

ヒト細胞加工製品に関する 非臨床安全性評価について

真木 一茂

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

Keyword：再生医療等製品 非臨床安全性試験 一般毒性試験 造腫瘍性試験

はじめに

iPS細胞等で注目される再生医療は、革新的な医療としての期待が高い反面、関連する経験や知見の蓄積が極めて乏しいことに伴う安全性上の懸念が存在することから、細胞加工製品の開発では、品質及び安全性の確保に関する指針等を踏まえ、安全性を慎重に確保しつつ、実用化が図られているところである。

細胞加工製品の治験開始にあたっては、医薬品や医療機器と同様、非臨床安全性評価によりヒトに投与される際に安全性上の明らかな問題が存在するかなどの情報を把握することが必要とされている。医薬品や医療機器では、これまでに得られた数多くの知見や経験を踏まえて、実施すべき非臨床安全性試験の試験項目や試験法等が整備されているものの、細胞加工製品では、十分な開発経験が得られておらず、多くの場合、製品がヒト由来であるために動物を用いた安全性評価が限定的であること、また、製品の製造方法、製品の由来(ES細胞、iPS細胞、体性幹細胞、体細胞等)が多種多様であること等の理由から、細胞加工製品の非臨床安全性評価では、製品の特性を把握したうえで、柔軟かつ合理的にケース・バイ・ケースでの対応が求められている。

本稿では、再生医療等製品のうち、ヒト細胞加工製

品に関する非臨床安全性試験について、これまでに医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)で実施した薬事戦略相談、治験相談および承認申請での経験を踏まえて、現時点における細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する考え方を解説したい。

細胞加工製品の非臨床安全性試験

細胞加工製品の非臨床安全性については、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を含めた7つの通知(1)～(7)(以下、通知)に基本的な考え方が示されており、技術的に可能かつ科学的合理性のある範囲において動物試験が必要であること、また非細胞成分及び不純物については可能な限り理化学的な分析法により評価することとされている。したがって、細胞加工製品に関する非臨床安全性を考えるうえでは、細胞加工製品の構成を踏まえて、目的とする細胞・組織などの「細胞成分」、目的とする細胞・組織以外の原料等(細胞凍結保護液、スキャフォールド等)の「非細胞成分」、または「製造過程由来不純物」(培地成分等)に分類し、安全性を評価することが適切と考える。

細胞成分の非臨床安全性評価

医薬品や医療機器などを開発する場合には、臨床現場でのリスクを予測するために、まず生体内で起こりうる安全性上の懸念としてハザード(有害性)を確認し、