

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 高橋政代

ライセンス:

利用者は、本講義資料を、教育的な目的に限ってページ単位で利用することができます。特に記載のない限り、本講義資料はページ単位でクリエイティブ・コモンズ 表示-非営利-改変禁止 ライセンスの下に提供されています。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

本講義資料内には、東京大学が第三者より許諾を得て利用している画像等や、各種ライセンスによって提供されている画像等が含まれています。個々の画像等を本講義資料から切り離して利用することはできません。個々の画像等の利用については、それぞれの権利者の定めるところに従ってください。



# 再生医療の治療開発について



理化学研究所 生命機能科学研究センター

神戸市立 神戸アイセンター病院

公益社団法人 NEXT VISION

Vision Care Inc.

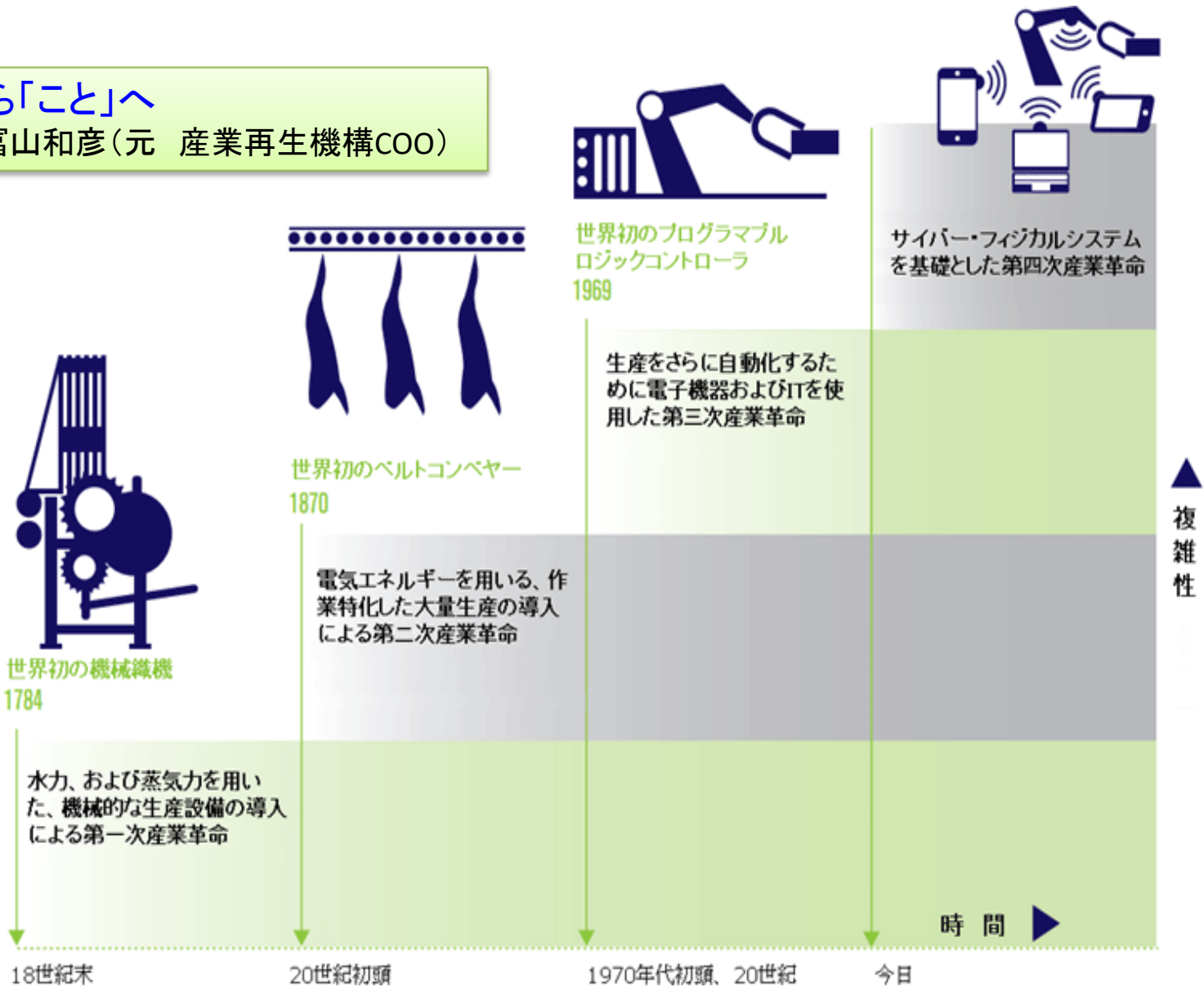


高橋政代

# 第4次産業革命

「もの」から「こと」へ

by 富山和彦(元 産業再生機構COO)



2018.5

# Googleが狙う次の「覇権」は医療

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

ダイヤモンドオンライン 2018年5月22日  
グーグルが狙う次の覇権は「医療」、AIで画像診断に革命  
<https://diamond.jp/articles/-/170503?page=4>

サンダーピチャイCEOはAIが医療を革新すると強調した



# ビジョンパーク VISION PARK

医療とリハビリ・福祉の融合

グッドデザイン賞受賞

入り口フロア(2階)

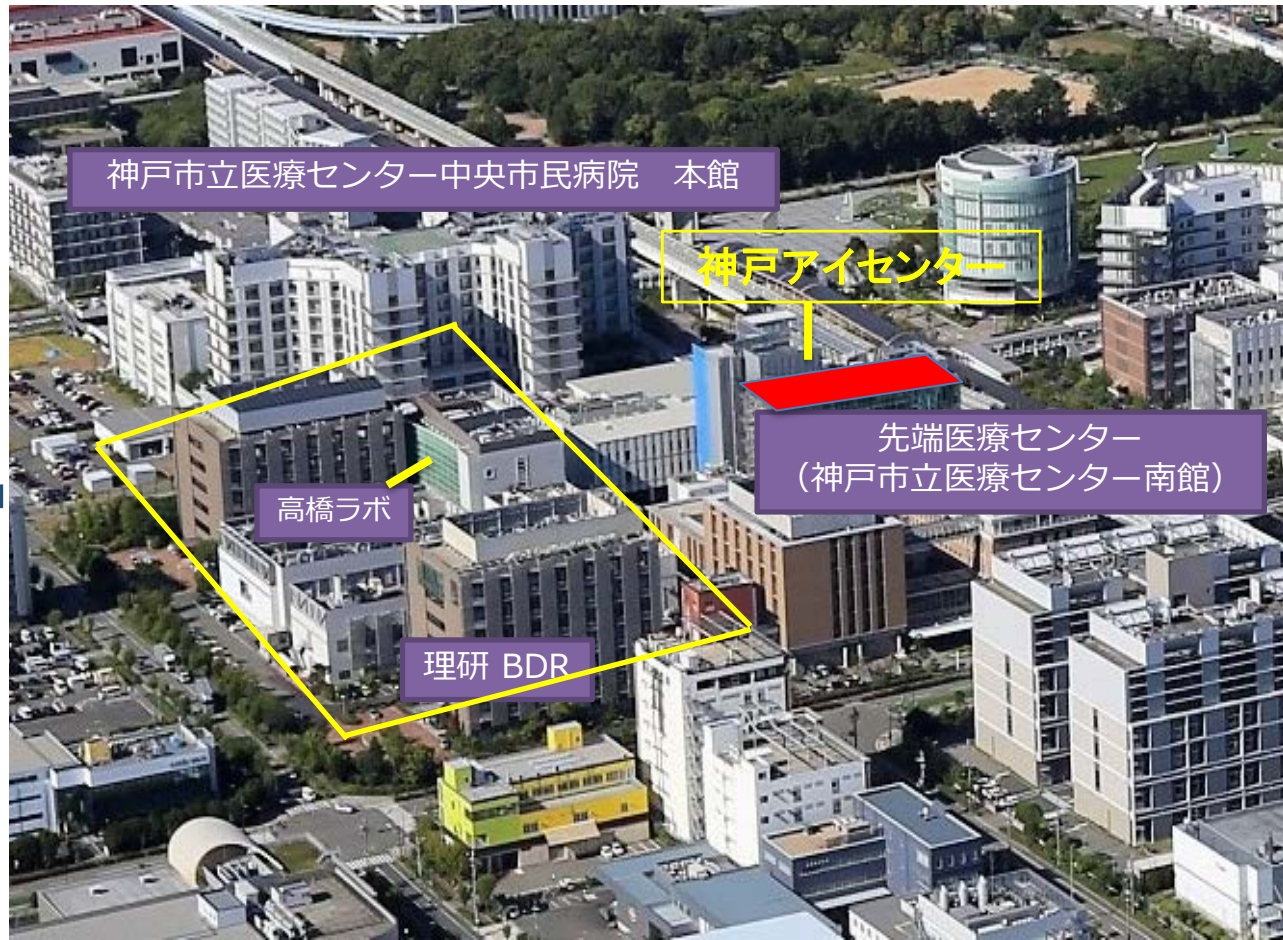
本  
ボルダリング  
運転シミュレータ  
キッチン  
デバイス



# 医療産業都市構想

2003年～ 理研BDR

医療センター駅周辺



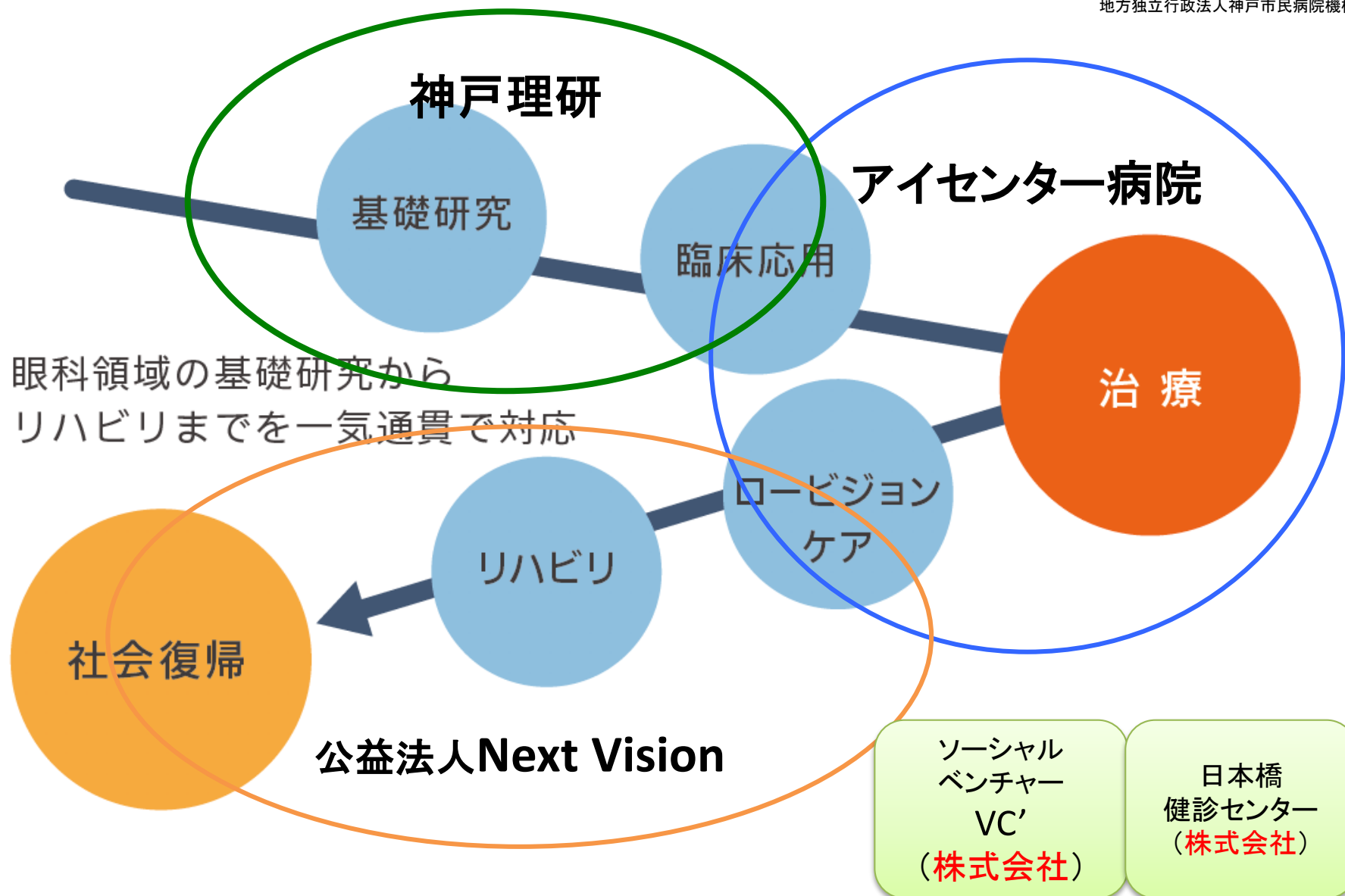
神戸医療産業都市 施設配置図 (2019年現在)  
資料提供: 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

写真提供: 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構



地方独立行政法人神戸市民病院機構

# 神戸アイセンターの機能

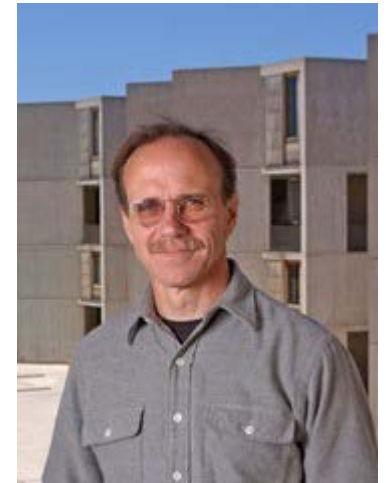


# The Salk Institute 留学 (1995-1996年)



Photo by Saint Etienne, from Wikipedia  
[CC BY-SA 2.0 DE](#)

Prof. Gage



Fred Gage  
University of California, San Diego  
<https://iem.ucsd.edu/people/profiles/fred-gage.html>

## 神経幹細胞との出会い

**“Hope lies in dreams, in imagination and in the courage of those who dare to make dreams into reality.”**

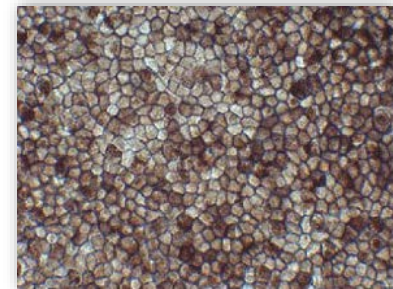
Jonas Salk



# サルES由来RPE細胞

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

RPE細胞の画像

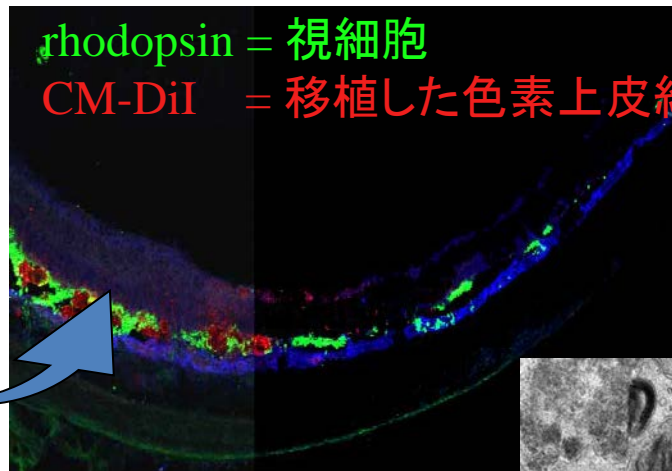
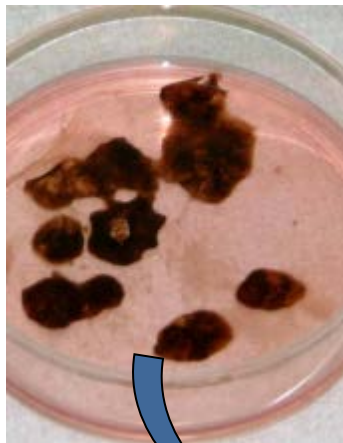


提供: 理化学研究所

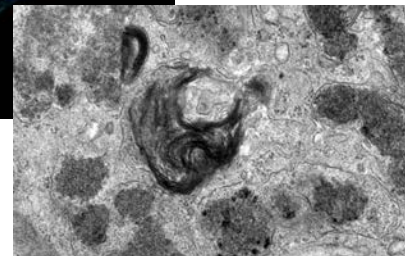
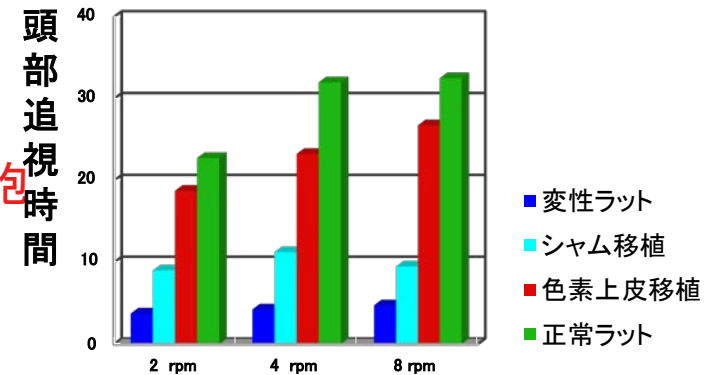
# POC—移植後の生着、機能

## 網膜色素上皮機能障害モデル(RCSラット)

### サルES細胞由来RPE網膜下移植



rhodopsin = 視細胞  
CM-DiI = 移植した色素上皮細胞



移植細胞が貪食した  
視細胞外節

### ドラム回転数

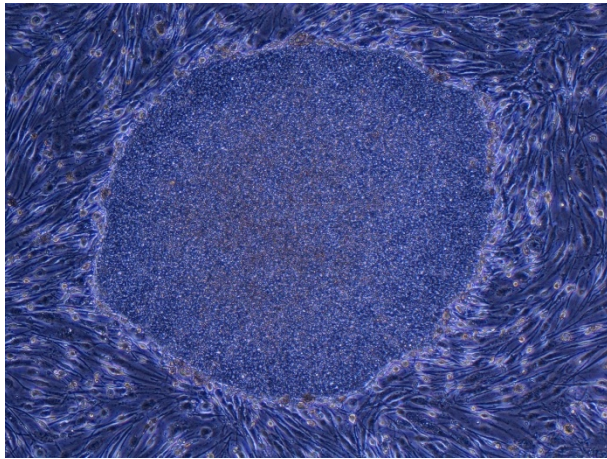


提供: 理化学研究所

網膜色素上皮細胞を移植した部分の  
視細胞が残存し、視機能も維持

In Vitro and In Vivo Characterization of Pigment Epithelial Cells Differentiated from Primate Embryonic Stem Cells, IOVS45-3,2004  
Masatoshi Haruta, Masayo Takahashi, et al.  
<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2182150>

# iPS cells 2006~



ヒトiPS細胞  
京都大学教授 山中伸弥

*Nature* 504, 7480;357-365 (19 December 2013)



Nature vol504(2013)

<https://www.nature.com/nature/volumes/504/issues/7480>

高橋政代

(理化学研究所; **iPS細胞を使った網膜の再生医療の実施**)

Chris Field

(**気候変動に関する政府間パネル**; 気候変動に関する次回報告書の作成)

Jean-Pierre Bourguignon

(**欧州研究会議**; 次期議長としての活動)

Koppillil Radhakrishnan

(インド宇宙研究機関総裁; 火星探査機などの**インド初の火星探査ミッション**の推進)

Gordon Sanghera

(オックスフォードナノポア主任研究員: **ナノポアセンサーの開発**)

# 第1症例の手術 ～世界初のiPS細胞治療～

(2014年9月12日)

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

第1症例の移植手術の映像

# 365 days: *Nature's* 10

## 2014年今年の10人 (Who matters)

*Nature* 516: 287-444 (18 December 2014)



Nature vol516 Issue 7531 18Dec2014  
<https://www.nature.com/nature/volumes/516/issues/7531>

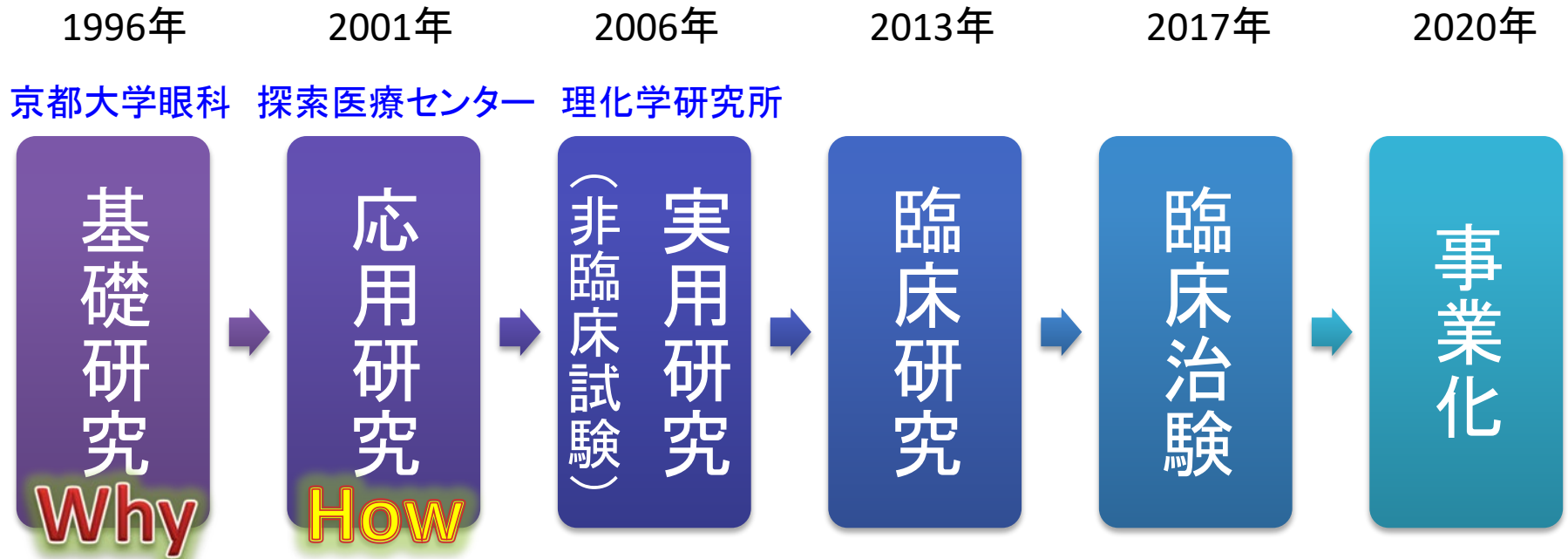
著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を  
削除しました

Natureに掲載された記者会  
見の写真

Nature vol. 516 Issue 7531  
18Dec2014

1. **ANDREA ACCOMAZZO**: Comet chaser
2. **SUZANNE TOPALIAN**: Cancer combatant
3. **RADHIKA NAGPAL**: Robot-maker
4. **SHEIK HUMARR KHAN**: Ebola doctor
5. **DAVID SPERGEL**: Cosmic sceptic
6. **MARYAM MIRZAKHANI**: Surface explorer
7. **PETE FRATES**: Ice-bucket challenger
8. **KOPPILLIL RADHAKRISHNAN**: Rocket launcher
9. **MASAYO TAKAHASHI**: Stem-cell tester
10. **SJORS SCHERES**: Structure solver

# 基礎から臨床へ



## 必要な知識

iPS細胞 遺伝子

網膜細胞

眼科疾患・治療

ビジネス

網膜再生なんて無理

ES細胞は臨床には絶対使えない

iPS細胞は危険だからまだ臨床は考えるな

臨床研究も終わってないのに治験や事業化を考えるな

# 基礎から臨床へ

1996年

2001年

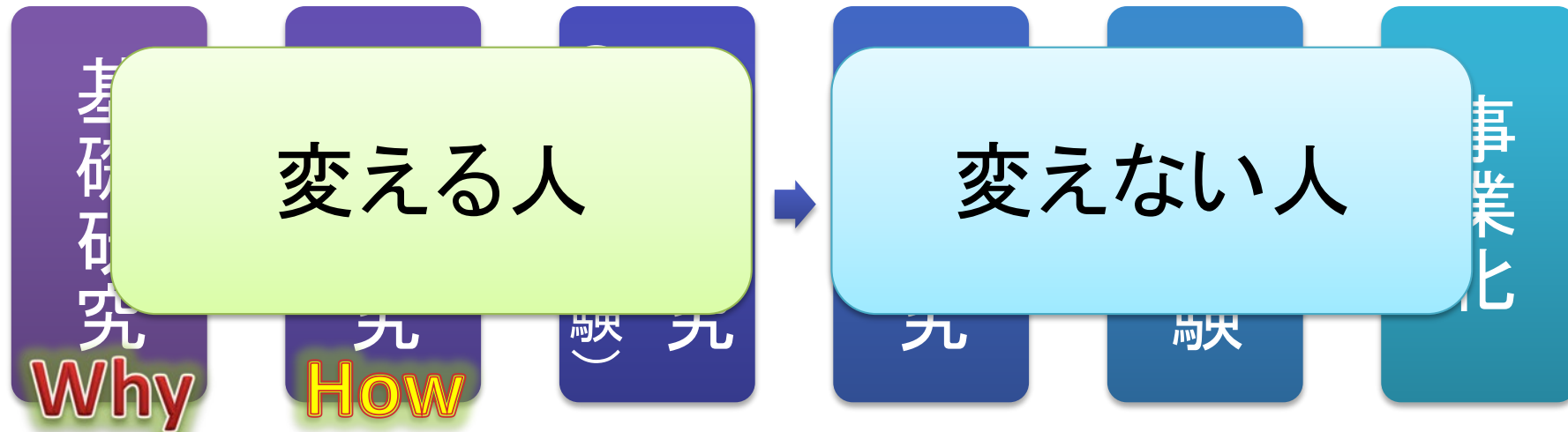
2006年

2013年

2017年

2020年

京都大学眼科 探索医療センター 理化学研究所



必要な知識

iPS細胞 遺伝子

網膜細胞

眼科疾患・治療

ビジネス

網膜再生なんて無理

ES細胞は臨床には絶対使えない

iPS細胞は危険だからまだ臨床は考えるな

臨床研究も終わってないのに治験や事業化を考えるな



# 基礎から臨床へ

1996年

2001年

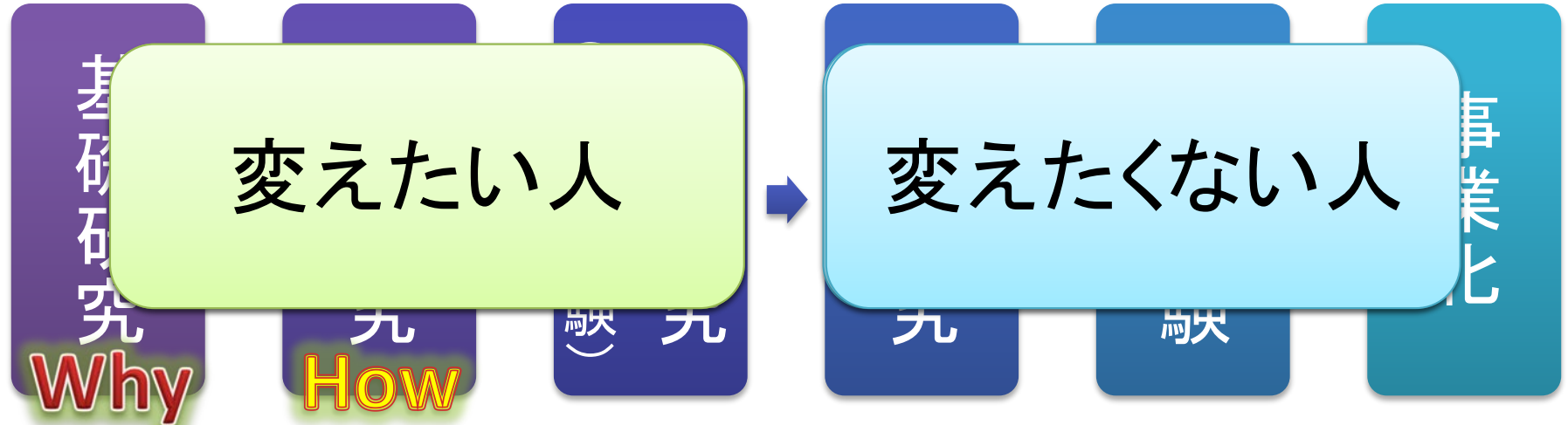
2006年

2013年

2017年

2020年

京都大学眼科 探索医療センター 理化学研究所



必要な知識

iPS細胞 遺伝子

網膜細胞

眼科疾患・治療

ビジネス

網膜再生なんて無理

ES細胞は臨床には絶対使えない

iPS細胞は危険だからまだ臨床は考えるな

臨床研究も終わってないのに治験や事業化を考えるな

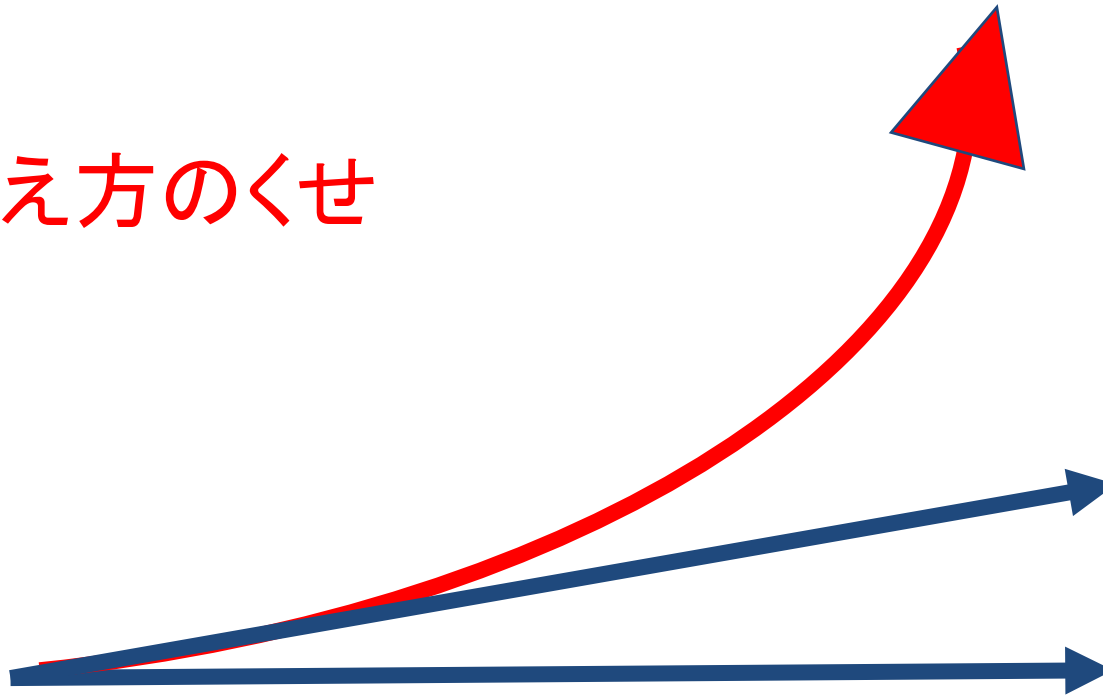
# 京都鴨川 飛び石



京都府 鴨川真発見記<25から30>  
<http://www.pref.kyoto.jp/kyotodoboku/1345506984918.html>

# 毎日の小さな前進（改善）

考え方のくせ



時間経過

# 1. イシューからはじめよ



イシューからはじめよ  
知的生産の「シンプルな本質」  
安宅和人 英治出版  
2010年11月発行

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除  
しました

イシュー度と解の質の図



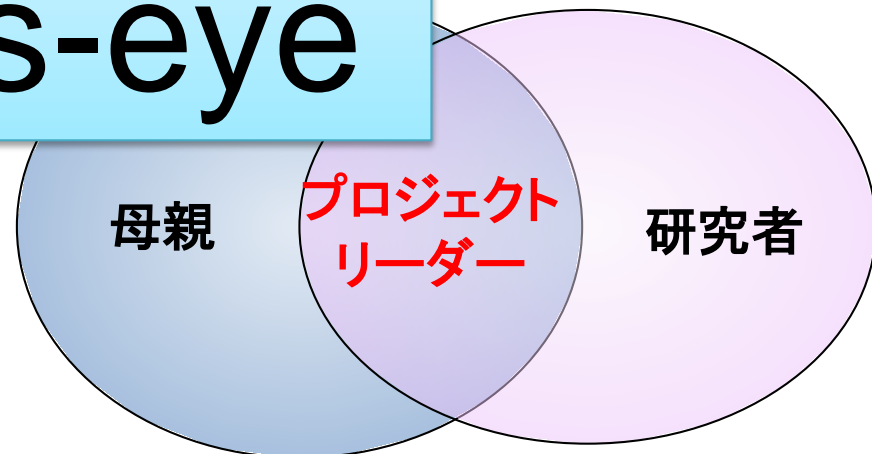
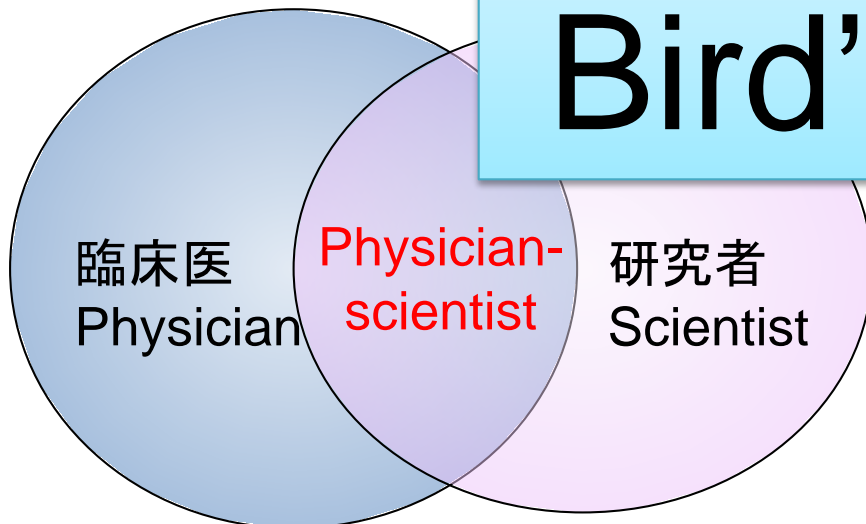
Yahoo Japan CSO 安宅和人

写真: 慶應義塾大学湘南藤沢キャンパス 教員プロフィールより  
[http://wwwhttps://vu.sfc.keio.ac.jp/faculty\\_profile/cgi/f\\_profile.cgi?id=81b93fae67160f0d.ejipress.co.jp/book/book.php?epcode=2085](http://wwwhttps://vu.sfc.keio.ac.jp/faculty_profile/cgi/f_profile.cgi?id=81b93fae67160f0d.ejipress.co.jp/book/book.php?epcode=2085)

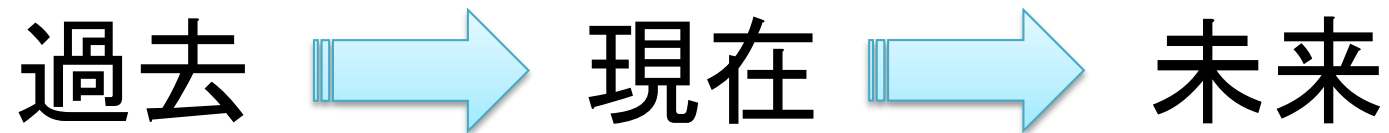
# 境界領域 (あるいはダブルメジャー)



俯瞰する  
Bird's-eye

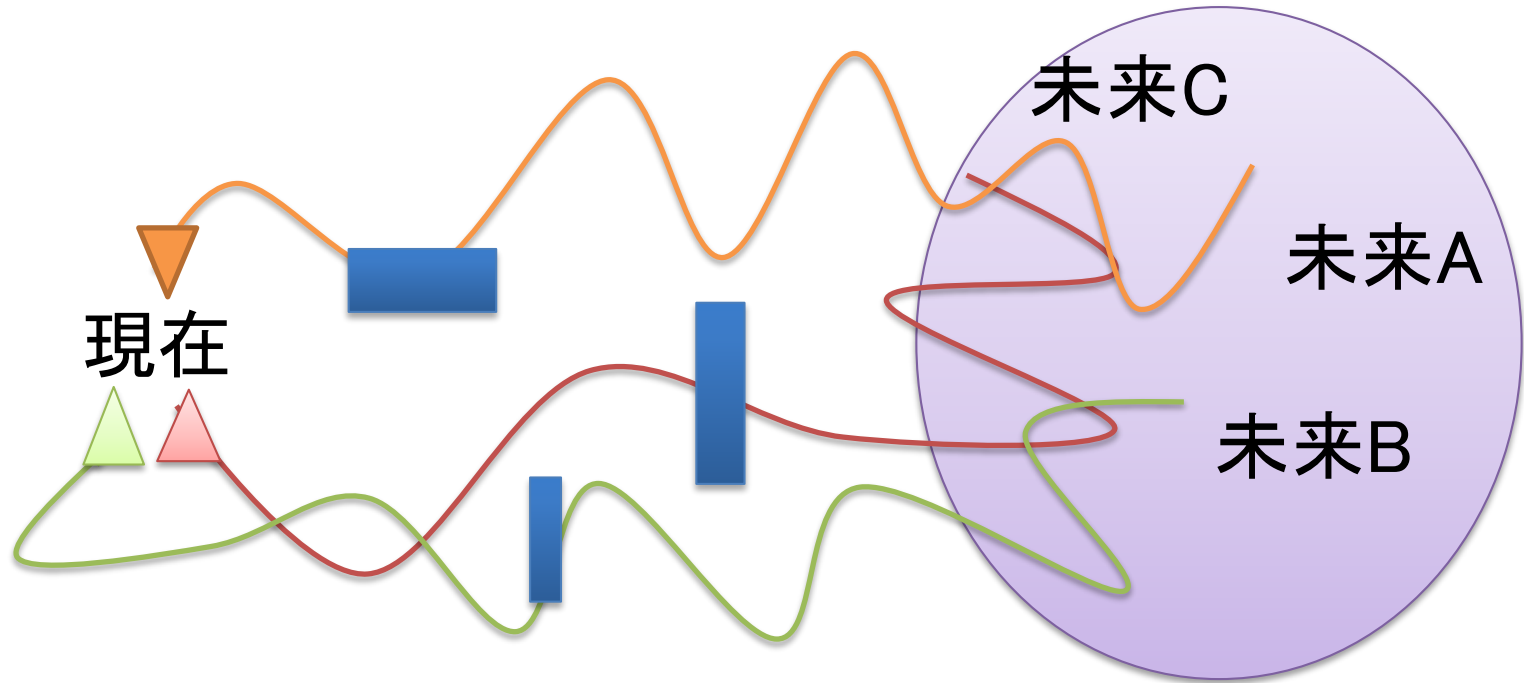


## 2. 直線的な時間 ×



ルール  
経験

# 未来から遡る現在



**行きあたりバッチリ！**

BY 後藤健市さん(北海点字図書館館長 元全国視覚障害者情報提供施設協会理事長)

# 再生医療開発に必要な項目

1. In vitro 細胞分化誘導  
動物モデルへの移植 機能解析
2. SOP (標準作業手順書)作成  
CPF (細胞製造室) 建設  
CPF (細胞製造) チーム結成  
臨床チーム (+CRC) 結成
3. 患者会, 眼科学会  
メディア対策
4. ベンチャー設立  
他家移植 自動化



# 基礎から臨床へ

1996年

2001年

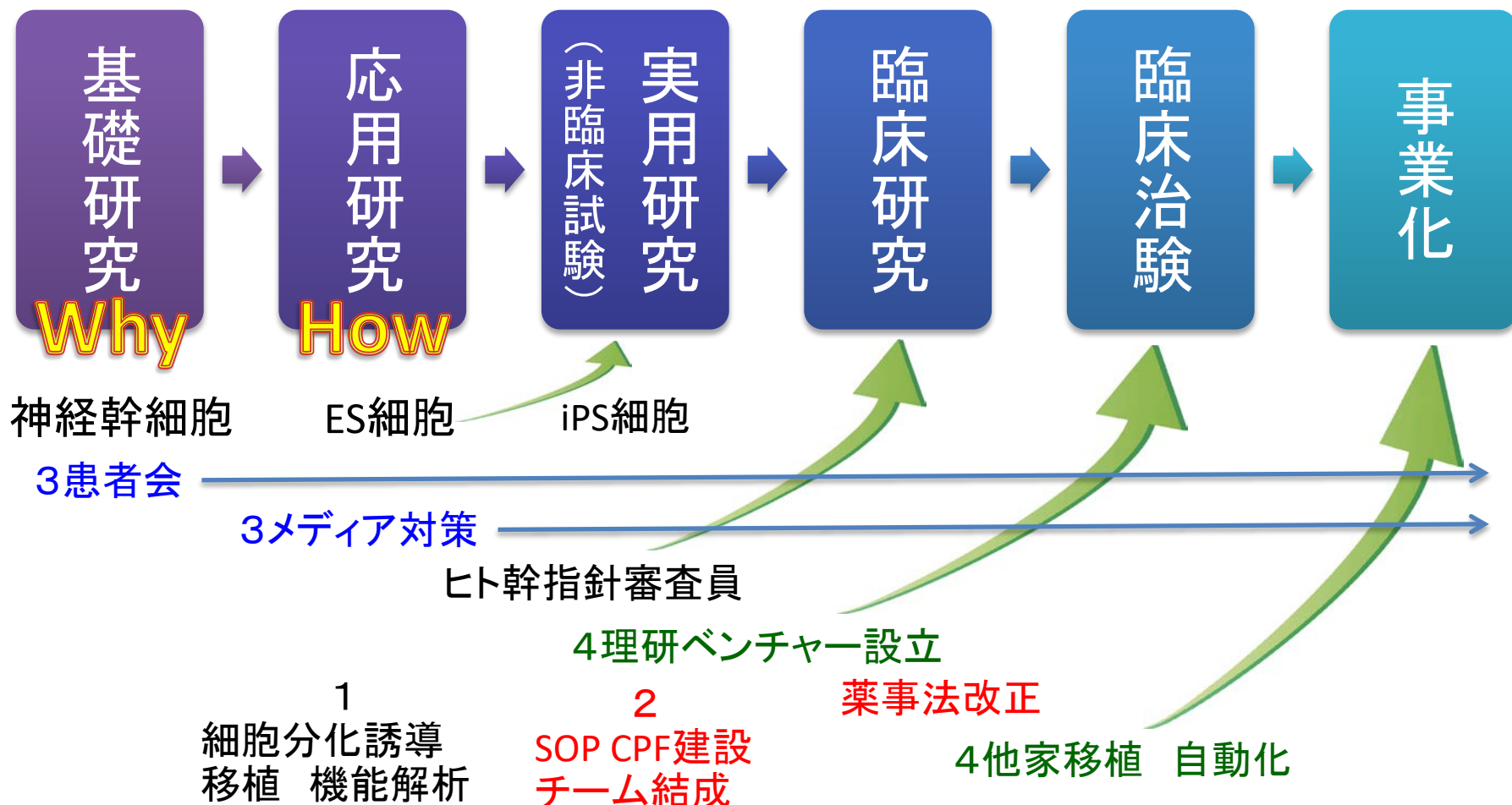
2006年

2013年

2017年

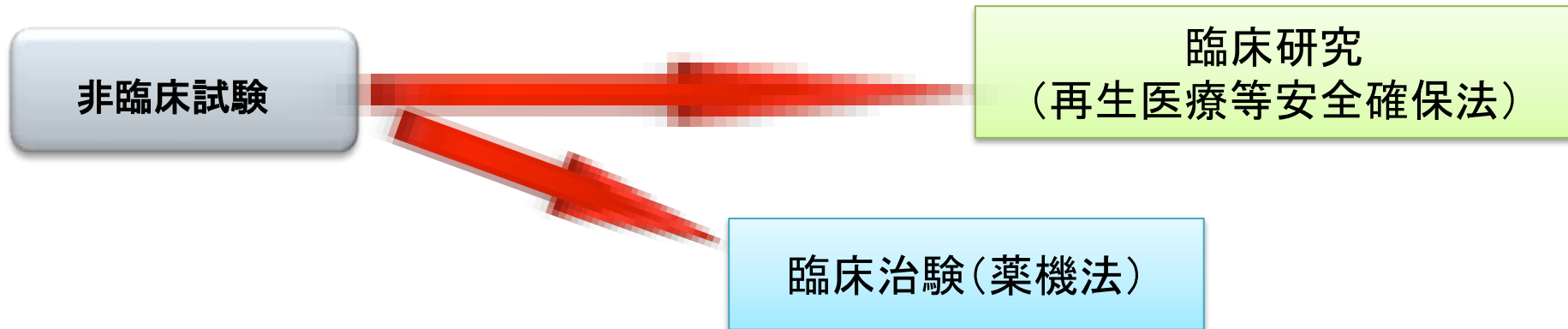
2020年

京都大学眼科 探索医療センター 理化学研究所



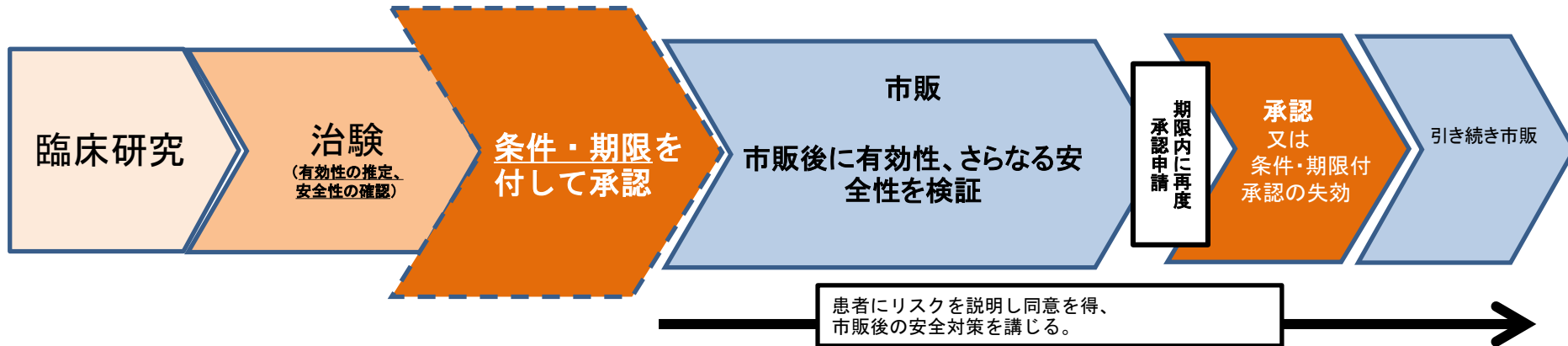
# 3. 日本の再生医療の規制

2014.11~



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く!



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より**短期間で有効性を推定**。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

# 網膜再生医療

# iPS細胞由来網膜組織を用いた 網膜変性疾患に対する治療開発

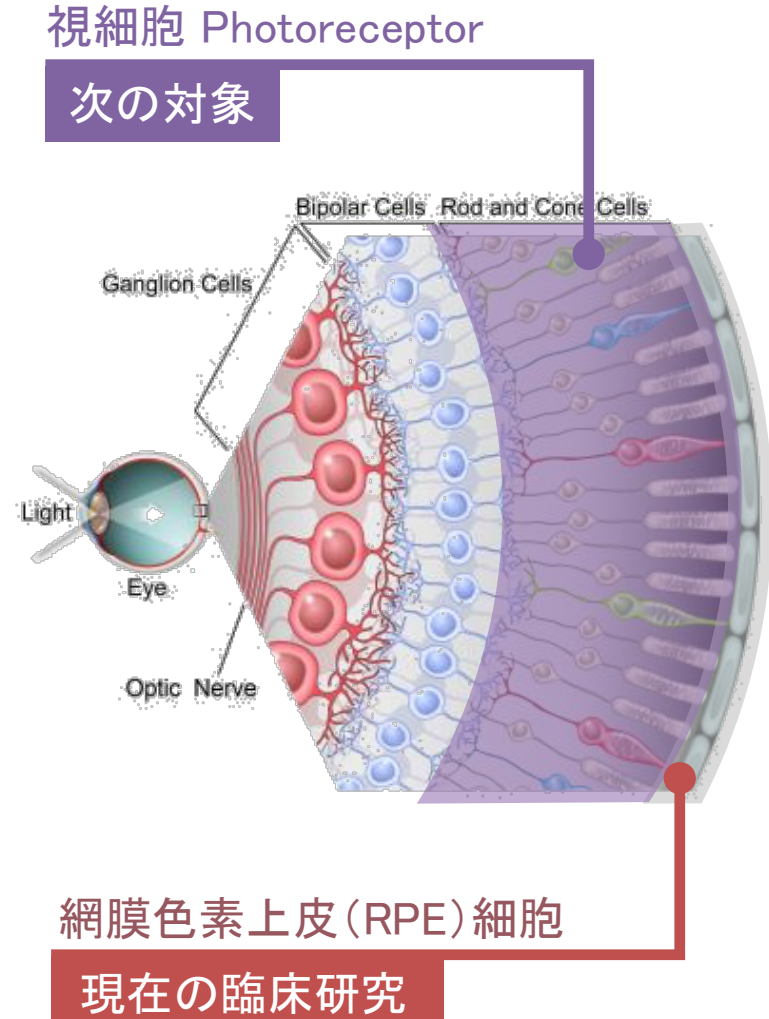
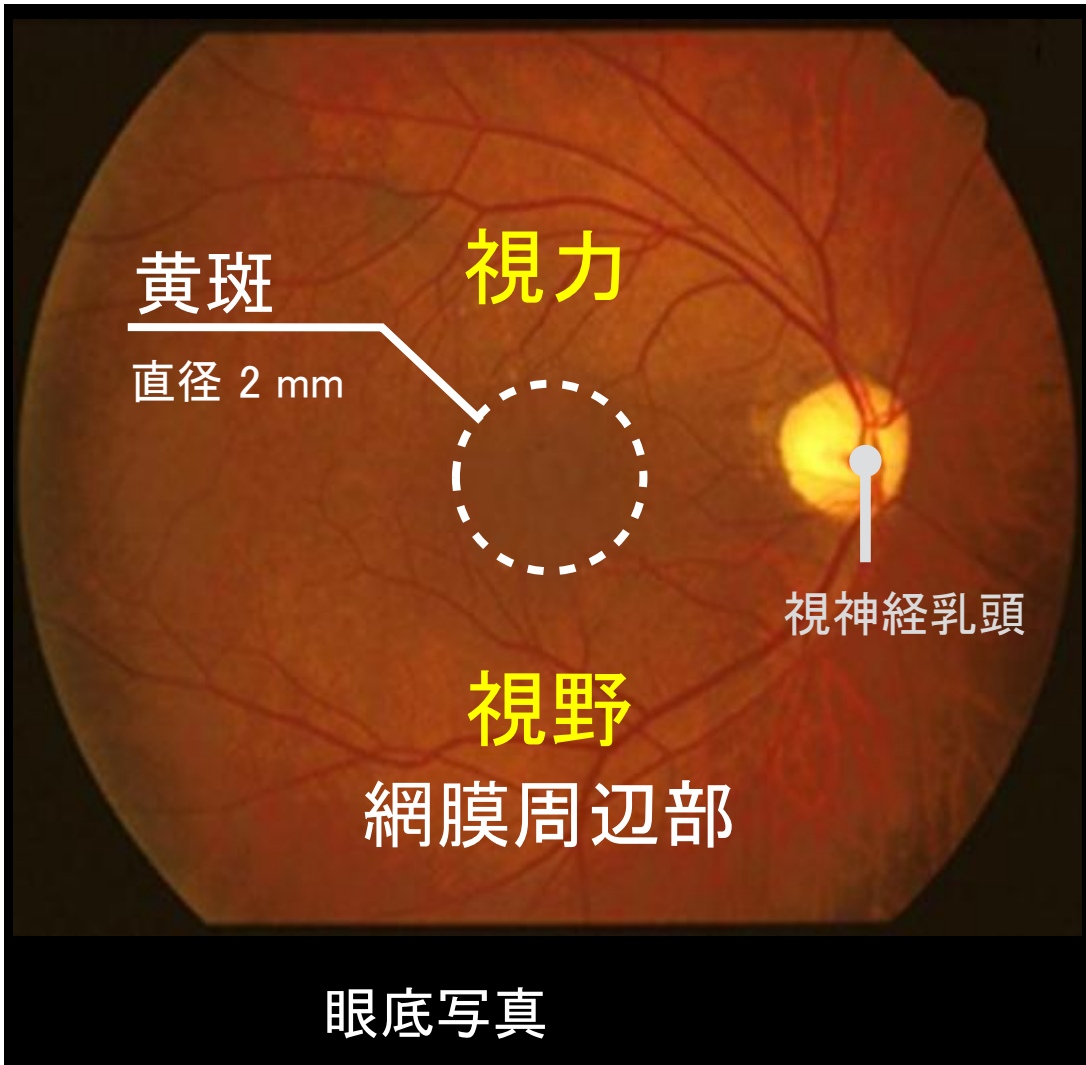
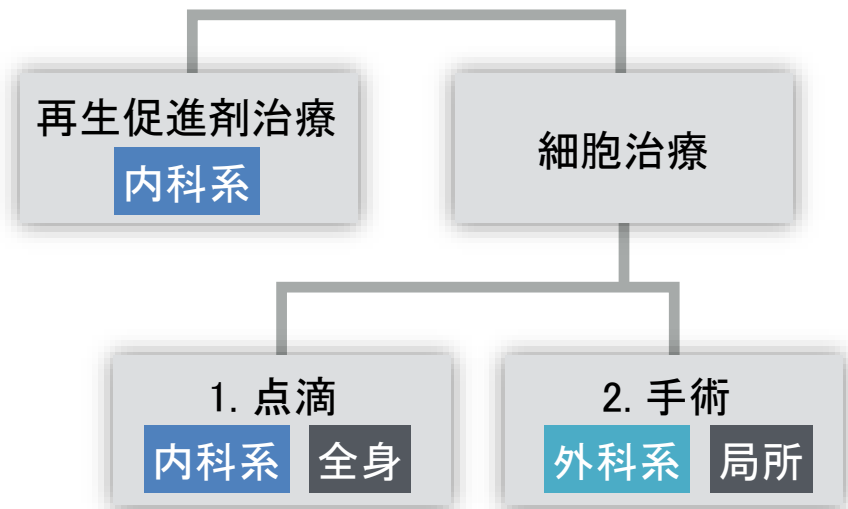
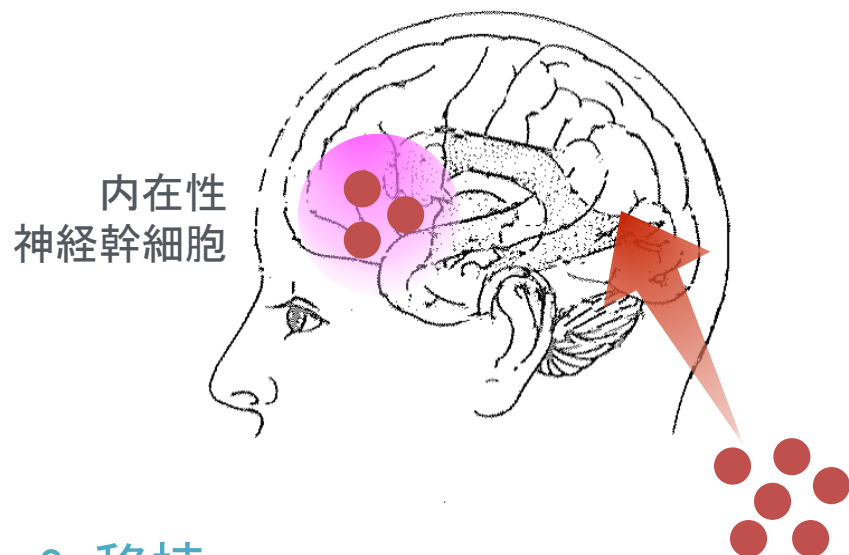


Image: Courtesy of Jamie Simon, Salk Institute for Biological Studies.  
<https://www.salk.edu/news-release/from-eye-to-brain-salk-researchers-map-functional-connections-between-retinal-neurons-at-single-cell-resolution/>

# 幹細胞を用いた再生医療



## 1. 幹細胞活性化



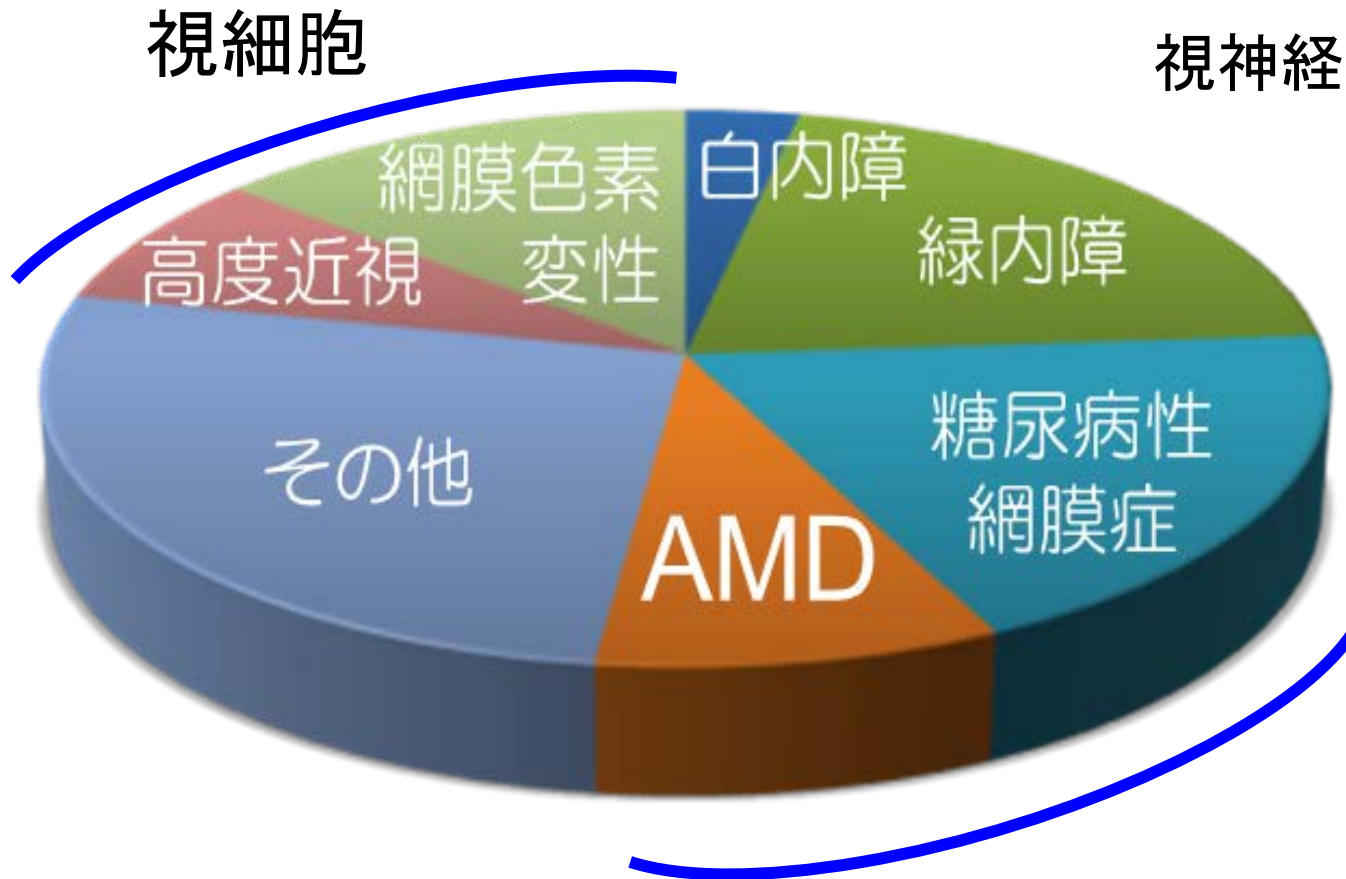
## 2. 移植

- ・移植細胞が失われた細胞の代わりとなる
- ・移植細胞が必要な因子を産生する

### 移植細胞の生存期間

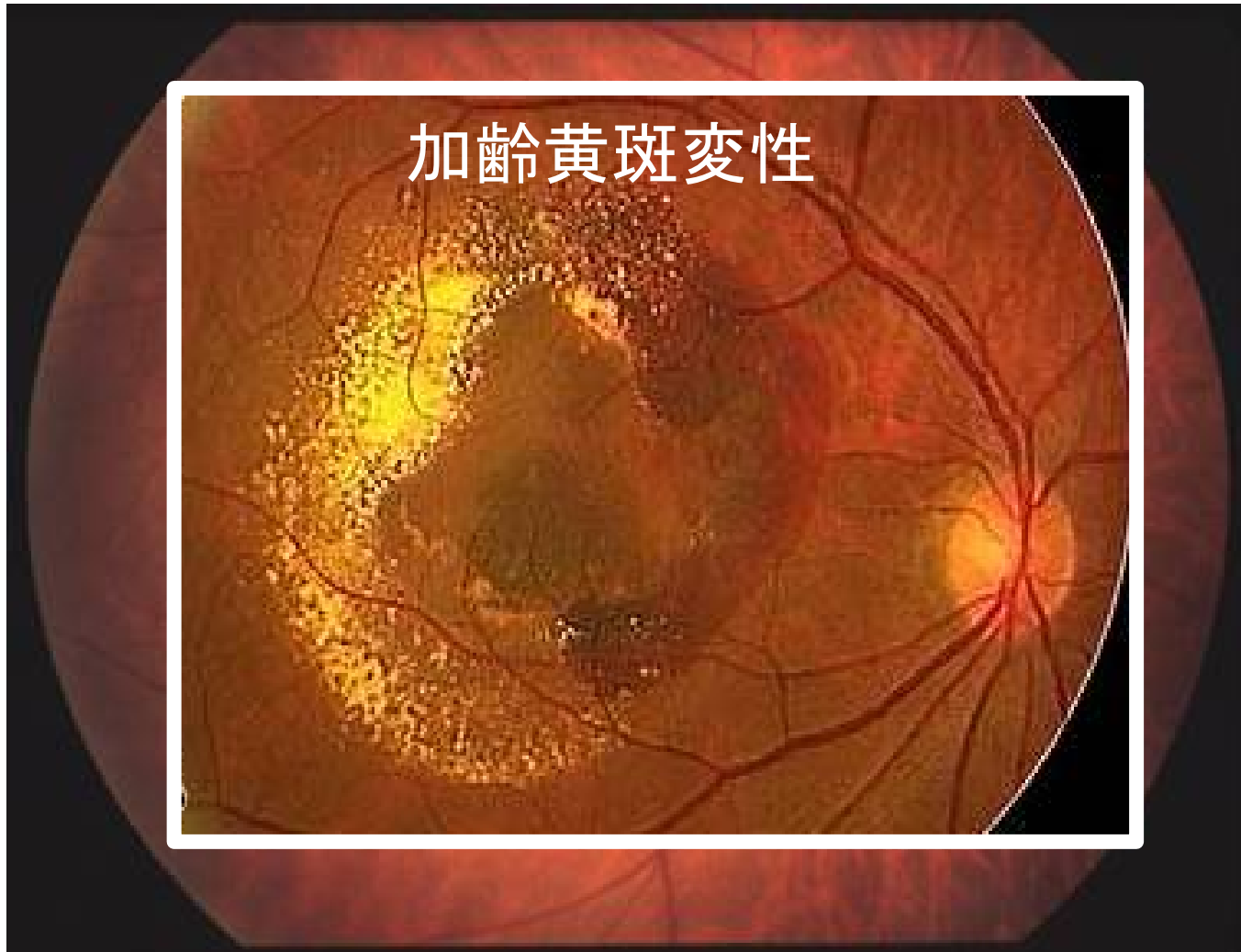
短期	数日から数週間
長期 非分裂	移植後の分裂が数回 (成熟細胞)
長期 分裂	移植後分裂が続く (幹細胞・未熟細胞)

# 日本の視覚障害の原因



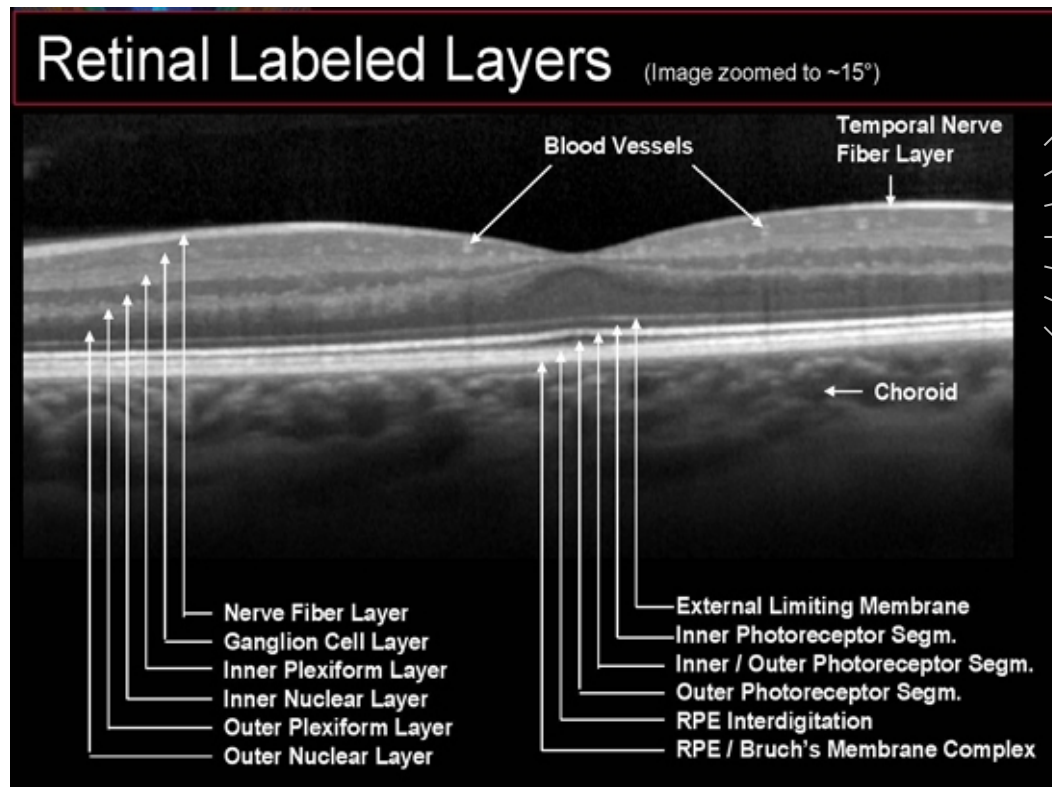
網膜色素上皮(+視細胞)

# 網膜と視機能



# OCT (網膜の断面図)

正常

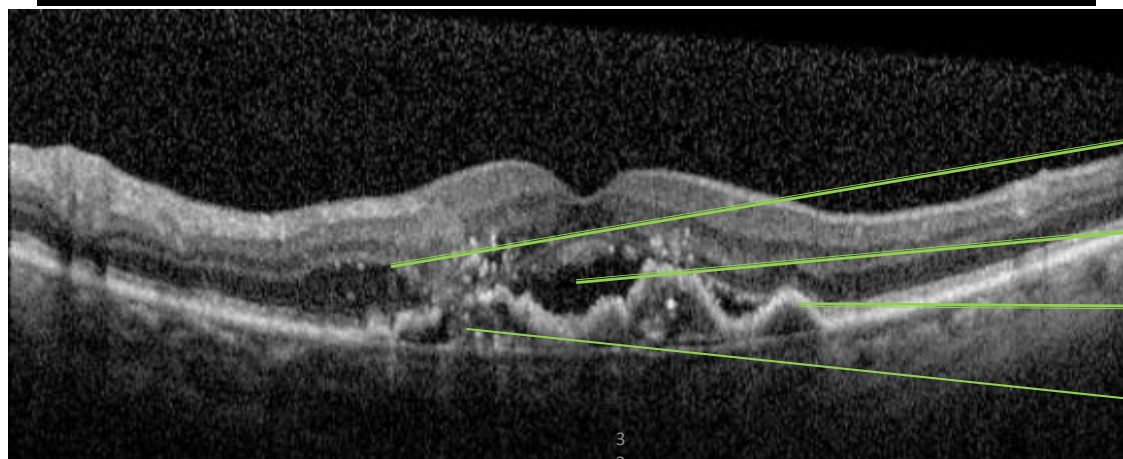


神経線維層  
 神経節細胞  
 内顆粒層  
 視細胞細胞体  
 外節内節境界  
 RPE  
 脈絡膜

Clinical imaging of macular pigment  
 optical density and spatial  
 distribution  
 Clinical and Experimental Optometry  
 Vol. 100 issue 4 July 2016 p.334 Fig.1  
 Christopher M Putnam  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cxo.12500>

Huang D, et al. Optical coherence  
 tomography. Science. 1991;254(5035):1178-  
 81. Figure 2.  
<https://medicine.uiowa.edu/eye/patient-care/imaging-services/optical-coherence-tomography>  
 The author(s)/editor(s) and publishers  
 acknowledge The University of Iowa and  
 EyeRounds.org for permission to reproduce  
 this copyrighted material.

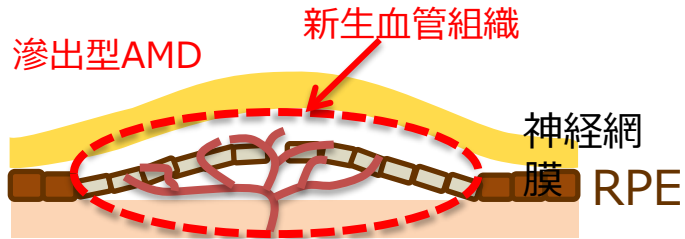
AMD  
 加齢黄斑  
 変性



網膜浮腫  
 網膜剥離  
 RPE  
 新生血管膜

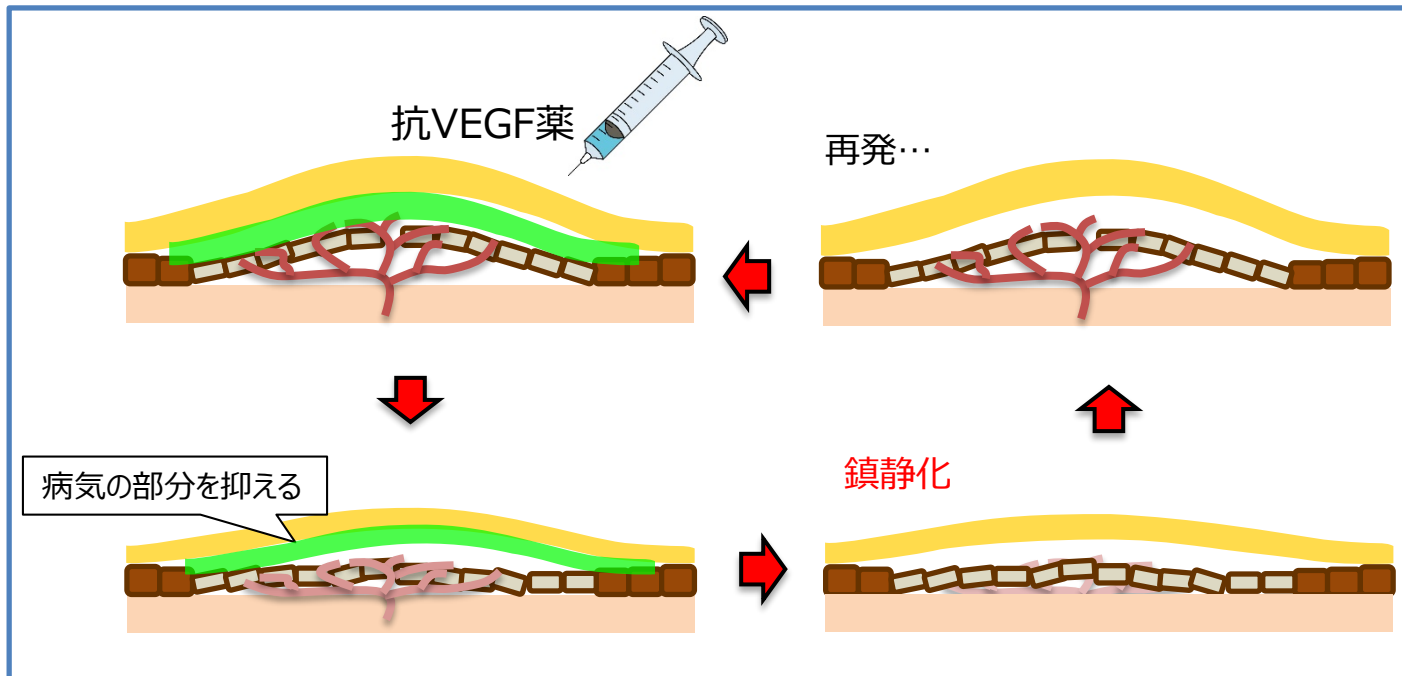


# 標準治療の限界と細胞治療 ~標準治療の限界~



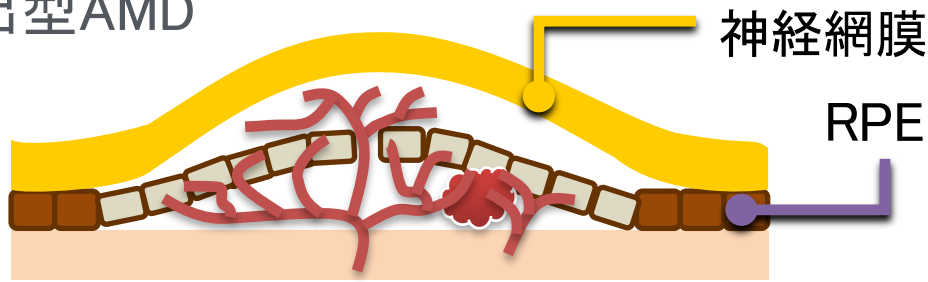
3分の1の症例で

「治療⇔再発」  
の繰り返し…  
あるいは無効

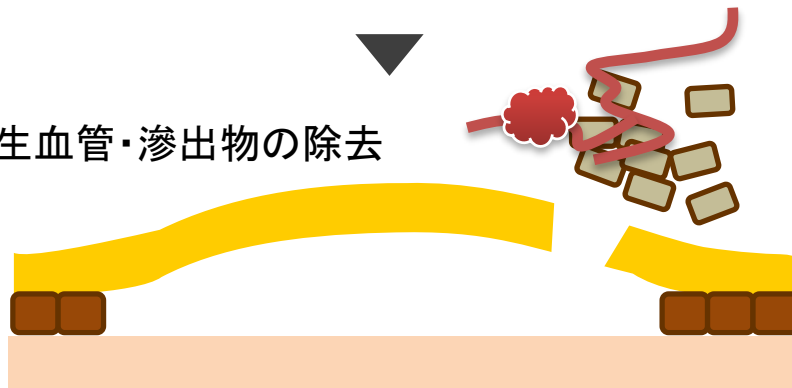


# 加齢黄斑変性に対する網膜色素上皮シート移植

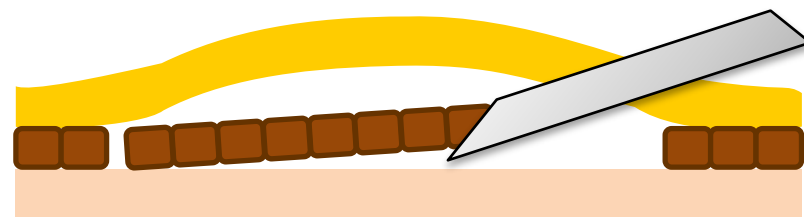
滲出型AMD



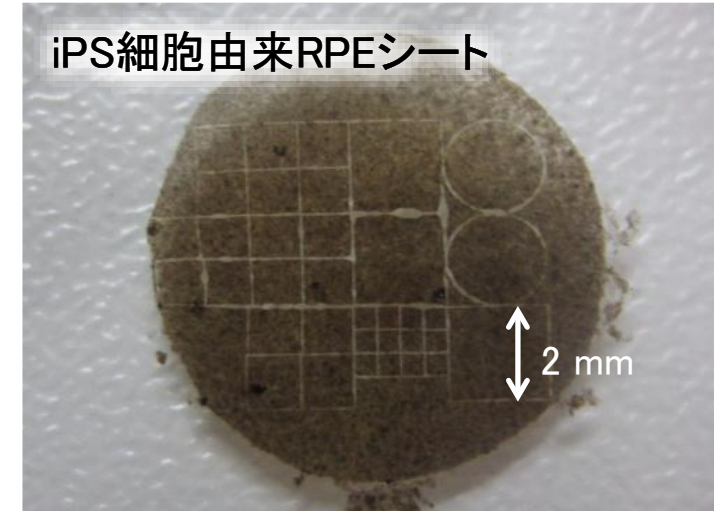
新生血管・滲出物の除去



RPEシートの網膜下移植



iPS細胞由来RPEシート



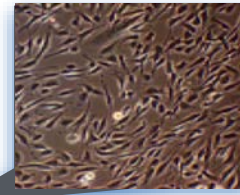
Characterization of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheets Aiming for Clinical Application, Fig 1  
Stem Cell Reports 2014  
Hiroyuki Kamao, Masayo Takahashi, et al  
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(13\)00175-6](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(13)00175-6)



マイクロレーザーダイゼクションで必要な大きさにカット

# ヒトiPS-RPE細胞シートによる加齢黄斑変性治療

©いらすとや



皮膚繊維芽細胞

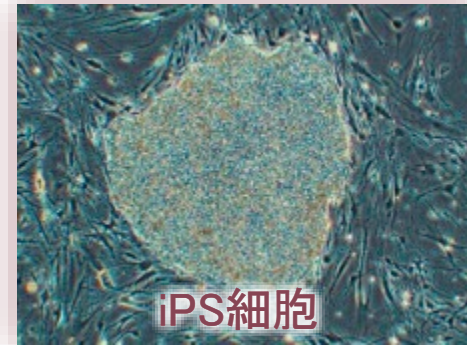
遺伝子導入

移植

加齢黄斑変性



RPE細胞シート

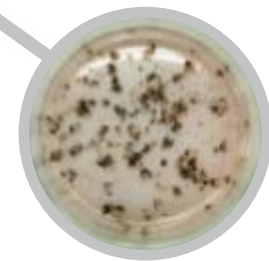


iPS細胞

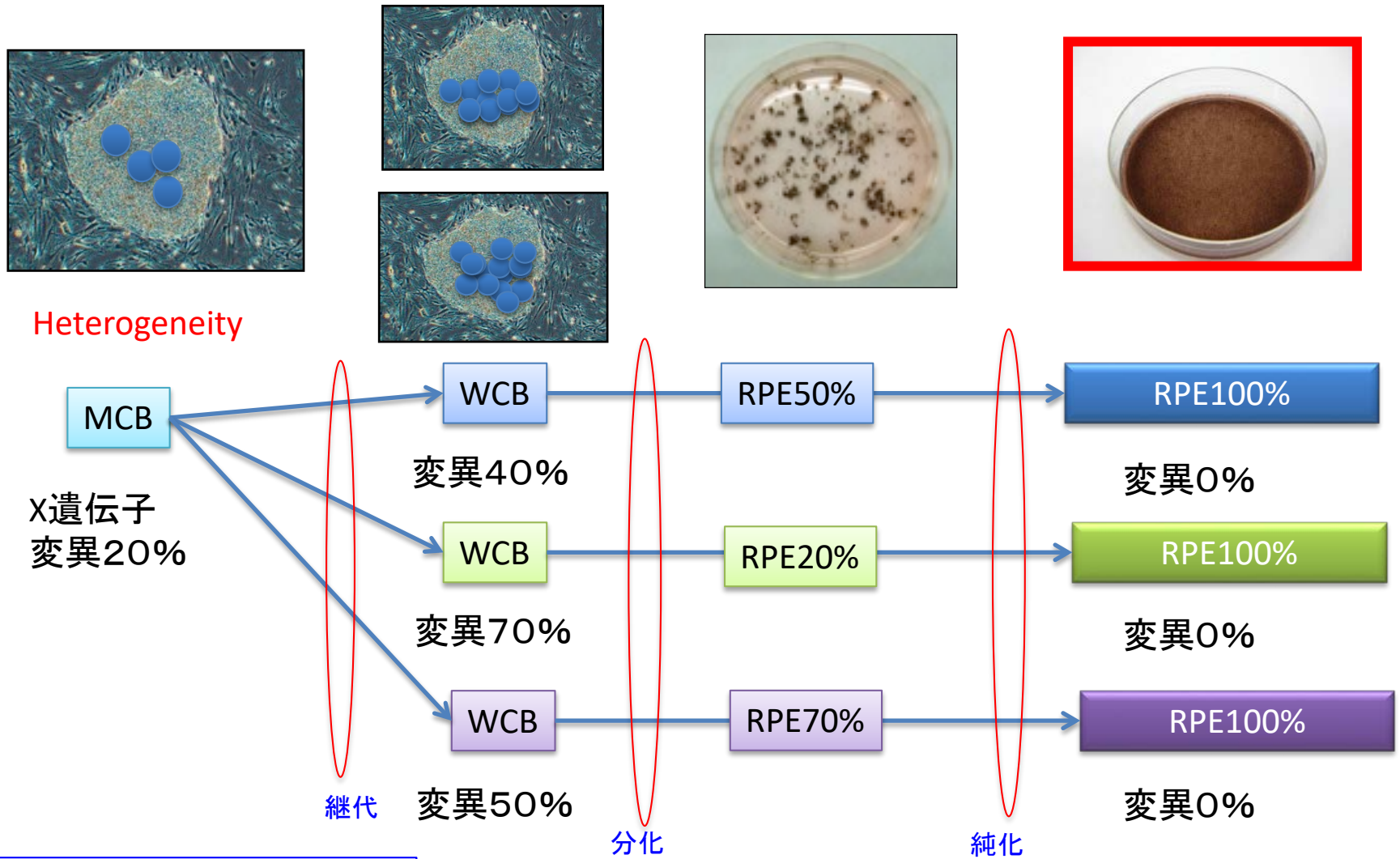
分化誘導



純化RPE細胞



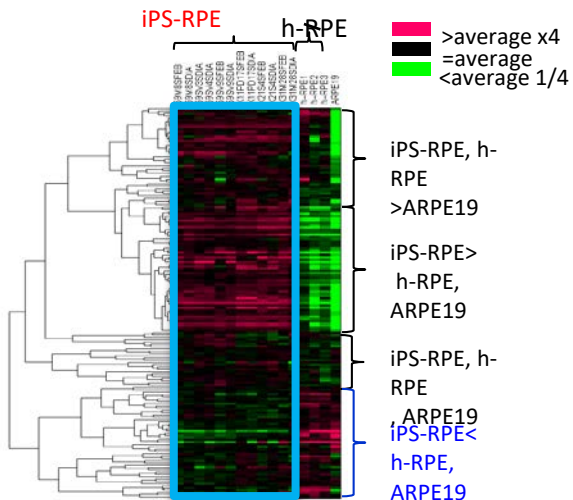
提供：理化学研究所



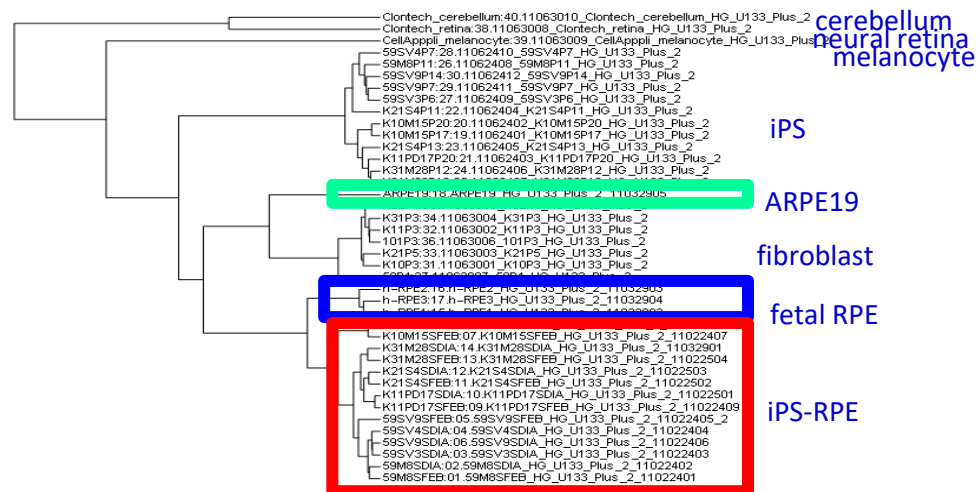
MCB:Master Cell Bank WCB:Working Cell Bank

# プロトコルの堅固さ 細胞品質ばらつきを検証

## RPE signature genes



## Microarray cluster analysis



Characterization of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheets

Aiming for Clinical Application, Fig.3 Hiroyuki Kamao, Masayo Takahashi, et al.

Open AccessPublished: January 23, 2014 Stem Cell Reports

[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(13\)00175-6](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(13)00175-6)

## Single cell RT-PCR

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

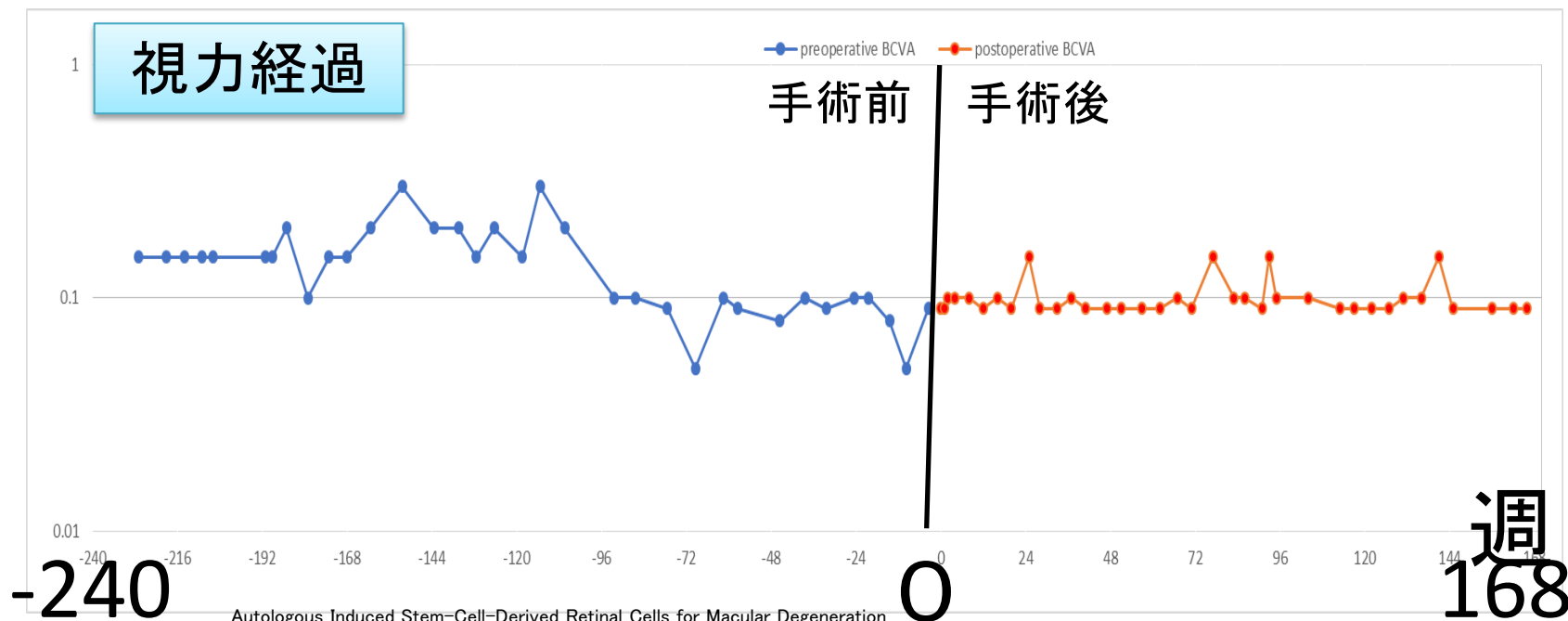
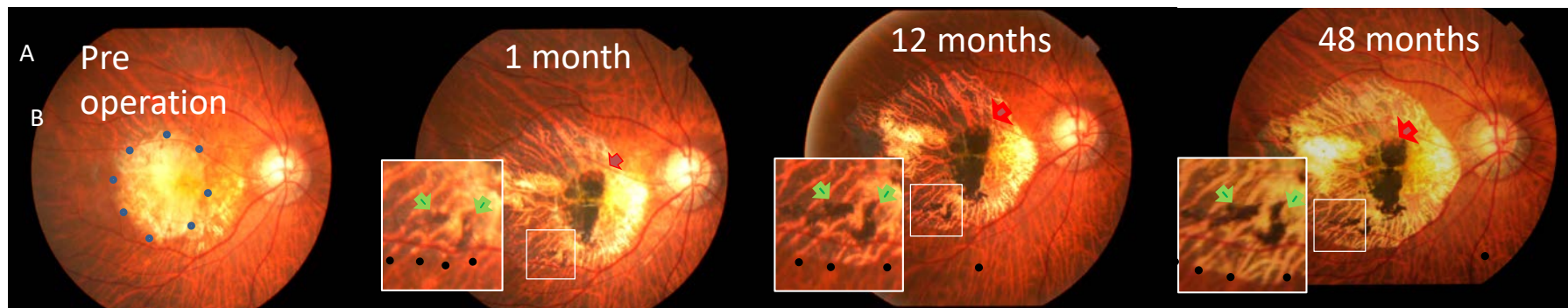
Single cell RT-PCRの画像

## Transcriptome analysis

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

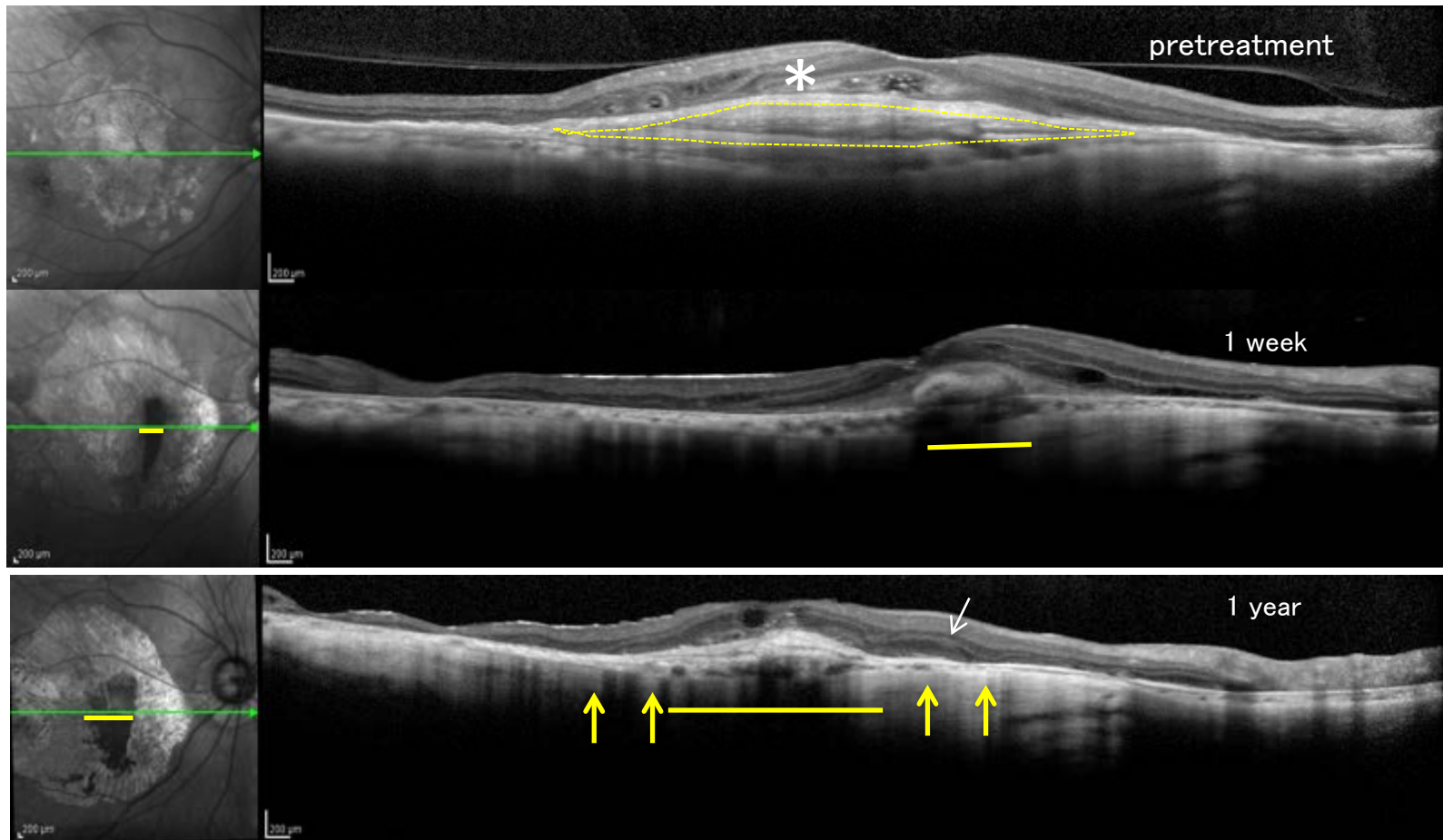
Transcriptome analysisの画像

# 眼底と視力経過(4年)



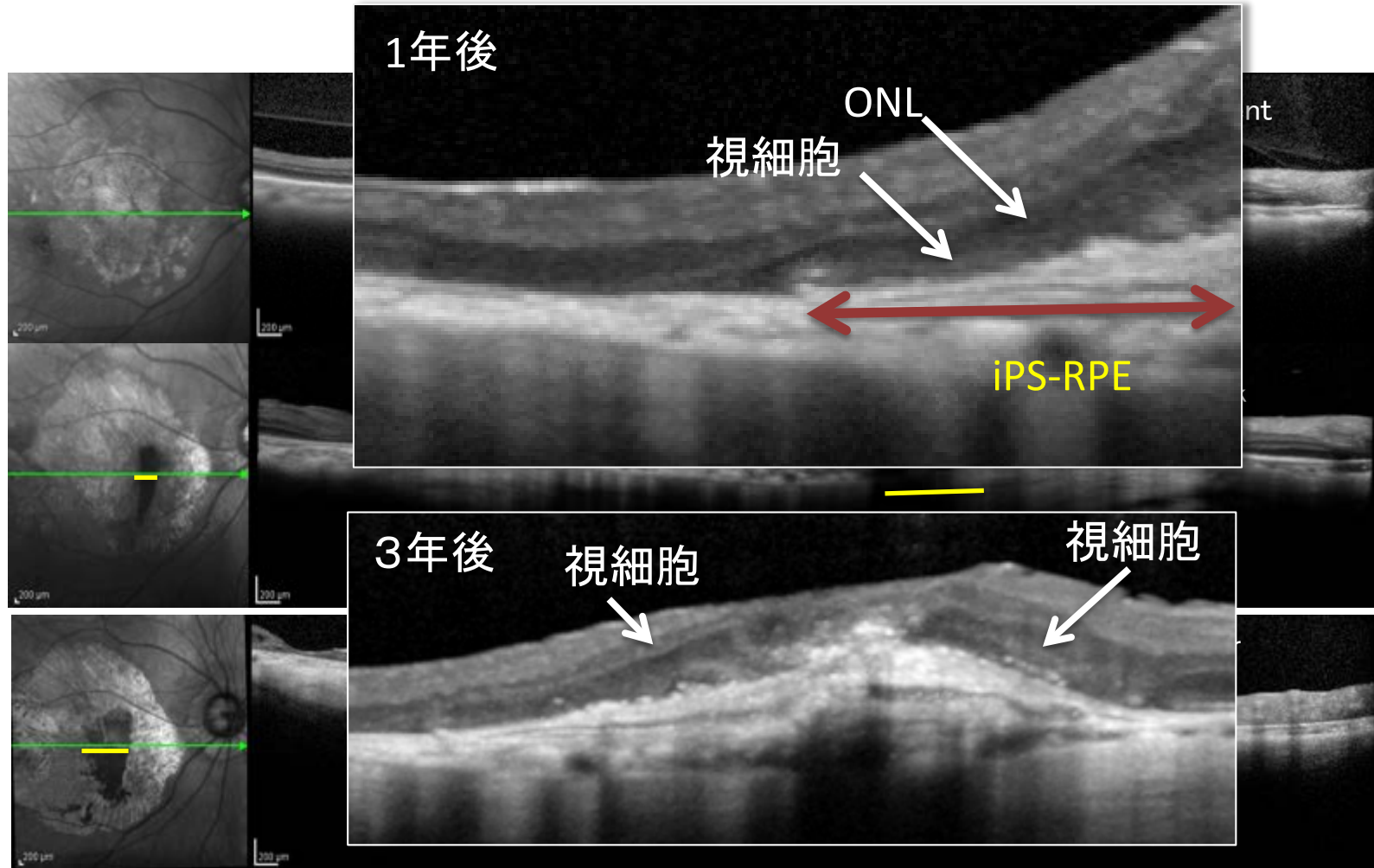
Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration  
 Michiko Mandai, Masayo Takahashi, et al.  
 N Engl J Med 2017; 376:1038-1046 2017 Fig. 2  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1608368>

# OCT (網膜の断面図)



Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration  
Michiko Mandai, Masayo Takahashi, et al.  
N Engl J Med 2017; 376:1038-1046 2017 Fig. 2  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1608368>

# OCT (網膜の断面図)





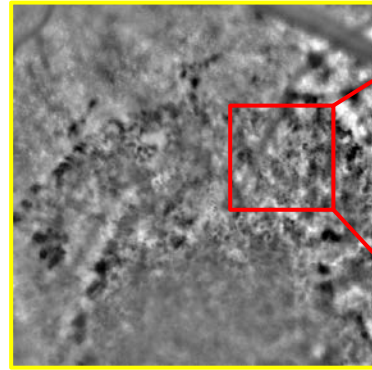
# 補償光学 (adaptive optics) カメラによる移植細胞の検出

rtx1 AO camera  
(Imagine Eyes, FR)

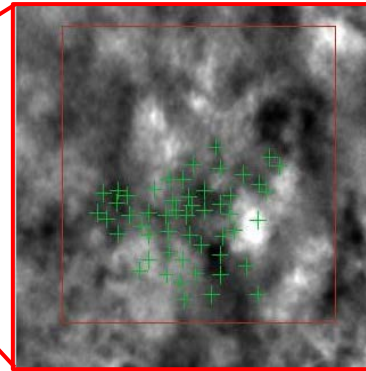


写真提供 株式会社ニコンヘルスケアジャパン  
Imagine Eyes製 rtx1-e  
[https://www.nhcj.nikon.com/products/rtx1\\_e/index.html](https://www.nhcj.nikon.com/products/rtx1_e/index.html)

Adaptive optics  
image

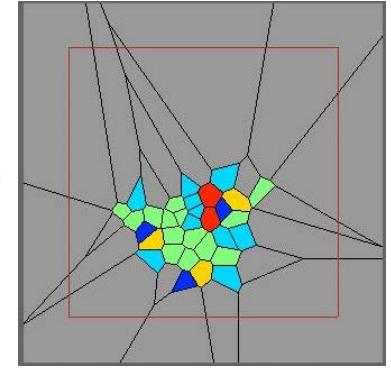


ROI - cell  
detection



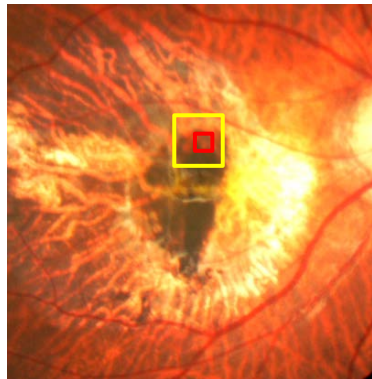
Detection by 5 evaluators

Voronoi analysis

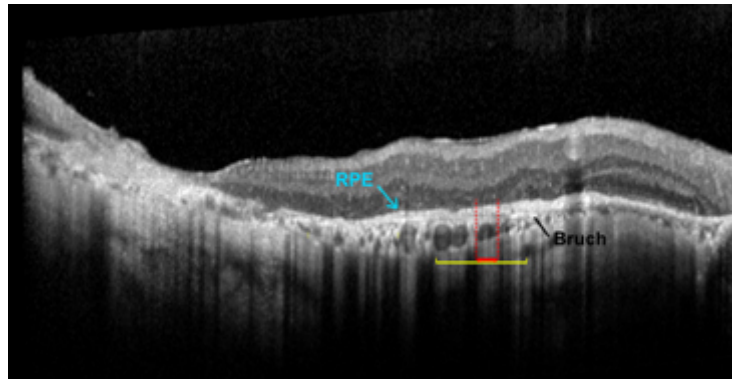


Quantification

Density (metric)	6094 mm <sup>-2</sup>
Density (visual)	511 deg <sup>-2</sup>
Spacing (metric)	13.80 micron
Spacing (visual)	2.86 arcmin
Regularity	84.4 %
Dispersion	17.0 %
nn<=3	0.0%
nn =4	9.4%
nn =5	31.3%
nn =6	43.8%
nn =7	9.4%
nn =8	6.3%
nn>=9	0.0%
Nr auto	0
Nr added	52
Nr suppr	0
Nr total	52
Nr analyzed	32



Co-localization with  
color fundus image

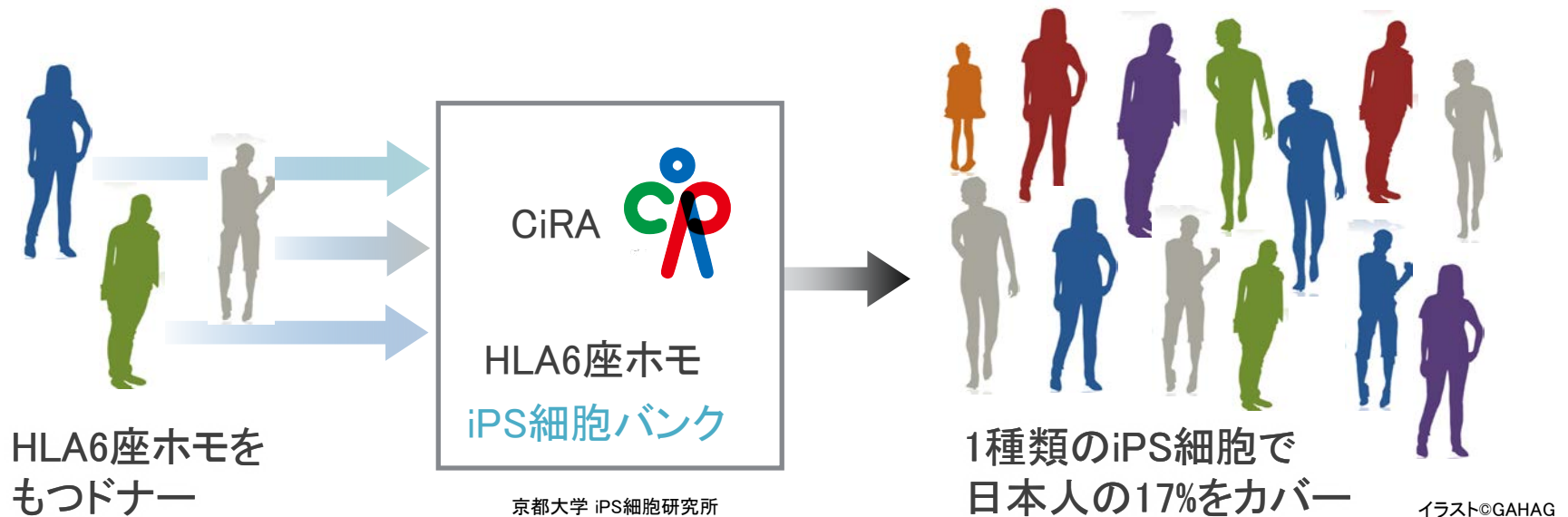


Co-localization with OCT image

Evaluation of Transplanted Autologous Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium in Exudative Age-Related Macular Degeneration Seiji Takagi, Masayo Takahashi, et al. Ophthalmology Retina Volume 3, Issue 10, October 2019, Pages 850-859 <https://ophthalmologyretina.org/action/showFullTextImages?pii=S2468-6530%2819%2930090-9>

# iPS細胞由来 網膜色素上皮細胞の移植

	シート 手術リスク大	浮遊液 手術リスク小
自家 製造コスト大	【自家・シート】 2013年8月～臨床研究 安全性確認 <div data-bbox="981 386 1290 544" style="position: absolute; top: 10%; left: 50%; transform: translate(-50%, -50%); border: 1px solid black; border-radius: 50%; background-color: #e0f0e0; padding: 5px;">F1 Car</div>	【自家・浮遊液】
他家 製造コスト小	【他家・シート】 臨床研究	【他家・浮遊液】 臨床研究終了 & 治験 <div data-bbox="1586 572 1932 701" style="position: absolute; top: 10%; left: 80%; border: 1px solid black; border-radius: 50%; background-color: #e0e0f0; padding: 5px;">カローラ</div>



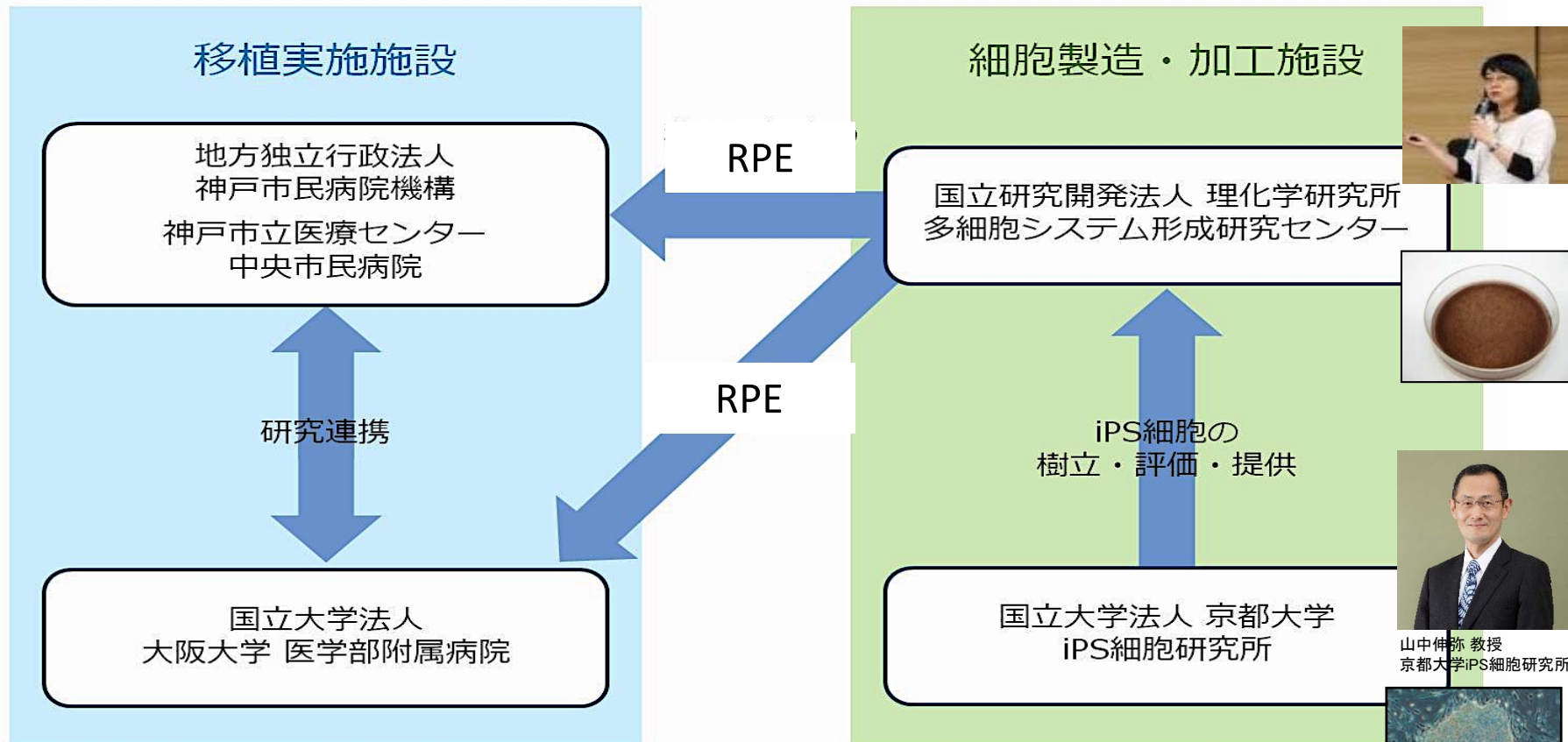
# 2016.6.6.第2弾 臨床研究記者発表



提供: 理化学研究所

# 第2弾 臨床研究

## HLA適合他家移植（加齢黄斑変性治療）



5例手術終了 **経過観察中**

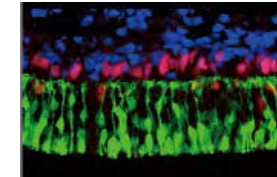
# 網膜細胞治療の進化

安全性

効果、仕組みづくり

## 視細胞移植

多施設



再生医療最前線 世界初！  
ES細胞から網膜組織  
サイエンス チャンネル 2011年製作  
科学技術振興機構(JST)  
<https://sciencechanneljst.go.jp/M110001/detail/M110001009.html>

他家移植



山中伸弥 教授  
京都大学iPS細胞研究所



©いらすとや

自家移植



▲  
複雑性

時間 ▶

Characterization of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheets Aiming for Clinical Application, Fig 1  
Stem Cell Reports 2014  
Hiroyuki Kamao, Masayo Takahashi, et al  
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(13\)00175-6](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(13)00175-6)

# 再生医療の規制

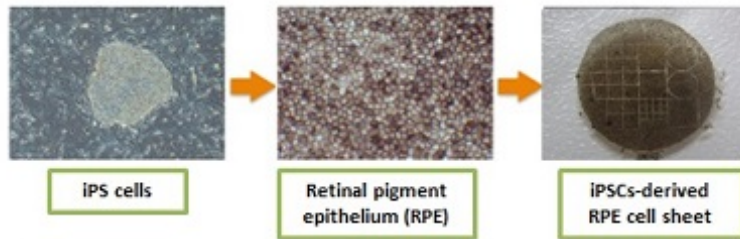


リスク&ベネフィット

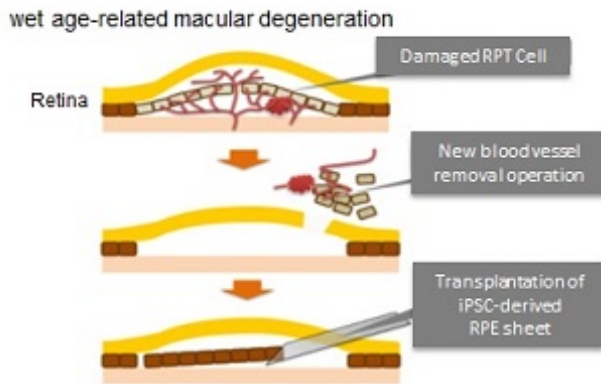
2017.3

1例目の結果論文発表

# Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration



(1) Preparation of retinal pigment epithelium (RPE) sheet from IPS cells



(2) Transplantation of iPSC-derived RPE sheet to AMD patient

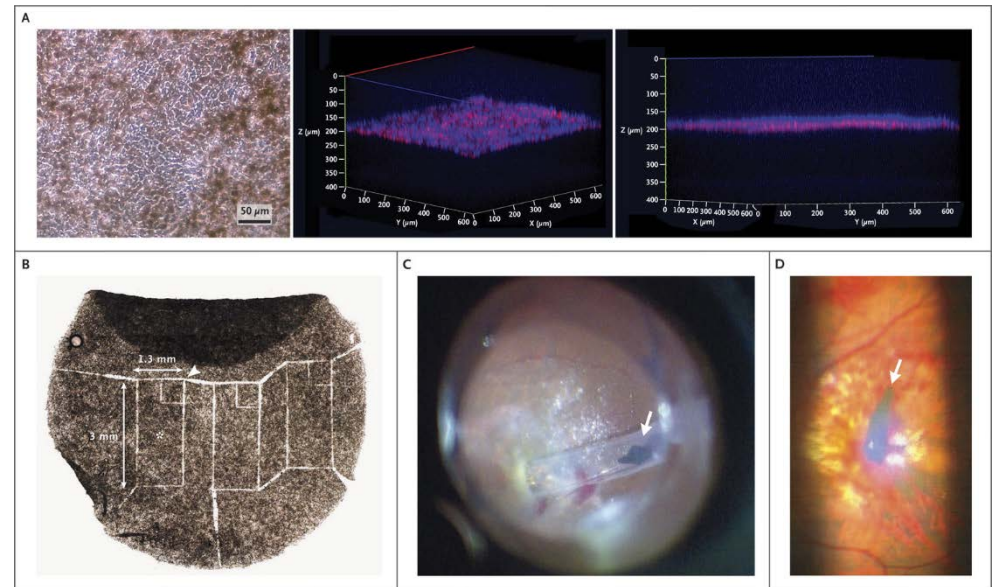
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration

M. Mandai, A. Watanabe, Y. Kurimoto, Y. Hiram, C. Morinaga, T. Daimon, M. Fujihara, H. Akimaru, N. Sakai, Y. Shibata, M. Terada, Y. Nomiya, S. Tanishima, M. Nakamura, H. Kamao, S. Sugita, A. Onishi, T. Ito, K. Fujita, S. Kawamata, M.J. Go, C. Shinohara, K. Hata, M. Sawada, M. Yamamoto, S. Ohta, Y. Ohara, K. Yoshida, J. Kuwahara, Y. Kitano, N. Amano, M. Umekage, F. Kitaoka, A. Tanaka, C. Okada, N. Takasu, S. Ogawa, S. Yamanaka, and M. Takahashi

N Engl J Med 2017; 376:1038-1046 March 16, 2017

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1608368?articleTools=true>



## Generation and Transplantation of the iPSC-RPE Sheet.

EDITORIAL

# Polar Extremes in the Clinical Use of Stem Cells

George Q. Daley, M.D., Ph.D.  
N Engl J Med 2017; 376:1075-1077  
March 16, 2017

**幹細胞治療の両極端！**

ORIGINAL ARTICLE  
BRIEF REPORT

## Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD

Ajay E. Kuriyan, M.D., Thomas A. Albin, M.D.,  
Justin H. Townsend, M.D., Marianeli Rodriguez, M.D., Ph.D., Hemang K. Pandya, M.D., Robert E. Leonard, II,  
M.D., M. Brandon Parrott, M.D., Ph.D., Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., Harry W. Flynn, Jr., M.D., and Jeffrey L.  
Goldberg, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017; 376:1047-1053 | [March 16, 2017](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1609583

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

加齢黄斑変性患者の検査画像

Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD  
Ajay E. Kuriyan, M.D., Thomas A. Albin, M.D., Justin H. Townsend, M.D., Marianeli  
Rodriguez, M.D., Ph.D., Hemang K. Pandya, M.D., Robert E. Leonard, II, M.D., M. Brandon  
Parrott, M.D., Ph.D., Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., Harry W. Flynn, Jr., M.D., and  
Jeffrey L. Goldberg, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017; 376:1047-1053 2017 図2A, 2D  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609583>

**視力0.5程度の加齢黄斑変性  
患者に自家脂肪幹細胞を両眼  
に注入**



**3例で両眼失明**



## 2017.7.4 再生医療学会記者会見

著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

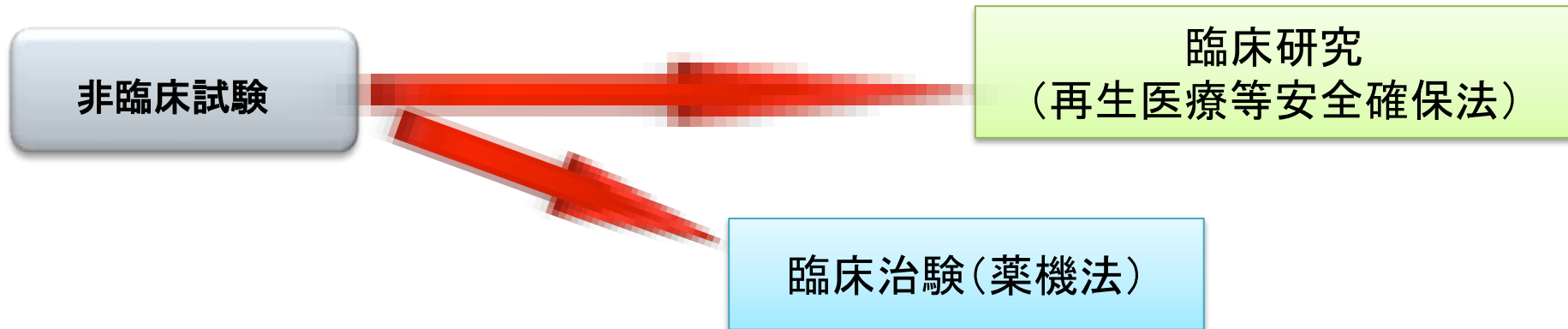
日本再生医療学会記者会見の様子

臍帯血投与 学会「容認できない」  
2017年7月4日

第1種 → 特定認定再生医療等委員会 → 厚労省厚生科学審議会再生医療等評価部会

# 3. 日本の再生医療の規制

2014.11~



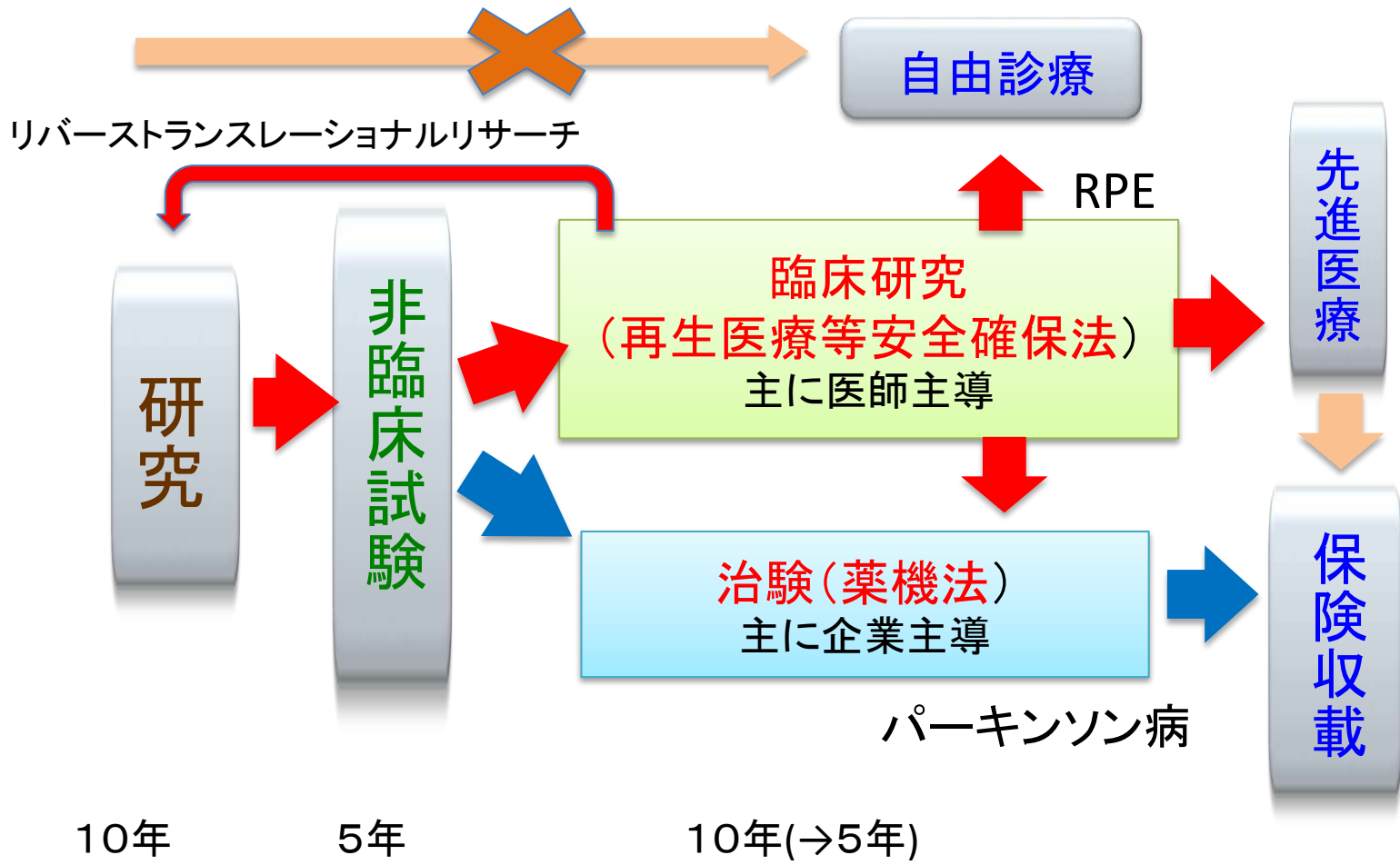
【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く!



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より**短期間で有効性を推定**。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

# 日本の再生医療の流れ

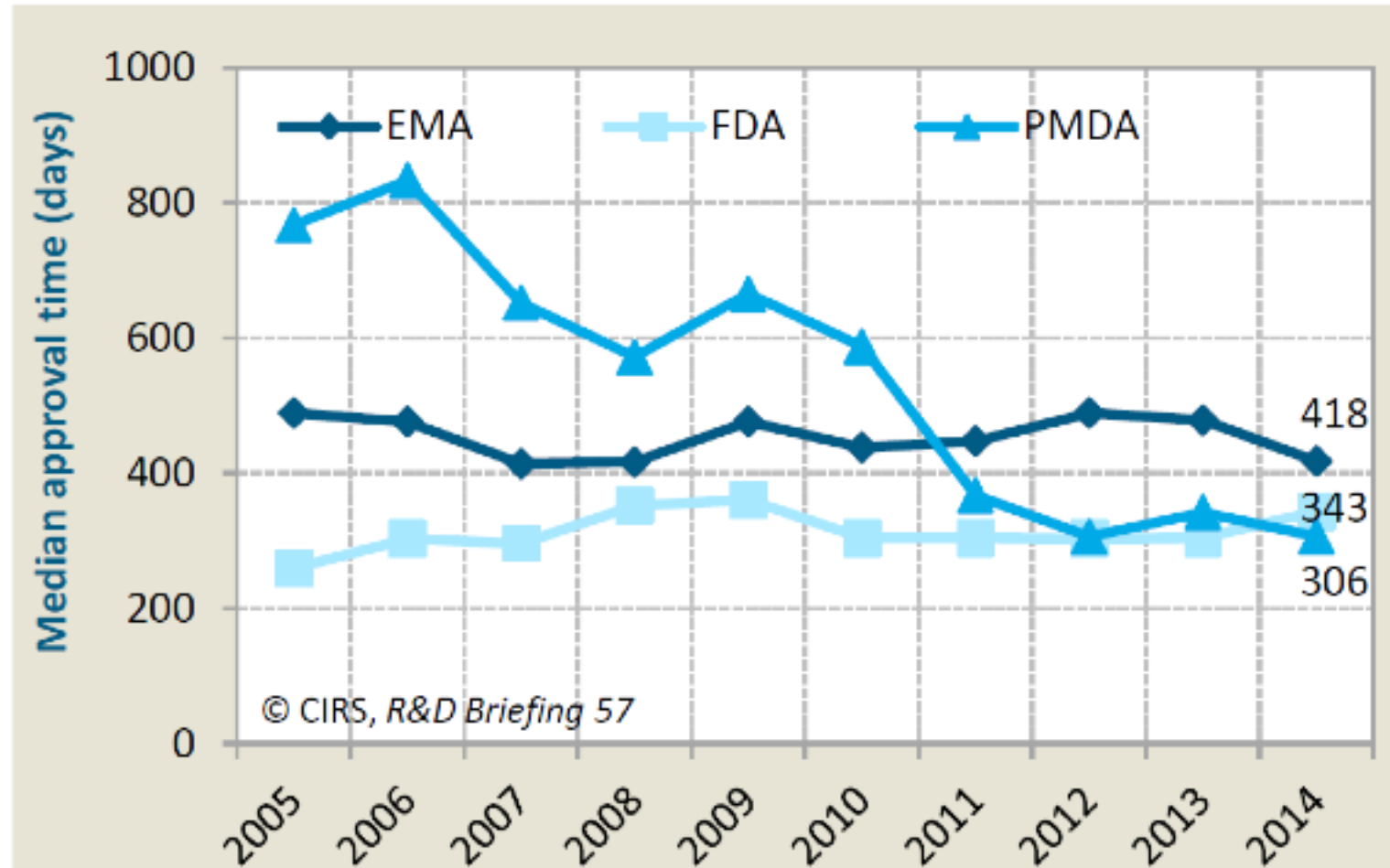


著作権等の都合により、  
ここに挿入されていた画像を削除しました

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)  
前理事長 近藤 達也氏の写真

近藤達也 前理事長

# ドラッグラグ



New Drug approvals in ICH countries 2005-2014

Focus on facilitated regulatory pathways and orphan designations

CIRS R&B Briefing 57 2015

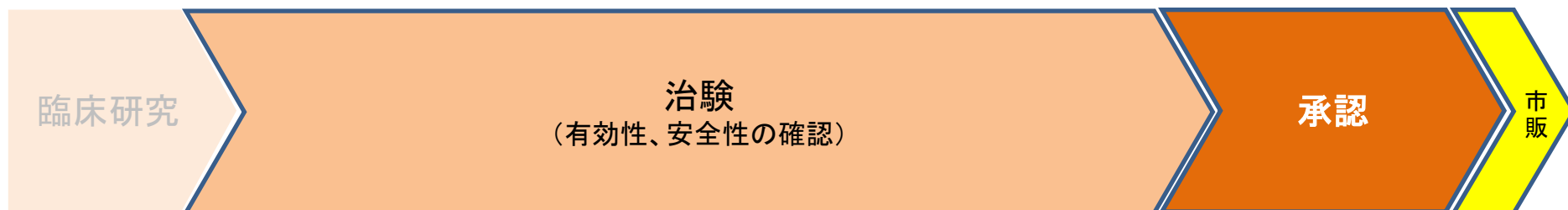
[http://cirsci.org/sites/default/files/CIRS\\_R&D\\_57\\_ICH\\_%20approval\\_%20times\\_2005-2014\\_%2006072015.pdf](http://cirsci.org/sites/default/files/CIRS_R&D_57_ICH_%20approval_%20times_2005-2014_%2006072015.pdf)

# 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

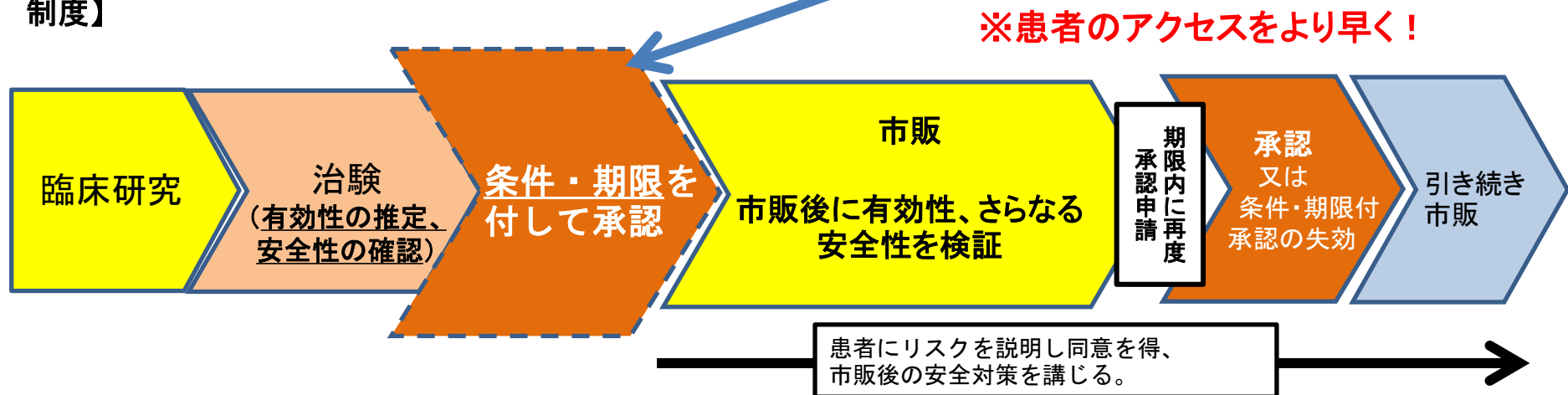
＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

## 【従来の承認までの道筋】



## 【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

# 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

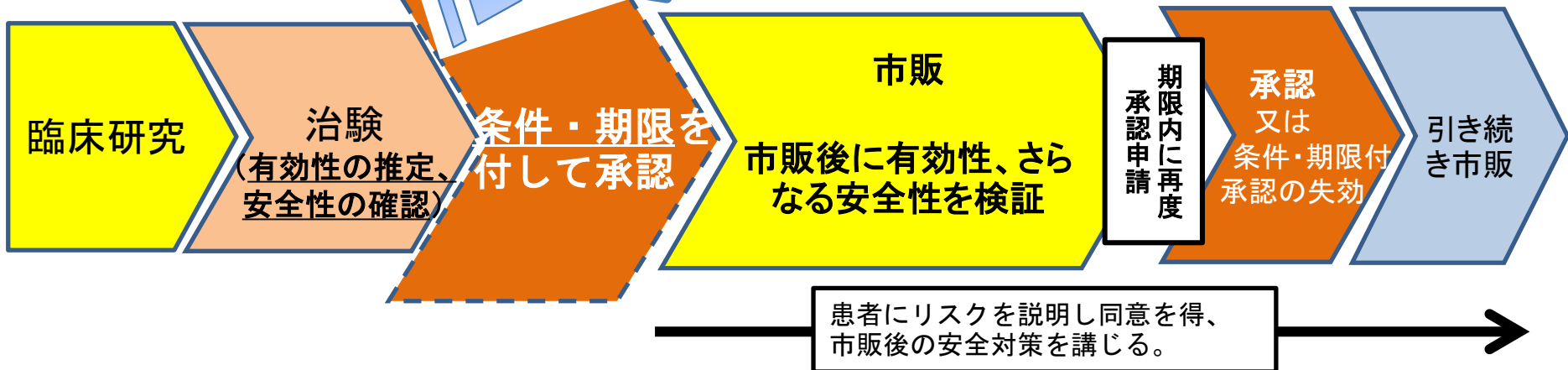
＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する

## 【従来の承認までの道筋】



## 【再生医療等製品の早期承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

# リアルワールドエビデンス

日経バイオテク  
ONLINE

ログアウト | 今月のポイント残数: 93



成長領域の研究開発や事業化に欠かせない情報源として

## 日経バイオ年鑑2019

研究開発と市場・産業動向

医薬品から食品まで、  
製品別の研究動向と  
将来像を提示!

TOP

ニュース

最新号

特集・連載

データベース

人材・セミナー・研究費

総合TOP > ニュース > 投資・行政・社会 > FDA、医薬品開発にリアル・ワールド・エビデンス活用する枠組み構築へ

## FDA、医薬品開発にリアル・ワールド・エビデンス活用する枠組み構築へ

(2019.01.11 08:00) 1pt

緑川 芳 = 医療ジャーナリスト

シェア 0

ツイート

この記事を印刷する

米食品医薬品局（FDA）は、リアル・ワールド・エビデンス（RWE）やリアル・ワールド・データ（RWD）を新規の医薬品の審査や臨床試験の実施に活用するため、新たな枠組みを構築する方針だ。FDAのScott Gottlieb長官は、2018年12月6日に声明を発表。その中で概要を明らかにした。

発売後、医薬品の使用実態は、電子カルテや診療報酬請求データ、疾患登録、健診結果など様々な形で残されているが、これらのデータは、臨床試験でのデータと異なり、医療現場で収集されたRWE、RWDであり大変貴重である。そのため、医師や研究者、製薬企業からはその活用に大きな期待が寄せられている。

FDAは、現段階でRWE/RWDを活用可能な分野としては、市販後調査や新薬の適応追加などが考

Facebook Twitter RSS

キーワードを入力する

> 詳細検索

お知らせ > 一覧

6/7セミナー 異常な蛋白質に対する低分子薬の2つのアプローチ

5月27日セミナー「バイオエコノミーが生む200兆円の商機」

「製品・サービス」「人材・セミナー・学会」 覧に投稿しませんか？

日経バイオテク セミナー・専門書籍

ONLINE無料トライアル、見本誌受付中!

日経バイオテク

FDA、医薬品開発にリアル・ワールド・エビデンス活用する枠組み構築へ 2019年1月11日

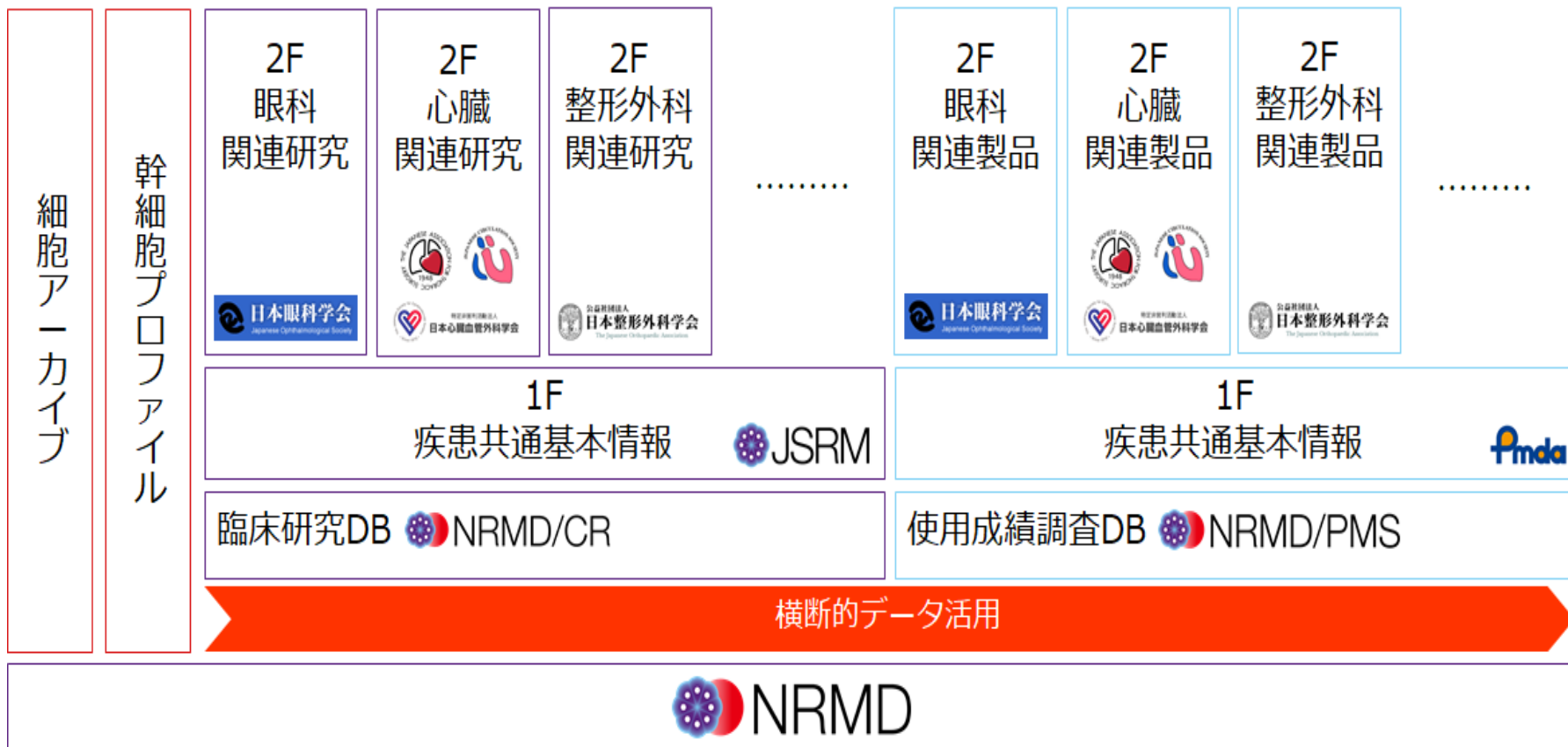
https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/19/01/10/05158/



# NRMD-Japanの構造

Translational Research

Reverse Translational Research



# 安全性を示すために必要な手順 (リスク学・安全学)

安全であることを示すためには？

= 「許容できない**リスク**がないこと」

- ① **何を守りたいのか**を決める ←
- ① (リスク評価) その**リスク**がどれくらいか見積もる
- ② (安全目標) どれくらいなら「許容できない/できる」のかという**レベルを決める**必要がある  
※: この際には、利益 (ベネフィット)、費用 (コスト)、ほかのリスクが増えたり減ったりしないかどうか、公平性、倫理面などを考慮
- ③ (リスク管理) そのレベルを**超えない**ように管理する
- ③' (クライシス管理) 何かあった場合の**備え**ができていない  
(危機管理体制、事故調査制度、保険、補償制度など)
- ④ (コミュニケーション) この一連の流れを**エビデンス**をつけて  
社会に向けて**分かりやすく指示**する



# 細胞治療のリスク

1. Cell risk – gene mutation etc.

細胞のリスク

遺伝子変異 etc.

2. Treatment risk – Immune suppression

治療のリスク

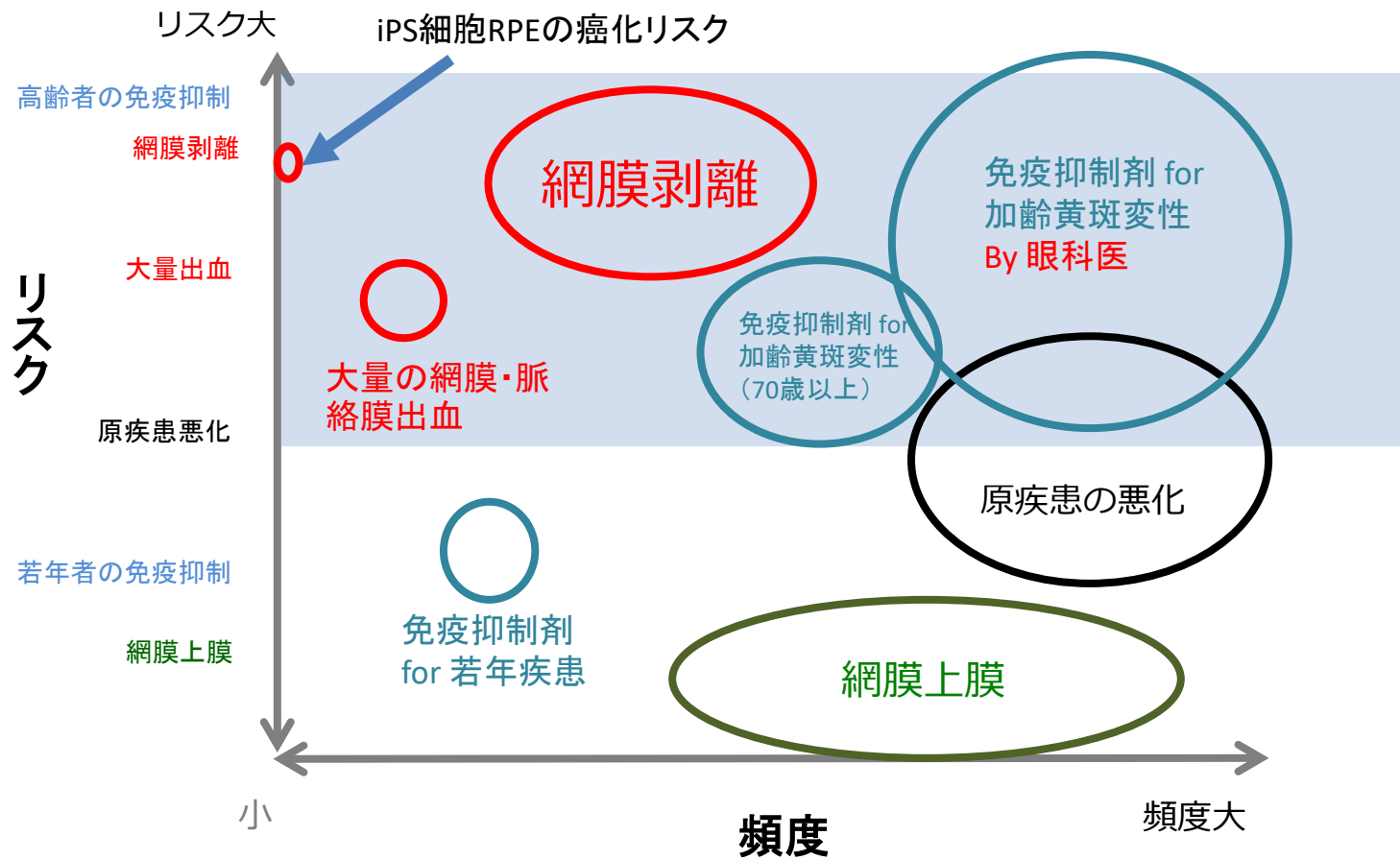
免疫抑制剤

3. Patients' risk – deterioration risk

患者の持つリスク

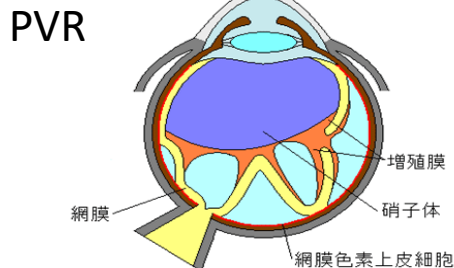
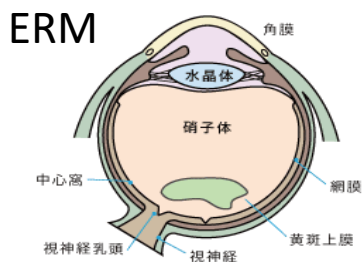
不作為リスク(疾病の増悪)

# リスク 大きさ × 頻度 (イメージ)



# 網膜細胞移植 合併症報告

- iPS細胞RPE                      ERM(網膜上膜)
- ES細胞RPE<sup>1-4)</sup>              ERM(網膜上膜)、網膜剝離(再手術)  
(by 免疫抑制劑) 眼內炎、下痢、肺炎、徐放劑眼外突出(再手術)
- 間葉系細胞<sup>5)</sup>              PVR (重症網膜剝離)



1. Schwartz SD, et al. Lancet 2012
2. Schwartz SD, et al. IOVS 2016
3. Da Cruz L, et al. Nat Biotech 2018
4. Mehat MS, et al. Ophthalmology 2018
5. Kuriyan AE, et al. New Eng J Med 2017

# 企業と医師の考え方の方向性

企業 — 採算から → 冷凍、HLAミスマッチ  
    規則の枠内  
    リスクゼロ

医師 — 治療から → 生細胞、HLAマッチ  
    患者のリスク・ベネフィット  
    コスト 患者の治療費、医療費



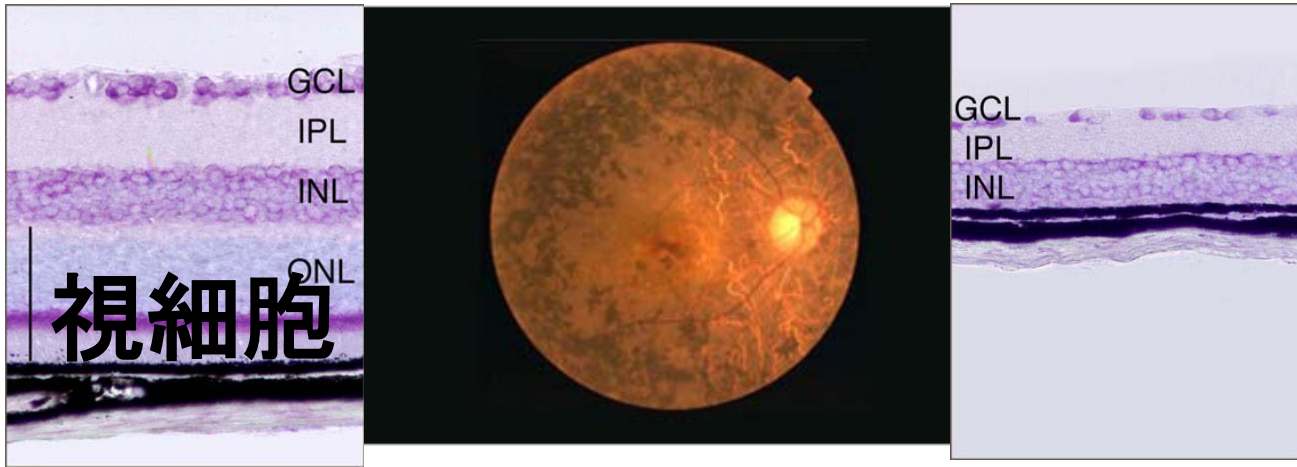
患者のための安全で有効な治療が  
採算を取れるようにルールを変える

# 網膜色素変性

## 神経変性疾患の根治治療の時代へ

Rescue from Photoreceptor Degeneration in therd Mouse by Human Immunodeficiency Virus Vector-Mediated Gene Transfer  
Masayo Takahashi, et al.  
American Society for Microbiology Journals, 1999 Fig.1  
<https://jvi.asm.org/content/73/9/7812>

日本で3万人  
治療法なし



生直後(正常)

視細胞消失

## 網膜色素変性の人見え方



九州大学医学部眼科  
<http://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp/patient/question/index8.html>

# 治療のコンセプト

ES/iPS細胞      網膜への分化      幼若網膜組織



移植

神経節細胞

内層細胞

視細胞

網膜色素上皮細胞

正常網膜

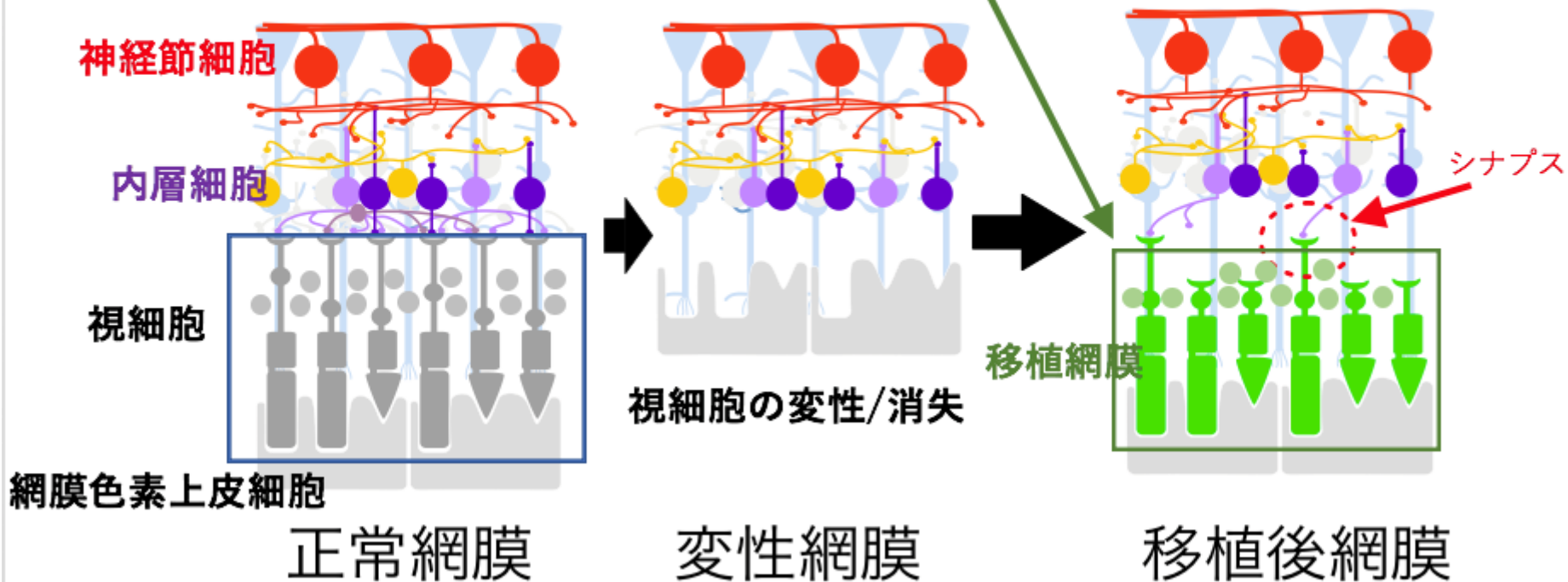
視細胞の変性/消失

変性網膜

移植網膜

移植後網膜

シナプス

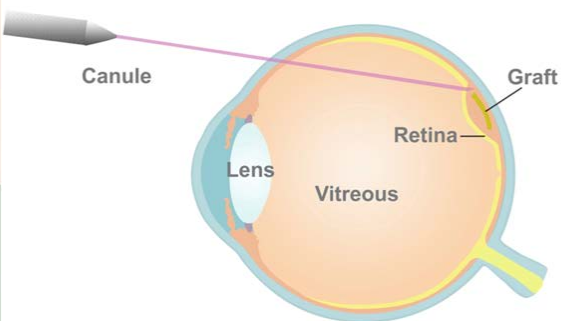
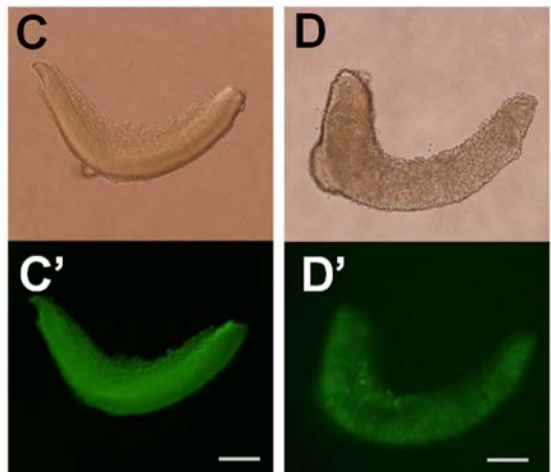






©いらすとや

# Mouse retinal sheet transplantation



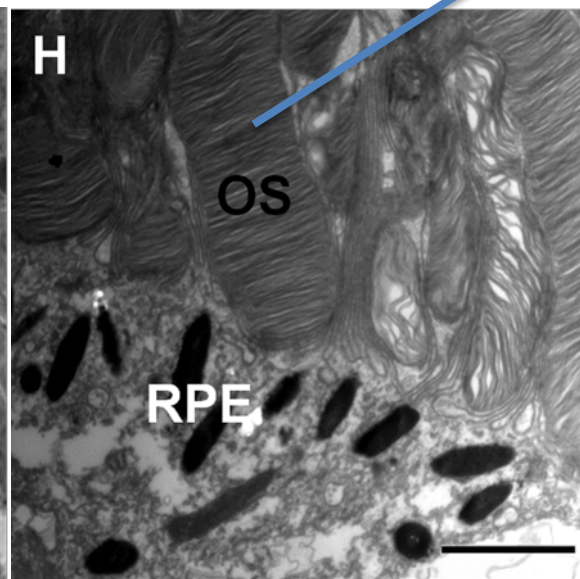
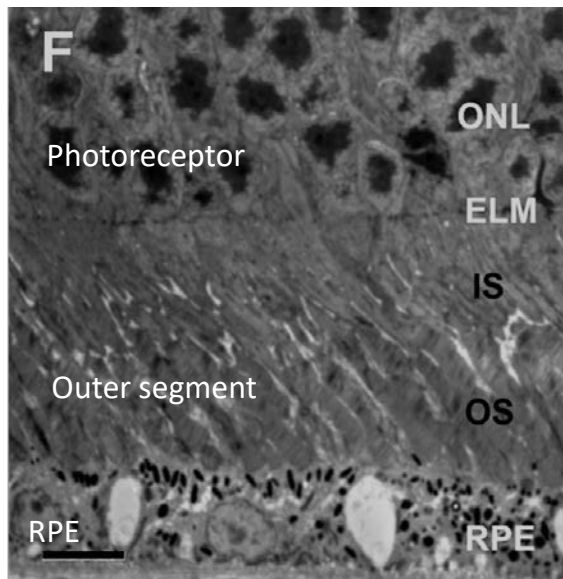
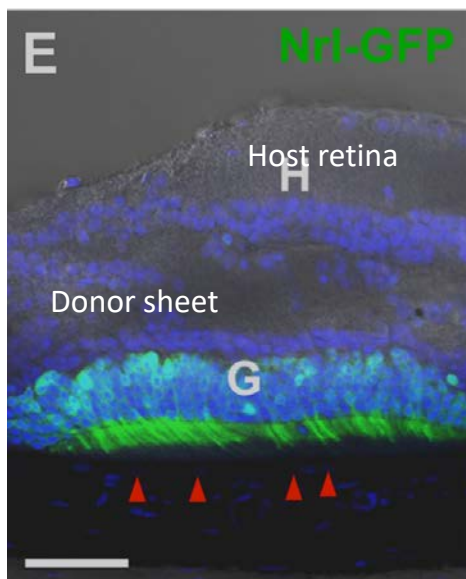
Assawachananont  
MD, PhD



Michiko Mandai  
MD, PhD

提供: 理化学研究所

Outer segment



Transplantation of Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cell-Derived 3D Retinal Sheets into Retinal Degenerative Mice  
 Juthaporn Assawachananont, Michiko Mandai, Masayo Takahashi, et al.  
 Stem Cell Reports VOLUME 2, ISSUE 5, P662-674, MAY 06, 2014  
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(14\)00090-3?innerTabgraphical\\_S2213671114000903=](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(14)00090-3?innerTabgraphical_S2213671114000903=)

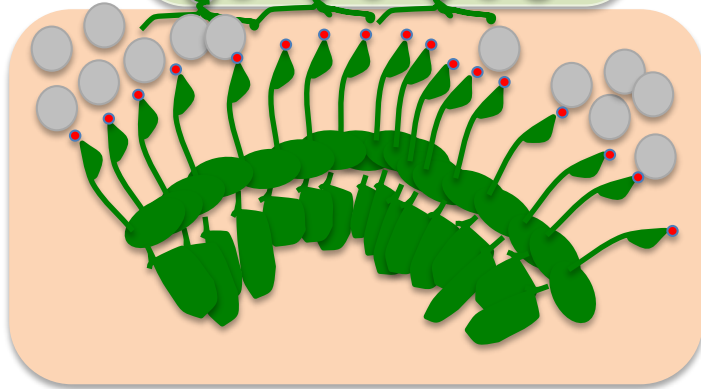
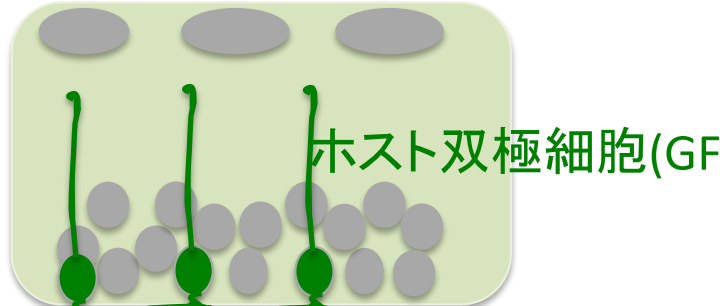


©いらすとや

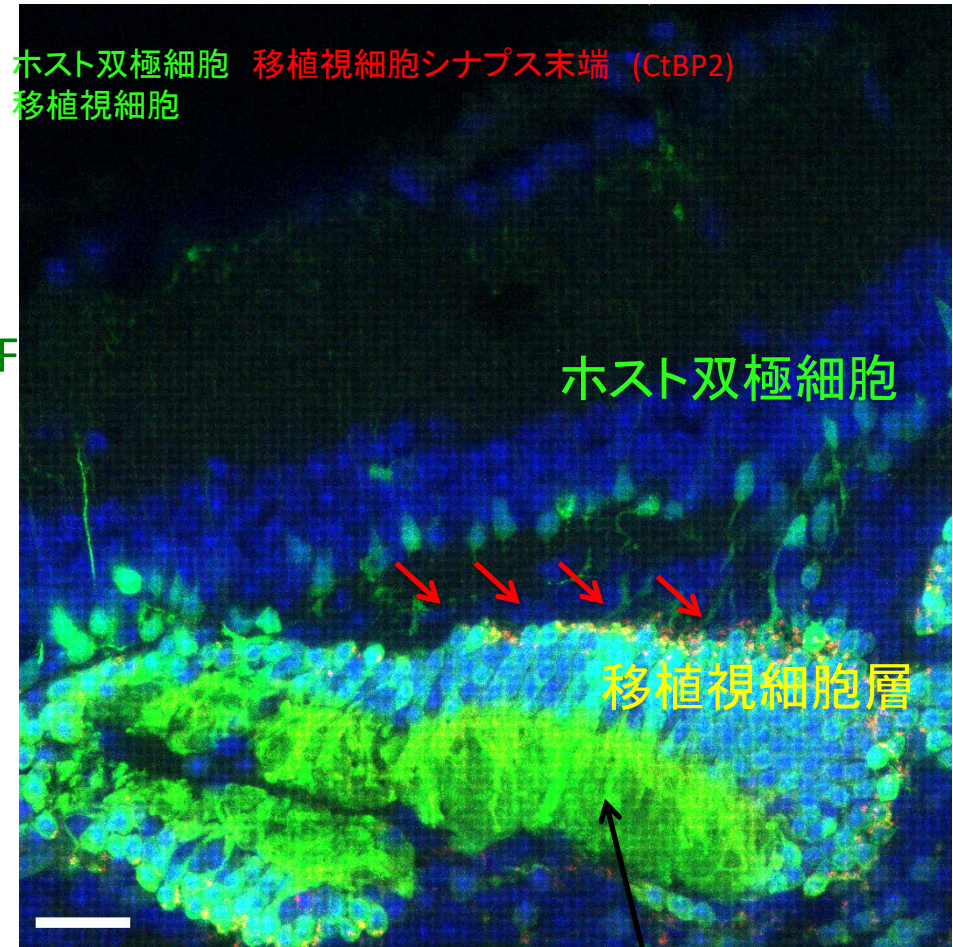
# ホスト2次ニューロンと移植視細胞のシナプス形成

## 末期変性モデル (rd1)

### RGC (ホスト神経節細胞)



Graft photoreceptor (GFP)



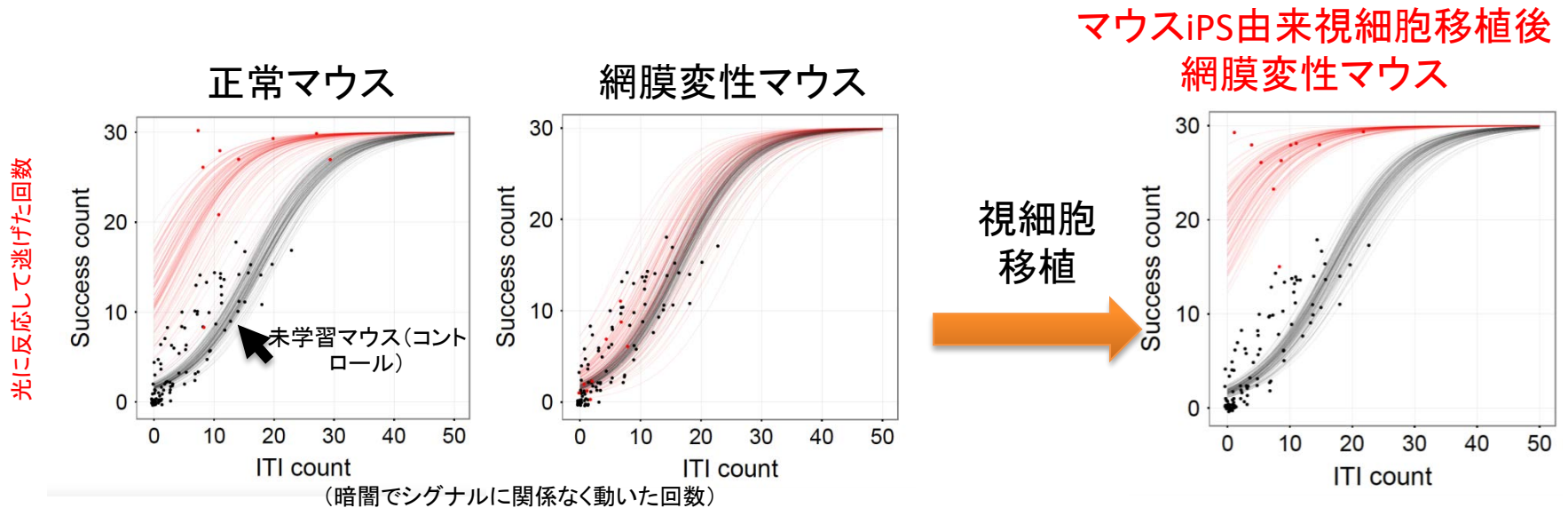
## 移植視細胞シナプス末端 (tdTomato)

iPSC-Derived Retina Transplants Improve Vision in rd1 End-Stage Retinal-Degeneration Mice  
 Michiko Mandai, Momo Fujii, Tomoyo Hashiguchi, Jianan Sun, Jun Kaneko, Junki Sho, Chikako Yamada, Masayo Takahashi, et al.  
 Stem Cell Reports VOLUME 8, ISSUE 1, P69-83, JANUARY 10, 2017  
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(16\)30298-3](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(16)30298-3)

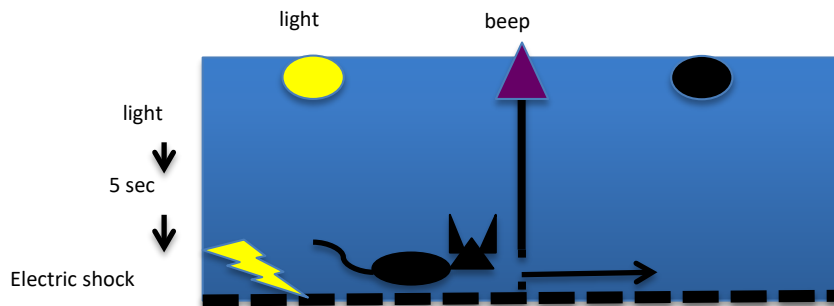


©いらすとや

# モデルマウスの行動解析による移植の効果



視細胞移植後に、正常マウスと同様の行動パターン(光ったら逃げる)を示すようになった。



- 光の後に電気ショックがくることを学習させる

iPSC-Derived Retina Transplants Improve Vision in rd1 End-Stage Retinal-Degeneration Mice  
 Michiko Mandai, Masayo Takahashi, et al.  
 Stem Cell Reports VOLUME 8, ISSUE 1, P69-83, JANUARY 10, 2017  
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(16\)30298-3](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(16)30298-3)

提供: 理化学研究所

# 機能検証用マウスの作成 (NOG-rd1)

実験動物中央研究所との共同開発

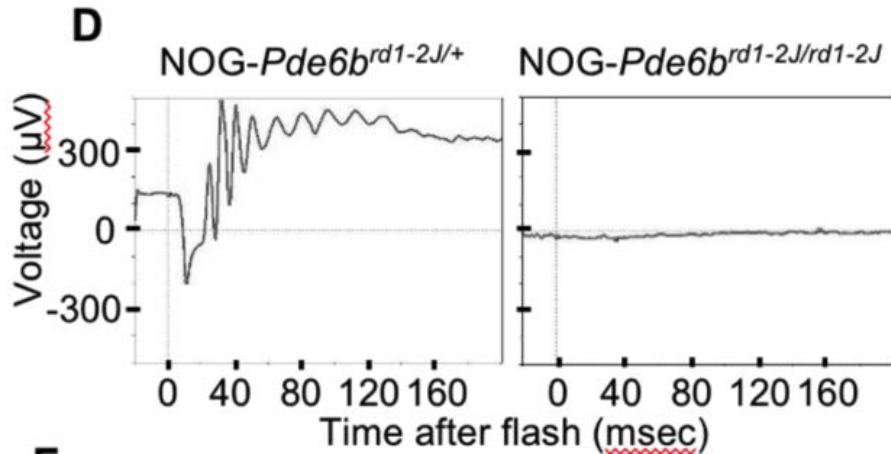
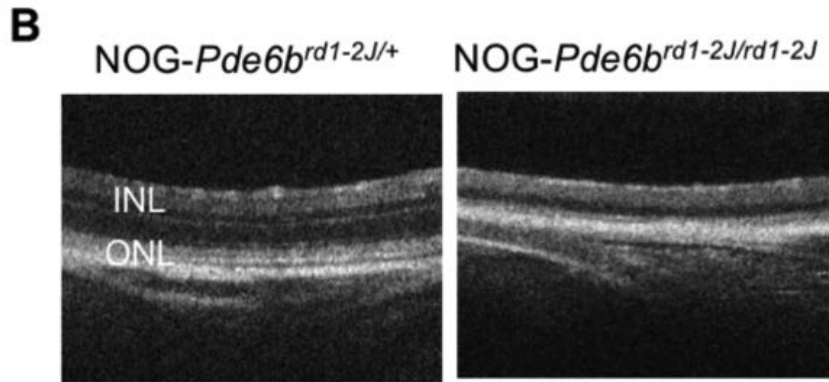
必要理由

残存機能があると移植片による反応との区別が困難

従来のrd1ではヒトES由来網膜は成熟しない

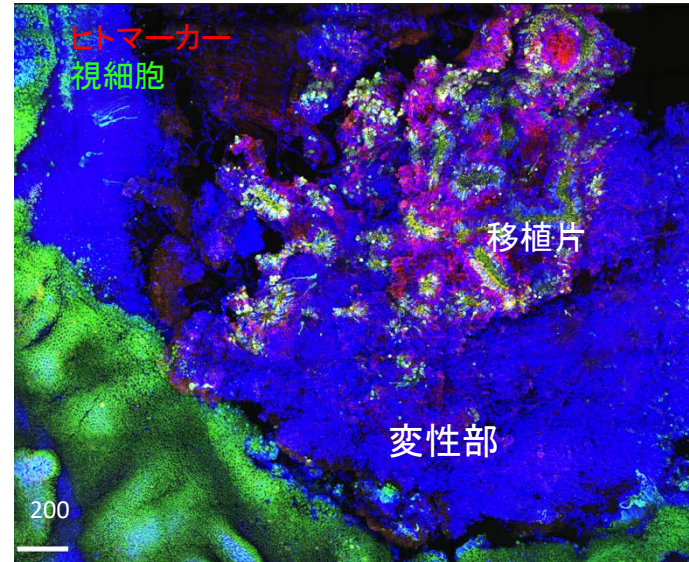
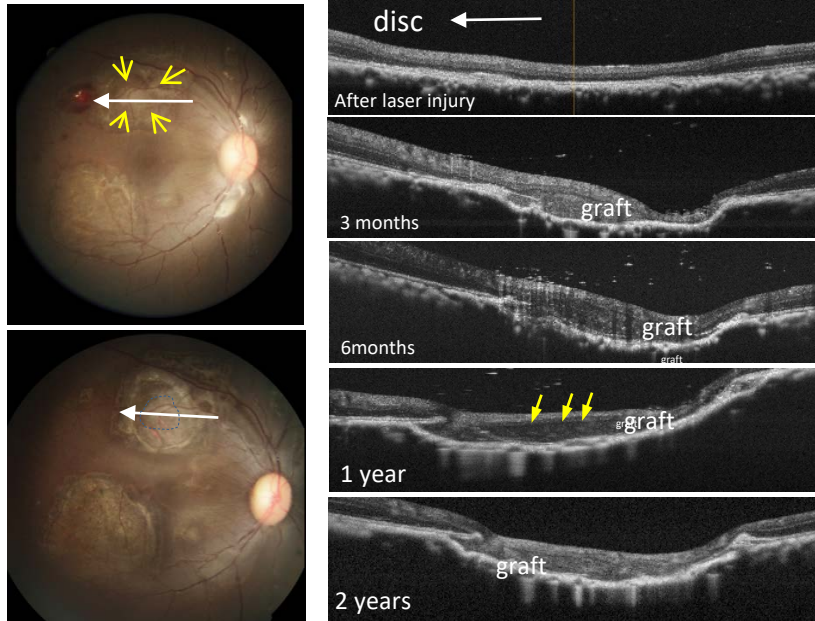


これまで検証に用いてきたrd1のNOG化

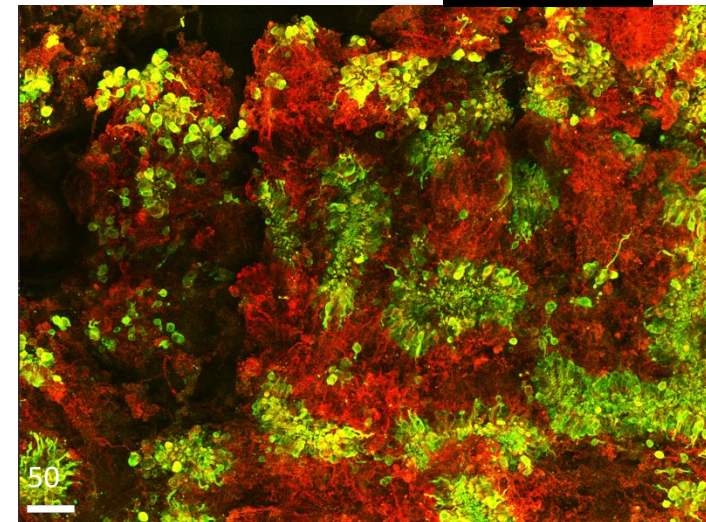
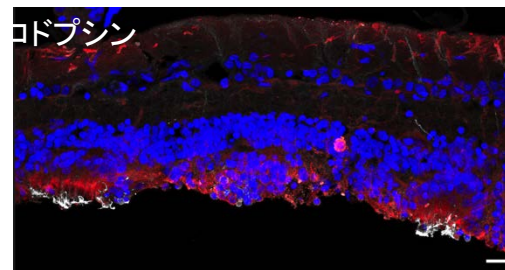
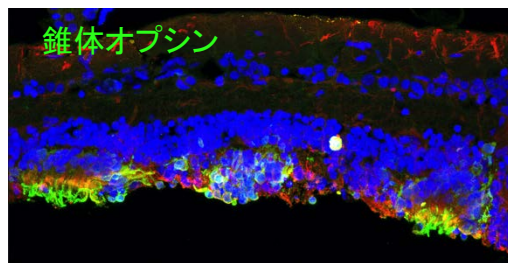


Establishment of Immunodeficient Retinal Degeneration Model Mice and Functional Maturation of Human ESC-Derived Retinal Sheets after Transplantation  
Satoshi Iraha, Hung-Ya Tu, Takahashi, Michiko, et al.  
Stem Cell Reports, Vol. 10, Issue 3, p1059-1074 Published online: March 1, 2018  
[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(18\)30058-4](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(18)30058-4)

# ヒトiPS由来網膜の長期生着（2年）



ヒトマーカー  
視細胞



提供: 理化学研究所



アイセンター

# 網膜色素変性

## ~~研究段階の新しい治療法~~

- 遺伝子治療
  - 神経保護因子
  - 原因遺伝子（RPE65。。。。）
  - オプトジェネティクス
- 人工網膜
- 網膜再生治療
  - 視細胞移植（網膜幹細胞、ES細胞、iPS細胞）

# 再生医療の発展(網膜)

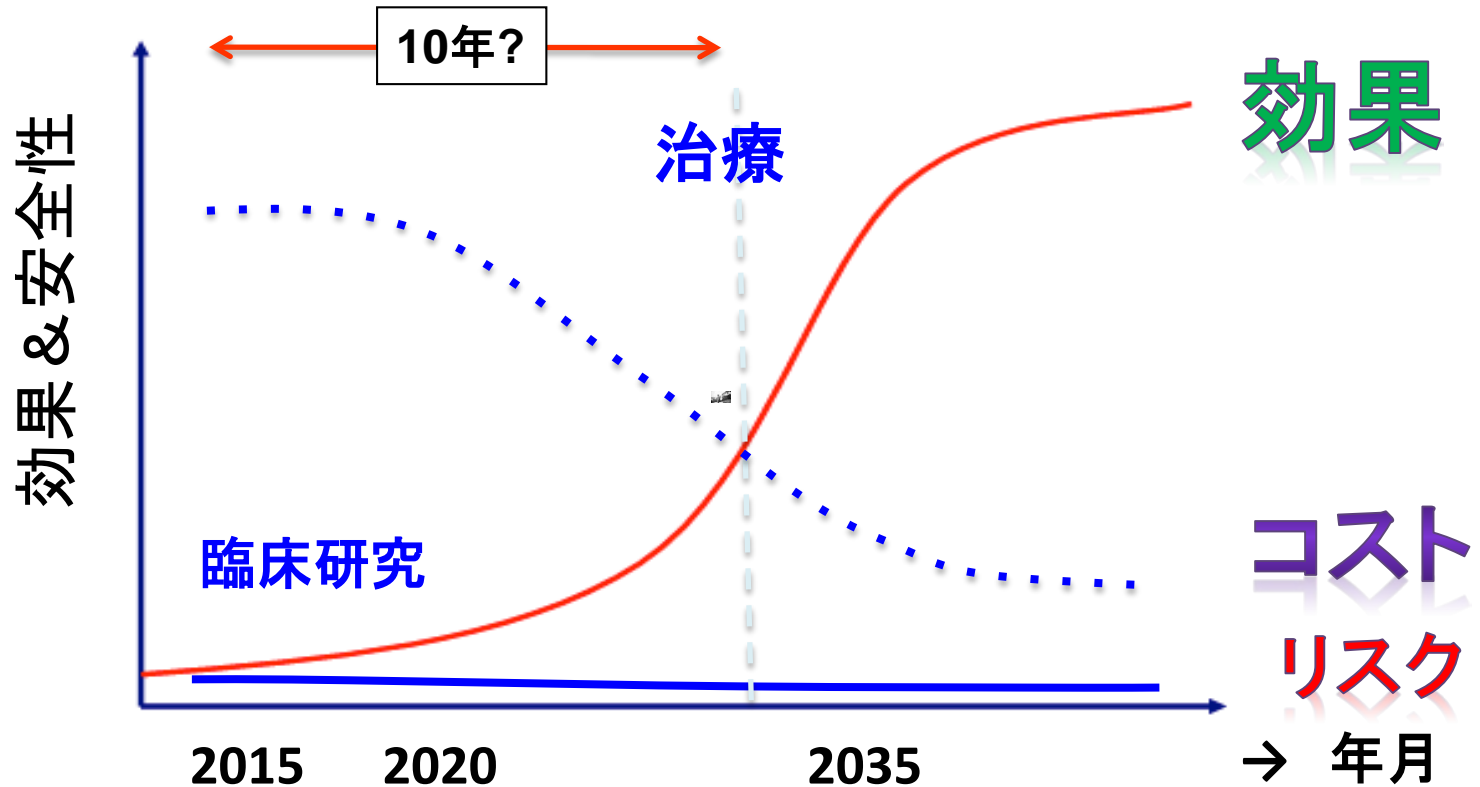


Photo by SreeBot, from Wikipedia  
[CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)



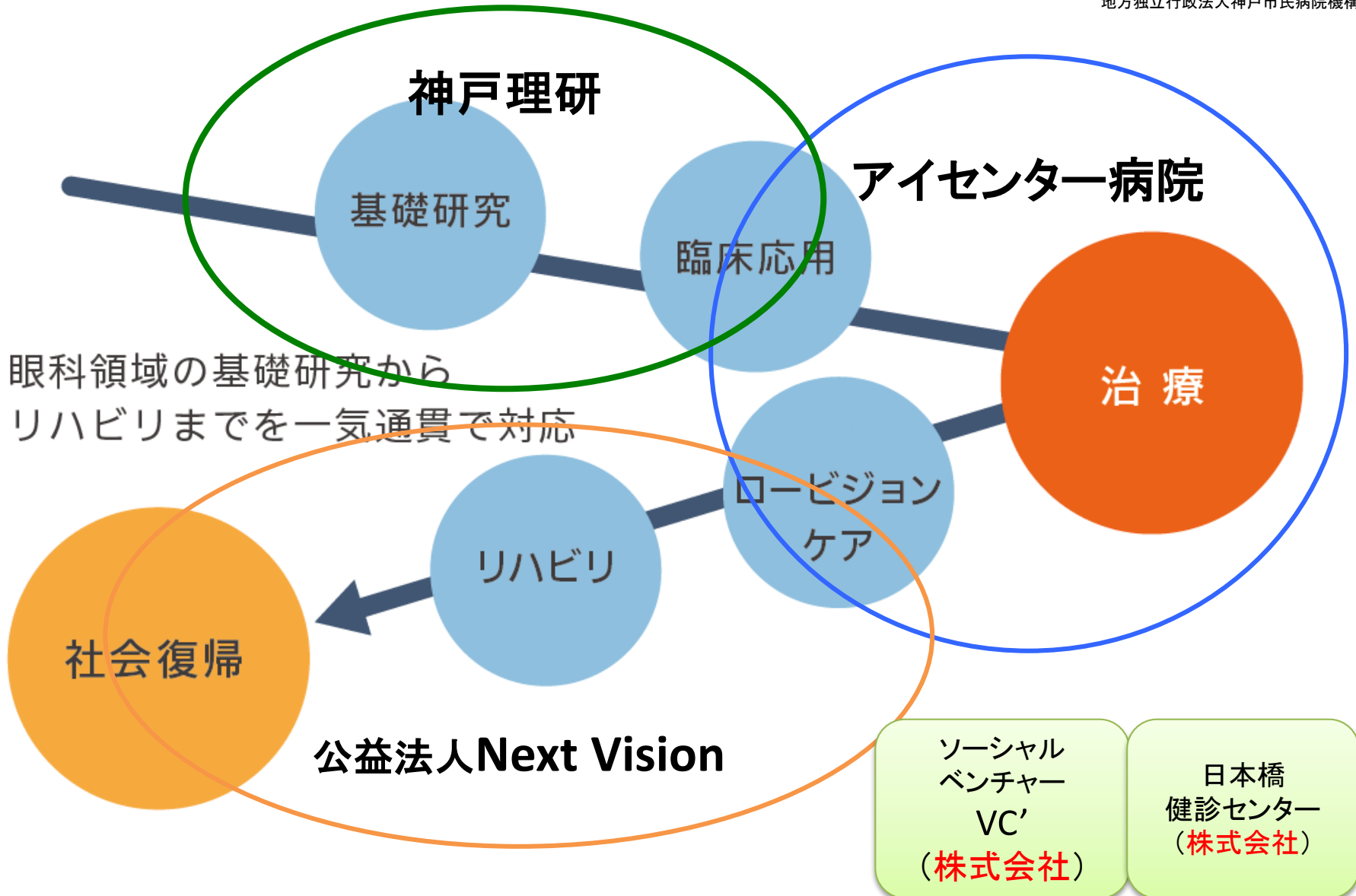
Photo by Saint Denniss, from Wikipedia





地方独立行政法人神戸市民病院機構

# 神戸アイセンターの機能



# 神戸アイセンター

①研究  
理化学研究所

冬眠研究

②眼科病院  
神戸市医療機構  
アイセンター病院  
(神戸市)

再生医療  
視細胞

再生医療  
RPE細胞

患者iPS  
創薬研究

網膜検査  
イメージング  
AI

視覚リハビリ  
開発

網膜疾  
患  
患者

遺伝子診断  
遺伝子治療

AI・ロボティ  
クス

遺伝カウンセ  
リング

ロービジョンケア  
デバイス開発

自動運転

③リハビリ・社会実験  
公益社団法人NEXT VISION  
株式会社 Vision Care (VC')

# 障害のグラデーション

ロービジョンケア

再生医療



健常(晴眼)

見えにくい  
**(ロービジョン)**  
日本に200万人

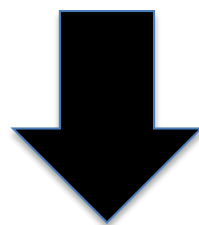
失明

**真のインクルーシブは健常人にも優しい**

公益社団法人

# NEXT VISION

## ロービジョンケアが拓く未来



公益社団法人NEXT VISION

理事長 三宅養三先生

2014年12月

# i SEE 運動

i see ! 運動とは、、  
NEXT VISIONの願い  
わたしたちは視覚障害者のイメージを変えます

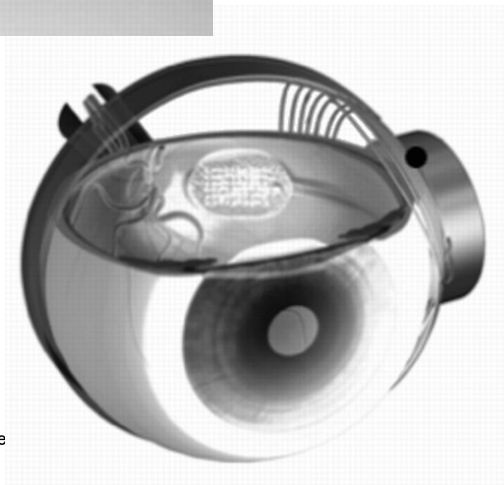
# 視覚障害のイメージ変革 就労支援



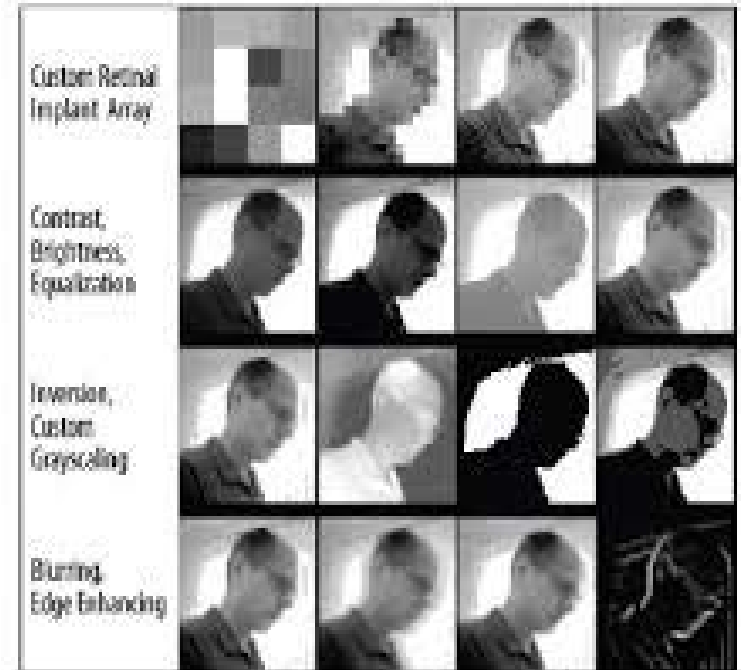
**i see! 運動**

視覚障害者のホントを見よう

# Second Sight 's Argus II (人工網膜)



Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis to improve performance in a spatial-motor task, Fig.1  
AK Ahuja, JD Dorn, A Caspi, MJ McMahon, G Dagnelie, L daCruz, P Stanga, MS Humayun, RJ Greenberg, Argus II Study Group  
BMJ Publishing Group Ltd., 2011;95:539-43  
<https://bj.o.bmj.com/content/95/4/539>



*Typical palette of Artificial Retinal Implant Vision Simulator (ARIVS) image-processing modules that are applied in real time to the video camera stream driving the artificial retina. [Credit: California Institute of Technology]*

Image courtesy Prof. Dr. Wolfgang Fink, Visual and Autonomous Exploration Systems Research Laboratory, California Institute of Technology (<http://autonomy.caltech.edu>) and now University of Arizona (<http://autonomy.arizona.edu>).

# デジタルロービジョンケア

株式会社Studio Gift Hands  
<http://gifthands.jp/>



東大先端研 東京医大眼科 産業医 Gift Hands CEO 三宅琢



# Genius Lounge @ Kobe Eye Center

By 三宅琢先生

## iOS機器関連の情報交流

iOS機器のロービジョン  
エイドとしての活用法

障害特性に合わせたアクセシビリティの設定方法

便利アプリ紹介、周辺情報の提供

参加者による発信

当事者間の意見交換等



株式会社Studio Gift Hands  
<http://gifthands.jp/>



# 暗視野メガネ

HOYA  
SURGICAL OPTICS

## Light the World

あなたの世界に光を灯す



TAISコード:01815-000001

※画像と実物は多少異なる場合がございます。

# 暗所視支援眼鏡

## HOYA MW10 HiKARI

提供:HOYA株式会社 メディカル事業部

# ロービジョンケアデバイス、視覚補助システム開発



NEWS

PRODUCTS

会社概要

採用情報

よくある質問



## OTON GLASS

知覚を拡張するIoTスマートグラス



OTON GLASS代表 島影圭佑さん

株式会社オトングラス  
<https://otonglass.jp/>

# Orcam My Eye 2.0



オーカム・マイアイ・2.0

ORCAM MyEye 2.0  
<https://www.orcam.com/ja/>

# 障害者から始まる普遍

## ライター



©パブリックデザインQ

## ストロー



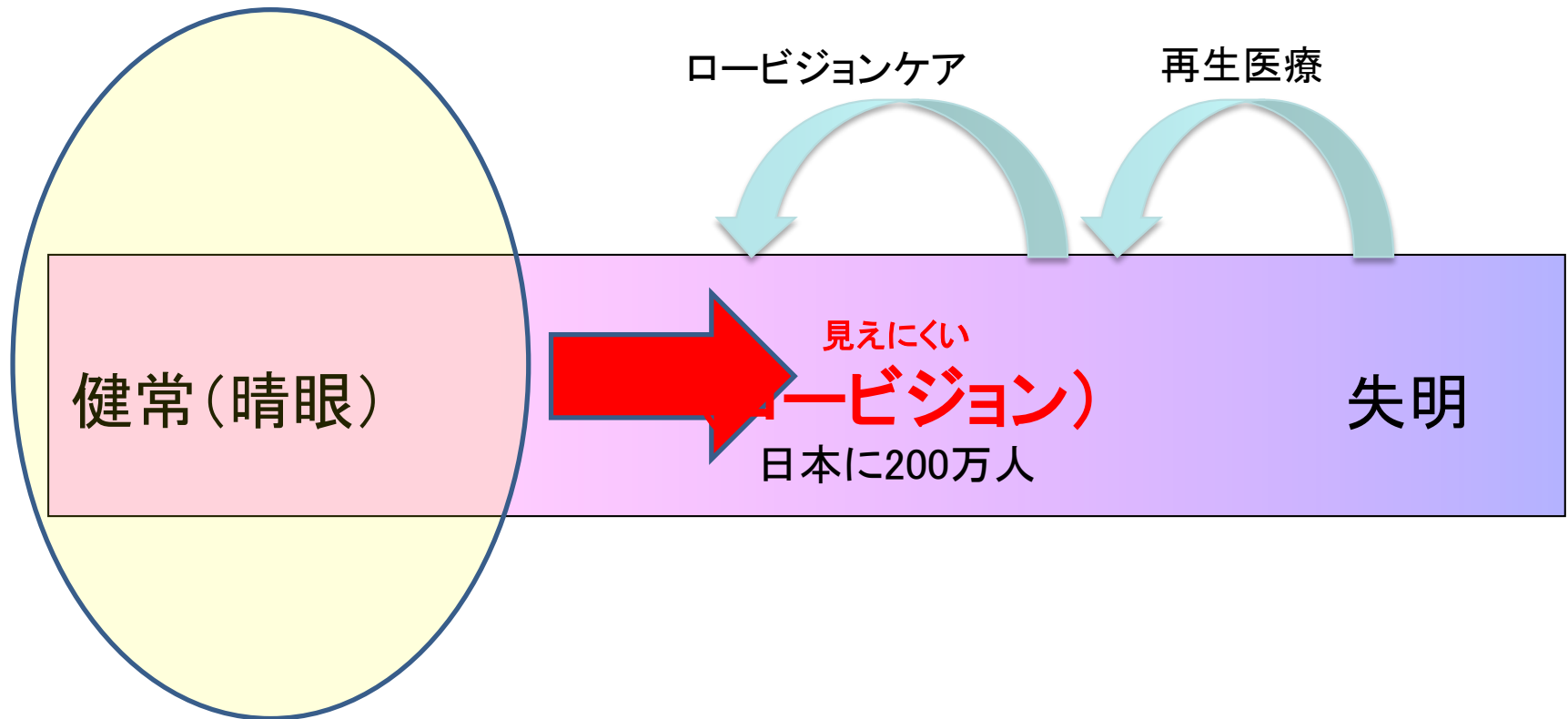
Photo by Minihaa, from Wikipedia  
[CC BY-SA 2.0](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Minihaa-Straw.jpg)

## 退役軍人

社会福祉法人プロップ・ステーション 竹中ナミ氏  
[https://www.prop.or.jp/namis\\_room/photo\\_collection.html](https://www.prop.or.jp/namis_room/photo_collection.html)



# 障害のグラデーション



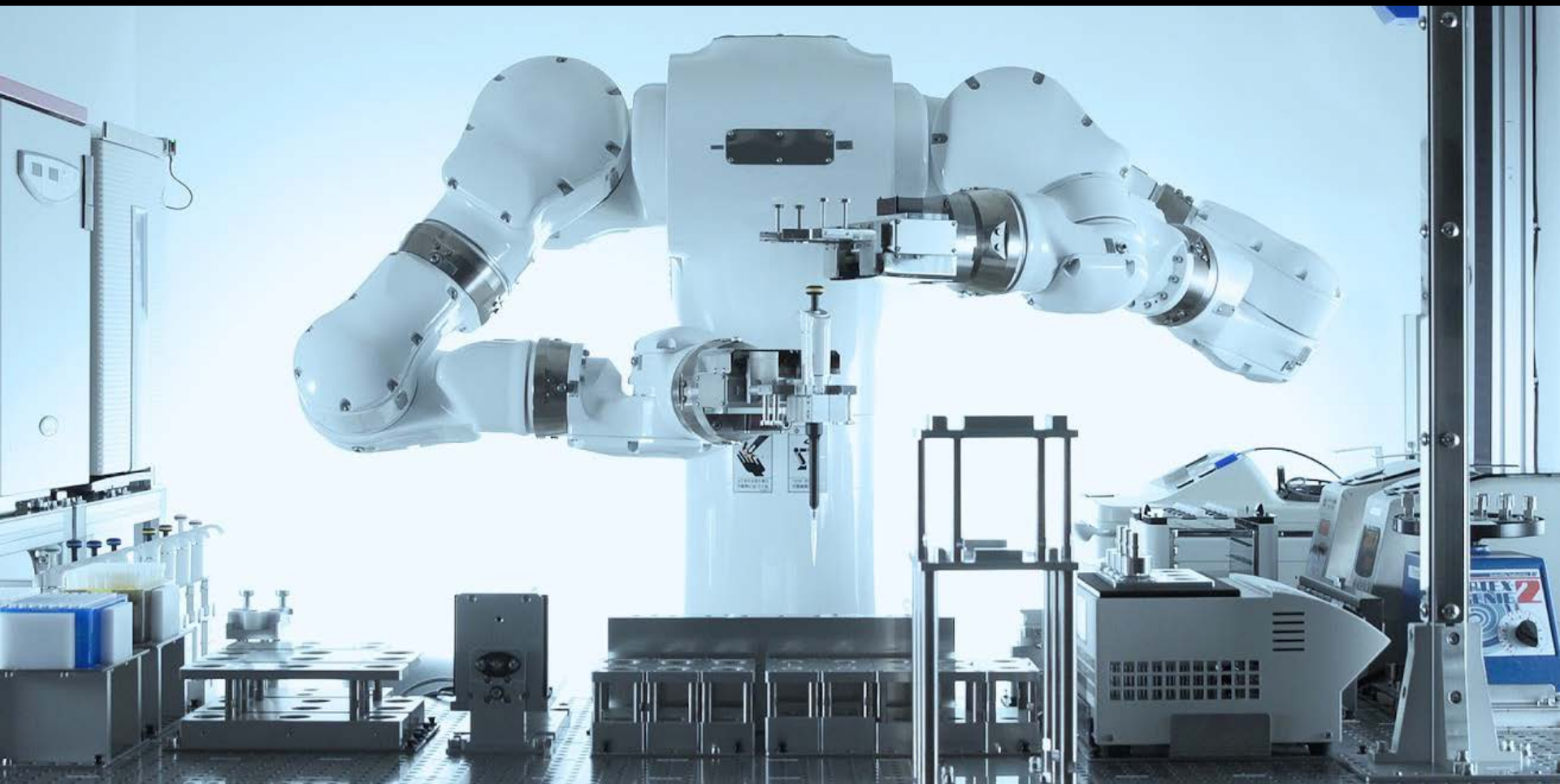
真のインクルーシブは健常人にも優しい

# AIロボットとバイオロジー

# ヒトiPS-RPE細胞シートによる加齢黄斑変性治療



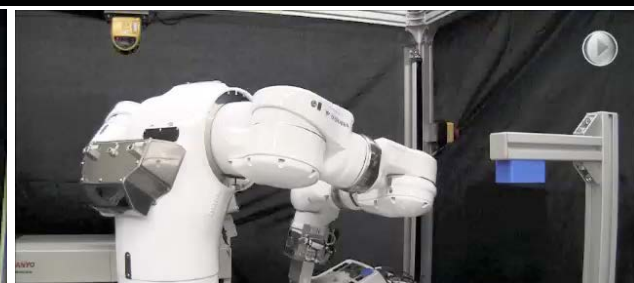
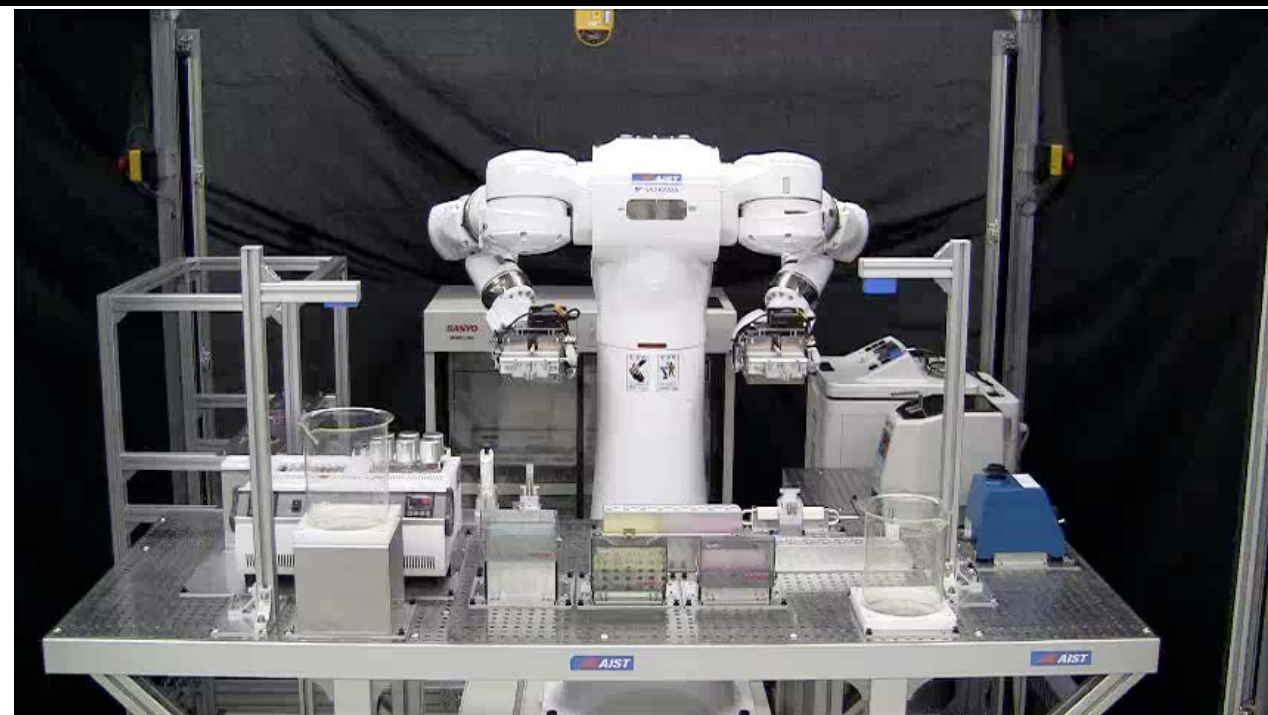
# 汎用ヒト型ロボット LabDroid - まほろ



LabDroid「まほろ」  
ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社

産総研 夏目徹先生





遠心機の使用



ミキサーの使用



Vortex



384-well plate



上清廃棄

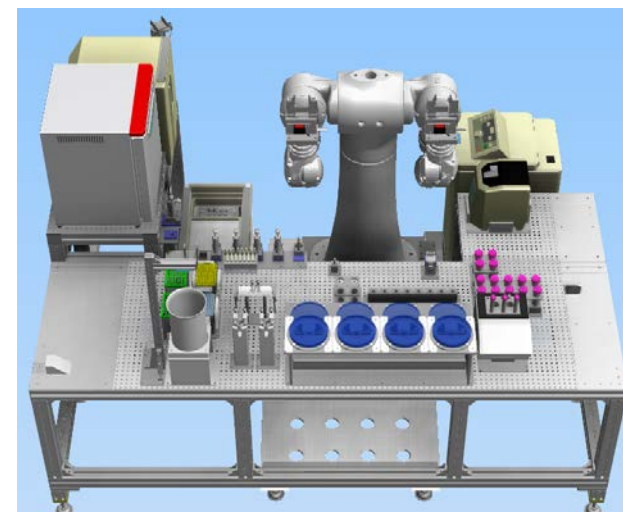
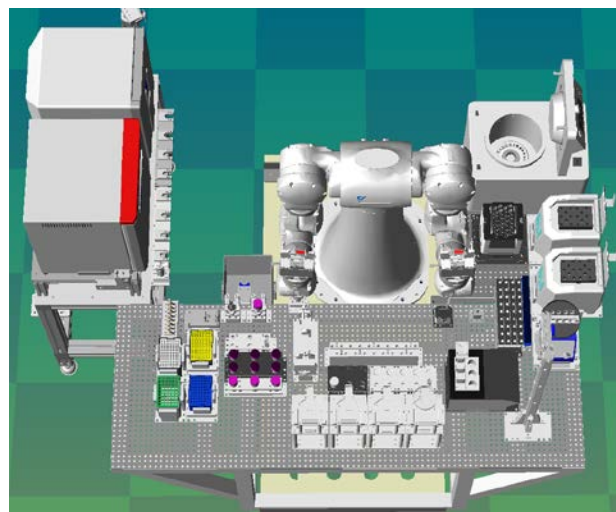
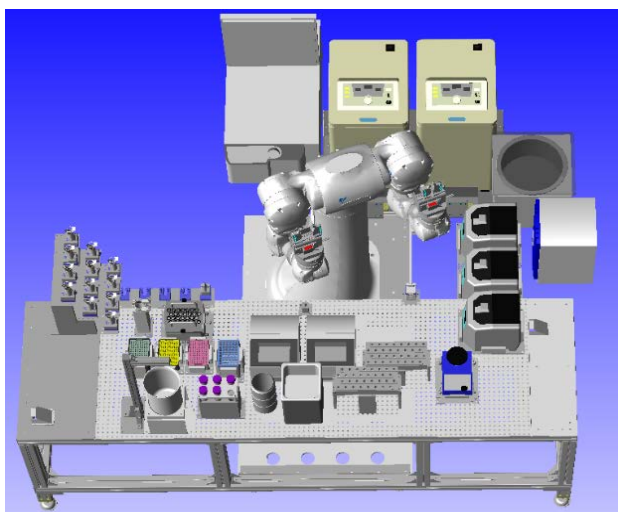
LabDroid「まほろ」  
ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社

# バイオロジーの自動化

ゲノミクス

プロテオミクス  
メタボロミクス

細胞培養



LabDroid「まほろ」  
ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社

ヒトが使う道具をそのまま使える  
専用機械の開発が不要

化学合成

# 今日の細胞培養



iPS細胞作製

維持培養

©いらすとや



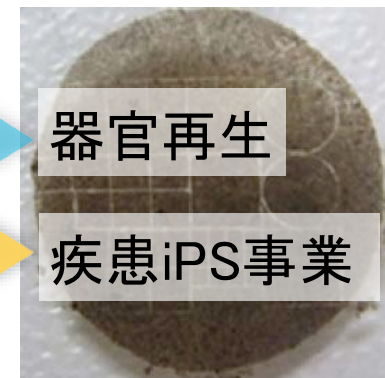
人による培養



機械による自動培養

カネカ閉鎖型自動細胞培養装置

<https://www.kaneka.co.jp/mdcell/p4cs/>



器官再生

疾患iPS事業

① 飛躍的に  
多種類化する培養細胞

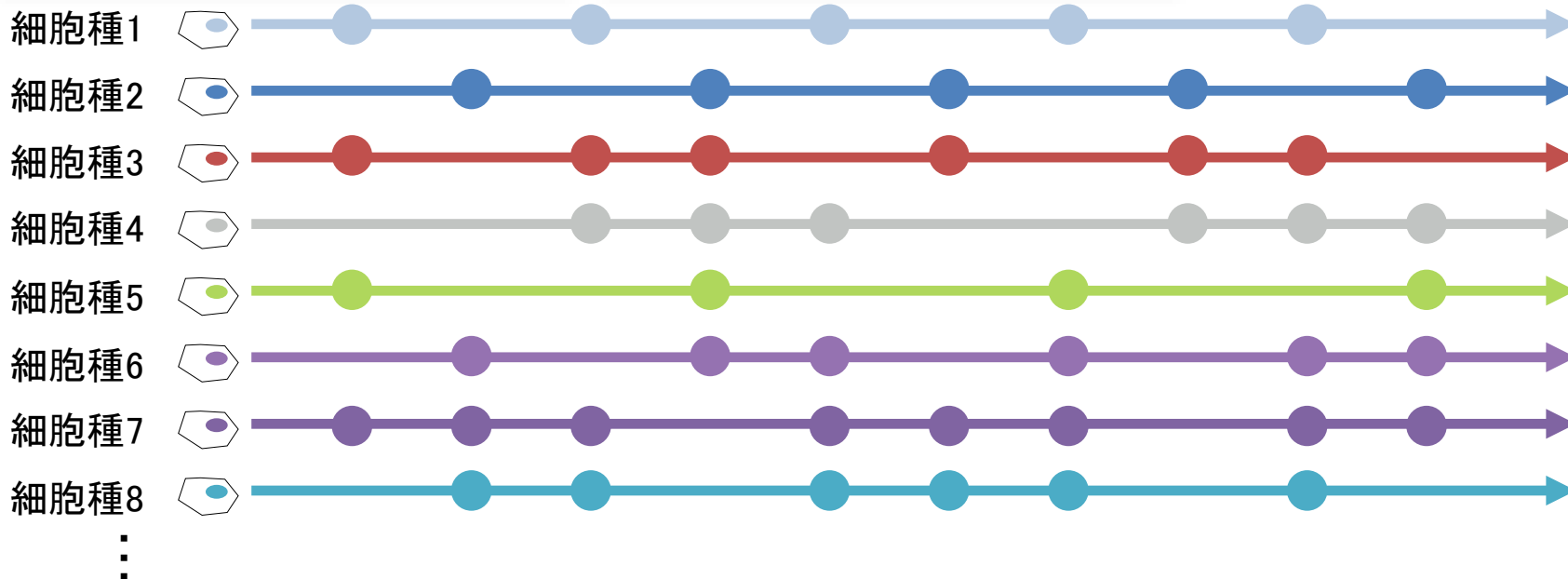
② 細胞種毎に異なる  
最適な培養条件

Clinical Application

Hiroyuki Kamao, Michiko Mandai, Masayo Takahashi, et al.

Open Access Published: January 23, 2014 Stem Cell Reports

[https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(13\)00175-6](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(13)00175-6)



# 今日の細胞培養



iPS細胞作製

維持培養

©いらすとや

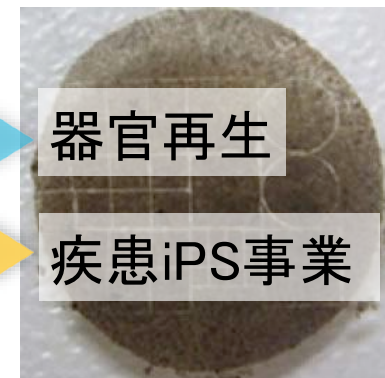


人による培養



機械による自動培養

カネカ閉鎖型自動細胞培養装置  
https://www.kaneka.co.jp/mdcell/p4cs/



器官再生

疾患iPS事業

① 飛躍的に  
多種類化する培養細胞

② 細胞種毎に異なる  
最適な培養条件

Clinical Application  
Hiroyuki Kamao, Michiko Mandai, Masayo Takahashi, et al.  
Open Access Published: January 23, 2014 Stem Cell Reports  
https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(13)00175-6

問題点

ヒトが培養条件を最適化

解決法

ロボットと人工知能を組み合わせ  
て培養条件を最適化

最終目標

人を介さない  
ロボットとAIによる  
自律培養  
の確立

細胞種  
細胞種  
細胞種  
細胞種



LabDroid「まほろ」  
ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社

# 問題点と解決法

## 評価の問題

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

細胞の画像

そろそろ継代のタイミングかな…

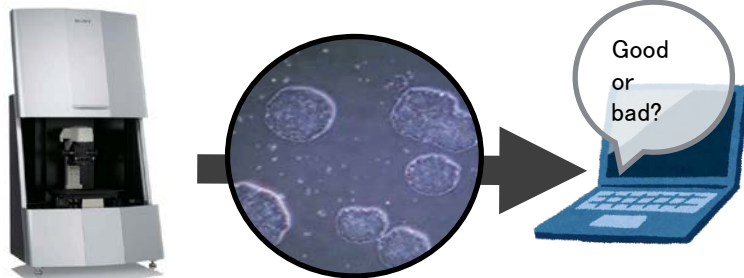
著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

細胞の画像

なんとなく細胞の元気がない

判断基準が定量化できていない

## 人の目を介さない細胞評価



## 手技の問題



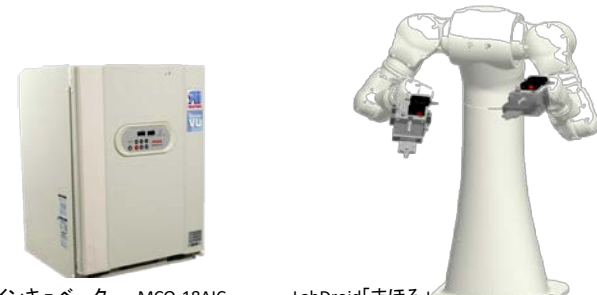
いらすとや©いらすとや

細胞を  
やさしくばらす

細胞を  
満遍なくまく

培養動作が定量化できていない

## 人の手を介さない細胞培養



# ロボットによる自律的な細胞培養方法の開発

# 匠の技の移し取り PoC実験

匠の技の実装にiPSからRPEの分化培養を例題として挑戦



提供: 理化学研究所

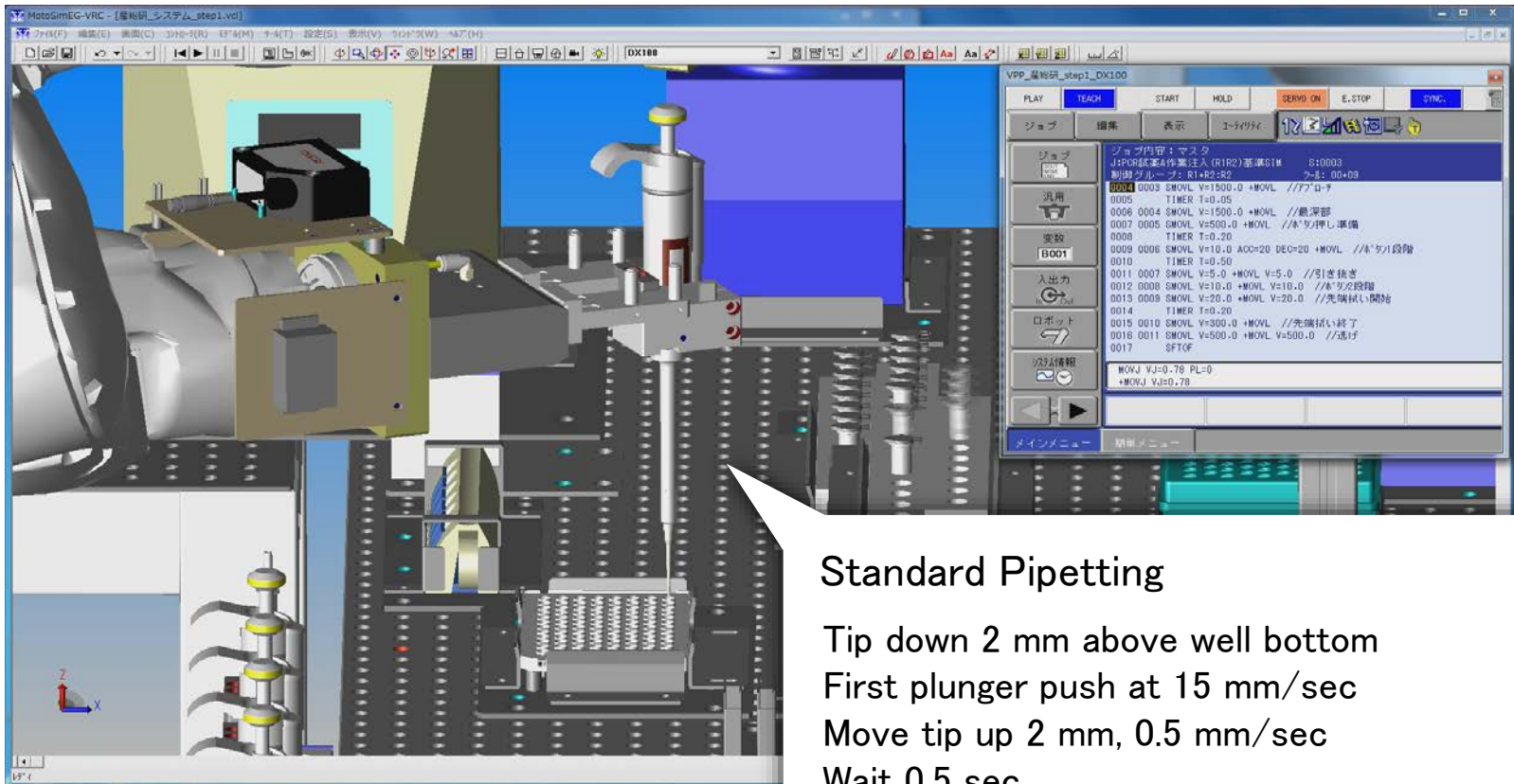
1回目

従来ヒトが実施していたプロトコルで実験  
実際に分化培養ができるか

2回目

各種パラメータを変動させて実験  
至適パラメータが探索できるか

# ピペッティング動作も最初から数値化してある



## Standard Pipetting

- Tip down 2 mm above well bottom
- First plunger push at 15 mm/sec
- Move tip up 2 mm, 0.5 mm/sec
- Wait 0.5 sec
- Second plunger push 30 mm/sec
- Raise
- Move up vertical



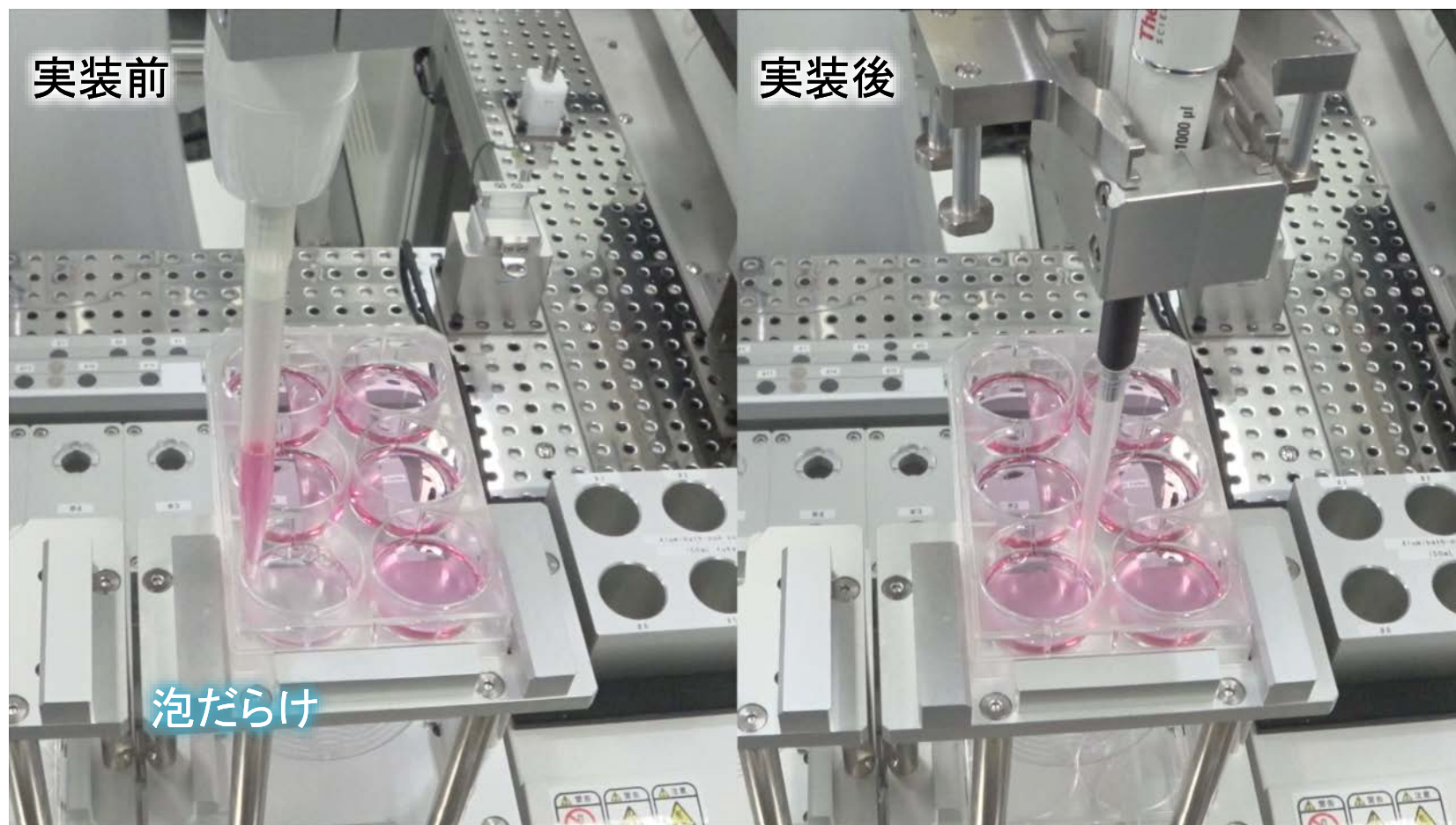
# 1回目の前に: 匠の習慣の実装

「本当に大事なことは実験手順に書かれていない」



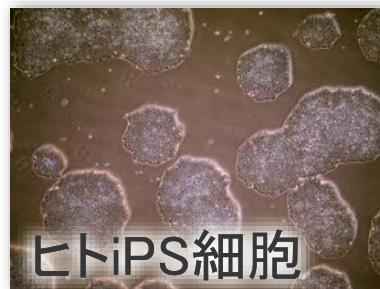
# 1回目の前に: 匠の習慣の実装

「本当に大事なことは実験手順に書かれていない」

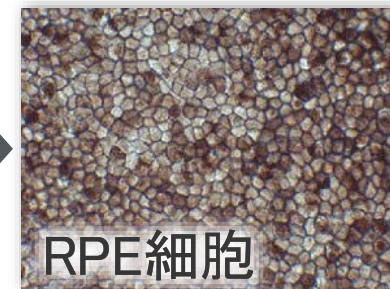


# 1回目の実施：分化誘導は成功、質は30点

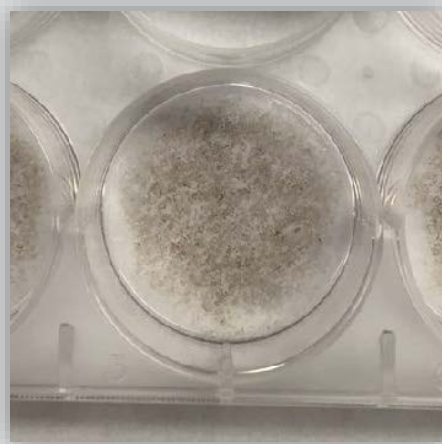
実際に播種・培地交換・継代を伴う分化培養に成功



約40日間



提供：理化学研究所



熟練者の分化培養  
(着色が均一)

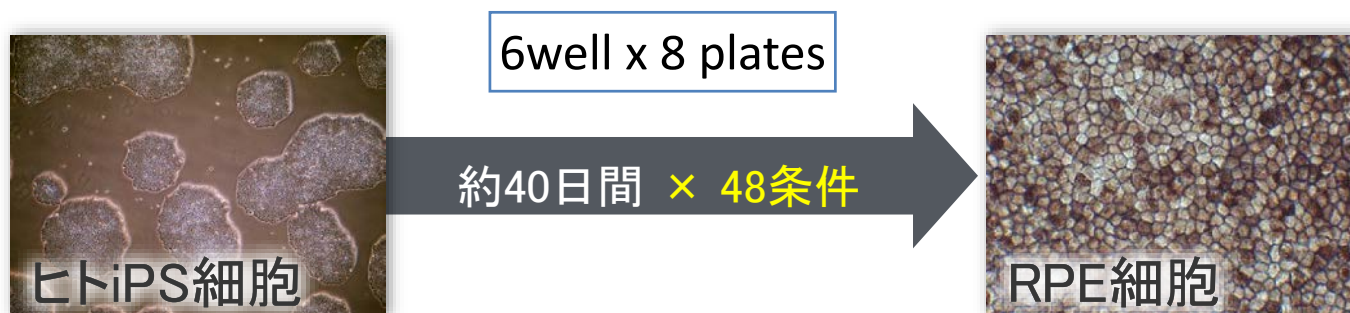
質には大きな差



LabDroidの分化培養  
(着色がまばら)

## 2回目の実施：至適条件の探索

ロボットにとっての至適条件を機械的に探索にする



提供：理化学研究所

- ・変動パラメータを7か所(時間・強さ・試薬濃度など)設定
- ・それぞれのパラメータを2-6段階で設定 - 総計2916通り
- ・このうち36条件を実験計画法の直交表から抽出
- ・12条件分を手動で設定
- ・ $36 + 12 = 48$ 条件を実験実施

# 多条件探索は人ではほぼ不可能

48条件全て  
培地の組成が  
異なる



40日間全て  
培地の組成が  
異なる

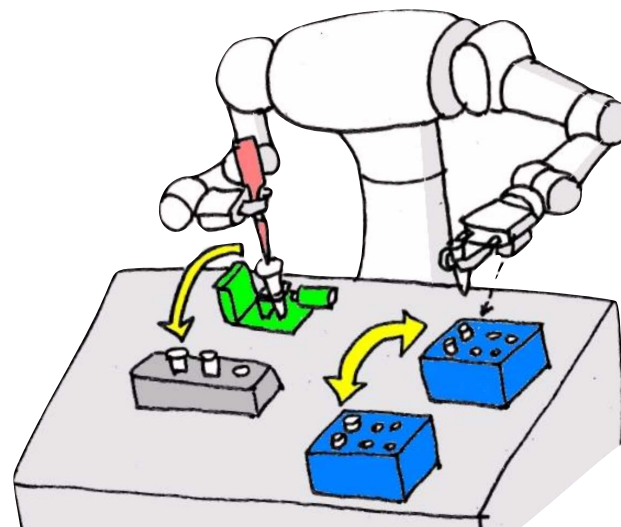


これを  
繰り返し行う



繰り返し作業は  
そもそも人に向いていない

©いらすとや



ロボットは  
「入れ忘れた」などがない

# ロボットと研究すると研究の日常が変わる

実験操作者が存在しないため  
チーム全員が結果を客観視できるようになった

実験結果の良くわからない点を手技に責任転嫁できなくなった

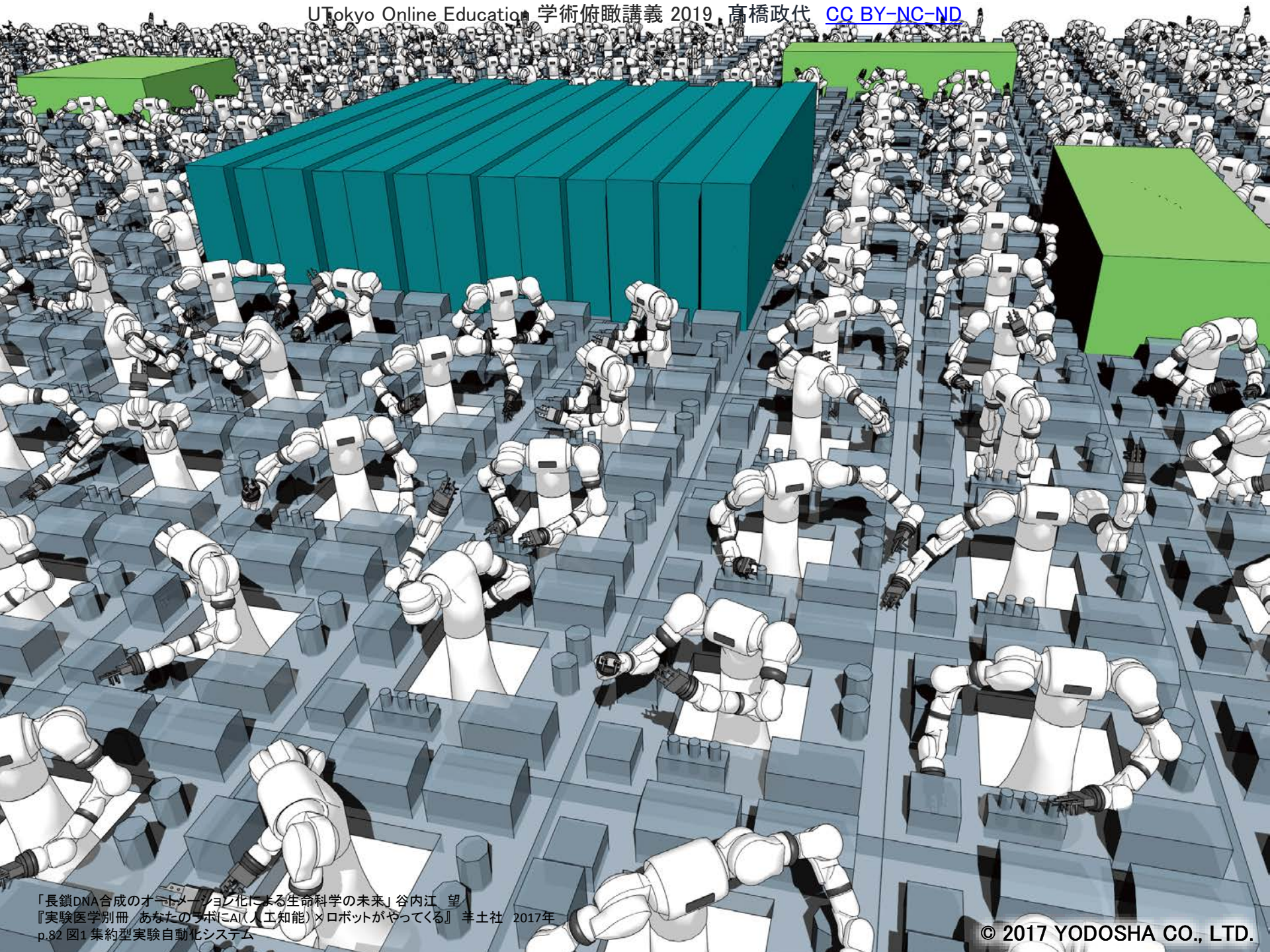
「とりあえずもう1回やる」は廃止

ヒューマンエラーはその人の失敗ではなくスキームの欠陥

いかにヒューマンエラーを減らすスキームを組むかが  
最も優先順位の高い課題になっている

研究チーム内の役割分担を再設計: 全員の仕事の階層が上がった

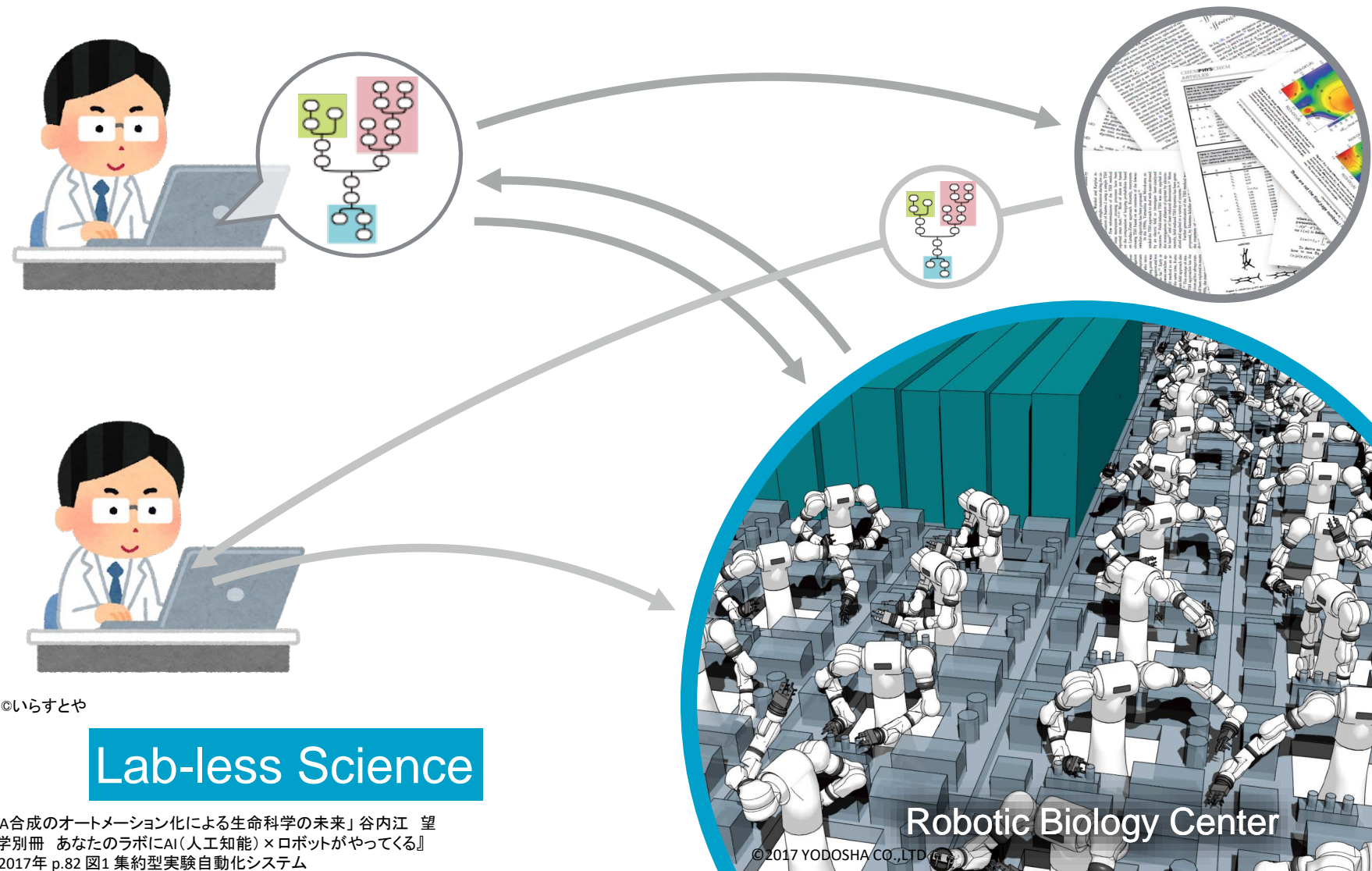
実験系の組み立て方・情報共有方法・職位・実施体制などの  
最適値が既存の人実施実験と大きく異なるのを実感



「長鎖DNA合成のオートメーション化による生命科学の未来」谷内江 望  
『実験医学別冊 あなたのラボにAI(人工知能)×ロボットがやってくる』羊土社 2017年  
p.82 図1 集約型実験自動化システム

# Robotic Crowd Biology

実験を「プログラミング」してロボット集団に実行させる



©いらすとや

Lab-less Science

「長鎖DNA合成のオートメーション化による生命科学の未来」谷内江 望  
『実験医学別冊 あなたのラボにAI(人工知能)×ロボットがやってくる』  
羊土社 2017年 p.82 図1 集約型実験自動化システム

© 2017 YODOSHA CO., LTD



Laboratory for Retinal Regeneration,  
RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

