

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4回評価書  
【概要版】

令和6年4月

# はじめに

## (1) 本事業の背景・課題

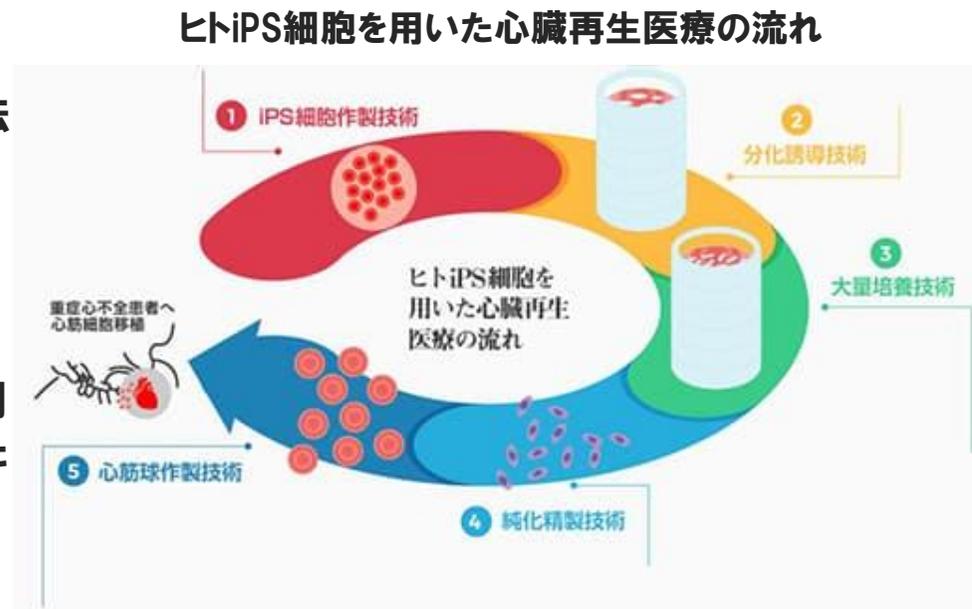
- 心不全の患者数は国内120万人、世界6,500万人で増加傾向にあり、生命予後が悪く特に重症例では心臓移植以外に有力な治療手段がないため、新たな治療法の開発が望まれています。
- 心筋梗塞等で失われた心筋細胞は再生しないため、iPS細胞から作製した心筋細胞を直接補填する心筋再生医療が根治的療法となり得ます。
- 上記のように、iPS細胞を用いた再生医療には大きな期待が寄せられていますが、通常の医薬品と異なり生きた細胞の製品であり、サプライチェーンの構築が重要な課題となっています。

## (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規模製造技術の確立)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

Heartseed  
novo nordisk®

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**

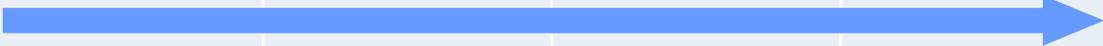
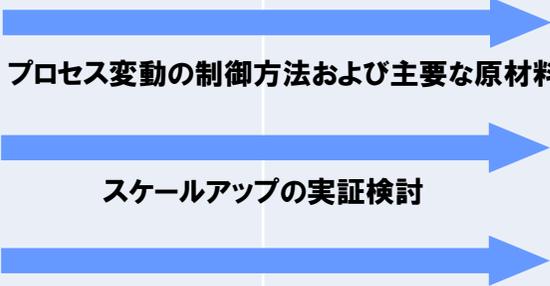
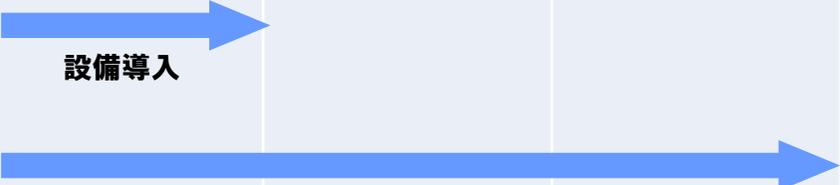
高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計に基づきスケールアップを達成

## 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

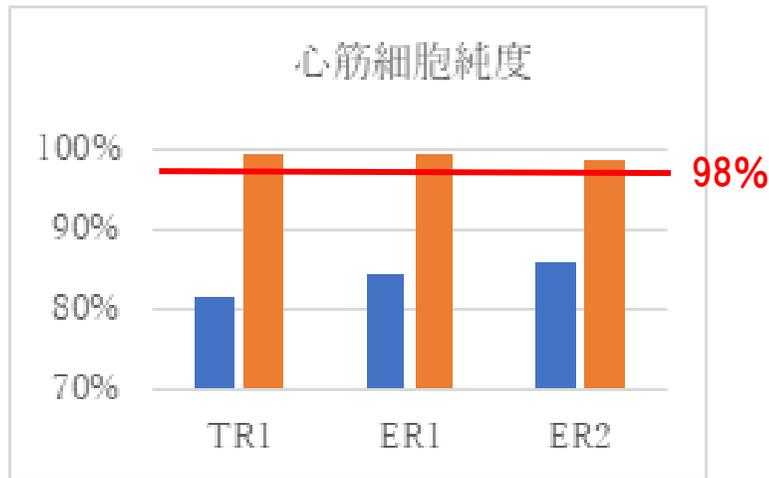
大項目	小項目	令和5年度下期目標	令和5年度下期の取組と成果	評価
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立	高純度の心筋細胞について、実施されたすべての小スケール製品（治験製品）の安定的な生産が達成できている。	<ul style="list-style-type: none"> <li>令和5年度上期までに、安定的な小スケール製造技術の確立を完了。</li> <li>今後、5例目の患者リクルートが完了次第、製造した心筋細胞を用いて心筋球製造を実施する予定。</li> </ul>	○
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の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が達成できている。	<ul style="list-style-type: none"> <li>安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法としては、純化工程移行時に細胞を処理する方法について、細胞接着能に対する試薬濃度の最適化、接着能の向上に伴う播種細胞数の最適化、さらに培養容器の大型化等を検証。</li> <li>製造委託先において、スケールアップ製法でのGMP(※1)製造体制の確立を完了し、目標を超えるスケールアップを達成。</li> </ul>	○
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"> <li>心筋球の1Lスケールでの検討、新規保存液に関するBMG社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を確立し、72時間以上の安定性の確保に関して、次期治験に向けた実用化を見据えて、最終製剤の設計要素並びにその開発ステップの明確化に成功。</li> </ul>	○

※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年度下期 取組状況と成果①

## 【目標②に関する主な成果】

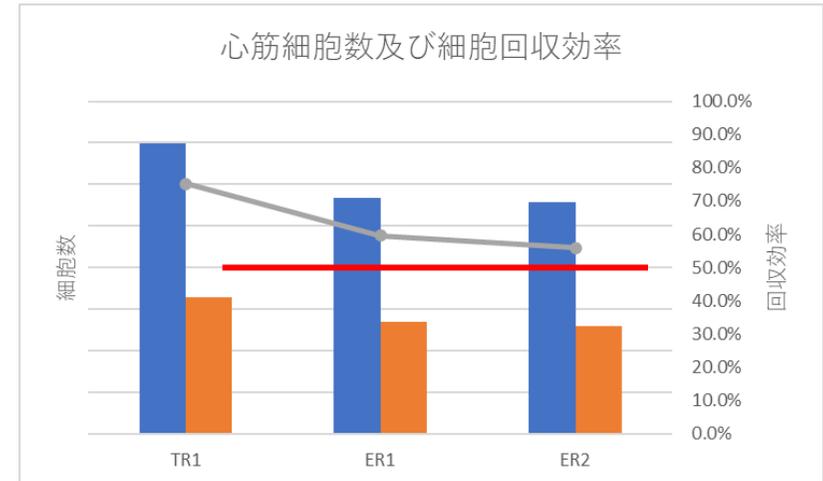
GMP技術移転における心筋細胞の分化完了時 (Day10、青)及び純化完了時(Day17、オレンジ)における心筋細胞純度



心筋細胞純度は、分化完了時(青)と比較し大幅に純化精製され、いずれのロットも、純度目標値である98%以上を達成(オレンジ)

## 【目標②に関する主な成果】

GMP技術移転における心筋細胞の分化完了時 (Day10、青)及び純化完了時(Day17、オレンジ)における心筋細胞数/細胞回収率



小スケール製造(目標①)での課題であった、分化完了時から純化終了時の回収率(20%程度)についても大幅に向上し、50%以上の心筋細胞の回収を可能に

# 令和5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"><li>「純化精製」に関する技術をコアに、NCLi社での4倍スケールでのGMP製造技術移管について実績を積み重ね、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)とも治験中に本製法を活用することの了承を得た。これにより、「純化精製」に関する知財の価値を向上。</li></ul>
マーケティング・ 販路開拓	<ul style="list-style-type: none"><li>日本での第1/2相治験(LAPiS試験:心臓の心筋組織内に心筋細胞を移植する治験)の初期臨床成績を、治験施設から第27回心不全学会にて発表。</li><li>また、令和6年3月の第88回日本循環器学会でも、最新のデータが治験施設から報告された。</li></ul>
事業会社との オープンイノベーション	<ul style="list-style-type: none"><li>Novo Nordisk社では、引き続き心筋細胞のスケールアップ製造に取り組んでいる他、海外での治験開始に向けて、米国や欧州の規制当局との協議を開始。</li></ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"><li>I Peace社が作製した、ドナーの異なるiPS細胞を用いて、当社が安定した心筋作製に成功したことを令和5年11月に発表。</li><li>上記は、将来の自家iPS細胞を用いた治療法につながるものとして、複数のメディアで記事が掲載された。</li></ul>

## (1) 令和5年度下期目標の達成状況

- 令和5年度下期における目標(本事業の最終目標)は、達成済みであることが確認された。

## (2) 今後の事業展開に向けたアドバイス

### ● 実用化に向けて

- ・ 実用化に向けた課題として、市場に受け入れられる価格での商品提供の実現が挙げられる。生産において目標となるコストを設定し、その実現に向けた計画立案・実践が重要となる。
- ・ 大規模化・自動化等の可能性検討も含め、適切な生産体制を構築していくことが肝要である。

### ● 事業展開上の競争相手

- ・ 心不全の治療という観点では、今回の研究である「iPS細胞由来心筋球」による対応だけでなく、異種移植(動物の生きた細胞や組織、臓器を人に移植すること)による心臓の移植という対応等も考えられ、ビジネスとして競合しうる技術動向につき、注視する必要がある。
- ・ 異種移植は、遺伝子の改変技術の向上により注目が集まっており、アメリカや中国、韓国においては研究が進められているため、強力な競争相手になりうるものと考えられる。
- ・ それゆえ、本事業を発展させていく上では、素早く量産体制を確立し、市場に受け入れられるコストを実現し、競争相手に負けないようビジネス展開を進め、心不全の治療として「iPS細胞由来心筋球」が有力な手段として受け入れられるように努めていく必要がある。