

総説

再生医療製品におけるレギュラトリーサイエンスの要諦

尾前 薫, 山本 健策, 手良向 聡, 福島 雅典*

The Principles of Regulatory Science in Regenerative Medicine Products

Kaoru OMAE, Kensaku YAMAMOTO, Satoshi TERAMUKAI and Masanori FUKUSHIMA*

はじめに

ステミラック[®]注〔ヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞¹⁾〕が2018年12月28日、脊髄損傷の治療に用いる再生医療等製品として承認された。“神経は再生しない”という医学の迷妄から脱して、ついに神経を再生する治療法が実現した。われわれは、ようやく神経組織の驚くべきダイナミックな生物原理を解明することになる。

しかしながら、ステミラック[®]注の条件付き承認に対して、Nature誌は2019年1月に、連続して批判的なCorrespondentによるEditorial記事を掲載した^{2,3)}。本批判に対して、厚生労働省医薬・生活衛生局は宮本真司局長名で直ちに反論を行った⁴⁾。

本稿は、脊髄損傷治療におけるステミラック[®]注の効果をそれ以前の治療と比較して論じ、そのレギュラトリーサイエンス^{注1)}上の論点を整理する。その上で、Nature誌の記事に対して、科学的根拠に基づいた独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査並びに承認の正当性を明らかにして、幹細胞治療による科学・技術的なインパクト、すなわちステミラック[®]注による新しい治療について解説する。

1. ステミラック[®]注の製造販売承認に対する Nature Editorial の批判

Nature Editorialの論点を整理すると、以下の五つに絞られる。

- (1) 日本は再生医療開発を加速するために2014年に再生医療等製品における条件及び期限付承認制度を施行して、再生医療製品の審査を迅速化した。
- (2) ステミラック[®]注はその承認制度による事例であり、13例というわずかな症例数の試験結果をもとに承認された。
- (3) ランダム化比較試験(RCT)を行わなければ、有効性について結論を出すことはできない。
- (4) このような症例数で承認し、費用負担を患者に課すことは許されない。
- (5) 日本はこのような制度による再生医療承認を直ちにやめるべきである。

Nature Editorialでは、「患者への治療を促進し、イノベーションを加速するために2014年から実施された再生医療のための早期承認手続を通じて、日本政府はステミラックと呼ばれる間葉系幹細胞治療が市場に参入するための『条件付き承認』を与えた。」として、あたかもわが国で

* 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター 兵庫県神戸市中央区港島南町1-5-4 (〒650-0047) Translational Research Center for Medical Innovation (TRI), Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe (FBRI), 1-5-4 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan

注1) 「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」⁵⁾

「医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興」⁶⁾

は再生医療技術の推進を急ぐあまり、ステミラック®注について、有効性・安全性の確保を無視して、その承認に前のめりになっているかのように論じられている。しかし、このような見解は、わが国の早期承認制度を一面的に捉えたものに過ぎないと思われる。

近年、わが国では医薬品開発の変化に応じた規制改革が進められており、2014年に「再生医療等製品における条件及び期限付き承認制度」が導入された(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(医薬品医療機器等法)、第23条の26)⁷⁾。これは、均質でない再生医療等製品について有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限を付して早期に承認されるという制度である。Nature Editorialが述べている、「2014年から実施された再生医療のための早期承認手続」とは、この制度を指すものと考えられる。

ヒト細胞を用いる再生医療等製品は、個人差や原材料あるいはわずかな培養条件の違い等を反映して品質が不均一となるため、一定数の限られた治験症例では評価が困難である。また、疾患の希少性により、少数例の患者への治験症例で評価せざるを得ない場合も多い。それゆえ、臨床データの収集・評価に長時間を要し、実用化まで時間がかかってしまう、という問題点があった。そこで、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みが必要であることから、この制度が導入された。

これに対しNature Editorialでは、有効性が「推定」されるに過ぎない段階で承認される点を、懸念しているものと思われる。

しかし、本制度においても、GCPの下で実施された治験に基づく審査を行うこととされており、従来のオフアンドラッグ(患者の希少性において、少数例の患者への治験症例で評価せざるを得ない場合が多い点は同じである)の承認審査と差がないレベルでの有効性のエビデンスが確保されていることから、そのような懸念は必ずしもあたらなからう。また、承認条件として、原則として7年を越えない範囲内の期限において、より多くの症例を収集するため、全例を対象とした調査や追加臨床試験の実施が求められ、また適正使用の確保のため医療機関等を限定するなど、製造販売後の安全対策も図られている。

ステミラック®注においても、以下の条件及び期限が付されたうえで、条件及び期限付承認⁸⁾がなされている。

【承認条件】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

【承認の期限】

7年

このように、本制度は、Nature Editorialにおいて示唆されているような、安易な審査で拙速に承認を与えるというようなものではなく、安全性に十分配慮しつつ、有効性のエビデンスも可能な限り確保しながら迅速な承認を行うことで、効率的治療法の全くない患者へ医薬品の早期アクセスを提供するものである。

2. 先駆け審査指定制度に関する補足

「先駆け審査指定制度」⁹⁾(以下、本制度)とは、患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指した制度である。一定の要件を満たす画期的な新薬等について、開発早期の段階から制度の対象品目に指定し、薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とする制度である。その後、承認審査のスケジュールに沿って申請者における製造体制の整備や承認後円滑に医療現場に提供するための対応が十分になされることで、更なる迅速な実用化を図るものであり、2015年に公布された。

通常の新医薬品や新医療機器の場合、12か月を目標に承認審査が行われているが、本制度による指定を受けた対象品目については、承認審査期間を半分の6か月にまで短縮することが目指されている。

本制度の対象品目として指定を受けるためには、あらかじめ定められた要件(治療薬の画期性、対象疾患の重篤性、対象疾患に係る極めて高い有効性、及び世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制)を全て充足する必要がある。また、対象品目への指定が申請された各品目については、厚生労働省(厚労省)においてヒアリングが実施され、その後、必要に応じて予備的審査が行われた上で、PMDAと申請資料を共有して、PMDAの評価も踏まえて、厚労省において最終的な指定の可否の判断が行われる。このように手続的にも厳格な基準があり、ステミラック®注はこれらの基準に基づき、2016年に対象品目に指定され

ている。

そして、本制度において対象品目に指定されると、PMDAにおいて指名される審査パートナー（「コンシェルジュ」と呼ばれる）が選任され、厚労省及びPMDA内部の関係各部との連携を強化するとともに、定期的な進捗管理を通じて開発の迅速化が維持される。その後、新たに整備される相談の枠組みを優先的に適用し、かつ優先審査を適用することにより、早期の審査を可能とすることが目指されている。

Nature Editorialは、コメントの中で本制度には全く触れず、わが国の早期承認制度の全体像を理解していないように感じる。近年の科学・技術革命はかつてない勢いで加速しており、その発展を受けて、政府・厚労省は医薬品承認に関して、適宜、規制改革を行ってきた。

以下の三つの制度を一括りにして「早期承認制度」と呼ぶことがある。

- ①「再生医療等製品における条件及び期限付承認制度」（2014年）⁸⁾
- ②「先駆け審査指定制度」（2015年）⁹⁾
- ③「医薬品における条件付き早期承認制度」（2017年）¹⁰⁾

ステミラック[®]注は、この①及び②に基づいて、審査承認された製品である。まず前提として、本制度は一定の要件を満たす画期的な新薬等を対象とするものであり、再生医療等製品のみならず、医薬品及び医療機器も広くカバーするものである。本制度は、医薬品及び医療機器開発の促進に極めて重要な画期的な制度であることを、認識しておく必要がある。

本制度が発足した2015年から先駆け審査指定された製品は、医薬品21件、再生医療等製品11件、医療機器9件、体外診断用医薬品2件である¹¹⁾。指定品目のうち、遺伝子治療薬を含む再生医療等製品が25.6%と上位を占めるのは、それらが指定要件に合致しているからである。現代の医薬品開発のパラダイムに変化が訪れたからである。

本制度により、優れた再生医療等製品が速やかに世に出ることが期待されるのは、Nature Editorialの言を俟つまでもなく当然である。しかしながら、本制度は未熟なデータに基づく審査で承認するというようなものではない。本制度の詳細を見ると、コンシェルジュをつけてPMDAがきめ細かく指導することがその本質である。通常の許認可プロセスとは異なり、開発初期の段階からより積極的に当局が関わって適切に開発を進める制度である。通常の審査の場合は、治験が終了して総括報告書を提出する段階になるとPMDAは審査申請を認めるか否かについて検討する。一方、開発者は承認申請を認めてもらえるようにPMDAと折衝する。

本制度で指定を受けると審査期間は承認申請をしてか

ら半年と定められ、PMDAはその間に審査を完了しなければならないが、それは数々の審査プロセスを省くとかエビデンスレベルが低くても認めるというようなものではない。申請が受理されるハードルは非常に高くかつ、本制度においてはコンシェルジュによってきめ細かく指導され、よって開発者側の勝手な判断は許されないのである。

その後PMDAが審査し、承認が妥当と判断すると厚労省の薬事・食品衛生審議会（薬食審）の再生医療等製品・生物由来技術部会に回し、そこでまた厳しいチェックを受けることになる。もしそこで差し戻しされるようなことになれば、PMDAにとっては時間をかけて審査してきたことが否定されることになり、またPMDA審査の信頼性が揺らぐことになりかねない。

なお、厚労省は、本制度を医薬品医療機器等法で位置づける方針を固め、同改正法案を第198回通常国会に提出し、2019年3月19日に受理された。2019年7月29日現在、同法案は衆議院において閉会中審査に付されている。

3. 規制当局による審査とピアレビュージャーナルにおける論文のレビュー

Nature Editorial記事の致命的欠陥は、法律に基づく日本の審査制度の厳密さ、そのプロセスの詳細を認識せずに、的外な論説が展開されているように思われる。すなわち、論文が出版されていないから、Science Communityに認められていないので、それを審査して承認したことはおかしいという論である。しかし、論文になっているかいないかは、医薬品の審査承認には全く関係がない。

そもそも、ピアレビュージャーナルに出版されると、信憑性が保障されるということにはならない。実際、多くの論文で、追試できないとか、データ捏造とかといったスキャンダルが絶えない（Nature 2014年1月30日、NIHコリンズの論考）¹²⁾。ピアレビューに対する疑問は多くの研究者が経験するところである。最近では、reviewerを指定したりあるいは忌避したりすることが投稿時に求められたりするが、これがいかなることを意味しているか、読者は考えるべきである。

Nature Editorialの筆者は、治験も審査も全て厳格な取締り法で、医薬品医療機器等法に即した法的プロセスであり、日米欧でハーモナイズされているICH GCPに基づいていることを全く理解できていないというべきであろう。論文のピアレビューといえども現場に向いて調査したり、データの原本を求めてチェックするわけでもない。しかし、規制当局はそれらを厳密に行うのである。

治験は、患者に投与する治験薬、治験機器等がGMP/QMSで厳格にその製品の品質信頼性が保証されていなか

れば、そもそも実施できない。非臨床データはGLPで厳格に管理された条件で得られていることを保証しないといけないし、臨床データはGCPによって厳格に信頼性が担保され、更に監査を受けていることが要求される。治験薬概要書、プロトコル等々規制当局から要求される全てのドキュメントをあらかじめ届けて(治験届)、厳格に審査されて(30日調査等)、ようやく臨床試験が実施可能となる。このように、開発のプロセスが初めから終わりまで監督されて治験は実行されるのである。最終的に治験結果は総括報告書としてPMDAに提出され、それが厳密な審査を受けることになる。一方、論文の審査においては、そのようなデータの品質管理/品質保証は求められないし、ただ提出されたmanuscriptをreviewerが読んで論じるのみである。ピアレビューは、データの信頼性の保証とは、ほぼ無関係である。

また、論文を出していないから透明性がないという主張もなされているが、これも的外れ表現である。当局の審査結果は審査報告書として公開され、世界中の誰もがダウンロード⁸⁾できる。まさに丸見えで、本来なら一切論文に書く必要のない内容もあるので、一部の秘密事項は黒塗りされる。くどいようだが、PMDA, FDA, EMA等の規制当局は、法律に基づいてGLP, GMP, GCP, その他の規則、通知によって全てのドキュメントとデータを保有し審査する。

このように法律・規制によって、ドキュメントベース、現場調査も行われる治験というPMDA管理下の臨床試験(治験)の結果の審査、厳格なレギュラトリーサイエンスの実践と論文のピアレビューを比較するとは、呆れるばかりである。

4. ステミラック[®]注の安全性と有効性の評価について

ステミラック[®]注の審査報告書に沿って、Nature Editorialが指摘する安全性、有効性について述べる。

まず安全性と有効性にかかる懸念について、いわゆる権威者などの下記のコメントを引用している。

① But independent researchers warn that the approval is premature. Ten specialists in stem-cell science or spinal-cord injuries, who were approached for comment by Nature and were not involved in the work or its commercialization, say that evidence that the treatment works is insufficient. Many of them say that the approval for the therapy, which is injected intravenously, was based on a small, poorly designed clinical trial. —小規模の臨床試験

② They say that the trial's flaws — including that it was not double-blinded — make it difficult to assess the treatment's long-term efficacy, because it is hard to rule out whether patients might have recovered naturally. — RCTでない。

③ And, although the cells used — known as mesenchymal stem cells (MSCs) — are thought to be safe, the infusion of stem cells into the blood has been connected with dangerous blood clots in the lungs. And all medical procedures carry risks, which makes them hard to justify unless they are proven to offer a benefit.²⁾ —副作用・血栓形成の可能性。

Nature誌は科学をビジネスとする会社であるが、その頂点にあるEditorial Correspondentがこのようなコメントを述べるのは信じがたい。

まず、③で指摘されている副作用・血栓形成のリスクについては、規制当局が最も厳格に審査する内容であることを理解できていないのではないかと懸念する。そもそもGLP下の非臨床試験で安全性が確保されない限り、治験開始は許されない。当然、安全性として直ちに議論になるのが、血栓形成、感染、腫瘍形成等であるが、これはGLPに則して実施された前臨床試験、生物学的安全性の結果を基に厳密に事前に検討され、人への投与を開始できるのか否か審査される。

公表されている審査報告書⁸⁾の5～14ページ、21～23ページに安全性の検討がある。

Nature誌の記者は、薬機法に基づく科学的な臨床的評価の厳格さについて理解できていないが故に、同時にそのことを理解していないCommentatorの意見を無責任に記している。いうまでもなくいわゆる学術的論文レベルでは、規制当局のような厳格なGLPデータに基づく審査はなされないのである。

4.1 ステミラック[®]注の有効性

EditorやCommentatorの上記①、②の有効性に対する疑念については、以下のように考える。

ステミラック[®]では、探索的医師主導治験のプロトコル¹⁸⁾において明記されているが主要評価項目は有効性であり、この評価項目が、Pivotal試験をデザインする妥当かどうかを判別する目的の治験である。このプロトコルによる効果判定は、ASI Aスコアの1段階以上の改善であった。つまりステミラック[®]注は1段階以上のASIAスコアの改善が得られた場合に有効とする、そういう臨床効果、すなわちASIAスコアで定義される機能改善効果を持つということであり、そのような効果が得られる確率が自然回復、つまり従来の治療、リハビリテーションのみと比べて有意

に高く、患者にとって便益があるか、副作用はないか、後述するコストと見合うか否かを見極める。そこで従来の治療ケアによる ASIA スコア 1 段階以上の改善割合が問題となる。

ステミラック[®]注審査報告書[®]では、Scivoletto らの報告^{13,14})を唯一参照可能なデータであったとして比較を行っている。重要な点は受傷後どの時点からの改善かという点

であるが、ステミラック[®]注臨床試験の場合、受傷から 14 日以内に ASIA A～C の患者を一次症例登録し、その後投与(受傷から 43 日～54 日)の前の 7 日以内に再度 ASIA を評価している。結果として、その間に ASIA A～C の範囲の患者が二次登録されている。つまり、患者内対照 (Intra-patient control) として受傷後 40 日±14 日のベースライン評価期間が設定されている (Table 1)。

Table 1 STR01-03 試験概要

試験番号	STR01-03				
治験の表題	脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与				
目的	脊髄損傷患者を対象に、治験薬の安全性と有効性を確認する。				
治験のフェーズ	Phase II				
治験デザイン	非盲検試験、探索的試験				
予定症例数	ASIA A	A 群	最低 5 例	目標 10 例	最大 20 例
	ASIA B	B 群	最低 5 例	目標 10 例	最大 20 例
	ASIA C	C 群	最低 5 例	目標 10 例	最大 20 例
標準治療	脊椎固定術 (必要時)		リハビリテーション		
治療スケジュール	一次登録 14 日目まで		治験薬投与 40 日目±14 日	評価終了 220 日目±14 日	
主要評価項目	A,B,C 群及び全群 (A+B+C) における以下の評価を行う。 脊髄損傷発症後 220 日目(±14 日)における投与直前(投与 7 日以内)からの ASIA 機能障害尺度が 1 段階以上改善した症例の割合				
一次登録時における選択基準	(1) 脊髄損傷の発症から 14 日以内である。 (2) 脊髄の主な損傷部位が頸髄である。 (3) 画像診断により脊髄の部分的損傷が認められている (完全離断でない)。 (4) ASIA 機能障害尺度の A～C に分類される。 (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳以下である。 (6) 本人及び代諾者から文書による同意が得られている。ただし、本人が記載できない場合は代諾者のみとする。				
二次登録時における選択基準	(1) 脊髄損傷発症から 54 日以内に治験薬を投与することができる。 (2) 出荷判定の規格を満たした治験薬が準備できている。 (3) ASIA 機能障害尺度の A～C に分類される。				
一次登録時における除外基準	(1) メチルプレドニゾロンの急性期大量投与療法が実施されている。 (2) 意識障害が Japan Coma Scale の III-200 又は III-300 である。 (3) 重度の呼吸障害を有する。 (4) 初期スクリーニングで HBV, HCV, 梅毒の感染症を有している。 (5) 末梢血球減少 (白血球数 < 2000/μL, ヘモグロビン < 10.0g/dL, 血小板数 < 10 万/μL) を認める。 (6) 以下の既往症がある。 悪性新生物 (ただし、最終診断日より十分な期間があり、完治と判断される場合は可とする)、重度の血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害、重度の精神及び行動の障害、重度の神経系の疾患、重度の先天奇形や変形、染色体異常 (7) ペニシリン、ストレプトマイシンに対するアレルギー及びその他重篤なアレルギーの既往 (ショック、アナフィラキシー様症状等) を有する。 (8) 以下の疾患等により、全身状態が不良である。 [例：内分泌代謝疾患、精神障害、神経系の疾患、循環器疾患 (コントロール困難な心不全、中等度以上の弁膜症、コントロール困難で循環動態に影響を与える心房細動、薬物治療で消失が期待できない心房内血栓及び心室内血栓、経皮的冠動脈インターベンションが 12 か月以内に実施された心筋梗塞又は狭心症の既往、その他重症の不整脈等)、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、筋骨格系及び結合組織の疾患、腎泌尿器・生殖器系疾患 (維持透析等)、外傷・中毒及びその他の外因の影響] (9) 重度の多発外傷もしくは多臓器障害を有する。 (10) 重度の脊椎疾患を有する (骨粗鬆症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形、脊髄空洞症等)。 (11) 頭蓋内病変 (中等度以上の無症候性病変、中等度以上の陳旧性病変、中等度以上の白質病変、中等度以上の多発性病変、中等度以上の微小出血もしくはヘモジデリン沈着、もやもや病や脳動脈瘤などの血管病変、重症の頭蓋内出血等) を認めるか既往を有する。 (12) 頭頸部の血管の狭窄が 70%以上、又は、狭窄の程度に関係なく解離性である (ただし完全閉塞は除く)。再開通後においても同じ条件である。 (13) 頭頸部の血管に強い動脈硬化性変化や石灰化が認められる。 (14) 治験薬投与直前において治療を受けても血圧をコントロール (収縮期 140mmHg 以下と拡張期 90mmHg 以下) できないと予想される。				

Table 1 つづき

二次登録時に おける除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 意識障害が Japan Coma Scale の III-200 又は III-300 である。 (2) 重度の呼吸障害を有する。 (3) 精密検査で HBV*, HCV, HIV, HTLV-1, 梅毒, ヒトパルボウイルス B19 を有している。 (4) 以下の疾患を合併している。 悪性新生物(ただし、最終診断日より十分な期間があり、完治と判断される場合は可とする)、重度の血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害、重度の精神及び行動の障害、重度の神経系の疾患、重度の先天奇形や変形、染色体異常 (5) ペニシリン、ストレプトマイシンに対するアレルギー及びその他重篤なアレルギー(ショック、アナフィラキシー様症状等)を有する。 (6) 以下の疾患等により、全身状態が不良である。 [例：内分泌代謝疾患、精神障害、神経系の疾患、循環器疾患(コントロール困難な心不全、中等度以上の弁膜症、コントロール困難で循環動態に影響を与える心房細動、薬物治療で消失が期待できない心房内血栓及び心室内血栓、経皮的冠動脈インターベンションが12か月以内に実施された心筋梗塞又は狭心症の既往、その他重症の不整脈等)、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、筋骨格系及び結合組織の疾患、腎泌尿器・生殖器系疾患(維持透析等)、外傷・中毒及びその他の外因の影響] (7) 重度の多発外傷もしくは多臓器障害を有する。 (8) 重度の脊髄・脊椎疾患を有する(骨粗鬆症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形、脊髄空洞症等)。 (9) 頭蓋内病変(中等度以上の無症候性病変、中等度以上の陳旧性病変、中等度以上の白質病変、中等度以上の多発性病変、中等度以上の微小出血もしくはヘモジデリン沈着、もやもや病や脳動脈瘤などの血管病変、重症の頭蓋内出血等)を有する。 (10) 頭頸部の血管の狭窄が70%以上、又は、狭窄の程度に関係なく解離性である(ただし完全閉塞は除く)。再開通後においても同じ条件である。 (11) 強い動脈硬化性変化や石灰化が認められる。 (12) 血圧のコントロール(収縮期140mmHg以下と拡張期90mmHg以下)ができない。 (13) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治験参加期間内に妊娠を計画している女性、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性。 (14) その他、医師が不適当と判断した患者その他、医師が不適当と判断した患者。
-------------------	---

* HBV に関しては精密検査の結果により判断。専門医が既感染のみで現在は活動状況にないと判断した場合は組み入れ可とする。

このように、ベースライン評価期間に ASIA A～C と判定された患者にステミラック®注を投与して、ASIA スコア1段階上の効果があるかどうか評価されるのである。したがって、厳密には受傷後一定の期間経過した患者に関するヒストリカル対照を用いなければ妥当な比較とはならない。ただ、審査報告書では、Scivoletto らの報告^{13,14)}の頸髄損傷、胸髄損傷、腰髄損傷データを用いているが、頸髄損傷データのみで比較する必要があり、更に ISCSCI-92 の比較を行う必要があると考え、筆者たちは、そのような比較が可能な Sygen study¹⁵⁾の頸髄損傷のデータをヒストリカル対照としてステミラック®注の効果を検討した。ただし、Sygen study の評価期間は、8週から52週までとなっており、ステミラック®注の評価期間の方が短くなっていることで、ステミラック®注のデータが不利となることには注意が必要である (Fig. 1)。

その結果、交絡などのバイアスを完全には排除できないとしても、ステミラック®注の効果が、対照の効果を上回るベイズ流事後確率(事前分布は両群ともに無情報一様分布 Beta(1,1)を仮定)は、ASIA A～C のいずれの層においても0.9を超えていた。また、ASIA 別の ISCSCI-92 の各項目(運動機能得点、表在触覚得点、ピン痛覚得点)について比較したところ、特に知覚機能スコア(表在触覚、ピン痛覚)においてステミラック®注の効果が対照に比べ

て大きいことが示された (Table 2)。

以上、ステミラック®注は従来治療によってベースライン評価期間で ASIA A～C の患者において、ASIA スコア1段階以上の効果があるかどうか評価されたのである。そしてステミラック®注は、従来の治療ケアでは得られない ASIA スコア改善効果を示すことが、ヒストリカル対照と比較して明らかである。しかしながら、これは過去の海外データと比較したものである。わが国の現在の治療ケア水準に基づくデータとの比較ではない。実は、比較に耐え得る日本のリアルワールドデータはほとんどない。そこで筆者たちが論文として出版した、わが国初の脊髄損傷に対する細胞療法の臨床試験のデータ^{16,17)}と比較すると、文献16の結果は、ASIA A 0/3例、ASIA B 1/1例、ASIA C 1/1例の改善であり、その次に実施された文献17の結果では、ASIA A 1/5例、ASIA B 3/5例の改善であった。もちろんこれらの論文はピアレビュージャーナルに出版されたものであって、そこで改めてステミラック®注の審査報告書を見ると、驚くべきことに13例中12例が ASIA スコアの1段階上の改善を示している。ASIA A であった患者達は6人中5人が B 又は C に改善していた。ASIA B、ASIA C は、それぞれ、2人中2人、5人中5人が改善していた。以上のことから、ステミラック®注には脊髄損傷患者の改善効果はまさに明確なものである。

Scivolettoら (2004)						STR01-03				
	A	B	C	D	E	計	1段階以上改善割合		1段階以上改善割合	
A	80	0	2	2	0	84	4/84	4.9%	5/6	83.3% (43.7, 97.0)
B	0	10	4	5	0	19	9/19	47.4%	2/2	100% (34.2, 100)
C	11	0	57	69	2	129	71/129	55.0%	5/5	100% (56.6, 100)

- 事後分布の比較 -

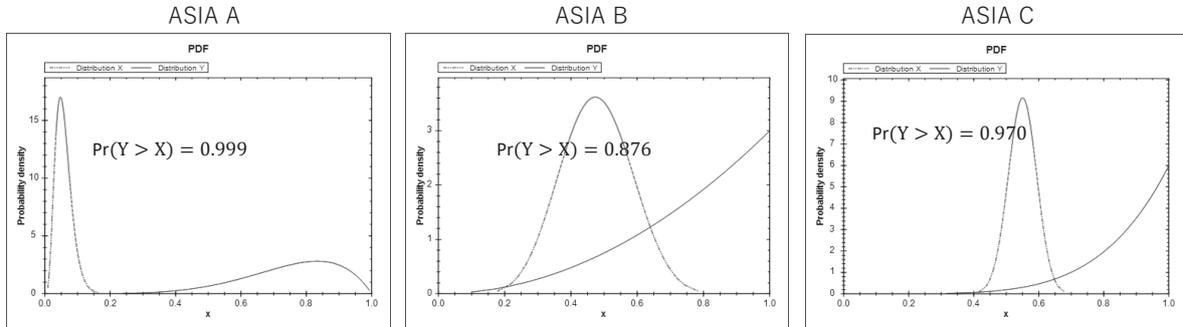


Fig.1a バイズ流アプローチ

Sygen Study (2001)				STR01-03			
	8Week	52 Week	1段階以上改善割合		1段階以上改善割合		
A	214	172	42/214	19.6%	5/6	83.3%(43.7, 97.0)	
B	69	45	24/69	34.8%	2/2	100%(34.2, 100)	
C	45	16	29/45	64.4%	5/5	100%(56.6, 100)	

- 事後分布の比較 -

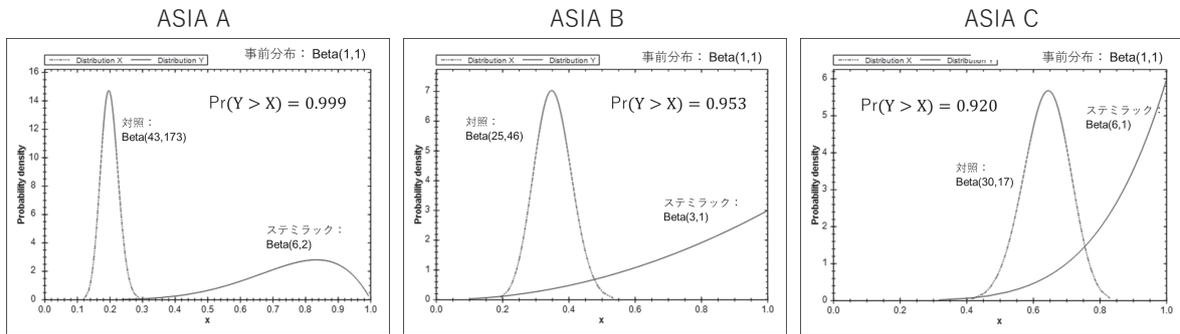


Fig.1b バイズ流アプローチ

Table 2 ISCSI-92 の各項目 (motor Score, Pinprick Score, Light Touch Score) の変化量の比較

	Sygen study	mean ± SD	STR01-03 試験	mean ± SD
ASIA A motor Score	受傷後8週から52週までの変化量	5.7 ± 6.2	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	6.5 ± 7.4
	n	202	n	6
ASIA B motor Score	受傷後8週から52週までの変化量	8.7 ± 12.3	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	32.0 ± 35.4
	n	63	n	2
ASIA C motor Score	受傷後8週から52週までの変化量	22.1 ± 16.5	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	45.8 ± 8.3
	n	53	n	5
ASIA A Pinprick Score	受傷後8週から52週までの変化量	3.8 ± 13.0	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	18.8 ± 15.4
	n	253	n	6
ASIA B Pinprick Score	受傷後8週から52週までの変化量	10.3 ± 19.1	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	25.5 ± 30.4
	n	80	n	2
ASIA A Light Touch Score	受傷後8週から52週までの変化量	5.0 ± 15.4	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	21.7 ± 12.1
	n	254	n	6
ASIA B Light Touch Score	受傷後8週から52週までの変化量	7.8 ± 19.9	受傷後49日 ± 3.6日から220日 ± 14日までの変化量	24.5 ± 33.2
	n	80	n	2

4.2 再現性について

ここで問題の本質は再現性である。RCTは、効果の差の推定に関してバイアスを最小にするという意味で再現性を保証する最も優れた科学的方法である。ただし、RCTを行うことが現実的に困難な状況も存在し、その条件としては、「希少疾患で他に治療法がないこと、又は治療法があったとしても、既存の治療法では疾患が改善する見込みがほぼないことが分かっていること」が挙げられる。今回のケースはこの条件に該当すると考える。

したがって、最善の方法ではないものの、先のベイズ流事後確率を用いたヒストリカル対照との比較で論証されているように、従来の治療ケアを受けた場合よりもASIAスコアでの改善効果の再現される確率は0.9以上と高かった。また、脊髄損傷患者は連続して順次治験に登録され治療されたが、前半と後半でたとえば6例と7例に分けて観測した場合、6分の6及び7分の6という結果が観測されたわけで、時間的な観点からも再現性があったとすることができる。そこで、この時点でステミラック[®]注が安全性データと臨床効果を総合して承認されたことは妥当と考える。ただし、統計的な標本サイズ設定又は検出力解析が事前に行われていなかったことは、試験計画立案における一つの反省点であろう。これは、今後レギュラトリーサイエンスの実践に活かされてしかるべきである。

さて、PMDAは製造販売後承認条件としてリアルワールド同時対照を用いた厳密な評価を求めた。ここでRCTを求めても良いであろうが、RCTは患者同意の問題、治療群間の費用負担の不均衡などの実際的な問題から困難と考える。患者にRCTへの参加を求めても、説明を受けた患者は「なんでくじ引き試験に私が参加しなければいけないのか？ おかしいではないか？ 効くということで承認されたのでしょうか」と聞くであろう。

非ランダム化対照であっても質の高い試験を実施すれば、結果の再現性を含めたステミラック[®]注の治療効果を高い精度で推定することは可能であり、7年間の承認期限内にPMDAの評価を受けることによって、今回の条件及び期限付承認の妥当性は検証されるであろう。

まとめ

元々この治験は探索的な目的でデザインされたものであった。臨床試験登録¹⁸⁾に記載の通りである。すなわちASIAスコアがA, B, Cの各症例5人から10人を集積してステミラック[®]注の臨床効果を観測し、ピボタルな検証的試験の評価項目や症例数設計のための基礎データを取得することが目的であった。

しかるに治験を実施したところ、ほぼ全例に改善効果が

あり、症例登録を終了したのであった。終了時点でASIAスコアBについては2例しか登録がなかったが、スコアAと、スコアCはそれぞれ6例と5例あり、Bの2例とも効果があったことから、これで承認審査できるとPMDAは判断したと推定される。つまりこの探索的試験の次にRCTを行うことを予定していたが、この試験の結果が劇的であり、これ以上試験を続けること、またRCTを行うことはほとんど臨床的に無意味という結論に至ったのである。

安全性は審査報告書から疑問の余地はないが、自己骨髄間葉系幹細胞を治験と同じ方法で調整して行われる過去の臨床研究とその後の経過データからも既にも実証済みである。例えば脳梗塞に対する自己骨髄間葉系幹細胞の投与の長期結果^{19,20)}が既に手元にある。事実、治験でも血栓、感染も起きていない。そして、従来の治療・ケアのデータいわずれと比較してもASIAスコア1段階以上の効果が得られる確率が高い。

以上、ステミラック[®]注は、法規制に基づいて現代の科学水準から求められる最高レベルの審査で速やかに有効かつ安全な治療を届けるという厚生労働省・PMDAの真摯な努力の基に承認され、市販に至ったものである。

文 献

- 1) 再生医療等製品「ステミラック注[®]」添付文書. 2018年12月作成(第1版). <https://www.pmda.go.jp/files/000228333.pdf>. (accessed 2019-07-30).
- 2) Cyranoski, D. Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. *Nature*. 2019, 565, p.544-545. doi: 10.1038/d41586-019-00178-x, <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00178-x>. (accessed 2019-07-30).
- 3) Japan should put the brakes on stem-cell sales. *Nature*. 2019, 565, p.535-536. doi: 10.1038/d41586-019-00332-5, <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00332-5>. (accessed 2019-07-30).
- 4) Miyamoto, S. Japan responds: stem-cell therapy justified. *Nature*. 2019, 569, p.40. doi: 10.1038/d41586-019-01364-7, <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01364-7>. (accessed 2019-07-31).
- 5) 第4次科学技術基本計画. 平成23年8月19日閣議決定. <https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/4honbun.pdf>. (accessed 2019-07-30).
- 6) 健康医療戦略推進法. 平成26年5月30日制定. <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousuisin/konkyo.pdf>. (accessed 2019-07-30).
- 7) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律. 第23条の26. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1. (accessed 2019-07-30).
- 8) 「ステミラック注[®]」審査報告書. http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190125001/530100000_23000FZX00001_A100_1.pdf. (accessed 2019-07-30).
- 9) 先駆け審査指定制度. https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/

- tp150514-01.html, (accessed 2019-07-30).
- 10) 厚生労働省医薬・生活衛生極医薬品審査管理課長. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 薬生薬審発1020第1号, 平成29年10月20日. <https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>, (accessed 2019-07-30).
 - 11) 先駆け審査指定制度の対象品目一覧表. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0003.html>, (accessed 2019-07-30).
 - 12) Collins, F.S.; Tabak, L.A. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature*. 2014, **505** (7485), p.612-613.
 - 13) Scivoletto, G.; Morganti, B.; Molinari, M. Neurologic recovery of spinal cord injury patients in Italy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004, **85** (3), p.485-489.
 - 14) Scivoletto, G.; Tamburella, F.; Laurenza, L.; Torre, M.; Molinari, M. Who is going to walk? A review of the factors influencing walking recovery after spinal cord injury. *Front Hum Neurosci*. 2014, **8**, p.141. doi: 10.3389/fnhum.2014.00141. eCollection 2014.
 - 15) Fawcett, J.W.; Curt, A.; Steeves, J.D.; Coleman, W.P.; Tuszynski, M.H.; Lammertse, D.; Bartlett, P.F.; Blight, A.R.; Dietz, V.; Ditunno, J.; Dobkin, B.H.; Havton, L.A.; Ellaway, P.H.; Fehlings, M.G.; Privat, A.; Grossman, R.; Guest, J.D.; Kleitman, N.; Nakamura, M.; Gaveria, M.; Short, D. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord*. 2007, **45** (3), p.190-205.
 - 16) Saito, F.; Nakatani, T.; Iwase, M.; Maeda, Y.; Hirakawa, A.; Muraio, Y.; Suzuki, Y.; Onodera, R.; Fukushima, M.; Ide C. Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report. *J Trauma*. 2008, **64** (1), p.53-59. doi: 10.1097/TA.0b013e31815b847d.
 - 17) Suzuki, Y.; Ishikawa, N.; Omae, K.; Hirai, T.; Ohnishi, K.; Nakano, N.; Nishida, H.; Nakatani, T.; Fukushima, M.; Ide C. Bone marrow-derived mononuclear cell transplantation in spinal cord injury patients by lumbar puncture. *Restor Neurol Neurosci*. 2014, **32** (4), p.473-482.
 - 18) 脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 非盲検試験 (探索的試験). <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/default.aspx?JMACCTID=JMA-IIA00154>, (accessed 2019-07-30).
 - 19) Honmou, O.; Houkin, K.; Matsunaga, T.; Niitsu, Y.; Ishiai, S.; Onodera, R.; Waxman, S.G.; Kocsis, J.D. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain*. 2011, **134** (Pt 6), p.1790-1807. doi: 10.1093/brain/awr063. Epub 2011 Apr 14.
 - 20) Honmou, O.; Onodera, R.; Sasaki, M.; Waxman, S.G.; Kocsis, J.D. Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke. *Trends Mol Med*. 2012, **18** (5), p.292-297. doi: 10.1016/j.molmed.2012.02.003. Epub 2012 Mar 27.