

# 26年度までのシーズ開発に関する成果

## (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(サイトカインなど)の測定、製造工程由来不純物(血小板細胞膜など)の残留量測定などを行った。
- ボランティアからの骨髄採取と細胞培養を、2014/2/26から開始した。臨床レベルの規模で実験室にて繰り返し培養を行い、製造工程をほぼ確立した。

# 26年度までのシーズ開発に関する成果

## (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に行い、現在以下のように試験を実施中である。

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: リゾピスト®非ラベル

f-HUNS001-01: リゾピスト®ラベル

# 26年度までのシーズ開発に関する成果

## (3)対面助言を踏まえた細胞製造の取り組み

- 2012年10月より、レギュラトリーサイエンスの観点による関係者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、骨髄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、平成26年度公募から開始した。
- 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での一部作業を開始している。
- BMSC移植治療の臨床試験プロトコールについて、2014/10/29に移植針に関する事前面談を行った。現在、臨床試験プロトコールに関する事前面談を申し込んでいる(3月中旬予定)。

# 27年度のシーズ開発に関する目標

## (1) 非臨床試験（安全性・有効性の評価）

- ボランティア由来の骨髄とPLを用いて培養したヒトBMSCに関し、現在進行中の品質試験や非臨床安全性試験を完了する。
- SPIO-BMSCをマーモセット脳内に移植し、MRIを用いたcell trackingの研究に関して、国立精神神経センター神経研究所との共同研究を実施する。
- PLでの細胞培養に関する、グライコミクスによる品質評価研究を実施する。
- PLやBMSCの品質試験、MRI実験の結果をまとめ、国際学術誌に発表する。

## (2) 臨床試験開始のための体制整備・プロトコール作成

- BMSCの培養に関して、院内CPCでの作業手順書を整備し、試験培養を開始する。
- BMSC移植治療の臨床試験プロトコールについてPMDAと相談を重ね、プロトコールを確定する。

# ガイドライン作成に関する成果

## 社会的ニーズ



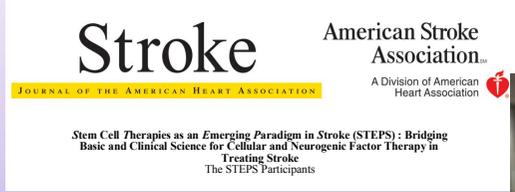
介護が必要になる原因トップ  
多様な患者に応じた治療の必要性  
(急性期・慢性期・後遺症)

## 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



- ヒトの臨床経験
- PMDA経験者

北海道大学 脳神経外科	宮金 清博 教授	第1回日本脳循環代謝学会会長
東北大学 神経外科	宮丸 修二 教授	第4回日本脳卒中の外科学会会長
日本医科大学 内科	片山 泰典 教授	第17回日本脳卒中学会会長
大阪大学 脳神経外科	志崎 俊樹 教授	第20回日本脳卒中学会会長
岡山大学 神経内科学	阿部 隆二 教授	第24回日本脳循環代謝学会会長
高崎大学 神経循環制御科	高田 英 教授	第4回日本脳卒中の外科学会会長
札幌医科大学 神経再生医療学部門	本望 伸 教授	自家MSCによる脳梗塞再生医療の治験
聖山大学 脳神経外科	藤田 敏 教授	自家MSCによる脳梗塞再生医療の臨床試験を準備
先端医療センター 再生医療研究所	山口 明彦 部長	自家MSCによる脳梗塞再生医療の臨床試験
森之宮病院	宮井 一彰 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 脳神経学分野	辻澤 英樹 教授	日本再生医療学会理事
兵庫県立大学 先端医学研究所	松山 和弘 教授	
北海道大学 レギュラトリーサイエンス部門	栗戸 賢史 教授	
国立循環器病センター 先端医療・治療推進部	山本 穂子 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



# ガイドライン作成に関する今後の目標

- 平成26年度末までにコンセプト・ペーパーを完成させ、厚労省に提出する。
- 2015/3/21、**第14回日本再生医療学会総会シンポジウム発表**

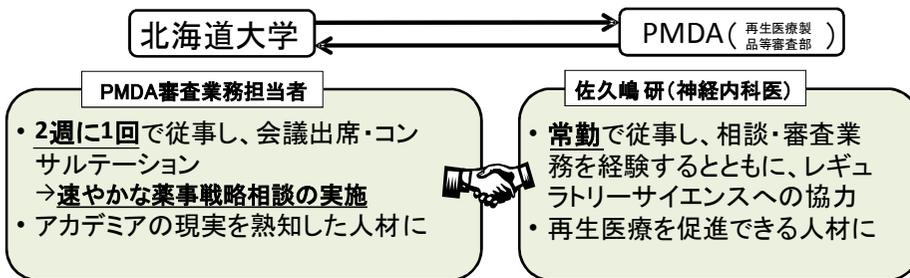
平成  
27  
年度



- 委員間で共有した情報を、ガイドライン文章にまとめる。各パートの担当委員(各パート1~2名程度)に、ガイドライン文案作成を牽引していただく。ガイドライン文章の作成は4~6か月程度の期間を予定している。
- **第6回WG (5月、東京 or 横浜)**では、ドラフト案を提示し議論を行う。
- 第7回WGでは、WGとしての最終稿の提示・確認を行う。
- 第7回WG以降に、生命倫理の専門家、統計・試験デザインの専門家・患者団体(日本脳卒中協会)などにad hocに参加いただき、意見集約やガイドラインの周知につなげる。
- 2015年秋までにガイドライン文案を完成させ、厚労省に提出しパブリックコメントを募る。
- 国際的発信を目指し、ガイドラインの英文化と学術雑誌への投稿を行う。

# 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

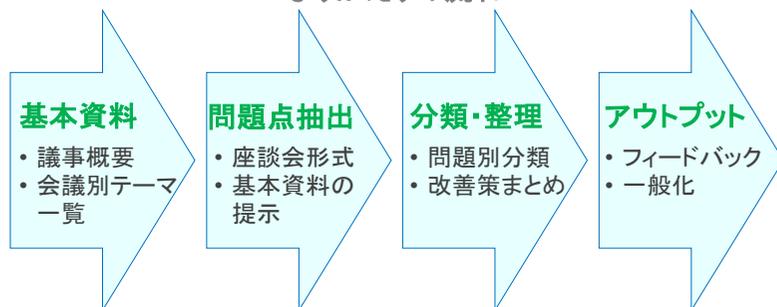


## ふりかえり

－ 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