

「非臨床 Proof-of Concept」を考える

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

再生医療の実現化支援課題

(規制・知財・臨床展開等の課題の解決に関する支援課題)

初めに

我が国では、再生細胞遺伝子治療領域の研究開発で非臨床 POC (preclinical Proof of Concept: preclinical POC) という用語が使われ始めている。小動物でなんらかのバイオマーカーで統計的に差が取れたことで有効と想定し、非臨床 POC が得られたとする研究者も多いかもしれない。しかしながら、医療への展開に寄与する出口側からは、それら成績のみでバトンゾーンを跳躍して受け取ることは困難との声があがる。そこで、「非臨床 POC」についての理解を深め、研究者、公的研究費配分機関、産業界の間で共通言語化することで、相互理解増進による研究開発加速に寄与すべく、本稿を作成した。

非臨床 POC の曖昧さ

非臨床 POC を理解するため、まずその定義が明確化されているかの検索を進めた。その結果、明確な「非臨床 POC」の定義を記載した文書などは見出されなかった。そこで、非臨床 POC として検索に提示される文書について、周辺情報として探索することとした。US-FDA の全 document の検索にて、“preclinical POC”は 1 件のみ hit、具体的に「新型コロナウイルスワクチンの IND にむけ、preliminary preclinical POC が得られた段階で pre-IND meeting を優先的に実施する」という内容であった¹⁾。この term の利用文脈から推測するに、“preliminary preclinical POC”は *in vitro* および *in vivo* 試験で有効性が得られた段階を指していると想定され、日本の研究者の想起する「非臨床 POC」と同水準と思われる。

PubMed において、MeSH term に登録はないため、preclinical POC を検索したところ、結果は 2 報であった。マウスでの統計的有意差をもって非臨床 POC を得たと主張する論文²⁾、もう 1 報は ITCC P4 - Paediatric Preclinical Proof Of Concept Platform の活動を論文化したものであった³⁾。前者は、日本でも基礎研究者の非臨床 POC の水準に近いが、preclinical POC という term のこのような理解での使用がほほないことは、このような意味合いでの使用は世界的に受け入れ難いことを示唆する。後者の ITCC P4 - Paediatric Preclinical Proof Of Concept Platform は EU 政府からファンディングを受けて運用されており、小児抗がん剤の Target Actionability に対して最低限求められる preclinical proof-of-concept (POC) packages を構築し、規制当局などともその package を共有することを目的としている。この package では PDX システムが特に重要であると記載され、ヒト疾患への外挿性が重視されている。

日本医療研究開発機構 (AMED) HP 内で「非臨床 POC」として検索をかけると、再生医療・遺伝子治療事業でのみ用いられている。具体的に、「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」⁴⁾において、ステージゲート① (非臨床安全性試験開始前時点) 1. ターゲット又はシーズそのものの評価に関すること (1) 実用化の検討に値する研究であるか、の 2 項目目に「非臨床 POC の検討に用いた細胞加工物の細胞特性を検討し、期待する効果を担保する品質指標が明確になっているか」との記載がある。また、「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生・細胞医療・遺伝子治療産

業化促進事業) (開発補助事業)」⁵⁾ 研究開発提案書の別添 2 に、「非臨床 POC に関する試験 (vitro/vivo 試験、薬効薬理、有効性・効能・性能を示す試験) 結果サマリー」との記載がある。再生・細胞医療・遺伝子治療領域では使用されているものの、明確な定義はなされていない。

Open access paper の本文まで検索を広げると、上記に加え 1 報が提示された⁶⁾。ここでは、非臨床 POC 試験では、(1)薬理的に有効な投与量範囲 (最小有効量及び至適生物学的投与量)、(2)投与経路の最適化及び製品が標的部位/組織/細胞への到達性、(3)疾患/傷害の発症に対する製品の投与タイミングの最適性、(4)投与スケジュールの最適性、および(5)想定される作用機序又は仮説的な生物学的活性の特性 (MOA)、の 5 点を明らかとすべきとされている。

これら検索情報から、非臨床 POC という用語は、漠然とした理解 (わかったつもり) の許で用いられていると推測された。研究開発者、規制担当者、研究資金配分機関、そして産業界において、相互理解とバトンゾーンの克服のため、「非臨床 POC」の定義と共通言語化が求められる。

Revisit POC

「非臨床 POC」の意義を明確にするため、広く認められた term である POC について紐解いてみたい。Proof of Concept (POC) の定義は、文献によって多少の異同はあるものの、Bradley E.によれば「候補薬剤が、疾患を有する患者において、受容可能なエンドポイントまたはサロゲートにおいて臨床的変化をもたらすことの実証」とされる⁷⁾。POC を得るための試験が POC study であり、一般的には第 II 相臨床試験がこれに該当し、我が国の再生細胞遺伝子治療領域でも POC study として第 II b/III 相が企画されている。一般的に POC study のデータから第 III 相試験 (large size trial/study) での endpoint や選択基準・除外基準が明確化されるため、milestone として重要な概念であるとされる。我が国の再生医療等製品での期限付条件付承認は、POC study の成績による有効性推定から当該承認が与えられ、第 III 相試験に該当する試験が real world にて行われていると考えると理解しやすい。余談ではあるが、我が国の条件及び期限付き承認制度は、米国の Accelerated Approval や欧州の条件付き承認を参考に制度化されたもので、検証的試験により有効性が確認される前でも、有効性が推定でき、安全性が確認できた段階で条件と期限を付して承認し、市販後に有効性を検証する仕組みである⁸⁾。欧米を模した条件付き承認を日本で運用する際、探索的試験で推定された有効性を市販後に前向きな RCT で検証することは、国民皆保険の下では現実的ではない。このため、我が国の条件及び期限付き承認をうけた製品では、製品を使用せず治療した患者の成績との外部比較により有効性を確認する計画を立てているが、条件期間後の再度の承認申請時には、医療現場での実績 (efficacy ではなく effectiveness) を踏まえた臨床評価がなされるということの意味し⁹⁾、むしろハードルは高いと示唆されている。これは、efficacy と effectiveness は日本語ではともに有効性と訳されるため、有効性推定に求める水準が、申請者らと規制当局では異なることに起因していると思われる。

POM/POP/POC

産業界・製薬企業は、かつて in house で低分子化合物の開発を進めていた。そのため、最も大きな投資 (ハイリスク) である第 III 相試験の前に、milestone として POC という概念がおかれているのは、合理的である。しかしながら、いわゆるリスクの外注化、オープンイノベーションのトレンドのなかで、一連の研究開発期間での milestone が POC 一つのみでは投資 go/no-go の判断がつきにくい。バイオ

ベンチャーにとっても、投資をうけるタイミングや投資家向けにも、stepwise な複数の新規 milestone 概念が必要となろう。ここに、前期臨床試験（治験）の結果を milestone とする新たな概念、Proof of Mechanism (POM)や Proof of principle (POP)が提案されたといえる⁷⁾。

Proof of Mechanism (POM)、Proof of Principle (POP)、Proof of Concept (POC)は臨床試験（治験）の一連の流れの中で milestones を形成している。POM は作用機序 (Mechanism of Action: MOA) の実証であり、「候補薬剤が、ヒトへの治療効果が期待できる水準にて治療標的に作用していることの実証」とされ、一般的に第 I 相試験にて得られる情報である⁷⁾。POM は Proof of Pharmacology (POPh)に類似した概念であり、Proof of PK/PD を包括することから¹⁰⁾、POM、すなわち「臨床試験における MOA 実証 (POM)」に求められる内容は、ヒトにおける薬理的検証、具体的には ADME (再生医療等細胞治療では体内動態。PK/PD の PK: Pharmacokinetics に類似)、Tox (毒性)、効能および毒性作用機序 (PK/PD の PD: Pharmacodynamics に類似) の検証も含まれる。POM study においては、ヒトにおける MOA の検証のための PK/PD と相関性の高いバイオマーカの発見・同定も期待される。これら一貫した流れの中で、再生医療等臨床試験（研究・治験）の FIM/FIH 試験において、安全性の探索を主要評価項目としつつ、モニタリング項目として多くの生体指標を探索しているのは、POC study にむけてバイオマーカ、サロゲートマーカ、エンドポイントの探索が目的であることも首肯できる。なお、製薬企業などで用いられる概念“translational PK/PD”は、非臨床における PK/PD をヒト PK/PD へ translation (非ヒトからヒトへ一方向性に外挿/bridging) する概念である¹⁰⁾。

POP は、対象疾患被験者（選択基準・除外基準を満たした対象被験者）において、「候補薬剤が、ヒトにおいて疾患と作用機序に関連した生物学的マーカーおよび/または臨床的パラメータの変化をもたらすことの実証」とされる⁷⁾。POM が MOA のうち局所的（臓器・組織レベル）な生物学的変化を主な標的としているのに対し、POP では POM に加えて対象疾患に対して患者個体レベルでの作用 (principle) の証明である。POM と POP の大きな違いは、POP ではヒト病態と作用機序の関連に焦点が当てられていることにある。換言すれば、POM では再生医療の提供、再生医療等製品の投与で変動する生物学的指標を幅広く把握することで、局所の変動指標も見出し、POP では特に疾患病態への介入により変動する全身的な生物学的指標を見出すことにあるといえる。POP study は、POC study に必要不可欠な情報として、endpoint につながるバイオマーカを同定するために有用である。また、個々の症例を詳細に検討することで、POC study における選択基準ならびに除外基準の再検討の機会を与えるものであり、臨床的に意義のある統計的有意差を得るという科学的な観点からも（主に選択基準）、被験者リクルートにおける倫理的観点からも（利益を享受できると想定される被験者の選定のための選択基準、不利益を被る蓋然性のある被験者をリクルートしないための除外基準）おろそかにはできない。低分子化合物の開発では主に第 II 相にて獲得する milestone であるが、再生医療等では第 I / II a 相にて POM と POP を同時に取得することが一般的かもしれない。

非臨床 POC の意義を考える

ここまで、(臨床 POC) を理解し、POC より手前の milestone として POM や POP を議論してきた。これら議論を念頭に、非臨床 POC について、①(臨床) POC を参照して非臨床試験に reverse translation するという観点、ついで②非臨床 POC に関する試験から得られる項目の観点から意義づけしてみる。

まず、①(臨床) POC を参照して非臨床試験に reverse translation するという観点からの議論を進め

る。(臨床) POC が「疾患を有する患者において、受容可能なエンドポイントまたはサロゲートにおいて臨床的变化をもたらすことの証明」と定義され、POM (「ヒトへの治療効果が期待できる水準にて治療標的に作用していることの実証」) および POP (「ヒトにおいて疾患と作用機序に関連した生物学的マーカーおよび/または臨床的パラメータの変化をもたらすことの実証」) を経て積み上げた概念であるため、再生医療等における非臨床 POC は「再生医療等製品/特定細胞加工物が、ヒト疾患病理病態あるいは修復機転を反映するモデル動物において、治療標的への薬理的作用と相関する指標、およびヒト疾患に外挿性が期待される指標を見出し、それらを用いて被験者での治療効果が期待できる水準の変化をもたらすことの実証」と意義付けできよう。これは、非臨床安全性関連試験に進むための科学的な必要条件である。非臨床 POC study の成果として、細胞数、投与形状・経路、体内分布 (distribution (PK あるいは ADME に近い)) から想定する bioavailability (PD の前提となる)、Therapeutic window、MOA (有効性を発揮する機序のみならず毒性に関する機序など安全性でも検討) (想定・予測 MOA からの絞り込み)、投与 regimen、これら进行评估する前提としてヒト疾患に外挿可能なエンドポイントまたはサロゲートも得られるが、これらは非臨床安全性関連試験に Go サインをだすための科学的根拠を構成しうる。

ついで②非臨床 POC に関する試験から得られる項目の観点から意義づけしてみる。再生・細胞医療・遺伝子治療領域では、非臨床 POC に関する試験の具体的な項目は、*in vitro/in vivo* 試験、薬効薬理試験、有効性・効能・性能を示す試験として例示されている⁴⁾。これら試験・実験から、(1)薬理的に有効な投与量、(2)投与経路の最適化、(3)体内動態、(3)疾患/傷害の発症に対する投与タイミング、(4)投与スケジュール、および(5)想定される作用機序又は仮説的な生物学的活性の特性 (MOA) が明らかとなる⁷⁾。これら知見は Target Product Profile (TPP) の構成要素でもありとともに、FIM/FIH を前提とした非臨床安全性関連試験に進むための科学的根拠の論理を構成する。

TPP と非臨床 POC study

前節にて、非臨床 POC に関する試験から得られる知見⁶⁾は、TPP の構成要素でもありと述べた。再生医療等研究開発での TPP も、その開発において目標とする再生医療等製品あるいは特定細胞加工物の性能にかかる文書で、薬機法下にて製造販売承認を受ける場合には添付文書やインタビューフォーム、安確法下では特定細胞加工物概要書あるいは標準書に収斂していく。添付文書等は、多くの非臨床試験と臨床試験 (治験) の結果を踏まえて記述される。一方、TPP は開発の初期段階から、添付文書等への収斂を目指して、記載可能項目は記載し、記載不可あるいは不確定な項目についてはその理由を明らかにして、必要に応じて考察・修正・追記が行われるものである。ここで、日本医療研究開発機構が再生・細胞・遺伝子治療領域にて用いている TPP 記載要領を参考に議論を進めたい⁵⁾。当該 TPP 記載要領 (雛型) の項目のうち、想定効能・効果、投与方法 (経路・部位・回数・間隔・デバイス・剤形等)、作用機序、有効性の項目が、非臨床 POC に関する試験により直接的に明示される項目である。ここで、想定効能・効果は実臨床で目指す benchmark であり、有効性は非臨床動物試験で得られた試験結果と考えるとよい。また、これら項目を明記する過程で論点を見出して臨床 POC の獲得に向けた戦略を再考、非臨床 POC の獲得の過程で見出された安全性あるいは臨床開発における課題についても、その把握と解決方策の考察を求めている。なお、QTTP (TPP での品質関連項目) が当該 TPP に掲示されていないのは、本来なら製造方法が確定し、品質が企画されている研究課題を優先的に採択し、非臨床 *in vivo* 試

験の進捗に重きを置いて把握するための書式であるためであろう。これら議論から、非臨床 POC に関する試験は TPP への記載事項・項目を参照して過不足なく組み立てる必要があり、個々の試験の適切な計画と実施、成績の取得から、非臨床安全性関連試験への移行に Go サインを出す milestone としての非臨床 POC 獲得につながる事が理解できる。

非臨床 POC の定義と論点

本稿では、再生医療等における非臨床 POC を「再生医療等製品/特定細胞加工物が、ヒト疾患病理病態あるいは修復機転を反映するモデル動物において、治療標的への薬理的作用と相関する指標、およびヒト疾患に外挿性が期待される指標を見出し、それらを用いて被験者での治療効果が期待できる水準の変化をもたらすことの実証」と意義付けしている。本節ではこの意義について、①再生医療等製品/特定細胞加工物、②モデル動物、③治療標的への薬理的作用と相関する指標、④ヒト疾患に外挿性が期待される指標、⑤ヒト治療効果の推定、の5点で議論を進める。

第1の論点は、開発を試みている再生医療等製品/特定細胞加工物の原材料、製造方法や剤型が確定し、一定程度の品質管理項目と規格が提示されているか、という点である。品質項目の各々の目的は、有効性を支持する品質指標、安全性を担保する品質指標、原料からの一貫性を検証する品質規格がある。研究者はよりよい目的細胞を得ようと改善改良を試みる傾向がある。原材料、製造方法や剤型を変更することで、品質規格のみならず、品質項目そのものも再検討の必要性が生じることは認識する必要がある。これら変更の際し、非臨床 POC study として得られた成績が全く利用できなくなる、というわけではない。第2～5の論点を踏まえ、非臨床 POC study の成績の一部を引用・考察して非臨床 POC package の構成試験として用いることは合理的である。

第2の論点は非臨床 POC に関する試験に用いるモデル動物の選択であり、それらはヒト疾患病理病態あるいは修復機転を反映している必要がある。ここでは、マウス・ラット、ウサギ、ブタ・サルなど種の選択、免疫抑制状態など、週令・月齢、両性か片性かの選択、遺伝子操作・非操作、薬剤など介入によるヒト病理病態や修復機転への外挿の程度（作用機序検証の容易さ）、などモデル動物に関連する多くの要素を考慮する。適切なモデル動物は、例えば開発製品が急性期炎症や線維化など増悪機序を抑制する治療であるのか、慢性期線維融解を企図するような修復治療であるのか、膝島移植のように喪失した細胞・組織あるいは機能の置換を目指すのか等によっても異なる。急性期・亜急性期疾患のように、therapeutic window のうち対象疾患に対する治療法が限られた時間内(window)で行う必要がある場合、その許容時間（治療可能時間域）、疾患/傷害の発症に対する製品の投与タイミングの最適性を評価するに足るモデルの選定が必須である。また、非臨床 POC に関する試験から、投与経路・部位・回数・間隔・デバイス・剤形など投与方法も決定するため、それらを規定するには小動物で限界がある場合には、それらを臨床と同等で評価できる中大動物での試験実施も念頭に置く必要がある。作用機序に関し、その機序がどの程度維持されるのかの検討も必要となるため、観察期間を十分に確保するためのモデル動物の検討も考慮すべきである。観察期間の設定は PK にも通じるため、非臨床安全性試験に進む前段階の非臨床 POC に関する試験として体内動態試験の結果をもって規定することが望ましい。現実的には多くの場合でマウス等げっ歯類（小動物）での試験がベースとなるが、小動物と中大動物の利点・欠点を理解したうえで、package に過不足が無いように検討を進める必要がある。例えば、再生膝島移植の場合、再生膝島の *in vivo* 機能は腎被膜下移植で確認できるが、ヒト腎被膜下への移植は現実的でな

いことから経門脈的投与が想定されるため、経門脈的投与での投与再生臓島の生着・機能確認は必要であり、多くの場合は中大動物での試験実施が不可欠となる。このように、各種動物モデルの利点・限界も理解し、複数の非臨床試験を組み合わせ (package 化)、非臨床 POC の求めに応じる必要がある。

第3の論点は、治療標的への薬理的作用と関連する指標をどのように見出すかである。これらバイオマーカー等 (血液検査に限らず組織学的検討も包含) は、治療標的への薬理的作用と関連すること、またヒト疾患に外挿性が期待されるものであるか検討される必要がある。治療標的への薬理作用においては、第一の論点で議論したヒト病理病態・修復機転を反映したモデル動物において、細胞等が分布・生着した局所で想定される作用機序又は仮説的な生物学的活性の特性を理解し、それを定量的に測定可能とする指標 (バイオマーカー) について検討する必要がある。局所での作用機序は、投与細胞等の分布が Pharmacokinetics に相当し、当該細胞による生理活性物質の分泌などが低分子製剤での Pharmacodynamics にあたる。PK/PD では、その効能効果の発揮を期待される仮説的な生理活性物質のみならず、安全性にも関与する目的外生理活性物質の評価も試みる。これら目的生理活性物質および目的外生理活性物質は、再生医療等製品あるいは特定細胞加工物における品質規格候補となる。再生・細胞医療の特異性として、構成細胞から分泌される生理活性物質により局所でレシピエント細胞での生理反応が惹起されるため、その検討も求められることが指摘できる。具体的には、骨格筋芽細胞シートの非臨床試験において、シート移植後のブタ心筋組織での血管新生関連生理活性物質を測定している。このように、いわゆるサイトカイン治療を作用機序とする場合の間葉系幹細胞の評価では、製品構成細胞とレシピエント組織・細胞の相互作用により目的の組織修復等が惹起されることがあるからである。これら相互作用が、モデル動物の局所組織所見と合理性をもって関連付けられるかは、非臨床 POC を支える科学的合理性の根拠として重要である。この検討の前提として、投与経路の最適化による構成細胞の体内動態試験での目的部位への到達性 (投与細胞に対する比率、到達組織における占有率など)、生着性・生着期間の把握は必須であり、同時に得られる目的部位以外への到達性は安全性試験設計の基盤となる知見を与える。これら生理活性物質は品質規格として評価されるのに加え、例えば再生臓島のようにインスリン分泌が期待される製品においては、インスリン (実際は C-peptide) も指標として有用である。一方、多くの場合これら生理活性物質は構成細胞が生着・機能している局所に存在し、全身的には希釈され血液試料などから容易には検討できない。また、レシピエントであるモデル動物がもともと保有する生理活性物質の底上げもあり、評価が難しい。このため再生医療では、目的・目的外生理活性物質による局所あるいは全身生体反応を反映する代替指標が特に重視される。例えば、間葉系幹細胞による抗炎症作用の機序は PGE2 分泌によるとされているが、血中で PGE2 を測定して評価することは困難であることから、IL-6 や CRP が代替マーカーとして用いられる。安全性の検討では、組織破壊として LDH など組織破壊など組織学的変化含むマーカーもある。非ヒトバイオマーカー等についてはマウスでの報告が多く、研究者コミュニティーに広く受容され信頼性が高いマーカー等を選択すべきであろう。

第4の論点は、ヒト疾患への外挿性が期待される指標は、多くの場合ヒト臨床での知見を活かし、その指標をモデル動物に reverse translation して設定している。バイオマーカー等として心筋傷害を反映する血清 CK-MB のように想像しやすいマーカーもあれば、NASH での NAFLD Activity Score (NAS) を非臨床モデル動物の肝臓組織で検討するような scoring 指標もある。Scoring 指標と関連する非ヒトバイオマーカーがあれば望ましいが、現実的でない。Scoring 指標等について念頭に入れるべきことは、NAS をはじめ多くの scoring が病期進展の指標として設計されたことである。治療効果の指標として幅広に使

われているか、ヒト疾患への外挿性が期待される指標として使用された過去の報告があるか涉猟し、非臨床から臨床へと translation の成功体験のある指標のなかから、scoring 指標の各 item の臨床的な意義が再生医療等の非臨床と関連し、構成細胞の MOA による局所効果を反映すると想定されるものを選定することも一助であろう。

第5の論点は、ヒトへの治療効果が期待できる水準の変化、である。ヒトへの治療効果が期待できる水準の変化とは、有効性の推定と近い意義をもつ。ここでの有効性という term の定義・意義付けは efficacy ではなく、effectiveness として考えることが望ましい。efficacy とは理想的な環境や条件下での有効性（本来「効力」と訳すべき）であり、effectiveness とは現実的な環境や条件下での有効性である。ヒト疾患の修飾要素ではなく病理病態の中核部分を再現する動物モデルであれば、effectiveness の推定も合理的である。病理病態・修復機転の中核部分を再現している複数の動物モデルから、構成細胞の作用機序とモデルの相性の良さも考慮して適切なモデル動物を選択することは、受容できる。これら非臨床試験にて構成細胞の作用機序や治療効果を反映する適切なバイオマーカー等を選定し、ヒトへの外挿性をもたせた非臨床 POC study の個々の試験が設計される。1本の試験で非臨床 POC 獲得といえる場合もあるが、薬理的に有効な投与量範囲の設定や投与スケジュールの最適性もここに含まれるため、多くの場合複数の非臨床モデル動物試験が企画される。再生医療等製品の場合、開発初期の製造方法・剤型が変更されることはままたり、複数の非臨床 POC study の成績を組み合わせ、総合的に科学的合理性を説明していくこととなる。

非臨床 POC に関する *in vivo* 試験をどのように設計するか (package の組み立て)

前節での議論を参考に、本節では非臨床 POC に関する試験（非臨床 POC study）として個々の試験をどのように立案するか検討したい。

個々の非臨床 POC に関する試験を立案するにあたり、医学系研究立案段階の作業である、clinical question の research question への構造化¹¹⁾を参考としたい。臨床研究においては、漠然とした臨床現場での疑問を clinical question とし、PECO/PICO の検討によって、research question へと構造化する。PECO/PICO とは、Patient:誰に（対象）、Exposure/Intervention:何によって（要因/介入）、Comparison:何と比較して（比較対象）、Outcome:どうなる（効果）の頭文字をとった略語である。これらを明確にすることで、意義のある research question へとつながる。これを非臨床での動物試験に置き換えると、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）、Outcome:どうなる（成績）となり、頭文字を取って略すと AICO となる。再生医療等製品/特定細胞加工物の開発にあたり、期待したい効能効果（想定効能・効果）が clinical question にあたり、AICO によって個々の非臨床 POC 関連試験として research question に応える。ついで、仮立案したモデル動物試験を、医学系研究計画の brush up で用いる FINER の基準¹¹⁾で批判的に考察することで、開発のみならず論文化などにも活用できる。FINER とは Feasible:実施可能性、Interesting:科学的興味、Novel:新規性、Ethical:倫理性、Relevant:必要性の頭文字をとった略である。当該モデル動物を用いた試験が実施可能であり、研究者にとって一丁目一番地である科学的興味に答え新規性のある研究を行い、動物倫理 3R の精神も満たし、非臨床 POC を獲得するのに必要な研究計画であるか、批判的に考察するということである。なお、多くの研究者は無意識のうちに AICO も FINER も実践していると思われる。

終わりに

本稿では、再生医療等における非臨床 POC を「再生医療等製品/特定細胞加工物が、ヒト疾患病理病態あるいは修復機転を反映するモデル動物において、治療標的への薬理的作用と関連する指標、およびヒト疾患に外挿性が期待される指標を見出し、それらを用いて被験者での治療効果が期待できる水準の変化をもたらすことの実証」と意義付けした。次稿では、非臨床 POC に関する試験の企画とその package 化について、case study を行いたい。

Reference

1. OTAT INTERACT Meeting | FDA <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/otat-interact-meeting>
2. Bharti R. et al. Transient Transfection of the Respiratory Epithelium with Gamma Interferon for Host-Directed Therapy in Pulmonary Tuberculosis. *Mol Ther Nucleic Acids*. 22:1121-1128. 2020.
3. Schubert NA, et al. Systematic target actionability reviews of preclinical proof-of-concept papers to match targeted drugs to paediatric cancers. *Eur J Cancer*. 130:168-181. 2020.
4. <https://www.amed.go.jp/content/000033582.pdf>
5. https://www.amed.go.jp/koubo/13/01/1301B_00021.html
6. Gad CS. Preclinical Safety Evaluation of Stem Cell Products *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Volume 3 105-112. 2019.
7. Bradley E. Incorporating biomarkers into clinical trial designs: points to consider. *Nat Biotechnol* 30:596-9. 2012.
8. Fujiwara Y, et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1182-5.
9. <https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=19798>
10. 藤田優史ら. 創薬におけるトランスレーショナル研究の課題と展望. *日薬理誌* 148: 296-301. 2016.
11. Hulley SB. Et al. (木原雅子、木原正博・訳) 医学的研究のデザイン-研究の質を高める疫学的アプローチ第4版 *メディカル・サイエンス・インターナショナル* 東京 2014.

本文献の著作権は、著者に帰属します。

著者の許可無く、著作権法および関連法律、条約により定められた個人利用の範囲を超えて、複製、転載、転用、販売、翻訳等の二次利用を行うことを固く禁止します。

2022.8.30 再生医療実現拠点 NWP 規制課題