

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、毛胞幹細胞、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、幹細胞療法のかな

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法もあるからである。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、確認申請のの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に向け検討を府加える必要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若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い。

（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年医薬発第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の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で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GMP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年薬食発代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つては、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、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るということである。

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、予測が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つては、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(11)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、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しうることを示すため、審査等に必要の手続き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、加えて、採取が侵襲性を有する場合にあっては、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ている。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ている。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る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が異なり、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、採取の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る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、また骨髄由来細胞を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、研究機関の長からと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な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見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。

ヒト幹細胞、ES細胞、iPS細胞に求められる

品質・安全性確保のための要件についての研究

研究分担者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

研究要旨

本年度は、ヒト体性幹細胞、ES細胞、iPS細胞の品質や安全性を確保のための要件について、海外の規制当局の動きや考え方、また国際幹細胞学会が提言しているガイドライン案、さらには関連する文献等について調査した。その結果次のような点が明らかになった；1) テラトーマ形成や目的外の分化細胞の出現抑制のために未分化細胞の比率を最小にすること、2) *in vivo* での細胞の挙動を明らかにできる試験法の開発、3) フローサイトメーターや遺伝子発現解析等により目的細胞の特異的指標の開発、4) 造腫瘍性を試験するための様々な *in vivo* 試験法、5) 有効性に関するコンセプトを確立するための *in vivo* 試験法の要件、6) 患者モニタリング法、などについて様々な観点から提言されている。これらの提言は、ES細胞やヒト幹細胞等を用いた製品の指針策定において非常に有用な情報となると考えられた。

A. 研究目的

現在、間葉系幹細胞や造血幹細胞等のヒト体性幹細胞を用いた細胞治療製品の開発に関して、製薬企業、ベンチャー企業ばかりでなく大学等を含め活発な取り組みが行われている。既に臨床研究ばかりでなく医薬品としての開発を目指した取り組みも多くなされている。幹細胞のように多分化能を持つ製品の実用化においてどのような点に注意をすべきかについて安全性の観点から様々な懸念が出されている。特に、目的外への分化や造腫瘍性などについて具体的な試験法も含めて取り組むべき項目が学会や海外規制当局から提示されている。

一方、ヒトES細胞は、培養条件下で様々な細胞へ分化する多能性と自己複製能とを併せ持つ特殊な能力を持つことから、ES細胞由来の細胞治療製品の開発に大きな注目が集まっている。この特性から、厳密に制御された条件下において目的とす

る特定の細胞へ分化する能力をもつヒトES細胞を、未分化のまま増幅させることが可能である。ES細胞のこのような能力は、大きな期待を寄せられている反面、テラトーマ形成の危険性、目的外の分化細胞の出現、がん化のリスクなどが指摘されており、ある意味では体性幹細胞以上にリスクが大きいとも言われている。

さらに、人工的なES細胞とされるiPS細胞の開発が進められており、患者由来の細胞を用いてES細胞と同等の特性と多能性をもつ素材として注目を集めている。しかし、現在まで提案されている技術では遺伝子改変を行うことからiPS細胞の最も大きな懸念は遺伝子改変に伴う造腫瘍性が挙げられる。

そこで、開発が進むヒト体性幹細胞、ES細胞、iPS細胞の品質や安全性を担保するための要素について検討を行うこととした。特に今年度は求められる要件について、海外の規制動向や、学会からの提言、学術論文等を調査の対象として検討を行った。

B. 研究方法

「Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells」(ISSCR December 3, 2008)や「Cellular Therapy Derived from Human Embryonic Stem Cells - Consideration for Pre-clinical Safety Testing and Patient Monitoring」(CTGTAC Meeting #45 April 10 2008)を調査対象の中心として、その他関連する文献等も検討の対象とした。

C. 研究結果

D. 考察

1. ES細胞等を含むヒト幹細胞製品に関する要件

国際幹細胞研究により取りまとめられた幹細胞臨床研究のガイドラインが昨年末に公開されている(Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells)(ISSCR December 3, 2008)。そこで本ガイドラインでは、幹細胞臨床研究における様々な問題点を抽出し、そこから考えられる推奨事項をまとめている。この推奨事項について、調査を行い下記に示すような点を明らかにした。

*

1.1. 幹細胞臨床研究ガイドラインの推奨事項

1) 臨床研究実施の責任体制

幹細胞や幹細胞を用いた誘導体製品の前臨床や臨床試験を実施する施設は、研究者が必要なガイドラインや関連する基本的考え方、さらには規制要件を十分に熟知しており、前臨床試験や臨床試験をこれらの規制に従って確実に実施するために、あらゆる努力が払われなければならない。

ヒト臨床研究評価委員会においては、次のような製品についての審査を行うべきである。

- (a) ヒト胚性幹細胞や他の多能性幹細胞。
- (b) 胎生あるいは体細胞(成人)幹細胞を用いた新たな研究の申請。
- (c) 造血系あるいはこれまでの標準的治療とは異なる適用に用いる幹細胞を用いた研究。

幹細胞を用いた臨床研究プロトコルを審査するヒト臨床研究評価委員会では、幹細胞専門の科学者や研究倫理の専門家が含まれている必要がある。

2) 細胞加工と製造

2.1) 原材料

同種細胞として使用にあたっては、ドナーに対して、適用可能であれば、次のような点について網羅的に文書化されたインフォームドコンセントを得ておくべきである。

- (a) 細胞や細胞株は、貯蔵されること。可能であれば、貯蔵期間を設定しておくこと。
- (b) ドナーは、将来、新たな試験のための追加的に同意を求められる可能性があること、また追加の検体(血液あるいは他の臨床サンプル)の提供、あるいは試験に必要な情報を求められる可能性があること。
- (c) ドナーは、感染性因子や特定の遺伝子疾患に関するスクリーニングを受けることが求められること。
- (d) 供与された細胞が、研究者により遺伝子改変を受ける可能性があること。
- (e) 予め指定された供与を除いて、供与に当たって、移植細胞を受けるレシピエントの選択に対して制限を加えないこと。
- (f) 得られた医療上あるいはその他の関連情報の公開、そして、得られた情報の機密性とドナーのプライバシーを保護するために取られる特定の方策、また適用可能であれば、ドナー情報が破棄される日付について。
- (g) どのタイプの遺伝子分析(もしあれば)を実施するのか、そしてどのゲノム情報が扱われるのかについての説明
- (h) 誘導される細胞、細胞株、あるいは他の幹細胞由来の細胞製品が商業的に利用される可能性をもつことや、研究を実施する施設に商業的利用や知的財産権に何が含まれるかについての開示。

ドナーは、血液や臓器提供において行われるように、感染性疾患に関するドナースクリーニング検査を受けることが求められ

る。また遺伝子疾患の検査が適切と判断される場合にはその適用も受けるべきである。

2.1.1) 採取細胞・組織の特性

幹細胞利用製品の開発において、細胞製品の確認試験や力価試験の代替として用いることが可能なマーカーを探索し、その評価を行っておくことが必要である。

2.1.2) 培養方法

可能な限り、細胞の培養や保存に使用される動物由来の成分は、ヒト成分や化学合成成分で置き換えることにより、望ましくない化学物質や生物原料・感染性物質への偶発的な患者の暴露を低減化すべきである。

2.2) 製造

現在の検査手法の限界を認識し、審査に携わる科学者や審査官は、細胞治療における品質と安全性を担保し、また他の試験との比較評価を可能にするために、細胞培養における最低限許容可能な変化の範囲について共通基準を、共同して開発するべきである。

どのような規制を行い、管理を行うかは、個々の細胞製品の特徴と使用目的に応じたリスクを考慮して決められるべきである（自己細胞か同種細胞か、最小限の加工を加えた細胞製品か高度な加工を行った細胞製品か、相同的な機能に用いるのか異なる機能に用いるのかなど）。

国際的な共同研究を推進し、幹細胞治療データベースのグローバルなアクセス（臨床試験中と標準的な臨床行為として確立された時の両方）を促進するために、細胞の供与、細胞の採取法、検査法、コードの付け方、細胞の加工方法、幹細胞としての力価の保持、貯蔵方法、細胞の輸送のための適切な品質管理システムの開発が求められている。高度な加工を受けてから臨床適用される幹細胞（自己あるいは同種細胞の両方とも）については、ISSCRは、望ましくない細胞製品の変化によるリスクから患者を保護するために、GMP手順に従った操作を行うことを推奨している。

遺伝子修復や遺伝子改変を行う細胞治療

製品は、遺伝子治療と細胞治療のために定められた両方のガイドラインに従わなくてはならない。

3) 臨床試験

試験を行う臨床状態や組織生理学を解析のために、可能な限り疾患モデル動物を用いた十分な前臨床試験を行うことが、計画された幹細胞利用製品の臨床研究の倫理的な妥当性を示すために必要である。ただし、もし既に承認され、品質管理された条件下で同一の細胞基材を用いてヒトでの使用に関して結論が導かれている場合には、この限りではない。申請者（研究者）は、ピアレビューあるいは規制当局によるレビューにより必要とされた場合、小型動物モデルと大型動物モデルを用いた細胞治療の前臨床試験プロトコールを作成するべきである。

臨床試験トランスレーションでは、新たにあるいは未知の安全性の懸念が生じることがあり、前臨床試験研究者と臨床試験研究者の頻繁な相互協力が強く奨励される。

3.1) 有効性に関する試験

細胞治療による形態的及び機能的回復を評価するため、さらには組織修復や回復の生物学的メカニズムを明らかにするために、幹細胞そのもの、あるいは疾患を遺伝的改変により修復した幹細胞を移植する試験では、小型動物モデルを用いることが望ましい。小型動物試験では、目的とする細胞治療製品の投与量、投与ルート、最適年齢、治療効果を得るための疾患段階、細胞分布、生体内での生存性、組織への生着についても評価するべきである。

小型動物を用いただけでは得られない疾患に関する幹細胞研究のために、あるいは骨、軟骨、筋などの構造組織の荷重負荷モデルで試験を行う必要がある場合は、大型動物モデルを使うべきである。選択された大型動物モデルは、目的とするヒト疾患や患者状態を適切に試験するために最適であることが示されなければならない。

ヒト以外の霊長類を用いて試験を行う場合の必要性は、ケースバイケースで判断さ

れるべきである。すなわち、その試験が、患者に幹細胞や幹細胞由来細胞を適用するために必要で、他の動物種では得ることのできない情報が得られうることが確実な場合のみ、実施するべきである。ヒト以外の霊長類を使用したすべての試験は、霊長類のケアや、そのユニークな環境的ニーズに関して専門経験と資格をもつ獣医の管理のもとで実施されなくてはならない。

3.2) 毒性試験

臨床試験に使用する細胞は、まず、*in vitro* 試験及び(試験目的の臨床状態や組織生理学のために可能であれば)動物を用いた試験により想定される毒性を評価するために徹底的に特性解析を行う必要がある。

患者へ移植するための細胞の出荷規格は、培養によってもたらされる異常によるリスクを最小限に低減化するように設定されていなくてはならない。

細胞の腫瘍化のリスクは、すべての幹細胞利用製品で評価されなくてはならない。特に、培養において高度に加工を受けていたり、遺伝子改変されたときは、厳密に評価されなくてはならない。ヒトでの臨床使用を承認する前に、全ての細胞製品の腫瘍化リスクを評価する明確なプランが、独立した評価委員会の指令に基づいて実施されていなくてはならない。

細胞培養や動物モデルを用いて、患者(レシピエント)が投与を受ける薬剤と細胞との相互作用を検査することが求められる。これらは、患者に投与が予定されている免疫抑制剤や、本来の疾患の治療を行うために用いられる他の薬剤を含む。

4) 臨床試験

幹細胞利用製品の臨床試験を実施する者は、以下の点に留意すべきである。

(a) 次の評価において、他の研究者やヒトでの臨床研究の評価委員会の助けになるように得られた科学的専門経験をお互いに共有し、且つ協力するべきである。

i. 臨床試験に使用される細胞の生物学的な特性解析結果。

ii. 用いた細胞が適切な製造基準で開発されたかどうか。

iii. 用いた細胞の安全性と有効性の評価のために、動物や他のモデル系においてそれらの細胞に関して得られた前臨床試験データ。

iv. 可能であれば、短期間及び中期間での安全性、さらに長期的影響をみるための持続的観察から得られた安全性に関する早期臨床データ。

(b) 細胞増殖性、腫瘍形成、動物由来原材料への暴露などのリスク、ウィルスベクターに伴うリスク、未知のリスクなどを含め、幹細胞利用製品に付随するリスクについて考察するべきである。

(c) 患者は、合理的な他の代替治療の選択を依頼する可能性があるため、幹細胞臨床試験に参加することで得られる可能性のある利益を、できるだけ明確に伝えるべきである。; インフォームドコンセントのプロセスでは、細胞利用製品の使用は新たなものであり実験的側面があることを強調しなくてはならない。治療にどの程度の有効性があるのかについて患者が誤解することを最小限に抑えることが重要である。

(d) 研究者、申請者、臨床試験が実施される施設における財務上の利益相反について、あるいは非財務的な利益相反についての開示するべきである;

(e) 長期間にわたる健康への影響を評価するために、対象者をモニターすることが求められる。また、その患者の健康データの機密性の保護をするべきである。

(f) 有害事象を報告するための、明確で、適切な期間を設けた有用な報告書提出計画を作成するべきである。

(g) 万が一にがんが発症したときの治療も含め、毒性反応が出た場合の治療計画を臨床計画の中に提供するべきである。この計画には、研究関連の傷害に対する補償に関する情報も含む可能性がある。

(h) 臨床試験参加によりおこりうる合併症を補償するための、保険あるいは他の適切な財政的あるいは医療的体制が患者に利用できるように担保することが求められる。

4.1) 臨床研究の監視体制

幹細胞の臨床適用を含むすべての臨床試験は、申請者が公的であろうと私的であろうと、幹細胞臨床研究のユニークな側面を評価するために、適切な専門家から構成されるヒト臨床研究の監視体制をもつ、独立した評価委員会による承認、研究進行中のモニタリングを実施しなくてはならない。このレビューと監視体制は、それが施設レベル、地域レベル、国家レベルに関係なく、また研究者が医薬品開発受託機関からの支援を受けているかどうかにかかわらず、研究者から独立していなくてはならない。公的な国の規制当局が存在しないような国では、ISSCR は、幹細胞利用製品を用いた臨床研究をモニターするための、国家レベル、地域レベル、局地レベルの規制権限を有する機関を設置することを政府に強く薦める必要がある。ISSCR は、規制上の評価能力を確立することを目指す行政機関に対し、専門的アドバイスを提供する予定である。

4.2) ピアレビューの基準

4.2.1) ピアレビュープロセスの要素

幹細胞利用製品を用いた臨床試験のピアレビュープロセスは、次の点を評価する適切な専門知識を有していなければならない (a) 臨床試験に進むための根拠を確立するための *in vitro* 及び *in vivo* での前臨床試験を適切に評価できること、(b) 試験プロトコルの科学的根拠、計画された臨床研究のエンドポイントの適切性、統計的配慮、登録された患者を保護するための対照疾患に関連するさまざまな問題点。

4.2.2) リスク-利益分析

リスクを同定すると共に、低減化するように努めなければならない、患者に対しては想定される有用性をできるだけ忠実に伝えるべきであるが、過剰な協調を行ってはならない。患者の選択は、臨床試験のリスクと利益に影響する。リスクを減少させ、得られた結果の分析能を最も高めるように、また個人ばかりでなく社会への利益を最大限にするように、患者の選択を行うべきである。

4.2.3) 既存の治療との比較

一般的原則として、幹細胞利用製品を用いた臨床試験は、既存の治療と比較し、臨床的に同等性を有するか、優位性を有するようにはしなければならない。もし、効果的な治療が既に存在する場合、幹細胞利用製品を用いた治療のリスクは、むしろ低くなくてはならず、幹細胞利用製品を用いた治療では、なんらかの有用性が提供されなくてはならない (例えば、より優れた機能結果; 簡便な治療行為 (細胞投与) 対副作用を伴う生涯にわたる医薬品治療; 長期にわたる費用の削減など)。もし既存の効果的な治療がない場合、疾患の重症度、特に治療対象の疾患が、深刻な身体障害を伴っていたり、生命を危険にさらすものである場合に、患者における細胞利用製品を用いた実験的治療のリスクを正当化するかもしれない。幹細胞利用製品を用いた治療に伴う想定される有害事象のすべてのリスクを最小限に抑えるための最大の努力を払うべきである。

4.2.4) 治療基準

臨床試験では、当該地域において現在利用可能な最善の医療に対して幹細胞利用製品を用いた新たな治療法を比較すべきである。

4.2.5) 被験者の選択基準

可能な限り、臨床試験に参加する集団や個人は、その試験によって利益を得られる立場にあるべきである。そのような集団や個人が、正当な根拠なく、幹細胞臨床試験に参加する機会から除外されてはならない。

4.2.6) 自発的インフォームドコンセントの基準

インフォームドコンセントは、高度な革新的医療の開発を目的とする臨床試験にとっては特に難しい要素が多い。

(a) 患者は、新規の幹細胞由来製品がこれまでヒトに試されたことがなく、それが目的とするように効果を発揮するかどうか研究者は知らないことを通知されるべきである。

(b) 多くの医薬品や移植される医療

機器と異なり、細胞利用製品を用いた治療は、体内から除去できない可能性があり、被験者に生涯にわたって有害反応を起こし続けるかもしれない。細胞移植の非可逆性の可能性を明確に説明するべきである。

(c) 被験者には、その研究の重要性を尊重して、細胞の由来について通知されるべきである。

(d) 臨床研究開発の各フェーズで、被験者に総合的に理解できるように努めなければならない。理想的には、被験者が情報を完全に理解したかどうかを、インフォームドコンセント獲得時に筆記あるいは口頭試問の形で評価するべきである。

(e) ヒト被験者に関する研究委員会は、インフォームドコンセント文書が、これらの不確実性や想定されるリスクを正確に表現できているかを確認し、臨床試験の実験的性質を明確に説明するべきである。

4.3) 患者のモニタリングと有害反応報告
独立したデータ安全性とモニタリングプロセスをもつデータモニタリングプランは、すべての臨床試験に要求され、要求されたときには集積的更新データをピアレビュー委員会に提供するべきであり、その更新は、有害反応報告と進行中の統計分析を完了しているものであるべきである。試験からの個人の登録を辞退する場合は、医療的且つ心理的安全を促進するため、適切な手順を踏んで行われるべきである。移植される細胞製品は、長期にわたり体内に残存する可能性があり、実験的な幹細胞利用製品の治療によってはその特性故に、患者は、長期にわたるモニタリングをうけなくてはならない可能性がある。治療進行中の患者のプライバシーのための追加の安全対策が提供されるべきである。科学的理解を深めるため、被験者の死亡時に、細胞移植の範囲と形態的機能的結果についての情報を獲得するために、部分的あるいは全体的死体解剖を行うことへの同意を依頼することが望ましい。死体解剖の要請に当たっては、地域の文化及び家族的感受性を考慮しなくてはならない。研究者は、臨床試験へ参加した患者の社会

人口統計学的特徴、経済的補償（適用可能であれば）、試験参加に伴う利益や想定される有害反応の性質と範囲についての経験的データを収集するようにしなければならない。そのようなデータは、ヘルスケアサービスの研究者や治療方針決定を行う者が、将来の臨床試験の実施を改善していくために、また細胞利用製品の治療の承認や保険適用範囲などの政策決定を行い、通知するために試験で得られる情報の有用性を評価するために大変重要である。

4.4) 試験結果の公表

研究者は、ポジティブな結果、ネガティブな結果、有害反応について遅滞なく公開するべきである。公開する科学情報の完全性を確実にし、専門家の行為を最高基準のものへと高めていくために、研究者は、結果を、メディアや患者支援グループや患者団体に報告する前に、専門家による学術学会、あるいはピアレビューを受ける科学専門誌に発表するべきである。

2. ES 細胞を用いた臨床研究の要件

ヒト ES 細胞由来細胞加工製品の品質特性、非臨床試験、患者モニタリングについて、FDA で実施された細胞治療遺伝子治療諮問会議の45回ミーティングでの成果がまとめられている。本リポートに書かれている ES 細胞の要件や安全対策について調査し、次のような要点を明らかにした。

1. 1ヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) の特性 1.1) 製品のついて考慮すべきこと

(a) 最終製品中の未分化細胞の比率を最小にすること: これによりテラトーマ形成や望ましくない他の分化細胞の出現を抑制することにつながる。そのためには新たな分析法の開発が必要とされる。

(b) ES 細胞の安全性を担保するための ES 細胞由来細胞加工製品の特性解析法には、感度、特性性、頑健性、正確性が求められる

(c) 工程管理、出荷試験では、未分化細胞及び不純物として取り扱うべき目的外の細胞の含有について規格を設けるこ

とにより、異所性分化、がん化等安全性に関する懸念を低減化できる

(d) *In vivo*でのES細胞由来細胞加工製品の挙動を明らかにできる試験法の開発が求められる。

(e) ES細胞由来細胞加工製品の特性解析法として細胞ステージに特異的な指標では次のような試験法が挙げられる

- ・ フローサイトメーター
- ・ 遺伝子発現解析 (mRNA やタンパク質発現)
- ・ ウェスタンブロットティング法

ただし、現時点では、ヒトES細胞由来細胞加工製品の安全性や有効性について予測可能な指標となるものや測定法が確立されていない。

最初にヒトに投与するときの安全性 (FIH) を担保するための投与量の設定や、臨床初期やその後の臨床開発において安全性と有用性を最適化していくためには、製品の品質特性を明らかにし、動物での試験とをつなぎ合わせて評価していく必要がある。

2. 前臨床で考慮すべき事項

臨床研究期間/治験期間及び製品の特性に応じて、前臨床試験での動物の種類、試験期間の設定、試験の内容が異なってくる。次のような事項に対して配慮が求められる。

1) 目的とするES細胞由来細胞加工製品の生物学的特性に応じて、がん化の可能性や目的外の部位での望ましくない分化に関する安全性上の懸念の大きさが異なる点。

2) 最適な動物種を選択は、ヒトES細胞由来細胞加工製品に対する免疫寛容を含めて未解決の課題である点。

3) 臨床適用とする疾患や傷害、投与経路、その他の因子に加えて、目的とするES細胞由来細胞加工製品の生物学的特性も考慮し、複数の動物種による*in vivo*での特性解析、安全性プロファイルの確認が必要となる点。

安全性評価に当たっては、目的とする疾患

に関する病態生理を評価できるような病態モデル動物を用いた検討が有用である。このようなモデルで、投与量と有効性の相関性、投与量と毒性の相関性について予測が得られる可能性がある。このようなモデル動物の使用に当たっては、その生物学的特性と免疫寛容が重要であり、免疫寛容の程度は投与した細胞の生着や機能の保持にも影響を与える。

ヒトに投与する前での適切な前臨床試験の選択に当たっては、細胞の生存性、動き/輸送、分化/mRNA及びタンパク質などの発現プロファイル、組織への取り込み (解剖学的/機能的)、増殖能等を考慮することが必要。

3. 細胞製品の前臨床試験に用いる動物モデル

モデル動物の選択に当たっては、移植するヒトES細胞由来細胞加工製品に対する免疫抑制剤の使用による影響、モデル動物の免疫機能の欠損状況による影響などを評価しておく必要がある。

ヒトES細胞由来細胞加工製品は特徴的な増殖性や抗原を提示する可能性があり、分化した細胞と分化していない細胞の比率も異なっている可能性がある。分化した細胞と分化していない細胞の比率の違いは、投与された細胞製品の生物学的活性に影響を及ぼす可能性がある。

動物モデルでは、最終製品に混入している望ましくない細胞の混入レベルを、明らかにできる感受性がなければならない。試験の実施に当たっては特にがん化の可能性を評価できることが求められる。

4. 非臨床試験でのヒト細胞の免疫寛容

理想的には、ヒト由来細胞に対して免疫学的寛容を持つモデル動物を用いる。免疫寛容に関しては液性免疫と細胞性免疫の両面から考慮する必要がある。

これまでにES細胞製品の試験で免疫不全マウスが用いられ、次のような成果が報告されている。

免疫不全マウス : NOD/SCID, C57BL/6J-Lystbg, Balb-nude, CBA/CaHN Btk^{xid} が用いられ、

C57BL/6J-Lystrbg, Balb-nude, CBA/CaHN Btkxid マウスではテラトーマ形成が認められず、NOD/SCID マウスではテラトーマ形成が認められる。比較に用いられた野生型マウス: Balb/c, C57B1, SJL, CB6F1 マウスではテラトーマ形成は認められない。(免疫欠損マウス: NOD/SCID: B 細胞、T 細胞欠損、C57BL/6J-Lystrbg: NK 細胞欠損、Balb-nude: T 細胞欠損、CBA/CaHN Btkxid: B 細胞欠損、SCID/Beige: B, T and NK 欠損)

免疫系がどの程度欠損しているかによってテラトーマ形成の有無が異なり、また、テラトーマ形成がある場合でも免疫系の欠損の仕方によって、テラトーマ形成に必要な早さや投与細胞量の要求量が異なる。

様々な免疫寛容動物を用いた際の検討から、異種細胞による腫瘍原性はモデル動物の免疫抑制状況が最も重要なファクターとなることが導かれた。従って、免疫抑制剤の投与や遺伝的な免疫抑制モデル動物であるかどうかなど、宿主動物の免疫状況が *in vivo* での長期間にわたる腫瘍原性の評価に最も重要なファクターとなることが示唆される。

従って、前臨床試験で用いるモデル動物の選択基準は、投与したヒト ES 細胞由来細胞加工製品の *in vivo* での維持が可能であると同時に、目的とするヒトでの臨床研究を反映していることを説明できなければならない(投与細胞量、細胞の体内での持続性等)

5. 非臨床試験での初期投与量の設定と細胞投与量

前臨床試験のデザインでは、投与する細胞量は最も重要な検討事項であり、部分的な分化をしている細胞や、完全に分化した細胞、さらには未分化細胞から構成されているような細胞製品の場合には、特に重要である。

体重当たり、あるいは器官重量や大きさ当たり、あるいは容積当たりの細胞数を基準に、想定される臨床投与量の範囲やそれを超えた投与量といった何段階かの投与

量で、試験をデザインすることが推奨される。

ヒト ES 細胞由来細胞加工製品は不均一な集団であり、腫瘍形成や望ましくない分化などの有害事象のリスクを評価するには動物に投与する細胞量の選択が最も重要である。

ラットを用いた検討で、最終製品中の未分化細胞の量とテラトーマ発生率が相関することが示されている。従って、ヒト ES 細胞由来細胞加工製品の最終製品中の未分化細胞の数を低減することが重要である。

また、ヒト ES 細胞由来細胞の *in vitro* での分化誘導前の培養期間の長さ *in vivo* でのテラトーマ形成を抑制できることが示されている。従って、モデル動物へ投与された細胞加工製品中の細胞の構成が、腫瘍形成に重要な因子となることから、細胞投与量の選択と投与量が十分であることを検討しておくことが必要である。

6. 非臨床試験での細胞等部位の設定

投与した細胞の体内での変化を確認するために、分化や増殖等の生物活性に影響を与えないような動物の部位へ、移植することが必要である。

細胞の生着や機能の保持が影響してしまうと正確な安全性や有効性の評価が困難となる。また、細胞の生着や機能の保持は、疾患部位に移植するか正常部位に移植するかで異なってくる。脊髄、脳 vs. 腹腔といったように解剖学的部位と通常の移植部位では異なる反応性を示すことも想定される。

7. 試験期間

前臨床試験の期間は、ヒトに ES 細胞由来細胞加工製品を投与した際に生じる可能性のある腫瘍形成や長期にわたる有害事象発症を、十分に評価できる必要がある。動物を用いた試験は動物の寿命にまで延長しておくべきである。

未だ不明の点が多い ES 細胞由来製品の動物での試験期間で得られた結果を、ヒトでの評価に用いるためには、十分な議論が必要である。

8. 非臨床試験からの安全性評価

どのような細胞治療製品に関しても、望ましくない有害事象が起こる可能性あることを理解しておくことが重要であり、臨床研究の前に *in vivo*、*in vitro* の前臨床試験を通じて、どのような安全性の危惧があるかを評価しておくことが求められる。

E. 結論

ヒト体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞の品質や安全性の担保に関する海外の規制当局の動きや考え方、また国際幹細胞学会が提言しているガイドライン案等について調査を行い、次のような点に十分考慮すべきとされていることが明らかになった。

- 1) テラトーマ形成や目的外の分化細胞の出現抑制のために未分化細胞の比率を最小にすること。
- 2) *in vivo* での細胞の挙動を明らかにできる試験法の開発。
- 3) フローサイトメーターや遺伝子発現解析等による目的細胞の特異的指標の開発、
- 4) 造腫瘍性を試験するための様々な *in vivo* 試験法。
- 5) 有効性に関するコンセプトを確立するための *in vivo* 試験法の要件。
- 6) 患者モニタリング法、などについて様々な観点から提言されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe, K., Hyuga, S., Hyuga, M., Sekiguchi, A., Endo, M., Tsuda, T., Oikawa, T., Yamaguchi, T., and Hanawa, T., Unkeito, a traditional Kampo formula, exhibits a selective estrogen receptor modulator-like activity. Prevention of osteoporosis in ovariectomized mice -J. Trad. Med., (in press)
2. Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, and Teruhide Yamaguchi: LC/MS of oligosaccharides. Glycoscience Lab. Manual., Ed. Naoyuki Taniguchi, (in press)
3. Nana Mukai, Taichi Akahori,

Motohiro Komaki, Toshie Kanayasu-Toyoda, Akiko, Ishii-Watabe, Akiko Kobayashi, Teruhide Yamaguchi, Mayumi Abe, Teruo Amagasa, Ikuo Morita: A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. Exp. Cell Res. 314:430-440, 2008

4. Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Yukari Nakajima, Toru Kawanishi, and Teruhide Yamaguchi: Alteration of N-glycosylation in the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus: Relative quantification of N-glycans using an isotope tagging method, Immunology, 2008, (in press)
5. 川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究(3) 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の品質評価. 医薬品研究, (印刷中)
6. 川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究(4) 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の品質評価. 医薬品研究 (印刷中)
7. 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional GLycomics) 研究成果公開発表シンポジウム「第3の生命鎖: 糖鎖の謎が今, 解る」(監修: 古川鋼一) (印刷中)
8. 川崎ナナ, 石井明子, 山口照英: 糖鎖と生物薬品. Journal Applied Glycoscience. (印刷中)
9. 掛樋一晃, 木下充弘, 橋井則貴, 川崎ナナ, 寺尾敏光, 河合健蔵, 余田 光, 山口照英: ヘパリンナトリウム純度試験に関する研究(第3報) キャピラリー電気泳動法によるヘパリンナトリウム不純物の分析. 医薬品研究 (印

- 刷中)
10. K. Satoh, A. Iwata-Takakura, A. Yoshikawa, Y. Gotanda, T. Tanaka, T. Yamaguchi & H. Mizoguchi, A new method of concentrating hepatitis B virus (HBV) DNA and HBV surface antigen: an application of the method to the detection of occult HBV infection, *Vox Sanguinis*, 95, 174-180, (2008)
 11. Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi T. and Yamaguchi, T.: Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J.Chromatogr. B* 869: 20-30 (2008)
 12. Satsuki Itoh, Akiko Hachisuka, Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Reiko Teshima, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi, and Teruhide Yamaguchi: Glycosylation Analysis of IgLON Family Proteins in Rat Brain by Liquid Chromatography and Multiple-Stage Mass Spectrometry, *Biochemistry*, 47, 10132-10154, (2008)
 13. Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Daisuke Takakura, Teruhide Yamaguchi: Mass spectrometry for analysis of carbohydrate heterogeneity in characterization and evaluation of glycoprotein products. *Trends in Glycosci. Glycotech.* 20, 97-116 (2008)
 14. Takuo Suzuki, Norimasa Tamehiro, Yoji Sato, Tetsu Kobayashi, Akiko Ishii-Watabe, Youichi Shinozaki, Tomoko Nishimaki-Mogami, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Teruhide Yamaguchi, and Toru Kawanishi: The novel compounds that activate farnesoid X receptor: the diversity of their effects on gene expression. *J. Pharmacol. Sci.* 107(3), 285-294 (2008)
 15. Mizuho Harashima, Kayo Harada, Yoshimasa Ito, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Teruhide Yamaguchi, Shingo Niimi. Annexin A3 Expression Increases in Hepatocytes and is Regulated by Hepatocyte Growth Factor in Rat Liver Regeneration, *J. Biochem.* 143, 537-545 (2008)
 16. Tanabe S, Sato Y, Suzuki T, Suzuki K, Nagao T, Yamaguchi T. Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells for identification of novel markers in early- and late-stage cell culture. *J Biochem.* 144,399-408, (2008)
 17. 山口照英, 内田恵理子: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向. *Drug Delivery System*, 22, 651-659 (2008)
 18. 山口照英, 石井明子: 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言 *PHARMASTAGE*, 7, 1-6 (2008)
 19. 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 小林 哲, 石川リカ, 高井俊紀, 古賀明子, 岡本寿美子, 山口秀人, 濱詰康樹, 佐藤貴之, 窪田雅之, 掛樋一晃, 木下充弘, 島 圭介, 山田真希, 山口照英: 質量分析法を用いたペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験法に関する研究. *医薬品研究* 39(10), 627-646 (2008)
 20. 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 糖鎖異常の網羅的解析. 蛋白質核酸酵素増刊号「糖鎖情報の独自性と普遍性. 53, 1690-1696 (2008)
 21. 橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 川原信夫, 正田卓司, 杉本直樹, 薮島由二, 品川麻衣, 榛葉信久, 宮田一義, 塚本秀樹, 千秋和久, 長谷川泰介, 河合健蔵, 余田 光, 木下充弘, 掛樋一晃, 合田幸広, 奥田晴宏, 棚

- 元憲一, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究 (第1報) $^1\text{H-NMR}$ によるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究. 医薬品研究, 39, 651-659 (2008)
22. 橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 福原 潔, 品川麻衣, 榛葉信久, 有村雅敏, 辰巳昌史, 奥田晴宏, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究 (第2報) $^1\text{H-NMR}$ によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究. 医薬品研究, 39, 660-664 (2008).
23. 新見伸吾, 原島瑞, 日向昌司, 山口照英, 早川堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望(その1). 医薬品研究, 39(1), 1-37 (2008)
24. 新見伸吾, 原島瑞, 日向昌司, 山口照英, 早川堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望(その2). 医薬品研究, 39(6), 359-387 (2008)