

奨励金No.1472

## 再生医療の臨床試験デザインにおける科学性と倫理性の再考

高嶋 佳代

京都大学 iPS 細胞研究所上廣倫理研究部門 特定研究員

### Reexamining the scientific and ethical issues in clinical trial design for regenerative medicine

Kayo Takashima,

Uehiro Research Division for iPS Cell Ethics, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Research Fellow



本研究は、再生医療分野の臨床試験に関して、研究対象者への適切な配慮を主眼とした倫理的妥当性と科学的厳格性の両立を再考し、予備的な提言を行うことを目的として実施した。とりわけ今回は、再生医療の分野でプラセボ手術を伴う二重盲検試験を実施することの倫理的課題と科学的妥当性のバランスについて、文献調査並びに専門家へのヒアリングをもとに検討を行い、暫定的な結果を示すとともに、今後の課題も明らかにした。現在、論文投稿に向けて準備中である。

This study aimed to address the challenges of ensuring a favourable balance between scientific validity and ethical considerations for research participants in the field of regenerative medicine. We conducted a review of the existing literature and interviewed experts to explore these challenges. This study presents the tentative results of ethical issues in placebo surgery and ethical and scientific issues in double-blind trials of regenerative medicine. Potential issues were identified that should be addressed in future studies. We are currently in the process of preparing a research article based on our findings.

#### 1. 研究内容

##### 1.1 研究の背景

近年、従来の治療法では根治的な治療が望めない疾患に対して、多能性幹細胞を用いた再生医療の臨床試験が実施されている。再生医療の臨床試験における倫理的課題に関しては、インフォームド・コンセントやリスク・ベネフィット評価などに加えて、臨床試験デザインのあり方も主要な課題の一つとして議論されている<sup>(e.g.<sup>1</sup>)</sup>。一般的な臨床試験において、交絡因子や選択バイアスといった試験の結果に影響し得る要因を排除し、科学的厳密性を確保するために、ランダム化比較試験(RCT)、特にプラセボを用いる二重盲検試験(Double-blind RCT)が推奨されている。他方、プ

ラセボを用いることへの倫理的検討は、臨床的均衡、つまりいずれの治療法も効果が等しく不確実である場合に許容され得るという概念を背景として議論が行われてきた<sup>(2)</sup>。また、ヘルシンキ宣言やCIOMSガイドラインなどの国際的なガイドラインでは、プラセボの使用に関して、対照群となり得る標準治療が存在せず、プラセボを必要不可欠とする科学的理由や、研究対象者へのリスクの最小化などを要件として示している。しかしながら、再生医療では従来の医薬品とは性質の異なる細胞製品を用いることや、手術手技を伴う可能性など、その特性を踏まえて検討する必要がある。そこで本研究では、手術を伴う再生医療の臨床試験に関して、科学的妥当性と倫理的配慮の balan

スを考慮した試験デザインについて検討を深め、提言することを目的として調査を行なった。

## 1.2 調査方法

関連する文献調査や、国際学会での発表並びに学会参加者との議論により得られた知見をもとに、有識者（幹細胞研究者、再生医療臨床試験の識見を持つ医師、臨床試験に識見を持つ外科医、生物統計家）へのヒアリングを行い、再生医療臨床試験デザインにおける科学的妥当性と倫理的配慮のあり方を検討した。なお、コロナ禍により Web 会議システムを用いて個別のヒアリングを実施したが、対面での研究会として検討を行うことで更なる議論の発展が期待できる可能性を認識したことから、研究期間を一年延長した。

本調査は、共同研究者である京都大学 iPS 細胞研究所上廣倫理研究部門三成寿作特定准教授とともに実施した。

## 1.3 調査結果

まず、プラセボ手術に関する一般的な倫理的議論を精査したのち、再生医療における二重盲検試験に関する倫理的課題と科学的妥当性の検証を行った。結果の概略を以下に示す。

### 1.3.1 プラセボ手術に関連する倫理的議論

まず、議論の前提として、プラセボ手術に関連する倫理的課題について精査した。従来の医薬品におけるプラセボとは異なり、プラセボとしての手術による侵襲があることに加えて、麻酔の必要性とその影響、術後の合併症など研究対象者への様々なリスクや負担について確認した。他方で、科学的妥当性や社会的価値の観点から考えると、プラセボ手術以上の効果をもたない標準術式の存在も報告されており<sup>3)</sup>、効果の定かではない手術を多くの患者が標準治療として受けることによる不利益と研究対象者が負うリスクの均衡について考究した。Beard らは、特に有効性に関するエビ

デンスに乏しく、ほかの試験デザインでは研究の問いに答えられない場合、科学的・倫理的に十分な根拠があれば外科的介入の RCT におけるプラセボ対象の使用を正当化でき得ると結論づけている<sup>3)</sup>。しかしながら、対象疾患や患者の状態に加えて、プラセボ対象としての妥当性やプラセボ手術の方法も含め、その適正性については過不足ない検討を要するため、ケースごとの考察を今後の課題としたい。

### 1.3.2 再生医療における二重盲検試験に関する倫理的課題

次に、再生医療の特性に着目しつつ、1.3.1 の議論を踏まえて再生医療への二重盲検試験に関する倫理的課題を検討した。当該課題については、例えば患者への最善の治療法を提供するという医療者の責務と研究の価値とのジレンマが考えられる。つまり、再生医療の場合、主な対象が他に治療法のない患者であり、治療目的ではない手術に伴う侵襲を与えることについては、倫理的な懸念を払拭することは容易ではない。しかしながら、新規性の高い臨床試験の場合、治療群にアドバンテージがあるとはいえ、未知の有害事象が起こる可能性も否めない。この観点から、その様なリスクを避けつつ治療法開発に貢献するという意味でプラセボ群として試験に参加し、治療法として確立した後に当該治療法を受療することで得られる本人への将来的な利益に視点をおいた意見もある。他方、本件に特徴的な課題の一つとして、患者自身の細胞を培養して移植に用いる自家移植の臨床試験のケースが考えられる。つまり、患者自身の細胞を採取し、細胞の培養と加工のために数ヶ月（半年から一年近く）を要した上で、その細胞加工製品の移植は行わずにプラセボ手術を施すことによる、患者への身体的、精神的、労力的な負担や、細胞採取から手術までの数ヶ月間、他の治療法を受けることが出来ない場合の機会損失など、自家移植特有の課題に関する精査も必要である。将来

の患者への価値ある治療法の創出を倫理的に促進するためにも、対象とする治療法や患者の特性を熟慮した上での試験デザインのあり方が求められる。

### 1.3.3 再生医療に対する二重盲検法の科学的妥当性の検討

最後に、1.3.1と1.3.2の倫理的検討と再生医療の特性に沿って、二重盲検試験の科学的妥当性を検討した。再生医療は、その対象を他に治療法がない状態の患者を前提としており、プラセボ群を置くための例数を見込み難いケースもあると考えられる。米国（Food and Drug Administration, FDA）、欧州（European Medicines Agency, EMA）が発出している再生医療や細胞治療の臨床試験に関わるガイドライン<sup>(4-6)</sup>では、対象疾患が症例数の少ない疾患である可能性や、評価項目が医薬品に比べて複雑となることから、柔軟性のある臨床試験デザインを奨励している。このような背景を踏まえて行った専門家との議論にて、再生医療以外の手術に関する臨床試験デザインの応用や、生物統計家との連携によって柔軟性を持たせつつ科学的妥当性を確保するデザインの検討などを行うことにより、倫理的・科学的妥当性を両立させるデザインをより確かなものにし得る可能性が示唆された。

### 1.4 今後の課題

以上の検討により、再生医療の臨床試験デザインに関して、多方面の専門家らと共同することにより、現在規制当局などにより示されている臨床試験デザインについて、研究対象者への倫理的配慮や科学的妥当性を充足させつつさらに発展させることのできる可能性が示された。しかしながら、対象疾患や治療法などそれぞれのケースによって、より詳細な検討が必要であり、ある程度ケースを絞りながら今後も継続した議論が求められる。

これらの結果に基づき、国際誌への投稿を見据えて論文を執筆中である。

### 参考文献

(1) de Jongh D, Massey EK, Cronin AJ, Schermer MHN, Bunnik EM, the VANGUARD Consortium. Early-Phase Clinical Trials of Bio-Artificial Organ Technology: A Systematic Review of Ethical Issues. *Transplant international*. 2022; 35.

(2) 清水右郷. 認識的規範と倫理的規範の対立をどのように調停するか—ランダム化比較試験と臨床的均衡をめぐる論争の検討. *日本リスク研究学会誌*. 2019; 29(2): 111-21.

(3) Beard DJ, Campbell MK, Blazeby JM, Carr AJ, Weijs C, Cuthbertson BH, et al. Placebo comparator group selection and use in surgical trials: the ASPIRE project including expert workshop. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2021; 25(53): 1-52.

(4) Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions; Guidance for Industry; Availability. Washington: Federal Information & News Dispatch, LLC; 2019. Report No.: 84.

(5) Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry; Availability. Washington: Federal Information & News Dispatch, LLC; 2015. Report No.: 80.

(6) Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials.; 2019. Committee for Advanced Therapies. EMA/CAT/852602/2018.

### 2. 発表（研究成果の発表）

(1) Kayo Takashima, Jusaku Minari. Ethical Considerations in Research Design for Innovative Individualized Therapies. *Harvard Annual Bioethics Conference (online, 2021)*

(2) Kayo Takashima. An Analysis of the

Enactment and Impact of the Act on the Safety of Regenerative Medicine. CiRA Retreat (online, 2022)

(3) Kayo Takashima. How should the review system for unproven stem cell therapies be improved? CiRA Progress Seminar (online, 2022)

(4) Kayo Takashima, Shibly Shahrier, Jusaku Minari. The Challenge of Healthcare Innovation: How to Address the Issues of Regulating Unproven Therapy. The 2022 ESOCITE/4S Joint Meeting (online, 2022)

### 3. 謝辞

本研究の遂行にあたり、公益財団法人日立財団倉田奨励金により多大なるご支援を賜った。心より感謝申し上げます。