

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：同種血小板輸血製剤の上市に向けた開発
2. 研究開発代表者：国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所 教授 江藤浩之
3. 研究開発の成果

iPS 細胞由来血小板（以下、iPS 血小板）の臨床応用は、iPS 細胞から血小板前駆細胞となる不死化巨核球細胞株を樹立し、この巨核球細胞株から血小板を大量製造する方策に基づいて研究開発を行っている。iPS 血小板の同種輸血製剤は、既存の血小板製剤の欠点（供給の不安定性、輸血不応症に対する特定 HLA/HPA ドナーの需要、将来的な献血ドナー不足、輸血感染症のリスク）を解決し、万人に安全かつ安定に供給されることになる。先行している再生医療の実現化ハイウェイ事業（文部科学省 JST 事業）では自己輸血を目標としているが、その成果を発展させ、本再生医療実用化研究事業（厚労事業）では、上市を目指した上記の同種輸血製剤の開発を進め、その有効性と安全性の確認を目的とした治験の治験届を提出することを最終到達目標としている。

H27 年度には、以下の成果が得られた。

項目 1 同種血小板輸血製剤用の iPS 細胞樹立、巨核球株樹立：

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のうち、日赤を通じてリクルートしたドナーの方、および CiRA のホモドナーストック株から、現在需要頻度 1 位の HLA の iPS 細胞株から巨核球細胞株の樹立に成功した。また巨核球細胞株の樹立方法に関する薬事戦略相談対面助言（東京、PMDA）を基に、生物由来原料基準適合の原料では活性が低下しているサイトカインを低分子化合物に置き換える新たな樹立プロトコルを見出した。

項目 2 薬事申請を見越した“巨核球大規模培養”並びに“血小板製剤精製”工程の決定：

血小板産生に関しては、従来のシステムが適さないことが判明し、新たに培養機器のスクリーニングを実施し、佐竹化学機械工業（株）製の機器による血小板産生（血小板放出）方法を見出した。この工程並びに、“血小板製剤精製”過程に関しては、それぞれの工程でのバリデーションを継続し、薬事申請に適した製造方法の確立を進めた。

項目 3 薬効薬理試験法・品質試験内容の決定：

項目 2 で開発した培養機器を用いた血小板は、*in vitro* での評価項目上、血小板劣化の指標である Annexin V 陽性レベルが低く、その他の止血機能に関わる評価項目（フローサイトメーターを用いた PAC-1, P-selectin 発現量）面でドナー由来の献血血小板に匹敵する品質であることを見出し、慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法センターで開発された血小板減少モデルでもドナー血小板と同等の機能を認めた。以上の知見に基づき、iPS 血小板の薬効薬理試験および品質試験内容を決定しうることを確認した。

項目 4 臨床試験プロトコルの策定：

治験届け提出に向け、PMDA との薬事戦略相談（治験プロトコルの事前面談）での相談項目を協議し、投与方法などの治験デザインを関係部署による全体会議や担当者間の直接連絡を介して具体案の協議を開始した。