

世界初のiPS細胞由来再生医療等製品の創製

株式会社RACTHERA

神戸リサーチセンター

平 松 里 恵

事業推進部

吉 田 賢 司

代表取締役社長

池 田 篤 史



はじめに

パーキンソン病は運動緩慢（動きが遅くなる）、静止時振戦（ふるえ）、筋強剛（筋肉のこわばり）、姿勢保持障害（転倒しやすくなる）といった運動症状を主とする進行性の神経変性疾患である。主な原因は、運動機能のコントロールに重要な中脳黒質から線条体へ投射するドパミン神経細胞の変性・脱落である。従来の医薬品が、残存する神経細胞に依存した薬理作用を有するのに対し、細胞医薬は細胞を外から補充することで、失われた神経回路の機能回復を目指す、全く異なるアプローチの治療法である。

住友ファーマ株式会社（住友ファーマ）は、iPS細胞を用いた細胞医薬の実用化に早期から着手し、アカデミアや異業種との連携を通じて研究・製造・臨床を一体的に進めてきた。これらの取組はその後、再生・細胞医薬事業を担う株式会社RACTHERA（RACTHERA）、ファーマの事業基盤を持つ住友ファーマ、細胞製造を担うS-RACMO株式会社（S-RACMO）のグループ各社が連携する体制へと発展している。その成果が、非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞「アムシェプリ」（一般的名称：ラグネプロセル）であり、2026年3月に条件及び期限付承認を取得した。本稿では、その長い開発の経緯と技術的特徴、そして今後の課題と展望を概説する。

開発の経緯

1. パーキンソン病に対する再生医療の礎を築いたアカデミア

パーキンソン病を対象とした再生医療の歴史は古く、1987年にはスウェーデンで中絶胎児由来の中脳組織を用いた臨床研究が実施されている（Fig. 1）。胎児細胞の移植は、これまでに400例以上実施されており、患者脳内に移植された細胞が生着・機能することでパーキンソン病の運動症状を改善することが確認されている。しかし、胎児細胞には倫理的問題、品質

および供給の不安定さ、夾雑物による副作用といった課題があり、普及には至らなかった。このような中、2006年にマウスiPS細胞が、その翌年にはヒトiPS細胞の作製が報告された^{1),2)}。iPS細胞は皮膚や血液の細胞などから作られ、ほぼすべてのヒト組織に分化可能な万能細胞である。大量に増やすことも可能で、胎児細胞が抱える課題を解消することができるため、再生医療に理想的な原材料となった。iPS細胞の発明者、国立大学法人京都大学（京都大学）山中伸弥教授は2012年にノーベル賞を受賞している。

このiPS細胞技術の医療応用など実用化を目指して開設された京都大学iPS細胞研究所では、臨床用に樹立されたヒトiPS細胞株から、高純度のドパミン神経前駆細胞を大量に分化誘導する方法の確立に成功した³⁾。2018年から京都大学医学部附属病院（京大病院）にてこの細胞を用いた医師主導治験が実施され、その結果は2025年にNature誌に掲載された⁴⁾。治験では、7名の患者の脳内に細胞が移植された。重篤な有害事象が認められた症例はなく、全例で移植された細胞は腫瘍形成することなく生着し、ドパミン神経として機能し、有効性評価対象である6例のうち4例で運動機能の改善が認められ、治験前の設定基準から著効と判定された。これにより、ヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の安全性が確認され、有効性が示唆された。

2. 住友化学グループにおける再生医療の推進基盤

住友ファーマでは、1990年代から神経再生研究に着手している（Fig. 1）。初期の研究では、神経栄養因子や化合物で、傷害を受けた神経自身の再生を促進することを目指していたが^{5),6)}、2007年のヒトiPS細胞の登場を受け²⁾、2012年には細胞移植による治療、組織再生研究の取組を本格化し、新たな専門組織として再生・細胞医薬事業推進室（RACTHERA社の前身となる部署）を立ち上げた。住友化学株式会社（住友化学）においても、2003年から化学物質の安全性評価へ

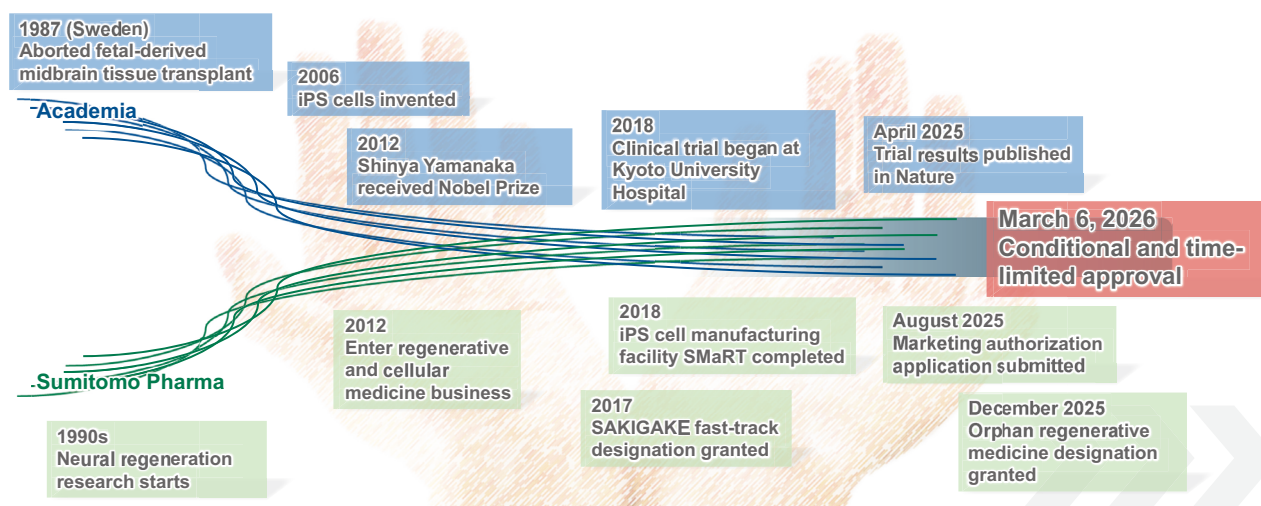


Fig. 1 History of research and development of regenerative and cellular medicine for Parkinson's disease

の応用を目的として、幹細胞研究に取り組んでおり、国立研究開発法人理化学研究所との共同研究を実施していた。これらのノウハウと研究員も再生・細胞医薬事業推進室に合流した。2014年から京都大学iPS細胞研究所とヒトiPS細胞の医療応用を目指した共同研究を開始し、延べ8名の研究員を派遣して、工業化に向けた課題解決を重ねた。例えば、初期の小スケールの製造では熟練の作業員により高品質な細胞を提供できるが、市販後の継続的な提供のためには安定的大量生産が必要で、製造プロセスの自動化や無菌性確保などが課題であった。そこで、自動培養装置や、低ダメージの高速細胞選別装置を機器メーカーと共同で開発し製法に導入した。また、細胞医薬品は一定のばらつきを持つ細胞の集団である。こうした不均一性を管理して医薬品としての品質を担保するには、重要品質特性（CQA）を把握し、品質評価法を確立する必要があった。さらに、製法変更時において変更前後の品質の一貫性を示すためにも、CQAに基づいた適切な品質評価法の整備が求められていた。これら課題解決の試みは、日本医療研究開発機構（AMED）事業に、4年間で総額約4億円の国家事業として採択された。住友ファーマが代表機関を務め、学から産への技術トランスファーを行った。

この間、先駆的医薬品等指定制度の指定をiPS細胞由来製品として初めて受けることに成功した。2018年には、開発した専用機器や細胞培養システムを装備した世界初のiPS細胞商用製造施設（SMarT）が完成した。京大病院で行われた治験では、最初の3例では京都大学で製造された細胞が、後半の4例ではSMarTで住友ファーマが改良した製法で製造された細胞が使

用された。医薬品の製法・製造所の変更は、品質の同等性・同質性の観点から重大な変更とされるが、先行事例のない中、その妥当性を科学的・薬事的に理論構築し、規制当局と議論を重ね、変更を実現した。そして、2025年8月に京大病院で行われた治験の結果をもとに製造販売承認を申請した。

3. 制度整備と政策が生んだ社会実装への追い風

山中教授のノーベル賞受賞後、日本では再生・細胞医薬の実用化を支える法制度・政策が相次いで整備された。2013年の医薬品医療機器等法の成立や条件及び期限付承認制度の導入を起点に、2015年にはAMEDが設立され、省庁横断で研究開発から実装までを一体的に支援する体制が本格化した。京都大学では基礎研究から治験まで、住友ファーマでは商用製法の開発において、AMEDより一貫した支援を受け研究開発を行った。これらの制度的後押しは、アムシェプリの研究開発・社会実装における追い風となった。

以上のように、産学官がそれぞれ培ってきた取り組みを重ね合わせた結果として、30年以上におよぶ研究開発の蓄積が結実し、世界初のiPS細胞由来再生医療等製品「アムシェプリ」が誕生した。

今後の展開を支える住友化学グループ

住友化学グループは、RACTHERAの研究開発力、住友ファーマの医薬品事業基盤、住友化学の工業化・分析・品質管理技術、ならびにS-RACMOの細胞製造技術を結集し、グループ全体として再生医療でしか実現できない新たな価値の創出を目指している。こうし

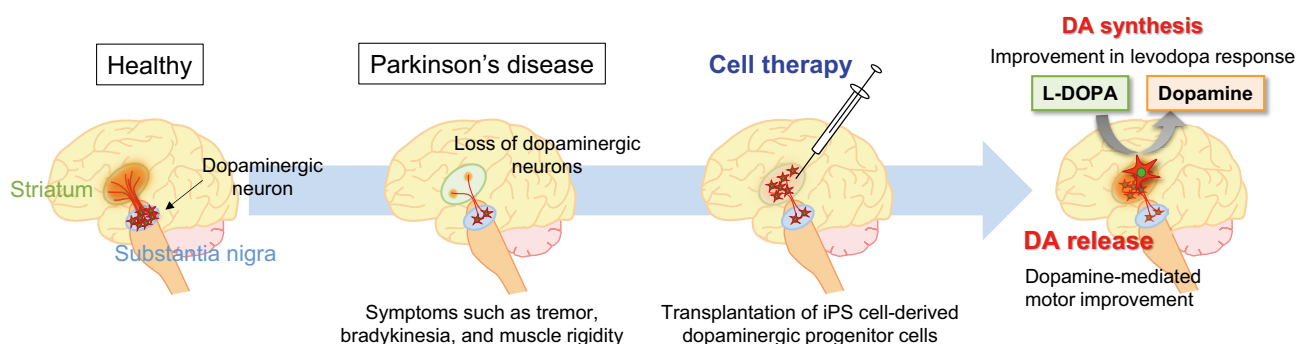


Fig. 2 Expected mode of action of iPS cell-derived dopaminergic progenitor cells

たグループの総合力を背景に、住友ファーマは、アカデミアや異業種企業との協働を通じて技術や知見を取り込みながら、iPS細胞の初期研究から製造体制の構築、当局対応といった経験を蓄積してきた。今後、これらの基盤をもとに、開発対象の範囲を段階的に広げながら、より複雑で多くの細胞を必要とする疾患領域にもグローバルに対応していく。アムシェプリは、この取り組みの第一歩である。

アムシェプリ

1. 製品概要

アムシェプリは非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞である。本製品は、既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善に使用される。移植後、脳内に生着したドパミン神経細胞はドパミンを自律的に産生・放出することに加え、薬物治療の効果を高めることが期待される (Fig. 2)。

2. 条件及び期限付承認制度および本承認に向けた取り組み

再生医療等製品の条件及び期限付承認制度は、有効な治療法が乏しい重篤な疾患に対して、安全性と一定の有効性が確認された段階で、早期に治療アクセスを可能とする仕組みである。販売後にデータを収集し、安全性および有効性について改めて評価した上で、期限内に再度承認申請を行う。

販売後の検証では、治療を受ける全例を対象に医療機関から通常診療下の情報を収集する使用成績調査を実施する。また、販売後の有効性の評価では、治験結果の再現性を確認することが重要となる。治験では病態の進行度を反映する指標として、薬を完全に中止した状態での運動機能評価が行われ、改善が認められている。また、PET検査により、ドパミン神経細胞が生

着し、機能していることが確認された。これらの評価には入院が必要であり、通常診療では行われないことから、本製品では、製造販売後臨床試験 (Phase 4試験) としてこれらの評価を含む検証試験を行い、安全性および有効性を確認する。

Phase 4試験は7施設で実施し、予定登録患者数は35例である。対象となる患者の年齢は最初の30例では18歳以上65歳以下で、その後の5例は65歳を超える症例を対象とする。Phase 4試験では、移植後2年間フォローアップを行う。

承認後の初期段階では、治療を急速に広げるのではなく、まずは適切な体制を備えた限られた医療施設において、Phase 4試験の患者のみを対象に治療を開始する。2～3年間でPhase 4試験の患者登録を終了し、その後、実施施設および対象患者の範囲を段階的に拡大する計画である。この間、移植施設の体制整備と症例情報の収集、知見の蓄積を通じて、治療の質向上を図っていく。

おわりに

条件及び期限付承認の取得は、再生医療の実装における大きなマイルストーンであるが、終着点ではない。再生医療に対する多くの期待を背負った製品として、本承認を取得し、必要とする患者が適切に受けられる医療として社会に確実に届ける責任がある。そのためには、実臨床での使用を通じて追加エビデンスを取得し、製品を育てていくことが欠かせない。

また、こうした取り組みは、アムシェプリ製品にとどまるものではない。30年以上に及ぶ試行錯誤の末に形づくられたこの道筋は、今後続く製品群の社会実装を支える基盤となることが期待される。

今後も、産学官の協力を念頭に一歩ずつ確実に前進し、患者に真に役立つ医療へと育てていきたい。

引用文献

- 1) K. Takahashi and S. Yamanaka, *Cell*, 126(4), 663 (2006).
- 2) K. Takahashi *et al.*, *Cell*, 131(5), 861 (2007).
- 3) D. Doi *et al.*, *Nat. Commun.*, 11, 3369 (2020).
- 4) N. Sawamoto *et al.*, *Nature*, 641(8064), 971 (2025).
- 5) A. Kishino *et al.*, *Exp. Neurol.*, 144(2), 273 (1997).
- 6) S. Kaneko *et al.*, *Nat Med.*, 12(12), 1380 (2006).