

## 欧州連合における新しい先端医療製品審査体制

研究分担者 近畿大学薬学総合研究所 所長・特任教授

早川 堯夫

研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部・第2室 室長

佐藤 陽治

研究要旨 欧州連合(EU)における先端医療製品の規制動向を把握することを目的として、欧州医薬品庁(EMA)本部を訪問し、昨年末から開始された先端医療製品の規制の新たな枠組みである Regulation (EC) No 1394/2007 およびこれを実行する上での経験と課題について聞き取り調査を行うとともに、新たに発足した先端医療製品委員会(CAT)の月例ミーティングの傍聴を行った。その結果 EU は、遺伝子治療医薬品・体細胞治療医薬品および組織加工製品を従来の医薬品でも医療機器でもない先端医療製品(ATMP)と新たに分類し、これに対する評価委員会としてCATを組織するなどして、品質・安全性等の確保およびリスク-ベネフィットのバランスを図りつつ、実用化を促進するための試行錯誤をいくつも繰り返しながら、着実に規制の枠組み作りを進めていることが明らかとなった。先端医療製品を、新たな第三の分類で括り特別な規制をかける、というEUの大胆な取り組みは、従来の医薬品・医療機器の二分法にとらわれずに先端医療製品そのものと率直に向き合いつつ品質・安全性・有効性の評価を行うことができる可能性を持つと考えられる。

### A. 研究目的・方法

バイオテクノロジーの進展により、再生医療・細胞治療および遺伝子治療などの先端医療に応用するための医薬品・医療機器が数多く開発され、今まで治療が困難であった疾患や重度の損傷への高い効果が期待されている。これらの開発の勢いに呼応し、先端医療製品の品質および安全性を確保するための行政施策・規制をいち早く整備することは、先端医療製品の実用化を促進して患者のもとにいち早く届けるという

意味の上からも、製品の国際競争力確保の意味の上からも大きな課題である。また、製品の効率的な国際流通を視野に入れた場合、世界各国・各地域における承認審査での有効性・安全性・品質評価の判断基準について、国際的協調が不可欠である。今回の調査では、欧州連合(EU)における先端医療製品の規制の現状と課題を把握することを目的として、Table 1 のように(EMA)本部を訪問し、昨年末から開始された新しい枠組みである先端医療製品委員会(CAT)の月例ミーティングを傍聴するとともにCAT事務局から聞き取り調査

を行った。

<倫理面への配慮>

当研究は制度に関する調査研究であり、動物実験・ヒト由来生体試料使用・臨床研究等、倫理委員会の審査・承認を要する内容を含まない。

## B. 研究結果

B-1 先端医療製品の規制の新たな枠組み  
EU では従来、遺伝子治療医薬品(gene therapy products)および体細胞治療医薬品(somatic cell therapy products)は、通常の医薬品および医療機器とは別枠の、「先端医療製品」(ATMP; advanced therapy medicinal products)の範疇へと分類されてきた(The Medical Products Directive 2001/83/EC&2003/63/EC)。しかし、これらの製品の承認審査における評価基準は EU 加盟国間で統一がとれていなかった点で問題とされてきた。また、再生医療に用いるための組織加工製品(TEP; tissue-engineered products)については、医薬品(Directive 2001/83/EC)に分類されるか、医療機器(Directive 93/42/EEC または 90/385/EEC)に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった(Fig.1)。

欧州委員会(EC)はこれらの問題を、EU 内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると認識し、2007年に解決策として、ATMP の販売承認規制を定める Regulation (EC) No 1394/2007 を制定した。Regulation (EC) No 1394/2007 は、組織加工製品を ATMP の範疇に加えること、および ATMP については加盟国における承認審査を経ずに初めから EMEA で中央審査を行うことなどを主な柱とし、2008年12月より施行されるに至っている。

## B-2 Regulation (EC) No 1394/2007 の概要

### (1) ATMP の定義

ATMP は、遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、または組織加工製品と定義される。ここでの「遺伝子治療医薬品」とは「予防・診断または治療に関する遺伝子(すな

わち核酸の断片)の、体内または体外でのヒト/動物細胞への導入、ならびにその結果としての体内での遺伝子発現を目的とした一連の製造工程を経て得られる製品」を指す(Directive 2003/63/EC)。また、「体細胞治療医薬品」は「自己(患者本人由来)、同種(患者以外のヒト由来)、または異種(動物由来)の体細胞のヒトでの使用」を意味するが、使用される細胞には「細胞の代謝作用・薬理作用または免疫作用通じた治療効果・診断効果ないし予防効果を得ることを目的に加工を施し、その結果として、使用する細胞の生物学的特性が大きく変化していること」という条件がついている(Directive 2003/63/EC)。なお、「組織加工製品」は「加工された細胞または組織から構成されるもしくはこれらを含む医療製品で、ヒト組織の再生・修復・置換を目的とする態様を保持する、あるいはこれらの目的で人に使用または投与されるもの」を指す。ここでの、「加工された細胞または組織」とは、「多大な操作を施され、ドナーもしくはレシピエント中でのもとの機能とは異なる機能を発揮する細胞または組織」を指す。従来、組織加工製品が医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかという判断に EU 加盟国間で差が生じやすかったことの大きな原因は、製品分類における「主要作用様式の原則」(principal mode of action rule)にあった。そこで Regulation (EC) No 1394/2007 では、たとえ医療機器としての側面が実際には主要な作用様式であったとしても、組織加工製品の場合には、生きた細胞・組織の作用を優先して ATMP に分類することと規定している。ただし、生きた細胞・組織を含まず、細胞の薬理学的作用・免疫学的作用または代謝作用を主要作用様式としない製品(例えばアルデヒド固定心臓弁)は ATMP には分類されない。なお、特定の品目が ATMP に該当するかどうかについての検討・判断は、後述の先端医療委員会(CAT; Committee for Advanced Therapies)が行う。

### (2) ATMP に対する規制

ATMP は新設の医療製品カテゴリーであ

るが、従来の医薬品に関する様々な規制が適用される。つまり、市場で流通させるためには薬事承認が必要であり、そのためには製品の品質・安全性・有効性を明示することと同時に、市販後の監視・調査が要求される。ATMP の製造に用いる細胞の提供・採取・検査は The Tissue Cell Directive 2004/23 (EU 版 GTP; Good Tissue Practice) に従う必要がある。臨床試験に関しては、遺伝子治療医薬品および体細胞治療医薬品の場合には、既に EU 版の GCP (Good Clinical Practice) である Clinical Trials Directive 2001/20/EC を順守することが必要であったが、Regulation (EC) No 1394/2007 施行後の ATMP の臨床試験に関しては、これに加え、ATMP 向けの新しい GCP を順守する必要があるとされている。ただし、ATMP 向けの新 GCP については EC が現在検討中である(ドラフト版は“Draft Detailed Guideline on Good Clinical Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products”として公表されている)。ATMP の品質管理に関しては、The GMP Directive 2003/94/EC (Good Manufacturing Practice) に従う必要がある。なお、現在 EC は ATMP 向けの新しい GMP についても検討中である。さらに、ATMP と医療機器との複合製品の場合には、関連する Directive (93/42/EEC または 90/385/EEC) に従うとともに、承認申請時には製品の物理的特性、機能様式および設計方法に関して述べる必要がある。また、製品の特性概要・ラベリング・パッケージングの記載に関しては Directive 2001/83/EC の要件に従うが、ATMP では特に、ドナーの匿名性を尊重しつつも、細胞ないし組織の由来について、患者の知る権利に十分に即するようものとなっている必要がある。

従来の医薬品・医療機器とは異なり多くの ATMP は患者の体の一部となる。したがって、ATMP の有効性・副作用に関するフォローアップおよびリスクマネージメントを EC は非常に重要視しており、申請者にはフォローアップ、市販後調査の詳細についての説明、またリスクマネージメン

ト計画が求められる。ATMP の市販後フォローアップおよびリスクマネージメントに関する詳細な指針としては、EMEA より EMEA/149995/2008 が出されている。また、ATMP の承認を受けた者は、その製品を使用する医療施設とともに、Directive 2004/23/EC (血液細胞以外の細胞および組織)、2002/98/EC (血液細胞)、95/46/EC (個人情報保護) に従い、患者・製品および原材料のトレーサビリティを確保するシステムを構築・運用しなければならない。ATMP のトレーサビリティに関する詳細な指針については、EC で現在検討中である。

### (3) ATMP の中央審査

これまで、EU 加盟各国での国内に限った医薬品・医療機器の流通に関しては、それぞれの国の機関による承認もしくは認証を受ければ十分であった。一方、EU 内の国境を越えた流通に関しては、EMEA が EC からの委任を受けて一括して承認審査を行っており、そこで品質・安全性・有効性に関する科学的評価が行われてきた。EMEA 内で実際に医薬品・医療機器の承認審査を行うのは、ヒト医療製品委員会 (CHMP; Committee for Human Medicinal Products) であるが、ATMP については従来の医薬品・医療機器よりも専門的かつ多分野にわたる評価を要することから、CHMP の下部諮問組織として先端医療委員会 (CAT; Committee for Advanced Therapies) が 2008 年 12 月末に設置され、CAT での品質・有効性・安全性の評価意見書案をもとにして CHMP が承認審査を行い、CHMP が作成した評価意見書をもとにして EC が承認の判断をする、という体制が取られている。ATMP の品質・安全性・有効性確保に関する要件・評価を EU 内で調和させる目的、ならびに直接的で迅速な流通を図る目的から、ATMP は EU 加盟国内での審査を経ることなく、直接 CAT での評価を受けることになった。加盟国のうち 1 国のみで流通させるような ATMP の場合でも、CAT による評価および CHMP による審査を受ける必要がある点、注意を要する。

#### (4) 先端医療委員会 (CAT)

Regulation (EC) No 1394/2007 では CAT の構成と必要となる学問領域(遺伝子治療、細胞治療、組織工学、ファーマコビジランス、倫理学を含む)が規定されている。CAT の構成および活動の詳細については章を改め、後で述べる。

#### (5) 開発促進のための措置

ATMP の開発を促進するためには、製品に関して企業が規制当局(EMEA)と相談する場合に、その手数料をできるだけ安くする必要がある。現在 EMEA では、中小企業が ATMP についての科学的助言を必要とする場合、通常の手数料の 90%割引で相談に応じている。相談者が中小企業または病院で、対象となる ATMP が公衆衛生上の特別な利益となることが証明できる場合には、更なる割引が考慮される。なお、それ以外の開発者でも対象品目が ATMP ならば通常の 65%割引で相談に応じている。

中小企業が ATMP の品質試験・非臨床試験を行いやすくする措置として、中小企業に限り、CAT が ATMP の品質試験・非臨床試験の科学的評価を行い、その結果に関する証明書を EMEA が発行する。これは治験や承認審査とは独立した性質のもので、治験開始・承認申請の有無に係らず、中小企業から申請があった場合に随時行われる。非臨床試験・品質試験の証明書はデータの科学的評価の結果のみを証明するものであって、治験届や承認申請とは独立したものとみなされている。すなわち、法的には治験届や承認申請の際に提出すべきデータの代用として証明書を使うことができない。ただし EC としては、同じデータを用いて将来、治験あるいは承認の申請が行われる際には、申請の評価が行いやすくなることも期待している。

#### (6) 経過措置

2008 年 12 月 30 日より前に EU 内で流通が承認された ATMP に関しては、経過措置が取られる。組織工学製品ではない ATMP の場合には 3 年の移行期間 (2008

年 12 月 30 日～2011 年 12 月 30 日)、組織工学製品である場合には、4 年の移行期間 (2008 年 12 月 30 日～2012 年 12 月 30 日) が与えられており、それまでに ATMP としての再承認を受ける必要がある。期間内に再承認を受けない場合には、EU 市場での承認は取り消される。経過措置としての再承認の際には EMEA に手数料を支払う必要はない。

#### B-3 先端医療委員会 (CAT) の構成と任務

##### (1) 構成

先端医療委員会 (CAT) は、EU 加盟国から各 1 名 (副委員各 1 名)、患者団体から 2 名 (副委員 2 名)、臨床医が 2 名 (副委員 2 名) の、正副合計 66 名で構成される (Fig.2)。会議は毎月 1 回行う予定である。患者団体および臨床医の代表者としての委員は EC が選定する。現在は、患者団体として EGAN (欧州遺伝的連帯ネットワーク European Genetic Alliances' Network) および Eurordi (欧州希少疾病機構 European Organisation for Rare Diseases)、臨床医の代表者として ESGCT (欧州遺伝子細胞治療学会 European Society of Gene and Cell Therapy) および EBMT (欧州血液骨髄移植グループ European Group for Blood and Marrow Transplantation) のメンバーが CAT に参加している。なお、CHMP との連携の必要性から、加盟国代表の委員うち 5 名は CHMP の委員である必要がある。CAT 委員の氏名および所属・履歴等についての詳細は EMEA のウェブサイト、[http://www.emea.europa.eu/htmls/general/contacts/CAT/CAT\\_members.html](http://www.emea.europa.eu/htmls/general/contacts/CAT/CAT_members.html) で公開されている (Supplement 参照)。

ATMP の評価において必要な学問領域としては、医療機器・組織工学・遺伝子治療・細胞治療・バイオテクノロジー・外科学・ファーマコビジランス・リスクマネジメントおよび倫理学が挙げられており、委員会全体で必要な領域がカバーできるようにアレンジされている。その内訳は、遺伝子治療専門家が 19%、細胞治療専門家が 21%、組織工学の専門家が 17%、バイオ

テクノロジー専門家が 24%、倫理学専門家が 8%、ファーマコビジランス専門家が 5%、医療機器専門家 5%、外科学専門家 1%となっている (Fig.3)。

## (2) 事務局

EMEA には「ヒト医薬品承認前審査部」「ヒト医薬品承認後審査部」「動物医薬品・査察部」「コミュニケーション・ネットワークワーキング部」「運営部」の 5 つの部署があるが (Fig.4)、そのうち「ヒト医薬品承認前審査部」と「ヒト医薬品承認後審査部」の複数の職員が CAT の運営に携わっている。このうち 3 名は CAT 事務局専属として勤務している。今回の聞き取り調査に出席した EMEA 職員によれば、CAT での審査は今後 2-3 年で 25-30 品目程度予想されており、事務局予算としては、毎月 1 回の CAT ミーティングに全専門委員が出席可能なだけの宿泊費・交通費が経費として必要となるとのことであった。また、具体的金額は明らかでないが、全委員 (正副合計で 66 名) が出席可能なだけの宿泊費・交通費は 1 回の会議あたり 50,000 ユーロ程度と推定される (Dr. Purves の談話による)。

## (3) CAT の任務

CAT の任務には、①ATMP の科学的評価、②ATMP に関する助言、③中小企業の ATMP 品質試験・非臨床試験の評価、④ EMEA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力、そのほか、ATMP 以外の製品についての CHMP との相談、および EC への助言などがある。

①ATMP の科学的評価：CAT の任務の中でも主要なのは、ATMP の科学的評価である。個別の ATMP について、CAT は品質・安全性・有効性に関する科学的評価結果を意見書案として CHMP に提出する。評価意見書案の提出は、正式な承認申請日から数えて 200 作業日以内に行う。なお、CHMP は正式な承認申請日から数えて 210 作業日以内に承認に関する評価意見書を確定する。また、CAT の質問事項リストが出された時から申請者がこれに回答するまでの間は作業日に勘定しない。

ATMP が医療機器との複合製品の場合には、CAT は医療機器認証機関との情報交換も行う。

②ATMP に関する助言：CAT は特定の品目が ATMP に該当するか否かについての科学的な基準に基づいた検討・判断を行う。製品の分類に関する助言要請は、治験届や承認申請の有無に係らず随時受け付けられており、手数料もかからない。正式な助言要請から 60 日以内で回答されることになっている。CAT の回答は、製品の内容・治療対象・CAT による検討結果について、秘匿事項を除いた後に公開される。

また、ATMP のファーマコビジランスおよびリスクマネジメントシステムの計画および実施に関しても、承認申請者・承認取得者からの要請に応じて助言を行う。③中小企業の ATMP 品質試験・非臨床試験の評価：前述のように Regulation (EC) No 1394/2007 に従い、EMEA は中小企業から要請があれば ATMP 品質試験・非臨床試験の科学的側面に関する証明書を発行する。CAT はその証明書発行のための科学的評価を担当する。

④EMEA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力：CAT は EMEA の安全性評価ワーキングパーティー (SAWP; Safety Assessment Working Party) に協力することにより、ATMP の安全性評価にも関与することになっている。CAT の SAWP への関わり方の詳細については現在検討中である。

## B-4 ATMP 承認審査における EMEA 各組織の役割

(1) 先端医療委員会 (CAT) とヒト医療製品委員会 (CHMP) の共同作業  
従来の医薬品の場合は CAT に諮問されることなく、CHMP ラポーターと CHMP 副ラポーターがそれぞれ専門家チームを構成して評価し、その評価結果を CHMP で議論する。結論が CHMP で了承されると、それを受けた EC が承認をすることになる。一方、ATMP の評価は CAT ラポーターと CHMP コーディネーターおよび品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームと、CAT 副ラポーターと CHMP 副コ

ーディネーターおよび品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームの2チームで行う (Fig.5)。2チームが作成した評価レポートを CHMP のメンバー1名と CAT のメンバー1名以上が査読し、その結果を CAT の全体会議で議論する。CAT は議論した内容を評価意見書案として CHMP に提出する。CHMP は評価意見書案をもとに承認審査を行って評価意見書を作成し、さらにこれをもとに EC が承認の可否を判断する。

#### (2) CAT の役割

先述のように CAT は ATMP の品質・安全性・有効性に関する科学的評価を行うことになっているが、具体的作業としては、ATMP の評価に関して質問事項のリスト、解決すべき問題点のリスト、および評価意見書案の内容を議論する。また、必要となれば会議中に EMEA のワーキングパーティーメンバー等の外部専門家にもスライドと電話でのプレゼンテーションをさせ、議論を行う。

CAT 正副ラポーターは、CAT の全体会議における評価の過程・議論をコーディネートするとともに、評価レポート、質問事項リスト、問題点リスト等の作成を担当し、また EMEA のワーキングパーティーメンバー等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

#### (3) CHMP の役割

CHMP は ATMP の評価を行う2チームの任命を行うとともに、CAT の評価意見書案をもとにした評価意見書を作成する。また、CAT での評価過程でコメントを加えることもできる。全体会議で主な ATMP についての科学的意見や議論について情報を共有し、必要であれば審査期間 (正式な承認申請日から数えて 210 日作業日) の最後に問題点リストの作成および口頭での説明の機会設定を行うことができる。

CHMP 正副コーディネーターは、CAT の上部組織である CHMP と CAT との間の情報のパイプ役となるとともに、CHMP において CAT の意見についての討議・採択を担当する。また、審査期間中に EMEA

のワーキングパーティーメンバー等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

#### (4) EMEA 事務局の役割

EMEA は CAT の評価意見書案および CHMP の評価意見書がそれぞれ決められた期間内に作成されることをチェックすると同時に、CAT および CHMP の評価の透明性を確保する。CAT 事務局は、CAT 正副ラポーターの評価レポートの科学的面および規制の面での整合性を確保すると同時に、CHMP での最終承認を受けるための評価意見書案の準備を行う。さらに、CAT 事務局は ATMP の評価や回収に関する情報収集・提供を行う。

#### B-5 市販後安全対策

Regulation (EC) No 1394/2007 には、ATMP 市販後における安全対策として、トレーサビリティの確保と市販後における安全性監視 (ファーマコビジランス) が挙げられている。ATMP のドナー・原材料・製品・製造工程および患者のトレーサビリティの確保は従来の関連 Directive に従うことになるが、現在 ATMP に特化した指針についても EC で検討がなされている。

ファーマコビジランスについては、ATMP に特化した指針 (EMEA/149995/2008) が EMEA から出され、2008 年 12 月末より発効している。EU では従来、ファーマコビジランスはファーマコビジランスシステムとリスクマネジメントシステムとで構成されているが、この ATMP 向け指針では有効性フォローアップシステムの構築が要求されている点が特徴的である。

ATMP は生きている細胞・組織を含む。したがって、患者への投与後、長期間の間には細胞・組織の性質に変化が生じる可能性があり、これと同時に ATMP としての有効性にも変化が生じ得る。一方、そうした変化が患者にどのような影響をもたらすか、という点については薬事承認前には十分には理解し得ない。ATMP に対する患者の免疫応答性および反復投与による

免疫獲得等も、有効性・安全性に影響する可能性がある。また、ATMP の投与の様式（手術時の患者の状態・前処理、手術および手術後の処置などまで含む）によっても有効性・安全性は変わり得る。さらに、ATMP は作用期間が限定的なものから終生理植され続けるものまで様々である。これらの理由から、ATMP に関しては有効性のフォローアップが重視されることになる。

EMA/149995/2008 ではさらに、リスクマネジメントの実施に当たっての ATMP に特有のリスクの例、ファーマコビジランスの実施における注意点、リスクを最小化するための方策などが示されている。

ATMP の市販後安全対策の課題としては、構築したファーマコビジランスシステム、リスクマネジメントシステムおよび有効性フォローアップシステムに関する不透明性が挙げられる。すなわち、データが非公開で、要旨のみが公開されることになっており、新たな ATMP の開発促進・安全性確保の上で問題である。また、データの保管およびトレーサビリティシステムの担い手が承認申請者である点も、そのままではよいのかという議論がある。

## B-6 EU における ATMP の治験

### (1) ATMP の臨床試験

EU における ATMP の臨床試験は、日本における臨床研究に相当する区分は存在せず、すべて日本の治験に該当するものとして扱われる。したがって臨床試験（治験）後の実用化には EMA-CHMP-CAT による中央審査が必要となる。ただし、EMA はあくまでも薬事承認審査を行う機関であり、治験の開始・実施に関する手続きはすべて加盟国の管轄となっている。すなわち、EMA は治験には一切関与できない。先述の通り EMA は中小企業に限り、先端医療製品の非臨床試験・品質試験のデータの科学的評価に関する証明書を発行するが、これも正式には治験届や承認申請とは別個のものとしてみなされている。日本の PMDA の「治験相談」や「確認申請」に相当する制度は EMA には存在しない。

治験に関する裁量が EU 加盟各国に属することから、同一の治験届を各国に提出しても結論が国によって異なる恐れがある。逆に、加盟各国の規制や倫理基準に対応できるように、治験届の内容に国別の修正を余儀なくされる可能性がある。こうした状況は、治験の科学的な価値を下げることになると危惧される。また、すべての EU 加盟国において治験参加者は等しく保護されるべきであるのが前提であることから、各国民の理解も得られにくくなってしまふ。治験に関するハーモナイゼーションについては EMA ではなく、EU Heads of Medicines Agency (HMA) の Clinical Trial Facilitation Group で議論されており、“Guidance Document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the Assessment of Multinational Clinical Trial Applications” などが出されている。

### (2) 中央審査の例外規定

ATMP の中央審査の原則の例外として、Regulation (EC) No 1394/2007 の Article 28 には、①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一の病院において、④特定の患者に対する処方として用いられる、という条件すべてを満たす場合には中央審査とはならない、という規定がある。これを“Hospital Exemption”と言う。ただし、Hospital Exemption に該当する品目の場合も、生産国の機関から製造工程・品質・ファーマコビジランスに関するチェック・承認を受ける必要がある。また、Hospital Exemption の要件の中の、「非反復的」「単一の病院」などの言葉の解釈が加盟国によりまちまちで、現状では合意が形成されていない。CAT もこの点について、中央審査の『抜け道』となる危険をはらむとして問題視しており、現在議論中である。また、独自の例外規定がある加盟国もあり、たとえば英国では「医師等が自らの患者の特別な需要を満たすために、自らの患者に使用することを目的として、自らの直接的な責任において、自らの規格に基づき、不必要な注文に応じるために供給する」先端医療製品は販売承認を受ける必要

がない、という“Special Exemption”の制度がある。このあたりの具体的なことについては、加盟各国の規制を調査する必要がある。

### C. 考察・結論

ATMP 開発は目覚ましい進展を見せ、EU でも次々と新たな製品が出現しているが、細胞・組織・遺伝子といった、これまでにない複雑な構成成分を含むと同時に、その臨床応用に関しては非常に限られた経験と知識しか存在せず、明確な科学的根拠に基づいた品質や安全性等の確保が課題であった。これを克服するための取り組みとして Regulation (EC) No 1394/2007 が発出されたが、その取り組みの中にもまだ問題点は多い。たとえば、中小企業向けの ATMP 品質試験・非臨床試験の証明書の発行は、開発の早い段階で行われればデータ自体が最終的な製品の規格と乖離したものとなりかねず、逆に遅ければ大企業への技術移転等が進まない。ちょうど良いタイミングについての判断はまだ難しい。また、今回の CAT 傍聴では、Regulation (EC) No 1394/2007 発効前に承認を受けた ATMP の経過措置に関して、既に臨床応用されている ATMP が EMEA の現基準に満たない場合、治験データ等の追加を求めるか、それともベネフィットを勘案して妥協するか、CAT の中でも激しく議論される場面があった。さらに、ATMP に関する Hospital Exemption の要件の中の単語の解釈の違いから、EU 地域内でも特定の先端治療が受けられる国と受けられない国が生じ、実施国に患者が集中する、いわゆる「医療難民」が発生することが危惧され、CAT でも「非反復的」「単一の病院」などの単語の定義についてのハーモナイゼーションの必要性が説かれていた。また、ATMP 向けの GCP や GMP およびトレーサビリティに関する詳細な指針等もまだ 2009 年春の段階では検討中で確定されていない。

こうした問題はあるものの、EU および EMEA は、ATMP に対して品質や安全性等の確保およびリスク-ベネフィットのバランスを図りつつ、実用化を促進するた

めの試行錯誤をいくつも繰り返しながら、着実に規制の枠組み作りを進めている。先端医療製品を医薬品か医療機器かに分類するのではなく、ATMP という第三の分類で括って特別な規制をかける、という EU および EMEA の非常に大胆な取り組みは、従来の人為的な医薬品・医療機器の二分法に拘泥されずに先端医療製品そのものと率直に向き合いつつ品質・安全性・有効性の評価を行うことができる可能性を持っており、我が国における先端医療の実用化促進施策、および規制の国際協調のためにも大いに参考とすべきものである。



## Appendix 1 : ISSCR 幹細胞利用製品のガイドラインの仮訳

### 1. Introduction

幹細胞の研究は多数の重大な疾患や障害に対する新規な治療法の開発において大きな福音をもたらすと考えられている。

幹細胞を利用した治療法は臨床における治療の標準として、いくつかのケースにおいて確立されている。例えば、白血病に対する造血幹細胞移植や熱傷や角膜障害に対する上皮の幹細胞を利用した治療である。幹細胞を利用した治療の適応範囲は幹細胞研究の発展とともに今なお広がり続けている。

時同じくして、初期の幹細胞の研究に関する報道のスケールの拡大により、難治疾患や不全状態にあつて苦しんでいる多くの患者の希望を膨らませた。新規な幹細胞を利用した治療行為の評価に関連している報道により患者が臨床研究に対して非現実的な期待を抱いているかもしれないことを考慮すべきである。

医療全体において、試験的な治療行為から一般的に認められた医療の基準となるまでの初期からの発展は長いということを経験した人々もまた認識すべきである。一般的に長い年月にわたって多くの挫折と失敗を伴った前臨床試験と臨床試験を必要とした複雑な過程を経ている。そして、時が経つにつれて、経験により大抵の新しい治療法が医療従事者達によって受け入れられるようになる。

幹細胞を利用した治療行為を治療における基準へ認められるための開発は以下の理由により特に困難なものとなっている。

- 幹細胞やそれらの派生物は、多くのケースにおいて新規な製品であり、製造工程及び最終製品

の安全性、純度、安定性、力価を保証するためのアッセイに関して研究開発者による開発デザインの補助を必要としている。

- 幹細胞の自己複製及び分化は制御が困難であり、結果に不可避な多様性をもたらすため、試験が長期なものとなる。
- 種々の疾患モデル動物は、まれに動物においてはヒトで予測される毒性に関して芳しくないように、正確にヒトの疾患や毒性試験を動物で反映させられていない。
- ヒト細胞の動物への移植試験では患者におけるヒト細胞への免疫もしくはその他の反応を十分に確認することはできない。
- 幹細胞やそれらの派生物は様々なターゲットにおいて有益な効果や、とりわけ異所組織形成や腫瘍形成といった有害な効果を示すと考えられる。それゆえ、前臨床での安全性の根拠は非常に重要である。
- 移植細胞は患者に対し長期にわたって存在することもあり、また、細胞の効果は不可逆的である可能性もあることより、慎重に患者をモニタリングし、フォローアップしつづける必要がある。
- 年齢、性、民族の異なるドナーから、異なる分子をもつ幹細胞を採取される。回収する体性幹細胞については、手順の標準化や厳格な品質管理の設定が開始されたばかりである。

これらの懸念より、知見の集積とインフォームドコンセントの取得を確保のために、臨床研究に先だつて、利害のない専門家達によるピアレビューの必要性を訴えている。

### 2. Position on Unproven Commercial

## Stem Cell Interventions

ISSCR は直接患者に販売されている根拠のない幹細胞療法の問題に早急に取り組む必要性を認識している。多くの場合、多額の医療費をかけ、確かな科学的根拠、情報開示、過失の報告、患者保護もなしで、重篤な患者に新規で効果的な幹細胞治療を提供すると称して、世界中の多数の病院で患者の希望を利用している。ISSCR では根拠のない幹細胞「治療」を欲している患者への肉体的、精神的、経済的な損害についてと、患者への科学的透明性及び専門家からの説明責任が不足していることを深く懸念している。

根拠のない幹細胞療法の戦略において、標準の医療基準の範囲から逸脱し、幹細胞利用の「治療」と称した治療法の探索のために、重篤な疾患や障害を持った患者が海外から来る場合、特に問題である。海外で医療サービスを求めている患者は地方の病院での不十分な規定と過失によって特に不安定になっているかもしれない。現場のなかには、さらに医療過失に対するクレームの体制が整っていないところもある。そして、海外の患者への継続的な観察のための説明責任が足りていないところもある。これらの問題への解決の補助をするにあたり、ISSCR は、現場や海外で幹細胞利用の治療を検討する際、個人とその医師がインフォームドチョイスすることを助けるために Appendix I を指針として提示する。

正式な手続きを踏んだ臨床試験ではないところにおいて、ISSCR は医学の進歩のための妥当な試験と科学的根拠のない幹細胞利用の治療における細胞の営利目的の提供との間には隔たりがあることを認識している。責任ある臨床医兼科学者は 正式な手続きを踏んだ臨床試験始めるに先だって、医学の進歩のため、幹細胞及びその加工製品を使用するにあたり患者に観察を行うという情報提供に注意を払っているであろう。こ

れらの事情から、ISSCR は、臨床医兼科学者が Section 7 の Stem Cell-based Medical Innovation に概説された指針に従うことを強く推奨する。

他の事情では、ISSCR は、特に、特に患者に治療の料金を請求しているといった、臨床試験の範囲外で一連の患者に幹細胞及びその加工製品の根拠のない利用している陣営を非難する。科学者や臨床医が職業倫理の問題のある行動に参画するべきではない。同様に、医療機関や研究所もそのような活動に参画するべきではない。そのような違法な治療が提供されている国では、規制当局が患者への営利活動を防止する責任があり、さらに、必要に応じて、不正に近い医療機関にかかわった臨床医に対して処分をする責任がある。

ISSCR は、異なる専門家を擁することにより、幹細胞及びその加工製品を使用した医学的な開発にまで及ぶレギュレーションを提供できると考えている。ゆえに、科学者、臨床医、倫理学者たちで協議してレギュレーションを構築することを強く推奨する。臨床医兼科学者やその所属機関は、存在し続ける限り常に現場のルールや法に従う義務がある。

### 3. Responsibility for Conduct

開発中の様々な幹細胞利用製品を考慮すると、ガイドラインは考えられうる研究の詳細の関連事項を盛り込むことはできない。したがって、幹細胞利用製品のトランスレーショナルリサーチを審査する研究者や規制当局は、特定の事象をどのようにガイドラインに盛り込むかに関して最良の判断をすべきである。ISSCR Task Force for the Clinical Translation of Stem Cells や推薦によって提示された基本原則を以下に示す。

#### Recommendation 1

幹細胞及びその加工製品にかかわる前臨床・臨床研究を行っている機関は、

研究者達へガイドラインや他の関連指針、およびレギュレーションの周知と、また、研究開発者が基準の中に置かれていることの周知を徹底し、実行に移させるための努力を図るべきである。

あらゆる臨床研究において細部まで行き届いた管理が必要であることから、幹細胞利用製品を用いた臨床研究では特化した専門性と厳密な科学的かつ倫理的な審査を必要とするという独特な問題が生じる。例えば幹細胞における科学的・倫理的問題を補足するための専門技術の妥当性については Stem Cell Research Oversight (SCRO) 委員会との協議をして検討されるべきである。

## Recommendation 2

ヒト由来製品の調査委員会は臨床研究が以下の事項を要件としていることを審査するべきである。(a) ヒトES及び他の多能性幹細胞利用製品 (b) 胎児由来の幹細胞や成体由来の幹細胞の新規な適用 (c) 造血幹細胞や他の幹細胞を利用した治療基準として確立された適用以外の使用。ヒト由来製品の幹細胞を利用した臨床試験計画書の審査により、幹細胞に特化した科学的・倫理的妥当性の同意を得なければならない。SCRO 委員会のメンバーの中にはヒト由来製品の審査へのコンサルタントが参画している場合であっても、SCRO 委員会が別途審査を実施しなければならないとまで、ISSCR は求めてはいない。

早期の幹細胞を利用した臨床研究は新規性が高く、予測不可であることから、可能な限り高い厳格性と完全性でピアレビューを行うことが最重要である。最終的には、ヒト由来製品の審査委員会は幹細胞利用製品の臨床試験の審査に責任がある。そして、その結果、審査において最高レベルの厳格性の確保のために、審査の過程及び適したところで、専門家、SCRO 委員会 (またはそれらと同等の独立した委員会)、実験動物取り扱いの委員会、生物学的安全委員会、臨床

研究の概要の審査を実施しているその他関連した規制組織の協力を得るべきである。幹細胞の専門的な知識のない現場においては、ISSCR がヒト由来製品の審査のための補助をするために、適切な分野の専門家が探す手助けをするだろう。

本書に含まれた提言にかかわらず、科学者と臨床医は、現場の方針に従うべきであり、また、局地的、国家的、そして、国際的なガイドラインと関連する研究を結びつける必要がある。また、研究倫理(付録 2.1)の国際的な考えの一部になり、文書化して明確にされた原則で科学者と臨床医を誘導しなければならない。

## 4. Cell Processing and Manufacture

多くの幹細胞及びその加工製品は目新しいものであり、科学者や臨床医にとって人間の患者での使用経験は浅い。細胞利用製品は、新規で潜在的に未知な課題を提示している。細胞利用製品は様々な異なった潜在性を持つことから、これらの Guidelines は、どんな細胞の過程や工程を経た製品も細胞の品質と安全性をできるだけ確実にするために慎重で、専門性が高く、独立した審査と監視で行われことを強調している。

細胞処理のための可能な標準手順書のすべてがまだ規定されておらず、さらに、患者への使用に先だって、細胞の操作は方針によって異なっている。通常、最低限の加工を行った製品(通常 48 時間未満の短い期間の非増殖条件下での細胞の維持のための培養と定義)は ex vivo での大規模な加工を行った細胞製品ほど特性解析と品質管理を必要とはしない。また、セルソース(自己由来に対して同種由来)、それらの分化の可能性(終末分化に対して多分化性)、目的とする使用(非同一に対して同一の機能)、対象となる患者、および組織・器官への細胞の留置法(例えば、カプセル化)によって、異なった方針は関係してくる。

多くの国で患者(Appendix 2.2)に細胞の輸送に関する規則を発出している。この治療法の使用にあたって、幹細胞とその継代物が持つ増殖性と再生能とその不確かさにより、幹細胞を利用した治療法は、既存の枠組みや規則の中で予期されていない独自の課題を規制当局に提示するだろう。以下の提言は細胞の処理や製造のための一般的な考え方について述べている。Appendix 3 では細胞の供給源、製造、標準化、保存、および追跡に関連する技術面の詳細を紹介している。

#### 4-1. Sourcing Material

ヒト幹細胞研究を行う科学者や臨床医はヒトの検体を採取するにあたって、国際的に受け入れられた研究倫理の原則に基づいて得ていることを保証しなければならない。ヒト胚性幹細胞(hESCs)(Appendix 2.3)に付随する特定の追加問題とともに、ヒト血液、組織、臓器の採取を規制するガイドラインに従って治療用の細胞を採取するべきである。特に該当するのは、以下の提言に概説された問題である。

#### Recommendation 3

同種由来物の使用のための寄付の場合、ドナーから以下の問題に関して適切であるか書面によるインフォームド・コンセントを得るべきである。

- (a) 細胞、細胞株は保存することもある考えられることから、できれば保存期限を決定するべき。
- (b) 将来、新しい用途のための追加の同意、または追加材料(血液か他の臨床サンプル)か情報を要求するべきであるかもしれないときのドナーへの申し出について。
- (c) ドナーは感染症、遺伝病の検査をされるということ。
- (d) 寄贈された細胞は研究開発者により遺伝子改変をすることもあること。

- (e) 人道的な寄付を除いて、寄付は移植細胞の受取人の選択に関する制限なしで行われること。
- (f) 医学的及びその他の関連の情報公開とドナーのプライバシーと秘密保持するために取られる特定の措置について。
- (g) どんなタイプのゲノム解析か、と、ゲノム情報がどのように扱われるかに関する説明。
- (h) 細胞、株または幹細胞由来製品が商行為の対象として扱われるようになったとき、商標や知的所有権が研究を指揮している団体に属するかどうかの開示について。

管轄(Appendix 2.4)によってはヒトのドナーから組織の受け入れは GMP の適合性を必要としないかもしれないが、汚染、感染、および病原体の伝播のリスクを最小にするためにも滅菌技術と国際的な予防措置を使用を常に指導すべきである。

#### Recommendation 4

血液や臓器の移植の際、感染性疾患や適宜遺伝病に対してドナースクリーニングをすべきである。

##### 4.1.1 Variability in Source

化学物質や高純度な組み換えタンパク製品と異なって、外科摘出物や他人から回収、加工した細胞利用製品は、生物学的に多様性をもつという大きな課題を抱えている。同種由来細胞療法の場合、一つのマスターセルの確立は多様性の問題を緩和するかもしれない。また、自己由来細胞療法の場合、細胞の供給は制限され、その結果、製品の品質試験の多くを省略するかもしれない。いずれにせよ、研究開発者の幹細胞とその加工製品の製造、培養、使用の申請経験不足から、今後の研究の過程において、特性やと力価の評価をし続けるままである。この細胞加工における幹細胞ならではの解釈は次の Recommendation 5 へ続く。

### **Recommendation 5**

幹細胞利用製品の開発において、細胞製品の特性と力価のサロゲートマーカーの妥当性の確認は必須である。

#### **4.1.2 Production**

細胞製品の製造過程での動物由来原材料含む場合は、医療用具(Appendix 2.2)としての既存のガイドラインで規定されているならばヒトへの使用を否定しないが、動物由来タンパク質によるアレルギー反応と動物由来の病原体の伝播のリスクを最小にするための追加検査を行わなければならないという独特の懸念事項がある。したがって、細胞製品に使用されるすべての原材料をトラッキングできるように詳細な文書の管理をするのは不可欠である。

### **Recommendation 6**

できるだけ不要な化学的もしくは生物学的な原材料や病原体の患者への偶発的な伝播のリスクを減少させるために、培養や細胞の保存に使用される動物由来成分をヒト由来成分や化学的に定義された成分に代替すべきである。

## **4-2. Manufacture**

異なった細胞タイプ、組織源、加工と使用の方法に応じて、細胞の処理や加工に関して個別の手順を必要としている。(製造プロセスに関する拡張議論については Appendix 3 を参照) どんな期間の培養細胞の維持も、細胞は生体内で存在する時とは異なった選択圧下におかれる。培養することによって細胞は老化し、遺伝子及びエピジェネティックな変化や挙動の変化の両方を集積することもありうる。残念ながら、細胞培養におけるゲノムの安定性の科学的理解はまだ未発達であり、そして、培養細胞の遺伝子や、エピジェネティックな状態の分析評価はいまだ発展状態にある。

### **Recommendation 7**

現在の分析評価での制限を承諾する

ことにより、科学者や審査官は 細胞治療の品質と安全を確実なものとするため、また、研究の枠を超えて比較を容易にするために、細胞培養時に最少量で条件を満たすことのできる現象に関しての共通参照規格を開発するために一緒に努力しなければならない。

### **Recommendation 8**

規制と監視のレベルは特定の細胞製品と目的使用におけるリスクの程度に比例しているべきである。(自己細胞移植に対して同種細胞移植、最少の加工に対して高度に加工された細胞製品、同等の機能の使用に対して非相同の機能の使用)

適当な細胞原材料が利用可能である場合、必要となる可能性のある分析評価は、mRNA、microRNA、タンパク質の発現と活性、増殖速度、DNA のメチル化とクロマチン修飾のグローバルなパターン、そして極端に言えば、個々の専門家達による厳密な検討を受けた完全なゲノムの配列決定である。培養細胞製品の最適な品質管理の明確化は現在の幹細胞研究の主要な目標として残ったままである。

### **Recommendation 9**

幹細胞治療(臨床試験、臨床における治療基準として確立されている場合共に)の国際協力とアクセスを容易にするために、寄付、採取、検査、規約、加工処理、幹細胞の力価の維持、保存、および細胞の分布といった、適切な品質管理システムの発展が必要である。臨床での適用を目指して大きく加工された幹細胞(自己細胞もしくは同種細胞)に関しては、ISSCR は GMP への適合を推薦する(それは、不要な細胞製品から患者に危険を最小にするためである)。

### **Recommendation 10**

遺伝子改変や遺伝子組み換えを伴う細胞療法は、遺伝子治療と細胞治療の両方を詳しく説明した規定のガイドライ

ンを厳守しなければならない。

これらの提言は、治療のための細胞の使用に関して、基準、規格を続いて作成していることを意味してはいない(例えば骨髄幹細胞)。しかしながら、規則の基準が発展することによって、将来の細胞治療製品は現在の規制よりも厳しいガイドラインが適用されることになることも考えられる。

#### 4.2.1 Cell Banking

幹細胞製品には最小量の処理や即座に使用するものがある一方で、今後の使用を目的として長期的な保存を必要とするものもある。前例としては2つのタイプの幹細胞バンクが存在している。

(a) 細胞を個人から採取し、本人または親族への今後の使用のために貯蔵されるプライベートバンク。

(b) 血液バンクと類似した、必要性に応じた優先権リストでレシピエントに細胞を採取、処理、保存、譲渡する公立のバンク。

幹細胞治療の有効性が証明され、治療基準になる時点でバンクの発展が公益となるだろう。バンクの構築する際には、適切な遺伝的多様性に合わせて広い適応性を保証しなければならない。

#### 4.2.2 Developing Uniformity in Standards

世界基準として輸血と造血幹細胞移植療法設定されていることから、さらに、新規な幹細胞治療のために、一定の規格として、ドナーの個人情報、同意と採取、製造規則の識別、移植の方法、およびレシピエントの選出を関係づけながら設定すべきである。いくつかの非営利組織が細胞治療のための資格認定を提供する際に主導権を握っている。

例えば、Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation (AHCTA) という専門家組織の集合体(Appendix 4 参照)では、臍帯血を含む、造血幹細胞や造血前駆細胞の収集と使用のための最小の規格セットを開発した。それには

ドナーの検査に必要な最小量、ドナー識別番号、および組織を得る過程の識別を含んでいることや、製品の追跡要件に従って、識別番号と臨床での有効期限の情報を含む製品名がラベリングされた製品であることが規定されている。他の活動としては International Stem Cell Forum の主導での hESCs の保存、預託、分析についての提言の作成がある。さらに、hESC 株を作成するために利用されるヒト胚の最低限の収集すべき情報についての提言作成を主導している。異なる方法で得られる hESC や他の多能性幹細胞株に関する適切な情報やウェブベースの記録を得るためのシステムを導入すべきである。ISSCR は、前臨床や臨床の基準下において、幹細胞治療のさらなる一貫性を保証するための幹細胞治療セクターの組織化についてできるだけ助力することを表明している。

## 5. Preclinical Studies

前臨床試験の目的は(a) 製品の安全性に関する根拠を提示するため、(b) 治療効果の原理を検証するためである。臨床での結果で陽性を期待するためにも、ヒトへの幹細胞の臨床試験の開始前に、in vitro または適切な動物モデルの説得力のある根拠でもって支持されなければならない。臨床試験での効果が科学的に医学的に実証されていることを保証にするためにも、臨床試験の開始前について、厳密で利害のないピアレビューと法的な管理を受けるべきである。

### Recommendation 11

承認、管理されて無い場合や、最終的なヒトへの研究が同じセルソースで行われないのであれば、関連動物モデルでの十分な前臨床試験で、できるだけ常に臨床での条件と組織生理学の検討を行い、申請される幹細胞を利用した臨床研究が倫理的であることを確認する必要がある。研究開発者は小動物モデルおよび大きい動物モデルを用いての細胞治療の前臨床試験のプロトコルを、ピアレビューや規制への審査時の必要性を

考慮して開発するべきである。

幹細胞を利用した治療開発に適切な動物モデルを用いた前臨床試験は特に重要である。幹細胞は複数のメカニズムを通して効果を示し、細胞培養の研究だけで生体内での挙動を予測するのは困難なためである。幹細胞治療の特徴は生理学的に統合し長期にわたって生着して組織の再構築をすることによって多くの病気へ適応する。できるだけ動物モデルの試験でもって移植した細胞製品の副作用を評価することとなるだろう。多能性幹細胞から細胞を得る場合や、*ex vivo* で多数の処理を行うケースにおいて、動物モデルの試験は特に必要とする。しかしながら、細胞の定義どおりの挙動とレシピエントの免疫反応により、移植されたヒト細胞はヒトのレシピエントでどのように挙動をするかについて、動物モデルにおける前臨床試験の分析評価で得られる見解については限定されたものになるかもしれないことを認識するべきである。これらに関する不確実性については前臨床のデータの利害のないピアレビューの間、考慮しなければならない。患者での試験は、無視できない前臨床のデータが入手可能なときや慎重な用量漸増試験のときで、常に厳格で独立した科学的かつ倫理的な監視の下で試験をする場合のみ妥当である。

#### **Recommendation 12**

新しく予期しないような安全性上の懸念事項が臨床の **TR** にて起こるかもしれないことから、前臨床と臨床を担当する研究開発者達の間綿密な情報交換が強く推奨される。

#### **5-1. Efficacy**

組織修復、病気の根絶が幹細胞治療の目標であることから、前臨床試験では、できるだけ臨床での条件と組織生理学の検討を行い、関連動物モデルを用いて有望な治療法の有効性の原理を検討すべきである。動物モデルか病気のヒト組

織から単離・培養された細胞を利用してメカニズムの研究をすることが、細胞治療の根底にある生物学を明らかにするためにも望ましい。特に、重症で治療不可能な病気のケースでヒトへの臨床試験を開始するために、同じセルソースを用いた、関連動物モデル試験や最終的なヒト研究で有効性と安全性を実証するために、前臨床試験で幹細胞移植の検討を行い、生物学的なメカニズムを完全に解明することが義務的な前提条件ではないとガイドラインでは明示している。

#### **Recommendation 13**

小動物モデルで、野生型、病気の型や正常な遺伝型の幹細胞の移植試験をし、細胞治療による形態学的回復や機能的回復を評価して、組織の回復や修復の生物学的メカニズムを調査するべきである。また、小動物を用いた研究で、細胞治療による効能、細胞の分布、生着、および組織化のために、有効な投与量とルート、最適な期間や疾患の程度を評価するべきである。

免疫不全マウス/ラットは生体内への移植、分化した細胞の安定性、癌化の危険性を評価するために特に有用である。かなりの制限があるが、多くの小動物(例えば齧歯類)疾患モデルでヒトの罹る疾患の状態を忠実に再現させることができる。大動物モデルは、疾患の複雑さや、有効な細胞投与量や、反応性、移植後の細胞の生着や、長期の細胞移植時における組織の炎症反応性、免疫によるバリア機能といったことに関して、小動物モデルに比べていくつかの要素に関して有益であるかもしれない。その上、多くの治療への応用において、大動物モデルはスケールアップの問題、生理学(心臓生理学など)、遊走性、実行可能性を評価するためには不可欠であるかもしれない。

#### **Recommendation 14**

小動物モデルを使用することでは十分対処できない疾患に関連した場合や、

または骨、軟骨、または腱などの構造学的組織が、負荷に堪えるモデルでテストされる必要がある場合のため、幹細胞研究では大動物モデルを使用するべきである。選択された大動物モデルについてのヒトの疾患を研究するための適切な関連性と系の利害の状態を提示しなければならない。

しかしながら、小動物モデルでは遺伝学的に免疫不全化した小動物をテストに利用可能である一方、大動物はヒト細胞の移植を受け入れるために補助的に免疫抑制剤療法を必要とすることを認識しておく必要がある。薬物の副作用が長期の評価実験の成功を妨げるかもしれない。

#### **Recommendation 15**

ヒト以外の霊長類での試験が必要か否かは、患者への幹細胞やその分化誘導体の試験的な適用に関する必要な情報やそれ以外の試験では入手不可能な情報が入手できる可能性が高い場合に限り、ケースバイケースで検討され、必要とあらば実行されるべきである。ヒト以外の霊長類の使用にかかわるすべての研究では霊長類の世話や固有の環境要求事項に対する専門的スキルを持った免許のある獣医師の精密な指揮の下で管理されなければならない。

ヘルシンキ宣言やニュルンベルク綱領などの研究倫理の国際規約はヒトでの臨床試験の前に前臨床の動物試験を強く推奨する。試験についての指摘としては、罹患動物が提供されないが、長期で類縁疾患や負傷で多くの患者のためにベネフィットになるかもしれないため、幹細胞を使用して、新しい実験的治療を試みるために臨機応変に選択するべきである。信頼性のある動物試験は3つのRの原則がある。数を減らすこと(Reduce Number)、良く検討を行った試験系(Refine protocol)、可能な限り *in vitro* や動物を使わない試験系で動物から差し替えること(Replace animals)。ヒト幹

細胞とそれらの派生物を使用した動物試験を行う計画している研究開発者はISSCR Ethics and Public Policy Committee (Appendix 3)やISSCR Guidelines for the Human Embryonic Stem Cell Researchに記載の適用される倫理的配慮について参照するべきである。

#### **5-2. Toxicity**

ヒト細胞は、セクション 4、Cell Processing、および Manufacture で議論した条件のもとで生産される必要がある。細胞集団の特性解析に際しては、細胞製品とその分化誘導製品中に目的外の細胞集団が混入している可能性をみることや、また無制限な増殖や異常分化を示す細胞を制御するための適切な予防手段を講ずることなどを念頭に置き、特に注意を払うべきである。

#### **Recommendation 16**

臨床試験で使用される細胞については最初に厳密に特性解析が行われ、毒性発現の可能性について *in vitro* の試験と動物試験(できるだけ臨床での条件かつ組織生理学的試験下で)で評価しなければならない。

造血系と重層上皮系以外で、幹細胞とその加工物の注入・移植に関する毒性の臨床の知見はほとんどない。急性の注入による毒性、有害な免疫反応、細胞製品の予期していなかった作用、および造腫瘍性といった、既知で予期されうる潜在的リスクに加え、経験によってのみ確認される予期されない毒性があるかもしれない。動物モデルでは最大限にヒトでの毒性を模倣しないかもしれない。したがって、前臨床で細胞を利用した治療の毒性解析で個々の安全対策を適用しなければならない。このセクションでは細胞及びその分裂物の固有であろう毒性を明示する。

培養により増殖した細胞、特に長期またはストレスが多い条件下では、異数体



になるか、またはDNA転位、欠損、その他遺伝子やエピジェネティックな異常が起こり、癌などの重大な疾患を引き起こすことがあるかもしれない。

#### **Recommendation 17**

培養による引き起こされた異常によるリスクを最小にするよう、患者への移植のための細胞の出荷の評価基準を設定しなければならない。

多能性細胞の性質と固有であるテマトーマの形成能を考えると、hESCs や iPS 細胞、それらからの分化細胞の潜在的な造腫瘍性に関して特に懸念すべきことがある。

#### **Recommendation 18**

特に培養か遺伝子組み換えで大きく加工されるならばどんな細胞利用製品も造腫瘍性のためのリスクについて評価しなければならない。臨床におけるヒトへの使用の承認に先だって、独立した審査機関の指示に基づき、どんな細胞製品についても造腫瘍性のリスクを評価する明確な計画を実行しなければならない。

異所性組織形成か腫瘍形成の高いリスクがあることや発生している細胞を調製する場合には、外因性の薬物で遺伝子組み換えした細胞が死滅する状態にしておき(例えば、細胞にチミジンキナーゼ遺伝子を導入しておくことで、gancyclovir 反応性のある細胞にする)、「Suicide Strategy」の手段を講じるべきかもしれない。しかしながら、細胞治療でも遺伝子組み換えをした時点で、遺伝子組み換え細胞の使用が遺伝子導入研究に関連する適当な規制の対象として追加を伴うかもしれない。遺伝子治療であると考えられることには注意すべきである。そのようなメカニズムに関するリスクとベネフィットは独立した審査機関によって規制の対象として扱われるべきである。

細胞の投与経路(局所投与か全身投与)は異なった有害事象をもたらすかもしれない。局所投与、すなわち細胞の筋肉内注射か皮下注射が急性の全身性の有害事象(抗原提示細胞の移植でない場合)を誘起することはなさそうだが、いずれはドナー細胞の局所の破壊をもたらすかもしれない。同様に、植皮用のグラフトの局所被覆は、グラフトの破壊や続いて組織の損傷、炎症をもたらすかもしれないが、全身性の有害事象を誘起しそうにはない。一方、心臓や脳のような器官への局所移植は、移植により生命に危険を及ぼす有害事象を起こし、移植細胞が体内の構造に影響を及ぼすかもしれないダメージを与えるかもしれない。特に調製した細胞が起源となる組織とは異なる部位で投与するならば(例えば非同一の使用のために)、局所性と全身性の毒性の可能性を評価するために強く注意を払わなければならない。

体内で細胞が生着または増殖する可能性があることから、細胞の全身への輸送はさらなる毒性の問題があげられる。宿主細胞と移植細胞の細胞融合に関する長期の結果は確認されていない。動物とヒトの生理学的相違点を考えると、前臨床のモデルはすべての潜在している有害事象を忠実に予期するというわけではないのかもしれない。動物モデルでは細胞治療で疼痛とその悪化を評価するときに特に不十分である。そして、今後予測される対象疾患の多くが疼痛に関連している。

齧歯類か他の小動物モデルによる検討が幹細胞を利用した治療の開発で必要なステップであるが、その検討は主要な毒性の項目についてだけ明らかにすると考えられる。大型哺乳類とヒトの間にある多くの重要な生理的機能の類似性からも、新規な細胞治療においては少なくとも一種の大動物モデルで毒性試験をすることが好ましいだろう。そのうえで、細胞治療の遅発効果についての情報で動物の長期のモニタリングに対し

て検討すべきである。

#### **Recommendation 19**

レシピエントに投与される薬物と細胞の相互作用を試験するために細胞培養と動物モデルでの検討をするべきである。これらには、疾患の治療経過に使用されるかもしれない他の薬物と同様に、レシピエントへの使用を計画されている免疫抑制剤も含んでいる。

### **6. Clinical Studies**

臨床研究と同様、幹細胞を利用した治療の臨床試験では、臨床研究の倫理的行為と被験者の保護を管理している国際的に受け入れられた原則に則って行わなければならない。主要な要件としては規則の管理、研究開発者やスポンサーと利害のない専門家で構成された委員会によるピアレビュー、適正な被験者選択、インフォームド・コンセント、および患者管理を含んでいる。しかしながら、特に注意を要する重要な幹細胞関連の問題が数多くある。

#### **Recommendation 20**

幹細胞を利用した臨床研究をおこなう者がすべきこと：

- (a) 幹細胞を利用した臨床研究をおこなう者は、他の治験実施者や臨床研究の審査委員会が下記の点について評価作業が円滑に行えるよう専門知識や情報を提供し、協力するべきである。
  - i) 臨床試験で使用される細胞の生物学的特性
  - ii) 使用される細胞が適切な製造規格で開発されているかどうか
  - iii) 動物やその他の系を用いた安全性と有効性の評価に関する前臨床のデータ
  - iv) 提供可能な範囲での、短期、中期、さらに長期間の影響観察から安全性に関してコメントできる初期の臨床データ

- (b) 例えば細胞増殖そして/または腫瘍の研究、動物由来原材料の暴露、ウイルス・ベクターによるリスク、未知のリスクを含む幹細胞治療のリスクについての情報提供。
- (c) 幹細胞を用いた試験に参加することによるベネフィットに関して、患者に最大限透明化するべきである。患者が合理的な代替手段の治療法を選択するかもしれないからである。インフォームド・コンセントの過程で、細胞を利用した治療は新規性が高く、実験的な側面があることを強調しなければならない。患者が治療効力の可能性に関して持っているかもしれない誤解を最小限にすることが重要である。
- (d) 幹細胞研究を行っている研究開発者、スポンサー、および団体の間でのあらゆる利害関係、利益相反を明らかにするべきである。
- (e) 長期の健康への影響をモニタリングし、患者のデータの秘密保持するべきである。
- (f) 有害事象報告については明確でタイムリーで効果的な計画を示すべきである。
- (g) 起こりうる腫瘍の治療を含め、毒性に対する処置についての臨床の計画を示すべきである。この計画は試験による障害の補償を含むかもしれない。
- (h) 保険金か、他の適切な金銭的もしくは医学的資源が利用可能であることを保証し、患者が試験へ参加したことにより起こると予測される合併症を補償するべきである。

#### **6-1. Regulatory Oversight**

法的な審査と管理の目標としては、幹細胞を利用した臨床試験が安全であることを保証することであり、科学的メリットとすることであり、いわば、生物医学研究の関係者にとって価値のある確かなデータの収集を設計、実行することである。

### **Recommendation 21**

公的もしくは私的な援助があろうとなかろうと、幹細胞の臨床での適用についてのすべての試験で、利害のない審査、承認、および適切な専門知識を補う被験者の研究監視機関によるモニタリングの継続を課題とすべきであり、幹細胞研究とさまざまな臨床の規則への適用についての幹細胞ならではの解釈を評価すべきである。この審査と監視は、機関、地域、国レベルであるかどうかにかかわらず、そして、研究開発者が開発業務受託機関のサービスを使うかどうかにかかわらず、研究開発者と利害関係のないものでなければならない。

幹細胞を利用した臨床試験で、利害関係のない審査とインフォームド・コンセントをすることは、研究開発者による研究のデザインに先入観を持たせるかもしれない利益相反の可能性を最小にし、被験者の利益と研究の目標の一致を最大なものにし、被験者の参加の自発的な性質への尊重を最大にするために必要である。

幹細胞研究計画の利害関係のない評価は、政府機関、ピアレビュー、データ・安全性モニタリング委員会を含む複数のグループを通してなされるものである。幹細胞を利用した臨床試験を開始するにあたり、研究開発者が地方や国の承認をもって従うことが重要である。

### **Recommendation 22**

国内にどんな公式の規制当局もないならば、ISSCR は政府が国家、地域、地方のレベルで幹細胞利用製品の臨床使用をモニタリングする規制の権限を高めることを強く推奨する。ISSCR は、規制の監視のためにそれらの運営組織に専門家の助言を提供するために自身の能力を築き上げることに努力するだろう。

多くの国で、規制当局の承認のプロセスにおいて臨床試験の明確な目標、詳細な臨床試験プロトコル、製造指針、毒性の情報の明確な目標について概説する研究開発者からの申請書を必要としている。

## **6-2. Standards for Peer Review**

### **6.2.1 Elements of the Peer Review Process**

幹細胞による治療の臨床試験実施計画書の評価（特に幹細胞の新規な調製を行うもの）には専門的知識を必要とする。

### **Recommendation 23**

幹細胞の臨床試験のピアレビューでは次の点を評価するために適切な専門的知識を必要とする。これらは、(a) 臨床試験に進む根拠となる *in vitro* 及び *in vivo* の前臨床試験。(b) 被験者保護の視点からの臨床試験プロトコル中の科学的根拠、試験計画のエンドポイントの妥当性や統計学的検討、疾病特異的な問題についてである。

また、ピアレビューでは、計画している幹細胞の臨床試験が保健衛生の増進につながりそうであるかどうか、もしくは、重要な新しい知見を生み出せるかもしれないかどうか判断すべきである。新しい幹細胞治療の相対的価値を確立した治療の種目との比較は審査の過程において不可欠である。

### **6.2.2 Risk-Benefit Analysis**

セクション5の前臨床研究で議論したとおり、ヒトでの臨床試験に進むことの妥当性を示すだけの幹細胞治療の安全性とベネフィットに関して説得力のある前臨床の根拠を明確にすべきである。

### **Recommendation 24**

リスクは特定され、減少すべきであり、被験者への潜在的ベネフィットについて、過度の強調無く現実的な展望を描

くべきである。被験者の選択は試験のリスクとベネフィットに影響を与える。リスクを最小にし、結果を分析する能力を最大にして、個々の被験者と社会への利益を高められるよう被験者は選択されるべきである。

#### 6.2.3 Comparison with Existing Therapy

先天性、後天性の疾患は障害、病的状態、およびそれらの利用可能な治療法の選択に関する程度において大きく異なっている。新規な幹細胞による治療、それ自体で試験的でリスクのあるもので、臨床での適用へと続くための決定において、前述の事柄は重要な影響力を持つ。

#### Recommendation 25

一般的な原則として、幹細胞による治療が既存の治療法より臨床的に競争力があるか、または優れていることを目的としなければならない。効果的な治療法が既に存在しているなら、幹細胞による治療によるリスクは低くならなければならない(例えば、より良い機能的な結果、つまり、関連副作用を伴う一生にわたる薬物療法に対してたった一回の処置(細胞の投与)、すなわち、長期の費用の減少)。効果的な治療法が適用されないのであれば、疾患の重篤性、特に治療すべき疾患にまったく無力で生命に危険を及ぼすような場合、により患者への幹細胞を利用した試験的な治療のリスクは許容されるかもしれない。幹細胞による治療に関連する可能性のある全ての有害事象に関するリスクを最小にするように最大の努力をするべきである。また、非常に短期的な予後でもって患者の希望を利用しないように注意しなければならない。

#### 6.2.4 Standard of Care.

ISSCRは、幹細胞研究が各地各所における治療の基準が全く異なるところで行われている国際的な試みであると認識している。各地各所において適用可能

な治療の質に影響を与える合理的な要素を考慮して、最良最適な治療を達成するために当然の考慮を払うべきであろう。ISSCRは、自国の支援機関によって、患者の利益となるために海外で臨床試験を受ける行為に対してだけは強く阻止をする。試験的な治療が、仮に承認されるとしたら、現実問題として、既存の保険制度を通して臨床試験に参加する人々に適用可能となることが期待できるか、あるいは臨床試験に関連して将来にわたって発展していくものであるべきである。比較治療群を設定した試験については、もし、各地各所におけるリスク&ベネフィットに関する比較検討からみて可とされるならば、そこにおいて達成可能な最良の治療法と幹細胞を利用した治療を比較する試験とフォローアップの実行は正当化されるかもしれない。

#### Recommendation 26

臨床研究では現場の人間に適用可能な現在最も良い治療法に対して新しい幹細胞治療を比較するべきである。

#### 6.2.5 Fair Subject Selection.

患者らの経済状態、損害補償の範囲、または支払能力に関係なく、ISSCRはよく設計された効果的な幹細胞治療の臨床試験を公正に受けられことを理念とすることを支持する。幹細胞の臨床試験において、出資者(企業)と治験責任者は、適格性基準を満たす人が試験の治療費をまかなう資力がないために治療への組入を妨げられることがないように、誠実にことにあたることや、可能ならいつでも十分な基金を確保するための相応な努力をするなど、倫理的責任を持っている。

#### Recommendation 27

できるだけ、臨床の幹細胞研究に組み入れられているグループや個人は参加している研究結果による利益を得る立場に在るべきである。合理的で正当な理由なしで臨床の幹細胞研究に参加する