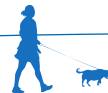


再生医療等製品の治験に向けた非臨床評価について

2026/3/20

PMDA 再生医療製品等審査部

三ヶ島史人

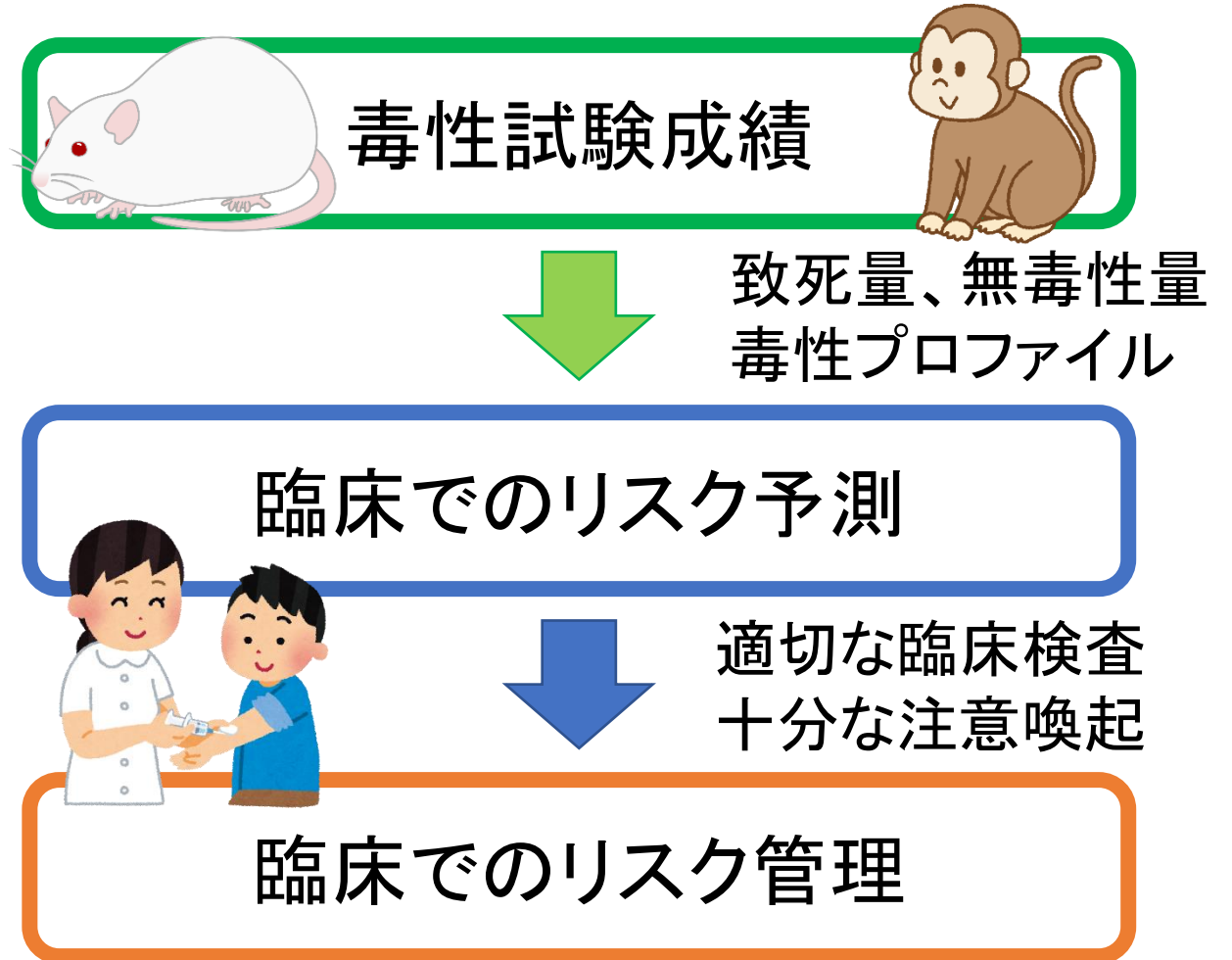


本日の内容

- 再生医療等製品の非臨床安全性評価項目
- 再生医療等製品の非臨床安全性に係る相談で議論となりやすい事項
 - 動物種を選択、モデル動物の利用
 - In vivo試験の省略・期間
 - 非臨床試験の信頼性
 - 投与手技・使用機器の安全性評価
 - 不純物・副成分の安全性評価
- 品質・臨床との関連
- まとめ

非臨床安全性試験の目的

- 副作用の予測
- 標的臓器の把握
- 回復性の確認
- 用量依存性の確認
- 初回投与量の決定



ガイドライン・通知

事務連絡

平成28年6月27日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

薬生機審発0627第1号
令和元年6月27日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

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

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

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

薬生機審発0709第2号
令和元年7月9日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

遺伝子治療用製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項目

本日はこちらがメイン

細胞加工製品

- **一般毒性試験**
 - 全身／局所毒性
 - 生命維持に関わる重要な器官への影響評価
(異所性組織の形成)
- **造腫瘍性試験**
- **製造工程由来不純物評価**

遺伝子治療用製品

- **一般毒性試験**
- **遺伝子組込み評価**
- **腫瘍形成及びがん化の可能性の評価**
- **生殖発生毒性評価**
- **免疫毒性評価**
- **増殖性ウイルスの評価**



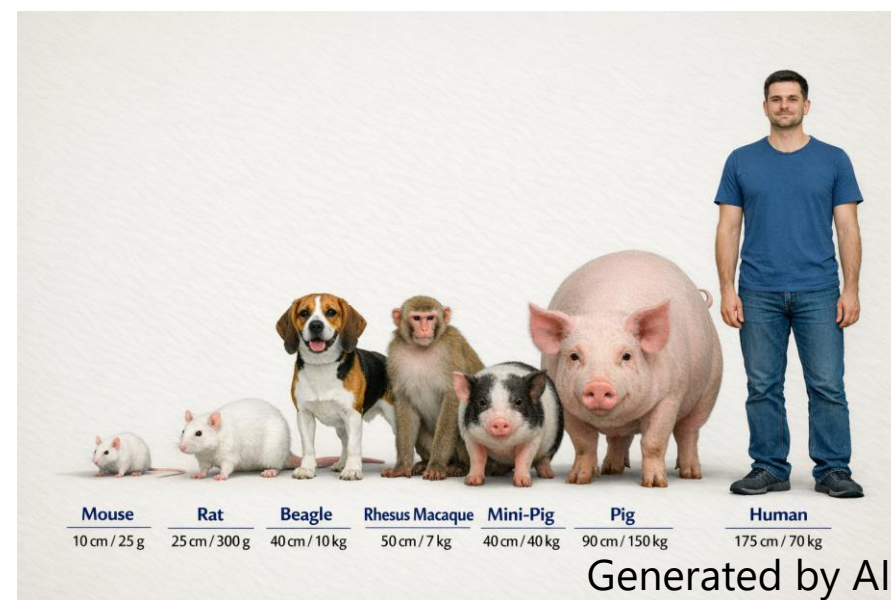
再生医療等製品の非臨床安全性に係る相談で議論となりやすい事項

- 動物種を選択、モデル動物の利用
- In vivo試験の省略・期間
- 非臨床試験の信頼性
- 投与手技・使用機器の安全性評価
- 不純物・副成分の安全性評価

動物種選択・モデル動物の利用

- 投与された製品が体内で生着し機能を発揮するか？
 - 正常動物orモデル動物
 - 正常動物or免疫不全動物
 - 小動物（げっ歯類） or大動物（イヌ、ブタ、サル）
- 効力を裏付ける試験で安全性評価に利用できる情報をなるべく多く得ておくことが重要
 - 全身臓器の病理組織学的検査
 - In vivo一般毒性試験の省略も（CAR-T細胞製品）

病態モデル動物の症状改善→POC、動物種選択の根拠
想定される作用機序→On-target毒性評価
生体内分布→造腫瘍性を含む評価期間設定の根拠



造腫瘍性試験

品質担保の側面

製品の性質を評価する試験

核型解析試験

挿入部位解析試験

軟寒天コロニー形成試験

未分化多能性幹細胞検出試験

In vitro

製品の生体影響を評価する試験

In vivo造腫瘍性試験

一般毒性試験での
造腫瘍性評価

In vivo

In vivo造腫瘍性試験の省略・期間

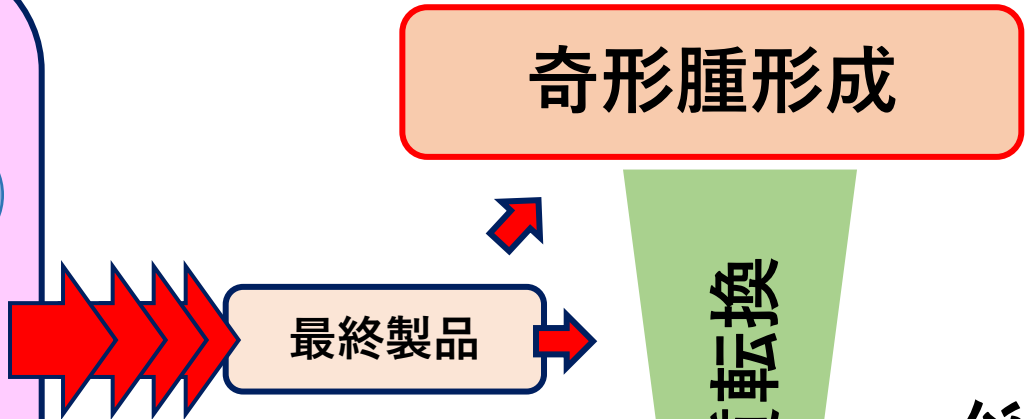
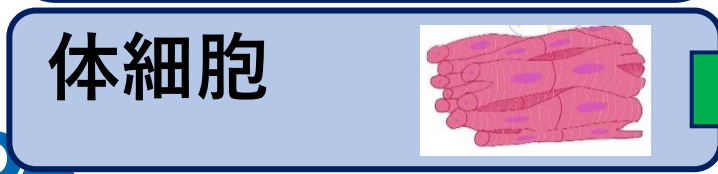
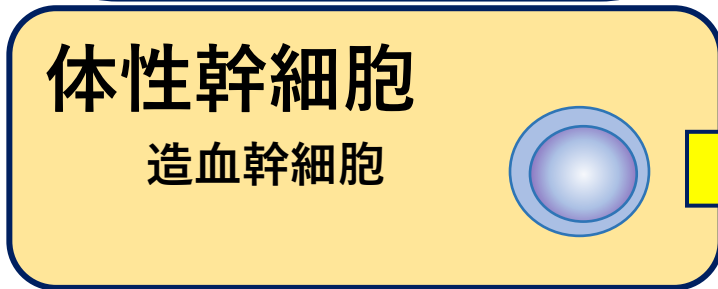
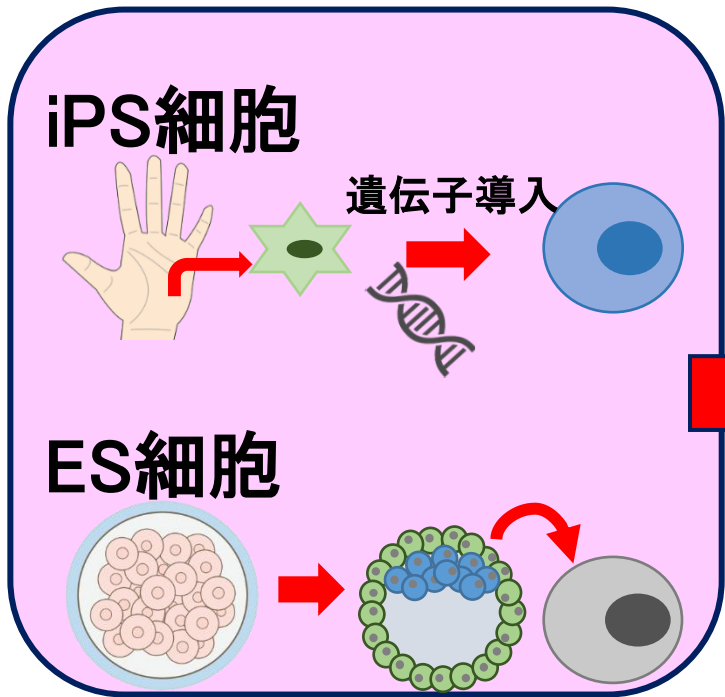
- 造腫瘍性試験の必要性→細胞の由来、加工の程度に応じて判断
 - 単純培養？分化誘導？ウイルスベクター等による遺伝子導入？
 - 体内で検出されなくなるまでの期間？→生体内分布予備検討

加工に該当するもの：

細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性
改変、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変等

加工に該当しないもの：

組織の分離、組織の細切、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により単離するものを除く）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等。ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。



安全性の懸念



非臨床試験の信頼性

- 原則、GLP試験が必要だが、以下の場合には非GLP試験を受け入れることは可能
 - GLP下で実施できない理由が適切
 - GLPを適用しないことによる安全性評価への影響が少ない
 - 試験の資料が**信頼性の基準**にしたがって収集されている

- **正確性**

試験結果に基づき正確に作成されていること

- **完全性、網羅性**

有効性・安全性等を疑わせる調査結果が得られた場合、当該結果について検討され、記載されていること

- **保存性**

根拠となった資料が保存されていること

非臨床試験の信頼性

- 以下のように試験の信頼性が担保できない場合、臨床試験後に非臨床試験をやり直すことになる可能性も
 - 生データが保存されていない
 - 報告書が作成されていない
 - 試験データの捏造が判明した
- 海外で非臨床試験を実施する場合、GLP試験として取り扱う事ができない場合も
 - OECD MAD非加盟国
- 資料の信頼性が担保されているかは承認申請時に判断される
 - 治験開始時点 = 戦略相談では相談者担保



投与手技・使用機器の安全性評価

- 投与に使用する手技・機器が一般的or既承認のものか？
 - 海外で承認されている≠日本で安全に使用できる
 - 併用薬・機器の治験使用における留意点
製造販売業者との連携
- 非臨床試験で臨床と同じ手技・機器を使用するか？
 - 細胞製品の非臨床試験を機器の安全性評価に利用する場合、機器の評価としての項目も重要となる
 - 動物種の特長（身体サイズ）に応じて臨床と異なる機器を使用することも



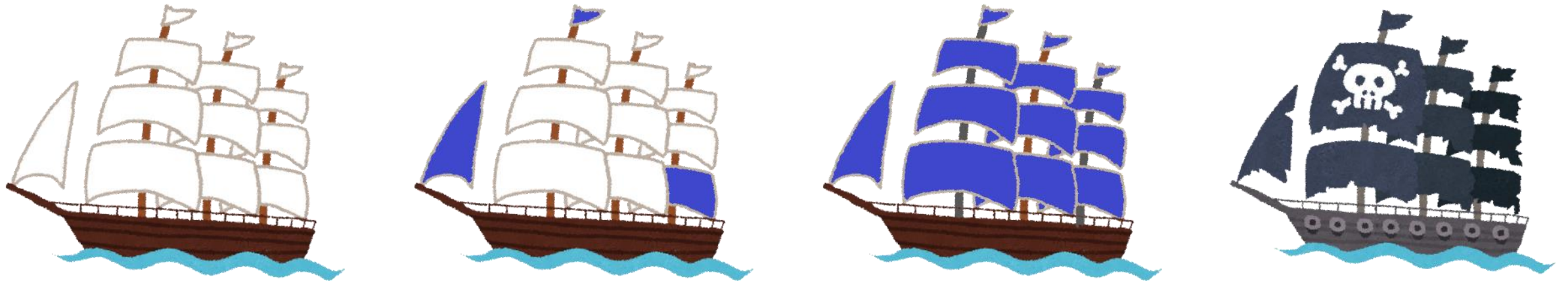
不純物・副成分の安全性評価

- 製品の臨床使用条件における残存量と、その量が安全だとする根拠の両面から説明すること
- 副成分（培地、溶媒）は組成を把握し安全性を説明すること
 - MF登録されていることを基に説明する→不足
 - 材料適格性相談済みの製品であることを基に説明する→不足
 - 既存の再生医療製品における使用実績を基に説明する→治験にあたってはOK
- 治験開始の律速とならないように供給業者からの情報入手など対応を進めておくこと



品質との関連

臨床試験と同一又は同等／同質な製品を用いて非臨床試験を実施する



テセウスの船のように...

どこまでが同等／同質な製品か？

一部製法が違っていても製品の安全性・有効性への影響がないといえるか？

品質特性の把握と
同等性／同質性の評価

再試験の回避



臨床との関連

非臨床試験の結果を基に臨床試験の安全対策を考える

例：

- 投与部位の炎症反応所見→免疫応答？ヒトへの外挿性？回復性？
- 体重増加抑制→ストレス応答？ヒトへの外挿性？回復性？
- 肝臓の変性所見→作用機序の延長？血中肝機能マーカーでのモニタリング？
 - 単回投与で効果が永続することが前提の製品では、休薬による回復が期待できない
 - ハザードが大きい所見（例：腫瘍形成）は低リスクでも許容できない場合も
 - 臨床では病理の確認が困難



まとめ

- 治験開始にあたり必要となる情報を開発早期から把握し収集しておくことが重要
- 品質・臨床面との連携
 - 動物に投与する製品と治験製品での品質の一貫性
 - 動物で認められた所見を踏まえた臨床試験の安全対策
- 計画段階から機構と相談されたい
 - 事前面談の活用

PMDA

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

