

## 平総括研究報告書

1. 研究開発課題名：iPS 細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験
2. 研究開発代表者：江藤 浩之（京都大学 iPS 細胞研究所）
3. 研究開発の成果

私たちは、稀な型を含めた血小板輸血製剤の安定した供給のために、iPS 細胞から良質な血小板を大量に作ることを目指している。H26 年度までに実施した研究開発によって、①血小板の大量製造に繋がる技術である“不死化巨核球細胞株”の作製法を確立した。H27 年度には、②本細胞株を用いた大量培養方法、③血小板産生のための巨核球／血小板分離および血小板濃縮システム・装置、④血小板不活性化阻害薬、⑤低分子トロンボポイエチン様化合物、⑥血小板の POC（Proof of Concept: 概念実証）を確認するウサギモデル、などの開発に進展が得られ、⑦第一例目の臨床研究候補患者（1 名）より 2 か所の体細胞から異なる方法によって、当研究所 GMP 基準細胞調整施設で iPS 細胞を樹立した。以上の成果を基に、First in Man としての自家輸血臨床研究および上市を目指した同種輸血臨床試験（臨床研究または治験）を計画し、そのための開発および準備を継続している。

H27 年度には、以下の成果が得られた。

1. 臨床試験用の iPS 細胞と巨核球細胞株の樹立：本人以外に合致する血小板型がない血小板減少症の方から、iPS 細胞を作成して巨核球株を樹立しマスターセルバンクを作製した。なお、樹立された巨核球株の機能がやや劣ることから、より良好な巨核球株の樹立も継続して試みている。より一般的な他家での使用を目指した血小板の作製については、日赤が出荷した実績の高い上位の HLA ハプロタイプのドナーから、説明と同意の後、末梢血を採取して iPS 細胞を構築した。
2. 血小板製造装置の開発：H26 年度までに一旦策定した血小板産生放出方法は、生産効率が悪く、また血小板の止血機能も悪かった。そこで、諸装置を検討した結果、佐竹化学機械工業が開発した培養槽が最適であることを突き止めた。
3. 巨核球成熟および血小板放出を促進する薬剤の検証：血小板の効率的な生産に寄与する薬剤を発見した。実際に臨床試験に使用予定の薬物に関し、合成ならびに遺伝毒性試験を計画し、その合成品の納入を終了した。
4. 製造血小板の分離・濃縮洗浄プロセスの改良：血小板分離濃縮洗浄装置（東レ・東レエンジニアリング社製）の開発を継続した。その結果、血小板濃縮に使用する中空糸フィルターの最適条件、洗浄のためのヘモネティクス社製の洗浄遠心機の有用性を確認した。
5. 血小板製剤の安全性試験：研究用の巨核球細胞株由来で製造された血小板を用いた一般毒性試験に関し、動物試験での安全性を確認できた。
6. 血小板製剤の機能評価：慶應義塾大学輸血部が開発した動物モデルによる血小板機能評価方法によって、iPS 細胞由来血小板製剤の有効性が有効期限内の献血血小板と同等と確認された。
7. 薬事申請を目指す規格及び品質試験法の設定：PMDA との密接な面談を通じ、薬事申請に合致させるため生物由来原料基準に対応する製造方法を含めて製造方法を検証し、製造製品での評価項目を仮決定した。