

再生医療等製品の臨床開発 規制の側面から

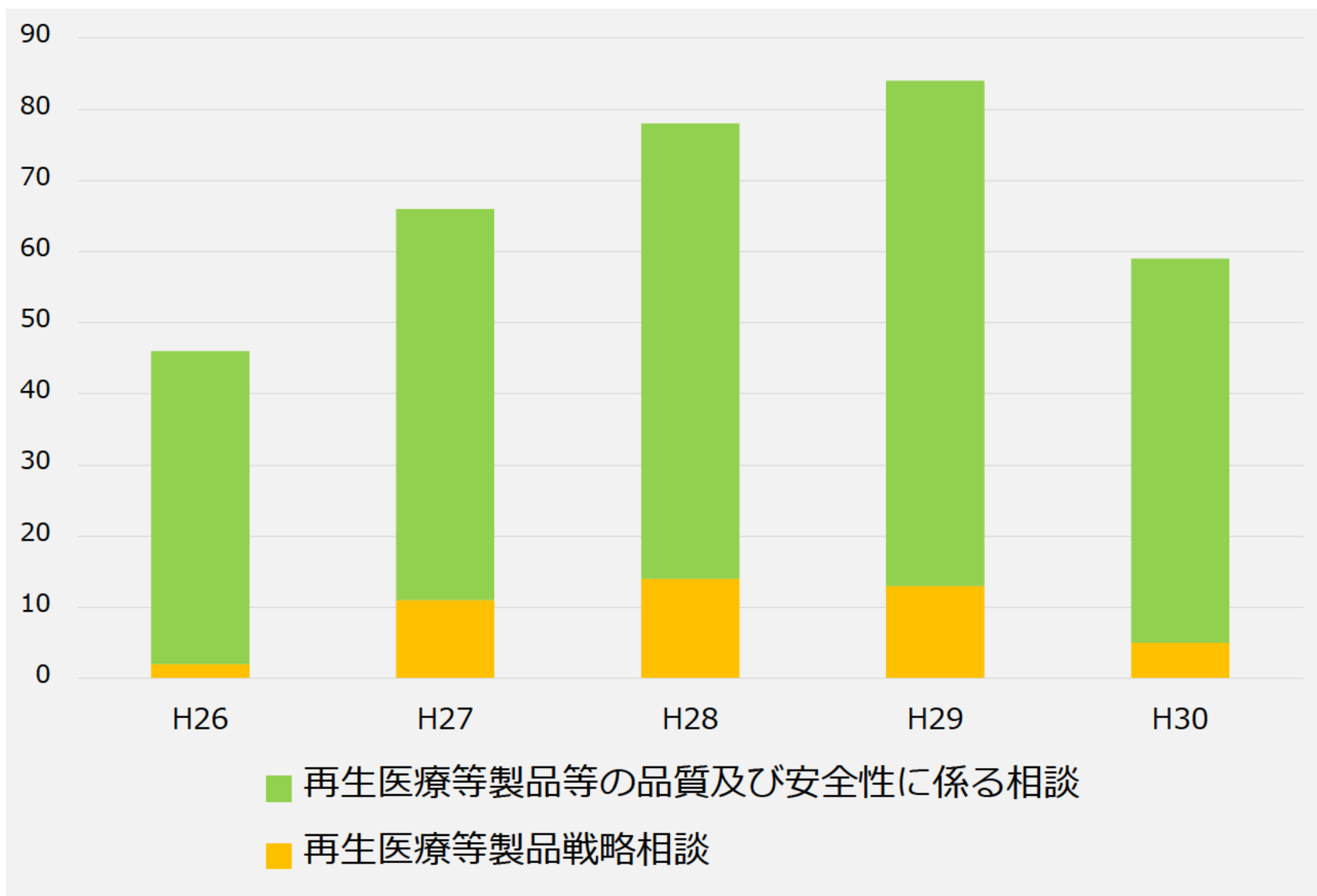
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部
藤原康宏

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。
- また、本発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

- 再生医療等製品の現況
- 審査の実例について
- 有効性をどのように示すのか
 - 条件期限付き承認制度も絡めて

- 再生医療等製品の現況
- 審査の実例について
- 有効性をどのように示すのか
 - 条件期限付き承認制度も絡めて

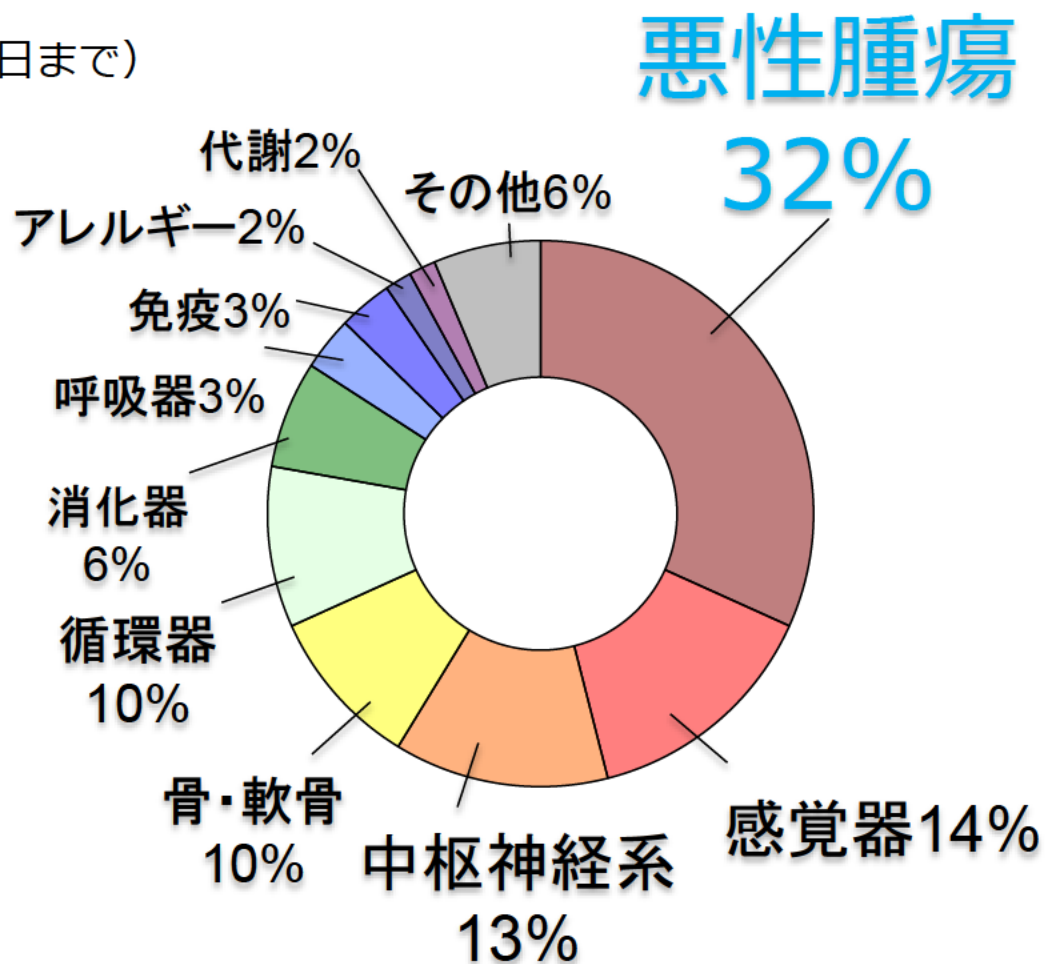
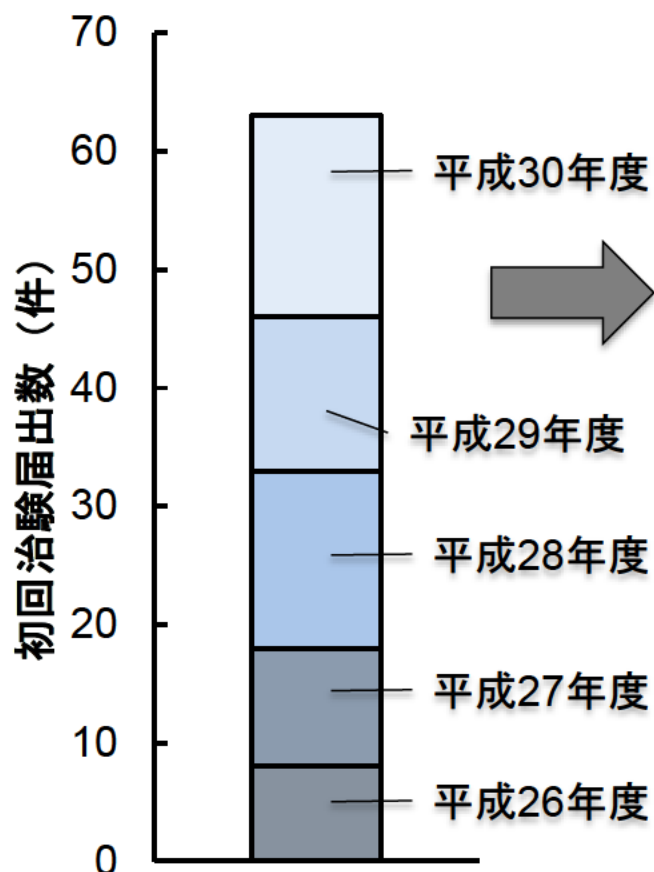
対面助言件数の推移（RS戦略相談）



開発傾向（初回治験届の対象疾患領域）

平成26年度～平成30年度

（平成31年3月1日まで）



	品目	適応	備考
H27年度	テムセルHS注	急性GVHD	希少疾病用再生医療等製品
H27年度	ハートシート	重症心不全	条件及び期限付承認
H28年度	ジェイス	先天性巨大色素性母斑	希少疾病用再生医療等製品
H30年度	ジェイス	栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症	希少疾病用再生医療等製品
H30年度	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	先駆け審査指定再生医療等製品 条件及び期限付承認
H30年度	キムリア点滴静注	B-ALL DLBCL	希少疾病用再生医療等製品
H30年度	コラテジェン筋注用 4mg	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	条件及び期限付承認

■ CAR-T療法 TCR-T療法

- 患者由来の免疫細胞（T細胞）に遺伝子組換えを行い、がん細胞を捉えて攻撃しやすくした上で、患者の体内に戻すことで、がんの治療に用いるもの。

■ がん免疫製品

- 免疫細胞を活性化する物質及びがん抗原ペプチドを含む細胞により、がん免疫機能を増強させる。

■ 腫瘍溶解性ウイルス

- がん細胞で選択的に増殖し、腫瘍組織を溶解させるウイルス。がん細胞の細胞死及び患者の免疫応答の活性化による治療効果が期待される。

などなど

【制度の趣旨】

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。

【指定の要件】

1. 治療の画期性
2. 対象疾患の重篤性
3. 対象疾患に係る極めて高い有効性
4. 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思（同時申請も含む）

【指定制度の内容】

1. 優先相談
2. 事前評価の充実 先駆け総合評価相談を受けることができる
3. 優先審査（12カ月→6カ月）
4. 審査パートナー制度（コンシェルジュ）
5. 製造販売後の安全対策充実（再審査期間の延長、最長10年）

悪性腫瘍を対象とした品目を抜粋

品目名	品目概要	申請者
G47△ (Growth-controlled oncolytic herpes simplex virus type 1)	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	第一三共株式会社
TBI-1301	腫瘍抗原（NY-ESO-1）を特異的に認識するT細胞受容体（TCR）の遺伝子を、患者のTリンパ球に体外で導入後、患者の体内に投与することでがん細胞を攻撃する。滑膜肉腫の治療を目的とした製品。	タカラバイオ株式会社
OBP-301 (テロメライシン)	腫瘍溶解性アデノウイルス。正常細胞では増殖せず、癌細胞中で特異的に増殖し、直接細胞を破壊することで抗腫瘍効果を示す。切除不要、化学療法不耐容又は抵抗性の局所進行食道癌の治療を目的とした製品	オンコリスバイオファーマ株式会社

- 再生医療等製品の現況
- 審査の実例について
- 有効性をどのように示すのか
 - 条件期限付き承認制度も絡めて

ノバルティスファーマ社 チサゲンレクルユーセル（キムリア
点滴静注）

CD19を発現した白血病及び悪性リンパ腫をターゲットに開発
されたCAR-T療法

【効能、効果又は性能】の抜粋

- 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病
- 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

■ 寛解率と奏効率が主要評価項目

- いずれの項目も、血液悪性腫瘍の領域では臨床的意義があると認識されているエンドポイントであること。
- 定義についても国際的なワーキンググループの基準を準用していること。
- CRが68%及び43.1%で認められており、従来の治療を凌ぐ有効性が期待できる結果であった。

■ 真のエンドポイントであるOSについて

- OSの延長を検証できる試験デザインではなかったものの、過去の報告を大きく上回る結果が得られていた。

つまり、従来の抗悪性腫瘍剤と同様の考え方で、審査を行いました。

- 再生医療等製品の現況
- 審査の実例について
- 有効性をどのように示すのか
 - 条件期限付き承認制度も絡めて

■ 大規模の臨床試験が困難

- 対応できる医療施設が極めて少ない。
- 対象疾患の患者数が極めて少ない癌腫を対象とする。
- 開発者の体力の問題。

■ プラセボを対照とした比較臨床試験の実施が困難

- 自己由来の製品では、プラセボ群に侵襲が大きな処置を行えない。

- 悪性腫瘍を対象とする以上、これまでの抗悪性腫瘍剤の基準と大きな変更はない。

- したがって、必要な有効性のデータについては、悪性腫瘍に対して承認されている品目における有効性のデータを確認してほしい。
 - 全生存期間（OS）なのか？
 - 値の大きさ次第では、無増悪生存期間（PFS）や無再発生存期間（RFS）でも承認されているのか？
 - 奏効率や寛解率でも許容されているのか？

悪性腫瘍を対象とする再生医療等製品でも、
条件及び期限付承認制度が適応となります

- 悪性腫瘍を対象として臨床試験で有効性を示す指標は、多数あります。
- しかし、どの指標で、どの程度の結果が得られれば、有効性の推定が可能であるのか？
 - 明確な条件や前例は、存在しません

- 患者さんの立場からは、
- 悪性腫瘍で最も叶えたい治療の目的は、
 - ① 根治！
 - ② 根治が得られない場合にはOSの延長

したがって、

- 進行癌であっても、根治が得られる患者が認められること
(従前の治療では起こりえない)。

- OSの延長が期待できる結果が得られていること

【留意点】

- 検証レベルを求めているわけではありません。
- サロゲートエンドポイントからの推定ではありません (e.g. このくらいPFSが延びたら、OSはこの程度延びるだろうという過去の臨床試験からの推測ではなく、治験製品のデータで示す必要がある。)

- サロゲートエンドポイント（PFS、奏効率）では、どうなのか？
- 結果の大きさに臨床的な意義があること。
- 従来の治療を、明らかに上回るような結果が得られている（直接比較を必ずしも求めている訳ではない）。

- PFSや奏効率の場合には、用いる定義・基準に注意が必要。

- 悪性腫瘍を対象とした臨床試験でよくある事例

うちの製品は「免疫」を介した作用機序を（も）想定しているいわゆる「免疫療法」であることから、RECISTではなく、iRECIST基準等の「免疫療法」を考慮した評価方法を用いたい。

例えば、新規病変が出現した場合の取扱い

- RECISTでは疾患増悪と判定
- iRECISTでは「次回の評価時に新たな病変が新たに出現するか、または新たな病変の大きさの増大がみられる場合にのみ疾患増悪と判定
- 取扱いの判定方法の違いで、PFSが延長してしまう。

- サロゲートエンドポイント（病勢コントロール率等）では、
どうなのか？
- エンドポイント自体に臨床的な意義があることにコンセンサスがあること。
- 結果の大きさに臨床的な意義があること。
- 従来の治療を、明らかに上回るような結果が得られている（直接比較を必ずしも求めている訳ではない）。
- OSとの関連があることが、学会や医療現場において広く認められている。

- 再生医療等製品だからといって、従来の抗悪性腫瘍剤と全く異なる有効性の評価を行うわけではない。
- したがって、悪性腫瘍を対象とする臨床試験を立案に際して、以下を強くお勧めします。
- 過去のその癌腫で承認されている品目で、どのような臨床試験が行われているのか、しっかりと確認して欲しい。
- 臨床試験の開始前及び結果が得られた際に、PMDAとの対面助言を行うこと。