

## 細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係るRS戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【非臨床安全性】

RS戦略相談のうち、再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談では、細胞・組織加工製品の初回治験計画の届出を行う前に安全性の観点から、当該製品を用いた治験を開始することが可能かどうかの相談に応じ、必要なアドバイスを行います。

「細胞・組織加工製品の初回治験計画届書の調査（30日調査）重要ポイント例」にお示したとおり、細胞・組織加工製品の治験開始にあたっては、原材料や開発製品の品質管理のほか開発製品の非臨床安全性評価が重要になります。したがって、開発のより初期の段階から、これらの重要ポイントに関する問題点を洗い出し、その解決のために当該相談を積極的に活用されることを勧めます。

当該相談時に、可能な範囲で検討及び対応をお願いすることが多い、予め留意すべき事項のうち、非臨床安全性評価に関する事項について、以下のとおりチェックポイントを作成しましたので、相談のための資料（相談資料）を作成する際に活用してください。その際、開発製品の特性、相談内容等を踏まえ、開発製品に関連するガイドライン等も参考にしてください。なお、下記のチェックポイントはあくまで例示であり、一律に全ての項目について充足することを求めるものではありません。

### <資料作成についての一般的留意事項>

- 相談資料の一般的な構成は、①相談の概要（相談事項とその背景に関する簡潔な説明）、②開発製品に関する基本的な情報（品目概要や開発対象とする適応疾患に関する情報）、③相談事項の内容に関する資料（相談事項の詳細な内容、相談内容に対する相談者の見解とその根拠）となっています。また、必要に応じ、相談において有用な参考資料（治験製品概要書、非臨床試験の計画書/試験報告書、治験計画骨子、開発ロードマップ等）や引用文献等を添付してください。
- 相談事項の内容に関する資料には、相談者が機構の助言を得たい内容を明確かつ具体的に記載してください。
- 相談資料には、目次及びページ番号をつけてください。
- 略号、特殊な用語を用いる場合には、それらの定義一覧を添付してください。
- 図表等を積極的に活用してください。
- 非臨床安全性試験の一覧表を相談資料に含めてください。なお、一覧表の作成にあたっては、別紙の【記載例】に示した表を活用してください。

- 個別試験の概要を説明する必要がある場合には、被験物質の由来を明確にしてください。また、動物を用いた試験の概要を説明する場合には、動物種、群構成、動物数、性、週（月）齢、投与細胞数、投与経路、投与回数、試験期間、観察項目及び検査項目、試験結果等の情報を記載してください。

#### <非臨床安全性評価>

- 「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（平成 28 年 6 月 27 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡）の「3. 非臨床安全性試験」及び「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて」（令和元年 6 月 27 日付け薬生機審発 0627 第 1 号）を参考に、以下の項目の非臨床安全性評価について、相談資料において説明してください。非臨床安全性試験の結果が得られていない時点での相談の場合には、非臨床安全性試験計画や非臨床安全性評価の方針を説明することでも差し支えありません。
  - (1) 一般毒性評価（主に一般毒性試験に基づく安全性評価）
  - (2) 造腫瘍性評価
  - (3) 副成分及び製造工程由来不純物の安全性評価
- 治験に用いる予定の製品（治験製品）を用いた一般毒性試験の実施が困難である場合には、治験製品と品質の類似性が説明できる動物由来製品を用いて非臨床安全性試験を実施することも考えられます。

#### <一般毒性試験に関する留意事項>

- 試験デザインについては、「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」（平成 11 年 4 月 5 日付け医薬審第 655 号）を参照し、開発製品の特性を踏まえて設定する必要があります。また、当該ガイドラインに示された試験デザインを変更又は省略する場合は、その理由を説明してください。
- 製品のハザード（有害性）を適切に評価するために、試験の最高用量は、最大耐量、投与可能な最大量等を踏まえて設定する必要があります。用量設定の適切性について説明してください。
- 予定している治験計画を踏まえて、毒性試験の試験デザインが適切であることを説明してください。
- 主要な生理的機能（循環器系、呼吸器系及び中枢神経系）への影響について、一般毒性試験における一般状態観察、呼吸数の測定等に基づき評価してください。
- 病理組織学的検査の対象の器官・組織を限定する場合には、限定する理由と開発製品の安全性評価に及ぼす影響を説明してください。臨床において局所投与され、全身に

分布する可能性が低い場合においても、原則として、投与部位の他に主要な器官・組織（脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓等）、分布する器官・組織及び肉眼的病変部位を対象に検査を実施する必要があります。

#### <造腫瘍性に関する評価について>

- 造腫瘍性に関する評価を目的とした各試験の試験概要を説明してください。
- 細胞や組織の由来、加工方法等も考慮し、選択した試験によって開発製品の造腫瘍性に関する評価が可能と考えた理由を説明してください。
- 多能性幹細胞由来製品等の造腫瘍性のリスクが高い製品では*in vivo*造腫瘍性試験の実施が必要となります。*in vivo*造腫瘍性試験の観察期間については、投与した細胞加工製品が試験に用いた動物の体内から消失するまでの期間又は動物の寿命並びに自然発生病変が評価に影響を与えない期間（免疫不全マウスやラットの場合、約1年間）を参考に設定する必要があります。観察期間の妥当性について、根拠に基づき説明してください。

#### <製造工程由来不純物及び副成分に関する評価について>

- 開発製品に残存する製造工程由来の不純物等について、残存量（実測値がない場合には推定残存量）及び臨床での用法・用量を踏まえ、ヒトでの推定曝露量を提示してください。
- 副成分について、臨床での用法・用量を踏まえ、ヒトでの推定曝露量を提示してください。
- 製造工程由来不純物及び副成分について、ヒトでの安全性が確保されると判断した根拠を、開発製品の毒性試験成績及び公表された毒性試験成績、医薬品又は医薬品添加剤としての臨床投与経験等から説明してください。
- 化学物質については、「「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」（平成30年6月27日付け薬生審査発0627第1号）に示されている、一生涯よりも短い期間（LTL: less-than-lifetime）の曝露に関する許容摂取量を利用して安全性評価することも可能です。
- 生理活性物質については、ヒト血清中の濃度、許容一日摂取量、生理活性を示す濃度等の情報を利用した安全性評価も可能です。
- 複数の成分から構成される培地等の製造工程由来不純物については、各構成成分の内容及び含有量の情報の取得に努め、少なくとも、毒劇物、生理活性物質及び重金属の含有の有無を確認し、ヒトへの安全性を説明してください。
- 局所投与される製品においては、全身に対する安全性評価に加え、投与局所に対する安

全性を説明してください。

**<その他>**

以下に示す情報を相談資料に反映してください。

- 非臨床安全性試験に用いた被験物質と治験製品が異なる場合には、製造工程及び品質特性の差異を明確にし、当該差異が安全性評価に及ぼす影響を説明してください。
- 開発製品に含まれる細胞の増殖能及び分化能、並びに体内における動態に関する情報があれば説明してください。

以上

## 【記載例】

非臨床安全性試験の一覧表

試験項目名	被験物質等	試験系	投与方法	試験結果	実施状況	備考
単回投与毒性試験	動物(〇〇)由来同等品	〇〇動物	細胞〇〇個/mLの投与液を用い、細胞〇個/kgを、投与速度〇mL/分で静脈内投与	〇〇群において投与〇日後に毒性所見として〇〇が認められた	実施済み	詳細については〇〇参照
反復投与毒性試験	ヒト由来製品	〇〇動物	細胞〇〇個/mLの投与液を用い、細胞〇個/kgを、投与速度〇mL/分で×分間、静脈内投与(△日間、●回投与)	実施中	実施中(〇年〇月終了予定)	詳細については××参照
核型分析試験	ヒト初代培養細胞	〇〇による核型分析		Lot. a : 正常 Lot. b : 正常 Lot. c : 異常あり	実施済み	詳細については〇×参照
	ヒト由来製品			Lot. a : 正常 Lot. b : 正常 Lot. c : 異常あり	実施済み	詳細については〇〇参照
以下省略	同左	同左		同左	同左	同左