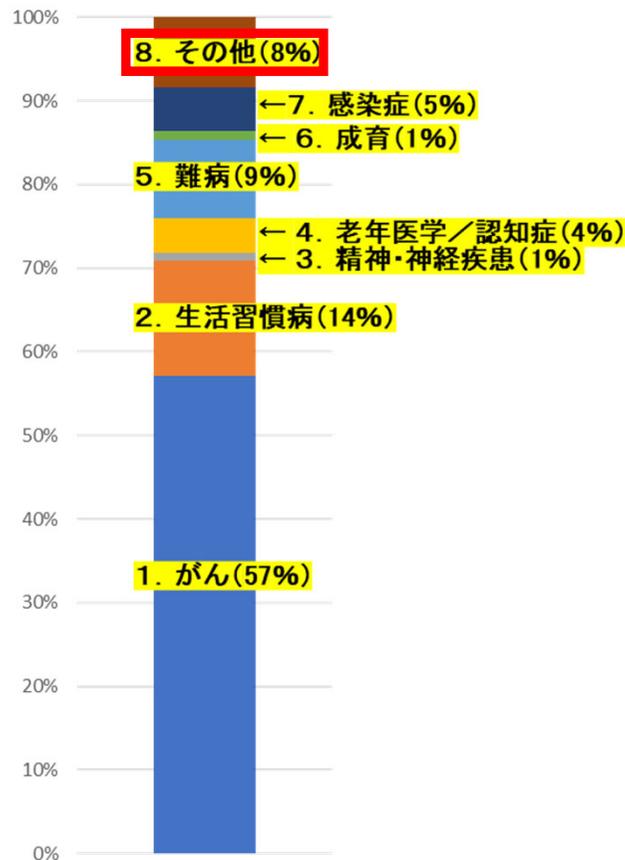
- ✓ 皮膚損傷・熱傷に対する細胞シート製品は、提供実績も多く、治療法として確立
- ✓ GVHDに対する間葉系幹細胞製品も、提供実績が徐々に蓄積中

疾患名	製品化／臨床開発動向		既存の治療モダリティとの比較優位性
	再生・細胞医療・遺伝子治療モダリティ	(参考)既存の治療モダリティ	
皮膚の損傷・熱傷	<p>(A)上市製品(10頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 皮膚の損傷・熱傷に対し<b>組織幹細胞</b>(培養表皮細胞シート)が製品化、移植実績も豊富 ※海外の同様の表皮細胞シート製品より、国産製品が高品質との意見も見られる</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(8頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 様々な皮膚疾患に対し、<b>組織幹細胞</b>(培養表皮細胞シート)の開発が一定数見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(培養表皮細胞シート)が<b>治療法として確立</b></li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 培養表皮細胞シートは有効性が高く実績も豊富、難治性皮膚疾患の治療法として展開する可能性がある</li> </ul>
移植片対宿主病 [GVHD]	<p>(A)上市製品(9頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞)が製品化、移植実績が蓄積中</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(7頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞)の臨床試験が活発に進行中</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>低分子医薬</b>(免疫抑制剤)が複数存在</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 低分子医薬の開発が一定数見られる</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞)が<b>治療法として確立</b>(既存の治療モダリティ(免疫抑制剤)の併用でGVHDを効果的に制御可能)</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 例えば、<b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞)の単独投与でGVHDのより効果的な制御が実現すれば、存在感を増す</li> </ul>
神経損傷	<p>(A)上市製品(9頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊椎損傷に対し<b>組織幹細胞</b>(間葉系幹細胞)が国内で条件付き承認、有効性を評価中</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階(8頁、14頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊椎損傷に対する、<b>組織幹細胞</b>(神経細胞)、<b>iPS細胞</b>(神経細胞)の試験が一定数見られる</li> </ul>	<p>(A)上市製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul> <p>(B)臨床開発段階</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無し</li> </ul>	<p>(C)上市済み製品の優位性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現時点では優位性を判断できない(条件付き承認段階)</li> </ul> <p>(D)将来的な優位性予測</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者本来の自然回復力を大きく上回る製品が登場すれば、存在感を発揮できる</li> </ul>

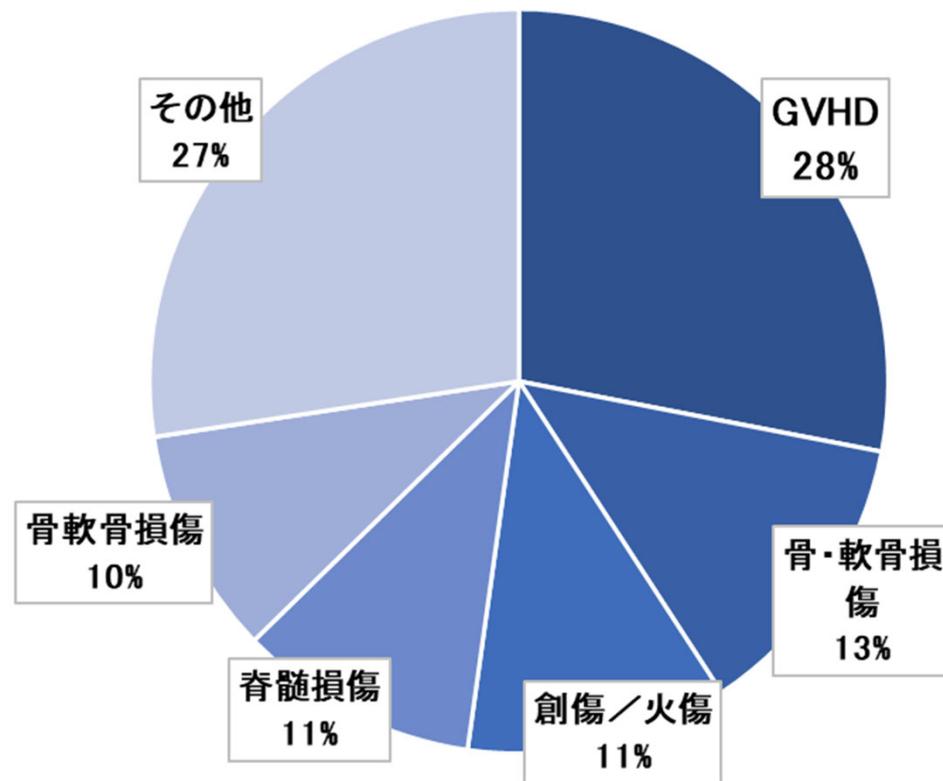
再生・細胞医療・遺伝子治療の臨床試験の定量分析

✓ GVHDや損傷(骨・軟骨、皮膚、神経)などの臨床試験が多い

疾患分類の内訳  
[1995～2021]



「8. その他」の内訳  
[1995～2021]



### 3) その他、参考資料

# 臨床試験分析の元データ:「Clinicaltrials.gov」

✓ 今回の調査で、臨床試験の定量分析はClinicaltrials.govデータベースを使用

## Clinicaltrials.govデータベース (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)

- ◆ 米国を中心に世界220カ国の臨床試験／臨床研究が登録、世界最大のデータベース
- ◆ 1980年中盤～2021年の、377,119件が登録(2021年5月11日現在)
- ◆ 欧米以外で実施されるドメスティックな臨床試験の中には未登録のものも見られるが、世界の臨床試験数は欧米が非常に多いため、**世界の大きな潮流を定量分析する上で、同データベースは有用と考えられる**

Clinicaltrials.govで、以下検索式でヒットする全データをダウンロード  
(2021年3月17日検索実施、登録全期間を対象)

	検索式	件数
①iPS細胞	"Induced Pluripotent Stem Cell" OR iPSC	113
②ES細胞	"Embryonic Stem Cell" OR ESC	413
③体性幹細胞	"Somatic stem cell"	104
④間葉系幹細胞	"Mesenchymal Stem Cell" OR "mesenchymal stromal cell" OR MSC	10,623
⑤造血幹細胞	"Hematopoietic Stem Cell" OR HSC	5,528
⑥前駆細胞(①～⑤除く)	"Progenitor Cell" NOT "Mesenchymal Stem Cell" NOT MSC NOT "Hematopoietic Stem Cell" NOT "Somatic stem cell" NOT HSC NOT "Embryonic Stem Cell" NOT ESC NOT "Induced Pluripotent Stem Cell" NOT iPSC	3,661
⑦その他の幹細胞(①～⑥除く)	"Stem Cell" NOT "Progenitor Cell" NOT "Mesenchymal Stem Cell" NOT MSC NOT "Hematopoietic Stem Cell" NOT "Somatic stem cell" NOT HSC NOT "Embryonic Stem Cell" NOT ESC NOT "Induced Pluripotent Stem Cell" NOT iPSC	0
⑨CAR-T	"CAR T" OR "Chimeric antigen receptor" OR CAR	2,142
⑩TCR-T	TCR-T OR "T cell receptor" OR TCR	594
⑪NK / NKT	"Natural Killer" OR NKT OR NK	1,898
⑫Treg	"Treg" OR "Regulatory T cell" OR "T-regulatory cell"	1,079
⑬養子免疫療法(CAR-T,TCR-T除く)	"Adoptive Immunotherapy" NOT "CAR T" NOT "Chimeric antigen receptor" NOT CAR NOT TCR-T OR "T cell receptor" NOT TCR	185
⑭遺伝子治療	"gene therapy" OR "gene modify" OR "gene modified" OR "gene transfer"	1,077
⑮遺伝子導入法(AAV/レンチクロ/センダイ/エピゾーマル/リボソーム/ミセル/エレクトロポレーション)	AAV OR "adeno associated virus" OR lentiviral OR retroviral OR sendai OR Episomal OR transposon OR plasmid OR liposome OR micell OR electroporation	10,410
⑰腫瘍ウイルス	oncolytic virus	119
⑱遺伝子改変	"genetically engineered" OR "genetically modified"	516
	合計	38,462

幅広いキーワード設定を行い、まずは網羅的に元データを入手(38,462件)

選別した3,834件について、細胞種、対象疾患、モダリティ形態などを整理

目視で選別※

細胞種など	件数
造血幹細胞(HSC)	706
間葉系幹細胞(MSC)	783
組織・臓器の幹細胞など	276
免疫細胞(T細胞)	1,166
免疫細胞(その他)	195
免疫細胞(NK/NKT)	107
ES細胞	24
iPS細胞	10
in vivo遺伝子治療	352
腫瘍溶解ウイルス	230
合計	3,834

※細胞やベクターなどを投与することで治療を目指す臨床試験を選別(介入研究)

※低分子・抗体医薬等との併用療法開発も含む

※観察研究、長期フォローアップ試験、理学療法などは除外

自家移植／他家移植①

✓ 自家と他家のそれぞれに特徴があり、対象疾患に応じた使い分けが重要

	免疫拒絶	製造コスト	製造成功率	想定される対象疾患
自家移植	◎	△	△ (★頁参照)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 患者数が少ない</li> <li>✓ オーダーメイド化が重要</li> </ul>
他家移植	× (※1)	○ (★頁参照)	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 患者数が多い</li> <li>✓ オーダーメイド化があまり重要でない</li> </ul>

(※1) 免疫拒絶を克服するためのアプローチの現状

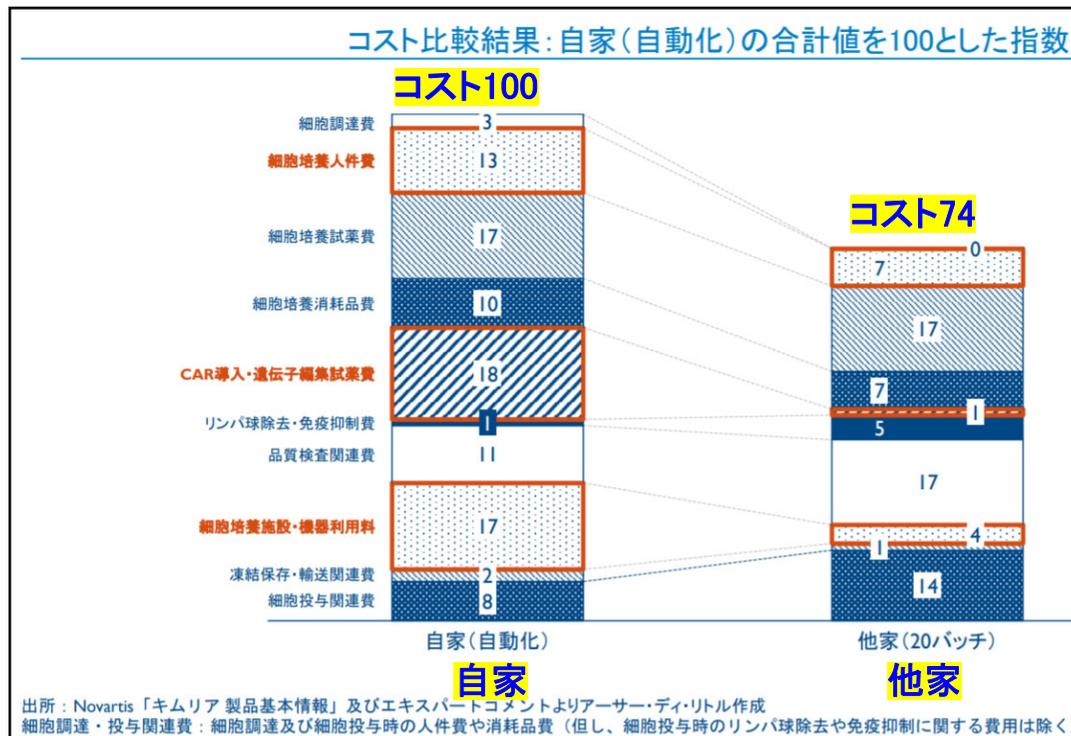
アプローチ	成熟度	現状
免疫抑制(医薬品)	◎	数十年の歴史があり現在も改良が進む
免疫抑制(細胞製剤)	△	間葉系幹細胞製品が続々登場
細胞リソースの工夫	◎	骨髄バンクなど(HLA一致HSC)、ホモHLA-iPSバンク
ユニバーサル細胞化	×	基礎研究段階(未完成)、臨床試験が若干数開始

なお、移植先の組織・臓器の性質、想定される治療メカニズムなどで、免疫拒絶への対応は変わらう

## 自家移植／他家移植②

- ✓ CAR-T登場などを契機に、自家細胞製品の製造プロセス最適化が加速（自動化等など）
- ✓ 自家の最適化が進むと、他家による製造コスト低減効果は30%程度との試算も

### 自家－他家製造コスト比較（ADL試算）



出典：AMED委託調査「2019年度 再生医療・遺伝子治療の市場調査業務 最終報告（ADL社）」  
(<https://www.amed.go.jp/content/000062056.pdf>)

### 最適化（全自動化等）事例



出典：Lonza社ホームページ

細胞への遺伝子導入&培養製造プロセス全体を自動化。多品種少量生産を実現する製造プラットフォーム「Cocoon®」

**Lonza** SHEBA  
Tel. HaShomer  
City of Health

MEDIA RELEASE

**Sheba Medical Center Treats First Patient with CAR-T Cell Immunotherapy Manufactured Using the Lonza Cocoon® Platform**

出典：Lonza社ホームページ

2020年、Cocoon®で製造した自家CAR-T細胞の臨床投与が開始（Lonza社プレス発表）

