

肝硬変を適応症とする経血管的投与再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）に関する評価指標（案）

1. 本評価指標の対象

本評価指標は、肝硬変を適応症とする再生医療等製品（ヒト細胞加工製品。以下同じ。）のうち、特に経血管的に投与する製品について、下記の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の品質、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。

2. 既存の通知・事務連絡について

ヒト由来細胞・組織を加工した再生医療等製品（以下「再生医療等製品」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・留意点は、次に示す各通知・事務連絡（以下「再生医療等製品関連通知等」という。）に示されている。

- ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成20年2月8日付け 薬食発第0208003号）
- ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成20年9月12日付け 薬食発第0912006号）
- 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ついて（平成24年9月7日付け 薬食発0907第2号）
- 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ついて（平成24年9月7日付け 薬食発0907第3号）
- 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（平成24年9月7日付け 薬食発0907第4号）
- 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ついて（平成24年9月7日付け 薬食発0907第5号）
- ヒト ES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日付け 薬食発0907第6号）
- 「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」（平成28年6月27日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 事務連絡）

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい再生医療等製品を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、製造販売承認申請において、本評価指標に示された要件や内容を全て満たすことが必ずしも必要ではない。

製品の品質、安全性及び有効性の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって適切に対応することが必要である。なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は再生医療等製品関連通知等の定義による他、以下のとおりとする。

(1) 経血管的投与

製品を肝動脈、門脈あるいは静脈から投与すること。

(2) 梗塞

塞栓によって組織への血流が途絶することにより、当該組織が壊死した状態。

(3) シャント

血流が本来通るべき血管と別の血管を流れる状態を指す。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

肝硬変を適応症とする経血管的投与再生医療等製品の品質管理における留意点として、例えば以下に挙げた事項が考えられるが、必要かつ適切であれば別の試験項目の設定又は追加を検討すること。なお、各試験項目の設定根拠及び試験方法の妥当性について説明する必要がある。

① 性状について

構成細胞等の分散性、凝集性等に関わる事項のうち適切な項目を製品の特性に応じて設定すること。

② 細胞濃度について

細胞数・細胞生存率に加え細胞濃度について規格を設定すること。特に、経血管的投与においては、細胞塞栓による梗塞のリスクがあることから、経血管的投与時の細胞濃度及び細胞の分散性と、梗塞の発現との関係性についての情

報収集が重要である。

③ 構成細胞及び細胞特性について

製品を構成する細胞のポピュレーション分布の定量的規格を設定し、定量的PCR法、フローサイトメトリー法等により、それを確認すること。細胞から産生される液性因子等が製品の有効性あるいは安全性に影響を及ぼす可能性が想定される場合には、その種類及び産生量に関する情報を収集し、規格設定の可否を議論すること。なお、これらの細胞特性については開発相に応じて段階的に検討することで差し支えない。

④ 投与機器について

臨床使用時と同一又は同等であることが説明可能な投与機器を用い、投与機器通過前と通過後の細胞生存率及び分散性を、あらかじめ評価すること。

⑤ 安定性について

製品の調製から使用までの期間、保存条件等を想定して細胞の性状や機能が維持できていることを確認すること。

(2) 非臨床試験

動物に製品を経血管的に投与して安全性又は有効性を評価する際には、対象疾患を考慮して健常動物又は疾患モデル動物を利用すること。評価項目としては、例えば以下を検討することが考えられる。

① 使用用量、使用方法等に関する評価

ヒトに投与する際の適応症とする疾患の重篤度等、適切な細胞投与用量、投与速度、投与部位経路、及び投与回数。

② 併用薬

製品の投与に当たって、前もって、あるいは同時、ないしは投与後に必ず併用する薬剤がある場合には、当該薬剤が再生医療等製品に与える影響。

有効性を評価するための肝硬変代替モデル（肝線維症評価モデル）動物作製方法の例として、四塩化炭素反復投与モデル、Thioacetamide (TAA)反復投与モデル、胆管結紮モデル、高脂肪食負荷モデル、コリン欠乏食モデル、メチオニン欠乏食モデル及びアルコール投与モデル等が挙げられる。（参考文献1～

●）用いた動物モデルについては、その選択の根拠を想定される機序から議論し、試験系の妥当性及び得られた結果のヒトへの外挿性について説明する必要がある。また、投与した細胞の肝臓組織内における生着と分布を確認し、それによってもたらされる効力又は性能との関連性について考察すること。

肝臓以外の全身の器官・組織に対する安全性評価は、その妥当性が説明でき

るのであれば、げっ歯類を用いた一般毒性試験の中で、試験項目を加えることで評価することも可能である。その際、肝臓以外に製品が分布した場合には、当該部位の病理組織学的検討を経時的に行い、分布部位及び周辺組織への影響を検討すること。特に、製品の経血管的投与で懸念される事項である細胞塞栓及びそれに伴う梗塞の発症、程度ならびにその回復性について、評価する必要がある。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。

動物試験は経血管的投与の手法・手技及び投与機器に関する試験の意味合いも含んでいることから、製品投与群に加え、対照群として媒体投与群を用いること。なお、動物への投与は、可能な限り臨床での投与手法・手技等で行うことが望ましい。その際、健常である動物を利用することが一般的であるが、疾患モデル動物を用いることがより合理的であると議論される場合には、この限りではない。

肝臓に対する安全性評価においては、一般的に用いられている、一般状態、血液学的及び血液生化学的検査や病理組織学的検査を用いて、急性あるいは慢性期における組織傷害等について評価を行うこと。当該血液学的及び血液生化学的検査の項目は、非臨床試験から臨床試験へ外挿性を有するものを選択すべきである。

評価項目としては、例えば以下を検討することが考えられる。

① 病理組織学的評価

肝臓組織内における投与細胞の生着又は生着分化、炎症細胞の浸潤の有無及び肝小葉形状、肝組織の虚血性変化、血栓、細胞塞栓形成の有無など肝組織の変化の検討を行うこと。

② 肝機能評価

急性あるいは慢性肝臓組織傷害等について、一般的に利用されている指標を用いて評価することが望ましい。なお、製品の経血管的投与で懸念される~~微小~~細胞塞栓による梗塞を評価するため、製品投与以外の介入による影響の少ない指標を選択する必要がある。肝機能に関しては、必要に応じて血液学的及び血液生化学的検査に加え、動物種によっては、腹部超音波検査、CTあるいはMRI等が可能である場合は、これらで評価する必要がある場合も想定する。

③ 血管内圧の評価

特に、経門脈的投与の場合においては、投与開始時から一定時間の血管内圧を評価し、組織傷害とその回復性について議論すること。

(3) 臨床試験（治験）

治験実施計画書（安全性及び有効性の評価項目を含む。）は、対象疾患、目的とする効能、効果又は性能、当該製品に期待される臨床上的位置付け等を明確にした上で、それらに応じた評価項目を設定し、非臨床試験成績等も踏まえて適切に記載されるべきである。その際、再生医療等製品の投与と臨床所見の因果関係を明らかにすることが臨床試験の目的であることに配慮すること。

① 症例選択の妥当性

再生医療等製品の投与を受けることとなる者の病状を十分に評価し、あわせて年齢その他の事情を考慮した上で、症例選択をしなければならない。また除外基準においては、特に当該製品に期待される臨床上的位置付けを考慮し対象とはならない病状を設定する。

② 安全性の評価

安全性の評価にあつては、特に製品の構成細胞等による塞栓形成に伴う梗塞及び血管内圧上昇、それに伴う肝機能の低下が重要な課題である。製品による梗塞とそれに起因する肝機能の低下に関しては、その程度とその後の回復性について評価を行うこと。経門脈的投与においてリスクである血管内圧上昇に関しては、投与時および投与後一定時間の観察を行うこと。

また、用いる細胞によっては腫瘍又は異所性組織分化の有無を確認すべき場合もあるため、必要に応じて、製品の投与後に定期的に検査（例えばCT検査等）を実施すること。

また、肝硬変症例においては、門脈大循環シャントや肝内でのシャントが形成されている場合があり、これが投与後の製品の体内分布と生着に影響を与える可能性があることに留意すべきである。症例毎に、術前にダイナミックCTなどにより血行動態を十分に評価したうえで、経血管的投与の妥当性を評価し、投与後の検査結果について解析すべきである。

③ 有効性の評価

有効性の評価にあつては、試験の目的や当該製品の臨床上的位置付けを踏まえ、例えばChild-Pugh Score、MELD ScoreやFib4 Indexのように臨床的意義が明確であり、効能評価に適した評価指標・項目を設定すること。これら効能評価においては、より低侵襲で目的を達する手法があるのであれば、当該手法を用いた評価を検討すること。（参考文献●～●、参考文献FibroScanを追加）

臨床試験のデザインは、無作為化二重盲検並行群間比較試験が一般的である。しかし、肝硬変を適応症として経血管的に投与される再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の臨床的位置付け、試験の対象等によっては、無作為化並行群間比較試験の実施が困難となることも想定される。このような場合には、試

験の目的、評価項目の特徴等を踏まえ、有効性評価が可能となる試験方法を慎重に検討し、その妥当性を示すことが必要となる。

<参考文献>

後ほど提示します