

## 非臨床 PoC 取得にむけた準備状況

年 月 日 初版

### (1) 本研究申請の社会的意義（ポジショニング）

疾患の現状
現在の治療法（臨床開発中の治療法含む）とその対象ステージ/グレード
既存治療法（臨床開発中の治療法含む）への優位性・市場からみた対象疾患の戦略的意義・優位性
医療上の位置づけ（保険収載、対象ステージ等）
患者利益（短期的および長期的）
社会実装までの時間的な目論見
社会実装までの開発コスト（人/物/資金）の目論見
医療経済的利益（社会的波及効果）
医療政策への貢献

(2) 本研究による非臨床 PoC 取得時のイメージについて

<p>想定する First in Human 試験</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究（再生医療等安全性確保法下）  <input type="checkbox"/> 治験（薬機法下）                  選択した理由：                  例）経門脈的投与における門脈圧亢進症のリスクがあり、安全な投与手技の確立が必要のため。</p>											
<p>想定する社会実装</p>	<p><input type="checkbox"/> 医療技術として保険収載  <input type="checkbox"/> 医療技術として自費診療  <input checked="" type="checkbox"/> 製造販売承認取得後 保険収載  <input type="checkbox"/> 製造販売承認取得後 自費診療                  選択した理由：                  例）1型糖尿病患者は広く日本全国に居住しており、製造販売承認を取得し、全国の医療機関での活用が望まれるため。</p>											
<p>類別及び一般的名称等</p>	<p><input type="checkbox"/> 再生医療等製品名： _____  <input type="checkbox"/> 特定細胞加工物名： _____</p>											
<p>想定する形状、構造、成分、分量及び本質</p>	<p>形状、構造：<u>細胞懸濁液</u>                  成分・分量</p> <table border="1" data-bbox="624 947 1406 1182"> <thead> <tr> <th>成分</th> <th colspan="2">分量/含量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>構成細胞</td> <td><u>増殖させた脂肪組織由来幹細胞</u></td> <td><u>120x10<sup>6</sup> 個</u></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">副成分</td> <td><u>DMEM</u></td> <td><u>75(v/v)%</u></td> </tr> <tr> <td><u>20%ヒト血清アルブミン</u></td> <td><u>25(v/v)%</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>（必要に応じて欄を増やしてください。懸濁基液等副成分が未定の場合は未定と記載ください）                  本質：<u>ヒト（自己）骨髄</u> 由来 <u>間葉系幹</u> 細胞                  遺伝子導入（mRNA 含む）  <input checked="" type="checkbox"/> 有                  導入遺伝子： _____                  導入手段（ウイルス/ベクター/TF 試薬等）： _____  <input type="checkbox"/> 無                  遺伝子操作  <input checked="" type="checkbox"/> 有                  対象遺伝子：<u>HLA-A および B</u>                  操作技術：<u>CRIPER/Cas3</u>  <input type="checkbox"/> 無                  その他：                  （開発する再生医療等の特徴があれば必要に応じて記載ください）</p>	成分	分量/含量		構成細胞	<u>増殖させた脂肪組織由来幹細胞</u>	<u>120x10<sup>6</sup> 個</u>	副成分	<u>DMEM</u>	<u>75(v/v)%</u>	<u>20%ヒト血清アルブミン</u>	<u>25(v/v)%</u>
成分	分量/含量											
構成細胞	<u>増殖させた脂肪組織由来幹細胞</u>	<u>120x10<sup>6</sup> 個</u>										
副成分	<u>DMEM</u>	<u>75(v/v)%</u>										
	<u>20%ヒト血清アルブミン</u>	<u>25(v/v)%</u>										
<p>想定する効能、効果または性能</p>	<p>例1）非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療。ただし、少なくとも1つの既存治療薬による治療を行っても効果が不十分</p>											

	<p>な場合に限る。</p> <p>例) 下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療</p> <p>&lt;対象とする心不全の状態&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・NYHA 心機能分類がⅢ又はⅣ度</li> <li>・安静時における左室駆出率が 35 以下</li> </ul>
<p>想定する</p> <p>用法（経路・部位）</p> <p>用量</p> <p>具体的手技</p> <p>投与方法（回数、間隔を含む）</p> <p>使用するデバイス</p>	<p>用法・用量（経路・部位）</p> <p>歯肉手術時に欠損部を満たす量を移植</p> <p>具体的手技</p> <p>①局所麻酔、②歯肉切開、③移植</p> <p>投与方法</p> <p>1 部位について 1 回</p> <p>使用するデバイス</p> <p>未承認デバイスは用いない</p>

### (3) 細胞加工物の品質について

※検討中・未検討の項目には、その旨を記載してください。

細胞数ならびに生存率	例) $1 \times 10^3$ islets/kg、90%以上
目的細胞 (目的細胞の細胞特性の一部)	例) インスリン分泌細胞
目的外細胞 (想定される目的外細胞)	例) 分化抵抗性 iPS
細胞由来目的外生理活性物質 (想定される目的外生理活性物質)	例) 該当なし
製造工程由来不純物 (想定される製造工程由来不純物)	例) 非献血由来ヒトトランスフェリン
効能/力価/力学的適合性 (目的細胞の細胞特性の一部)	例) 10ng C-peptide/ $1 \times 10^3$ islets/hr

### (4) 非臨床 PoC 関連試験開始に向けた細胞加工物製造法の準備状況

※検討中・未検討の項目には、その旨を記載してください。該当しない場合、空欄でかまいません。

製造方法の概略	
研究申請時までに検討に用いた細胞加工物 (A) の製造法の概略 (フロー図)	
(A)と非臨床 PoC 取得に用いる予定の細胞加工物 (B) との差異	例) 培養工程で用いていたトランスフェリンが非献血由来であることが判明したため、動物由来材料を含まず製造された遺伝子組み換えトランスフェリンに変更する予定である。
差異がある場合、品質同等性	例) 非献血由来トランスフェリンと遺伝子組み換えトランスフェリンで鉄イオンのキレー

（又は外挿性）を説明する方法の現時点での方向性	ト率は同等であること、また HL60 による bioassay で非献血由来および遺伝子組み換えトランスフェリンの添加で増殖性に差を認めないことから、A および B は生物学的に同等であると考えられる。
-------------------------	---

**(5) これまでに実施した非臨床 PoC 関連試験から得られた作用機序**

※検討中・未検討の項目には、その旨を記載してください。

原理・メカニズム	
想定する原理・メカニズム	<p>例 1) 本品は、CD19 キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を患者自身の T 細胞に導入した CAR 発現 T 細胞を構成細胞とする。本品に導入される CAR は、CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、B 細胞性急性リンパ芽球性白血病及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫といった B 細胞性腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すと考えられる。</p> <p>例 2) 本品に含まれる eASC は炎症部位において、免疫調節作用及び抗炎症作用を示す。痔瘻は、細菌感染や自身の排泄物等の付着により局所の炎症反応が慢性的に亢進している。炎症部位では、活性化リンパ球が浸潤し、炎症性サイトカインが放出されている。炎症部位において eASC は、炎症性サイトカインである IFN-<math>\gamma</math> により活性化される。活性化した eASC はインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ発現を介してリンパ球の増殖を阻害する。また、eASC は免疫反応を抑制する制御性 T 細胞の増殖を誘導する。本品はこのような免疫調節作用により局所での炎症反応を抑制し、瘻孔周囲の組織を治癒させると考えられる。</p>
原理・メカニズムを説明する根拠データの概要 (in vitro 試験および (6) これまで実施した非臨床 PoC 関連試験の詳細を取りまとめてください。)	
想定される体内動態	<p>例 1) 本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して 9 日目付近で Cmax を示した後、緩やかな二相性の低下を示す。</p> <p>例 2) 投与部位と他の組織及び臓器への分布を評価するために、非臨床試験において無胸腺ヌードラットの肛門周囲及び直腸内に投与したところ、注射部位の近傍である直腸及び空腸に 14 日間存在していたが、3 ヶ月後には検出されなかった。投与 3~6 ヶ月後にはいずれの組織にも残存していない。</p>

**(6) これまでに実施した非臨床 PoC 関連データの詳細**

※試験数に応じて行を追加してください。該当しない場合、空欄でかまいません。

作用機序を担保すると想定する in vitro 試験	
試験名あるいは評価項目: 例) C-peptide 分泌試験	結果の概要: 例) インスリン分泌の代替指標である C-peptide の分泌を ELISA にて検証した。34ng /1x10 <sup>3</sup> islets/hr の分泌が得られ、非分化細胞では 3ng/34ng

	/1x10 <sup>3</sup> islets/hr であったことから、再生膵島はインスリンを分泌することが明らかとなった。
試験名あるいは評価項目: 例) グルコースチャレンジ試験	結果の概要: 例) グルコースチャレンジにより、C-peptide は 2.8 倍の分泌を認めることから、インスリン基礎分泌のみならず、血糖反応性を有することを示した。
試験名あるいは評価項目:	結果の概要:
その他の項目	
試験名あるいは評価項目:	結果の概要:
試験名あるいは評価項目:	結果の概要:
試験名あるいは評価項目:	結果の概要:

※試験数に応じて表を追加してください。該当しない場合、空欄でかまいません。体内動態試験を実施していればこの表に記載してください。

<i>in vivo</i> 試験 1		臨床試験への外挿性
試験名	腎被膜下再生膵島移植試験	
	結果の概略	移植 1 2 週間後、2 群で血糖値に有意差を認め、再生膵島は糖尿病モデルマウス生体内で機能することが明らかとなった。
A	動物種 (年齢)	マウス 8 週令・雌
	免疫状態	超免疫不全 (NOG)
	モデル	STZ 膵島は破壊モデル
	N 数	1 群 1 0 匹
I	細胞同等性	製造スケール以外は同一
	投与細胞数	Islet として 30 個 (細胞として 3x10 <sup>4</sup> cells/個体)
	投与形状	細胞塊
	投与方法・経路	腎臓被膜下に移植
	投与計画	STZ 投与後 4 週間後に血糖値が 2 5 0 mg/dL を超えることを確認された個体に対して、腎被膜下再生膵島移植を行った。
C	群	対照 (mock operation) 群 再生膵島移植群
	統計解析法	Mann Whitney's U 検定
O	バイオマーカー	血清ヒト C-peptide
	サロゲートマーカー	血糖値、HbA1c
	エンドポイント	移植後 1 2 週間後の血糖値、HbA1c

Animal:モデル動物に (対象)、Intervention:何によって (介入)、Comparison:何と比較して (比較対象・統計解析法)、Outcome:どうなる (評価時点・成績)

