

「テムセル」を承認した日本の再生医療は健全か

MSC製剤の海外開発状況から

名古屋大学名誉教授 名古屋小児がん基金理事長 小島勢二

日本で市販されている急性GVHD治療薬「テムセル」は骨髄間葉系幹細胞（MSC）由来の製剤で、米オサイリス・セラピューティクスが開発した「プロキマル」と同一の製剤である。日本では、JCRファーマがオサイリスの技術を導入して、テムセルの開発を行い薬事承認された。だが、プロキマルはラムダム化試験で有効性が示せず、米国食品医薬品局（FDA）からの薬事承認は得られなかったいわく付きの薬剤だ（本誌9月1日号参照）。

製剤とアカデミア製剤では、製造方法が異なることが判明している。すなわち、アカデミアでは、ひとりのドナーから5〜10回投与分のMSC製剤を培養するのみのだが、ひとりのドナーから1万回投与分のMSCを培養する企業製剤では、長期間の培養を必要とする。継代を重ね長期間の培養を行ったMSC製剤では、治療効果が劣ることが知られており、海外では、こうした点を考慮して新しいMSC製剤の開発が行われている。本稿では、MSC製剤をめぐる海外の開発状況を紹介する。

譲渡先が再申請

名古屋大学を含め、アカデミアで製造したMSC製剤の多くは、急性GVHDの治療薬として効果がみられることから、同じMSC製剤でありながら、なぜ効果に違いがみられるのが研究された。骨髄血を提供するドナー間で免疫抑制効果に違いがあることのほか、同じMSC製剤でありながら、企業

オサイリスは13年に、プロキマルの開発に見切りをつけ、その製造プラットフォームは、オーストラリアのメゾプラストに譲渡された。メゾプラストのMSC製剤は

「レメステムセル」と名付けられたが、テムセルやプロキマルと同一と考えてよい。メゾプラストはオサイリスの失敗を教訓に、治療デザインに変更を加え、再度、急性GVHDに対して、レメステムセルの治療を行った。まず、オサイリスはプロキマルの開発にあたり、ランダム化試験を実施したが、レメステムセルは単群試験である。プロキマルの治療では、成人と比較して、小児において有効率が高かったことや、皮膚単独のGVHDでは効果が乏しかったことから、治療の対象を17歳までとし、皮膚単独のGVHD患者は治療の対象から外した。

また、対象患者のGVHDの重症度や治療開始時期も変更された。プロキマルでは、主要評価項目は28日間持続する完全反応（CR）であったが、レメステムセルの主要評価項目は治療開始後28日目に

おけるCRと部分反応（PR）を併せた全反応（OR）率である。9月1日号でも記したように、評価項目の取り方次第で、有効性の評価がまったく異なることもあるのだ。

17年12月には60人の患者リクルートも終了し、その結果、ORは69%とプロトコルで規定された閾値奏効割合の45%を上回る結果が得られた。この結果をもって、メゾプラストは、小児移植患者に発症した急性GVHDの治療薬として、再度、レメステムセルの薬事申請を行っている。だが、これまでのところFDAが承認したとのニュースは入っていない。

ランダム化試験で承認が得られなかった製剤でも、ランダム化試験を必要としない早期承認制度を利用すれば、対象を絞り、評価項目を変えるなどの工夫によって、薬事承認が得られる道が開かれたともいえる。

先に述べたように、効果が安定したMSC製剤を得るには、免疫抑制効果が強い骨髄血提供ドナーの選択と、培養期間を2継代まで

に止めることが重要である。欧州のアカデミアグループは、複数のドナー由来骨髄血をミックスし、継代培養も2継代までに止めて安定した免疫抑制効果が得られるMSCバンクを創設した。実際、ステロイド剤に反応がみられないⅢ/Ⅳ度の急性GVHDを発症した症例を対象に、バンク由来のMSC製剤を投与したところ、投与開始28日後のORは77%と有望な成績が得られている。

欧州においては、移植施設が製

造したアカデミア製剤の使用が主流である。最近、欧州骨髄・末梢血移植グループは、MSCを自施設で製造している17の移植施設を対象に、アンケート調査を行った。臍帯血を用いている2施設を除き、15施設が細胞ソースとして骨髄血を用いていた。また、13施設は異種血清の使用を避けるため、企業製剤とは異なり、培養に牛胎児血清を用いず、ヒト血小板融解液を用いている。

名古屋大学でもテムセルが市販

される以前は、自施設でヒト血小板融解液を用いて骨髄MSCを製造していた。欧州では、アンケート結果をもとに、各施設間で製造法のハーモナイゼーションを図り、多施設共同研究を行っている。

米国でも、移植施設を対象に、自施設でのMSC製造に関するアンケート調査が行われた。欧州と同様に、多くの施設は細胞ソース

に骨髄血を用いて、ヒト血小板融解液を添加している。米国のMSC製造施設の多くは、細胞療法認定機構（FACT）の認定を受けており、うち1施設はISO9001の認定を受けていた。

日本のアカデミアが今後、自施設で細胞療法を実施するにあたっては、施設認定制度の整備が必要となってくるであろう。なお、名古屋大学のセルプロセッシングセンターでは、06年にISOからの認定を受け、MSCの製造を開始した。

iPS細胞由来で有望な結果

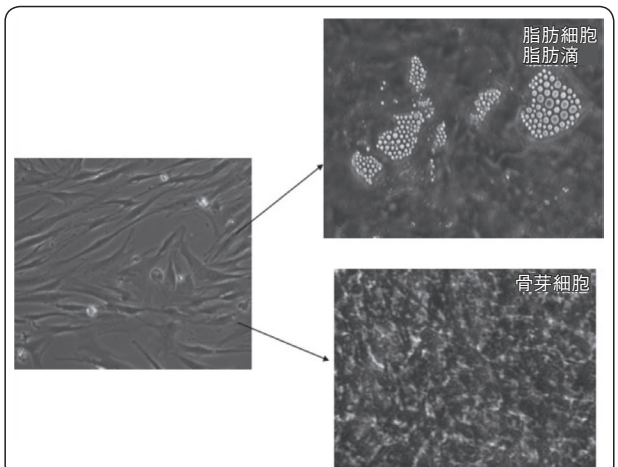
オーストラリアのバイオベンチャーであるサイナター・セラピューティクスは、個人差と培養期間の問題を克服するために、他家iPS細胞由来MSCを開発している。17年から、オーストラリアと英国において16人の成人急性GVHD患者を対象に第I相試験を開始した。その結果、投与開始後28日におけるCRが40%、ORが80%、全生存率が87%と極めて有望

な結果が得られ、19年からは、第II相試験を開始した。サイナターは、富士フイルムとライセンソプシオンを結んでおり、日本での販売も視野に入れていると考えられる。

日本では、JCRファーマのテムセルが、MSC製剤としては世界に先駆けて薬事承認を得た。しかし、米国でプロキマルが承認を逃した経緯を知っている識者からは、同一製剤であるテムセルの有効性を疑問視する声もある。そして、再生医療等製品を対象とする日本の条件及び期限つき承認制度に対して、批判の目が向けられていることは周知の事実だ。

一方で海外では、アカデミアによるMSCバンクやiPS細胞由来MSC製剤の開発が進んでいる状況を知っておく必要がある。現在、テムセルについては表皮水疱症や新生児低酸素虚血性脳症への適応拡大も計画されている。日本と海外の間で再生医療製剤の承認に違いがあることは、日本における再生医療の健全な発展にとって好ましいことではないはずだ。

MSCの分化



顕微鏡下の間葉系幹細胞(MSC)、脂肪細胞や骨芽細胞に分化する。