

再生医療とレギュラトリーサイエンス

—A Case Study—

松山晃文

(公財)先端医療振興財団



Regulatory Science

—再生医療の迅速な実現のために—

再生医療の迅速な実現が図れない理由は、基礎科学の進展にも係わらず再生医療製品開発に必要な応用科学が追随していないからではないか？

製品に応じたrisk (critical path)を同定し、riskを解消・乗り越える
←risk-based approach

riskを解消・乗り越えるための科学＝規制科学(RS)

—risk解消のために製品ライフサイクルに応じた科学・技術の適用

規制科学は以下の3つの応用科学(技術)より成る

- (1) 安全性の評価科学(技術)
- (2) 有効性の評価科学(技術)
- (3) 産業化(製品化)科学(技術)

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤 能書

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

適応症:重症心不全

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

剤型:細胞懸濁液

用法:経冠動脈的投与

用量:○cells/mL、△mL/kg

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤におけるrisk-based approach

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

残存iPS/ES細胞による造腫瘍(奇形腫形成含む)のrisk

適応症:重症心不全

目的外分化のrisk

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

長期生着が期待されることのrisk

異所性(心筋外)生着のrisk

剤型:細胞懸濁液

投与による全身播種のrisk

用法:経冠動脈的投与

心臓にfirst trapによる循環系障害のrisk・肺への2nd trapのrisk

用量:○cells/mL、△mL/kg

有効性用量と安全性用量のwindowが狭いとどのrisk

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤におけるrisk-based approach

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

残存iPS/ES細胞による造腫瘍(奇形腫形成含む)のrisk

適応症:重症心不全

目的外分化のrisk

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

長期生着が期待されることのrisk

異所性(心筋外)生着のrisk

中長期的観察
=慢性試験

剤型:細胞懸濁液

投与による全身播種のrisk

用法:経冠動脈的投与

心臓にfirst trapによる循環系障害のrisk・肺への2nd trapのrisk

用量:○cells/mL、△mL/kg

有効性用量と安全性用量のwindowが狭いとどのrisk

短期的観察
=急性試験

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤におけるrisk-based approach

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

残存iPS/ES細胞による造腫瘍(奇形腫形成含む)のrisk

適応症:重症心不全

目的外分化のrisk

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

長期生着が期待されることのrisk

異所性(心筋外)生着のrisk

中長期的観察
=慢性試験

剤型:細胞懸濁液

投与による全身播種のrisk

用法:経冠動脈的投与

心臓にfirst trapによる循環系障害のrisk・肺への2nd trapのrisk

用量:○cells/mL、△mL/kg

有効性用量と安全性用量のwindowが狭いとどのrisk

短期的観察
=急性試験

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞における急性(短期的)毒性試験の考え方

単回投与毒性試験

- 免疫抑制動物—ヒト由来細胞が妥当
- 単回投与毒性試験: 誤大量投与時毒性発現からの反復投与用量設定が目的
「iPS/ES細胞由来心筋幹細胞」は循環器専門医が定まった用量(細胞数)を
経冠動脈的に投与 → 誤大量投与の事態は想定されない。
→ 臨床時用量を超える技術的に可能な最大投与量で評価
毒性評価の指標 一般毒性指標・体重等
- 経冠動脈投与である → 微小心筋梗塞(循環毒性)が中核的評価項目
課題 動物種を中大動物を用いるのか?
→ 投与方法がmimicできればげっ歯類でロジック構築は可能

反復投与毒性試験→実施の必要なし

- 単回投与でも心筋に生着すれば長期細胞に暴露された状態で不要ではないか

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞における特殊安全性試験の考え方

特殊安全性試験

(対象疾患・投与法によりcase-by-case)

コアバッテリー試験

まずは体内動態(運命)試験の予備試験で、細胞の分布を確認
細胞の体内分布により循環系安全性薬理の評価必要

心血管系: 血圧・心拍数・心電図等

呼吸系: 呼吸数や呼吸機能(1回換気量やHb酸素飽和度等)

神経系: 運動量、行動変化、体温等

フォローアップ試験

細胞が生着しているコアバッテリー(心)では詳細検討が必要

循環系: 心筋梗塞riskの評価

補足的特殊安全性試験(副次的特殊安全性試験)

体内動態試験(細胞の分布)により必要に応じて腎・泌尿器系、肝・胆道系

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤におけるrisk-based approach

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

残存iPS/ES細胞による造腫瘍(奇形腫形成含む)のrisk

適応症:重症心不全

目的外分化のrisk

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

長期生着が期待されることのrisk

異所性(心筋外)生着のrisk

中長期的観察
=慢性試験

剤型:細胞懸濁液

投与による全身播種のrisk

用法:経冠動脈的投与

心臓にfirst trapによる循環系障害のrisk・肺への2nd trapのrisk

用量:○cells/mL、△mL/kg

有効性用量と安全性用量のwindowが狭いとどのrisk

単回投与毒性試験
安全性薬理試験

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

iPS/ES細胞由来を念頭にした中長期的な特殊毒性試験の考え方

造腫瘍性試験

iPS細胞input試験・経冠動脈投与(同所移植)を原則とすべき
全身組織の評価は慢性毒性試験と併合可能ではないか

遺伝毒性試験→実施の必要なし

周辺細胞のみをがん化するとは考えにくい

生殖発生毒性試験→実施の必要なし(条件付)

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞は、生殖腺に影響を与えるのか？
体内動態試験(運命試験)にて生殖腺に生着してなければ実施の必要なし

局所刺激試験→実施の必要なし

移植実験で移植後局所に問題となる所見はないだろう

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

奇形腫形成iPS細胞 input試験系の提案

① 品質管理法の確立

iPS由来心筋幹細胞におけるiPS細胞の検出系の構築
例)PCRやFACSを用いて

② 分化抵抗性iPS細胞の残存評価・検出系構築

未分化iPS細胞の残存 \leftrightarrow 奇形腫形成リスク
検出感度は混入比率と検出の有無で設定

③ 未分化iPS input試験

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞に意図的に未分化iPSを混入する
混入比率は検出感度を超える比率

productを動物に移植し

動物種:免疫不全ラットあるいはマウス

移植経路:経冠動脈的投与

奇形腫形成の有無を全身観察

Case Study

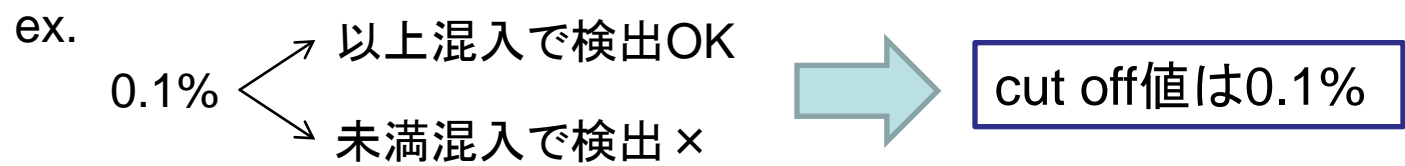
—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

奇形腫形成iPS細胞 input試験系の提案

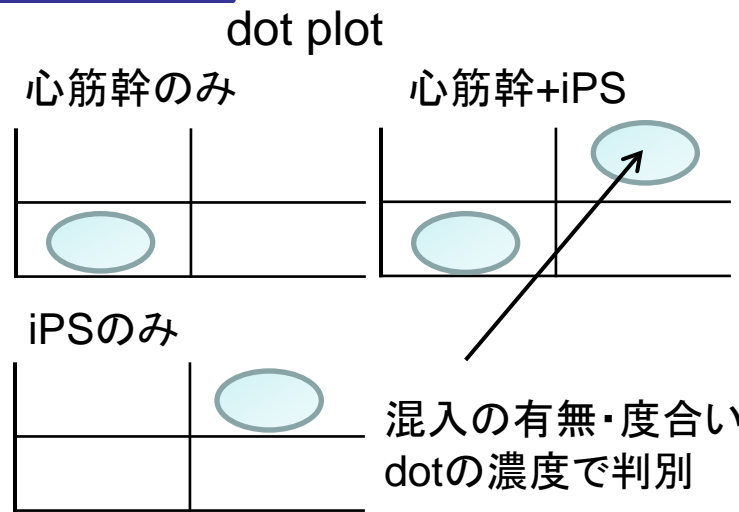
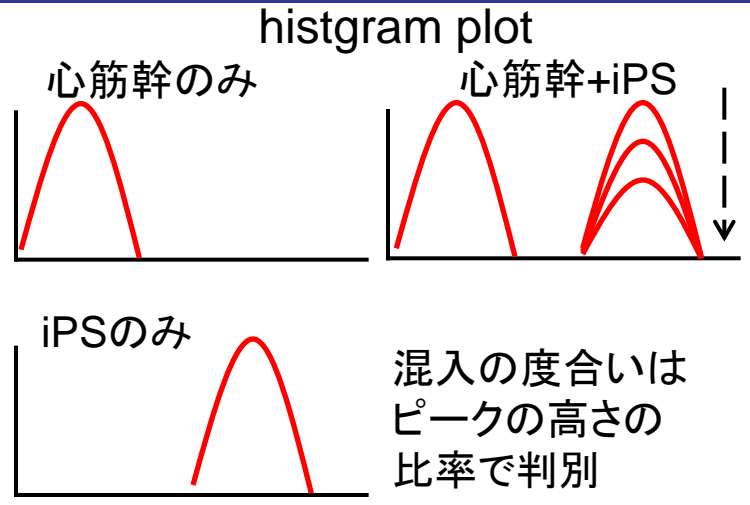
① 品質管理法の確立

心筋幹細胞(絶対にiPSは混入していない)に対し、未分化iPSを混入
混入させる細胞数は段階希釈等で混入濃度を段階設定

nanog等のサロゲートマーカーを用いてPCR(例)



SSEA3/4等のサロゲートマーカーを用いてFACS(例)



いずれも
何%の混入なら
検出可能か?
判定法は定性

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

奇形腫形成iPS細胞 input試験系の提案

② 分化抵抗性iPS細胞の残存評価・検出系構築

心筋幹細胞に未分化iPSを混入

混入させる細胞数cut off値を下限とし、input比率を段階設定

③ 未分化iPS input試験 免疫不全ラット・マウスに投与

検討すべき課題

1) 何群に分けて検討するか。(混入iPSの比率による群分け)

→ cut off値を下限とし、input比率で非線形性を確保しつつ各群設定
コストと労力とのバランス? → 何群にするかがpoint

2) 観察期間は??

→ 一生観察すべき(私見)。(がん原性試験: 18M~24M これに準ずる)
途中犠牲死の検証終了でFirst-in-Man可能

途中犠牲死

18M~24M

for life

観察終了後(途中死亡個体も含め)全身観察し、テラトーマ形成の確認

3) この系がワークしているかの確認 (positive control、negative controlの設定)

→ 確実にテラトーマが形成されるinput比率も群に含める

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤におけるrisk-based approach

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

残存iPS/ES細胞による造腫瘍(奇形腫形成含む)の

造腫瘍試験・
iPS/ES細胞input試験

適応症:重症心不全

目的外分化のrisk

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

長期生着が期待されることのrisk

異所性(心筋外)生着のrisk

剤型:細胞懸濁液

投与による全身播種のrisk

単回投与毒性試験
安全性薬理試験

用法:経冠動脈的投与

心臓にfirst trapによる循環系障害のrisk・肺への2nd trapのrisk

用量:○cells/mL、△mL/kg

有効性用量と安全性用量のwindowが狭いとどのrisk

Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—

移植細胞製剤におけるrisk-based approach

iPS/ES細胞由来心筋幹細胞(仮想)

残存iPS/ES細胞による造腫瘍(奇形腫形成含む)の

適応症:重症心不全

目的外分化のrisk

効能効果:心筋組織内に生着し、心能を回復

長期生着が期待されることのrisk

異所性(心筋外)生着のrisk

造腫瘍試験・
iPS/ES細胞input試験

体内動態(運命)試験
(+慢性毒性試験)

剤型:細胞懸濁液

投与による全身播種のrisk

用法:経冠動脈的投与

心臓にfirst trapによる循環系障害のrisk・肺への2nd trapのrisk

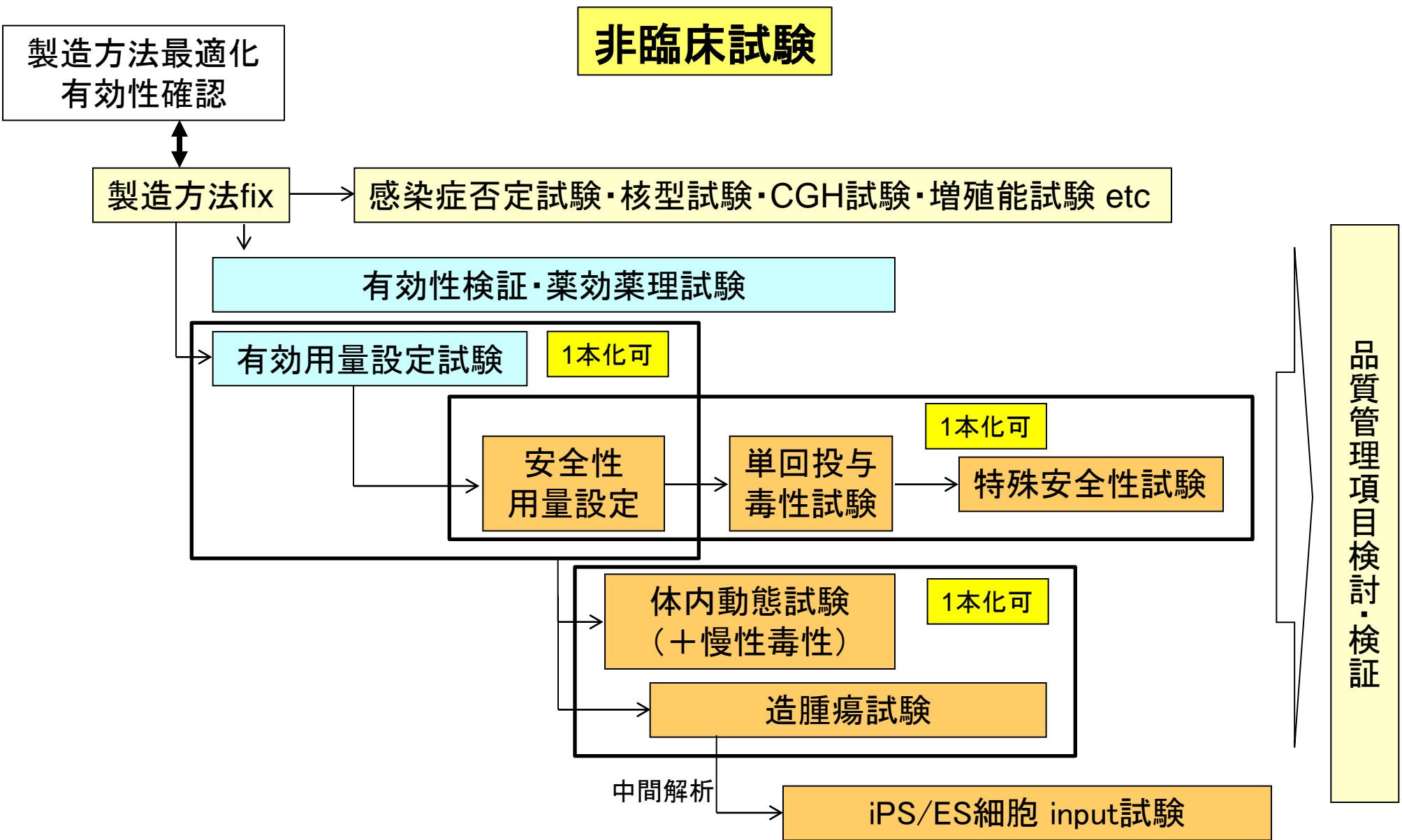
用量:○cells/mL、△mL/kg

有効性用量と安全性用量のwindowが狭いとどのrisk

単回投与毒性試験
安全性薬理試験

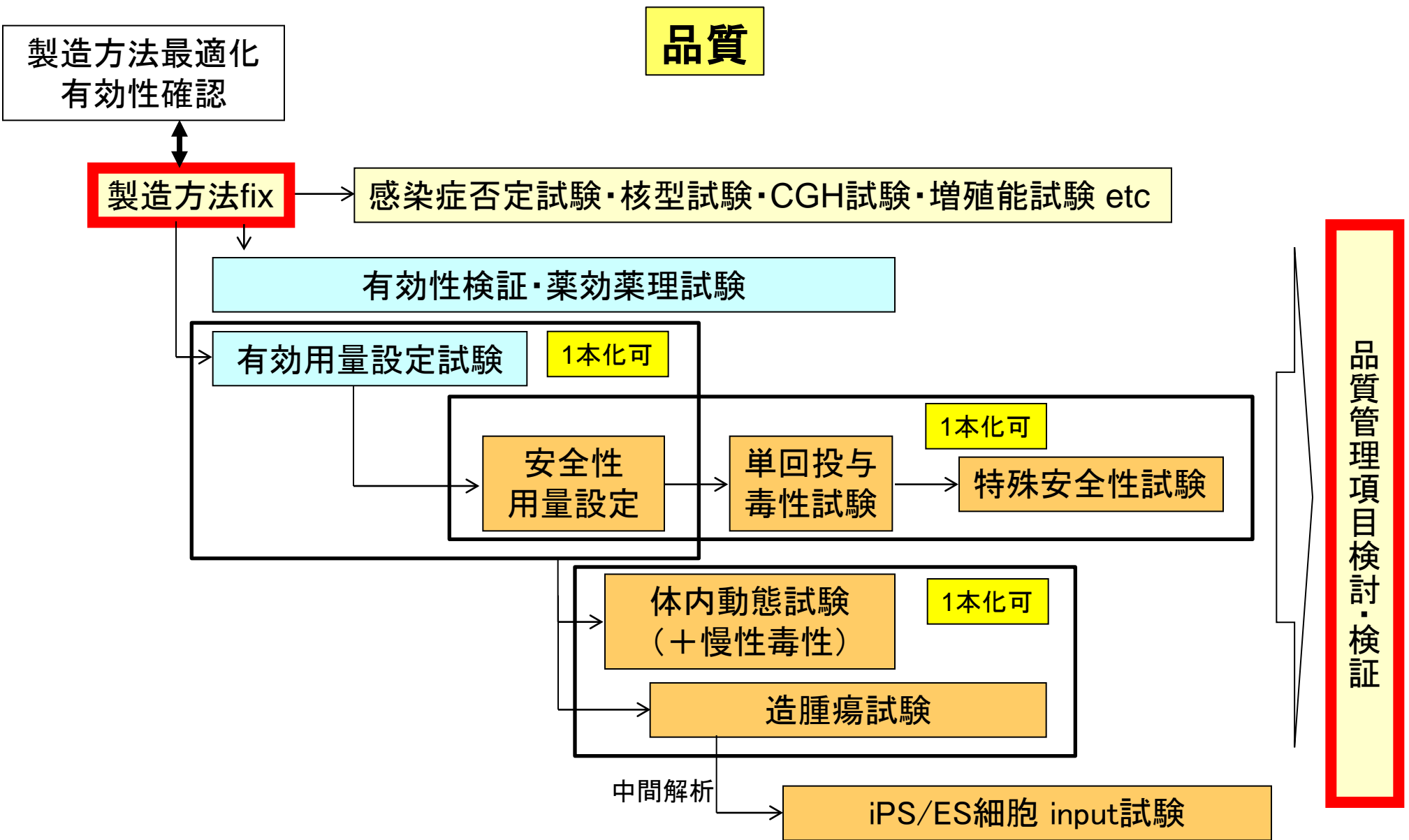
Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—



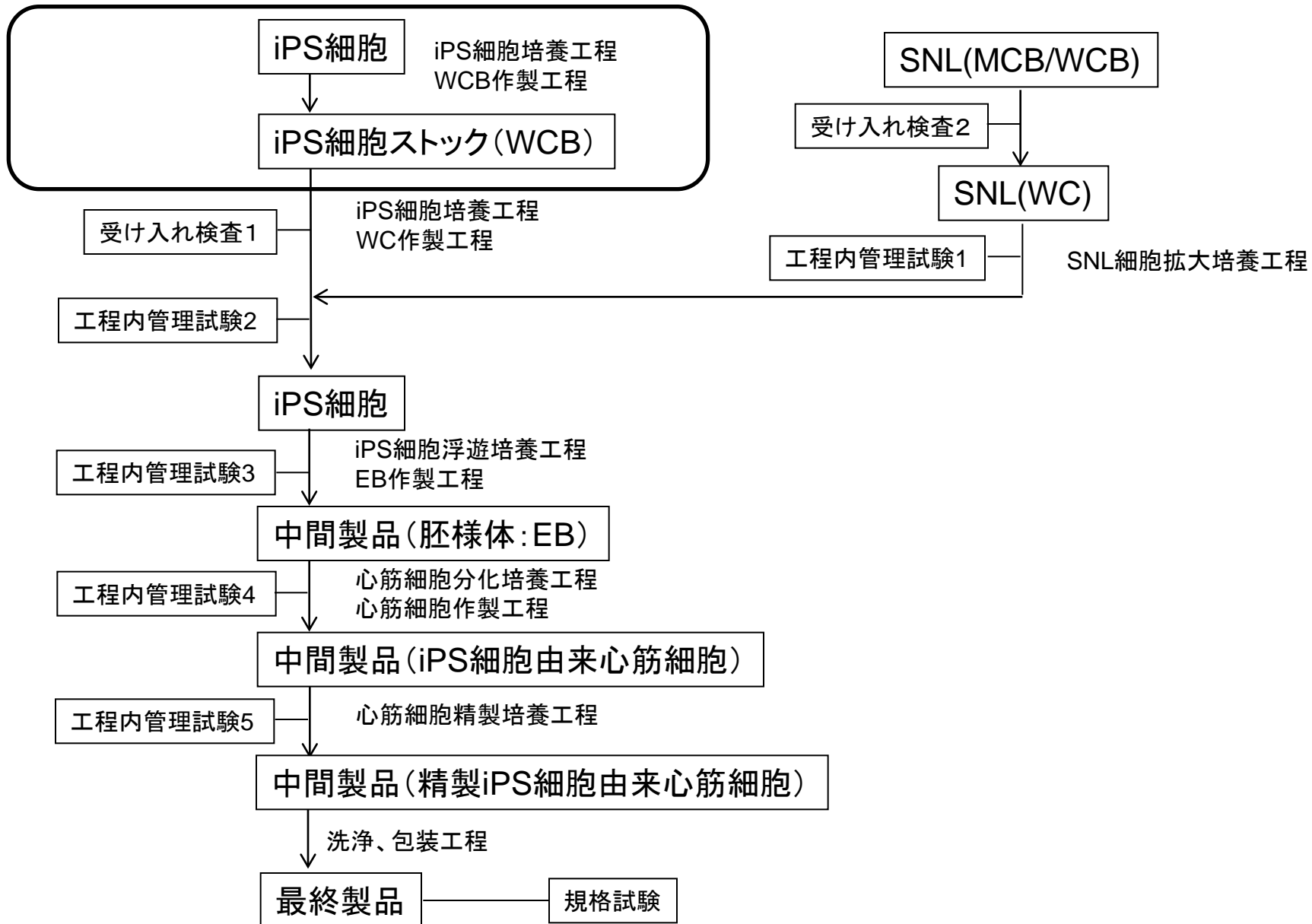
Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞—



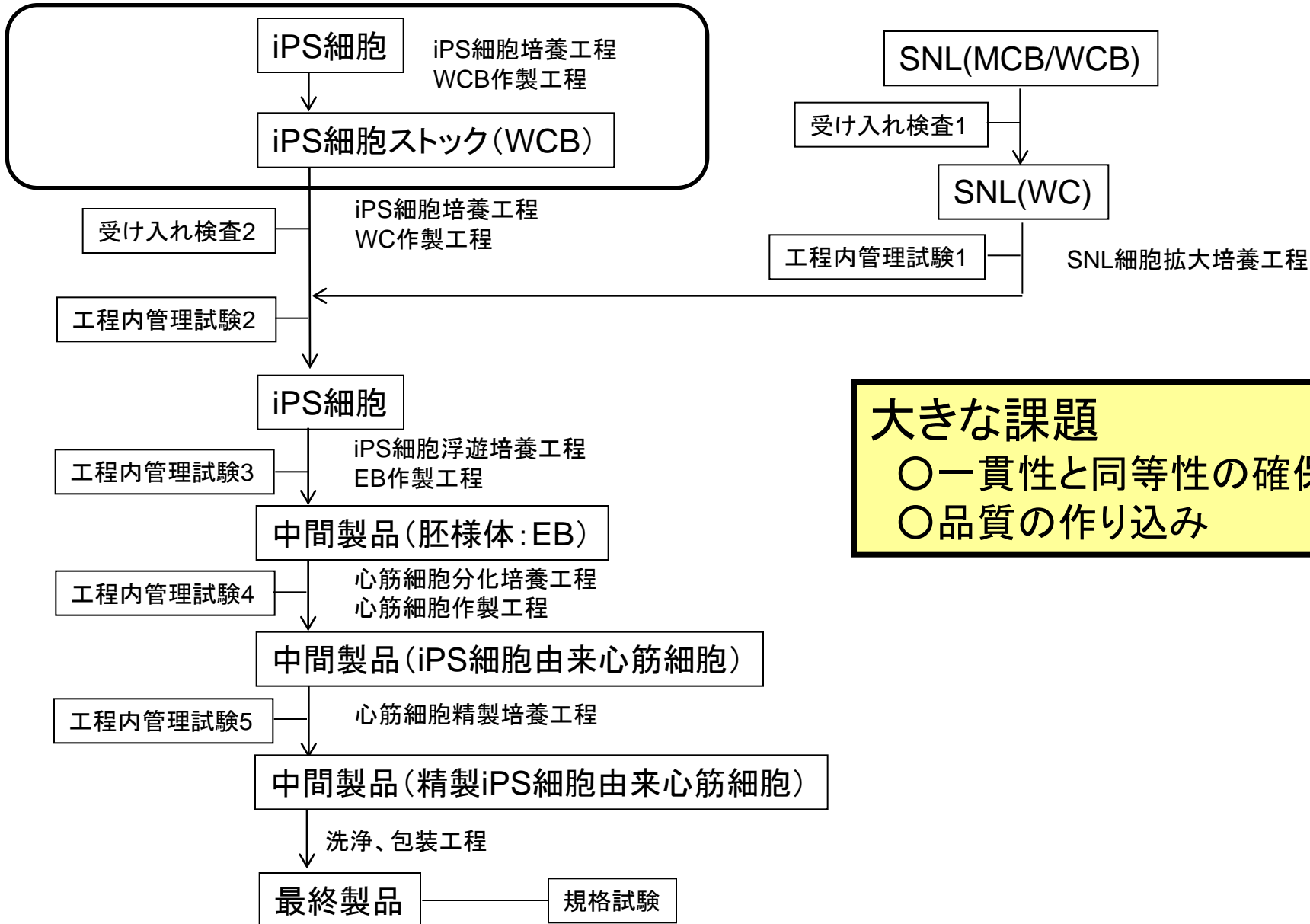
Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞：品質—



Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞：品質—

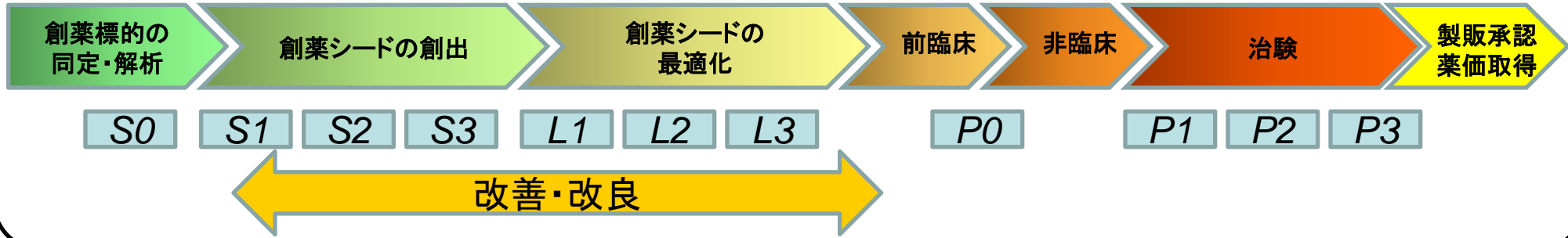


大きな課題

- 一貫性と同等性の確保
- 品質の作り込み

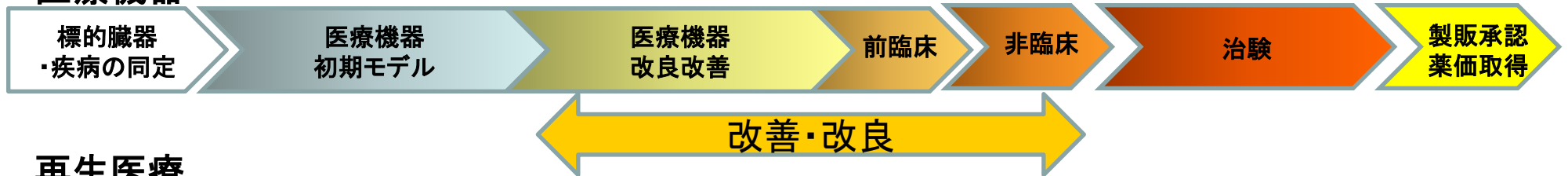
再生医療製品ライフサイクルの特性

医薬品(低分子)ライフサイクル

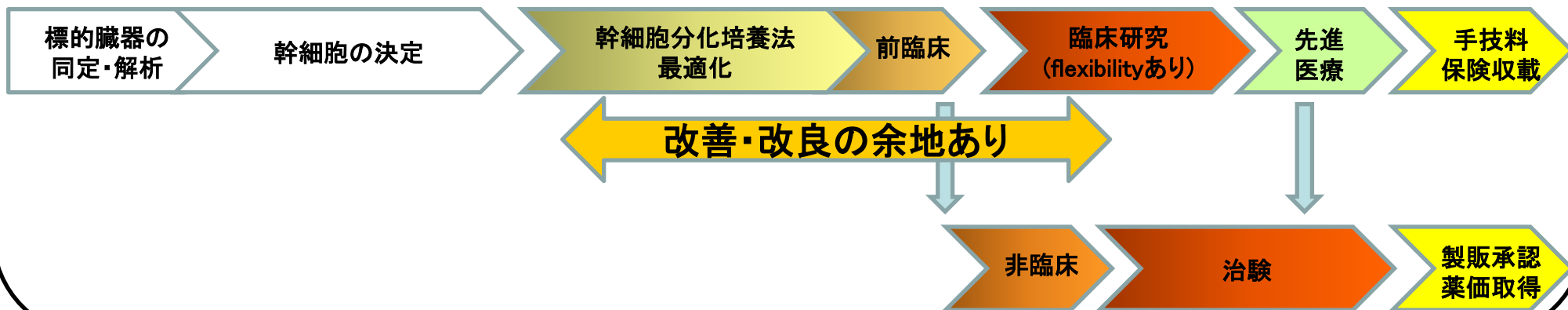


医療機器・細胞医薬品ライフサイクル

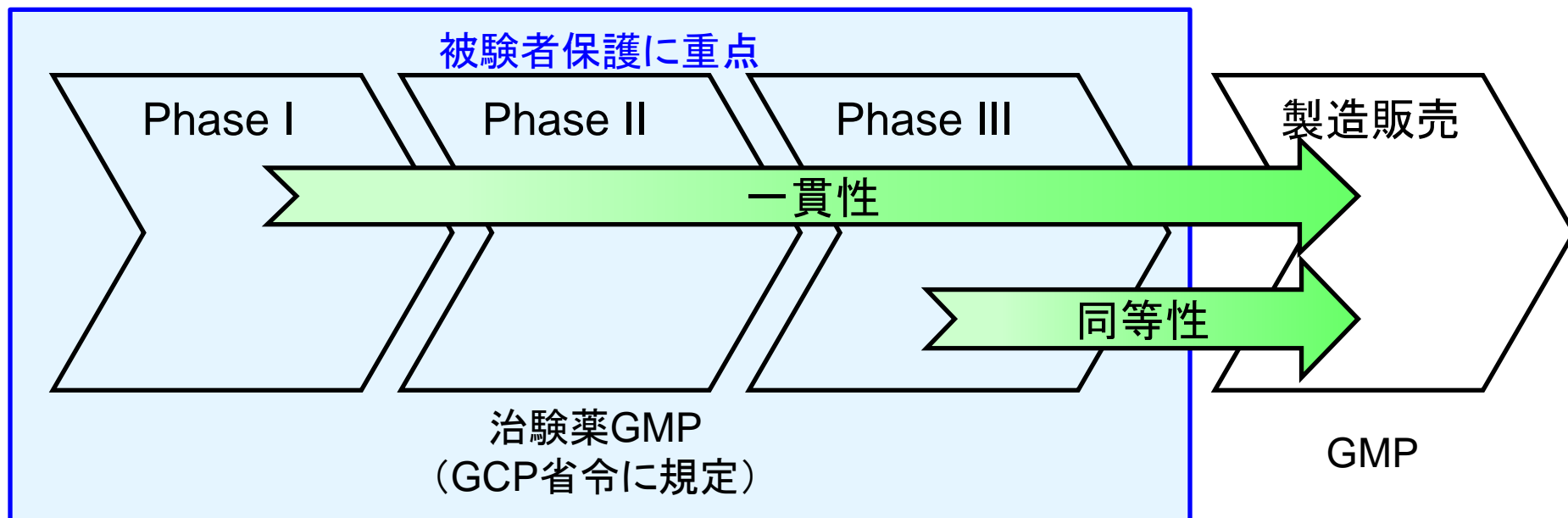
医療機器



再生医療



臨床試験段階から製造販売までの品質保証



一貫性: 共通点と相違点、その因果関係が明確な状態

同等性: 科学的に有意差が認められず、同等と判断しうる状態

課題: 品質における一貫性・同等性をどのように確保するか?

品質は、製品になってから検討するものではなく、
製品設計によって製品に組み込まれているべき(ICH-Q8)
「品質の作り込み」

GMP管理の程度は製品ライフサイクルに応じて

製造のGMP(治験薬GMP)はライフサイクル(開発段階)や
工程の重要度に応じて使い分ける

G
M
P
の
程
度

SOPがある
記録を保存する

SOPがある
工程、作業、設備を評価する
記録を確認し、保存する

SOPがある
工程、作業のバリデーションを実施
品質保証部門が記録を承認し、保存する

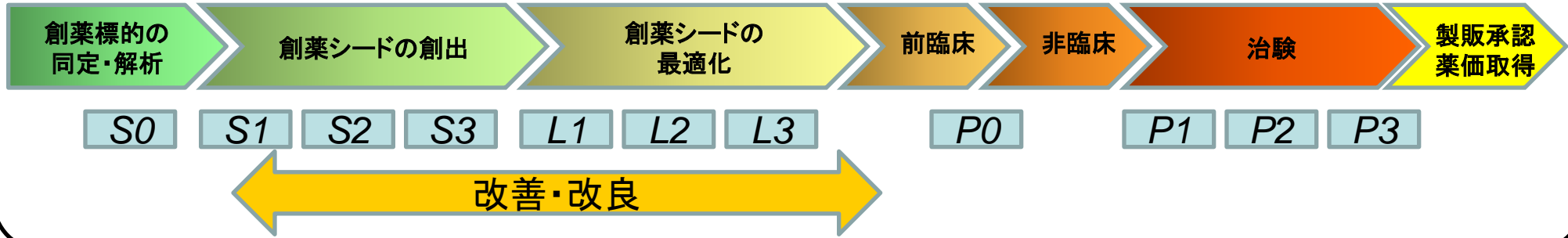
承認製品

GMP管理には手順書を作り、記録を残すのが基本

課題：品質における一貫性・同等性を確保しつつ、
いかに品質を作りこむか？

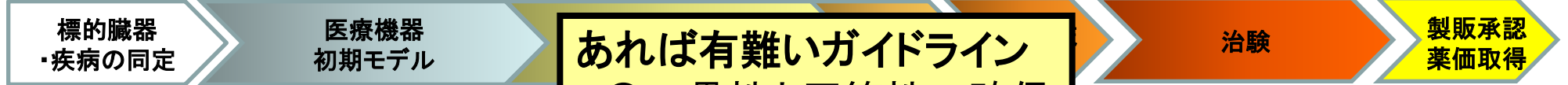
再生医療製品ライフサイクルの特性

医薬品(低分子)ライフサイクル

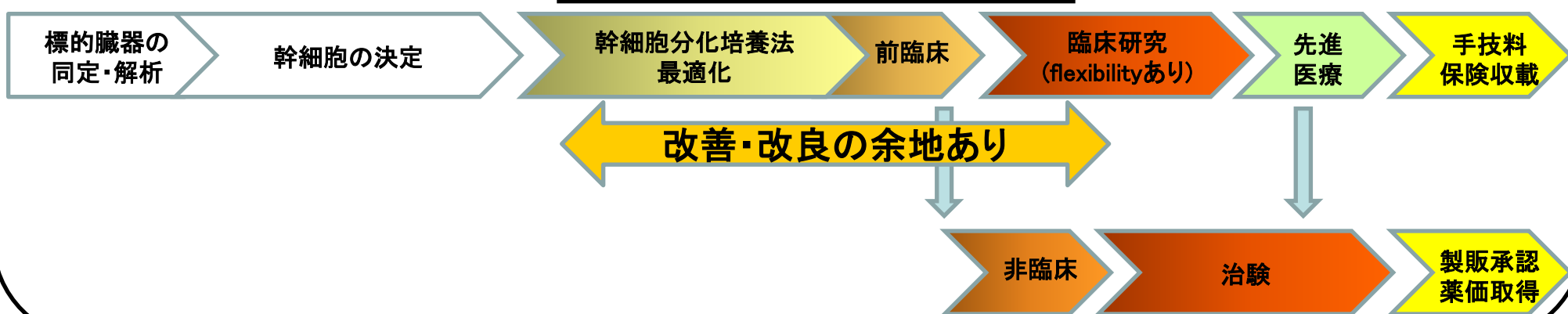


医療機器・細胞医薬品ライフサイクル

医療機器

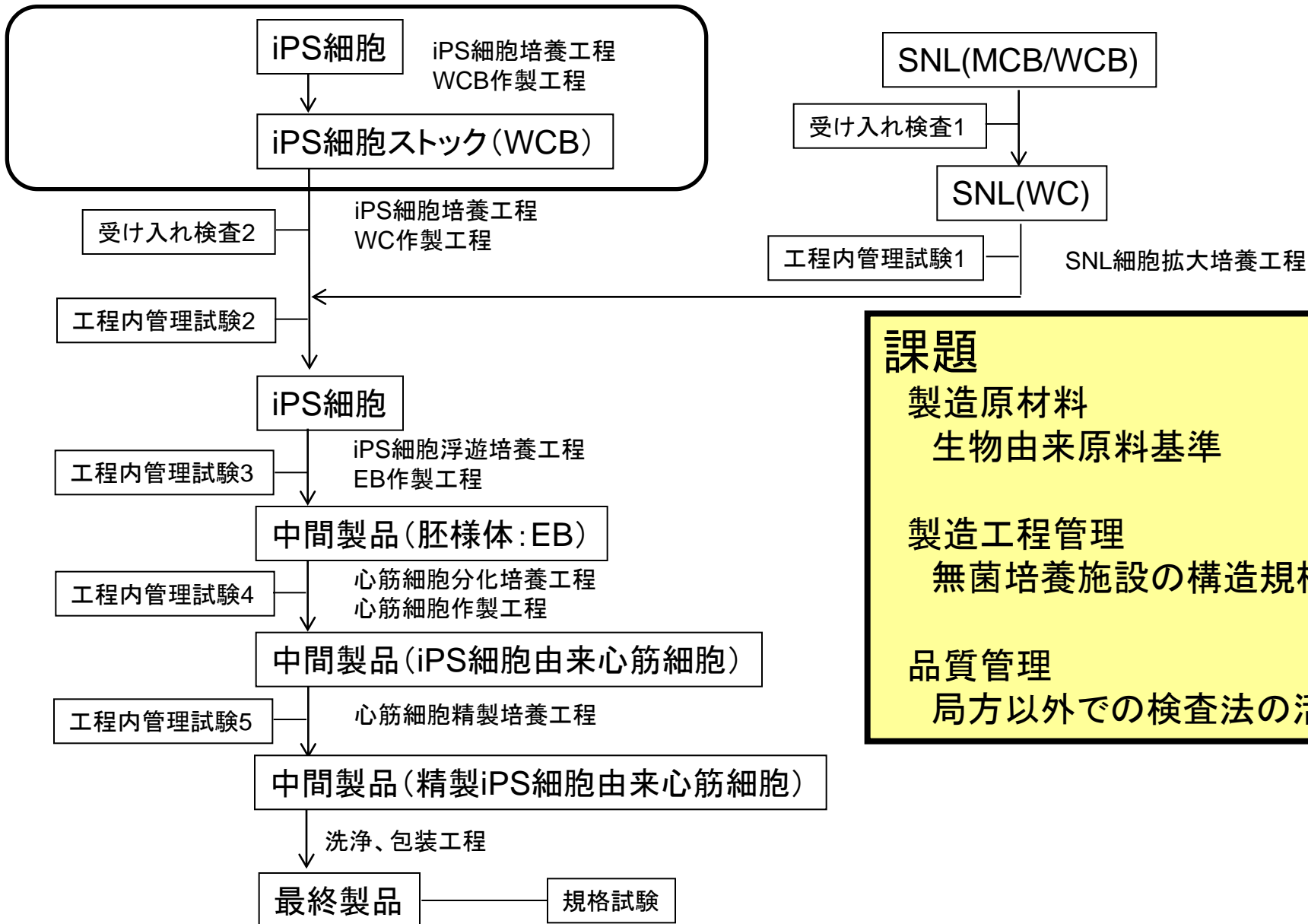


再生医療



Case Study

—iPS/ES細胞由来心筋幹細胞：品質—



- 課題**
- 製造原材料
生物由来原料基準
 - 製造工程管理
無菌培養施設の構造規格
 - 品質管理
局方以外での検査法の活用