

再生医療等製品の早期実用化に向けた課題と将来展望
～審査・相談の最前線から～

早期臨床試験の円滑な開始と評価について

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
大倉 成美

演題名：早期臨床試験の円滑な開始と評価について

施設名：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

氏名：大倉 成美

**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。

本日のお話

- 早期臨床試験開始までに整理が必要な点
- 早期臨床試験における安全性担保
- 早期臨床試験の評価
- まとめ

早期臨床試験の開始に当たって

- 非臨床試験の結果
- 類似製品の情報
- 既の実施された臨床研究や海外試験

- 製品の特徴
- 対象疾患の特徴
- 既存の治療

**試験の目的を踏まえて、
適切にデザインされた、
早期臨床試験の立案**

- 試験デザイン
- 対象
- 用法用量
- 評価項目
- 症例数
- 安全対策

対象疾患に関する論点

- ・ 疾患名
- ・ 診断基準 : ガイドライン等で診断基準が明らかな疾患であるか
既に確定診断されている領域か
診断薬や診断機器の承認状況や普及状況
- ・ 重症度 : 特定の重症度の患者さんを対象とするか
- ・ 治療ライン : First Line、Last Line、その他
- ・ 国内外差 : 原因、疾患概念、診断基準や治療に差があるか



上市時に想定する対象をイメージしつつ、
早期臨床試験の対象を適切に選択することが重要

用法及び用量又は使用方法に関する論点

- 1回投与量：開始用量、漸増方法、など
- 投与回数：1回投与か、複数回投与であれば投与間隔
- 投与経路：静脈内、腫瘍内、など
- 投与手技：難易度の高い手技か、新規性の高い手技か
- 投与部位：局所投与であれば場所の選択方法
- 投与に使用する機器：専用の機器や日本に無い機器が必要か



適切な用法用量の選択
上市時の使用方法を想定した規定と情報収集

既存治療との関係についての論点

- ・ 対象疾患に対して現在行われている治療は何か？
- ・ 現行治療と比較して、開発中の製品をどのように位置づける予定か？
- ・ 評価するにあたり、既存治療について制限や統一は必要か？



選択・除外基準への反映
併用薬や対照群への反映
併用禁止（制限）薬、併用禁止（制限）療法への反映
対照群の検討

評価項目に関する論点（安全性）

【視点】

- ・ 被験者の安全性を担保する
- ・ 安全性に関する情報を不足なく収集する

【主な検討事項】

- ・ 評価項目 : 対象疾患での一般的な診察/検査項目を設定
作用機序から予想されるリスクを考慮して設定
非臨床試験や周辺データから予想されるリスクを考慮して設定
投与手技や併用薬のリスクも評価が必要
- ・ 評価時期 : 好発時期の検討
- ・ 長期安全性 : 同一治験内で評価するか別途評価するか
どの程度の期間まで追跡するか

評価項目に関する論点（有効性）

【視点】

- ・ 早期臨床試験では、次相試験での評価が適切に行えるよう、探索的に複数の評価項目を設定
- ・ 各評価項目の変化を確認し、製品の有効性が期待できそうか、評価時の留意点があるかなどを検討できるようにする

【主な検討事項】

- ・ 対象疾患における真のエンドポイントは何か
- ・ サロゲートエンドポイントは存在するか
- ・ 作用機序を踏まえて有効性を補足する（作用機序を裏付ける）項目はあるか
- ・ 設定する項目の客観性
- ・ 設定する項目の臨床的意義

FIH試験/FIJ試験における安全性の論点

- 選択・除外基準での配慮（年齢、合併症、など）
- 開始用量の検討
- 診察及び検査スケジュールの配慮（項目、頻度）
- 入院規定の検討
- 1人目の投与後、2人目の投与まで一定期間を空けるなどの工夫
- 効果安全性評価委員会の設置と効果的な実施
- 中止基準の検討



慎重な開始により被験者の安全性を担保し、効率的な開発につなげる

早期臨床試験の評価（安全性）

- ・ 有害事象の発現頻度、重篤度
- ・ 好発する時期や患者背景
- ・ 有害事象と治験製品や投与手技との関連
- ・ 原材料採取の安全性



**次相に進むことの是非
次相試験の試験デザイン、安全対策への反映**

早期臨床試験の評価（有効性）

- 各評価指標がどれだけ変化したか
- 経時的な推移はどのようなであったか（効果は十分持続しそうか）
- 事前の想定や比較対照があれば、比較してどのようなであったか
- 臨床的に有意義な変化が期待できそうか



次相試験のデザインへの反映
（対照、選択・除外基準、評価項目、評価時期、など）

早期臨床試験の結果から条件及び期限付承認を検討する場合の論点

- ・ 臨床的意義が説明できるか。
- ・ 有効性を客観的に推定できると判断できるか。
- ・ 安全性に問題が無いか。
- ・ 評価期間に不足はないか。
- ・ **製造販売後評価について有効性を示せる評価計画が提示できるか**



**条件及び期限付承認はゴールではない
有効性と安全性が示されたらと判断できるまでの全体の開発計画が重要**

まとめ

- ・ 早期臨床試験の速やかな開始のためには、非臨床試験成績や周辺情報を十分に把握した上で、論点整理を行うことが重要。
- ・ 対象疾患、既存治療に応じて、試験デザインを検討。
- ・ 早期臨床試験ならではの安全性への配慮も必要。

早期臨床試験を適切にデザインすることにより、次相試験のデザインが可能となる。



対象疾患の実臨床に詳しい専門家とのご相談、製品開発に詳しい方との連携に加え、PMDAの事前面談・対面助言のご活用もご検討ください

The logo for the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) features the acronym "PMDA" in a bold, blue, sans-serif font. The letters are slightly shadowed, giving them a three-dimensional appearance as if they are floating above a thin, dark blue horizontal line.

健やかに生きる世界を、ともに