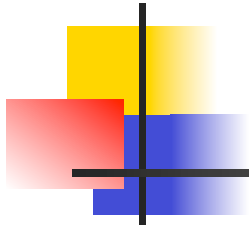


2013年11月29日

平成25年度公益社団法人日本実験動物学会 維持会員懇談会



再生医療製品開発における動物実験

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

澤田留美



再生医療製品開発における動物実験

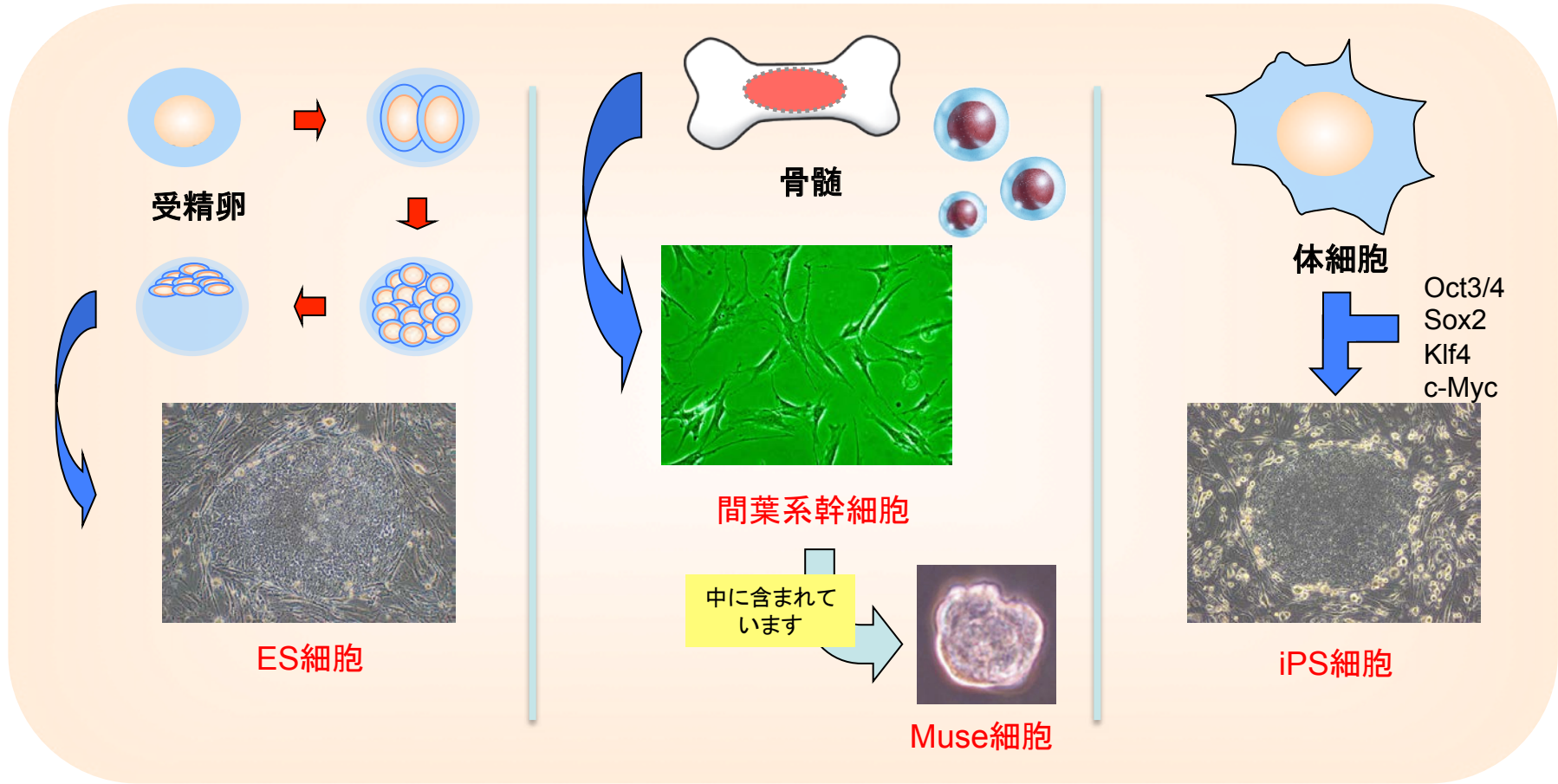
指針及び評価指標における動物実験の位置付け

- 1) 細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する**指針**について
- 2) 次世代医療機器**評価指標**について

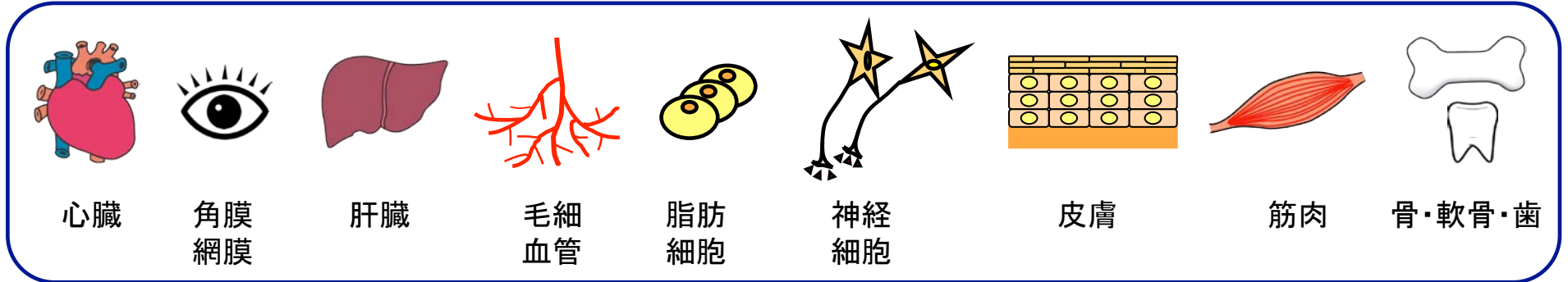
免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験への取り組み

- 1) ノードマウスを用いたhMSC皮下移植試験
- 2) 3種類の免疫不全マウスを用いた皮下移植による腫瘍形成の比較

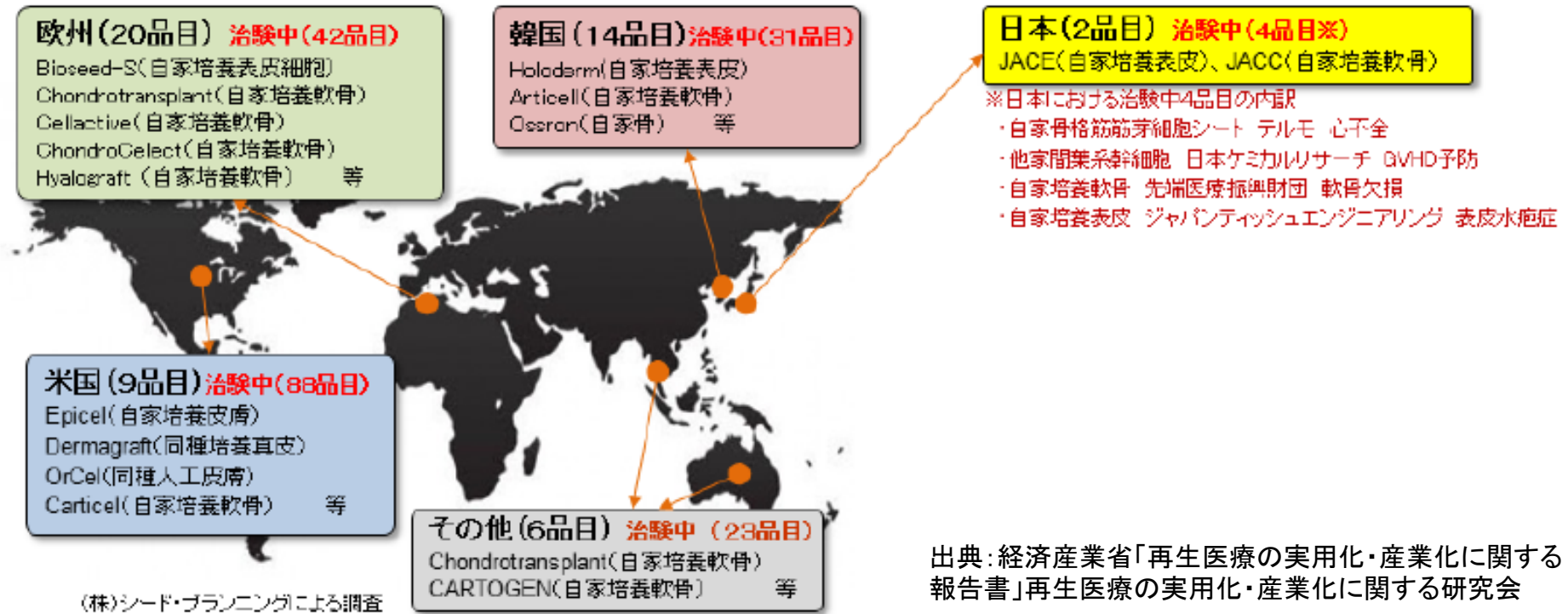
幹細胞 → 組織



分化



各国における再生医療製品の上市製品数及び治験中の製品数 (2012年12月現在)

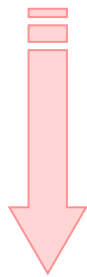


臨床開発中～製品化された再生医療製品(日本)

培養表皮シート



(J-TEC HPより)

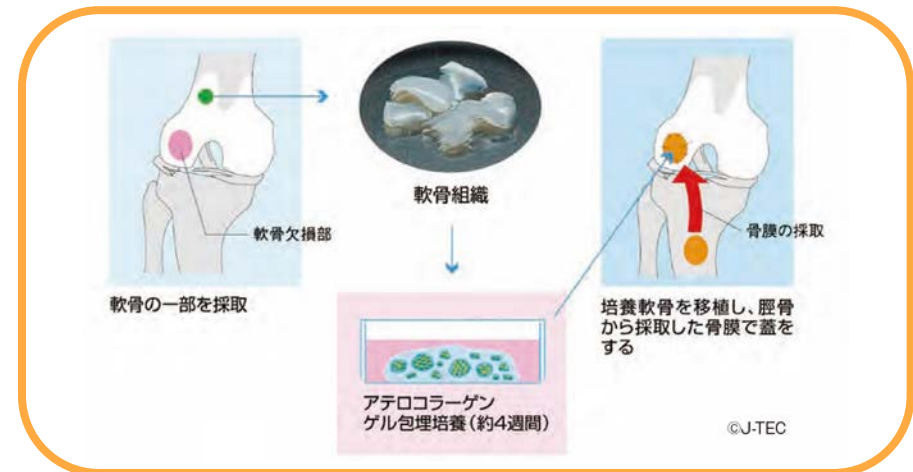
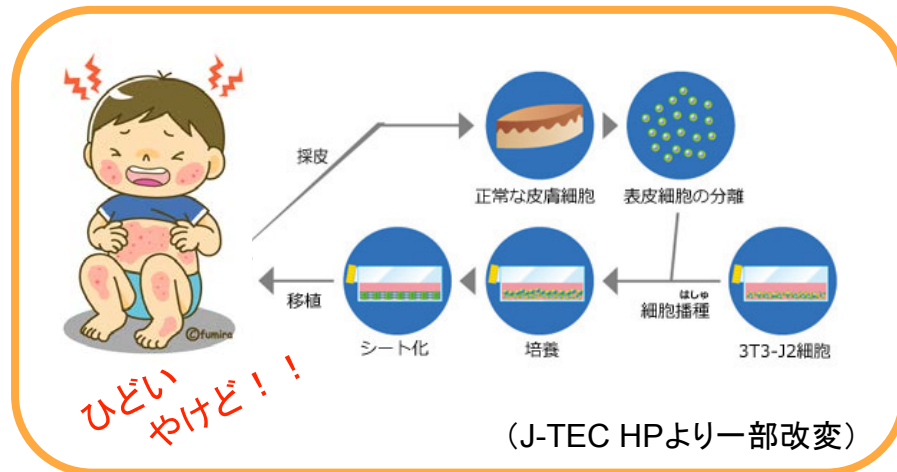
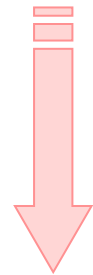


製品	適用	開発段階	分類
自家培養表皮 (販売名: ジェイス)	重度熱傷	製造販売承認取得 2007年10月	医療機器
自家培養軟骨 (販売名: ジャック)	関節軟骨損傷	製造販売承認取得 2012年7月	医療機器
同種間葉系 幹細胞	移植片対宿主病抑制	臨床第II/III試験	医薬品
骨格筋芽細胞	虚血性心疾患	2012年2月から 治験開始	医薬品
自家培養軟骨	限局性の 膝関節軟骨損傷	2012年5月から 治験開始	医療機器

培養軟骨



(J-TEC HPより)





再生医療製品開発における動物実験

指針及び評価指標における動物実験の位置付け

- 1) 細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する**指針**について
- 2) 次世代医療機器**評価指標**について

細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針



細胞 組織

平成20年3月27日付薬食発0208003号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成20年9月12日付薬食発0912006号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

幹細胞

平成24年9月7日付薬食発0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第3号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

次世代医療機器評価指標



- 1) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標
- 2) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
角膜上皮細胞シートに関する評価指標
- 3) 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
角膜内皮細胞シートに関する評価指標
- 4) 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
関節軟骨再生に関する評価指標
- 5) 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標
- 6) 平成25年5月29日付薬食機発0529第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

次世代医療機器評価指標作成事業とは？

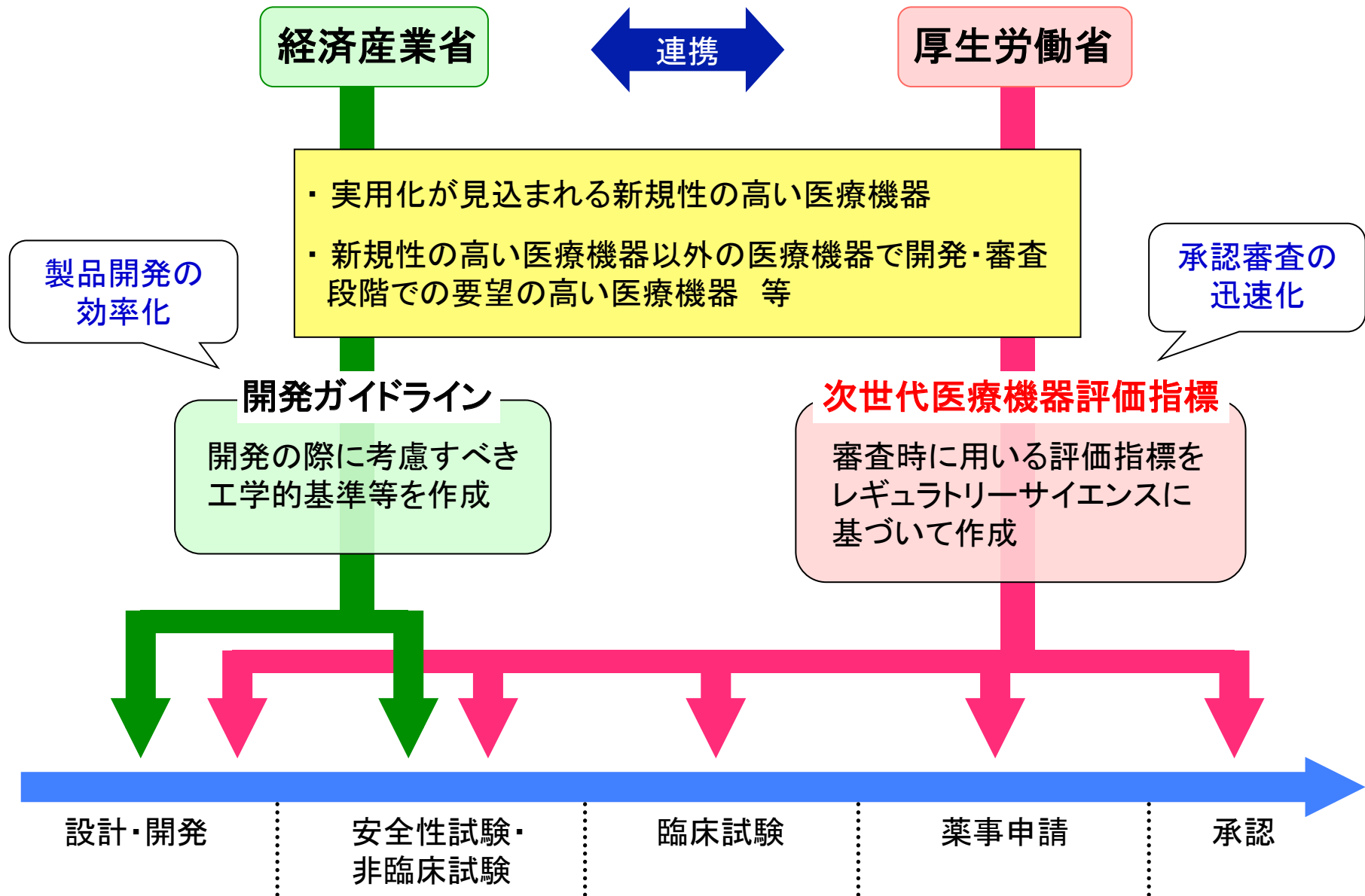
1. 「**医療機器開発ガイドライン評価検討委員会**」(経済産業省)と「**次世代医療機器評価指標検討会**」(厚生労働省)の共同事業のうちの後者をさす。
2. 平成17年度よりスタート
3. 数年後に実用化が期待される新しい医療機器を対象とする。
4. 審査WGでは、評価指標(案)を作成
5. 評価指標は厚生労働省医療機器審査管理室長通知となり、実際の承認審査に活用される。

評価指標の位置づけ

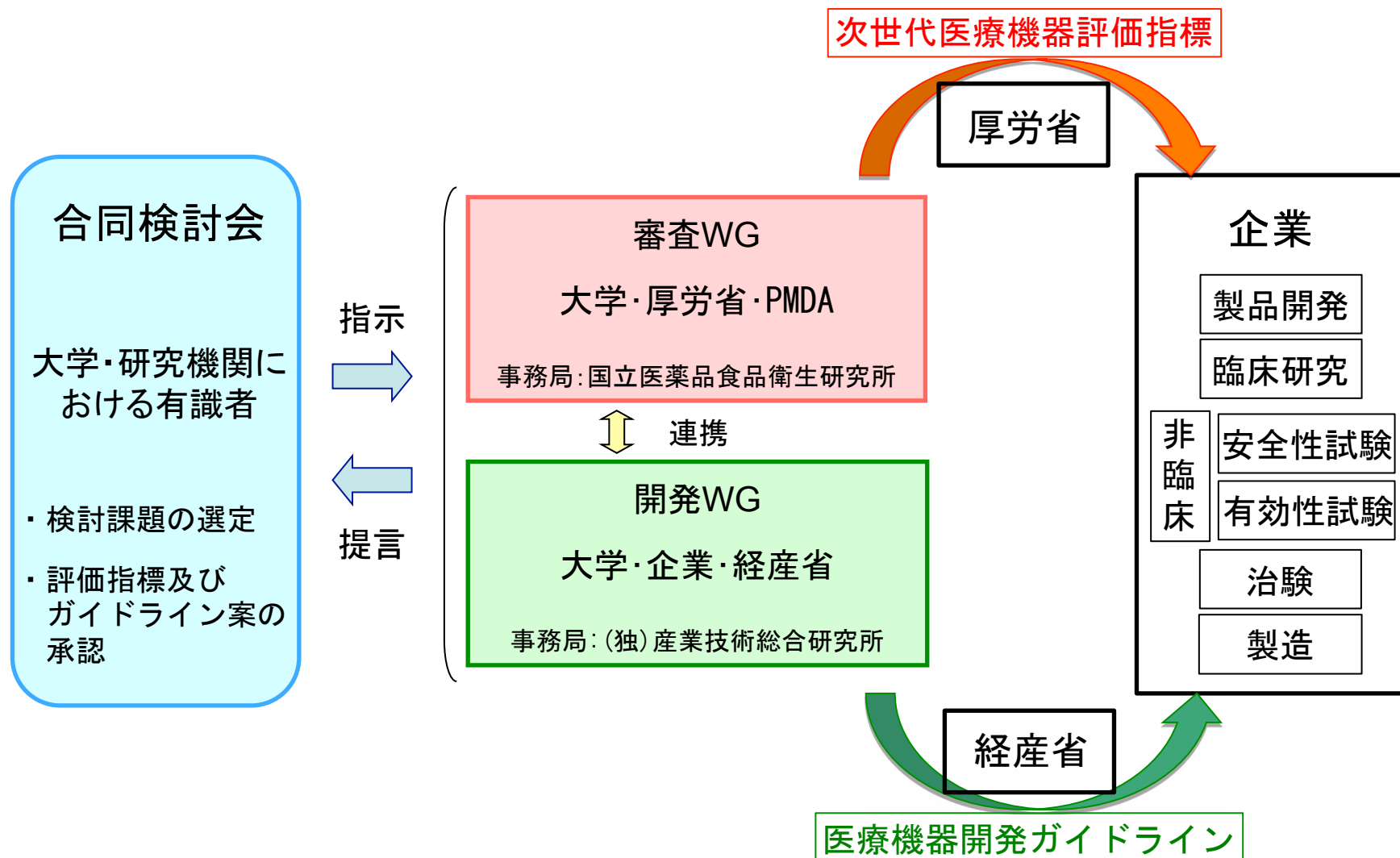
評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

(通知より抜粋)

次世代医療機器評価指標と開発ガイドラインの連携



医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省） 及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省） 合同検討会



これまでに発出された次世代医療機器評価指標

対象分野	次世代医療機器評価指標	通知
再生医療	重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標	H22.1.18 薬食機発第01 18 第14
	角膜上皮細胞シートに関する評価指標	H22.1.18 薬食機発第01 18 第14
	角膜内皮細胞シートに関する評価指標	H22.5.28 薬食機発第05 28 第14
	関節軟骨再生に関する評価指標	H22.12.15 薬食機発第12 15 第14
	歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標	H23.12.7 薬食機発第12 07 第14
	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標	H25.5.29 薬食機発第05 29 第14
体内埋め込み型材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標	H22.12.15 薬食機発第12 15 第14
	整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標	H23.12.7 薬食機発第12 07 第14
	整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標	H24.11.20 薬食機発第11 20 第14
体内埋め込み型能動型機器	次世代型人工心臓に関する評価指標	H20.4.4 薬食機発第04 04 0025
ニューロモジュレーション	神経機能修復装置に関する評価指標	H22.12.15 薬食機発第12 15 第14
ナビゲーション医療	骨折整復支援装置に関する評価指標	H22.1.18 薬食機発第01 18 第14
	関節手術支援装置に関する評価指標	H22.1.18 薬食機発第01 18 第14
	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標	H22.5.28 薬食機発第05 28 第14
	コンピュータ診断支援装置に関する評価指標	H23.12.7 薬食機発第12 07 第14
体外診断装置	DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標	H20.4.4 薬食機発第04 04 0025
	RNAプロファイリングに基づく診断装置に関する評価指標	H24.11.20 薬食機発第11 20 第14
活動機能回復装置	活動機能回復装置に関する評価指標	H25.5.29 薬食機発第05 29 第14
重症下肢虚血疾患	重症下肢虚血疾患治療用医療機器に関する評価指標	H25.5.29 薬食機発第05 29 第14

再生医療審査WGの基本方針とこれまでの活動

基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

- 1) 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案（H17～19年度）
- 2) 角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案（H19年度）
- 3) 角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案（H20年度）
- 4) 関節軟骨再生に関する評価指標素案（H21年度）
- 5) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案（H22年度）
- 6) 自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標素案（H24年度）

平成20年2月8日付薬食発第0208003号
平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知「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関する指針」をベースとして作成

通知

- 1) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 別添3
- 2) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 別添4
- 3) 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 別添1
- 4) 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 別添1
- 5) 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 別添1
- 6) 平成25年5月29日付薬食機発0529第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 別添1



再生医療製品開発における動物実験

指針及び評価指標における動物実験の位置付け

- 1) 細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する**指針**について
- 2) 次世代医療機器評価指標について

細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針



細胞 組織

平成20年3月27日付薬食発0208003号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成20年9月12日付薬食発0912006号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

幹細胞

平成24年9月7日付薬食発0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第3号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針



細胞 組織

平成20年3月27日付薬食発0208003号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成20年9月12日付薬食発0912006号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

幹細胞

平成24年9月7日付薬食発0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第3号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

目次

第1章 総則

第1 目的

第2 定義

第2章 製造方法

第1 原材料及び製造関連物質

1 目的とする細胞・組織

(1) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

(2) ドナーの感染症に対する留意点

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

(1) 細胞の培養を行う場合

(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

第2 製造工程

1 ロット構成の有無とロットの規定

2 製造方法

(1) 受入検査

(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

(4) 培養工程

(5) 細胞のバンク化

(6) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

3 加工した細胞の特性解析

4 最終製品の形態、包装

5 製造方法の恒常性

6 製造方法の変更

第3 最終製品の品質管理

1 総論

2 最終製品の品質管理法

(1) 細胞数並びに生存率

(2) 確認試験

(3) 細胞の純度試験

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

(5) 製造工程由来不純物試験

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

(7) エンドトキシン試験

(8) ウイルス試験

(9) 効能試験

(10) 力価試験

(11) 力学的適合性試験

第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

第7章 臨床試験

第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又はin vitroでの試験を実施すること。なお、非細胞・組織成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある場合がある。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行った際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性等を考慮して適切な試験を検討すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。
- 4 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。
- 5 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。

6 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ臨床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

- ・ 適切な動物を用いた試験 又は in vitroでの試験
- ・ 動物由来の製品モデルを作成 → 適切な実験動物に適用する試験系

同種のみ

非臨床的に安全性を確認する際に参考にすべき事項と留意点の例：

株化細胞を用いた場合 →

適切な動物モデル等を利用し腫瘍形成及びがん化の可能性について考察

第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- ・ 実験動物 又は 細胞 を用いて
 - 機能発現
 - 作用持続性
 - 期待される効果→ 検討
- ・ 疾患モデルがある場合
 - 治療効果→ 検討

第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

- ・ 実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験
患者等に適用された製品中の細胞・組織の
 - 生存期間
 - 効果持続期間→ 推察
- 目的とする効果が十分得られること
 - 局在性→ 明らかにする

細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針



細胞 組織

平成20年3月27日付薬食発0208003号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成20年9月12日付薬食発0912006号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

幹細胞

平成24年9月7日付薬食発0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第3号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知
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関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

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関する指針

目次

第1章 総則

第1 目的

第2 定義

第2章 製造方法

第1 原材料及び製造関連物質

1 原材料となるヒト細胞・組織

(1) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

(2) ドナーに対する留意点

(3) ドナーに関する記録

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

(1) 細胞の培養を行う場合

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

第2 製造工程

1 ロット構成の有無とロットの規定

2 製造方法

(1) 受入検査

(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

(4) 最終製品の構成要素となる細胞の作成

(5) 細胞のバンク化

(6) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

4 最終製品の形態、包装

5 製品の保存及び運搬

6 製造方法の恒常性

7 製造方法の変更

第3 最終製品の品質管理

1 総論

2 最終製品の品質管理法

(1) 細胞数並びに生存率

(2) 確認試験

(3) 細胞の純度試験

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

(5) 製造工程由来不純物試験

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

(7) エンドトキシン試験

(8) 効能試験

(10) 力価試験

(11) 力学的適合性試験

第3章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の安定性

第4章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

第5章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

第6章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の体内動態

第7章 臨床試験

第4章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

- ・ 適切な動物を用いた試験 又は in vitroでの試験
- ・ 動物由来の製品モデルを作成 → 適切な実験動物に適用する試験系
- ・ 対象疾患毎に適切なモデル動物を用いた試験

例えば：神経疾患 → サル等
循環器疾患 → ブタ・イヌ等

非臨床的に安全性を確認する際に参考にすべき事項と留意点の例：

腫瘍形成及びがん化の可能性 →

必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討

動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。動物の種・系統・免疫状態による感度差もある

第5章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- ・ 実験動物 又は 細胞 を用いて
 - 機能発現
 - 作用持続性
 - 臨床効果の実現可能性→ 検討
- ・ 疾患モデルがある場合
 - 治療効果→ 検討

第6章 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の体内動態

- ・ 実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験
患者等に適用された製品中の細胞・組織の
 - 生存期間
 - 効果持続期間→ 推察
- 目的とする効果が十分得られること
 - 投与方法について動物実験を通してその合理性→ 明らかにする

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関する指針

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関する指針

ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

iPS(様)細胞及びES細胞加工製品についてのみ言及

「非臨床安全性試験」の章において

最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事である



再生医療製品開発における動物実験

指針及び評価指標における動物実験の位置付け

- 1) 細胞・組織加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針について
- 2) 次世代医療機器**評価指標**について

次世代医療機器評価指標



- 1) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標
- 2) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
角膜上皮細胞シートに関する評価指標
- 3) 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
角膜内皮細胞シートに関する評価指標
- 4) 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
関節軟骨再生に関する評価指標
- 5) 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標
- 6) 平成25年5月29日付薬食機発0529第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、[平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知\(以下「ヒト\(自己\)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。\)](#)及び[平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知\(以下「ヒト\(同種\)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。\)](#)に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に重症心不全等の治療を目的として心臓に適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件のうち当該製品に特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、[重症心不全治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品](#)について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。重症心不全とは、一般にNYHA分類でⅢ度以上のものをいうが、製品の適応疾患については、単に重症心不全とするのではなく、例えば、NYHA分類でⅢ度以上、左室駆出率(LVEF)35%未満、心臓移植以外に治療手段がない等、既存の治療方法も考慮し、適切かつ具体的な基準を設定すること。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するかどうか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標の項目

1. はじめに

2. 本評価指標の対象

3. 本評価指標の位置づけ

4. 用語の定義

(1)心不全

(2)細胞シート

(3)支持体

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1)製品の品質管理

- ① 形状について
- ② 構造について
- ③ 力学的特性について
- ④ 構成細胞及び細胞の分化度について
- ⑤ 細胞シート製品の運搬について

(2)非臨床試験

- ① 形態学的評価
- ② 催不整脈性の評価
- ③ 血清学的評価
- ④ 心機能、血流評価
- ⑤ 細胞シートの使用方法、使用量等に関する評価

(3)臨床試験(治験)

重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標

非臨床試験

対象疾患を考慮して疾患モデル動物を作成する

疾患モデル動物作成方法の例：

- ・冠動脈結紮による心筋梗塞モデル
- ・overdriving 法による拡張型心筋症モデル等

有効性及び安全性の評価のために、細胞シート製品を適用した群、対照物質を適用した対照群、さらに必要であればsham オペ群を用いた比較試験を実施すること。評価期間についても、その設定根拠について説明すること。

動物試験は、使用方法に関する試験の意味合いも含んでいることから、動物への適用方法は、可能な限り臨床での使用法（例えば、開胸手術、内視鏡的手術など）を反映することが望ましい。

評価項目：

① 形態学的評価

② 催不整脈性の評価

催不整脈性に関しては、普遍的に受容されたモデル動物は確立されていないため、対象疾患等を考慮して作成した疾患モデル動物（イヌまたはブタなど）を用いて評価すること。例えば、細胞シート製品の適用前後における、各群の長時間の心電図記録をホルター心電図等を用いて比較し、不整脈の有無と重症度について検討すること等が考えられる。

③ 血清学的評価

腎機能、肝機能、急性心筋障害、慢性心筋障害等について評価すること。

④ 心機能、血流評価

⑤ 細胞シートの使用方法、使用量等に関する評価

(別添4)

角膜上皮細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、[平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知\(以下「ヒト\(自己\)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。\)](#)及び[平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知\(以下「ヒト\(同種\)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。\)](#)に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に角膜上皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件のうち当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、[角膜上皮障害等の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品](#)について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

角膜上皮細胞シートに関する評価指標の項目

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置づけ
4. 用語の定義
 - (1) 角膜上皮
 - (2) 角膜上皮障害
 - (3) 輪部
 - (4) 細胞シート
 - (5) 支持体
 - (6) バリア機能
 - (7) 細隙灯顕微鏡検査
5. 評価に当たって留意すべき事項
 - (1) 製品の品質管理
 - ① 形状について
 - ② 構成細胞、細胞の特性等について
 - ③ バリア機能について
 - ④ 細胞シート製品の運搬について
 - ⑤ 支持体について
 - (2) **非臨床試験**
 - ① 細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価
 - ② 形態学的評価
 - (3) 臨床試験（治験）

角膜上皮細胞シートに関する評価指標

非臨床試験

妥当な疾患動物モデルと、そのモデル動物に由来する原材料を用いた同等品作製および品質保証技術が確立されている場合には、可能な限り、モデル動物を用いた非臨床試験を行うことが望ましい。

疾患モデル動物の例：

ウサギ、イヌ、ブタ、サル等の中大型動物を用いた角膜上皮幹細胞疲弊症モデル等

検査項目：

①細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価

細隙灯顕微鏡検査により、角膜の透明性、角膜上皮欠損の有無等角膜上皮の状態を評価すること。

眼感染症、同種移植の場合の拒絶反応等の有害事象の有無、結膜組織や血管の侵入の程度及びバリア機能の維持等を確認することにより、角膜表面が目的とする細胞・組織により被覆されていることを評価すること等が考えられる。

また、角膜の透明性、角膜上皮障害等の評価に当たっては、例えば、Grade分けし、スコア化して評価を行うことが考えられるが、この場合、スコア化の妥当性について十分に合理的な説明が必要である。

②形態学的評価

移植後の角膜組織を経時的に採取し、HE染色、免疫染色法などにより角膜上皮の状態を評価する。血管浸入の有無、細胞シートの生着、角膜上皮の重層化の程度、角膜上皮を構成する細胞のポピュレーション及びその分布等を確認することが考えられる。（例えば、線維芽細胞、杯細胞等の有無や角膜表面が目的とする上皮細胞により被覆されていることを確認する等）

(別添1)

角膜内皮細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に角膜内皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、角膜内皮障害等の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

角膜内皮細胞シートに関する評価指標の項目

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置づけ
4. 用語の定義
 - (1) 角膜内皮
 - (2) 角膜内皮障害
 - (3) 細胞シート
 - (4) 支持体
 - (5) ポンプ機能
 - (6) バリア機能
 - (7) 細隙灯顕微鏡検査
5. 評価に当たって留意すべき事項
 - (1) 製品の品質管理
 - ① 形状について
 - ② 構成細胞、細胞の特性等について
 - ③ バリア機能について
 - ④ 細胞シート製品の運搬について
 - ⑤ 支持体について
 - (2) **非臨床試験**
 - ① 細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価
 - ② 角膜厚の評価
 - ③ スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞の密度・形態の評価
 - ④ 形態学的評価
 - ⑤ 安全性の評価
 - (3) 臨床試験(治験)
6. 参考情報

角膜内皮細胞シートに関する評価指標

非臨床試験

妥当な疾患動物モデルと、そのモデル動物に由来する原材料を用いた同等品作製および品質保証技術が確立されている場合には、可能な限り、モデル動物を用いた非臨床試験を行うことが望ましい。

疾患モデル動物の例：

中大型動物を用いた角膜内皮機能不全モデル等

試験項目：

① 細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価

細隙灯顕微鏡検査により、角膜の透明性を段階的にスコア化して評価を行うことが考えられる。この場合、スコア化については混濁の程度や瞳孔の透見性による指標等が考えられるが、その妥当性について合理的な説明が必要である。

② 角膜厚の評価

超音波パキメーター等を使用した移植後の角膜厚の測定、移植された細胞の角膜内皮細胞層としてのポンプ機能とバリア機能を有していることの確認等が考えられる。

③ スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞の密度・形態の評価

④ 形態学的评价

移植後の角膜組織を採取し、アリザリン染色、免疫染色法等により角膜内皮の状態を評価することが考えられる。アリザリン染色では、角膜内皮の形態及び脱落の有無の確認や移植した角膜内皮細胞の密度を測定することができる。また、角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカー等を用いた免疫染色により、角膜内皮面に角膜内皮細胞が生着していることを確認することが考えられる。

⑤ 安全性の評価

前房内の炎症反応、眼圧測定、感染症発生の有無など眼球の生理機能への影響やその他の合併症の有無等を含めて安全性を評価する。

関節軟骨再生に関する評価指標

1. はじめに

(略)

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に損傷関節軟骨等の治療を目的として軟骨に適用される、ヒト軟骨細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト軟骨細胞加工医薬品等」という。)又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト間葉系幹細胞加工医薬品等」という。)について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

関節軟骨再生に関する評価指標の項目

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置づけ
4. 用語の定義
 - (1) 軟骨細胞
 - (2) 間葉系幹細胞
 - (3) 粘弾性
 - (4) 中間製品
5. 評価に当たって留意すべき事項
 - (1) 細胞数及び生存率
 - (2) 細胞の培養期間の妥当性
 - (3) 確認試験
 - (4) 細胞の純度試験
 - (5) 力学的適合試験
 - (6) 効能を裏付ける品質試験
 - (7) 製品の安定性試験
 - (8) 非細胞材料及び最終製品の生体適合性
 - (9) 細胞の造腫瘍性・過形成
6. 効力又は性能を裏付ける試験について
7. 体内動態について
8. 臨床試験(治験)

関節軟骨再生に関する評価指標

細胞の造腫瘍性・過形成

悪性腫瘍のみならず、良性腫瘍を含む腫瘍形成及び過形成の可能性を検討すること。

試験により造腫瘍性を評価する方法の例：

核型分析、軟寒天コロニー形成試験、免疫不全動物における腫瘍形成能試験等

なお、免疫不全動物における腫瘍形成能試験においては、移植した細胞が体内で軟骨を形成した場合も腫瘍のように見えることがあるので、形態的特徴だけでなく組織病理学的特徴による評価も検討すること。

効力又は性能を裏付ける試験について

適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は関節疾患モデルがある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。

治療効果の評価方法：

ICRS スコア、O'Driscoll スコア、Wakitani スコア等

それぞれについて紹介

報告書

マウス・ラット
ウサギ
イヌ
ヤギ
ブタ・ミニブタ

体内動態について

実験動物での分布、吸収、遊走、生着等の体内動態に関する試験を実施
試験を実施しない場合には、その妥当性を示すこと。

(別添1)

歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に示されているところである。

本評価指標は、歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療を目的として適用される医療機器であって細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む。)について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療を目的として適用されるヒト骨膜細胞加工医療機器、ヒト歯根膜細胞加工医療機器、ヒト骨髄由来間葉系細胞加工医療機器及びヒト脂肪由来間葉系幹細胞加工医療機器のうち細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む。以下同じ。)について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標の項目

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置づけ
4. 用語の定義
 - (1) 歯周組織
 - (2) 硬組織
 - (3) 歯周基本治療
 - (4) 細胞シート
 - (5) 支持体
 - (6) 組織付着療法
 - (7) 臨床的アタッチメントゲイン
 - (8) 歯槽骨(同義語: 歯槽突起)
 - (9) プロービングデプス
 - (10) 歯肉退縮
5. 評価に当たって留意すべき事項
 - (1) 製品の品質管理
 - ① 最終製品の性状
 - ② 細胞数および生存率
 - ③ 確認試験
 - ④ 細胞の純度試験
 - ⑤ 非細胞材料および最終製品の生体適合性
 - ⑥ 効能試験
 - (2) 非臨床試験
 - (3) 臨床試験(治験)
 - ① 対象疾患
 - ② 対象部位の選択
 - ③ 観察・測定項目
 - a) 有効性
 - b) 安全性
 - ④ 観察期間
 - ⑤ 臨床評価について
6. 参考情報

歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標

非臨床試験

いずれかのモデルにおいて歯周組織治療用細胞シートの有効性を示す必要がある。

主に大型動物(ブタ・サルが用いられる場合もあるが主にイヌ)が用いられる。

欠損モデル：

- ・ 骨内欠損モデル(1壁性、2壁性、3壁性)
- ・ 分岐部モデル(Ⅱ度、Ⅲ度)
- ・ 水平性クリティカルディフェクトモデルなど

実験的欠損を切削器具などで作製し、その際に炎症を惹起させるマテリアルを欠損部に充填させることにより意図的な炎症モデルを作成することも可能

有効性の評価：

X線的ならびに組織学的に、歯槽骨・歯根膜・セメント質の形態計測等により行う。
安全性に関する情報も可能な限り収集する。

(別添1)

自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞(iPS細胞)又は人工多能性幹細胞様細胞(iPS様細胞)のうち、自己由来iPS細胞又はiPS様細胞を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成24年9月7日付け薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知「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」に定められているところである。

本評価指標は、ヒト(自己)iPS細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト(自己)iPS細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標の項目

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置づけ
4. 用語の定義
 - (1) 網膜色素上皮細胞
 - (2) 視細胞
 - (3) 貪食能
 - (4) バリア機能
 - (5) 細胞シート
 - (6) 網膜下移植
 - (7) 滲出性病巣
 - (8) 眼底検査
 - (9) 造影検査
 - (10) 網膜断層検査
 - (11) 網膜感度検査
5. 評価に当たって留意すべき事項
 - (1) 製品の品質管理
 - ① 網膜色素上皮細胞としての品質規格設定のための特性解析項目
 - ② 網膜色素上皮細胞シートとしての品質規格設定のための特性解析項目
 - (2) **非臨床試験**
 - ① 造腫瘍性試験
 - ② 効力又は性能を裏付ける試験
 - ③ その他
 - (3) 臨床試験(治験)
 - ① 適応
 - ② 全身モニタリング
 - ③ 移植治療の評価方法
6. 参考資料

自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

非臨床試験

①造腫瘍性試験

製造工程の妥当性の検証として、同じ方法で作製した同じ品質基準を満たす最終製品について可能であれば別個体より得られた3ライン以上を用い、免疫不全動物を利用した検出感度が既知の試験系を用いて一定数以上の局所(網膜下あるいは皮下)における造腫瘍性の評価を行うことが有用である。必要に応じ、科学的妥当性があると考えられる場合は軟寒天培地法や核型分析などで総合的に解析する。ただし、これらの造腫瘍性の検討に関しては、今後の臨床応用でのデータの蓄積に応じ見直しが必要となる可能性もある。

なお、造腫瘍性試験を含む非臨床安全性に関する一般的な考え方として、最終製品の安全性と原材料(iPS細胞)の安全性は原則区別されるものである。

②効力又は性能を裏付ける試験

網膜色素上皮移植については、ほぼ機能的に成熟した状態の細胞を移植することになるので、原則、RCSラット(Royal College of Surgeons rat)など網膜色素上皮機能不全動物モデル網膜下に移植を行い、網膜色素上皮細胞としての網膜保護効果を確認する。

③その他

シート挿入などで特別な手技を必要とする場合、手技的な安全性の確認、及びその手技を用いての移植後の局所における短期間での反応など、臨床応用において必要かつ科学的に妥当と思われる項目については、中、大型動物での確認を行う事が望ましい。



再生医療製品開発における動物実験

免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験への取り組み

- 1) ノードマウスを用いたhMSC皮下移植試験
- 2) 3種類の免疫不全マウスを用いた皮下移植による腫瘍形成の比較

造腫瘍性試験のガイドライン:

- ・ICH-Q5D(生物薬品製造用細胞基材の由来、調製および特性解析についてのガイドライン)
- ・WHO-TRS878

WHO-TRS878の2010年7月の改正案

患者に移植する動物由来生細胞及び細胞・組織利用製品の原料となる細胞は「対象外」である

現段階では、再生医療製品を対象とした造腫瘍試験のガイドラインは実質存在しないと考えられる。

1)ヌードマウスを用いたhMSC皮下移植試験

1. 動物 BALB/c AnNCrj-nu nude mice ♂



2. In vivoにおける細胞の皮下移植試験

ヌードマウスを1週間予備飼育後、以下の4群に分け、マウスの背部皮下に細胞 (3×10^6 cells / mouse)を移植し、移植部位の腫瘍形成について観察した。

- 1) Control : PBS のみ皮下注射
- 2) hMSC : hMSC (3×10^6 cells / mouse) を皮下移植
- 3) hMSC (MC) : hMSC の培地中に移植3日前より発癌イニシエーターである methylcholanthrene (MC) を添加した細胞を皮下移植
- 4) HeLa S3 : ヒト子宮頸癌由来の HeLa S3 細胞を皮下移植

背部皮下へ細胞 (3×10^6 cells) を移植して1週間後のヌードマウスの様子



Control



hMSC(MC*)



hMSC



HeLa S3

*MC : 3-methylcholanthrene; 発癌イニシエーター

背部皮下へ細胞(3×10^6 cells)を移植して16週間後のヌードマウスの様子



Control



hMSC(MC)



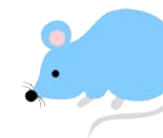
hMSC

ヌードマウスにおけるhMSC皮下移植試験

groups	1W	4W	16W
Control	0/6	0/6	0/6
hMSC	0/5	0/5	0/5
hMSC(MC)	0/5	0/5	0/5
HeLa S3	6/6	6/6	

2) 3種類の免疫不全マウスを用いた皮下移植による腫瘍形成の比較

1. 動物
 - ・ BALB/c nu/nu (nude) T細胞欠損 ♂♀
 - ・ NOD/Shi-*scid* (SCID) T及びB細胞欠損 ♂♀
 - ・ NOD/Shi-*scid*/ILsRg^{null} (NOG) T,B及びNK細胞欠損 ♂♀



2. In vivoにおける細胞の皮下移植試験

3種類の免疫不全マウス(雄性5匹、雌性5匹)を用いて、背部皮下にHeLa S3をそれぞれ 1×10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 移植し、 1×10^3 , 10^4 , 10^5 移植群は22日間、 1×10^2 移植群は43日間、移植部位の腫瘍形成について観察した。

nude、SCID、NOGマウスにHeLa S3を移植した際の腫瘍形成について

細胞数	性	腫瘍形成が認められたマウス数 (%)		
		ヌードマウス	SCID	NOG
1× 10 ³	雄	—	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	雌	—	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	全	—	0/10 (0%)	6/10 (60%) [*]
1× 10 ³	雄	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	雌	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	全	0/10 (0%)	0/10 (0%)	6/10 (60%) [#]
1× 10 ⁴	雄	0/5 (0%)	2/5 (40%)	5/5 (100%) ^{**}
	雌	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%) ^{##}
	全	0/10 (0%)	2/10 (20%)	10/10 (100%) ^{##}
1× 10 ⁵	雄	5/5 (100%)	5/5 (100%)	—
	雌	3/5 (60%)	4/5 (80%)	—
	全	8/10 (80%)	9/10 (90%)	—

NOGマウス:

がん細胞の皮下移植による腫瘍形成について他の免疫不全マウスよりも感受性が高い

→ より少ない細胞数、観察期間で試験を行うことが出来る可能性を示唆

*p<0.05: SCIDマウスと比較して

**p<0.01: ヌードマウスと比較して

#p<0.05: ヌードマウス及びSCIDマウスと比較して

##p<0.01: ヌードマウス及びSCIDマウスと比較して

通知や報告書の内容については、下記をご参照下さい。



次世代医療機器評価指標作成事業

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/index.html>

再生医療審査WG報告書

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/saisei/index.html>

次世代医療機器評価指標として発出された通知

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/index.html>





ご清聴、ありがとうございました。