

27年度までのシーズ開発の成果

(1) 細胞製剤の品質

- 培養自家BMSCの品質についてPMDAと薬事戦略相談を行った。事前相談を2013/7/3に、対面助言を2013/10/25に実施した。
- 対面助言では、以下の点について話し合われた。
 - 原材料の生物由来原料基準への適合性
 - PL調整工程で濃厚血小板3名分を混ぜ合わせることの妥当性
 - 工程内管理や品質管理の充足性
 - 最終製品の安全性確保としての、規格試験の方法および出荷判定
- 2013/3からボランティアによる血小板成分採血を行ない、PL作成を開始した。現在までに、PLに含有される栄養因子(PDGF-BBなど)、製造工程由来不純物(PL内の血小板細胞膜、培養細胞洗浄液中の抗生剤)の残留量、細胞増殖速度などの測定を行い、本治験における規格試験の設定に用いた。
- ボランティアからの骨髓採取と細胞培養を、2014/2/26から開始した。CPCでの培養は2015/5/14から開始となった。

27年度までのシーズ開発の成果

(1) 細胞製剤の品質 (つづき)

- 現在まで10回の試験製造(うち、CPCでの製造4回)を行い、治験製品の製造工程を確立しつつある。この点について事前相談を2015/11/12に、対面助言を2016/1/27に実施し、以下の点について確認がなされた。2.2項に記載したとおり、核型異常が認められているため、原因究明と共に、工程の見直しを行うこととした。
 - PLのロット間差
 - 治験製品の製造工程
 - 製造工程由来不純物
 - 最終製品の規格試験項目
- 新規の培養細胞品質評価として、共同研究先の北海道大学先端生命科学院複合糖質機能化学グループと、培養添加物(他家PL、自家血清、牛胎仔血清)の違いによるBMSCのグリコミクス研究を開始した。

27年度までのシーズ開発の成果

(2) 非臨床安全性試験

- 非臨床安全性試験についてPMDAと薬事戦略相談を行った。事前面談を2013/1/18と9/19に、対面助言を2013/12/20に実施し、核型分析試験(初代培養細胞と過培養細胞)、軟寒天コロニー形成試験(過培養細胞)、ヌードラット一般毒性試験(最終製品)を行うこととした。

試験	試験用検体	変更/補足内容	備考
核型分析試験	HUNS001-01	3人分の製品について評価する。	試験用検体の培養期間は、最適化後の製造工程で規定した条件から、1継代かつ1週間延長する。
軟寒天コロニー形成試験	HUNS001-01	・軟寒天培地添加物をFCSを→PLに変更する。 ・3人分の製品について評価する。	・試験前にPL添加軟寒天培地において陽性対照細胞がコロニーを形成することを確認する。 ・試験用検体の培養期間は、最適化した製造方法で規定した条件から、1継代かつ1週間延長する。
ヌードマウス造腫瘍試験	—	実施不要と考える。	臨床適用と同様の脳内投与を用いるヌードラット一般毒性試験は、造腫瘍性評価の方法としてより妥当な試験法と考えられるため、本製品の造腫瘍性を含めた評価が可能と考えられることから本試験は不要と考えた。
ヌードラット一般毒性試験	HUNS001-01 及び f-HUNS001-01	安全性薬理コアバッテリー項目のうち、心血管系に対する評価を、心電図→詳細な一般状態観察に変更する。	心機能に重大な影響を受けた場合は、例えば、自発運動量の変化、歩行状態の異常、外的刺激への反応性低下等の様々な症状が出現する場合が考えられることから、観察された事象をもとに心血管系への影響を総合的に評価する。

HUNS001-01: リゾビスト®非ラベル

f-HUNS001-01: リゾビスト®ラベル

27年度までのシーズ開発の成果

(2) 非臨床安全性試験 (つづき)

- 上記試験結果について事前相談を2015/11/12に、対面助言を2016/1/27に実施し、非臨床安全性試験結果の解釈について相談した。核型分析試験にて全例の過培養細胞で核型異常が認められたため、現時点では造腫瘍性の懸念があり、核型異常の原因となる製造工程上の問題を究明し、工程の見直しを行うこととした。
- リゾビストによるBMSCのMRI画像化について、ブタ頭部や寒天ファントムをもちいた移植細胞数定量化の試みを、当院の臨床用3T-MRIで継続して行っている。
- BMSCにSPIO製剤を取り込ませ、マーモセットに脳内移植しMRIを用いてcell trackingすることに関して、国立精神神経センター神経研究所と共同研究を継続して行っている。2016/1/8に北大東京オフィスで、同研究所モデル動物開発研究部 関和彦部長とミーティングを行った。

27年度までのシーズ開発の成果

(3)対面助言を踏まえた治験への取り組み

- 2012年10月より、PMDA職員を含めミーティングを継続して行っている(2回/月)。
- 細胞培養にあたる職員(1名)と、研究に携わる特任助教(1名)を雇用した。
- 細胞培養に必要なPLの供給については日赤北海道ブロック血液センターと、骨髓液採取に関しては当院血液内科と協力して行っている。
- 将来的なPLの安定供給を目的に、消費期限切れの濃厚血小板血漿を用いたPLの作成に関する日本赤十字社血液事業本部との共同研究を、『献血血液の研究開発等での使用に関する指針』にのっとり開始している。
- 規格試験用にフローサイトメトリーを購入した。本機材は、BMSCの品質確認を目的とした細胞表面マーカーの測定に用いている。
- BMSC培養に関して、院内CPCでの作業を開始した。
- 治験プロトコールについて、事前面談(2014/10/29:移植針、2015/4/1:プロトコール全般、2015/6/9:核医学検査による評価)、対面助言(2015/7/10)を行った。
- 治験モニタリングの実施者について選定した。

28年度のシーズ開発の目標

- 現在進行中の品質試験や非臨床安全性試験の結果について、継続的にPMDAと相談し、製造工程などの問題点を解決する。
- PMDAとの相談後、北海道大学病院のIRBにて審査を行い、治験届を提出する。
- 治験に関する保険の加入先を選定する。
- 効果・安全性評価委員会および画像評価委員会の委員を任命する。
- 今後、対象患者を紹介していただく関連病院に、本治験の内容に関し周知する。
- 本品の知財に関し、当院の知財担当(弁理士など)と継続してミーティングを行う。
- 次相以降に本研究を企業治験とするため、提携企業を決定する。

ガイドライン作成に関する成果

社会的ニーズ

介護が必要になる原因トップ

多様な患者に応じた治療の必要性
(急性期・慢性期・後遺症)



総論的な指針・ガイドライン

生物由来原料基準

ヒト(自己/同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保について

脳梗塞の細胞治療に関する 開発ガイドライン

Stroke

American Stroke Association
A Division of American Heart Association

Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm in Stroke (STEPS): Bridging Basic and Clinical Science for Cellular and Neurogenic Factor Therapy in Treating Stroke
The STEPS Participants



- ヒトの臨床経験
- PMDA経験者

北海道大学 脳神経外科	徳島 康博 教授	第1回日本脳神経細胞学会会長
東北大学 神経外科	宮本 慎二 教授	第1回日本脳卒中の外科学会会長
日本医科大学 内科	内山 康徳 教授	第1回日本脳卒中学会会長
大阪大学 脳神経外科	吉峰 徳敏 教授	第1回日本脳神経細胞学会会長
岡山大学 神経内科学	阿部 達二 教授	第1回日本脳神経細胞学会会長
長崎大学 神経内科学	志賀 康徳 教授	第1回日本脳神経細胞学会会長
札幌医科大学 神経再生医学部門	本郷 智 教授	国際MDSによる脳神経再生医学の臨床試験主導
富山大学 脳神経外科	藤田 智 教授	国際MDSによる脳神経再生医学の臨床試験主導
北海道医療センター 再生医療研究部	山口 明彦 部長	国際MDSによる脳神経再生医学の臨床試験
森之宮病院	宮内 一樹 院長	第1回日本ニューロリハビリテーション学会会長
東北大学 細胞治療学分野	山澤 真樹 教授	日本再生医療学会理事
兵庫県立大学 先端医学研究部	梶山 知弘 教授	
北海道大学 レギュラトリーサイエンス部門	荒井 勝彦 教授	
国立循環器病センター 再生医療・治療推進部	山本 清子 部長	

海外ガイドライン作成メンバーとの連携

脳梗塞オールジャパン体制

平成25年11月
スタートアップ会議

1. 細胞治療にフォーカス
2. 体性幹細胞を中心に
3. 臨床評価も視野に

平成26年1月
第1回WG

1. 厚労省との共有
2. ガイドラインの作り方
3. 安全性に関する姿勢

平成26年3月
第2回WG

1. 品質・非臨床の論点
2. 既存指針の活用
3. 参考事例(心疾患)

平成26年6月
第3回WG

1. 項目のリストアップ
2. ガイドライン情報の共有

平成26年11月
第4回WG

ガイドライン内容に関する議論

平成27年1月
第5回WG

コンセプトペーパーに関するコンセンサスの形成

平成27年5月
第6回WG

ガイドラインドラフトの提示

平成27年9月
第7回WG

ガイドライン文案を討議

平成28年1月
第8回WG

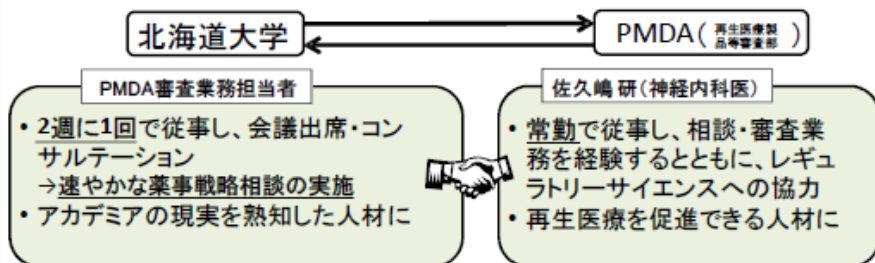
WG内でのガイドライン文案合意

ガイドライン作成の28年度の目標

- 平成27年度中に、WG外部レビュアー、業界団体、関連学会、患者団体(脳卒中協会)へ文案を提示し、コメントを募る。
- いただいたコメントに対し、第9回、第10回WGにおいて議論する。
- 平成28年夏、WGでまとめたガイドライン最終文案を、厚生労働省へ提出する。
- あつまったバブリックコメントについてWGで議論し、平成28年度上半期中に、ガイドライン文を確定する。
- 世界への発信を目指し、ガイドラインの英語論文化を検討する。

人材交流：交流職員が行った取組み

実施体制とふりかえりの取組み

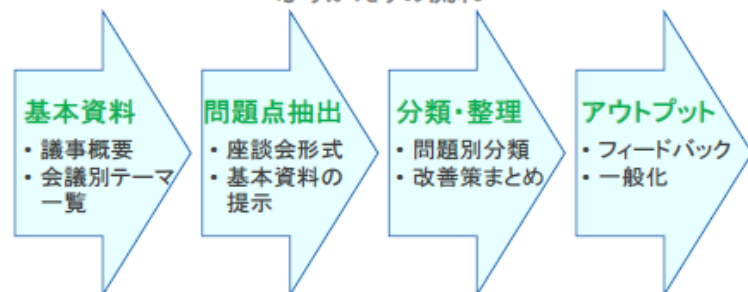


ふりかえり

- アカデミアとPMDAの両方の視点を持つと考えられる3名による座談会



ふりかえりの流れ



ふりかえり結果：要因と改善策

進行を遅らせた要因

リテラシー&人材

- 開発全体を俯瞰できる人材
- 医学研究と医薬品開発の違い

マネジメント

- 役割分担&スケジュール管理
- 情報共有

その他

- 組織としての経験不足
- 情報のアップデート

考えられる改善策

人材&チームづくり

- チームによる役割分担
- プロジェクトマネージャによる管理
- 開発初期のトレーニング

組織&体制整備

- 企業治験経験の活用
- PMDAとの人材交流及び治験相談の有効活用

2015/9/5のレギュラトリーサイエンス学会にて上記の内容を発表した