



# Introduction to the Guideline for Evaluation of Cell-Scaffold Combination Products including 3D Bioprinted Products

Division of Cell and Gene Therapeutic Products  
NIFDS/MFDS



# 背景

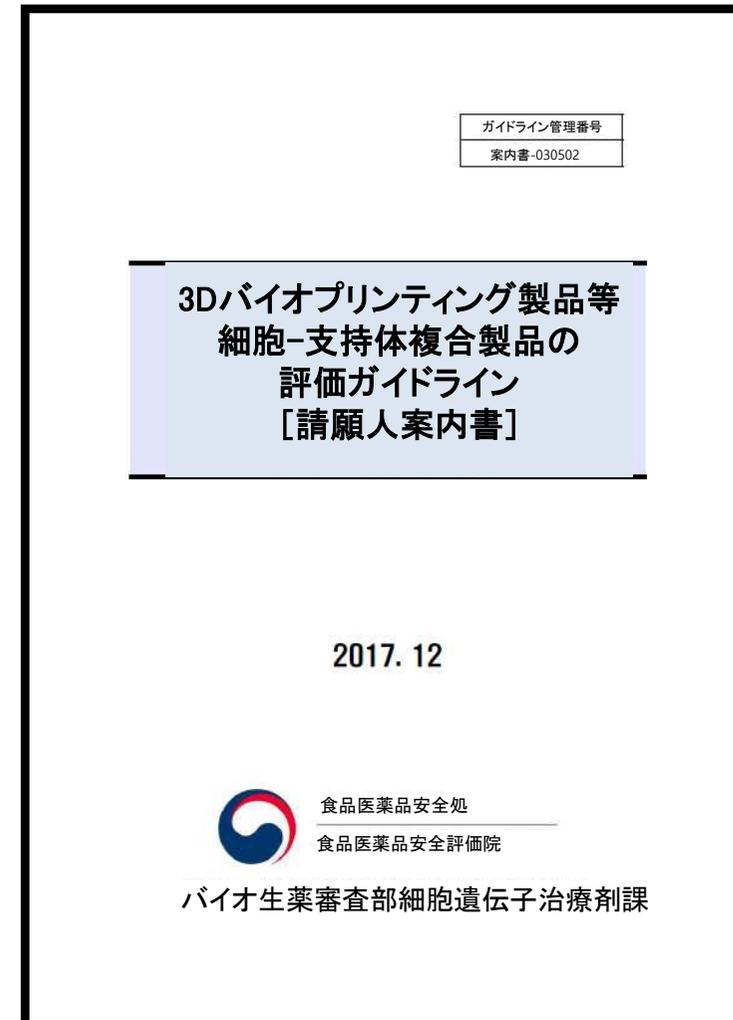
- 3D-バイオプリンティング製品とは?
  - 広い意味の3D-bioprinting productsは生体適合性材料を利用した全製品が該当
  - 狭い意味では、生きている細胞を含み製造された3D bioprinting productsを指す
  - 細胞を含まない生体適合性材料のみで構成された3Dプリンティング製品は医療機器に分類して管理
  - 高分子化合物と生きている細胞を結合した3Dプリンティング製品が開発されており品目分類が必要な状況
    - 事例: PCL/alginate 支持体+中間葉幹細胞+collagenで構成された人工気管支
- 3Dバイオプリンティング製品に対する品目分類の必要性が発生
  - バイオインクを利用した3Dプリンティング製品が開発されているが、品目の分類基準が曖昧
  - 品目分類(医薬品、医療機器等)により主管部署および資料要件の相異有り
  - 主要な作用モード(primary mode of action)として複合組合品目に分類(複合組合品目処理規定第4条、食薬処例規)
- 3Dバイオプリンティング製品の品目分類を通じて許可審査予測の可能性と透明性の向上が必要

# 品目分類

- 対象: 3D bioprinting products with living cells 生きている細胞が含まれた3Dバイオプリンティング製品
- 分類: 主作用様式が医薬品(細胞治療剤)の医薬品-医療機器複合組合品目(2017.4)
- 分類根拠
  - 該当製品の主作用は細胞による欠損組織の再生であり、支持体による構造および形態維持は補助作用として判断
  - 危害性管理の側面からも、生きている細胞の安全管理を主な考慮事項と見なし医薬品(細胞治療剤)として管理することが適切
- 審査評価: 細胞治療剤検討部署主管、医療機器検討から協力
  - 新規分類により評価ガイドライン準備
- 追加の考慮事項: 新規製品分類体系(組織工学製剤)の導入が必要

# 3Dバイオプリンティング製品等、細胞-支持体複合製品の評価ガイドライン

- Contents
  - 序論
  - 一般考慮事項
  - 品質特性の分析評価
  - 非臨床試験の考慮事項
  - 臨床試験の考慮事項
  - 参考文献



# 序論

- **背景**

- 積層製造技術(additive manufacturing or 3D printing)の発達により患者オーダーメイド型製品開発が進行
- 3Dバイオプリンティング製品等、細胞-支持体複合製品は細胞治療剤とは異なる科学的考慮事項が必要

- **適用範囲の方針**

- 細胞を含み細胞治療剤に分類された細胞-支持体複合製品を対象
- 細胞治療剤または、医療機器でそれぞれ許可され投与前に混ぜて使う製品は該当しない

# 一般考慮事項

- 細胞-支持体複合製品は
  - 細胞が生体適合性支持体と複合して細胞-支持体形態で製造され
  - 細胞は組織の再生、復旧または、代替の役割を、支持体は細胞の役割を助ける構造物としての役割を果たす
- 製品構成物それぞれが持つ機能の単純な合算ではない
  - 細胞-支持体の相互作用を含み
  - 細胞-支持体と生体内環境間の相互作用による複合的な結果が現れる可能性が高い
- したがって、構成物それぞれの評価よりは細胞-支持体幹相互作用を含んだ特性と作用に対する体系的な評価が必要

## 品質特性の分析評価

- 支持体
- 細胞
- 細胞-支持体複合製品
- 総合的考慮事項

# 品質特性の分析評価(支持体)

- 支持体の種類
  - 生体由来高分子物質(collagen, fibronectin, gelatin, hyaluronic acid, extracellular matrix, etc)
  - 合成高分子物質(PCL, PLA, PGA, PLGA, etc)
- 支持体は組織の形態と機能に重要な役割を果たすので、その物理的・生物学的特徴が機能と生産性に影響
  - 支持体物質の選択とデザイン、繊維化/多孔化等は完成品の生産と機能的特性に重要な影響を与える要素を評価
- 生体適合性評価時、化学的組成(添加剤、染料、コーティング剤含む)、製造工程、構成成分、滅菌方法、体内での接触/露出程度等を考慮する
  - Biocompatibility: 人体に適用された物質が生体内組織等と副作用反応がない性質
- 生体由来物質支持体の場合、細胞と反応結合し機能的または、構造的・新規性の有無の評価が必要
  - Extracellular matrix: 細胞と別にその特性および分析資料を提出。
- 生体由来物質の場合、滅菌が困難なために原料物質段階から無菌維持できるように留意

## 品質特性の分析評価(細胞)

- 完成品生産のために準備する原料物質の概念として、基本的に細胞治療剤の品目許可審査規定に合う品質資料の評価が必要
- 細胞-支持体の生産のための細胞は原料医薬品として管理または、完成品まで連続過程による生産が可能
- 細胞と支持体を合わせる前に生産された細胞の安全性と品質を確認する試験段階を含むことが望ましい
- 原料医薬品で管理または、工程中管理試験項目を設定することが望ましい
- 細胞が原料医薬品、凍結保存等、段階に分け管理する場合、使用期間の設定が必要

# 品質特性の分析評価(細胞-支持体)

- 製品の特性
  - 3次元構造の複雑性、構成物の不均一性、小規模生産量、移植後の生体内リモデリング
- 細胞-支持体の臨床試験に介在する主な障害要素は、製品の特性にともなう適切なin vitroおよびin vivo試験と特性分析方法の開発が容易でないこと
- 細胞関連項目としては、細胞治療剤の一般的品質項目と一緒に支持体を含む細胞群の大きさ/体積(dimension)を基準として設定することが適切
- 細胞と支持体を配合することに対する妥当性を優先的に検証する
- 多くの場合、支持体の強度や機械的特性に対する評価は、細胞が含まれない状態で進行する可能性が高い
  - 細胞の存在の有無により支持体の物理化学的特性に変化がない場合
  - 生体由来高分子物質の場合、細胞の存在が機械的特性に影響を与えることがあるので追加の資料提出が必要
- 特性分析において移植後、細胞-支持体が生体内でどれくらい長く持続するのかに対して予測できる試験を含むことが必要
- 力価と性能は製品の類型や臨床使用目的により事例別のアプローチが必要

# 品質特性の分析評価(総合)

- 細胞-支持体複合製品は、既存医薬品に不可欠な革新的な治療を提供でき安全で効果があることを確認する過程にあり、難しい科学的挑戦である
- このような挑戦は細胞-支持体の複雑性に起因する
- 製品評価に有用な考慮事項
  - 最終製品または、構成成分に対してどのようなテストをするのか?
  - 製品構成成分の組合(assembly)と関連して正確な情報を得ることができる段階は?
  - 製品の最も重要な品質基準は?
  - 現在の適用できる試験方法と新しく開発または、標準化しなければならない試験方法はあるのか?
  - 動物試験と臨床試験で適用される多様な期間における機能に関連したどのような情報を得ることができるのか?

## 非臨床試験の考慮事項

- 一般事項
- 動物種/動物モデル
- 非臨床試験用医薬品
- 対照群/投与量
- 観察期間
- 試験項目
- 腫瘍原性試験
- 分布試験

# 非臨床試験の考慮事項(一般事項)

- ヒトに投与する前に製品を疾患動物モデルに適用し、治療概念の立証(proof-of-concept)と製品性能(performance)に対する資料を提示し、製品の毒性を確認するために非臨床動物試験が必要
- 既存の細胞治療剤と同じように製品の生物学的特性と臨床適応症を勘案し、合理的かつ科学に基づいた臨床資料が必要
- 毒性試験は医薬品に一般的に適用される標準毒性試験基準によらない場合があり、各製品の特性と臨床試験計画を反映し、試験目的により妥当な試験方法で毒性試験を実施することができる
  - 毒性試験を免除しようとする場合、これに対する根拠を提出する
- 薬理作用に対する資料は一般的に効力試験および分布試験資料を提出し、必要な場合、安全性薬理試験資料を含む
- 毒性試験と安全性薬理試験はGLP基準に適合したシステムの下で遂行するべきで不可避な場合(放射線調査、特殊な手術等)、一部試験で非GLPにより行うことができる

# 非臨床試験の考慮事項

- 動物種/動物モデル
  - 非臨床試験は薬理的活性を示すことができる適切な動物種で行うことが望ましい
  - ヒトとの生理と解剖学的構造の類似性、ヒト細胞に対する免疫寛容、臨床投与経路または、手術の容易性を考慮する余地がある
  - ヒト細胞を含んだ製品の場合、免疫欠乏動物または、ヒト化動物または、免疫反応を抑制した動物を利用することができる
  - 適切な動物種は最適な科学的根拠をベースに決めることが望ましい
  - 3Dプリンティング製品の場合、人体適用時の大きさを考慮し、中・大型動物を利用した非臨床試験が要求される
  - 製品の適切な構造/機能様相と毒性観察のために様々な動物種を利用した試験が必要で、小動物と中・大型動物に対する試験を総合し、分解、持続性、安全性、有効性を評価することができる

# 非臨床試験の考慮事項

- 非臨床試験用の医薬品
  - 可能なヒト細胞が含まれた最終製品で非臨床試験を行うことが望ましい
  - 不可能な場合、特性が類似した動物細胞(analogous animal cells)を利用して製造した製品の使用が可能
  - ただし、特性と品質試験結果比較資料を通じて、ヒト細胞と動物細胞で製造した製品の類似性/同等性(similarity/comparability)を証明する
  - 製品の支持体は生体由来物質または、合成物質が使える、構成成分、分解傾向(degradation profile)、物理化学的特性(physico-chemical properties)、生体適合性(biocompatibility)に対する特性が適切に究明される
  - 許可された医療機器を使い製造した場合、医療機器として許可されたことを証明する資料が必要
- 対照群/投与用量
  - 適切な対照群を設定する
  - 無処置群、支持体のみ投与した動物を対照群に含むことを推奨
- 観察期間
  - 動物モデルで組織の修復、再生、代替に必要な最適な用量、期間、効果の持続性を評価する
  - 支持体構造物の生分解傾向性も評価する
  - 評価期間は製品と適応症により多様だが、適用された製品の構造と機能が消失する場合、副作用が発生することもあり、効果の持続性を観察できる十分な期間が必要

# 非臨床試験の考慮事項

- 試験項目
  - 毒性試験の場合、一般的安全性評価指標(死亡観察、一般症状観察、体重測定、飼料摂取量、血液検査、尿検査、病理学的検査)を含む試験を実行
  - 製剤別特性を考慮し、イメージング方法(MRI、超音波、放射線撮影)による試験を追加できる
  - 毒性試験および効力試験を通じて製品による形態学的資料(細胞の分化、移植後、構成成分の変化、結合)と機能的結果資料(完全に機能できる組織での統合)を含まなければならず、効力試験と毒性試験を組み合わせることで共に遂行することができる
- 腫瘍原性試験
  - 幹細胞を利用して製造された製品は一般的に腫瘍原性試験資料の提出が必要
  - 完成品を利用しての腫瘍原性試験の実施が、原則や支持体が細胞の特性に影響を及ぼさないことを立証する場合、幹細胞だけを利用した腫瘍原性資料と代替することができる
- 分布試験
  - 適切な動物種/動物モデルを利用して移植された支持体または、細胞の分布、生着、持続性と移植部位または、移植部位以外の臓器への移動を観察する
  - 幹細胞治療剤体内分布ガイドライン(2014)を参考

# 臨床試験の考慮事項

- 一般事項
- 予測治療効果
- 薬歴学
- 薬動学
- 有効性評価指標
- 用量
- 盲検試験
- 対照群
- 試験期間
- 付随する施術およびリハビリ手順
- 臨床安全性

## 臨床試験の考慮事項(一般事項)

- 臨床試験で評価方法がよく確立された疾患に適用する場合、関連ガイドラインにより臨床試験計画を樹立することができる
- 既存治療剤が無い場合(unmet medical needs)に適用する際、新しい臨床評価変数、評価方法開発等を考慮する
- 一般的に損傷した組織を再生(regeneration)、復旧(repair)、または、代替(replace)するために製品が人体内でどれくらい持続するのかわけだけでなく移植された組織の機能と構造的特性を総合的に考慮する
- 患者に適用時、安全性と倫理性を最大限に確保し製品の有効性が体系的に評価されるように臨床試験を計画する
- 医薬品優秀臨床試験基準(GCP)等、臨床試験関連規定を遵守する

# 臨床試験の考慮事項

- 予測治療効果(Therapeutic Claim)
  - 損傷した組織に対する治療効果を測定するためには正常(reference)組織/臓器に対して再生の有無または、臨床的機能改善を反映した測定変数(parameter)をあらかじめ決めることができる
  - 医薬品で行う一般的な薬動(吸収、分布、代謝、排泄)試験項目の評価が困難
  - 薬歴学(pharmacodynamics)は構造に対する評価と機能性(functionality)評価を、薬動学(pharmacokinetics)は持続性、生体内分布、生分解性を意味する
- 薬歴学
  - 薬歴は目的とする組織/臓器の構造に対する評価と生理的機能性に対する変数を共に測定することが望ましい
  - 政策的測定変数の場合、機能性は試験対象者と対照される正常なヒト集団から得られた生理学的数値の正常値をあらかじめ決めておくことができる
  - 軟骨損傷の場合、関連ガイドラインにより、痛み、機能性、構造的評価(MRI)を測定することができる
  - 対象疾患に対症療法で使う医薬品または、医療機器を対照群にする場合、臨床的治療効果の優越性を確認することが一般的
- 薬動学
  - 臨床的効果を基に細胞と支持体の持続性、分布と生分解性に関する事項を薬動学により観察可能
  - 非臨床試験結果等を根拠に遂行できない場合がある
  - 3Dバイオプリンティング製品の場合、その特性と機能を変更せず、分布/持続性を評価できる方法の適用を推奨
- 有効性評価指標
  - 臨床的有効性評価は特定疾患ガイドラインで提示する有効性評価指標を基盤とする
  - 既存の治療剤がなかった疾患に適用する場合、新しい評価指標は治療的確認臨床試験に使う前に臨床試験を通じて検証する
  - 有効性評価指標が、適用しようとする組織の生理学的特性に対する正常値を既に反映しているならば、公式的な臨床試験を通じた評価指標を検証することが必要ない場合もある

# 臨床試験の考慮事項

- 投与量
  - 投与量は欠損組織の特性により決まる
  - 投与量(細胞密度等)は品質および非臨床試験結果をベースに設定
  - 臨床で用量-反応試験が可能ならば行う
- 盲検試験/対照群
  - この中で盲検と対照群臨床試験を推奨
  - 盲検の適用が難しい場合、試験者の判断無しに客観的に測定できる、よく定義された評価指標を使うことを推奨
  - 胃薬または、胃腸施術(sham)対照群設定が不可能な場合、現在の最善の治療を対照群に設定または、治療前後の比較により有効性の探索が可能で優越性を確認する無作為配分臨床試験を考慮する
  - 食薬処との個別事前相談を推奨
- 試験期間
  - 製品と疾患の特性を考慮し十分な試験期間を設け観察する
  - 長期的有効性が維持できるものと期待される場合、反応の持続性評価項目を考慮できる
- 伴う施術およびリハビリ手順
  - 施術または、機能性回復に必要なリハビリ手順等は安全性有効性評価と関連があるため臨床開発の間、標準化することが必要
- 臨床安全性
  - 短期および長期安全性を評価する評価指標を提示する
  - 治療失敗、重大異常反応に対する救済戦略(rescue strategy)の準備が必要
  - 適用後、有効性(機能)消失を含む潜在的特定危険性評価には、市販後調査計画または、追加モニタリング体系の構築が必要

## 参考文献

- 1) 生物学的製剤等の品目許可。審査規定(食薬処告示第2013-21号、2013.4.5)
- 2) Mark H. Lee, Judith A. Arcidiacono, Anastacia M. Bilek, Jeremiah J. Wille, Caitilin A. Hamill, Keith M. Wonnacott, Martha A. Wells and Steven S. Oh (2009) Considerations for tissue-engineered and regenerative medicine product development prior to clinical trials in the United States. Tissue Engineering 16(1): 1-14
- 3) US FDA Guidance: Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products(draft)(2012)
- 4) US FDA Guidance: Preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage(2012)
- 5) US FDA Guidance: Chronic cutaneous ulcer and burn wounds – developing products for treatment(2006)
- 6) EMA: Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products(draft)(2012)
- 7) 幹細胞治療剤の体内分布の評価ガイドライン(2014)



ありがとうございます