第16回再生医療学会総会
SY-10　再生医療等製品の薬事承認に向けた開発と課題
2017.3.7

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

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
渡邉可奈子

Disclaimer: 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。

再生医療等製品の製品開発について（機構HP）

- **細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）**（平成25年3月）
  - ❖ 品質＆非臨床安全性

- **無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の考え方について**（平成26年1月）

- **再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス**
  （平成28年6月27日事務連絡）

➢ 作成経緯

平成27年12月	作成作業開始
平成28年2月−3月	ガイダンス案意見募集
平成28年6月14日	機構より報告（薬機発第0614043号）
平成28年6月27日	事務連絡発出

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

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

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

標記について、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から、別紙のとおり報告がありましたので、今後の業務の参考とするよう、貴管下関係業者に対し御周知願います。

再生医療等製品の技術的ガイダンス目次

1. はじめに

2. 品質
   1. 原料等の適格性
   2. 規格及び試験方法、並びに工程内管理試験
   3. 安定性試験
   4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について
   5. ベリフィケーションについて

3. 非臨床安全性試験
   1. 一般毒性試験
   2. 造腫瘍性試験について
   3. 非細胞成分の安全性評価
   4. 製造工程由来不純物の安全性評価

4. 臨床試験
   1. 基本的考え方
   2. 対象集団及び試験デザイン
   3. 用法及び用量
   4. 有効性評価について
   5. 安全性評価について
   6. その他の留意事項

5. 文献

再生医療等製品の技術的ガイダンス

1. はじめに

- 再生医療等製品のうち、ヒト細胞加工製品を開発する際の考え方や留意点を記した。
  - 対面助言等での頻出の相談事項を抽出し、助言内容を一般化し、医薬品・医療機器とは異なる留意事項を紹介する。
  - 遺伝子治療用製品等に特異的な留意事項については対象としていない。
- 現時点の科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、定期的に内容を見直すこととする（年次毎の見直しを予定）。
- 新しい知見に基づく評価方法や試験方法等の実施を排除するものではなく、製品の特性を踏まえたケース・バイ・ケースでの評価が極めて重要となることから、薬事戦略相談等のご活用をお願いしたい。

品質

1. はじめに

2. 品質
1. 原料等の適格性
2. 規格及び試験方法、並びに工程内管理試験
3. 安定性試験
4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について
5. ベリフィケーションについて

3. 非臨床安全性試験
1. 一般毒性試験
2. 造腫瘍性試験について
3. 非細胞成分の安全性評価
4. 製造工程由来不純物の安全性評価

4. 臨床試験
1. 基本的考え方
2. 対象集団及び試験デザイン
3. 用法及び用量
4. 有効性評価について
5. 安全性評価について
6. その他の留意事項

5. 文献

再生医療等製品の安定性・微生物管理

安定性試験

- ヒト細胞加工製品は、生きた細胞・組織を含む。安定性が十分に得られない場合には、品質管理を行う際に時間的な制限が生じることになり得ることから、処方設定等の検討も含め、必要な安定性を確保することが重要である。
  - 長期保存試験
  - 輸送時安定性試験（輸送条件を踏まえた品質への影響評価）
  - 凍結融解後の安定性試験

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

- 安全性に係る試験項目であるため、原則として最終製品を試験検体として実施することが求められている。
- 一般に結果を得るまでに時間を要するため、最終製品の保存安定性の確保に努め、出荷の可否のための試験に必要な時間を確保することが望まれる。

プロセスバリデーション・ベリフィケーション

- 市販製品の製造管理及び品質管理の運用においては、原則として、プロセスバリデーションの実施が要件とされている。

プロセスバリデーション・・・構築した管理戦略を検証する方法

- 期待する製造プロセスの稼動性能及び品質に寄与する重要工程パラメータ等の変動要因並びに品質リスクを特定した上で、それらのパラメータの監視及び工程内管理試験等により製造プロセスの制御を通じ、恒常的に品質保証を高いレベルで達成する活動

倫理上の問題から事前に入手可能な検体が制限される。
限られた製造経験から製品化が進められる。

プロセスバリデーションの実施が困難

ベリフィケーション・・・・・・・・求められた製品品質を製造毎に確認すること

- 原料等の品質、工程パラメータ及び工程内管理試験も含めた総合的な製品品質の確認

非臨床

1. はじめに

2. 品質
   1. 原料等の適格性
   2. 規格及び試験方法、並びに工程内管理試験
   3. 安定性試験
   4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について
   5. ベリフィケーションについて

3. 非臨床安全性試験
   1. 一般毒性試験
   2. 造腫瘍性試験について
   3. 非細胞成分の安全性評価
   4. 製造工程由来不純物の安全性評価

4. 臨床試験
   1. 基本的考え方
   2. 対象集団及び試験デザイン
   3. 用法及び用量
   4. 有効性評価について
   5. 安全性評価について
   6. その他の留意事項

5. 文献

非臨床安全性評価

- ヒト細胞加工製品の構成を踏まえて、安全性を評価することが適切である。
  - ✓ 目的とする細胞・組織等の**「細胞成分」**
  - ✓ 目的とする細胞・組織以外の材料（細胞凍結保護液、スキャホールド等）等の**「非細胞成分」**
  - ✓ 最終製品に残留する培地成分等の**「製造工程由来不純物」**

- 細胞成分について、動物試験における**異種免疫反応**、**量的なリスク評価の困難さ**等の評価の限界を考慮した上で、非臨床安全性試験を検討することが重要である。

  1. **一般毒性試験**
  2. **造腫瘍性試験**

- 非細胞成分及び製造工程由来不純物については可能な限り理化学的な分析法により評価すること。

  3. **非細胞成分の安全性評価**
  4. **製造工程由来不純物**

一般毒性評価の考え方

	一般毒性評価の考え方
動物種の選択	①免疫不全動物 ②免疫抑制剤投与下での動物 ③動物由来同等製品の利用
動物種の数	◆ 化学合成医薬品のような代謝等の動物種差が考えにくいこと、またいずれの動物種でも異種免疫反応が惹起される場合があることから、一般に、動物種1種による評価が可能である。
群	◆ 量的なリスク評価は困難であることから、ハザードを確認するために、投与群と対照群の少なくとも2群で評価可能である。
用量	◆ 最大耐量（MTD）、投与可能な最大量（MFD）及び動物福祉を考慮し、可能な限り多くの細胞数を設定することが重要である。
投与回数	◆ 可能な限り臨床で予定されている用法と同様にすることが望ましい。 ◆ ただし、動物にヒト細胞加工製品を反復投与しても生体内で蓄積性が認められず、毒性所見の増悪が考えにくい場合には、必ずしも反復投与の実施は必要としない。
試験期間	◆ 全身毒性を評価可能と考える最短の期間である14日間程度とすることは可能である。
性・動物数・検査項目	◆ 単回投与であっても生体内に一定期間存在することから、反復投与毒性試験のガイドライン（※）を参考にする。

※「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」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」

造腫瘍性評価の考え方

- ヒト細胞加工製品に関する造腫瘍性の懸念については、細胞の分化段階、加工方法、培養期間、類似品の実績等によって異なると考えられる。

- 開発する製品における造腫瘍性の懸念の程度に応じて、ケース・バイ・ケースで検討することに留意が必要である。

  - ✓ 骨髄由来の間葉系幹細胞や体細胞由来の製品については、必ずしも*in vivo*の造腫瘍性試験が必要でない場合も考えられる。

  - ✓ **ES/iPS細胞由来の製品**では、多能性幹細胞の残存による**奇形腫形成のリスク**についても評価することが重要である。

目的	悪性形質転換による造腫瘍性ハザード	多能性幹細胞の残存による奇形腫形成ハザード
移植経路	◆ **臨床適用経路**により評価することが適切である。 ◆ 技術的に困難な場合には、背部皮下移植等	◆ 実績のある免疫不全マウスの**背部皮下**への移植が望ましい。 ◆ 他の投与経路により奇形腫形成能を評価する場合には、免疫不全マウスへの背部皮下移植以上の検出感度が得られるようにすること

非細胞成分及び製造工程由来不純物の安全性評価

非細胞成分

製造工程由来不純物

可能な限り除去

各成分の特性や含有量を踏まえ、**公表データ**やヒト細胞加工製品の一般毒性試験から得られた情報を十分活用し、可能な限り理化学的手法によって評価することが適切である。

安全性が説明できない場合には、各成分に着目した非臨床安全性試験を実施する

- 公表データとしては、例えば、**化成品やバイオ医薬品の毒性プロファイル（無毒性量や最小薬理作用量等）、ヒト内因性物質に関する情報（血中濃度等）、ヒトへの使用実績（医薬品や添加物としての使用前例、許容摂取量等）、不純物に関するICHガイドライン、毒性学的な概念（毒性学的懸念の閾値等）等**が含まれる。

臨床

1. はじめに

2. 品質
   1. 原料等の適格性
   2. 規格及び試験方法、並びに工程内管理試験
   3. 安定性試験
   4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について
   5. ベリフィケーションについて

3. 非臨床安全性試験
   1. 一般毒性試験
   2. 造腫瘍性試験について
   3. 非細胞成分の安全性評価
   4. 製造工程由来不純物の安全性評価

4. 臨床試験
   1. 基本的考え方
   2. 対象集団及び試験デザイン
   3. 用法及び用量
   4. 有効性評価について
   5. 安全性評価について
   6. その他の留意事項

5. 文献

臨床試験の基本的考え方

- ヒト細胞加工製品は、製品品質に不均質性や未知のリスクがある。臨床試験のデザインや安全性のモニタリング等において医薬品とは異なる方法の検討が必要となることがある。

- 臨床試験デザイン、投与方法、有効性及び安全性の評価方法において、類似する医薬品及び医療機器の考え方を参考にしつつ個々の再生医療等製品の特徴を踏まえて試験計画を考えることが可能である。

- 基本的考え方の多くは共通している。

◆「臨床試験の一般指針」
（平成10年4月21日付医薬審第380号）ICH-E8

◆「臨床試験のための統計的原則」
（平成10年11月30日付医薬審第1047号）ICH-E9

◆「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」
（平成13年2月27日付医薬審発第136号）ICH-E10

◆「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」
（平成24年4月2日付薬食審査発0402第1号）

有効性評価

- 被験者への侵襲及びリスクの観点から、ヒト初回投与試験は疾患を有する被験者で実施されることが多く、安全性のみならず有効性に関する情報がヒト初回投与試験にて収集されることもある。

- また、実施可能性の観点から開発全体において臨床試験にて評価できる被験者数が限られる場合には、

  - 臨床試験から得られる情報を最大化できるように有効性の評価方法を検討することが重要となる。
    - 真のエンドポイント及びサロゲートエンドポイントを適切に定義することが有用
    - 組織又は臓器を修復するような特徴を有する製品において、製品の有効性を補足するために、画像評価やバイオマーカーによる情報を活用することも有用

  - 有効性及び安全性に影響する要因を考慮し、臨床試験を計画することが重要
    - 非盲検非対照試験で有効性を評価する場合には、可能な限り客観的な評価項目を設定すること
    - 主観的要素を含む評価項目を主要評価項目に設定する場合、副次評価項目として客観的な評価項目を設定することも重要

対照群

盲検化の有無に関わらず、臨床試験において**より科学的に有効性及び安全性の情報を収集するため**には、内部対照群の設定を検討することが重要である。

対照群

- **内部対照**
  - **盲検化の実施可能性**
    - **盲検化**（プラセボ）
    - **非盲検化**（無治療・標準治療）
- **内部対照の設定が不可能**
  （治験の目的、対象疾患、製品の臨床的位置付け、評価項目等から対照群の設定不要なケースもあり得る）

- 有効性評価に際しバイアスが結果に影響する可能性がある場合、**評価の客観性を高める方策**を検討することが重要である。
- さまざまな制約から対照群が設定できない場合においても、疾患の自然経過等に関して十分に予測でき、参考となる臨床データから**有効性評価のための閾値を事前に設定する等**により、可能な限りの有効性評価方法を検討することは重要である。

盲検化・ランダム化

- ヒト細胞加工製品では、盲検化の実施可能性が個々の製品により大きく異なる。
  - ✓ **被験者からの組織採取が必要となる製品があること**
  - ✓ **被験者への投与方法が多様であること**

● **盲検化** **（プラセボ）**	✓ 低侵襲な方法で投与する製品は、盲検化のためにプラセボ投与を検討することが重要である。 ✓ **ランダム化比較試験**の要否について議論する必要がある。
● **非盲検化** **（無治療・標準治療）**	✓ 手術を必要とする製品については、シャム手術の侵襲性及び倫理性を踏まえ、**盲検化の実施可能性を慎重に検討することが重要である。** ✓ シャム手術による盲検化が実施困難な場合には、**評価者盲検等の盲検性を高めるための他の方策を検討することが重要である。**

安全性評価

- ヒト細胞加工製品では、投与した細胞の生着等のリスクがあることから、安全性をモニタリングする期間及び情報収集の方法については、個々の製品の特徴を踏まえて検討することに留意が必要である。

- 細胞・組織採取に伴う製品における有害事象は、治験製品又は製造販売後臨床試験製品の製造のために実施する細胞・組織の採取において生じた好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその兆候も含むものであることから、これらを安全性情報として収集する必要がある。

  ※「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
  （平成26年8月12日付薬食発0812第16号）

  - 細胞・組織採取後から治験製品投与前までに発生した有害事象は、治験製品の投与により生じた有害事象でないことは明らかであるが、臨床適用する際には細胞・組織採取から治験製品投与までが一連の処置となることから、ベネフィット・リスクを検討するにあたり重要な意味を持つ情報となる。

その他の留意事項

条件及び期限付承認制度と開発のライフサイクル

開発早期の探索的臨床試験で得られる有効性に関する情報 → **条件期限付承認** → 製造販売後承認条件評価で得られる有効性及び安全性の検証に係る情報 → **承認**

- 製品を適用できる患者さんに対し適用しないことへの抵抗感は条件及び期限付承認前よりも大きいものになる。
- 自然予後等に関する情報の取得は開発前や途中よりも困難
- 有効性評価方法が限定され、製品が患者にもたらすベネフィットを説明することが困難になる可能性

- 条件及び期限付承認での上市は、その後にひかえている通常の承認審査、再審査へとつづく臨床開発のライフサイクルの途上と捉えることが適当
- 上市後の通常の承認審査に向けて、製造販売後承認条件評価における有効性及び安全性の評価方法について、実施可能性のある計画を製造販売承認申請前に検討しておくことが重要である。

製品の特性を踏まえたケース・バイ・ケースでの評価が極めて重要です。

薬事戦略相談等をご活用ください。

ご静聴ありがとうございました。