

20105015A

平成 22 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

「胚性幹細胞 (ES 細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 及び
体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究」

統括・分担研究報告書

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

胚性幹細胞 (ES 細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究

松山 晃文 (財先端医療振興財団) 1

II. 分担研究報告書

1. 臨床研究を想定した ES 細胞の樹立と分配の指針の策定に向けて

末盛 博文 (京都大学再生医科学研究所) 5

2. 遺伝子導入により作製される iPS 細胞の品質・安全性に関する調査研究

内田 恵理子 (国立医薬品食品衛生研究所) 17

3. iPS 細胞の樹立

青井 貴之 (京都大学 iPS 細胞研究所) 223

4. ヒト人工多能性幹細胞の貯蔵・分配システムの整備について

古江-楠田 美保 (独立行政法人医薬基盤研究所) 227

5. iPS 細胞、ES 細胞臨床研究における細胞・胚提供者の権利保護

—インフォームド・コンセントのあり方—

辰井 聡子 (明治学院大学法学部) 363

6. 胚性幹細胞 (ES 細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 及び体性幹細胞などを用いた再生医療の臨床研究に対する国民の意識に関する研究

堀口 逸子 (順天堂大学医学部)

重松 美加 (国立感染症研究所) 369

7. 再生医療と生命倫理

松山 晃文 (財先端医療振興財団) 374

8. EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向

佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所) 387

I 總括研究報告書

平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学研究特別研究事業
総括研究報告書

胚性幹細胞 (ES細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS細胞) 及び体性幹細胞の樹立及び
分配に関する指針策定のための調査研究

研究代表者

松山晃文

財団法人先端医療振興財団 再生医療研究開発部門 膝島肝臓再生研究グループ

研究要旨

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき、ヒト体性幹細胞を用いる再生医療臨床研究は適正に推進されている。胚性幹細胞 (ES細胞) 及び人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を細胞源として用いる臨床研究はいまだ行われていないが、基礎研究・非臨床研究は精力的に行われており、現在の研究進捗状況を視るに数年以内に臨床研究へと展開することが予想される。本研究では、現在すでに行われている体性幹細胞及び今後臨床研究に用いられるES細胞及びiPS細胞における、国内外の状況及び関連する指針等の調査分析を行い、これら細胞の樹立と分配に際して必要となる指針の項目、内容等を明確化すべく、議論・資料収集を行った。

研究代表者：

所属機関 財団法人先端医療振興財団

氏名 松山晃文

研究分担者：

所属機関 京都大学 iPS 細胞研究所

氏名 青井貴之

所属機関 国立感染症研究所

氏名 重松美加

所属機関 明治学院大学法学部

氏名 辰井聡子

所属機関 順天堂大学医学部

氏名 堀口逸子

所属機関 国立医薬品食品衛生研究所

氏名 内田恵理子

所属機関 京都大学再生医科学研究所

氏名 末盛博文

所属機関 独立行政法人医薬基盤研究所

氏名 古江-楠田美保

研究協力者：

所属機関 国立医薬品食品衛生研究所

氏名 佐藤陽治

所属機関 京都府立医科大学

氏名 今井浩二郎

A. 研究目的

「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、同改定平成22年同告示第380号)に基づき、ヒト体性幹細胞を用いる再生医療臨床研究は適正に推進されているところである。胚性幹細胞(ES細胞)及び人工多能性幹細胞(iPS細胞)を細胞源として用いる臨床研究はいまだ行われていないが、基礎研究・非臨床研究は精力的に行われており、現在の研究進捗状況を視るに数年以内に臨床研究へと展開することが予想される。現在、文部科学省によりES細胞の樹立と分配の指針が示されているが、当該指針は臨床研究での使用を想定していない。このため、今後、実施が想定されるES細胞あるいはiPS細胞を用いた再生医療臨床研究の実施にあたって、文部科学省のES細胞の樹立と分配の指針をガイドラインとしては用いることができないと共に、iPS細胞に関しては当該対象となっていないことから、臨床研究を対象としたES細胞あるいはiPS細胞に係る樹立と分配の指針の策定が必要となろう。

本研究では、現在すでに行われている体性幹細胞及び今後臨床研究に用いられるES細胞及びiPS細胞における、国内外の状況及び関連する指針等の調査分析を行い、これら細胞の樹立と分配に際して必要となる指針の項目、内容等を明確化することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、国内外における体性幹細胞、ES細胞及びiPS細胞を取り巻く状況及び関連する指針等の調査分析を行い、樹立分配に際して必須となる項目、内容等を明確化する。そのため、米国あるいは英国等国外の規制等策定状況にかかる調査と、我が国での薬事法下での規制策定動向を調査し、それら成果をベースとし、

(1) 原材料としての余剰胚・組織あるいは

細胞の procurement (採取獲得)

- (2) 当該原材料を用いた ES 細胞・iPS 細胞・体性幹細胞の樹立
- (3) 樹立された ES 細胞・iPS 細胞・体性幹細胞の貯蔵
- (4) 貯蔵された ES 細胞・iPS 細胞・体性幹細胞の分配
- (5) 原材料としての余剰胚・組織あるいは細胞の procurement (採取獲得) からみた同意取得のあり方
- (6) ドナーと ES 細胞・iPS 細胞・体性幹細胞の連結性・匿名化方法のあり方を中心的に検討を加え、必須とされる要件を議論した。

C. 研究結果

原材料としての余剰胚 procurement (採取獲得) と当該原材料を用いた ES 細胞の樹立に関しては末盛、iPS 細胞の樹立に関しては内田・青井が実施した。樹立された ES 細胞・iPS 細胞の貯蔵分配については末盛・古江が実施した。

倫理・法的観点からの検討に関しては、原材料としての余剰胚の procurement (採取獲得) からみた同意取得のあり方については辰井及び末盛が行った。

科学者以外の一般国民の意識も、今後の再生医療の展開においては重要な課題であることから、重松および堀口がアンケート調査を実施した。

これら項目を取りまとめ、臨床研究を想定した iPS 細胞と ES 細胞・体性幹細胞の樹立と分配の指針の策定にむけた資料を収集した。

D. 考察

これまでの厚生労働省告示「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号および平成22年同第

380号)においては、各医療研究機関にて組織・細胞採取から調製、投与、そして経過観察までが一貫して行われる場合を主に想定していた。医療科学技術の長足の進歩により、ES細胞・iPS細胞の臨床応用への展望が開かれ、今後ある施設で樹立されたES細胞・iPS細胞・体性幹細胞が他施設にて調製工程をへて臨床研究が実施されることが想定されることとなった。しかし、ES細胞あるいはiPS細胞といった細胞株の樹立に関する規定とその貯蔵と分配に関する基準がなく、現状の指針では対応しきれない。

3. その他
該当なし

E. 結論

品質が十分担保されないES細胞やiPS細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究が行われるという、公衆衛生上ゆゆしき事態を忌避するため、何らかの形で指針が策定されることが望ましい。

本研究成果により臨床研究を対象としたES細胞及びiPS細胞の樹立と分配の指針のコアとなる部分の策定にむけた資料収集がなされ、再生医療の一層の推進を可能とし、今まで治療法等がなかった患者の新規治療法を確立する道筋がつけられることとなろう。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

Ⅱ 分 担 研 究 報 告 書

臨床研究を想定した ES 細胞の樹立と分配の指針の策定に向けて

研究分担者

末盛 博文

京都大学再生医科学研究所附属幹細胞医学研究センター

研究要旨

臨床研究を想定した特に ES 細胞の樹立と分配の指針の策定のため、国内外における幹細胞を取り巻く状況及び関連する指針等の調査分析を行った。ES 細胞中心にその樹立から分配に関し、技術的および倫理・法的観点から必須とされる要件のうちインフォームドコンセントや匿名化の問題を中心に検討した。結論として、現在ヒト ES 細胞で規定されている連結不可能匿名化のもとで、臨床研究を進めることには一定のリスクが想定されるが、連結可能匿名化を行うには、提供者・提供医療機関への負担の軽減と、提供医療機関の位置づけが変わることに対応出来る指針の改定が必要である。

A. 研究目的

臨床研究に用いる ES 細胞における、国内外の幹細胞を取り巻く状況及び関連する指針等の調査分析を行い、樹立と分配に際して必要となる指針の項目、内容等を明確化することを目的とする。

(倫理面への配慮)

該当無し

B. 研究方法

臨床研究を想定した特に ES 細胞の樹立と分配の指針の策定のため、国内外における幹細胞を取り巻く状況及び関連する指針等の調査分析を行い、樹立分配に際して必須となる項目、内容等を明確化する。そのため、まず第一に ES 細胞中心にその樹立から分配に関し、技術的および倫理・法的観点から必須とされる要件について分析を行う。

本研究では ES 細胞株の樹立に関わる諸問題のなかから特に重要性の高い胚提供における問題のうち、インフォームドコンセント (IC) と匿名化を中心に分析する。

C. 研究結果

現在、日本国内でのヒト ES 細胞研究は文部科学省「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針 (以後、ES 指針) (2001 年 8 月、2010 年 5 月改訂)」に従い実施されている。この指針は「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方 (2000 年 3 月)」の報告に基づき策定されたものである。このほかに関連するものとして、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律 (2000 年 11 月)」、「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方 (2004 年 7 月)」がある。ヒト ES 細胞の臨床研究への利用においてはこれらの文書をもとに、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 (以後、ヒト幹指針)」との整合性を確保する必要がある。

・胚提供について

生殖補助医療を実施している医療機関では、一般に胚の凍結を行う場合、治療には用いないこととした凍結胚を廃棄する時に、生殖補助医療研究のために利用することについても同意の有無を確認している。そのため、研究利用についての同意があるものが候補者となるだろう。

提供者の適格性の判断においては、治療に必要とされる一般的な検査項目、問診結果に基づいて行われることになる。しかしながら、治療の過程で得られるもの以外の、たとえば感染症等の検査、問診が必要とされる場合には、体外受精の実施前（治療のためのIC）と同時期に胚提供のICを行うなど従来と異なる手続きが必要となる。

ドナースクリーニングに関してはヒト幹指針第3章第2に詳細に規定されているが、不妊治療の過程でこれらすべてについて情報が得られるわけではない。提供依頼時に血液検査等を行うことは受精卵作成が少なくとも二年程度以前のことであるため、意味が無い場合も多いだろう。よって、利用可能な情報に加え、事後的に細胞を検査することで対応することが現実的である。

・匿名化について

ES指針においてはES細胞株の樹立・使用の対象となる胚について、

- ・生殖補助医療の過程で作成された胚
- ・ICに基づき、無償で提供
- ・受精後14日以内の凍結胚

と規定している。これらの条件はたとえばアメリカNIHのヒトES細胞研究ガイドラインの規定とほぼ同様である。ES指針では用いる胚を凍結胚に限定しているがこれは同意の撤回可能期間（30日）の設定と連結不可能匿名化が要求されていることと関連している。

一方でヒト幹指針では、

「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。」

とされ、ES指針と異なる扱いがもためられている。

ES細胞の場合には他の幹細胞と異なり、細胞それ自体の個人情報は存在しないが、依然として提供者の個人情報は当然保護の対象とされる。連結可能匿名化の必要性は、ヒト幹指針の「研究責任者は、必要に応じて、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする」を実現する上で必要とされている。

・インフォームドコンセントにおける問題

ES指針の下で行われている同意を得るための説明のプロセスは、現状では提供者への負担が著しく大きいという問題点が従来から指摘されており、これへの対応が必要である。

説明事項等に関してはES指針とヒト幹指針とで根本的な違いは見られないが、ヒト幹指針の現状の規定では対象とする疾患や利用方法が明確である点が異なる。

いずれでも、提供は無償であり利益の分配が行われないこととされている。将来的に細胞医薬品等として商業利用される場合に問題になりうる。

ES指針では、無償で研究機関に配布されることとし、将来的にES細胞研究から生じる利益については提供者が分配を受けないことになっている。

・研究組織について

ES指針では、研究組織は樹立機関・提供医療機関・分配機関・使用機関の4つに分類

されている。このうち提供医療機関は指針のなかで研究組織と必ずしも位置づけられている訳ではなく、「提供責任者」も設定されていない。他の研究機関と異なり大臣等による調査に協力する義務も定められていない。

分配機関は樹立機関とは別個の研究機関となっているが、臨床研究への細胞の利用に伴う様々な技術的問題への対応が必要になることを考慮すると、樹立機関と独立して機能させることは当面は現実的でない。

D. 考察

匿名化はヒト由来試料を研究等に用いる上で必要不可欠である。連結可能とすべきか不可能化すべきかについては様々な観点からの議論があり得るが、臨床研究において、試料と提供者の個人情報の連結性が必要とされるケースには以下が挙げられる。

1. 移植細胞に由来すると考えられる遺伝性疾患・感染症等の発生
2. 提供された細胞の解析により見いだされた遺伝子異常等
3. 提供後の、提供者の遺伝性疾患の発症、遅発性感染症の発生

E S細胞の場合、提供者に由来する感染症の伝搬の可能性は非常に低いと考えられる。また、提供時点で遺伝性疾患を発症している場合は提供候補とならないと思われる。よって(1)の事由による提供者への情報提供の必要が生じる可能性は低い。

E S細胞の解析により、遺伝子異常などが見いだされた場合、提供者の同意を前提として情報が伝えられる。一方で文科省指針ではゲノム解析の結果は本人にはフィードバックしないこととされており提供者に選択権は与えられていない。

E S細胞の場合は当該ゲノムを有する個人は存在せず直接的影響をうける者はいないが、

(遺伝的な) 両親・兄弟にとっては知ることが利益となることがありうるだろう。

提供後、提供者に生じた疾患に関しては提供者の自発的な情報提供が前提とされるが、提供から実際の臨床応用までには相応の時間を要すると考えられるE S細胞の臨床利用の場合、提供者の追跡がどの程度現実的なものであるのかは十分に検討する必要がある。

提供を求める情報の内容、追加的検査、提供後の追跡など提供者の負担増が予想され、結果として提供者の減少を招く。また、提供医療機関の性質も文科省指針での提供の仲介からより主体的なものへと変化することにより同様に負担が増加すると予想され、従来以上に提供機関として参加を求めることが難しくなると予想される。

連結可能化と関連した問題に同意の撤回があげられる。ヒト幹指針でも同意の撤回についての規定があるが、これが提供に対してなのか、あるいは試料の使用に対してまで及ぶのかが明確でない。E S指針では連結不可能匿名化を前提としているため、樹立研究機関への余剰胚の移送後は、撤回できないとされている。

E S細胞の場合その利用形態から、連結可能匿名化がなされる場合でも、適当な時点で撤回不可能とできるようにすることが非常に重要と考える。

インフォームドコンセントの確保に関わる提供者と提供医療機関の負担の軽減は喫緊の課題である。

提供者にとっては数年前に凍結されその時点で一定期間後の廃棄やその際の不妊治療研究のための研究利用への同意を行っている凍結胚について、目的外利用の説明を受けることになる。通常、凍結保存は二年程度とされている場合が多いようであるが、凍結胚の廃棄が行われるのは、治療が成功して子供が得

られた場合になる。つまり早ければ一歳児の育児中に説明を受けることになり、これが大きな負担であることは明らかである。

提供者への選択により、文書・ビデオによる説明と Fax メール等での質疑応答でも可とする、などによる負担の軽減が必要である。

また、樹立機関と異なり完全にボランティアな関与であるにもかかわらず、提供医療機関の負担が大きい。提供機関については複数機関が連携して、倫理委を設置出来るようする、あるいは外部機関による倫理審査ができるようにするなどにより多少なりとも軽減は可能であろう。

細胞株樹立の過程を厳格に管理しかつ提供医療機関の負担を軽減するには、細胞株作成を樹立機関と提供機関との共同による研究と位置づけることも一案である。これにより提供医療機関で生じる倫理委の運営や各種事務的経費について樹立機関からも負担できるようにすれば、円滑な運営が可能になる。

細胞株の分配は使用研究よりも問題が生じる可能性が少ないにもかかわらず大臣確認となっている。分配機関の設置は樹立計画の範囲内で規定することで十分である。

E. 結論

ES細胞研究に関してはヒト胚を使用することに対する社会的な懸念から世界的に見ても非常に厳しい制約下で行われてきた。しかしながら、議論が開始された時点から10年以上が経過し、国外においては臨床試験がすでに開始されているいま、ES細胞研究への各種規制も見直しの段階に来ていることは明らかである。現状を放置することは将来的に国民の生命・健康にリスクとなり得ることは十分な認識がもたれるべきである。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

目次	ヒト幹、ES指針での条文など	追加変更または検討が必要な内容等	コメント
<p>前文</p>	<p>（ES 附則）ヒトES細胞の樹立及び使用は、医学及び生物学の発展に大きく貢献する可能性がある一方で、人の生命の萌芽であるヒト胚を使用すること、ヒトES細胞がヒト胚を滅失させて樹立されたものであること、また、すべての細胞に分化する可能性があること等の生命倫理上の問題を有することにかんがみ、慎重な配慮が必要とされる。</p> <p>（ES 第三条）ヒト胚及びヒトES細胞を取り扱う者は、ヒト胚が人の生命の萌芽であること並びにヒトES細胞がヒト胚を滅失させて樹立されたものであること及びすべての細胞に分化する可能性があることに配慮し、人の尊厳を侵すことのないよう、誠実かつ慎重にヒト胚及びヒトES細胞の取扱いを行うものとする。</p>	<p>追加変更または検討が必要な内容等</p> <p>附則と第三条の記述は冗長である。また内容が基本的な理念を記述したものであり、指針の条文として適切とは言えない。よって両者を統合した形で前文とすることが適切であると考えられる。</p> <p>「人の尊厳」→「個人の尊厳」（ヒト幹）</p>	<p>コメント</p> <p>その一方で、この理念は重要であり条文として記載されるべきと言う考え方もありうる。その場合に条文への適合性の判断基準を細則等で具体的に明記される必要がある。</p>
<p>第1章 総則</p>			
<p>第1 目的</p>	<p>（ヒト幹第1段落）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、……</p>	<p>……ものである。一方で、ヒトES細胞においてはその作成に余剰胚を用いることについての倫理的配慮が求められる。この指針は、……</p>	<p>ES 指針では、胚、ヒト受精卵の定義がクローン法に基づき記載されている。ここでは他と別に定義する必要はないと考えられる。</p>
<p>第2 用語の定義</p>	<p>二 ヒト胚 ヒトの胚（ヒトとしての遺伝情報を有する胚を含む。）をいう。</p>	<p>ヒトの着床前の胚</p>	<p>ES 指針では、胚、ヒト受精卵の定義がクローン法に基づき記載されている。ここでは他と別に定義する必要はないと考えられる。</p>
	<p>五 ヒトES細胞 ヒト胚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、胚でないものうち、多能性（内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。）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をいう。</p>	<p>（ヒト幹 細則）ヒトES細胞は、受精卵を培養して得られる胚盤胞の内部細胞塊から樹立されたヒト細胞で、未分化な状態で自己複製能と多分化能を有する。</p>	<p>ヒト幹の記述で問題は無いものと思われる。</p>
	<p>六 分化細胞、十 樹立機関、十三 提供医療機関</p>	<p>分化細胞、樹立、樹立計画等の項目が必要かどうか検討を要する。</p>	<p>日本の使用機関が海外でも臨床（非臨床）研究を共同で行う場合は、複製機関が連携して行う使用研究を規定して取り扱うことが可能か。ヒト幹第3条2細則参照</p>
	<p>十七 使用機関 ヒトES細胞を使用する機関（日本国外にある事業所においてヒトES細胞を使用する機関（以下「海外使用機関」という。）を除く。）をいう。</p>	<p>海外での使用についてどのような扱いにするか検討が必要。</p>	<p>ヒト幹の定義はより詳細に記載されている。</p>
	<p>十八 インフォームドコンセント 十分な説明に基づく自由な意思による同意をいう。</p>	<p>樹立機関と提供機関の連携を前提に統括責任者を規定すべきか検討すべき。</p>	<p>ヒト幹を採用し、「第5」の規定をES等を含むように変更</p>
<p>第3 適用範囲</p>	<p>（ES 指針第二条）ヒトES細胞の樹立及び分配（基礎的研究に係るものに限る。）は、この指針に定めるところにより適切に実施</p>	<p>ヒトES細胞の樹立及び臨床研究、臨床研究に資する非臨床研究を実施する機関への分配はこの</p>	<p>臨床目的での樹立の場合、提供医療機関の役割が重くなることから従来とは異なる位置づけが必要になる。（後述）</p> <p>臨床研究との限定が必要かどうか。ヒトES細胞を用いた臨床研究で臨床研究への寄与が全くない研</p>

第4 対象疾患等	されるものとする。	指針に従い実施する	究は想定しがたいと思われるが、検討が必要である。
第5 対象となるヒト幹細胞等	ヒト幹第4に同じ	ヒト幹第5の(2)の細則を削除。	
第6 基本原則 ES 指針には対応する条文がない。	<p>ヒト幹第6</p> <p>1 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ぬ。</p> <p>2. 有効性・安全性の確保、3. 品質等の確認</p> <p>4. インフォームドコンセントの確保 ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、被験者及び提供者となるべき者（代諾者を含む。第2章第1の1において同じ。）のインフォームド・コンセントを確保しなければならない。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、医師でなければならない。</p> <p>6. 情報の公開</p> <p>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、連結可能匿名化を行った上で取り扱うものとする。</p> <p>(ES 指針第四条) ヒト胚の無償提供 ヒトES細胞の樹立の用に供されるヒト胚は、必要な経費を除き、無償で提供されるものとする。</p> <p>(ES 指針第七条) ヒト胚の取り扱い 樹立機関におけるヒト胚及び未受精卵の取扱いは、医師又は医師の指導により適切に行われるものとする</p>	<p>そのまま引用</p> <p>削除</p> <p>4. インフォームドコンセントの確保 ヒト胚の提供者となるべき者のインフォームド・コンセントを確保しなければならない。また、インフォームド・コンセントを受けける者（以下「説明者」という。）は、研究者又は研究責任者の指示を受けた研究者とする。</p> <p>(ES 指針第十九条) 研究成果の公開 ヒトES細胞の樹立により得られた研究成果は、原則として公開するものとする。</p> <p>提供者に関する個人情報については、匿名化を行った上で取り扱うものとする。</p> <p>左記を引用</p> <p>細則：医療機関でない樹立機関においては、医師の指導を受けられる体制を整備すること。 樹立機関の要件。</p> <p>1 ヒトES細胞の樹立及び分配を十分に足りる十分な施設、人員、財政的基礎及び技術的能力を有すること。</p> <p>2 ヒトES細胞の樹立及び分配について遵守すべき技術的及び倫理的な事項に関する規則が定められていること。</p> <p>3 倫理審査委員会が設置されていること。</p> <p>4 ヒトES細胞の樹立及び分配に関する技術的能力及び倫理的な認識を向上させるために必要な教育及び研修が行われていること。</p>	<p>またはES 指針三条を引用（前文の項を参照）</p> <p>ES 指針において研究責任者はICの説明者としないこととされている。ヒト幹指針では採取を行う医療機関（提供医療機関に相当）がICの確保に必要となる説明を持つが、ES 指針ではこれが分かれている。ヒト幹指針では被験者への説明も研究責任者が行うとされていることを考慮すべき。</p> <p>データベースに登録すべき研究の対象ではないと考えられる</p> <p>連結不可については細則で規定してもよい。提供者と被験者を同一の基準で管理することには無理がある。</p> <p>無償提供は基本原則とすべきと考えられるが、ヒト幹指針では採取の場合、ICに関する説明の項目となっている。</p> <p>人への侵襲を伴わない樹立研究において、必ずしも医師の直接的参加は不可欠でない。</p>
第2章 研究の体制等 1. 樹立機関の基準	<p>(ES 指針 第八条) 樹立機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。</p> <p>一 ヒトES細胞の樹立及び分配を十分に足りる十分な施設、人員、財政的基礎及び技術的能力を有すること。</p> <p>二 ヒトES細胞の樹立及び分配について遵守すべき技術的及び倫理的な事項に関する規則が定められていること。</p> <p>三 倫理審査委員会が設置されていること。</p> <p>四 ヒトES細胞の樹立及び分配に関する技術的能力及び倫理的な認識を向上させるために必要な教育及び研修（以下「教育研修」という。）を実施するための計画（以下「教育研修計画」という。）が定められていること</p>	<p>ヒト幹指針では財政的基礎については計画書の「その他」に記載することとされている。</p>	<p>研究計画については「2」の規則に含まれると回すべきである。</p>

<p>2. 研究者の責務</p> <p>3. 研究責任者の責務</p> <p>4. 研究機関の長の責務</p> <p>5. 組織の代表者等の責務</p> <p>6. 統括責任者の責務</p>	<p>第二十條 複数の機関が連携して樹立機関の業務を行うことができるものとする。</p> <p>E S 第十一條 樹立責任者の業務</p> <p>E S 第十條 樹立機関の長の業務</p> <p>代表者の責務はE S 指針にはない</p> <p>複数の機関が連携して樹立・分配を行う場合に設定できるようにすべきか。</p>	<p>研究者の責務としてはE S 指針では挙げられていない。</p> <p>E S 指針では責任者と機関長の兼任が禁止</p> <p>ヒト幹指針では機関長の責務(業務)がより具体的である。</p>	<p>提供・樹立・分配に関わ</p> <p>基本的に責務に関する記述は、E S とヒト幹指針で大きな違いはみられない。</p> <p>ヒト幹臨床で業務の実例があるかどうかの調査が必要</p> <p>ヒト幹指針では個人情報保護の保護に重点を置いた構成になっている。一方、樹立研究では提供医療機関以外で個人情報情報を扱うケースは想定しがた</p>
<p>X. 倫理委員会</p> <p>倫理委員会の要件</p>	<p>(E S 第十二條) 樹立機関の倫理委員会</p> <p>三 樹立の進行状況及び結果並びに分配、返還及び寄託の状況について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等に関して樹立機関の長に対し意見を提出すること。</p> <p>E S 第十二條三の3の一</p>	<p>ヒト幹では「機関長に調査を求める」とされている。</p>	<p>複数機関が連携して樹立・分配を行う場合に統括責任者をおくべきか。</p> <p>倫理委の役割を考慮するとヒト幹の表記が好ましい。</p> <p>多くの倫理委員会はE S 指針の要件を満たしている場合が多いと思われるが、条文としては要件はヒト幹や他の関連する指針との適合性が十分に考慮されるべきである。</p>
<p>第3章 樹立の手続き</p> <p>第2 樹立計画書</p>	<p>E S 指針十三條2</p> <p>前項の樹立計画書には、次に掲げる事項を記載するものとする。</p> <p>一 樹立計画の名称</p> <p>二 樹立機関の名称及びその所在地並びに樹立機関の長の氏名</p> <p>三 樹立責任者及び研究者の氏名、略歴、研究業績、教育研修の受講歴及び樹立計画において果たす役割</p> <p>四 樹立の用に供されるヒト胚に関する説明</p> <p>五 樹立後のヒトE S 細胞の使用の方針</p> <p>六 樹立の目的及び必要性</p> <p>七 樹立の方法及び期間</p> <p>八 分配に関する説明</p> <p>九 樹立機関の基準に関する説明</p> <p>十 インフォームド・コンセントに関する説明</p> <p>十一 提供機関に関する説明</p> <p>十二 細胞提供機関の倫理審査委員会に関する説明</p> <p>十三 その他必要な事項</p>	<p>左記とヒト幹2章第二(6)から改変</p> <p>研究責任者は、実施計画書に次に掲げる事項を記載しなければならない。</p> <p>① 樹立研究の名称</p> <p>② 樹立責任者及び研究者の氏名並びに果たす役割</p> <p>③ 研究機関の名称及び所在地</p> <p>④ 樹立の目的及び必要性</p> <p>⑩ 樹立の方法</p> <p>ヒト胚の提供についての説明</p> <p>樹立の用に供されるヒト胚に関する説明</p> <p>インフォームド・コンセントに関する説明</p> <p>提供医療機関に関する説明</p>	<p>E S 指針「樹立後のヒトE S 細胞の使用の方針」は「目的・必要性」に含まれる。対象疾患についても想定として記載される。</p> <p>他機関においても分配を行う場合、分配機関の説明と倫理委の審査の結果について記述</p> <p>八 分配に関する説明</p> <p>十三 その他必要な事項</p>

<p>第3 倫理委の意見聴取</p>	<p>(E・S 指針第十四条) 略</p> <p>(E・S 指針十七条) 略</p>	<p>⑮ 樹立研究終了後の細胞の保存分配、及び提供者の追跡調査の方法</p> <p>⑯ 個人情報情報の保護の方法（匿名化の方法を含む。）</p> <p><細則></p> <p>その他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。</p> <p>(1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>(7) (6)の実施計画書には、次に掲げる資料を添付しなければならない。</p> <p>① 研究責任者及び研究者の略歴及び研究業績</p> <p>② 機関の基準に関する説明</p> <p>③ ヒト幹細胞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</p> <p>④ 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の様式</p> <p>⑤ その他必要な資料</p>	<p>ICについて細則として、「提供者の置かれた状況・心情に十分に配慮することとし、求めに応じて面談の他、ビデオ等により行うことを検討すること。」を定めるべきである。</p>
<p>樹立機関の長の了承</p>	<p>(E・S 指針第十四条) 樹立機関の長は、前条第一項の規定に基づき、樹立責任者から樹立計画の実施の了承を求められたときは、その妥当性について樹立機関の倫理審査委員会の意見を求めるとともに、当該意見に基づき樹立計画のこの指針に対する適合性を確認するものとする。</p> <p>2 樹立機関の長は、前項の規定によりこの指針に対する適合性を確認した樹立計画について、当該樹立計画に係るすべての提供機関の了解を得るものとする。</p> <p>3 提供機関の長は、樹立計画を了解するに当たっては、当該機関の倫理審査委員会の意見を聴くものとする。</p> <p>4 提供機関の長は、樹立計画を了解する場合には、当該機関の倫理審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類を添付して、樹立機関の長に通知するものとする。</p>	<p>そのまま</p>	<p>実際的には提供プロセスを含めた樹立研究案を事前に提供・樹立機関の倫理委にはかり意見を求めるプロセスが入ると思われる。その後、双方の意見を集約した樹立研究計画が作られるとすると、研究計画は両機関に同時にかける場合もあり得る。</p>
<p>第4章 ヒトE・S細胞の樹立に必要なヒト胚の提供</p> <p>1. 樹立に用いるヒト胚の要件</p>	<p>(E・S 指針第六条)</p> <p>一 生殖補助医療に用いる目的で作成されたヒト受精卵であって、当該目的に用いる予定がないものうち、提供者による当該ヒト受精卵を滅失させることについての意思が確認されているものであること。</p> <p>二 ヒトE・S細胞の樹立の用に供されることについて、適切なインフォームド・コンセントを受けたものであること。</p> <p>三 凍結保存されているものであること。</p> <p>四 受精後十四日以内（凍結保存されている期間を除く。）のものであること</p>	<p>「当該目的に用いる予定がない」ことは「滅失の意志」により確認されるため、冗長か。</p>	<p>六条2、3の規定はヒト胚の取り扱いの項目に入れた方がよい。</p> <p>(2 提供医療機関によるヒト受精卵の樹立機関への提供は、ヒトE・S細胞の樹立に必要な不可欠な数に限るものとする。</p> <p>3 樹立機関は、提供されたヒト受精卵を遅滞なくヒトE・S細胞の樹立の用に供するものとする。)</p>

<p>2. 提供医療機関の要件</p>	<p>(E S指針第二十一条) 提供医療機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 一 ヒト受精卵の取扱いに関して十分な実績及び能力を有すること。 二 倫理審査委員会が設置されていること。 三 ヒト受精卵を提供する者の個人情報保護のための十分な措置が講じられていること。 四 ヒト受精卵を滅失させることについての意思の確認の方法その他ヒト受精卵の取扱いに関する手続が明確に定められていること。 	<p>そのまま</p>	<p>細則で倫理委員会については他機関と共同して設置や、他機関の倫理委での審査が可能であるとすることにより医療機関の負担の軽減が可能である。</p>
<p>3. 提供者の選定</p>	<p>(ヒト幹第3章第2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うものとする。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病及びパルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験、核酸増幅法等を含む。)により感染が否定されなければならない。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については、必要に応じて、検査により感染が否定されなければならない。 <p>(2) 略</p>	<p>研究者等は、ヒト胚の提供者の選定に当たっては、提供者の適格性を確認するために、治療時の既往歴の確認、診察、検査等に基づき判断するものとする。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症については問診及び検査で感染が否定されたものでなければならない。</p>	<p>提供者の選定を行う時点で、提供者に関わる医学的情報は2年以上前のものである場合が大半と思われる。HBV等の検査は治療時に行われており、既往症に関しても問診等により一定の情報は得られている。</p> <p>基本的にはその範囲で問題のない提供者を対象とすることになる。</p> <p>説明時において追加的に情報を得る必要性については、対象とする疾患等を細則などで明記する必要がある。</p>
<p>4. インフォームドコンセントの手続き</p>	<p>(E S指針第二十三条) 1, 2 略</p> <ol style="list-style-type: none"> 3 提供医療機関は、インフォームド・コンセントを受けるに当たり、ヒト受精卵の提供者の心情に十分配慮するとともに、次に掲げる要件を満たすものとする。 <ol style="list-style-type: none"> 一 ヒト受精卵の提供者が置かれている立場を不当に利用しないこと。 二 同意の能力を欠く者にヒト受精卵の提供を依頼しないこと。 三 ヒト受精卵の提供者によるヒト受精卵を滅失させることについての意思が事前に確認されていること。 四 ヒト受精卵の提供者が提供するかどうか判断するために必要な時間的余裕を有すること。 五 インフォームド・コンセントの受取後少なくとも三十日間は、当該ヒト受精卵を保存すること。 <p>当該ヒト受精卵の提供者は、当該ヒト受精卵が保存されている間は、インフォームド・コンセントを撤回することができるものとする。</p>	<p>ヒト胚の要件との繰り返しである。</p>	

<p>5. インフォームド・コンセントの説明</p>	<p>第二十四条 インフォームド・コンセントに係る説明は、樹立機関が行うものとする。 2 樹立機関は、当該第一種樹立機関に所属する者（樹立責任者を除く。）のうちから、当該樹立機関の長が指名する者に前項の説明を実施させるものとする。</p>	<p>ヒト幹細胞 インフォームド・コンセントより提供者となるべき者のインフォームド・コンセントを確保しなければならない。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とする。</p>	
<p>6. 記録等</p>	<p>ヒト幹細胞 第3章第2の3 記録等 (1)研究者等は、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の実施内容、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞の検査内容等についての記録を作成するものとする。なお、当該記録は、採取を行った研究機関及び採取年月日が確認できるものでなければならない。 (2)当該記録には、ヒト幹細胞臨床研究に係る倫理審査委員会の議事録及びインフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書を添付しなければならない。 (3)(1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。 (4)研究責任者は、必要に応じて、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする。なお、ヒト幹細胞調製物の調製の成否の確認及び投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞又はヒト分化細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間保存しなければならない。</p>	<p>(1)研究者等は、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果についての記録を作成するものとする。なお、当該記録は、採取を行った提供医療機関機関及び提供年月日が確認できるものでなければならない。 (2)当該記録には、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を添付しなければならない。 (3)(1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については、修了報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。 (4)研究責任者は、必要に応じて、ヒト胚提供後も、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする。 (なお、以下は削除)</p>	
<p>第5章 分配について 1. 臨床研究への分配 2. 前臨床研究への分配</p>	<p>臨床研究目的での分配はヒト幹細胞による研究申請の一部として行われる。その際の実施機関に対して当該E.S細胞についての、提供者の病歴、樹立培養の経過等についての情報が必要に応じて利用される。研究計画の実施の許可後、必要に応じて細胞が分配される。 臨床研究で用いられる細胞株は前臨床研究において使用される細胞株と同一と考えられる。よって臨床研究申請前に細胞株が分配されていなければならない。 (E.S指針第四章) ヒトE.S細胞の分配 第一節 分配の要件 (分配に供されるヒトE.S細胞の要件) 第三十九条 分配に供されるヒトE.S細胞は、次に掲げる要件を満たすものに限るものとする。 一 この指針に基づき樹立されたヒトE.S細胞又はヒトE.S細胞の使用に関する指針を受けたヒトE.S細胞であること。</p>	<p>前臨床研究のための細胞の分配としては、 1. 文科省へ届け出済みの研究計画を本指針に適合するものとして、これに対して分配を行う。 2. 機関によるE.S指針と同様の審査後、厚労省へ届け出られた、研究計画に対し分配すること、考えられる。後者の規定をE.S指針に順次、この指針に加える。</p>	
<p>分配の方法</p>		<p>ヒトE.S細胞の分配 分配に供されるヒトE.S細胞は、次に掲げる要件を満たすものに限るものとする。 一 この指針に基づき樹立されたヒトE.S細胞又はヒトE.S細胞の使用に関する指針を受けたヒトE.S細胞であること。 二 必要な経費を除き、無償で寄託又は譲渡され</p>	

	<p>二 必要な経費を除き、無償で寄託又は譲渡されたものであること。</p> <p>(使用機関に対する分配の要件) 第四十条使用機関に対するヒトE S細胞の分配は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、行うことができるものとする。</p> <p>一 ヒトE S細胞の使用に関する指針に基づき使用計画を実施する使用機関に対してのみ分配すること。</p> <p>二 必要な経費を除き、無償で分配すること。</p> <p>2 樹立機関又は分配機関は、ヒトE S細胞の分配を要求した場合に、やむを得ない場合を除き、分配をするものとする。</p>	<p>たものであること。</p> <p>一 本指針に基づき使用計画を実施する使用機関に対してのみ分配すること。</p> <p>二 必要な経費を除き、無償で分配すること。</p> <p>2 樹立機関又は分配機関は、ヒトE S細胞の使用に関する指針に基づき使用計画を要求した場合に、やむを得ない場合を除き、分配をするものとする。</p>	
--	--	--	--

ヒト幹指針の変更点

ヒト幹 第4章ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等 第1の3

原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞を受け入れる際には、第3章第2の3(2)に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認しなければならない。

細則

ヒトE S細胞を受け入れる際には、次のいずれかの基準を満たしたものであることを確認しなければならない。

- (1) 「臨床研究のためのヒトE S細胞株の樹立および使用に関する指針」により作成されたヒトE S細胞であること。
- (2) 文科省ヒトE S細胞の樹立および分配に関する指針に基づき作成されたヒトE S細胞で、以下の要件をみたすもの。
 1. 胚提供のためのインフォームドコンセントの取得に関わる説明および同意文書において臨床利用の可能性が否定されていないこと。
 2. ドナーのHBV... の感染症については検査により否定されていること。感染症に関する情報が得られない場合はE S細胞について検査により否定されること。
 - (3) 国外で作成されたヒトE S細胞で本指針と同等の基準で作成されたと認定された細胞株。
 1. 本指針に定める基準のうち第X章X条の規定は適用しないものとする。
 2. E S細胞株が樹立された当該国・地域において適用される法・ガイドライン等に従い作成されたもの
 3. 胚提供のためのインフォームドコンセントの取得に関わる説明および同意文書において臨床利用の可能性が否定されていないこと。
 4. ドナーのHBV... の感染症については検査により否定されていること。感染症に関する情報が得られない場合はE S細胞について検査により否定されること。

(2) (3) については事前に何らかの方法で指針への適合性を確認する手段が必要である。

遺伝子導入により作製される iPS 細胞の品質・安全性に関する調査研究

研究分担者

内田 恵理子

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第一室

研究要旨

遺伝子導入技術を用いて作製される iPS 細胞を用いた再生医療は *ex vivo* 遺伝子治療の一種と見なすことができる。本研究では遺伝子導入により作製した iPS 細胞の品質・安全性について、遺伝子治療の観点からどのように評価すべきかを国内外のガイドライン等を基に検討し、遺伝子導入による iPS 細胞の樹立と遺伝子導入に用いるベクターについて明らかにすべき事項、遺伝子導入により樹立した iPS 細胞及び iPS 細胞から分化させた機能細胞の特性解析・安全性評価において遺伝子導入細胞として評価すべき事項について考察した。遺伝子導入により樹立した iPS 細胞を再生医療に用いる際の考慮事項は用いる遺伝子導入法により異なり、染色体への挿入変異による腫瘍化・がん化の評価が最も懸念されるが、造腫瘍性・がん化についての完璧な評価、予測は困難なことから、臨床使用後の長期フォローアップも重要と考えられる。遺伝子治療の長期フォローアップに関するガイドラインが参考になると思われる。

A. 研究目的

人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は、ヒトの皮膚や血液などの分化した体細胞を初期化 (リプログラミング) して得られる幹細胞で、さまざまな組織や臓器の細胞に分化しうる万能性と無限に増殖する能力を持つことから、再生医療への臨床応用が期待されている。ヒト iPS 細胞は、初期化に関与する複数の遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) をレトロウイルスベクターを用いて体細胞に遺伝子導入することで作製できることが報告され、その後、アデノウイルスベクター、センダイウイルスベクターなどの他のウイルスベクターを用いる方法やプラスミドベクターを用いて遺伝子導入を行う方法、遺伝子のかわりに mRNA やタンパク質を細胞に導入する方法、低分子化

化合物を用いて初期化を行う方法など、多種多様な作製法が開発されている。このうち、遺伝子導入により作製された iPS 細胞の臨床応用は、基本的には体外に取り出した体細胞に遺伝子導入を行い、患者に移植・投与する *ex vivo* 遺伝子治療と同様とみなすことができる。そこで本研究では、遺伝子導入技術を用いて作製される iPS 細胞の品質・安全性について、遺伝子治療の観点からどのように評価すべきかについて調査研究を行い、iPS 細胞を再生医療に用いる際に考慮すべき事項を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

関連する文献や国内外のガイドライン、規制文書、学会等から出されている考え方など

を基に調査研究を行った。遺伝子導入による iPS 細胞の品質・安全性評価において特に参考になると考えられる海外ガイドラインを表 1 にまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は文献等を用いた調査研究であり、倫理面への配慮が必要な研究には該当しない。

C. 研究結果及び考察

遺伝子導入技術を用いて iPS 細胞を作製する場合、どのような遺伝子導入法を用いたかにより考慮すべき事項が異なってくる。遺伝子導入により作成された iPS 細胞の臨床応用は、基本的には ex vivo 遺伝子治療とかわらない。しかし、従来の ex vivo 遺伝子治療と大きく異なる点は、iPS 細胞の樹立には、遺伝子導入、初期化、iPS 細胞の選別、バンク化（必要な場合）と長期にわたる培養期間が必要なこと、さらに樹立した iPS 細胞から目的とする機能細胞に分化誘導させることが必要であり、実際の iPS 細胞樹立から機能細胞への誘導までは非常に長期間にわたると考えられることである。この間、樹立した iPS 細胞及び機能細胞について遺伝子導入細胞としての評価が必要となる。

遺伝子導入技術を用いて作製した iPS 細胞の再生医療への適用について、遺伝子治療の観点から考える場合に、3つのポイントが挙げられる。すなわち、①iPS 細胞の樹立のために用いる遺伝子導入法(使用するベクター)の品質や安全性評価、②iPS 細胞を樹立した際に遺伝子治療の観点からどのような評価を行うべきか、③患者に投与する iPS 細胞から分化させた機能細胞についての遺伝子治療の観点からの特性解析、安全性評価である。以下、各項目について検討を行った。

C-1 遺伝子導入による iPS 細胞の樹立と遺伝

子導入に用いるベクターの品質・安全性評価

遺伝子導入による iPS 細胞の樹立では、遺伝子導入法(使用するベクター)の種類によりその特性や安全性を評価することが有用と考えられる。特に、レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターのようにインテグラーゼ活性をもつウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を用いた場合、宿主細胞 (iPS 細胞) の染色体に遺伝子が組み込まれることから、挿入変異による腫瘍化やがん化の評価が最も重要となる。しかし、インテグラーゼ活性を持たないアデノウイルスベクターやプラスミドベクターを使用して遺伝子導入を行う場合でも、頻度は極めて低いものの、宿主細胞染色体への遺伝子の挿入が起こることが知られている。一方、センダイウイルスベクターのように、細胞核に入らず細胞質で RNA から直接目的タンパク質の発現を行うウイルスベクターでは、宿主染色体への遺伝子挿入はないとされる。しかし、レトロウイルスベクターやアデノウイルスベクター、あるいはプラスミドベクターを用いた遺伝子導入法は、これまでに遺伝子治療の分野で長年にわたる臨床使用経験、数多くの使用実績があり、ベクター毎のリスクやリスクの程度、長期にわたる影響についても多くの知見が蓄積されてきているが、センダイウイルスベクターの臨床使用に関しては、まだそれほど多くの経験があるわけではない。

一方、iPS 細胞の作製に用いるウイルスベクターや非ウイルスベクターについて、どのような特性解析を行い、安全性を評価しておくべきかについては議論のわかれるところであると思われる。すなわち、体細胞からの初期化に用いるベクターの要件として遺伝子治療用ベクターとしての評価(下記 EMEA ガイドラインを参考)が必須ということになると、現在すでに作製済みの iPS 細胞はその基準に適合していない可能性がある。一方で、遺伝