



第21回GLP研修会

平成27年9月14日東京
平成27年9月18日大阪

再生医療等製品の非臨床安全性試験 について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

再生医療製品等審査部

角田 聡

本日の内容

1. 再生医療等製品の概要
2. 非臨床安全性評価の指針
3. 非臨床安全性評価の項目
4. 動物を用いた毒性試験の概要
5. GLP適用の現状

本日の内容

1. 再生医療等製品の概要
2. 非臨床安全性評価の指針
3. 非臨床安全性評価の項目
4. 動物を用いた毒性試験の概要
5. GLP適用の現状

再生医療等製品の定義

再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって、政令で定めるもの

(1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、

イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの

ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの

(2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの^{注)}

^{注)} 腫瘍溶解性ウイルス含む

再生医療等製品の種類

細胞加工製品

- 自己由来
- 同種由来
- 自己由来体性幹細胞由来
- 同種由来体性幹細胞由来
- 自己由来iPS(様)細胞由来
- 同種由来iPS(様)細胞由来
- ES細胞由来

遺伝子改変
細胞

遺伝子治療用製品

- 非増殖型
ウイルスベクター
- プラスミドベクター

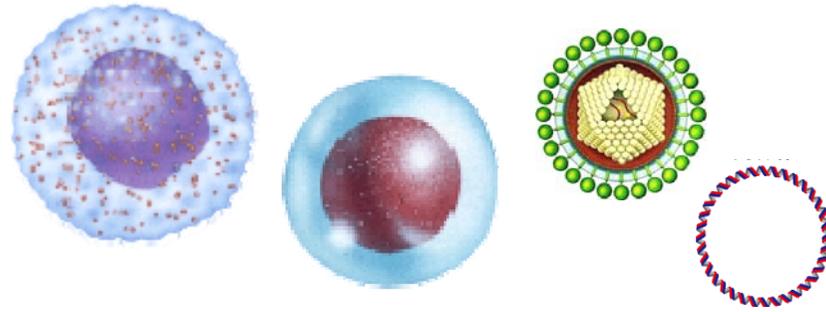
遺伝子改変
腫瘍溶解性ウイルス

腫瘍溶解性 ウイルス

- 弱毒型増殖性ウイルス
- ヘルペスウイルス
 - アデノウイルス

再生医療等製品の構成

- 本質成分

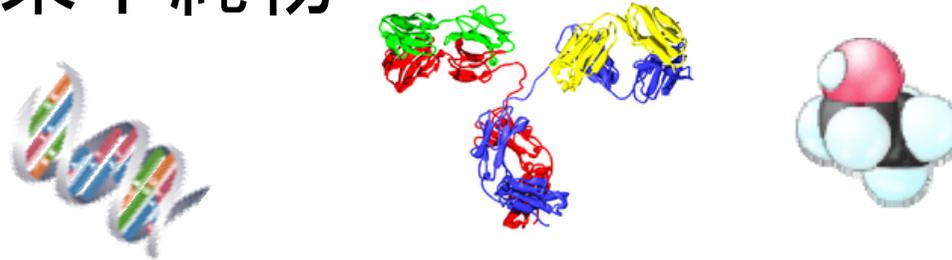


- 非細胞成分

(細胞加工製品)



- 製造工程由来不純物



本日の内容

1. 再生医療等製品の概要
- 2. 非臨床安全性評価の指針**
3. 非臨床安全性評価の項目
4. 動物を用いた毒性試験の概要
5. GLP適用の現状

非臨床安全性試験の目的

ヒトの安全性を担保すること

- ✓ 治験の副作用の予測
- ✓ 毒性標的の器官・組織把握
 - ヒトで困難な高用量、過酷な曝露条件下
 - 毒性の用量依存性及び回復性
- ✓ 治験の初回投与量の推定、投与増量幅の把握
- ✓ 治験の中止基準設定

医薬品評価概説

再生医療等製品では、ヒトに投与する際、安全性上の「**明らかな懸念**」がないかを、「**科学的合理性のある範囲**」で確認

再生医療等製品の非臨床安全性評価指針等

～細胞加工製品～

- ✓ ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について

再生医療等製品の非臨床安全性評価指針等

～遺伝子治療用製品～

- ✓ 遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保に関する指針
- ✓ ICH見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方

～腫瘍溶解性ウイルス～

- ✓ ICH見解：腫瘍溶解性ウイルス

本日の内容

1. 再生医療等製品の概要
2. 非臨床安全性評価の指針
- 3. 非臨床安全性評価の項目**
4. 動物を用いた毒性試験の概要
5. GLP適用の現状

再生医療等製品の非臨床安全性評価項目

～細胞加工製品～

- ✓ 目的外の形質転換を起こしていないこと
- ✓ 細胞・組織が産生する生理活性物質による影響
- ✓ 正常な細胞又は組織への影響
- ✓ 異所性組織を形成する可能性
- ✓ 望ましくない免疫反応が生じる可能性
- ✓ 腫瘍形成及びがん化の可能性
- ✓ 遺伝子導入が行われている場合には、遺伝子治療用製品指針に定める安全性評価
- ✓ 一般毒性試験
- ✓ 生命維持に係わる重要な器官・組織への影響
- ✓ 製造工程由来不純物の安全性評価

再生医療等製品の非臨床安全性評価項目

～遺伝子治療用製品～

- ✓ 一般毒性試験、生体内分布試験
- ✓ 生命維持に係わる重要な器官・組織への影響
- ✓ 非増殖性ベクターにおける増殖性ウイルスの出現
- ✓ 正常細胞及び正常組織を傷害する可能性
- ✓ 染色体への挿入変異リスク・生殖細胞への組込みリスク
- ✓ 導入遺伝子が異常発現した場合のリスク
- ✓ 細胞の増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化のリスク
- ✓ 製品の成分、導入遺伝子の発現産物又は遺伝子を導入した細胞の望ましくない免疫反応
- ✓ 製造工程由来不純物の安全性評価

再生医療等製品の非臨床安全性評価項目

～腫瘍溶解性ウイルス～

- ✓ 局所及び全身性の毒性の検討
- ✓ 急性及び慢性毒性、毒性の可逆性、遅発性毒性、挿入変異及び他の用量反応性の作用を検討
- ✓ 遺伝子導入が行われている場合には、遺伝子治療用製品指針に定める安全性評価
- ✓ 生殖細胞への伝播の可能性
⇒「ICH 見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」に原則従って検討
- ✓ 正常細胞/組織におけるウイルス複製及び感染の可能性
- ✓ ウイルス及び発現した導入遺伝子への望ましくない免疫反応
- ✓ 生命維持に係わる重要な器官・組織への影響
- ✓ 製造工程由来不純物の安全性評価

本日の内容

1. 再生医療等製品の概要
2. 非臨床安全性評価の指針
3. 非臨床安全性評価の項目
4. **動物を用いた毒性試験の概要**
5. GLP適用の現状

毒性評価(試験)実施の考え方

- 本質成分(細胞、ベクター、ウイルス^{など})
 - 効力(Mode of Action)
 - 産生する生理活性物質
 - 悪性形質転換能(細胞加工製品)
⇒ 合理的な毒性試験を実施
- 非細胞成分
- 製造工程由来不純物
 - ⇒ 物性や薬理作用等から安全性を説明
 - ⇒ 可能な限り理化学的分析法により評価
 - ⇒ 説明が困難な場合: 毒性試験の実施

動物を用いた主な毒性試験

✓ 細胞加工製品

一般毒性試験

⇒全身・局所への影響評価

⇒主要な生理機能への影響評価を含む

⇒製造工程由来不純物の影響評価:必要に応じて

造腫瘍性試験

✓ 遺伝子治療用
製品

✓ 腫瘍溶解性
ウイルス

一般毒性試験

⇒全身・局所への影響評価

⇒生命維持に関わる機能への影響評価を含む

⇒製造工程由来不純物の影響評価:必要に応じて

⇒生殖細胞への組込リスク評価含

本質成分の一般毒性評価のポイント

細胞加工 製品

- ✓ 毒性標的の把握
- ✓ 反応性に大きな種差
- ✓ 異種免疫反応
- ✓ 曝露評価が困難



定量評価が困難



ハザード
評価

遺伝子治療用 製品

- ✓ 発現産物の毒性
- ✓ 毒性標的の把握
- ✓ 過剰発現時の毒性
- ✓ 生殖細胞の組み込みリスク評価
- ✓ NOAELの把握
(対象疾患に応じて)



対象疾患毎に
ハザード評価と
リスク評価 (NOAEL)

腫瘍溶解性 ウイルス

- ✓ がん患者が対象
- ✓ 生体内増殖能
- ✓ 毒性の把握
 - 正常組織指向性
 - 正常組織傷害性
 - 用量制限毒性
- ✓ 生殖組織への伝播能



ハザード
評価

一般毒性試験(試験デザイン)

	細胞加工製品	遺伝子治療用 製品	腫瘍溶解性 ウイルス
被験品	✓ ヒトへ投与される最終製品を使用		
投与量	✓ ハザード評価の観点 ⇒ 最大耐量(MTD)、投与可能量(MFD)		
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ 効力が最大となる量 ✓ リスク評価の観点 ^{注1)} ⇒ 十分な安全倍率 ⇒ 毒性が見込まれる量 ～ 想定無毒性量 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 用量反応性 ✓ 増殖許容性の種差 ^{注2)}
投与 回数・期間	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ヒト投与 ➤ 単回 ⇒ 単回 ➤ 反復 ⇒ 反復 ➤ 反復 ⇒ 単回 (蓄積性なし) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 治験におけるヒトへの安全性を担保 参考となるガイドライン: ICH-S6、ICH-S9 ✓ 腫瘍溶解性ウイルス 増殖許容性の種差等を考慮(ケースバイケース) 	

注1) 対象となる疾患に応じて評価

注2) 被験製品の生体内における増殖性

一般毒性試験(試験デザイン)

	細胞加工製品	遺伝子治療用製品	腫瘍溶解性ウイルス
投与経路	✓ 原則として臨床適用経路 ⇒ 特殊な経路(例 脳内投与)は、ヒトでの投与経路を可能な限り反映 <ul style="list-style-type: none"> 投与手技が可能な大動物の使用 全身評価、及び局所評価を分けて評価 		
動物種	✓ 効力を発揮する種 ✓ ヒトで長期生着が想定される場合 ⇒ 免疫不全動物 ⇒ 免疫抑制剤の使用	ヒトへの外挿性(類似性)の観点から選択	
		✓ 発現ベクターの感染性・細胞指向性 ✓ 遺伝子発現効率 ✓ 遺伝子発現産物の効力	✓ 感染性 ✓ 増殖許容性 ✓ 細胞(組織)指向性
動物種数	✓ 動物種が適切に選択されている場合 ⇒ 1種評価も可		

一般的に使用



長期生着性



感染性がヒトに類似



一般毒性試験(試験デザイン)

	細胞加工製品	遺伝子治療用製品	腫瘍溶解性ウイルス
群構成	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 媒体対照群 ✓ 製品投与群 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 媒体対照群 ✓ 製品投与群(複数用量の設定も考慮) ✓ 回復性評価群(評価が必要な場合) 	
性 動物数 観察・ 検査項目	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 原則として「医薬品毒性試験法ガイドライン^{注)}、反復投与毒性試験」で示されている事項・項目を参照して設定 ✓ 科学的に適性であれば修正可能 <ul style="list-style-type: none"> • 修正の根拠説明は必要 • 製品の毒性学的知見が得られるように設定 <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">現状では「ケースバイケース」で対応</p>		

注)「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」、別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」

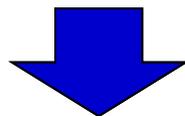
生命維持に係わる重要な器官・組織への影響

定義

「治療用量及びそれ以上の曝露に関連した被験物質の**生理機能**に対する潜在的な望ましくない**薬力学的作用**を検討する試験」(ICH-S7A)

安全性薬理試験の適用

ICH-S6	バイオ医薬品
ICH-S7A	化成品+バイオ医薬品
ICH-S7B	化成品
ICH-M3	一般的な医薬品



再生医療等製品では、通常的安全性薬理試験の適用は製品特性の面からなじまない

ただし、**作用機序**を踏まえて、**主要な生理機能**に対する評価は必要

主要な生理機能に対する評価

主要な生理機能に係る重要な器官・組織

中枢神経系、循環器系、呼吸器系

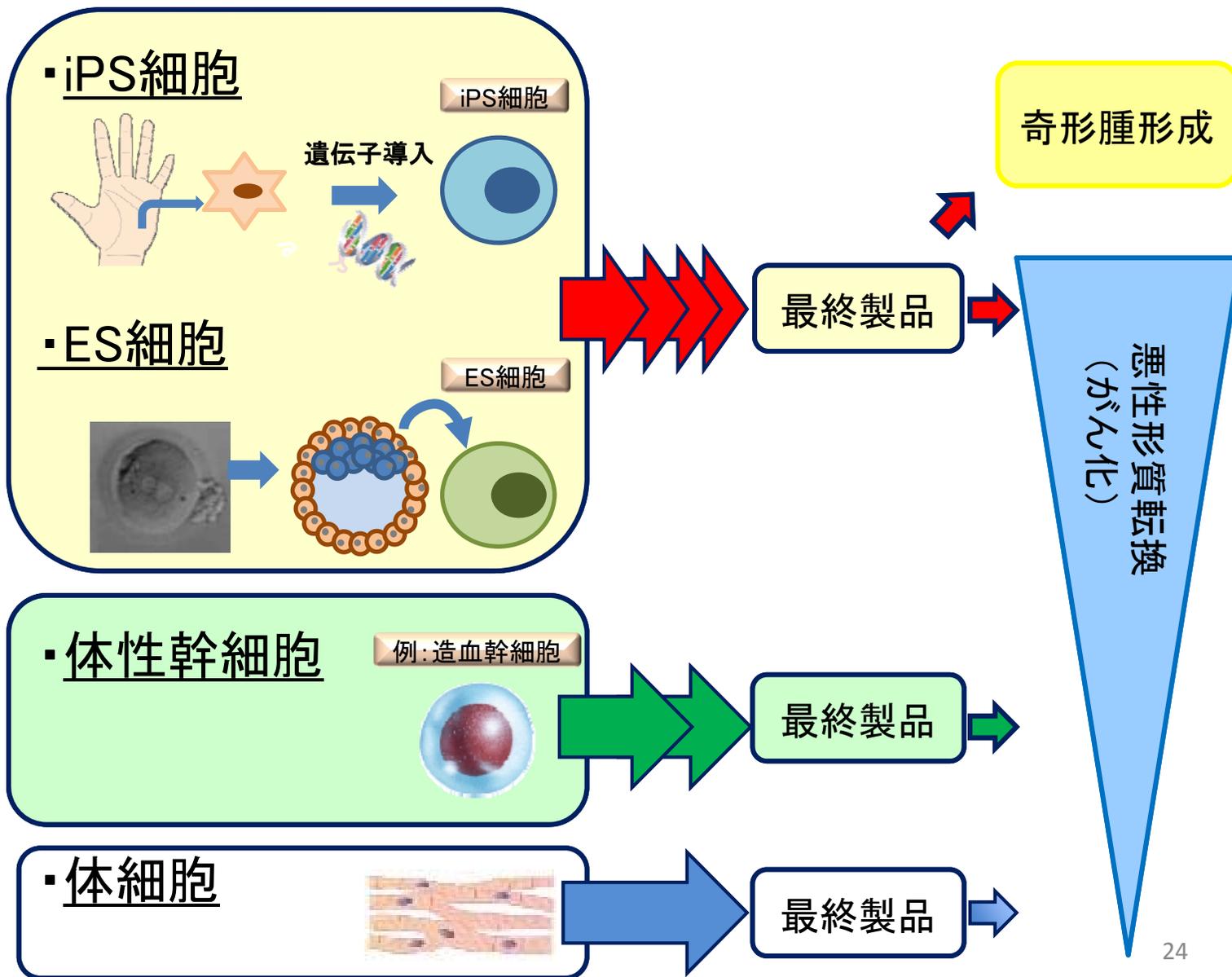
評価のポイント

- ✓ 低分子化合物のコアバッテリー試験実施の重要性は低い
- ✓ 一般毒性試験成績を基にハザード評価
(遺伝子治療用製品、腫瘍溶解性ウイルスは生体内分布状況も考慮)
- ✓ ハザードがある場合
 - 対象疾患の重篤度・影響を考慮
 - 臨床試験でのモニタリング(マーカーの検討)
 - 懸念に特化した試験の実施(ケースバイケース)

細胞加工製品の造腫瘍性評価の考え方

安全性上の懸念

加工方法、培養期間、類似品の使用実績等により変動



細胞加工製品の造腫瘍性試験

主な試験

in vitro 試験

- ・核型分析試験
⇒ 遺伝的安定性



- ・軟寒天コロニー形成試験
⇒ 足場非依存的な増殖能



in vivo 試験

- ・免疫不全動物を用いた試験
⇒ 生体内での腫瘍形成能



製品のリスク程度により必要な試験は異なる

In vivo 造腫瘍性試験(試験デザイン)

被験品	✓ 最終製品	
用量	✓ 可能な限り多く ・最大耐量(MTD) ・最大投与可能量(MFD)	
用量段階	✓ 2群(対照群(陰性)と製品群)	
動物数	✓ 10匹/群(WHO TRS 878参考)	
投与回数	臨床試験	造腫瘍性試験
	単回	単回(ハザード評価の側面)
	反復	

WHO TRS 878:

Biological products, use of animal cells as *in vitro* substrates

http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cells/WHO_TRS_878_A1Animalcells.pdf?ua=1

In vivo 造腫瘍性試験(試験デザイン)

投与経路	<ul style="list-style-type: none">✓ 臨床投与経路 優先(生着する宿主微小環境を考慮)✓ 科学的に適切であれば、他経路でも可
試験期間	<ul style="list-style-type: none">✓ 懸念が高い場合<ul style="list-style-type: none">➤ 移植した細胞が確認^{注)}できなくなる期間➤ 免疫不全動物の自然発生病変が影響を与えない期間✓ 懸念が低い場合<ul style="list-style-type: none">➤ ~12週間(WHO TRS 878参考)➤ 構造異型、細胞異型、細胞増殖等がないこと^{注)}
陽性対照	<ul style="list-style-type: none">✓ 投与手技に懸念がなければ必須でない (製品群と投与部位が異なれば意義は低い)

注) 病理組織学的検査(免疫組織学的染色評価も含む)で評価

薬事戦略相談の活用

再生医療等製品の非臨床安全性評価

- ✓ 製品の特性に合わせて、ケースバイケースの評価が必要
- ✓ 評価計画作成の段階から、機構への相談を推奨

厚生労働省の補助を受けて、革新的医薬品・医療機器の実用化に向けて、開発初期から必要な試験・治験に関するアドバイスを行います！

薬事戦略相談とは？
日本の革新的医薬品、医療機器の輸出に向けて、最適なコースをお得な大学・研究機関・ベンチャー企業と共同で、開発計画に即して、薬事承認審査官(PMDA)が指導・助言を行います。

お申し込み方法は？
まずは、事前に簡単な相談での相談(無料相談)を無料で行っていただけますので、お気軽にご連絡ください。
なお、薬事承認審査の申請は有料ですが、研究費や基本金等が一定金額以下の場合は、お見積りの相談も可能です。

詳しくはPMDAのホームページをご覧ください。
<http://www.pmda.go.jp>

PMDA 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceutical and Medical Devices Agency
富田デジタル本部 薬事戦略相談室
〒100-8545 東京都千代田区千代田 1-1-1
TEL 03-3508-9882 FAX 03-3508-9893
メールアドレス: yakuji@pmda.go.jp

PMDAは薬事法に基づいて医薬品・医療機器の承認審査等を実施する機関です。

- 再生医療等製品の非臨床安全性の相談区分
- ✓ 再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談
- ✓ 薬事開発等戦略相談(開発ロードマップ相談)
- 相談の特徴
- ✓ 1回の申込みで複数回の相談が可能
- ✓ 有料(大学・ベンチャー等、低額要件有)
- ✓ PMDAの見解を伝え、具体的な指導・助言

本日の内容

1. 再生医療等製品の概要
2. 非臨床安全性評価の指針
3. 非臨床安全性評価の項目
4. 動物を用いた毒性試験の概要
5. **GLP適用の現状**

再生医療等製品とGLPの位置づけ

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）が改正され、非臨床安全性試験について以下の事項が規定。

「製造販売承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験は、「再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成26年厚生労働省令第88号。以下「GLP」という。）を遵守するとともに、十分な設備のある施設において、経験のある研究者により、その時点における医学、薬学、工学等の学問水準に基づき、適正に実施されたものでなければならない（薬食発0812 第30号、平成26年8月12日）」

- ✓ 再生医療等製品の非臨床安全性試験については、原則、GLP適用下の試験が必要

GLP適用の現状

- ✓ 再生医療等用製品をGLP下で取り扱える施設が現状で少ない。
(動物飼育設備、実験区域の対応)
(製品取り扱い整備(人員教育など))
- ✓ 投与に用いる製品の特性解析、含量測定が特殊。GLP下の測定が困難な場合が多い。
(測定機器等のGLP対応、SOP整備等)
- ✓ 承認申請時の非臨床安全性試験資料は、原則、GLP適用下で試験を実施し、信頼性を確保する必要
- ✓ 現状の試験環境から、GLP適用試験が困難なケースも考慮
- ✓ 当面の間、GLP非適用試験が承認申請資料となることも想定
- ✓ **ただしGLP非適用試験でも信頼性確保は必要。**個々の試験実施状況を踏まえてケースバイケースで信頼性を判断

GLP非適用試験の信頼性相談について

◆ 信頼性基準適合性調査相談(有料)(通知の別添21)

ア 優先対面助言品目に指定された再生医療等製品(通知の別添20)又は再生医療等製品事前評価相談(通知の別添9)の申し込みを行った再生医療等製品の承認申請時に添付する予定の資料について、信頼性基準への適合性に関する事項

イ 個別の事案について、実施する又は実施した治験のGCPに関する事項、先進医療B等の臨床試験のGCP適合性に関する事項、条件及び期限付承認又は承認後に実施した調査・試験のGPSPに関する事項、実施した非臨床試験のGLPに関する事項

◆ GCP/GLP/GPSP調査簡易相談(有料)(通知の別添15)

GCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査に関する一般的な簡易な相談です。

ア GCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査の規定の解釈及び適合の必要性に関するもの

イ GCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査に係る手続きに関するもの

非GLP下で実施の非臨床安全性試験を承認審査資料に使用する場合には上記の相談制度の活用を検討。

通知:平成24年3月2日付け薬機発第0302070号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」

<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0036.htm>

ご清聴ありがとうございました。