

iPS細胞を臨床応用するために 求められるべきデータ

— FDA/EMA 規制文書に基づく我が国のiPS関連通知の考察 —

木村 泰子¹⁾ 西村 秀雄¹⁾ 栗原千絵子²⁾ 福島 雅典¹⁾

1) 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

2) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

Preclinical data required for clinical application of induced pluripotent stem cells (iPSCs)-based products

— Critique of Japanese Notifications compared with the policies of FDA and EMA —

Yasuko Kimura¹⁾ Hideo Nishimura¹⁾ Chieko Kurihara²⁾ Masanori Fukushima¹⁾

1) Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

2) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

Abstract

Clinical development of regenerative medicine using somatic stem cells is making steady progress toward practical application all over the world. Needless to say, clinical trials of cellular-based products are regarded as being in the experimental stage in the world and mostly have been conducted under the Pharmaceutical Affairs Law (PAL). Therefore, their efficacy and safety are rigorously evaluated by regulatory authorities based on quality-assured preclinical and clinical data, aiming at the goal of marketing authorization.

Currently in Japan, several investigator-initiated regenerative medicine clinical trials under the PAL have steadily achieved planned progress. On the other hand, “clinical research of iPSCs (induced pluripotent stem cells)” outside the control of PAL has been rapidly accelerated toward clinical application.

Considering this situation, we reviewed Japanese regulations related to preclinical assessment of cellular-based products, comparing with the regulatory policies of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA). We found that Japanese regulations of regenerative medicine using cellular-based products mainly focus on quality control and manufacturing of cell preparations, while both the FDA and EMA intensively discuss about preclinical studies of cell preparations and risk factor examination, apart from the issue of manufacturing.

We conclude that in Japan all the clinical trials of cellular-based products should be conducted under the control of PAL and that regulatory science concerning preclinical and clinical assessment of such products should be discussed in greater depth based on the examination of FDA/EMA policies.

Key words

regulatory science, induced pluripotent stem cells (iPSCs), cellular-based products, risk based approach, research ethics

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2013 ; 41 : 395-406.

1. はじめに

体性幹細胞を用いた再生医療開発が世界中で、実用化に向けて着実に進んでいる。2013年9月現在、ClinicalTrials.govに登録されている幹細胞臨床試験数は358件である*。臨床試験データが蓄積するに従って、ヒトにおける幹細胞生理学、幹細胞病理学の知識は飛躍的に深まりつつある。いうまでもなく、幹細胞製剤を実地医療として患者に提供するには、薬事法に基づいて、厳密な非臨床評価、そして臨床試験で有効性、安全性が確認され、規制当局において厳格な審査を受け承認されなければならない。現在、我が国のアカデミアでは薬事法に基づく正規の再生医療治験が順調に進んでいることは周知の通りである。文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム並びに同加速ネットワークプログラム事業の下、薬事法に基づいて実施中の体性幹細胞治験は4件あり (Table 1)、続くシーズも次々と治験に入る見込みである¹⁾。

一方、我が国ではiPS細胞 (induced pluripotent stem cells) による再生医療実用化への熱望から、メディアの熱狂的な後押しを得て、臨床応用へ向けて薬事法外の「臨床研究」を強引に進めようとする動きが顕著である。しかしながら、iPS細胞は、*in vivo*における腫瘍化や未分化な細胞が全く

意図しない表現型を提示する可能性を含めて、安全性を担保するうえで未解明の問題もあり、規制当局による十分な前臨床試験の検討、検証を経ずに、臨床応用に向けて我が国の研究機関、政府が一体となって突き進んでいることに、内外の多くの研究者が懸念を示しているのも事実である。

折しも、*Nature Medicine*は2013年8月号 (Vol. 19)²⁾でiPS細胞の造腫瘍性に係るレビューを掲載した。著者らは、多数の論文を引用し、ヒト多能性幹細胞療法における造腫瘍性のリスクについて概観し、その研究のあり方について論評した。その中でGeron社、Advanced Cell Technology社により臨床適用されたES細胞臨床試験、加えて理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターが準備中の臨床研究に言及し、末尾に次のように記述している。

“Our duty as PSC biologists and clinicians should be to thoroughly understand these cells of our own creation before we move PSC-based therapies to the patient bedside.” (多能性幹細胞の生物学者であり医師である我々の義務は、我々が作り出した細胞を臨床の場に持ち込む前に、これらの細胞を徹底的に理解するということである。)

本稿は、米国保健福祉省食品医薬品局 (FDA) が2012年11月に提示したガイダンス・ドラフト (Draft Guidance for Industry: Preclinical assess-

Table 1 Regenerative medicine clinical trials using somatic stem cells in Japanese academia

文部科学省橋渡し研究支援推進・同加速ネットワークプログラム 体性幹細胞等を用いた再生医療治験

2013.8現在				
品目	分類	治験	対象疾患	状況
1. 自己骨髄幹細胞 (CD34 ⁺)	医薬品	医師主導	重症下肢虚血	P I/II 終了
2. 自己関節軟骨細胞	医療機器	医師主導	膝軟骨損傷	実施中
3. 自己筋芽細胞シート	医療機器	企業	重症心不全 (成人)	実施中
4. 自己骨髄培養幹細胞 (MSC)	医薬品	医師主導	脳梗塞	実施中

* “stem cell” “mesenchymal stem cell” それぞれで検索したものを集合し、そこから重複するもの、CD34でヒットしたもの (造血幹細胞)、cancerでヒットしたものを除いた。

ment of investigational cellular and gene therapy products) (以下、「FDA草案」という)³⁾ 及び欧州医薬品庁 (EMA) が2012年1月19日に提示したガイドライン・ドラフト (Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products) (以下、「EMA草案」という)⁴⁾ を参考として、iPS細胞が臨床適用される前に必要な前臨床安全性データについて、科学者の良心と責任において、そして名誉をかけて論ずるものである。

2. FDAガイダンスと我が国の通知発出の経緯

FDAによる細胞製剤等に関する通知等は、1993年10月14日の「ヒト体性細胞および遺伝子治療製剤に対する現行法の適用 (Application of current statutory authorities to human somatic cell therapy products and gene therapy products)」

に始まり、「当該分野の進歩による最新の知識と細胞製剤等に対する細胞組織遺伝子治療局 (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies : OCTGT) の審査を通して得た経験を活かして」(FDA草案 : I)、連綿と勧告の改訂・追加を行い、2012年11月にはFDAの生物学的製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research : CBER) / OCTGTが、細胞治療、遺伝子治療に関する承認申請を目的とした臨床試験を実施するうえで根拠となる資料と前臨床情報の範囲に関する勧告の草案を提示するに至っている (Table 2)。これは、臨床試験実施許可申請 (Investigational New Drug Application : IND) および生物製剤の承認申請 (Biologic License Application : BLA) に際してFDAが申請者に期待するところを明らかにしたものである³⁾。

一方、我が国での細胞製剤等に対する通知等は、2000年12月26日付の「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について (1314通知)⁵⁾」に始まり、

Table 2 Guidance and notifications concerning cell preparations in the United States related to this paper

本論と関連した、米国における細胞製剤等に関する通知／ガイダンス

1993年10月	Application of current statutory authorities to human somatic cell therapy products and gene therapy products
1996年5月	Guidance on applications for products comprised of living autologous cells manipulated ex vivo and intended for structural repair or reconstruction
1997年1月	Guidance for the submission of chemistry, manufacturing, and controls information and establishment description for autologous somatic cell therapy products
1998年3月	Guidance for Industry: Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy
2007年8月	Guidance for Industry: Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products
2008年2月	Draft Guidance for Industry: Validation of growth-based rapid microbiological methods for sterility testing of cellular and gene therapy products
2008年4月	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) information for human somatic cells therapy Investigational New Drug Applications (INDs)
2011年1月	Guidance for Industry: Potency tests for cellular and gene therapy products
2012年11月	Draft Guidance for Industry: Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products
2013年7月	Draft Guidance for Industry: Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products

2008年の「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について⁶⁾」及び「ヒト（同種）由来細胞⁷⁾」に対する通知、2010年の「細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請書の記載要領について⁸⁾」（細胞・組織加工医薬品及び遺伝子治療用医薬品に関する確認申請制度は薬事戦略相談への移行に伴い廃止）、2012年9月7日には「ヒト（自己）体性幹細胞⁹⁾」と「ヒト（同種）体性幹細胞¹⁰⁾」（それぞれ「ヒト（自己）由来細胞」、「ヒト（同種）由来細胞」の改定）、さらに「ヒト（自己）iPS（様）細胞¹¹⁾」、「ヒト（同種）iPS（様）細胞¹²⁾」及び「ヒトES細胞¹³⁾」の通知に至る（Table 3）。これらの通知は、非臨床安全性試験に関して章立て記載しているものの、その多くは細胞製剤等の製造及び品質管理に割かれており、治験実施前、或いは製造販売承認申請前に実施すべき前臨床試験に関する記載は、レギュラトリーサイエンスの実践に結び付ける通知というには、列挙されたリスク要因の種類や説明内容が乏しく、「FDA草案」に遠く及ばない。

規制当局が求めるべきは、その時点で可能な最高水準の科学による厳格な評価でなければならない。その理から、米国はFDA草案を作成し、そして世に問うているのである。我が国は、科学・

技術立国を国是とし、医療イノベーションを国力強化の礎に据えている。イノベーション創出力の原動力は、広く深い基礎的な科学力である。規制を緩和すればイノベーションを促進できるというものではない。米国や欧州が、むしろ規制を強化しているのは、科学の最高水準を追求しているからである。それに対して、我が国において、昨今のiPS細胞の再生医療への期待の高まりから、十分なリスクの検討が行われなまま臨床応用が進められようとしていることは、明らかに世界の先端科学の潮流と相いれない。

本稿はFDA/EMA草案と、我が国での細胞製剤等に関する規制内容を比較・整理して論じ、「ヒト（自己）iPS（様）細胞」を含む一連の通知の廃止と、欧米規制文書を参考として細胞製剤等の前臨床評価に関する通知を改めて発出することを求めるものである。

3. 幹細胞製剤の潜在的リスクに関するFDA草案の要旨

「FDA草案」では、「幹細胞由来製剤の特徴である自己再生的に複製する可変能力および各種細胞に分化する能力は、主に*in vivo*投与後に細胞が残留するホストの生理学的環境によって制御される

Table 3 Laws and notifications concerning regenerative medicine in Japan related to this paper

本論と関連した、我が国における細胞製剤および再生医療関連法令・通知等

2000年12月26日 (平成12年)	ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について (1314通知)
2008年2月8日 及び9月12日 (平成20年)	ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について 及び 同（同種）
2010年4月20日 (平成22年)	細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請書の記載要領について (PMDAでの薬事戦略相談での受付に変更となり平成23年7月1日廃止)
2012年9月7日 (平成24年)	ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について 及び 同（同種）、他にヒト（自己）iPS（様）細胞、同（同種）、ヒトES細胞
2013年5月10日 (平成25年)	再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための総合的な推進に関する法律
2013年5月24日 (平成25年)	再生医療等の安全性の確保等に関する法律案 (国会審議中)

ため、未分化幹細胞または分化が不完全な前駆細胞が混入した分化CT (cell therapy) 製剤に、安全に関して潜在的な懸念を抱えている。」(FDA草案：IV.A.1) とし、「細胞が留置される局所的な微小環境内の条件は、CT 製剤の安全性および／または生物活性に影響を与える可能性がある。一部のCT 製剤の生物学的特性を考えると、標的または非標的組織内に異所性発現が生じる可能性もある。In vivo 投与前の分化の状態と細胞の操作範囲により、細胞の形態、表現型、およびin vivo 投与後の分化の程度を動物試験で評価するべきである。」(FDA草案：IV.E.3) と指摘している。さらに、機能的に分化した組織由来のCT 製剤は、「起源となる組織の細胞の特徴が一部残っていることがあり、in vivo 投与後に多くの特有の細胞外刺激によっての特徴が変化することがある。」(FDA草案：IV.A.2) と述べられている。また、このような観点から、細胞製剤のリスク要因として、1. 投与部位の反応、2. 標的および／または非標的組織での考えられる免疫反応、3. 細胞に対するホストの免疫反応、4. 投与部位からの転移、5. 意図しない／不適切な種類の細胞に分化する可能性 (異所性組織形成)、6. ホストの体内での細胞の無秩序／無制御な増殖、7. 潜在的な造腫瘍性等を挙げ、さらに、形質導入細胞またはベクターを用いる場合には、臨床試験を開始する前に対処するべき課題として、非標的細胞／組織に対する迷入、不適切な免疫活性または抑制、標的細胞の表現型／活性化状態、生殖細胞系伝達の可能性等を挙げている (FDA草案：IV.D, V.1)。

結論として同草案は、「特定の前臨床試験またはプログラムが十分であるかどうかは、具体的な試験計画、その実施、および結果として得られるデータ次第である。したがって、INDにおいて広範囲の前臨床評価資料を提出することが重要である。」(FDA草案：VII) と結んでいる。

4. EMA 草案で示された リスクベースド・アプローチ

欧州医薬品庁のガイドライン案 (「EMA 草案」)⁴⁾ では、先進治療用製剤 (Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs) に対するリスクベースド・アプローチの方法を示した。リスクベースド・アプローチは、「医薬品の品質、安全性および有効性に関連する科学的ガイドラインに従って、MAA (Marketing Authorisation Application: 販売承認申請) に記載する特性、非臨床および臨床データの範囲を判断し、指令2001/83/ECの第IV部、付属書I¹⁴⁾ に規定された技術的基準からの逸脱を正当化することを目的とした戦略」と定義され、「製剤全体のリスクではなく、その製剤固有のリスクを明確化するものである」。その手順は、「第1段階：ATMPsの臨床使用でのリスクの特定」→「第2段階：各リスクに影響を及ぼす製剤独自のリスク要因の特定」→「第3段階：特定されたリスク要因に対するデータの作成」→そして「第4段階：リスク要因ーリスクに関する結論」である (EMA草案：4.3)。同草案では、ATMPsのリスクとして、望まない免疫原性、腫瘍形成、治療の失敗、望まない組織の形成、不用意な生殖細胞への形質導入、細胞ホメオスタシスの予期しない変化等を挙げ、リスクとリスク要因によるマトリクス表を例示し、ATMPsに対するリスクベースド・アプローチでの広い視野と評価の徹底を指南している (EMA草案：4.2, 付属書1-3)。

5. 本邦iPS通知に見られる責任回避

本邦「ヒト (自己) iPS (様) 細胞」および「ヒト (同種) iPS (様) 細胞」通知の「非臨床安全性試験」では、「製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲での試験を実施すること」とし、iPS細胞製剤等が潜在的に持つリスクに対する検討を促す一方で、「腫瘍形

成又はがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること」(第4章6)とし、「最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること」(同)としている。さらに「はじめに2.」では、「明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る『未知のリスク』と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が『新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク』とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で、治療に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。」と結論付けている。

2012年の「ヒト(自己)iPS(様)細胞」および「ヒト(同種)iPS(様)細胞」の通知は、細胞製剤等の持つリスクをベネフィット等に対して相対化し、更にそのことを患者に説明して患者の自己決定権に委ねる記載になっている。すなわち、リスクを極小化するために要求すべき厳格な科学的検討を止めて、リスク責任を医師ないし患者に転嫁しようとしているのである。

患者の心身への医学的介入に起因する有害事象の予測と評価は、すべて医師の責任である。インフォームド・コンセントは免罪符ではない。「免責の文言」に対する患者の同意をもって効果と安全性が未確立の実験的介入を行うことの違法性を阻却できるものではないということは医事法学の一致した見解である。これらの通知は、いわばレギュラトリーの責任転嫁である。一方FDAは、レギュラトリーサイエンスを忠実に実践し、社会

的な責任を果たしているのである。

6. 本邦通知に見られる論理的および倫理的問題

iPS細胞およびiPS(様)細胞は、体性細胞を初期化して作製される細胞であり、従来とは異なる新しいタイプの幹細胞である。その臨床応用は安全性の検証等慎重を要する。それにもかかわらず、臨床研究としてリスク評価に関する十分な非臨床資料を要求せず、臨床試験に入ろうとしていることを問題視せざるを得ない。「腫瘍形成又はがん化の可能性がある」ものを、「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」との秤にかけ、それを説明することで患者の自己決定権に委ねる(はじめに2.)というのは、「社会的弱者への特別な配慮」を2013年改訂(案)¹⁵⁾でより強調する形となったヘルシンキ宣言の精神に違背する行為であり、「良質かつ適切な」医療の提供を求める医療法にもとる考え方である。「新たな」治療機会というが、「新たな」治療機会自体が、想定外のリスクをもたらす可能性がある。「新たな」治療機会は、臨床試験で評価されて初めて「有用な」治療機会となるわけであり、「新たな」治療機会をそのまま「有用な」治療機会とすりかえることはできない。「新たな治療」を受けなければ、患者は自然経過をたどるであろう。したがって、この自然経過を「腫瘍形成又はがん化の可能性がある」等のリスクと天秤にかけることは、論理構築上破たんしていると言わざるを得ない。

“Therapeutic misconception”(治療であるという誤解)とは、生命倫理の議論において熟知された概念であるが、日本においてはこの誤解を当局が推進しようとしている。また、ヘルシンキ宣言2013年改訂(案)¹⁵⁾では、リスク最小化と監視を医学研究者の倫理的責務とする条文が新たに加わった。それだけでなく、従来の宣言では重篤な患者を救うための証明されていない治療の使用は、その後研究計画として組むことを前提に条件付で認められていたが、今回改訂案では、1人の

患者に用いた後、引き続いて研究計画として組むことの要請が強められた。同宣言は個々の医師に対する倫理規範であるが、未承認の方法を治療として繰り返し実施することを国が認めるとすれば、明らかに研究倫理の国際水準に反することになる。

7. 全身投与の際に生じる身体的リスク

「ヒト(自己) iPS(様)細胞」および「ヒト(同種) iPS(様)細胞」通知の「体内動態」では、「全身投与よりも局所投与が望ましい」(第6章2)としているが、「全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、生着を期待する臓器以外への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定される。また、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できる可能性がある。異所性分化による不利益とは、例えば当該細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合が想定され、それが不整脈を惹起したような場合である。」(同)としている。

これは、全身投与により異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できる可能性があることを意味している。しかしながら、全身投与により本来の生体内とは異なる異所性生着を起こすことが明らかであっても用法として許容してよいとするのは、根拠資料の提示なしには済まされない問題である。異所性生着が被投与患者にとって不利益を生じうるかどうかの判断は容易ではないにもかかわらず、医療として実施する医師が患者のベネフィット/リスクを考慮するという、独善的な判断を許すことになってしまう。一体全体、どのようにして不明のリスクを医師や患者が判断できるというのだろうか。「現時点ではCT製剤およびその由来細胞に関する造腫瘍性評価の公的ガイドラインは存在しない。」(FDA草

案: IV.E.4)。このような現状においては、患者の安全性を最優先に考えて異所性生着を許容すべきではない。これは、医療を提供するものの責務である。

8. iPS通知に見られるアプローチの欠陥

FDA/EMA草案は、細胞製剤等の性質から紐解き、それらの製剤が持つリスクを考慮して前臨床を評価する上での留意点を示している。それに対して、本邦での「ヒト(自己) iPS(様)細胞」および「ヒト(同種) iPS(様)細胞」通知では、非臨床試験データの評価においては専ら有効性に主眼が置かれ、毒性は有効性との相対的な観点からのみ評価されている。

また、FDA/EMA草案では、できるだけ多くのリスク要因を検出・同定し、厳格な評価の基に議論が尽くされる。新規のもの、未知のものをヒトに適用しようとする場合、リスクベースド・アプローチを用いて、慎重に探っていく必要がある。承認に必要なデータを機械的に整えるのではなく、個々の細胞製剤等の固有のリスクに対して必要なデータを整えていく。あくまでも、リスクベースド・アプローチであり、それは本質的にベネフィット/リスクアセスメントの手法とは異なる。後者では問題の本質を見失う恐れがあるので注意すべきである。

因みに、「ヒト(自己) iPS(様)細胞」および「ヒト(同種) iPS(様)細胞」通知の「非臨床安全性試験」の毒性の有効性に対する相対化の考え方(本論文5)や「体内動態」の異所性生着の考え方(本論文7)は、「1314通知」や2008年の「ヒト(自己)由来細胞」および「ヒト(同種)由来細胞」通知にはなく、2012年の「ヒト(自己) iPS(様)細胞」等の一連の5通知で初めて記載されたものである。

これら5通知において、「非臨床安全性試験」と「体内動態」の項では共通して同一内容が記載されている。そもそも「ヒト(自己)体性幹細胞」と「ヒト(自己) iPS(様)細胞」通知は、同一内容で

記載すべきではなく、別の次元で議論されるべきものである。これは、個々の細胞について厳格に評価を求めるリスクベースド・アプローチの観点からの通知ではないことは自明である。

細胞製剤等は全く新規であり未知の部分が多く、現代の科学は未熟である。そこで方法論として、現代の科学において明らかにされている一切の知識を動員して、リスクベースド・アプローチをとるべきであり、細胞製剤等のガイドライン／通知は、細胞固有のリスクに基づいて慎重に評価することを勧告／義務付けすべきである。

9. 我が国のレギュラトリーサイエンスのあり方

遺伝子導入が一時的であってもなくても、細胞の継代培養だけでも形質が変わることを考慮すれば、我が国のiPS細胞をめぐるガイドラインでは明らかに、iPS細胞の有効性を期待するあまり、これらFDA/EMA草案にみられるような具体的なリスク評価の観点が欠如している。そのこと自体に素朴な疑問と深い憂慮を持たざるを得ない。細胞製剤等のレギュラトリーサイエンスの方法論としては、FDA/EMA草案のように、リスクベースド・アプローチの観点から、当該細胞製剤等の固有のリスク要因を検出・同定し、一つ一つ問題をクリアしていく以外に道はないはずである。

造腫瘍性の問題に関しては、「現時点で、造腫瘍性、または現在の動物モデルから臨床転帰を予測する能力を評価するのに最適な動物モデルの選択について、科学的なコンセンサスは存在しない。」(FDA草案：IV.E.4)ので、評価はなお一層、慎重に行うべきであろう。特に、遺伝子導入を伴う場合には、「増殖因子、増殖因子受容体、免疫調整物質など、導入遺伝子の長期的発現が、無秩序な細胞増殖、悪性の形質転換、自己抗原に対する自己免疫反応、ホストの遺伝子の異常発現、その他予期しない有害作用による長期的なリスクを伴うことがある。こうした懸念事項を評価するために、長期的な前臨床試験の実施を検討するべきで

ある。」(FDA草案：V.D.3)と指摘されている。

10. 造腫瘍性／長期毒性試験

「FDA草案」では、細胞製剤の造腫瘍性または現在の動物モデルから臨床転帰を予測できる最適な動物モデルの科学的なコンセンサスは、現時点では存在せず、適切な動物モデルの選択が難しい状況にあるとしている(FDA草案：IV.E.4)。しかしながら、導入遺伝子の長期的発現には、無秩序な細胞増殖、悪性の形質転換、自己抗原に対する自己免疫反応、ホストの遺伝子の異常発現、その他予期しない有害作用による長期的なリスクを伴うことがあるため、こうした懸念事項を評価するためには長期的な前臨床試験の実施を検討するべきであるとしている(FDA草案：V.D.3)。

一方、「ヒト(自己)iPS(様)細胞」および「ヒト(同種)iPS(様)細胞」通知では、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察することとし、「腫瘍形成又はがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること」(第4章6)としている。ここでも毒性の議論が有効性の議論に置き換わっており、レギュラトリーサイエンスの真摯な追求を放棄してしまっている。すなわち、がん化の可能性がある場合には、それを用いる臨床試験は断念すべきであり、有効性を持ち出してリスク・ベネフィットの議論をするものではない。少なくとも、一つの前臨床試験でがん化の可能性が出てきた場合、その結果を覆せるような、妥当性のある試験系を用いてGLP(Good Laboratory Practice)下の信頼性の高い方法で、がん化を否定できるデータを提出させ、それを評価することが、レギュラトリーサイエンスの実践であり、規制当局の責務と考える。

この問題に対して、2013年2月28日号(Vol. 494)の*Nature*¹⁶⁾のIn Focusでは、Takahashi's iPSが臨床試験に入ることについて、“I cannot imagine any

regulatory agency permitting such a trial without years of extensive pre-clinical testing,” (どんな規制当局でも複数年にわたる前臨床試験の結果を求めずして、そのような (Takahashi's iPS) の臨床試験を許可するとは思えない) との Advanced Cell Technology 社の最高科学責任者の発言を引用している。

11. 再生医療新法の重大な問題点

上述の、欧米と我が国での細胞製剤に関する規制の違いからも明らかなように、日本での細胞製剤開発に関する通知の安全性に関する項目は、欧米のそれと比較して極めてずさんなものであると言わざるを得ない。加えて、我が国では本年(2013年)5月10日に「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」が公布、5月24日には「再生医療等の安全性の確保等に関する法律案」が国会に提出され、再生医療分野でのイノベーション創出を目指した施策が進められている。これに対して我々は薬事法とは異なる規制枠組であることにつき多くの重大な懸念を指摘した¹⁷⁾。

ここで取上げて問題にしなければならないのは、我が国では薬事法を所轄する部署ではない医政局がiPS細胞を使用したfirst-in-humanの試験を薬事法外の「臨床研究」として実施することを許可したという事実である。2013年2月28日号 (Vol. 494) の *Nature* の In Focus でも、Takahashi's iPS は “Japan's somewhat confusing system” の中の承認申請に結びつかない「臨床研究」として実施されようとしていると紹介されている¹⁶⁾。人倫に即するなら、薬事法下で、リスクベースド・アプローチに基づいて非臨床安全性試験資料を整え、GCP (Good Clinical Practice) に基づく治験を実施するべきであり、造腫瘍性やがん化の懸念が完全に否定されていないにも関わらず、このような薬事法に基づかない「臨床研究」が可能であり得ること自体が問題である。

12. レギュラトリーサイエンスの 原点と展開

人間が科学を技術として利用しようとする時、技術の欠点がかたがた有害な影響をもたらすことがある。このリスクを最小限にするためには、事前に十分に該当技術の利点と欠点を評価する必要がある。この技術利用と普及のための法律・規制によるコントロールが、レギュラトリーサイエンスの任務である。

レギュラトリーサイエンスの原点は、1962年における米国のキープオーバー・ハリス医薬品改正法に遡る。そこには、医薬品の安全性保証・市販前の有効性の証明、GMP (Good Manufacturing Practice) や副作用報告、インフォームド・コンセントなど、現代のレギュラトリーサイエンスにおける法的な枠組みが明記された。当時、米国において消費者の権利保障を目指す動きが高まり、時のジョン・F・ケネディ大統領により、消費者の権利 (安全性に対する権利、情報を与えられる権利、告知される権利、選択する権利) が提唱された。これが医療を受ける患者にも当てはめて考えられた結果、人類社会は患者主体の医療実現に向けて歩み始めたのであった。翌年には、GMP規制、IND規制、医薬品モニタリングに関する規制が発効し、ここに現代に通じるレギュラトリーサイエンスの実践体制が整ったと言ってよい。我が国では、旧厚生省が旧GCPを施行したのは1990年であり、さらに8年経過した1998年、米国に遅れること36年でグローバルスタンダードであるICH-GCPに基づく新GCP省令の完全施行に至り、ようやく科学に根拠をおく薬事行政が動き出したのである。

さらには、1990年代のクロイツフェルト・ヤコブ病や薬害エイズ事件を受けて、21世紀初頭に欧州・米国などで、急速に人体由来細胞・組織の移植や製剤化に関する法規制の整備が進んだ。日本は承認申請目的がある場合に限り製造管理に焦点をあてつつ同意要件なども盛り込んだ「1314

通知⁵⁾」が出され、その後の規制整備はこれを踏襲したものであった。EUのヒト組織細胞指令¹⁸⁾、米国のヒト組織細胞製品に対する規制^{19)、20)}は、人体の資源化や商業利用という倫理的問題への対応と、治療応用における安全確保の両側面から、承認申請目的のあるものに限らず、人体組織細胞のバンクや製造所に対する登録や査察の制度を包括的に整備したもので、人体要素の提供者の保護を確実にしつつ、追跡と遡及可能性を確保する体制が整備された。組織・細胞製品、これらを高度に加工した製品、それぞれに特有の課題により分岐し、かつ統合する包括的な規制体制の中で整備されていったFDAやEMAの細胞製剤に関する規制は、製造管理のみならず、細胞製剤特有の非臨床安全性試験の検討を深めた結果である。特にFDAガイダンス^{3)、21)}は、臨床における反応をみながら非臨床のデータを追加的に収集し、安全性のみならず製品の特性を徹底的に見極めるという思想に基づくものであり、承認取得後のライフサイクルマネジメントの基盤ともなる。日本では、化学合成製品の承認取得に至る各段階でいかなる安全性データが必要かという観点のみからICH-M3²²⁾やS6²³⁾に適合するよう企業の毒性研究者が研鑽を積んできたが、ヒト幹細胞臨床研究や遺伝子治療は薬事規制の外に置かれ、行政指針で規制されてきたため、人体由来細胞製剤について、生化学、薬理・毒性・薬物動態の科学、製剤学、分析科学などの知識が規制当局とアカデミアに蓄積され統合される環境が築かれてこなかった。このような欧米諸国とのギャップを埋めることがないまま、iPS細胞の臨床応用へと先走っている日本の具体的状況を、再生医療新法、「ヒト(自己)iPS(様)細胞」等の通知は雄弁に語っている。

レギュラトリーサイエンスは、ビジネス活動に直接的な利害関係を内包するという側面を持つ。故に、レギュラトリーサイエンスは、人間性に基づいたその時点で可能な最高水準の厳密性を求める科学なのであって、その厳密さは法によって管理・保証されなければならない。それを、人々の生活における健康や安全、環境分野におけるイノ

ベーション創出の促進を狙って安易な方向に誘導することは、科学の破綻を招くことになりかねない。レギュラトリーサイエンスを適正に実践できるのは、あくまでも法律と規制によってである。なぜなら、現在の科学は根本的に未熟であり、技術開発においては、現代社会に求められる最高度の品質水準を徹底して追求し続ける必要があるためである。品質管理や有効性と安全性のデータの信頼性の保証もないようなものを患者に提供することはおよそ医療ではない、非人道的であり非科学的な行為なのである。有効性や安全性の保証されない「医療」の提供は、当然のことながら患者の欲するところではなく、医療倫理を全く無視したものと云わざるを得ない。

13. むすびにかえて

我が国は、科学・技術立国を国是として、医療イノベーションを国力強化の礎に据えている。再生医療分野でのイノベーション創出に向けた施策として、再生医療等の安全性の確保等に関する法律案が2013年5月に国会に提出された。全ての自由診療を含む再生医療を届け出制とし、規定及び命令に違反した場合には内容に応じて懲役や罰則などの刑を科す罰則規定を設けた点は評価できる。しかしながら、実態は薬事法外での再生医療の実施を容認するだけではなく、再生医療の提供を医療行為の一環として行われるものと法的に位置づけて巧妙に医師に責任を転嫁した上で、未承認である再生医療製品の製造と提供を可能とする仕組みである¹⁹⁾。このような薬事法外の枠組でイノベーションが促進されるなどと考えることは、全く浅はかな考えである。イノベーション創出の基礎は科学力であり、米国・欧州が近年再生医療に関する規制を強化しようとするのは、より強力な、精密な科学を求めているからに他ならない。

“法によって科学を實踐し、科学の進歩によって法を改める”，これが現代社会の科学の原理である。薬事法は、その前文に「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全

性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする」と謳っている。この法律を無視して、有効性そして安全性を評価すること、ましてやその信頼性を保証できるものではない。国際的に協調されている薬事法に基づかない医薬品開発は到底世界で容認されるものではない。つまり、「ヒト（自己）iPS（様）細胞」等の通知や国会で審議中の再生医療新法は、その当初の目的に反してイノベーション創出の阻害にしかならないであろう。

2013年2月28日号（Vol. 494）の*Nature*¹⁶⁾は、Takahashi's iPSが臨床試験に入ることに對して、“I cannot imagine any regulatory agency permitting such a trial without years of extensive pre-clinical testing.”（どんな規制当局でも複数年にわたる前臨床試験の結果を求めずして、そのような（Takahashi's iPSの）臨床試験を許可するとは思えない）とのAdvanced Cell Technology社の最高科学責任者の発言を引用し、日本の臨床試験規制の不備を取り上げている。このような*Nature*の指摘を受けるところは、我が国科学界の恥辱以外のなにものでもない。iPS細胞臨床研究のgo signを出した日本のヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の責任は重大である。そもそも、このような「臨床研究」は、薬事法外であり、法的根拠の乏しい「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針」²⁴⁾に基づくものであって、科学と倫理の国際水準からみて問題である。

既に国際的に厳しい指弾を受けるに至った今、我々に求められるのは、iPS細胞に限らず全ての幹細胞製剤は、薬事法に基づいて開発しなければならないという、当然の理を受け入れることなのである。

文 献

- 1) 福島雅典. イノベーション創出力の現状と強化策. 臨床評価. 2013 ; 41 (1) : 151-66.
- 2) Lee AS, Tang C, Rao MS, Weissman IL, Wu JC. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. *Nat Med.* 2013 Aug ; 19 (8) : 998-1004.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products [draft guidance]. November 2012. [西村秀雄, 王 姿人, 野口雄次, 監訳. 米国保健福祉省 食品医薬品局 (FDA) 生物学的製剤評価研究センター (CBER). 産業界のためのガイダンス 試験物としての細胞および遺伝子治療製剤の前臨床評価 ガイダンス草案. 臨床評価. 2013 ; 41 (1) : 167-83.]
- 4) European Medicines Agency (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT). Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products [draft]. 19 January 2012. EMA/CAT/CPWP/686637/2011. [西村秀雄, 王 姿人, 野口雄次, 監訳. 欧州医薬品庁 (EMA), 先進治療委員会 (CAT). 先進治療用製剤に適用される指令2001/83/ECの第IV部, 付属書Iに従ったリスクベースド・アプローチに関するガイドライン案草案. 臨床評価. 2013 ; 41 (1) : 197-208.]
- 5) 厚生省医薬安全局長. ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について. 平成12年12月26日 医薬発第1314号.
- 6) 厚生労働省医薬食品局長. ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について. 平成20年2月8日 薬食審査発0208003号.
- 7) 厚生労働省医薬食品局長. ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について. 平成20年9月12日 薬食発第0912006号.
- 8) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請書の記載要

- 領について. 平成22年4月20日 薬食審査発0420第1号.
- 9) 厚生労働省医薬食品局長. ヒト (自己) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について. 平成24年9月7日 薬食発第0907第2号.
- 10) 厚生労働省医薬食品局長. ヒト (同種) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について. 平成24年9月7日 薬食発第0907第3号.
- 11) 厚生労働省医薬食品局長. ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について. 平成24年9月7日 薬食発第0907第4号.
- 12) 厚生労働省医薬食品局長. ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について. 平成24年9月7日 薬食発第0907第5号.
- 13) 厚生労働省医薬食品局長. ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について. 平成24年9月7日 薬食発第0907第6号.
- 14) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003; amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. 2006 Jun 27 ; L159 : 46-94.
- 15) World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA Declaration of Helsinki Working Group, Draft revised text for public consultation ; 15 April - 15 June 2013.
- 16) Cyranoski D. Stem cells cruise to clinic. *Nature*. 2013 Feb 28 ; 494 (7438) : 413.
- 17) 木村泰子, 西村秀雄, 菊地克史, 福島雅典. 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律案」への懸念. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013 ; 44 (8) : 594-601.
- 18) Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal of the European Union*. 2004 Apr 7 ; L102 : 48-58. [米本昌平, 訳. ヒト組織および細胞の提供, 採取, 検査, 加工, 維持, 保存および分配のための品質および安全性の基準を設けることについての2004年3月31日欧州議会および欧州連合理事会指令2004/23/EC. 臨床評価. 2005 ; 32 (2・3) : 623-32.]
- 19) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). 21 CFR Parts 207, 807, and 1271. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; Establishment registration and listing. *Federal Register*. 2001 Jan 19 ; 66 (13) : 5447-69.
- 20) U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and Drugs, Part 1271 Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Revised as of April 1, 2013.
- 21) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Potency tests for cellular and gene therapy products. January 2011. [西村秀雄, 王 姿人, 野口雄次, 監訳. 米国保健福祉省 食品医薬品局 (FDA) 生物学的製剤評価研究センター (CBER). 産業界のためのガイダンス 細胞および遺伝子治療製剤の効力試験. 臨床評価. 2013 ; 41 (1) : 185-96.]
- 22) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号.
- 23) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. 平成24年3月23日 薬食審査発0323第1号.
- 24) 厚生労働省. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針. 平成18年7月3日, 平成22年11月1日全部改正. (本稿刊行時に改正指針発出の予定.)