

ける同意のために必要な説明項目において、臨床応用を想定とした場合に各項目に新たな検討が求められるか否かを検討する。さらに、現在承認を受けている国内のES細胞樹立機関2施設から胚提供者に対するIC取得のための説明書の提供を受け、検討項目についてどのような説明を行っているかをまとめた。

C. 結果と考察

現行のES指針は、ヒトES細胞研究のために胚を提供する者からICを得る場合の説明内容を、第23条第3項に定めている。(表1参照) これは14項目から成っているが、ES指針第2条第2項によって、適用範囲が基礎的研究に限定されていることから、特にこれらの説明項目の中で、臨床応用を想定した場合に検討が必要となる可能性のある項目を拾い出した。

その結果、第23条第3項(一)ヒトES細胞の樹立の目的及び方法、(七)ヒトES細胞について遺伝子の解析が行われる可能性がある旨及びその遺伝子の解析が特定の個人を識別するものではない旨、(十三)同意後少なくとも一月間は、ヒト受精胚が保存される旨及び当該ヒト受精胚が保存されている間は、その撤回が可能である旨並びにその方法、の3項目となったが、これらの項目を拾い出した理由は以下の通りである。

「(一)ヒトES細胞の樹立の目的及び方法」については、「樹立の目的」が現行の「基礎的研究への分配と使用」から「臨床応用」へと拡大するにあたり、検討が必要となると考えられたため。

次に、「(七)ヒトES細胞について遺伝子の解析が行われる可能性がある旨及びその遺伝子の解析が特定の個人を識別するものではない旨」については、基礎的研究においては分化誘導された細胞の性質や機能等を調べるための遺伝子解析が主に想定されると考えられるが、臨床応用を想定した場合には、レシピエントの体内での細胞もしくは臓器の生着等の確認等、レシピエントとドナーを識別するための遺伝子解析も行われる可能性があると考えたため。

「(十三)同意を少なくとも一月間は、ヒト受精胚が保存される旨及び当該ヒト受精胚が保存されている間は、その撤回が可能である旨並びにその方法」については、臨床応用を想定した場合、レシピエントの安全性確保等を理由に胚提供者の追加情報を得るために連結可能匿名化を維持するという方策も検討される可能性がないとは言えない。(これは、日本臍帯血バンクにおける出生後の児の先天性疾患等の情報収集の検討が参考になるだろう。)したがって、現行の連結不可能匿名化を前提としている胚提供手続きが、仮に連結可能匿名化の手続きに変更され

るべきとの検討結果が得られ、ES 指針の第 25 条の「提供者の個人情報の保護」(特に、第 2 項の「…提供医療機関は、ヒト受精胚を樹立機関に移送する際には、当該ヒト受精胚と提供者に関する個人情報が照合できないよう必要な措置を講ずるものとする。」)の変更を検討するような場合には、同意の撤回可能期間が「ヒト受精胚が保存されている間」よりも延長される等の変更の可能性があると考えたため。

次に、以上の 3 項目について、国内の樹立機関 2 機関が、実際にどのような説明をしているかについて資料の提供を受けたので、以下にその結果を示す。(表 2 参照)

「(一) のヒト ES 細胞の樹立の目的及び方法」については、樹立の目的の説明として、医学の進歩を目指した基礎的な研究を進めるために万能性をもつヒト ES 細胞を樹立し、使用機関に分配、使用されることが説明されると一般的に理解されている。したがって、仮に ES 指針第 2 条第 2 項が変更され、臨床応用、すなわち人被験者(レシピエント)に対する ES 細胞由来の細胞及び臓器の移植が想定される場合には、当該 ES 細胞研究の最終的かつ現実的な目的として臨床研究への使用が想定されていることを追加することが望ましいと考える。

この項目については、樹立機関 A ならびに樹立機関 B による受精胚の提供者への IC の説明内容は、「樹立の目的」「ヒト ES 細胞の使用方法」「将来的意義」の 3 点に大別できる。具体的には、「樹立の目的」は、両機関共「万能細胞の作成」と説明し、「使用方法」としては、A 機関は「…現在、国の承認を得てヒト ES 細胞の基礎研究を実施する研究機関(使用機関といます)等に分配しています。」(下線は筆者による)とし、現段階では基礎的研究のみに供されることを記載していた。B 機関は「ES 細胞の樹立(作成)が成功した場合、その細胞は培養され、種々のES 細胞を用いた重要な医学研究に用いられることになります。」(下線は筆者による)とし、ここでは基礎的研究とは明記していないが、医学研究へ供されると説明されていた。次に、「将来的意義」としては、A 機関では「…また今後、医療に応用可能な品質の優れたヒト ES 細胞の作成に成功した場合、治療や移植に使用できる細胞や臓器をこの細胞をもとに作成できる可能性があり、また新しい薬を開発するための研究にこの細胞を使用できるなど、その成果は医療技術の発展に貢献すると期待されています。」(下線は筆者による)として、将来は「治療や移植」といった臨床への応用を想定しているともとれる説明をしていた。また B 機関でも「…(B 機関)では、当面は基礎

的研究に限られますが、このヒト ES 細胞を用いた研究を応用し、将来にはムコ多糖症、I 型糖尿病、慢性肉芽腫症や白血病のような小児難治性疾患に対する画期的な治療方法として細胞移植治療の実現を目指しています。」として、ここで現段階では基礎的研究にしか用いないことを明記しつつ、将来的には臨床応用を目指している旨の説明があった。

これらの表現は、説明を受ける側（受け取り手）によっても解釈に幅がある可能性があり、自分の提供した胚から作成されたヒト ES 細胞を分化・誘導して作られた細胞や臓器が将来臨床応用される（生きているレシピエントに移植される）という解釈をする人もいれば、また、将来の臨床応用は、将来提供された胚（自分たちではない別の提供者によって提供された胚）を用いるものであり、自分の提供した胚は基礎的研究以外には利用されないと解釈する人もいるかもしれない。

この点について、受精胚の提供を受けるための説明の段階でどのくらい正確な説明ならびに理解が必要とされるのか、この情報の理解が意思決定にどのように影響するののかについては、今後検討が必要であるかと考える。

次に、「(七) ヒト ES 細胞について遺伝子の解析が行われる可能性がある旨及びその遺伝子の解析が特定の個人を識別す

るものではない旨」についてであるが、現行の基礎的研究に限る場合には、in vitro で ES 細胞の性質を調べる際の遺伝子解析を想定していると考えられるが、もし仮に臨床応用をした場合にレシピエントの体内にあるドナー提供者由来の細胞を細胞や臓器の生着の確認等の目的で遺伝子解析することが状況として想定されるのであれば、そのような状況があり得ること、その場合の目的等が伝わるような表記が追加される必要があるかもしれない。

この点については、両機関とも、「ES 細胞の特徴を知る目的」での遺伝子解析に限定して記載していた。したがって、臨床応用を検討する際に、科学的に、医学的にどのような遺伝子解析が必要とされるかといった議論と併せて検討することが必要と考える。

さらに、「(十三) 同意を少なくとも一月間は、ヒト受精胚が保存される旨及び当該ヒト受精胚が保存されている間は、その撤回が可能である旨並びにその方法」についてであるが、仮に臨床応用をする場合、レシピエントの安全保持のためにドナー情報はどの程度保管される必要があるのかといった議論に関連して、検討が必要となる可能性があるかもしれない。

現行の ES 指針では、提供者の個人情報

の保護についての第25条第2項「ヒト受精胚を樹立機関に移送する際には、当該ヒト受精胚と提供者に関する個人情報とが照合できないよう必要な措置を講ずるものとする。」において、照合ができないような措置（匿名化）を求めている。これに対し、両機関はいずれも連結不可能匿名化手続きをとる対応をしており、1ヶ月間を過ぎると同意撤回ができなくなると説明し、その理由として胚の特定ができなくなることを挙げている。したがって、臨床応用を検討するにあたり、胚提供者の個人情報を維持する（追加情報を得る）必要性が出てくるのであれば、当然胚の特定も可能となる連結可能匿名化の対応となるので、同意の撤回をどこまで保障できるか、もしくはどこまで保障しなければならないとするかについて、検討が求められるのではないかと考える。

D. 結語

受精胚提供時のIC取得のための説明内容について検討を行ってきたが、ここでのICとは、通常の医療や医学研究（患者もしくは被験者本人の身体に医学的侵襲がある場合）におけるICと若干内容が異なる。すなわち、受精胚提供時のICにおける説明（情報提供）とは、提供者自身の身体に対する医学的侵襲行為のリスクを回避もしくは引き受けをするための情報提供ではなく、どういう研究に対して

自発的に受精胚提供の意思決定をするかという判断のための情報提供が主となる。しかも、技術的にも不確実な側面をもつ先端的な医科学研究であり、かつ将来的に大きく展開していくことが期待されている当該研究のような場合には、実際には提供した胚からES細胞が樹立できるか否かも確実なことはいえず、また基礎的研究に使われるのか、臨床応用に使われるのか、さらに、どんな病気の基礎研究に使われるのか、どんな病気の臨床研究に用いられるのか等、胚の提供時に明らかにできる事柄はほとんどないと考えられる。このことから、どの範囲の可能性までを提供者が説明されるべき必須情報（ICの説明における必須要件）とするかについては、受精胚という提供者にとって特別な存在をES細胞研究へ提供いただくことについての意思決定という点に慎重に配慮しながら、改めて整理が必要と考える。

また、基礎的研究への胚の提供と、臨床応用を前提とした研究への胚の提供において、提供者の心情として極めて大きな違いがあるのであれば、ICを得る際に、基礎的研究への提供の同意と臨床応用まで含めた研究への提供の同意の二段階に分けて提供を受ける方法も考えられる。しかしながら、現段階での提案としては、受精胚の提供を受ける際の説明に、「ご提供いただいた受精胚から作成したES細胞

をもとに分化・誘導した細胞や臓器が、実際に人の治療研究に使用される可能性もあります。」といった説明を加え、そのことまで含めて理解を得た上で胚の提供を受けるといった対応が現実的ではないかと考える。

また、遺伝子解析による遺伝子情報や、胚提供者の個人情報の必要性については、胚提供者における情報漏えいのリスクや他者に個人情報の一部を管理・保管されることについての不快感等への配慮が求められることは当然ではあるが、一方で、臨床研究の科学性担保ならびにレシピエ

ントの安全性確保も重要である。したがって、レシピエントの安全性確保のために何が不可欠な情報であり、胚提供者の情報を得る以外にどのような安全性確保のための手立てがあるかを精査し、また胚提供者の情報を得ずに臨床応用を進める場合に被験者となるレシピエントが被る可能性のあるリスクが、ICによって個人として引き受けられる（引き受けるべき）範疇のものであるのか等も併せて慎重に検討すべきである。その上で、ヒトES細胞研究全体でのバランスを検討することが重要であろう。

表 1. 「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」第 23 条第 3 項における胚提供時の IC 説明項目

- 一 ヒト ES 細胞の樹立の目的及び方法
- 二 ヒト受精胚が樹立過程で滅失することその他提供されるヒト受精胚の取扱い
- 三 予想されるヒト ES 細胞の使用方法及び成果
- 四 樹立計画のこの指針に対する適合性が樹立機関、提供医療機関及び国により確認されている旨
- 五 提供者の個人情報 that 樹立機関に移送されないことその他個人情報の保護の具体的な方法
- 六 ヒト受精胚の提供が無償で行われるため、提供者が将来にわたり報酬を受けることのない旨
- 七 ヒト ES 細胞について遺伝子の解析が行われる可能性のある旨及びその遺伝子の解析が特定の個人を識別するものではない旨
- 八 ヒト ES 細胞から提供者が特定されないため、研究成果その他の当該ヒト ES 細胞に関する情報が提供者に教示できない旨
- 九 ヒト ES 細胞の樹立の過程及びヒト ES 細胞を使用する研究から得られた研究成果が学会等で公開される可能性のある旨
- 十 ヒト ES 細胞が樹立機関において長期間維持管理されるとともに、使用機関に無償で分配をされる旨
- 十一 ヒト ES 細胞から有用な成果が得られた場合には、その成果(分化細胞を含む)から特許権、著作権その他の無体財産権又は経済的利益が生ずる可能性がある旨及びこれらが提供者に帰属しない旨
- 十二 提供又は不提供の意思表示が提供者に対して何らの利益又は不利益をもたらすものではない旨
- 十三 同意後少なくとも一月間は、ヒト受精胚が保存される旨及び当該ヒト受精胚が保存されている間は、その撤回が可能である旨並びにその方法
- 十四 その他必要な事項

表 2. 樹立機関における胚提供候補者への説明の状況

	A 機関	B 機関
樹立の目的	<p><1. ヒト ES 細胞の研究について></p> <p>…ヒト ES 細胞はどんな細胞や臓器にも分化する可能性をもつ細胞であり、ご同意いただいた方から提供していただく凍結胚から取り出した細胞から作成されます。</p>	<p><1) ES 細胞研究とは？></p> <p>ヒト ES 細胞とは、どんな細胞や組織にも分化する可能性をもつ万能細胞です。このヒト ES 細胞は、現在治療法のない難治性疾患の治療や委嘱に使用するための細胞や組織を作ったり、また新しい薬を開発するための研究に使うと従来の動物実験よりもより重要な情報が得られるなど、その成果は医療の発展に大きく貢献すると期待されています。</p>
(使用方法)	<p><1. ヒト ES 細胞の研究について></p> <p>…現在、国の承認を得てヒト ES 細胞の<u>基礎研究を実施する研究機関(使用機関とい</u> <u>います)</u>等に分配しています。</p>	<p><3) 予期される利用法></p> <p>ES 細胞の樹立(作成)が成功した場合、その細胞は培養され、種々の ES 細胞を用いた重要な<u>医学研究に用いられること</u>になります。</p>
(将来的意義)	<p><1. ヒト ES 細胞の研究について></p> <p>…また今後、医療に応用可能な品質の優れたヒト ES 細胞の作成に成功した場合、治療や移植に使用できる細胞や臓器をこの細胞をもとに作成できる可能性があり、また新しい薬を開発するための研究にこの細胞を使用できるなど、その成果は医療技術の発展に貢献すると期待されています。</p>	<p><3) 予期される利用法></p> <p>…(B機関)では、<u>当面は基礎的研究に限</u> <u>られますが</u>、このヒト ES 細胞を用いた研究を応用し、将来にはムコ多糖症、I 型糖尿病、慢性肉芽腫症や白血病のような小児難治性疾患に対する画期的な治療方法として細胞移植治療の実現を目指しています。</p>
遺伝子解析が行われる可能性がある旨	<p><5. 作成されたヒト ES 細胞の遺伝子解析について></p> <p>ES 細胞の特徴を知るために行われるもので、提供者の遺伝子情報を知るためのものではありません。</p>	<p><6) 樹立されたヒト ES 細胞の遺伝子解析と研究結果の開示について></p> <p>樹立されたヒト ES 細胞について、遺伝子解析を行う場合があります。これは、ヒト ES 細胞の特徴を知るために行われるものであり、ご夫婦の個人の遺伝子情報を知るためのものではありません。</p>
同意の撤回	<p><6. 同意及びその撤回について></p> <p>ご同意いただいた後も、最低 1 ヶ月間は凍結胚をそのまま不妊治療の医療機関が管理し続けますので、「凍結胚提供の撤回通知」にご署名のうえご送付いただくことにより、いつでも自由に同意を撤回することができます。しかしながら、1 ヶ月を経過して凍結胚が(A機関)に引き渡された時点では、プライバシーの保護のために各々の提供者の凍結胚がどれかを特定できなくなっていますので同意の撤回はできません。</p>	<p><9) 任意性の保障と同意の撤回について></p> <p>ご提供いただいた後も、1 ヶ月間は胚をそのまま担当医療機関が保存し続けますので、この間はいつでも自由に同意を取り消すことができます。しかしながら、子同意いただいてから 1 ヶ月間の保存期間を過ぎ、胚が(B機関)に引き渡された以降は、ご夫婦の胚を特定できなくなりますので、同意の取消はできません。</p>

※ 下線は著者による

分担研究報告書

5. 臨床応用に係る倫理的課題の検討（2）

—臨床応用に使用する際の IC の在り方について—

掛江 直子 国立成育医療センター研究所 室長
末盛 博文 京都大学再生医科学研究所 准教授

要旨

本研究では、ヒト ES 細胞研究の進展に対応し、近い将来に臨床応用が計画された場合の倫理的課題について検討を行った。また、近年注目を浴びている iPS 細胞の臨床応用についても、あわせて検討を行った。特に、臨床応用を想定した場合には、ヒト ES 細胞もしくは iPS 細胞から作成された細胞もしくは臓器の移植を受ける者（レシピエント）という立場が生じることから、被験者保護の観点から、レシピエントに対するインフォームド・コンセント（以下、IC）の在り方について検討を行い、さらに今後検討を要すると考えられる他の課題についても若干の検討を行った。

A. 目的

本研究では、ヒト ES 細胞研究の進展に対応し、近い将来に臨床応用が計画された場合の倫理的課題について検討を行うことを目的とした。また、近年注目を浴びている iPS 細胞の臨床応用についても、あわせて検討を行うこととした。

特に、臨床応用を想定した場合には、ヒト ES 細胞もしくは iPS 細胞から作成された細胞もしくは臓器の移植を受ける者（レシピエント）という立場が生じることから、被験者保護の観点から、レシピエントに対するインフ

ォームド・コンセント（以下、IC）の在り方について検討を行うこととする。

B. 方法

ヒト ES 細胞もしくは iPS 細胞から作成された細胞もしくは臓器の移植を受ける者から IC を得る場合の説明内容については、現行の ES 指針には記載がない。そこで、実施する行為の類似性・共通性から、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（厚生労働省、平成 18 年 7 月 3 日策定）（以下、ヒト幹細胞臨床研究指針）ならびに「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（文部科学省・厚生

労働省、平成14年3月27日策定、平成16年12月28日全部改正) (以下、遺伝子治療臨床研究指針) を参照し、ICの説明の際の必要項目(案)を検討した。

また、ヒトES細胞ならびにiPS細胞の研究者の報告等をもとに、被験者保護の観点から今後検討を要する点を整理した。

C. 結果と考察

臨床応用を使用する際の同意取得とは、ヒトES細胞もしくはiPS細胞から作成された細胞及び臓器の移植を受ける患者(レシピエント)から得るICを指す。したがって、ヒトES細胞もしくはiPS細胞から作成された細胞及び臓器を用いた臨床研究に被験者として参加するか否かについて、被験者が自由意思にて判断するために必要な事項が十分に説明され、理解されることが求められる。

そのICに必要な事項について検討するに当たり、本稿で想定している臨床研究の行為の類似性・共通性から、ヒト幹細胞臨床研究指針ならびに遺伝子治療臨床研究指針を参照し、検討することが適当であると考えた。

そこで、ヒト幹細胞臨床研究指針 第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与 第1 被験者の人権保護 3「被験者となるべき者に対する説明事項」(表1参照)、ならびに遺伝子治療臨床研究指針 第2章 被験者の人権保護 第3「被験者に対する説明事項」(表2参照) 参考に、以下にヒトES細胞もしくはiPS細胞から作成された細胞もしくは臓器を用いた

臨床研究の被験者となる者に対する説明事項(案)を作成した。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">①臨床研究の目的、意義及び方法②臨床研究を実施する機関名③臨床研究により予期される効果、及び危険④他の治療法の有無、内容、並びに当該治療法により予期される効果、及び危険⑤被験者が当該臨床研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと⑥被験者が当該臨床研究の実施に同意した場合であっても、治療の実施前であれば随時これを撤回できること⑦個人情報保護に関し必要な事項⑧健康被害に対する補償の有無 |
|--|

上記は、極めて一般的な臨床研究における被験者に対する説明項目となった。しかしながら、従来の臨床研究と異なる点、そして慎重に検討されなければならない点は、これらヒトES細胞もしくはiPS細胞から作成された細胞もしくは臓器を用いた臨床研究のもつ「③予期される効果及び危険」の説明内容と考えられる。

すなわち、ヒトES細胞から作成された細胞もしくは臓器を人被験者に移植する場合の問題として、効果はどのくらい見込めるのか(現行の他の治療法と比べた治療効果のレベルと、効果の持続性等の問題)、リスクはどのくらいあるのか(多分化能の制御、細胞

の腫瘍化やがん化のリスクはどの程度なのか、感染等のリスク等品質管理はどの程度できているのか等の問題)、そしてこれらの期待に反した反応が生じた場合どのような対応が可能であるのか等が、被験者となるか否かを意思決定する際に重要な情報となってくると考えられる。また、iPS細胞から作成された細胞もしくは臓器を人被験者に移植する場合の問題としては、ドナーが患者本人である場合と他者である場合においても効果や危険の評価は異なるが、上記のヒトES細胞による場合の問題に加え、iPS細胞を作成する段階で遺伝子導入を行っていることに起因する未知のリスクを考えなければならぬ可能性もある。

これらの問題のうち品質管理に関しては、ヒト幹細胞臨床研究指針 第4章 ヒト幹細胞の調整段階における安全対策等 1 品質管理システム の細則に、「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日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）及び「生物由来原料基準」（平成15年厚生労働省告示第210号）に準じて対応すること…とあり、特に前者については本稿で検討しているような今後展開が予想される医科学研究を一部念頭において再検討され、平成20年に示された「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」ならびに「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の

確保に関する指針」を遵守することにより、人被験者に用いる細胞・組織加工医薬品としての一般的な安全性は確保されると考えられる。

さらに、iPS細胞を用いた臨床研究において懸念される遺伝子導入に起因する未知のリスクに関しては、すべてがクリアに解明されることを期待することは難しく、遺伝子治療臨床研究指針を遵守する他ないかもしれない。

その他の問題については、ヒト幹細胞臨床研究指針を遵守する対応が現実的であると考えるが、引き続き、この指針の範疇を越えた問題を含んでいるか否かについて、慎重に検討する必要があるであろう。

D. 結語

本稿で示したヒトES細胞もしくはiPS細胞から作成された細胞もしくは臓器を用いた臨床研究の被験者となる者に対する説明事項（案）は、極めて一般的な臨床研究における被験者に対する説明項目となった。これは、ES細胞もしくはiPS細胞に由来する細胞及び臓器を移植する行為自体については、その他の細胞及び臓器を移植する際に必要な説明項目としては変わらない、すなわち人被験者においてエビデンスが十分に得られていない新しい臨床研究という枠組みは同じであると考えられるからである。したがって、これらの研究を規制するための臨床研究の指針を整備する上で、ICの説明すべき事項につ

いては、他の臨床研究指針と内容を異にする必要性は特にないと考える。

被験者保護の観点から重要であるのは、各項目に説明される具体的な内容である。したがって、ヒト ES 細胞もしくは iPS 細胞から作成された細胞もしくは臓器を用いた臨床研究におけるリスクとベネフィットの考え方等について、引き続き、学際的な視座からの検討が必要であろう。しかし、指針という性質上、各説明項目の具体的な内容を規定することはないであろうことから、この説明内容の妥当性の判断は、指針による規制ではなく、指針に基づき実際の審査を担う倫理審査委員会等の審査に委ねられることとなるだろう。

また、被験者となるレシピエントのリスクについては、IC によるリスクの引き受け（自己責任）という観点から、どの程度のリスクであれば被験者の意思決定によるリスクの引き受けの範囲として妥当であるとされるかという問題がある。この点に関して、ヒト ES 細胞もしくは iPS 細胞から作成された細胞もしくは臓器を用いた臨床研究におけるリスクの許容についての考え方等を、引き続き検討することが求められると考える。しかし、やはり実際の具体的判断については、指針による規制ではなく、倫理審査委員会

の具体的な臨床研究の科学性ならびに安全性の審査に委ねる他ないと考える。

ヒト被験者を対象とした臨床研究の場合には、被験者の IC を得るだけでは社会的に正当化され得ない。少なくとも、① 研究計画立案時における研究者自身による科学性・安全性の検討に加え、② 第三者機関における研究計画の審査、そして③ 被験者の十分な理解に基づく参加の意思決定（IC）といった三つの段階的な手続きを経ることにより、初めて社会において臨床研究が実施可能なものとして許容されるといえる。

このような倫理的観点からも、独立した（第三者機関による）倫理審査という手続きが公正に進められることは極めて重要となるが、この倫理審査を、各施設の倫理審査委員会に委ねるべきか、公的機関による中央審査とすべきか、もしくは現行の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」ならびに「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に定められているように双方による二重審査とするかについては、研究の円滑な実施と被験者保護のバランスに配慮しつつ、慎重な検討が求められるであろう。

表 1. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」第 5 章第 1-3 における移植時の IC 説明項目

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来研究成果を含む。）
- ④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較
- ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来治療が継続されること。
- ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- ⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

表 2. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第 2 章 第 3 における被験者への IC 説明項目

- 一 遺伝子治療臨床研究の目的、意義及び方法
- 二 遺伝子治療臨床研究を実施する機関名
- 三 遺伝子治療臨床研究により予期される効果及び危険
- 四 他の治療法の有無、内容並びに当該治療法により予期される効果及び危険
- 五 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
- 六 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できること。
- 七 個人情報保護に関し必要な事項
- 八 その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

<個人情報保護に関し必要な事項に関する細則>

個人情報保護に関し必要な事項には、次に掲げる事項が含まれる。

- 一 共同研究を行う場合は、①共同研究であること、②共同して利用される個人情報の項目、③共同して利用する者の範囲、④利用する者の利用目的及び、⑤当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 二 個人情報を第三者（代諾者を除く）へ提供する可能性があり、第六章第九の一の 1 から 4 に掲げる事項（※ 同意を得ずに第三者提供できる例外基準の記載）に該当しない場合には、当該内容（第三者へ提供される個人情報の項目など）
- 三 第六章第十の三（※ 個人情報の利用目的の通知）、第十一の一（※ 個人情報の開示）、第十二の一（※ 個人情報の訂正、追加又は削除）又は第十三の一（※ 個人情報の利用停止）若しくは二（※ 個人情報の第三者提供の停止）の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めるときはその手数料の額を含む）
- 四 個人情報等の取扱に関する苦情の申出先

※ は著者による註釈

分担研究報告書

6. 海外における胚性幹細胞を用いた臨床研究の現状調査

梅澤明弘 国立成育医療センター研究所 生殖医療研究部長

石井哲也（独） 科学技術振興機構 研究開発戦略センター・フェロー

山本雄士（独） 科学技術振興機構 研究開発戦略センター・フェロー

研究要旨

我が国におけるヒト ES 細胞を用いる臨床研究基準策定およびその運用に資することを目的とし、諸外国におけるヒト ES 細胞を用いた臨床研究・臨床利用の現状調査を行った。FDA CBER（米国）、EMA（EU）、MHRA（英国）における議論の結果、①倫理的および科学的観点からの規制点、②ヒト組織関連規制および生物製剤関連規制への対応、および③リスクマネジメントの検討における我が国との相違を議論し、日本の示すべき指針のありかたと、今後の諸外国との関係のあり方を示唆する知見を得た。

A. 研究目的

目下、幹細胞の臨床利用に向けた研究が加速している。とりわけ ES 細胞は、その多能性から新規薬剤や治療法の開発など広範な医療応用につながる可能性が高く、国民の期待も大きい。ヒト ES 細胞を用いる臨床研究に関しては、現在のところ指針等が策定されていないことから、本研究においては、ヒト ES 細胞の臨床利用に向け、諸外国におけるヒト ES 細胞を用いた臨床研究・臨床利用の現状調査を行い、実際の運用上の問題点等を我

が国の現状と比較しながら解決すべき問題点を明確にし、我が国における基準策定およびその運用に資することを目的とする。

B. 研究方法

世界を代表する幹細胞の臨床利用における審査機関、すなわち米国の FDA・CBER、EU の EMA、および英国の MHRA を訪問し、それぞれ専門家と議論を行った。議論においては①倫理的および科学的観点からの規制点、②ヒト組織関連規制および生物製剤

関連規制への対応、および③リスクマネジメントの検討、についての我が国と諸外国の相違が論点となり、それを踏まえての今後の我が国と諸外国の関係の構築を考察した。

C. 研究結果

諸外国で ES 細胞の臨床利用に関する指針を策定している国はなく、ES 細胞の臨床利用に特化した明確な指針基準を策定することは、我が国が再生医療の領域において世界に先駆けた基準を策定することに他ならない。脊髄損傷や、先天性代謝異常症候群、筋ディ

ストロフィーを初めとした遺伝病の患者に対し、ヒト ES 細胞由来の分化細胞の移植は極めて有効と考えられ、Risk versus benefit balance の問題もないと考えられるが、現行では実現化までの倫理手続きにかかる時間が長く、臨床応用および基礎研究の発展に歯止めがかかっている。米国を始めとした諸外国では、細胞移植治療においては科学面を独立させる事で、迅速な対応を可能にしており、我が国においても現行の規制を柔軟に組み合わせた対応を考慮すべきであると考慮される。

C-1

FDA/CBER (米国食品医薬品局・生物評価研究センター) 調査報告

石井哲也 (独) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター・フェロー

日時 : 2008 年 3 月 3 日 10:30 - 12:00

場所 : National Institute of Health

Bethesda Campus

ミーティング参加者 :

Dr. Kimberly Benton

Deputy Director, Division of Cellular and Gene Therapies, Office of Cellular Tissues and Gene Therapies

Dr. Steven Bauer

Chief (acting), Cellular and Tissue Therapies Branch
Division of Cellular and Gene Therapies, Office of Cellular Tissues and Gene Therapies

Dr. Keith Wonnacott

Chief, Cellular Therapies Branch, Division of Cellular and Gene Therapies, Office of Cellular Tissues and Gene Therapies

梅澤明弘、石井哲也、山本雄士

FDA CBER は、細胞治療製品を急激に進展しつつある分野にあることを鑑み、倫理的観点には関与せず、科学的な側面のみから規制している。すなわち、細胞移植治療については、組織幹細胞、ES 細胞の区別をせず、①ヒト組織関連規制、②生物製剤関連規制を組み合わせ、柔軟に対応しており、ES 細胞治療の規制といったものはない。審査は、連邦広報に掲載している技術的考慮事項の審査基準や、アドバイザリー委員会の見解に基づき科学的に実施している。CBER は、IND 申請前でも試験申請予定者からの相談をうける体制をとっており、本分野のイノベーション創出を促進する一助としている。

背景

遺伝子治療製品と同様、FDA で認可されている細胞治療の事例はこれまでないが、組織幹細胞治療については間葉系幹細胞、造血幹細胞、神経幹細胞などの臨床試験が進行中である。一方、多能性幹細胞である ES 細胞については、これに由来する細胞を用いた臨床試験の IND 申請予定が 2008 年中にあるときいている。

細胞治療の規制

細胞移植治療製品は、FDA の定める製品範

疇において Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) にあてはまる。HCT/Ps の具体的な規制は、21 Code of Federal Regulations (CFR) Sec 1271 があり、これは我が国では医薬発第 1314 号「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」に該当する。21 CFR sec 1271 に、CFR の下位に位置し、推奨事項を表した Guidance を組み合わせて規制を実施している。Guidance では細胞・遺伝子治療として併せて示されることが多い。以下、関連する Guidance の概要を記す。

Guidances for Cellular, Gene Therapies, and Devices

Leveraging existing guidances to support specific areas of tissue engineered medical products

CMC guidances for cellular products

General (CT and GT) preclinical guidances

Guidances for devices may be applicable to scaffolds

Many clinical guidances cross-cut product areas

(出典； CBER 発表資料、Cell Therapy and FDA Regulation; Celia M. Witten, Ph. D.,

M. D. Director, Office of Cellular,
Tissue, and Gene Therapies. October 25,
2007,
[http://www.fda.gov/Cber/summaries/mid
bio102507cw.pdf](http://www.fda.gov/Cber/summaries/midbio102507cw.pdf)

申請前相談サービス

CBER は、IND 申請前でも試験申請予定者 (Sponsor) に対して Pre-IND Meeting (公式会議)、基礎研究段階の研究者に対して Pre-Pre-IND Meeting (非公式会議) のサービスを行っており、この分野のイノベーション創出を手助けしている。CBER の細胞関連スタッフ数は 50 人とされ、このようなサービスを可能としている。

審査

連邦広報に掲載している Points to Consider (技術的考慮事項) の審査基準や、アドバイザー委員会の見解に基づき科学的に実施している。審査基準については、具体的な数値、カットオフ値は設けてない。なぜなら、CBER は、個々の製品で状況が異なり、これらの製品に対する規制フレームワークの柔軟性を確保しなければならないからである。すなわち、審査はケースバイケースで科学的に実施している。

たとえば、腫瘍原性については、テラトーマや悪性腫瘍の発生が起こるかヌードマウスなどへの移植し、基本は 1 年モニターする (注. 93 年の Points to Consider では 12 週と記載あり) が、この観察期間は、個々の場合により異なる。同様に、ゲノム不安定性を Karyotype で示すのか、テロメア長でみるのか、いろいろなアプローチがあるが、FDA としては科学的に実証できれば問題ない。

Geron 社

ES 細胞に由来する細胞を用いた臨床試験の IND 申請が、2008 年中に予定されている。これはカリフォルニアの Geron 社が Sponsor になっているもので、脊髄損傷治療として、ES 細胞を神経系に分化させて得るオリゴデンドログリアを移植するというもの。Geron 社は 2005 年に FDA CBER と Pre-IND Meeting にて前臨床研究の方向性について合意し、IND 申請の準備を進めている。2008 年 2 月の CNN 報道によると、Geron 社は CBER より前臨床の結果、大綱問題なしの見解をえたため、2008 年第 2 四半期終わりには IND 申請を終えて、最大で 40 人の患者をリクルートして Phase I 試験を実施する計画とのことである。

iPS 細胞

世界的な話題となっている新しい多能性幹細胞である iPS 細胞については、まだ関連申請はないが、将来あったとしたら、細胞に因子導入という加工を行っていることを鑑みると、多能性幹細胞由来細胞の移植試験の

みならず、遺伝子治療の観点からも審査することになるとのこと。CBER では従来から、細胞・遺伝子治療として Guidance を発展させており、審査上、扱いに困るような事態はないとみられる。

C-2

EMA (欧州医薬品審査庁) 調査報告

山本雄士 (独) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター・フェロー

日時 : 2008 年 3 月 6 日

場所 : European Medicines Authority (EMA 本部)

出席者

石井哲也、山本雄士(科学技術振興機構 研究開発戦略センター)、梅垣昌士 (厚生労働省医政局研究開発振興課)

対応者

Prof. Dr. Marisa Papaluca Amati, Deputy Head of Sector, Safety and Efficacy of Medicines, Pre-Authorisation of Medicines for Human Use

Dr. Nick Gate, Specialised Group Leader, Quality of Medicines, Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

Dr. Marie-Hélène Pinheiro, Scientific Administrator, Regulatory Affairs & Organisational Support, Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

Dr. Jan Petracek, Scientific Administrator, Pharmacovigilance & Post-Authorisation, Safety and Efficacy of Medicines, Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use
Frida Rivière, Scientific Administrator, Scientific Advice and Orphan Drugs, Pre-Authorisation Human Use

EMA における先進医療規制の概要を調査し、日本における幹細胞治療の規制のあり方を

交え、議論をおこなった。特に、EUが2007年11月に公布した、Advanced Therapiesを対象とした規則である Regulation EC No1394/2007 と、それに準じたガイドラインのドラフトに関する話題が中心であった。中でも、Cell Therapy に関してはTraceability、Risk Management といった項目を強調していた。

背景

EU 設立以降、医療用品に関する規制の EU 内での統一が進められてきた。各国の文化的背景を考慮し、EU として倫理的な問題には言及しないものの、科学的、技術的な要件に関しては、様々な規則、ガイドラインが策定されている。

(参考) Cell therapy に対する EU における規制

1. 細胞・組織採取に関する品質と安全性確保については、**The tissues and cells directive (2004/23/EC)** が存在し、この指令(directive)に基づいて donation から保存等に関する法令を定め、管理している。
2. Investigational medicinal product (IMP; 探索的医療用品) を含む medicinal product を用いた clinical

trial における GCP は **The clinical trials directive (2001/20/EC、2005/28/EC)** に基づき、加盟各国が法整備して管理。

3. EU での marketing authorization に際しては、医薬品は **the medicinal products directive (2001/83/EC)**、医療機器は **the medical devices directive (93/42/EEC)** に基づいて各国での販売承認規制が定められている。

Somatic cell therapy のような新たに登場した生物由来製品に対しては 2001/83/EC の改訂を行うことで対処してきた (**2003/63/EC** で somatic cell therapy 及び gene therapy を定義) が、**Regulation (EC) No 726/2004** の制定により、gene therapy product や biologics などとともに、これらの製品が EU 内で販売される場合 EMEA による中央審査により承認が与えられることとなった。

4. Medicinal product の製造品質管理基準 (GMP) は Clinical trial、marketing authorization のいずれかを問わず、**GMP directive (2003/94/EC)** に基づき原則とガイドラインが定められている。具体的には、EudraLex Volume 4 における **EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and**

Veterinary Use, Part I, II で基本的な要件が、さらに Annexes で各論が記されている (cell therapy が関係するのは Annex 2 : **Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use**)

5. Cell therapy product の審査に関する scientific guideline は、EMA の審査担当部署である CHMP (Committee for human medicinal products) が作成した” **Guideline on human cell-based medicinal products**” となっている。大きくは Risk analysis, Quality and Manufacturing aspect, Non-clinical development, Clinical development について記載。Marketing authorization の申請者のための guideline ではあるが、clinical trial に入る際にもその内容は遵守されるべき、とされている。

このガイドラインの適応範囲は、自己及び同種の viable cell を含む製品すべてであり、株化細胞、遺伝子改変された細胞も含まれる (異種細胞は別のガイドラインが存在)。

6. 承認後の Pharmavovigilance の仕組みとしては、Risk management system of medicinal products for Human Use が定められている。具体的には the medicinal

product directive (2001/83/EC) の要件に従い、ICH E2E を基にした、EudraLex Volume 9A (Pharmacovigilance for medicinal products for Human use) がそれにあたる。

Advanced Therapies に関する Regulation (EC No 1394/2007) について

EMA では、規制を3段階にわけ、大枠としての regulation、個々の製剤に特化した technical requirement、運用上のルールを定めた guideline を用意している。

これまで、医療用品は大まかに医薬品と医療機器に分類され、それぞれに 2001/83/EC、93/42/EEC が策定されているが、Tissue Engineering、Cell Therapy、Gene Therapy、Biologics などの新たな医療技術の開発に伴って、従来の Regulation では対応できない分野が拡大してきた。このため、これらの分野を Advanced Therapies と位置づけ、2007年11月に EC No 1394/2007 として Advanced Therapies に関する Regulation が策定された。これが発効する 2008 年末に向けて、GMP、GCP の改定を含め、様々な準備が EMA 内で進められている。

EC No 1394/2007 について

- ・ 2007年11月13日に策定。発効は1年後

- の2008年12月30日で、その後3～4年の移行期間を設定している。発効5年後に規定が再評価される。
- ・ 規制の対象は、Tissue Engineering、Cell Therapy (ES細胞を含む、Germ cellのみ除外)、Gene Therapy で、これらのQuality、Safety、Efficacyについて規定
 - ・ 本規制は、各国での製剤の使用に関する規制を妨げるものではない
 - ・ Tissue Engineered Products (TEP)
 - 'Engineered'とは、ドナーとレシピエントで製剤の機能が異なる場合に相当
 - 人組織の再生、再建、置換のために用いられる製剤が対象
 - ・ Cell Therapy (sCT)
 - Auto, allo, xenoを含む、治療用、診断用、予防用の細胞製剤が対象
 - ・ Gene Therapy (GT)
 - In vivo, in vitro transferの双方を含む
 - ・ その他のルール、分類としては、
 - Viableな細胞を含まない製品、代謝機能を持たない製剤は本規制の対象としない
 - 製剤の分類が困難な場合の優先順位は、GT>TEPs>sCTと分類される
 - その他、本規制からの除外項目としてあげられている用件
 - ◇ ルーティンには作成されないもの、特別な品質基準が求められるもの、EU加盟国内のいずれかで製造承認が得られかつ同一国内の病院でのみ用いられるもの、個別患者に特別に作成されるもの、特定の医師の責任において作成されるもの
 - ・ Advanced Therapiesの販売承認はEMAによる一元管理とする
 - ・ 新規治療評価のプロセスに関する規定
 - Committee for Human Medicinal Product (CHMP)が認可を行う
 - CHMPの諮問機関としてCommittee for Advanced Therapies (CAT)を新設
 - CATは科学的審査に加え、倫理的側面に関する検討を行う
 - ・ EMAへの相談手数料は、中小機関には90%減額、一般機関には65%減額する
 - ・ 請求から60日以内にAdvanced Therapiesの分類に関する助言を行うことにしている
- Committee for Advanced Therapies (CAT)に**