

200805003A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

再生医療臨床研究で生じた健康被害の 補償制度の在り方に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 甲斐 克則

平成21(2009)年 4月

目次

研究参加者一覧	1
1. はじめに——再生医療の現状および背景と問題設定	
緒言	2
早稲田大学大学院法務研究科・甲斐 克則（主任研究者）	
再生医療の現状	4
大阪大学医学部附属病院未来医療センター・松山 晃文（研究協力者）	
2. 再生医療における想定内の危険と想定外の危険	
再生医療におけるリスク（総論）	9
国立医薬品食品衛生研究所・山口 照英（研究協力者）	
体性幹細胞	11
大阪大学医学部附属病院未来医療センター・松山 晃文（研究協力者）	
ES 細胞	13
国立成育医療センター研究所・阿久津英憲（研究協力者）	
iPS 細胞	17
京都大学 iPS 細胞研究センター・石井哲也（研究協力者）	
3. 再生医療における臨床研究の実施要領と補償	
ヒト幹細胞臨床研究指針詳解	20
大阪大学医学部附属病院未来医療センター・松山 晃文（研究協力者）	
薬事法令（自己・同種指針、1314号通知）	26
国立医薬品食品衛生研究所・山口 照英（研究協力者）	
再生医療関連規制政策にかかるわが国の現状	33
大阪大学医学部附属病院未来医療センター・松山 晃文（研究協力者）	
インフォームド・コンセントの役割とその限界	37
早稲田大学大学院法務研究科・甲斐 克則（主任研究者）	

4. 諸外国の議論状況	
再生医療の損失填補制度—アメリカ・カナダにおける議論状況—	39
神戸大学大学院法学研究科・手嶋 豊 (分担研究者)	
ドイツにおける再生医療の臨床研究と被験者の補償—	45
早稲田大学大学院法務研究科・甲斐 克則 (主任研究者)	
フランスの法制度について—	48
獨協大学法学部・磯部 哲 (研究協力者)	
イギリスにおける幹細胞研究の規制と倫理審査体制について—	55
東京大学医科学研究所公共政策研究分野・武藤 香織 (研究協力者)	
5. 今後の制度設計の基本的視点—	58
神戸大学大学院法学研究科・手嶋 豊 (分担研究者)	
国立医薬品食品衛生研究所・山口 照英 (研究協力者)	
6. 新制度の提案—	69
大阪大学医学部附属病院未来医療センター・松山 晃文 (研究協力者)	

参考資料

1. 保険法から見た若干の問題点 (第2回班会議レクチャーより) —	71
早稲田大学大学院法務研究科・大塚 英明	
2. 法的問題としての幹細胞研究と「再生医療」 —	88
ハンス・ゲオルク＝コッホ・マックスプランク外国・国際刑法研究所	

厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業

研究課題名：「再生医療臨床研究で生じた健康被害の補償制度の在り方に関する研究」

研究参加者一覧（敬称略）

主任研究者

甲斐克則 早稲田大学大学院法務研究科 教授

分担研究者

手嶋 豊 神戸大学大学院法学研究科 教授

研究協力者（50音順）

阿久津英憲 国立成育医療センター研究所生殖医療研究部 生殖技術研究室室長

石井哲也 京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター 研究統括室長

磯部 哲 獨協大学大学院法学研究科 准教授

長村文孝 東京大学医科学研究所附属病院医療安全管理部・臨床試験管理推進室 部長

松山晃文 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 准教授

武藤香織 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野 准教授

山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

再生医療臨床研究で生じた健康被害の補償制度の在り方に関する研究

主任研究者 甲斐 克則 早稲田大学大学院法務研究科 教授

はじめに——再生医療の現状および背景と問題設定

緒言

ポストゲノム社会を迎えて、再生医療に向けた基礎研究が進展しつつあり、近い将来、その臨床応用が行われる可能性が出てきた。幹細胞研究、ES 細胞、iPS 細胞研究等、日本の研究は、世界をリードしているともいえる。しかし、臨床応用に対応するには、被験者の健康被害の救済に事前に制度的に配慮しておく必要がある。歴史的にみても、例えば、医薬品の開発は、リスクとの戦いであり、ルールのない時代、あるいはルールがあってもそれを遵守する体制が整っていない時代にあっては、国内外を問わず、数々の苦い事件ともなった。ポストゲノム社会にあっては、再生医療やゲノム創薬等を適正推進するために、そのような事態を招くことのないよう、確固としたリサーチ・ガバナンス体制を確立すべく、国家の政策としてのバイオポリティクスを展開する必要がある。それが、バイオテクノロジー、バイオメディシン、ライフサイエンスの健全な発展と国民・人類の福祉、さらにはグローバル社会における健全なバイオエコノミーに貢献することになるであろう。

本研究は、その一環として、再生医療臨床研究で生じた健康被害の補償制度の在り方に関して、法学、医学、社会学の第一線の専門家が、国内外の動向を踏まえて共同

して行ったものである。その基本的スタンスは、被験者保護と研究の促進のバランスを図り、研究者の自律を尊重したルール作りにある。すなわち、まずは専門の研究者の倫理に委ね、それで不十分な場合には法規制を考えるが、その場合でも、まずは民事規制、そして行政規制、最後に刑事規制を考えることになる。これによって、有益で促進すべきものは促進し、明らかに有害で厳格に規制すべきものは規制し、さらに効果がなお断定できないものについては一定の条件を付して様子を見るという柔軟な対応ができる。

これをパイオローと呼ぶことができるであろうが、それを担保するのが、「メディカル・デュープロセスの法理」である。これは、医療、とりわけ臨床研究・実験的治療のようなものについては、インフォームドコンセントを前提として、利益・リスクの衡量、緊急性、補充性（他に代替手段がない）、被験者に対する補償といった実体法的側面のほか、社会的観点も加味して、倫理審査を経る等の適正手続による保障がなければ、当該医療行為は違法である、とする法理である（甲斐・後掲書参照）。これによって、メディカル・リサーチおよびリサーチ・ガバナンスにおけるコンプライアンス体制確立が可能となり、さらに、適正ルールが臨床研究・臨床試験・ライフサイエン

スを促進することになり、信頼に基づく社会の協力体制が確立されることになるであろう。将来的には、生命倫理基本法のような柱となる基本法を作ることが望まれる。本研究が今後の日本における再生医療の展開に寄与するものとなることを期待したい。

(参考文献)

甲斐克則『被験者保護と刑法』(2005年・成文堂)

岩志和一郎・増井徹・長谷川知子・白井泰子・甲斐克則『生命科学と法』(2008年・尚学社)

(早稲田大学大学院法務研究科教授 甲斐克則)

2008年度研究成果

(学会報告)

1. 「ヨーロッパにおける臓器提供意思システム——ドイツ、スイス、イギリス、オランダを中心に——」 (シンポジウム報告)

2009年11月23日・六本木アカデミーヒルズ49 第35回日本臓器保存生物医学会

2. 「Model of regulation on Medical Innovation/Medical Research from the Perspective of Comparative Law」

2009年3月12日 於・台湾の中央科学院 (台北市・Academia Sinica) 5回国際臨床倫理コンサルテーション学会

(論文)

1. 「欧米における遺伝情報の法的保護と利用をめぐる議論——日本が目指すべき方向性——」 家族性腫瘍9巻1号(pp.24-29)

(総説) 2009年1月

2. 「遺伝情報およびDNAの法的保護と利用——人の遺伝子検査に関するスイス連邦法を素材として——」(論文) L & T 43号 (pp.72-82) 2009年3月

厚生労働科学研究費補助金特別研究
分担研究報告書

再生医療の現状

分担研究者 松山晃文

大阪大学医学部附属病院未来医療センター
(財)先端医療振興財団 先端医療センター研究所
再生医療研究グループ 堺島肝臓再生研究チーム

研究要旨

再生医療製品(細胞組織利用医薬品医療機器)の社会還元に向けて、それを取り巻く現状を把握する必要がある。まず、「再生医療」という用語の再定義を行い、ついでそのなかでも特に細胞治療に特化し、諸外国とわが国の研究開発の比較を行なった。臨床応用ならびに産業化の観点からわが国の研究開発の現状を把握すると、再生医療研究の今後のあり方が展望できる。

A. 研究目的

「再生医療」とは、疾病や事故により損傷や機能不全を起こした組織・器官・臓器に対して、上記の組織・器官・臓器形成の過程を人為的に再現することにより修復・再生を図り、機能を回復する医療として捉えられている。

1980年代初頭のマウス胚性幹細胞(ES細胞)の樹立以来、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞など様々な幹細胞が見出され、その効率的な分離及び培養法が確立されていった。こうして得られた幹細胞は、細胞の分化・個体の発達といった生命のメカニズムを探索する基礎研究を大いに発展させるとともに、幹細胞の多能性・多分化能を活かして生体機能の改善・修復を図る再生医療(regenerative medicine)への期待をもたらしたといえる。また、iPS細胞樹立法確立は広く国民の耳目を集め、再生医療という言葉を独り歩きさせた。

我々の体は、数多くの種の特定の細胞が一定の配向性をもって集合した構造単位としての「組織」、複数の「組織」が規則性をもって集合し構成している「器官・臓器」から構成されている。組織・器官・臓器は、発生分化の過程で、情報伝達分子によるシグナルに応じて様々な「細胞」が周辺環境(細胞接着分子、細胞外マトリックス等)シグナルを介して相互作用し集合することにより形成される。これは発生の過程で均一性をもって再現されている。一方、我々の損傷を受けた組織・器官・臓器などが一定程度ではあるものの復元する現象は古くから知られている。これらの研究が再生医学であり、発生過程をトレースして再生研究に資するという発想と、炎症あるいは外傷ないしは疾病などにより滅失した組織・器官・臓器の回復をトレースあるいは試みるという発想がある。事実、再生医学は「鶴学問」と評されるよう食欲に周辺領域を飲み込んできた。従前の例えば「内科学」あるいは「生物学」といった領域を飲み込んだ、幅広くかつ新しい学問領域でもあり、学際研究発展のプロトタイプと言っても過言ではない。であるからこそ、ここで「再生医療」の定義に踏み込むべきである。これから議論しようとしている領域のいわゆる守備範囲を明確にしなければ、議論は踊るのみである。「再生医学」にも触れるべきであることは十分認識しているが、「医療」を志向した領域に限定し、かつ最終製品・製剤の観点から議論する。

B. 研究方法及び研究結果

1. 再生医療 その混乱した用語の定義

細胞治療(cellular therapy)

再生医療を、それに関連する事象と共に歴史的経緯の中でとらえてみよう。プラナリアやミミズ、ヒドラーは切っても自己複製し、トカゲは「尻尾きり」をしてもその尻尾は再生する。このように、動物の自己再生機能は古くから知られていた。「再生」というタームをはなれば、輸血は細胞治療の走りであり、血液細胞の投与が血液循環という「器官」の機能を改善させしめたと考えれば、広範は意味では「再生医療」である。ヒトで「再生」が「医療」の現場で応用されるようになったと明らかに言えるものは骨髄移植が最初である。1970年代にその基礎が固まり、現在臍帯血移植とともに確立された手技として世界中で実施されている。これら手技は、わが国においては移植として捉えられ、医師法・医療法の範囲内で医師の手技として行なわれてきたという伝統がある。機能的な組織構成細胞が失われる病態であるさまざまな難治性疾患においては、機能的細胞が臓器に移入されて機能を果たすか、あるいは細胞が移入されることを引き金として臓器が機能しうる状態に再構築されることによって、組織としての機能が劇的に改善する余地がある。このような考えから、細胞治療という新たな治療概念が構築されてきた。すなわち、細胞治療の本質とは、特定臓器の失われた機能を細胞移入により再構築し、機能回復を目指すことにある。これらは医師・医学者の視点で展開である。つまり、医師・医学者や細胞を主体に扱っている研究者にとっては、「再生医療」とは「細胞治療」のことなのである。

組織工学(tissue engineering)

細胞、工学、材料と適当な生化学的/物理化学的因子を組み合わせて生体機能の改善や代替を図るティッシュ・エンジニアリング(tissue engineering)の動きも1970年代に登場した。ティッシュ・エンジニアリングには、組織の一部又は全部を修復するもの(皮膚、軟骨、骨、血管等)、細胞を装着した(補助)人工臓器(人工腎臓、人工肝臓等)などがある。1970年代半ばにGreenらが開発した皮膚(表皮)の培養法は、1981年のO'Connorらによる熱傷患者への自家培養表皮移植の成功につながり、ティッシュ・エンジニアリングのプロトタイプとされている。わが国においても、Green法に則って製造される自己培養表皮が薬事承認を受け、保険償還価格が設定されている。このように、ティッシュ・エンジニアリングにかかる漠然とした概念はすでに存在していたが、概念として明確に登場したのは近年のことでもあり、Vacantiらによる提唱を待たなければならなかった。細胞を「物」を作る素材として捉えようと試みたのが

Vacanti らの画期的な発想であって、例えば足場素材のコラーゲンが細胞と同等に論じられるようパラダイムシフトがなされたともいえる。再生医療の三要素として「細胞」「足場」「培養液（成長因子）」が挙げられているが、それら三要素のなかでも特に「足場」に軸足を置いているという点がティッシュ・エンジニアリングの提要である。これらは工学系研究者の視点で展開である。つまり、工学系研究者や足場素材を主体に扱っている研究者にとっては、「再生医療」とは「ティッシュ・エンジニアリング」のことなのである。これら歴史的経緯を紐とくと、足場材のみではティッシュ・エンジニアリングとは言えず、細胞組織を素材として用いることが不可欠なのではないかと考えるものである。

再生医療とバイオロジクス

「再生医療」への期待が大きい。諸外国で regenerative medicine というより、cellular therapy あるいはティッシュ・エンジニアリングと「物」によって切り分けて説明するほうが伝わりやすい経験をする。確かに、生物系研究者からみれば再生医療は細胞治療なのであり、工学系研究者からみれば再生医療はティッシュ・エンジニアリングなのである。ヒトは自らの経験からしかものを語れない。欧米ではこれら2つの概念が独立しており、これらを含め広範な概念としてバイオロジクスとして捉えられている。わが国では再生医療という概念が、実は上記2つの概念を内包していると捉えるべきである。

図に諸外国とわが国の「再生医療」関連の概念を俯瞰してみた。バイオロジクスには、エリスロポエティンや mab のような抗体製剤、コラーゲン足場材から細胞、複合型細胞組織利用医薬品医療機器まで幅広く含まれている。欧米などではバイオロジクスという概念は周知されているが、regenerative medicine という概念は一般的でないのかもしれない。わが国では、バイオロジクスという用語すら一般的でなく、regenerative medicine という用語が一人歩きしている。図に示したように、「再生医療」という概念にはティッシュ・エンジニアリングと細胞治療という2つの概念が包括されており、バイオロジクスよりも小さい守備範囲であると想定するのが賢明であろう。

2. 細胞治療の現状

諸外国の状況

バイオロジクスとして実質的に製造販売されているものとして、骨補填材料、再生医療効果を有する医薬品のほか、培養表皮、培養皮膚、培養軟骨などがあり、一定の市場を形成しているとされる。ただし、わが国と諸外国とは大きくバイオロジクス製品の販売システムが異なっていることは特記する必要がある。米国では、特に治験の段階で有償による治験が積極的に行なわれており、製造販売業者が「実質的にかかった費用」を受験者に請求することが行なわれている。「実質的に製造販売」というのはこのような事情による。米国にて FDA から BLA (Biological License Approval) を取得して上市されているのは、わが国から遅れること1週間程度承認を受けた Epicel のみである。重ねて述べれば、培養皮膚の薬事承認に関しては、わが国が米国に先んじて行なったのである。わが国では、有償治験という制度が一般的でなく、有償治験が実施可能であることすら多くの製造販売業者が知らないため、市場形成という点で米国に遅れをとったものと認識している。これまで諸外国を含めて「上市」されている細胞組織利用医薬品医療機器は、ほぼ表皮・皮膚

・軟骨に限定されている(表1)。わが国は、これら領域において圧倒的に遅れをとっているのが実情である。

企業による細胞を用いた再生医療に関わる治験は、2008年10月末時点で、世界全体で38社、100件程度実施されている。開発のフェーズでは phase 1 が約30%、phase 2 が約50%、phase 3 が約20%を占めている。米国での治験プロトコル数が多いのは、米国発のシーズが多いことと、マーケットとして大きい予測されるためであろう(表2)。

特に phase 3 に限定して議論する。対象臓器別で議論すると、細胞組織利用医薬品医療機器に相当するもの (more than minimal manipulate) では、心血管系、整形外科領域、皮膚科領域に限定されているのがわかる。細胞種としては、骨髄由来幹細胞(間葉系幹細胞含む)と線維芽細胞、骨格筋芽細胞、軟骨細胞のみである。細胞組織利用医薬品医療機器に相当しないもの (minimal manipulate) では、すなわち培養を伴わないものとしては、対象臓器は肝臓と消化管(痔瘻)であり、細胞種としては臍帯血由来幹細胞、肝臓から肝細胞そのものを分離したもの、脂肪組織由来細胞(SVF)に限定されている。わが国におけるヒト幹細胞臨床研究が細胞組織利用医薬品医療機器への展開をめざしていることを考えると、骨髄由来幹細胞(間葉系幹細胞含む)と線維芽細胞、骨格筋芽細胞、軟骨細胞を細胞源とした製剤はバイオシミラーを目指すという展開も考慮すべきかもしれない。

わが国の現状

日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養表皮であるジェイスが、2008年12月17日の中央社会保険医療協議会において承認され、2009年1月1日付でヒト細胞・組織を利用した再生医療製品として日本初保険適用となっている。現在承認前のもは(治験を含む)、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自己培養軟骨と日本ケミカルリサーチ社の培養間葉系細胞によるGVHD治療薬のみである。確かに、再生医療を目指した臨床研究は数多く行われているが、臨床研究から治験・薬事承認あるいは医療技術としての承認への橋渡しは不十分である。制度面でのシームレスな制度設計のみならず、論文偏重施行の研究者へも再考を強く促したい。

なお、わが国と諸外国の再生医療に関する比較を図に示した。

胚性幹細胞を用いる細胞治療

胚性幹細胞を用いる細胞治療への展望を追記しておく必要がある。周知の通り、わが国で胚性幹細胞を用いる細胞治療にかかる確認申請・薬事法上の治験届がなされたものは無く、また臨床研究に関してはガイドラインによる規制はなされていない。胚性幹細胞の臨床応用については、昨年(2008年)12月3日に国際幹細胞学会がガイドラインを公表し、ここで胚性幹細胞を用いる臨床研究にかかるレコメンデーションが記述されている。今後、とくにスウェーデンあるいは英国で当該臨床研究が開始されるかもしれず、注視に値する。胚性幹細胞由来細胞臨床使用に関しては、Geron社による胚性幹細胞株由来オリゴデンドロサイトをを用いた脊髄損傷患者への臨床研究の開始申請に関し、2008年1月米国FDAはINDとしての承認を与えたとの情報がある。わが国と制度が大きく異なり、FDAはプロトコルを承認するのであって、製品の安全性を担保するのでないため、脊髄損傷患者への胚性幹細胞の利用がリスクベネフィットの観点からの trade-off によりベネフィットがリスクを凌駕するとの説明に首肯し

たのであろう。今後、各 IRB による機関承認を得て臨床研究 (phase I) に入るものと想定される。

C. 考察および結論

「再生医療」は損なわれた組織・器官・臓器の機能を根本的に修復・回復し、治療方法が存在しなかった患者を救うことを可能にする医療として期待されている。基礎研究の成果が一日でも早く臨床応用され、標準治療として普遍化されてほしい。十分な治療法が確立されていない患者さんは、そう叫ぶかもしれない。細胞治療もティッシュ・エンジニアリングでも彼らにとって自らの病を治しあるいは癒してくれるものであれば十分なのである。わが国と諸外国の研究開発の進捗状況を適切に把握しつつ、大学発シーズをシームレスに展開していくことが肝要である。今後、イノベーションの促進・社会還元

一層の加速・国民福祉への寄与のため、安全かつ有効な再生医療の実現を目指していただきたい。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 「再生医療の実現化にむけて 一制度論的検討」松山晃文 (投稿中)
- 「大学発シーズが成果を挙げられないのは何故か 一知的財産の観点からの検討」
How to realize academic seeds in Japan - from the view of intellectual properties」松山晃文 (投稿中)

2. 学会発表

- 「大学発シーズが成果を挙げられないのは何故か 一知的財産の観点からの検討」松山晃文：
第8回再生医療学会 2009年3月 (於：東京)

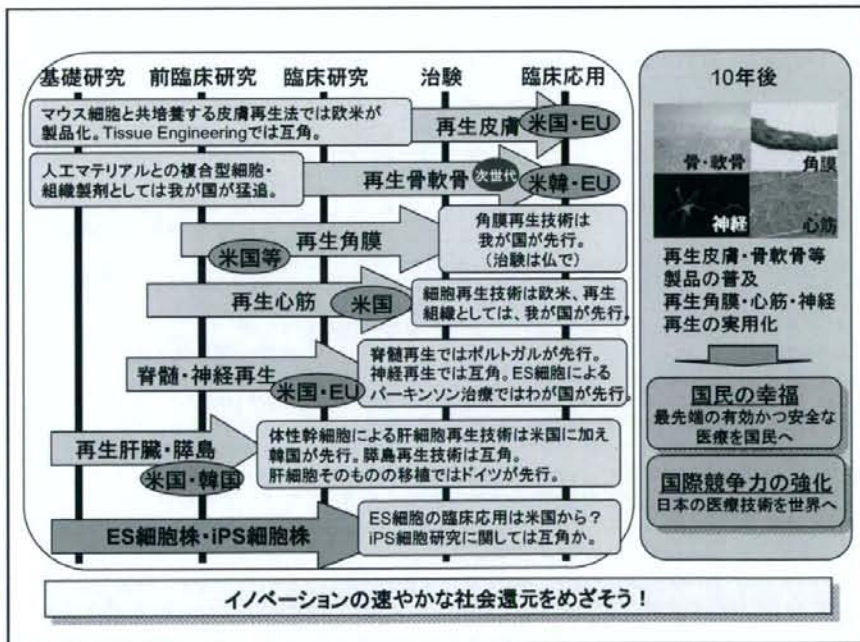


表1 世界で実質的に販売されている細胞組織利用医薬品医療機器

治療	自家/同種	製品名	企業	国名
皮膚	自家	Epicer	Genzyme BioSurgery	米国
	自家	LASERSKIN	Fidia Advanced Biopolymers	イタリア
	自家	Bioseed-S	BioTissue Technologies	ドイツ
	自家	EpiDex™, eurokinin®	Modex /Euroderm GmbH	ドイツ
	自家	Holoderm	Tego Science	韓国
	自家	ReCell, CellSpray	Avita Medical Ltd.	イギリス オーストラリア
	自家	AutoCel	Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国
	自家	ジェイス	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	日本
	同種	Dermagraft	Advanced Tissue Sciences /Advanced BioHealing	米国
	同種	TransCyte	Advanced Tissue Sciences/Advanced BioHealing (Smith & Nephew plc)	米国
	同種	Apligraf	Organogenesis	米国
	同種	OrCel	Ortec International /Forticel Bioscience	米国
	同種	Kaloderm	Tego Science	韓国
	軟骨	自家	Carticel	Genzyme BioSurgery
自家		Cellactive	Isotis/Integra Lifescience	オランダ
自家		Chondrotransplant chondrosphere	Co.don	ドイツ、シンガポール
自家		Chondron	Cellontech	韓国
自家		CACI/MACI	Verigen/Genzyme	ドイツ
自家		CARTOGEN	Meroy Tissue Engineering	オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール
自家		Bioseed-C	BioTissue Technologies	ドイツ
自家		ChondroCelect	TiGenix	ベルギー
自家		Hycel, Hyalograft-C	Cell Matrix AB	スウェーデン
自家		ChondroArt	Educell, d.o.o.	スロベニア
自家		Cartilink-3	Interface Biotech A/S	デンマーク
自家		ACI-Maix	Matricel GmbH	ドイツ
自家		Chondrokin	ORTHOGEN AG	ドイツ

表 2 細胞組織利用医薬品医療機器の臨床開発 (2008.10 末時点)

企業の所属国	Phase 1	Phase 2	Phase 3	合計
日本	1	1	0	2
米国	22	33	9	64
欧州	3	7	5	15
韓国	3	0	0	3
その他	1	5	4	10
合計	29	46	18	93

表 3 再生医療 Phase3 実施中の治験例 (2008.10 末時点)

More than minimal manipulate

会社名	細胞種	対象疾患	治験実施国
Aastrom Biosciences, Inc.	骨髓由来幹細胞	大腿骨頭骨壊死	米国・欧州
Bioheart, Inc.	自己筋芽細胞	心筋再生	米国
TiGenix	自家軟骨細胞	軟骨組織再生	ベルギー
Isolagen, Inc.	軟骨細胞、線維芽細胞	顔面ざ瘡瘻痕	米国
Intercytex, Inc.	皮膚線維芽細胞	静脈性下肢潰瘍	米国、欧州他
Mesoblast Limited	間葉系幹細胞	治癒不能長骨骨折	オーストラリア
Osiris Therapeutics, Inc.	間葉系幹細胞	Acute GVHD	米国・欧州
t2cure GmbH	骨髓由来幹細胞	急性心筋梗塞 慢性虚血性心疾患 末梢血管閉塞性疾患	ドイツ

Minimal manipulate

Aldagen, Inc.	臍帯血由来幹細胞	遺伝性代謝異常	米国
Cellerix SL	脂肪組織由来幹細胞	肛門周囲の瘻孔	欧州
Cytonet Group	肝臓由来の細胞	急性肝不全	ドイツ

分担研究報告書

2. 再生医療における想定内の危険と想定外の危険

再生医療におけるリスク（総論）

山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

再生医療に用いられる細胞製品は、極めて複雑な構造を持ち、かつ生きているというダイナミックな特性を併せ持つことから、従来の医薬品に適用されていた品質管理や、非臨床試験や臨床試験の必要事項は必ずしも適用出来るわけではない。細胞製品の本質である細胞は極めて複雑な有機体であり、従来の解析技術のみならず、最新の科学技術を用いてもその全特性を把握することは困難である。また、生きている細胞という特性は、常に変化し続けていることを意味し、その安全性や有効性についても、この変化し続けているという特性に着目して評価を行う必要がある。すなわち、再生医療において、培養や分化誘導・増幅といった製造工程での細胞の変化のみならず、投与された細胞あるいはその子孫細胞が生存し続ける可能性、さらには意図しない細胞へ変化する可能性を想定しなければならない。また従来のバイオ医薬品の代謝・分解といったとらえ方でなく、より長期にわたる影響を評価しておく必要がある。特に、投与された細胞のがん化の可能性については最も懸念される安全上の課題となっている。

一方、生きた細胞を投与するために、これまでのバイオ医薬品等のように高度な精製やウイルス不活化・除去工程を適用

することが困難であり、安全性に関して特別な配慮が必要とされる。また自己由来細胞であっても、培養工程や製造由来原料等からのウイルス等の感染リスクがあり、また、人工的な環境での内在性ウイルスの活性化や培養工程で増幅にたいしても十分な配慮が必要である。ウイルス等の感染症の伝播は患者個人のみならず、公衆衛生の観点からも十分な配慮が必要である。

また、いくつかの再生医療でストローマ細胞を用いた培養工程が採用されているが、異種細胞との共培養により種の壁を越えたウイルスの感染が生じる可能性も考える必要がある。ウシ血清を用いる場合には vCJD 発祥国以外の国の血清を用いることなど十分な対応が求められている。

従来のバイオ医薬品では、無菌性については十分な試験を行ってから患者に投与されているが、細胞治療では、細胞を最終製品に加工した後、速やかに患者に投与する必要があると考えられ、無菌試験の結果が判定できるまで保存することができないことが多い。従って、投与された後に、無菌性が否定される可能性があり、こういった場合を想定した十分な対応が必要となっている。

このように再生医療に用いられる細胞製

品は、従来のバイオ医薬品での安全対策が必ずしも適用できないことが、多く想定される。また、がん化や感染症の発症などが起きた場合に患者に非常に重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。フランスなどでは、バイオビジランスとして細胞治療薬の治験（臨床研究を含む）において特別な監視システムを採用している。再生医療の臨床研究において、こういった細胞製品の特性を踏まえた安全性に対する配慮も必要となってくる可能性がある。

厚生労働科学研究費補助金特別研究
分担研究報告書

再生医療における想定内のリスクと想定外のリスク（有害事象）
—体性幹細胞を用いる臨床研究に関する検討—

分担研究者 松山晃文
大阪大学医学部附属病院未来医療センター
(財)先端医療振興財団 先端医療センター研究所
再生医療研究グループ 膝島肝臓再生研究チーム

研究要旨

再生医療、特に細胞組織利用医薬品医療機器の臨床利用（細胞治療）におけるリスク（有害事象）を俯瞰し、補償制度の創設にむけた課題抽出に資する。そのため、体性幹細胞を用いる細胞組織利用医薬品医療機器等の臨床利用において、可及的にリスク項目を挙げるため、一連の作業を複数のモジュールに分解して議論を進めた。

A. 研究目的

再生医療、特に細胞組織利用医薬品医療機器の臨床利用（細胞治療）におけるリスク（有害事象）を俯瞰し、補償制度の創設にむけた課題抽出に資する。課題抽出において、いわゆる再生医療は未知の領域であることを被験者は主体的に理解したうえで臨床研究に参加するという前提を考えると、補償に関して議論するにあたり、リスク（有害事象）のうちでも特に重篤な有害事象（重篤な事態）を引き起こしうる論点に関して議論を進めるべきである。なお、有害事象にかかる治療は臨床研究機関の長の責任で行なうべきであって、有害事象（リスク）の結果（アウトカム）を好転させるために行なわれるものであるから、補償保険が設定されるとしてもそれをもって補償されるべき性格のものではない。

B. 研究方法及び研究結果

体性幹細胞を用いる細胞組織利用医薬品医療機器等の臨床利用において、可及的にリスク項目を挙げるため、一連の作業を複数のモジュールに分解して考える。細胞組織の採取から移植・投与、術後のフォローアップのように経時的にモジュール分解すると理解しやすい。

リスク評価に向けた6モジュールの提案

- 1) 細胞あるいは組織を採取するドナーを選定する過程
- 2) ドナーから組織あるいは細胞を採取する過程
- 3) 採取したドナー由来細胞・組織を調整・加工・保存する工程
- 4) レシピエントを選定する過程
- 5) 調整ないしは加工した細胞・組織をレシピエントに投与・移植する過程
- 6) 移植・投与したレシピエントの臨床経過を観察する過程

モジュール1：細胞あるいは組織を採取するドナーを選定する過程

ドナーの保有する感染症伝播のリスク
ドナーの遺伝学的背景によるリスク
ドナー同意（書）の問題
同意撤回不可能性の問題（移植・投与後の原状回復は不可能）
ドナー連結可能性の問題
ドナーが未成年である場合に生じるリスク
ドナーが死体である場合のリスク

ドナーが死胎である場合のリスク
（胚性幹細胞：ドナーが受精卵である場合）
ドナー選択にかかる法的倫理的問題（社会的リスク）

モジュール2：ドナーから組織あるいは細胞を採取する過程

無菌性の確保
取り違えの問題
安全に採取できるかとの問題
健康人にメスをいれることの問題（骨髄移植と同じ問題）
輸送の問題

モジュール3：採取したドナー由来細胞・組織を調整・加工・保存する工程

製造工程
無菌性の確保
取り違えのリスク
輸送の問題
培地・足場材の由来によるリスク（ヒト：感染症 ウシ：BSE）
染色体異常・遺伝子異常発生のリスク（不死化など形質転換のリスク含む）

モジュール4：レシピエントを選定する過程

細胞治療として適切な疾患・クライテリアであるかという問題
レシピエント
ドナーとレシピエント対の選択の問題

モジュール5：調整ないしは加工した細胞・組織をレシピエントに投与・移植する過程

塞栓症を発症する可能性
目的外臓器への流出の問題
観血的手技にともなう危険性
アレルギー反応・アナフィラキシー反応

モジュール6：移植・投与したレシピエントの臨床経過を観察する過程

癌化の問題（腫瘍形成の問題）
効果が発現しない可能性
効果が過剰である可能性
効果が一過性である場合
GVHD・autologous GVHD発症の危険性
免疫抑制剤との相性

その他薬剤との相互作用の問題
薬剤が細胞製剤の機能を低下させる可能性
休業のリスク
未知の感染症の問題

大きなリスク・小さなリスク論と賠償・補償

細胞治療（再生医療）は、ヒト由来細胞を採取・調整・加工して細胞組織利用医薬品医療機器として臨床に用いるものである。そもそもヒト組織由来細胞は不均一なものであって、化学合成医薬品等と同等水準に滅菌・ウイルス除去作業を行なうこともできない。前項に述べるように、挙げることのできるリスク項目として様々のものがある。しかし、これらすべてのリスクに対して手当てがなされる必要は無く、とくに臨床研究あるいは治験でもphase I/IIaにおいては臨床研究あるいは治験が行なわれている過程で平行して行われることもありうる。ここで、リスク評価に関して考えるべきことは、リスクにも大きいリスクと小さいリスクがあるということである。これが、「大きなリスク・小さなリスク」論である。大きなリスクとは、すなわち死亡や後遺障害といった重篤なアウトカムをきたす可能性のある重篤な有害事象を惹起しうるリスクである。小さなリスクとは、想定範囲内において重篤な有害事象を惹起する可能性の低いものと換言してもよい。リスクを評価するにあたっては、当該リスクが重篤な有害事象を惹起しうるか否かを考慮すると、考えやすいかもしれない。

C. 考察および結論

リスク評価に向けた6モジュールの提案を行なった。細胞治療の想定内・想定外のリスクを評価する際に問題になるのは

1) リスク項目として挙げられるのか
2) リスク項目として挙げられていてもどの程度のリスクか評価できるのか
である。いずれにせよ、リスク項目として挙げられていたか否かに関わらず、有害事象（リスク）には医療介入により結果（アウトカム）の改善が試みられるべきであり、不幸な転帰として後遺障害などのアウトカムが固定化した際には賠償あるいは補償がなされるべきか議論すべきであろう。

加えて、大きなリスク・小さなリスク論を踏まえ、再生医療をむやみに止めることは、厳に慎むべきである。

E. 研究発表

1. 論文発表

○「再生医療の実現化にむけて 一制度論的検討一」
松山晃文（投稿中）

○「大学発シーズが成果を挙げられないのは何故か 一知的財産の観点からの検討一

How to realize academic seeds in Japan - from the view of intellectual properties」松山晃文
（投稿中）

2. 学会発表

○「大学発シーズが成果を挙げられないのは何故か 一知的財産の観点からの検討一」松山晃文：
第8回再生医療学会 2009年3月（於：東京）

3. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の解説」
松山晃文：iPS細胞の産業的応用技術、株式会社シーエムシー出版、2009（印刷中）

再生医療における想定内の危険と想定外の危険 ES 細胞

分担研究者 阿久津英憲

国立成育医療センター研究所 生殖医療研究部生殖技術研究室長

研究要旨：ヒト ES 細胞や iPS 細胞などのヒト多能性幹細胞は細胞治療などのツールとして再生医療への応用の期待が世界的に高まってきている。ヒト ES 細胞では、米国 Geron 社による Phase I の治験がまさにまじまじとされている。近い将来の臨床研究を安心して円滑に、そして社会に受け入れられていくために治験に係る被検者側のリスクを概説する。ES 細胞の特性を理解し、具体的に Geron 社によって行われる細胞治療計画を参考にヒト ES 細胞が含有するリスクを検討した。

A. 研究目的

1998 年にウィスコンシン大学の Thomson らによって多能性幹細胞であるヒト ES 細胞の樹立が報告されて以来、ヒト多能性幹細胞をツールとした細胞移植療法など再生医療への応用の期待が世界的に高まってきた。ヒト ES 細胞研究は、樹立・培養維持に関する“Methodology”、発生・分化研究や未分化メカニズム研究などの“Basic Biology”、“Mechanisms”、そして細胞移植や創薬・毒性検定システムなどの“Application”とが関連してこの 10 年間に展開、推進されてきた。そして、米国 FDA は Geron 社によるヒト ES 細胞を用いた脊髄損傷患者に対する臨床研究 (Phase I) を承

認して世界で初めての細胞治療がまさにまじまじとされている。ES 細胞臨床治験に係るリスクは、細胞を育て移植するというパイプラインに係るリスクと ES 細胞の特性に起因するリスクがあり、前者は本研究班の松山が報告している（「体性幹細胞を用いる臨床研究に関する検討」）。本稿では、特に Geron 社による ES 細胞臨床治験計画を参考に、ES 細胞の特性に関係するリスクを検討していく。

B. 研究方法

ヒト ES 細胞を用いた細胞治療におけるリスクを考慮する場合、大きく 2 つに分けられる。一つは、他の体性幹細胞を用いる

場合のように細胞の調整・加工工程や移植・投与工程等に係る多くの細胞治療が含有するリスクであり、もう一つはこのES細胞の性質に起因する事象を検定していく。Geron社による治験計画を参考にして報告したい。

C. 研究結果

ヒトES細胞は初期胚由来の正常染色体核型をもつ多能性幹細胞であり、適切な培養条件の下、高度な多分化能性を保持したまま無限に増殖できる細胞で身体の全ての組織を作成することが理論的に可能である(図1)。通常の細胞治療では多能性を保持した細胞状態で投与することはなく、目的とする機能を有する細胞への分化を行い治療に用いることになる。1) 異所性の分化や目的としない細胞への分化、2) 腫瘍化(奇形種)、3) 他家移植になるためGVHD、4) 免疫抑制剤等の服用による影響などが考えられた。1)と2)に関しては、緻密で膨大な基礎研究データの蓄積が要求されることになる。先にも述べたが、ヒトES細胞は分化誘導処置をして移植することになり、具体的にはES細胞そのものではなく標的的分化途上の幹細胞または前駆細胞が評価・移植の対象となる。腫瘍化の危険性に関しては、これまでのマウス、ヒトES細胞研究において癌化した報告は一例もない。細胞治療における腫瘍化のリスクは奇形種(良性腫瘍)の形成であり、移植する場所により解剖学的、組織学的、機能的な障害を引き起こす可能性がある。

Geron社の治験は、ヒトES細胞からOligodendrocyte前駆細胞を分化誘導し(GRNOPC1細胞)、脊髄損傷発症(胸椎T3-T10)から7-14日目の患者さんに移植するストラテジーで行われる(図2)。他家移植になるため、免疫抑制剤の使用のもと細胞が移植され、移植後10年は被検者のフォローアップをする計画となっている。細胞自体(GRNOPC1)のモデル動物を使用した安全性に関する検定では、異所性分化や奇形種形成は観察されず(移植後1年)、異痛症などの移植によって生じる健康をそこなう可能性に関して検証している。細胞治療による想定内のリスクを検証し、少なくともそのリスクが発生しないことを確認できる条件で治療が行われるが、想定外のリスクに関しては今後行われるヒトES細胞の実際の治験を注視する必要がある。効果より安全性に関して評価されるべきである。

D. 考察および結論

臨床研究に参加する被検者のヒトES細胞を用いた細胞治療(胸椎脊髄損傷)に関する治験がまさに始まろうとしている。ヒトES細胞の特性から想定されるリスクを検証することは可能であるが、効果とリスクが諸刃の刃的などころがあり、まず当面世界で先駆けて行われるであろうGeron社の治験では、その効果に期待し評価されるより現法での安全性に関してより評価されるべきである。

ヒトES細胞を用いた臨床応用は大きく期待されている。期待されるが故に、社会に

適切に評価、認識されることがこの細胞治療を効果的に推進するために必須であると考える。

H. 研究発表

1. 論文発表

Chen AE, Egli D, Niakan K, Deng J, Akutsu H, Yamaki M, Cowan C, Fitz-Gerald C, Zhang K, Melton DA, Eggan K. Optimal timing of inner cell mass isolation increases the efficiency of human embryonic stem cell derivation and allows generation of sibling cell lines. Cell Stem Cell. 4(2):103-6. 2009.

2. 学会発表

「ヒト iPS 細胞遺伝子発現動態の多様性」
阿久津英憲：第 8 回再生医療学会 2009 年 3 月（於：東京）

I. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

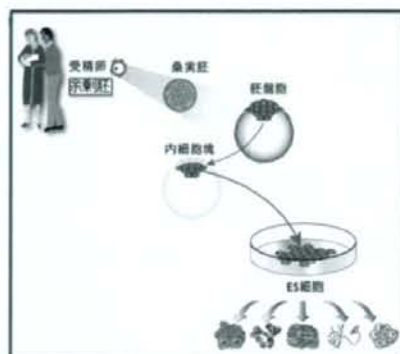
図 1

ヒトES細胞



ヒトES細胞とは

- ・初期胚由来の多能性幹細胞
- ・身体全ての種類の細胞を生み出すことができる
- ・無限に増殖可能
- ・正常ヒト染色体核型



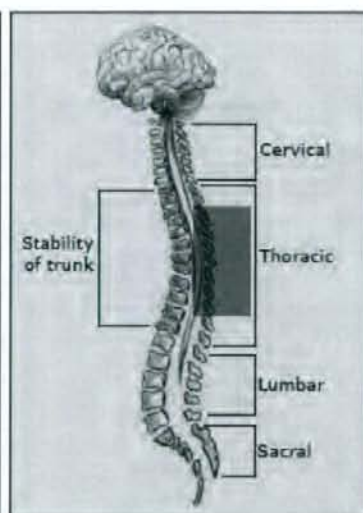
有用性

- ・ヒト初期発生・分化研究
- ・疾患メカニズム解明
- ・細胞移植療法 (再生医療) 等に難治疾患
- ・創薬
- ・薬剤毒性検定システム

図 2

GRNOPC1 Phase 1 Multi-Center Spinal Cord Injury Trial

- Open Label Trial
- Subacute, Functionally Complete Spinal Cord Injury with a Neurological Level of T3 to T10
- 2×10^6 Cells
- Transplant 7-14 Days Post Injury
- Temporary Immunosuppression with Low Dose Tacrolimus
- Primary Endpoint: Safety
 - Neurological
 - Overall
- Secondary Endpoint: Efficacy
 - ASIA Sensory Score
 - Lower Extremity Motor Score



2. 再生医療における想定内の危険と想定外の危険；iPS 細胞

石井哲也 京都大学物質・細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター

研究統括室長・准教授

要旨

iPS 細胞を、現在の技術水準で自己由来多能性幹細胞として細胞移植治療に用いた場合、想定される危険として、未分化細胞残存に起因する奇形腫形成、作製法に起因する癌発症、また、想定外の危険としては血液細胞の移植による GVHD が考えられた。iPS 細胞の臨床応用には、さらなる研究開発が必要で、ES 細胞の臨床応用の事例も大きな意味をもつ。将来の補償制度は、技術的到達点の評価と、関連の臨床応用の状況を敷衍して設計される必要がある。

A. 目的

ES 細胞の長所を生かし、課題を解消すべく生み出された、induced pluripotent stem (iPS) 細胞は、自己由来多能性幹細胞の提供を可能とし、将来の再生医療の資源として注目を集めている。本稿では、iPS 細胞を用いた細胞移植治療などの臨床研究で生じうる危険を様々な角度から考察した。

B. 方法

自分自身と同じ細胞を作り出す自己複製能と、様々な組織の細胞に分化する多能性を合わせ持つ多能性幹細胞は、細胞移植治療などの臨床応用として期待を集めている。代表的な多能性幹細胞である胚性幹 (ES) 細胞は、その樹立に倫理的な課題があり、また、他家移植となるため免疫抑制剤の使用などの課題もある。iPS 細胞は、ES 細胞の倫理的課題、および移植拒絶を解消すべく 2006 年にマウスで初めて樹立された。iPS 細胞の基本的な作製法は、わずか 4 種の転写因子

(*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4* および *c-Myc*) の遺伝子採取に差し支えない体細胞に導入し、発現させることによって細胞核の初期化を生じさせている。これによって ES 細胞に近似した性質を付与させている。自己体細胞由来 iPS 細胞を分化誘導させて得られた様々な細胞を用いた移植治療を想定におき、既報を参考にしながら、再生医療における想定内の危険と想定外の危険について検討を行った。なお、iPS 細胞由来の分化細胞を用いた移植治療として、鎌型赤血球貧血症、パーキンソン病、血友病がマウスなどで治療効果が確認されているが、移植治療の副作用を主に扱った報告は現在ない。

C. 結果

・ 想定内の危険

ES 細胞とも共通する、移植後の奇形腫形成が挙げられる。多能性幹細胞は、そのままではなく、体外で患部の組織へ分化誘導させた後に移植治療に利用するこ