

薬生機審発 1122 第 4 号
平成 28 年 11 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の
成果に基づき策定された試験方法の公表について

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

今般、北海道大学大学院医学研究科における検討を踏まえて提案された試験方法案を元に、下記の試験方法を別添のとおり策定しましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。



記

脳梗塞の細胞治療製品の開発に関するガイドライン

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

脳梗塞の細胞治療製品の開発に関するガイドライン

I. 緒言

近年、脳梗塞に対する幹細胞を利用した再生医療が期待されており、様々な臨床試験が開始されつつある。しかしながら本格的な臨床応用には依然課題が残されており、特に非臨床試験をどのように行うべきか、臨床試験をいかにデザインすべきか、といったことは明確ではない。米国においても同様の指摘がなされ、アカデミア、産業界及び規制当局で構成されたグループ(Stem cell Therapeutics as an Emerging Paradigm in Stroke; STEPS)は、脳梗塞に対する細胞治療製品の開発における品質、非臨床試験及び臨床試験の基本的な考え方を示している。一方、本邦では原材料として用いる細胞に応じた品質及び安全性の確保に関する指針が発出されているものの、脳梗塞の細胞治療製品に特化した指針は作成されていない。STEPSにより示された考え方は参考になるが、本邦の再生医療等製品に係る規制及び脳梗塞の医療実態を考慮した上で、脳梗塞に対する細胞治療製品の開発における基本的な考え方を示すことは、適切な開発を促進するために有用である。このことから、本邦における脳梗塞に対する細胞治療製品の開発に関するガイドライン作成を計画するに至った。本ガイドラインでは、本邦における細胞の種類に応じた品質及び安全性の確保に関する既存の指針や、脳梗塞に関する疾患特異的な事項を踏まえ、品質、非臨床試験、投与方法及び臨床試験の分野毎にワーキンググループ内で議論し、意見を集約した。

本ガイドラインの対象

神経疾患に対する細胞療法は多彩であり、対象疾患や使用する細胞の種類も多岐にわたることを踏まえると、全体を一つのガイドラインで論ずることは、適切な研究開発を支援するものとは思われない。したがって、本ガイドラインの対象疾患は、臨床応用に向けて多くの研究が行われている脳梗塞に限定した。また、本ガイドラインの対象として、使用する細胞は主に自己及び同種由来の体性幹細胞を中心とし、遺伝子導入した細胞、ES/iPS細胞の開発については細胞加工製品全般で共通に考慮すべき内容を提示するに留めることとした。そのため、以下の既存の指針を参照しつつ、脳梗塞の細胞治療製品に特異的な考え方を示した。なお、細胞を用いない組織再生等の治療製品は本ガイドラインでは対象と

しない。

- ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号）
- ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成20年9月12日付け薬食発第0912006号）
- ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日付け薬食発0907第2号）
- ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日付け薬食発0907第3号）

また、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」（平成28年6月27日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 事務連絡）に審査当局の考え方が記載されているため、参照することも有益である。

本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは、本邦で脳梗塞に対する細胞治療製品に関し治験を行う場合に、開発者が参考にすべきものである。本ガイドラインの運用においては開発の制約が目的ではなく、あくまで開発の方向性を示すものであることに留意されたい。開発者は、開発する製品の特性に応じて、各試験等の必要性を検討する必要がある。一方で本分野の科学的進歩は著しく、今後も本ガイドラインの内容は継続的に見直されることが望まれる。

II. 品質

基本的考え方

脳梗塞に対する再生医療等製品の品質を確保するためには、その製品の作用機序等に基づく製品品質^{註1}とその製造プロセスの理解、品質リスク^{註2}を踏まえた管理方法が求められる。基本的な事項として、他の再生医療等製品と同様、原料等を管理し製造方法を確立すると

註1：製品が作用を示すために必要な細胞の品質特性（品質の特徴）

註2：安全性、有効性上、問題を生じさせてしまう可能性のある品質要因

ともに、工程内管理試験と併せて最終製品の品質管理を行う必要がある。最終製品の品質試験の試験項目で把握できることの限界、試験に使用できる検体量の制限等があることを踏まえると、ケース毎に品質の管理戦略の構築が望まれ、工程内管理試験及び製造管理の状況を含めた総合的な判断を行うことが重要である。脳梗塞に対しては主に体性幹細胞を用いた製品開発が先行しているが、原材料として用いる細胞に応じて、本邦の指針を参照することが望まれる。なお、治験用製品等の開発段階における製品の品質確保については、市販用製品に比べ製造経験が十分でなく、有効性及び安全性に係る品質特性について十分な検討ができていないことも想定されるが、開発の段階と製品の特性を踏まえ、可能な形で必要かつ適切な方策を講ずる必要がある。

原料等の管理

製造に用いるすべての原料等（セルバンクを含む）について、組成、規格、原材料等の情報を入手する必要がある。そのうちヒト・動物由来の成分について感染性物質（細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス等）や伝達性海綿状脳症（TSE）の汚染リスクを管理しなければならない。具体的には、生物由来原料基準^{*1}への適合状況に基づいて安全性を説明すること等が含まれる。なお、原材料には、例えば、細胞調製時に用いる酵素等を製造する際に使用されたヒト・動物由来成分も含まれることに留意する必要がある。また、原料等の製造工程においてウイルスを不活化又は除去する処理が行われている場合には、ウイルスクリアランス試験結果^{*2}を示す必要がある。

製造方法

製造方法に関しては、原料となる細胞・組織の受け入れから、最終製品に至るまでの具体的な処理内容を示す必要がある。その際、これまでに得られた製造プロセス（製造工程）に関する知見を踏まえ、品質リスクが管理できるよう、必要とされる製造管理^{註3}・品質管理を設定する必要がある^{*3,*4}

註3：製造途中の中間製品等に対して実施する試験等を含む

最終製品の品質管理

最終製品の品質管理として、製品に期待する品質特性に応じて「外観・性状」「細胞数」「生存率」「確認試験」「細胞の純度試験」「製造工程由来不純物」「無菌試験」「マイコプラズマ否定試験」「エンドトキシン試験」「ウイルス試験（特に、同種由来の原料等を用いた場合）」「効能試験」「力価試験」等を設定することを検討する。

- 「確認試験」として、目的とする細胞であることを示す表面マーカーやその他の特性を規格設定する必要がある。
- 目的とする細胞が得られるよう拡大培養や分化誘導等の製造方法を構築するとともに、目的外の細胞の混入のリスクを管理する必要がある場合には「細胞の純度試験」を設定すること。なお、設定の判断に際しては、安全性等に影響を与える可能性や混入の程度を考慮する。
- 「製造工程由来不純物」は、安全上問題のない量以下に確実に低減されることが説明できる場合や工程内管理試験として設定されている場合等、最終製品で規格設定する必要がない場合も考えられるが、安全性に影響を与える可能性が高い物質については、規格設定が必要となる場合もあることに留意する。
- 「効能試験」又は「力価試験」として、期待される効果を発揮することを示す指標がある場合には、これを用いて規格設定することを検討する。
- 「無菌試験」及び「マイコプラズマ否定試験」については、試験に供する最終製品の量に限りがあるため、最終製品での実施が困難な場合がある。高度な無菌操作技術を用いて細胞培養から製剤化までのすべての工程操作を適切に管理するとともに、中間工程中の適切な段階において無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を実施し、その工程以降において微生物汚染の可能性がないことを厳格に保証することができる体制を確保することにより、その中間工程における無菌試験等の結果及びすべての工程における汚染を否定する工程管理の結果を以て、最終製品が規格に適合すると判断できる場合は、最終製品における無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を実施する必要がない場合も考えられる。また、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の結果が投与（適用）後にしか得られない場合、被験者への適切な情報提供及び適切な対応を行う必要がある。

なお、再生医療等製品の製造に際しては、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の方法に関する基準（GCTP 基準）*⁵に従って管理を行う必要があるが、治験製品の製造管理及び品質管理については、開発中であって規格、試験方法、製造方法等が発展途上にあり、製造毎に製造スケールや製造方法が変更されうることから、開発段階に応じた柔軟な対応が求められる。治験製品製造における製造管理及び品質管理として求められる基本の原則、考え方は医薬品と再生医療等製品とで必ずしも大きく異なるものではないことから、治験製品の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP 基準）*⁶の考え方を参考に、GCTP 基準のうち治験製品の製造管理、品質管理において必要とされる事項を適宜行うことが重要になると考えられる。

最終製品については、保存・流通期間及び保存形態を考慮した上で安定性試験を実施し、貯法及び有効期間を設定する必要がある。また、製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順（温度管理等）等を定めておく必要がある。

III. 非臨床試験

効能、効果又は性能を裏付ける試験

(1) 使用する動物種及び脳梗塞モデル

効能、効果又は性能を裏付ける試験では、ラット、マウス等の中大脳動脈永久閉塞モデルや一過性閉塞モデル等を用いることが想定される。開発しようとする製品の臨床的位置づけを踏まえ、適切なモデルを選択することが望ましい。脳梗塞の臨床病型はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症等、多様であり、さらに近年の血流再開療法 of 進歩に伴う虚血／再灌流病態への対応を鑑み、それらのことを考慮に入れた動物モデルの選択が望ましい。また適切な行動学的検査及び組織学的検査が実施できるよう、再現性に優れ、一定期間生存可能な動物モデルが推奨される。

大型動物を用いることで、小動物では困難な細胞送達方法の選択や、画像検査の実施が容易になる場合も考えられる。また霊長類などでは、脳溝や脳回のある脳を用いた試験が可能である。しかし、これらの動物を用いた試験は、当該試験でなければ評価できないような事項があるかどうかなど、必要性を十分に勘案の上、実施の可否を検討すべきである。

(2) 試験デザイン

非臨床試験においては、臨床試験における細胞治療製品の至適な細胞ソース、投与経路、投与時期、投与回数、細胞数等を想定し実施すべきである。非臨床試験において至適な投与細胞数や投与回数を検討しておくことも臨床試験をデザインする上で有用である。なお、投与する細胞として、作用機序によっては最終製品(ヒト細胞)を用いる代わりに動物由来同等品(試験動物と同種のドナー細胞)を用いる方がよいこともあるが、その場合は外挿可能性について説明する必要がある。また、慢性期投与を想定している製品の開発において非臨床試験での投与時期が慢性期以外であるなどの相違がある場合は、非臨床試験の結果から臨床試験において治療効果が得られる等の推定を行うことが妥当であることの根拠を説明する必要があることに留意すること。

(3) 評価項目

以下のような評価項目が考えられるが、開発の目的に合わせ適切な項目を選択すべきである。

1) 神経機能評価

動物モデルにおいて神経機能評価を行う際には、脳損傷の程度が動物種、モデル作製法、動脈閉塞時間、年齢等により大きな差が生じることを考慮する必要がある。また、非臨床試験における神経機能評価法は多数あるが、適切な行動学的評価を用いることが重要である。これまで行動学的評価法として、主に感覚運動機能及び認知機能が評価されてきたが、確立された評価法はないことから、いくつかの評価法を組み合わせることが望ましい。また、長期的な評価が重要であり、例えばげっ歯類では可能であれば1カ月以上にわたり縦断的に行動学的評価を行うことが望ましい^{*7,*8}。なお、これらの評価は再現性が確認できるような方法で実施することが望まれる^{*7}。

2) 組織学的評価

製品の投与時期や想定される作用機序によっては、組織学的に評価することも妥当と考えられる。

3) 画像的評価

MRIにより、経時的な脳梗塞体積の変化を評価することも可能である。また、機能イメージングとして、脳代謝や神経受容体を可視化することによる細胞治療効果の評価法があり、PET (positron emission tomography) 及び SPECT (Single photon emission computed tomography) による核医学的手法が主として考えられる。

(4) 作用機序

最新の知見を参考に、投与細胞の作用機序について考察する必要がある。神経保護、細胞分化や血管新生作用といった、それぞれの細胞加工製品が有する主たる作用を説明することは必要である。ただし、臨床試験を行うに際し、その作用の詳細な分子メカニズムの解明は必ずしも必要ではない*9。

投与細胞の体内動態

(1) 投与細胞の生体内分布及び生存

投与細胞の生体内分布を検討することは、作用機序及び安全性を検討する上で有用である。投与された細胞が試験動物の脳に長期間生着するかは細胞ソースにより異なるが、脳内の経時的な細胞分布の確認は、移植細胞が有する脳内での作用機序の検討に有用と考えられる。また、経静脈的投与、経動脈的投与等の場合は、投与細胞が他臓器に作用する可能性もあり、全身における細胞分布を評価検討するべきである。ただし、生体内分布の評価方法は多様であり、それぞれの特徴に留意する必要がある。例えば、生体内分布を組織学的に検討する際、投与細胞に何らかの細胞標識を施すことがあるが、その場合は各標識法における特徴を勘案する必要がある。

(2) 体内動態イメージング

体内動態イメージング法について、投与細胞を標識した後に光イメージング、核医学イメージング、MRI 等で組織内の投与細胞を可視化する手法が考えられ、同一個体で継時的に生体内分布を評価することが可能である。さまざまなルートから投与された後、その細胞ソースによっては短期間しか脳内に生着しない場合や、長期間生着する場合もあるため、これらのイメージング法を考慮する場合には、投与細胞の生物学的特徴をよく理解する必

要がある*¹⁰。また、複数の標識物質が利用可能であるが、臨床試験を念頭に置いて標識物質が投与細胞の生物学的特性に与える影響について評価することが重要であり、これらの標識物質が組織内に残存した場合の安全性についても評価しておくことが必要である。

非臨床安全性（毒性）

非臨床安全性試験に関しては、「参照すべき指針」の非臨床安全性試験の項に記載されている参照事項及び留意点を踏まえ、必要かつ適切な試験を原則として GLP に準拠して実施する。遺伝子導入を行った場合には、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 25 年 7 月 1 日付け薬食審査発 0701 第 4 号）を参照して、必要とされる検討を行うべきである。なお、一般的に非臨床安全性試験では、脳梗塞モデルではなく正常動物を使用する。この理由として、動物に脳梗塞を作成した場合、当該病態が毒性評価に影響を及ぼし、全身及び局所影響を適切に評価出来ない可能性が考えられるからである。

（1）一般毒性試験

「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」（平成元年 9 月 11 日付け薬審 1 第 24 号）の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参考に、一般毒性試験を実施する必要がある。

- ヒトに投与する最終製品の安全性を、想定される臨床投与経路と同じ投与経路で投与し、安全性を評価することが一般的である。動物由来同等品を投与することが適切な場合も想定されるが、その際、ヒト細胞由来である最終製品と同様の性質を持つことを示す必要がある。
- i) ヒト細胞を投与する場合、免疫不全動物を用いることが考えられること、ii) 細胞製品の場合には、代謝による種差は考えにくいことから、適切な動物を用いれば、動物種は 1 種類でも評価は可能であり、また、必ずしも非げっ歯類（あるいは、ヒト以外の霊長類）での検討が必要というわけではない。
- 投与回数は可能な限り臨床で予定されている用法と同様にすることが望ましい。
- 量的なリスク評価は困難であることから、ハザード（有害性）を確認するための用量段階は、対照群と製品群の 2 群以上で不足はない。最高投与量は全身毒性が評価可能な最大量とする必要がある。

なお、患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、異所性組織を形成する可能性、望ましくない免疫反応が生じる可能性について、必要に応じて一般毒性試験において検討することを考慮すべきである。

(2) 造腫瘍性試験

in vitro 試験として、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにするための核型分析及び足場非依存的な増殖能を確認するための軟寒天コロニー形成試験を実施する。なお、実施困難な場合には、その理由を明らかにしておく必要がある。さらに、*in vitro* 試験に加えて免疫不全動物（ヌードマウス等）を用いた造腫瘍性試験を実施する。

in vivo 造腫瘍性試験では、悪性形質転換細胞のリスクを評価する観点から、

- 被験製品はヒトに投与する最終製品を用いる。
- 移植経路は、原則として臨床投与経路を選択する。
- 造腫瘍性を有する細胞数が腫瘍形成の閾値を下回ると、造腫瘍性が陰性と判定される懸念があることから、臨床での用法・用量によらず、可能な限り多くの細胞を単回移植して評価する。そのため、陰性対照群と製品群の2群で評価可能である。
- 試験開始時の1群あたり動物数は、細胞製品は対象外であるが、WHO TRS 978を参考に、最終評価の段階で1群あたり10匹程度の生存可能な匹数を検討することが考えられる。
- 試験期間は、移植細胞が確認できなくなる期間あるいは免疫不全動物の加齢や自然発生病変が影響を与えない期間とするが、WHO TRS 978で推奨される期間（4～16週間）で評価することも考えられる。
- 一般毒性試験に免疫不全動物を用いる場合には、一般毒性試験において造腫瘍性を併せて評価することも可能と考えられる。

(3) 安全性薬理試験

医薬品に準じた安全性薬理試験の実施は、ヒトへの外挿性に乏しく量的なリスク評価が困難である等から、通常求められていないが、一般毒性試験において、主要な生理的機能（中枢神経系、心血管系及び呼吸器系）に対する特段の懸念がないことを確認する必要がある。なお、ヒトへの安全性が懸念される毒性が認められる場合には、ヒトへの安全性を説明する目的で、追加の試験の実施を検討する。

(4) 非細胞成分及び不純物の安全性

非細胞成分については、特性や含有量を踏まえ安全性を評価し、必要とされる場合には非細胞成分に注目した非臨床安全性試験を別途実施する。不純物に関しては、不純物の残存量（推定残存量）を示したうえで、安全性の担保が可能と判断した根拠を説明する必要がある。既知の情報に基づいた推定残存量の不純物の安全性の説明が困難である場合は、不純物の毒性を評価する試験を実施する必要がある。

IV. 投与方法

基本的考え方

中枢神経系を対象とした細胞治療では製品により静脈内投与以外に動脈内投与又は脳内投与等の投与方法が想定され、投与のための特殊なデバイスが必要となる場合もある。非臨床試験では、ヒトで用いられる投与方法を想定した上で、投与方法に応じた評価が可能な動物種を用い、安全性及び有効性を評価する必要がある。臨床試験は非臨床試験で確認された投与方法に基づいて実施し、安全性及び有効性を評価する必要がある。投与方法を評価する際には、細胞数のみならず被験製品の単位容積あたりの細胞数（細胞密度）及び総投与容積を規定することは重要であり、非臨床試験において忍容性のある最大投与量について検討しておくことも有用である。リスクについては、被験製品に起因するリスクと投与手技に起因するリスクに分けて整理することが望ましい。また、投与経験の少ない投与方法を用いる場合には、当該投与方法の情報のみならず、類似した投与方法を用いたヒトでの投与経験に関する情報を収集し、総合的に安全性を検討することも必要である。

以下に、主な投与方法における留意事項と特殊なデバイスを用いる場合の留意事項を示す。

主な投与経路における考え方

投与経路には血管内投与（静脈内、動脈内）、髄腔内投与、脳実質内投与等が考えられる。単独の投与経路による非臨床試験に加え、複数の投与経路を比較する非臨床試験を実施し、臨床試験を計画することも有用である。いずれの投与経路を選択する場合においても、有効性について、それぞれの投与経路における至適細胞数、至適投与時期（therapeutic time window）等が異なる可能性があることから、非臨床試験では、臨床試験で予定している投与経路において、これらを検討しておく必要がある。一方、投与経路により、脳損傷

による出血やてんかん発作等の危険性があることに留意すべきである。ただし、安全性評価について、非臨床試験で用いる動物の脳の構造や大きさ等はヒトと異なっていることから、非臨床試験成績で確認できる安全性プロファイルを臨床試験にそのまま外挿することには限界がある。

静脈内投与は、静脈内に投与した細胞が血液により希釈され全身を循環する投与方法であり、他の投与方法に比べ投与に伴う侵襲性が低いという特徴がある。静脈内に投与された細胞は全身臓器又は組織において捕捉されるため、脳梗塞巣への到達量を確保するためには多くの細胞を必要とする点、全身の臓器又は組織に与える安全性に関する影響、細胞種によっては塞栓発生のリスク、さらには投与細胞が治療対象以外の臓器又は組織に作用することで治療効果を発揮している可能性がある点に注意が必要である。したがって、治療対象となる臓器又は組織のみならず、それ以外の全身の臓器又は組織に与える影響について非臨床試験で検討する必要がある。臨床試験でも可能な限り検討することが望ましい。また、脳梗塞巣への到達量を評価する必要がある場合には、非臨床試験において生体内イメージング法等による評価を行うことも有用である。

動脈内投与は、脳梗塞巣周囲に分布する血管に対して選択的に細胞を投与することが可能であり、血液で希釈はされるものの静脈内投与と比較して高い細胞密度で標的部位に到達することを期待した投与方法である。選択的に高い細胞密度で投与することに伴い、投与細胞が塞栓源となり新たな脳梗塞を発症する危険性があることから、細胞密度及び総投与容積等の要因と安全性の関連を非臨床試験及び臨床試験において確認する必要がある。また、動脈内投与においても投与した細胞が全身を循環する可能性があることから、静脈内投与と同様に全身の臓器又は組織に与える影響を考慮する必要がある。

髄腔内投与は、腰椎穿刺や脳室穿刺により細胞を髄腔内に投与することにより脳脊髄液を介して脳梗塞巣を含む中枢神経への到達を期待する投与方法である。血管内に投与する場合と安全性プロファイルが異なることを考慮する必要がある。腰椎穿刺や脳室穿刺の手法に伴う一般的なリスクとして感染、出血、脳ヘルニア等に留意する必要がある。また、髄腔内投与に特有のリスクとしては髄液細胞数増多を伴わない髄膜刺激症状や頭痛等について留意する必要がある。

脳実質内投与は細胞を直接的に脳実質に投与する方法であり、脳梗塞巣周囲に選択的に多量の細胞を投与可能である。脳実質内投与では、血管又は髄腔という体液貯留空間に細胞を投与するわけではないこと、血液や脳脊髄液による希釈が生じないことから、これらの点を考慮して投与細胞の細胞密度及び総投与容積について有効性及び安全性の両方の観点から検討を行う必要がある。投与に際して穿頭及び脳穿刺を行うが、脳梗塞周辺部には脆弱な血管新生がみられることや、穿刺により正常脳が損傷をうけること等の問題がある

ため、脳損傷による出血やてんかん発作等の危険性があることに留意すべきである。

特殊なデバイスを用いる場合

細胞加工製品の投与には何らかのデバイスを用いる必要がある。静脈内投与では一般的に医薬品や血液製剤の投与に用いられるデバイスを用いた経験が蓄積されており、細胞加工製品においても同様のデバイスを用いることが可能である。一方で、静脈内投与以外の投与方法では投与に用いるデバイスの細胞加工製品での使用経験が限られている。したがって、非臨床試験及び臨床試験において開発している被験製品に相応しいデバイスを選択し、実施可能性も考慮した上で、当該デバイスを用いた場合の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づく有効性及び安全性を検討する必要がある。当該デバイスの検討の際には、細胞加工製品と当該デバイスとの適合性、非臨床試験における当該デバイスを用いて得られた成績のヒトへの外挿性を考慮する必要がある。また、必要に応じて、使用方法に合わせた当該デバイスのリスクマネジメント、設計検証及び妥当性確認並びに製造管理方法の確立を医療機器の開発に従って行う必要がある。

これらの特殊なデバイスを用いる場合においては、当該デバイスが被験製品に用いることが可能な性能を有しているかどうかを確認した上で、状況に応じて「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」（平成 26 年 10 月 24 日付け薬食審査発 1024 第 2 号、薬食機参発 1024 第 1 号、薬食安発 1024 第 9 号、薬食監麻発 1024 第 15 号）を参考に、当該デバイスの製造販売承認申請上の取り扱いを確認し、適切な開発手段及び薬事手続きを講じることが望ましい。

なお、細胞加工製品の投与に用いるデバイス以外に、非細胞成分（細胞加工製品のスキヤフォールド等）を含んだ製品等の場合には、それらに対して適切な品質管理を行った上で、必要に応じて当該成分の品質及び安全性の検討を行う必要がある。

V. 臨床試験

基本的考え方

脳梗塞の治療目標は、脳梗塞によって生じた障害の改善であり、細胞加工製品と医薬品又は医療機器を用いた治療との間で基本的な考え方に変わりはない。しかしながら、細胞加工製品を用いた脳梗塞の治療における開発相の考え方は、医薬品及び医療機器と異なり、十分には確立されていない。したがって、細胞加工製品の開発は、被験製品の特性を踏まえつつ医薬品及び医療機器の開発相の考え方を参考にして、各臨床試験について目的及び

開発全体における位置付けを設定する必要がある。細胞加工製品の特性を踏まえると、開発早期の患者を対象とした臨床試験において安全性及び忍容性に加えて、有効性を確認することも重要である。

一般的に脳梗塞の治療では、病期（超急性期・急性期・亜急性期・慢性期）により虚血による障害が未完成のうちに血流の改善又は神経保護的な作用を期待するもの、完成した神経機能障害に対して回復を期待するもの等の多様な治療コンセプトが存在する。したがって、これらの治療コンセプトを十分に検討した上で被験製品の治療コンセプトに適した対象集団、用法及び用量、並びに有効性評価項目を検討することが望ましい。

細胞加工製品の開発において、同種由来の被験製品では医薬品及び医療機器で用いられる臨床試験デザインに類似した臨床試験デザインが選択可能と考えられるが、自己由来の被験製品では組織採取及び製造期間に起因する臨床試験デザインの特殊性があることから、被験製品の特性に応じて各臨床試験の目的及び開発全体における位置付けを検討すべきである。参照すべき指針又は通知として、以下のものがある。

- 「臨床試験のための統計的原則」について（平成10年11月30日付け医薬審 第1047号）
- 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成26年7月30日付け厚生労働省令第89号）
- 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について（平成26年8月12日付け薬食発0812第16号）

対象集団

（1）被験者について

臨床試験において被験者を検討する際には、病期（超急性期・急性期・亜急性期／回復期・慢性期）及び病態（症状・梗塞部位・病型）を考慮する必要がある。評価に適した被験者は被験製品の治療コンセプトにより異なると考えられることから、想定される作用機序及び非臨床試験の結果に基づいて対象集団は決定される必要がある。

ヒト初回投与試験の被験者選択においては、細胞加工製品には長期的又は永続的な未知のリスクが存在する可能性があることから、健康成人ではなく脳梗塞患者を対象として実施することもありえる。脳梗塞患者を対象としてヒト初回投与試験を実施する場合には、未知（開発途中）の製品を投与するリスクとベネフィットを踏まえ安全性と既存治療によ

る治療効果等を考慮し、既存治療では改善が期待できない一定程度以上の重症度であること及び想定される有害事象に対して忍容可能な全身状態であること等を検討する必要がある。

開発後期の臨床試験では、承認後に被験製品の投与対象となることが予想される脳梗塞患者について有効性及び安全性を説明できる被験者とする必要がある。脳梗塞患者には高齢者が多く含まれることから、それまでに得られている安全性に関する情報を踏まえてリスクの忍容可能な範囲で高齢者を含めることを検討することが望ましい。

(2) 選択基準及び除外基準について

臨床試験の目的に合致した被験者を選択するために、医薬品及び医療機器の考え方を参考に選択基準及び除外基準を設定することに加えて、被験製品に特有のリスクに対応した選択基準及び除外基準を設定する必要がある。被験製品として投与した細胞そのものが異所性組織形成を惹起するリスク及び投与した細胞が分泌する栄養因子等が悪性腫瘍に影響を与えるリスク等が否定できないことから、悪性腫瘍を有する患者は除外することが望ましい。その他の被験製品に特有のリスクについても、非臨床試験及び類似する加工細胞等に関する最新の知見に基づき、選択基準及び除外基準を設定することが望ましい。

自己由来の細胞加工製品の場合は、原料を得るための細胞・組織採取及び製造に要する期間が必要となる。製造に要する期間中に、被験者の状態が変化することが想定される場合には治験に組み入れる時点と被験製品を投与する時点のそれぞれについて、適切に選択基準及び除外基準を設定する必要がある。

用法及び用量又は使用方法

開発早期の臨床試験では、安全性が保たれ有効性が期待される投与方法及び至適投与量を明らかにすることが必要である。医薬品の開発では開発早期に忍容可能な最大投与量が検討されることがあるが、自己由来の加工細胞等では製造規模の問題から製品製造量に限界がある場合があり、製造可能性に応じた適切な用量範囲を設定することも考えられる。

また、細胞加工製品における用量反応関係の意義は十分に確立されているとはいえない。類似する製品等の情報から至適投与量が適切に検討できる場合は、有効性が期待できない用量での検討は必須ではない。ただし、安全性が保たれ有効性が期待できる投与方法及び

至適投与量は脳梗塞の病期及び病態により異なる可能性があることに留意する必要がある。

有効性評価

(1) 有効性評価における考え方

国内外の脳梗塞を対象とした臨床試験では、Modified Rankin Scale (mRS)が広く用いられてきた。既存の脳梗塞に対する治療の目標は虚血による障害が未完成のうちに血流を改善させることや神経保護的な作用により神経細胞の障害を軽減することを期待するものが多い。一方で、細胞治療では完成した脳梗塞による障害を回復させることが治療の目標とされる場合があるため、有効性評価において目標に見合った評価項目を用いた上で適切な評価時期に有効性を評価することが必要となる。原則として、特定の時点において到達した障害の改善により有効性を評価することが適切であるが、臨床的意義を説明できるのであれば一定以上の障害の改善が得られるまでの期間を評価項目とすることを検討してもよい。

神経系の障害（主に運動障害）を評価する際の考え方として、機能障害 (Impairment)、能力障害 (Disability)、社会的不利 (Handicap) 及び生活の質 (Quality of Life) の段階的な視点が有用であり、評価項目の特徴及び限界と臨床的意義を考慮した上で選択することが望ましい。脳梗塞の症状は患者により多様であり細胞治療では症状特異的な改善を期待するものも想定されることから、機能障害による評価を用いることにより鋭敏に改善を捉えられる可能性がある。完成した脳梗塞による障害を改善させることを目的とする臨床試験において、血栓溶解療法等の医薬品開発に用いられた mRS 等の評価項目では介入により得られた改善を鋭敏に捉えられない可能性がある場合には、臨床的意義を説明できることを前提としてより鋭敏な機能障害又は能力障害による評価を用いることを検討することが望ましい。なお、患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome) として社会的不利及び生活の質を評価することで、介入により得られた機能障害又は能力障害の改善の臨床的意義を総合的に評価するために有用な情報が得られる。

なお、臨床評価に用いる評価尺度は科学的な方法により妥当性及び信頼性が確認されている必要があり、原版が日本語以外で確立された評価尺度を臨床試験で用いる場合には日本人の生活環境や習慣といった周辺情報を考慮した上で、妥当性及び信頼性が確認されている必要がある。また、評価のばらつきは有効性の判断に大きな影響を及ぼすため、評価

者のトレーニングを行うなど、信頼性を高める工夫を検討する必要がある。

(2) 有効性評価項目

機能障害の評価項目として、上肢又は下肢機能では Fugl-Meyer scale、Action Research Arm Test、Wolf motor function test、歩行機能では Functional ambulation category、歩行速度、timed up and go test、バランス機能では Berg balance scale、脳梗塞で生じる症状の系統的な評価では NIH Stroke Scale (NIHSS) 等が用いられる。なお、NIHSS は主として脳梗塞による急性期の症状を系統的に評価し重症度を判断するために用いられるものであることから、機能障害の改善を評価する目的で用いる場合には臨床的意義を説明できる必要がある。能力障害の評価項目として、mRS、Functional Independence Measure、Barthel Index が用いられる。社会的不利及び生活の質又はそれらを含む総合的な評価項目として、SF-36、Stroke Impact Scale 等が用いられる。なお、有効性評価項目については、新たな評価項目の開発及び既存の評価項目の臨床的位置付けに関する研究等の最新の知見を参考に設定することが望ましい。

(3) 有効性評価の位置付けと解釈

開発早期の臨床試験では治験製品に期待される臨床的な改善を適切に評価できる有効性評価項目（評価尺度等）を選択することが必要であり、機能障害に関する評価項目及び能力障害に関する評価項目の両方を組み合わせて、介入により得られた改善を臨床的に説明できるように事前に治験実施計画に規定することが望ましい。開発後期において治験製品の有効性を確認するためには、治験製品に期待される作用に基づき臨床的意義のある改善を説明できる評価項目を有効性の主要評価項目とする必要がある。主要評価項目は mRS のような能力障害を評価する項目に限定されるものではなく、臨床的意義を説明できる項目であれば機能障害も検討されることが望ましい。なお、社会的不利及び生活の質に関する評価項目は、現時点では、臨床的意義を付加的に説明するために有用な位置付けと考えられる。社会的不利及び生活の質に関する評価項目を有効性評価項目として用いる場合は、当該評価項目で認められた改善が治験製品により得られたものであることを説明できる必要があり、そのためには有効性評価項目に機能障害又は能力障害を評価する項目を設定し、治験製品による脳梗塞に伴う障害の改善に関する一貫性を確認することが有用である。

安全性評価

(1) 一般的事項

安全性の評価では、非臨床試験及び類似する加工細胞等のヒトでの投与経験から想定されるリスク及び未知のリスクを観察できる評価項目を設定する必要がある。また、脳梗塞の細胞治療では投与方法が多様であることから、投与方法に起因するリスクについて適切に観察できる臨床試験デザインとすることが望ましい。原則として、安全性評価における一般的な考え方は医薬品におけるICH E2ガイドラインを参考にすることが望ましい。

(2) 細胞加工製品に特異的な事項

脳梗塞の細胞治療における特異的なリスクは、被験製品の由来（自己又は同種）により異なることが考えられる。同種由来の被験製品では、急性及び慢性の免疫原性に注意する必要がある。自己及び同種由来の被験製品に共通する特異的なリスクとして、被験製品が異所性組織形成を惹起するリスク、投与した被験製品が分泌するサイトカインが悪性腫瘍に影響を与えるリスク等を考慮する必要がある。

(3) モニタリング期間

安全性評価に必要なモニタリング期間は被験製品の由来及び特性により異なることが考えられる。また、投与された細胞の生存期間は投与された部位により異なる可能性があることから、最新の知見に基づき適切なモニタリング期間を設定することが望ましい。

対照群の選択

臨床試験を計画するにあたり、臨床試験の目的に応じて対照群を設定する必要性について検討すべきである。開発早期において安全性評価を主たる目的とする場合には対照群を設定しなくても一定の評価は可能と考えられるが、有効性の評価はプラセボ効果により困難となる場合があるので、プラセボ又はシャム手術等コントロール群を考慮した治験の実施可能性を可能な限り検討することが望ましい。

有効性及び安全性を評価するにあたり、バイアスの影響を可能な限り取り除くためには盲検化された対照群を設定することが必要であるが、プラセボ又はシャム手術等コントロ

ール群を考慮した治験の実施可能性及び倫理性を考慮して盲検化の可否を検討することが望ましい。対照群においてプラセボ又はシャム手術の設定が困難と考えられる場合においても、プラセボ効果による影響を極力抑えるためにも、非盲検という問題点はあるものの標準治療群を対照群として設定することを検討することが望ましい。ただし、非盲検の対照群を設定する場合は、評価に影響を及ぼす評価者バイアスが生じる要因を事前に検討し、評価者バイアスの克服のため治療担当者と異なる盲検化された評価者が評価を行う必要がある。同時対照群を設定することが困難な場合には外部対照を用いることが検討されるが、脳梗塞治療の進歩及び施設間格差等の影響を十分に考慮し対照群としての適切性を検討する必要がある。

併用薬及び併用療法

臨床試験において、評価に与える影響を最小限に留めるため、有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼす可能性がある併用薬及び併用療法は、臨床試験の計画時に具体的に取り扱いを規定する。脳梗塞では病期及び病型により用いられる併用薬及び併用療法は異なっており、医薬品又は医療機器を用いた障害の改善を意図した治療、障害の改善及び日常生活動作能力の再獲得を意図したリハビリテーション、脳梗塞の再発予防を目的とした医薬品の投与等が行われることが想定される。併用薬及び併用療法の規定は診療ガイドライン等における標準的治療を参考にした上で、臨床試験実施時の医療水準に基づいて検討される必要がある。

臨床試験の実施中に使用された全ての併用薬及び併用療法については、臨床試験の終了後に有効性や安全性評価に及ぼした影響を検討できるように、その内容と使用目的を詳細に記録しておくことが必要である。

特に、リハビリテーションは医薬品及び医療機器を用いた治療と異なり、症状に応じてプログラム内容が多岐にわたるため実施内容を統一することは困難と考えられる。したがって、開始時期、実施期間、実施時間、実施頻度等の統一可能な要因を適切に規定した上で、実施内容が有効性評価及び安全性評価に及ぼした影響を評価できる情報を記録しておくことが望ましい。

画像検査及び神経生理学的検査の位置付け

有効性及び安全性評価の一部として、画像検査及び神経生理学的検査を用いることを検討することが望ましい。しかしながら、有効性評価において脳梗塞によって生じた障害の改善を評価可能な代替エンドポイント（サロゲート・エンドポイント）は確立されていないことから、現時点では、補助的な役割に留まると考えられる。臨床試験を多施設共同で行う場合には、画像検査の撮像条件や神経生理学的検査の検査条件を可能な限り統一し、また核となる評価機関を中央に設置することが望ましい。また、投与細胞の体内分布の追跡を含め比較的早期の探索的な試験の中で評価の定まっていない検査を実施し、開発後期の臨床試験における当該検査の有用性について検討することも有用な場合がある。

脳梗塞に対する細胞治療の臨床試験において検討される画像検査及び神経生理学的検査の項目例を以下に提示する。

➤ 脳CT検査

➤ 脳MRI/MRA検査

T1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像、拡散強調画像、T2*画像、拡散テンソル画像（MR tractography等）Functional MRI、MR spectroscopy、MR angiography

➤ 核医学検査

脳血流SPECT検査、FDG-PET検査

➤ 神経生理学的検査

運動誘発電位（Motor Evoked Potential; MEP）、体性感覚誘発電位（Somatosensory Evoked Potentials; SEP）

施設及びその他の留意事項

開発後期の臨床試験では、妥当と考え得る範囲の期間内に臨床試験の目的を満たすために必要な被験者数を登録するためには、多施設共同治験が有用である。また、多施設共同治験は得られた結果を一般化するための適切な根拠を提供することができる。治験期間が著しく長期間となった場合には、医療水準等の変化が生じることにより有効性評価及び安全性評価が影響を受ける可能性もあることから、治験期間は適切に規定した上で予定通りの被験者組入れが行われるように実施施設を検討する必要がある。

参考となる指針、省令、文献等

- *1: 生物由来原料基準の一部を改正する件 (平成 26 年厚生労働省告示第 375 号)
- *2: ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
- *3: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻第 0901005 号)
- *4: 科学委員会CPC専門部会報告書「再生医療等製品の品質確保における基本の考え方に関する提言」 (平成27年8月14日)
- *5: 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (平成 26 年 8 月 6 日付け厚生労働省令第 93 号)
- *6: 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP) について (平成 20 年 7 月 9 日付け薬食審第 0709002 号)
- *7: Encarnaion A, et al. Long-term behavioral assessment of function in an experimental model for ischemic stroke. J Neurosci Methods. 2011 Mar 30;196(2):247-57.
- *8: Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. Stroke. 1999 Dec;30(12):2752-8.
- *9: Savitz SI, et al. Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm for Stroke (STEPS) II. Stroke. 2011 Mar;42(3):825-9.
- *10: Abe K, et al. Stem cell therapy for cerebral ischemia: from basic science to clinical applications. J Cereb Blood Flow 2012;32:1317-31