再生医療等製品の非臨床安全性評価

2023年度　第4回神戸再生医療勉強会

2024年2月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　再生医療製品等審査部

三ヶ島史人

はじめに

この発表はPMDAの公式見解ではなく、演者個人の見解に基づいた内容であることをご了承下さい。

本日の内容

- 再生医療等製品とは
- 再生医療等製品の非臨床安全性評価
- その他、再生医療等製品の評価ポイント

本日の内容

- 再生医療等製品とは
- 再生医療等製品の非臨床安全性評価
- その他、再生医療等製品の評価ポイント

再生医療等製品とは

医療用医薬品

一般用医薬品

医薬部外品

再生医療等製品

医療機器

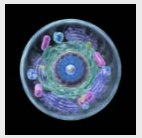
再生医療等製品とは

再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって、
政令で定めるものをいう。

（1）人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、
イ　身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
ロ　疾病の治療・予防を目的として使用するもの

（2）疾病の治療を目的として人又は動物の細胞に導入され、
体内で発現する遺伝子を含有させたもの

細胞加工製品



遺伝子治療用製品

加工に該当するもの：

細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変等

加工に該当しないもの：

組織の分離、組織の細切、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により単離するものを除く）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等。ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。

PMDAの審査業務

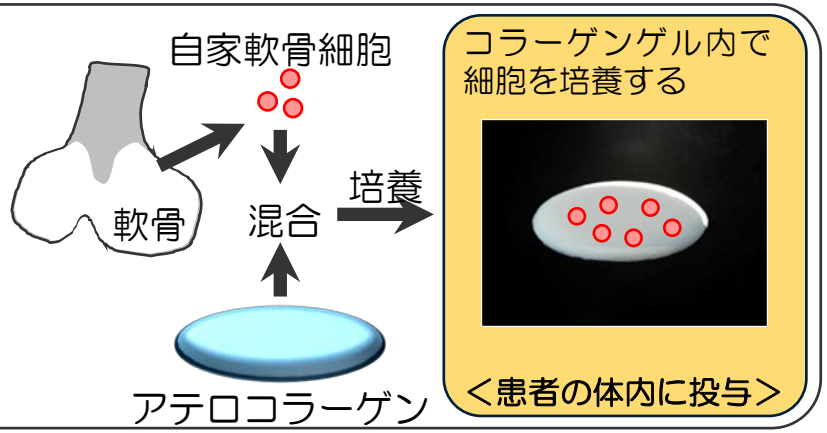
＜新薬審査関係各部の業務分担＞

新薬審査第一部	第1分野 第6-2分野	消化器官用薬、外皮用剤、免疫抑制剤 ホルモン剤、代謝性疾患用薬
新薬審査第二部	第2分野 第5分野 体内・放射性	循環器官用薬、抗パーキンソン病薬 泌尿・生殖器官用薬、配合剤 体内診断薬、放射性医薬品
新薬審査第三部	第3-1分野 第3-2分野	中枢・末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く 麻酔用薬、感覚器官用薬、麻薬
新薬審査第四部	第4分野・エイズ 第6-1分野	抗菌薬、抗ウイルス薬、抗エイズ薬 アレルギー、膠原病、呼吸器官用薬
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍剤	固形癌・血液腫瘍に係る医薬品
再生医療製品等審査部	再生医療製品分野 遺伝子治療分野 バイオ品質分野	細胞加工製品 遺伝子治療製品、カルタヘナ バイオ品質、バイオ後続品
ワクチン等審査部	ワクチン分野 血液製剤分野	生物学的製剤（ワクチン、抗毒素類） 血液製剤

再生医療等製品の例：細胞加工製品

【細胞を使って身体の構造等の再建等を行う例：
軟骨由来製品】

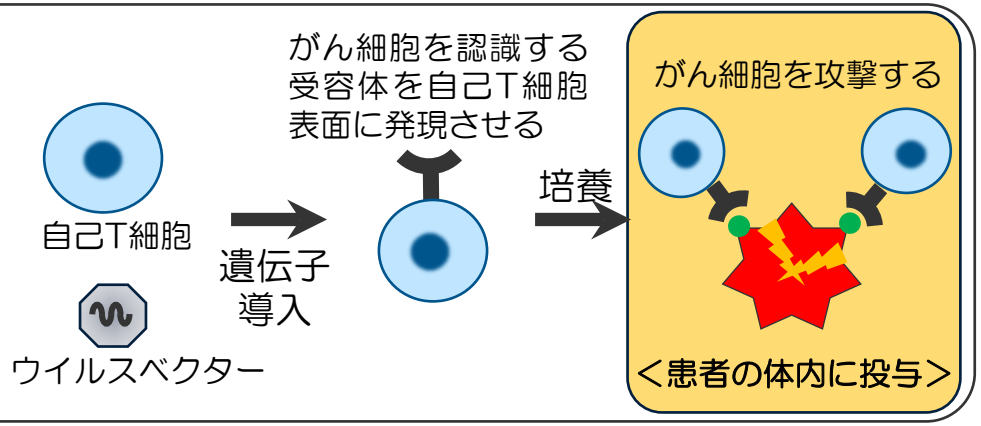
自己軟骨細胞を生体外のコラーゲンゲル中で培養したもの。外傷等により欠損した軟骨部位に移植することにより、軟骨細胞－コラーゲンゲル等からなる軟骨様組織の形成、軟骨機能の修復が期待される。



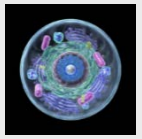
【細胞を使って疾病の治療を行う例：
キメラ抗原受容体（CAR）-T製品】

ex vivo遺伝子治療

がん細胞表面マーカーを認識する受容体タンパク質をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入、受容体を発現させ、がん細胞を攻撃する。



細胞加工製品



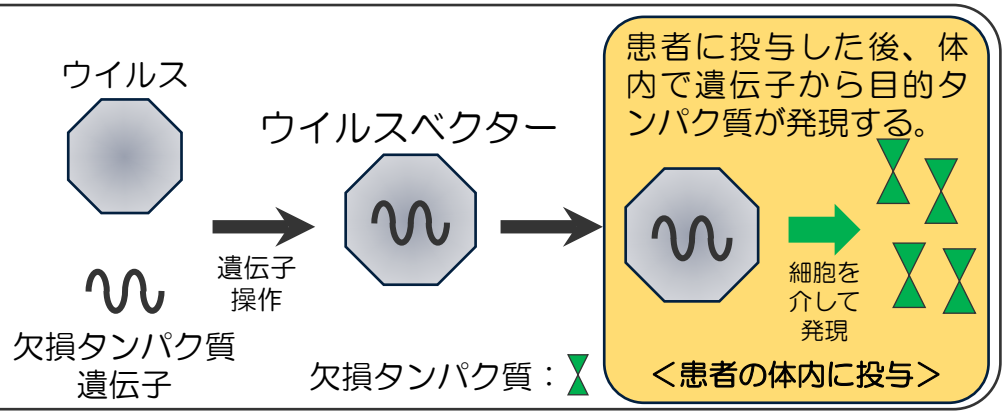
- 自己細胞加工製品
- 同種細胞加工製品
- 遺伝子導入細胞製品

再生医療等製品の例：遺伝子治療用製品

【遺伝子治療の例：
遺伝性疾患治療製品】

in vivo遺伝子治療

ウイルスに正常な遺伝子を保持させ、先天的に遺伝子が欠損／変異した患者に投与するもの。生体内で導入遺伝子が発現することで治療効果が期待される。



遺伝子治療用製品

承認された自己細胞加工製品

販売名	一般的名称	効能・効果又は性能（概略）	承認	承認日
ジェイス	ヒト（自己）表皮由来細胞シート	重傷熱傷 先天性巨大色素性母斑 表皮水疱症	通常 通常 通常	2007.10.29 2016.9.29 2018.12.28
ジャック	ヒト（自己）軟骨由来組織	膝関節における外傷性軟骨欠損症の臨床症状の緩和	通常	2012.7.27
ハートシート	ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート	虚血性心疾患による重症心不全の治療	条件及び期限付き	2015.9.18
ステミラック注	ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善	条件及び期限付き	2018.12.28
ネピック	ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症	通常	2020.3.19
オキュラル	ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症	通常	2021.6.11
サクラシー	ヒト羊膜基質使用ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症における眼表面の癒着軽減	通常	2022.01.20
ジャスミン	メラノサイト含有ヒト（自己）表皮由来細胞シート	非外科的治療が無効又は適応とならない白斑	通常	2023.3.17

承認された同種細胞加工製品

販売名	一般的名称	効能・効果又は性能（概略）	承認	承認日
テムセル	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	通常	2015.9.18
アロフィセル	ダルバドストロセル	クローン病患者における複雑痔瘻の治療	通常	2021.9.27
ビズノバ	ネルテペンドセル	水疱性角膜症	通常	2023.3.17

承認された遺伝子導入細胞製品

販売名	一般的名称	効能・効果又は性能（概略）	承認	承認日
キムリア点滴静注	チサゲンレクルユーセル	CD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病／びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫	通常 通常	2019.3.26 2022.8.26
イエスカルタ点滴静注	アキシカブタゲンシロルユーセル	大細胞型B細胞リンパ腫	通常	2021.1.22
ブレヤンジ静注	リソカブタゲン　マラルユーセル	大細胞型B細胞リンパ腫／濾胞性リンパ腫	通常	2021.3.22
アベクマ点滴静注	イデカブタゲン　ビクルユーセル	多発性骨髄腫	通常	2022.1.20
カービクティ点滴静注	シルタカブタゲンオートレユーセル	多発性骨髄腫	通常	2022.9.26

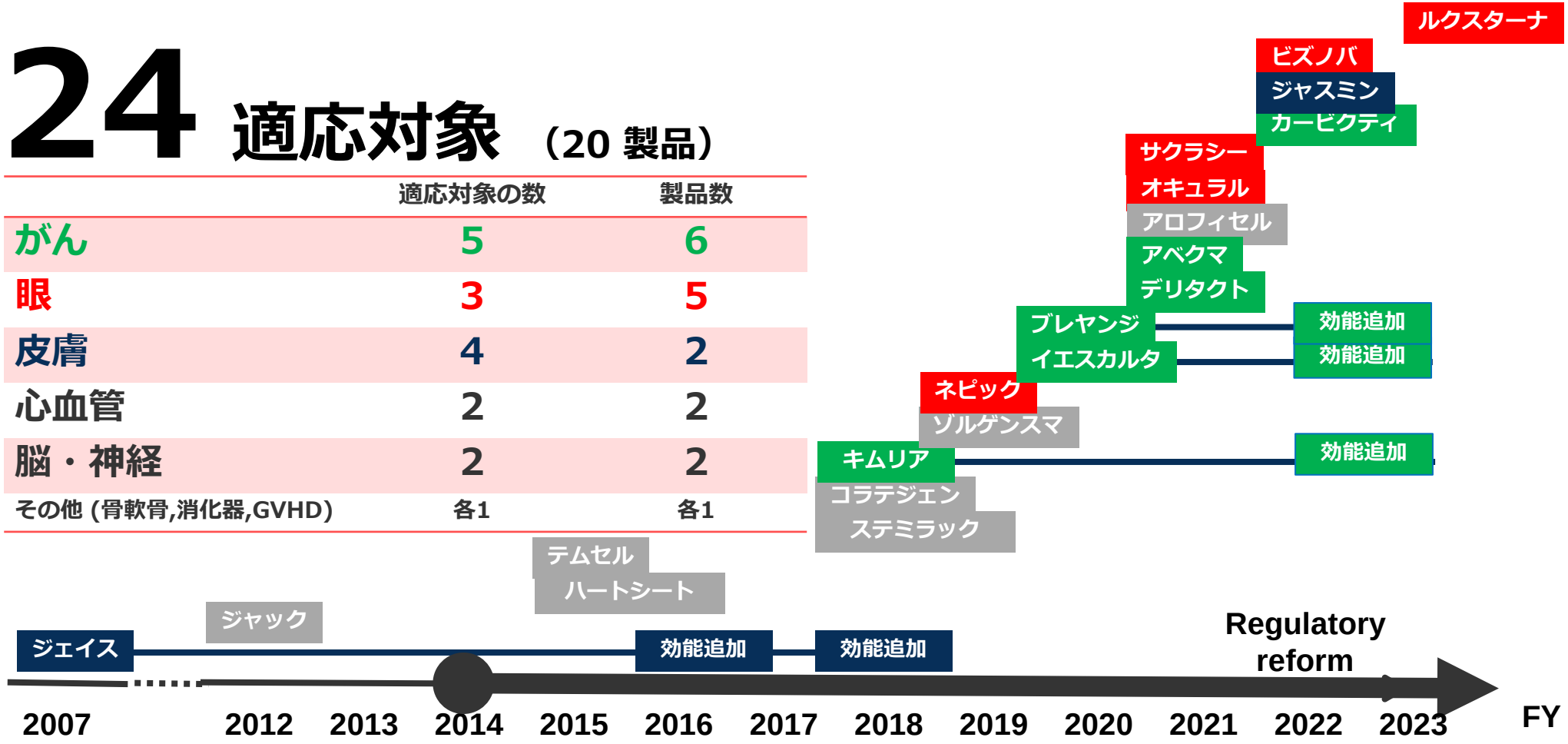
承認された遺伝子治療用製品

販売名	一般的名称	効能・効果又は性能（概略）	承認	承認日
コラテジェン筋注用4mg	ベペルミノゲン　ペルプラスミド	慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	条件及び期限付き	2019.3.26
ゾルゲンスマ点滴静注	オナセムノゲン　アベパルボベク	脊髄性筋萎縮症	通常	2020.3.19
デリタクト注	テセルパツレブ	悪性神経膠腫	条件及び期限付き	2021.6.11
ルクスターナ注	ボレチゲン　ネパルボベク	遺伝性網膜ジストロフィー	通常	2023.6.26

本邦における再生医療等製品の承認状況

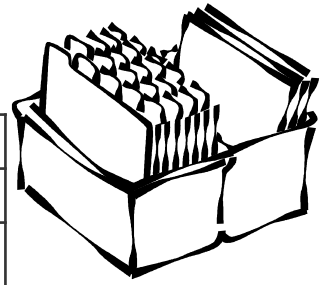
24 適応対象 （20 製品）

	適応対象の数	製品数
がん	5	6
眼	3	5
皮膚	4	2
心血管	2	2
脳・神経	2	2
その他 (骨軟骨,消化器,GVHD)	各1	各1

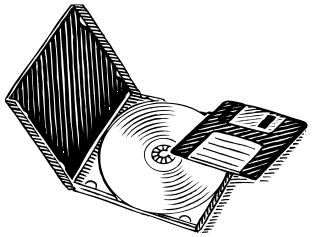


新再生医療等製品の承認品目一覧：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0004.html

承認申請に必要な資料



1　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	ア　起原又は発見の経緯　に関する資料	品質
	イ　外国における使用状況　〃	
	ウ　類似する他の治療法との比較検討等　〃	
2　製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	ア　製品の構造、構成細胞、導入遺伝子　〃	
	イ　使用する原料、材料又はそれらの原材料　〃	
	ウ　製造方法　〃	
	エ　規格及び試験方法　〃	
3　安定性に関する資料	輸送、保存条件、有効期間の根拠　〃	
4　効能、効果又は性能に関する資料	効力又は性能を裏付ける試験　〃	非臨床
5　製品の体内動態に関する資料	ア　生体内分布　〃	
	イ　その他の体内動態　〃	
6　非臨床安全性に関する資料	ア　一般毒性　〃	
	イ　その他の安全性　〃	
7　臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験等の試験成績　〃	臨床
8　リスク分析に関する資料	ア　リスク対策計画　〃	市販後
	イ　製造販売後使用成績調査計画　〃	
	ウ　実施予定の臨床試験計画　〃	
9　法第65条の3第1項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	ア　添付文書案　〃	
	イ　効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意（案）等及びその設定根拠　〃	



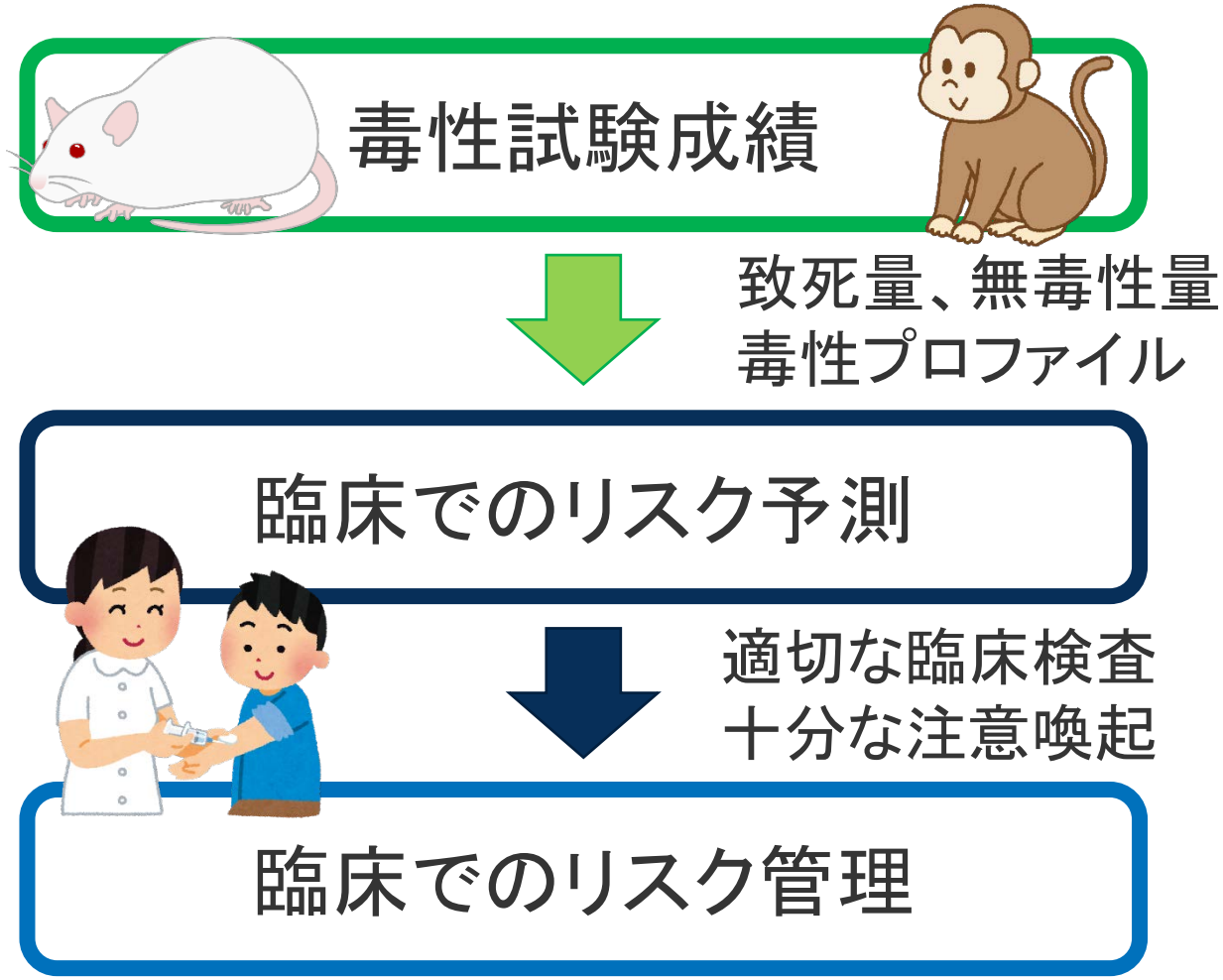
「再生医療等製品の製造販売承認申請について」（平成26年8月12日付薬食発0812第30号）

本日の内容

- 再生医療等製品とは
- 再生医療等製品の非臨床安全性評価
- その他、再生医療等製品の評価ポイント

非臨床安全性試験の目的

- 副作用の予測
- 標的臓器の把握
- 回復性の確認
- 用量依存性の確認
- 初回投与量の決定



ガイドライン・通知

事　務　連　絡
平成 28 年 6 月 27 日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課　御中

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の品質、非臨床試験
及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて

薬生機審発０６２７第１号
令和元年６月２７日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（　公　印　省　略　）

ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、
造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて

薬生機審発０７０９第２号
令和元年７月９日

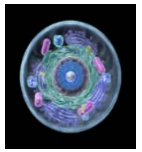
各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（　公　印　省　略　）

遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について

他にも適宜ICHガイドライン等を参照して評価

細胞加工製品の非臨床安全性試験



- **一般毒性試験**
  - 全身／局所毒性
  - 生命維持に関わる重要な器官への影響評価
  - （異所性組織の形成）
- **造腫瘍性試験**
- **製造工程由来不純物評価**

・ヒトと動物における薬理学的反応性、及び免疫学的反応の違い

・医薬品のような曝露評価が困難

→ハザードの特定

細胞加工製品の一般毒性試験

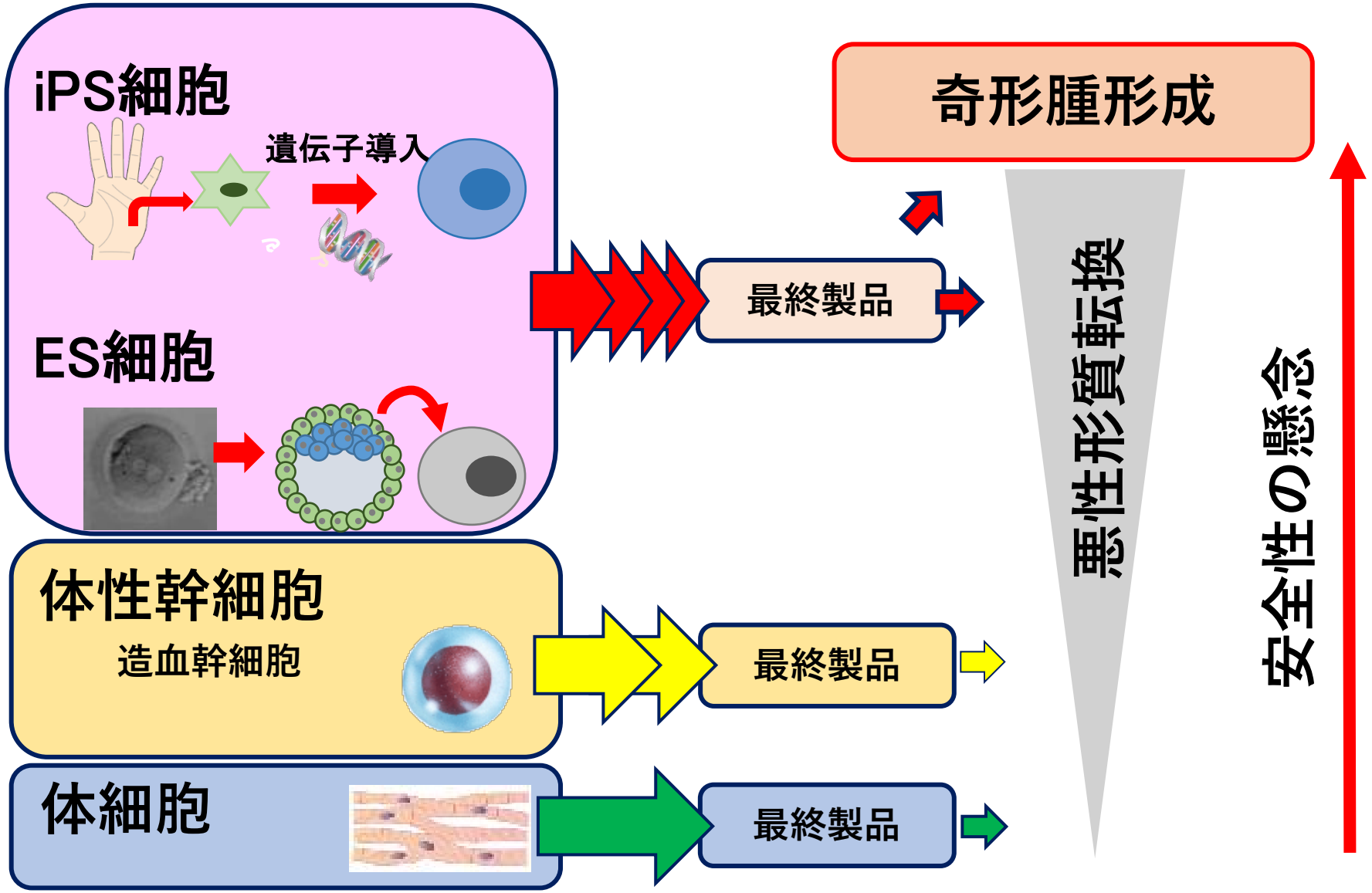
被験品	最終製品
投与経路	臨床投与経路 優先
用量	可能な限り多く ・最大耐量(MTD) ・最大投与可能量(MFD) ・動物福祉(3R)
用量段階	2群（対照群と製品群）以上
投与回数	

臨床試験	毒性試験
単回	単回
反復	反復
反復 （蓄積性なし）	単回で可

適切な動物種の選択

- 作用機序の発現
- 異種免疫反応
- 解剖学的特徴の類似

細胞加工製品の造腫瘍性試験

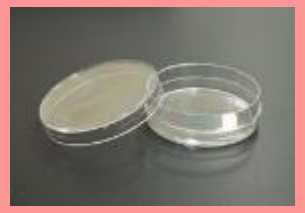


造腫瘍性試験系

in vitro 試験

- 核型分析
  → 遺伝的安定性

- 軟寒天コロニー試験
  → 足場非依存性増殖



in vivo 試験

- 免疫不全動物を用いた試験
  → *in vivo*における造腫瘍性

これらの試験については、造腫瘍性の懸念の程度に応じ、ケースバイケースで必要な試験の実施を検討すること。

製造工程由来不純物の安全性評価

Step 1　可能な限り不純物を除去

Step 2　残留量と臨床での用法・用量を踏まえ、既存情報から評価

例

新規物質（化学物質・バイオ）	無毒性量（NOAEL）や最小薬理作用量(MABEL)など
内因性物質	ヒト血中濃度など
使用実績	医薬品や添加物として使用前例、許容摂取量など
ガイドライン	ICH-Q3C & D, ICH-M7
毒性学的概念	毒性学的懸念の閾値（TTC）など

Step 3　評価できない場合、非細胞成分と同様に試験

遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験

- 一般毒性試験
- 遺伝子組込み評価
- 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価
- 生殖発生毒性評価
- 免疫毒性評価
- 非増殖性ベクターにおける増殖性ウイルスの出現の可能性の評価

・ヒトと動物における感染性及び導入効率の違い

・無毒性量や用量制限毒性の把握等のリスク評価が可能

・ヒトにおけるワーストケースを想定した動物試験の実施を考慮することが必要

<u>→ハザードの特定＆リスク評価</u>

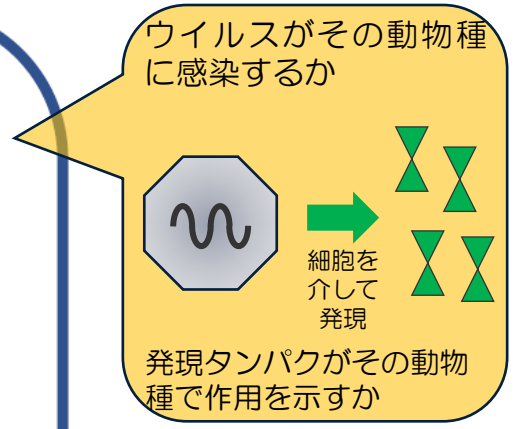
遺伝子治療用製品の一般毒性試験

- 動物種：　薬理反応を示す動物種
- 最高用量　MTD、MFD

  臨床投与量から説明する場合
  - 遺伝子導入/発現効率の種差
  - 薬理活性の種差
- 試験期間：　（単回であっても）臨床で発現する期間

臨床試験 →

臨床での発現期間(～6カ月)

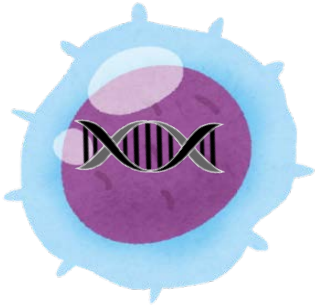


ただし、特性を踏まえ ケース・バイ・ケース

11

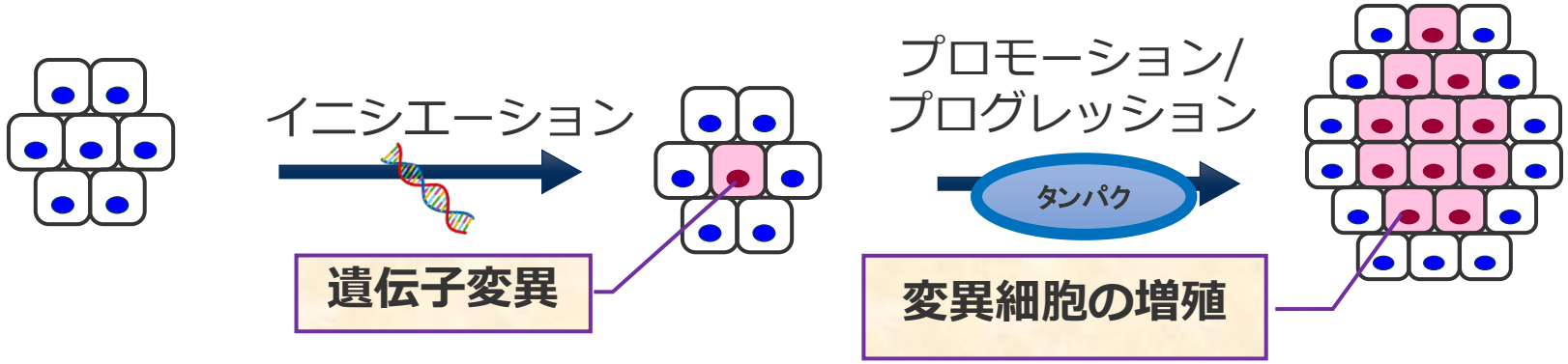
染色体への遺伝子組込み評価

- 挿入変異による細胞のがん化
- ベクターDNA の生殖細胞への組込みによる次世代への移行



- 細胞あたりのウイルスコピー数
- 挿入部位に関する情報
- ベクターの生殖器への分布(in vivo)
- ベクターの特性、投与経路　など

腫瘍形成及びがん化の可能性の評価



遺伝子組込み

✓がん遺伝子の活性化
✓がん抑制遺伝子の破壊

発現産物

✓プロモーター活性
✓細胞増殖作用
✓免疫抑制作用

生殖細胞への組み込みリスク

事　務　連　絡
平成 27 年 6 月 23 日

ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」について

①　遺伝子治療用ベクターの特性

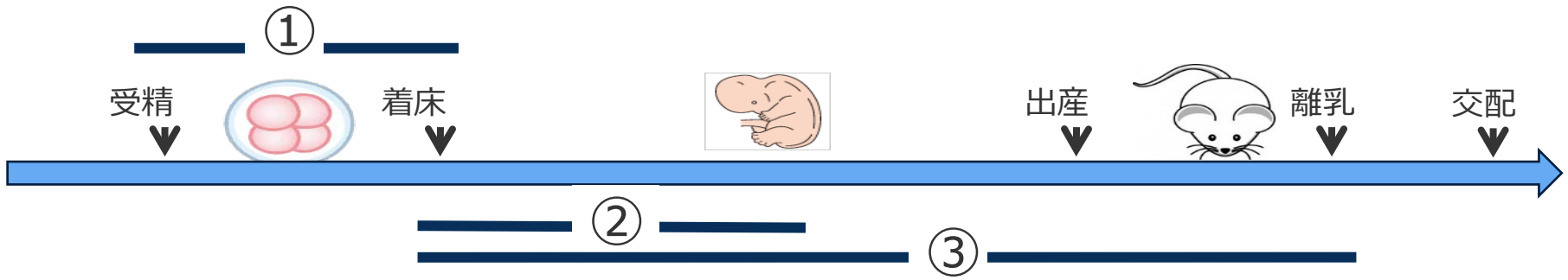
リスク

ベクターの種類	核移行	組み込み機序
γ-レトロウイルス, レンチウイルス	あり	あり
アデノ随伴ウイルス アデノウイルス プラスミドDNA	あり	なし
センダイウイルス ポックスウイルス	なし	なし

②　生体内分布試験における生殖器での分布評価

生殖発生毒性評価

①受胎能および着床までの初期胚発生 ➡ 一般毒性試験での生殖器官の評価

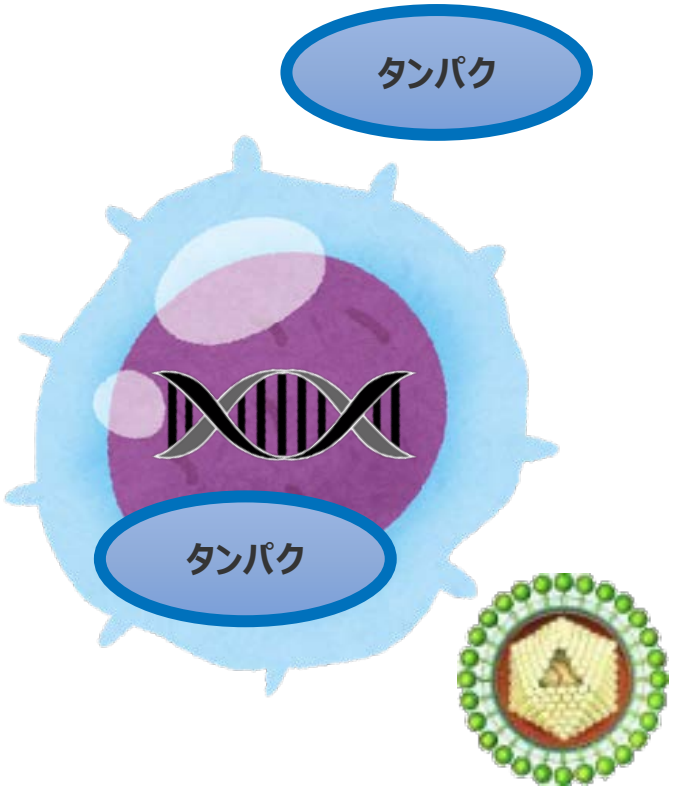


②胚・胎児発生

③出生前および出生後の発生並びに母体の機能

➡ 胎盤通過性、組織・細胞指向性、発現タンパクの作用などから試験の要否を検討

免疫毒性評価

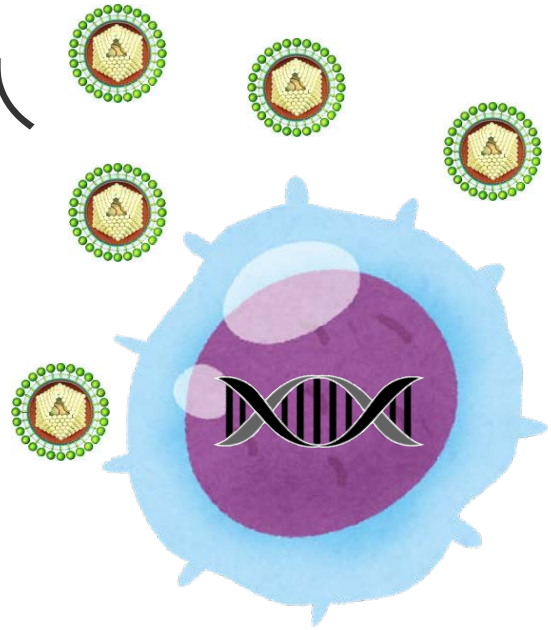


ベクターや発現産物による免疫系への悪影響を評価

動物では特異的な免疫反応が発現する可能性があることから、試験成績の解釈に留意する

増殖性ウイルス出現の可能性

- AAVベクターは複製に必須である*rep*及び*cap*遺伝子を欠損している
- ウイルスベクターの製造段階や遺伝子導入細胞における増殖性ウイルス否定試験



再生医療等製品の信頼性保証の考え方

原則、GLP試験が必要

ただし

現時点では

- GLP下で実施できない理由が適切
- GLPを適用しないことによる安全性評価への影響が少ない
- 試験の資料が**信頼性の基準**に従って収集されている

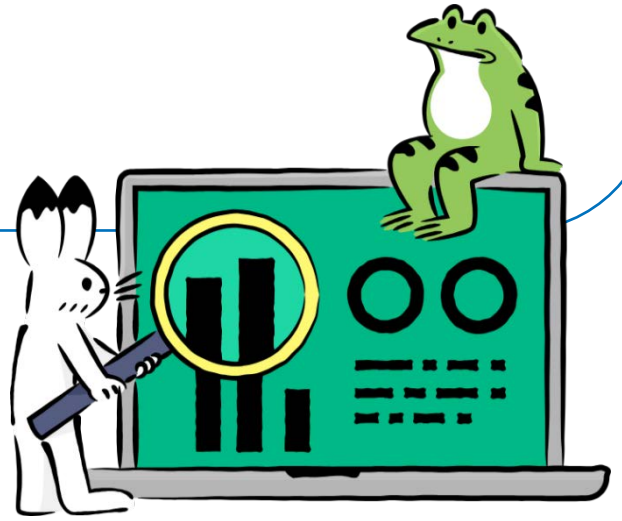
↓

非GLP試験を受け入れることは可能

申請資料の信頼性の基準

薬機法第百三十七条の二十五（申請資料の信頼性の基準）

- 正確性
  試験結果に基づき正確に作成されていること
- 完全性、網羅性
  有効性・安全性等を疑わせる調査結果が得られた場合、
  当該結果について検討され、記載されていること
- 保存性
  根拠となった資料が保存されていること



本日の内容

- 再生医療等製品とは
- 再生医療等製品の非臨床安全性評価
- その他、再生医療等製品の評価ポイント

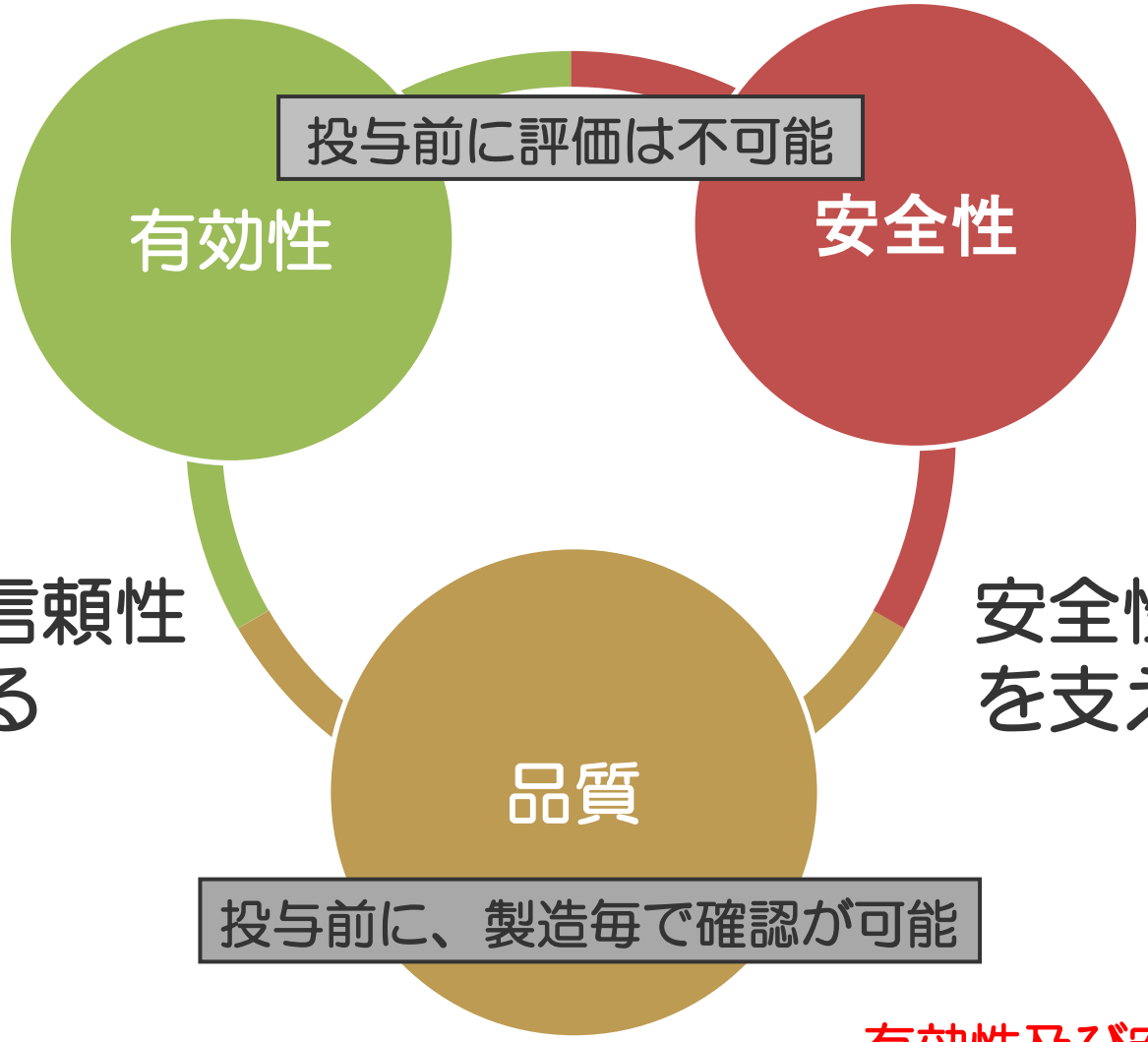
薬事規制の目的

- 有効性が確認されていない製品の宣伝・販売により患者が適切な治療を受けられない可能性
- 安全性が確認されていない製品の使用による健康被害の可能性
- 品質が確保されない不良品・偽造品等の流通により安全性・有効性が担保されない可能性

など

品質、有効性、安全性が担保されたものだけを流通させるための公的な確認が必要
→薬機法による規制（主に製造販売等を行う業者に対するもので、医療従事者や消費者に対する規制ではない）

品質＝有効性と安全性の土台



効果、信頼性を支える

安全性、信頼性を支える

保証されたモノ

有効性及び安全性に関連する重要な品質特性が事前に特定される必要がある。

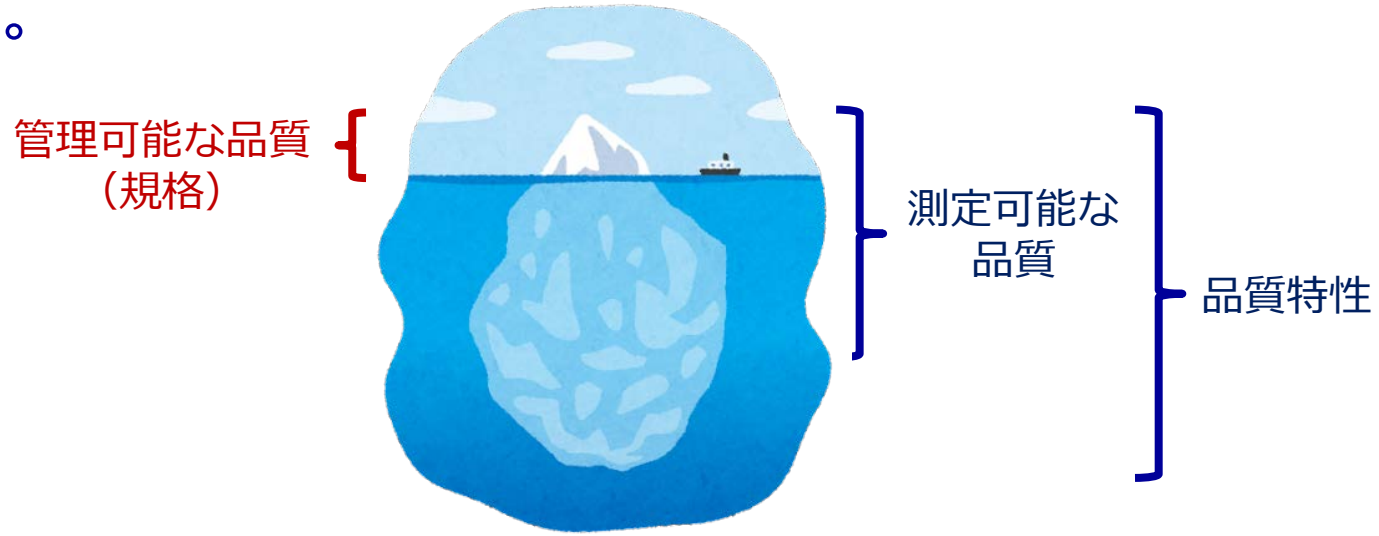
開発段階に応じた品質管理

〈研究開発時の品質〉

これまでに得られている品質試験、非臨床試験等の結果と大きく異ならず一貫したものであること。また、安全性、有効性の評価と併せて、製品品質の特性を理解していくもの。

〈製造販売承認を得た後の品質〉

臨床試験で確認された有効性、安全性が得られるよう、承認された規格への適合、適切な製造管理等の実施により、製造ロットごとに品質の同等性を確保していくもの。



臨床試験

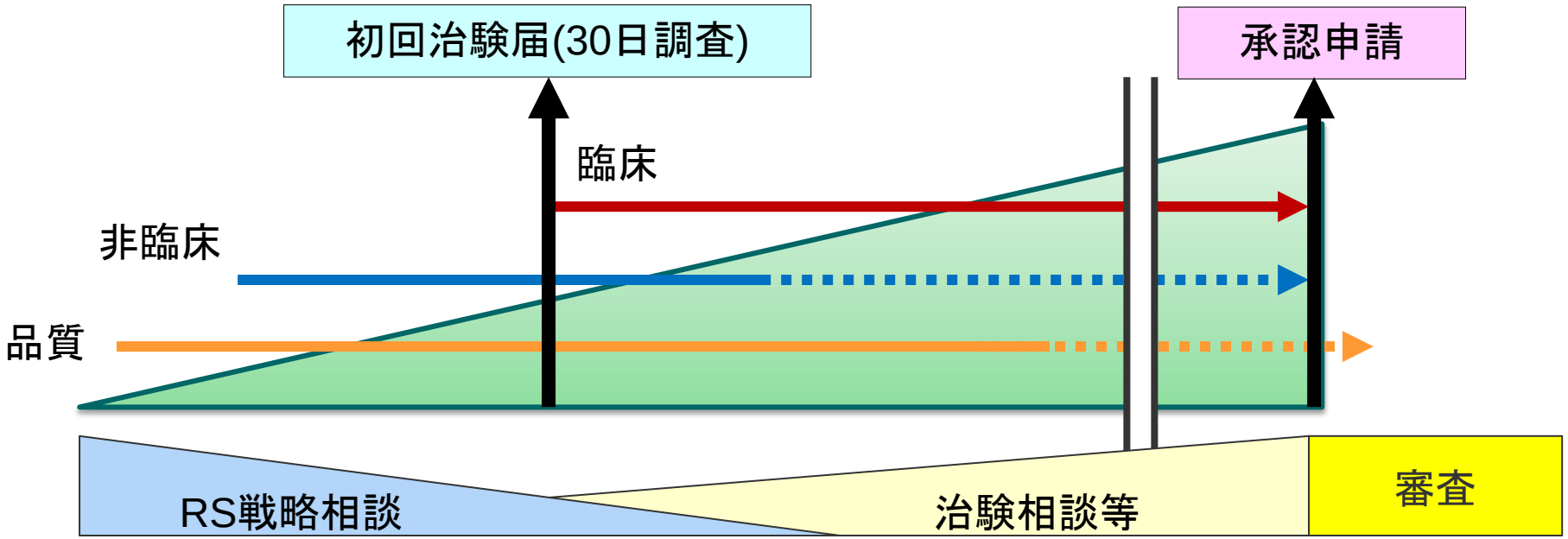
- 品質が保証された製品を用いて、
- 非臨床試験でPOCや安全性を確認した上で、
- 臨床試験で有効性と安全性を明らかにする。

○臨床試験は、その目的を達成するために、適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施され、解析されるべき

➡医薬品開発に際しては、重要な問題（仮説）を提起し、適切な試験によってその問題に答えることが必要

臨床試験の一般指針（ICH-E8）

承認に向けたPMDAとの相談



相談：薬事承認を見越した開発・評価計画への助言

- 治験薬/治験製品の品質管理は適切か？
- 必要な非臨床安全性試験が実施され、安全性が確認されているか？
- 臨床試験デザイン（対象患者、用法・用量、評価項目等）は適切か？

相談内容を開発者全体（製造所、試験実施施設など）で適切に共有できること

遺伝子治療関連情報

第6回 遺伝子治療臨床試験トレーニングコース（2021年9月8日開催）

- AAVベクター製品の品質管理に関する留意点
- AAVベクター製品の非臨床安全性評価に関する留意点
- 臨床試験計画における留意点

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0006.html

本日の内容のうち、遺伝子治療用製品の品質・非臨床・臨床評価における留意点についてはこちらからより詳細な説明を確認可能です。

まとめ

- 再生医療等製品の開発にあたっては、品質が保証された製品で非臨床安全性評価を行い、臨床試験での安全性を担保することが重要
- 実施すべき試験は開発品目毎に異なる
→PMDAと相談

RS総合相談・RS戦略相談

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の実用化を日本から