

とが多いとみられる。ES 細胞から神経細胞、心筋細胞などについては効率的な分化誘導法が開発され、疾患モデル動物への移植試験が行われているが、完全な分化誘導はいまだ困難であり、僅かな未分化細胞の残存が避けられない。また、ES 細胞とともに iPS 細胞もクローンによって分化傾向の異なるもの、ないし分化抵抗性を示すものがあり、結果として目的組織への分化誘導効率が低くなる場合がある。こうした未分化細胞によって移植後に奇形腫が形成されることがわかってきている。奇形腫は明瞭な被包があり良性腫瘍に位置づけられるが、移植部位によっては圧迫などで大きな健康被害をもたらす。また、iPS 細胞に由来する細胞の移植は、残存の未分化細胞に起因する腫瘍とは別に、iPS 細胞の樹立方法に起因した悪性腫瘍、いわゆる癌発症の危険がある。iPS 細胞の樹立には、現在は初期化因子の発現に主にレトロウイルスやレンチウイルスベクターを用いている。これらのベクターは初期化因子を含む自身の遺伝子情報を目的細胞のゲノムへ組み込み、安定な初期化遺伝子の発現をもたらしている。細胞への導入効率も良く、ダメージも少ないことから iPS 細胞の樹立には非常に有利であるが、一方で iPS 細胞のゲノムに初期化遺伝子が挿入され、挿入部位近傍の遺伝子発現に変化をもたらす、腫瘍形成をもたらす可能性がある。また、初期化遺伝子の一つ、*c-Myc* は癌原遺伝子である。安定な iPS 細胞ではゲノムに組み込まれた初期化遺伝子の発現はサイレンシングされ、ほとんど検出できない。しかし、マウス iPS 細胞から作

製したキメラマウスやその子孫を観察すると、出生後 3 ヶ月以内に 20% のマウスに腫瘍が形成された。これらの腫瘍ではレトロウイルスで導入した *c-Myc* の再活性化が認められたことから、腫瘍の要因を形成しているものと考えられる。また、核初期化にともなう癌関連遺伝子のプロモーターの脱メチル化などのエピジェネティクス異常が癌発症につながることもありうる。

#### ・想定外の危険

移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) が考えられる。自己体細胞から作製された iPS 細胞は、その分化細胞の移植適合は問題ないはずであるが、自己血輸血後にも GVHD 様の激烈な全身免疫反応が稀に起こるとされており、T 細胞など血液細胞の移植についてあてはまる危険例として挙げた。

なお、膠原病や I 型糖尿病などの自己免疫疾患に対する iPS 細胞を用いた再生医療を開発に先立ち、自己抗体がすでに体内にあり、単純に移植しても免疫拒絶される恐れがあることは考慮されるはずであるから考察対象から外した。

#### D. 考察

上述の通り、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、iPS 細胞作製法に起因する癌発症、また、想定外の危険としては、GVHD を挙げた。奇形腫の防止には、完全に近い効率の分化誘導技術と、分化誘導後の未分化細胞の除去技術の協調的な開発が重要であると考えられる。関連して、iPS 細胞で分化抵抗性を示すクローンは、開発対象か

ら外すように徹底的なクローン選抜を行うべきであろう。癌発症の回避に向けて、現在、各国の研究者が iPS 細胞の樹立法の改良を進めている。まず、*c-Myc* を用いない 3 因子 (*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*) のみでも、誘導期間を長くすることでヒトおよびマウス iPS 細胞が誘導できることが報告された。*c-Myc* を含まない 3 因子で作製した iPS 細胞由来のキメラマウスでは 6 ヶ月の観察期間内に腫瘍の発生を認めなかった。しかしながら、*Oct3/4* などの他の初期化遺伝子もそれぞれ発癌との関連が示唆されている。いずれの遺伝子もゲノムへ挿入しないような iPS 細胞の樹立方法が確立されることが望ましいため、ゲノム挿入をとまわらないアデノウイルスやプラスミドベクターによるマウス iPS 細胞の樹立が報告されている。最近では、トランスポゾンによるマウスおよびヒト iPS 細胞の樹立報告があり、これも結果としてはゲノムに外来遺伝子の痕跡はなくなる。一部の初期化遺伝子を化合物で代替する報告もある。いずれにしても、iPS 細胞、特にヒト iPS 細胞は人類が手にして 2 年あまりであり、臨床応用にはさらなる研究開発が必要であるが、特に重要なポイントとしては、体細胞の核内に初期化因子を一過的に働かせる方法論と、iPS 細胞の長所である体細胞から無尽蔵に得られる多くのクローンの中から、臨床応用に適したクローンの選抜技術が挙げられる。また、同じ多能性幹細胞として 10 年もの歴史がある ES 細胞の臨床応用の経験値が iPS 細胞にとっても重要な意味をもつため、両輪の研究開発が必要であろう。

## E. 結語

将来の臨床研究の補償制度は、上記の技術的な到達点の評価と、ヒト ES 細胞の臨床応用の状況を敷衍して、補償対象とする症例、補償の対象期間、補償額などの設計がなされるべきである。

厚生労働科学研究費補助金特別研究  
分担研究報告書

ヒト幹細胞臨床研究指針詳解

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 髙島肝臓再生研究チーム

研究要旨

近年、体性幹細胞には胚葉を超えて様々な細胞への分化能をもったものが存在し、それらが可塑性を示すことが報告されている。すでにわが国においては、骨髄、末梢血、臍帯血中の造血幹細胞を用いた細胞治療が盛んに行われており、また骨髄細胞を直接心臓組織内に移植することにより、心筋梗塞などで壊死に陥った組織の機能を補う再生医療臨床研究も行われている。また、体性幹細胞を体外で増幅させ様々な再生医療に応用する研究も盛んに行われている。上記の観点から、近年の生命科学領域の進歩により、その知見を基盤とした細胞工学・組織工学技術が日進月歩で発展している。一方で、再生医療を臨床実現するには、科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点も残されており、体外増幅による細胞の癌化、未知ウイルスなど感染症伝播の可能性など安全性を危惧する声があることは否めない。上記の観点から、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、それを取り巻く現行の制度を議論する必要がある。当該製品を社会還元するには現在2つのトラックがある。1つは薬事法による承認での保険収載であり、もう1つは医師の技術としての評価である。本分担研究報告においては、平成18年9月試行され、医師法の範囲内で行われるヒト幹細胞臨床研究を対象範囲とする「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に関して詳解したい。

A. 研究目的

ヒトゲノムプロジェクトがほぼ終了、世界はポストゲノム・バイオテクノロジーの実用化時代に突入している。そのなかでも再生医学へ向けられるまなざしは熱く、難治性疾患への光明として話題に上らない日はない。すでに、骨髄、末梢血、臍帯血中の造血幹細胞を用いた細胞治療が盛んに行われており、また骨髄細胞を直接心臓組織内に移植することにより、心筋梗塞などで壊死に陥った組織の機能を補う再生医療臨床研究も行われている。「イノベーション25」においても、肝硬変肝臓、重症心不全、糖尿病といった難治性疾患に対する再生医療が重点課題とされており、体性幹細胞を体外で増幅させ様々な再生医療に応用する研究も今後一層盛んに行われるものと認識している。加えて、わが国発の技術であるiPS細胞株樹立技術の確立もまた、国民の目耳を再生医療への期待へといざなっているところである。このように、近年の生命科学領域の進歩とその知見を基盤とした細胞工学・組織工学技術が発展する一方で、再生医療を臨床実現するには、科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点も残されていることも事実であり、体外増幅による細胞の癌化、未知ウイルスなど感染症伝播の可能性など安全性を危惧する声があることも否めない。このような背景の下策定・施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年厚生労働省告示第425号）に関して、その内容を詳解することを目的とした。

B. 研究方法及び研究結果

1. はじめに—指針策定の経緯—

近年、体性幹細胞には胚葉を超えて様々な細胞への分化能をもったものが存在し、それらが可塑性を示すことが報告されている。すでにわが国においては、骨髄、末梢血、臍帯血中の造血幹細胞を用いた治療が盛

んに行われており、また骨髄細胞を直接心臓組織内に移植することにより、心筋梗塞などで壊死に陥った組織の機能を補う臨床研究も行われている。また、体性幹細胞を体外で増幅させ様々な再生医療に応用する研究も盛んに行われている。しかし、幹細胞には科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点が多く、体外増幅による細胞の癌化、未知ウイルスなど感染症伝播の可能性など安全性を危惧する声があることは否めない。このため、ヒト幹細胞を用いた臨床研究が適正に実施されるためには、研究者及び研究機関が遵守すべき事項について論点整理が必要となろう。このような状況に鑑み、厚生科学審議会科学技術部会に「ヒト幹細胞を用いた臨床応用の在り方に関する専門委員会」が設置された。

厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会は分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家（基礎医学系）、ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医（臨床医学系）、法律に関する専門家（法学系）、生命倫理に関する識見を有する者より構成され、男女両性が参画している。第1回の委員会は平成14年1月29日に開催され、以後指針策定までに25回にわたる議論を重ね、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が策定されるに至った。本指針において、幹細胞の対象はヒト体性幹細胞に限定され、胚性幹細胞は指針の対象とはされていない。また、胎児由来幹細胞を対象とするかも慎重に議論されたが、胎児由来ヒト幹細胞の研究利用については生命倫理上の観点等から慎重な議論を要するとの意見があり、継続審議となっている。本指針はパブリックコメントの結果を踏まえ、「厚生科学審議会科学技術部会」にて案が審議され、平成18年度第2回部会にて承認された。平成18年7月3日、厚生労働大臣告示として公布され、同年9月1日から施行され現在に至っている。なお、平成18年9月1日以前に、研究期間における倫理審査が終了し、研究機関の長などにより承認を受けている場合には適用されないが、本指針に準じた水準で行なわれ

ることを切に望む。

## 2. 指針の概要

### 指針の全文は

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei.html>にてダウンロードが可能である。

#### (1) 目的

ヒト幹細胞臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的としている。

#### (2) 適用範囲

本指針では、ヒト幹細胞を疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象としている。日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施されるヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならないこととしている。

まず、ヒト幹細胞の定義について述べる。ヒト幹細胞とは、ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、組織幹細胞（例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。）、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含むこととしている。また、体外でこれらの細胞を調整して得られた細胞を含むこととし、細胞が分泌する各種成長因子あるいはサイトカインなどの効果を期待する治療も本指針の適用範囲である。なんとすれば、幹細胞療法の中なかでも自分自身の多分化能に期待するものもあれば、それが出す成長因子による効果に期待する治療もあるからである。がん免疫療法に関しては、当該治療に用いられるリンパ球や樹状細胞が幹細胞とみなされないため、本指針の対象範囲外であると考えている。なお、胚性幹細胞及びこれに由来する細胞は本指針の対象から除外することとしている。

近年、わが国発のシーズとして人工多能性幹細胞（iPS細胞）樹立法が確立された。当該細胞株は胚性幹細胞株と同等の未分化性を有し、これまで胚性幹細胞株研究により得られた成果がそのまま外挿されうるといって画期的である。加えて、生命の萌芽である受精卵を滅失する必要がないことから、倫理性という観点から有望であるものの、現在の人工多能性幹細胞株の樹立にあたっては、ウイルスあるいはプラスミドといった外的因子を用いざるを得ないという点で、科学的には胚性幹細胞株に一日の長があると認識している。また、実際の臨床研究にむけた動きという点から、胚性幹細胞を用いた世界初の臨床試験が、米国にて行なわれることと聴いている。これら臨床試験により得られるであろう成果・知見を、いかに速やかにiPS細胞臨床研究に反映させるかが今後の課題であろう。

人工多能性幹細胞を用いる臨床研究を開始するにあたっては、確認申請のうちに治験に移行するという方

策と、臨床研究によりFirst-in-Manを行なうという場合が想定される。臨床研究により行なわれる場合、医師法の範囲内で行なわれ、ソフトローである指針を遵守するように求められるところである。ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に加え、遺伝子治療臨床研究指針による審査も行なわねばならないと想定され、指針間の整合性をとりつつ、イノベーションの推進とその速やかな社会還元をむけ検討を府加える必要性があると認識している。ただし、臨床研究としてではなく、治験として行なわれるのであれば、平成12年医薬発代1314号別添2の改定である平成20年薬食発第0912006号通知において細胞株にかかる評価項目が設定されており、すでに対応が可能であることは申し添えておく。

本指針はヒト幹細胞を用いる「臨床研究」を対象としているため、骨髄移植あるいは輸血などといった安全性及び有効性が確立され一般的に行われている診療行為、ならびに臨床治験に関しては適用されない。ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法（昭和35年法律第145号）における治験以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合が考えられ、これに対しては本指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。ヒト幹細胞あるいはその調整製品の投与を行う研究機関の医師である研究者が自ら調製機関に赴いて調製せず調整を共同研究者などに依頼する場合は、それが有償無償にかかわらず、薬事法に抵触しないか十分に吟味する必要がある。なお、民間クリニックで行われている細胞移植療法についても、ヒト幹細胞を用いる臨床研究として行われるものであれば本指針の対象であり、その場合には本指針に則り、指針における各種規程、たとえば倫理審査委員会の設置、安全性の確保する必要がある。また、本指針策定の趣旨に鑑み、関係学会において自主的に本指針の趣旨に添わない治療は自粛していただくよう期待している。また、本指針が施行される前に開始されているヒト幹細胞を用いる臨床研究も本指針の適用対象としないこととしている。ただし、施行以前に開始されたヒト幹細胞を用いる臨床研究であっても、本指針の希求する水準での科学的合理性、高い倫理性も求めるとともに、研究代表者、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患（拡大を含む）、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調整及び移植または投与方法について変更する場合は厚生労働大臣の意見を聞く必要がある。

#### (3) 対象疾患等

本指針にてヒト幹細胞臨床研究の対象としうる疾患は、

- ①重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能が著しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
  - ②ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
  - ③被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。
- の3点を満たすことと定められている。これは、ヒト幹細胞の臨床利用における安全性において未だ不明な点が多いことから、被験者の生命身体を保護すべきであるとの観点に鑑み制限が加えられていると理解された。

#### (4) 基本原則

ヒト幹細胞を用いる臨床研究は発展性のある医療技術

であり、一見遠回りに見えても真に国民福祉に資する医療技術として育成すべきとの観点から、安全性・有効性といった科学的観点のみならず倫理性や透明性を十分に担保して臨床研究を行うべきであると考え以下の基本原則を設けている。

#### ①有効性及び安全性の確保

ヒト幹細胞臨床研究は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。臨床研究は有効性及び安全性を確認するために行われるものではあるが、その有効性及び安全性が予測されなければ厚生労働大臣の意見として臨床研究の開始を許可しないことを想定している。

#### ②倫理性の確保

研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。詳細は「臨床研究に関する倫理指針」を参照されたい。

#### ③被験者等のインフォームド・コンセントの確保

ヒト幹細胞臨床研究は、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者（以下「説明者」という。）は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、歯科医師を含む医師でなければならない。

#### ④品質等の確認

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。有効性ならびに安全性を予測するためには、*in vitro*でのデータのみならず、動物実験による*in vivo*での検証が必要であり、対象とする疾病の性格によりモデル動物が最適であるかも考慮検討されなければならない。たとえば、神経系あるいは心疾患の再生医療にむけて安全性・有効性を検証するには齧歯類のみでの検証では不十分であり、前者では霊長類、後者でも中大動物である豚・山羊あるいはイヌなどによる検討は必要である。また、歯牙の再生であれば齧歯類での検証では不十分でイヌなどによる検討が不可欠であろう。適切なモデル動物の選択は重要な課題であり、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会においても十二分な議論がなされるべき点である。

#### ⑤公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。たとえば、ヒト幹細胞の移植あるいは投与が次世代に受け継がれる、接触した者に影響をあたえる、あるいは感染症の伝播を引き起こす可能性があれば公衆衛生上の安全の配慮からこれを行うべきではない。評価項目は、平成12年医薬第1314号別添1がいわゆるGTPに対応した通知であるため、参照されたい。

#### ⑥情報の公開

研究機関の長は、計画又は実施しているヒト幹細胞臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。特に、再生医療は萌芽的医療であるため透明性を確保する必要がある。透明性を確保することで有効性・安全性が確認されなかった臨床研究が繰り返されず被験者の安全を確保でき、真に有効な再生医療の推進、ひいては再生医療が広く国民福祉に資すると考えられる。

研究機関の長が医学部長であるのか病院長であるのか、国立高度医療センターである場合には総長であるのかは、現在のところ明確な規定は無く、研究機関の判断に委ねているところである。

#### ⑦個人情報の保護

被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化（必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法

による匿名化をいう。）を行った上で取り扱うものとする。なお、個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留意しなければならない。研究者等、倫理審査委員会の委員及び倫理審査委員会に準ずる委員会の委員は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとし、その職を退いた後も同様と規定している。

ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行うこととしている。保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。また、組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じることとされている。

#### 3. ヒト幹細胞臨床研究申請時に提出する書類について

ヒト幹細胞臨床研究申請は、厚生労働省医政局研究開発振興課ヒト幹細胞臨床研究対策専門官あてに郵送にてご送付いただきたい。提出前に事前に担当官と相談することで、迅速な審査が期待できる。

申請時提出書類は

- (1) 実施計画書
  - (2) 倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類（写し）
  - (3) 倫理審査委員会の構成、組織及び運営その他ヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続きに関する規則（写し）
- の3点である。

(1) 実施計画書に記載されるべき内容は以下のごとくである。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称  
名称により、どのような幹細胞をどのような疾患を対象として治療研究を行なうのかが理解でき、かつ平易なものであることが望ましい。
- ② 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに  
当該臨床研究において果たす役割  
当該臨床研究に参画する研究者が、専門医資格などを有する場合、その専門医師資格と外科医であれば手術症例数を記載していただきたい。
- ③ 研究機関の名称及びその所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義

公表されても知的財産が侵害されない程度の内容でよいと考えているが、一方で平易で義務教育終了程度の読解力で十分理解できる記載が望ましい。

⑤ 対象疾患及びその選定理由  
対象疾患：重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOLを著しく損なう疾患であることとされている。選定理由として、

- 1) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測される疾患
- 2) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測される疾患

であることを十分に説明していただきたい。特に、対象症例が未成年を想定している場合や、同種由来幹細胞を用いる場合には詳細な記述と、上記疾患であると

判断しうる説得力のある記述が望まれる。

#### ⑥ 被験者等の選定基準

研究責任者は、被験者等の選定に当たって、当該者の経済的事由をもって選定してはならない。提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとしている。被験者の主体的な判断が肝要であるため、当該研究にかかる情報の不均衡性が解決されないままの臨床研究への選定は避けるべきであろう。

#### ⑦ ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法

採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「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）の規定するところによるものとされている。いわゆる1314号通知は別添1と別添2が付随しており、別添1はGTPに相当するものであり、別添2はGMPに相当するものと理解されるとわかりやすい。平成20年度において、第1314号通知別添2は、自己由来細胞を用いる場合には平成20年薬食発第0208003号通知（第0912007号通知にて一部修正）、同種細胞を用いる場合には平成20年薬食発第0912006号通知に改定されているため、一案細胞を用いる臨床研究にあっては、新規通知を参照されることをお勧めする。なお、現在1314号通知別添2の改定に付随してヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針も改定する必要があるため、改定を行なうべく厚生科学審議会科学技術部会に専門委員会が設置されることとなっている。

#### ⑧ 安全性についての評価

##### 有効性及び安全性の確保

ヒト幹細胞臨床研究は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限るとされている。品質等の確認とは、ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限り、ということである。

#### ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由

研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。海外の論文に記載された内容を単純に行なうということは望ましくないと考えている。なお、研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。

#### ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画

実施計画書は、各研究機関において審議されたものを添付していただいで構わないが、実施計画書に附属する諸文書も添付されたい。

#### ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続

ヒト幹細胞を用いる臨床研究においては、予測できない事象が発生する可能性がある。これらについて被験者が主体的に理解し判断するには時間もかかるであろうし、取り下げるべきか逡巡するであろうことも想像に難くない。したがって、臨床研究にenrollされる時、幹細胞の採取の際、そして投与・移植をされる際にインフォームド・コンセントを取得すべきである。

#### ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項

説明文ならびに同意文書の写し（添付）参照

のうえ確認することとなっている。記載内容に関しては、義務教育終了時に理解できる程度の平易な記載が期待され、イラストなどを用い、十分に理解していただくことが肝要である。これは、研究者と被験者との情報の不均衡性による諸問題を避けるためにも重要な点である。

#### ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とするヒト幹細胞臨床研究にあっては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針

特に未成年者を被験者とする場合には問題となる。

#### ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法

研究機関の長は、3回の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じて、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる、とされている。ヒト幹細胞臨床研究における重大な事態について、倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告することが求められる。

#### ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長に報告しなければならない。また、研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない、と規定されている。加えて、研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならないこととされているが、研究機関の長と相談の上、記録の保管を委託することは可能であろう。

#### ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無

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んで記載をお願いしたい。

#### ⑰ 個人情報保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）

特に希少疾病を対象疾患としている場合には配慮が求められるものである。

(2) 倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類（写し）

倫理的及び科学的観点から総合的に審査がなされているかを確認するため、研究機関内倫理審査委員会等の議事録など審査過程が了解できるものとその結果を示す書類の写しの提出を求めている。とくに、研究機関における審査が倫理的にも科学的にも十分議論されているかが中央でも審査確認されることとなり、また同じ議論をさけることで審査の迅速化をはかることが可能となると推測されるからである。

(3) 倫理審査委員会の構成、組織及び運営その他ヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要の手続きに関する規則（写し）

倫理委員会の構成は、分子生物学・細胞生物学・遺伝学・臨床薬理学又は病理学の専門家、ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医、法律に関する専門家および生命倫理に関する識見を有する者よりな

っており、かつ男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員を含むこととされている。倫理審査委員会の構成員が本規定を満たしていることを明示したリストの提出が求められる。また、倫理審査委員会が独立性を維持し判断がくだることを示すため、審査等に必要ない手続に関する規則が公表されていることが必要であり、当該規則の写しを提出することを求めている。

実施計画書に添付する書類として

- ①研究者の略歴及び研究業績
- ②研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- ④同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ⑦その他添付書類

が必要である。

このなかで②と⑥に関して若干の補足を加える。

②研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関、調製機関ならびにヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関に関しては基準が設けられている。これは従前の細胞を用いた臨床研究が、異種細胞や癌化細胞をあつかったのと同じクリーンベンチで細胞の調整が行われそれが被験者に投与されているケース、あるいは細胞の同一性が確認できないような状況で行われていたケースもあったとの反省より制定されたのである。

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関：ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有しており、提供者の人権の保護のための措置がとられていることが求められる。加えて、採取が侵襲性を有する場合には、医療機関であることとされている。

調製機関：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第17条第1項に求められる水準に達しており、ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされ、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していることが求められる。ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していることとされる。なお、専用の作業区域の解釈であるが、本指針においてはroomではなくspaceと規定している。

ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関：医療機関であることが必須条件であり、十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていることが求められる。また、被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていることと規定している。これは、再生医療においてはいかなる事象が発生するか不明であるため、状態の重篤化したときに対応が可能であることを求めていると解釈されたい。

⑥インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式

なお、インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式に関しては、採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りいただくこととなっているので留意されたい。「幹細胞採取時における説明文書及び同意文書様式」「移植又は投与時における説明文書及び同意文書様式」が求められるところであるが、義

務教育終了者が十分に理解できる平易さをもった説明文書であることが求められ、イラストなどを用い、被験者の理解を助け、自ら十二分に臨床研究に関して理解し、主体的に参加されていることが、説明文書から推測できることが肝要である。現在のところ、未成年者を対象としたヒト幹細胞臨床研究については議論が残るところであるが、これはヒト幹細胞臨床研究への被験者の参加が、主体的なものであるべきであるとの観点からの議論がなされているものと認識されたい。

4. ヒト幹細胞臨床研究の審査

平成18年7月27日厚生科学審議会科学技術部会において、「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会（仮称）」の設置が了承された。なお、審査にあたり重要な論点となる「新規性」の判断ならびに、「重大な事態」に関する考え方を述べる。

(1) 本指針における「新規」性の考え方について  
本指針に規定する「新規」性は、日本国内において指針の施行前においてすでに実施されているヒト幹細胞臨床研究を含めて、科学的に判断した場合に、

- ① 新規の幹細胞を用いている
- ② 新規の移植法又は投与方法を用いている
- ③ 過去に臨床研究の対象となつたことがない新規の疾患を対象としている
- ④ その他厚生労働大臣が必要と認める

の各号に該当すると認められるかどうかによって判断する。当該新規性の判断は、各々の専門知識及び科学的知見に基づいて行うが、具体的には、すでに同様の臨床研究が実施され、その研究成果及び一定期間の予後に関し学会誌等に報告されているか等に基づき、各々の専門的知識及び科学的知見によって審査委員会委員にご判断いただくこととなっている。これらに関し以下に考え方を述べる。なお、ヒト幹細胞臨床研究計画に関しては、当面の新規性の判断に関する措置について当面の間はすべての申請で新規性を有するとみなし、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会に諮ることとしている。

① 新規の幹細胞を用いている

たとえば「間葉系幹細胞」と言っても、骨髄由来幹細胞や骨格筋由来幹細胞あるいは脂肪組織由来幹細胞などが含まれる。また、採取の方法により「骨髄由来幹細胞」とひとくりにされているものでも、どのような手技手法あるいは過程で採取されるのか異なり、その有用性に関し議論が必要である。従って、すでに学会誌等に発表され既知のものであり、採取手順が同一でなければ「新規性がある」と判断すべきである。

② 新規の移植法又は投与方法を用いている

臨床的にすでに施行されている移植法又は投与方法であっても、移植・投与に用いる医療機器（用具）が一般的な医療に受け入れられていない場合は「新規」性があると判断すべきである。

③ 過去に臨床研究の対象となつたことがない新規の疾患を対象としている

ヒト幹細胞を用いる臨床研究がなされ査読を経て掲載される学会誌等にその有用性が認められると報告されている疾患と比較して、発症機序あるいは再生すべき組織構築等が異なる疾患である場合は新規性があると判断する。たとえば、角膜再生にむけたヒト幹細胞を用いる臨床研究において、角膜障害性疾患であるStevens-Johnson症候群を対象とした臨床研究は、対象疾患として新規性はないと思われる。しかし、外傷性の角膜障害の場合、同じ角膜障害性疾患であってもその発症機序、再生すべき組織構築が異なるため、新規疾患と判断すべきである。

④ その他厚生労働大臣が必要と認める

多施設での共同研究の場合や新規の培養方法を用いている場合は新規性があると判断する。これは、輸送

など未知の要素を考慮すべきであるからである。また、幹細胞の種類、移植法ないしは投与方法、あるいは疾患に新規性がないと判断されても、その組み合わせにより有用性の評価は異なると考えられる。たとえば、「脂肪組織由来幹細胞を経皮的経管的に冠動脈に注入する治療法」という実施計画書が提出されたと仮定する。脂肪組織由来幹細胞が既知の方法で採取され新規性がなく、また骨髄由来細胞が冠動脈に注入するという手技も新規性がないものであるが、これを組み合わせた上記仮定の臨床研究は新規のものと考えられるべきであろう。

(2) 「重大な事態」の考え方について

ヒト幹細胞を用いる臨床研究において、各被験者の登録した時点より生じた全ての有害事象又は副作用のうち、「重大な事態」は以下のように想定している。

- ①死亡
- ②死亡につながるおそれがある
- ③入院または入院期間の延長
- ④障害
- ⑤障害につながるおそれがある
- ⑥後世代における先天性の疾病又は異常
- ⑦その他

なお、「重大な事態」と臨床研究との因果関係は問わない。厚生労働大臣への報告に当たっては、報告書に加え、少なくとも研究責任者から研究機関の長への報告の写し、研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し、ならびに研究機関内倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写しを添付することが必要である。なお、当面の処置として、研究期間のみならず、研究期間終了後も10年間は厚生労働大臣へ報告すべきと考えている。重大な事態が発生した場合、研究責任者は暫定的な処置として当該臨床研究を（一時）中止し、被験者の新規登録を（一時）中止するとともに研究機関長への報告を行う。研究機関長は中止その他の指示など暫定的処置を行うとともに、原因の分析を含む対処方針につき研究機関内の倫理委

員会へ諮問し、倫理委員会では原因の分析を含む対処方針につき審議の上研究機関の長に意見し、研究機関長は中止その他の措置をとるように指示を行い、速やかに厚生労働大臣へ報告しなければならない。今後、臨床研究から治験へのシームレスかつ迅速な展開を推進するとの観点から、治験と横並びの基準でることが求められよう。

C. 考察および結論

幹細胞には科学的にみても医学的にみても未だ不明な点が多い。このため、ヒト幹細胞を用いた臨床研究を適正に実施するために本指針が策定された。安全性・有効性が確保された再生医療こそのみが国民の健康福祉に資する医療であり、本指針は再生医療の推進のために策定されたものであると理解したい。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 「再生医療の実現化にむけて —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—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—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）

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）



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）

分担研究報告書

3 再生医療における臨床研究の実施要領と補償

薬事法令（自己・同種指針、1314 号通知）

山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

厚生労働省からは、表 1 にあげたような細胞治療薬に関するいくつかの指針や基準が出されている。特に、平成 12 年に出された医薬発第 1314 号通知の別添 1、「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」（1、及び別添 2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び、安全性確保に関する指針」（2 は、ヒト細胞治療薬の規制の根幹をなす指針である。別添 1 は、ヒト及び動物由来細胞を利用した細胞治療薬の製造に当たって、その採取行為から加工、製造における取り扱いや使用に当たっての基本的要件を示しており、具体的には細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保、並びに細胞・組織の採取からその取扱いに関する科学的妥当性及び倫理的妥当性を確保するために遵守すべき基本的原則をまとめたものである。別添 2 は、ヒト由来細胞治療薬に焦点をあて、その品質・安全性・有効性確保のための要件をまとめたもので、承認申請のみならず治験前の確認申請で求められる資料についても明らかにされている。この確認申請の制度は、細胞治療薬や遺伝子治療薬などの先端医薬品については未知・未経験の要素が多いことから、その治験を開始する前に一定の品質・安全性を担保することを目的として、厚生労働大臣にその確認を求めるとされているものである。

平成 19-20 年に、細胞治療薬の開発の進展を受け、細胞治療薬の承認申請や確認真性に求められる要件をより具体的に記載することとし、特に確認申請での要件と承認申請時での要件をかき分けること、さらに、自己由来製品と同種由来製品に書き分けることが必要として、1314 号の改訂が行われた。

改訂された指針の要件を下記に示す。

1. 細胞・組織の入手

細胞・組織の入手方法及びその生物学的特徴について説明し、細胞・組織を選択した理由を明らかにする必要がある。原材料となる細胞・組織の特性と適格性について、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的特徴、特徴となる細胞由来産生物質等、遺伝型や表現型から適切な指標を選択して解析し、明らかにすることが求められる。

特に HBV、HCV、HIV、HTLV や、必要に応じてパルボウイルス B19、サイトメガロウイルスや EB ウイルスについて血清学的試験や核酸増幅法等の検査を行う必要がある。さらに、細菌や真菌、原虫等の試験が必要となる。また、検査ばかりでなく問診や病歴等も考慮した上で、ドナーとしての適格性を評価する必要がある。これらの検査については、ヒト同種由来細胞製

品のみならず、ヒト自己由来細胞製品についても、製造工程での作業従事者の安全性、他の製品に対する交差汚染防止の観点から、ウイルス等の必要な試験の実施を考慮することが求められる。これらのウイルス等の検査においては、PCR等の高感度な核酸増幅法を用いても検出出来ないウィンドウ期の存在があることから、適切な時期に再検査を行うことが推奨されている。

## 2. 細胞の採取行為及び利用の妥当性

細胞・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を明らかにし、細胞の採取部位、採取方法が科学的及び倫理的に適切であることを示す必要がある。また、ドナーとなる者に対してドナースクリーニングの実施前に細胞・組織の利用目的、個人情報保護、その他採取に関する事項について理解を得よう文書を用いて十分に説明し、自由意志に基く同意を文書によって得ることが必要である。さらに、細胞・組織採取施設において細胞・組織の採取の倫理及び科学的観点からの十分な審議が行える倫理委員会を設置することが求められる。

原材料となる細胞・組織について、安全性確保上必要な情報が確認できるようにドナーに関する記録が整備、保管されていることが必要である。これらの記録の保管は、製造記録とともに製品の最終有効期限より少なくとも10年間とされている。この期間については、遅発性感染症に関する新たな情報の蓄積によって今後再検討が必要とされている。また同様の観点から、治療の成否の検証や患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細胞・組織の一部等の適当な試料を、適切な期間保存することが推奨されている。

## 3. 製造方法

### 1) 原材料等

細胞治療薬の製造に際しては、製品がロットを構成する場合には、原材料、最終製品、必要に応じて中間段階の製品についてロットごとに品質管理法を設定する必要がある。ロットを構成しない場合は、各製品の使用目的や使用方法に適合する品質規格、出荷基準等を設定しなければならない。後述するように、自己由来細胞製品であってもロットを構成する場合がある。

#### 1-1) 細胞培養方法

製造工程で細胞培養を行う場合は、培地の組成、培養条件、培養期間、収率等を具体的に記載することが求められている。使用する材料は、医薬品又は医薬品原料に匹敵する基準で品質管理されているものを用いる必要がある。全ての成分を含む培地成分に関しては、ロットごとの無菌性試験を実施するとともに、目的とする培養に適合していることを確認するための性能試験を実施することが必要である。

血清は、必須でなければ使用しないことが望ましく、使用が避けられない場合には、血清からの感染因子の混入・伝播の防止策を設ける必要がある。特にウシ血清を用いる場合には、i) 血清の由来を明確にし、ii) 牛海綿状脳症の発症地域以外の血清を用いること、iii) ウイルス等の感染因子に関して適切な否定試験を行ったものを用いること、iv) 潜在的なウイルスのリスクを避けるための放射線処理、UV処理、加熱処理等の安全対策を実施するとともに、使用した血清の一部を保管しておくことが求められる。これまで大学等での臨床研究では多くの場合自己血清が使用されている

にもかかわらず、技術移転を受けて開発されてきた製品では、多くの場合ウシ血清が用いられてきている。これは、開発企業がその製品の恒常性、一定の品質を担保することが困難であったためと推察される。もちろんウシ血清の使用は必須でなければ使用しないことが求められるが、やむを得ない場合にはその臨床上の有用性等も考慮して判断されることになる。指針では自己由来血清の使用については言及されていないが、安全性に加え、一定の品質を担保し、製品の恒常性の観点からその使用の妥当性を考慮すべきであろう。ヨーロッパ医薬品庁（EMA）の細胞治療薬の指針ではヒト血清を用いる場合には自己由来血清を用いるべきとされており、またウシ血清を用いる場合には、我が国の同様の要件が求められている(3)。

抗生物質については極力使用を避けるべきであるが、やむを得ず使用する場合には最終製品での残存性を極力低減化する使用方法を考えるべきである。他の培地成分や添加される試薬等についても、最終製品での残存性を考慮し、生体に悪影響を及ぼさないものを選択することが求められる。

フィーダー細胞として異種細胞を用いる場合には、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について(医政研発第0702001号)(4)等を参考に安全性を確保することが必要となる。その際、セルバンクシステムを確立し、マスターセルバンク(MCB)で徹底的な安全性評価を行うと共に、条件を超えて製造された細胞についても安全性を評価

し、フィーダー細胞として製造に用いる期間における、安全性やその機能の担保を行うておくことが求められる。

#### 1・2) 非細胞成分と組み合わせる場合

細胞成分とともに最終製品の一部として用いられる原材料(シートやマトリックス、医療材料等)に関しては、品質・安全性に関する適切な情報を提供することが求められる。必要な試験については、「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」(医薬審発第0213001号)(5)等を参照し、試験結果を示すと共に当該原材料を使用することの妥当性を示すことが必要となる。妥当性の提示に当たっては、文献からの知見、情報を合理的に活用することが可能である。

また目的とする細胞との相互作用について明らかにすることが求められる。特に、基材との相互作用により、臨床適応に必要な細胞の機能や増殖性、安定性に悪影響を及ぼすことがないかを明らかにしておく必要がある。また、基材との相互作用により細胞の変異、形質転換、脱分化等の望ましくない影響がみられないかについて評価しておく必要がある。

#### 1・3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子工学的改変を加える場合は、①目的遺伝子の由来、②入手方法、③クローニング法、④細胞バンク作成法や管理法、更新法、⑤目的遺伝子の構造、⑥導入遺伝子の性質、⑦目的遺伝子産物の構造、⑧遺伝子構成体の作製手順、原材料、性質、⑨遺伝子構成体の構造や特性、⑩ベクターや遺伝子構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化、バンクの管理法につい

て明らかにすることが求められる。

## 2) 製造工程

原材料の細胞・組織等の受け入れから最終製品製造における加工の方法（製造工程）の概要を示すと共に、各工程での処理の内容、工程管理、品質管理について詳細な説明が求められる。

### 細胞の加工

細胞・組織の受け入れのために必要な試験を実施するとともに、受け入れ基準を設定しておく必要がある。採取した細胞塊や組織等について、必要且つ可能であればポビドンヨード液等を用いた除菌・不活化を実施することが求められる。当然このような操作は皮膚や軟骨片などの採取した細胞塊や組織の表面に付着した細菌や真菌、ウイルス等の不活化、除去の処理にのみ適用可能である。

細胞の培養を行う場合には培地の組成、培養条件、培養期間、収率等を明らかにする必要がある。

細胞のバンク化を行う場合には、医薬品製造に用いられる細胞基材に関する ICH Q5D ガイドライン（生物薬品（バイオテクノロジー）応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析（6）を参照することが求められる。

さらに採取した細胞の取り違い防止策やクロスコンタミネーションの防止策を明らかにし、その妥当性を説明することが求められる。患者に感染症が発症した場合の原因究明の一助にするために、採取した細胞・組織の一部を適切な期間保存しておくことを考慮すべきである。

## 3) 加工した細胞の特性解析

工程評価の一環として、加工した細

胞の変化を調べておくことが求められる。

このために、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、細胞の特性に関連する細胞由来産生物質などの指標から、適切なものを選び解析することが必要である。また培養期間中に望ましくない特性の変化が起きていないことを確認するために、規定された培養期間を超えて培養された細胞について試験を行い、目的としない望ましくない細胞の変化が起きないことを確認しておくことが必要となる。

培養期間や加工の程度に応じて、細胞の形質転換の可能性について評価しておくことが必要となるが、一律に試験を行うのではなく、科学的に合理的な試験を設定することが望ましい。例えば非常に短期間の培養であれば核型分析の必要性は低いと考えられる。また、細胞治療薬の大きな懸念として造腫瘍性があるが、そのリスクが高い場合には、ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験等の実施も考慮すべきである。しかし、増殖能の変化、サイトカインや増殖因子に対する応答性等、その他の適切な試験も考慮し、科学的に合理的な試験を実施することが望ましい。例えば、FDA も一律に細胞治療薬について造腫瘍性試験を求めてはならず、そのリスクの高い場合にのみヌードマウスを用いた試験が必要になるとされている。

## 4) 製造工程の恒常性

製造工程の恒常性を示すために、製造工程を通じて加工した製品の細胞生存率や製品の有効性や安全性の面から求められる表現型や遺伝型の適切な指標、機能特性、目的とする細胞の含有率等が本質的に損なわれないことを評価しておくことが必要で

ある。このために、複数の検体（ロット）を用いた試験を実施することが必要である。どの程度のロットを用いるのかは、培養工程等、どのような加工を行うか、あるいは確認申請のステージか承認申請かどうかによっても異なる。

#### 4. 最終製品の品質管理

細胞治療薬の品質管理には、①最終製品等の規格及び試験方法の設定、②適用ロット毎の原材料の品質管理、③製造工程の妥当性の検証と一定性の維持、④各工程の中間製品の品質管理を適正に行い、品質管理全体からみたその妥当性を明らかにする必要がある。

最終製品については、表3に示したような品質管理項目及び試験を参考として、適切な規格・試験方法を設定することが必要となるが、ロットを構成しない場合には、個別製品が品質管理の対象となる。ロットを構成する場合には、個別の製品ではなく各ロットが品質管理の対象となる。例えば、自己由来細胞製品であっても、製造後、複数のアンプルに分注して凍結し、繰り返し投与する製品では、凍結した全アンプルが一つのロットを構成することになる。この場合には、凍結した製品の安定性が適切な試験で担保されることにより、ロットを代表する検体を用いて必要な試験を行い、ロット全体の適格性を確認することが可能となる。

確認試験では、目的とする細胞の生化学的特徴、免疫学的特徴、目的細胞の産生する物質などの指標から、適切なものを選択して設定することが必要となる。

細胞の純度試験としては、目的細胞以外の異常増殖細胞の出現、形質転換細胞の

有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について試験を行い規格を設定することが求められる。

製造工程由来不純物試験として、原材料に存在するか、又は製造過程で非細胞・組織成分、培地成分、資材、試薬などに由来し、製品中に混入物、残留物、あるいは新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ品質、安全性面からみて望ましくない物質等について、適切な試験を実施し、規格を設定することが必要となる。例えば、ウシ胎児血清由来タンパク質、増殖因子、あるいは抗生物質など、必要に応じて最終製品への存在許容量を設定しておく必要がある。試験の設定に於いては、最終製品への製造工程（遠心操作や洗浄工程など）での除去状況、工程管理試験の結果も併せて、合理的な設定を行うことが望ましい。

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験については、適切な検体を用いてあらかじめ試験を行い、全例において無菌性を確認しておくことが必要である。また、無菌性試験の結果が患者への投与後になる場合も無菌性試験を実施し、万が一投与後に無菌性が否定された場合の対処法について設定しておくことが必要である。エンドトキシン試験では、規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方で示されている最終製品の1回投与量をもとにした安全域を考慮して設定すればよい。ウイルス等の試験として、ヒトウイルスや製造工程中で使用する生物由来原料などを考慮して、最終製品等について必要なウイルスの試験を実施する必要がある場合もある。また、製造工程中、潜在しているウイルスが増幅する可能性が

ある場合には、中間製品、最終製品等でウイルスの存在を試験する必要があると考えられる。

それぞれ臨床使用目的に応じた細胞の効能試験を実施する必要がある場合もある。例えば、幹細胞等を用いて特定の細胞への機能分化を期待する場合には、その分化能を試験し、規格を設定する必要があると考えられる。また、遺伝子改変細胞であれば改変によってもたらされた特定タンパク質の発現について規格を設定することが求められる。

細胞から分泌される特性の生理活性物質がその効能である場合には、力価試験としてその生理活性物質の発現量に関する規格・試験法を設定することが必要となる。

確認申請の段階では、全ての規格が設定出来ることはまれであり、その後の臨床開発を通じて適切な規格が設定されていくものと考えられる。従って、いくつかの試験項目については少数の検体で得られた試験結果に基づいて暫定基準を設けておくことで対応可能な場合がある。

## 5. 安定性

製剤化した細胞治療薬や重要な中間工程製品について、保存や流通期間を考慮した安定性試験を実施する必要がある。試験では、細胞の生存率、力価等を考慮して適切な項目を選び、試験を実施することが求められる。その結果に基づいて、貯法や有効期間を設定することが必要である。また凍結保存を行う場合には、凍結操作による、生存率や増殖能、力価等への影響を確認することが必要となる。

## 6. 細胞治療薬の非臨床安全性試験

細胞治療薬の非臨床安全性試験として、可能であれば、科学的合理性のある範囲で

動物を用いた試験、あるいは *in vitro* での試験を実施することが求められる。

ヒト由来細胞治療薬の試験用検体は貴重で限りがあり、又、異種細胞であるヒト細胞を動物に投与して得られる結果の有用性については限りがあると考えられることから、動物細胞を用いた製品モデルを作製し適切な実験動物に適用する試験系が、科学的合理性がある場合も考えられる。またこのような試験によって、より有用な知見が得られると考えられる場合には、試験の実施を考慮することが望ましい。場合によっては動物細胞を用いる試験系も考慮し、以上のようなアプローチにより試験を行なった際には、その妥当性を明らかにすることが必要である。

## 7. 細胞治療薬の効能または性能を裏付ける試験

一般的に種の壁があるため、動物を用いてヒト由来細胞治療薬の効能や性能を裏付ける試験を実施することにはその解釈も含めて困難が伴う。このために、モデル動物の相同細胞を用いた評価系やヌードマウスに当該ヒト細胞を投与するなどの様々な工夫が試みられている。しかし、モデル動物での反応性がヒトと同じであるとは限らず、モデル動物を用いた試験が必ずしも適切な評価系とは言えないことも多い。従って、技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物、細胞等を用いて、適切に設計された試験により、細胞治療薬の機能発現、作用持続性、医薬品・医療機器として期待される効果を検討することが望ましい。また、既に確立された適当な動物由来細胞・組織製品モデルや疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果

を検討することが必要となる。また、必要に応じて、文献や知見等により合理的に細胞治療薬の効力又は性能が他の治療法と比較して勝れていることが期待できる場合には、臨床開発の初期段階として詳細な動物実験等は必要とされない可能性もある。

特に開発に当たって参照可能な臨床研究の成果があり、効能または性能を裏付ける情報が得られる場合には、モデル動物を用いた試験の必要性はより低くなると考えられる。この場合にも、臨床研究の成果を参照することの妥当性を説明することが必

要となる。

## 8. 臨床試験

治験に当たっては、① 対象疾患、② 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方、③ 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容、④ 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性、⑤ 現在得られている情報から想定されるリスクやベネフィットを含め、被験者への説明事項等を明確にしておくことが求められる。

表1. 我が国における細胞治療薬（再生医療）に関連する指針や通知

---

「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」（医薬発第1314号 別添1）
「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」（医薬発第1314号 別添2）
「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（自己指針） H20.2.8 付け薬食発第0208003号
「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（同種指針） H20.9.12 付け薬食発第0912007号
生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について（医薬発第052001号）
生物由来製品に関する感染症定期報告制度について（医薬発第051508号）

---

再生医療関連規制政策にかかるわが国の現状

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 藤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、それを取り巻く現行の制度を議論する必要がある。当該製品を社会還元するには、再生医療製品を「物」としての捕らえ方と医師の「技術」としての捉え方の2つのトラックがある。前者は薬事法による承認での保険収載であり、薬価あるいは保険償還価格として償還される。後者は医師の技術としての評価であり、先進医療をへて手技料としての保険収載である。平成20年4月より、この2つの制度をつなぐ制度として高度先進医療評価制度の運用が開始されたところである。再生医療の実現にむけこれら現行の制度について述べたい。

A. 研究目的

ヒトゲノムプロジェクトがほぼ終了、世界はポストゲノム・バイオテクノロジーの実用化時代に入っている。そのなかでも再生医学へ向けられるまなざしは熱く、難治性疾患への光明として話題に上らない日はない。すでに、骨髄、末梢血、臍帯血中の造血幹細胞を用いた細胞治療が盛んに行われており、また骨髄細胞を直接心臓組織内に移植することにより、心筋梗塞などで壊死に陥った組織の機能を補う再生医療臨床研究も行われており、体性幹細胞を体外で増幅させ様々な再生医療に応用する研究も今後一層盛んに行われるものと認識している。加えて、わが国発の技術であるiPS細胞株樹立技術の確立もまた、国民の目耳を再生医療への期待へと引きなっているところである。このように、近年の生命科学領域の進歩とその知見を基盤とした細胞工学・組織工学技術が発展する一方で、再生医療を臨床実現するには、科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点も残されていることも事実であり、体外増幅による細胞の癌化、未知ウイルスなど感染症伝播の可能性など安全性を危惧する声があることも否めない。特に、ES細胞株・iPS細胞株の臨床応用に向けては移植後の奇形腫形成・腫瘍形成の危険性をはらみ、科学的合理性をもってリスク・ベネフィットが論じられなければ臨床応用への障壁は著しく高いと認識している。

再生医療を社会還元するには、科学的合理性に関する議論に加え、各国社会背景に起因する医療制度論的検討が欠かせない。例えば、わが国においては、国民皆保険制度という世界に誇るセーフティネットが構築されており、この枠組みの中での再生医療の実現・一般医療化をまずは試みるべきである。なんとすれば、政府の科学研究費補助金に加え、保険料(税)は広く国民が負担しているものであって、先端的医療が都市部市民のみしか享受しえず、地域医療においては実践されえないということは、租税・保険料(税)の公平かつ均等な負担という観点から好ましくないからである。従って、再生医療を實踐し、広く社会還元に努めようとするのであれば、再生医療研究の成果というイノベーションの出口にむけ、国民に広く良質かつ均等な医療を提供している現行の保険医療制度

を理解する必要がある。本報告書においては、わが国における再生医療にかかる保険医療制度を概括するとともに、再生医療の実現への期待とその課題について述べる。

B. 研究方法及び研究結果

1. わが国における再生医療関連法衛生規制

再生医療を実現化するにあたり、それを細胞組織利用医薬品医療機器という「物」の流通としてとらえるのか、あるいは医師・歯科医師が施す「技術」として捕らえるのか、との観点が重要である。「物」として捕らえる場合は、薬事法(あるいは血液製剤の安定供給に関する法律)による規制をうけ、確認申請から治験届、治験、承認申請、薬事承認、保険収載という一連の流れとその拠り所となる法令通知等を理解する必要がある。一方、「技術」としてとらえる場合は、医師法あるいは歯科医師法による規制を受ける。臨床研究は医師法あるいは歯科医師法のもとで行われ、「臨床研究に関する倫理指針」「遺伝子治療の関する指針」、特に再生医療にあっては「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して行なわれているところであるが、これら指針には法的根拠はないため、医師・歯科医師の良心に拠るところが大きい。これら指針には罰則規定がないが、反した場合は何らかの社会的制裁が加えられる可能性があるところのものであり、法令等ハード・ローに対してソフト・ローと捉えられている。

2. 「技術」の施術としてとらえる再生医療

再生医療を、医師あるいは歯科医師が施す「技術」として捉える場合、当該技術は医師法(歯科医師法)あるいは医療法の規制をうける。再生医療は一般的医療として確立されたものは少なく、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものであるとの認識の下、臨床研究を推進し、一般医療として敷行化することを夢見て策定されたのが、「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年告示第425号)」である。ヒト幹細胞を疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象としている。本指針はヒト幹細胞を用いる「臨床研究」を対象とし



ているため、骨髄移植あるいは輸血などといった安全性及び有効性が確立され一般的に行われている診療行為、ならびに臨床治験に関しては適用されない。ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法（昭和35年法律第145号）における治験以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合が考えられ、これに対しては本指針が適用される。ヒト幹細胞あるいはその調整製品の投与を行う研究機関の医師である研究者が自ら調製機関に赴いて調製せず調整を共同研究者などに依頼する場合は、薬事法等関連法規に抵触しないか十分に吟味する必要がある。なお、民間クリニックで行われている細胞移植療法についても、ヒト幹細胞を用いる臨床研究として行われるものであれば本指針の対象である。

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、その採取、調製、移植又は投与の方法が明確に管理されるものと規定されている。採取、調整、移植又は投与の方法に関しては、その方法により十分に安全対策がとられていることを示す必要がある。すなわち、採取段階における安全対策等については、「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日付医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）の規定を援用している。医療技術を対象とした指針でありながら、薬事法の規定を援用している点が、本指針の肝である。なんとすれば、再生医療関連知見が、適切に社会還元されるためには、医薬品医療機器として承認をうけることが近道であることから、臨床研究から治験、上市への連続性が示されたからである。

### 3. 「業」としての製造販売・「物」の流通としてとらえる再生医療

医師法あるいは歯科医師法の範囲外で行なわれる再生医療においては、細胞組織利用医薬品医療機器という「物」としての薬事規制をうける。薬事法においては、業として反復継続して医薬品等を製造・販売する「者」を規制することを目的としていたが、平成15年の大改正により、頒布されたのちの安全性確保が肝要であるとの観点から、「物」が安全かつ有効に利用されるための規制が強化され、極論すれば「物」の流通とその後の副作用などのフォローアップに比重がおかれている。薬事規制上は、再生医療技術は細胞組織利用医薬品医療機器という「物」として薬事承認をうけ、それが保険収載されて世に出て行くこととなる。

一般的な医薬品医療機器に関しては、薬事承認にむけ治験届、治験、承認申請という流れがある。加えて、再生医療製品を含む細胞組織利用医薬品医療機器の治験の開始にあたっては、治験届・30日審査に加え、いわゆる確認申請を行なうこととなっている。これは、細胞組織利用医薬品医療機器の特殊性から30日審査で十分な審査が可能であるのか、との観点から行なわれているものである。確認申請の承認のち、治験届の提出となるわけであるが、確認申請にて審査される内容が不明確であるとの指摘もあり、確認申請における論点と書式が明確にされた。アカデミアが医師主導型治験で再生医療の社会還元を目指すには、この確認申請をクリア

する必要がある、その申請にかかる製品の安全性・有効性の基本資料作成の基準である平成12年医薬発第1314号通知別添1と平成20年薬食発第0221003号通知と第0912006号通知を熟読する必要がある。また、動物実験のデータとしてGLP水準でのデータ取得が求められており、ISO10933に規定がある項目にあっては、科学的合理性を有する範囲内で遵守することが求められている。特に大学等アカデミアでは、データの散逸を含めその信頼性に疑義が呈されることがまれではないため、再生医療の臨床実現を求めるのであれば、in vivoであれin vitroであれ、十分に動物実験をデザインする必要がある。そのため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の事前相談制度等を積極的に利用することが社会還元への近道かもしれない。

### 4. 臨床研究から治験へ —その橋渡し政策

国民の生活水準の向上や価値観の多様化、医学医療のめざましい進歩にともなう医療サービスの高度化に対応して、必要な医療の確保を図るための保険給付と患者の選択による適当な医療サービスとの適切な調節を図ることを目的として特定療養費制度が設けられている。当該制度には、評価療養と選定療養の2制度があり、評価療養の中に先進医療の項目が認められる。再生医療を社会還元するための制度として先進医療制度あるいは第3項先進医療である高度先進医療評価制度を活用するという方策がある。これは、再生医療を医師が職方の範囲内で行う先端的「技術」として捉えるという考え方である。高度医療評価制度は先進医療制度に内包されることから、先進医療制度に関して述べる。

先進医療とは、一定の要件に該当し知事の承認を受けた医療機関（特定承認保険医療機関）において療養を受けた場合には、先進的医療を除く一般の療養の給付に相当する基礎的な部分については、特定療養費として保険給付の対象とする制度である。根拠法令は、保険医療機関及び保険医療養担当規則：第5条（一部負担金の受領）

「保険医療機関は、選定療養に関し、当該療養に要する費用の範囲内において法第44条第2項又は第59条ノ2第4項の規定により算定した費用の額を超える金額の支払を受けることができる。」である。保険外併用療法（いわゆる混合診療）は、保険医療機関及び保険医療養担当規則：第18条（特殊療法等の禁止）「保険医は、特殊な療法又は新しい療法等については、厚生労働大臣の定めるもののほかおこなってはならない。ただし、特定承認保険医療機関において行う第5条の2第2項に規定する厚生労働大臣の承認を受けた療養については、この限りで無い。」に規定されているところであるが、これは医師と患者の情報の非対称性による不当な患者負担を抑止すべきであるとの観点、有効性・安全性の確立していない診療行為（治験を除く）を回避すべきとの観点から、行なうべきでないとの思想によるものである。先進医療制度は、あくまでも「臨床研究」として当該「技術」の安全性・有効性を検証するための制度として設計されており、保険診療として一般化するに足りる科学的合理性を有するかを検証するための制度であって、「医療」における特殊療法にはあたらないと解釈されている。したがって、平成20年度より開始された高度医療評価制度は、「未承認医薬品医療機器あるいは適応外医薬品医療機器を用いる手技」

を対象としており、治験のショートカットと考  
えることは誤りである。

## 5. 再生医療の科学技術政策パッケージにおける位置づけ

財政・経済一体改革会議決定（平成18年7月6日）の「経済成長戦略大綱」において、わが国の医薬品・医療機器の国際競争力の強化が不可欠とされ、「医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化」の項において、「がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行う。」と発言されている。このような問題意識のもと、「革新的医薬品医療機器創出のための5か年戦略」において、再生医療による国民福祉への貢献、国際競争力強化への寄与としてロードマップに示されているところである。これら革新的医薬品・医療機器創出に向けた各省の行政施策を俯瞰すると、厚生労働省、文部科学省、経済産業省、内閣府の4府省とも、社会還元・実用化をめざして競っているという状況が理解できよう。厚生労働省は、前臨床研究から非臨床研究をへて臨床研究までを医療クラスターで、ついで臨床研究から治験第Ⅰ・Ⅱ相を中核病院で、第Ⅱ～Ⅲ相を拠点病院で行なうこととし、文部科学省では前臨床研究から臨床研究、第Ⅰ相の入り口までを橋渡し研究で行い、中核・拠点病院として指定された大学病院を基盤として治験を行なうこととしている。経済産業省においては、産業化を見越した規制科学の根拠取得にむけた施策を行なっているところである。

## 6. 世界的な競争の激化

再生医療は未だ未成熟といえ、医薬品・医療機器として承認され販売されている製品は、わが国のみならず米国等においても数は少ない。現状は、多額の研究費を投入した研究開発競争が中心である。しかし、研究開発競争には、研究開発を支える人材の教育、知的財産戦略等ソフト面での競争、国による産業育成基盤の整備、再生医療周辺産業の育成が不可欠であると認識している。

たしかに、医療機器産業においては、頻繁に技術革新が起こっており、その結果として絶え間ない研究開発が産業発展の鍵となっている。加えて、これら再生医療機器の研究開発を推進するためには、再生医療機器周辺産業の育成も不可欠である。今後は、先端の細胞組織工学技術を用いたこれら再生医療等の分野においても、国際的な研究開発競争が進むと見られており、これら競争を勝ち抜くために、周辺技術を含めますます研究開発の重要性が増すものと考えられる。

## 7. 革新的医薬品医療機器創出に向けた知財確保

再生医療技術が社会へ還元されるには、それら技術が最終的に企業等に引き受けられる必要がある。現在の大学発基礎研究シーズと同様に、出口を探っていくこととなるが、わが国でい

ゆるTRが成果をあげ社会還元されているものは数えるほどしかないと認識している。研究を大学等からスピンオフする場合、それが成功するか否かは知財がいかに強固であるかにかかっている。確固たる知財マップのあるシーズでないと産業化されないということである。再生医療の社会還元・橋渡しにあたって、知財をいかに確保していくかが肝要である。

今後、再生医療技術を用いた革新的医薬品医療機器をわが国から世界に発信していくにあたり、上述のごとく知財戦略は欠くべからざる課題である。制度的な課題として、米国には仮出願の制度があるのに対し、わが国ではこれに対応する制度が無く、知財戦略という観点からすでにスタートラインで出遅れているという観は否めない。米国仮出願では、請求項のみの提示で実施例の記載が不要であるため、「おもいつき」を仮出願し、1年以内にデータを出せば本出願となる。また、1年以内に本出願すれば優先性が認められるうえ、仮出願の出願費用は著しく安価であるため、仮出願中に知財のパッケージング、ライセンス活動が可能である。仮出願後1年後までに本出願されなければ公知として開示されるが、これによりわが国で実施例を積み上げている間にその特許性を喪失させるという戦略に用いられているのが現実である。わが国にも仮出願制度を創設されるべきと認識している。加えて、わが国では実施例がない請求項に関して特許性を認められないため、わが国経由でPCT出願を行なうと、請求項の範囲が狭小化されてしまう。これらは、特許制度上の問題であるが、今後再生医療をイノベーションにつなげ、知財資本主義下の現在において、再生医療にかかるイノベーションを社会に還元するには不可欠な議論であると考えられる。知財貿易収支は、2004年によりやく赤字に転じたが、生命科学領域ではわが国に特許数は約3%とされており、再生医療関連特許の3分の1をわが国から、という政策目標の実現を目指し、今後の経済産業省・厚生労働省・文部科学省の三省の知財にかかる緊密な連携を望むものである。一方で、医療にかかる手法技術に関して特許性を認めないわが国の知財政策は、世界に誇る政策であり、ヒトの命は平等であるという医療の本質に立脚したものと認識している。米国においてさえ、パリン事件以来医療技術に対する特許権行使を制限する方向であると認識している。

今後、再生医療関連の知財の確立に際し、IP Trap（リーチスルー）・パテントトロールに対しての対策も必要であろうし、大学等研究機関では知財創出、知財管理に関する意識が希薄であり、また法人としての大学等において知事戦略が貧弱であるという、現状の解決も必要である。特に、医学系の知財は、工学系のような知財の捉え方では不十分であり、医学系に特化した知財戦略政策が求められる。研究者にも、知財の位置づけ、産業化にむけたそのパッケージ化の必要を認識しつつ、研究を進められることを期待している。

## C. 考察

科学は社会の合意に基づいて実施され、社会に還元され、国民福祉に資するべきものである。とくに人権の確保の観点から、ヘルシンキ宣言（ソウル改定）やベルモントレポート作成の経緯を鑑み、その哲学を十二分に理解した上で行なわれる

べきものであろう。とくに再生医療は未知の領域であり、腫瘍形成の可能性、未知のウイルスの発生など予期せぬ危険性を秘め、将来的に胚性幹細胞株が利用されるのであれば生命の滅失という倫理的問題、iPS細胞株が利用されるのであればヒトクローン作成が理論的には可能であるという問題点が喚起されよう。閉鎖された空間ではなく、つねにオープンに議論しつつ疾病の治療にむけて社会と連携する必要がある。また現在、これらの臨床研究でもリスクとベネフィットが論じられるが、その均衡という観点からの議論は不十分であると認識している。倫理的観点からのリスクベネフィットの議論に加え、経済的観点からのリスクベネフィットの算出方法を含め、新たな学問領域が創出されることを望む。

#### D. 結論

再生医療は科学的にみても医学的にみても未だ不明な点が多い。このため、再生医療医薬品・医療機器の研究開発及び臨床実現においては、十分に安全性・有効性が確保されるべきである。そのような再生医療こそが国民の健康福祉に資

するものであると認識している。イノベーションの促進・社会還元の一層の加速・国民福祉への寄与という観点と、国民の公衆衛生上の安全安心の担保という観点を、両目でらみつつ、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。

#### 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. 再生医療における臨床研究の実施要領と補償

#### インフォームド・コンセントの役割と限界

主任研究者 甲斐 克則 早稲田大学大学院法務研究科 教授

#### 1 再生医療研究とインフォームド・コンセント

再生医療研究において、臨床応用の場合の、インフォームド・コンセント（十分な情報提供と被験者の自発的承諾）は、重要な意義を有する。

薬事法に則って治験という形式で行われるのであれば、第Ⅰ相（臨床薬理：副作用の強い抗癌剤などを除き「正常な自発的に志願した」少数の被験者を対象に新薬の安全性と薬理作用の確認）、第Ⅱ相（200人以内の限定された数の患者を対象に新薬の有効性と相対的安全性を証明するために実施）、第Ⅲ相（一定数の患者群と対照群に対し実験計画に基づく比較試験を実施し、市販前における新薬の有効性と安全性を確認）、第Ⅳ相（市販後の医薬品監視（モニタリング））の枠内で対応可能である。しかし、そこまで行くにはなおほど遠い。プラセボ投与も、当面はできないであろう。そもそも、予想される副作用ないし感染等のリスクの内容が不明確である（逆にいえば、想定外のリスクもありうる）現状では、リスク・ベネフィットの衡量も含め、被験者にインフォメーションを与える場合にはより慎重でなければならない。したがって、当面は、院内製剤の扱いに準じるか、実験的治療のルールに準じて対応するしかないであろう。そうだとすれば、被験者の救済をセットで考えておかなければならない。

また、iPS細胞の臨床応用も含めて、再

生医療研究を続けるには、バイオバンクが必要である。その制度設計も十分に念頭に置く必要がある。バイオバンクの構築とインフォームド・コンセントの関係も、別途考えておく必要がある。包括的同意等の広義のインフォームド・コンセントで対応すべきか否か、重要な検討課題である。結論からいえば、インフォームド・コンセントも画一的ではありえないので、一定程度の広義のインフォームド・コンセントの有効性を模索すべきものと思われる。

いずれにせよ、現行法では対応不十分な領域であり、被験者の人権に配慮した、そして被験者に対する補償を組み込んだ新たなルールの確立が望まれる。

#### 2 再生医療臨床研究の正当化と免責

研究者にとっては、どのような手続を踏んでおけば自己の研究行為ないし医療行為が法的責任を免れるか、気になるところであろう。

インフォームド・コンセントは、確かに重要な柱である。しかし、インフォームド・コンセントにも限界がある。有効な承諾があれば、多くの場合、法的にも正当化されるが、有効な承諾があるためには、被験者側の承諾に瑕疵（錯誤や強制）がないこと、承諾能力があることが不可欠である。当面は、承諾能力のない患者に対する臨床応用は控えるべきであろう。後者については、別途ルールが必要である。