



# 腫瘍溶解性ウイルスの非臨床 安全性評価

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

新薬審査第4部

角田 聡



2017JSGT臨床試験トレーニングコース  
COI開示

発表者名:角田 聡

演題発表に関連し、開示すべきCOI  
関係にある企業等はありません。

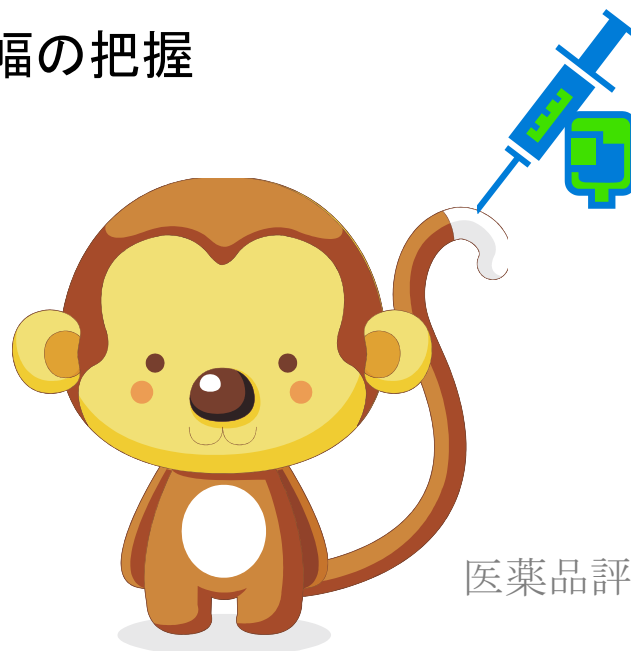
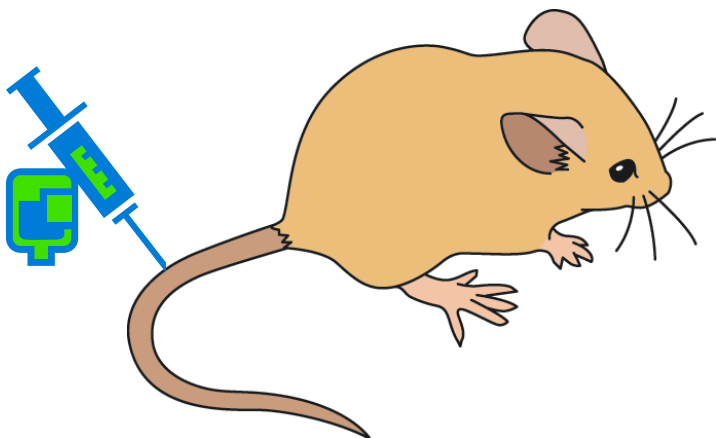
本発表は演者の個人的見解を示すものであり、  
所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

# 非臨床安全性評価の目的

---

## 治験のヒトの安全性(認容性)を担保すること

- ✓ 治験の副作用の予測
- ✓ 標的となる器官・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(増殖)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



# 本日の内容

---

## ● 非臨床安全性評価のポイント

- ✓ 対象疾患(進行がん患者)
- ✓ 正常な器官・組織への影響評価

(特に組織傷害性)

- ✓ 遺伝子組み換えの有無
- ✓ 被験製品の正常組織への分布、排泄期間

## ● 非臨床安全性試験の信頼性確保のポイント

- ✓ GLP非適用試験下の信頼性保証



# 非臨床安全評価の観点から製品開発上の難易度

---

難易度：高



難易度：低

- ・正常細胞（組織）でも感染・増殖性を示す
- ・ヒト（霊長類）のみで感染性を有する  
→げっ歯類で感染・増殖を示さない
- ・遺伝子改変による新規増殖性の付与
- ・全身投与（静脈内等）

- ・正常細胞（組織）で感染・増殖を示さない
- ・ラット・マウスでヒト同様な感染・増殖を示す
- ・非遺伝子組み換え（天然変異型）
- ・腫瘍局所投与

# 腫瘍溶解性ウイルス非臨床安全性評価

---

## 主な評価項目

- ✓ 一般毒性試験(標的となる正常な器官・組織の把握)
- ✓ 生体内分布評価(正常組織への分布、排泄性)
- ✓ 生命維持に関わる重要な器官・組織への影響
- ✓ 遺伝子改変が行われている場合、遺伝子指針で求める非臨床安全性評価
- ✓ 胚・胎児発生試験(必要に応じて)
- ✓ 製造工程由来不純物の安全性評価

# 非臨床安全性評価の参考ガイドライン等

---

- ✓ ICH見解：腫瘍溶解性ウイルス
- ✓ ICH-S9：抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン
- ✓ ICH-S6(R1)：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価
- ✓ ICH-S4A：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
- ✓ ICH-S5B(M)：医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について
- ✓ 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について

# 試験に用いる被験製品の留意点

---

## ポイント1: 治験で使用予定の製品を原則使用

ヒトへ投与される製品の安全性を担保することが目的

## ポイント2: 特性解析、含量測定

動物へ投与される(た)製品に対する品質及び特性の担保

## ポイント3: 調製可能な最大ウイルス粒子数の検討

凝集、安定性等、均一性を考慮

投与可能最大量(MFD)を決定根拠の一つ

## ポイント4: 臨床試験の製品と異なる場合

試験結果へ影響する事項

- ✓ 感染・増殖に関する特性の差異(効力に関する事項)
- ✓ 製造工程の差異(不純物)

異なる場合は品質面から一貫性(同等/同質性)の説明



# 一般毒性試験のポイント

---

## 試験計画立案のポイント(ICH-S4A, -S6B参照)

- 被験製品の選択
- 適切な動物種
- 投与量、投与回数、投与期間、投与経路
- 群構成、動物数(回復性評価)
- 観察・検査項目の設定

## 一般毒性試験から得られる知見

- 毒性標的、毒性所見、毒性の用量反応性把握、回復性の有無
- 認容可能な初回投与量の設定、投与量の増量幅
- 正常細胞・組織へ与えるリスク(病理組織学的検査)
- 臨床試験におけるモニタリング項目

# 動物種を選択

## 動物種

- ヒトと同様な細胞への感染能、増殖能を示す種を選択 (*in vitro* 評価)
- 臨床試験時の投与方法が可能
- ヒト細胞のみに感染性示す場合 (後述ケーススタディで説明)
- ✓ ICH-S6の考え方を準用して、げっ歯類1種を選択
- ✓ ヒトへの安全性の説明が慎重な対応

## 動物種数

- 1種評価も可能  
⇒ ヒトと同様な感染・増殖を示す場合
- 特殊な臨床適用経路の場合
- ✓ 投与部位局所評価の観点からヒト投与方法が可能な種を追加

ウイルスの  
感染性が  
ヒトに類似



# 投与経路、投与量、投与回数・期間

---

## 投与方法

- 原則、臨床適用経路(動物で実施可能な場合)
- 臨床適用経路が困難(特に、腫瘍組織内投与の場合)
  - ✓ 局所への影響(代替部位、例:皮下腫瘍→皮下投与)
  - ✓ 全身への影響(静脈内投与など、全身曝露が見込まれる経路)

## 投与量

- 認容可能な投与量～ハザード評価が可能な量  
(無毒性量を求める設定の必要性は低い)
- 最高用量の設定
  - ✓ 毒性はハザードが十分評価可能な量(最大耐量:MTD)
  - ✓ 投与可能最大量(MFD)
  - ✓ ヒトと同様な生体内増殖が見込まれる場合には、全身毒性が評価可能な量を慎重に検討(ヒト臨床投与量比での設定)

## 投与回数 ・期間

- 治験における投与回数・期間の安全性を担保
  - ✓ 参考となるガイドライン
    - ICH-S6(バイオ医薬品の非臨床安全性評価)
    - ICH-S9(抗悪性腫瘍薬の非臨床評価)

# 群構成、動物数、観察・検査項目

群構成	<ul style="list-style-type: none"><li>● 媒体対照群</li><li>● 製品投与群(複数用量設定)</li><li>● 回復性評価群(評価が必要な場合)</li></ul>
動物数	評価可能と考える適切な動物数 * * 最終評価(剖検時)に必要な動物数の確保(通常:10匹/群)
観察・検査項目	通常観察・検査項目 * <ul style="list-style-type: none"><li>● 一般状態</li><li>● 体重、摂餌量、飲水量</li><li>● 臨床検査 (血液・血液生化学検査、尿検査及び眼科学的検査など)</li><li>● 剖検、器官重量、病理組織学的検査(全身の器官・組織)</li></ul> * 観察・検査項目を省略する場合は根拠を説明

様々な知見(情報)が得られるように多方面な評価をお勧めします

動物数、観察・検査項目の参考資料

「ICH-S4A : 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」

# 胚・胎児発生試験 ～実施目的・時期～

---

- ✓ 参照ガイドライン: ICH-S9, ICH-S5B(M)
- ✓ 試験目的: 妊娠中又は妊娠する可能性のある患者に、胚や胎児に対する潜在的なリスクに関する情報を提供すること
- ✓ 実施時期: 製造販売承認申請まで
- ✓ 試験対象: 胚・胎児に対する影響(催奇形性)を評価
- ✓ 課題: 試験実施の必要性については今後議論の余地あり

# 胚・胎児発生試験 ～実施計画のポイント～

---

- |      |   |
|------|---|
| 動物種  | <ul style="list-style-type: none"><li>ラット、マウス及びウサギで実施できることが望ましい。</li><li>サルを用いた試験の実施は慎重な対応が必要</li></ul>   |
| 投与量  | <ul style="list-style-type: none"><li>一般毒性試験から評価可能な最大量を推定</li><li>予備試験から投与可能最大量を設定(推奨)</li></ul>  |
| 投与経路 | <ul style="list-style-type: none"><li>臨床適用経路(一般毒性試験と同経路)</li><li>臨床適用経路が困難<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 全身曝露を考慮した経路(静脈内投与等)</li></ul></li></ul> |
| 投与回数 | <ul style="list-style-type: none"><li>生体内における増殖・消失を考慮</li></ul>   |
| 投与期間 | <ul style="list-style-type: none"><li>妊娠期間(器官形成期)を考慮</li><li>一般毒性試験から評価可能な最大量を推測</li><li>予備試験を踏まえて回数を設定(推奨)</li></ul>                                     |
| 動物数  | <ul style="list-style-type: none"><li>20匹/群</li></ul>   |
| 評価方法 | <ul style="list-style-type: none"><li>ICH-S5に記載されている評価項目</li></ul>  |

# ケーススタディ①

## ヒトと同様な感染・増殖を示す動物が存在

- |     |   |
|-----|---|
| 動物種 | <ul style="list-style-type: none"><li>最もヒトに類似した動物を選択</li></ul>  |
| 投与量 | <ul style="list-style-type: none"><li>生体内で感染・増殖が生じることを考慮して最高投与量を設定<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 臨床適用量からの投与量比</li><li>✓ 予備試験等から全身毒性発現が認められた量(最大耐量:MTD)</li></ul></li></ul> |

## ヒトと同様な感染のみ示す動物が存在

- |     |   |
|-----|---|
| 動物種 | <ul style="list-style-type: none"><li>最もヒトに類似した動物を選択</li></ul>  |
| 投与量 | <ul style="list-style-type: none"><li><b>全身の正常な器官・組織で感染し増殖した状態を再現する。</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ 投与可能最大量(MFD)から最高投与量を設定</li><li>✓ 予備試験等から全身毒性発現が認められた量(最大耐量:MTD)</li></ul></li></ul> |

少なくとも、ヒトと同様な感染性を示す動物種が存在する場合は、非臨床安全性試験からヒトへのハザードを評価することは可能

# ケーススタディ②

## ヒト細胞のみ感染性・増殖性を示す場合

- 動物試験から被験製品のハザードを予測することは困難
- 被験製品の非特異的な毒性のみを評価する限定的な一般毒性試験を実施 (ICH-S6(R1)の考え方を準用)
- 試験方法(例示)

動物種	げっ歯類(雌雄)、感染性は問わない
投与量	投与可能最大量(MTD、MFD)
投与経路・回数	臨床試験に準じる。
観察期間	少なくとも14日間
動物数	10匹/群
観察・検査項目	医薬品毒性試験法ガイドラインを参照

得られる毒性情報は  
極めて限定的(非特異  
的評価)なことに留意

- 正常組織への傷害性は、ヒト正常細胞等を用いた検討から推測。
- 初回投与量は、最小の薬理作用を発現する用量を推定し、必要に応じて安全係数を考慮して、初回投与量を設定を考慮(MABEL approach)。



# 生体内分布試験 ～ポイント～

---

## 試験計画立案のポイント

- ✓ 被験製品（治験に用いるウイルス）
- ✓ 動物種
- ✓ 投与量、投与回数、投与期間、投与経路
- ✓ 群構成、動物数（経時的変化の把握）
- ✓ 評価対象の臓器・器官
- ✓ 被験製品の定量的評価

## 分布試験からわかること

- ✓ 分布器官・組織の把握  
特に生命維持に関わる器官・組織、生殖器官
- ✓ 生体内における経時的な変化（増加・減少傾向）  
⇒生体内増殖の程度を把握

# 生体内分布試験 ～実施条件のポイント～

## 感染した正常な器官・組織を同定する観点からの評価

評価目的	<ul style="list-style-type: none"><li>全身の器官及び組織分布、持続性、消失（生殖細胞への分布含）</li></ul>
動物種	<ul style="list-style-type: none"><li>一般毒性試験と同じ観点</li></ul>
投与量	<ul style="list-style-type: none"><li>臨床試験の投与量を超え、組込みリスクが評価可能量</li><li>一般毒性試験と同投与量</li></ul>
投与経路	<ul style="list-style-type: none"><li>臨床適用経路（一般毒性試験と同経路）</li><li>臨床適用経路が困難<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 全身曝露を考慮した経路（静脈内投与等）</li></ul></li></ul>
投与回数	<ul style="list-style-type: none"><li>単回投与</li></ul>
投与期間	<ul style="list-style-type: none"><li>臨床試験を反映した回数・時期（長期間の分布が見込まれる場合）</li><li>一般毒性試験と同条件</li></ul>
動物数	<ul style="list-style-type: none"><li>経時的な評価が可能な数（群）</li></ul>
評価対象	<ul style="list-style-type: none"><li>原則、全身の器官・組織</li></ul>
測定方法	<ul style="list-style-type: none"><li>ウイルスゲノムを用いた定量的PCRが一般的</li></ul>

一般毒性と生体内分布試験の同一条件実施も考慮

# 生命維持に関わる重要な器官・組織への影響

---

## 生命維持に関わる重要な器官・組織

中枢神経系、呼吸器系、心血管系

## 評価のポイント

- 低分子化合物の安全性薬理評価は馴染まない
- ✓ コアバッテリー試験実施の重要性は低い
- ICH-S6(バイオ医薬品)の考え方を参考にリスク評価
- ✓ 作用機序、一般毒性試験、分布試験
- リスクがある場合
- ✓ 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)

# 製造工程由来不純物の安全性評価

---

## 原則

製造工程から最終製品に残留する可能性のある物質を把握  
可能な限り、最終製品から除去

### Step1: 製品中の残存量の推定

可能な限り理化学的分析法により把握  
製造工程中の希釈率等から推計

### Step2: 不純物のヒトへの曝露量を推定

製品中の残存量と臨床投与量から曝露量を推定

### Step3: 曝露量におけるヒトへの安全性を評価

# 製造工程由来不純物の安全性評価

## ヒトへの安全性評価方法

### 1. 既存情報からの評価

新規物質 (化学物質) (サイトカイン、抗体等)	無毒性量 (NOAEL) 最小薬理作用量 (MABEL) など
内因性物質	ヒト生理的血中濃度 など
臨床適用経路 使用実績	医薬品、輸液の投与量実績 など 医薬品添加物としての許容投与量 など
ガイドラインの 許容値、閾値	ICH-Q3C : 残留溶媒の許容値 (DMSO等) ICH-Q3D : 元素不純物 (培地中の金属イオン等) ICH-M7 : 毒性学的閾値 (LTL)

### 2. 評価が困難な場合

#### 毒性試験の成績から説明

⇒ 被験製品を用いた毒性試験の成績から説明可能な場合もある

# RS総合相談・RS戦略相談

Pharmaceutical Affairs Consultation on R&D Strategy

**薬事戦略相談**

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・医療機器の輩出に向けて、最適なシーズをお持ちの大学・研究機関、ベンチャー企業が主な対象です。  
実用化に向けて必要となる試験・治験計画に関して、薬事承認管理当局(PMDA)が指導・助言を行います。

**お申し込み方法は？**  
まずは、事前に簡単な面談での相談(事前相談)を無料で行っていただけます。  
なお、事前面談後の本相談は有料ですが、研究費や売金等が一定金額以下の場合は、事前相談の形でも相談していただけます。

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 薬事戦略相談 検索

PMDA 薬事戦略相談 検索

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。

- 腫瘍溶解性ウイルスの相談区分
- ✓ 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

# RS戦略相談の進め方

---

- 製品の特性により必要な試験が異なることがあること
  - 複数回の相談が可能であること
- ⇒ 試験計画立案時からのご相談をお勧めしています

## よくある相談の進め方

- 非臨床安全性試験計画の適切性に関する相談
  - ✓ 試験パッケージ(項目)の適切性
  - ✓ 個々の計画の適切性(投与量・期間、動物種、観察・検査項目等)
- 非臨床安全性試験結果の妥当性<sup>1)</sup>に関する相談
  - ✓ 試験結果の充足性・適切性、治験開始の可否

<sup>1)</sup> 治験開始時の被験者の安全性確保の観点から評価

# 本日の内容

---

## 非臨床安全性評価のポイント

- ✓ 指針を踏まえた検討
- ✓ 生殖細胞への組み込みリスク

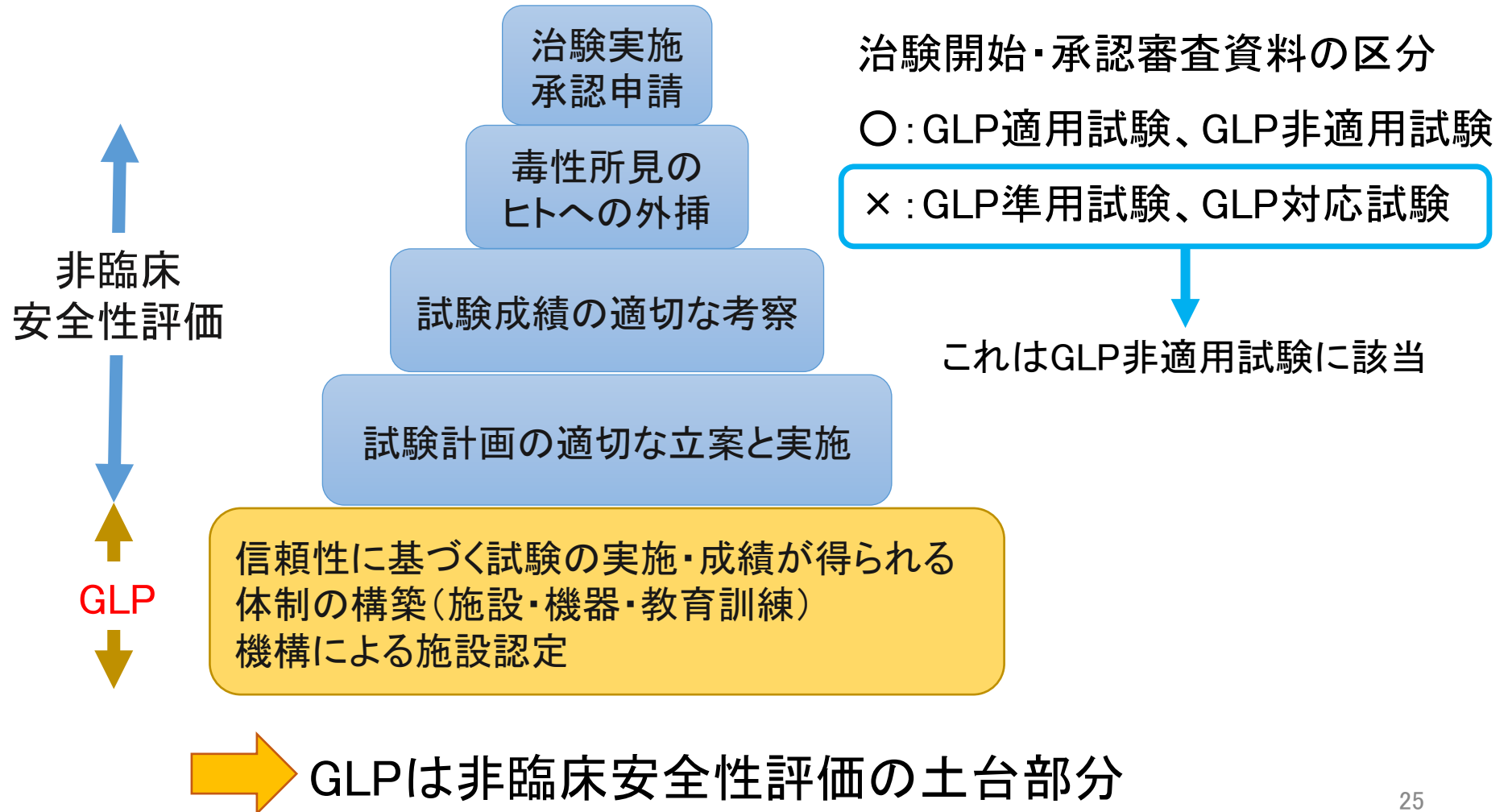
## 非臨床安全性試験の信頼性確保のポイント

- ✓ GLP適用試験
- ✓ GLP非適用試験



# GLPとは

## Good Laboratory Practice



# 腫瘍溶解性ウイルスとGLPの関係

---

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)」

- ✓ 再生医療等製品には腫瘍溶解性ウイルスも該当
- ✓ 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対応の課題

---

- 腫瘍溶解性ウイルスをGLP下で取り扱える施設が国内で未整備。

(動物飼育設備、実験区域の対応)

(遺伝子製品取り扱い整備(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適用下の測定が現時点で困難を想定。

(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
- 現状の国内試験環境(感染実験施設)から、GLP適用は困難
- 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
- ✓ 上記の相談制度の活用をお勧めします。

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.html>

# 最後に

---

## 非臨床安全性試験は ヒトのリスクアセスメント のため



決して、チェックリストではありません！

ご清聴ありがとうございました。