

細胞及び遺伝子治療製品の臨床関係意思疎通交 流の技術ガイドライン

2023年12月

目次

一、概要	1
(一) はじめに	1
(二) 目的及び適用範囲.....	2
二、意思疎通・交流に関する懸念の内容	3
(一) 主な研究開発ノードにおける意思疎通・交流の目的....	3
1. 臨床試験申請前の意思疎通・交流	3
2. ピボタル/検証的臨床試験開始前の意思疎通・交流.....	3
3. 販売承認申請前の意思疎通・交流	3
(二) 意思疎通・交流の主要プロジェクト	4
1. テーマ選定の根拠.....	4
2. 臨床研究開発計画と臨床試験実施計画書.....	5
3. リスク管理計画.....	9
4. 完了した臨床試験のまとめ	10
5. その他	12
(三) さまざまな細胞及び遺伝子治療製品の意思疎通・交流 における特別な考慮事項.....	12
1. ヒト由来幹細胞及びその派生細胞治療製品.....	12
2. 免疫細胞治療製品.....	14
3. 遺伝子治療製品.....	16
三、注意事項.....	19
(一) 意思疎通・交流のタイミング	19

(二) 意思疎通・交流の資料準備.....	20
(三) 意思疎通・交流の問題.....	21
(四) 意思疎通・交流の専攻.....	21
(五) 複数の適応症に対する意思疎通・交流の申請.....	22
(六) 意思疎通・交流の形式.....	22
四、例	22
五、参考文献.....	24
六、付録	26

一、概要

(一) はじめに

近年、細胞及び遺伝子治療に関連する科学理論、技術的手法、臨床医療行為の継続的な進歩、及び規制政策の段階的な改善により、細胞及び遺伝子治療製品の臨床研究開発は急速かつ精力的な発展を遂げている。現在、様々な種類の細胞及び遺伝子治療製品の多くが世界的に承認・販売されており、国内では悪性血液腫瘍治療用のキメラ抗原受容体改変T細胞（Chimeric antigen receptor modified T cells : CAR-T）製品も販売されており、様々な適応症に向けた多くの細胞及び遺伝子治療製品が販売申請段階又はピボタル/検証的臨床研究段階に入り、さらに多くの様々な種類の細胞及び遺伝子治療製品が、早期/探索的臨床試験の段階にあるか、臨床試験への登録申請を計画している。その結果、これらの製品に関する臨床関係意思疎通・交流が日々増加している。

細胞及び遺伝子治療製品は、従来の低分子薬や生体高分子薬とは異なり、製品の設計及び調製プロセスには、細胞の収集、体外培養増幅、分離・精製、活性化又はベクターの選択、遺伝子改変、遺伝子編集などの複雑な操作が含まれる場合があり、関連する研究理論や技術の発展に応じて更新されることがよくある。

細胞及び遺伝子治療製品の個性と特異性によって、その作用機序、in vivoでの挙動、治療効果、副作用が決定され、それぞれに異なる特徴がある。細胞及び遺伝子治療製品における新技術の適用により、新しい治療のアイデアが広がり、新しい治療戦略がある程度提供されてきたが、製品の設計と調製の複雑さにより、潜

在的な安全性リスクも増大する可能性がある。このような製品の最適な開発経路を探索し、既知及び潜在的なリスクを十分に評価・管理するには、さまざまな製品の特性に基づいて、それぞれの臨床研究開発計画、臨床試験実施計画書及びリスク管理計画などを策定しなければならない。上記の臨床研究データは、細胞及び遺伝子治療製品の特性により特定の特殊性があるので、申請者は、臨床試験の実施前及び臨床試験中に、製品の特性、臨床的位置づけ、対象集団、投与レジメン、試験デザインなどに注意を払う必要がある。本ガイドラインは、上記の要素に加え、意思疎通・交流の各段階で何に焦点を当てるべきかについての一般的な考慮事項に対処する。薬物臨床試験において遵守すべき一般原則や他のガイドラインと重複する内容については、本ガイドラインでは繰り返し説明しない。

(二) 目的及び適用範囲

本ガイドラインは、「中華人民共和国医薬品管理法」、「医薬品登録管理弁法」、及び医薬品管理に関連するその他の法律規制に従って開発・登録された、細胞及び遺伝子治療特性を備えた製品に適用される。本ガイドラインの対象となる細胞及び遺伝子治療製品には、主にヒト由来幹細胞及びその派生細胞治療製品、免疫細胞治療製品、遺伝子治療製品などが含まれる。

本ガイドラインの目的は、細胞及び遺伝子治療製品の臨床開発における意思疎通・交流の資料準備や臨床研究開発要素の検討についての提言を行い、意思疎通・交流の効率化を図り、細胞及び遺伝子治療製品の臨床研究開発を円滑に進めることを目的としている。

本ガイドラインは、細胞及び遺伝子治療製品の臨床意思疎通・

交流に関連する技術的問題に関する提案及び推奨事項であり、強制力や法的拘束力はない。本ガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識のみを表している。細胞及び遺伝子治療製品の徹底的な研究開発と経験の蓄積、及び政策の更新により、本ガイドラインの関連内容は継続的に改善・更新される。申請者は、細胞及び遺伝子治療に関する臨床研究の具体的な計画及び詳細について医薬品審査センターと速やかに連絡することが推奨される。

二、意思疎通・交流に関する懸念の内容

(一) 主な研究開発ノードにおける意思疎通・交流の目的

1. 臨床試験申請前の意思疎通・交流

申請者は、細胞及び遺伝子治療製品の最初の臨床試験を申請する前に、原則として、医薬品審査センターに意思疎通・交流申請書を提出し、最初の臨床試験申請前の主要な技術的課題を協議・解決し、被験者の安全性の確保を踏まえ、臨床試験申請資料の完全性と臨床試験の実施可能性を判断する。

2. ピボタル/検証的臨床試験開始前の意思疎通・交流

ピボタル/検証的臨床試験前の意思疎通・交流では、主に既存の研究データが提案されたピボタル/検証的臨床試験を完全に裏付けるかどうかについて検討したり、ピボタル/検証的臨床試験の実施計画書などについて話し合ったりする。申請者は、販売申請計画/戦略について事前に説明することもできる。

3. 販売承認申請前の意思疎通・交流

「薬物研究開発と技術審査に関する意思疎通・交流管理弁法」の関連規定に基づき、申請者は、生物由来製品の製造販売承認を

申請する前に、原則として、医薬品審査センターに意思疎通・交流の申請を提出し、主に既存の研究データが医薬品販売承認の技術要件を満たしているかどうかを検討する必要がある。条件付き承認を申請する場合、及び/又は優先審査承認プロセスが適用される場合は、医薬品販売承認申請を国家医薬品監督管理局に提出する前に、医薬品審査センターと連絡を取り、確認を行わなければならない。条件付き販売承認を申請する予定の場合は、医薬品販売承認申請を提出する前に、申請者は条件付き販売承認の条件と販売後に完了する研究作業について話し合わなければならない。

(二) 意思疎通・交流の主要プロジェクト

1. テーマ選定の根拠

一般的には、製品の設計原理、作用機序、対象適応症の概要、対象適応症における製品の潜在的な臨床上の利点及び臨床的位置付けが含まれる。テーマ選定の根拠に関する分析と詳細は、通常、臨床試験申請を提出する前の意思疎通・交流中に提出され、製品の臨床的位置付けと臨床上の利点は、製品開発プロセス中に継続的に改善される。

1.1 製品の設計原理と治療の作用機序

細胞及び遺伝子治療製品の調製、生産、治療方法には新しい原理や新しい技術が含まれることが多く、現在そのような製品は基本的に革新的医薬品であるため、製品の種類によって設計原理や治療メカニズムは大きく異なる。製品の設計原理と治療の作用機序の詳細な説明は、その治療上の特徴と利点を説明するのに役立つ。臨床試験申請前の意思疎通・交流を行う際に、申請者は製品の設計原理と治療の作用機序についてより詳細な紹介と説明を行い、対応する薬学及び非臨床研究の結果又は進捗状況を提出しなければならない。当該製品が、設計、調製などの面で、将来の臨床試験において安全性と有効性に関して比較的信頼できる基礎を提供できることを確保する。

1.2 対象適応症の概要、対象適応症における製品の潜在的な臨床上の利点及び臨床的位置付け

テーマ選定の根拠に関する説明には、対象適応症を十分に理解した上で、その適応症に対する既存の治療法をまとめ、臨床上のニーズを明確にし、製品の臨床的位置付けを決定する必要がある。対象適応症の概要には、疾患の定義、病因、疫学プロファイル（例：地域分布、時間分布、人口分布）、疾患の分類/段階、診断や有効性評価のために一般的に用いられる基準や方法、既存の標準治療と満たされていない臨床ニーズなどが含まれるが、これらに限定されない。

臨床試験申請前の意思疎通・交流を行う際に、この製品の提案された研究に関連する国内外の類似製品の研究及び適用の進捗状況を要約し、既存の治療法や類似製品の理解に基づいて、製品の特性と潜在的な利点を分析し、臨床上の位置付けを最初に決定することが推奨される。製品の臨床研究が進むにつれて、研究対象集団のサブグループ分析や感度分析を通じて、対象集団に対する医薬品の安全性と有効性に関するより多くの情報が収集される可能性があるため、申請者はピボタル/検証的臨床試験開始前の意思疎通・交流中において、適応集団の絞り込みに関連する問題について検討することができる。

2. 臨床研究開発計画と臨床試験実施計画書

申請者は、臨床試験申請前の意思疎通・交流時に、臨床研究開発計画と臨床試験実施計画書を作成して提出する必要がある。これは、臨床研究開発計画及び臨床試験実施計画書に関して申請者が提起した特定の問題に対する規制当局の理解を強化し、適切な

意思疎通を促進するのに役立つ。ピボタル/検証的臨床試験開始前の意思疎通・交流時に、申請者は完了した臨床試験のデータと分析に基づいて提案されたピボタル/検証的臨床試験実施計画書を科学的に設計し、詳細かつ実現可能な計画書を提出しなければならない。

2.1 基本的な内容

臨床研究開発計画は通常、非臨床研究の結果に基づき、製品独自の特性を考慮した上で、類似製品の開発進捗状況を参考に策定される。製品概要、全体的な研究開発計画が含まれるが、これらに限定されない。全体的な研究開発計画には、提案されている適応症、前臨床評価、臨床評価（該当する場合）、各段階の研究設計及び実施計画書の概要、プロジェクトスケジュールなどが少なくとも含まれていなければならない。臨床試験実施計画書は、科学的かつ合理的で、内容が充実しており、実行可能でなければならない。少なくとも試験のタイトル（実施計画書の番号、バージョン番号、バージョン日付）、研究目的、試験デザイン、試験集団（選択基準と除外基準）、投与デザイン、サンプルサイズ、試験エンドポイント、試験の流れ、その他の重要な要素を含める。

2.2 臨床試験実施計画書の重要な要素

臨床試験実施計画書のデザインは、製品のタイトルと臨床的位置付けに合致したものでなければならない。例えば、試験集団の選択と試験のデザインは、研究目的を満たさなければならず、研究エンドポイントの選択は試験集団の臨床ニーズと製品の特性及び/又は利点を反映したものでなければならない。

一般に、早期探索的臨床試験における主な研究目的は製品の安全性を探ることであり、主要エンドポイントは安全性観察指標などとして設定される。一部の種類の細胞及び遺伝子治療製品、特に遺伝子編集細胞及び遺伝子編集製品の安全性リスクがまだ明確

になっていないことを考慮する。したがって、臨床試験の申請前の意思疎通・交流において、申請者は、臨床試験実施計画書における安全性観察指標や用量探索における用量制限毒性（Dose limiting toxicity : DLT）の定義などの問題に注意を払うことが推奨される。DLTの定義は製品自体の設計から、製品の特性を総合的に考慮して科学的に設定し、国内外の類似製品の開発経験を参照し、他の品種を模倣しないことを勧める。細胞及び遺伝子治療製品の用量探索に関する情報については、「細胞治療製品の研究と評価に関する技術ガイドライン（試行）」、「免疫細胞治療製品の臨床試験に関する技術ガイドライン（試行）」、「ヒト由来幹細胞及びその派生細胞治療製品の臨床試験に関する技術ガイドライン（試行）」、「腫瘍溶解性ウイルス治療薬の臨床試験設計に関するガイドライン」、「血友病に対する遺伝子治療臨床試験の設計に関する技術ガイドライン」などを参照することができる。

疾患の原因を標的とする細胞及び遺伝子治療製品の作用機序は、従来の治療法とは異なるものであり、有効性の評価においては、有効性エンドポイント指標は、治療の臨床的利点と疾患の原因を治療することの臨床上の利益の両方を反映する必要があることに注意を払う必要がある。後の臨床試験で適切な有効性エンドポイントを選択するための基礎を提供するために、早期探索的臨床試験で有効性評価指標を十分に調査することが推奨される。

申請者は、製品の臨床的位置付けに基づいて、適切な試験集団と試験デザインを選択する必要がある。例えば：製品の臨床的位置付けが、腫瘍再発後の効果的な治療法の欠如に対処することである場合、一般に、登録後に適切な標準治療を受けた最終治療の腫瘍患者は、単群/ランダム化対照臨床試験のデザインを考慮することができる。試験の対象となる集団に標準治療がある場合には、既存の診断・治療ガイドラインに従って過去の治療状況を明らかにし、同じ適応症の医薬品の臨床試験を参考にして選択・除外基準を策定し、標準治療と並行したランダム化盲検試験（該当する場合）を使用することができる。

臨床試験実施計画書の選択・除外基準は明確かつ具体的でなければならない。例えば、遺伝子治療ベクターに対する中和抗体の閾値の設定、適応症の診断・治療状況に基づくこれまでの治療ライン数の明確化、各治療ラインにおける十分な治療の意味など。現在、特定の治療に対する「十分な治療」の定義には、通常、十分な（完全な）治療サイクル、または完全な治療サイクルを完了できない理由を含める必要がある。例えば、患者は治療によって引き起こされる毒性反応に対して「不耐性」であり、「不耐性」の判断は客観的な指標によって裏付けられる必要がある。

投与レジメンには主に、投与経路、投与量、投与間隔、投与回数、投与期間などが含まれる。細胞及び遺伝子治療製品の特殊性により、非臨床研究によって提供される投与レジメンの参考資料には一定の制限がある可能性がある。申請者は、非臨床研究に基づいて、類似製品の完了済み及び/又は進行中の臨床研究と予備データを参照して、科学的かつ慎重に投与レジメンを策定できる。

ピボタル/検証的臨床試験開始前の意思疎通・交流中に提出される臨床試験実施計画書では、探索的臨床試験に基づいて、確認される適応集団の特徴をさらに明確にし、重要な選択基準と除外基準を詳細化し、適切な投与レジメンを選択し、研究のニーズに応じて一次/二次有効性エンドポイントと安全性情報の焦点を明確又は調整する。また、研究の目的に基づいて、統計的仮定、細胞及び遺伝子治療製品に関連する終了、一時停止、救済処置などの一般的な付随事象、及び対応する取り扱い戦略を明確にする。

この段階で、申請者は有効性エンドポイント指標の選択に注意を払うだけでなく、有効性評価の基準と評価者に対する要件を明確にする必要がある。異なる疾患の有効性の評価基準の要件に従って、有効性評価の時点と、有効性評価の検証に関する関連要件（該当する場合）を実施計画書内で明確にする必要がある。

臨床的位置付けをさらに明確にするために、申請者はピボタル/検証的臨床試験実施計画書において適切な臨床試験デザインを慎重に検討し、選択しなければならない。無作為化、盲検化（該当する場合）、対照試験を実施する場合、対照薬の選択と統計的仮定の設定に重点を置くべきであり、対照薬の選択は、その製品の提案された臨床的位置付けと適応症の診断と治療の現状に沿ったものでなければならない。一部の新しい細胞及び遺伝子治療製品の臨床研究開発プロセスでは、製品の安全性リスクがより高い可能性があるため、ピボタル/検証的臨床試験で単群試験デザインが選択された場合、これらの細胞及び遺伝子治療製品の単群試験で販売に必要な安全性と有効性データを確実に提供できるようにするために、申請者はピボタル/検証的臨床試験実施計画書における有効性評価の統計的仮定を提供し、試験に必要な症例数を明確にする必要がある。単群試験における目標値の設定には十分な根拠が必要であり、試験に必要な症例数は統計的仮定の計算値を満たすだけでなく、安全性リスク評価を完了するのに十分な症例があることも考慮する必要がある。

3. リスク管理計画

リスク管理計画には一般的に、ファーマコビジランス活動とリスク管理措置を含める必要がある。申請者は、我が国の医薬品管理に関する関連法令を遵守するとともに、医薬品規制調和国際会議（International conference on harmonization : ICH）と我が国の医薬品規制当局が発行する関連技術ガイドラインを参照して、製品

のファーマコビジランス活動計画を完了しなければならない。臨床試験を承認する前に、製品には臨床応用に必要な安全性データがまだ存在していない可能性があるため、申請者は、完了した非臨床試験のデータを十分に分析し、類似製品で発見された安全性リスクを参照し、製品の特性に基づいてより詳細な医薬品の安全性の概要とリスク管理措置を作成する必要がある。臨床試験申請前の意思疎通・交流段階では、臨床試験データの取得時に臨床リスク管理計画をタイムリーかつ効果的に改善できるように、臨床リスク管理計画の改訂メカニズムの改善にも注意を払う必要がある。ピボタル/検証的臨床試験開始前の意思疎通・交流及び販売申請前の意思疎通・交流を行う時、申請者は臨床試験の結果に基づいて改善された臨床試験リスク管理計画及び/又は臨床試験の安全性概要に基づいて策定された市販後リスク管理計画を提出しなければならない。リスク管理計画は動的かつ洗練されたプロセスであり、臨床研究開発が進むにつれて、安全性プロファイルが徐々に明確になっていく。

4. 完了した臨床試験のまとめ

ピボタル/検証的臨床試験前の意思疎通・交流を行う時、申請者は完了した臨床試験を簡単に要約し、臨床試験のこの段階の結果が研究開発計画全体で設定された目標を満たしているかどうかを分析し、製品の利益とリスクの予備評価を実施し、既存のデータがピボタル/検証的臨床試験の実施をサポートしているかどうか、またどのようにサポートしているかを分析して説明しなければならない。完了した臨床試験からのデータを要約して分析することにより、初期の臨床試験実施計画書における投与レジメンの安全性と有効性を評価して、用量-安全性と用量-反応の関係に関する情報を得ることができる。申請者は、初期臨床試験における被験者の集団特性（年齢、性別、職業、人種又は民族、婚姻状況など）とその安全性及び/又は有効性を分析して、治療を受けた

後の利益-リスク比がより高い集団を要約することもできる。このような分析は、製品の最適な投与レジメンと適応症集団をさらに確認するための参考情報を提供する。また、初期臨床試験の結果をまとめる過程において、申請者は、初期段階で設計された有効性評価指標が患者の臨床上の利益を反映しているかどうか、また、被験者が治療を受けた後、どの有効性評価指標において利益がより顕著であるかに注目することができる。

販売承認申請前の意思疎通・交流において、申請者はピボタル/検証的臨床試験の初歩的な総括、及び臨床試験実施計画書とその改訂履歴、改訂理由、統計解析計画などを提出し、ピボタル/検証的臨床試験の実施が臨床試験通知書の関連内容（該当する場合）とピボタル/検証的試験前の意思疎通・交流で得られたコンセンサスに準拠しているかどうかにも注目しなければならない。主な注目事項には以下が含まれるが、これらに限定されない：選択された集団が、特に疾患の種類、以前の治療などの点で、ピボタル/検証的試験前の意思疎通・交流中に達成されたコンセンサスと一致しているかどうか；実際に選択及び組入れた被験者が選択・除外基準を満たす詳細；被験者のスクリーニング失敗又はグループからの脱退の詳細に、被験者の選択を防ぐために詳細な情報を提供すること；統計分析データセットの分割が合理的であるかどうか；有効性と安全性のデータセット内の症例数がピボタル試験前の意思疎通・交流時の合意数に達したかどうか；有効性データセットに含まれる被験者が有効性エンドポイントの評価を完了したかどうか；有効性評価基準の合理性、及びピボタル/検証的試験前の意思疎通・交流との差異；感度分析が十分かつ合理的であるかどうか；安全性データの収集と要約が合理的かつ規範化であるかどうか；重篤な有害事象（**Serious Adverse Event : SAE**）、特に注目すべき有害事象、死亡などの完全な分析と説明；新たに発見された安全性リスクの分析と説明など。

5. その他

細胞及び遺伝子治療製品の臨床関連の意思疎通・交流を申請する場合、製品の特殊性により、その薬学及び非臨床研究データが製品の安全性、臨床安全性のリスク及びリスク管理に関わる場合、関連情報も提供しなければならない。

ピボタル/検証的臨床試験前の意思疎通・交流中に、申請者は製品の販売申請計画/戦略を簡単に紹介することができる。申請計画/戦略によって、ピボタル/検証的臨床試験の重要因子のデザインは異なる可能性がある。例えば、販売の完全承認又は条件付き販売承認を申請する場合、ピボタル/検証的臨床試験における統計解析計画、エンドポイント指標、フォローアップ時間の選択に異なる考慮事項が存在する可能性がある。

(三) さまざまな細胞及び遺伝子治療製品の意思疎通・交流における特別な考慮事項

1. ヒト由来幹細胞及びその派生細胞治療製品

ヒト由来幹細胞派生細胞治療製品とは、ヒト由来幹細胞（ヒト胚性幹細胞、成体幹細胞、人工多能性幹細胞を含む）の分化誘導、または成熟体細胞の分化転換に由来する細胞療法製品を指す。ヒト由来幹細胞及びその派生細胞治療製品（以下、幹細胞関連製品という）は、さまざまな細胞ソースに由来しており、臨床試験申請前の意思疎通・交流の際、申請者は幹細胞製品の出所、調製方法などの情報を詳細に紹介し、製品の倫理的リスクを分析し、ヒトでの臨床試験の実施をサポートするかどうかを確認しなければならない。「幹細胞臨床研究管理弁法（試行）」の要件に従って届出が行われ、医薬品登録申請に使用される幹細胞臨床研究については、臨床試験申請前の意思疎通・交流の際に、届出研究設計、

実施計画書及び結果を提出し、届出研究がその後の研究開発計画や臨床試験実施計画書など、臨床試験の主要な要素の策定をサポートするための基礎を説明しなければならない。

現在の幹細胞関連製品の治療メカニズムは細胞の分布、定着、増殖、分泌、その他の機能に依存している可能性があり、対象となる適応症のほとんどは生命を脅かすものではない疾患であり、臨床的には主な治療目的は症状軽減や病気の進行を遅らせることであるため、試験を計画する際には、臨床試験におけるいくつかの重要な要素を考慮し、タイムリーに医薬品審査センターと連絡する必要がある。例えば、臨床的位置付けに基づいて単一薬剤を選択するか、既存の治療法に基づいて薬剤投与を追加するか；対照群を設定するかどうか、及びどの試験段階で設定するか；対照薬の選択；異なる試験段階での臨床エンドポイントの選択など。

幹細胞関連製品には遺伝子改変が含まれる場合がある。現在の幹細胞の遺伝子改変の主な目的には、幹細胞の増殖及び分化能力の向上、免疫拒絶反応の軽減などが含まれる。さらに、遺伝子編集ツールは、遺伝子機能の喪失を伴う遺伝性疾患（先天性免疫不全症など）や血液疾患を治療するために、外因性の標的遺伝子を幹細胞ゲノムに組み込むためにも使用される。このような遺伝子編集された幹細胞関連製品は、治療効果を向上させ、疾患に対する幹細胞治療の範囲を拡大する可能性がある。例えば、現在開発中の製品の一部は、X連鎖重症複合免疫不全症を治療するためにインターロイキン2受容体の γ 鎖（Interleukin 2 receptor subunit gamma chain : IL2RG）遺伝子を修復する造血幹細胞（Hematopoietic stem cells : HSC）であり、一部は、ヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus : HIV）に対する患者の抵抗力を高めるために、研究者よりHSCのCCケモカイン受容体5

(C-C motif Chemokine receptor 5 : CCR5) 遺伝子をノックアウトしたものであり、一部は、HSCのBCL11転写因子A (B-cell lymphoma/leukemia 11A : BCL11A) 遺伝子をノックアウトして γ -グロビン発現を活性化し、鎌状赤血球貧血及び β -サラセミアの治療に使用するものである。このような製品の臨床研究開発計画や臨床試験実施計画書について意思疎通・交流を提出する場合、遺伝子改変による腫瘍形成性の増加、増幅、又は外来遺伝子の制御不能な発現などの安全性リスクをさらに考慮しなければならない。

2. 免疫細胞治療製品

免疫細胞治療製品とは、患者自身又はドナーに由来する免疫細胞を、体外培養増幅、活性化又は遺伝子改変、遺伝子編集及びその他の操作を通じて使用し、その後患者の体内に注入して体の免疫機能を調整して病気を制御する細胞治療製品を指す。現在、免疫細胞治療製品に関与する細胞の種類には、主に、T細胞、ナチュラルキラー細胞 (Natural killer cells : NK)、樹状細胞 (Dendritic cells : DC) などが含まれる。

現在、免疫細胞治療製品の主な供給源は成人免疫細胞であり、異なる細胞種、*in vitro*調製中に実行される操作の複雑さ、体内での細胞の持続特性と作用機序の多様性はすべて、臨床応用の安全性リスクに影響する。疾患の段階や重症度が異なる被験者は、免疫細胞療法のリスクに対する受容レベルも異なる。より重度又は進行した疾患を患っている被験者は、免疫細胞療法のリスクをよりよく受容できるか、又はその症状がリスクを受け入れることをより正当化できる。ただし、出発細胞の品質 (例えば、自家細胞由来の免疫細胞治療製品、症状が重篤な被験者では調製用の適格な原料を収集できず、基準を満たす細胞製品を調製できない場合がある)、調製時間の待ち時間、及び併用薬剤投与の要件により、

急速に進行する又は重度の疾患を有する被験者は最適な試験集団ではない可能性がある。臨床試験を設計する際には、研究対象集団に対する製品の利益・リスク評価を十分に考慮する必要があり、臨床試験の意思疎通・交流の際に十分に説明することが推奨される。

現在、遺伝子改変を受けた免疫細胞製品には、主にキメラ抗原受容体T細胞、キメラ抗原受容体修飾NK細胞（Chimeric antigen receptor modified NK cells : CAR-NK）、T細胞受容体遺伝子改変T細胞（T-cell receptor-engineered T cells : TCR-T）、腫瘍ネオアンチゲンを標的化するT細胞などが含まれる。そのような製品の最も一般的に使用される遺伝子改変は、T細胞及びNK細胞による腫瘍細胞特異的抗原の認識を高め、腫瘍細胞に対する特異的な殺傷効果を高めることである。さらに、そのような製品は、一部のポリペプチド、抗体、その他のタンパク質の遺伝子断片を免疫細胞に導入したり、特定の重要な遺伝子の発現に影響を与える標的遺伝子配列を導入したりする可能性がある。

これらの製品の遺伝子改変プロセスは比較的複雑であり、遺伝子改変の目的は多様であるため、腫瘍形成性や外来遺伝子の制御不能な発現などの安全性リスクが生じる可能性がある。意思疎通・交流の申請を提出する際には、臨床試験実施前に製品の安全性を適切に評価することについて詳しく説明するだけでなく、臨床試験における安全性や有効性の評価指標や追跡期間の設定などの科学性や合理性についても議論する必要がある。例：用量探索試験DLTの定義に外来遺伝子の過剰発現に関連する毒性のモニタリングを含めるかどうか；臨床試験実施計画書とリスク管理計画において過剰な細胞増殖と外来遺伝子の過剰発現に対してどのようなモニタリング指標、時間、停止ルールとリスク管理措置を設定すべきか；遺伝子改変の目的やメリットに関連して、どのような有効性評価指標を設定するかなど。

腫瘍ネオアンチゲンT細胞や、ビッグデータスクリーニングを通じて細胞に挿入された外来遺伝子を選択するその他の遺伝子改変細胞治療製品については、方法の科学性と堅牢性を確保するために、臨床試験申請前の意思疎通・交流においてデータスクリーニング方法論とその根拠を十分に紹介するよう注意する必要がある。

免疫細胞治療製品には、多くの個別の調製リンクが含まれる場合があり、このような製品の臨床試験デザインについて意思疎通を行う際には、研究対象集団のスクリーニング、併用薬、ブリッジング治療、調製失敗の救済計画（他の救済療法、再調製、被験者の入れ替えの原則などを含む）、調製及び使用プロセスの一貫性などに特別な注意を払う必要がある。

CAR-T製品研究の発展に伴い、すでに異系CAR-T製品（同種異系由来のT細胞から調製されたCAR-T細胞製品は、汎用又は「既製」CAR-T細胞製品とも呼ばれる）またはin vivoで編集されたCAR-T製品が臨床試験に申請または参加している。異系CAR-T細胞は、自家CAR-T細胞との共通点もあるものの、異系産物に由来するため免疫原性などの特性を有する可能性があるため、このような製品の臨床試験に関する意思疎通・交流では、上記の問題に注意を払うことに加えて、併用薬にも注意を払う必要がある。例：抗CD52モノクローナル抗体の供給源と投与量；CRISPR/Cas9などの遺伝子編集技術を使用したin vivo編集の安全性と効率の問題；異系細胞の免疫拒絶反応、腫瘍形成性、安全性指標のモニタリング時間などにも注意が必要である。

3. 遺伝子治療製品

遺伝子治療製品とは、治療目的を達成するために、遺伝子の発

現を改変/操作したり、生細胞の生物学的特性を変更したりする製品を指す。主な作用機序には、病気の原因となる遺伝子を正常な遺伝子に置き換える、正しく機能しない遺伝子を不活化する、新しい遺伝子や改変された遺伝子を導入するなどが含まれる。遺伝子治療製品には主に、核酸医薬品、ウイルスベクターベースの遺伝子治療薬、細菌ベクターベースの遺伝子治療薬、遺伝子編集システム、*in vitro*遺伝子改変細胞治療薬などが含まれる。

遺伝子治療製品のリスクは主に遺伝子キャリアとそれに含まれる遺伝子から生じる。申請者が意思疎通・交流を提出する際に、選択した製品のキャリアの合理性や安全性を十分に調査・検討するとともに、製品の全体的な安全性リスクを評価するために製品の遺伝子改変メカニズム、導入された遺伝子についても完全に説明しなければならない。バイオインフォマティクス手法を通じて標的遺伝子配列をスクリーニングし、製品と患者の適合性を分析するには、手法の科学的性質と堅牢性を説明しなければならない。

遺伝子治療製品にはさまざまな種類があり、修飾メカニズムが異なる遺伝子治療製品では期待される治療効果が異なり、適応症・対象患者群、製品の投与経路等も異なる。例：血友病の治療のためのウイルスベクターベースの遺伝子治療薬が静脈内注入によって投与される；網膜変性疾患の治療のためのウイルスベクターベースの遺伝子治療薬が網膜下腔/硝子体腔/脈絡膜上腔によって投与される；下肢虚血性疾患に対する裸のプラスミドDNAを使用した遺伝子治療では、局所的な多点注射が使用され、エレクトロトランスフェクションシステム/機器が必要になる場合がある；mRNA「腫瘍治療ワクチン」は、腫瘍を治療する際に皮内注射によって投与される。意思疎通・交流する際、申請者は、製品の特長、適応症集団の臨床ニーズ、及び遺伝子治療の期待される利点を組み合わせて、投与経路の科学的性質、必要性及び実現可

能性を説明しなければならない。機器送達補助が必要な場合は、機器の動作原理と具体的な使用方法を説明しなければならない。外科的投与が必要な場合には、投与方法の合理性を明確にし、具体的な操作手順を提供しなければならない。さまざまな投与経路の安全性リスクと臨床上の利益に注意を払う。例：点滴静注投与の組織標的性、局所投与部位/組織・臓器での反応、局所投与による全身反応・遠位への影響など、適切な安全性・有効性評価指標とフォローアップ計画の提案、投与経路に関連するリスクの評価、リスクを最小限に抑えるための措置の策定など。

遺伝子治療製品は通常、長期的な有効性が期待されるが、同時に遅発性副作用などの予測不可能なリスクが増加する可能性がある。したがって、遺伝子治療製品の臨床試験を実施する場合、申請者は遅発性副作用などのリスク評価やリスク最小化対策に留意する必要がある。臨床試験申請前の意思疎通・交流を行う際には、遅発性副作用を引き起こす危険因子を考慮し、要約された危険因子に基づいて初歩的な長期フォローアップ計画を合理的に策定することが推奨される。ピボタル/検証的臨床試験申請前の意思疎通・交流を行う時、フォローアップの時点、フォローアップの期間、フォローアップの指標などをさらに詳細化する。製品の臨床試験における利益-リスク評価では、長期フォローアップ計画、リスク管理計画、同意書見本などの文書でリスクの考慮と管理について説明し、安全性評価計画書と長期フォローアップ計画を提出する。製品リスクに関するより重要な情報が臨床試験中又は市販後に入手可能になるにつれて、関連文書はタイムリーに更新され、関連する問題について意思疎通・交流の申請を提出することができる。

細胞及び遺伝子治療製品は、その種類が多様で、機構が複雑で、用法・適応症集団も大きく異なるため、意思疎通・交流の申請にあたっては、製品の特性や臨床試験の各段階の目的を踏まえ、重要な技術課題を中心に意思疎通・交流を行うことを推奨する。

三、注意事項

この部分の内容は主に、細胞及び遺伝子治療製品に関する臨床専門家の意思疎通・交流におけるこれまでの経験に基づいている。

(一) 意思疎通・交流のタイミング

「医薬品登録管理弁法」、「薬物研究開発と技術審査に関する意思疎通・交流管理弁法（試行）」及び改訂説明に従い、条件付き承認を申請する場合、及び/又は優先審査承認プロセスが適用される場合、申請者は必要に応じて意思疎通・交流の申請を提出しなければならない。

「医薬品臨床試験承認通知書」において、「臨床試験実施前に臨床試験実施計画書について医薬品審査センターと意思疎通・交流を行うこと」、「探索的臨床試験を完了し、検証的（又はピボタル）臨床試験を実施する前に、その後の臨床試験実施計画書を評価するために医薬品審査センターに意思疎通・交流申請を提出すること」等の内容が記載されている場合、申請者が特に注意しなければならない。

その他の研究開発段階において、意思疎通・交流が必要な場合には、「薬物研究開発と技術審査に関する意思疎通・交流管理弁法（試行）」及びその他の関連文書に基づき意思疎通・交流の申請を提出することができる。

特定の状況を満たす医薬品については、関連する公開規制を参照できる。例えば、第Ⅰ類会議の状況を満たす小児用医薬品に関

する意思疎通・交流については、「小児用医薬品の意思疎通・交流における第Ⅰ類会議の申請及び管理に関する業務細則（試行）」を参照できる。小児向けの革新的医薬品、希少疾患の治療に使用される革新的医薬品、画期的な治療薬プログラムに含まれる革新的医薬品に関する意思疎通・交流については、「医薬品審査センターが革新的医薬品の上市承認申請審査を加速するための作業仕様（試行）」などを参考することができる。

（二）意思疎通・交流の資料準備

「薬物研究開発と技術審査に関する意思疎通・交流管理弁法」の関連要求に従って、意思疎通・交流申請書に医薬品の基本情報とその研究開発情報を記入しなければならない。臨床試験実施計画書が関係する場合、意思疎通・交流会議資料及び臨床試験実施計画書に基づいて審査に関連する作業仕様要件を提出し、適応症の位置付けに基づいて、詳細で実行可能な完全な臨床試験実施計画書を提供する必要がある。

細胞及び遺伝子治療製品は革新性が高く、研究開発も急速に進んでいるので、他にも関連情報があれば、例えば、この製品に関する以前の意思疎通・交流情報、他の適応症に関するこの製品の臨床試験の進捗状況（または概要報告書）、同じ適応症について治験責任医師によって開始された臨床研究の進捗状況（または概要報告書）、類似製品の研究開発状況、類似製品の臨床試験の進捗状況または学会報告書、文献など、意思疎通・交流の参考として提供することも可能である。

細胞及び遺伝子治療製品は、複数の国（地域）の規制当局に同時に登録申請する場合があります、国内外の被験者の民族性、国内外の医薬品規制当局の規制方針の違い、製品の生産・供給等の要因を考慮し、海外の厳格な規制当局（Stringent Regulatory Authority：SRA）との意思疎通・交流の会議資料や議事録、記録も医薬品審査センターとの重要な意思疎通・交流資料であり、併せて提供することが推奨される。

(三) 意思疎通・交流の問題

意思疎通・交流の問題は、明確かつ具体的で要点を得たものでなければならず、問題の背景を簡潔に説明し、問題の目的、申請者の見解及びその根拠を提供する必要がある。臨床試験実施計画書が実現可能かどうかなど、大きすぎる問題を避ける。

臨床試験実施計画書の主な設計要素に関する問題は、対応する根拠を提供する必要がある。例えば、細胞及び遺伝子治療製品の第 I 相臨床試験の用量選択が合理的かどうかという問題については、関連する前臨床研究データを提供することに加えて、類似製品の臨床試験における用量も重要な参考資料となる。細胞及び遺伝子治療製品の複数回投与の合理性については、製品の特性に基づいて、免疫原性、薬物動態研究（例：遺伝子治療製品の場合、脱落研究、体内分布研究、遺伝子組み換え製品の薬物動態研究など）などを考慮し、投与回数や投与間隔の根拠を提供することができる。

(四) 意思疎通・交流の専攻

検証的臨床試験実施計画書に関する意思疎通・交流を申請する場合は、臨床試験のデザインと統計的仮定について、臨床専攻と統計専攻と同時に意思疎通・交流を行うことが推奨される。試験デザインと統計的仮定には、詳細かつ十分な根拠が提供される必要がある。特に、細胞及び遺伝子治療製品が晩期腫瘍や希少疾患などの適応症の治療に使用される場合、外部対照を備えた単群臨床試験デザインが採用される場合がある。この場合、統計的仮説パラメーターを設定するための基礎として、歴史的治療法に関する質の高い研究文献や疫学調査などのデータが提供される必要がある。

細胞及び遺伝子治療製品の製造プロセスは複雑であるため、臨床試験中に製薬プロセスの最適化や変更が発生する可能性がある。

検証的臨床試験中に主要な医薬品の変更が発生した場合は、医薬品の変更の比較可能性が臨床試験の検証を必要とするかどうかについて、薬学専攻、薬理学及び毒物学専攻、臨床専攻、統計専攻と同時に意思疎通・交流を行うことが推奨される。

(五) 複数の適応症に対する意思疎通・交流の申請

特定の種類の細胞及び遺伝子治療製品には複雑な作用機序があり、同じ標的又は類似の病因による複数の適応症に対して潜在的な利益がある。同一製品で複数の適応症に対する臨床試験の意思疎通・交流を予定している場合は、異なる適応症に対して個別の意思疎通・交流申請を提出することを推奨する。

(六) 意思疎通・交流の形式

意思疎通・交流の形式は、提案された意思疎通・交流上の問題をどのようにより良く解決するかによって決まり、申請者の問題が書面によるフィードバックによって解決できる場合、対面/ビデオ/電話による意思疎通・交流会議は開催されない。

四、例

例を通じて、課題に基づいて意思疎通・交流を開始する方法を明らかにすることを目的としている。

品目の基本情報：腫瘍溶解性ウイルスで、血清型Xアデノウイルスの骨格を基に改変された条件付き複製型組換え腫瘍溶解性アデノウイルスである。

薬学的背景情報：元のアデノウイルスのプロモーターを腫瘍特異的発現遺伝子プロモーターに置き換え、腫瘍細胞で選択的に複製させる。元のアデノウイルス骨格タンパク質を改変し、血清型Xアデノウイルスに基づいてキメラベクターを構築して、免疫原性を低下させ、腫瘍細胞への感染におけるアデノウイルスの有効性を改善し、正常細胞におけるクリアランスを促進し、肝毒性を軽減する。サイトカインなどの遺伝子発現ボックスを増加させ、相乗的な抗腫瘍効果を発揮する。

非臨床背景情報：in vivo及びin vitro薬力学研究、薬物動態研究、毒物学研究など。

意思疎通・交流の申請段階：臨床試験申請前

意思疎通・交流の予想対象者：臨床専攻

申請者提出資料：意思疎通・交流会議申請書、意思疎通・交流会議資料、意思疎通・交流会議PPT、臨床研究開発計画・早期探索的臨床試験実施計画書、リスク管理計画、臨床概要、薬学要約、非臨床概要などの資料。

意思疎通・交流中に検討する問題の1つ：DLTの定義は合理的であるか？

申請者の見解：

申請者は、類似製品のDLT定義を参照し、本製品についても同様のDLT定義を策定した。

CDEの意見：類似製品のDLT定義は臨床研究の参考として使用できるが、DLT定義は製品自体の設計に基づいて、製品の特性を総合的に考慮して科学的に策定されることが推奨される。

次の点に注目することを推奨する：

(1) 製品自身の特徴。①類似製品と比較するとウイルスベクターに違いがある。参照されている類似製品は血清型Yアデノウイルスベクターを使用しているが、この製品は遺伝子改変キメラベクター型アデノウイルスベクターを使用している。他の血清型のキメラベクターの研究応用は少ないため、この改変に関して可能な限り包括的な研究を実施し、さまざまなウイルスベクターの考えられる安全性リスクの違いを考慮し、DLT定義にベクター関連のリスクの安全性観察指標を含める必要があるかもしれない。

②本品は腫瘍溶解性ウイルスベクターに特定のサイトカインなどの遺伝子を組み込んだもので、細胞に感染するとサイトカインが発現・分泌されるが、これに伴う副作用にも注意が必要である。

(2) 非臨床研究の動物毒性試験において、試験動物は試験製品に関連して急性の肝・腎機能障害を起こし死亡したが、当初のDLT定義には腎毒性に関する記載がなく、改善が推奨されている。

(3) DLT観察期間。類似製品の観察期間を参考に、本品のDLT観察期間は28日間と設定されているが、非臨床研究の結果では副作用が最長41日間続く可能性があるため、非臨床研究における関連する毒性反応の発生、期間、軽減時間に基づいてDLT観察期間を合理的に設定する必要がある。

この例から、申請者が提出した資料は比較的網羅的であることがわかるが、自らの品種特性や予備研究データ等に基づく臨床試験の重要な要素が明確になっていないため、特に注意が必要である。

五、参考文献

1. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.2020.薬物研究開発と技術審査に関する意思疎通・交流管理弁法
2. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.2023.医薬品臨床試験実施計画書の提出と審査に関する作業規範
3. 国家医薬品監督管理局.2020.医薬品上市承認の優先審査承認作業手順（試行）
4. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.2023.医薬品審査センターが革新的医薬品の上市承認申請審査を加速するための作業仕様（試行）

5. 国家衛生計生委、国家食品医薬品監督管理総局.2015.幹細胞臨床研究管理弁法（試行）
6. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.2023.ヒト由来幹細胞及びその派生細胞治療製品の臨床試験に関する技術ガイドライン（試行）
7. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 2021.免疫細胞治療製品の臨床試験に関する技術ガイドライン（試行）
8. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 2021.腫瘍溶解性ウイルス治療薬の臨床試験設計に関するガイドライン（試行）
9. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 2023.血友病に対する遺伝子治療臨床試験の設計に関する技術ガイドライン
10. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター. 2021.遺伝子治療製品の長期フォローアップ臨床研究に関する技術ガイドライン（試行）

六、付録

細胞及び遺伝子治療製品の臨床関係意思疎通交流資料の説明

意思疎通・交流の タイミング 資料	臨床試験申 請前	ピボタル/検証的臨 床試験開始前	販売承認申 請前
テーマ選定の根拠	+	±	±
臨床概要	+	+ [#]	+ [#]
品質概要	+	+ [#]	+ [#]
非臨床概要	+	+ [#]	+ [#]
臨床研究開発計画	+	+ [#]	+ [#]
臨床試験実施計画書	+	+ [#]	+ [#]
リスク管理計画	+	+ [#]	+ [#]
完了した臨床試験のまとめ	±	+ ^{△#}	+
販売申請計画/戦略	-	+ [△]	+

1. 「+」は提出しなければならない情報を指す。
2. 「-」は提出する必要のない情報を指す。
3. 「±」は提出可能な情報を指す。
4. 「#」は、過去の提出内容を踏まえて更新・改善された資料、及び改訂履歴・説明の提出（臨床研究開発計画、臨床試験実施計画書、リスク管理計画）を指す。
5. 「△」は簡潔な内容を提出することを指す。