

ヒト人工多能性幹細胞加工製品の造腫瘍性に関して 品質評価・非臨床評価の観点から考慮すべきポイント

Points to Consider for the Quality/Nonclinical Assessment of Tumorigenicity in Cell Therapy Products Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells

坂東 博人¹⁾, 佐藤 陽治²⁾, 吉田 俊彦³⁾, 柴田 孝⁴⁾, 下山 敦子⁴⁾, 藤井麻衣子⁵⁾,
久保田幸治⁶⁾, 佐藤 卓朋⁷⁾, 秋吉竜太郎⁷⁾, 辻本 伸治⁸⁾, 安武 幹智⁹⁾,
下野 知性¹⁰⁾, 國里 篤志¹¹⁾, 渡辺 夏巳¹²⁾

富士フィルム株式会社¹⁾, 国立医薬品食品衛生研究所²⁾, アスピオファーマ株式会社; 現・第一三共株式会社, クオリプス株式会社³⁾ (出向中),
アステラス製薬株式会社⁴⁾, 株式会社ヘリオス⁵⁾, 千代田化工建設株式会社⁶⁾, オリnbas株式会社⁷⁾, 大日本住友製薬株式会社⁸⁾,
旭化成株式会社⁹⁾, 株式会社ニッピ¹⁰⁾, キリンホールディングス株式会社¹¹⁾, 武田薬品工業株式会社¹²⁾

Keyword : 多能性幹細胞, 再生医療等製品, 造腫瘍性試験, 国際的コンセンサス, レギュラトリーサイエンス

近年、ヒト人工多能性幹細胞(hiPS細胞)に由来する再生医療等製品(hiPS細胞加工製品)の研究開発が活発化している。しかしながら、このような製品に対しては、未分化hiPS細胞あるいは形質転換細胞の微量混入によって、潜在的な造腫瘍性の懸念があることが強く指摘されている。こうした造腫瘍性リスクの評価法に関しては、グローバルでコンセンサスが得られた技術・方法が確立されていない。一般に商用化される医療用医薬品は、検証された試験法に基づき品質が担保され、患者には投与後の安全性が十分に確保されている。一方で、確立された試験法が存在しないhiPS細胞加工製品の造腫瘍性評価の場合には、各企業が様々な試験を独自に実施し、各国の規制当局との協議を通じて開発を進めている状況にある。本稿では、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)に設置された多能性幹細胞安全性評価委員会の品質・同源性チームが、hiPS細胞加工製品に焦点をあて、国内外の研究開発およびガイドラインの状況の調査と、専門家への意見聴取を通じて、それら製品の造腫瘍性評価において検討すべき課題について取り纏めたので報告する。

背景

近年、注目を集めている再生医療分野では、これまでの医薬品では治療が困難であった疾患の患者に対して革新的な治療法を提供するために、再生医療等製品の臨床試験が活発に行われている¹⁾。再生医療等製品のなかでも生きたヒト由来細胞を含むヒト細胞加工製品は、従来の医薬品とは異なり、細胞固有の動的かつ複雑な特性のために、患者に実際に投与する際に考慮すべき新しい安全性上の課題が存在する。ヒト細胞加工製品に含まれる細胞の患者における安全性・毒性は、投与部位・投与方法・患者の免疫状態等により変

化しうる。また細胞のサイズは従来の医薬品の有効成分である分子よりも桁違いに大きいため、ヒト細胞加工製品のヒトでの毒性を、動物モデルに過剰の用量を投与したうえで種差を考慮しつつ予測することも難しい。したがって、非臨床段階での*in vitro*試験や異種動物モデルを用いた*in vivo*試験などの結果から、ヒト臨床での安全性を予測することは困難と考えられている。したがって、ヒト細胞加工製品に関連する潜在的リスクを可能な限り低減し、臨床試験移行を推進するための方策としては、非臨床段階において、ヒト細胞加工製品ごとにその特性を考慮しつつ明らかなハザードと潜在的ハザードを同定し、可能な範囲でこれらを