

「第3回異種移植臨床試験の規定要件に関する WHO 世界会議」の報告書

2018年12月12-14日、中国、長沙市において第3回 WHO の世界会議が開かれました。なお、ブタ膵島移植の臨床が同市で施行されていた関係で、2008年に第1回の世界会議が同市で行われております。今回も中断していたブタ膵島移植の臨床が再開されたのを受けての世界会議の開催です。

参加者は36名。WHO から José Ramón Nuñez (CH)、アメリカ FDA から Judith Arcidiacono (US)、主催者側から Wei Wang (CN)、Shounan Yi (CN)、その他、IXA の理事を中心とするメンバーと、日本からは私が呼ばれました。

主な会議参加者は、Wayne J. Hawthorne (AU) , Peter J. Cowan (AU) , Léo H. Bühler (CH) , Rita Bottino (US) , Richard N. Pierson III (US) , Curie Ahn (KR) , Agnes Azimzadeh (US) , Emanuele Cozzi (IT) , Pierre Gianello (BE) , Jonathan RT Lakey (US) , Minghua Luo (CN) , Muhammad M Mohiuddin (US) , Chung-Gyu Park (KR) , Henk-Jan Schuurman (NL) , Linda Scobie (GB) , Megan Sykes (US) , Joseph Tector (US) , Ralf Reinhard Tönjes (DE) , Eckhard Wolf (DE) , Peng Zhibin (CN)、になります。(以下 敬称、略)

会議は、12日朝9時、まずは第3襄陽市病院の院長の挨拶から始まり、WHO の Nunez、IXA 会長の Buhler、その他地元関係者の挨拶と続き、記念撮影の後、Session が開催されました。

*SESSION I - Update on progress in solid organ xenotransplantation (2012-18)

固形臓器移植の前臨床試験の状況報告です。心臓移植に関しては Muhammad M Mohiuddin、腎臓・肝臓移植に関しては Joseph Tector、肺に関しては Agnes Azimzadeh、加えてトレランスに関しては Megan Sykes、法整備に関しては Henk-Jan Schuurman の報告がありました。報告された前臨床試験のグラフト生着最大日数は心臓移植の場合、異所性移植で 945 日（同所性移植では 195 日）、腎臓移植は 499 日、肝臓移植は 25 日、肺は 31 日でありました。

*SESSION II a - Update on progress in cell and tissue xenotransplantation (2012-18)

続いて細胞/組織移植の前臨床試験の状況報告です。膵島移植に関しては Rita Bottino、隔離膜下の膵島移植に関しては Jonathan RT Lakey、角膜移植に関して

は Chung-Gyu Park、肝細胞移植に関しては Léo H. Bühler、そして臨床試験への移行に関しては Megan Sykes の報告がありました。なお、報告された前臨床試験のグラフト最大生着日数は、豚島の場合 900 日以上です。

SESSION II b - Update on GM pigs & facilities, proposed clinical trials, and microbiological testing

遺伝子改変ブタの現況について Eckhard Wolf の報告がありました。各国のブタ作りを網羅した報告でした。（日本の立ち遅れが気がかりです。）

続いて、韓国、中国、欧州、アメリカからのブタの施設の紹介。さらに、角膜、豚島、腎臓移植の臨床試験のプロトコルの紹介が Chung-Gyu Park と Joseph Tector からありました。（これらも日本の立ち遅れを痛感するものでした。）

最後に、感染症の問題についての報告が Linda Scobie からあり、質疑応答が加えられました。

翌日

SESSION III a - The regulatory environment for xenotransplantation clinical trials

アメリカ FDA のガイドラインと政策の紹介が Judith Arcidiacono から、中国の感染対策が Peng Zhibin から、同じくウイルスを中心とした対策が Minghua Luo からあり、最後に EU のガイドラインと政策の紹介が Ralf Reinhard Tönjes からありました。概ね、感染症を中心としたお話でした。

SESSION III b - The role of IXA and WHO in the regulation of xenotransplantation

2016-17 年の IXA と FDA 間の会議の要約が Richard N. Pierson III から報告されました（詳細は、JOINT FDA - IXA SYMPOSIUM, SEPTEMBER 20, 2017

< <https://doi.org/10.1111/xen.12365> > に掲載されております）。

続いて、WHO からの臨床試験に向けての要請が José Ramón Nuñez によりされました。内容は具体的なものではなく、一般的な危険性と利便性を述べたものでした。その後、質疑応答となりました。

SESSION IV - Review of Changsha Communiqué Principles and Guidance

2008 年の第一回 Changsha 会議の基本方針の説明が Emanuele Cozzi から、2011 年の Geneva 会議の基本方針の説明が Wayne Hawthorne からありました。

その後、6つの作業部会に分かれて、今回の **Communiqué** を出すにあたって、新しく基本方針の検討を行いました。部会は、1.Xenozoonosis、2.Regulatory、3.Biorepository、4.TG Pig Facilities、5.Biomaterials & Encapsulation、6.Immunosuppression & Tolerance induction.です。

SESSION V - Summaries from Working Parties

Main summaries regarding the Principles in the Changsha Communiqué

その後、1時間ほど合同部会が行われ、各作業部会で決めたことの取りまとめを行いました。

最終日の午前中に

SESSION VI - Summary and Revision to WHO Mémoire on Minimizing Risks in Xenotransplantation

昨日の作業部会のサマリーと、The 2018 Changsha Communiqué の作成に取り掛かりました。一応、暫定案を取りまとめて、午後、解散で全日程を終わりました。

全行程の詳しい内容・経過は、

Third WHO Global Consultation on Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials, Changsha, Hunan, China December 12–14, 2018 “The 2018 Changsha Communiqué” The 10- Year Anniversary of The International Consultation on

Xenotransplantation <<http://dx.doi.org/10.1111/xen.12513>>

に出ています。

その後、今年に至って、インターネット上で、暫くの間細かなやり取りが交わされ、最終的に“The 2018 Changsha Communiqué”が纏まりました。

最後に感想ですが、今回の **Communique** は、第一回の形式を使って書き換えた事になります。要点は、規制がない国での臨床試験の禁止とそのような国へのツーリズムの禁止、また前臨床試験の重視です。さらに、遺伝子改変動物の発達を前提として、異種移植の利点と危険性を周知させるように求められています。一方、**Principle**（基本方針）の項目5–8に6箇所“**must**”が残っております。

すが、これら以外の箇所は“should”という表現になりました。また、サンプル保存期間（日本では30年）の規定は外されました。

従って、日本の「異種移植のガイドライン」は概ねこの **Communique** を踏まえた格好になります。つまり、日本での臨床試験は可能ということになります。

出来上がった“The 2018 Changsha Communique”に関しては、この報告書の最後に、江口寛先生のご協力、仮訳を載せております。御参考にしていただければ幸いです。

以上です。

異種移植研究会会長
宮川周士

第3回異種移植臨床試験の規定要件に関するWHO世界会議

長沙市、中国、2018年12月12-14日

2018 長沙宣言

根本方針

1. 異種移植とは、(a) ヒト以外の動物由来の生きた細胞、組織または臓器、または (b) ヒト以外の動物の生きた細胞、組織または臓器に、体外で接触させた人間の体液、細胞、組織または臓器を、レシピエントである人間に移植、埋め込みまたは注入することに関係するあらゆる行為のことである。今回のガイダンスの目的に、細胞が存在しない動物組織の移植、埋め込み、その他の使用方法は、異種移植に含めない。異種移植片としばしば呼ばれるこれら動物組織由来の細胞を含まない製品は、今回のガイダンスの範疇外である。異種移植は、糖尿病、心疾患及び腎疾患など多くの重篤な病気を根治的に治療できる可能性を有している。異種移植が成功したら、現在移植臓器を受けられない患者さんにも移植臓器を与えることができるようになる。
2. 動物は、患者さんの待機的な移植の要望に合致した良質な生きた細胞、組織または臓器を、いつでも十分に供給できる可能性を持っている。動物の遺伝子改変は、このような異種移植の材料を、より効果的に安全に改良できる可能性がある。異種移植で使用される動物は、目的に応じてクローズドに繁殖され、動物の福祉も高水準に保ちながら病原体の無い良好な環境で養育されることが重要である。使用される動物は、感染症から確実に隔離するため、適切な安全対策と監視されることとして、すでに知られている病原体に感染していないことを徹底して検査されることが重要である。
3. 異種移植は、移植片に対する拒絶反応、機能不全、レシピエントへの顕性および不顕性感染症の伝染などのリスクを有する複雑な行為である。レシピエントのみならず関係者、またさらに広く人類および動物集団に重篤または新型の感染症を広げるリスクが存在する。

4. このように、社会に広くリスクを与えるため、異種移植の臨床試験や行為は、効果的に規制を受ける必要がある。国の政府による効果的な規制が無い場合、異種移植は絶対に実施されないことが重要であり、臨床試験においても、また規制で認められた安全で効果的な異種移植製品の市販後調査においても、重要である。規制は、規則を満たさないものは禁止し、規則で求められた要件は順守させる力を持つ法律を基盤として整備されることが重要である。規制方法は透明性を持ち、科学的倫理的な評価が不可欠であり、国民一般に公開されることが重要である。
5. 社会的リスクを伴う以上、異種移植の臨床試験を開始するには、リスクをはるかに上回る利益が期待されることが重要である。その安全性と効果性のレベルは、国際的科学界からの勧告に従うことが重要であり、実現できるなら、一般的に最も関係の深い動物モデルを用いた最高水準で厳密な前臨床試験に基づくべきである。臨床試験の企画者は、規制監督者がリスクを評価し、リスクを最小限にとどめうる方法を決定するため必要とするすべての情報を提供しなければならない。
6. 異種移植の臨床試験の企画者は、特定の患者を対象として特別な試験を実施することに対し、必ず十分な根拠を明らかにできなければならない。患者の選択は、臨床試験において要求される特定の状況を積極的に受け入れる気持ちのある患者からの同意に基づくことが重要である。患者及び関係者は、決められたことを遵守し、自分自身および社会に対するリスクを最小限に留めるため、治療内容について効果的に教育を続けることが重要である。
7. 異種移植への参加は、通常は長期間の動物、患者検体、前治療および後治療とその記録の保管を必要とする。レシピエントと可能性のある関係者に対し、生涯にわたりフォローする必要がある。試験結果に対する厳密な評価は必須である。異種移植に関係したレシピエントは、患者のプライバシーの保護の下に、ドナー動物に遡ることができる適切なデータベースに登録されなければならない。監督、検体と記録の実施は、継承されることが重要である。

8. 医療チームは、適切な専門性を有し、患者、自分自身そして社会に対するリスクについて理解していなければならない。社会に対し感染症のリスクがあるため、異種移植に関連する感染症を遅滞なく確定し対処できる、臨機応変な計画を持ち、警戒と監督を行う制度を構築しなければならない。
9. 世界的制度の維持は、国際的公衆衛生上、断固最優先され、過去、現在、計画中の異種移植活動に関し各種情報を交換し、規則に沿わない異種移植を検出して防ぎ、異種移植への警戒と監督および特に管轄を越える感染症に対する調整を参加国にサポートすることが重要である。
10. 異種移植成功の潜在的利益のため、効果的な異種移植治療法が将来広く均等に利用されるよう検討され、担当公共部門は異種移植の研究と進展をサポートするように奨励することが重要である。

重要勧告

WHO へ

1. WHO は、異種移植に関する世界的な動きを発展させ、サポートするため、特定のリソースを用意することが重要である。
2. WHO は、参加国に、領土内で実施される異種移植を評価する必要があることを知らせ、法律を制定し異種移植に関する活動の透明性を確保させることが重要である。
3. WHO は、参加国に、異種移植を規制する能力や領土内で実施される異種移植を認定する能力の向上について、もし要請があれば、サポートし、奨励することが重要である。
4. WHO は、異種移植の成功による潜在的利益と遺伝子改変動物の作成による移植機会の向上について公的に周知することが重要である。同時に、WHO は、規制されない異種移植の危険性について、異種ツーリズムも含め、周知する必要がある。

5. WHO は、どのような異種移植に関する感染症の広がりに対しても、確定し対応できる組織を構築するため、世界的な検査協力体制を整えることが重要である。
6. WHO は、参加国からの要求に応じて、規制側と異種移植関係者側との定期的な交流を強化し、奨励し、異種移植の活動レベルに応じて、全世界的な異種移植実施のデータベースの設定をサポートすることが重要である。
7. WHO は、異種移植試験を登録し、参加国に異種移植についてアドバイスできる専門家と異種移植に関与する病原体をテストできる推奨検査機関のリストを維持管理することが重要である。
8. WHO は、成功した異種移植用製品が均等に利用できるように促進することが重要である。

参加国へ

1. 参加国は、領土内のどのような異種移植の実施についても認定し、規制されていないものは禁止するように対策を施すこと、つまりは法律を制定し管轄内の異種移植に関する活動に対し透明性を確保することと、これらの活動について公共に知らせるとともにその潜在的利益及びリスクについても周知させることが重要である。
2. 参加国は、既知および未知のリスクについて虚偽または紛らわしい、（またはそう証明されかねない、）異種移植の実施や製品に関して、証明されていない利益を主張する声明や広告を禁じる規制を実施することが重要である。
3. 参加国は、患者が旅行して領土外で異種移植製品を受けることを含め、異種移植に関係して感染症のリスクが生じる可能性について、公衆衛生の担当部署に確実に知らせ、そのような感染症を確定し対応する計画を持たせることが重要である。

4. 参加国は、異種移植を規制する適切な権限を有し、規制されない異種移植を禁止し、遵守しない場合適切な処罰が実施できるかどうか、自国の法律をよく調べることが重要である。
5. 参加国は、異種移植を効果的に規制できる能力とリソースを自国で有しているか査定することが重要である。もし、そのようなリソースや能力が不足している場合は、領土内での異種移植は禁止することが重要である。
6. 参加国が異種移植を整える能力を有し、異種移植を管轄内で実施すべきと考えるなら、管轄内で臨床試験を行うにあたり、その活動が現在の世界標準に合致し、倫理的かつ規制的要求を満たしていることを条件に、実施させることが重要である。
7. 参加国は、異種特異的な感染症の評価ができる、よく知られた専門家が独立した（第三者）検査機関を確実に利用するように考慮することが重要である。

異種移植製品を利用した臨床試験の研究者および企画者へ

1. 研究者は、高水準のバイオセキュリティを有する管理良好な環境で養育された、よく知られた病原体の無い動物のクローズドコロニーを使用し、源となるドナー動物とし、確実に目的に則して可能な限り安全に繁殖させることが重要である。異種移植の臨床試験において源となる動物から排除されるべき潜在的に感染を起こす病原体のリストは、現時点で最良の証拠に基づいて確定されることが重要である。
2. 研究者は、異種移植片に望ましい表現型と機能を確実に持たせるため、遺伝的に改変されたブタの質を保証する基準と標準を確立することが重要である。
3. 研究者は、試験参加者、関係者および社会に対する潜在的な利益及びリスクを含め、試験について明確な正当化を行い、企画した実施中の異種移植に関係する活動について透明性を確保することが重要である。

4. 研究者は、普通は霊長類の試験で得られた再現性のある前臨床データを基盤として臨床試験を構築することが重要である。前臨床試験は、プロトコルの安全性と効果性を厳格に評価し、特定の薬剤効果や抗原および生理的差異に基づく種差を含め、前臨床試験モデルとしての限界を認識しながら、臨床レジメのモデルにできるだけ近づけるようにすることが重要である。
5. 研究者は、他に適切な効果的な代替の治療法が存在しない患者で、生涯にわたるフォローアップを遵守する必要と手順によるリスクと結果を理解でき、それに沿ってライフスタイルを変える気持ちがある試験参加者を選択することが重要である。
6. 研究者は、移植材料を供給し、臨床試験を監督指揮できるように適切な訓練を受け、経験を積んだ職員を提供することが重要である。
7. 研究者は、試験を監督する公衆衛生当局と効果的なコミュニケーションを行う包括的な計画を有することが重要である。
8. 研究者は、異種移植成功の潜在的利益や遺伝的に改変された動物により向上する移植の機会について、公共に広く知らせることが重要である。研究者は、規制されない異種移植は、異種ツーリズムを含め、実施しないことが重要である。
9. 研究者は、移植後長期的に患者をフォローアップし、可能性のある異種移植関連感染症に対し、遅滞なく確定・報告・管理する包括的な計画を有することが重要である。異種移植に関係したレシピエントは、適切なデータベースに登録されることが重要である。
10. 研究者は、適切な動物と患者の術前後の検体を確実に保存し、国家規制ガイドラインと品質管理基準に沿って検体と記録を維持することが重要である。もし、何かが起きて研究者が試験を継続できなくなった時は、すべての記録、データ、保管された検体の引継ぎ役を用意することが重要である。
11. 研究者、企画者、臨床試験のスポンサーは、異種特異的な病気を評価できる専門家を利用できるようにしておくことが重要である。検査室の質は、高品質で、信頼性があり、標準的な標本処理、保存そしてテストが、

特定の検査や研究のゴールにそれぞれ適切に達成できるようなレベルであることが重要である。

12. 研究者は、確実に機器や生物材料が現在の国際的な基準に合致させることが重要である。(ISO 10993 - <https://www.iso.org/standard/68936.html>)

[江口寛 (仮) 訳]