

「早川先生コメント」

(前文の修正案：下線部分)

非臨床試験のうち造腫瘍性評価要件は、いまだ定まっていない。本報告書の内容は、今後得られる基礎研究の成果、さらには臨床投与患者における注意深い観察、その検体解析で得られる知見を積み上げることにより、常に検証、修正されるべきである。

(前文修正に付随するコメント)

「リスクを評価」という文言に関連して

一般的に医薬品や食品についてヒトへのリスクを評価するとは、例えばヒトに対する健康被害の可能性、内容や程度を科学的根拠に基づきに論じられることと考えられます。しかし、本報告書で用いられている「リスク」という用語はハザード（危害要因）というべきもので、科学的根拠に基づき論ずることが必ずしも適切ではない状態で用いられていると思います。

一方、用語は当該議論の中で定義し、共通の認識下で用いれば良いとの考えもあります。したがって、望まれるのは本報告書における「リスクの定義」をすることですが、この期に及んで困難であろうと推察します。どなたかが、厳密に科学的な意味では必ずしもなくなく一般国民的な感覚で「リスク」という言葉がわかりやすいと言われていました。例えが適切かどうかわかりませんが、「安全・安心」の「安心」に近いようなニュアンスなのかと思いました。これに対して、疾病、特に重篤な病に罹患している患者さんやその状態が時間とともに悪化する場合は、明らかな「リスク」といえます。

個人的感想ですが、本報告書は、科学的なことを語りながら、「リスクの定義」に関して共通の科学的物差しではなく個々のバックグラウンドによる物差しで論じてきたため、それぞれが共通して科学的に得心できるところに必ずしも着地できていないのではないかと思うところがあります。それ自体は是非もないことと思いますが、研究報告書がその範囲にとどまらず、規制にも影響する性格であることに留意する必要があると思います。

個別の医療製品の評価で肝要なことは、製品側の個々のハザード/リスクの評価もさることながら、個別症例に応じた患者さんの「リスク」とその軽減を勘案した総合的判断です。そのために個々のハザード/リスクのウエイトは必ずしも絶対的なものではなく全体の中での相対的なものとして取り扱うとの方策、フレキシビリティが不可欠です。

すなわち、科学的にはハザードの要素が規制に適用される際、絶対的リスクとしてチェックリスト化し一人歩きすることにならないよう注意を払った文書化をお願いしたいと思います。

「将来の開発に寄与する科学的データを集積することを目的としている。」

「多くのステークホルダーがともに作り上げていく医療である。」

前述の「リスクを評価」に関する見解をふまえ、本報告書が上記2文のような目的、趣旨で作成されていると理解した上でコメントいたします。

## (本文に付随するコメント)

### 1. (2)3ポツ目

・腫瘍化促進の可能性のある外来因子の有意な残存

コメント:「腫瘍化促進の可能性のある外来因子の有意な残存」とはどのような因子を指し、どの程度の残存量が評価対象となるのか具体的に例示した方がよいと思います。

この場合も、FIH 試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することとする。

#### 4つの案

A案→このまま

「この場合も、FIH 試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することとする。」

B案→削除

C案→

「この場合も、FIH 試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することが望ましい。

D案→

「この場合も、FIH 試験においては、より慎重に検討すること。」

コメント:4つの案のうち、B案が適切と考えます。理由は以下のとおり。

1-1. いうまでなく通常 FIH 試験から臨床は始まるので、A案は實際上、異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することの must 規制になる。一つのハザードを理由に、かつ入り口で must 規制をする(門前払い)は前代未聞である。

1-2. 最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでとされるが、最初の主要評価項目は安全性である。「ベネフィットの感触」との意味は不明確だが、場合によっては有効性にかかわる数例が必要となると、時間的にも、例数的にも相当の臨床研究を行うことになる。この間、異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することが可能ならば、それ以降、そうでない(異常がある)細胞を使用できる(する)という選択肢をとることの科学的論理、妥当性はない。安全性が評価され、(ベネフィットの感触が得られ)たのは「異常のない細胞」であって、新規に用いる(異常がある)細胞ではないからである。(異常がある)新規細胞はもう一度FIHからやり直してくださいということになるが、これはA案に従えば(異常があるため)NGなので、デッドロックに陥ることになる。

1-3. 1-2 の状態は、前段の「しかしながら。。。」の文章を実質上否定することになる。また、後段の文意の趣旨にも合わない。

1-4. \* 以下にある「最新バージョンの腫瘍関連遺伝子リストに基づいて解析が行われゲノム変異等が検出された場合」、A 案に従えば、その細胞での FIH は行えないので、研究開発は開始できない事態となる。

1-5. FIH 中の判断は、A 案を厳密解釈すれば「安全性評価が十分行われ、ベネフィットの感触が得られていない限り」中断となる。継続可とする余地があるとすれば、新たに検出されたゲノム変異が総合的にみて問題なしと認定委員会が判断するとの前提に立った場合であるが、そのような前提に立つのであれば、そもそも A 案のようにしぼることは矛盾するということになる。継続の妥当性評価を行うこととの整合性もとれない。

結局3)は、ゲノム変異があっても特定認定再生医療等委員会が主体となり、リスク・想定しうるベネフィットを厳密に検討した上で、臨床利用あるいは継続の妥当性を判断することとしており、A 案とは別の判断基準を示していることになる。

1-6. 上記 1-3、1-5 のように A 案は本報告書にダブルスタンダードを持ち込んでおり、かつ入り口での「ハザードレベル」に依拠した一方的 must 規制により、総合的評価に至る前に新規臨床研究全体をしぼるものとなっている。本報告書の目的、趣旨、論旨の一貫性を失わしめるものになっている。

1-7. 原材料としての多能性幹細胞にゲノム異常が検出されたとしても、最終特定細胞加工物には見出されないケースもありうるので、この段階での must 規制は妥当とはいえない。

1-8. 本報告書は、同種細胞ストックを念頭に記載されているが、自己 iPS 細胞由来製品開発に関して、A 案を適用した際、研究開発にいかほどの障壁となる可能性があるのか、予測がつかない。

1-9. 以上の理由から A 案は不適切であり、B 案のように削除とすべきである。

2-1. C 案及び D 案の趣旨は、注2の「可能な限り、...」、\* 以下にある「最新バージョンの腫瘍関連遺伝子リストに基づいて解析が行われ、複数の細胞株から選定された場合」の対応の1)に十分意を尽して述べられており、あえて重複して導入する必要はない。

2-2. 追加ですが、C 案及び D 案の趣旨をより徹底したいと思うのであれば、「注2)対象患者に対するリスクを最小化させるため、可能な限り上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することが望ましい。」との表記にするのも一案かも知れません。

## 2. 多能性幹細胞由来特定細胞加工物の造腫瘍性評価の審査のポイント

この場合も、FIH 試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することとする。

4つの案

A案→このまま

「この場合も、FIH 試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することとする。」

B案→削除

C案→

「この場合も、FIH 試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することが望ましい。」

D案→

「この場合も、FIH 試験においては、より慎重に検討すること。」

コメントの都合上、現報告書案の関連部分を連結させています:4つの案のうち、B案が適切と考えます。理由は以下のとおり。

1-1. いうまでなく通常 FIH 試験から臨床は始まるので、A案は實際上、異常がないと判定される多能性幹細胞(由来特定細胞加工物)を使用することの must 規制になる。一つのハザードを理由に、かつ入り口で must 規制をする(門前払い)は前代未聞である。

1-2. 最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでとされるが、最初の主要評価項目は安全性である。「ベネフィットの感触」との意味は不明確だが、場合によっては有効性にかかわる数例が必要となると、時間的にも、例数的にも相当の臨床研究を行うことになる。この間、異常がないと判定される多能性幹細胞(由来特定細胞加工物)を使用することが可能ならば、それ以降、そうでない(異常がある)細胞を使用できる(する)という選択肢をとることの科学的論理、妥当性はない。安全性が評価され、(ベネフィットの感触が得られた)のは「異常のない細胞(由来特定細胞加工物)」であって、新規に用いる(異常がある)細胞(由来特定細胞加工物)ではないからである。別物である(異常がある)新規細胞(由来特定細胞加工物)を使用したければ、もう一度FIHからやり直してくださいということになるが、これはA案に従えば(異常があるため)NGなので、デッドロックに陥ることになる。

1-3. 1-2 の状態は、前段の「しかしながら。。。」の文章を実質上否定することになる。また、後段の文意の趣旨にも合わない。

1-4. \*最終特定細胞加工物のロットごとにチェックする必要があるとされているが、FIH実施中でベネフィットの感触が得られていない間のゲノム解析で異常のあるロットはA案にしたがえば廃棄

せざるを得ない。リストが更新された際の解析で該当する場合も廃棄を必要とする。これが、投与後に判明した場合は A 案違反で得られたデータは使用できない。多くの異常が発生した場合は、それも止むを得ないが、一つの異常でも NG とする A 案のしぼりは、ロット作成に要する時間、労力、患者さん等への移植という医療介入、コスト等を考慮すると、適切とは言えない。

1-5. その一方、3.(3)では、「新たな腫瘍関連遺伝子における変異が検出された場合であっても、すでに患者へ投与された後である場合や、被験者への投与を予定して治療計画が立てられている場合など、再生医療等の提供を中止することによって被験者に与える影響が大きいと考えられる場合は、特定認定再生医療等委員会においてリスク・想定しうるベネフィットを十分に検討し、使用可否を判断すること」とされている。これは、A 案とは対立する指針である。

1-6. 原材料細胞の段階で示したコメント 1-4 を再掲すると、「最新バージョンの腫瘍関連遺伝子リストに基づいて解析が行われゲノム変異等が検出された場合」、A 案に従えば、その細胞での FIH は行えないので、研究開発は開始できない事態となる。しかし、3.(3)では、特定認定再生医療等委員会の判断に委ねることとしている。

1-7. 同じく原材料細胞の段階で示したコメント 1-5 を再掲する。FIH 中の判断は、A 案を厳密解釈すれば「安全性評価が十分行われ、ベネフィットの感触が得られていない限り」中断となる。継続可とする余地があるとすれば、新たに検出されたゲノム変異が総合的にみて問題なしと認定委員会が判断するとの前提に立った場合である。そして、3.(3)ではその旨述べている。そのような扱いをするのであれば、そもそも A 案自体が意味をなさないということになる。

結局、原材料レベルにおける注2の\*以下の3)及び最終加工物レベルにおける 3.(3)では、ゲノム変異があっても特定認定再生医療等委員会が主体となり、リスク・想定しうるベネフィット、被験者に与える影響等を検討した上で、臨床利用あるいは継続にかかわる使用の可否を判断することとしており、A 案とは別の判断基準を示していることになる。

1-8. 上記 1-3、1-5、1-6、1-7、のように A 案は本報告書にダブルスタンダードを持ち込んでおり、かつ入り口での「ハザードレベル」に依拠した一方的 must 規制により、総合的評価に至る前に新規臨床研究全体をしぼるものとなっている。本報告書の目的、趣旨、論旨の一貫性を失わしめるものになっている。

1-9. 本報告書は、同種細胞ストックを念頭に記載されているが、自己 iPS 細胞由来製品開発に関して、A 案を適用した際、研究開発にいかほどの障壁となる可能性があるのか、予測がつかない。

1-10. 以上の理由から A 案は不適切であり、B 案のように削除とすべきである。

2-1. C 案及び D 案の趣旨は、注 3)の「可能な限り上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞由来特定細胞加工物を使用することが望ましい」に十分意を尽して述べられており、あえて重複して導入するの要はない。

2-2. 追加ですが、C 案及び D 案の趣旨をより徹底したいと思うのであれば、「注 2)対象患者に対するリスクを最小化させるため、可能な限り上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することが望ましい。」との表記にするのも一案かも知れません。

「補足コメント」

本報告書を巡ってはさまざまなご意見があり、議論を尽くしても最終的には全員一致の結論には達しないことになるかも知れません。最終的には、大多数の研究者のご意見を勘案しておまとめ頂くことになるかと存じます。上記のコメントは及ばずながら、分担研究者として現時点で及ぶ限りの理解と考察をもとにしたものを提出いたしております。

なお、研究班のスコープを越えた話であることを承知しておりますが、本報告書を通知あるいは事務連絡等として発出する場合には、1)パブリックコメントの他、2)各特定認定再生医療等委員会(メンバー)、3)日本再生医療学会等からのフィードバックを十分に勘案されるよう進言いただければと存じます。

重ねてよろしくお願い申し上げます。

早川堯夫