

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）移植医療への応用を想定した動物由来臓器の品質・有効性・安全性評価法に関する研究開発

（英 語）Research and development on methods for evaluating the quality, efficacy, and safety of animal-derived organs intended for use in transplantation

研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）佐原寿史

（英 語）Hisashi SAHARA

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）鹿児島大学・先端科学研究推進センター 生命科学動物実験ユニット 大動物研究推進部門・教授

（英 語）Professor/Division of Experimental Large Animal Research/Life Science and Laboratory
Animal Research Unit/Center for Advanced Science Research and Promotion/Kagoshima
University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

臓器移植は、末期臓器不全に対する根治的治療として確立しているが、国内外でドナー臓器不足は深刻な課題である。特に我が国では、脳死・心停止下臓器提供数が限られており、腎不全、心不全、肝不全などの患者が移植を受けるまでに長期間待機せざるを得ない状況が続いている。移植を必要とする患者に対して、十分な時期に臓器を提供できないことは、医療上の問題であるだけでなく、患者の生活、家族の負担、医療費にも大きく関わる課題である。このような背景から、ヒト以外の動物の臓器を移植に用いる異種移植は、臓器不足を補うための選択肢として長く研究されてきた。なかでもブタは、臓器の大きさや生理機能がヒトに比較的近く、繁殖や飼育管理がしやすいことから、臓器提供動物の候補として検討されてきた。また、ブタは医学研究や医療材料の分野で一定の利用経験があり、ドナー動物としての管理方法を検討しやすい点も重要である。しかし、ブタの臓器をヒトまたは霊長類に移植すると、強い免疫反応、凝固異常、感染症リスクなどが問題となるため、従来は臨床応

用には大きな壁があった。

近年、遺伝子操作技術の進歩により、ブタ臓器がヒトの体内で強い拒絶反応を受けにくくなるような遺伝子改変が可能となった。さらに、ドナー動物を清浄な環境で管理する技術、免疫抑制療法、臓器保存技術も進歩し、異種移植は実験的な研究にとどまらず、臨床応用を具体的に検討する段階へ進みつつある。海外では、遺伝子改変ブタ心臓や腎臓を患者に移植した事例が報告され、米国では遺伝子改変ブタ腎臓を用いた臨床試験も始まっている。また、中国でも肝臓や肺など、腎臓以外の臓器を含む移植研究の報告がみられる。このように、異種移植は将来の可能性として語られる段階から、実際の医療応用を見据えて評価方法を準備すべき段階へ移行している。一方で、遺伝子改変ブタ臓器を患者に用いるには、臓器を作出する技術だけでは不十分であり、ドナー動物の生産・飼育管理、病原体管理、遺伝子改変の確認、臓器の採取・保存・搬送、免疫原性評価、非臨床試験、記録保存、移植後の長期追跡までを含め、品質・有効性・安全性を確認する評価体系を整える必要がある。特に、臓器は一つ一つが個別のドナー動物に由来するため、細胞製品や通常の医薬品とは異なる考え方で、臓器ごとの品質と安全性を確認する必要がある。

本研究では、遺伝子改変ブタ臓器を移植医療に応用することを想定し、動物由来臓器の品質、有効性、安全性を評価するための考え方と実施手順を検討した。特に、遺伝子改変ブタ臓器を医療に用いる場合に、どの評価項目を、どの段階で、どのような考え方に基づいて確認すべきかを整理することを重視した。このため、指定病原体陰性（designated pathogen-free: DPF）ブタの生産・飼育から移植前評価に至る感染管理、遺伝子改変 DPF ブタ臓器の感染性および免疫原性評価、ブタから非ヒト霊長類への腎異種移植を用いた非臨床評価、病理学的評価、国内外の規制動向について検討を行った。また、ドナー動物の管理、臓器の評価、非臨床試験、移植後の経過観察までを含め、遺伝子改変ブタ腎臓製品の品質・安全性評価に必要な工程を整理した。さらに、その検討結果を、遺伝子改変ブタ腎臓製品の品質・安全性に関するガイドライン案作成へ反映させた。

ガイドライン案および規制上の論点の検討では、医療応用を想定した臓器製品として遺伝子改変ブタ由来臓器を扱う視点を重視した。細胞や組織を用いる製品とは異なり、臓器はドナー個体、採取条件、保存条件、搬送条件の影響を受けるため、原材料となるドナー動物から、最終的に移植に用いられる臓器までの情報を追跡できることが重要となる。また、病原体検査、健康管理記録、遺伝子改変の確認結果、臓器の採取・保存・搬送に関する記録を、臓器評価と結び付けて管理する必要がある。さらに、移植後に感染症や予期しない有害事象が疑われた場合には、ドナー動物、臓器、保存検体、移植後経過の情報を後から確認できる体制が必要となる。従って、評価項目を定めるだけでなく、記録保存とトレーサビリティをどのように確保するかが重要な論点となる。本研究では、海外規制当局や国際機関の考え方を踏まえつつ、日本で遺伝子改変ブタ臓器を医療応用する場合に必要な評価項目を検討した。特に異種移植では、感染症リスク管理、公衆衛生上の対応、臓器製品としての品質管理、非臨床での有効性・安全性評価、患者選定、長期追跡をあわせて考える必要があるため、これらに関連する論点として整理した。さらに、再生医療等安全性確保法の下で行われる臨床研究としての異種移植と、医薬品医療機器等法（薬機法）の下で製品として提供される異種臓器の品質・安全性評価では、制度上の位置づけが異なる可能性がある。この点を踏まえ、臨床研究段階で求められる感染症リスク管理や長期追跡の考え方と、将来的に臓器製品として評価する際に必要となる品質・安全性評価の論点を整理し、遺伝子改変ブタ腎臓製品の品質・安全性に関するガイドライン案へ反映させた。

感染管理に関しては、DPF ブタ由来臓器を移植に用いることを想定し、ブタの生産、長期飼育、搬送、臓器調達施設での受け入れ、移植前病原体検査について検討した。DPF 状態を維持するには、出

生時または導入時の検査だけでなく、飼育中の健康観察、定期的な検体採取、搬送前後の確認、移植直前の再評価が必要となる。実際の臓器調達では、生産・飼育施設から別施設へドナー動物または臓器を移動する場面が想定されるため、搬送時の感染管理も重要な課題となる。特に、臨床応用を想定した場合、ドナー動物をどこで飼育し、どこで臓器を摘出し、どのように移植施設へ届けるかは、感染管理と臓器品質の双方に関わる実務上の問題となる。本研究では、DPF ブタを移植ドナー候補として管理し、移植前評価へ結び付けるために必要な実施項目を示した。これにより、出生または導入から移植直前まで、DPF 状態を継続的に確認するための考え方を整理した。

病原体検査については、DPF ブタ由来臓器を移植に用いる際の安全性評価として、PCR による既知病原体の検出を基本としつつ、PCR だけでは判断しにくい感染リスクをどのように補完するかを検討した。特に、ブタ内在性レトロウイルス (porcine endogenous retrovirus: PERV) については、ブタゲノム中に配列が存在すること自体と、実際にヒト細胞へ感染しうることを区別して評価する必要がある。このため本研究では、PERV を含むブタ由来病原体の安全性評価について、遺伝子配列の有無だけで判断するのではなく、感染性や病原性の観点を含めて評価する考え方を整理した。異種移植では、患者個人の安全性だけでなく、未知または予期しにくい感染が公衆衛生上の問題となる可能性も否定できない。従って、既知病原体の確認に加え、PERV のような異種移植に特有のリスクを評価し、必要に応じて検体保存と長期的な再確認を行うことが重要であると考えられた。

遺伝子改変 DPF ブタ臓器の感染性および免疫原性評価では、ブタからカンクイザルへの腎異種移植を中心に、移植手法、周術期管理、免疫抑制療法、術後モニタリング、感染評価、免疫原性評価、病理評価を組み合わせ検討した。ブタから非ヒト霊長類への異種腎移植は、臓器機能、免疫反応、感染管理、周術期管理を同じ枠組みで確認できる重要な非臨床評価系である。異種移植では、通常の腎移植と共通する評価項目に加え、異種抗原に対する免疫応答、補体活性化、血管内皮障害、凝固異常、抗体関連型拒絶、ブタ由来病原体のモニタリングを評価する必要があるため、これらの項目を術前評価、周術期管理、術後モニタリング、病理学的評価と対応させ、非臨床移植評価で確認すべき項目として整理した。特に病理学的評価は、異種移植後の臓器障害を理解するうえで欠かせない評価法である。血清クレアチニン値や尿量などの腎機能指標だけでは、抗体、補体、血管内皮障害、細胞浸潤がどのように移植腎障害に関与しているかを十分に把握することは困難であることから、本研究では、基本的な組織評価と免疫染色を組み合わせ、腎機能変化、免疫学的指標、病理所見を対応させて解釈する方針を示した。また、異種移植グラフトでは、ドナー由来ブタ細胞とレシピエント由来サル細胞が混在するため、今後は病理所見と分子情報をあわせて評価する方法についても検討が必要である。これらの評価法を整備することにより、非臨床試験で認められた所見を、臨床応用に向けたリスク評価や対策の検討に結び付けることが可能になると考えられる。

本研究により、遺伝子改変ブタ臓器を医療応用へ進める際に求められる品質・安全性評価について、国内で議論するための基礎資料を得ることができた。DPF ブタの管理、PERV 等の病原体評価、臓器品質評価、免疫原性評価、非臨床腎異種移植評価、病理学的評価、記録保存・追跡、規制上の論点を取り上げ、遺伝子改変ブタ腎臓製品を医療に用いる前に何を確認すべきかを整理したうえで、これらの検討結果を、遺伝子改変ブタ腎臓製品の品質・安全性に関するガイドライン案作成へ反映させた。今後は、このガイドライン案をもとに関係機関との議論を継続し、臓器品質管理、感染症リスク管理、免疫適合性評価、非臨床での有効性・安全性の見通し、補完的試験系、患者選定、長期追跡を含む国内評価体系へ発展させることが必要である。特に、非臨床移植評価、感染症リスク管理、免疫原性評価、病理学的評価、長期追跡の方法をさらに具体化し、遺伝子改変ブタ臓器を国内で安全に評価するための基盤を整備することが今後の課題である。

英文：

Organ transplantation is an established treatment for patients with end-stage organ failure. However, the shortage of donor organs remains a serious problem in Japan and many other countries worldwide. Xenotransplantation using pig organs has been studied as a possible solution, partly because pigs are considered suitable donor animals in terms of organ size and controlled breeding. However, its clinical use is limited by immune rejection, coagulation problems, and infection risk.

Recent advances in genetic modification technology, microbial control of donor animals, immunosuppressive therapy, and organ preservation have made xenotransplantation using genetically modified pig organs more clinically applicable. Genetically modified pig heart and kidney transplants have been reported overseas, and clinical trials using genetically modified pig kidneys have begun in the United States. However, producing genetically modified pigs is insufficient. Before these organs can be used in patients, it is necessary to clarify how their quality, efficacy, and safety can be evaluated. This includes donor animal management, pathogen control, confirmation of genetic modification, organ procurement and preservation, immune response, non-clinical evaluation, record keeping, and long-term follow-up.

In this study, we examined the evaluation methods for animal-derived organs, especially genetically modified pig kidneys, intended for transplantation. We studied infection control from the production and rearing of designated pathogen-free (DPF) pigs to pre-transplant evaluation. We also examined the infectivity and immunogenicity of genetically modified DPF pig organs, nonclinical kidney xenotransplantation using nonhuman primates, pathological evaluation, and regulatory issues in Japan and other countries. These results were used to prepare draft guidelines for the quality and safety evaluation of genetically modified pig kidney products.

In the draft guideline work, we considered genetically modified pig organs as organ products intended for medical use. Unlike cell or tissue products, organs are affected by the donor animal, procurement, preservation, and transport. Therefore, it is important to trace the process from the source animal to the final organ, link pathogen test results and health records with organ evaluation, and maintain records and samples for later review. We also considered issues related to infection risk management and long-term follow-up at the clinical research stage, as well as the quality and safety issues required for future evaluation as organ products.

For infection control, we examined the process from DPF pig production and long-term rearing to transport and pre-transplant pathogen testing. For pathogen testing, we used PCR-based detection as a basic method and also considered how to evaluate risks that cannot be judged by PCR alone, including the risk of porcine endogenous retrovirus (PERV). This helped organize the idea that safety evaluation should consider not only pathogen sequences but also their infectivity and pathogenic potential.

For nonclinical evaluation, we used pig-to-cynomolgus monkey kidney xenotransplantation.

We examined the surgical procedures, perioperative care, immunosuppressive therapy, infection monitoring, immune evaluation, kidney function, and pathological evaluation. This study helped organize the evaluation items needed for xenotransplantation, including immune compatibility, complement activation, vascular injury, coagulation-related injury, graft pathology, and monitoring of pig-derived pathogens.

This study provides a basis for discussing how genetically modified pig organs should be evaluated before clinical use in Japan. By linking DPF pig management, pathogen testing, nonclinical kidney xenotransplantation, pathology, and regulatory considerations, this study provides key information for a draft guideline for genetically modified pig kidney products. In the future, this work may support further discussion with related organizations and help develop a domestic evaluation framework for organ quality control, infection risk management, immune compatibility, nonclinical proof-of-concept evaluation, patient selection, and long-term follow-up.