

# 再生医療等製品の開発における試験デザイン 及び統計的評価方法の検討

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2020年度タスクフォース3

Ver. 1.0

2021年5月

## 目次

|                                                  |           |
|--------------------------------------------------|-----------|
| はじめに .....                                       | 6         |
| <b>1 再生医療等製品の定義と本報告書の構成及び提言 .....</b>            | <b>8</b>  |
| 1.1 再生医療等製品の定義 .....                             | 8         |
| 1.2 再生医療等製品開発に関する本タスクフォースからの提言 .....             | 9         |
| <b>2 3 極における薬事規制, ガイドライン .....</b>               | <b>11</b> |
| 2.1 日本 .....                                     | 11        |
| 2.1.1 再生医療等製品 .....                              | 11        |
| 2.1.2 再生医療等製品の関連法と制度 .....                       | 12        |
| 2.2 米国 .....                                     | 21        |
| 2.2.1 再生医療の開発における迅速プログラム .....                   | 22        |
| 2.2.2 臨床試験での考慮事項及び FDA とのコミュニケーション .....         | 24        |
| 2.3 欧州 .....                                     | 28        |
| 2.3.1 欧州における再生医療・細胞治療の制度的枠組み .....               | 28        |
| 2.3.2 ATMP の臨床試験から市販後への流れ .....                  | 29        |
| 2.3.3 EMA で承認済みの ATMP .....                      | 35        |
| 2.4 薬事規制・ガイドラインの 3 極比較 .....                     | 36        |
| 2.4.1 再生医療等製品の定義に関する 3 極の比較 .....                | 36        |
| 2.4.2 規制要件に関する 3 極の比較 .....                      | 37        |
| 2.4.3 承認取得後の Launch excellence に関する 3 極の比較 ..... | 37        |
| <b>3 日米における再生医療等製品の臨床開発 .....</b>                | <b>38</b> |
| 3.1 国内開発 .....                                   | 38        |
| 3.1.1 各承認品目詳細 .....                              | 38        |
| 3.1.2 既承認品目に関する整理 .....                          | 38        |
| 3.1.3 制度に基づく整理 .....                             | 41        |
| 3.1.4 臨床データパッケージ・試験デザインに基づく整理 .....              | 45        |
| 3.2 米国開発 .....                                   | 50        |

|          |                                          |           |
|----------|------------------------------------------|-----------|
| 3.2.1    | 各承認品目詳細 .....                            | 50        |
| 3.2.2    | 各品目の臨床開発の概略 .....                        | 51        |
| 3.2.3    | 各品目の Pivotal 試験デザイン .....                | 54        |
| <b>4</b> | <b>考慮すべき試験デザイン及び統計的評価方法について .....</b>    | <b>59</b> |
| 4.1      | タスクフォースからの提言 「エビデンスレベルの向上を目的とした方策」 ..... | 59        |
| 4.1.1    | 観察群の設定 .....                             | 59        |
| 4.1.2    | 外部ヒストリカルデータの利活用 .....                    | 60        |
| 4.1.3    | 第三者による中央判定の利用 .....                      | 61        |
| 4.2      | タスクフォースからの提言 「臨床開発効率化を目的とした方策」 .....     | 62        |
| 4.2.1    | アダプティブデザインの利用 .....                      | 62        |
| 4.2.2    | エンリッチメント戦略の導入 .....                      | 63        |
| 4.2.3    | ベイズ流アプローチの利用 .....                       | 65        |
| <b>5</b> | <b>まとめ .....</b>                         | <b>67</b> |
|          | <b>参考文献 .....</b>                        | <b>69</b> |

略号一覧表

| 略 号       | 略していない表現又は説明                                                           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|
| AIS       | American Spinal Injury Association Impairment Scale ; ASIA機能評価尺度       |
| AMED      | Japan Agency for Medical Research and Development ; 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 |
| ASIA      | American Spinal Injury Association ; 米国脊髄損傷学会                          |
| ASO       | arteriosclerotic obliterans ; 閉塞性動脈硬化症                                 |
| ATMP      | Advanced Therapy Medical Product ; 先端医療医薬品                             |
| B-ALL     | B-cell acute lymphoblastic leukemia ; B細胞性急性リンパ芽球性白血病                  |
| BLA       | Biologic License Application ; 生物学的製剤承認申請書                             |
| CAR-T     | Chimeric antigen receptor T cell ; キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T細胞)               |
| CAT       | Committee for Advanced Therapies ; 先端医療委員会                             |
| cATMP     | Combined ATMP ; 複合先進医療医薬品                                              |
| CBER      | Center for Biologics Evaluation and Research ; 生物学的製剤評価研究センター          |
| CFR       | Code of Federal Regulations ; 連邦規則集                                    |
| CGT       | Cell and Gene Therapy ; 細胞及び遺伝子治療                                      |
| CHMP      | Committee for Human Medicinal Products ; ヒト用医薬品委員会                     |
| CI        | Confidence Interval ; 信頼区間                                             |
| CIN       | Clinical Innovation Network ; クリニカル・イノベーション・ネットワーク                     |
| CLL       | Chronic Lymphocytic Leukemia ; 慢性リンパ性白血病                               |
| CT        | Cell Therapy ; 細胞療法                                                    |
| CR        | Complete Remission ; 完全寛解                                              |
| Cures Act | 21st Century Cures Act ; 21世紀の治療法                                      |
| DB        | Database ; データベース                                                      |
| DLBCL     | diffuse large B-cell lymphoma ; びまん性大細胞型B細胞リンパ腫                        |
| DMC       | Data Monitoring Committee ; データ監視委員会                                   |
| DOR       | Duration of Response ; 奏功期間                                            |
| EC        | European Community ; 欧州共同体                                             |
| EMA       | European Medicines Agency ; 欧州医薬品庁                                     |
| EMA       | European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ; 欧州医薬品審査庁    |
| EU        | European Union ; 欧州連合                                                  |
| EUnetHTA  | European Network for Health Technology Assessment ; 欧州HTAネットワーク        |
| FDA       | Food and Drug Administration ; アメリカ食品医薬品局                              |
| FD&C Act  | Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ; 連邦食品・医薬品・化粧品法                   |
| FT        | Fast Track ; 迅速審査                                                      |
| GCP       | Good Clinical Practice ; 医薬品の臨床試験の実施の基準                                |
| GM-CSF    | Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor ; 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子  |
| GPSP      | Good Post-marketing Study Practice ; 医薬品製造販売後調査・試験の実施の基準               |
| GT        | Gene Therapy ; 遺伝子療法                                                   |
| GTMP      | Gene therapy medical Product ; 遺伝子治療薬                                  |
| GVHD      | graft-versus-host disease ; 移植片対宿主病                                    |
| HPC       | Hematopoietic Progenitor Cell ; 造血前駆細胞                                 |

| 略 号    | 略していない表現又は説明                                                                                                    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HTA    | Health technology assessment；医療技術評価                                                                             |
| ICH    | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use；医薬品規制調和国際会議 |
| IND    | Investigational New Drug exemption；治験薬の適用免除                                                                     |
| JaCALS | Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research；多施設共同孤発性ALS患者レジストリ・コホート                          |
| JND    | Japan Neurosurgical Database；日本脳神経外科学会データベース研究事業                                                                |
| LSCD   | Limbal Stem Cell Deficiency；角膜上皮幹細胞疲弊症                                                                          |
| LVEF   | left ventricular ejection fraction；左室駆出率                                                                        |
| MA     | Market Authorization；販売許可                                                                                       |
| NDA    | New Drug Application；新薬申請書                                                                                      |
| NRMD   | National Regenerative Medicine Database；再生医療等データ登録システム                                                          |
| OCTGT  | Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies；細胞・組織・遺伝子治療部                                                     |
| ORR    | Objective Response Rate／Overall Remission Rate；奏効率                                                              |
| OTAT   | Office of Tissues and Advanced Therapies；先進治療部                                                                  |
| PMDA   | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency；独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                   |
| PMS    | Post Marketing Surveillance；製造販売後調査                                                                             |
| RCT    | Randomized Clinical Trial；ランダム化比較試験                                                                             |
| Remudy | Patient Registry of Muscular Dystrophy；デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システム                                                  |
| RMAT   | Regenerative Medicine Advanced Therapy；再生医療先端治療                                                                 |
| sCTMP  | Somatic Cell Therapy Medical Product；体細胞治療薬                                                                     |
| SMA    | Spinal Muscular Atrophy；脊髄性筋萎縮症                                                                                 |
| TEP    | Tissue Engineered Product；組織加工製品                                                                                |

## はじめに

国内外の再生医療等製品に関する周辺産業の規模については、2020 年は国内市場 950 億円、世界市場 1.1 兆円、2050 年にはそれぞれ 1.3 兆円、15 兆円になると予測されており(1)、今後大きく発展する市場と考えられる。

再生医療等製品は製品の特性上、医薬品や医療機器に比べて、品質の均一化が難しい。また、対象疾患の患者数が少ないことも多く、治験実施に時間を要し、結果として承認まで時間がかかることが課題となる。そこで、日本では、条件及び期限付承認制度を設け、限られたデータでも有効性が推定され、安全性が確認できれば、一定の条件や期限を定めた上で承認が与えられるようになった。

しかしながら、条件及び期限付承認制度の適用となり、国内先行で承認取得に至ったハートシート（ヒト自己骨格筋由来細胞シート）やステミラック注（ヒト自己骨髄由来間葉系幹細胞）では、承認審査時の主となる評価資料が少人数の非盲検単群試験のみであったこともあり、Nature 誌から日本の早期承認制度に対する批判的コメントが掲載された(2-4)。

Nature 誌による日本の早期承認制度に対する指摘の 1 つ、再生医療等製品の臨床試験でもランダム化比較試験（Randomized Clinical Trial, RCT）が必要とした点について、患者数が少ない疾患では統計的に有効性を確認できる例数を組み入れるには莫大な時間を要すること、承認された治療薬がない疾患の患者に 1 日でも早く治療を届けるためにはスピード感に欠けることから、日本では必ずしも全ての製品で RCT が必要ではないとの見方もある(5)。このように日本と欧米では、再生医療の臨床開発に対するアプローチに一部相違がある。

実際日本では、2021 年 1 月までに承認された製品 10 品目で RCT を実施した品目はコラテジェン（ベペルミノゲン ペルプラスミド）のみであり、その他の品目の主要試験のデザインは全て非盲検単群試験であった。一方米国では、オーファン指定を受け、対象疾患の重症度が重度又は致死性であり、更にアンメットメディカルニーズが明らかな品目以外は、主要試験のデザインが RCT となっていた。Kymriah（チサゲンレクルユーセル）、Yescarta（アキシカブタゲン シロルユーセル）、Zolgensma（オナセムノゲン アベパルボベク）の臨床開発では、米国でも非盲検単群試験であるものの、顕著な効果が示されており、FDA は一定の有効性を認め承認したものと考えられる。

RCT は同一試験内での治療の選択バイアスや治療効果の評価バイアスを低減できる点で科学的に優れているが、患者数の少ない疾患では、開発スピードが遅くなるため、バランスをとった臨床開発手法の検討が求められている。

再生医療等製品の開発戦略や承認申請のための詳細な要件定義については、日本、米国、欧州（以下、3 極）それぞれで策定された法律やガイドラインなどの規制要件に準じているため、必ずしも統制・調和された内容とはなっていない上に侵襲性等の特徴が製品ごとに大きく異なっ

いる。そのため、再生医療等製品の承認事例等を、一律に論じることは困難を極めている。上記を踏まえ本報告書の目的は、まずは3極の再生医療等製品の開発から市販後に渡る規制要件や承認事例について叙述の上で比較検討し、今後、製薬企業が国内で再生医療等製品を開発する際に考慮すべき事項を提示することである。

本報告書は3極における関連法規制、及び詳細資料開示の制約から主に日本、米国における承認取得品目の審査事例等を参照して作成している。本報告書の章立ては以下の通り。

1章：再生医療等製品の定義や周辺環境について分析の上で本タスクフォースからの提言

2章：3極における法規制やガイドラインについての分析結果

3章：各極にて承認取得のための有効性・安全性情報に関する要約

4章：効率的な試験デザイン及び統計的評価方法についての本タスクフォースによる提言

5章：全体のまとめ

なお、Appendixでは日本、米国にて開示されている承認申請情報を基に詳細な個別品目の情報をコンパクトにまとめている。

各パートは、現在3極の規制当局ホームページ等で得られる最新の規制要件や科学的知見に基づいてとりまとめた内容と、本タスクフォースチームメンバー内にて検討した、考慮すべき試験デザイン及び統計的評価手法、並びに製造販売後の戦略・戦術立案を見据えた提案内容で構成している。

各社における再生医療等製品の開発及びLaunch Excellenceに関する、臨床開発、メディカルアフェアーズ、ファーマコビジランス部門の方々による活発な議論の新たなきっかけとなり、さらなる科学的、効率的かつ効果的な開発戦略・戦術計画が本邦で立案され実行されることに貢献できることを期待している。

## 1 再生医療等製品の定義と本報告書の構成及び提言

### 1.1 再生医療等製品の定義

再生医療とは、病気やけがで機能の衰えた組織・臓器で機能を再生あるいは代替する医療であり、創薬に対する再生医療技術の応用も期待されている。

この内、国内における再生医療等製品の定義は、「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（医薬品医療機器等法）」で規定されており、「ヒトや動物由来の細胞に培養や加工などを行ったもので、身体の構造や機能を再建したり修復したり、形成を促す。疾病の治療や予防を目的として使用する場合もある。」とされており、以下に掲げる製品であって、政令で定めるものとなる。

- (1) 人又は動物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・形成するもの
  - (ロ) 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
- (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

なお、3 極における再生医療等製品の定義はほぼ同一であるが、欧米では、生物学的製品と医療機器、生物学的製品と薬物、生物学的製品と医療機器と薬物を組み合わせた製品（米国：組み合わせ製剤、欧州：複合先進医療医薬品）に関する定義が追加されている。詳細は 2.4 で示す。

国内では 2013 年 5 月に再生医療の研究開発から実用化までの施策を総合的に推進することを目的とし、「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律（再生医療推進法）」が公布された。この議員立法を踏まえて再生医療に関する具体的な施策が検討された結果、「再生医療の安全性の確保等に関する法律（再生医療等安全性確保法）」と「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（医薬品医療機器等法）」の 2 つの再生医療に関する法律が成立し、2014 年 11 月 25 日より施行された。

米国では、連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act）(6)に基づき医薬品・医療機器の開発が行われている。2016 年 12 月に 21 世紀の治療法（21st Century Cures Act; Cures Act）が成立し、再生医療に関する規制の改革が進められており、これを受けて、FD&C Act に特定の再生医療の迅速な開発とレビューに対処するための再生医療先端治療（Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT）(7)が追加された。

欧州では再生医療等製品は遺伝子治療製品とともに先端医療医薬品（Advanced Therapy Medical Product, ATMP）としてカテゴライズされている。2007 年に ATMP の販売承認規制を定める Regulation EC/1394/2007(8)が定められている（2008 年 12 月施行）。本 Regulation において、ATMP



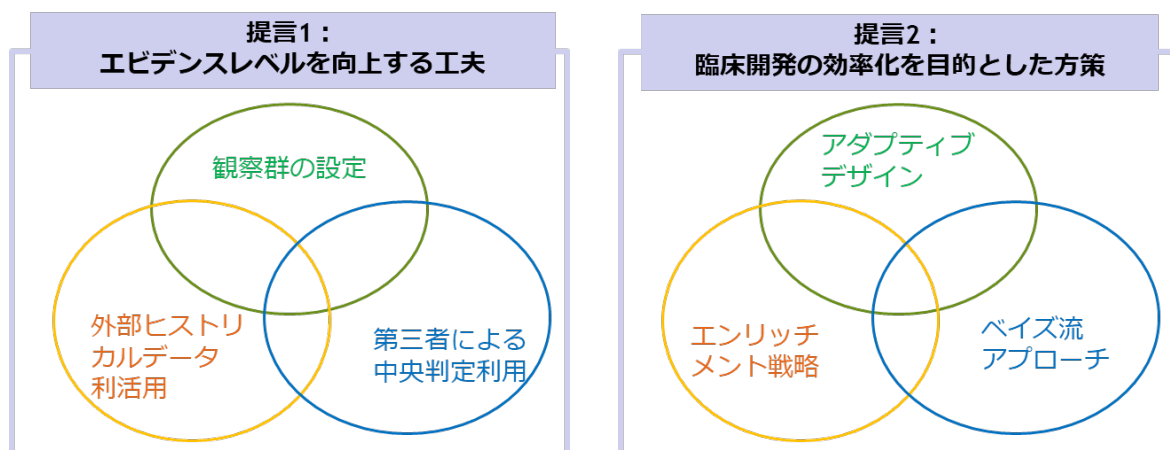
は医薬品に分類され、4つのカテゴリ（遺伝子治療薬、体細胞治療薬、組織加工製品、複合先進医療医薬品）のいずれかに属するものであると定義されている。

## 1.2 再生医療等製品開発に関する本タスクフォースからの提言

国内においては、後の章で叙述する条件及び期限付承認制度、先駆け審査指定制度等の法制度や市販後レジストリ（再生医療等製品患者登録レジストリ）の構築をはじめ、製薬企業が国内で再生医療等製品の開発を進める際のインフラが、欧米と比較して遜色ないレベルにまで整備されつつある。

一方、現在の再生医療等製品はその特殊性（製剤の不均質性、希少疾患が First target 等）から、従来の医薬品や医療機器と比較して柔軟な発想での開発が求められる場合も多いことから、製薬企業等による効率的・効果的な治験デザインの創意工夫やデータの質や迅速な透明性の確保は、医薬品のそれ以上に重要かつ喫緊の課題となっている。2021年1月現在、本邦の既承認再生医療等製品は10品目（その内、条件及び期限付承認品目は3品目）と少なく、本邦の再生医療等製品の開発は現在試行錯誤段階にあると考えられる。今後、保守的な対応を求める方向に考えが振れた場合には、国内外の既承認品目の『前例』以上の有効性・安全性データの質や試験デザインの工夫を要求される可能性もあると考えている。

そこで本タスクフォースでは、下図の通り3極の規制の現状や既承認品目の開発事例の分析を行った上で、再生医療等製品の開発における「エビデンスレベルを向上する工夫」及び「臨床開発の効率化を目的とした方策」に関する提言を行った。エビデンスレベルの向上に関しては、「観察群の設定」、「外部ヒストリカルデータの利活用」、「第三者による中央判定の利用」を提案している。また、臨床開発の効率化に関しては、「アダプティブデザイン」、「ベイズ流アプローチ」、「エンリッチメント戦略」を再生医療等製品の開発に応用する際の考え方、課題や留意点を統計的な観点から解説した。



なお，本タスクフォースからの提言の基礎となっているのは，再生医療等製品の開発に関連する規制当局からのガイドライン及び国内外の既承認品目の『前例』，すなわち審査報告書等の申請資料である。本報告書の **Appendix** として，日本と米国の既承認品目の審査資料からエッセンスを抽出し要約しているので，あわせて参考にしていただきたい。

## 2 3 極における薬事規制，ガイドライン

### 2.1 日本

本章では国内における再生医療等製品に関する要件定義について触れた後，関連法と制度について解説する。

#### 2.1.1 再生医療等製品

再生医療等製品は，以下に掲げる製品であって，政令で定めるものをいう。

- (1) 人又は動物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・形成するもの
  - (ロ) 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
- (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

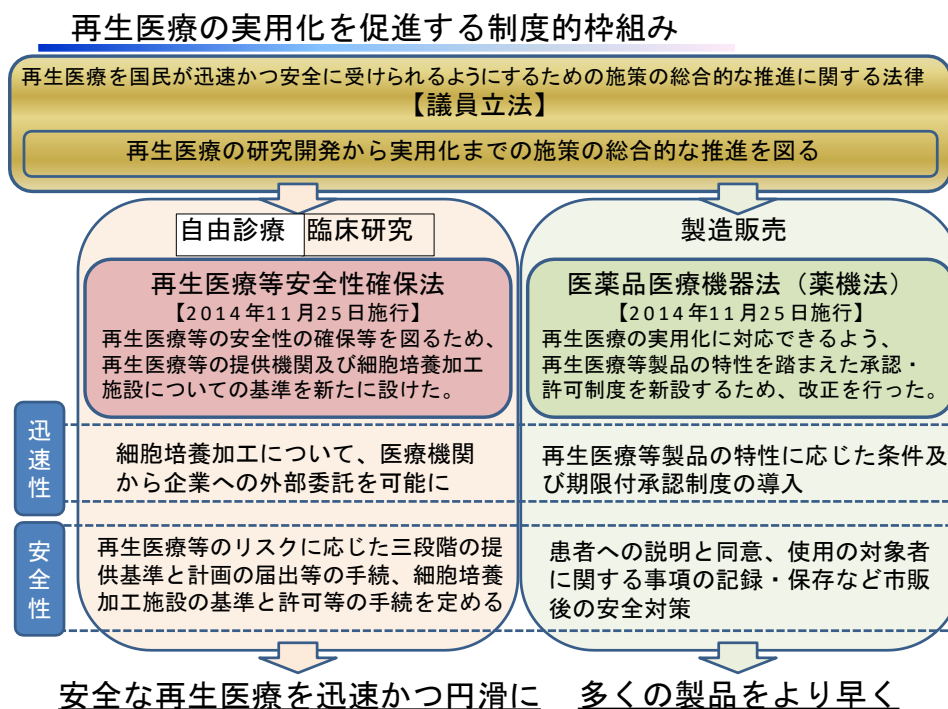
(政令で定める再生医療等製品)

薬事法施行令等の一部を改正する政令 別表第二（第二条関係）

|            |                        |
|------------|------------------------|
| • ヒト細胞加工製品 |                        |
| 一          | ヒト体細胞加工製品              |
| 二          | ヒト体性幹細胞加工製品            |
| 三          | ヒト胚性幹細胞加工製品            |
| 四          | ヒト人工多能性細胞加工製品          |
| • 動物細胞加工製品 |                        |
| 一          | 動物体細胞加工製品              |
| 二          | 動物体性幹細胞加工製品            |
| 三          | 動物胚性幹細胞加工製品            |
| 四          | 動物人工多能性細胞加工製品          |
| • 遺伝子治療用製品 |                        |
| 一          | プラスミドベクター製品            |
| 二          | ウイルスベクター製品             |
| 三          | 遺伝子発現治療製品（前二号に掲げる物を除く） |

## 2.1.2 再生医療等製品の関連法と制度

2013 年，再生医療の研究開発から実用化までの施策を総合的に推進することを目的とし，「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律（再生医療推進法）」が公布された。この議員立法を踏まえて再生医療に関する具体的な施策が検討された結果，「再生医療の安全性の確保等に関する法律（再生医療等安全性確保法）」と「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（医薬品医療機器等法）」の 2 つの法律に基づく再生医療法案が成立し，2014 年 11 月 25 日より施行された。



第 14 回 日本再生医療学会総会シンポジウム PMDA 嶽北 和宏氏 発表資料より一部改変

図 2-1 再生医療の実現化を促進する制度的枠組み

### 1) 再生医療等安全性確保法

再生医療等安全性確保法は，臨床研究あるいは自由診療として，特定の患者さんの再生医療を行うために再生医療等を実施する医療機関に対する規制を目的とした法律である。主な内容は下表 2-1 のとおり。

**表 2-1 再生医療等安全性確保法の要点**

| No. | 主な内容                                                |
|-----|-----------------------------------------------------|
| 1   | リスクに応じた再生医療等の提供計画を厚生労働大臣に提出することが義務化。                |
| 2   | 医療機関が自院で治療用の細胞加工物を製造する場合は、厚生労働大臣への届出が必要。            |
| 3   | 医療機関に限られていた治療用の細胞加工について、厚生労働大臣から許可を受けた企業等への外部委託が可能。 |
| 4   | 届出を行わずに治療や細胞加工を行った場合、本法律により罰則が科される。                 |

違反事例：臍帯血を用いた再生医療等については本法律の対象となっているにもかかわらず、届出を行わずに再生医療の提供が行われており、当該再生医療等の提供の一時停止を命じられた(9)。

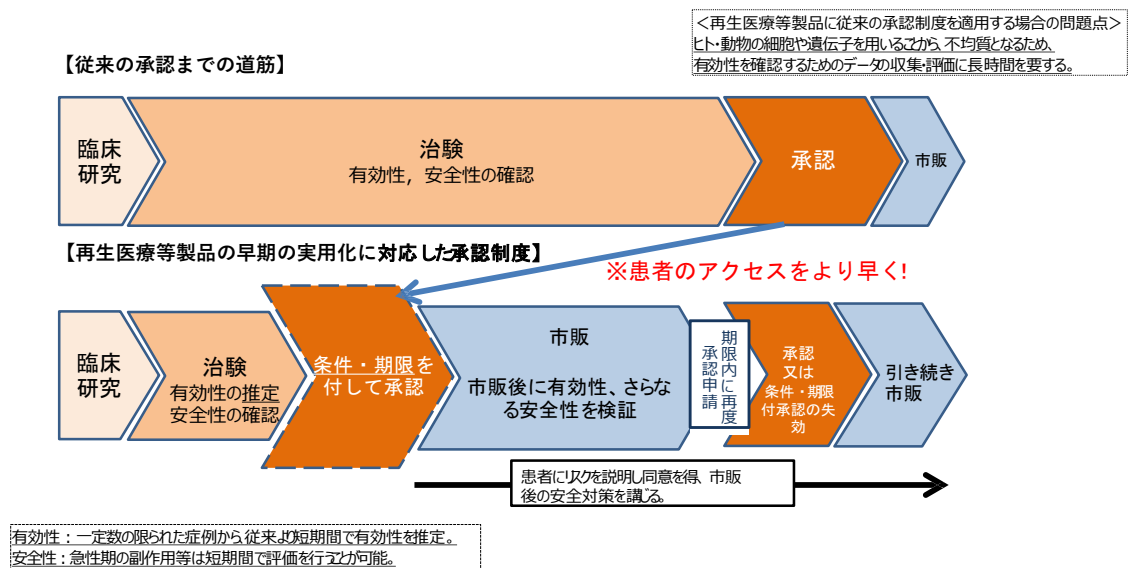
## 2) 医薬品医療機器等法（薬機法）

第三者の企業が不特定多数の患者に使用されることを目的として製造販売する細胞加工物は「再生医療等製品」と呼ばれ、医薬品医療機器等法の規制対象となる。人又は動物の細胞を加工して製造される再生医療等製品は、医薬品や医療機器に比べて品質にばらつきが多く、承認まで時間がかかることが課題となる。そこで、医薬品医療機器等法では「条件及び期限付承認制度」を設け、少ない症例数でも有効性が推定され、急性期の安全性が確認できれば一定の条件や期限を定めた上で承認が与えられるようになった。再生医療等製品が承認されれば公的医療保険の対象となるため、患者さんはより利用しやすくなる。

## 3) 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件及び期限付承認）

薬機法では、これまで医薬品あるいは医療機器に分類されていた細胞治療、遺伝子治療用製品を、再生医療等製品という独立したカテゴリとして定義した。また、再生医療等製品はその特性により従来の医薬品、医療機器と同様のデータの収集が困難であることから、条件及び期限付承認制度が導入された（図 2-2）。

# 条件及び期限付承認制度



第 14 回 日本再生医療学会総会シンポジウム PMDA 嶽北 和宏氏 発表資料より一部改変

図 2-2 条件及び期限付承認制度

条件及び期限付承認制度は、再生医療等製品の承認制度の特徴的なものであり、薬機法において以下のように定められている。

## (条件及び期限付承認)

第二十三条の二十六 前条第一項の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合には、厚生労働大臣は、同条第二項第三号イ及びロの規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために必要な条件及び七年を超えない範囲内の期限を付してその品目に係る同条第一項の承認を与えることができる。

- 一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。
- 二 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること。
- 三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。

コラテジェン®（ベペルミノゲン ペルプラスミド）のように、比較的均質と考えられるプラスミド製品でも条件及び期限付承認を受けた例もあるため、開発にあたっては、当局との相談制度を活用することが肝要である。

なお、条件及び期限付承認の可能性について当局と対面助言にて議論するにあたっては、以下に示すようにオーファン指定と同様に少数例の治験症例で評価せざるをえない場合が多い事に加えて原料の不均一性に伴う評価の困難性や承認後の追加データ提出等の課題があるため、上市後にどのような調査／試験を実施し、最終的にどのように有効性を確認するのか、開発のライフサイクルのステップとして適切なのか、その前段階として治験で何を確認すれば（推定といえど）期待できる有効性を患者さんに説明できるのか、等について相談資料に沿って臨むべきである。ただし、条件及び期限付承認に該当するかどうかは、申請データに基づき規制当局が最終判断することとなる。

|                | 臨床試験の特徴                                                                                                                                                | 有効性エビデンスの特徴                                                          | 製造販売後の対策                                                                                                                                            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 医薬品<br>(通常)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>通常、比較試験で統計的な差が示される</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査の実施</li> </ul>                                                                                         |
| 医薬品<br>(オーファン) | <ul style="list-style-type: none"> <li>疾患の希少性により、少数例の治験症例で評価せざるを得ない場合が多い</li> <li>比較試験が困難な場合が多い</li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>統計的に厳密な評価は困難な場合がある</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>全例を対象とした調査や追加臨床試験を実施（承認条件）</li> <li>適正使用の確保のため、医療機関等を限定（承認条件）</li> </ul>                                     |
| 再生医療等製品        | <ul style="list-style-type: none"> <li>疾患の希少性により少数例の治験症例で評価せざるを得ない場合が多い</li> <li>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評価が困難</li> <li>比較試験が困難な場合が多い</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>統計的に厳密な評価は困難な場合がある</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>全例を対象とした調査や追加臨床試験を実施（承認条件）</li> <li>適正使用の確保のため、医療機関等を限定（承認条件）</li> <li>承認に7年以内の有効期限を付与（条件及び期限付承認）</li> </ul> |

図 2-3 医薬品及び再生医療等製品の開発上の特徴

#### 4) 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（先駆け審査指定制度）

世界に先駆けて日本で承認申請を目指す医薬品・医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の審査期間を短縮する「先駆け審査指定制度」。2015年の制度創設以来、再生医療等製品は12品目、医療機器・体外診断用医薬品は14品目が指定を受け、再生医療等製品は2品目、医療機器・体外診断用医薬品は3品目が承認を取得している（令和2年6月時点）。なお、令和元年に先駆け

審査指定制度が法制化されたことに伴い、新たに先駆的再生医療等製品指定制度となっている(10)。

対象品目には優先審査が適用される上、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による事前評価にて実質的に審査が前倒しされる等の特典が付与される。また、厚生労働省は、対象品目の審査期間の目標を6カ月に設定している。

対象となる品目は、以下の4つの要件等を満たすものであり、企業からの応募を基に厚生労働省が選定することとなる。

#### **（１）治療法又は診断法の画期性**

原則として、医療機器にあつては新規原理、体外診断用医薬品にあつては新規原理又は新規測定項目、再生医療等製品にあつては新規作用機序を有すること。

#### **（２）対象疾患の重篤性**

以下のいずれかの疾患に該当するものであること。

- 生命に重大な影響がある重篤な疾患
- 根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患

#### **（３）対象疾患に係る極めて高い有効性又は安全性**

既存の治療法若しくは診断法がない、既存の治療法若しくは診断法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる、又は、著しい安全性の向上が見込まれること。ただし、有効性又は安全性の大幅な改善が見込まれるものとして、少なくとも国内外を問わず探索的臨床試験等において、ヒトに対する有効性及び安全性が示唆されていること。

#### **（４）世界に先駆けて日本で早期開発及び承認申請する意思並びに体制**

日本における早期開発を重視し、世界（我が国と同等の水準の承認制度を有している国）に先駆けて又は同時に日本で承認申請される（最初の国の承認申請を起算日とし、同日から30日以内の申請は同時申請とみなされる。ただし、申請日と申請受理日が存在する国においては、申請受理日を起算日とする。）予定のものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）で実施されている先駆け総合評価相談を活用し承認申請できる体制及び迅速な承認審査に対応できる体制を有していること。なお、非臨床試験の結果等により、有効性等が一定程度期待できる医療機器等であつて、日本を含めた形で治験を実施するものが望ましい。また、使用に当たってコンパニオン診断薬等が必要となる医療機器等を承認申請する場合は、当該診断薬等も並行して承認申請できる体制（他社との連携体制を含む。）を有していること。



表 2-2 先駆け審査指定制度（再生医療等製品）の品目リスト

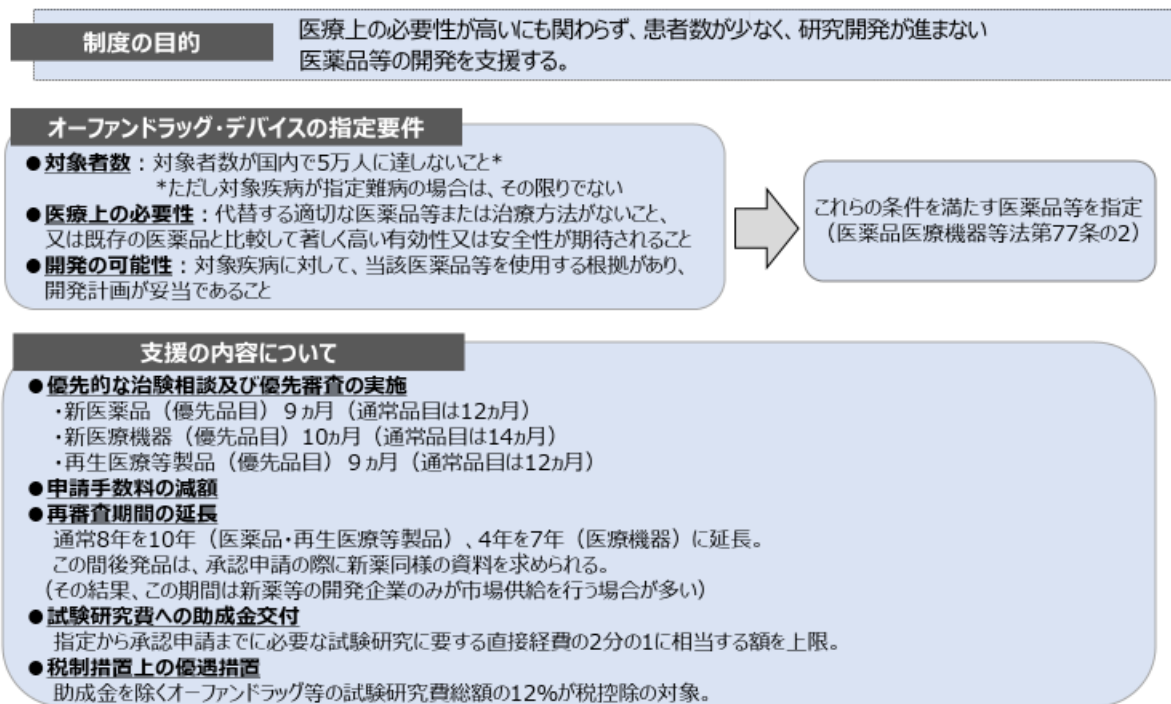
| 指定日      | 指定を受けた品目                  | 品目概要                                                                                     | 承認日       | 製造販売承認を受けた販売名 | 製造販売承認を受けた効能、効果又は性能  | 承認区分           |
|----------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|----------------------|----------------|
| H28.2.10 | STR01（自家骨髄間葉系幹細胞）         | 脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善を目的とする，患者自身の骨髄から採取した骨髄液から分離，培養した間葉系幹細胞                                | H30.12.28 | ステミラック注       | 脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善 | 条件及び期限付承認（7 年） |
|          | G47Δ                      | 悪性脳腫瘍（神経膠腫）への適応を目的とした，制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型                                          | —         | —             | —                    | —              |
|          | 自家心臓内幹細胞                  | 小児先天性心疾患（機能的単心室症）患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした，患者自身の心臓から採取した組織から分離，培養した心臓内幹細胞懸濁液            | —         | —             | —                    | —              |
| H29.2.28 | CLS2702C/D（口腔粘膜由来食道細胞シート） | 患者自身の口腔粘膜から採取した上皮細胞を培養した細胞シートであり，食道がんにおける広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後の狭窄の抑制及び再上皮化までの日数の短縮目的とするもの | —         | —             | —                    | —              |
|          | 非自己 iPS 細胞由来ドーパミン神経前駆細胞   | パーキンソン病患者にドーパミン神経前駆細胞を移植し，分泌・補充されるドーパミンによりパーキンソン病の神経症状の改善を目的とした，iPS 細胞由来の細胞製品            | —         | —             | —                    | —              |
|          | ヒト（同種）成人骨髄由来多能性前駆細胞       | 急性期（発症後 18～36 時間）の脳梗塞の治療を目的とした，ドナーの骨髄から採取して増殖させた成人接着性幹細胞に由来する幹細胞製品                       | —         | —             | —                    | —              |
| H30.3.27 | TBI-1301                  | がん抗原を特異的に認識する受容体の遺伝子を，患者のリンパ球に体外で導入後，患者の体内に再投与することで，がん細胞を攻撃し，滑膜肉腫の治療を行う。                 | —         | —             | —                    | —              |
|          | CLBS12                    | 患者自身の末梢血から CD34 陽性細胞を分離し，患者に再投与することで，CD34 陽性細胞が血管新生を促し，重症下肢虚血状態からの改善をもたらす。               | —         | —             | —                    | —              |
|          | AVXS-101                  | 患者に SMN 遺伝子を導入することで，体内で SMN タンパクを産生させ補充し，神経・骨格筋の機能を改善することにより，脊髄性筋萎縮症の治療を行う。              | R2.3.19   | ゾルゲンスマ点滴静注    | 脊髄性筋萎縮症              | 承認             |
| H31.4.8  | OBP-301                   | 切除不能，化学療法不耐容又は抵抗性の局所進行食道癌                                                                | —         | —             | —                    | —              |
|          | SB623                     | 外傷性脳損傷（中等度～重症）における運動障害の改善                                                                | —         | —             | —                    | —              |
| R2.6.19  | 誘導型抑制性 T 細胞               | 肝移植後の免疫抑制剤の減量・中断                                                                         | —         | —             | —                    | —              |

再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表(11)より引用

## 5) 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（希少疾病用再生医療等製品指定制度）

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品は，医薬品医療機器法第

77条の2に基づき、対象患者数が本邦において5万人未満であること、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定するものである。平成25年の薬事法等の一部を改正する法律（平成25年法律第84号）により、医薬品医療機器法上に新たに再生医療等製品が定義され、あわせて、希少疾病用再生医療等製品の制度についても創設された。本指定を受けることにより、優先的な治験相談及び優先審査の実施、審査手数料の減額、再審査期間の延長、試験研究費への助成金交付、税制措置上の優遇措置を受けられる利点がある（詳細は下図 2-4 参照）。



<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html> に基づき一部改変

図 2-4 希少疾病用医薬品・医療機器・再生医療等製品の指定制度について

## 6) 再生医療等製品患者登録システムについて

### (1) 目的

再生医療等製品の市販後の情報を収集・評価し、安全性等の検証が円滑になされるよう、フォローアップする体制や環境を整備する必要があることから、厚生労働省において「再生医療製品患者登録システムのあり方に関する検討会」が開催され、平成26年6月、再生医療等製品の有効性及び安全情報を収集する患者登録システム(12)（以下、Registry）についての考え方、あり方について報告書が取りまとめられた。

Registry の目的は、再生医療等製品の市販後の使用状況や患者予後等のデータを収集し、迅速な安全対策や新たな製品開発等を通して、医療の向上に役立てることである。

## (2) データベース

Registry の役割を担うデータベース（以下「DB」という。）は、対象患者・疾患に応じて登録項目を設定する必要があることから、製品あるいは診療領域毎に定義されている。それぞれの製品に応じて、製造販売業者と関係学会等が協力して DB を構築・運用することとなっている。

DB の構築形態としては、製品等に応じて、(1) 製造販売業者が自ら DB を構築・運用する場合、又は (2) 関係学会等の既存の患者登録制度を活用する場合のほか、(3) PMDA が平成 27 年度に公的基盤として構築した Registry のための基本項目データベース（National Regenerative Medicine Database, NRMD）を活用することも可能である。

製造販売業者は、承認審査期間中に、Registry としての DB の構築・運用をどのような形で行うのかについて PMDA と十分相談、協議を行った上で市販後の情報収集体制を構築することになる。

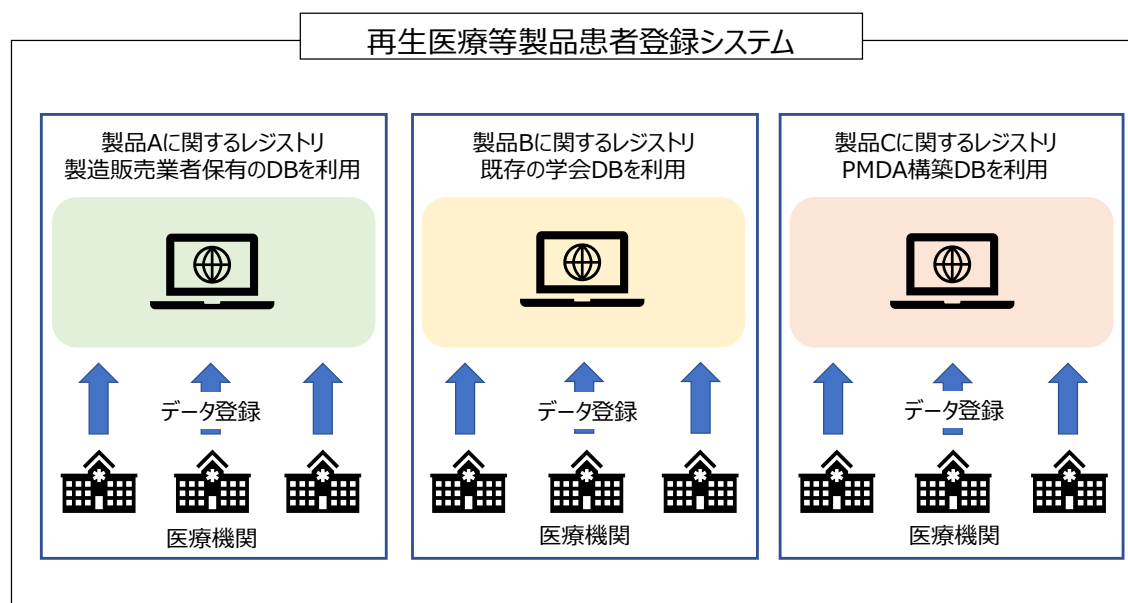
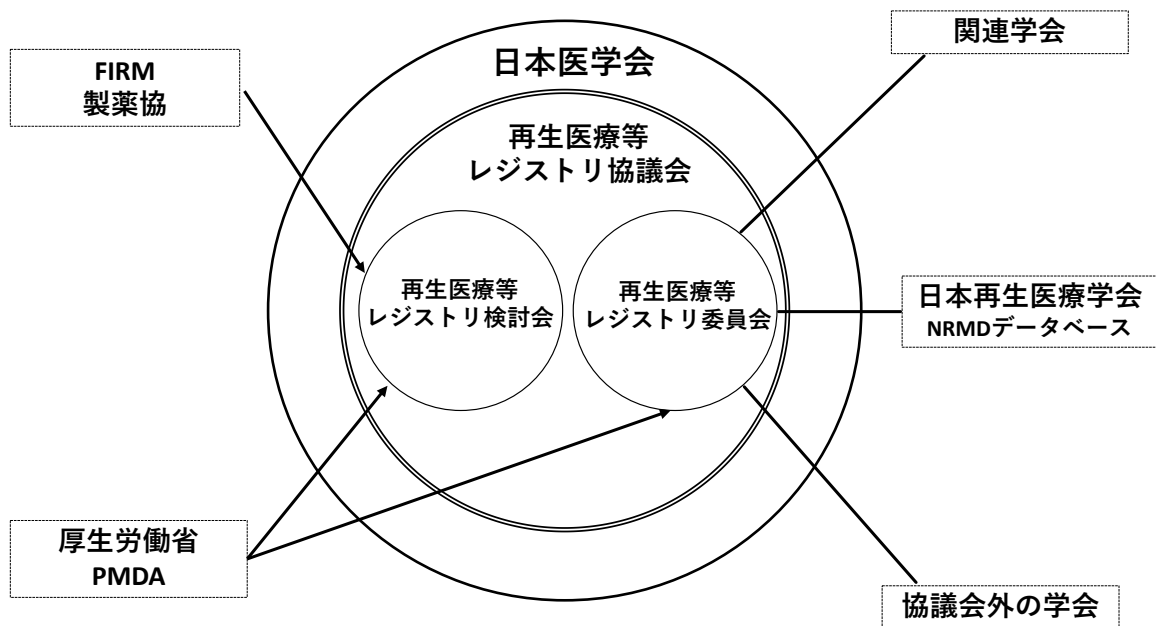


図 2-5 再生医療等製品患者登録システムの概要

## 7) Registry の運用方針について

製品あるいは診療領域毎に実施される患者登録において、必要な情報が信頼度高く収集できるように運用することを目的に、「再生医療等製品患者登録システムに関する検討会」において、再

生医療等製品患者登録システム全体の運用方針が作成された(13)。さらに分科会（2020年4月よりレジストリ協議会に改変）において、製品あるいは診療領域毎に構築した Registry について詳細な運用方針を取り決め、この方針に基づき運用される。



（再生医療等レジストリ協議会ホームページを基に作成）

図 2-6 再生医療等レジストリ協議会体制イメージ図

#### （1） Registry での全例調査の必要性について

既存の承認品目では、治験時の検討例数の制約から PMS（Post Marketing Surveillance、市販後/製造販売後調査）として実施される Registry への全例調査の承認条件が付かないケースは認められていないが、製品によっては全例調査の承認条件が付かない可能性も否定できないため、全例調査の必要性については、規制当局と十分に議論する必要がある。

## (2) 再審査期間終了後の Registry 継続の可否について

PMS として実施された Registry の再審査期間終了後の取扱い（Registry 継続の可否等）については、本フェーズに到達した品目が存在しないため不明瞭である。従って、再審査期間終了直前に、前述の製品毎のレジストリ協議会等にて議論される必要がある。

## (3) Registry 実施計画書の登録項目について

PMS の調査項目については、審査の過程で決定されるが、Registry の調査項目については、PMS での調査項目を元に学会の要望を確認し、製品毎の分科会にて議論され、決定される。

仮に Registry 調査項目が PMS 調査項目を超えた場合は、PMS の範囲外となるため、Registry/PMS を依頼する医療機関には、PMS 申請と臨床研究申請（Registry 部分）の 2 本立てとなる可能性も想定される。

## 2.2 米国

米国では、連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act）に基づき医薬品・医療機器の開発が行われている。1988 年、FDA により連邦規則集の 21 章(21 CFR) の part 312 (E) で、深刻な状態の患者への有望な治療法の利用を促進する規制が発表され、迅速な製品開発及び規制当局によるレビューのための新しいプログラムが規定されてきた。直近では、2016 年 12 月に Cures Act (7)が成立し、再生医療に関する規制の改革が進められており、これを受けて、FD&C Act の 506 節 (g) に特定の再生医療の迅速な開発とレビューに対処するための再生医療先端治療（Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT）(14)が追加された。

米国では再生医療先端治療の審査は FDA の Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) で行われており、再生医療の迅速プログラム指定申請や再生医療に関するスポンサーとのコミュニケーション等は CBER 内の Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT) で担当されている。再生医療先端治療を含む細胞及び遺伝子に基づく医療の開発に関して、複数の FDA ガイダンスが公開されている。それらの中でも「Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions」(15)では重篤患者に対する再生医療の開発促進で利用できる承認審査等の迅速プログラム、及び再生医療の開発での考慮事項などが述べられており、「Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products」(14,16)では再生医療の対象に含まれる、細胞療法 (CT) 製品や遺伝子療法 (GT) 製品（まとめて CGT 製品）の治験薬投与の安全性、忍容性、又は実現可能性に関する早期臨床試験の計画・実施に関する推奨事項が述べられており、米国における再生医療の開発において非常に重要と考えられる。そのため、本章では、主にこれ

らのガイダンスに基づき、米国における再生医療の開発で活用できるプログラム及び、再生医療における臨床試験を計画する際に考慮すべき推奨事項を提示する。

## 2.2.1 再生医療の開発における迅速プログラム

2016年12月、FD&C Actの506節(g)及びCures Actの3033節の規定に基づき、重篤又は生命にかかわる疾患・状態の再生医療の開発では、一定の基準を満たしている場合にRMATの迅速プログラムの指定を受け、開発を加速させることができるようになった。ここでの再生医療の定義に含まれる可能性のあるものを以下に示す。

1. 再生医療療法、細胞療法、治療用組織工学製品、ヒトの細胞と組織製品、及びそのような療法又は製品を使用した組み合わせ製品
2. 遺伝子組み換え細胞を含む、細胞又は組織に持続的な効果をもたらすヒト遺伝子治療
3. 異種の個体から発生した細胞製品
4. 組み合わせ製品（生物学的製品と医療機器、生物学的製品と薬物、生物学的製品と医療機器と薬物、ただし、生物学的製品の構成部分が再生医療療法であり、組み合わせ製品の治療効果に最も寄与している場合）

FDAでは、医薬品開発の緊急度に応じた迅速な開発を促進するため、再生医療製品を対象としたRMAT指定及びFast Track指定、Breakthrough Therapy指定、Priority Review指定、Accelerated Approvalの5つの迅速プログラムが準備されている。それらのプログラムの指定条件及び特徴は表2-3の以下のとおりである(17)。

表 2-3 5つの迅速プログラムの指定条件及び特徴

| 迅速プログラム       | 指定条件                                                                                                                                                               | 特徴                                                                                                                                                                                                                    | 申請時期                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Fast Track 指定 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な状態に対する治療、かつ非臨床又は臨床データにより、アンメット医療ニーズに寄与する可能性が示唆されていること</li> <li>又は、</li> <li>・ Qualifiedの感染症治療製品として指定されていること</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FDAとの頻回な打ち合わせ及び書面でのコミュニケーションができる。</li> <li>・ 承認申請時に効果が臨床データによってサポートされている場合、優先審査の対象となる可能性がある。</li> <li>・ 条件を満たせば、Accelerated ApprovalやPriority Review指定を受けることができる。</li> </ul> | IND時<br>もしくは<br>IND以降 |

| 迅速プログラム                 | 指定条件                                                                                                                                         | 特徴                                                                                                      | 申請時期                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Breakthrough Therapy 指定 | ・重篤な状態に対する治療、かつ予備的な臨床的エビデンスにより1つ以上の臨床的に重要なエンドポイントで利用可能な治療法の大幅な改善が示されていること（必要なエビデンスレベルはFTよりも高い）                                               | Fast Track 指定の特徴に加えて、<br>・第I相試験の開始から、効率的な開発に関するFDAからのガイダンスを受けることができる。<br>・FDAの上級管理職の関与により開発プログラムを促進させる。 | IND 時<br>もしくは<br>IND 以降 |
| RMAT 指定                 | ・重篤な状態に対する治療で、予備的な臨床的エビデンスにより、再生医療がアンメット医療ニーズに寄与する可能性が示唆されること                                                                                | Breakthrough Therapy 指定の特徴に加えて、<br>・迅速承認を支援し、承認後要件を満たすための方法を提示する。                                       | IND 時<br>もしくは<br>IND 以降 |
| Priority Review 指定      | 重篤な状態を治療し、承認された場合、安全性又は有効性を大幅に改善する薬剤の申請、他                                                                                                    | 審査のレビュー期間が6カ月に短縮される（標準期間は10カ月）                                                                          | BLA<br>及び NDA 時         |
| Accelerated Approval    | 重篤な状態に対する治療、かつ一般に利用可能な治療法よりも有意義なベネフィットを提供、かつ臨床的ベネフィットを予測する可能性が合理的に高い代替エンドポイント又は死亡率や他の臨床的利益への影響を予測する可能性が高い罹患率や死亡率よりも早く測定できる臨床エンドポイントでの効果を示す薬剤 | 代替エンドポイント又は薬剤の臨床的ベネフィットを合理的に予測できる中間の臨床エンドポイントに基づく承認を取得できる。                                              | 規定なし                    |

なお、RMAT 指定についての申請及び適用件数は以下のとおりである。

| 会計年度 | 申請件数 | 適用件数 | 非適用件数 | 取り下げ件数 |
|------|------|------|-------|--------|
| 2017 | 31   | 11   | 18    | 2      |
| 2018 | 47   | 18   | 27    | 2      |
| 2019 | 37   | 17   | 18    | 2      |
| 2020 | 34   | 12   | 22    | 0      |
| 2021 | 6    | 1    | 2     | 1      |

- ・ 申請中のものは申請件数列にのみ含まれている。※2021年1月5日時点(18)

RMAT 指定を受けた製品は、条件を満たせばさらに Priority Review 指定及び Accelerated Approval を受けられる可能性がある。RMAT 指定で Accelerated Approval が適用された場合、スポンサーに求められる承認後の要件が、従来の検証的な臨床試験以外の情報源から取得した臨床的エビデンスにより満たされる場合がある。例えば、以下のいずれかにより満たされる可能性がある。

- ・ 臨床的エビデンス、臨床試験、患者レジストリ、又は電子カルテなどのリアルワールドエビデンスの提出

- ・ 承認前に合意されたより大規模な検証データセットの収集
- ・ 承認前に治療を受けた全患者に対する承認後の継続的モニタリング

またこれらとは別に、米国では 20 万人未満の患者を対象とする希少疾患に対して Orphan drug 指定を受けることができる。これにより税制上の優遇に加え、7 年間の市場独占権が認められている(15)。

## 2.2.2 臨床試験での考慮事項及び FDA とのコミュニケーション

ここでは再生医療の対象に含まれる CGT 製品の開発に関して CBER の Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT) により発行されている「Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products」(14)で述べられている早期臨床試験で考慮すべき内容、及び「Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions」(19)で述べられている再生医療製品の開発で適用促進が推奨されている柔軟な臨床試験デザインについて紹介する。本節で取り上げる概要を図 2-6 に示す。

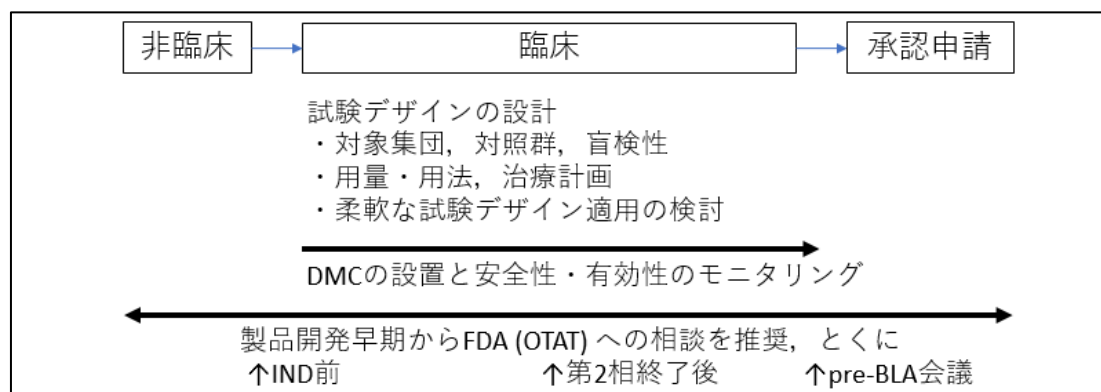


図 2-7 臨床試験での考慮事項及び FDA とのコミュニケーションの概要

### 1) CGT 製品の特徴, 非臨床に関する考慮事項

CGT 製品は被験者に非常に大きなリスクをもたらす可能性があり、初期段階の臨床試験のデザインは CGT 製品以外のものとは異なるケースが多い。CGT 製品の特徴として、臨床経験が非常に乏しいもの、投与後長期間ヒトの体内に留まるもの、長期間又は永続的に効果を発揮するもの、製品の効果が時間とともに増加する可能性があるものなどがあり、場合によっては、安全性及び薬理学的活動の評価において、長期間に渡り被験者を観察することが必要である。CT 製品には細胞の動的な性質により、作用が時間とともに変化し、異なる組織に移動する特徴があり、全身へ



の移動により体内のさまざまな組織に細胞が分布する可能性がある。GT 製品については、ゲノムの変化により、隣接する遺伝子の活性化又は不活性化を引き起こし、良性又は悪性腫瘍を生じる可能性がある。

また、CGT 製品に関連する生物学及び科学の課題は多岐に渡るため、前臨床で慎重なベネフィットリスク分析を実施することが重要である。適切な動物種及び疾患の動物モデルで行われた研究から得られた前臨床データは、臨床試験におけるリスクを把握するのに役立つ。ただし、動物に投与された CGT 製品の用量から臨床用量への外挿は、低分子医薬品と比べ信頼性が低くなる可能性があり、前臨床から早期臨床試験の設計に十分な情報が得られないことが多い。

## 2) 臨床試験デザインでの考慮事項

初期段階の臨床試験デザインの策定において、CGT 製品特有となる部分を中心に紹介する。

### (1) 早期フェーズの試験目的

通常の医薬品と同様に、ヒトでの最初の臨床試験での主目的は安全性の評価であり、潜在的な副作用の性質と頻度、投与量との関係の推定が含まれる。CGT 製品の初期段階の臨床試験では、これらに加え、処置の実施可能性や薬理学的活性なども評価も行われる。

### (2) 臨床試験集団の選定

多くの CGT 製品では、侵襲的手順を伴う製品の処置や、長期又は永続的な影響を及ぼすなどのリスクがあるため、健康な被験者を対象とすることは受け入れられない。初期の臨床試験には重篤な被験者を対象とすることが多いが、組み入れる疾患の重症度に関しては、各被験者及び患者集団全体でのリスクベネフィットのバランスを考慮して決定することが推奨されている。

### (3) 対照群と盲検性

対照群の設置と盲検化に関しては、初期臨床試験の目的と状況に照らして慎重に検討する必要がある。初期臨床試験での標準治療や無治療の対照群の設定は、安全性データの容易な解釈及び製品の活性や有効性の評価に役立ち、治療とそのための行為を含んだ治療全体のリスク評価を可能にする。同時対照群を設置する試験での盲検化については、研究結果の偏りのリスクを最小限

に抑えるのに役立つが、初期段階の試験では、盲検性を維持するためのリスクを最小化できない限り望ましくない場合がある。CGT 製品では、投与や組織採取のために侵襲的な手順が必要になるものがあり、例えばプラセボ投与の被験者に対して、このような侵襲的な行為を行うことは合理的ではない可能性がある。

#### (4) 用量・用法の設定

前臨床データから初期開始用量を確立できない場合があり、投与経路や患者の重症度が異なっても、CGT 製品又は関連製品の過去の臨床使用経験が臨床開始用量の正当化に役立つ可能性がある。CGT 製品の臨床開発では、しばしば half-log (約 3 倍) の増分での用量漸増が適用されているが、投与量の増分については用量の変化に関連するリスクと活性に関する事前情報を考慮する必要がある。多くの CGT 製品は被験者の体内に留まる、もしくは長い活性期間を有する可能性があるため、製品の毒性と活性期間を把握できるまで繰り返し投与は許容できない場合がある。そのため、最初のヒトでの CGT 試験は、単回投与又は 1 回限りの投薬レジメンを適用することが多い。

#### (5) 投与計画

CGT 製品を初めてヒトに処置する試験では、想定外の安全性リスクにさらされる可能性のある被験者の人数を制限するため、被験者毎に時間をずらして投与が行われる。コホート内又はコホート間の投与間隔の設定については、動物実験や関連製品の過去の臨床経験で観察された急性及び亜急性の有害事象の時間経過、製品活性までの予想される期間を考慮する。また、重症度が低くリスクを受け入れる許容度が低い疾患においては、用量を増加させる前に安全性を保証するために、症例数を増やすことが必要になる場合がある。

#### (6) モニタリングとその期間についての考慮事項

CGT 製品における多くの初期の臨床試験では、被験者の安全を確保するためのデータ監視委員会 (DMC) が設定されている。さらに、初期の臨床試験では活性又は有効性に関する幅広いアウトカム指標を含めることを推奨されている。CGT 製品の初期段階の試験では、多くの場合、各被験者に対して 1 年以上のモニタリング期間を設定することが適切である。活性期間が無期限の CGT 製品では、より長期のモニタリングが必要となる。特定の GT 製品については、FDA ガイダンス(20)に従うことを推奨している。製品にベクターが組み込まれている、又はベクターが単純ヘルペスウイルスなどの潜伏期間を持っている場合、スポンサーは 15 年間被験者を追跡して安全性

の問題を特定する必要がある。また、被験者に二次的な悪性腫瘍を発症させる可能性がある遺伝子が製品に含まれている場合、長期の安全性モニタリングが重要である。なお通常、長期モニタリングは、後続の試験開始や承認申請の提出までに完了する必要はない。

#### (7) 試験中止基準

CGT 製品の初期段階の臨床試験では、計画時に有害事象の頻度や重症度に関する情報に乏しいため、深刻な有害事象及び死亡等が発現した際の試験中止基準を事前に設定することが推奨されている。適切に設計された中止基準により、治験依頼者は治験の進行に伴って特定されたリスクを評価、及びそのリスクに対処し、被験者に対するリスクが合理的であることを保証できる。

### 3) 柔軟な臨床試験デザインの適用促進

希少疾患を含む重篤な患者においてアンメット医療ニーズに対応するために開発されている再生医療については、製品の安全性及び有効性を立証するために、柔軟な臨床試験デザインとして、試験途中のデータに基づいて試験デザインの一部を変更するアダプティブデザイン(21)、有効性を示しやすい患者集団を選択するエンリッチメント戦略(22)又は新しいエンドポイントの活用等を検討することが推奨されている。希少疾患においては、臨床試験に組み入れられる患者が限定的となる可能性があるため、複数の異なる治療法を共通の対照と比較する革新的な試験デザインの適用も考えられる。またヒストリカルコントロールの活用も検討されている。ナチュラルヒストリー（治療のない場合に病気が発症してから最終的な状態に至るまでの経過）のデータもヒストリカルコントロールの基盤を与える可能性があるが、そのような外部データとの間接比較は、患者背景、併用治療、疾患の状態及びその他の関連要因に関してその比較対照の集団と治療の集団が適切に一致している場合でのみ適切である。

### 4) CBER レビュースタッフとの協議

CBER は、再生医療製品のスポンサーが製品開発の早い段階で OTAT のレビュースタッフと話し合うことを推奨している(8)。また FDA との正式な会議をリクエストし、準備、スケジュールリング、開催、及び文書化のための標準手順も示されている(21)。とくに IND の前、第 II 相試験の終了時又は第 III 相試験の開始前、及び pre-BLA 会議は、製品開発ライフサイクルの重要なポイントになる。さらに、CBER 製品に関する規制上の助言を行う最初の Targeted Engagement 会議を通じて、早期に拘束力のない規制に関する助言を OTAT から受けることもできる。

## 2.3 欧州

本章においては、欧州における再生医療の枠組みについて触れる。イギリスは 2021 年より EU から離脱したが、原則 EU 離脱前のルールに従う(23)。

### 2.3.1 欧州における再生医療・細胞治療の制度的枠組み

欧州では再生医療等製品は遺伝子治療製品とともに先端医療医薬品（Advanced Therapy Medical Product, ATMP）としてカテゴライズされている。2007 年に ATMP の販売承認規制を定める Regulation EC/1394/2007(24)が定められている（2008 年 12 月施行）。本 Regulation において、ATMP は医薬品に分類され、以下の 4 カテゴリーのいずれかに属するものであると定義されている。

#### 1. 遺伝子治療薬（Gene therapy medical Product, GTMP）

予防・診断又は治療に関する遺伝子の体内又は体外でのヒト／動物細胞への導入，ならびにその結果としての体内での遺伝子発現を目的とした一連の製造工程を経て得られる製品

#### 2. 体細胞治療薬（Somatic Cell Therapy Medical Product, sCTMP）

自己（患者本人由来）、同種（患者本人以外のヒト由来）、又は異種（動物由来）の体細胞のヒトでの使用。細胞の代謝作用・薬理作用又は免疫作用を通じた治療効果・診断効果ないしは予防効果を得ることを目的に加工を施し、その結果として、使用する細胞の生物学的特性が大きく変化していること

#### 3. 組織加工製品（Tissue Engineered Product, TEP）

加工された細胞又は組織から構成されるもしくはこれらを含む医療製品で、ヒト組織の再生・修復・置換を目的とする、あるいはこれらの目的でヒトに使用又は投与されるもの

#### 4. 複合先進医療医薬品（Combined ATMP, cATMP）

医療機器と GTMP, sCTMP, TEP のコンビネーション

特定の品目が ATMP に該当するか否かについての検討・判断は先端医療委員会（Committee for Advanced Therapies, CAT）が行う。それ以前は各国でバラバラの分類・対応であったため、欧州内で国境を越えた製品の流通をする際の大きな障壁となっていた。

また、欧州の ATMP の販売承認に関する規制の基本原則として、Directive 2001/83/EC Annex I Part IV(25)にて、日米と同様にリスクベースアプローチ（Risk-Based Approach）が採用されている。本アプローチ方法とは、事後的な安全対策ではなく、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ方法である。本アプローチは 2005 年に ICH で合意された品質リスクマネジメントガイダンス（Q9）(26)でも採用されており、EMA としては、製品間の開発計画及び審査要件は、多様な因子を加味したリスクベースアプローチによってケースバイケースの対応が必要であると考えている。また、上記の Directive のアップデート版として Directive 2009/120/EC(27)が発出されている。

欧州における先端医療用医薬品の定義と関連規制の枠組みについて、図 2-7 にまとめた。

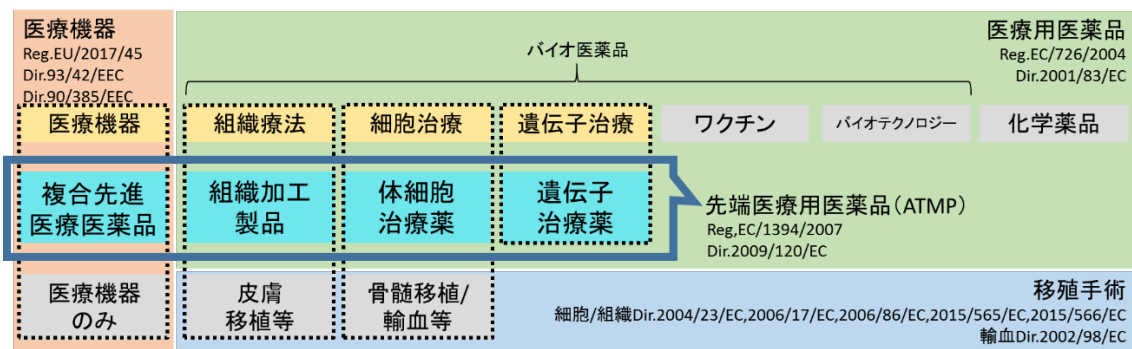


図 2-8 先端医療用医薬品の定義と関連規制

欧州では医薬品は各国承認を除き、EMA が審査を担当し、医療機器に関しては、いずれかの加盟国より認定された民間の第三者認証機関の認証を受ければ、欧州内の国境を越えた流通が可能となっている。

従来の医薬品・医療機器とは異なり、ATMP は患者の体の一部となるため、ATMP の有効性・安全性に関するフォローアップ及びリスクマネジメントを重要視しており、申請者にはフォローアップ、市販後調査の詳細についての説明、またリスクマネジメント計画の提出が求められる。

### 2.3.2 ATMP の臨床試験から市販後への流れ

欧州において臨床試験後の実用化には EMA、ヒト用医薬品委員会（Committee for Human

Medicinal Products, CHMP), CAT による中央審査が必要となる。ただし, EMA はあくまで薬事承認審査を行う機関であり, 治験の開始, 実施に関する手続きはすべて加盟国の管轄となっている。

臨床試験に関しては, ATMP の特性に適合させた新たなガイドライン「Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products」(28)が 2019 年 10 月に発出されている。全 15 ページのガイドラインでは, 臨床試験のデザイン, 非臨床試験, 治験薬 ATMP の品質, 臨床試験の安全な実施, 被験者への上流での介入と投与手順, トレーサビリティ, サンプルの保持, 被験者の保護, 安全性報告とモニタリングについて議論されている。

また, ATMP 臨床試験におけるプラセボの使用について, ガイドラインは, ATMP の投与や細胞や組織の採取・抽出に侵襲的な処置が必要な場合, プラセボを投与された対照群は, それが最小限のリスクと負担以上のものである場合には, その処置を受けるべきではないことに言及している。さらに, いくつかの ATMP における未知の長期的影響の可能性についても議論しており, 被験者の追跡調査の必要性を判断する際には, 与えられた ATMP の生物学的活性の持続時間を考慮に入れるべきであると言及している。しかしながら, 遅発性有害事象のリスクが低い場合には長期追跡調査は必要ないとも述べている。長期追跡調査が必要な場合には, 治験依頼者はモニタリング計画の期間を各国当局と協議することを検討することが推奨されている。

また, 治験薬にヒト由来の細胞や組織が含まれている場合には, 治験薬の受領者(被験者)から細胞や組織の提供者(ドナー)までのトレーサビリティを確保すべきと述べられ, トレーサビリティシステムは双方向性(ドナーから被験者へ, 被験者からドナーへ)であるべきであり, 臨床試験の承認でより長い期間が要求されない限り, データは製品の有効期限後 30 年間保存されるべきであるとガイドラインでは述べられている。

#### 1) EMA の承認審査の流れ

EMA 内で実際に医薬品・医療機器の承認審査を行うのは, CHMP であるが, ATMP については従来の医薬品・医療機器よりも専門的かつ多分野にわたる評価を要することから, CHMP の下部諮問組織として CAT が 2008 年 12 月末に設置され, CAT での品質・有効性・安全性の評価意見書案をもとにして CHMP が承認審査を行い, CHMP が作成した評価意見書をもとにして EC が承認の判断をするという体制が取られている。ATMP の品質・安全性・有効性確保に関する要件・評価を欧州内で調和させ,直接的で迅速な流通を図る目的から, ATMP は各国内での審査を経ることなく, 直接 CAT での評価を受ける。CAT の任務には, ATMP の科学的評価, ATMP に関する助言, 中小企業の ATMP 品質試験・非臨床試験の評価, EMA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力等がある。

## 2) 市販後安全対策

前述の Regulation EC/1394/2007 には、ATMP 市販後における安全対策として、トレーサビリティの確保と市販後における安全性監視（ファーマコビジランス）が挙げられている。ファーマコビジランスについては、ATMP に特化した指針 (EMA/149995/2008) (29)が EMA から出され、2008 年 12 月末より発効されている。欧州では従来、ファーマコビジランスはファーマコビジランスシステムとリスクマネジメントシステムとで構成されているが、この ATMP 向け指針では有効性フォローアップシステムの構築が要求されている点が特徴的である。ATMP は生きている細胞・組織を含むため、患者への投与後、長期間の間には細胞、組織の性質に変化が生じる可能性があり、これと同時に ATMP としての有効性にも変化が生じ得る。一方、そうした変化が患者にどのような影響をもたらすか、という点については薬事承認前には十分には理解し得ない。ATMP に対する患者の免疫応答性及び反復投与による免疫獲得等も、有効性・安全性に影響する可能性がある。また、ATMP の投与の様式（手術時の患者の状態・前処理、手術及び手術後の処置などまで含む）によっても有効性・安全性は変わり得る。さらに、ATMP は作用期間が限定的なものから終生埋植され続けるものまで様々である。これらの理由から、ATMP に関しては安全性のフォローに加えて、有効性のフォローアップも必要となる。

EMA/149995/2008 ではさらに、リスクマネジメントの実施に当たっての ATMP に特有のリスクの例、ファーマコビジランスの実施における注意点、リスクを最小化するための方策などが示されている。ATMP の市販後安全対策の課題としては、構築したファーマコビジランスシステム、リスクマネジメントシステム及び有効性フォローアップシステムに関する不透明性が挙げられる。すなわち、データが非公開で、要旨のみが公開されることになっており、新たな ATMP の開発促進・安全性確保の上で問題である。また、データの保管及びトレーサビリティシステムの担い手が承認申請者である点も、そのままでよいのかという議論がある。

## 3) 製造販売承認までの規制パスウェイ

欧州の医薬品規制の枠組みでは、医薬品を医薬品市場に投入するためには、販売許可が必要となる。ATMP に分類された製品においても、販売許可申請を提出する前に、安全性と有効性を証明するための臨床試験を実施する必要がある。販売許可（Market Authorization, MA）は、標準的な販売許可、条件付き販売許可（条件付き承認）、例外的な状況下での販売許可の 3 種類がある。申請される販売許可の種類は、開発中に得られた臨床データの程度、及びその医薬品がアンメットメディカルニーズを満たすものかどうかによって異なる。医薬品が小児への使用を意図している場合、臨床開発には小児に対する試験が含まれていなければならない。図 2-8 に製造販売承認までの規制パスウェイをまとめたものを示す。

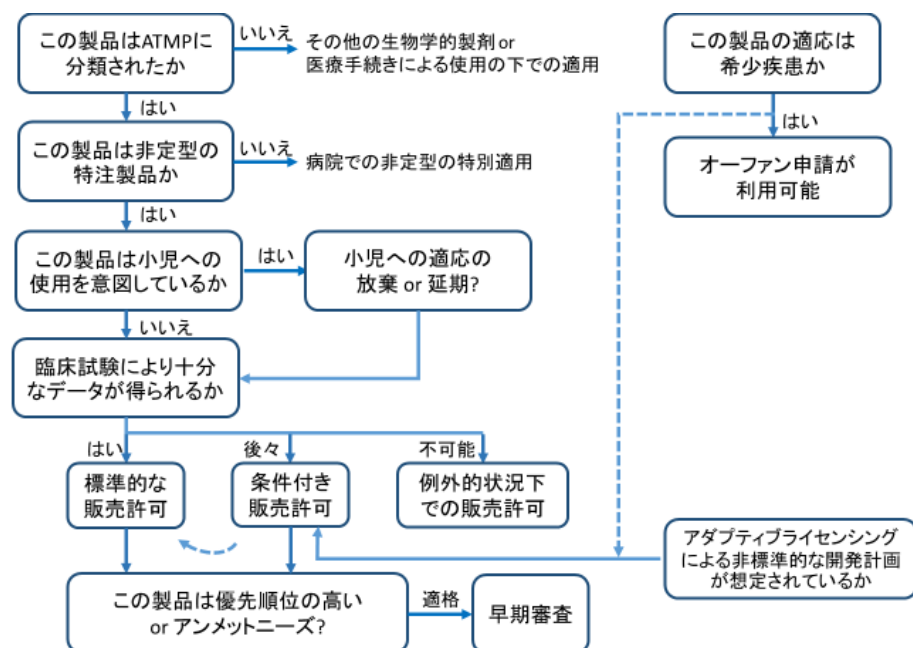


図 2-9 欧州における ATMP の製造販売承認までの規制パスウェイ

販売許可申請時に患者集団と比較して、包括的な臨床データが得られると予想される医薬品は、標準的な販売許可手続きを経て販売許可を行う。包括的な臨床データが得られる見込みがない医薬品は、例外的な状況下で販売許可を行う。オーファン医薬品（治療適応症の希少性に基づく）や開発促進プログラム中の医薬品は、後の段階で標準的な販売許可に変更できるまで、当初は条件付き承認の手続きを経ることができる。また、標準的な開発プログラムが達成できなかったとしてもアダプティブライセンシング<sup>1</sup>の適用が考えられる医薬品については、条件付き承認を求めることもできる。また、優先順位の高い医薬品や緊急のアンメットニーズに対応しているその他の医薬品については、早期審査（迅速審査）の可能もある。次節以降、EMA の早期アクセスのツールと医薬品承認の迅速化プロセスについて紹介する。図 2-9 にその要約をまとめた。

<sup>1</sup> 医薬品を上市するにあたり、将来性を考慮し計画された適応性のあるアプローチ。通常はニッチな適応症の承認から始まり、承認された適応症と当該医薬品の潜在的な更なる治療用途の両方に関するエビデンス収集と累進的な適応症追加の繰り返しを行う。そうすることで、最新のリスクベネフィットに関する情報提供の必要性和患者へのタイムリーなアクセスとのバランスをとり、新薬のポジティブな影響を最大限に高めることを目指す。



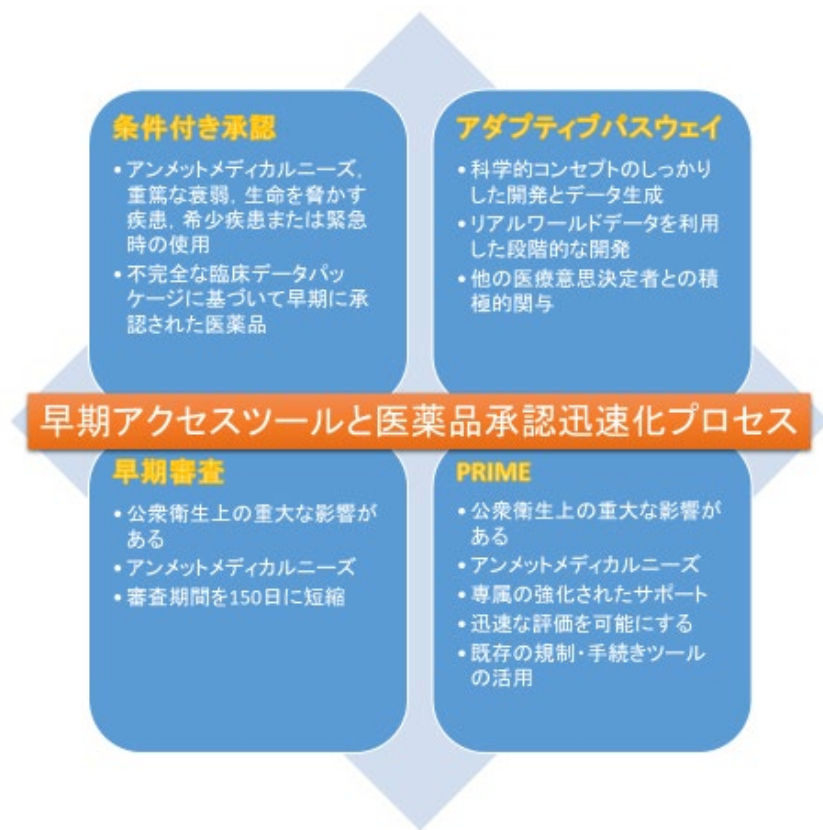


図 2-10EMA の早期アクセスのツールと医薬品承認の迅速化プロセス

### (1) 条件付き承認

条件付き承認は、十分な臨床データによって示されたベネフィットリスクバランスが実証された時点で、アンメットメディカルニーズに対応した革新的な医薬品を早期に市場に供給できるようにするメカニズムを提供する。その後、毎年更新することで、利益とリスクのバランスを監視しながら、安全性と有効性を確認するための更なる臨床試験が実施され、条件付き承認を後に標準的な販売許可に転換できるようなデータの取得を目指す。

したがって、条件付き販売許可は、治療の選択肢がない、又は限られた患者に治療をタイムリーに提供する戦略的な方法である。条件付き承認は、2006年に Regulation EC/507/2006(30)により導入された。

### (2) アダプティブパスウェイ

近年、EMA は条件付き承認の手続きをその意図した用途に合わせてより良い方法で実施するた

めの調査を行っており、その目的で 2014 年にはアダプティブパスウェイが開始された(31)。アダプティブパスウェイは、従来のルートではデータ収集が困難なアンメットメディカルニーズの高い医療ニーズに対応するための医薬品開発の概念的アプローチである。この点で、アダプティブパスウェイに適していると考えられる医薬品は限定された患者集団を対象とし条件付き承認を得る必要がある。その後、より広い患者集団への拡大、あるいは臨床的に関連性のあるサロゲートエンドポイントに基づいて、より広範な臨床経験に基づいてベネフィットとリスクのバランスを後から確認する。この広範な臨床経験は、臨床試験データを補完するために実世界での使用を通じたエビデンスの収集をも含むべきである（例えば、患者レジストリ）。また、医薬品の開発計画の議論に患者と医療技術評価（Health technology assessment, HTA）機関が早期に関与することも重要であると考えられる。アダプティブパスウェイスキームは 2014 年から 2016 年の間に試験的に実施され 62 の開発品が登録されたが、そのうち 2 つは ATMP であった(32)。このスキームは現在有効ではないが、そこから得られた経験はアダプティブライセンシングに適用されており、EMA に加えて、欧州 HTA ネットワーク（European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA）、HTA 団体、患者代表者、医療専門家が適応的に参加する Scientific Advice（PMDA の対面助言に相当）の手順として採用されている。

### **(3) 早期審査（迅速審査）**

条件付き承認に加えて、革新的な医薬品を通常承認の手続きで認められているよりも早く市場に供給するための別の手段として、早期審査手続き(33)がある。早期審査とは、適格性を有する医薬品に適用される手続きツールであり、審査期間 210 日から 150 日に短縮することで、承認するかどうかの欧州共同体（European Community, EC）の決定をより迅速に行うことができる。医薬品は、特に治療上のイノベーションの観点から公衆衛生上の重要な関心がある場合には、早期審査の対象となる。EC で承認されている診断、予防、治療法が存在しない状態、又はそのような方法が存在する場合、新しい医薬品が治療上の大きな利点を提供する可能性のある場合については、EMA は、患者が新しい治療法から早期に利益を得ることができるように、臨床開発プログラムを加速させることに高い価値を与えている。

### **(4) PRIME**

PMDA の先駆け審査指定制度、FDA の Breakthrough therapy Designation に対応し、EMA では PRIME(34)がアンメットメディカルニーズに対応した薬剤を優先審査の対象にするなどして開発を促進させるスキームとして存在する。PRIME は PRIority MEdicines の略称で、既存治療薬より有用性が上回っていたり、治療法のない分野で便益をもたらす薬剤には欧州内で優先審査対象としたり、早期に科学的相談に応じるなどし、製薬企業など開発者に開発インセンティブを与える

ものである。

EMA は PRIME を通して、医薬品のベネフィット/リスクについての確かなデータを獲得できることを最適化し、早期に医薬品評価を加速できるように製薬企業などを支援する考えである。PRIME の対象として薬剤が指定されると、確かなデータを獲得するための臨床試験デザインの改善、必要なデータを収集するための臨床試験登録者を確実にすることやその限られたリソースの活用方法などについて早期の相談などを受けられる。

PRIME の対象として指定されるには、製薬企業は、早期臨床データで、アンメットメディカルニーズのある患者にベネフィットをもたらす可能性のあることを示さなければならない。当該薬剤が PRIME に指定されると、EMA は、①継続的な支援及び承認申請前の情報の蓄積などを行うために CHMP 及び先進医療の場合は CAT から報告者（専任）を指定、②CHMP/CAT の報告者と EMA の関連科学委員会や実務者グループからの学際的専門家との会議を発足、開発全体の計画と規制上の戦略についてのガイダンスを提供、③EMA の担当者を決定、④HTA 機関も含めた関係者に主な開発マイルストーンにおける科学的アドバイスを勧告、⑤承認申請時における迅速評価の可能性を確認、を行う。

2020 年 7 月現在までに 70 品目が PRIME 指定されており、そのうち 33 品目が ATMP に分類される。そのうち 4 品目（Kymriah, Yescarta, Zynteglo, Zolgensma）が承認済みである(35)。

### 2.3.3 EMA で承認済みの ATMP

2021 年 1 月現在までに EMA より承認済みの ATMP は 17 品目である。その内訳は GTMP が 10 品目、sCTMP が 2 品目、TEP が 4 品目、combined ATMP が 1 品目である。そのうち 4 品目は上市後に商業上の理由（採算性の評価の結果）により販売中止となっている。その内訳を表 2-4 に示す。

表 2-4 2021 年 1 月までに EMA で承認された ATMP

| 製品名       | 開発会社                 | ATMP 分類 | 適応症              | 承認時期    | 現状  |
|-----------|----------------------|---------|------------------|---------|-----|
| Libmeldy  | Orchard Therapeutics | GTMP    | 異染性白質ジストロフィー     | 2020/10 | 販売中 |
| Tecartus  | Kite Pharma          | GTMP    | マンツル細胞リンパ腫       | 2020/10 | 販売中 |
| Zolgensma | AveXis               | GTMP    | 脊髄性筋萎縮症          | 2020/03 | 販売中 |
| Zynteglo  | Bluebird Bio         | GTMP    | ベータサラセミア         | 2019/03 | 販売中 |
| Luxturna  | Spark Therapeutics   | GTMP    | 網膜ジストロフィー        | 2018/09 | 販売中 |
| Yescarta  | Kite Pharma          | GTMP    | 血液がん             | 2018/08 | 販売中 |
| Kymriah   | Novartis             | GTMP    | 血液がん             | 2018/08 | 販売中 |
| Alofisel  | TiGenix              | TEP     | クローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔 | 2018/03 | 販売中 |

| 製品名           | 開発会社     | ATMP<br>分類       | 適応症                      | 承認<br>時期 | 現状         |
|---------------|----------|------------------|--------------------------|----------|------------|
| Spherox       | CO.DON   | TEP              | 膝軟骨欠損                    | 2017/05  | 販売中        |
| Zalmoxis      | MolMed   | sCTMP            | 高リスク血液がん患者の造血幹細胞移植       | 2016/06  | 販売中        |
| Strimvelis    | GSK      | GTMP             | アデノシン・デアミナーゼ欠損による重症免疫不全症 | 2016/04  | 販売中        |
| Imlygic       | Amgen    | GTMP             | 悪性黒色腫                    | 2015/10  | 販売中        |
| Holoclar      | Chiesi   | TEP              | 角膜上皮幹細胞疲弊症               | 2015/03  | 販売中        |
| Provenge      | Dendreon | sCTMP            | ホルモン療法抵抗性前立腺がん           | 2013/10  | 2015 年取り下げ |
| MACI          | Vericel  | Combined<br>ATMP | 膝軟骨欠損                    | 2013/07  | 2014 年取り下げ |
| Glybera       | uniQure  | GTMP             | 家族性リポ蛋白質リパーゼ欠損症          | 2012/11  | 2017 年取り下げ |
| Chondrocelect | TiGenix  | TEP              | 軟骨修復                     | 2009/11  | 2016 年取り下げ |

## 2.4 薬事規制・ガイドラインの 3 極比較

### 2.4.1 再生医療等製品の定義に関する 3 極の比較

表 2-5 に示すように欧米については組み合わせ製剤も含めてほぼ同様であるが、日本については組み合わせ製剤についての明確な言及はなく、またヒトと動物由来を明確に分けて定義しているものの 3 極において大きな定義の相違はないと考えられた。

表 2-5 再生医療等製品の定義に関する 3 極の比較

| 項目             | 日本                                                                                                                                                             | 米国                                                                                                                                                                                                                                     | 欧州                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 再生医療等製品の定義について | 再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって、政令で定めるものをいう。<br>1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、<br>(イ) 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの<br>(ロ) 疾病の治療・予防を目的として使用するもの<br>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 | 1) 再生医療療法、細胞療法、治療用組織工学製品、ヒトの細胞と組織製品、及びそのような療法又は製品を使用した組み合わせ製品<br>2) 遺伝子組み換え細胞を含む、細胞又は組織に持続的な効果をもたらすヒト遺伝子治療<br>3) 異種の個体から発生した細胞製品<br>4) 組み合わせ製品（生物学的製品と医療機器、生物学的製品と薬物、生物学的製品と医療機器と薬物、ただし、生物学的製品の構成部分が再生医療療法であり、組み合わせ製品の治療効果に最も寄与している場合） | 1) 遺伝子治療薬、GTMP(Gene Therapy Medical Product)<br>2) 体細胞治療薬、sCTMP(Somatic Cell Therapy Medical Product)<br>3) 組織加工製品、TEP(Tissue Engineered Product)<br>4) 複合先進医療医薬品、cATMP(Combined ATMP：医療機器と GTMP, sCTMP, TEP のコンビネーション) |
| 関連法規           | 再生医療法案（2014 年）                                                                                                                                                 | 2016 年 12 月 FD&C Act の Section 506 (g)/Cures Act Section 3033                                                                                                                                                                          | Regulation EC/1394/2007                                                                                                                                                                                                 |

## 2.4.2 規制要件に関する 3 極の比較

3 極ともに再生医療等製品に関する類似した各種関連法規を備えており、3 極において大きな相違はないと考えられた。なお、日米については審査の過程や審査資料等の開示が進んでおり透明性の観点から優れていると思われる。

表 2-6 規制要件に関する 3 極の比較

| 項目   | 日本                                                                                                                         | 米国                                                                                                                                                                                                  | 欧州                                                                                                                                               |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 関連法  | <ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療推進法（H25.5）</li> <li>医薬品医療機器等法</li> <li>再生医療等安全確保法</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>FD&amp;C Act</li> <li>Cures Act</li> </ul>                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regulation EC/1394/2007</li> <li>Directive 2009/120/EC</li> </ul>                                         |
| 審査制度 | <ul style="list-style-type: none"> <li>条件及び期限付承認制度</li> <li>先駆け指定審査制度（先駆的再生医療等製品指定制度）</li> <li>希少疾病用再生医療等製品指定制度</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fast Track 指定</li> <li>Breakthrough Therapy 指定</li> <li>RMAT 指定</li> <li>Priority Review 指定</li> <li>Accelerated Approval</li> <li>Orphan drug 指定</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ATMP, Advanced Therapy Medical Products</li> <li>PRIME Designation</li> <li>Orphan Designation</li> </ul> |

## 2.4.3 承認取得後の Launch excellence に関する 3 極の比較

国内については、再生医療等製品を適切な治療方法が乏しい疾患領域の患者への早期アクセスを目的とした条件及び期限付承認制度によって無作為化比較臨床試験に限定されない柔軟な安全性、有効性にて承認が取得されるケースもある。従って、再生医療等製品の市販後の情報を収集・評価し、安全性等の検証が円滑になされる必要があることから再生医療製品患者登録システムが整備されている。なお、欧米については、一部の疾患領域については例外が散見されるが、基本的には無作為化臨床試験成績を踏まえて承認が取得されるため、国内に類似した市販後の規制要件は存在せず、市販後のエビデンス構築は主に Ph4 や IISR 等の臨床研究にて集積される。

表 2-7 承認取得後の Launch excellence に関する 3 極の比較

| 項目       | 日本                    | 米国   | 欧州   |
|----------|-----------------------|------|------|
| 関連する規制要件 | 再生医療製品患者登録システム（H25.5） | 特になし | 特になし |

### 3 日米における再生医療等製品の臨床開発

本報告書では、審査過程での当局の観点が公開されている日米に焦点を当て、それぞれの承認済品目の臨床開発手法を分析した。

#### 3.1 国内開発

##### 3.1.1 各承認品目詳細

2021年1月時点で本邦において承認されている再生医療等製品の情報を Appendix1 に整理した。なお、本情報については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の審査報告書・申請資料概要(36) (引用) より引用した。

##### 3.1.2 既承認品目に関する整理

2021年1月時点で、本邦で承認されている再生医療等製品は計10品目ある。各品目に関して、優先審査等の指定状況、臨床データパッケージ、主要な臨床試験のデザインの観点から情報を整理した。各品目のその他情報に関しては、Appendix1 を参照。

表 3-1 本邦で承認されている再生医療等製品一覧

| 販売名       | 制度に基づく整理 |      | 臨床データパッケージ・試験デザインに基づく整理 |      |             |        |                                   |      |                 |                |        |
|-----------|----------|------|-------------------------|------|-------------|--------|-----------------------------------|------|-----------------|----------------|--------|
|           | 承認区分     | 優先審査 | 申請資料構成（主な試験）            |      |             |        |                                   |      |                 | 試験デザイン         | 日本人投与数 |
|           |          |      | 資料区分                    | 地域   | 試験名         | 相      | 対象患者                              | 登録数  | 用法              |                |        |
| ジェイス      | 承認       | -    | 評価                      | 国内   | J-TEC 003   | III    | 熱傷患者                              | 2    | 単回移植            | 単群             | 2      |
| ジャック      | 承認       | -    | 評価                      | 国内   | J-TEC 002   | III    | 軟骨欠損                              | 33   | 単回移植            | 単群             | 33     |
|           |          |      | 参考                      | 国内   | 臨床研究        | -      | 軟骨欠損                              | 28   | 単回移植            | 単群             | 28     |
| ハートシート    | 条件及び期限付  | -    | 評価                      | 国内   | M-51073-21  | II     | 重症心不全患者                           | 7    | 単回移植            | 単群；データベースと比較   | 7      |
|           |          |      | 参考                      | 国内   | MP0604      | -      | 末期拡張型心筋症患者                        | 4    | 単回移植            | 単群             | 4      |
|           |          |      |                         | 国内   | HM0801      | -      | 重症心筋症患者                           | 15   | 単回移植            | 単群             | 15     |
| テムセル HS 注 | 承認       | 希少疾病 | 評価                      | 国内   | JR-031-201  | I/II   | 急性 GVHD                           | 14   | 反復静注投与          | 単群             | 14     |
|           |          |      |                         | 国内   | JR-031-202  | I/II   | 急性 GVHD                           | 11   | なし：上記試験フォローアップ  | 単群             | -      |
|           |          |      |                         | 国内   | JR-031-301  | II/III | 急性 GVHD                           | 25   | 反復静注投与          | 単群             | 25     |
|           |          |      | 参考                      | 海外   | 280         | III    | 急性 GVHD                           | 260  | 反復静注投与          | 無作為化プラセボ対照二重盲検 | 言及なし   |
| キムリア点滴静注  | 承認       | 希少疾病 | 評価                      | 国際共同 | B2202       | II     | 再発又は難治性の B-ALL                    | 92   | 単回静注投与          | 単群；文献データと比較    | 6      |
|           |          |      |                         |      | C2201       | II     | 再発又は難治性の DLBCL                    | 165  | 単回静注投与          | 単群；文献データと比較    | 9      |
|           |          |      |                         | 海外   | B2205J      | II     | 再発又は難治性の B-ALL 及び B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫 | 35   | 単回静注投与          | 単群             | 言及なし   |
|           |          |      | 参考                      | 海外   | B2102J      | I      | 再発又は難治性の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫        | 26   | 単回静注投与          | 単群             | 言及なし   |
|           |          |      |                         |      | B2101J      | I/IIa  | 再発又は難治性の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫        | 73   | 単回静注投与          | 単群             | 言及なし   |
|           |          |      |                         |      | A2201       | II     | 再発又は難治性の CLL                      | 30   | 単回静注投           | 単群             | 言及なし   |
| コラテジェン筋注用 | 条件及び期限付  | -    | 評価                      | 国内   | ASO 第 III 相 | III    | ASO 患者                            | 計 54 | 筋注投与（単 or2 回投与） | 無作為化プラセボ対照二重盲検 | 44     |
|           |          |      |                         |      | TAO 一般臨床    | -      | バージャー病                            | 10   | 筋注投与（2,3 回投与）   | 単群             | 10     |
|           |          |      |                         |      | 先進医療 B 臨床研究 | -      | ASO 患者バージャー病                      | 6    | 筋注投与（2,3 回投与）   | 単群             | 6      |

| 販売名        | 制度に基づく整理 |                   | 臨床データパッケージ・試験デザインに基づく整理 |      |                |      |                                        |       |                |                 |        |
|------------|----------|-------------------|-------------------------|------|----------------|------|----------------------------------------|-------|----------------|-----------------|--------|
|            | 承認区分     | 優先審査              | 申請資料構成（主な試験）            |      |                |      |                                        |       |                | 試験デザイン          | 日本人投与数 |
|            |          |                   | 資料区分                    | 地域   | 試験名            | 相    | 対象患者                                   | 登録数   | 用法             |                 |        |
|            |          |                   |                         | 国際共同 | 国際共同第 III 相    | III  | ASO 患者                                 | 計 46  | 筋注投与（3,4 回投与）  | 無作為化プラセボ対照二重盲検  | 言及なし   |
|            |          |                   |                         | 海外   | 米国第 II 相       | II   | ASO 患者                                 | 計 104 | 筋注投与（2,3 回投与）  | 無作為化プラセボ対照二重盲検  | 言及なし   |
|            |          |                   |                         |      | 米国追加第 II 相     | II   | ASO 患者                                 | 計 27  | 筋注投与（3 回投与）    | 無作為化プラセボ対照二重盲検  | 言及なし   |
|            |          |                   |                         |      | 米国第 IIb 相パイロット | II   | ASO 患者                                 | 10    | 筋注投与（4 回投与）    | 無作為化プラセボ対照二重盲検  | 言及なし   |
|            |          |                   | 参考                      | 国内   | 大阪大学臨床研究       | -    | ASO 患者<br>バージャー病                       | 計 22  | 筋注投与（2 回投与）    | 単群              | 22     |
| ステミラック注    | 条件及び期限付  | 先駆け審査             | 評価                      | 国内   | STR01-03       | II   | 頸髄損傷患者                                 | 17    | 単回静注投与         | 単群；<br>文献データと比較 | 13     |
| ネピック       | 承認       | 希少疾病              | 評価                      | 国内   | EYE-01M        | III  | LSCD 患者                                | 12    | 単回移植           | 単群；<br>文献データと比較 | 12     |
|            |          |                   |                         |      | EYE-01M-FU     | III  | LSCD 患者                                | 10    | なし：上記試験フォローアップ | 単群              | -      |
| ゾルゲンスマ点滴静注 | 承認       | 希少疾病<br><br>先駆け審査 | 評価                      | 海外   | CL-101         | I    | I 型 SMA 患者                             | 計 15  | 単回静注投与         | 単群；<br>文献データと比較 | なし     |
|            |          |                   | 参考                      | 海外   | LT-001         | I    | I 型 SMA 患者                             | 13    | なし：上記試験フォローアップ | 単群              | なし     |
|            |          |                   |                         |      | CL-102         | I    | II 又は III 型 SMA 患者                     | 計 30  | 単回髄腔内投与        | 単群              | なし     |
|            |          |                   |                         |      | CL-303         | III  | I 型 SMA 患者                             | 22    | 単回静注投与         | 単群              | なし     |
|            |          |                   |                         | 国際共同 | CL-304         | III  | I,II,III 型 SMA 患者                      | 計 18  | 単回静注投与         | 単群              | 3      |
| イエスカルタ点滴静注 | 承認       | 希少疾病              | 評価                      | 海外   | ZUMA-1         | I/II | 再発又は難治性の DLBCL, PMBCL 及び TFL 患者        | 計 161 | 単回静注投与         | 単群              | なし     |
|            |          |                   |                         | 国内   | J201           | II   | 再発又は難治性の DLBCL, PMBCL, TFL 及び HGBCL 患者 | 計 17  | 単回静注投与         | 単群              | 15     |
|            |          |                   | 参考                      | 海外   | 0082           | I    | CD19 陽性の B 細胞性悪性リンパ腫患者                 | 計 15  | 単回静注投与         | 単群              | なし     |



### 3.1.3 制度に基づく整理

2.1 で前述したとおり、「再生医療の安全性の確保等に関する法律（再生医療等安全性確保法）」と「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（医薬品医療機器等法）」が成立し、再生医療等製品の承認審査等に関連する優先審査・オーファン指定の制度として「条件及び期限付承認制度」、「先駆け審査指定制度」、「希少疾病用再生医療等製品」がある。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は図 2-3 を参照。

#### 1) 条件及び期限付承認制度に基づく品目

条件及び期限付承認の対象となる品目は以下のすべての条件に該当する品目である。

- (1) 適応疾患が致死的な疾患，又は病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患等，重篤である
- (2) 既存の治療法や予防法等がない，又は有効性，安全性，患者負担の観点から既存の治療法よりも優れており，医療上の有用性が高い
- (3) 検証的臨床試験の実施が困難，又は実施可能でも実施に相当の期間が要すると判断される
- (4) 検証的臨床試験以外の臨床試験などにより，一定の有効性・安全性が示されると判断される

2021 年 2 月現在，条件及び期限付承認制度で承認された品目にはハートシート，コラテジェン，ステミラックの 3 品目がある。いずれの品目でも全例を対象とした製造販売後承認条件評価の実施が条件とされ，それぞれ期限が付与されている。各品目の承認条件，承認の期限，製造販売後臨床試験の概要について，以下に記載する。

- ・ ハートシート（平成 27 年度承認）

効能，効果又は性能：

下記の基準のすべてを満たす，薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療

＜対象とする心不全の状態＞

- ・ NYHA 心機能分類が III 又は IV 度
- ・ 安静時における左室駆出率が 35%以下

承認条件：

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、重症心不全及び開胸手術に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

承認の期限：5年 ⇒ 8年

※当初5年の承認期限が設定されていたが、製造販売後承認条件評価に必要な症例数が十分に集まっていないことから、2018年11月の厚労省薬事・食品衛生審議会再生医療等製品・生物由来技術部会において、3年間の延長が了承された。

製造販売後臨床試験の骨子（ハートシート 審査報告書より計画骨子を抜粋（一部改変））：

|       |                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的    | 本品群：本品の有効性及び安全性を評価すること<br>対照群：心移植や左室補助人工心臓の装着に至らない、本品の適応となる重症心不全患者の背景因子、予後や病態の進行に関する情報を調査する                                                                                                           |
| 調査方法  | 本品群：全例調査方式<br>対照群：多施設共同での前向き臨床研究                                                                                                                                                                      |
| 対象患者  | 本品群：本品の適用を目的として骨格筋採取が行われたすべての症例<br>対照群：虚血性心疾患による重症心不全患者で至適薬物療法やその他の治療が既に施されており、かつ、基準を満たす患者                                                                                                            |
| 観察期間  | 本品群：条件及び期限付承認後に改めて行う本品の承認申請までの期間<br>対照群：登録後2年以上                                                                                                                                                       |
| 有効性評価 | 主要、副次評価項目について、対照群との比較を行う<br>主要評価項目：心臓疾患関連死までの期間<br>副次評価項目：心血管イベントによる入院までの期間、等                                                                                                                         |
| 安全性評価 | 心臓疾患関連死の発現状況、等                                                                                                                                                                                        |
| 目標症例数 | 本品群：60名<br>＜設定根拠＞<br>本品の国内治験及び臨床研究より2年生存率を■%と想定。本品群と対照群の症例数の比率を1:1、有意水準を両側■%、検出力を■%、追跡期間を移植後又は登録後2年以上として、生存期間について■検定で解析を行うときの必要症例数、想定脱落率より算出<br>対照群：120名<br>本品の有効性評価においてマッチングを実施するにあたり、本品群の2倍の数を設定した。 |

- ・ コラテジェン（平成30年度承認）

効能、効果又は性能：

標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善

承認条件：

1. 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

承認の期限：5年

製造販売後臨床試験の骨子（コラテジェン 審査報告書より計画骨子を抜粋（一部改変））：

|       |                                                                                                                                                           |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的    | 本品の有効性及び安全性を評価すること                                                                                                                                        |
| 調査方法  | 全例調査方式                                                                                                                                                    |
| 対象患者  | 本品群：標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症で、本品が投与された全患者<br>対照群：血行再建術の施行が困難と判断された、保存的治療を受けている慢性動脈閉塞症で、本品が投与されない患者                                             |
| 観察期間  | 本品の投与開始から24カ月間                                                                                                                                            |
| 有効性評価 | 主要評価項目<br>本品群：本品投与12週後の評価対象潰瘍の完全閉鎖率<br>対照群：登録12週後の評価対象潰瘍の完全閉鎖率                                                                                            |
| 安全性評価 | 有害事象（投与に伴う反応、投与部位の血管腫等）の有無、発現状況など                                                                                                                         |
| 目標症例数 | 本品群：120名、<br>対照群：120名<br>＜設定根拠＞<br>本品の臨床試験結果より、治験製品の投与から12週後の本品群及びプラセボ群での潰瘍の完全閉鎖割合に基づき、第一種の過誤確率を両側5%、検出率80%とし、本品群と対照群を1:1でマッチング比較した場合の必要症例数、及び脱落例を考慮して算出。 |

※なお、使用成績比較調査のデータは、一般社団法人日本再生医療学会が管理する再生医療等データ登録システム（NRMD）に登録される。

- ステミラック（平成30年度承認）

効能、効果又は性能：

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、B又はCの患者に限る。

承認条件：

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療等に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

承認の期限：7年

製造販売後臨床試験の骨子（ステミラック 審査報告書より計画骨子を抜粋（一部改変））：

|       |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的    | 本品の有効性及び安全性を評価すること                                                                                                                                                                                                                                     |
| 調査方法  | 全例調査方式                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 対象患者  | 急性期～亜急性期の登録時点で AIS A～C の外傷性脊髄損傷                                                                                                                                                                                                                        |
| 観察期間  | 受傷後 12 カ月間                                                                                                                                                                                                                                             |
| 調査期間  | 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の承認申請までの期間                                                                                                                                                                                                                           |
| 有効性評価 | 主要評価項目<br>コホート①（受傷後 6～8 週において AIS が A の患者）<br>・受傷後 6～8 週から 180 日において AIS グレードが 2 段階以上改善した症例の割合<br>コホート②（受傷後 6～8 週において AIS が B 又は C の患者）<br>・受傷後 6～8 週から 180 日において AIS グレードが 1 段階以上改善した AIS B 及び C の合計症例の割合                                             |
| 安全性評価 | 不具合、有害事象の因果関係評価及び発現率                                                                                                                                                                                                                                   |
| 目標症例数 | コホート①：本品群 27 例，対照群 54 例<br>コホート②：本品群 63 例，対照群 125 例<br><設定根拠><br>文献報告より対照群，本品の臨床試験より本品群の推測改善割合を算出。有意水準両側■%，検出力■%，割付比率を■と設定し，設定。<br>※コホート①，②いずれも一定の症例数に到達した時点で中間解析を計画。最終解析は，コホート毎に目標症例数に達し，受傷後 6 カ月目までの有効性に関するすべての調査項目が完了した時点で実施。最終解析後も 12 カ月目の健在確認は継続。 |

## 2) 先駆け審査指定制度に基づく品目

本制度は，世界に先駆けて日本で承認申請を目指す医薬品・医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の審査期間を短縮する制度として，2015 年に創設された制度である。本制度の創設以来，再生医療等製品は 12 品目が指定を受けており，2021 年 2 月現在，ステミラック，ゾルゲンスマの 2 品目が本邦で製造販売承認を取得している。

## 3) 希少疾病用再生医療等製品の指定制度に基づく品目

「希少疾病用再生医療等製品」とは，希少疾病用再生医療等製品の指定を受けた再生医療等製品（医薬品医療機器法に基づき厚生労働大臣が指定）で，優先的に審査される再生医療等製品である。希少疾病用再生医療等製品の指定には，当該再生医療等製品の用途に係る対象患者数が本邦において 5 万人未満であること，また，代替する適切な医薬品・医療機器・再生医療等製品又は治療法が無い，既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されるなどの医療上特に優れた使用価値を有することが必要とされている。2021 年 2 月現在で承認されている再生医療等製品のうち，キムリア，ジェイス（先天性巨大色素性母斑，栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症適応のみ），ゾルゲンスマ，テムセル，ネピック，

イエスカルタの 6 品目が希少疾病用再生医療等製品の指定を受けている。

### 3.1.4 臨床データパッケージ・試験デザインに基づく整理

再生医療等製品の臨床データパッケージは、探索的臨床試験と検証的臨床試験の 2 ステップで構成され、必要時に長期フォローアップ試験を設定するのがオーソドックスな構成となっている。さらに、条件及び期限付承認の場合には、探索的臨床試験のみで申請し、付与される承認条件に基づき、製造販売後臨床試験等において有効性、安全性の情報を収集する。

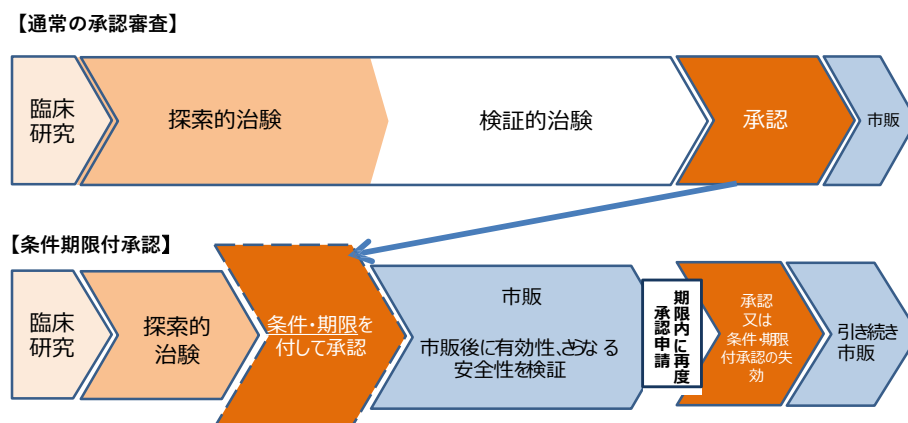


図 3-1 通常の承認審査と条件及び期限付承認の臨床データパッケージの違い

2021 年 2 月現在、本邦で承認されている 10 品目のうち、ジェイス、ジャック、ハートシート、ステミラックの 4 品目は有効性及び安全性の評価資料として提出された臨床試験が国内臨床試験 1 本のみであり、ネピックは国内 1 試験+フォローアップ試験の計 2 本の国内臨床試験で臨床データパッケージが構成されていた。ゾルゲンスマは、海外で実施された 1 試験の結果が評価資料として提出された。その他、キムリアは国際共同第 II 相試験 2 本と海外で実施された第 II 相試験 1 本の計 3 試験、テムセルは国内第 I/II 相試験とその継続試験、国内第 II/III 相試験の計 3 本、コラテジェンは国内の第 III 相試験、一般臨床試験、先進医療 B 研究、国際共同第 III 相試験 1 本、海外第 II 相試験 3 本の計 7 本、イエスカルタは海外第 I/II 相試験 1 本と国内第 II 相試験 1 本で臨床データパッケージが構成されていた。なお、コラテジェンに関しては、2008 年に医薬品製造販売承認申請が行われたが一度製造販売承認を取り下げ、その後再生医療等製品製造販売承認申請に至った経緯があるため、例外的な構成になっているものとする。

試験デザインに関しては、2021 年 2 月現在、本邦で承認されている 10 品目のうちコラテジェンを除く 9 品目で、評価資料として提出された臨床試験すべてが非盲検単群試験で実施されている。9 品目いずれも単群試験で有効性及び安全性を評価している点は共通であるが、文献データ

との比較を行っている品目、データベース (RWD) 等を対照群として利用し比較している品目等、承認申請時点での有効性を説明するための戦略には違いがある。エビデンスレベルの観点から、条件及び期限付承認と本承認の境界となったのはどのような点なのか、ステミラックとテムセルの事例を本タスクフォース内で考察した。

- テムセル

承認区分：本承認

優先審査指定：希少疾病用再生医療等製品

効能、効果又は性能：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD)

臨床データパッケージの概略：

申請者は、国内で実施した第 I/II 相試験とそのフォローアップ試験、及び第 II/III 相試験（いずれも単群試験）の成績を評価資料として提出している。海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験の他、Expanded Access Program（治験用新薬利用範囲拡大制度）による特例使用試験、及び Emergency-Use Protocols（緊急使用プロトコル）の成績が参考資料として提出された。

試験結果の概略（第 II/III 相試験）：

有効性の主要評価項目は、【28 日間以上継続する CR（完全反応、すべての臓器の障害が消失）】を達成した被験者の割合とされ、12/25 例（48.0[95%信頼区間：27.8,68.7]%）であり、95%CI の下限値は閾値奏功割合（30%）を下回った。安全性について、有害事象は 25 例全例に認められ、22 例に重篤な有害事象が認められた。このうち死亡に至った事象は 12 例に認められた。

主なレビューコメント：

#### 1) 有効性について

急性 GVHD 及び関連病変の悪化は予後不良に陥るとされており、急性 GVHD の治療においては再燃を繰り返す急性 GVHD 症状を改善することが重要であるため、主要評価項目は受け入れ可能と考えるが、これに加えて生命予後に与える影響についての考察も臨床的に重要と考えるため、本品の有効性は全生存期間なども踏まえて総合的に判断することとした。

国内第 II/III 相試験で主要評価項目の結果が、95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏功割合を下回っていたが、本試験と海外第 III 相試験における急性 GVHD グレード分類の定義の差異が、閾値の設定に用いられた海外第 III 相試験のプラセボ群の成績に結果的に影響し、閾値の設定が適切になされていなかった可能性があると考ええる。機構は総合的に評価した結果、国内第 II/III 相試験において本品の一定の有効性が示されたと考える。

本品について、用法及び用量の探索試験は実施しておらず、至適な用法及び用量は明らかでは

ないと考える。しかし、国内第 II/III 相試験で設定された用法及び用量において本品の一定の有効性が示されていることから、本品の用法及び用量を申請どおりの内容とすることは可能と考える。

国内第 II/III 相試験の症例数は少なく、本品の有効性に関する情報は限られている。原疾患、造血幹細胞移植のドナーソース、前治療等により本品の治療効果の程度が異なる可能性があることから、製造販売後の使用成績調査において、本品投与後の効果持続期間について解析する必要があると考える。(⇒ 使用成績調査の項目に追加)

## 2) 安全性について

国内第 I/II 相試験及び国内第 II/III 相試験における死亡を含む重篤な有害事象、並びに海外第 III 相試験でプラセボ群と比較して Prochymal 群で発現割合が高かった有害事象等から、肝機能障害、感染症、原疾患の再発、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進リスク、造腫瘍性及びがん化のリスク、同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、免疫応答に起因すると考えられる事象）、胃腸出血、皮膚障害、電解質異常、高血糖、高血圧及び腎機能障害の発現に着目して検討を行った。その結果、本品においては上記有害事象の発現に注意すべきであると考えことから、緊急時に十分対応できる施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で使用されることが必要であり、当該対応がなされるのであれば本品は忍容可能であると判断した。

## 3) 製造販売後の使用成績調査計画の骨子

|       |                             |
|-------|-----------------------------|
| 目的    | 使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討すること |
| 調査方法  | 全例調査方式                      |
| 対象患者  | 急性 GVHD 患者                  |
| 観察期間  | 52 週間                       |
| 目標症例数 | 再審査期間中全症例                   |

### ・ ステミラック

承認区分：条件及び期限付承認（承認の期限：7 年）

優先審査指定：先駆け審査

効能、効果又は性能：

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

臨床データパッケージの概略：

申請者は、国内単施設で本品の有効性及び安全性の検討を目的として、ASIA 機能障害尺度が

A~C と診断された頸髄損傷患者を対象に実施された国内第 II 相試験（13 名に本品を投与，非盲検非対照試験）の成績が評価資料として提出された。

試験結果の概略：

有効性の主要評価項目は，脊髄損傷受傷後 220（±14）日目における投与日（受傷後 40±14 日）直前（投与前 7 日以内）から AIS が 1 段階以上改善した症例の割合とされた（事前に有効性に関する仮説は設定されていなかった）。有効性解析対象集団 13 例のうち AIS A の患者 1 例を除く 12 例で 1 段階以上の改善が認められた。また，AIS が 2 段階以上改善した症例は 3 例であった。安全性について，本試験では全例に有害事象が認められたが，死亡を含む重篤な有害事象はなかった。また，治験製品との因果関係があると判断された有害事象は，末梢血採取に起因する貧血（Grade2：2 例 2 件）と骨髄液採取に起因する穿刺部位疼痛（Grade1：1 例 1 件）であった。

主なレビューコメント

#### 1) 有効性について

本試験では対照群が設定されておらず，本品以外の要因（自然回復，リハビリテーションによる影響等）が結果に影響を及ぼした可能性が否定できないことから，得られた成績は限定的であると考ええる。本品の有効性を評価する上では，少なくとも，標準治療を実施した場合の経過に関する比較可能な対象データを取得しておくべきだったと考える。

本試験は単施設での探索的な位置づけの試験として計画され，対照群が設定されておらず対象症例数が少数である等，得られた成績は限定的である。また，試験を早期に終了したことについては，適切な対応ではなかったと考える。また，（参照可能なデータとして）申請者が提示した Scivoletto らの報告※についても，対象患者集団に非外傷性の脊髄損傷患者が半数以上含まれていること，頸髄損傷以外の脊髄損傷が含まれること等，本治験に組み入れられた患者集団とは患者背景に差異があり，さらに外部比較であるため比較可能性について限界があることから，Scivoletto らの報告と比較して本品の有効性を評価することには限界があると考ええる。

※本文献は，申請者が有効性の結果を考察するにあたり，脊髄損傷患者に標準治療を行った際の神経学的機能予後について，本試験での本品投与時点に近い脊髄損傷受傷後 1 カ月からの AIS の変化に注目して条件を絞り込み，Pubmed 検索から入手したもの。本報告と臨床試験の対象患者の患者背景，標準治療を行った場合の AIS グレードの変化に基づいて比較考察をした上でのコメント

一方で，本治験では AIS の 1 段階以上の改善が 13 例中 12 例に認められたこと，特に自然経過では改善が期待できない AIS A の被験者において 6 例中 2 例では 2 段階の改善が認められたことは本品の有効性を示唆する結果が得られたと考える。

#### 2) 安全性について

本治験において，本品との因果関係があると判断された有害事象はいずれも非重篤であり，その他，末梢血もしくは骨髄液の採取又は本品投与との因果関係が否定できない有害事象は認められていないことを踏まえると，脊髄損傷患者に対する本品の安全性は忍容可能と考える。ただし，



現時点までに得られている本品の安全性に関する情報は限られているため、製造販売後に本品の安全性に関する情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

### 3) 製造販売後の使用成績調査計画；骨子は上記を参照のこと

国内試験で得られた本品の有効性及び安全性に関する情報は限られており、製造販売後における本品の有効性及び安全性のさらなる評価を目的として、本品を使用する患者の情報と本品を使用しない患者の情報とを比較する使用成績比較調査を実施する。

主要評価項目の評価については、ビデオ映像を用いた評価を行うこととし、中央判定委員会において、各医療機関での判定結果と評価時に撮影されたビデオ映像を照合し、最終的な判定結果を確定させることにより、評価及び判定の客観性を確保する

#### ・ 両承認事例に基づく考察

上記に記載したテムセル、ステミラック、いずれの区分は異なるが優先審査の指定を受けており、テムセルは希少疾病用再生医療等製品であり、ステミラックは先駆け審査指定制度の指定品目である。なお、現時点までの事例に限定すると、希少疾病用再生医療等製品の指定を受けている品目は本邦ではいずれも本承認となっている。

臨床データパッケージについては、テムセルが探索的試験と検証的試験で申請されているのに対し、ステミラックは探索的試験のみで申請されているが、1 試験の成績のみで申請され本承認となっている事例（ネピック）は他にもあり、反対に複数の臨床試験成績を評価資料とした場合でも条件及び期限付承認となった事例（コラテジェン）がある。また、提出された試験が予め検証的位置づけで実施されたものか、探索的位置づけで実施されたものかも考慮する必要があるため、ステップ数のみで一概に分類することは難しい。なお、日本人投与実績はテムセルが 39 名、ステミラックが 13 名である。

両品目ともに、評価資料として提出されている臨床試験は単群試験で実施されており、臨床試験内で対照群を設定していない。テムセルの場合は、製造方法及び製造者等が異なり厳密には同一品目ではないものの、Prochymal の海外第 III 相試験のプラセボ群を外部比較対照として有効性及び安全性の検討を行っている。一方、ステミラックでは国内の臨床試験と近い患者群を対象とした臨床試験の文献データを外部比較対照としている。また、臨床試験成績に関して、テムセルは Prochymal の海外第 III 相試験の結果に基づき事前に設定した有効性の 95% CI の下限値を下回ったものの、海外第 III 相試験の結果の再考察含め、総合的に判断された結果として一定の有効性が示されたと PMDA に受け入れられている。ステミラックについては、有効性の仮説は設定されておらず、統計的観点に基づく事前の閾値設定等も行われていなかった。いずれの品目において

も単群試験での評価であり、かつ、被験者数は少なく、承認審査時点でのエビデンスが非常に限定的である点は共通であるが、有効性データの頑健性の観点において、適切な外部対照や統計的な観点からの妥当性の差が影響した可能性はあると考えるが、本内容のみに基づき一概に承認区分を論じることは難しい。

最後に、製造販売後の使用成績調査に関して、条件及び期限付承認制度の項目で述べたとおり、ステミラックは条件及び期限付承認であるため製造販売後の使用成績調査として対照群を置いた臨床試験の実施が承認条件として付与されている。一方、テムセルに関して、承認区分は本承認であるものの、製造販売後の使用成績調査において有効性の評価が要求されている点は注目すべき点と考える。

- 本節のまとめ

本邦で承認された品目に関して、上記以外の品目に関して臨床データパッケージや試験デザイン等に関して分析を試みたが、共通点、承認取得のための最適解を見出すことができなかった。2021 年 1 月時点において本邦で承認されている再生医療等製品は 10 品目のみであり、同じ適応疾患で承認された品目もないことから、既承認品目の事例をそのまま開発中の品目に外挿できるかどうかは不透明な部分が多い。PMDA も本承認と条件及び期限付承認の基準等を明示しておらず、品目ごとに固有の事情を勘案し、審査が実施されているものとする。

現在の承認品目については、再生医療等製品として特筆すべき事項はないが、品目ごとの工夫については参考とすべき部分が多いことから、必要な情報を Appendix に整理した。

条件及び期限付承認制度に関しては、本邦特有の早期承認制度である。前述のとおり、承認後に有効性・安全性を改めて検証する必要があるものの、開発中の再生医療等製品が一定の条件を満たしていれば、早期に世の中に薬剤を供給できるスキームとして大いに活用できる可能性がある。現在のところ、明確な条件等は示されておらず、探索的試験の結果に基づき当局相談が必要であるが、開発戦略の 1 つの選択肢として視野に入れておくことは重要であるとする。

## 3.2 米国開発

### 3.2.1 各承認品目詳細

FDA で承認されている再生医療等製品は 2021 年 1 月時点で 18 品目であり、臍帯血由来の造血前駆細胞療法製品（Hematopoietic Progenitor Cell, 以下 HPC）が 8 品目、他の細胞療法製品が 7 品目（Tecartus のみ Accelerated Approval）、遺伝子療法製品が 3 品目である(37)。Appendix には、以

下の情報を品目ごとに整理した。

- 承認年
- 優先審査・オーファン指定等の迅速プログラム等の利用の有無
- 適応疾患及びその概要
- 作用機序
- 申請データパッケージ
- Pivotal 試験結果の概略
- Clinical review の概略
- Statistical Review の概略

### 3.2.2 各品目の臨床開発の概略

FDA で承認されている 18 品目をオーファン指定の有無，対象疾患の重症度，対象疾患に対する既存治療の有無の観点から 4 つのグループに分類し，それぞれの Pivotal 試験のデザイン及び主要な結果（成否）を表 3-4 にまとめ，各グループの臨床開発の概略を以下に記載した。

表 3-2 米国承認品目一覧

| Group | 製品                            | Orphan Priority | 重症度 | 既存の治療法の有無      | 主要試験のデザイン                                                                                 | 統計                        |
|-------|-------------------------------|-----------------|-----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1     | Hematopoietic Progenitor Cell | 該当なし            | 救命  | 既存の治療法が存在する    | 臨床試験実施なし                                                                                  | 該当なし                      |
| 2     | Gintuit<br>(歯肉歯槽疾患)           | 該当なし            | 非重度 | 自家移植片は利用されている。 | A single randomized, open-label, within-subject controlled trial (A pilot P2 study は別途実施) | 主要評価項目達成<br>(単群内比較)       |
| 2     | Laviv<br>(中等度から重度のほうれい線の改善)   | 該当なし            | 非重度 | 有効な治療法が存在しない   | Two randomized, double-blind, vehicle-controlled trial                                    | 主要評価項目達成                  |
| 2     | MACI<br>(膝全層軟骨欠損の修復)          | 該当なし            | 非重度 | 既存の治療法が存在する    | A single randomized, open-label, parallel control (既存治療) trial                            | 主要評価項目達成<br>(既存治療に対する優越性) |

| Group | 製品                                                       | Orphan Priority                | 重症度 | 既存の治療法の有無                      | 主要試験のデザイン                                                        | 統計              |
|-------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 3     | Imlygic<br>(初回手術後に再発する黒色腫患者における切除不能な皮膚、皮下、及びリンパ節病変の局所治療) | 該当なし                           | 致命的 | 既存の治療法が存在する                    | A single randomized, open-label, GM-CSF controlled trial         | 主要評価項目達成        |
| 3     | Provenge<br>(前立腺癌)                                       | Priority                       | 致命的 | 既存の治療法が存在する                    | A single randomized, double-blind, placebo-controlled trial      | 主要評価項目達成        |
| 4     | Kymriah, Yescarta, Tecartus (CD19 陽性 B 細胞性腫瘍)            | Orphan Breakthrough            | 致命的 | 有効な治療法が存在しない                   | A single-arm, open-label trial                                   | 顕著な効果           |
| 4     | Luxturna<br>(遺伝性網膜ジストロフィー)                               | Orphan Breakthrough            | 重度  | 有効な治療法が存在しない                   | A single randomized, open-label, parallel control (未治療観察群) trial | 顕著な効果           |
| 4     | Zolgensma<br>(脊髄性筋萎縮症)                                   | Orphan Breakthrough Fast-track | 致命的 | Nusinersen が存在するが、複数回の髄注投与が必要。 | A single-arm, open-label trial                                   | 顕著な効果 (自然歴との比較) |

- Group 1 造血前駆細胞 (Hematopoietic Progenitor Cell : HPC)

HPC は現在 8 品目が承認されている。HPC の開発では「Guidance for Industry: Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications」(October 20, 2009, 74 FR 53753) (2009 licensure guidance) に基づいた FDA ガイダンス「BLA for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System」に従って開発及び申請がなされている。そのため、いずれの品目でも承認申請のために前向き臨床試験は実施されておらず、使用実績の後ろ向き解析と既存のデータベースとの比較データで承認申請を行っている。臨床試験が不要であった事例であり、一般的な臨床開発方法とは異なる。

- Group 2 オーフアン指定がなく、対象疾患の重症度も重度ではない品目 (Gintuit, Laviv, MACI)

オーファン指定がなく、対象疾患の重症度も重度ではない品目 (Gintuit, Laviv, MACI) を 1 つのグループとしてグルーピングした。Laviv の開発では、Pivotal 試験として、二重盲検プラセボ対照ランダム化試験を 2 本実施しており、低分子化合物の開発と同様であった。MACI の開発に

については、Pivotal 試験 1 本の結果に基づき承認されているものの、非盲検ランダム化試験で既存の治療法に対する優越性を示している。Gintuit の開発では、Pivotal 試験として非盲検被験者内比較単群試験を 1 本実施した結果に基づき承認されているが、Pivotal 試験前に実施された探索的第 II 相試験の結果も併せて評価されている。このグループの承認審査では、主要評価項目（試験内の比較対照に対する優越性）を満たしている点が承認審査では評価されていた。

- Group 3 対象疾患の重症度が重度であるものの、オーファン指定はなく既存治療が存在する品目 (Imlygic, Provenge)

対象疾患の重症度は重度（致死的）であるものの、オーファン指定はなく既存治療が存在する品目 (Imlygic, Provenge) を 1 つのグループとしてグルーピングした。Imlygic, Provenge は、それぞれ GM-CSF (Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor : 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子) 又はプラセボとの比較 1 本試験を Pivotal 試験として申請している。

Imlygic と比較対象の GM-CSF は投与経路が異なるため、二重盲検下ではなく、非盲検下で試験が実施された。Provenge では、製剤の観点、実施可能性の観点から二重盲検下で試験が可能と判断され、二重盲検ランダム化試験が実施されている。また、このグループの承認審査では、Pivotal 試験 1 本のデータに基づく承認申請が許容されている。一方、主要評価項目（比較対照に対する優越性）を満たしていることを承認審査では評価されていた。

- Group 4 オーファン指定を受けており、対象疾患の重症度が重度又は致死的であり、アンメットメディカルニーズが明らかな品目 (Kymriah, Yescarta, Tecartus, Luxturna, Zolgensma)

本グループに属する品目 (Kymriah, Yescarta, Tecartus, Luxturna, Zolgensma) では、オーファン指定を受けており、対象疾患の重症度が重度又は致死的であり、アンメットメディカルニーズが明らかであった。Kymriah, Yescarta, Tecartus は、キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法であり、CD19 と呼ばれる抗原を細胞表面に発現する B 細胞性の腫瘍を対象としているが、比較対象を設定しない単群非盲検試験 1 本のデータに基づき承認審査がなされている。Zolgensma は、脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療薬である。脊髄性筋萎縮症に対する治療薬としては、Spinraza が先行品として存在するものの、作用機序が異なり、投与経路、投与回数面で利便性が高い Zolgensma の開発意義は大きかった。Zolgensma の場合でも、上記 CAR-T 細胞療法と同様に比較対象を設定しない単群非盲検試験 1 本のデータに基づき承認審査がなされている。ただし、単群非盲検試験 1 本であったとしても、明らかな改善が示されており、リスクベネフィットは良好と判断され、承認されている。Luxturna は、遺伝性網膜ジストロフィーの RPE65 両対立遺伝子変異患者を対象とした遺伝子治療であり、Pivotal 試験は、1 本の無治療観察群を対象とした非盲

検ランダム化試験であった。結果、観察群と比較しても明らかな改善が確認されており、承認されている。このグループの承認審査では、Luxturna のみが、自然経過データを取得するため観察群を設定しているが、Kymriah、Yescarta、Tecartus、及び Zolgensma の臨床開発では、比較対照を設定しない単群非盲検試験も受け入れられている。ただし、比較対象を設定しない単群非盲検試験の場合、結果にバイアスが含まれることは避けられないため、承認には、顕著な効果が求められているものと推察される。

### 3.2.3 各品目の Pivotal 試験デザイン

2.2.2 で前述したとおり、再生医療等製品の早期フェーズの試験の主目的は安全性の評価であり、侵襲的な行為を行うような製品では対照群の設定と盲検性の維持に留意する必要があるものの、基本的には通常の医薬品と同様の試験デザインとなる。一方で、Pivotal 試験に関しては、特に希少疾患を含む重篤な患者を対象とする場合に、アダプティブデザインやエンリッチメント戦略を含む柔軟な試験デザインの活用を検討することが推奨されている。ここでは、承認された 18 品目の Pivotal 試験の試験デザインを整理した。

#### 1) 盲検性及び対照群の設置

通常の医薬品の開発では、有効性・安全性を公正に評価するために、臨床試験は対照群において盲検下で実施することが推奨されている（ICH E9）。2 章より、この考え方は再生医療用等製品においても同様である。しかし、表 3-5 に示したとおり、FDA で承認されている HPC を除く 10 品目の Pivotal 試験の内、対照群を設置して実施した品目は 5 品目（5/10）、更に盲検化した品目は 2 品目（2/10）のみであった。他の 5 品目は単群試験で実施していた。この理由は 3.2.2 で前述したとおり、対象疾患が重度（致命的）であり、かつ既存治療が存在しない場合や、投与経路上盲検化が困難な場合など、盲検化や対照群の設置が倫理的に問題になる場合があるためと考えられる。

表 3-3 米国承認品目の Pivotal 試験デザイン一覧

| Pivotal 試験デザイン | 製品（販売）名   | 対象疾患の要約                                      | Pivotal 試験<br>症例数<br>(Active vs. Control) |
|----------------|-----------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 臨床試験の実施なし      | HPC       | Disorders affecting the hematopoietic system | --                                        |
| 単群試験           | Gintuit   | Vascular wound bed                           | 96                                        |
|                | Kymriah   | B-ALL                                        | 75                                        |
|                |           | DLCBL                                        | 106                                       |
|                | Yescarta  | Large B-cell lymphoma                        | 111                                       |
|                | Zolgensma | SMA                                          | 21                                        |
|                | Tecartus  | Mantle cell lymphoma                         | 82                                        |

| Pivotal 試験デザイン    | 製品（販売）名  | 対象疾患の要約                                  | Pivotal 試験<br>症例数<br>(Active vs. Control)                    |
|-------------------|----------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 非盲検ランダム化<br>比較試験  | Imlygic  | Melanoma                                 | 295 vs. 141                                                  |
|                   | Luxturna | Retinal dystrophy                        | 21 vs. 10                                                    |
|                   | MACI     | repair of single or multiple symptomatic | 72 vs. 72                                                    |
| 二重盲検ランダム化<br>比較試験 | Provenge | Prostate cancer                          | <D9902B 試験><br>341 vs. 171                                   |
|                   | Laviv    | Nasolabial fold wrinkles in adults       | <IT-R-005 試験><br>100 vs. 103<br><IT-R-006 試験><br>110 vs. 108 |

## 2) 盲検性が担保できない場合のオペレーショナルバイアスに対する対応

非盲検試験として実施せざるを得ない場合、二重盲検であっても術者への盲検が不可である場合は、有効性評価にバイアスが生じる可能性がある。そのため、有効性評価に与えるバイアスを最小化すべく、各製品でバイアス軽減策が講じられている。（表 3-6）

表 3-4 米国承認品目におけるバイアス軽減策

| 製品<br>(投与経路)                            | Pivotal 試験の盲検性                           | バイアス軽減策                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gintuit<br>(細胞シートを口腔内に貼付)               | 非盲検<br>(治療の特性上、医師、被験者、有効性評価者に対する盲検は実施不可) | 2箇所病変部位を持つ被験者が試験に組み入れられており、封筒法（予め組み入れられる群が記入された紙の封筒を決められた順番で破っていく方法）にて、それぞれの病変部位が Gintuit を用いた治療と比較対照治療のどちらに割り当てられるかを決定し、それぞれの被験者に Gintuit を用いた治療と比較対照治療の両方が実施され、被験者内でのランダム化比較を可能としていた。 |
| Laviv<br>(細胞製品を鼻唇に注入)                   | 二重盲検<br>(手術実施者[移植する医師]への盲検は困難であった)       | 有効性評価者は、手術実施者にはなれないように規定し、試験を通じて被験者ごとに同一とした。また、手術実施者は他のスタッフと情報を共有することを禁じられていた。更に、有害事象は、手術実施者に報告され、有効性評価者には報告されないように規定していた。                                                              |
| Imlygic<br>(ヘルペスウイルス製品をメラノーマ病変に連続的に注射)  | 非盲検                                      | 独立エンドポイント評価委員会にて盲検下で主要評価項目の評価が実施された。ただし、独立エンドポイント評価委員会に取得した全データを提出しているわけではなく、investigators が選択したデータのみを独立エンドポイント評価委員会にて評価していたため、investigators のデータ選択バイアスを生んでいる可能性はある。                    |
| Kymriah<br>(CAR-T(キメラ抗原受容体 T) 細胞を点滴静注)  | 非盲検                                      | 独立レビュー委員会による主要評価項目の評価が実施されていた。                                                                                                                                                          |
| Yescarta<br>(CAR-T(キメラ抗原受容体 T) 細胞を点滴静注) | 非盲検                                      | Pivotal 試験の主要評価は、Investigators による Objective Response Rate (ORR) 評価であった。一方、FDA は、非盲検試験のため、独立レビュー委員会による Complete Remission (CR) rate 及び Duration of Response (DOR) 評価を審査過程で推奨していた。       |

| 製品<br>(投与経路)                             | Pivotal 試験の盲検性 | バイアス軽減策                                                                                                              |
|------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tecartus<br>(CAR-T (キメラ抗原受容体 T) 細胞を点滴静注) | 非盲検            | 独立レビュー委員会による主要評価項目の評価が実施されていた。2 名の放射線専門家により画像が評価され、評価が異なった場合は、第 3 の放射線専門家により評価の調整が実施された。放射線専門家評価後は、臨床医による画像評価が実施された。 |
| Luxturna<br>(遺伝子治療製品を網膜下に直接注入)           | 非盲検            | 2 人の評価者がそれぞれ盲検下で主要評価項目を、動画記録をもとに評価していた。                                                                              |
| Zolgensma<br>(遺伝子治療製品を点滴静注)              | 非盲検            | 疾患の重篤性、他剤が承認された現状を考慮すると、外部ヒストリカルコントロールとの比較が理にかなっていると FDA からはコメントされている。                                               |

### 3) 症例数設計

表 3-5 に示した Pivotal 試験の症例数は、通常の医薬品開発における症例数設計の考え方及び方法と同様に設計されており、再生医療等製品で特別な考え方を導入しているものはない。すなわち、比較対照を設置した試験では、80%（又は 90%）以上の検出力及び有意水準両側 5%（又は片側 2.5%）で治療効果の群間差についての仮説を検証するための症例数とし、単群試験であれば、類薬や文献のデータから治療効果に関する閾値を設定し、80%（又は 90%）以上の検出力及び有意水準両側 5%（又は片側 2.5%）で閾値を超えるための症例数で実施されていた。Gintuit は、計画時は有意水準片側 5%を用いて試験を実施したが、申請後の FDA による Statistical Review 報告書(38)に「It is not clear why 50% was chosen as the benchmark success rate, nor is it clear why the sponsor chose to use a one-sided  $\alpha = .05$  instead of the more conventional one-sided  $\alpha = .025$  for this analysis.」との記載があり、有意水準は両側 5%（又は片側 2.5%）として設計する必要があると考えられる。

特徴的な症例数設計として、以下に Zolgensma（2019 年承認、単群試験だがヒストリカルコントロールを比較対照群として設定）の症例数設計の事例を紹介する。

#### ・ 事例：Zolgensma CL-303 試験

脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）患者を対象とした単群試験だが、ヒストリカルコントロールを対照群（N=23）として設定し、Co-Primary Endpoint で実施した。第 1 の Primary Endpoint（主要評価項目）は月齢 18 ヶ月時点で、補助なしで 30 秒以上座ることができる割合で、ヒストリカルデータ(39)では 0%（0/23）であったことから、閾値を 0.1%、Zolgensma 投与群の母比率を 30%と仮定し、有意水準片側 2.5%（正確二項検定）及び検出力 90%で 15 例と算出された。第 2 の主要評価項目は月齢 14 ヶ月時点の生存率であり、ヒストリカルコントロールの生存率を 25%、Zolgensma 投与群の母比率を 80%と仮定し、有意水準両側 5%（Fisher の正確検定）とした



場合、15 例の評価可能例で検出力は 80%を超える。また、途中脱落率を 30%と仮定し、組み入れ症例数として 20 例と設定した。

上記デザインを FDA が受け入れた背景として、FDA の Clinical Review 報告書(40)から、次のように読み取れた。

- FDA は当初、プラセボ対照の二重盲検比較試験を想定していたが、同時期にスピンラザ（ヌシネルセン）が承認され、プラセボを対照として設定することが倫理的な観点からに非現実的となった。
- スピンラザを比較対照群として設定することも検討されたが、鎮静を伴う侵襲的な処置を繰り返す必要があるため、このデザインも困難であった。
- SMA の自然経過は論文等で十分に議論されており、かつ、事前の試験（CL-101）データでは十分な有効性が予測できるため、単群試験でも評価可能と判断された。
- ヒストリカルデータを用いた単群試験は理想的ではないが、上記のような状況から合理的であると判断した。

結果として、データカットオフ時点（2019 年 3 月 8 日）で 18 ヶ月に到達したのは 21 例中 1 例のみであったが、この時点で 10 名の患者 [平均月齢（最小値，最大値）12.1（9.2，16.9）ヵ月] が第 1 の **primary endpoint**（補助なしで 30 秒以上座ることができる）を満たした。

また、データカットオフ時点で、21 例中 13 例の患者が月齢 14 ヶ月に到達し、この時点の生存率は 67%（13/21 例）であり、1 例の死亡が確認され、1 例が月齢 11.9 ヶ月時点で同意撤回により中止した。ヒストリカルコントロールの 13.6 ヶ月時点の **Kaplan-meier** 推定値死亡率 25%（N=23）に比べて本試験では良好な生存率が確認された。

#### 4) 効率的な試験デザイン（アダプティブ／エンリッチメント等）の利用

ガイダンスで推奨されているアダプティブデザインやエンリッチメント戦略を **Pivotal** 試験に取り入れている事例は公表資料から調査した限り、アダプティブデザインを実装した **Kymriah** のみであり、エンリッチメント戦略や他の効率化の工夫を実装した事例は存在しなかった。**Kymriah** の事例では有効性による早期の意思決定のために中間解析を計画・実施し、実際に、中間解析で統計学的に有意な有効性が確認された。この事例を以下に紹介する。

- 事例：Kymriah B2202 試験

B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 患者を対象とした単群試験で、主要評価項目は投与 3 ヶ月以内の overall remission rate (ORR)、目標患者数は 76 例で実施された。試験計画時では目標患者数は 50 例であったが、治験実施計画書の改訂により、当初は最終解析としていたタイミングを中間解析として実施することに変更され、最初の 50 例で中間解析が実施された (Statistical Review(41)の記載：「the 50 subjects was the planned sample size of the original protocol and there was no interim analysis in the original protocol. As the applicant expanded the study and enrolled more subjects (protocol amendment #4), the original final analysis is now an interim analysis.」)。第一種の過誤確率は Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) 法による  $\alpha$  消費関数を用いて制御された。中間解析が 50 例で実施された場合、ORR の正確な両側 98%信頼区間の下限値が閾値を超えた場合に有意として設定し、最終解析では正確な両側 95.6%信頼区間の下限値が閾値を超えた場合に有意とした。

FDA の Statistical Review を調査すると以下の記載があり、中間解析による有効性による中止は計画されていないことが読み取れる。

*Since the study doesn't plan to stop to claim efficacy at the interim, it is not needed to spend  $\alpha$  at the interim. In this review memo, the interim analysis is ignored and the final analysis will use the whole two-sided  $\alpha$  of 0.05.*

しかしながら、本邦における審査報告書(42)中では「本品の輸注を受けた最初の 50 例の患者が輸注から 3 ヶ月間の追跡調査を完了又は早期に試験を中止した時点で、米国での承認申請を行うための有効性評価を目的とした中間解析を 1 回実施することとされた。」とあり、中間データを用いて米国での早期申請を計画していたと考えられる。中間解析の結果、主要評価項目である ORR は 82.0% (41/50 例) [98.9%信頼区間 (64.5, 93.3)] であり (本邦における審査報告書)、下限値が閾値である 20%を上回った。中間解析後も試験は継続しているものの、中間解析の結果により早期に審査が開始されていると考えられる。なお、米国と日本における申請経緯及び中間解析に対する審査過程において、製造所の違いに起因する製品の違いの考え方により審査対象が異なっている (本品は、欧州と米国で製造されたが、FDA は欧州製造品を投与された被験者を除外して評価し、PMDA は欧州製造品を含む全被験者を評価対象とした) ように読み取れるが、公開されている情報からは詳細は不明だった。

## 4 考慮すべき試験デザイン及び統計的評価方法について

日本では、2021年2月までに承認された製品でランダム化比較試験を実施した品目は、コラテジェンのみであり、その他の品目の Pivotal 試験デザインは全て非盲検単群試験であった。一方、米国では、オーファン指定を受けていて、対象疾患の重症度が重度又は致死的であり、アンメットメディカルニーズが明らかな品目（Kymriah, Tecartus, Yescarta, Zolgensma）以外は、Pivotal 試験のデザインがランダム化比較試験（Randomized Clinical Trial, RCT）となっていた。Kymriah, Tecartus, Yescarta, Zolgensma の臨床開発では、非盲検試験ではあるものの顕著な効果が示されており、FDA は一定の有効性を認め、承認したものと考えられる。

ただし、グローバルなマーケット戦略の観点から Life cycle management の段階で国内開発を開始する場合やグローバル開発を指向せずに日本国内のみで臨床開発を実施する場合、希少疾患でなくとも、対象となる疾患の重症度を考慮すると国内患者数が少なく、統計的に有効性を確認できる例数を組み入れるには莫大な時間を要することがあり、試験実施可能性の観点から、非盲検単群試験デザインを選択せざるを得ないことも考えられる。その結果、非盲検単群試験が適用される疾患範囲に日米で相違が生じていると推察される。

### 4.1 タスクフォースからの提言 「エビデンスレベルの向上を目的とした方策」

国内試験で多く認められる小規模非盲検単群試験においてエビデンスレベル向上を目指すために考慮すべき試験デザインを検討した。非盲検単群試験では、標準治療や未治療ではあり得ない顕著な効果が認められない限り、有効性が示されているかの判断が難しい。そのため、「観察群の設定」、「外部ヒストリカルデータの利活用」により有効性の比較可能性を高めることが重要と考えられる。また、有効性評価に与えるバイアスの発生を制限する方策として「第三者による中央判定の利用」の検討を提案する。

#### 4.1.1 観察群の設定

FDA に承認された Luxturna の主要試験のように自然経過データを取得する観察群をランダム割付で設定する方法は比較可能性を高められる。また、ランダム割付であるため、各群の被験者背景のバラツキも抑制できる。更に、Luxturna の主要試験では、観察群にも、ランダム化1年経過後 Luxturna を投与し、被験者内での変化も評価している。ただし、一定数の観察群の症例集積も試験内で必要となるため、対象患者数が著しく限定されている疾患領域においては、試験実施可能性の観点から観察群を設定できないことが考えられる。なお、移植（投与）後の効果が完全に消失するまで長い期間を要する再生医療等製品では、クロスオーバーデザインは適さないと考え

られる。

#### 4.1.2 外部ヒストリカルデータの利活用

ハートシートの臨床開発では、主要試験が少人数（7 例）の非盲検非対照試験であったため、東京大学医学部附属病院で 2007 年から 2014 年に心臓再同期療法が導入され経過観察されている 112 名のデータベースと治験患者 7 例データを用いて、移植又は心臓再同期療法導入後 2 年までのデータに基づき、心血管イベント入院率及び死亡率を比較検討している。具体的には、患者背景のうち予後に強い影響を与えると考えられた 14 因子（年齢、貧血状態、栄養状態、腎機能、心機能など）を用いて傾向スコアを算出し、国内治験の対象患者 7 例と背景が類似した患者 21 例を 112 名のデータベースから抽出し、比較している。しかしながら、マッチング後、予後因子の背景がほぼ一致していたことは確認できたが、虚血性心疾患患者の割合に相違があったこと(治験群：7/7 例，データベース群：2/21 名)，同一試験内の比較ではなくデータベースの後ろ向き解析結果との比較であったことが研究の限界であった。

後ろ向き解析では解釈の限界が大きな障壁となるが、主要試験前から実施、又は並行実施で、ヒストリカルコントロールデータを収集することができていれば、治験データと背景マッチングし、比較することで前向き解析が可能となる。ヒストリカルコントロールデータに関しては、別の観察研究としてデータ収集する、若しくは、レジストリで収集するという事も考えられる。

レジストリでデータ収集する場合は、既存のレジストリ等を活用し、アカデミア及び複数企業間でヒストリカルデータの共有を実現することも、今後の日本における臨床開発を最適化する手段の一つと考えられる。データの信頼性維持・向上に関しても、PMDA、AMED、又は Clinical Innovation Network（CIN）支援のレジストリでは注力されている。PMDA、AMED、又は CIN 支援の主なレジストリは、表 4-1 のとおり。

表 4-1 PMDA,AMED,又は CIN 支援の主なレジストリ

| 疾患        | レジストリ名      | 運営主体            |
|-----------|-------------|-----------------|
| 再生医療等製品   | NRMD        | 日本再生医療学会        |
| 筋ジストロフィー等 | Remudy      | 国立精神・神経医療研究センター |
| 脳神経外科入院患者 | JND         | 日本脳神経外科学会       |
| 筋萎縮性側索硬化症 | JaCALS      | 名古屋大学           |
| がん        | SCRUM-Japan | 国立がん研究センター      |

実際、コラテジェンの場合、製造販売後における本品の有効性及び安全性のさらなる評価を目的として、本品を投与する患者と本品を投与しない患者の情報を比較する使用成績比較調査（本

品投与群 120 例，比較対象群 120 例，観察期間 24 か月）を実施することとなっており，使用成績比較調査のデータは NRMD に登録される。ヒストリカルデータを複数企業で共有するスキームまでは実現していないものの，このように NRMD で観察比較対象群のデータを収集するスキームは実現可能と考えられる。

承認申請前に比較対照データを収集する際に，既存のレジストリがない疾患領域での臨床開発の場合や，既存のレジストリでは評価したい項目データが不足している場合は，新たなレジストリ構築には時間を要することが予想されるため，多くの場合，別の観察研究としてデータ収集の方が効率的である。その場合でも，アカデミア及び複数企業間でヒストリカルデータの二次利用が可能なスキームとなっていることが，再生医療領域の臨床開発レベル向上の観点からは望ましい。

#### 4.1.3 第三者による中央判定の利用

非盲検試験の場合，有効性評価にバイアスが混入することが知られているため，そのバイアスを軽減するために第三者による中央判定の利用が考えられる。既に PMDA に承認されている製品の主要試験でも表 4-2 のとおり，中央判定が利用されており，非盲検試験のエビデンスレベル向上には必要であると考えられる。製造販売後使用成績比較調査においても，ハートシートの場合，心エコー検査による左室駆出率（LVEF）評価での中央評価が求められ，ステミラック注の場合，American Spinal Injury Association Impairment Scale（AIS）の判定評価にビデオ映像を用いた中央判定委員会の評価が求められている。

表 4-2 日本承認品目における中央判定利用例

| 製品     | 評価項目                                                                                                             | 中央判定                                                                                                                                       |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ハートシート | 1) 心エコー<br>2) 総合評価                                                                                               | 1) 循環器内科医師であり，日本超音波医学会超音波専門医である 2 名で構成された委員会（PMDA 要請により設置）にて盲検下で検査結果の妥当性を確認<br>2) 循環器外科医 1 名，循環器内科医 2 名で構成された委員会（PMDA 要請により設置）にて個別に症例検討を実施 |
| キムリア   | 1) 寛解率（Complete Remission (CR)又は CRi が達成された患者の割合）<br>2) 奏効率（Complete Remission 又は Partial Remission が達成された患者の割合） | 独立レビュー委員会にて前向きに評価。                                                                                                                         |
| ネピック   | 角膜上皮再建成功率                                                                                                        | 評価時点（スクリーニング時点を含む）に関する情報をマスクし，無作為化した画像記録を用いて効果判定委員会による判定が実施された。                                                                            |

| 製品     | 評価項目         | 中央判定                                                                         |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ゾルゲンスマ | 運動マイルストーンの評価 | ビデオを治験実施医療機関の理学療法士、治験責任/分担医師の助言に基づき外部委託業者が映像編集し、独立した外部の評価者（1名）により中央判例が実施された。 |

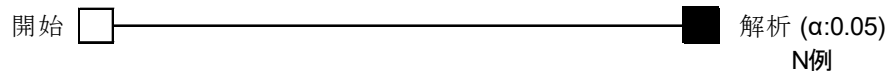
## 4.2 タスクフォースからの提言 「臨床開発効率化を目的とした方策」

2.2.2 (4) で紹介したように、米国の CBER/OCTGT より発行されている、「Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products」(43)では希少疾患を含む重篤な患者を対象とした臨床試験デザインとして、アダプティブデザインやエンリッチメント戦略等の柔軟な臨床試験デザインの適用を検討することが推奨されている。現在までに承認された日米の再生医療等製品の Pivotal 試験において、公開情報から調査した範囲ではアダプティブデザインが適用されている品目は Kymriah（B2202 試験）のみであり、エンリッチメント戦略が適用された品目はない。二重盲検ランダム化比較試験では、これまで様々な効率化の方法が提案されており、再生医療等製品でも製品の特性や疾患の特徴に合わせて適用可能と考えられるが、本領域では希少疾患を対象とするものや侵襲性の高い処置が必要な場合も多く、開発スピードの課題や新たな治療に対する患者の管理、侵襲性による患者の負担を考慮する必要がある等の理由から、盲検化、ランダム化が困難または不適切な場合も多く、単群試験で実施せざるを得ない状況が多い。本章では、これらの状況も踏まえ、二重盲検ランダム化比較試験に限らず、単群試験での適用も考慮し、再生医療等製品の開発の効率化として考えられる方策を提案する。

### 4.2.1 アダプティブデザインの利用

アダプティブデザインの定義については様々な議論があるが、本節での定義は試験実施中のある時点までに集積されたデータを使用して、中間解析に基づき、試験継続の可否又は試験デザインに関わる何らかの変更の判断（アダプテーション）を行うデザインとする。FDA からはアダプティブデザイン臨床試験に関する企業向けガイダンス（Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry(44)）が 2019 年 11 月に発出されており、多重性の問題による第一種の過誤確率の増大などの統計学的な問題、及び中間解析に使用するデータのクリーニングに費やすリソースの増大、中間解析結果の厳格な情報管理が必要になる等のオペレーション上の問題が存在することを認識し、メリットとデメリットを定量的あるいは具体的に見極めることの重要性が示されている。

通常の試験



アダプティブデザイン（群逐次デザイン）

（中間解析による有効性/無益性による早期中止のアダプテーションの例）

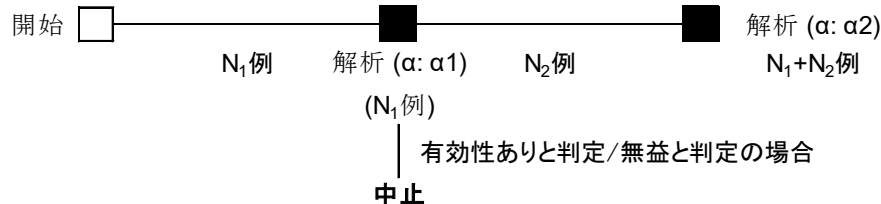


図 4-1 アダプティブデザインの例

再生医療等製品の開発においても、Kimriah の Pivotal 試験では単群試験で中間解析による有効性の評価を計画し、実際に 50 例の中間データに対する有効性が事前に設定した閾値を上回った。本事例はアンメットメディカルニーズが非常に高い疾患領域であるものの米国において予定よりも早期に承認取得が得られていることから、アダプティブデザインを利用して開発の効率化に成功した事例と考えられる。

この他にも、Pivotal 試験前に有効性の情報が限られている場合など、中間解析前を探索的フェーズとみなし、中間解析で適切なサンプルサイズを再推定することなどが考えられる。特に希少疾患を対象に開発することが多い本領域では、探索的試験と Pivotal 試験を別々で実施するよりは全体の症例数が少なくすることができる点で効率化につながる可能性があるが、当然ながら中間解析での推定精度は症例数に依存するため、そもそもの患者数が少ない場合は中間解析時の推定精度の観点から実装は非常に難しいと考える。また、中間解析を実施することにより様々なオペレーショナルバイアスの混入の危険性があり、試験の妥当性やインテグリティを損なう恐れがある。いかなるアダプテーションを実装する場合でも、治験実施計画書にアダプテーションに関する取り決め及びバイアスを最小化するための方策（客観的なアウトカムの使用等）の事前明記は必要であると考えられる。

#### 4.2.2 エンリッチメント戦略の導入

エンリッチメント戦略とは、人口統計学的特性、病態学的特性、病歴、遺伝子等の患者特性を組み入れ基準として利用し、（例えば）薬剤の効果がより高まるような試験集団を選択して組み入れ、開発の効率化を図る戦略である。FDA からエンリッチメント戦略に関する企業向けガイダンス

ス（Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry(45)）が2019年3月に発出されており、当該ガイダンスによるとエンリッチメント戦略は次の3つに分類される。なお、有効性の検出を容易にするためのエンリッチメントを主眼としているが、安全性の観点からも同様に考えることができる。

1) 異質性を減らすための戦略（Strategies to decrease heterogeneity）

患者のベースライン値のばらつきを小さくするために、病気や兆候が自然軽快するような患者を除くなどにより、変動を小さくして試験の検出力を上げる（Placebo run-in 等）。

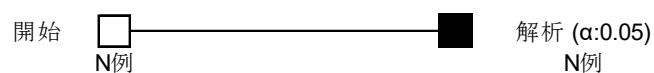
2) 予後的エンリッチメント戦略（Prognostic enrichment strategies）

対象疾患に関連したイベントが発生しやすい患者や重症な患者を選ぶことにより、群間の絶対的な効果の差を大きくする。

3) 予測的エンリッチメント戦略（Predictive enrichment strategies）

治療に対してより反応性の高い患者を選ぶことにより effect size（ばらつきに対する群間の効果の差）を大きくし、より少ない患者数で試験が実施できるようにする（HER2, EGFR, KRAS 等の遺伝子変異をターゲットにした分子標的薬の試験等）。

通常の試験



エンリッチメント戦略

(Run-in period を設定してプラセボレスポnderを除外する場合の例)

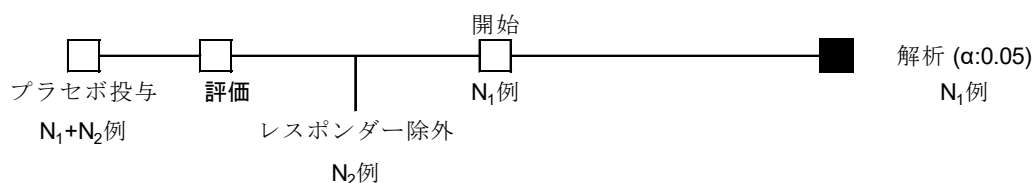


図 4-2 エンリッチメント戦略の例

上記ガイダンスは二重盲検比較試験が前提となっており、単群試験で実施せざるを得ないことが多い再生医療等製品の開発に単純に当てはめることはできないが、重症患者を組み入れる 2) 予後的エンリッチメント戦略の考えは単群試験でも参考にできる可能性が高いと考えられる。



### 4.2.3 ベイズ流アプローチの利用

ベイズ流アプローチでは、それまで得られた有益な事前情報（事前の臨床試験の結果や医師の臨床経験から想定される効果等）と臨床試験から得られるデータを統合して有効性や安全性の評価を行うことも可能である。FDA から 2019 年 9 月に発出された医薬品及び生物学的製剤の革新的な臨床試験デザインに関する企業向けガイダンス（Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry(4)）の中でベイズ流アプローチを適用する際に FDA に提供する必要がある情報が示されている。また、前述したアダプティブデザインに関するガイダンスの中でも「Bayesian Adaptive Designs」として示されており、アダプテーションの意思決定としてベイズ流アプローチを利用することも考えられる。本邦でも 2020 年 10 月に AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業から「希少疾患領域の臨床試験におけるベイズ流アプローチの適用に関する基本指針（案）」（以下、基本指針案）が発表されており、客観的な主要評価項目を用いる単群試験でのベイズ流アプローチの利用可能性について言及されている。

このようにベイズ流アプローチの利用に関しては各種ガイダンスが存在するものの、これまで国内外で承認されている再生医療等製品の品目ではベイズ流アプローチを Pivotal 試験に利用した事例は存在しない。この理由の一つは再生医療等製品の Pivotal 試験を開始するタイミングでは事前情報が限られており、ベイズ流アプローチを利用して試験を実施するメリットは大きくないことが考えられる。しかしながら、本邦では 2 章で前述したとおり条件及び期限付承認制度があり、この枠組みの中でベイズ流アプローチを利用して条件及び期限付承認から通常承認を目指す戦略は開発の効率化という点では有用であると考えられる。

例えば、基本指針案でも示されているように、探索的単群試験データを用いて条件及び期限付承認を取得した後、そのデータを事前情報として利用して製造販売後臨床試験と統合した事後分布で有効性を評価し通常承認を目指す、という戦略が考えられる。このような戦略では製造販売後の臨床試験に Pivotal 試験情報を利用できることから、製造販売後に有効性を証明することが容易になり通常承認までの時間の短縮が図られることになる。この考え方は、通常承認後の PMS（Post Marketing Surveillance, 製造販売後調査）にも適用でき、PMS の効率化にもつながる（通常承認までの有効性又は安全性情報を事前情報として市販後に得られたデータをベイズ流に解析できる）可能性があるが、この場合は GCP 下での臨床試験データと GPSP 下での市販後データの異質性について十分に留意すべきと考える。

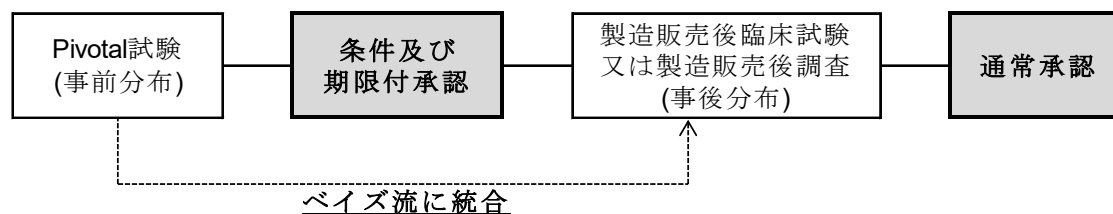


図 4-3 基本指針案で示されているベイズ流アプローチの例

また、自家細胞を用いた既承認の再生医療等製品が上市されている状況で、(iPS 細胞等の)他家細胞を用いた同様の細胞製品を開発する場合など、既承認品目の情報を事前情報とし、探索的単群試験をベイズ流アプローチでデザインし、条件及び期限付承認（あるいは通常の承認）を目指すという戦略も考えられる。

これらの戦略はあくまでも例であるが、ベイズ流アプローチを利用することにより、これまで限られたエビデンスで条件及び期限付承認を目指さざるを得なかった、あるいは絶対的な患者数が少ないことにより条件及び期限付承認後の製造販売後臨床試験での患者の組み入れが困難であった場合でも、既知の事前情報を加味することにより、有効性の議論の幅が広がると考えられる。ただし、ベイズ流アプローチを適用する際は事前情報の量と質に留意する必要があり、規制当局と事前に相談・合意することが極めて重要である。

このように、ベイズ流アプローチは開発の効率化につながる可能性を秘めているため、企業側としてはベイズ流アプローチの取り入れによる効率化について積極的に検討していくべきと考えられる。

## 5 まとめ

冒頭でも記載したとおり、国内外の再生医療等製品に関する周辺産業は、今後大きく発展する市場と考えられている。条件及び期限付承認制度や先駆け審査指定制度等の法制度や市販後レジストリ（再生医療等製品患者登録レジストリ）の構築をはじめとしたインフラの整備も、製薬企業が国内で再生医療等製品の開発を進める上では追い風となっている。

再生医療等製品は、医薬品や医療機器に比べて品質にばらつきが多く、承認まで時間がかかることが課題と考えられていた。本邦では、革新的な医療を安全性を確保しつつ迅速に実用化し国民に届ける仕組みとして、“条件及び期限付承認制度”が新設されたが、従来の医薬品や医療機器の承認審査時点と比較して限られたエビデンスで国が承認を与える本制度に対して、国外からチャレンジを受けているケースもある。その一例として、**Nature** 誌にはステミラックの条件及び期限付承認に対する批判が公開されている(4)。

こうした現状を踏まえ、本タスクフォースでは、今後、製薬企業が国内で再生医療等製品を開発する際の基本的な考え方を提示することをテーマとして掲げ、3 極の規制の現状や既承認品目の開発事例の分析を行った上で、再生医療等製品の開発における、「エビデンスレベルの向上」及び「臨床開発の効率化」について提言を行った。

エビデンスレベルの向上に関しては、「観察群の設定」、「外部ヒストリカルデータの利活用」、「第三者による中央判定の利用」の観点から、国内外の既承認品目の開発事例を整理し、具体的に提示した。再生医療等製品の開発ターゲットとなる疾患領域では、対象患者が少なく、治療方法の選択肢も限定された稀少疾患であるケースが多いことから、対照群の設定が困難な場合や、当該製品の使用方法（侵襲性が高い等）から盲検化での処置が倫理上困難であるケースも多く、非盲検・単群試験で評価せざるを得ない場合が今後も想定される。特にそうした品目において、試験デザインを検討する際の一助となれば幸いである。

効率的な試験デザインに関しては、医薬品開発で活用されている統計手法を参考にし、「アダプティブデザイン」、「ベイズ流アプローチ」、「エンリッチメント戦略の導入」の観点から、再生医療等製品の開発への応用に関して考察及び提言を行った。現時点では、国内外で既承認の再生医療等製品の品目数は少なく、これらの手法が実際に用いられ、承認取得に至った品目はほとんど存在しないため、これらの手法を取り入れる際の課題や実行可能性にも併せて言及した。プロジェクトの状況を鑑み、参考にさせていただきたい。

最後に、『再生医療等製品』が明記された医薬品医療機器等法が制定されて 10 年足らずではあるが、各製薬企業が様々な創意工夫を凝らし、規制当局との幾重にもわたる議論の後に再生医療等製品の承認取得に至った経緯は国内外の承認審査資料から読み解くことができる。本報告書の Appendix として、日本と米国の既承認品目の審査資料からエッセンスを抽出し、各品目の臨床デ

ータパッケージや審査過程で特に留意すべき、参考とすべき内容を要約している。従って、各品目の詳細を確認される際には、本報告書で全体像を把握された後に、該当品目の承認審査資料を一読されることを推奨する。

## 参考文献

1. 経済産業省 生物化学産業課. 法施行を踏まえた 再生医療の産業化に向けた取組 [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.kansai.meti.go.jp/2-4bio/KRIC/KRICkickoffforumsiryo1.pdf>
2. Nature editorial. Japan should put the brakes on stem-cell sales. Nature. 2019 Jan 30;565(7741).
3. Nature editorial. Stem the tide. Nature. 2015 Dec 9;528(7581).
4. Cyranoski D. Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. Nature. 2019 Jan 24;565(7741).
5. 日本再生医療学会ホームページ. 日本の再生医療等製品承認プロセスに関する日本再生医療学会の考え方 [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.jsrm.jp/news/news-3361/>
6. FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). 2018 [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>
7. FDA CBER. Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation. [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation>
8. EC. REGULATION (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. 2007. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
9. 厚生労働省 医政局研究開発振興課. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく緊急命令について [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000169320.html>
10. 厚生労働省. 先駆的医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の指定等に関する取扱いについて [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 1]. Available from: [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc5301&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5301&dataType=1&pageNo=1)
11. PMDA. 再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表 [Internet]. 2020

- [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000235380.pdf>
12. PMDA. 再生医療等製品安全対策の事業・調査. [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0036.html>
  13. PMDA. 再生医療等製品患者登録システムに関する運用方針 [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000213368.pdf>
  14. FDA CBER. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions; Guidance for Industry [Internet]. 2019. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
  15. FDA CBER. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products \_\_\_\_\_ Guidance for Industry [Internet]. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
  16. FDA CDER & CBER. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2014; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> and/or <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
  17. FDA CBER. Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cumulative-cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designation-requests-received-fiscal>
  18. FDA CBER. Developing Products for Rare Diseases & Conditions [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>
  19. FDA CBER. Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events [Internet]. 2006. Available from: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.
  20. FDA CDER & CBER. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. 2019. Available from:

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>mand/or

21. FDA CDER & CBER. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry [Internet]. 2019. Available from:  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>mand/or<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
22. FDA CBER. Guidance for Industry Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM376521.pdf>
23. MRHA. Guidance on licensing biosimilars, ATMPs and PMFs [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-licensing-biosimilars-atmps-and-pmfs>
24. EC. Directive 2001/83/EC [Internet]. 2000. Available from:  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
25. ICH. ICH Guideline Q9 on quality risk management [Internet]. 2005. Available from:  
[https://database.ich.org/sites/default/files/Q9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf)
26. EC. Directive 2009/120/EC [Internet]. 2009. Available from:  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2009\\_120/dir\\_2009\\_120\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2009_120/dir_2009_120_en.pdf)
27. EC. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (Text with EEA relevance) [Internet]. 2019. Available from:  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp\\_guidelines\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf)
28. EMA. Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products [Internet]. 2008. Available from:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf)
29. EC. COMMISSION REGULATION (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 [Internet]. 2006.

Available from:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_507/reg\\_2006\\_507\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf)

30. EMA. Adaptive pathways [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
31. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*. 2019;13.
32. EMA. Accelerated assessment [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
33. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
34. EMA. List of products granted eligibility to PRIME [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/report/list-products-granted-eligibility-prime\\_en-0.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/report/list-products-granted-eligibility-prime_en-0.xlsx)
35. PMDA. 審査報告書・申請資料概要. Available from:  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0002.html>
36. FDA. FDA Approved Cellular and Gene Therapy Products [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
37. FDA. GINTUIT (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen) [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/gintuit-allogeneic-cultured-keratinocytes-and-fibroblasts-bovine-collagen>
38. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83(9).



39. FDA. ZOLGENSMA [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>
40. FDA. KYMRIAH (tisagenlecleucel) [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel>
41. PMDA. 審議結果報告書（キムリア点滴静注） [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 1]. Available from:  
[https://www.pmda.go.jp/regenerative\\_medicines/2019/R20190423001/300242000\\_23100FZX00002000\\_A100\\_1.pdf.pdf](https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190423001/300242000_23100FZX00002000_A100_1.pdf.pdf)
42. FDA, CBER. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products \_\_\_\_\_ Guidance for Industry [Internet]. 2015. Available from:  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
43. FDA, CDER, Bent, Robyn. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. 2019. Available from:  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>and/or
44. FDA, CDER, Clampet, Jennifer. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry [Internet]. 2019. Available from:  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>and/or<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
45. FDA, CBER. Interacting with the Food and Drug Administration on Complex Innovative Clinical Trial Designs for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry [Internet]. Available from:  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information>

-

## 2020年度データサイエンス部会タスクフォース3

### タスクフォースメンバー

検討メンバー・執筆者

河田 祐一\* 中外製薬株式会社

権田 陽平 中外製薬株式会社

西村 邦彦 武田薬品工業株式会社

濱谷 辰斗 大日本住友製薬株式会社

町田 光陽\* 塩野義製薬株式会社

松本 喜彦 富士フイルム富山化学株式会社

\*タスクフォースリーダー

本資料作成にあたり，松澤寛 医薬品評価委員会 臨床評価部会長，稲垣治 医薬品評価委員会監事（当時），薬事委員会の皆様，並びに武田薬品工業株式会社のCX601開発チームの皆様には，有益な助言をいただきました。深く御礼申し上げます。