

事 務 連 絡

平成 28 年 6 月 27 日

日本遺伝子細胞治療学会 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、別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課宛てに事務連絡しましたので、御了知の上、関係者への周知方よろしくお願ひ  
します。



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。

薬機発第 0614043 号  
平成 28 年 6 月 14 日

厚生労働省大臣官房参事官 殿  
(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長

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

再生医療等製品の取扱いについては、「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 日付け薬食機参発 0812 第 5 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）等において示されているところですが、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、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技術的ガイダンスについて別添として取り纏めましたので、報告します。

なお、本ガイダンスは、現時点の科学的知見に基づく基本的考え方を取り纏めたものであり、定期的に内容を見直すこととし、また、必ずしもこれらに示した方法を固守するよう求めるものではありません。

平成 28 年 6 月 14 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

目 次

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 1. はじめに                    | 2  |
| 2. 品質                      | 3  |
| 2.1. 原料等の適格性               | 3  |
| 2.2. 規格及び試験方法、並びに工程内管理試験   | 6  |
| 2.3. 安定性試験                 | 9  |
| 2.4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について | 9  |
| 2.5. ベリフィケーションについて         | 11 |
| 3. 非臨床安全性試験                | 12 |
| 3.1. 一般毒性試験                | 12 |
| 3.2. 造腫瘍性試験について            | 14 |
| 3.3. 非細胞成分の安全性評価           | 17 |
| 3.4. 製造工程由来不純物の安全性評価       | 17 |
| 4. 臨床試験                    | 18 |
| 4.1. 基本的考え方                | 18 |
| 4.2. 対象集団及び試験デザイン          | 18 |
| 4.3. 用法及び用量                | 20 |
| 4.4. 有効性評価について             | 20 |
| 4.5. 安全性評価について             | 21 |
| 4.6. その他の留意事項              | 22 |
| 5. 文献                      | 23 |

より有効で安全なヒト細胞加工製品が遅滞なく開発されるよう、薬事戦略相談等のご活用をお願いしたい。

## 2. 品質

ヒト細胞加工製品は、生きた細胞を含み、細胞が有する多様な特徴により臨床的な効果を期待するというその特徴から、有効性及び安全性と相関性の高い品質特性（以下、「重要品質特性」）を厳密に特定することは容易ではない。さらには原料や加工等により製品品質に高い不均質性が生じること、生物活性試験等においては適切な標準品がなく、試験毎のばらつきも大きいこと、製品の製造量に限りがある場合に試験検査に用いる検体量が制限される等の理由からも、最終製品に対する試験のみから製品の品質を恒常的に確保することは困難である。したがって、最終製品に対する試験のみでなく、製品の製造における管理を含めた品質管理戦略（原料及び材料の管理、工程パラメータ、工程内管理、中間製品の管理、最終製品の規格等）の構築が重要となる。特に、品質管理戦略においては、原料がヒトの細胞又は組織であるため厳密な管理の実施が困難であり、また原料の入手が困難であり製造工程パラメータの最適化の検討が十分にできない場合があること、医薬品のような工程における微生物又はウイルス等の外来性感染性物質に対する不活化／除去を厳密に行うことは困難であること等の問題点に適切に対応することが求められる。その際、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号) (ICH-Q9) に示された品質リスクマネジメントの考え方に基づく対応が原則となるが、品質管理戦略を構築する上での各課題に対しての留意点を以下に示す。

### 2.1. 原料等の適格性

#### 2.1.1. 原則

原料及び材料の管理項目については、最終製品に求められる品質が確保できるよう設定することが原則となるが、その原料及び材料を用いても最終製品に安全性上の懸念が生じないよう、原料及び材料の品質（無菌性、不純物等）についても考慮し設定することが求められる。その際、原料及び材料の品質特性、原料及び材料の製造工程の複雑さやその製造管理の状況を踏まえ、原料及び材料並びに必要なに応じて原材料に対して求められる必要な項目を設定することが重要である。特に、ヒト・動物由来成分を原料又は材料とする場合、さらにそれらの製造に原材料としてヒト・動物由来成分を用いる場合も状況に応じて、ウイルス等の外来性感染性物質の混入のリスクについて「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)に基づいて必要な情報を得た上で、そのリスクが管理できるよう管理項目を設定することが求められる。

#### 2.1.2. 生物由来原料基準の対象となる原料等の範囲

生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）の規制対象となる原料等の範囲

考慮し、ウイルス安全性確保のための管理戦略を構築することがより望ましい。なお、各種試験方法については、試験の目的に適った必要な試験性能を確保できるよう、「分析バリデーション」(平成7年7月20日付け薬審第755号及び平成9年10月28日付け医薬審第338号)(ICH-Q2)を参考に、必要な範囲で分析法バリデーションを行うとともに、その試験精度が試験毎に確保されるよう試験成立条件を設定し、試験の信頼性を確保することに留意する必要がある。

#### 2.1.4. 材料となるヒト又は動物由来成分のウイルス安全性管理

製造工程においてヒト又は動物由来の材料(ウシ血清、フィーダー細胞等)を使用する場合には、混入するおそれのあるウイルスの情報を可能な限り得た上で、必要なウイルス否定試験を実施するとともに、その結果を踏まえ、製品へのウイルス混入のリスクを管理する上で適切な管理項目を設定することが必要である。また、それらの材料の使用目的を踏まえ、ウイルス不活化/除去処理が可能であれば、原則、ウイルス不活化/除去処理を実施することが重要となる。特に、タンパク質等の単離・精製される成分については、原則、当該成分の製造工程においてウイルス等の不活化/除去処理が可能と考えられることから、実施されていることが求められる。ウイルス不活化/除去処理の工程を実施するにあたっては、日本薬局方参考情報「ウイルス安全性確保の基本要件」を参考に、事前に製造条件を反映したウイルスクリアランス能の評価が実施されたウイルス不活化/除去処理工程を経て製造されたものを採用することが重要である。

#### 2.1.5. 製造販売業者が把握すべき原料等に関する情報

適切な品質管理及び安全性対策の観点から、製造販売業者が把握しておくべき原料等に関する品質及び安全性に係る情報として、生物由来原料基準への適合性や、最終製品へ残存する可能性のある製造工程由来不純物が挙げられる。

生物由来原料基準への適合性に関しては、ヒト由来の原料又は材料となる細胞・組織であればドナーの適格性評価の内容や記録の保管状況等について根拠情報を入手・把握しておくことが必要である。加えて、動物由来の材料であれば健康な動物に由来すること、ヒト又は動物の個体又は細胞に由来するタンパク質等の成分のように製造工程におけるウイルス不活化/除去処理が可能なものについてはその条件及びそのウイルスクリアランス能の根拠資料について情報を入手・把握しておくことが必要である。なお、生物由来原料基準に規定する記録の保管が外部の機関において行われる場合には、必要な情報が管理され、必要に応じて速やかに入手できる体制を構築しておくことが求められる。

通常、初回治験届出時において、開発者がウイルス等の外来性感染性物質の混入のリスクについて説明できるようにすることに留意が必要である。

また、製造工程で用いる培地成分等も含め、最終製品へ残存する可能性のある製造工程由来不純物の安全性について、通常、初回治験届出時に、ヒトへの曝露量を踏まえた安全性の評価結果に基づく説明が求められることに留意が必要である(3. 非臨床安全性試験の項参照)。

|                  |   |   |
|------------------|---|---|
| 目的外生理活性不純物       | 生理活性物質等                                   | 目的外生理活性物質としてヒトへの安全性が懸念される物質が産生されるリスクが想定される場合には、製品における管理方法の要否を慎重に検討する。           |
| 安全性              | 染色体異常、軟寒天コロニー形成能、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌等 | 無菌性等に係る試験については、原則、最終製品において設定する（2.4の項参照）。  |
| 力価試験、効能試験、力学的適合性 | タンパク質発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能、耐久性等   | 原則、最終製品において設定する。製品の特徴に応じて多様な設定方法が考えられる。工程内管理試験、中間製品に対する試験の設定によっては代替できる場合も考えられる。 |
| 含量               | 細胞数、細胞生存率等                                | 原則、最終製品において設定する。  |

### 2.2.2. 工程内管理試験

ヒト細胞加工製品の製造工程管理において考慮すべき工程内管理、試験項目、及び実施の際の留意点を表 2 に示す。工程内管理項目及び試験項目の設定においては、製品に求められる重要な品質特性の特定とそれらの品質特性が製造のどの工程において変動しうるかの品質リスクを踏まえ、製造ごとにそれらの品質リスクが管理できるよう設定するのが原則である。品質リスクの管理では、その品質リスクの検出力が最大となるよう管理すべき工程に対し、可能な限り検出力の高い試験方法、試験検体及び検体量を設定することが重要である。実際の工程内管理項目の設定に際して、治験製品の場合は少なくとも表 2 の事項に留意する必要がある。また、製造販売承認申請の時点では、これらの他に、治験製品の製造実績も考慮し、重要品質特性の変動要因となる重要工程パラメータ及び重要工程内管理項目の特定等を含め、より恒常的かつ堅牢に最終製品の品質確保が可能となる品質管理戦略が構築されていることが望まれる。

表 2：工程内管理項目及び試験方法の例

| 考慮すべき工程内管理                     | 試験項目                        | 実施の際の留意点  |
|--------------------------------|-----------------------------|---|
| 無菌性確保のための管理戦略として実施する工程内管理      | 無菌試験、バイオバーデン試験、マイコプラズマ否定試験等 | 最終製品の試験の試験感度は一般的に無菌性を保証する上で十分とは言えないことから、製造管理として例えば、原料・資材の無菌化処理等の技術的に可能な微生物汚染リスク低減化の措置を講じるとともに、原料でのバイオバーデン管理、工程内管理での微生物管理試験等の実施も考慮し、汚染の有無を慎重に確認することが望まれる。（2.4の項参照）   |
| ウイルス安全性の確保のための管理戦略として実施する工程内管理 | ウイルス否定試験等（ICH-Q5A 参照）       | 最も検出力が高い検体（例えば、使用する原料、又は中間製品等）を用いてウイルス汚染のリスクを管理する。その際、特異性の高い試験法（例えば NAT 試験等）により確認すること。さらに必要に応じ広範にウイルス種を検出できる非特異的なウイルス否定試験法（ <i>in vitro</i> 試験、 <i>in vivo</i> 試験及び電子顕微鏡確認等）を組み合わせることが望ましい。試験の対象となるウイルス種については混入のおそれのあるウイルス種やその重篤性等のリスクアセスメント、潜在的なウイルスリスクの許容可能性を踏まえ総合的に判断する。 |

い可能性がある。

- 患者毎に製造する必要があるヒト(自己)由来製品では、患者毎に細胞の特性が異なり、工程の変動要因が複雑であり特定することは容易でない。また、製造の限界によりヒト(同種)由来製品に比べて少ない症例数で治験を実施せざるを得ないことが少なくなく、治験で得られる有効性及び安全性に係る情報が限られることが多い。
- 製造可能な製品の量に制限があり、特性解析を実施する上で、十分な検体量が得られないことが考えられる。

## 2.3. 安定性試験

ヒト細胞加工製品は生きた細胞・組織を含むことから、一般的にその品質は極めて不安定である。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、治験開始にあたり治験製品の安定性が十分に得られない場合には、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。また、安定性の検討においては、臨床での使用方法等も考慮し評価する必要があることに留意が必要である。安定性の評価に際し留意すべき事項については、「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」(平成10年1月6日付け医薬審第6号)(ICH-Q5C)が参考になる。

### 2.3.1. 長期保存試験

予定する保存条件下における製品の安定性プロファイルを評価する。実際に貯蔵される状態での保存における経時変化を評価するための安定性試験を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定する。中間製品を保管する場合は、当該製品の安定性も評価する。

### 2.3.2. 輸送時安定性試験

製品出荷から医療機関等への輸送条件(温度、時間、経路、容器等)を反映し、輸送による品質への影響を評価する。輸送において温度管理が適切に行われたか評価するため、温度ロガー等を用いて輸送容器中の温度を記録しておくことが重要である。

### 2.3.3. 凍結融解後の安定性試験

凍結製品を開発し、製品出荷後、医療現場において用時融解して用いられる製品の場合、凍結融解による品質への影響を評価するとともに、製品を融解してから患者に適用するまでの時間等を規定する必要があることに留意が必要である。

## 2.4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について

### 2.4.1. 原則

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験については、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。これらの試験方法としては日本薬局方に準じた試験が望ましいが、ヒト細胞加工製品では検体量の限界、試



品までの製造工程における微生物汚染の可能性を否定することが求められる。具体的には、製造管理の適切性、最終製品の一次包装容器の密封性、包装容器を含む資材等からの微生物汚染リスクが管理できることについて適切な説明を行うことに留意する必要がある。

#### 2.4.3. マイコプラズマ否定試験

市販のキットを用いてマイコプラズマ否定試験を実施する場合であっても、試験で使用する機器や検体を用いて、自施設で検出感度や特異性について確認することが求められる。試験方法については、第17改正日本薬局方参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品／生物起原由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」（以下、「参考情報」）を参考にし、実施することが必要である。ただし、「B. 指標細胞を用いた DNA 染色法（B 法）」のみを用いて試験を行う場合、B 法は偽陽性の結果が出る可能性があることから、他の適切な試験と組み合わせることで確認を行うことが望ましい。なお、適切なバリデーションを行った上で、「C. 核酸増幅法（C 法）」を「A. 培養法（A 法）」又は B 法に代えて用いることもできる。

C 法において確認すべきマイコプラズマ種については、参考情報を参考にし、7 種類のマイコプラズマ種が 10CFU/mL の検出感度で検出可能であることを示すことに留意が必要である。第16改正日本薬局方参考情報に記載されているプライマーを用いている場合は、当該プライマーでは *A. laidlawii* が検出できないこと及び *M. pneumoniae* の検出感度が不十分であるとの報告がなされているため（文献1）、これら2種のマイコプラズマ種に対する試験が別に必要になる可能性があることに留意が必要である。

#### 2.5. ベリフィケーションについて

品質保証において、治験製品及び市販製品ともに、プロセスバリデーション又はベリフィケーションは極めて重要な事項である。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。しかしながら、再生医療等製品での運用において、特にヒト（自己）由来製品では、患者由来の細胞・組織を原料に用いるため倫理上の観点から事前に入手可能な検体が制限され、限られた製造経験から製品化が進められる場合や技術的限界からプロセスバリデーションの実施が困難な場合が想定されるため、ベリフィケーションにより品質を確保する手法も規定されている。

プロセスバリデーションとは、期待する製造プロセスの稼働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であり、また、構築した管理戦略を事前に検証する手法である。一方、ベリフィケーションとは、本来であれば、プロセスバリデーションにより、恒常的に目的とする品質に適合する製品が製造できるよう事前に検証しておくことが望まれるものの、制限された状況での検討結果や技術的な限界により変動要因の理解が十分に進んでいない

ヒト細胞加工製品の一般毒性試験については、現時点では「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」を参考に立案することが適切である。しかしながら、このガイドラインは、医薬品の毒性試験に関する標準的な考え方を示したものであることから、ヒト細胞加工製品を用いた一般毒性試験を検討する場合には、特に以下の点に留意する必要がある。

### 3.1.1. 動物種の選択

ヒト細胞加工製品の非臨床安全性試験では、特に以下の観点から動物種を選択する。

#### 3.1.1.1. 異種免疫反応の回避

ヒト細胞に対する異種免疫反応を回避するために、免疫不全動物（ヌード、SCID、NOD/SCID/ $\gamma C^{null}$ 等）の利用が考えられる。臨床適用経路での一般毒性試験が、免疫不全動物（マウス又はラット）で実施困難な場合には、免疫抑制剤投与下での動物の利用も考えられるが、試験動物種の背景データや免疫抑制剤による評価への影響等を事前に把握することが重要である。

また、異種免疫反応を回避するために、動物由来の同等製品を利用するアプローチも考えられるが、原料、製造方法、効力や性能等のヒトと動物における違いを含めて、その外挿可能性について説明することが求められる。

#### 3.1.1.2. *In vivo*効力試験で安全性を合わせて評価を場合について

効力や性能を裏付ける（Proof of Concept:POC）試験として、モデル動物を用いた試験が既に実施され、当該試験を安全性評価に利用する場合には、モデル動物に関する背景データの不足やモデル作出時における人為的な背景値のバラツキによる影響も考えられることから、利用の可否については、一般毒性評価が適切に実施可能か、及び安全性評価に用いることが可能な試験成績の信頼性が確保されているかの観点から十分に検討すること。

### 3.1.2. 動物種の数

通常、医薬品では動物種2種を用いた一般毒性試験が求められるが、ヒト細胞加工製品では、化学合成医薬品（以下、「化成品」）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。

### 3.1.3. 用法及び用量

#### 3.1.3.1. 用量

ヒト細胞加工製品では、異種免疫反応が惹起されること、またヒト由来製品から産生される各生理活性物質（サイトカインなど）の生物活性にも動物種差が考えられ、量的なりスク評価は困難であることから、ハザード（有害性）を確認するために、用量は対照群と投与群の少なくとも2群で評価可能である。また、その際の最高用量は、最大耐量（Maximum Tolerated Dose:MTD）、投与可能な最大量（Maximum Feasible Dose: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。

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ない場合も考えられる。ヒト細胞加工製品の造腫瘍性試験としては、核型分析試験や軟寒天コロニー形成試験等の *in vitro* 試験や、免疫不全動物への移植による *in vivo* 試験等が知られているが、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。特に、*in vivo* の造腫瘍性試験を立案する場合には、以下の点に留意していただきたい。

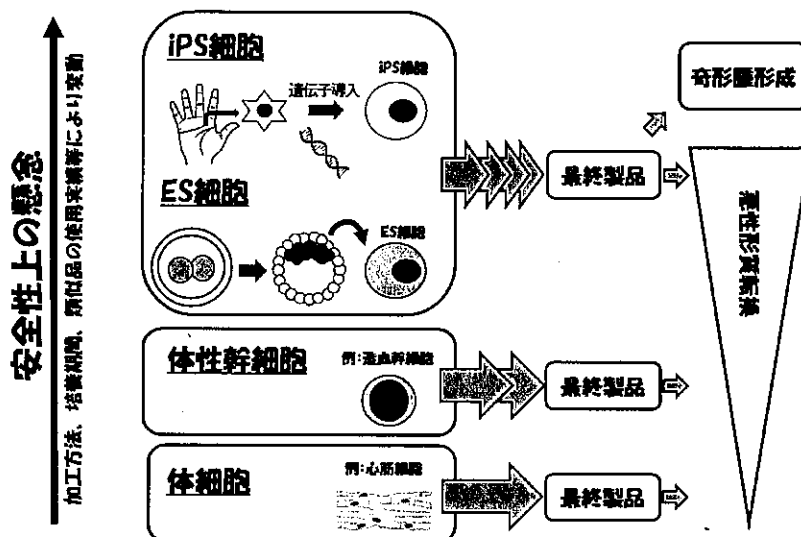


図1 細胞加工製品の造腫瘍性リスク

### 3.2.1. 動物種を選択

造腫瘍性試験における動物種を選択では、まず異種免疫反応を回避することが重要になるが、腫瘍発生に関する試験動物の背景データ、使用実績等を踏まえ、免疫不全マウス（ヌード、SCID、NOD/SCID/ $\gamma$ Cnu11等）を利用することが一般的である。免疫不全マウスでは臨床適用経路による評価が手技的に困難な場合には、免疫不全ラットを利用することも一案と考えられる。なお、一般毒性試験と同様に、動物種は1種で評価可能と考える。

### 3.2.2. 動物数

造腫瘍性試験の動物数については、現時点では医薬品のがん原性試験のように統計学的観点から設定することは困難と考えられる。したがって、一般毒性試験等で通常設定される1群あたりの動物数（最終評価の段階で10匹/群）を目安に設定することが実際的である。

### 3.2.3. 用法・用量

#### 3.2.3.1. 用量

献 10) で推奨される試験期間 (4~16 週) を目安に設定し、病理組織学的検査にて、細胞異型や細胞増殖等がないことを確認するアプローチも考えられる。

### 3.3. 非細胞成分の安全性評価

ヒト細胞加工製品には、化成品 (DMSO 等)、バイオテクノロジー応用医薬品 (以下、「バイオ医薬品」)、又はスキャフォールド等の非細胞成分が意図して加えられることがある。非細胞成分の安全性については、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。その上で、非細胞成分に注目した非臨床安全性試験を別途実施する必要がある場合には、化成品であれば「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」(平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号) (ICH-M3 (R2))、バイオ医薬品であれば「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) (ICH-S6 (R1))、スキャフォールド等の材料であれば「医療機器の製造販売承認申請等に必要とする生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号) 等のガイドラインを参考に、非臨床安全性試験を立案することが適切である。なお、重篤な疾患 (末期がん等) を適応症とする場合には ICH-M3 (R2) や「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」(平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発 0604 第 1 号) (ICH-S9) を参考に、非臨床安全性試験の省略や簡略化も可能である。

### 3.4. 製造工程由来不純物の安全性評価

製造工程由来不純物については、不純物に起因するリスクを特定する前に、まずは製造方法に関する情報 (原料及び材料、製造関連物質、製造工程、最終製品の品質管理等) を踏まえ、可能な限り除去することが重要である。その上で、公表データや最終製品の非臨床安全性試験から得られた情報をもとに、可能な限り理化学的手法によって安全性を評価することが適切である。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 (「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号) (ICH-Q3C)、「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 4 号) (ICH-Q3D)、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号) (ICH-M7) 等)、毒性学的な概念 (毒性学的懸念の閾値等) などが含まれる。これらのアプローチを利用してもヒトでの安全性が評価できない場合には、非細胞成分と同様に、不純物に着目した非臨床安全性試験を実施することが適切である。

では、個々の製品の特徴が考慮された臨床試験デザインを検討する必要がある。特に、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、有効性及び安全性の両方の観点で 1 例の被験者から得られる情報を最大化するという視点で、有効性及び安全性に影響する要因（例えば、バイアスを生じうる標準治療の影響及びプラセボ効果、手術手技による影響）を考慮し開発早期の臨床試験を計画することが重要である。なお、開発早期から統計学的評価が可能な被験者数で臨床試験が実施できる場合は、医薬品における考え方を参考に試験計画を立てることが望ましい。

#### 4.2.2. 盲検化及びランダム化について

ヒト細胞加工製品では、被験者からの組織採取が必要となる製品があること及び医薬品と異なり被験者への投与方法が多様であること等から、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不要で、静脈内投与等低侵襲な方法で投与可能な製品については、盲検化のためにプラセボ投与を検討することが可能である。一方で、投与に際して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。また、試験デザインを検討する際には、盲検化の要否のみを議論するのではなく、対照群の設定を含めて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。

参考：平成 28 年 3 月 9 日付け科学委員会報告書「プラセボ対照試験の現状と考え方（プラセボ対照試験に関する専門部会）」

#### 4.2.3. 対象集団の定義について

臨床試験への組み入れ後、被験者へ投与されるまでの間に製造が開始される製品では、臨床試験を計画する上で適格性評価と解析における集団定義を考慮することに留意が必要である。ヒト（自己）由来製品等では、製造期間中に被験者の状態が変化する可能性が考えられる場合には、臨床試験への組入れ及び細胞・組織採取のそれぞれの時点における適格性評価に加えて、製品を投与する時点で有効性及び安全性評価に適した被験者であることを再度確認するための適格性評価を行うことを検討することに留意が必要である。

#### 4.2.4. 対照群について

盲検化の有無にかかわらず、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。製品の特徴等から内部対照群の設定が困難な場合には、外部対照群との比較が検討されることがあるが、ICH-E10 に示されているように、外部対照群との比較には、バイアスを制御できないという根本的な問題があることから、結果から得られる説得力には限界がある。したがって、外部対照群との比較は、被験者からの組織採取が不要で静脈内投与等の低侵襲な方法で投与される製品では、製品が劇的な治療効果を有することが期待される場合及び疾患の通常の経過が十分に予測可能である場合に限定されるべきである。

また、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、参考となる臨床デー

床試験における評価の限界等を考慮した上で有効性の評価方法を検討する必要がある。

開発対象とする疾患や製品の特徴により、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、海外臨床試験成績等の情報を参考とするだけでなく、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。特に、治療の最終目的に相当する真のエンドポイント及び有効性を補足的に説明できる変化に鋭敏な代替エンドポイント（サロゲートエンドポイント）を適切に定義することは臨床試験から得られる情報を最大化するために有用である。さらに、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、製品が期待される性能や作用を発揮できていることが、画像評価やバイオマーカーにより確認できる場合には、これらの情報を活用することも有用である。

開発対象とする疾患や製品の特徴により、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が望ましい。疾患によっては、真のエンドポイントを評価できるのが主観的な評価項目に限定される場合もあるが、そのような場合においても副次評価項目として客観的な評価項目を設定することで、有効性が治験製品の投与により得られたことの説明に役立つ情報を収集するという視点は重要である。

以上のような検討を踏まえても、有効性及び安全性の評価を極めて限られた例数で評価しなければならない場合には、個々の症例毎に医学的に総合的な評価ができるように情報収集をしておくことも有用である。特に、既存治療の乏しい領域において自然歴等を参考に有効性を評価する場合には、真のエンドポイントに関連する医学的な情報が収集されていることが必要となる。

ヒト細胞加工製品では作用機序が単一ではないことも考えられるため、被験者に生じた有効性又は安全性に関連する変化について、関連の特異性や他の解釈の可能性について検討できる情報は重要であり、またそれらの変化について再現性を検討するのみならず他の知見との一致についても最新の知見を参考に評価できるようにしておくことが重要である。

#### 4.5. 安全性評価について

ヒト細胞加工製品は、医薬品や医療機器と異なり、細胞・組織採取と製造期間が必要になるなど個々の製品の特徴により、臨床適用に必要な安全性情報が異なることが想定される。

「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成26年7月30日付け厚生労働省令第89号）に示されているように、有害事象は治験製品又は製造販売後臨床試験製品を使用された被験者に生じた全ての疾病若しくは障害又はこれらの徴候であるが、細胞・組織採取に伴う製品における有害事象は、「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日付け薬食発0812第16号）にあるとおり、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

これらの一連の臨床開発のライフサイクルにおける有効性及び安全性に関する情報の収集方法及び評価方法については、今後更なる議論が望まれている。

製造販売後承認条件評価の一環として自然歴等の比較対照群を前向きに取得することが不可能な場合、選択できる有効性評価方法が限定され、さらに利用できるエンドポイントも限定されることになる。それらにより、臨床的有效性を説明することが困難な試験デザインとなった場合、製品が患者にもたらすベネフィットを説明することができなくなるため、通常の承認審査において、製造販売承認に向かって進めること自体が困難になる。

## 5. 文献

- 1) 平成 24 年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験の PCR 法の見直しに関する研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、Vol.45, No.5, 442-451, 2014)
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) 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）
- 9) ヒト細胞加工製品に関する非臨床安全性評価について（再生医療、Vol. 15, No. 1, 44-49, 2016)
- 10) World Health Organization. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. WHO technical report series, No 978 Annex 3. 2013