

資料2-2

第3回橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会
令和元年6月19日

パーキンソン病に対する幹細胞治療



iPS細胞研究所

高橋 淳

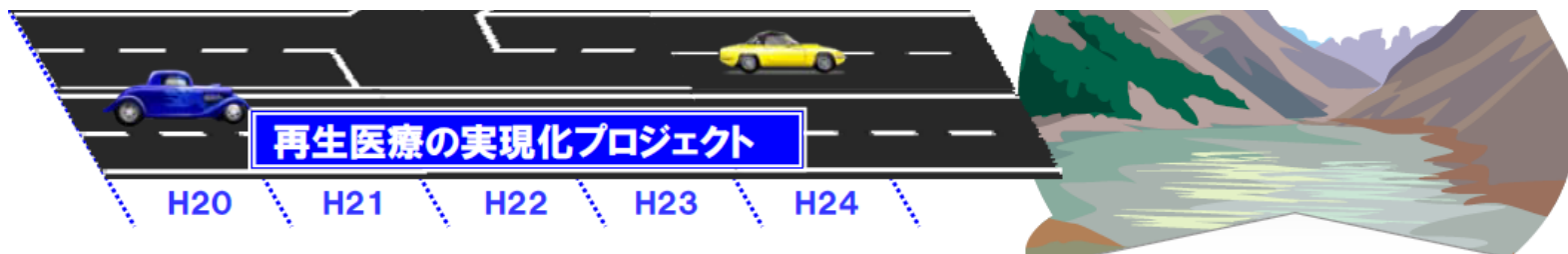


京都大学



基礎研究

実用化



死の谷

- 学術機関が生み出す研究の成果と、医薬・医療技術の実用化の間には大きなギャップ「**死の谷 (Death Valley)**」が存在
- これらを克服し、いち早く基礎研究の成果を、医療の形で社会還元することが世界的な喫緊の課題

MEXT

MHLW



METI



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

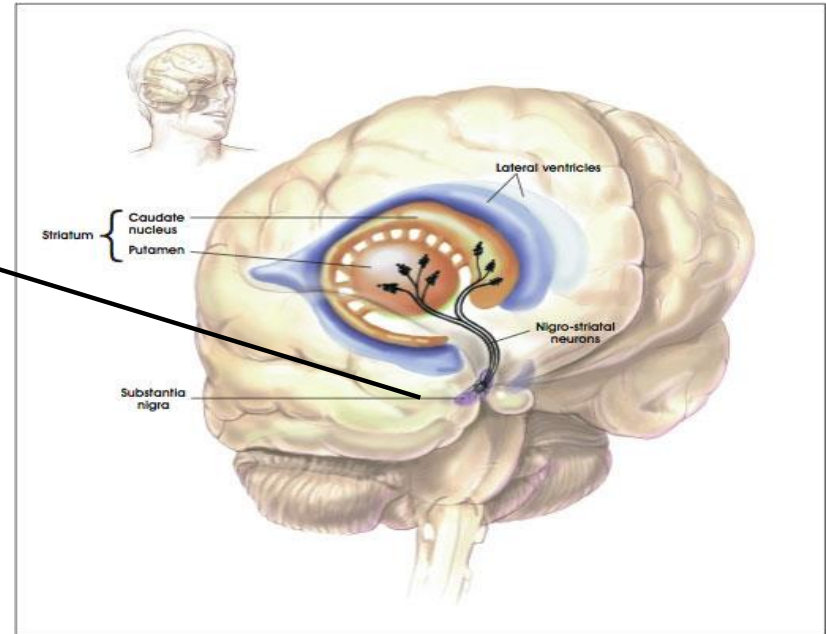
「死の谷」を超えるには？

1. 科学的根拠
2. 非臨床研究
3. 有機的連携

1. 科学的根拠

パーキンソン病とは？

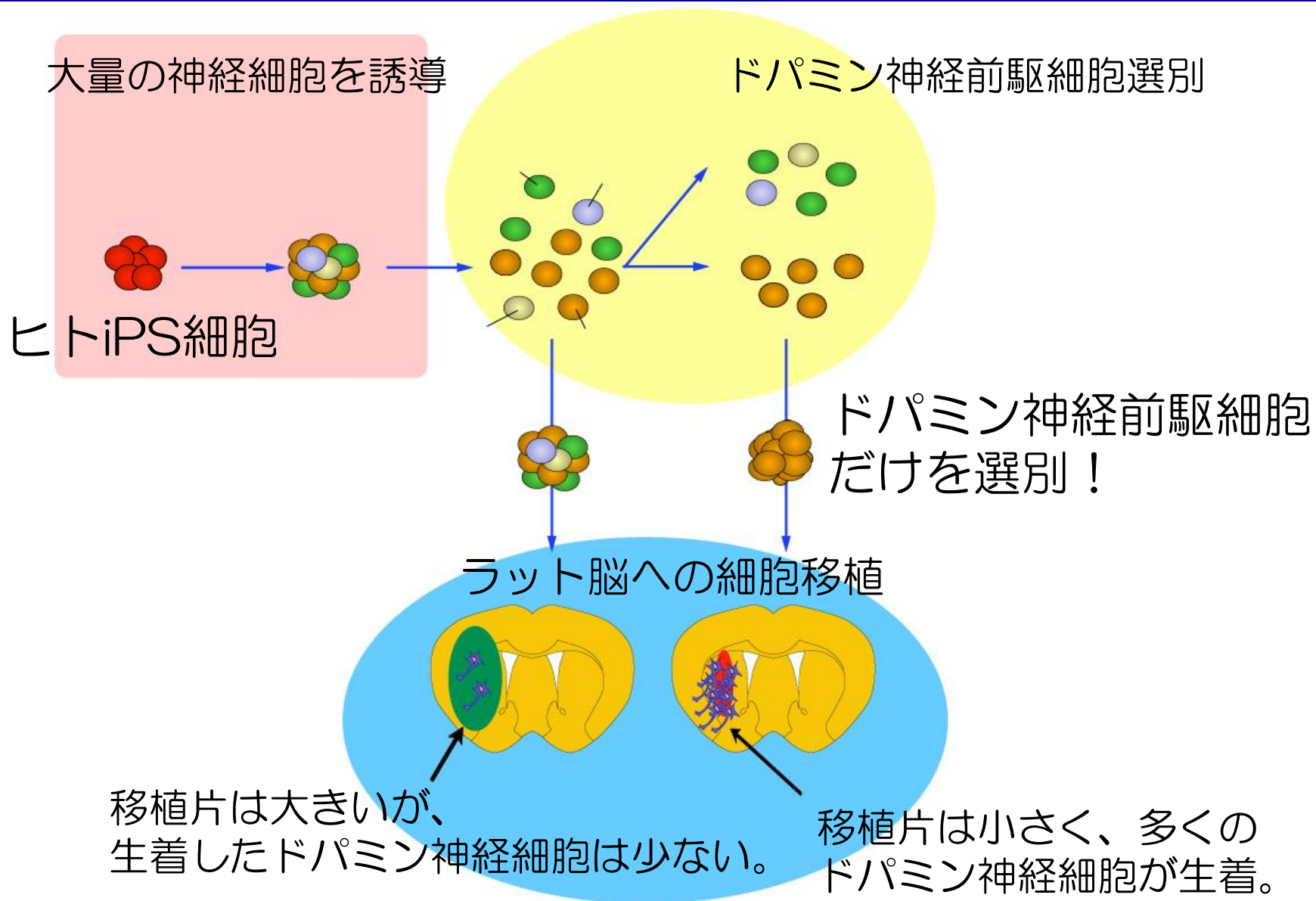
中脳黒質の
ドパミン神経細胞
が進行性に脱落すること
により、手足のふるえや
こわばり、運動低下など
が生じる疾患。



多くは50歳以降に発症し、
日本には約16万人の患者
さんがいると言われる。



ドーパミン神経前駆細胞の製造法を開発



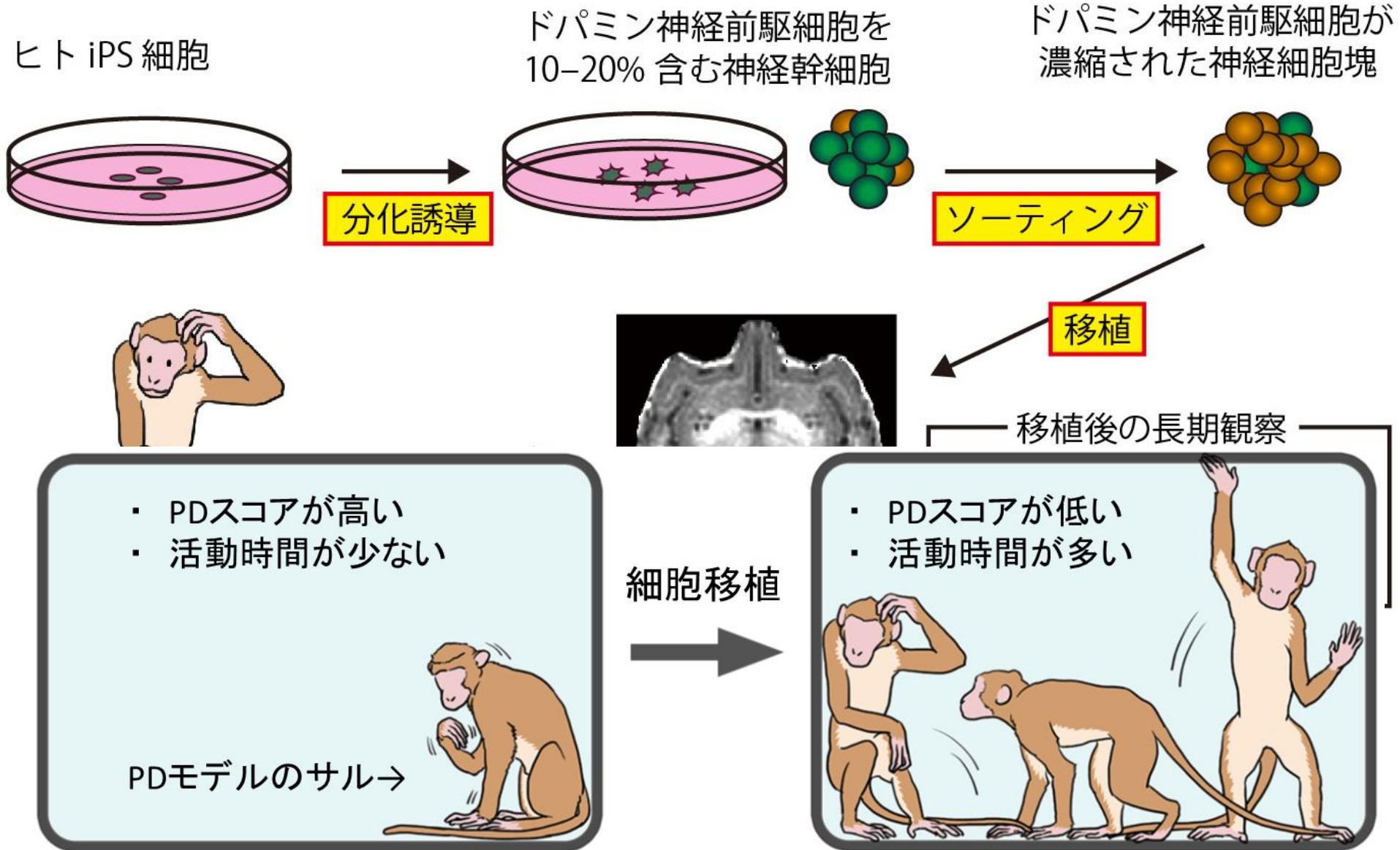
ドーパミン神経前駆細胞
だけを選別！

移植片は大きい
が、
生着したドーパミン神経細胞は少ない。

移植片は小さく、
多くの
ドーパミン神経細胞が生着。

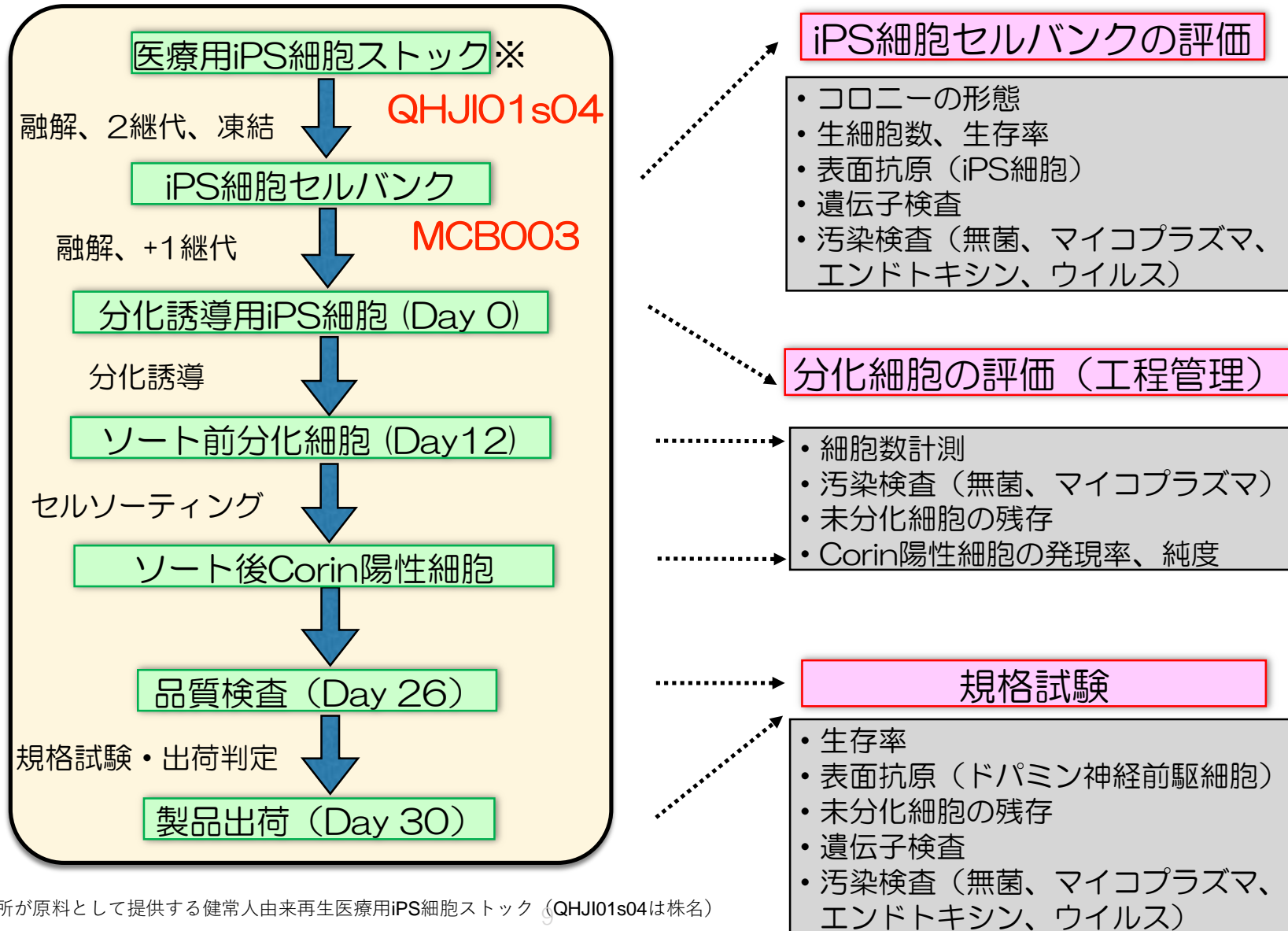
[有効性、安全性、品質管理]

カニクイザルモデルへの移植で安全性、有効性を確認



2. 非臨床試験

ヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞製剤の製造工程



※ 京都大学iPS研究所が原料として提供する健康人由来再生医療用iPS細胞ストック (QHJI01s04は株名)

in vivo試験の概要

目的	造腫瘍性試験 (GLP施設)		有効性試験 (非GLP)	
	癌化リスク評価	奇形腫形成リスク評価	ドパミン神経細胞の生着、機能	
宿主	NOGマウス		PDモデルラット	PDカニクイザル
投与部位	脳 (線条体)	皮下 (マトリゲル包埋)	脳 (線条体)	
投与量	2×10 ⁵ 細胞 (マウス脳最大投与量)	6×10 ⁵ 細胞 (ヒト1投与経路量)	4×10 ⁵ 細胞	片側2.4×10 ⁶ 細胞
陽性対照	設定なし	未分化iPS細胞 n=20 Hela細胞 n=10	なし	
匹数	n=130	n=20 iPS細胞スパイク 10~0.001%, 各n=10	n=8	n=3
観察期間	生涯観察	26週間	4~5ヶ月	3~6ヶ月
評価項目	脳及び全身の組織学的評価 (HE染色、免疫染色)	組織学的評価 移植片サイズ	行動解析 組織学的評価 (免疫染色)	組織学的評価 (HE染色、免疫染色)

3. 有機的連携

大日本住友製薬との共同研究

2014年5月より、2名派遣（研究員）

2016年4月より、1名派遣（PM）

2017年5月より、1名派遣（CMC担当）

チャートシートの作成

- 作業項目をすべて書き出す
- それぞれの責任者を決める
- タイムスケジュールを設定
- 毎月の会議で進捗状況を確認

将来の製造・販売の準備

- 自動大量培養
- 先駆け審査指定制度の活用

2015年1月より計22回

2018年6月4日、治験計画届提出（iACTより）

- 造腫瘍性試験、一般毒性試験
- 非臨床試験評価項目
- 治験デザイン妥当性
- 品質規格/管理の妥当性
- 生物由来原料の適切性
- 製造工程由来不純物管理の妥当性
- ウイルス評価
- 未承認薬の取り扱い
- 治験薬（タクロリムス）について
- 医療機器（移植用針）について など

臨床用細胞株を用いて

治験実施体制

京都大学医学部附属病院

自ら治験を実施する者/ 治験責任医師： 脳神経内科 高橋 良輔

治験の実施・評価

脳神経内科
(高橋 良輔)

脳神経外科
(宮本 享)

放射線診断科
(富樫 かおり)

モニタリング

データマネジメント

統計解析

安全性情報管理

臨床研究総合センター (iACT)

京都大学 iPS細胞研究所

主任研究者：高橋 淳

移植細胞の製造・評価、提供

東和薬品

治験薬（免疫抑制剤）の提供

トップ

細胞投与機器の製造・提供

日本メジフィジックス

PET薬剤の製造

大日本住友製薬

監査

効果安全性評価委員会

治験実施中の外部評価



治験スタートアップ会議 2018年7月26日

治 験

パーキンソン病に対するヒトiPS 細胞由来ドパミン
神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を
検討する医師主導治験(第 I / II 相)

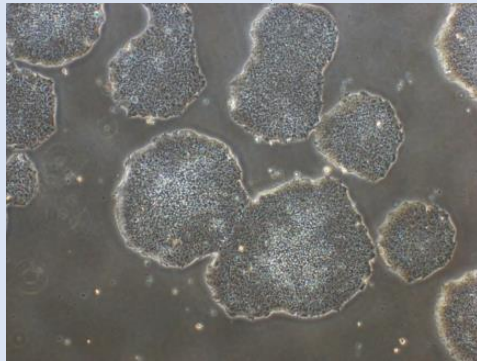
2018年8月1日 : 患者募集開始
2018年10月 : 第1例目手術

再生医療用iPS細胞ストック



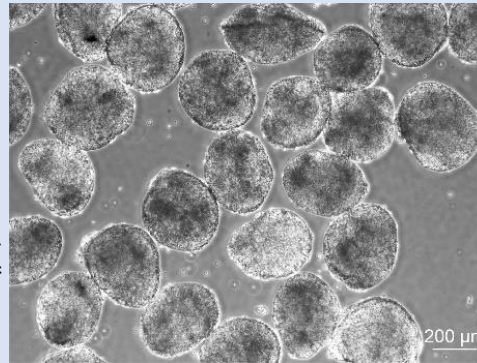
- iPS細胞作製
- 品質評価

提供



iPS細胞

分化誘導



ドーパミン神経前駆細胞

- 純化
- 品質評価

健康人ドナー



移植



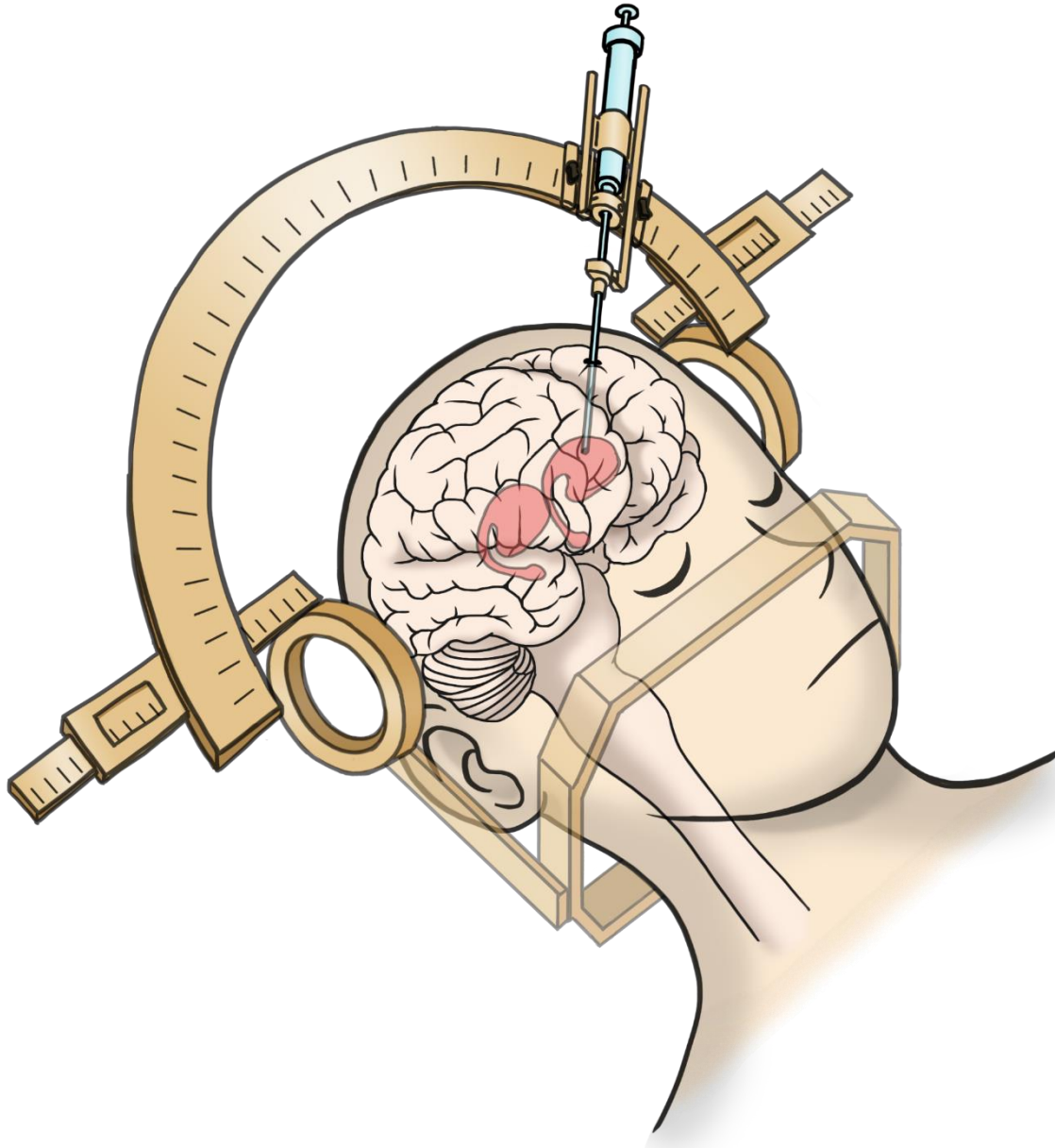
安全性と
有効性の評価

治験デザイン概要

- ✓ どこで？ 京都大学医学部附属病院
- ✓ 誰に？ 中程度のパーキンソン病患者
- ✓ 何例？ 7例
- ✓ 何を？ 術前と術後の比較（症状など）
- ✓ 観察期間？ 術後24か月
- ✓ いつ終わる？ 2022年の予定



定位的脳手術による細胞移植



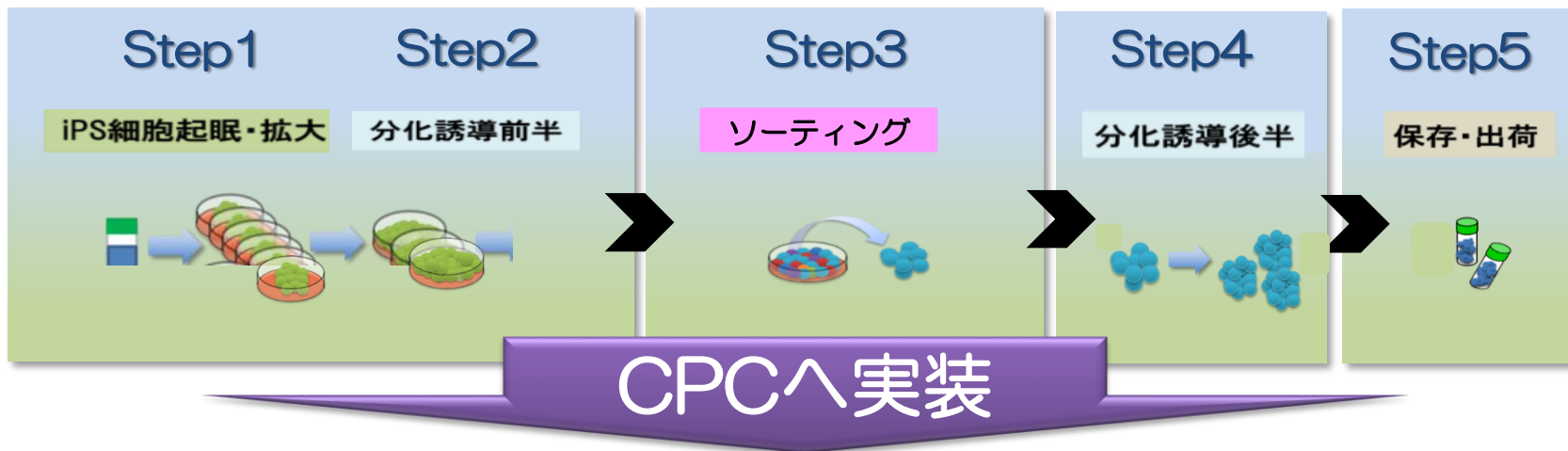
全身麻酔下に
両側穿頭術を行う

左右の被殻に、
約240万個ずつ
合計約500万個の
細胞を移植

免疫抑制剤を
1年間投与

手培養から産業化へ

現行
手培養



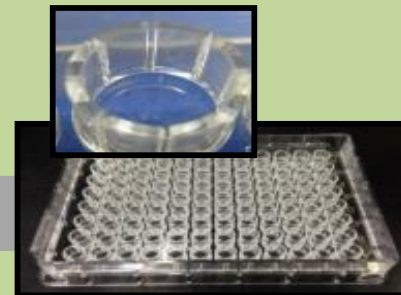
閉鎖型大面積自動培養装置



工業用セルソーター



新規大量培養



最終製品の
凍結保存



商用
完成

50人分/ロット → 低コスト、安定供給

橋渡し研究戦略的推進プログラムのこれから

- 科学的根拠に基づいた治療法を開発
- 研究早期から企業や関係省庁と連携
- 人材(PM等)を育成し拠点間で情報共有