
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。

The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA



再生医療等製品：条件及び期限付承認 —条件をクリアするために—

25 November 2014

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療等製品審査部長 佐藤大作

Daisaku Sato, Ph.D.

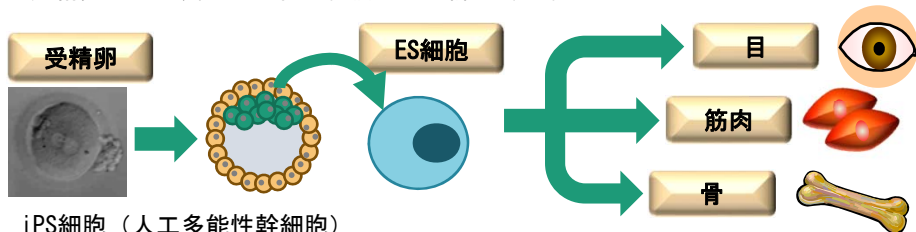


Director, Office of Cellular and Tissue-based Products,
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan

再生医療とは

- 再生医療とは、病気やけがで機能不全になった組織、臓器を再生させる医療であり、創薬のための再生医療技術の応用にも期待されている。

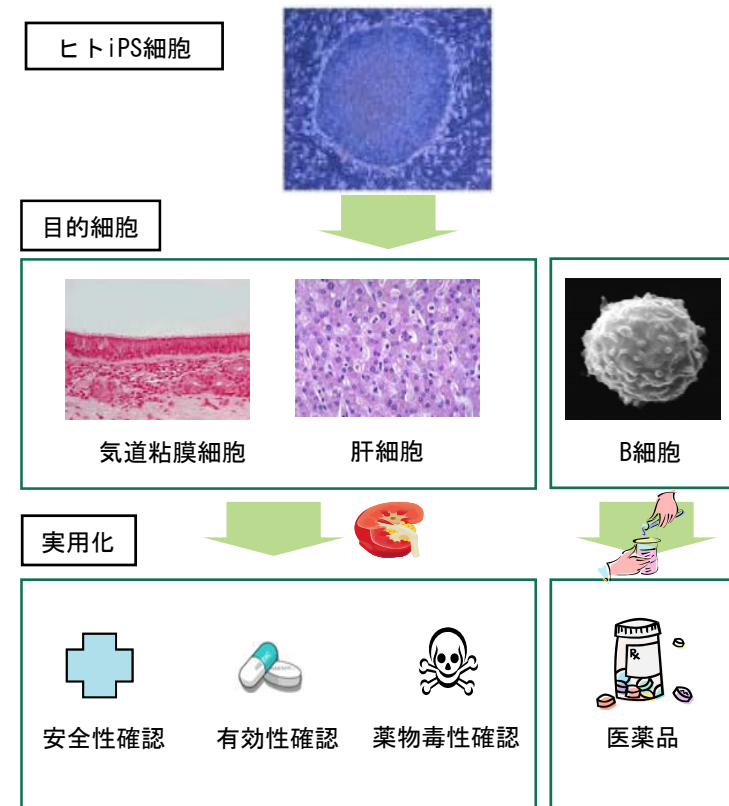
再生医療

【医療】

- ES細胞（胚性幹細胞）
受精卵から作製された細胞。倫理面の課題あり。

- iPS細胞（人工多能性幹細胞）
体の細胞に特定の遺伝子を導入し作製された細胞。がん化等の課題あり。

- 体性幹細胞
生物が元々持つ細胞。限定された種類の細胞にしか分化しない。

- 体性幹細胞以外の体細胞
生物が元々持つ細胞。特定の種類の細胞に分化したものであり、それ以外の細胞にならない。

【創薬】

- ヒトiPS細胞等から目的とするヒトの細胞を作製し、薬物の安全性等を確認。



薬事法等の一部を改正する法律の概要（平成25年法律第84号）

医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、添付文書の届出義務の創設、医療機器の登録認証機関による認証範囲の拡大、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の創設等の所要の措置を講ずる。

I 法律の概要

1 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化

- (1) 薬事法の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示する。
- (2) 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等に係る責務を関係者に課す。
- (3) 医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする。

2 医療機器の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品等と章を区分して規定する。
- (2) 医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。
- (3) 診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として製造販売の承認・認証等の対象とする。
- (4) 医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。
- (5) 医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図る。

3 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 「再生医療等製品」を新たに定義するとともに、その特性を踏まえた安全対策等の規制を設ける。
- (2) 均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とする。

4 その他

薬事法の題名を「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に改めるほか、所要の改正を行う。

II 施行期日

公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日（施行日：平成26年11月25日）

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築①

改正の背景

- iPS細胞等による再生医療は、革新的な医療として実用化に向けた国民の期待が高い。一方で、安全面などの課題が存在。
- このため、再生医療等製品については、安全性を確保しつつ、迅速な実用化が図られるよう、その特性を踏まえた制度等を設けることが必要。

※ 再生医療等製品の主な特性

人の細胞等を用いることから個人差などを反映し、品質が不均一となること

さらに、再生医療等製品の治験の場合、

- 移植等の手術を伴う場合に比較試験が倫理的に難しい場合がある。
- 現状は、既存治療が充実していないアンメットな領域で開発されているため、患者数の確保が困難な場合が多い。

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築②

改正の内容①

【医薬品・医療機器と別個の定義付け】

- (1) 医薬品や医療機器とは別に「再生医療等製品」を新たに定義し、再生医療等製品の「章」を設ける。

＜再生医療等製品の範囲＞

- ① 人の細胞に培養等の加工を施したものであって、
 - イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成や、
 - ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は
- ② 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

※ これらはいずれも人の細胞等を用いることから、品質が不均一であり、有効性の予測が困難な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築③

改正の内容②

【条件及び期限付承認制度の導入】

(2) 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みを導入する。

その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。

※ 条件及び期限については、販売先を専門的な医師や設備を有する医療機関等に限定する条件や、原則として7年を超えない範囲内の期限を想定。

また、承認を受けた者は、期限内に使用成績に関する資料等を添付して、再度承認申請を行うことが必要。

これまでに発出された通知一覧①(11月21日時点)

	担当課室	分野	通知名	発出日
1	総務課	全体	薬事法等の一部を改正する法律等の施行等について	8月6日
2			薬事法関係手数料令等の一部改正について	8月12日
3	監麻課	医療機器	薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正並びに関係省令及び告示の制定及び改廃について	
4	機器・再生室	再生医療等製品	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	
5	機器・再生室		再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	
6	機器・再生室		再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する基準に関する省令の施行について	
7	機器・再生室		再生医療等製品の製造販売承認申請について	
8	機器・再生室		再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について(参事官通知)	
9	機器・再生室		加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について	
10	機器・再生室		加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について(参事官通知)	
11	監麻課		再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」について	
12	安対課		医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令等の施行について	
13	安対課		再生医療等製品に関する感染症定期報告制度について	
14	副対室		薬事法等の一部を改正する法律等の施行に伴う拠出金徴収業務の取扱いについて	
15	安対課	医薬品等	添付文書等記載事項の届出等に当たっての留意事項について(安全対策課長通知)	9月1日
16	安対課	医薬品等	添付文書等記載事項の届出等に関するQ&Aについて(安全対策課事務連絡)	
17	機器・再生室	再生医療等製品	薬事法等の一部を改正する法律の施行前に再生医療等製品の製造販売承認申請等を行う際の留意点	9月18日
18			について	
19	安対課	医薬品等	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する適合性評価について(課長通知)	9月30日

これまでに発出された通知一覧②(11月21日時点)

	担当課室	分野	通知名	発出日
20	審査課 機器・再生室	生物由来の医薬品等	生物由来原料基準(告示)	10月2日
21			生物由来原料基準の一部を改正する件について(局長通知)	
22			生物由来原料基準の運用について(審査課長・参事官通知)	
23	機器・再生室	再生医療等製品	加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について(局長通知)	
24			加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について(参事官通知)	
25	安対課	医薬品等	医薬品等の副作用等の報告について(局長通知)	
26		再生医療等製品	再生医療等製品の不具合等報告に係る報告書の記載方法について(安対課長通知)	
27	安対課	再生医療等製品	再生医療等製品の添付文書の記載要領について(局長通知)	
28			再生医療等製品の添付文書の記載要領(細則)について(課長通知)	
29			再生医療等製品の使用上の注意の記載要領について(課長通知)	
30	監麻課	再生医療等製品	再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて	10月9日
31			GCTP調査要領について	
32	4課室	医薬品等	コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて(審査課長、機器再生室参事官、安対課長、監麻課長通知)	10月24日
33	審査課		フレキシブルディスク申請等の取扱い等について(課長通知)	10月27日
34	安対課		コンビネーション製品の副作用等報告に関するQ&Aについて(事務連絡)	10月31日
35	安全第一部		コンビネーション製品の副作用等報告に関する留意点について	
36	安全第一・第二部		添付文書等記載事項の届出及び公表に関する留意点について	
37	安全第一・第二部		添付文書等記載事項の改訂等に伴う相談に関する留意点等について	
38	安対課		緊急安全性情報等の提供に関する指針について(課長通知)	

これまでに発出された通知一覧③(11月21日時点)

	担当課室	分野	通知名	発出日
39	審査課、機器・再生質	医薬品等・再生医療等製品	生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について	11月5日
40	安対課	再生医療等製品	再生医療等製品の感染症定期報告に係る調査内容及び記載方法について	11月13日
41	審査課、機器・再生質	医薬品等・再生医療等製品	原薬等登録原簿の利用に関する指針について	11月17日
42	安対課	医薬品等	医療機関等からの医薬品、医療機器又は再生医療等製品についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について	11月17日
43	機器・再生室	再生医療等製品	再生医療等製品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について	11月21日
44	機器・再生室	再生医療等製品	再生医療等製品GCP実地調査の実施要領について	11月21日
45	審査課、機器・再生質	医薬品等・再生医療等製品	医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について	11月21日
46	機器・再生室	再生医療等製品	再生医療等製品のGPSP実地調査に係る実施要領について	11月21日
47	マネ部	医薬品等	独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について(機構理事長通知)	11月21日
48	マネ部	医薬品等	薬事戦略相談に関する実施要綱の一部改正について	11月21日
49	マネ部	医薬品等	新医薬品等の審査に係る新薬等審査各部の担当分野について	11月21日

再生医療等製品の承認申請に関する通知

- ◆ 『再生医療等製品の製造販売承認申請について』
(平成26年8月12日付薬食発0812第30号医薬
食品局長通知)

再生医療等製品の製造販売の承認申請に関して、申請の区分、区分ごとに添付すべき資料の内容、本承認の申請の際に条件・期限付き承認の申請の際提出した資料を重複して申請しないこととする旨等について記載したもの。

- ◆ 『再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について』 (平成26年8月12日付薬食機参発0812 第5号参事官通知)

上記局長通知についての取扱いの細則を定めるもの。

添付資料の項目及び資料概要との関係

1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	ア 起原又は発見の経緯 に関する資料
	イ 外国における使用状況
	ウ 類似する他の治療法との比較検討等
2 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	ア 製品の構造、構成細胞、導入遺伝子
	イ 使用する原料、材料又はそれらの原材料
	ウ 製造方法
	エ 規格及び試験方法
3 安定性に関する資料	輸送、保存条件、有効期間の根拠
4 効能、効果又は性能に関する資料	効力又は性能を裏付ける試験
5 製品の体内動態に関する資料	ア 生体内分布
	イ その他の体内動態
6 非臨床安全性に関する資料	ア 一般毒性
	イ その他の安全性
7 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験等の試験成績
8 リスク分析に関する資料	ア リスク対策計画
	イ 製造販売後使用成績調査計画
	ウ 実施予定の臨床試験計画
9 法第65条の3第1項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	ア 添付文書案
	イ 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意(案)等及びその設定根拠

申請時に必要な添付資料の項目

左欄	右欄								
	1 アイウ	2 アイウエ	3	4	5 アイ	6 アイ	7	8 アイウ	9 アイ
(1の1) 新再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	〇〇〇〇	〇	〇	〇△	〇〇	〇	〇〇△	〇〇
(1の2) 条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う新再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	△△△△	△	△	△△	△△	〇	〇〇△	〇〇
(2) 新用法・使用方法再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	×△△△	×	〇	〇△	△△	〇	〇〇△	〇〇
(3) 新効能再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	××××	×	〇	××	××	〇	〇〇△	〇〇
(4) 新構造再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	〇〇〇〇	〇	〇	〇△	〇△	△	〇〇△	〇〇
(5) 新用量再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	××××	×	△	△×	××	△	〇〇△	〇〇
(6) 規格追加に係る再生医療等製品の承認申請	〇〇〇	×〇〇〇	〇	△	××	××	×	〇〇△	〇〇
(7) その他の再生医療等製品	〇〇〇	〇〇〇〇	〇	△	△△	△△	△	△△△	〇〇

「加工」の定義

H26.8.12付薬食機参発0812 第5号	H20年2指針、H24年5指針
<p>「加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。</p>	<p>「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞の株化、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。</p>

再生医療等製品の審査運用上の課題①

- 従来の医薬品・医療機器の規制内容に縛られない、独立した再生医療等製品区分での生きた細胞製品の特性を反映した合理的な規制の構築

- 医薬品と異なる製造プロセスの評価
 - 構成体の不活化や除去工程が原則不可能。
 - 無菌化処理ができないものを無菌的に取扱う製造の特徴
- 日本薬局方製剤総則からの独立（既存のルールを参考にしつつも、製品毎に特徴に応じた規格の合理的個別判断が期待される）
- コンビネーション製品のあり方（採取、前処置等の機械・器具・薬物など多様な副構成成分が想定される。）
- 種差のある、薬理作用ではないMOAに対する意義のある非臨床試験

品質において検討／評価すべき事項

- 原料等の管理

- 製品の特性・品質解析

＜例＞目的／目的外細胞の確認・定量的評価、目的細胞の機能評価、増殖特性、製造工程由来不純物の種類及び量

- 製造工程のプロセス評価／検証、工程内管理試験の設定

＜例＞不純物の除去工程における除去能に関する評価、細胞を分化させる工程における工程前後の細胞種の構成及び細胞特性の変化に関する評価、不純物の残存量に関する試験の設定

- 最終製品の規格

＜例＞細胞数、細胞生存率、純度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、力価試験、力学的適合性試験

再生医療等製品の非臨床試験の実施の考え方

- 再生医療等製品の臨床上の使用方法は多様。
- 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、用法、用量、使用方法に合わせ、ケースバイケースで非臨床試験デザインを考え、評価することが必要（つまり、臨床使用を踏まえて試験実施可能性や外挿可能性等を説明できるようにしておくことが何よりも大事！）
- 効力や性能を裏付ける試験：
 - 機能発現、作用持続性等の期待される効果が評価可能か？
- 非臨床安全性試験：
 - 製品の特性や使用方法から、開発のフェーズに応じて必要と考えられるリスクを評価出来ているか？

生物由来原料基準一部改正（H26.11.25～） の主なポイント

1. 対象に「**再生医療等製品**」を加えたこと。
2. **既に承認された医薬品等**について、別の製品の原料等として用いる場合にあっては、原料として、生物由来原料基準に適合しているものとみなすこととしたこと（ただし、基準不適合でやむを得ず使用されている医薬品等を除く）。
3. 輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の範囲から、医薬品等の製造工程において**添加剤、培地等に用いられるものを除いたこと**（→ヒト由来原料基準へ）
4. ヒトの細胞や組織の提供時の**同意取得等**に関する具体的な規程を加えたこと
5. ヒト由来原料等について、ウイルス等を不活化又は除去する処理について、**当該処理を行わない合理的な理由がある**場合を除くこととしたこと
6. 記録保存におけるヒト由来原料等を作製する「**作業の経過**」については、別途、製造管理や品質管理の基準において管理されるべきものであることから、不要としたこと
7. 反芻動物由来原料として**使用可能な原産国**について、従来の指定国に加え、**国際獣疫事務局（OIE）のリスク評価が「無視できるBSEリスク国」と評価された国**を追加し、「無視できるBSEリスク国」と評価された以降に採取された原料等を速やかに使用できるようにしたこと（実質的な規制緩和）
8. **動物由来原料等における原産地、使用部位等の確認**については、ドナー動物が健康であることが確認された場合には、不要なものとしたこと

再生医療等製品の審査運用上の課題②

- 通常の医薬品では治験中に相当する時期に条件付き承認が付与される場合の製造管理・品質管理上の課題への対応
 - 再生医療安全確保法の細胞培養施設での医薬品医療機器等法と同等の製造管理・品質管理の運用（医薬品でいうところの治験薬レベルの製造）
- 医薬品でいうところの実生産スケールはどの開発ステージからか。自家製品と他家製品でスケールの考え方も異なりうる。
 - 少ない製造経験からの規格設定の課題。ライフサイクルでのCMCの管理。
 - 治験レベルで、バリデーション・ベリフィケーションデータといった製造管理・品質管理情報が適切に収集できるか。継続的なベリフィケーションなど、承認後のナレッジの集積に期待できるか。
 - 臨床研究から連続する実用化促進の観点から、ナレッジの蓄積と移行が円滑に行われるように留意してほしい。

再生医療等製品に関するガイドライン

1. 由来細胞ごとの評価指標

	ガイドライン	策定期期
1	自己細胞由来製品(Q&Aあり)	H20.2
2	同種細胞由来製品(Q&Aあり)	H20.9
3	体性幹細胞(自己)由来製品	H24.9
4	体性幹細胞(同種)由来製品	H24.9
5	iPS(様)細胞(自己)由来製品	H24.9
6	iPS(様)細胞(同種)由来製品	H24.9
7	ES細胞由来製品	H24.9

2. 個別製品ごとの評価指標

	ガイドライン	策定期期
1	重症心不全細胞治療用細胞シート	H22.1
2	角膜上皮細胞シート	H22.1
3	角膜内皮細胞シート	H22.5
4	関節軟骨再生	H22,12
5	歯周組織治療用細胞シート	H23.12
6	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	H25.5
7	同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	H26.9

19

その他の基準やガイドライン

● 医薬品と共通

- ICHガイドライン; Q1-11(品質), S1-10(非臨床安全性評価), E1-16(臨床), M(複合領域)
- 日本薬局方
- 生物由来原料基準
- 生物学的製剤基準
- 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

● 遺伝子治療用製品

- 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保指針
- ICH 見解(挿入変異、腫瘍溶解性ウイルス、ウイルス排出)
- カルタヘナ関連法令通知

再生医療等製品の審査運用上の課題③

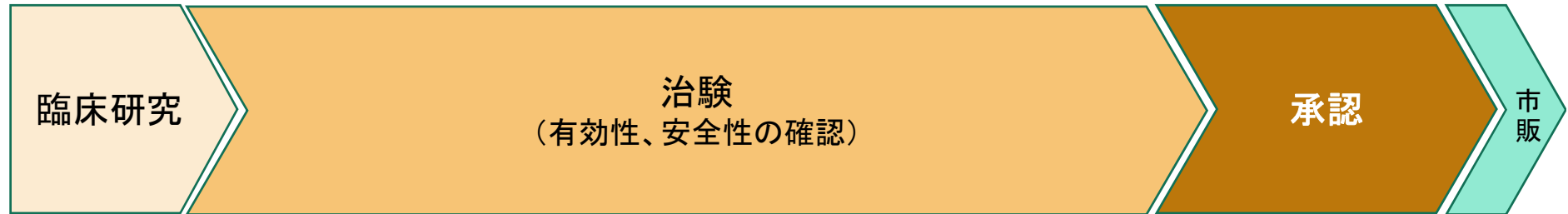
- 条件及び期限付承認制度の活用について

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）

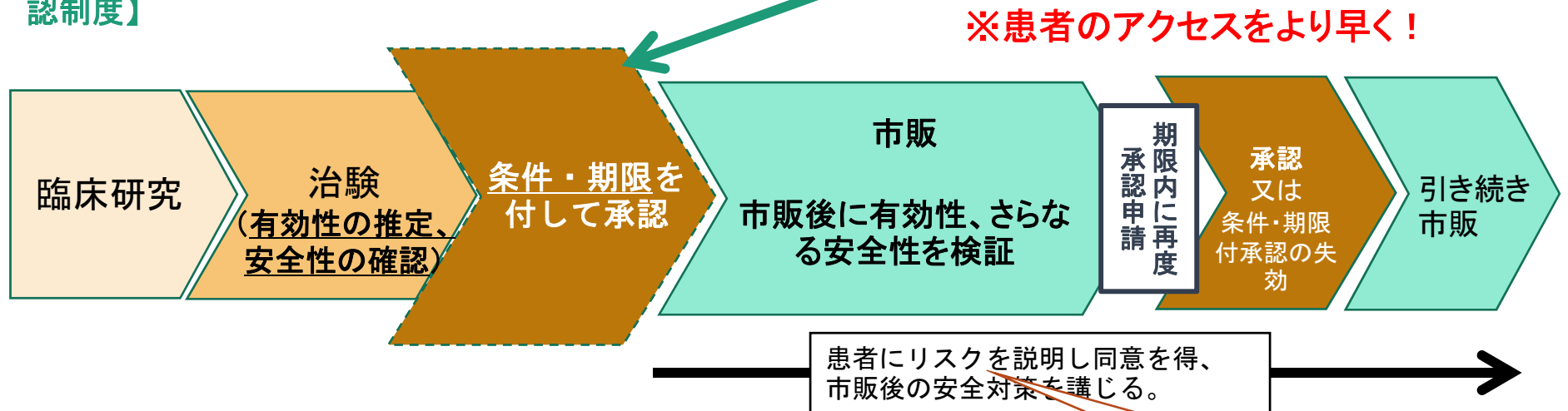
＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

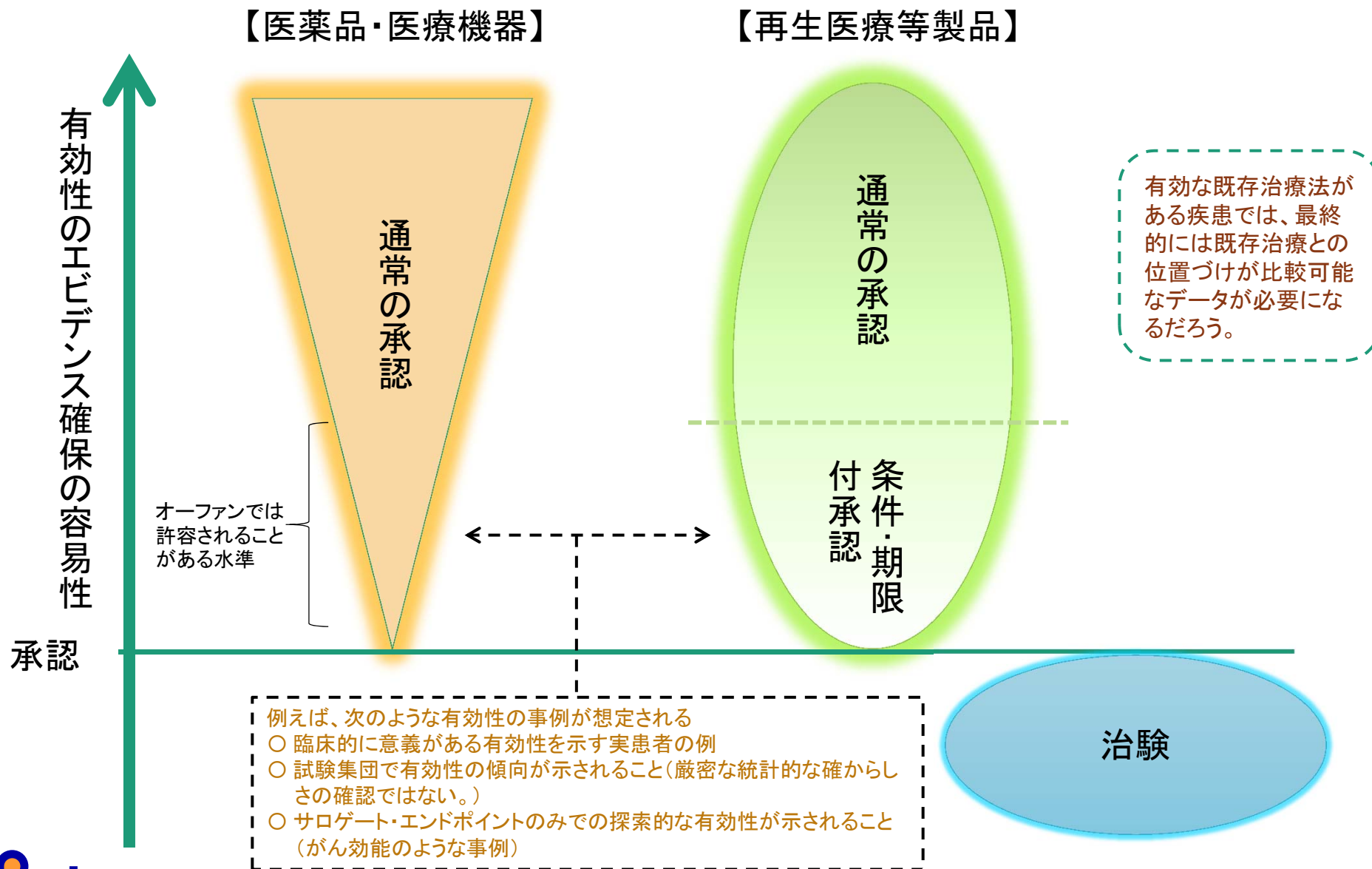


- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

リスクには、有効性が得られない場合も当然含まれる

再生医療等製品の条件及び期限付承認と通常の承認における有効性のイメージ

(他に有効な治療法がない疾患を想定した場合)



再生医療等製品の条件及び期限付承認と従来の承認の関係

- 再生医療等製品の条件及び期限付承認でも、GCPの下で実施した治験に基づく審査を行うこととしており、有効性のエビデンス確保は、従来のオーファンドラッグの承認と差が無いレベル。
- 今回の法改正では、それを法律上「有効性の推定」として明確に位置づけたもの。

	臨床試験の特徴	有効性のエビデンス特徴	製造販売後の対策
医薬品	○疾患の特性に応じて、必要な規模の臨床試験により評価する	○通常、比較臨床試験で統計的な差が示される	○使用成績調査の実施
オーファンドラッグ	○疾患の希少性により、少数例の患者への治験症例で評価せざるを得ない場合が多い ○比較臨床試験が困難な場合が多い	○統計的に厳密な評価は困難な場合がある	○より多くの症例を収集するため全例を対象とした調査や追加臨床試験を実施(承認条件) ○適正使用の確保のため、医療機関等を限定(承認条件)
再生医療等製品	○疾患の希少性により、少数例の患者への治験症例で評価せざるを得ない場合が多い ○原料となる細胞が不均質であるため、一定数の限られた治験症例では評価が困難である ○比較臨床試験が困難な場合が多い	○統計的に厳密な評価は困難な場合が多い	○より多くの症例を収集するため全例を対象とした調査や追加臨床試験を実施(承認条件) ○適正使用の確保のため、医療機関等を限定(承認条件) ○承認に7年以内の有効期限を付与

Likely to predict efficacy (clinical benefit)

- To approve products based on the limited data, such as surrogate endpoints in exploratory study.
- Similarity to **accelerated approval of** USFDA * The product has an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit (ref.)
- We have experiences in the orphan drug area.



Ref.) USFDA--Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses (57 FR 58958, Dec. 11, 1992)

- It applies to certain new drug products in treating serious or life-threatening illnesses and that provide meaningful therapeutic benefit to patients over existing treatments.
- Approval based on a surrogate endpoint or on an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity.
- The drug product has an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit or on the basis of an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity..
- Approval will be subject to the requirement that the applicant study the drug further, to verify and describe its clinical benefit (such as OS).
- Postmarketing studies would usually be studies already underway.
- FDA may withdraw approval, if a postmarketing clinical study fails to verify clinical benefit;

(参考) 抗悪性腫瘍薬の臨床GL

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成17年11月1日薬食審査発第1101001号)

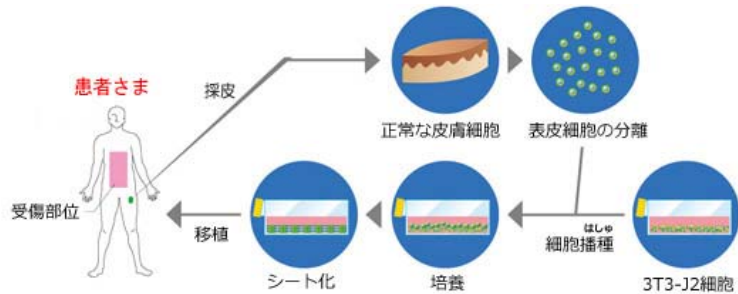
第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

抗悪性腫瘍薬と同じく、重篤かつ患者数の少ない疾患領域を対象とすることの多い再生医療分野における「高い臨床的有用性を推測させる相当の理由」を説明できれば、製造販売後に試験／調査で引き続き有効性の根拠を蓄積していくこと自体は同じであっても、条件及び期限付承認だけでなく、本承認への選択肢の可能性はあり、審査においてデータを評価した上で検討することになる。

これは、抗悪性腫瘍薬等の医薬品等で従来どおりの運用と同じ話。

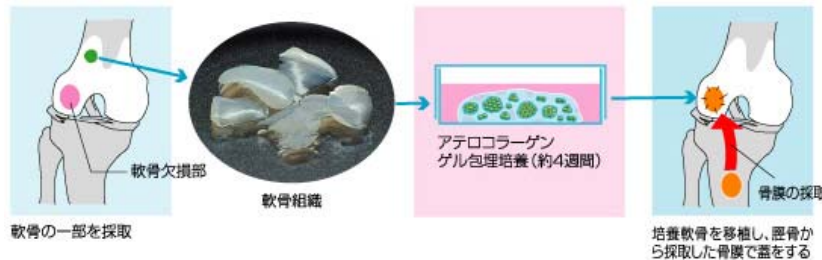
日本国内で薬事承認された再生医療等製品

ジェイス 自家培養表皮



承認年月日	2007年10月29日(2004年10月06日 申請) 2004年10月6日 治験終了届提出(2002年10月11日 治験届提出)
一般的名称	ヒト自家移植組織
販売名	ジェイス
製造販売業者	株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
形状、構造及び原理	本品は、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。 本品は再構築された真皮に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。
使用目的、効能又は効果	自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷を適応対象とする。本品はⅢ度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

ジャック 自家培養軟骨



承認年月日	2012年7月27日(2009年8月24日 承認申請) 2007年03月9日 治験終了届提出(2004年4月12日 治験届提出)
一般的名称	ヒト自家移植組織
販売名	ジャック
製造販売業者	株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
形状、構造及び原理	本品は、患者から採取した健全な軟骨組織より分離した軟骨細胞を、アテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、患者自身に適用する自家培養軟骨である。 軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、臨床症状を緩和する。
使用目的、効能又は効果	膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎(変形性膝関節症を除く)の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が4 cm ² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。

<参考>エビデンスレベル分類

Level	内 容
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究、prospective study、concurrent cohort studyなど)
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study、retrospective cohort studyなど)
3	ケース・コントロール研究(後ろ向き研究)
4	処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究
5	症例報告、ケースシリーズ
6	専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む)

出典: 肝臓診療ガイドライン http://www.jsh.or.jp/medical/liver/PDF/evidence_level.pdf

これからお話する事例について

おことわり

これらの審査事例は、現行制度の下で改めて審査した場合に、「条件及び期限付承認」に該当するという見解を示したものではありません。

自家培養表皮ジェイス 治験デザイン

- 対象： 重症熱傷（BI※約30～90）

※Burn Index (BI) = Ⅲ度熱傷面積 (%) + 1/2 × Ⅱ度熱傷面積 (%)

- 施設数： 国内2施設

- 症例数： 2症例（非盲検非対照試験）

- 本品の使用方法：

Ⅲ度熱傷創に対して同種皮膚を移植し、その2～3週間後に同種皮膚を剥削し、本品を移植する

- 有効性評価項目：

本品移植4週間後の移植部位における表皮形成率

- 安全性評価項目：

本品移植4週間後あるいは上皮化完了までの長い方の期間に発生した有害事象

審査報告書30～32ページ

自家培養表皮ジェイス 有効性と臨床的位置付けに関する論点

●有効性評価項目：

本品移植4週間後の移植部位における表皮形成率

●有効性：

適用部位における表皮形成が確認された

「極めて有効」(表皮形成率100%) 1例

「有効」(表皮形成率50%) 1例

本品による真のエンドポイントは「救命への寄与」だが、「救命への寄与」には感染等を防ぐため「創の閉鎖」（表皮形成）が重要と判断。

「上皮の形成」には、まず上皮の生着に不可欠な「基底膜の形成」が必要であるが、組織が消失して「基底膜の形成」が不可能。基底膜の形成はおよそ4週後に強固になることは公知。

同種皮膚や人工皮膚では起こりえない表皮の形成がなされていること自体は「高い臨床的有用性を推測させる」現象。

これまでに長年Green型培養皮膚は世界中でさまざまななかたちで使用されてきている。

自家培養表皮ジェイス

治験から得た使用方法と安全性に関する論点

- 症例数： **2症例（非盲検非対照試験）**
- 本品の使用方法：
Ⅲ度熱傷創に対して同種皮膚を移植し、その2～3週間後に同種皮膚を剥削し、本品を移植する
- 安全性：
本品と因果関係が強く示唆される重篤な有害事象は認められていないものの、実施症例全2例の内、1例は移植62日後に死亡（感染）、生存1例は退院後の通院を拒否

治験での本品の使用方法以外の使用方法については不明。
2例かつ4週間まででの安全性に関する結果しかない。

自家培養表皮ジェイス リスク／ベネフィットは？

● ベネフィット

4週時点で上皮の形成をすることが示唆。

● リスク

本品と因果関係が強く示唆される重篤な有害事象は認められていないもののわずか2例。

自家皮膚移植等で上皮の形成ができない熱傷の大きさであれば、本品のリスクがまだまだ不明な点も多くあっても、そのベネフィットから本品は承認可能と判断。

自家培養軟骨ジャック 実施された治験の概要

- 多施設共同非盲検非対照試験

33例登録

- 移植を行った被験者

32例

- 20例: 外傷性軟骨欠損症
- 6例: 離断性骨軟骨炎(うち肘 2例)
- 6例: 変形性膝関節症

- 有効性判定基準

主要評価項目

- 「膝(肘)機能評価改善度判定基準」と「関節鏡評価判定基準」のマトリックス指標

副次的評価項目

- Lysholm Knee Score
- 関節鏡評価
- MRIによる画像評価 等

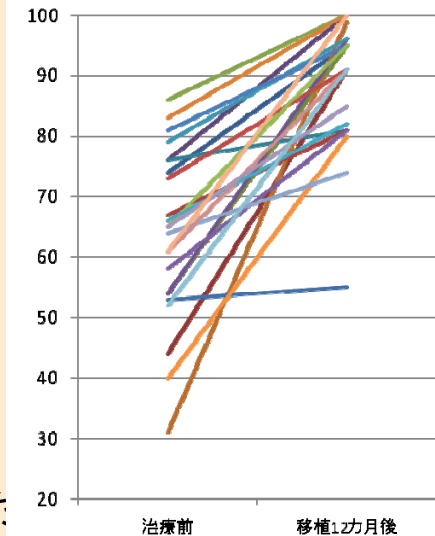
(参考)軟骨欠損に対する既存治療

原疾患	標準的な既存治療
外傷性軟骨欠損症	<ul style="list-style-type: none">• 1cm²未満であれば、骨穿孔法が第一選択<ul style="list-style-type: none">- 長期予後を考慮すると、2cm²が上限• 2cm²程度であれば、自家骨軟骨柱移植術の適応<ul style="list-style-type: none">- 上限は4cm²程度
離断性骨軟骨炎	<ul style="list-style-type: none">• 4cm²以上は、保存療法による経過観察、骨切り術による関節への荷重調整 等
変形性膝関節症	<ul style="list-style-type: none">• 人工膝関節置換術等の根治療法

ジャック 有効性評価結果に対する審査

外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎の24例について、
個別被験者毎に有効性評価を行った結果

- 臨床症状(Lysholm Knee Scoreの合計ポイント)
 - 本品の移植12カ月後に評価が可能であった23例全例において上昇していた。
 - 各項目のランクの正常化又は2ランク以上の改善例が多く認められた。
 - 特に、「疼痛」、「跛行」及び「膝の不安定性」とそれに関連した臨床症状の項目にランクの改善が多く認められた。
 - ただし、臨床症状の改善に関しては、通常の医療行為として行われるリハビリテーションによる筋力及び支持組織の補強が運動機能に与える効果が寄与している可能性は否定できない。
- MRI画像所見
 - 移植の前後で軟骨欠損部の高さや炎症所見の軽快傾向が認められた。
- 関節鏡評価
 - 骨膜パッチ上からの評価ではあるものの、軟骨欠損部の修復傾向が認められた。
 - しかし、機構及び専門協議における検討の結果、MRI画像による評価の限界はあるものの、本品移植12カ月後において、本品が正常軟骨様組織に置き換わる画像や硝子軟骨の特徴を示す所見は得られていないと評価した。



本品移植12カ月後の時点において、少なくとも症例毎の有効性評価対象とした被験者において臨床的意味のある臨床症状スコアの改善傾向が認められた。

ジャックの審査結果（有効性）

- ◆有効性については、他に治療法のない患者に対して新たな治療機会を提供する観点から、標準的な外科的治療法がない軟骨欠損面積が4cm²以上の外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎に限って本品の臨床的意義はある。
 - ◆個々の被験者における本品の有効性について、臨床的観点から個別に評価した結果、本品の寄与の程度は不明確な部分があるものの、移植後12カ月時点においては外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎の臨床症状が改善する傾向は認められた。
 - ◆標準的に受け入れられている外科的治療法の適応となる患者に対して本品を適用するためのエビデンスは現時点では得られておらず、他に治療法の選択肢がある患者に本品を適用すべきではない。

「有効性の推定」については議論がつきないところ
ですが…

承認において大事なことはリスクとベネフィットのバランス。
そのバランスは品目ごとに個別評価。

ベネフィット：有効性や性能

リスク： 安全性
対象疾患の重篤性
なお残る未知のリスク



開発している製品が、疾患のどの臨床的位置付けに対し、
どの程度の有効性／性能を示せばリスクが忍容でき、再
生医療等製品として成立するか、基本に立って考えま
しょう

（「有効性の推定」の解釈に関する通知等ですが、再生医療等製品には経験や蓄積がないので今後の課題です。）

再生医療等製品に特徴的な治験デザインの論点のまとめ

- 開発製品の治療上の位置づけ(First Line/Last Line)
- 対照をおく必要がある場合でも、適切な対照群の選択
- 侵襲を伴うためのブラインド対照試験の実施困難さ

- 単群試験での適切な期待値、閾値の設定(限られた類似事例、ヒストリカル、外部データの入手困難さ)
- 有効性評価指標と評価時期の適切性(臨床評価の経験の少ない領域、サロゲートマーカーの妥当性等)
- 類似製品・技術における成績の参照可能性
- 介入をしなかった場合の個別被験者の転帰予測とその確実性
- 併用する薬剤単独の効果でないことの説明方法

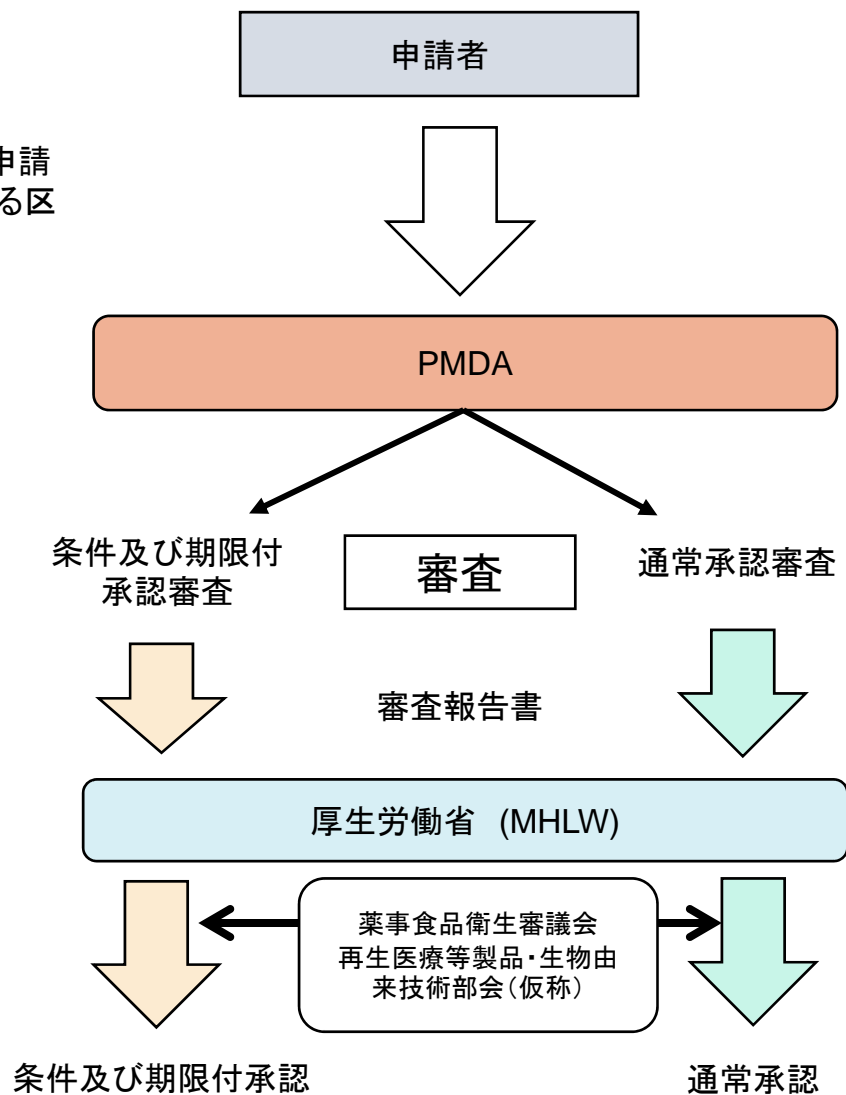
- 被験者数の面からの試験規模の限界、試験施設数
- 1施設あたりの被験者数と外科的手技を伴う場合のラーニングカーブ

- 国際共同試験の実施の可否、探索試験等での自国被験者の組み入れの必要性

条件及び期限付承認のプロセス

再生医療等製品区分の承認申請
(申請時点で承認形態に関する区別はない)

申請データの内容により、
通常承認か、条件及び期限付承認かを判断

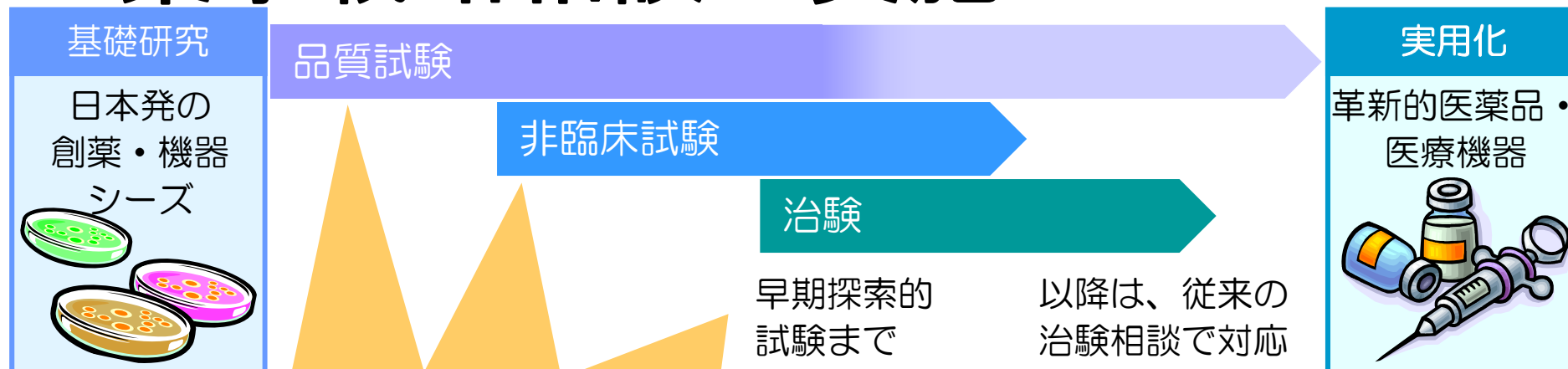


新設する相談メニューをぜひご利用ください

再生医療等製品手続相談	
再生医療等製品開発前相談	
再生医療等製品非臨床相談	効力
	安全性
再生医療等製品品質相談	
再生医療等製品探索的試験開始前相談	
再生医療等製品探索的試験終了後相談	
再生医療等製品事前評価相談	安全性・品質・効力
	探索的治験
	検証的治験
再生医療等製品申請前相談	
再生医療等製品条件及び期限付承認後臨床試験等計画相談	
再生医療等製品条件及び期限付承認後臨床試験等終了時相談	
再生医療等製品製造販売後臨床試験等計画相談	
再生医療等製品製造販売後臨床試験等終了時相談	
再生医療等製品追加相談	
信頼性基準適合性相談（GCTP含む）	

事前／事後面談に対し、簡易な議事録をつける有料オプションも！（再生医療等製品のみ）

薬事戦略相談の実施



薬事戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、**開発初期から必要な品質・非臨床試験**及び治験に関する指導・助言を実施

相談項目の例

- 初期段階での評価項目の決定や必要な被験者数に関する相談
- 再生医療等に用いる細胞・組織やバイオ医薬品に関する品質・毒性試験法に関する相談

- ✓ 対面助言相談では、得られているデータをもとに、今後の治験の実施、承認申請に向けての課題の整理や、具体的な指導・助言を実施
 - 細胞・組織加工製品の品質/安全性に関する対面助言相談は随時受付
- ✓ 相談範囲の整理等、一般的なアドバイス等に関しては事前面談を実施
- ✓ 本事業や手続き等の理解を深めていただくための個別面談を実施

薬事戦略相談での主な議題

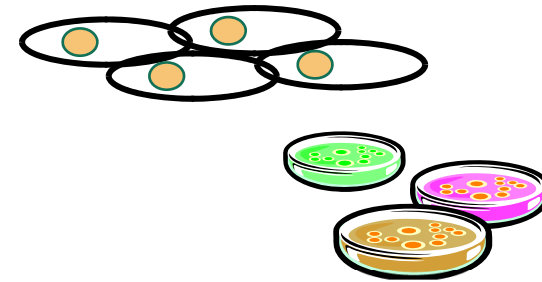
- 品質の確保

- 原材料管理

- 期待する製品を製造するための原材料
 - 感染症伝播の防止対策等安全性の確保

- 製造方法の確立

- 期待する製品を製造するための頑健な製造方法
 - 産業化を見据えた製造方法(培養方法等)
 - 中間・最終製品の品質管理
 - 安定性(貯法、有効期限等と合わせ輸送方法も検討)



- 安全性の確保

- 製品の特性や臨床試験を想定して十分に検討した非臨床試験

- 周辺情報を踏まえた治験実施時の安全性確保と緊急時の対応

- 有効性の評価

- 製品の特性を踏まえた効力を裏付ける試験
 - 臨床試験の試験項目の選定



PMDAにおける再生医療等製品の審査状況

PMDA 再生医療製品等審査部 再生医療・遺伝子治療製品チーム



審査チーム

部長

審査役

チーム主任

チーム数: 1
審査員数: 28人
(うちPh.D 23人、
M.D. 7人)
(H26.9現在、人材
交流を含む。)

規格・安定性	薬理	動態	毒性	臨床	生物統計
薬学・理学・農学・工学			獣医学	医学	生物統計学

最近の主な取り組み

- ①薬事戦略相談の開始 (H23.7~)
→再生医療製品の開発促進
- ②審査員の増員、研修の拡充
・平成30年度末に1,065人
→審査の質的向上・迅速化
- ③人材交流の活性化
・大学等から研究者受入れ (H23.10~)
・大学、研究機関等への職員派遣
→人材の育成
審査の質的向上・迅速化
- ④科学委員会の設置 (H24~)
→先端技術応用製品への対応
審査の質的向上・迅速化
など

薬事戦略相談の実績 (H23.7.1~H26.9.30)

相談者	医薬品 (再生医療除く)	医療機器 (再生医療除く)	再生医療関係	計
大学	76	27	21(30)	124(133) (55%(52%))
企業・ベンチャー	13	16	26(40)	55(69) (23%(26%))
研究機関	32	5	11(19)	48(56) (21%(22%))
計	121 (53%)	48 (21%)	58(89) (26%(34%))	227(258) (100%)

Thank you for your attention!

運用上の課題解決に
薬事戦略相談、治験相談を是非ご活用ください

