



再生医療等製品の
非臨床安全性評価の考え方
～ex vivo 遺伝子治療を中心に～

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
再生医療製品等審査部

真木 一茂

第24回
日本遺伝子細胞治療学会
学術集会
COI 開示

発表者名： 真木 一茂

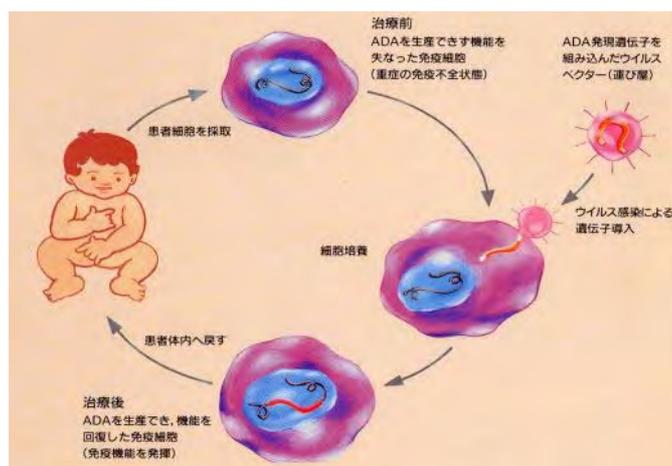
演題発表に関連し、開示すべきCOI関係
にある企業などはありません。

本日の話

1. *Ex vivo* 遺伝子治療について
2. 治験開始に必要な非臨床試験
3. ケーススタディ
4. まとめ

3

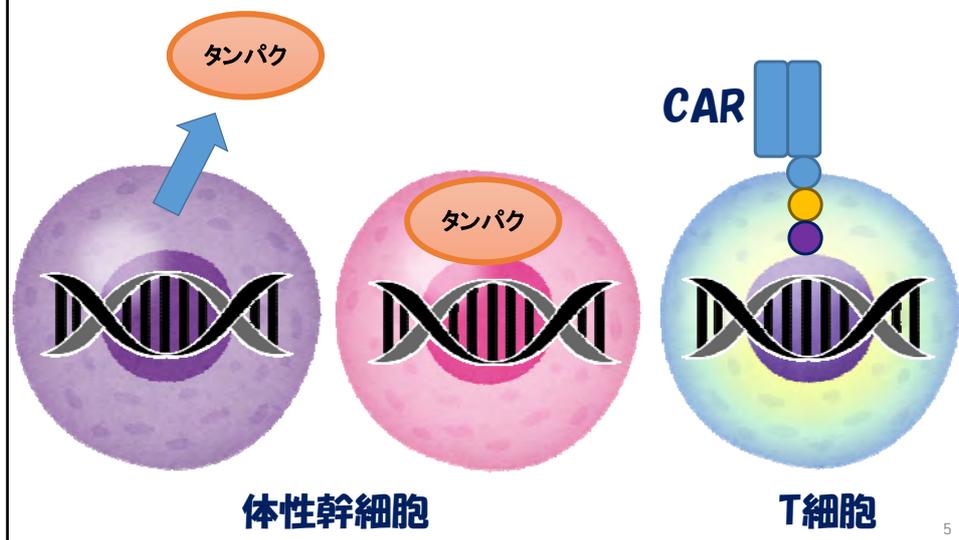
ADA欠損症の遺伝子治療



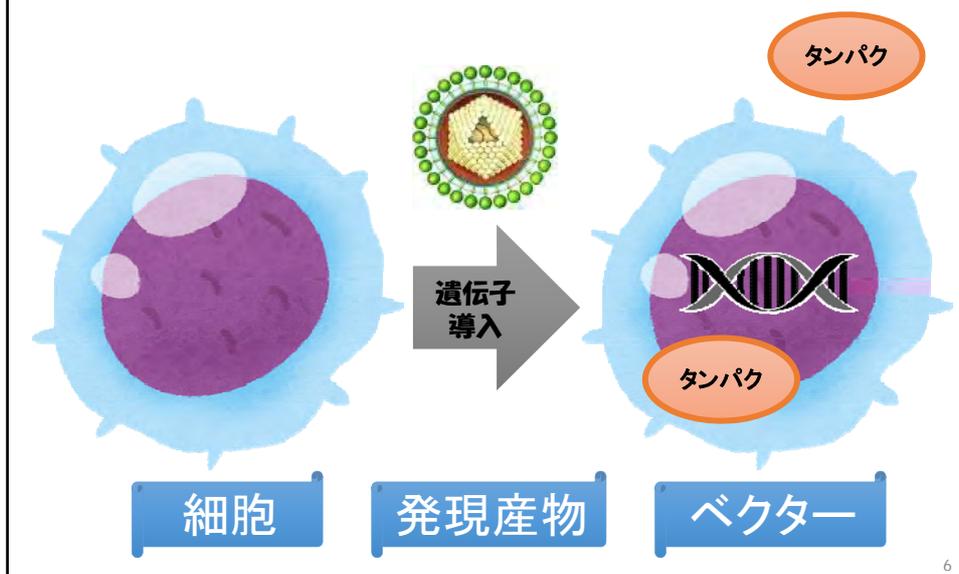
北海道大学総合博物館ニュース 第5号
(2002年3月)

4

Ex vivo 遺伝子治療の例



Ex vivo 遺伝子治療用製品の安全性評価



Ex vivo 遺伝子治療用製品の位置づけ

細胞加工製品

- 自己由来
- 同種由来
- 体性幹細胞由来
- iPS(様)細胞由来
- ES細胞由来



遺伝子治療用製品

- プラスミドベクター
- ウイルスベクター
(増殖型/非増殖型)



Ex vivo 遺伝子治療



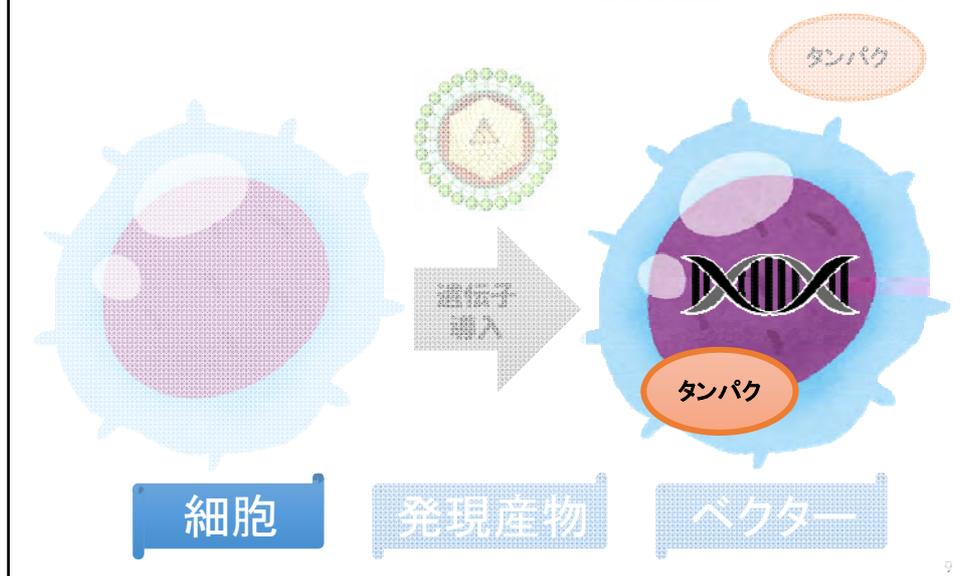
7

本日の話

1. Ex vivo 遺伝子治療について
2. 治験開始に必要な非臨床試験
3. ケーススタディ
4. まとめ

8

Ex vivo 遺伝子治療用製品の安全性評価



本日の話

1. Ex vivo 遺伝子治療について
2. 治験開始に必要な非臨床試験
 - ・ **細胞加工製品**
 - ・ **遺伝子治療用製品**
3. ケーススタディ
4. まとめ

細胞・組織加工製品の非臨床安全性試験

- 目的外の形質転換を起こしていないこと
- 細胞・組織が産生する生理活性物質による影響
- 正常な細胞又は組織への影響
- 望ましくない免疫反応が生じる可能性
- 腫瘍形成
- 一般毒性試験の実施
- 遺伝子導入が行われている場合には、遺伝子治療用製品指針に定める安全性評価を実施

ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品
又は医療機器の品質及び安全性の確保について
（薬食発第0208003号）など

11

細胞加工製品の構成

• 細胞成分



• 非細胞成分



• 製造工程由来不純物



12

治験開始の重要ポイント

非臨床安全性

製品の特性を考慮して、

- **一般毒性** (生命維持に関わる機能への影響を含む)
- **造腫瘍性**
- **製造工程由来不純物**

の評価が必要

30日調査の重要ポイント例 (品質&安全性)

一般毒性試験

一般毒性試験



「科学的合理性のある範囲」で、「**医薬品
毒性試験法ガイドライン**」を参考する

ただし

- ガイドラインは、標準的な考え方
- 科学的に適正であれば修正可能



**製品の特性や動物試験の限界を踏まえ、
「ケース・バイ・ケース」で対応**

15

造腫瘍性試験

16

造腫瘍性関連試験

代表的な試験

in vitro 試験 ・ 核型分析試験

→ 遺伝的安定性



・ 軟寒天コロニー形成試験

→ 足場非依存的な増殖能



in vivo 試験 ・ 免疫不全動物を用いた試験

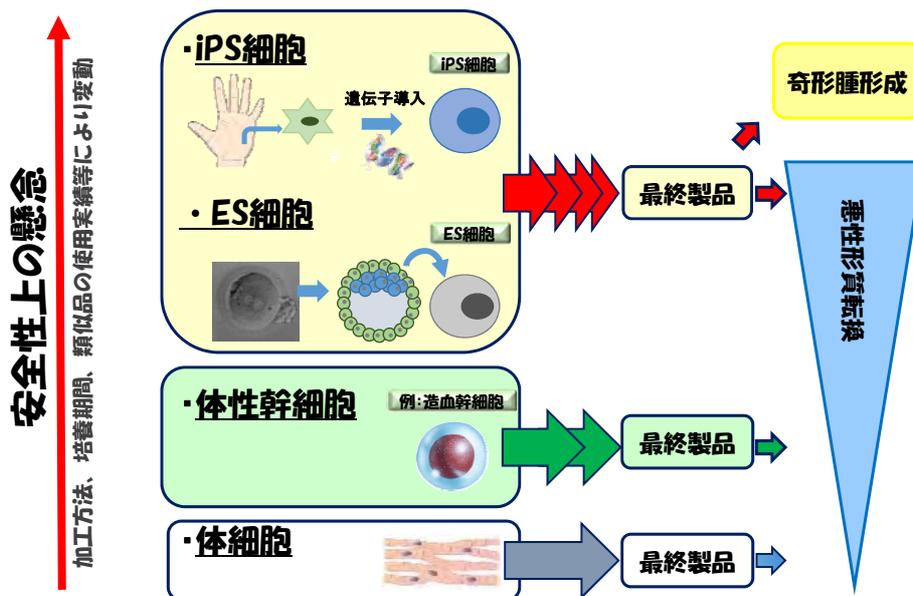
→ 生体内での腫瘍形成能



製品ごとに必要な試験は異なる

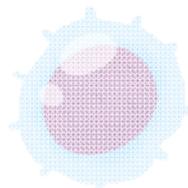
17

細胞の由来による造腫瘍性リスク



細胞加工製品の構成

• 細胞成分



• 非細胞成分



• 製造工程由来不純物



19

非細胞成分の安全性評価

Step 1 含有量と臨床の用法・用量を踏まえ、
既存情報から評価

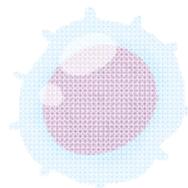
Step 2 評価できない場合、
最終製品または個々の成分で試験実施

	参考ガイドライン
化学合成物質	ICH-M3
バイオ成分	ICH-S6
スキャフォールド等	医療機器の生物学的安全性評価

20

細胞加工製品の構成

・細胞成分



・非細胞成分



・製造工程由来不純物



21

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

22

本日の話

1. Ex vivo 遺伝子治療について
2. 治験開始に必要な非臨床試験
 - ・細胞加工製品
 - ・**遺伝子治療用製品**
3. ケーススタディ
4. まとめ



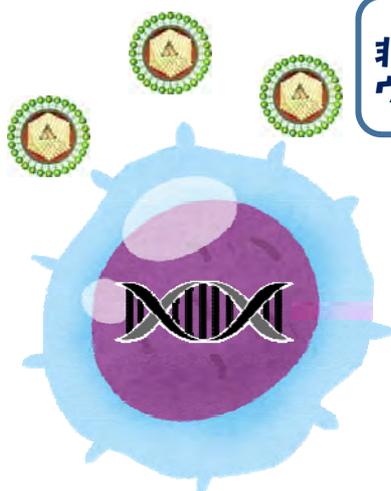
23

遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験

- ・ **増殖性ウイルスが出現する可能性**
- ・ 正常細胞又は正常組織に傷害を与える可能性
- ・ **染色体に組み込まれる可能性等の安全性**
- ・ **導入遺伝子からの発現産物の安全性**
- ・ 腫瘍形成及びがん化の可能性
- ・ 望ましくない免疫反応が生じる可能性
- ・ 一般毒性試験の実施

24

増殖性ウイルスが出現する可能性



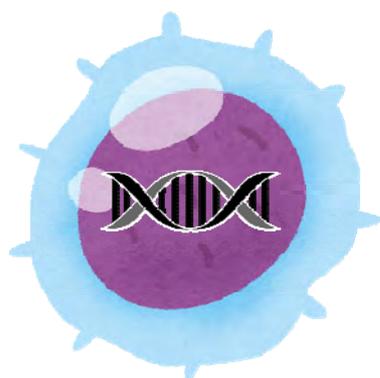
非増殖性のウイルスベクターは増殖性ウイルスが出現しないことを確認する



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等

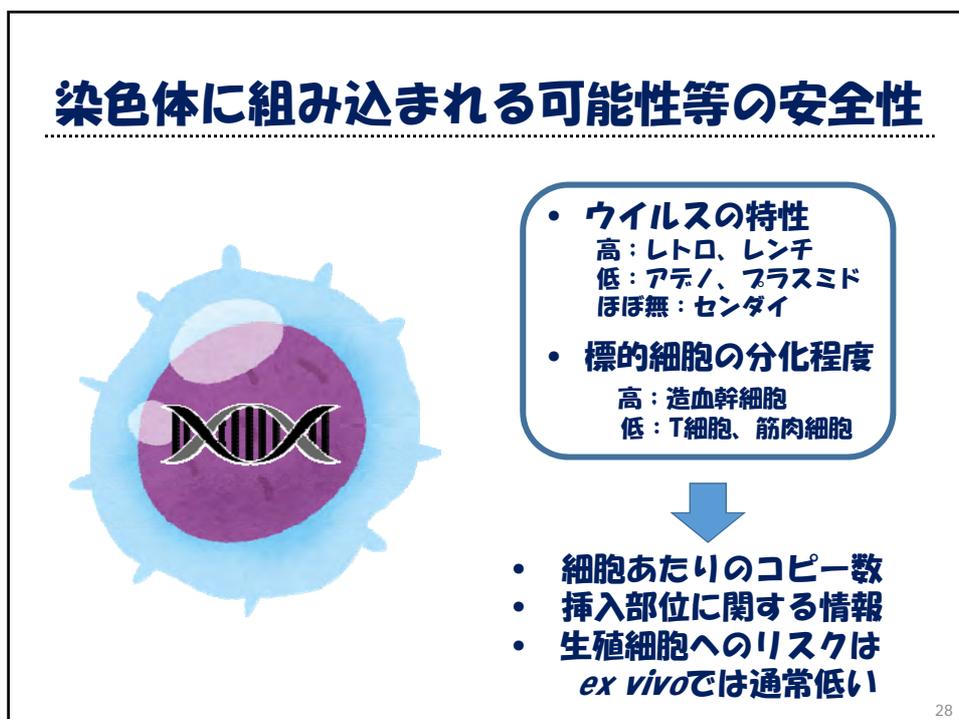
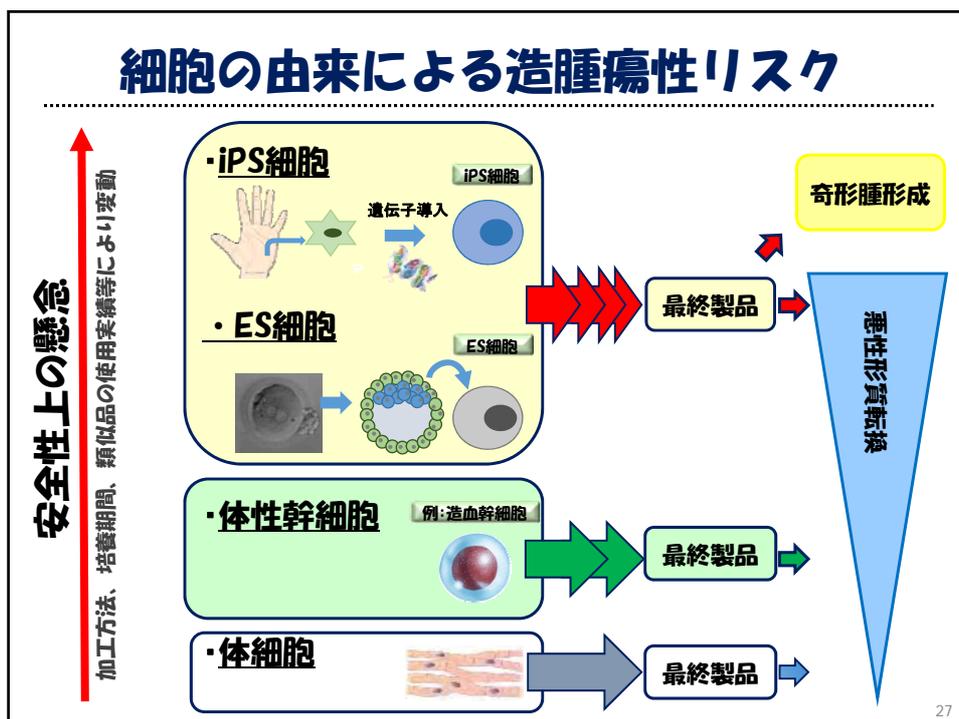
25

染色体に組み込まれる可能性等の安全性

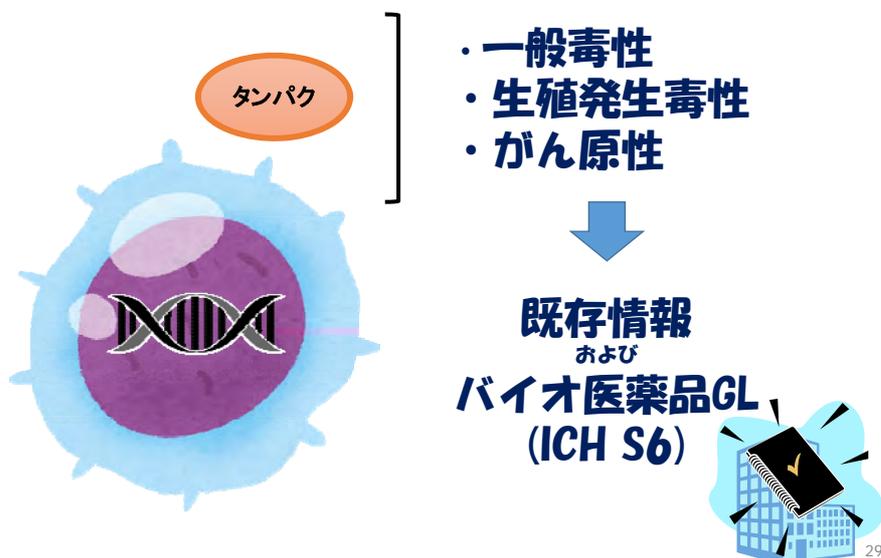


- ウイルスの特性
 - 高：レトロ、レンチ
 - 低：アデノ、フラスミド
 - ほぼ無：センダイ
- 標的細胞の分化程度
 - 高：造血幹細胞
 - 低：T細胞、筋肉細胞

26



導入遺伝子からの発現産物の安全性



一般毒性試験（バイオ医薬品）

- 動物種： 2種以上の薬理反応を示す動物種



- 投与期間： 臨床使用予想期間に準ずる

例えば 臨床試験 2週間まで

毒性試験 2週間

臨床試験 2週間以上～

毒性試験 臨床試験と同じ(最大6カ月)

30

生殖発生毒性試験

Seg. I



受胎能および着床までの
初期胚発生に関する試験



Seg. II



胚・胎児発生に関する試験



Seg. III



出生前および出生後の発生
並びに母体の機能に関する試験



31

がん原性試験（バイオ医薬品）



既存情報：遺伝子改変マウス、ヒト遺伝性疾患、
クラスエフェクト等

薬理作用：標的分子の生物学的特性、作用機序等

非臨床試験成績：*in vitro* 試験、長期毒性試験等
長期がん原性試験は必須ではない



総合的にヒトに対する発がんリスクを評価する

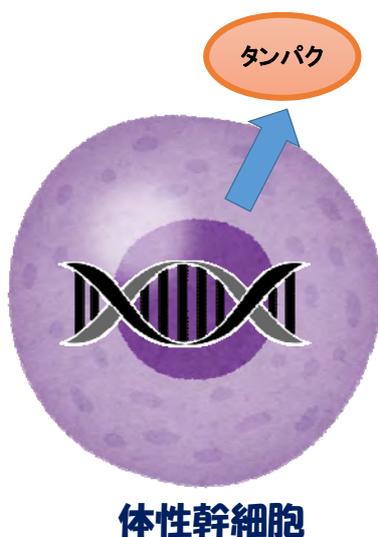
32

本日の話

1. Ex vivo 遺伝子治療について
2. 治験開始に必要な非臨床試験
- 3. ケーススタディ**
4. まとめ

33

ケーススタディ①



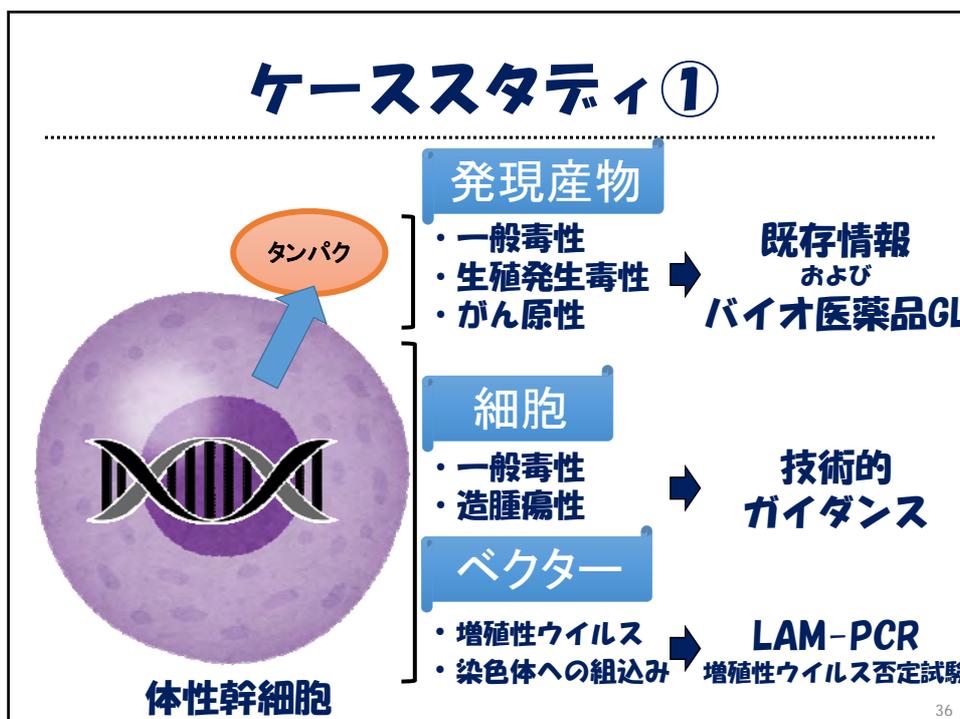
**適応症：遺伝性疾患
(先天的酵素欠損症など)**

**発現産物：ヒト内在性タンパク
(分泌タンパク)**

**遺伝子導入細胞：体性幹細胞
(脂肪前駆細胞など)**

ベクター：レトロウイルスベクター

34



ケーススタディ②



体性幹細胞

適応症：遺伝性疾患
(原発性免疫不全症など)

発現産物：ヒト内在性タンパク
(細胞内タンパク)

遺伝子導入細胞：体性幹細胞
(CD34+など)

ベクター：レンチウイルスベクター

37

ケーススタディ②



体性幹細胞

細胞

- ・一般毒性
- ・造腫瘍性

発現産物

技術的
ガイダンス

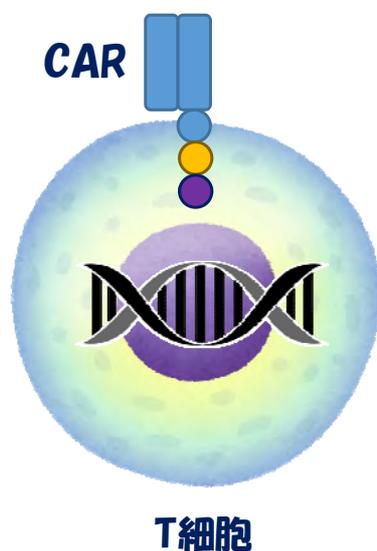
ベクター

- ・増殖性ウイルス
- ・染色体への組込み

LAM-PCR
増殖性ウイルス否定試験

38

ケーススタディ③



適応症：重篤な悪性腫瘍
(B細胞リンパ腫など)

発現産物：ヒト抗原に対する
キメラ受容体 (CAR)

遺伝子導入細胞：T細胞

ベクター：レトロウイルスベクター

39

ケーススタディ③



細胞

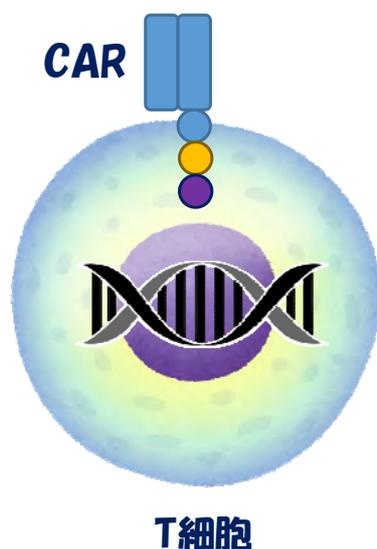
発現産物

- ・一般毒性
造腫瘍性
- 動物に投与してもGVHDが発現し、ヒトでのリスクが適切に評価できない
- CARの抗原特異性は高く、動物でヒトのオフターゲット毒性を予測することは困難

↓
動物試験の限界

40

ケーススタディ③



細胞

発現産物

- ・一般毒性
 - ヒトタンパクや組織を用いた交叉反応性試験を活用する
 - 動物を用いた評価は、薬理試験等の一般状態観察にとどめる
- ・造腫瘍性
 - In vitro不死化アッセイの活用 (IL-2依存性試験など)

ベクター

- ・増殖性ウイルス → LAM-PCR
- ・染色体への組込み → 増殖性ウイルス否定試験

本日の話

1. Ex vivo 遺伝子治療について
2. 治験開始に必要な非臨床試験
3. ケーススタディ
4. まとめ

毒性試験の目的



- 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

医薬品評価概説

43

毒性試験は
ヒトのリスクアセスメント
のため



決して、チェックリストではありません！

44

おわりに

- 再生医療等製品は、ケースバイケースでの評価が必須



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



RS戦略相談など
を有効にご活用ください

45

ご静聴ありがとうございました

46