

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：京都大学 iPS 細胞研究所

研究事業名	再生医療分野・革新技術の実用化に資する包括的な評価方法 (再生医療用 iPS 細胞の評価方法)
分類	医薬品主体 ・ 医療機器主体 ・ 再生医療主体
1. 研究の概要 iPS 細胞を用いた再生医療の実現化を目指し、iPS 細胞から誘導される様々な細胞・組織を再生医療製品に応用する技術が、国内の様々な大学や企業で開発されつつある。それらの中でも、iPS 細胞から作製する血小板については、最終製品に細胞核がなく投与前に放射線照射を行うことも可能なため、ゲノムの変異等によるがん化のリスクが低く、早期の臨床応用の実現可能性が高いと期待されている。 本研究では、実用化が間近である血小板について、原料としての iPS 細胞・不死化巨核球から製品である血小板までの品質及び安全性を検討し、品質に関するガイドラインの提案を行った。	
2. 研究の概要及び成果について (1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 (平成 24 年度) ・ 製造に使用する原材料の生物由来原料基準への適合性の調査・検討 ・ 不死化巨核球株の作製に成功 (平成 25 年度) ・ 再現性の高い不死化巨核球株の作製法の決定 ・ 生物由来原料を用いないフィーダーフリー iPS 細胞の製造方法の確立 (平成 26 年度) ・ 大量培養法、血小板産生法の開発 ・ 動物での単回毒性試験、反復投与毒性試験、in vivo/in vitro 造腫瘍試験の開始 (平成 27 年度) ・ 血小板の機能維持に重要な膜タンパクの発見 ・ セルソーティングが不要となる新規ラミネンを用いた製造工程の改良 (平成 28 年度) ・ 今までに決定した血小板の標準的製法を元に製造条件の最適化を実施 ・ PMDA 対面助言を実施し、研究内容の規制適合性を確認（一部は平成 26 年、平成 27 年にも PMDA 相談を実施）	

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

- ・ガイドラインの事前検討の開始

(平成 25 年度)

- ・「血小板誘導に適したヒト（自己）iPS 細胞の品質に関する留意点と課題（中間とりまとめ）（案）」の策定

(平成 26 年度)

- ・「血小板誘導に適したヒト（自己）iPS 細胞の品質に関する留意点と課題（中間とりまとめ）（案）」及び「細胞製品に含まれる不純物の安全性評価に関する基本的な考え方（案）」の公表

(平成 27 年度)

- ・「血小板誘導に適したヒト（同種）iPS 細胞の品質に関する留意点と課題（中間とりまとめ）（案）」の策定

(平成 28 年度)

- ・外部専門家を含めたワーキンググループを設置して議論を行い最終案として取りまとめたのち、関連業界団体および関連学会に検討（パブリックコメント）を依頼した。
- ・ガイドライン「ヒト（同種）iPS 細胞由来血小板の品質に関する留意点と課題」を策定し、PMDA に提出

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

- ・臨床用の iPS 細胞を作製できる製造施設 (FiT) の基盤整備

(平成 25 年度)

- ・FiT での臨床用 iPS 細胞の作製を開始

(平成 26 年度)

- ・自己由来の臨床研究に向けて細胞調整施設 (GPC) での iPS 細胞製造体制を確立

(平成 27 年度)

- ・再生医療等安全性確保法第 35 条に基づく細胞培養加工施設の許可を取得 (FiT)

- ・臨床用 iPS 細胞の出荷開始

(平成 28 年度)

- ・企業との共同研究等による製造管理体制の強化の実施

(2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

- ・ PMDA からの人材受入れ（定期的な勤務）
- ・ CiRA 職員を PMDA に派遣し、iPS 細胞に関するセミナーを実施
（平成 25 年度）
- ・ PMDA からの人材受入れ（定期的な勤務）
- ・ CiRA 職員を PMDA に派遣し、iPS 細胞に関するセミナーを実施
（平成 26 年度）
- ・ PMDA 審査官（直接の審査担当ではない審査官）との定期的な意見交換を実施
- ・ 再生医療の専門知識を有する研究者（教授）PMDA 非常勤特任職員として週に 1 回、再生医療製品等審査部に派遣
（平成 27 年度）
- ・ PMDA 審査官との定期的な意見交換を継続して実施
- ・ ゲノムの専門知識を有する研究者（准教授）PMDA 非常勤特任職員として週に 1 回、再生医療製品等審査部に派遣
（平成 28 年度）
- ・ PMDA 審査官との定期的な意見交換を継続して実施
- ・ 前年度に引き続き研究者（准教授）を PMDA に派遣

4. その他（論文等を含む）

【主な論文】

1. Nakamura S, Takayama N, Hirata S, Seo H, Endo H, Ochi K, Fujita KI, Koike T, Harimoto KI, Dohda T, Watanabe A, Okita K, Takahashi N, Sawaguchi A, Yamanaka S, Nakauchi H, Nishimura S, Eto K. Expandable Megakaryocyte Cell Lines Enable Clinically Applicable Generation of Platelets from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2014 Apr 3; 14(4):535-48.
2. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JE Jr, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet need. *J Cell Biol*. 2015 May 11; 209(3):453-66. (Eto K は責任著者)
3. Karagiannis P, Eto K. Manipulating megakaryocytes to manufacture platelets ex vivo. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13 Suppl 1:S47-53. doi: 10.1111/jth.12946
4. Hirata S, Murata T, Suzuki D, Nakamura S, Jono-Ohnishi R, Hirose H, Sawaguchi A, Nishimura S, Sugimoto N, Eto K. Selective inhibition of ADAM17 efficiently mediates glycoprotein Iba α retention during ex vivo generation of human induced pluripotent stem cell-derived platelets. *Stem Cells Translational Medicine*. 2017 Mar; 6(3):720-730.
5. Aihara A, Koike T, Abe N, Nakamura S, Sawaguchi A, Nakamura T, Sugimoto N, Nakauchi H, Nishino T, Eto K. Novel TPO receptor agonist TA-316 contributes to

platelet biogenesis from human iPS cells. *Blood Advances*. 2017 1:468-476; doi:
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016000844>

【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。