

再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会

平成22年6月28日

資料③・・・ケーススタディ【非臨床】 【臨床】



平成22年度 再生医療/細胞・組織加工製品実用化 のための薬事講習会

ケーススタディ 【非臨床】

ヒトに使用する製品
について、動物で試験を
することの意味は？



非臨床試験とは



製品の有効性・安全性をヒト以外の動物、細胞で評価すること
効力又は性能を裏付ける試験

- 効力又は性能を裏付けるとともに、その作用機序などを動物や細胞を用いて解析する(Proof-of-Concept)

安全性試験

- 臨床において発生する可能性のある副作用(標的臓器、回復性など)を予測→臨床試験での検査項目の設定
- 臨床において最初に投与される量の設定～臨床投与量と安全域の算出

動物を用いるメリット

- 体内動態や移植した組織の解析
- 製品の作用機序を検証



細胞・組織加工製品における非臨床試験の制度上の位置づけ

- 確認申請、承認申請のための評価資料
- 承認申請時の非臨床安全性試験はGLP準拠が原則

確認申請時にも
試験のGLP準拠が
必要なのですか？

いいえ。確認申請時には試験
のGLP準拠に関する調査は
おこないません。
しかし、確認申請時にもGLPへ
準拠していることが望ましいと
考えます。

最終的に、承認申請時には試験のGLPへの準拠
が求められるので、確認申請時に準拠しておくこと
によって、重複した試験を行う必要がなくなります。



非臨床



細胞・組織を加工した医薬品・
医療機器の場合にはどのような
非臨床試験をすればいいのか？



自家培養表皮 ジェイス
株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

製品の種類や特性、臨床上の
使用方法が多様であるため、必要とされる
試験を一律に規定することは困難です。

個々の製品について、製品の特性に
合わせ、ケースバイケースで対応する
ことが必要です。



細胞・組織加工製品の非臨床試験の実施の考え方

細胞・組織加工製品の種類や特性、臨床上的使用方法が多様であるため、必要とされる試験は一律に規定することは難しい

➡ 個々の製品の特性に合わせ、ケースバイケースで評価することが必要

効力や性能を裏付ける試験：

細胞・動物モデルを使用して、製品の有効性、作用機序を検証する
ポイント

機能発現、作用持続性等の医薬品・医療機器として期待される
効果が検討可能か？

安全性試験：

細胞・動物モデルを使用して、製品の安全性を検証する
ポイント

製品の特性や使用方法から、評価することが必要と考えられる
安全性試験を実施すること。



例1: 自己由来免疫細胞を患者に投与することで腫瘍の抑制に用いる製品の場合

- **効力又は性能を裏付ける試験**

- 担がんモデル動物を用いた、腫瘍縮小や生存率を評価する試験

この製品をヒトに用いた場合の効果が期待できるか？

- 投与細胞の体内動態を解析する試験

投与した細胞は腫瘍に到達しているのか？また、どのくらいの期間機能するのかを予測したい。

- **安全性試験**

- 投与細胞の生産するサイトカイン等の影響をみる試験。

投与細胞が生体に悪影響を及ぼさないだろうか？

投与する細胞は形質転換を起こしていないか？腫瘍化しないだろうか？

- 腫瘍形成に関わる試験(核型分析試験、軟寒天コロニー形成、免疫不全動物による造腫瘍性試験)
- 目的外細胞への分化を評価する試験



例2: 培養した細胞を足場材料とともに投与し、欠損した組織の修復を期待する場合

- 効力又は性能を裏付ける試験

- 病態モデル動物を用いた、組織再生及び運動機能の回復を評価する試験

この製品をヒトに用いた場合、効果が期待できるか？

期待されたように、投与した細胞による組織再生が起きているだろうか？細胞が局所にとどまってくれているだろうか？

- 修復された組織の組織学的評価試験

- 安全性試験

- 腫瘍形成に関わる試験

(核型分析試験、軟寒天コロニー形成、免疫不全動物による造腫瘍性試験)

投与した細胞が、形質転換を起こしていないか？腫瘍化しないだろうか？

細胞の足場として用いた材料が、細胞毒性、アレルギー性などを示さないだろうか？

- 細胞毒性試験、短期埋植試験、感作性試験など



?



試験に用いる動物種の
選択基準は？

製品の性質を十分に勘案して、

- ★ 製品の効力を発揮しうるか？
- ★ 免疫反応等の問題をクリア出来るか？
- ★ 動物の大きさ等から考えて、結果をヒトに外挿可能か？
- ★ よく研究されている病態モデルがあるか？

などが判断材料になります。

!



非臨床試験に用いる動物種選択における判断基準

非臨床

★ **製品(あるいはその動物モデル)が十分に効力を発揮しうるか?**

ヒトと同様の生理機序を持った動物を用いる。

★ **免疫反応等の問題をクリア出来るか?**

非自己由来の試料を移植に用いる場合には、免疫反応の問題について留意しなければいけない。



★ **動物の大きさ等から考えて、結果をヒトに外挿可能か?**

例えば、軟骨再生を目的とした培養軟骨細胞の場合。小動物では、関節への負担が低くヒトの実態を反映していない可能性があるため、中大動物を用いることを検討する。

★ **よく研究されている病態モデルがあるか?**

確立した病態モデルが存在する場合、それを用いる。
(病態モデル存在しない場合でも、技術的に可能かつ科学的合理性のある範囲でおこなうこと)



これらの留意点や例数が十分満たされている場合には、一種類の動物で評価可能な場合もある。





非臨床



試験に用いる動物種や
デザインによってはGLPの準拠が困難。
その場合は？

非臨床安全性試験は原則として
GLPに準拠することになっていますが、
例えば、

- 効力又は性能を裏付ける試験において安全性についても評価する場合
- 病態モデル動物を用いる場合
- 試験デザインが特殊な場合
- …等のように、GLPに準拠することが困難な場合もあります。



ただし、このような場合には、GLPに従って試験を実施できない理由を十分に説明するとともに、信頼性の確保のためにもGLPと同等の管理下で試験を実施する必要があります。



非臨床試験用にヒトから
サンプルを採取するのは困難かも。
それに、ヒト製品を動物に投与すると、
種の違いや免疫反応が問題になるかも？

非臨床試験には、ヒト由来製品を
使用するべきなのだろうか？

?





いいえ。ヒト製品だけではなく、動物由来の同等品を用いて評価する方法もあり、そのことがメリットとなる場合もあります。

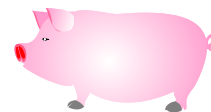
- 種の違いによる免疫反応の影響を受けにくい。
- 貴重なヒト組織を利用せずに有効性・安全性に関する情報を得ることができる。



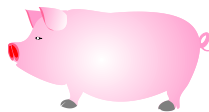
ヒト由来細胞等を動物に投与する場合



ヒト由来
〇〇細胞



動物由来同等品を動物に投与する場合



ブタ由来
〇〇細胞



動物由来同等品を非臨床試験に 使用する場合の留意点



ヒト由来細胞等を動物に投与する場合



ヒト由来
〇〇細胞



動物由来同等品を動物に投与する場合



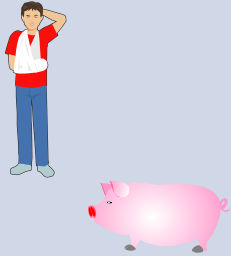
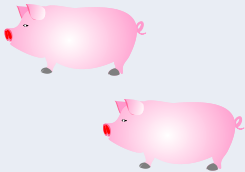
ブタ由来
〇〇細胞



- ヒトから取り出した細胞と同様の性質をもつ細胞が用いられているか？
- ドナーとレシピエントが異なる個体の場合には、免疫反応を抑えるために近交系内もしくはクローズドコロニー内での移植を考慮する。

ヒト由来・動物由来試料を用いた時のメリット・デメリット

非臨床

	メリット	デメリット(注意点)
ヒト製品 →動物 	<ul style="list-style-type: none">最終製品の評価ができる。	<ul style="list-style-type: none">種の壁により期待した効能・効果を評価できない可能性がある。免疫反応を惹起する可能性がある。ヒト試料は貴重で十分な量を得ることができない場合もある。
動物同等品 →動物 	<ul style="list-style-type: none">同種間で移植できるため、種の壁が無い免疫反応を抑制できる。(自己以外にも近交系、クローズドコロニー内での移植が可能)貴重なヒト組織を利用せずに有効性・安全性に関する情報が得られる	<ul style="list-style-type: none">動物から採取し作製した製品とヒト製品とが、同様の性質を持つことを示す必要がある。実際の製品とは異なるので、定量的な評価が難しい。

具体的な試験についての様々な疑問点

非臨床

造腫瘍性試験はどれくらいすればよいのだろうか？

試験の
選択基準は？

体内動態って何を
主眼に解析すれば
よいのだろうか？

反復投与試験をする
必要はあるのだろうか？





非臨床

造腫瘍性に関連する評価は
どこまで実施するべきだろうか？

造腫瘍性に関連する試験は
様々あるが...

- 核型分析試験
- 軟寒天コロニー形成試験
- 免疫不全動物を用いた試験

?



ヒト細胞は腫瘍化しにくいし、
核型試験だけでもいいんじゃないのかな？
免疫不全動物への移植も
大変だし...



造腫瘍性試験の実施については
製品特性に応じケースバイケース
の判断となります。

- 生細胞を用いた製品に関しては、細胞の活性化、培養あるいは非細胞・組織成分との組み合わせなどの加工により、がん化などの望ましくない形質転換を起こす可能性が考えられます。培養期間を超えて培養した細胞などの形質転換について十分に評価することが必要です。
- ES/iPS細胞を用いた製品の場合、未分化細胞が残留した場合などに腫瘍発生の可能性が高いことが懸念されます。



非臨床



造腫瘍性試験を実施した後で、一部の製品で核型異常が検出されることが判明しました(試験に用いた検体に核型異常があったかは不明)。造腫瘍性試験をやり直す必要があるでしょうか？



核型異常などのリスクの存在が示唆された場合は、該当する製品を組み入れた造腫瘍性試験を実施することが適切です。





非臨床



細胞・組織加工製品における
体内動態試験の意義は何でしょうか。
(有効性を主眼とするのか、あるいは
副反応としての異所性組織構築など
を見るのか)

製品によって異なりますが、一般には
製品の期待した場所への局在を観察すること
で、有効性や有効期間を推定するための情報
を得ることが期待出来ます。

また、標的部位以外への製品の分布や
異所性組織形成等の評価により、製品の持つ
リスクを洗い出すことが期待されます。





非臨床



体内動態試験を実施する場合、
その観察期間はどのように
設定すればよいのだろうか？



製品によって異なりますが、
観察期間は、技術的に可能かつ科学的
に合理的な範囲で設定してください。
例えば移植細胞を標識するなどして
移植細胞の寿命が予想できる場合は、
その期間まで観察することなどが
望ましいと考えます。



非臨床

細胞・組織加工製品の場合、
反復投与毒性試験は必要なのでしょうか？
化成品と異なり、反復して移植をする事態は
考えにくいのですが・・・



反復投与毒性試験の本質的意義は蓄積毒性だと思う。細胞製剤の場合、単回投与となるか、あるいは間欠投与として臨床使用されるだろう。

そのため、反復投与毒性試験は必須ではないと考えるが、その考えでもよいのだろうか



細胞・組織加工製品については、作用機序等が多岐にわたるので、一律には規定出来ません。

製品の臨床使用方法を考えて、安全性の懸念のある場合には、適切に試験を設定して下さい。



例えば…

例1) 移植された製品が留置される細胞・組織由来機器の場合には、反復投与毒性試験の意義は小さいと考えられる。

例2) 投与した製品が蓄積せず消失する製品の場合にも、臨床使用で複数回投与することが予想される場合には、免疫原性によりアレルギー等を惹起する可能性が考えられるため、複数回の投与試験を検討する。



?

非臨床における有効性評価の
エンドポイントの設定基準は？

臨床上の効果をもっともよく反映できる
指標を評価項目とすることが望ましいと考え
ます。対象疾患に対する治療効果を評価す
ることが重要です！

投与された製品が目的組織に生着することや、
期待された分化状態であることを確認することも、
製品の作用機序を検証する上で重要です。しかし、
それだけで有効性が示されたと判断することは難
しいと考えます。



細胞・組織を利用した医療用製品の安全性 についてのガイドライン等

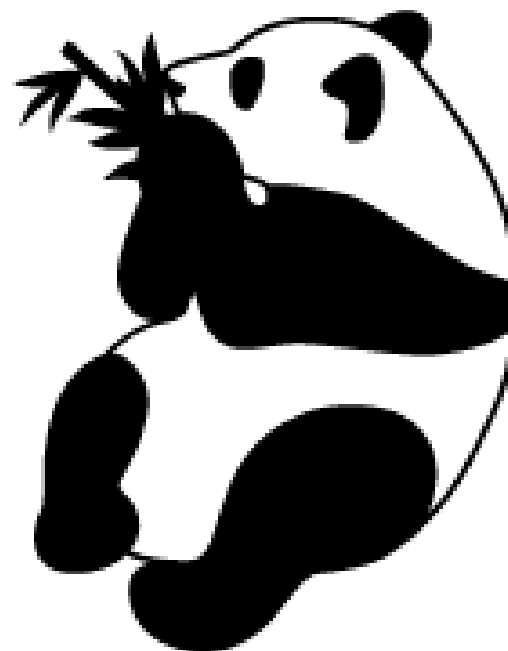
- ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について(H.20年2月8日付 薬食発第0208003号)およびそのQ&A(医療機器審査管理室 H.20年3月12日)
- ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について(H.20年9月12日付 薬食発第0912006号)、およびそのQ&A(医療機器審査管理室 H.20年10月3日)
- 医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について(H.15年2月3日付 医薬審発第0213001号)

**具体的な事例に関するご相談は、
総合機構の対面助言制度をご活用下さい。**

<参考URL>

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html>

ご清聴ありがとうございました。



**平成22年度
再生医療/細胞・組織加工製品実用化
のための薬事講習会**

**ケーススタディ
【臨床】**



臨床試験を計画するにあたって、
留意すべき点を教えて欲しい

製品についての臨牀的位置づけ(対象疾患
及び患者、エンドポイント、既存治療法との関
係等)を明確化した上で、有効性及び安全性
が科学的データによって実証できるように開
発戦略を策定する必要があります。

臨床試験の目的

- ・ 新たな製品の安全性と有効性を評価する。
 - 患者での評価
 - 安全性のリスク評価を行い、期待される有効性と比較して受け入れ可能であることを確認
- ・ 得られた安全性と有効性に関する科学的情報を、臨床現場に提供する。

臨床試験と、日常の治療行為とは**目的が異なる**。

臨床試験計画は、製品を評価するための科学的情報が得られるように、適切にデザインされなければならない。



細胞組織製品の臨床開発に当たって
の基本的な考え方は？

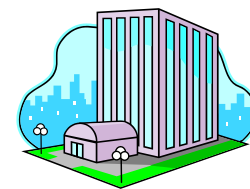
リスクを上回るベネフィットが期待される対象疾患と、
対象患者を選択



対象患者に対して最大の利益を与え、リスクを最小化
することが可能な用法用量や使用方法などを設定



これらを念頭に置いた臨床試験をデザイン



試験デザインについての一般的原則

・ケース1: 既存治療より優れた**第一選択の治療法**と位置づける。

▶ 原則として既存治療に対する**優越性**を示す。

・ケース2: 既存治療と並列の**選択肢のひとつ**として位置づける。

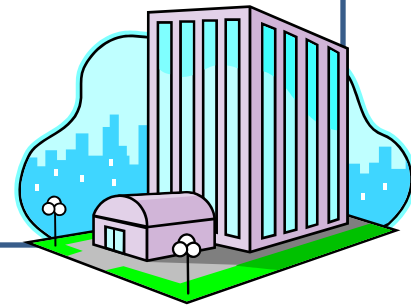
▶ 原則として、既存治療に対する**非劣性**を示す。

・ケース3: **既存治療を適用できない患者**に絞る。

▶ 原則として、**プラセボ群もしくは保存治療群に対する優越性**を示す。

ケース 4: **既存治療で奏功しなかった患者**に絞る。

▶ 同上



どのケースの場合でも原則として比較対照、
すなわち対照群が必要



対照群の設定はどうすれば？（1）

・対照群を設定する目的

≫開発する製品による治療効果と、疾患の進行、治験担当医や患者の期待、他の治療等の要因等により引き起こされた結果を区別して評価すること。

・無作為化

≫比較可能性を保証する最良の方法は、対象患者を無作為に割り付けること。

≫対照群としては、プラセボや既承認の製品、既存治療などが考えられる。

・盲検化

≫二重盲検が理想的

≫盲検化が困難、もしくは不可能な場合、例えば評価者盲検、客観性の高い指標の利用などにより、可能な限り客観性を担保することも考えられます。



対照群の設定はどうすれば？（2）

- ・外部対照（ヒストリカルコントロール）

- 試験に参加して治療を受ける集団とは別の対象集団を対照群とする。

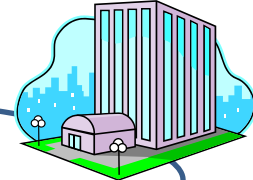
- ベースライン対照試験を含む。

- ・外部対照の問題点

- バイアスを制御できない。

- 治療群と対照群の比較可能性の担保が困難。

- ・受け入れ困難な場合が多い。



対照群の設定はどうすれば？（3）

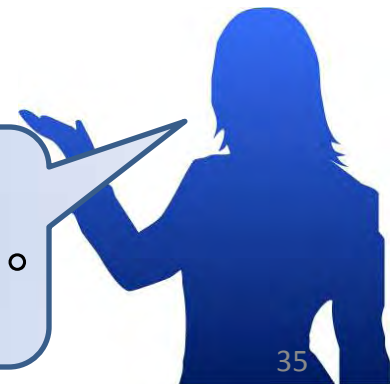
基本的には対照群を設定した比較対照試験が必要…

- 対照群を設定することが困難と考えるなら……
 - › 対照群の設定が困難と判断した妥当な理由を説明。
 - › 比較対照がなくとも客観的な評価が可能となるか検討。

臨床試験における評価項目の考え方

- 主要評価項目 (primary endpoint)
 - » 製品を対象患者に適用することにより患者が得られる臨床的利益を直接反映する指標 (true endpoint) を選ぶべき。
- Surrogate endpoint
 - » 臨床的効果を直接測定することが実際的でない場合に、効果の間接的な測定値を示す変数。
 - » Surrogate endpointを使うことにより、十分合理的に臨床上的結果を予測しうる場合又は臨床上的結果を予測しうるがよく知られている場合には、primary endpointとして用いることができる。

Endpointの適切性については十分な説明が必要です。



臨床試験デザインについての基本的考え方のまとめ

臨床試験をデザインする際、製品の適応と既存療法との関係によってデザインは異なる

対症療法や保存治療に対する優越性を示す

➡ **Second choice**

①有効な既存
治療法あり

②既存治療
無効の患者
が対象

③有効な既存治療
法なし

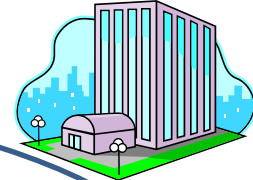
比較試験によって、既存療法に対する優越性もしくは非劣性を示す

対症療法や保存治療に対する優越性を示す

➡ **First choice / First line**

➡ **First choice**

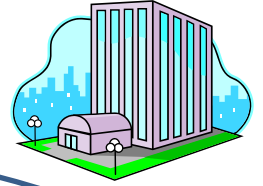
同じ製品でも異なる病態を対象とするのであれば、それぞれについて評価が必要です



症例数はどう考えればいいですか？

試験の目的を踏まえて設定する必要があります。

また、実施可能性を踏まえる必要がある場合も考えられます。

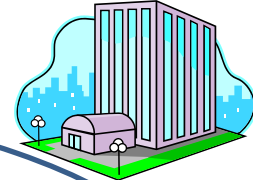


評価期間はどう考えればいいですか？

臨床試験では有効性と安全性を判断するために適切な評価期間を設定する必要があります。


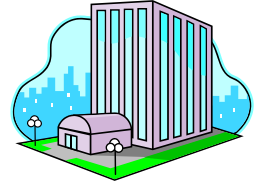
さらに、安全性等の観点から長期フォローアップが必要な場合もあります。

- 体内動態が不明
- 形質転換の可能性
- 効果の持続



用量設定については、どう 考えればいいですか？

- 設定した用量の妥当性について、有効性・安全性の観点から説明することが必要です。
- 必ずしも用量を設定するための臨床試験が必要でない場合もあり得ます。
- 非臨床試験において有効性が期待でき、安全性に問題がない投与量から開始することも考えられます。



安全性情報の収集はどう 考えればいいですか？

- 「有害事象」とは因果関係とは関係なく被験者に生じたすべての好ましくない疾病又はその徴候
- 「副作用」とは当該製品との因果関係を否定できない反応
- 「不具合」=医療機器の具合が悪くなること



- 全ての有害事象を収集した上で製品との因果関係、治験手順(製品の植え込み手術等)との因果関係を判断

ICHガイドライン

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

- ICH;日米EU医薬品規制調和会議

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

- 1990年設立、日米EUの規制当局と製薬業界団体で、医薬品開発に必要な科学的・技術的な問題を議論。
- これまでに臨床評価に関する19のガイドラインの他、多くの品質、非臨床ガイドラインを発出。
- 医薬品を対象としたガイドラインで、すべてが再生医療用製品に適用できるとは限らないが、原則的、基本的な考え方は再生医療用製品にも参考になる。

参考にしてください。

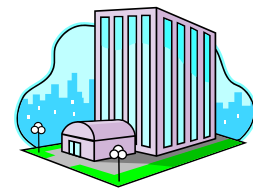




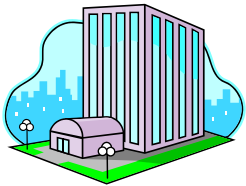
一旦、
まとめ

臨床試験のデザイン

- 以上、お話しした内容やICHガイドライン等を参考に、臨床試験をデザインする必要があると考えます。
- 対象とする疾患の重篤性、患者数、既存治療の特性などから、理想的な臨床試験をデザインできない場合には、取り得る方法の中から最良の方法を選択する必要があると考えます。
- 万一、臨床試験計画が不適切であった場合、製品の承認に必要な安全性、有効性のデータを得ることができない事態も想定されます。
- そのような事態を避けるためにも、事前に治験相談の活用をお願いします。



有効性と安全性を確認した
海外臨床試験データが存在する場合



- ・国内において臨床試験を実施する**必要はない**のだろうか？
- ・必要であるのならば、**どのような臨床試験**の実施が必要なのだろうか？



海外臨床試験データの取り扱い

海外臨床試験データを国内の申請資料として使うことは**可能**です。

ただし、海外データを国内へ**外挿することの妥当性**について説明する必要があります。

細胞・組織加工製品は新規性が高いため、本邦の医療環境における日本人での有効性、安全性を説明するために、国内治験が必要となる可能性が高いです。



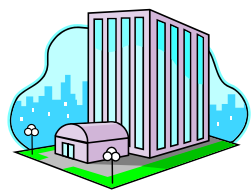
<参考通知>

- 「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取り扱いについて」
平成18年3月31日付 薬食機発第0331006号
- 「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」
平成10年8月11日付 医薬発第739号
- 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」
平成10年8月11日付 医薬審第672号 ICH-E5

豊富な臨床研究データ



申請資料に、なぜ臨床研究データが
使用できないのだろうか！？



臨床研究データの取り扱い

- 申請資料は、**厚生労働大臣の定める基準**に従って収集されて、作成されたものでなければならぬからです (薬事法第14条第3項)。

その基準とは・・・

GCP省令

- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」
平成9年3月27日付 厚生省令第28号
- 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」
平成17年3月23日付 厚生省令第36号

および薬事法施行規則第43条に定める申請資料信頼性の基準

◆ 審査では、臨床研究データは**参考資料**(参考論文等と同じ)の位置づけ。

参照通知：平成13年6月21日付け医薬審発第899号
平成17年2月16日付け薬食機発第0216001号

GCP (Good Clinical Practice)

臨床試験の実施の基準

● 目的(GCP省令第1章第1条より抜粋)

被験者の**人権の保護**、**安全の保持**及び**福祉の向上**を図り、治験の**科学的な質**及び**成績の信頼性**を確保すること

- 日米EU共通の基準 (ICH)
- 米国及びEUでは臨床研究と治験両方が対象

GCPは1964年世界医師会総会における
「ヘルシンキ宣言」に基づいています

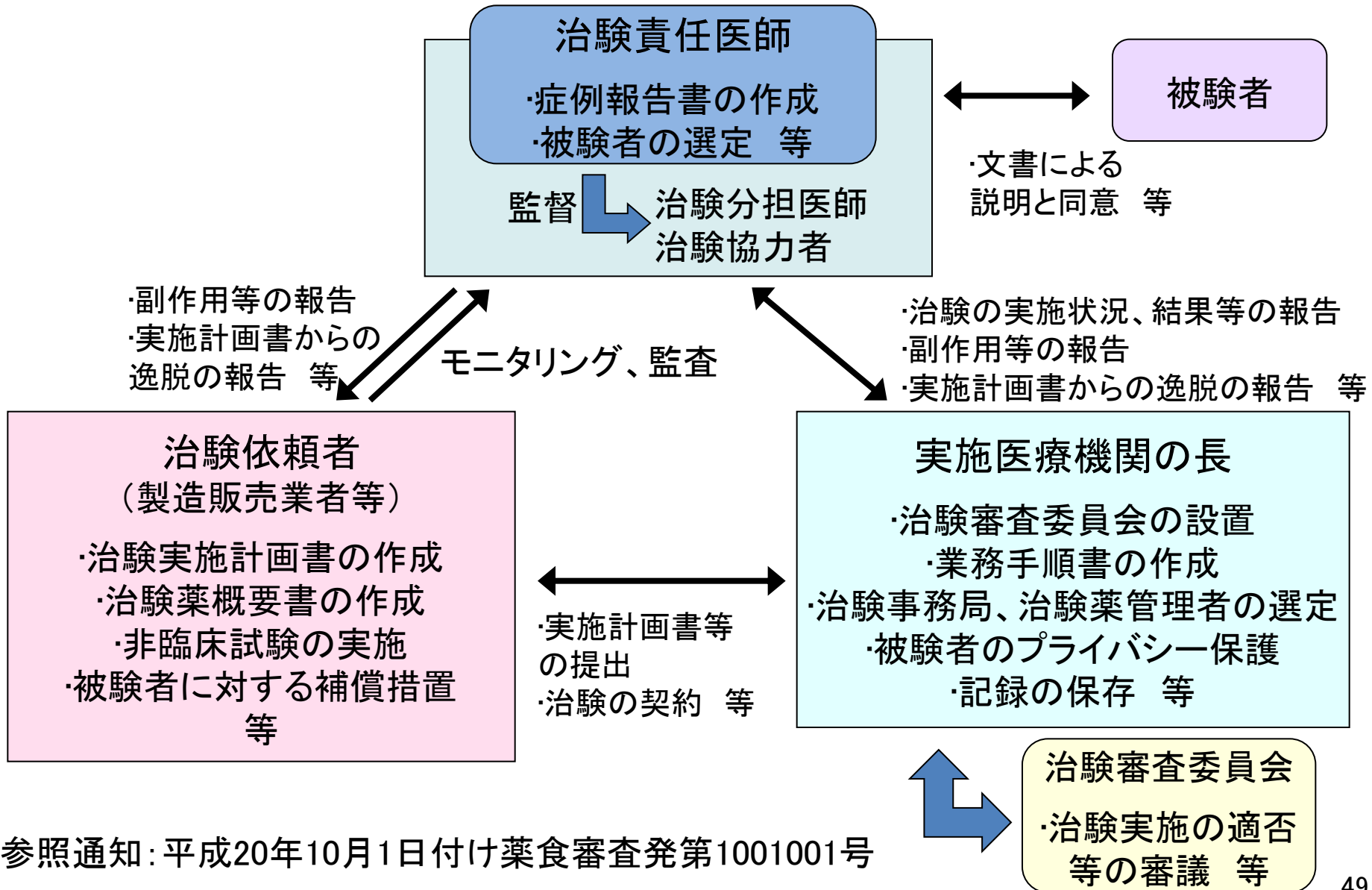
- ・「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年3月27日付 厚生省令第28号
- ・「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成17年3月23日付 厚生省令第36号

ICH-GCPの原則(抜粋)

- 臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される規制要件を遵守して行われなければならない。
- 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学的、社会的利益よりも優先されなければならない。
- 全ての被験者から、臨床試験に参加する前に、自由意志によるインフォームド・コンセントを得なければならない。
- 臨床試験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。

治験の実施体制①

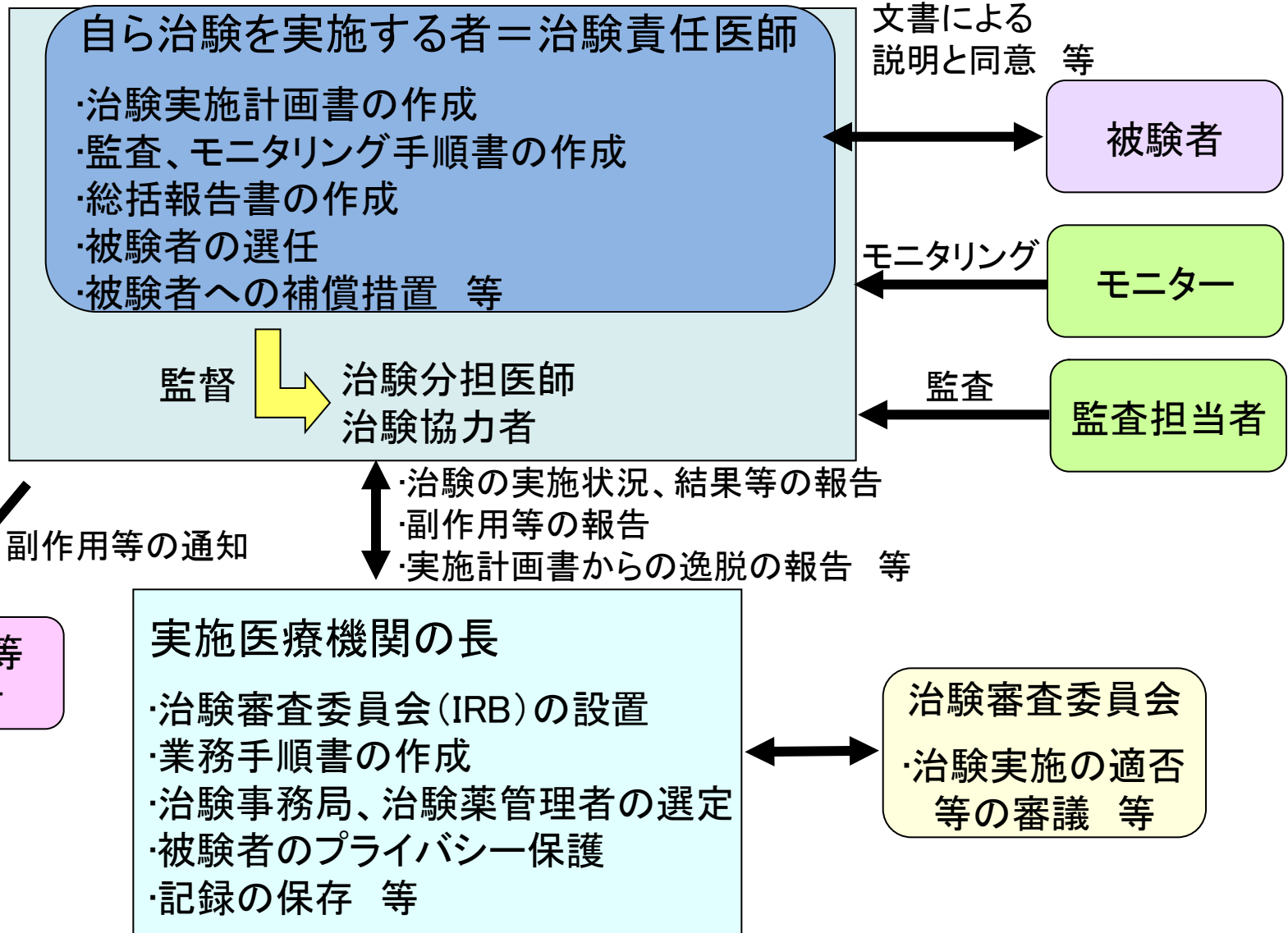
(依頼する治験の場合)



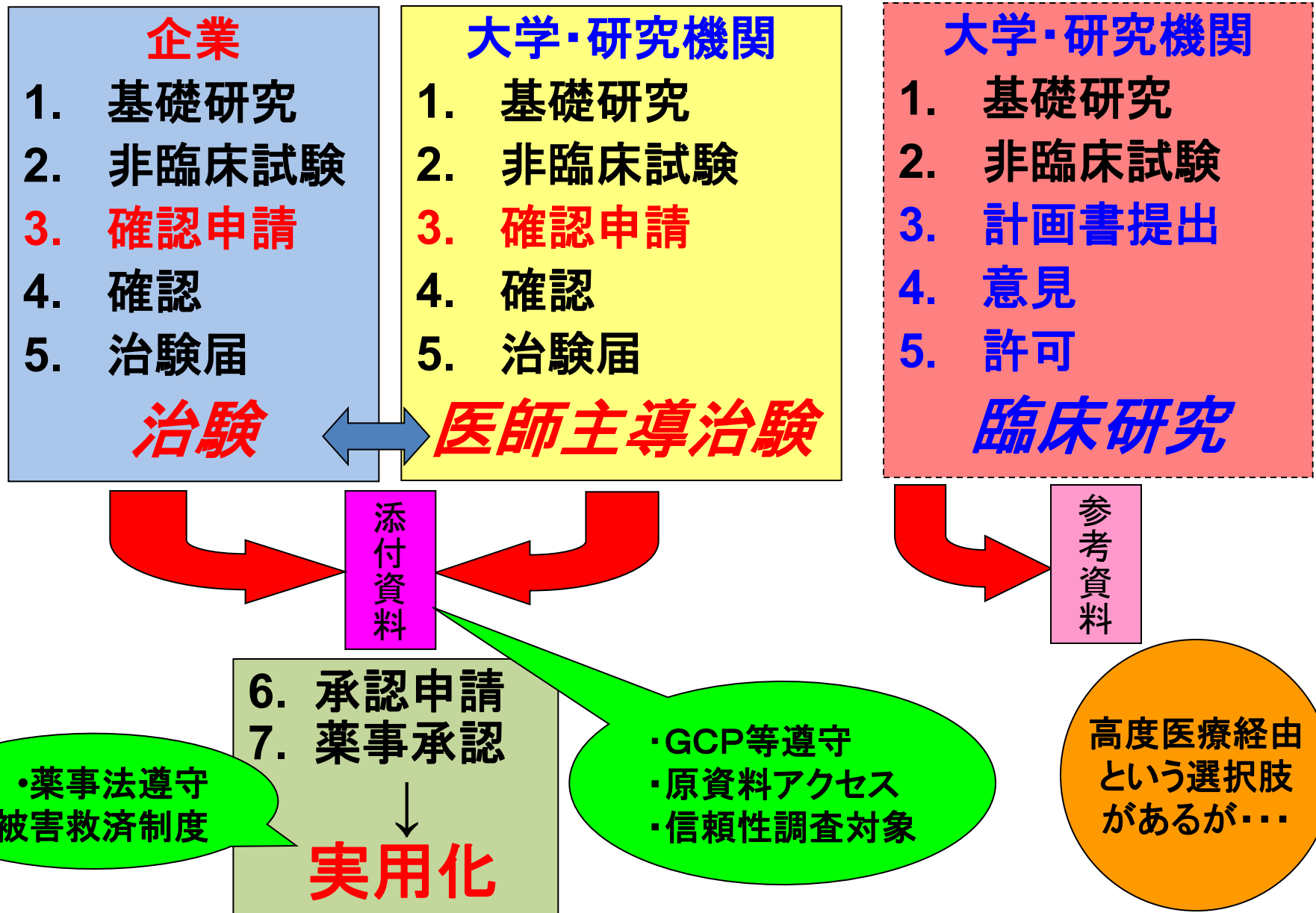
参照通知:平成20年10月1日付け薬食審査発第1001001号

治験の実施体制②

(医師主導治験の場合)



治験と臨床研究の違いは・・・



**具体的な事例に関するご相談は、
総合機構の対面助言制度をご活用下さい。**

<参考URL>

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html>

ご清聴ありがとうございました。

