

第6回がん新薬開発合同シンポジウム
「臨床研究の新時代の幕開け～変化にどう対応するか～」
2016年11月25日、東京

先駆け審査制度／再生医療等製品の審査

自治医科大学 臨床研究支援センター
久米 晃啓



アウトライン

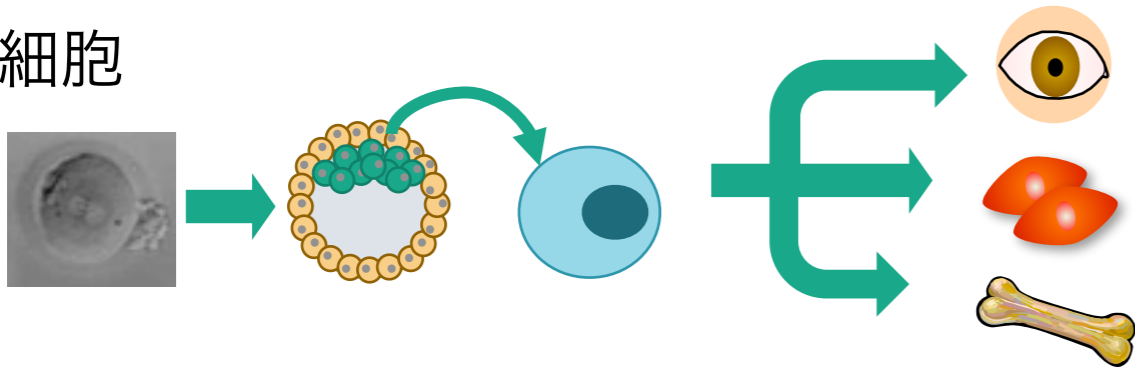
- 再生医療等製品とは
 - 薬事法改正
 - がん治療のための再生医療等製品
- 再生医療等製品の審査
- 先駆け審査制度

再生医療とは

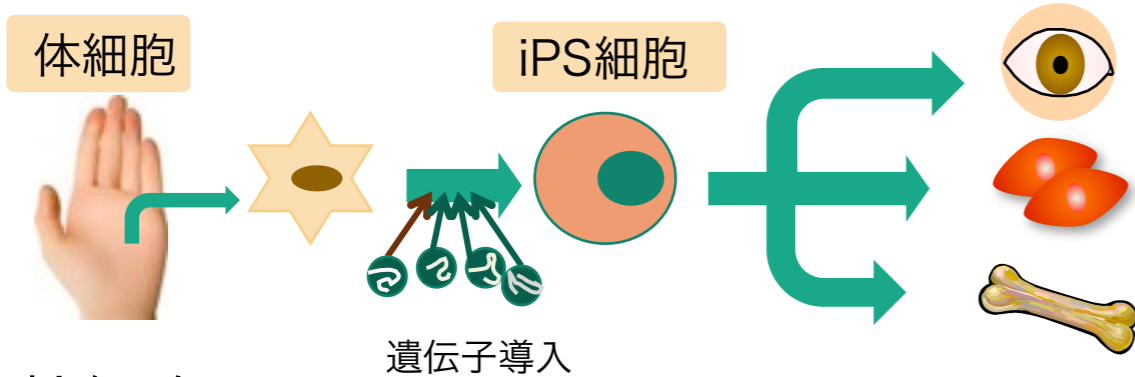
病気やけがで機能不全になった組織・臓器を再生

創薬への応用

ES細胞



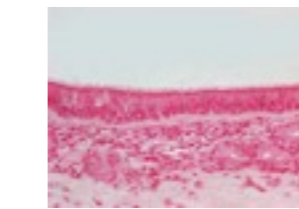
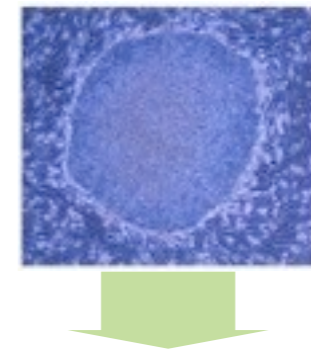
iPS細胞



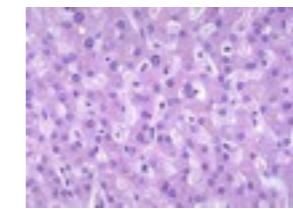
体性幹細胞



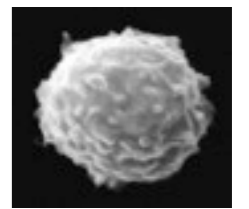
iPS細胞



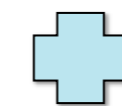
気道粘膜細胞



肝細胞



B細胞



安全性



有効性



薬物毒性



医薬品

薬機法における「再生医療等製品」

医薬品や医療機器と別個に定義

- 一 次に掲げる目的のため細胞に培養その他の加工を施したもの
 - イ 身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
 - ロ 疾病の治療又は予防
- 二 疾病の治療を目的として、細胞に導入され、体内で発現する遺伝子を含有させたもの

条件及び期限付承認制度を導入

薬事法	薬機法		
医薬品	医薬品		
	再生医療等製品	再生医療製品 (細胞加工品) 遺伝子治療製品	<p>テムセル</p> <p>ハートシート</p> <p>遺伝子導入T細胞</p> <p>抗腫瘍ウイルス</p>
医療機器 ジェイス ジャック	医療機器		

開発中の「抗腫瘍」再生医療等製品

- 抗腫瘍ウイルス
 - 単純ヘルペスウイルス
 - アデノウイルス
- TCR or CAR遺伝子導入T細胞
- 加工樹状細胞、加工NK (NKT) 細胞

再生医療等製品の開発／承認審査の特殊性

再生医療等製品の特性

原材料の細胞の品質が不均一で評価が困難

アンメット・ニーズに対応：治験に登録できる患者数が少ない

有用性の真のエンドポイントを対照試験で検証するのは困難な場合も



従来の医薬品規制をそのまま当てはめると、治験や審査が長期化するリスク大

必ずしもIII相RCTを求めない

条件及び期限付承認もあり得る

承認申請に必要な資料

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

品質における検討/評価事項

事項	例
原料等の管理	
製品の特性・品質解析	目的/目的外細胞の確認・定量的評価、目的細胞の機能評価、増殖特性、製造工程由来不純物の種類及び量
製造工程のプロセス評価/検証、工程内管理試験の設定	不純物除去工程における除去能の評価、細胞分化工程前後の細胞腫の構成及び細胞特性変化の評価、不純物残存量に関する試験の設定
最終製品の規格	細胞数、細胞生存率、純度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、力価試験、力学的適合性試験

【参考】 技術的ガイダンス（平成28年6月14日）
遺伝子治療については近く発出予定

再生医療製品等に特有な品質上の懸念

- 品質特性と有効性・安全性の関係が必ずしも明確でない
- 製造工程の微妙な差異が品質特性に影響を及ぼす可能性大
- 多様な生物由来原料、原材料を使用する
- 工程内で病原体の不活化／除去が困難
 - 感染性因子の混入リスク大
- 目的細胞の純化が困難
 - 目的外細胞や工程由来不純物が混入する可能性
- 培養や保存時に細胞の特性が変化する可能性、 etc.



非臨床試験実施の考え方

- 再生医療製品の臨床上の使用方法は多様
- 必要とされる試験を一律に規定することは難しい
 - 個々の製品の特性、用法・用量、使用方法に合わせて非臨床試験をデザインし、評価する
(臨床使用を踏まえて試験実施可能性や外挿可能性を説明できるか?)
 - 効力や性能を裏付ける試験：機能発現、作用持続性等、期待される効果が評価できるか？
 - 非臨床安全性試験：製品の特性や使用方法から、開発相に応じたリスクを評価できるか？

限られた症例数で有効性・安全性評価

被験者ごとに治験製品製造・・・大規模試験が困難
医薬品評価の標準的方法が適用し難い場合が多い



再生医療等製品の特性を踏まえた上で、一定のエビ
デンスレベルを確保する方策を考える

試験デザイン（対照群、盲検化 etc）

有効性評価項目（臨床的意義、客観性、サロゲート etc）

新しい試験デザイン・統計手法の議論も必要

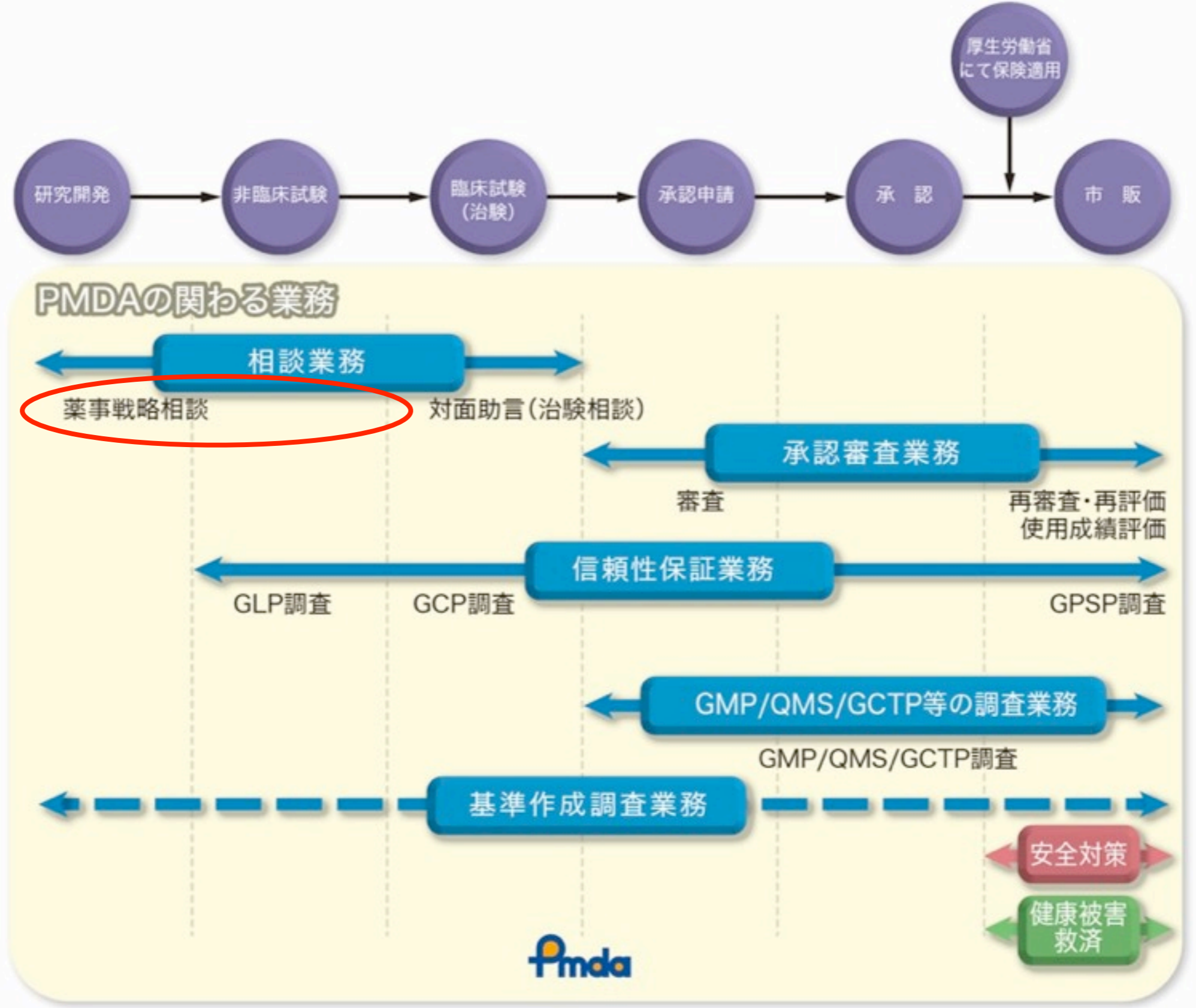
因果関係を説明できるか

1例から得られる情報を最大化する

有効性：治験製品により良好なアウトカム
が得られたことを説明できるか？

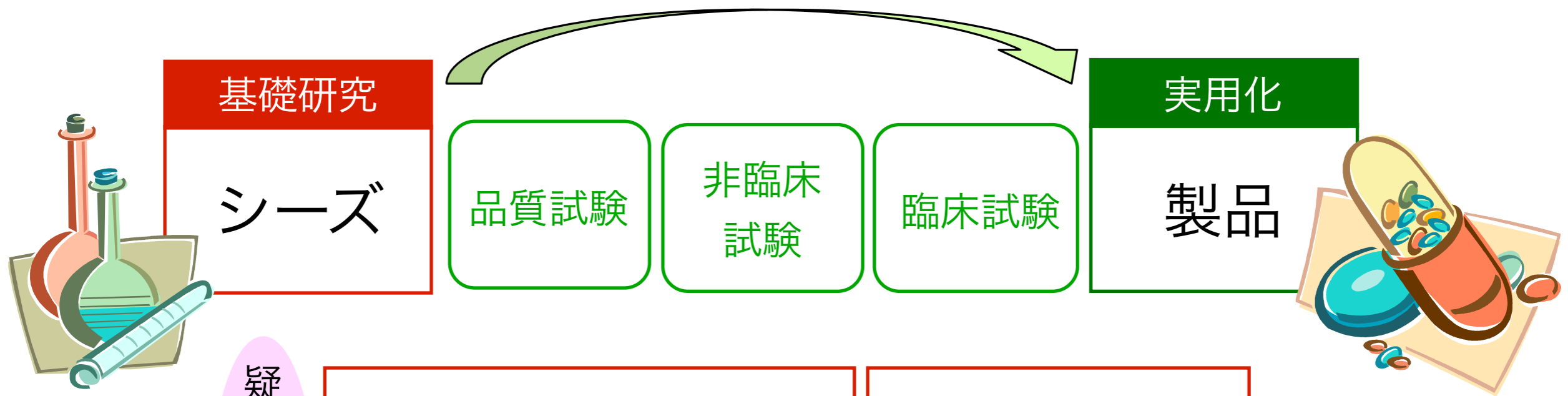
安全性：治験製品により重大なリスクが生
じていないことを説明できるか？

開発におけるPMDAの役割



薬事戦略相談

橋渡し



疑問点の例

再生医療等に用いる細胞・組織やバイオ医薬品の品質・毒性試験法に関する疑問

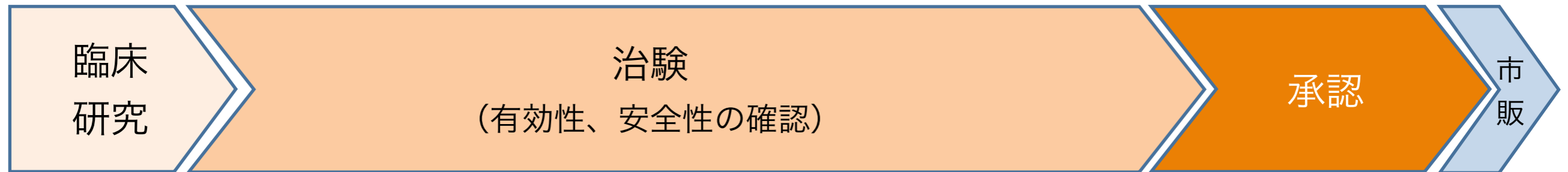
初期段階での評価項目の決定や必要な被験者数に疑問

できるだけ早い段階から相談を!

条件及び期限付承認

【従来の承認までの道筋】

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
人の細胞を用いるため、個人差を反映して品質が不均一となりやすく、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する



【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】

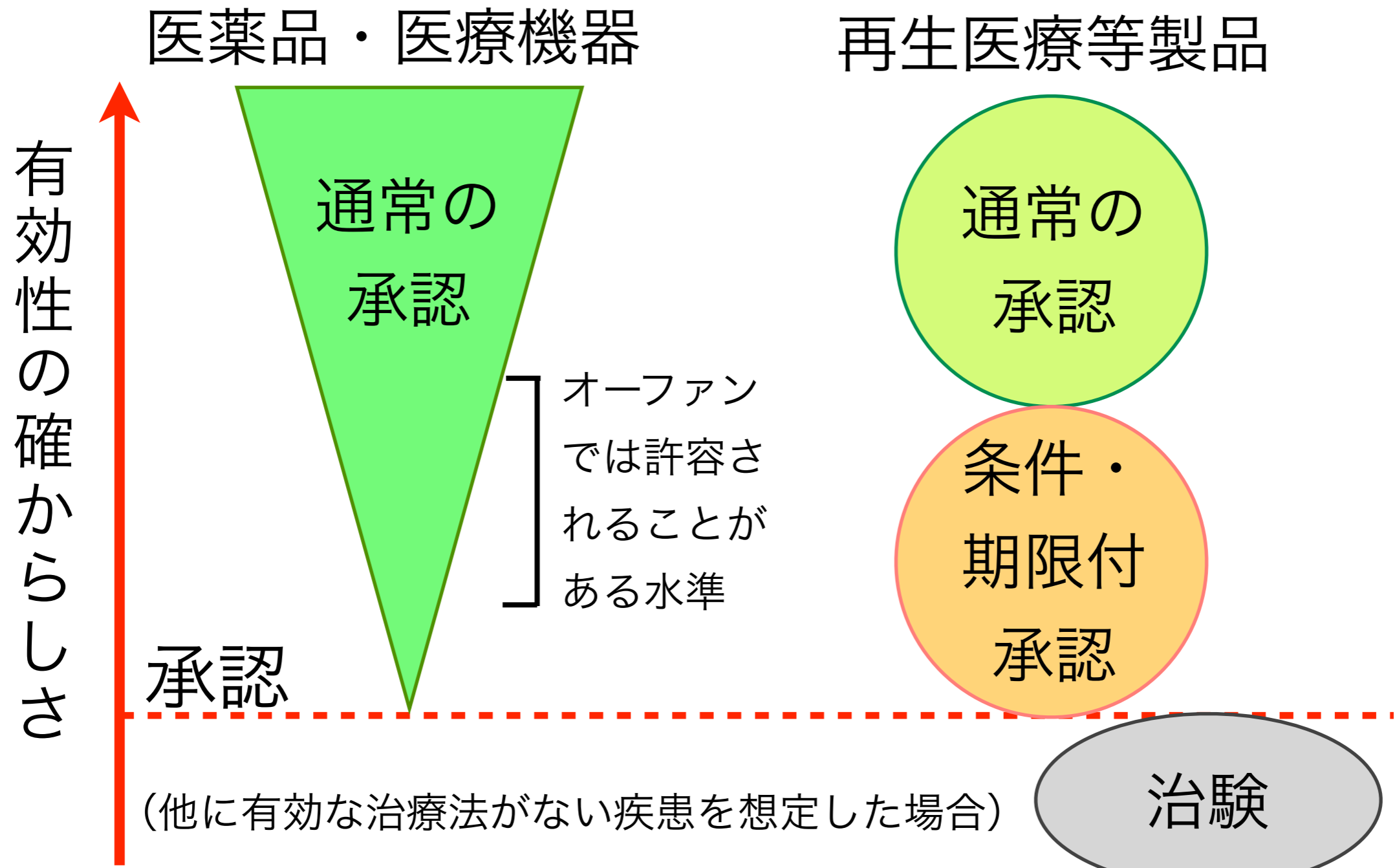


※患者のアクセスをより早く！

患者にリスクを説明し同意を得、市販後の安全対策を講じる

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

承認可能な有効性の水準



問題点

- 市販後に同一の効能・効果について
検証する治験は不可能
- 臨床研究や市販後調査の信頼性は？
- 海外規制当局との温度差
国際共同開発を妨げないか？

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するGL

(平成17年11月1日薬食審査発第1101001号で改訂)

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

抗悪性腫瘍薬と同じく重篤かつ希少な疾患
を対象とすることの多い再生医療分野でも

「高い臨床的有用性を推測させる相当の理由」



条件及び期限付承認だけでなく、

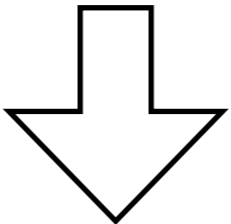
本承認への選択肢の可能性あり

(製造販売後に試験／調査で引き続き有効性

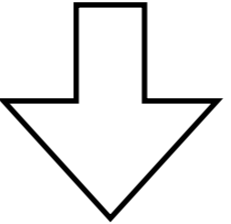
の根拠を蓄積していくこと自体は同じ)

審査においてデータを評価した上で検討することになる

申請者

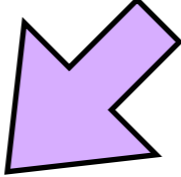


PMDA



審査

通常承認



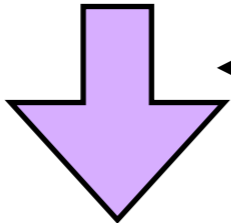
審査報告書



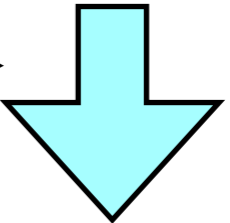
条件及び
期限付承認

厚生労働省

薬事食品衛生審議会
再生医療等製品・
生物由来技術部会



通常承認



条件及び期限付承認

再生医療等製品の承認申請
(申請時点で承認形態に
関する区別なし)

申請データ内容により、
通常承認 or 条件及び
期限付承認を判断



先駆けパッケージ戦略

～世界に先駆けて革新的医薬品・医療機器等の実用化を促進～

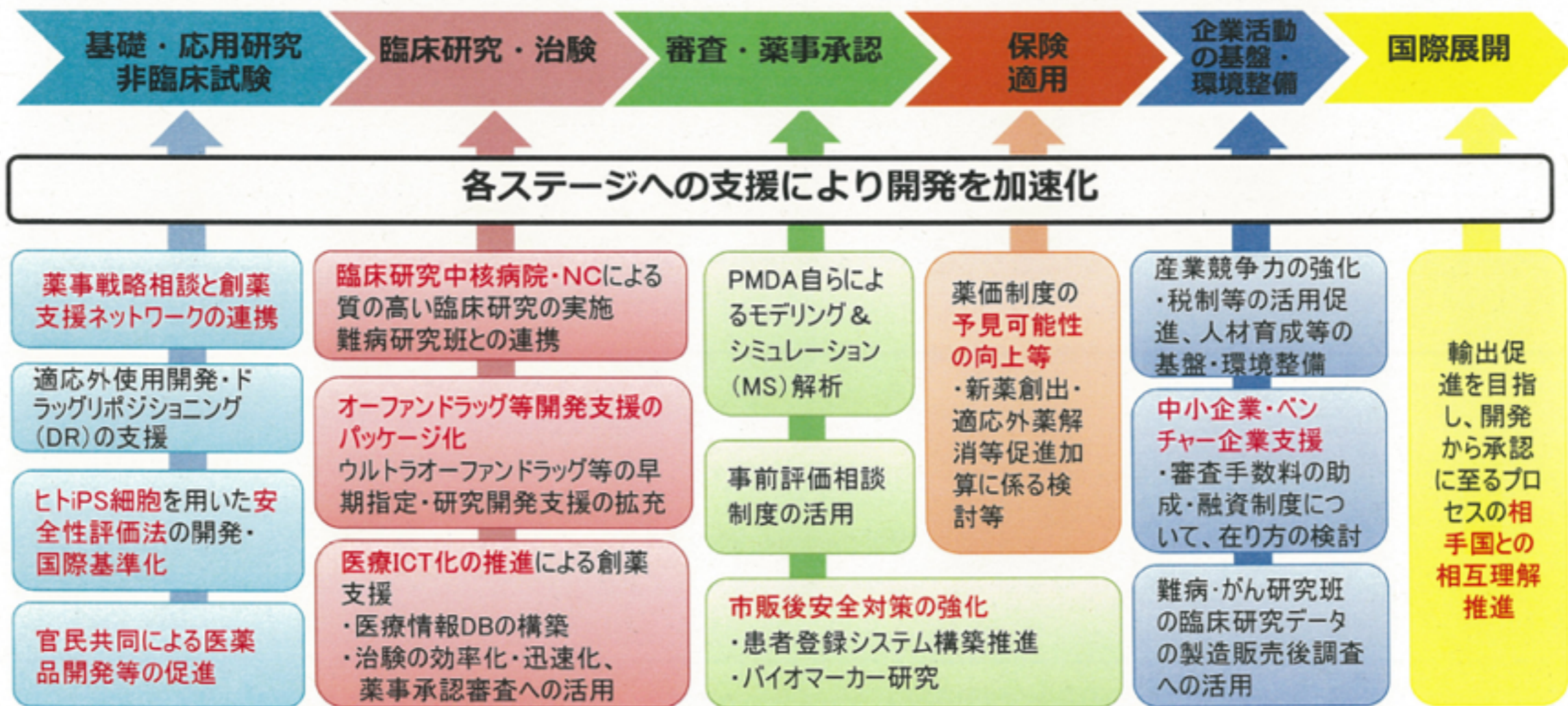
世界に先駆けて、有効な治療法がなく、命に関わる疾患等(希少がん、難病等重篤な疾患)に対し、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品等を日本発で早期に実用化すべく、基礎研究から臨床研究・治験、審査・安全対策、保険適用、国際展開までを一環として支援する戦略パッケージを推進。

重点施策Ⅰ

先駆け審査指定制度

重点施策Ⅱ

未承認薬迅速実用化スキーム (未承認薬等会議の対象範囲の拡大)



PMDAの体制強化 (相談・審査・安全対策等の体制強化と質の向上)

レギュラトリーサイエンスの推進 (最先端技術の評価手法の開発やガイドラインの作成等)

先駆け審査指定制度

世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化すべく、日本での開発を促進する「先駆け審査指定制度」を創設する。

指定基準

○画期的な治療方法の一刻も早い実用化が求められている疾患等を対象とした医薬品等について、以下の2要件を基に指定

1. **世界に先駆けて日本で開発され、申請が計画されること**(開発初期からPMDAの相談を受けていることが望ましい)
2. 作用機序等の非臨床試験データ及び開発初期(第Ⅰ相から前期第Ⅱ相まで)の**臨床試験データから、既存の治療法に比した大幅な改善等、対象疾患に係る著明な有効性**が見込まれること

指定制度の内容

:承認取得までの期間の短縮に関するもの :その他開発促進に関する取組

①優先相談

[2か月 → 1か月]

- 相談者との事前のやりとりを迅速に行い、資料提出から治験相談までの期間を短縮。

②事前評価の充実

[**実質的な審査の前倒し**]

- 事前評価を充実させ、英語資料の提出も認める。

③優先審査

[12か月 → 6か月]

- 総審査期間の目標を、6か月に。
※場合によっては第Ⅲ相試験の結果の承認申請後の提出を認め、開発から承認までの期間を短縮

④審査パートナー制度

[**PMDA版コンシェルジュ**]

- 審査、安全対策、品質管理、信頼性保証等承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職をコンシェルジュとして設置。

⑤製造販売後の安全対策充実

[**再審査期間の延長**]

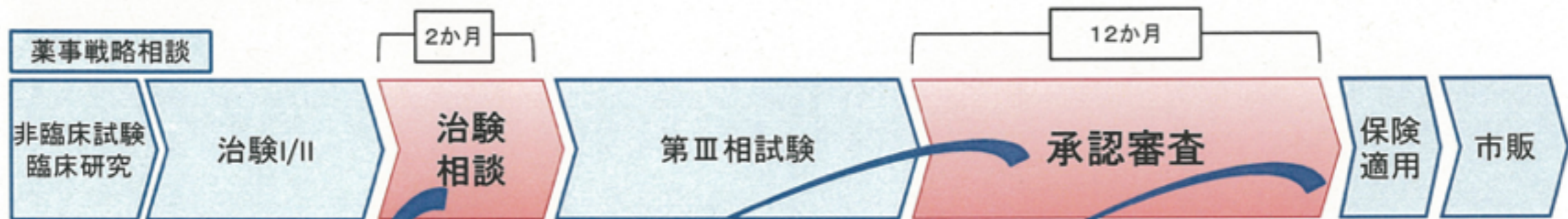
- 再審査期間の延長を含めた製造販売後の安全対策、海外への情報発信、学会との連携等の充実

指定手続

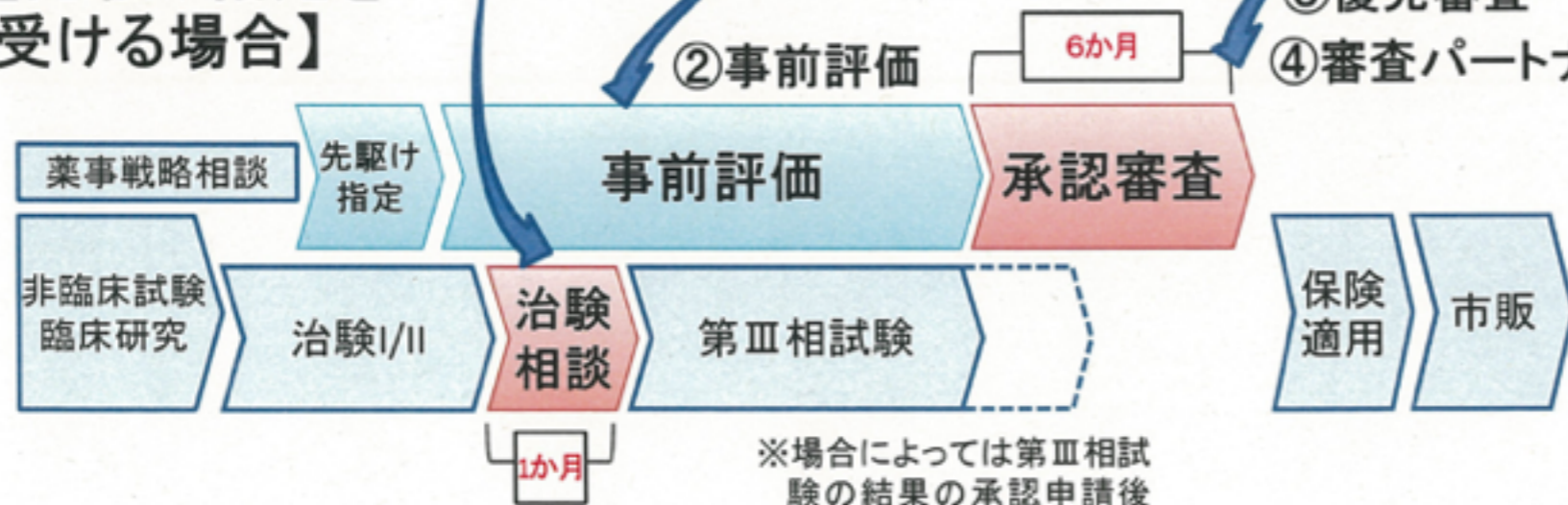
1. 申請者が審査管理課に申請し、PMDAの評価を受け、60日以内に指定の可否を通知。
2. 審査管理課が申請者に指定の申請を打診し、申請があった場合、PMDAの評価を受け、30日以内に指定の可否を通知。

具体的なイメージ図

【通常の承認審査の場合】



【先駆け指定を受ける場合】



①優先相談

②事前評価

③優先審査

④審査パートナー制度

革新的医薬品等の
早期実用化

⑤製造販売後の安全対策充実(再審査期間等)

※場合によっては第Ⅲ相試験の結果の承認申請後の提出を認める

先駆け審査指定要件

(1) 治療薬の画期性

原則として、既承認薬と異なる新作用機序であること（既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めてであるもの、革新的な薬物送達システムを用いているものなどで、その結果、有効性の大幅な改善が見込まれるものも含む）

先駆け審査指定要件

(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

先駆け審査指定要件

(3) 対象疾患に係る極めて高い有効性

既承認薬が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること（著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む）

先駆け審査指定要件

(4) 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思

日本における早期からの開発を重視し世界に先駆けて日本で申請される（同時申請も含む）予定のものであること。なお、国内での開発が着実に進んでいることが確認できる以下のいずれか若しくは両方に該当する治療薬であることが望ましい。

FIH 試験が日本で行われたもの

POC 試験が日本で行われたもの

試行的実施

第1回指定品目（H27年度）

医薬品 6品目

医療機器 2品目

再生医療等製品 3品目

第2回申請受付（～H28年11月22日）

医薬品 → 医薬品審査管理課

医療機器・再生医療等製品 → 医療機器審査管理課

医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表

指定番号	指定日	指定を受けた 医薬品の名称	指定を受けた 申請者	指定を受けた 予定される効能又は効果	承認日	製造販売承認 を受けた販売名	有効成分 の一般名	製造販売承認 を受けた者	製造販売承認 を受けた 効能又は効果	備考
先駆け審査(27薬) 第1号	H27.10.27	シロリムス (NPC-12G)	ノーベルファーマ 株式会社	結節性硬化症に伴う血管 線維腫	—	—	—	—	—	
先駆け審査(27薬) 第2号	H27.10.27	NS-065/NCNP- 01	日本新薬株式会社	デュシェンヌ型筋ジスト ロフィー (DMD)	—	—	—	—	—	
先駆け審査(27薬) 第3号	H27.10.27	S-033188	塩野義製薬株式会社	A型又はB型インフルエ ンザウイルス感染症	—	—	—	—	—	
先駆け審査(27薬) 第4号	H27.10.27	BCX7353	株式会社 Integrated Development Associates	遺伝性血管浮腫 (HAE) の 患者を対象とした血管性 浮腫の発作の管理	—	—	—	—	—	
先駆け審査(27薬) 第5号	H27.10.27	ASP2215	アステラス製薬株式 会社	初回再発又は治療抵抗性 の FLT3 遺伝子変異陽性 急性骨髄性白血病	—	—	—	—	—	
先駆け審査(27薬) 第6号	H27.10.27	ペムプロリズ マブ (遺伝子 組換え)	MSD 株式会社	治癒切除不能な進行・再 発の胃癌	—	—	—	—	—	

※指定医薬品の使用に際して体外診断用医薬品等が必要とされる場合には併せて対応を行う。

(平成27年10月27日現在)

医療機器の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表

指定番号	指定日	指定を受けた医療機器の名称	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者	製造販売承認を受けた使用目的又は効果	備考
先駆け審査(27機) 第1号	H28.2.10	チタンブリッジ(甲状軟骨形成術2型)	発声時に声帯が過剰に閉鎖することで声に障害の出る内転型痙攣性発声障害において、その閉鎖を防止する手術法(甲状軟骨形成術2型)で用いられるチタン製の蝶番型プレートであり、複数の国内大学と共同でノーベルファーマ(株)が開発	—	—	—	—	
先駆け審査(27機) 第2号	H28.2.10	癒着防止吸収性バリア	トレハロースを腹腔内全体に注入し、腹腔内の細胞膜に結合(水素結合)させることで、臓器や腹膜の術後癒着を低減させるものであり、東京大学・大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻・鄭雄一教授らのシーズを元に、(株)大塚製薬工場が開発	—	—	—	—	

(平成28年2月10日現在)

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

指定番号	指定日	指定を受けた製品の名称	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者	製造販売承認を受けた 効能、効果又は性能	備考
先駆け審査(27再) 第1号	H28.2.10	STR01 (自家骨髄間葉系幹細胞)	脊髄損傷に伴う神経症状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であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門・本望 修教授のシーズを元に、本大学と共同でニプロ(株)が開発	—	—	—	—	
先駆け審査(27再) 第2号	H28.2.10	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型であり、東京大学・医科学研究所・先端がん治療分野・藤堂 具紀教授のシーズを元に、藤堂教授と共同で第一三共(株)が開発	—	—	—	—	
先駆け審査(27再) 第3号	H28.2.10	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であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・王 英正教授のシーズを元に、(株)日本再生医療が開発	—	—	—	—	

(平成28年2月10日現在)