

# 治験開始に必要な非臨床安全性評価について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

再生医療製品等審査部

審査専門員 鈴木 瑞穂

**演題名：治験開始に必要な非臨床安全性評価について**

**施設名：独立行政法人医薬品医療機器総合機構**

**氏名：鈴木 瑞穂**

**演者は、過去1年間（1月～12月）において、  
本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。**

**本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
の公式見解を示すものではありません。**

# 本日の内容

- 非臨床安全性評価の目的
- 非臨床安全性試験の実施時期
- 治験開始に必要な非臨床安全性評価項目
- 非臨床安全性評価を円滑に進めるポイント
  - 被験物質の品質
  - 試験の信頼性保証

細胞加工製品

遺伝子治療用製品

# 非臨床安全性評価の目的

- 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

毒性試験成績



致死量、無毒性量  
毒性プロファイル

臨床でのリスク予測



適切な臨床検査  
十分な注意喚起

臨床でのリスク管理

# 非臨床安全性試験の実施時期

- 再生医療製品の非臨床安全性試験は、原則として、ヒト初回投与前の実施が求められている

治験開始時に必要な  
非臨床安全性評価

承認申請時に必要な  
非臨床安全性評価

- 通常承認と条件及び期限付承認で必要な試験項目・実施時期に違いはない



再生医療製品の早期実用化には、**臨床試験を円滑に開始**できるように**非臨床安全性評価**を適切に実施することが重要

# 治験開始に必要な非臨床安全性評価項目

- 細胞加工製品と遺伝子治療用製品それぞれのガイダンス等を参考に
- 治験の被験者の安全性が担保できる非臨床評価を計画  
⇒ 臨床試験の骨子の検討も
- 再生医療製品は特性が多様
- 実施すべき試験は開発品目毎にケース・バイ・ケース  
⇒ 非臨床安全性試験を開始する前のRS戦略相談の活用

# 細胞加工製品の新臨床安全性評価

- 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の評価
- 副成分の安全性評価

下線 : in vivo試験、in vitro試験を実施  
その他 : 公表情報などからの説明を検討

# 細胞加工製品の一般毒性試験

ヒトと動物で薬理学的反応・  
免疫学的反応が異なる



ヒト投与にあたり安全性上の  
**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

被験品	<b>最終製品</b>	
投与経路	<b>臨床投与経路</b> 優先	
用量	<b>可能な限り多く</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最大耐量(MTD)</li> <li>・ 最大投与可能量(MFD)</li> <li>・ 動物福祉(3R)</li> </ul>	
用量段階	2群 (対照群と製品群) 以上	
投与回数	臨床試験	毒性試験
	単回	単回
	反復	反復
	反復 (蓄積性なし)	単回で可



# 遺伝子治療用製品の非臨床安全性評価

- 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
- 非増殖性ベクターにおける  
増殖性ウイルスの出現の可能性の評価

下線 : in vivo試験を実施  
その他 : 品質データ、in vitro試験からの説明を検討

# 遺伝子治療用製品の一般毒性試験

無毒性量・用量制限毒性の把握⇒ **リスク評価**が可能

動物種の選択理由の説明

- ・ ウイルスが感染するか
- ・ 発現タンパクが作用を示すか 等

動物種	薬理作用を示す動物種
最高用量	最大耐量（MTD） 投与可能最大量（MFD） <b>臨床用量との比較からの説明</b> ・ <b>遺伝子導入／発現効率の種差</b> ・ <b>薬理活性の種差</b> を考慮
試験期間	臨床で発現する期間 ・ 単回投与の製品でも <b>長期間の評価が必要</b>

# 非臨床安全性評価を円滑に進めるポイント

## ①被験物質の品質

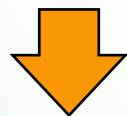
- 治験の安全性担保が目的  
＝ 治験製品を用いて安全性評価を行う
- 【治験製品】と【非臨床安全性試験の被験物質】の  
品質の一貫性の説明が必要
  - 治験製品の製造方法・品質の検討も進める
- 製造方法が変わると、安全性評価の必要な  
製造工程由来不純物量も変わり得る

# 細胞加工製品の製造工程由来不純物の安全性評価

① 可能な限り不純物を除去



② 残留量と臨床での用法・用量を踏まえ、**既存情報**から評価



③ 評価できない場合は、試験を実施しての評価を検討

## 既存情報の例

新規物質 化学物質・バイオ	無毒性量（NOAEL）・ 最小薬理作用量(MABEL)など
内因性物質	ヒト血中濃度など
使用実績	医薬品、添加物使用前例、 許容摂取量（ADI）など
ガイドライン	ICH-Q3C、ICH-Q3D、 ICH-M7
毒性学的概念	毒性学的懸念の閾値（TTC） など

治験開始にあたり、生理活性物質、毒物・劇物、重金属の含有の有無の把握と安全性評価は重要

# 非臨床安全性評価を円滑に進めるポイント

## ②非臨床安全性試験成績の信頼性保証

原則的には GLP試験 が必要

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**に従って収集されている

# 申請資料の信頼性の基準

- 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

薬機法第百三十七条の二十五（申請資料の信頼性の基準）

再生医療製品等審査部で議論となった例：

- データの改ざん
- 原資料が廃棄されている
- 試験報告書が作成されていない

⇒ 解決に時間を要すると開発スケジュールへ影響する可能性も

# まとめ

- 品質が保証された製品で**非臨床安全性評価**を行い、**臨床試験での安全性を担保**することが必要
- 再生医療製品の早期実用化・承認に向けて、**臨床試験を円滑に開始**できるように、**非臨床安全性評価を適切に実施**することが重要
- 実施すべき試験は開発品ごとに異なる  
⇒ PMDAへの相談の活用



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