



**JCR** 「JCRファーマ」のプロフィール

**JCRファーマ(株) (JCR Pharmaceuticals, Co.,Ltd.)**  
 (2014年1月1日社名変更; 旧社名「日本ケミカルリサーチ(株)」)

- ・創業: 1975年 ・本社: 兵庫県芦屋市
- ・上場: 東証1部 (2013年11月5日東証2部より昇格)
- ・売上高: 141億円 (平成25年3月期)
- ・主力製品: 遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤、同エリスロポエチン製剤

**研究開発方針:**

I 基本: オーフアンドラッグ (OD)開発

II 研究開発技術:

- ① **遺伝子組換え技術**の改良展開と**完全無血清培養法**による**組換え動物細胞**を用いた**バイオ医薬品**開発
- ② **細胞培養技術**を生かした**再生医療/細胞治療**分野への展開  
 ⇒**間葉系幹細胞 (MSC) の細胞性医薬品開発 (Osiris社提携)**  
 ⇒**角膜内皮細胞の再生医療 (京都市立医大等との共同開発)**

4

**JCR** 当社の事業(研究開発)領域

**R&D 投資: 売上高の15-20%**

5

**JCR** JCRファーマの主な事業所

細胞性医薬品  
 遺伝子構築 → 原薬製造 → 製剤化  
 一貫生産できる体制

6

**JCR** 当社におけるMSC (JR-031) 開発の経緯

2003年 8月	米国Osiris社とライセンス契約 〔造血細胞移植時のGVHD治療〕 技術移転
2004年 9月	GMP準拠施設の設計・改造 JR-031の培養・試製造 各種規格試験、動物試験実施
2006年 8月	確認申請
2007年 6月	確認適合
2007年12月	治験届 (PI/II)
2009年 7月	GMP工場開設 製造業許可取得
2011年10月 ～現在	治験開始 (PII/III) 申請準備中

7

**JCR** 間葉系幹細胞 (MSC)

**ヒト間葉系幹細胞**は、骨髄などに僅かに存在する未分化細胞であり、その数は骨髄では全有核細胞数の約0.01% ~0.001%を占め、造血幹細胞の1/10程度であると報告されている。骨、軟骨、筋や脂肪を含むほとんどの中胚葉系の組織に分化する多能性を有する

**A**

**B**

→ 純化・増殖

FACS 解析

多能性分化能を有する

Pittenger MF, et al. Science, 1999; 284: 143-147

8

**JCR** ヒト同種MSCの医薬品開発

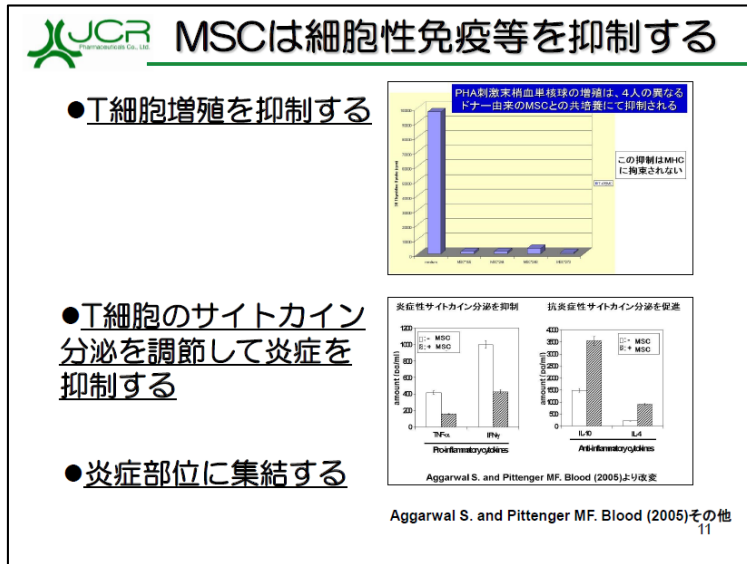
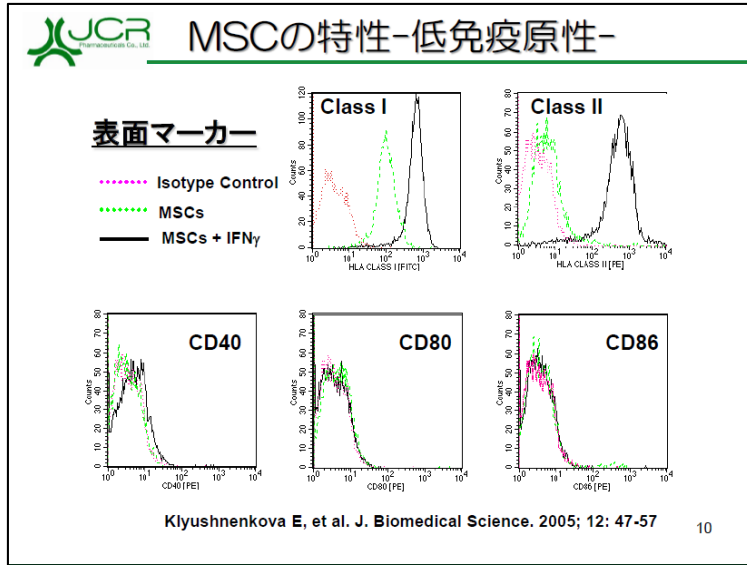
**MSC: ユニークな免疫学的特徴を有する**

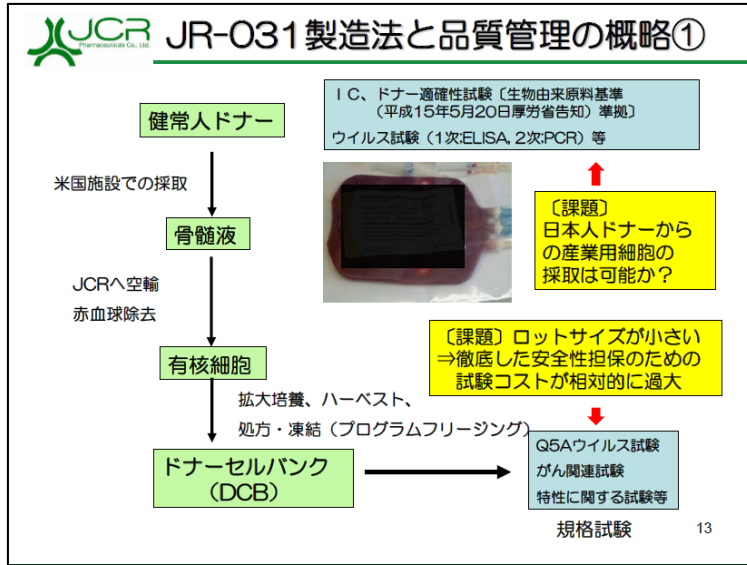
- 自身が免疫原性を持たない(弱い)
  - HLAを合わせなくても投与可能
- リンパ球 (T細胞) の機能を抑制
  - 拒絶などの免疫反応を抑制する

↓

他家細胞でありながら自己免疫疾患など免疫の関与する疾患に有効で、広く使用できる可能性⇒**細胞性医薬品への展開**

9





**JCR 生物由来原材料の品質と安定的調達への課題**

**生物由来原料基準**  
(平成十五年五月二十日)  
(厚生労働省告示第二百十号)

第3 人由来製品原料総則  
1 人細胞組織製品原料基準

(9) ドナーからの細胞又は組織の採取が無対価で行われたものでなければならぬ。ただし、細胞又は組織の提供により生じるドナーの負担につき、交通費等実際にかかった費用を助産しつつ、倫理委員会等の了承を得た上で、適切な補填がなされることは、この限りではない。

↓

**産業用製品原料としてのヒト細胞の入手:ドナーの同意と提供時負担への適切な補填条件につき社会的受容可能なルール確立**

**動物由来原料: BSE未発生国原料のみ使用によるコスト高 => 国際的許容基準に基づく合理的な規制が望まれる**

15

**JCR 開発に必要な周辺基盤技術と製品・装置**

**〔細胞培養～製剤製品製造工程〕**

- セルプロセッシング設備 (アイソレーター、CO<sub>2</sub>インキュベータ等)
- 細胞洗浄装置 (セルプロセッサ、遠心機等)
- 細胞培養容器・器具 (トレイ、シャーレ、ピペット等)
- 製剤容器 (保存バッグ)
- 培地・試薬 (国産製品、海外製品)

**〔各種試験・検査分析工程〕**


- 無菌試験
- ウイルス試験検査キット
- がん関連染色体検査試験
- 各種サイトカインのマイクロアレイ解析試薬・キット類

**〔各種分析機器〕**

- FACS (フローサイトメーター) : 表面抗原分析
- PCR装置: 微量成分検出試験

16



 **開発に必要な周辺基盤技術と製品の課題と期待**

**〔細胞培養～製剤製品製造工程〕**

- セルブロセッシング施設：
  - 無菌工場（高額投資を要する）⇒ アイソレータ等の活用によりコストダウン（CD）と高効率培養を図る
- 細胞洗浄装置：
  - 現状海外製品使用⇒国産機器の代替による供給の安定性向上期待
- 細胞培養容器・器具：
  - 現状多く海外製品使用⇒国産器具の代替によるCDと安定供給期待
- 製剤容器（保存バッグ）：
  - 現状海外製品使用⇒国産製品の代替によるCDと安定供給期待
- 培地・試薬（国産製品、海外製品）：
  - 現状多くの海外製品使用⇒安定供給のため国産化を期待

●原材料受け入れ試験・検査：GMP対応のため製造者側で実施し、保証せざるを得ない現状⇒コスト高

●原材料入手の安定的確保：生物由来原料基準の制限によるコスト高


17

 **MSC細胞性医薬品CMCの課題 ①**

**〔CMC〕**

- 細胞濃度、生存率（規格設定可能）
- 表面マーカー
  - ・細胞の特性を規定できる単独マーカーがない  
→複数のマーカーを用いての消去法
  - ・細胞の治癒力に直接関連するマーカーがない  
→細胞間相互作用は測定困難  
→作用を有する液性因子（サイトカイン）を測定
- ドナー由来細胞間差
  - ・トレーサビリティの確保
- ロットの定義
  - ・遺伝子背景～製造工程間差

18

 **MSC細胞性医薬品CMCの課題 ②**

**〔徹底した安全性確認試験〕 ⇒ロット当たりコストが高い**

- ウイルス試験（15種類）
- がん関連染色体試験（5種類）

**〔GMP製造における生物由来原料に関する課題〕**

- 細胞培養用生物由来原料
- 細胞安定化用生物由来原料

供給業者の品質保証が難しい  
供給が不安定であること

↓

**〔製造工程由来不純物試験〕**

- 培地由来不純物試験：相当成分検出否定試験  
(⇒将来的にゼノフリーへ)
- 細胞処理剤：相当成分検出否定試験

19

**JCR** MSC細胞性医薬品の非臨床～臨床へ

- 医薬品承認申請に必要な非臨床試験を技術的に可能な限り実施
  1. 薬効薬理試験  
in vitro (混合リンパ球反応、各種サイトカイン測定等)
  2. 安全性薬理試験 (ラット)
  3. 薬物動態試験 (ラット、イヌ骨髓移植モデルへの標識細胞投与)
  4. 毒性試験  
単回、反復投与試験 (マウス、ラット、イヌ、アカゲザル、ヒビ)

〔ヒト細胞の動物投与試験評価には限界がある〕  
⇒慎重な臨床試験計画策定 (PMDAと協議)

↓

- 確認申請: 2006年8月申請→2007年6月認可
- 第I/II相試験終了⇒良好な結果
  - ・投与症例数14例中13例: 完全反応又は部分反応
  - ・問題となる有害事象は認められず、高い忍容性が確認された

20

**JCR** 第I/II相試験臨床成績まとめ

最大の治療効果判定結果 (4週後まで)

	合計		グレードIII	
	症例数	(%)	症例数	(%)
CR or PR	13/14	92.9	4/5	80.0
CR	8/14	57.1	2/5	40.0
PR	5/14	35.7	2/5	40.0
PG	1/14	7.1	1/5	20.0

CR: complete response / PR: partial response / PG: progression

	件数	症例数	%
輸注毒性	0	0/14	0
慢性GVHD	7	7/14	50.0
死亡	5	5/14	35.7
再発	2	2/14	14.3
異所性組織形成	0	0/14	0

主要な有害事象: 細胞投与に起因する副作用なし

第74回日本血液学会学術集会シンポジウム(立花) 21

**JCR** JR-031開発の現状と今後

- 第II/III相試験: 2011年8月～  
対象: ステロイド抵抗性GVHD  
グレードIII/IV (重症型)  
状況: 目標症例数達成・治験終了～申請準備
- 希少疾病用医薬品指定: 2013年12月
- 予定: 2014年: 承認申請  
2015年: 上市予定
- 物流: メディパルホールディング社と細胞性  
医薬品用超低温配送システムを共同開発中

**Osiris社のProchymal® (MSC)**  
2012年5月カナダ承認、6月ニュージーランド承認  
「骨髓移植時ステロイド抵抗性GVHD小児患者への適応」

22

**JCR** 同種由来細胞治療薬開発の課題と周辺基盤技術（まとめ）

1. 原材料としての、安全で正常な同種細胞の安定的調達  
 ⇒ ①入手方法の規制整備  
 ②感染性因子検査の技術（的確性、感度）向上とコスト削減  
 ③各種がん染色体試験の技術向上とコスト削減
2. 製造コスト（特に工程管理試験コスト）の低減化  
 ⇒ 各工程の自動システム化と低コスト運転可能な製造システム
3. 流通システムの開拓と未使用細胞治療薬の回収  
 ⇒ ①細胞治療薬の冷凍・冷蔵保管技術開発  
 ②回収コストを踏まえた適正な薬価と保険適用
4. 市販後調査が長期間にわたる場合は追跡が難しく、負担コスト大  
 ⇒ 難病や希少疾患におけるサポートシステム：患者登録システム

↓

周辺基盤技術・製品のサポートによる合理的な製品価格の達成  
 ⇒ 患者さんの求める治療薬として広く使用可能となることが期待される

23

**JCR** 再生医療・細胞治療の産業化

多業種企業間のメリット共有型連携の開拓推進が望まれる

再生医療の実用化・産業化に関する研究会最終報告書改定  
<http://www.meti.go.jp/press/2012/02/20120222004/20120222004.html>

24

**JCR** 再生医療産業化とヴァリューチェーン

FIRM 産業化に向けたヴァリューチェーンの構築

患者のQOL向上：アクセス可能な価格での再生医療サービスの提供  
 産業化の推進：国内の関連産業の発展／対海外競争力の強化

再生医療イノベーションフォーラム (FIRM) 吉岡運営委員長  
 メディア交流会 (2013年12月9日) 講演資料より

25