

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）
再生医療製品：脳梗塞の再生医療（開始年度：平成 24 年度）

脳梗塞に対する細胞治療の開発ガイドライン作成に 向けたコンセプトペーパー

脳梗塞の細胞治療に関する開発ガイドライン作成ワーキンググループ
（事務局：北海道大学医学研究科）
平成 27 年 3 月

はじめに

このコンセプトペーパーは、脳梗塞に対する細胞治療の開発における基本的な考え方を示すことを目的とした開発ガイドラインの作成にあたり、ワーキンググループにおいて議論された基本方針をまとめたものである。

開発ガイドライン作成の背景

本邦では、自己、他家、あるいは体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞といった細胞の種類に応じた品質及び安全性の確保についての指針が示されていることに加えて、疾患特異的な開発ガイドラインとして次世代医療機器評価指標が公表されている¹。しかし、脳梗塞に対する細胞治療に関する開発ガイドラインは本邦では存在しない。一方、米国ではアカデミア、産業界及び規制当局で構成されたグループ (Stem cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke: STEPS) により、脳梗塞に対する細胞治療の開発における品質、非臨床試験及び臨床試験の基本的な考え方が示されている^{2,4}。

本邦の脳梗塞に対する細胞治療の開発において STEPS により示された考え方は参考になるものの、本邦の再生医療等製品に係る規制及び脳梗塞の医療実態に基づいた開発における基本的な考え方を示すことは、適切な開発を促進するために必要である。また、中枢神経系の特性に基づく投与方法に関する考え方を整理することは、脳梗塞に対する細胞治療の開発において有用と考えられる。これらのことから、本邦における脳梗塞に対する細胞治療の開発ガイドライン作成を計画するに至った。

開発ガイドラインの Scope

開発ガイドラインでは、最新の知見に鑑み、主に自家及び他家の体性幹細胞による脳梗塞に対する細胞治療の開発に関する考え方を提示し、ES/iPS 細胞の開発については細胞加工製品全般で共通に考慮すべき内容を提示するに留めることとする。また、開発ガイドラインは、製造方法及び最終製品の管理を含む品質に関わる事項、作用機序の評価及び動物モデルを含む非臨床試験に関わる事項及び臨床試験に関わる事項に加え、対象疾患は異なるものの米国の心疾患を対象とした細胞治療のガイダンス⁵に投与方法 (Delivery System) に関する項目が設けられていることを参考に、投与方法に関わる事項も含めることとした。

開発ガイドラインの構成

1. 品質に関して

脳梗塞に対する治療を目的とした細胞加工製品の品質確保に関する考え方は、既に本邦にて発出されている細胞加工製品に係る各種指針に基づくものとする。ただし、中枢神経系を対象とした細胞治療において考慮すべき特性解析については、用いる細胞の種類及び期待される作用機序を踏まえた検討が必要である。

2. 非臨床試験に関して

効力を裏づける試験では、適切な脳梗塞動物モデル及び評価項目を用いて、臨床試験における投与時期、投与量及び投与経路を想定した試験を実施すべきである。非臨床安全性試験に関しては、本邦にて発出されている細胞加工製品に係る各種指針の非臨床安全性試験の項に記載されている参照事項及び留意点を踏まえ、必要かつ適切な試験を実施する必要がある。生体内分布の検討は、作用機序及び安全性を検討する上で有用な場合がある。

3. 投与方法に関して

中枢神経系を対象とした細胞治療では製品により静脈内投与以外に動脈内投与又は脳内投与等の投与方法が想定され、投与のためのデバイスが必要となる場合もある。非臨床試験では、ヒトで用いられる投与方法を想定した上で、投与方法に応じた評価が可能な動物種を用い、安全性及び有効性を評価する必要がある。非臨床試験で確認された投与方法に基づき、臨床試験を実施し安全性及び有効性を評価する必要がある。加えて、投与経験の少ない投与方法を用いる場合には、類似した投与方法を用いたヒトでの投与経験に関する情報を収集し、総合的に安全性を検討することも必要である。

4. 臨床試験に関して

脳梗塞の細胞治療における開発相の考え方は確立されていないことから、医薬品及び医療機器の開発相の考え方を参考に、開発全体における位置付けを考慮した上で各臨床試験の目的を設定する必要がある。臨床試験において対象集団を検討する際には、病期（超急性期・急性期・亜急性期／回復期・慢性期）及び病態（症状・梗塞部位・病型）を考慮する必要がある。有効性の評価にあたっては、機能障害（impairment）、能力障害（disability）、社会的不利（handicap）及び生活の質（QOL）への影響を考慮した上で、製品の特性に応じた治療目的に基づき、評価項目の特徴及び限界を考慮して評価項目を選択することが重要である。安全性の評価にあたっては、脳梗塞特有の細胞加工製品全般に認められるリスク、投与方法に起因するリスク、非臨床試験及び類似する細胞治療のヒトでの投与経験から想定されるリスクを評価する必要がある。

臨床試験を計画するにあたり、臨床試験の目的に応じて対照群を設定する必要性について十分検討すべきである。また、診療ガイドライン等における標準的治療を考慮した上で、併用薬及び併用療法に関する規定及び情報収集を行う必要がある。

<参考文献>

1. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品関連情報: <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/saisei-iryuu.html>
2. Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke (STEPS): bridging basic and clinical science for cellular and neurogenic factor therapy in treating stroke. Stroke 2009;40:510-5.

3. Savitz SI, et al. Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm for Stroke (STEPS) II. *Stroke* 2011;42:825-9.
4. Savitz SI, et al. Stem cells as an emerging paradigm in stroke 3: enhancing the development of clinical trials. *Stroke* 2014;45:634-9.
5. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease. Food and Drug Administration (FDA); 2010.