

薬生機審発 0301 第 1 号
平成 29 年 3 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の
成果に基づき策定された評価指標の公表について

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成 24 年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施しているところです。

今般、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）における検討を踏まえて提案された評価指標案を元に、下記の評価指標を別添のとおり策定しましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。

記

経冠動脈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

1. この評価指標は、現時点で考えられる評価法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該評価方法による評価の実施を求めるものではないこと。評価方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
2. 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においてはPMDAのホームページ（<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>）を参照されたい。

経冠動脈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

1. 本評価指標の対象

本評価指標は、心不全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、特に経冠動脈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当たっては、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) 経冠動脈的投与

カテーテルを冠動脈入口部に挿入し、製品を冠動脈内に直接投与する方法。

(2) クライオ傷害法

健常動物の心筋組織を凍結傷害させ壊死組織を作製する手法。心筋梗塞のモデル動物の作出に用い得る。

(3) 心イベント

突然死を含む致死性心筋梗塞、非致死性心筋梗塞、狭心症、不整脈、入院による治療を必要とするうっ血性心不全などである。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

経冠動脈的投与に用いる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、経冠動脈的投与においては、細胞投与に伴う塞栓・梗塞のリスクがあることから、経冠動脈的投与時の細胞濃度及び細胞の分散性と、塞栓・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又は安全性上の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、規格設定の要否を議論すること。なお、これらの細胞特性については開発の段階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

臨床使用時と同一の投与機器を用い、投与機器通過前と通過後の細胞生存率及び分散度を、あらかじめ評価すること。ただし、臨床使用時と異なる投与機器を用いる場合は、投与機器通過後の細胞生存率及び分散度が臨床で使用する投与機器を用いる場合と同等であることを示すこと。

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

動物に製品を経冠動脈的に投与して有効性又は安全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。心疾患モデル動物作製方法の例として、冠動脈結紮、血管閉塞又はクライオ傷害法による心筋梗塞モデル、高頻度心室ペーシング又は薬剤による拡張型心筋症モデル等が挙げられる。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。

安全性の評価に際して、製品投与群に加え、対照群として媒体投与群、さらに必要であれば投与手技にかかる安全性を評価し得る群を用いること。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。特に、製品の経冠動脈的投与で懸念される事項である心筋虚血・梗塞の発症及びその回復性について、評価する必要がある。その際、心筋の状態が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。また、一般的に用いられている心電図検査に加え、血液・生化学的評価指標や組織学的検査を用いて、急性心筋傷害、慢性心筋傷害等について評価を行うこと。当該心電図検査及び血液・生化学的評価指標は、非臨床試験から臨床試験へ外挿性を有するものであるべきである。心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評価することも可能である。

投与した細胞の心筋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。

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 形態学的評価

製品を適用した部位の組織学的検討を行い、適用部位及び周辺組織の状態を評価すること。例えば、投与された細胞の適用部位（心筋）における生着又は生着分化、並びに適用部位（心筋）の線維変性、炎症細胞の浸潤の有無及び心筋組織の変化（形状、厚み等）の検討を行うことが考えられる。

② 心電図評価

心筋虚血・梗塞に関しては、ST部の変化とその回復性を評価することにより、製品の経冠動脈的投与時の忍容性を評価すること。

③ 血液・生化学的評価

急性心筋傷害、慢性心筋傷害等について、クレアチンキナーゼ（CK）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、乳酸脱水素酵素（LDH）、トロポニン等のような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。

④ 催不整脈性の評価

催不整脈性に関しては、普遍的に受容されたモデル動物は確立されていないため、イヌやブタなどの健常中大動物又は対象疾患等を考慮して作製した疾患モデル中大動物を用いて評価すること。

例えば、製品の適用前後における、各群の長時間の心電図記録をホルター心電図等を用いて比較し、不整脈の有無と重症度について検討することが考えられる。ヒト心臓とイヌ又はブタの心臓の解剖学的位置を勘案し、不整脈を評価するためにもっとも適切な誘導での心電図情報を収集すること。不整脈にかかる重症度分類に関しては、臨床にて一般的に用いられているガイドライン^{1)~4)}等を援用することでよい。

⑤ 心機能、血流評価

心機能に関しては、心臓超音波検査、CT、造影MRI等によって壁局所を含む収縮能又は拡張能を評価する必要がある。その他、必要に応じて心室内腔短縮率、心室壁局所運動等の評価を検討すること。また、血流の改善が作用機序である場合、対象とする疾患、目的とする効力又は性能に応じて製品適用後における血流の状態を評価すること。評価法としては、例えばPETによる検討又は血流の評価が可能な心臓超音波検査等が考えられる。

これらの評価手法を用いて当該有効性が持続する期間について検討するとともに、投与による心機能の増悪についても考慮すること。

⑥ 使用用量、使用方法等に関する評価

ヒトに投与する際の梗塞・心筋壁菲薄等の部位、面積等を勘案して、適切な細胞投与用量、投与速度、投与部位、回数等を検討すること。

なお、動物試験は投与手法・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、動物への適用は、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。

(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の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、非臨床データ等も踏まえて適切に記載されるべきである。

① 安全性の評価

安全性の評価にあっては、特に製品の構成細胞等による塞栓形成による心筋虚血、梗塞及び催不整脈作用が重要な検討項目である。製品による心筋虚血、梗塞に関しては、その程度及びその後の転帰について評価を行うこと。催不整脈に関しては、致死的不整脈が誘発される可能性が否定できないことから、製品の適用前後の適切な時期に例えば標準12誘導心電図検査、ホルター心電図検査等の不整脈に関する検査を継続的に実施すること。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。

② 有効性の評価

有効性の評価にあっては、試験の目的や当該製品の臨床上の位置付けを踏まえ、臨床的意義が明確であり、効能評価に適した評価項目を設定すること。

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、経冠動脈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、試験の対象等により、無作為化並行群間比較試験の実施が困難となる又は倫理的に許容されない場合も想定される。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することが必要となる。

<参考文献>

- 1) 不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）
- 2) 不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）
- 3) 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）
- 4) 臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン（2011年改訂版）