

201006014A

厚生労働省科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

再生医療実用化加速に資する評価基準
ミニマム・コンセンサス・パッケージ
策定に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 早川 堯 夫

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

再生医療実用化加速に資する評価基準
ミニマム・コンセンサス・パッケージ
策定に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 早 川 堯 夫

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

| | |
|---|--------|
| I. 総括研究報告書 | 1 |
| 総括研究報告書（1） | |
| 再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの 構成要素としてのGTPのあり方に関する研究・・・ | 2 |
| | 早川 堯夫 |
| 総括研究報告書（2） | |
| 再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に向けた ヒト多能性幹細胞の標準化、新規細胞特性・品質評価技術開発、 海外規制動向、ケース別上乘せ方策を策定に関する研究・・・ | 21 |
| | 早川 堯夫 |
| II. 分担研究報告書 | 65 |
| 1. 多能性幹細胞ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定にかかる検討・・・ | 66 |
| | 末盛 博文 |
| 2. 再生医療実用化加速に資する評価基準 ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究・・・ | 70 |
| | 阿久津 英憲 |
| 3. 糖鎖を用いるミニマム・コンセンサス・パッケージ策定にかかる検討・・・ | 75 |
| | 掛樋 一晃 |
| 4. 海外におけるヒト細胞・組織加工製品の規制の原則に関する研究・・・ | 88 |
| | 佐藤 陽治 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・ | 101 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・ | 108 |

I. 総括研究報告書

総括研究報告書（1）

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの

構成要素としてのGTPのあり方に関する研究

早川 堯夫

総括研究報告書（2）

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に向けた

ヒト多能性幹細胞の標準化、新規細胞特性・品質評価技術開発、
海外規制動向、ケース別上乘せ方策を策定に関する研究

早川 堯夫

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」 総括研究報告書（1）

再生医療評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの構成要素としての GTP のあり方に関する研究

研究代表者：早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所・所長

研究要旨

平成 21 年度から 22 年度にかけて、旧「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（厚生労働省、平成 18 年 7 月 3 日）をベースにし、「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」（厚生省医薬安全局長通知 医薬発第 1314 号別添 1，平成 12 年 12 月 26 日）と対比しつつ、その他の関連文書を参照することにより、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われるヒト細胞・組織について、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した GTP (Good Tissue Practice) の在り方を再生医療学会とともに検討し、草案を作成し、見直し委員会に提言した。本研究で作成した GTP 案の内容の趣旨が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に導入されれば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究も自然に薬事法下での製品開発における GTP に準拠していることになると考えられた。平成 22 年 11 月 1 日に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改訂版が施行された。この新ヒト幹指針と本研究からの提言を詳細に照合したところ、内容趣旨は全面的に取り入れられ、ほとんどの表記も新ヒト幹指針に反映されていることが判明した。本研究成果は、ヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができたと考えられる。さらに本年度は、これらを一層進めた研究展開として、新ヒト幹指針を包含し、1314 号別添 1 やその他の関連通知等をも包含し、すべての指針や通知に通底するミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) GTP を作成する上での留意事項について検討、考察した。

研究分担者

佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部・第 2 室・室長

阿久津 英憲
（独）国立成育医療研究センター研究所
生殖・細胞医療研究部・室長

末盛 博文
京都大学・再生医学研究所・准教授

掛樋 一晃
近畿大学薬学部・薬学総合研究所・教授

研究協力者

澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科
外科学講座・心臓血管外科・教授

梅垣 昌士

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター・特任講師

田邊 裕貴

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

A. 研究目的

細胞・組織加工薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。また、2007年11月の総合科学技術会議において、人工多能性幹細胞について意見交換が行われ、再生医療臨床研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要とされるなど、臨床研究やそれに繋がる産業開発研究を円滑に進めるため速やかな対応が期待されている。

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せす

べきものとして提示する必要がある。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて提示することも重要なポイントとなる。

そこで昨年度から本年度にかけて、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われる原材料たるヒト細胞・組織および加工した製品について、ヒトに初めて適用する（FIM）という観点から、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通のGTP (Good Tissue Practice)を設定するとした場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討を行った。

B. 研究方法

医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究におけるGTPは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省, 平成18年7月3日)(以下<旧ヒト幹指針>と略す)の中に含まれていると考えられた。また、薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験におけるGTPについては「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」(厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1314号別添1, 平成12年12月26日)(以下<別添1>と略す)に含まれるとされている。折しも平成21年度空平成22年度にかけて旧ヒト幹指針の改訂作業が開始されていた。そこで、<旧ヒト幹指針>をベースにし、これらの文書を対比すると同時に関連文書*を参照し、必要な箇所を修正・補足することにより、薬事法下の治験においても妥当性を担保できるような内容

となるよう、検討を行った。その際、再生医療学会と共同作業を行って草案を作成し、見直し委員会に提言した。本研究で作成した GTP 案の内容の趣旨が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に導入されれば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究も自然に薬事法下での製品開発における GTP に準拠していることになると考えた。平成 22 年 11 月 1 日に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改訂版が施行された。この新ヒト幹指針と昨年度の提言を詳細に照合したところ、内容趣旨は全面的に取り入れられ、ほとんどの表記も新ヒト幹指針に反映されていることが判明した。本研究成果は、ヒト幹細胞臨床研究と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができたと考えられる。さらに本年度は、これらを一層進めた研究展開として、新ヒト幹指針を包含し、1314 号別添 1 やその他の関連通知等をも包含し、すべての指針や通知に通底するミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) GTP を作成する上での留意事項について検討、考察した。

*注：関連文書としては、以下の文書を参照した。

- ① 「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」(厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第 0208003 号, 平成 20 年 2 月 8 日)(以下<自己指針>と略す)
- ② 「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」(厚生労働

省医薬食品局長通知 薬食発第 0912006 号, 平成 20 年 9 月 12 日)
(以下<同種指針>と略す)

- ③ 「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」(日本組織移植学会, 平成 20 年 8 月 23 日 改訂)(以下<組織移植学会 GL>と略す)
- ④ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生労働省令第 68 号, 平成 21 年 3 月 31 日改正)(以下<GCP 省令>と略す)
- ⑤ 「ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発 0327025 号, 平成 20 年 3 月 27 日)(以下<自己 GMP>と略す)

(倫理面への配慮)

本研究は動物・ヒト試料等を用いない調査型研究のため、各種の法令・指針に基づく倫理面の審査・承認は必要とされなかった。

C. 研究結果

ヒト細胞・組織の取り扱い・使用に関して<ヒト幹指針>を<別添 1>と一定の互換性をもった内容とするために必要と考えられる表現・表記を以下に記す。ただし、行政通知には、発出に至る経緯等や法令上の背景もあるところから、内容の解釈、運用において齟齬や誤解を招かない限り、文章表現、字句の統一性や整合性を求めるものではないことは言うまでもない。

C-1 「第 1 章 総則」

C-1-1 「第 1 目的」「第 5 基本原則」

＜旧ヒト幹指針＞の目的、基本原則については、＜別添1＞：第1章 第1 目的／第2 基本を参考にして以下のような趣旨のものに修正することが望まれることを昨年度の時点で提言した。

○ 臨床研究において用いられるヒト幹細胞由来製品については、ヒト幹細胞や調製工程に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、調製工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。また、不適切な調製等による不良製品の発生、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。従って、このような観点に立ち、ヒト幹細胞の採取から、調製、投与又は移植まで一貫した方策が必要である。

○ ヒト幹細胞臨床研究は、ヒト幹細胞に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、原則として前臨床研究等により技術的に可能でかつ科学的合理性のある範囲で十分な検討を行った結果から、他の治療薬や治療法と比較して同等以上の有用性が期待されるときに実施されるべきである。

○ とくに、他に治療法のない致死性もしくは障害性の高い疾患等の治療法開発を対象としたヒト幹細胞臨床研究実施計画の立案にあたっては、ヒト幹細胞由来製品の特性や有効性に関してはその時点での学問・技術の限界により限定的であるものの、当該疾患の治療法が開発されることの有用性を踏まえ、臨床研究の実施を判断すべきと考えられる。従って、研究責任者は本指針に基づき、明らかに想定されるリスクを現在の学問・技術を駆使して排除しながら、

前臨床研究等によりヒト幹細胞臨床研究実施計画の科学的妥当性を可能な限り明らかにし、かつ被験者となるべき者(代諾者を含む) に対してはこれらすべての情報を開示した上で被験者の意思を尊重するという視点を持つことも重要である。

これに対して＜新ヒト幹指針＞では、前文として、以下のような記述にすることとなった。

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）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ことが期待されている。

将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、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尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）を平成18年7月に策定した。

その後、既存の幹細胞に係る臨床研究の進展が図られている中、新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（以下「iPS細胞」という。）や胚性幹細胞（以下「ES細胞」という。）等が開発され、現在、臨床応用のための基礎研究が精力的に実施されており、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されている。また、研究実施体制においても多様化が進んでいる。これら現在実施されている幹細胞に係る研究の成果等が広く疾病の治療法等として確立するためには、臨床研究の実施が必要不可欠である。こうした状況を踏まえ、

新たな幹細胞技術を用いたヒト幹細胞臨床研究に対応するとともに、一層の研究開発の推進を図るため、ヒト人工多能性幹細胞（以下「ヒトiPS細胞」という。）やヒト胚性幹細胞（以下「ヒトES細胞」という。）についても指針の対象とすることとした。また、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）の安全性、倫理性等の確保を図る観点から多様化する研究体制等について明確化した。

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないように、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。」

また、第1章総則、第1 目的では、「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、適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、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する。」と述べられている。

旧指針は技術的要件の観点から指針の目的・趣旨を記述していた。これに対して、新指針では、その後の新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（iPS細胞）や胚性幹細胞（ES細胞）等が開発され、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されているという状況を踏まえ、これらについても指針の対象とすることに関連した留意点、安全性、倫理性等の確保を図る観点、多様化する研究体制、情報公開への積極的な取組、厚生科学審議会における個別審査と評価を強調するものとなっている。薬事規制では、すでにiPS細胞やES細胞に対するより具体的な指針が示されようとしており、MCPとして矛盾するところはない。また、前文や目的がこのように記載されたとしても、〈別添1〉及び提言した内容と趣旨として違いがあるわけではない。ヒト幹細胞を含むどのような細胞を用いた臨床研究であってもこのような目的・趣旨がMCPであることは変わらない。一方、対象疾患範囲や技術的要件という観点からみると新指針の内容（例えば、総則第4、第3章以下）に同様の目的・趣旨は反映、記述されている。

C-1-2 「第2 用語の定義」

〈旧ヒト幹指針〉の「(12)調製」等に関

しては、＜別添 1＞の対応箇所である第 1 章第 3 定義および＜自己指針＞＜同種指針＞＜組織移植学会 GL＞の定義も参考にして以下のようなものを提示した（下線部以外）。

(12) 調製

「最小限の操作」とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作をいう。

「調製」とは、最小限の操作、およびヒト幹細胞等の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。

(13)調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞等を調製する機関をいう。

(14)ロット 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞由来製品の一群をいう。

(15)最終製品 被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞由来製品等をいう。

上記の内容・趣旨はほぼ新指針に反映されている。一つの違いは、最小限の操作の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞又はヒト分化細胞」として、ヒト分化細胞が追加されたこと及びそれに伴い「調製」及び「調製機関」の定義中、「ヒト幹細胞」が「ヒト幹細胞等」となっていることである。ヒト分化細胞を調製して得られた細胞としてまず念頭にあるのは iPS 細胞であり、また

人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞（例えば、皮膚の線維芽細胞から iPS 細胞を経ずに直接作製された神経幹細胞等）、いわゆる脱分化して得られた幹細胞が挙げられる。今後策定予定の（MCP）GTP ではスコープがより広い方が望ましいことから、この点は全く問題ではない。現在、作成中の薬事上の指針では、すでに両者とも包含されている。もう一つの違いは、「ロット」及び「最終製品（ヒト幹指針では最終調整物）」の記述内容である。提案では「ヒト幹細胞由来製品」としたが、新ヒト幹指針では該当する箇所で、「…調製されたヒト幹細胞等」となっている。この表記ではヒト幹細胞事態が主に治療に用いられる製品であるかのような印象を受ける。そのような場合もあるが、主流ではないと考えられる。したがって今後策定予定の（MCP）GTP では、むしろ「…調製されたヒト幹細胞由来製品等」としてはどうかと考えている。

C-2 「第 2 章 研究の体制等」

C-2-1 「第 1 研究の体制 6 研究機関の基準」

「(1)ヒト幹細胞の採取を行う研究機関」については、＜旧ヒト幹指針＞の記載を維持し、以下のようにすることを提言した（下線部分及び見え消し部分以外）。

(1)ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞等の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞等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いること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置がと

られていること。

- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあつては、医療機関であること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

「(2) 調製機関」については、<旧ヒト幹指針>、<GCP 省令>、<自己 GMP>を参考にして以下のように改めることを提言した（下線部分及び見え消し部分以外）。

(2)調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 調製されるヒト幹細胞由来製品等の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び設備を有していること。
- ② ヒト幹細胞等の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、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。
- ③ 取り違えが起こらないような設備・取り扱いの配慮がなされていること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。
- ⑤ 不適切な調製がなされないよう、調製に従事する研究者への教育・訓練がなされていること。

「(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」については、<旧ヒト幹指針>の記載を維持し、以下のようにすることを提言した（下線部分及び見え消し部分以外）。

(3)ヒト幹細胞由来製品等を移植又は投与する研究機関
ヒト幹細胞由来製品等を移植又は投与する

研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 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由来製品等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。
- ③ 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。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

__細胞を採取する研究機関、調製する機関、投与する研究機関に関する提言については、基本的にすべて新ヒト幹指針に反映された。新ヒト幹指針では、iPS 細胞等をカバーする、あるいは脱分化で調製される幹細胞などをカバーすることを配慮した表記となっているが、(MCP) GTP 策定に際しては当然カバーすべきことなので、下線部分及び見え消し部分のようにするとよいと考えられる。

C-3 「第 3 章 ヒト幹細胞の採取」

C-3-1 「第 1 提供者の人権保護」

現行の<ヒト幹指針>の記載に加え、<別添 1>第 2 章第 3 で記載され、<旧ヒト幹指針>に記載のない以下の記載を追加し、以下のようにすることを提言した（下線部分及び見え消し部分以外）。

1 提供者の選定

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する。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とする事ができる。

3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法

② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名

③ ヒト幹細胞の採取により予期される危険

④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。

⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。

⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限り

でない。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、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からヒト幹細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

5 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞等の採取のための手術を行うことができる。

8 無対価での提供

~~提供者からのヒト幹細胞、もしくはヒト幹細胞を含む細胞・組織の提供は無対価で行われるものとする。ただし、ヒト幹細胞の提供により生じる提供者の負担につき、交通費等実際にかかった費用を勘案しつつ、倫理審査委員会の子承を得た上で、適切な補填がなされることはこの限りでない。~~

以上の提言は、ごく一部の表記整備を除いて全面的に<新ヒト幹指針>にとりこまれた。なお、無対価での提供の項は、同様の趣旨が、すでに記載されている(<新ヒト幹指針>第3章第1.4⑥)ので削除が適切と考えられる。**C-3-2 「第2 採取段階における安全対策等」**

<旧ヒト幹指針>では、「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する。」とあるが、<別添1>第2章第4/第5/第6を参考にし、その動物由来製品に関する記載などを削除し、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにすることを提言した(下線部分及び見え消し部分以外)。

1 ドナーの選択基準及び適格性

(1) ヒト幹細胞等の採取に当たっては、ヒト幹細胞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症の確認、診察検査等に基づく問診等の診断及び検査を行うこと。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、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。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否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断すること。

- ・ 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・ 敗血症及びその疑い
- ・ 悪性腫瘍
- ・ 重篤な代謝、内分泌疾患
- ・ 膠原病、血液疾患

- ・ 肝疾患
- ・ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

ただし、自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点から HCV、HBV、HIV 等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

なお、検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

(3) 提供者のスクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウィンドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施すること。

2 採取作業の適格性の確保

ヒト幹細胞等の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。また、必要に応じて、採取されたヒト幹細胞等に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。

3 記録

(1) 提供者のスクリーニング、採取作業の実施、採取されたヒト幹細胞等を含む細胞・組織の検査等についての記録を作成すること。

(2) 原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、採取を行った研究機関、倫理審査委員会議事録、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、採取年月日、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の記録等が含まれること。(3) (2) に掲げる記録については、少なくとも 10 年間保存すること。また、必要に応じて、ヒト幹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こと。なお、ヒト幹細胞由来製品の調製の成否の確認、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の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

以上の提言は、下線部分及び見え消し部分など、一部の表記上の違いを除いて、内容的としては全面的に<新ヒト幹指針>にとりこまれた。なお、「死体からの細胞の採取に当たって提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない」という趣旨については、技術的要素ではなく、この項に記載すべきか議論のあるところであるが、必要な事項であるので (MCP) GTP としては記載することとした。

C-4 「第 4 章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等」

C-4-1 「1 品質管理システム」

<旧ヒト幹指針>ではごく簡単な記載にとどまっていることから、<別添 1>を参考にし、以下のようなより具体的な記述にすることを提言した（イタリック体を除く下線部分及び見え消し部分以外）。

1 品質管理システム

(1) ヒト幹細胞製品の原材料、その調製工程にあるヒト幹細胞及び最終製品を取り扱う調製機関は、製品それらの特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。

(2) ヒト幹細胞由来製品の調製に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の調製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。ただし、手術室等、研究目的に適う清浄度が保たれた区域において、例えば自己（被験者）に由来するヒト幹細胞を採取後、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、かつ直ちに被験者に投与又は移植されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。

(3) 調製機関は、ヒト幹細胞等の調製に当たり、ヒト幹細胞等を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(4) 調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞を同一室内で同時期に取扱ったり、交差汚染を引き起こすような保管方法を採らない等、取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けること。

2 標準操作手順書

調製工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等により目的に適うことの評価/検証を実施すること。なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・組織を受け入れる際には、第3章第2の3（2-1）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すること。

4 試薬等の受入試験検査

調製工程において使用される試薬については、使用目的に適う品質基準を設け、受入試験検査を実施すること。

5 製品の試験検査

最終製品に関して、臨床研究に用いる細胞の特性を明らかにするための試験を行うこと。細胞特性解析により得られたデータに基づいて、臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施すること。また、調製工程中のヒト幹細胞由来中間製品についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施すること。

以上の提言は、項目及び内容としては全面的に<新ヒト幹指針>にとりこまれた。イタリック体の下線部分の表記については、<新ヒト幹指針>の表記と完全一致ではないが、(MCP) GTPとして考えるとき、原案のままの方がより適切と考えられる。

なお、最終製品の品質管理試験の例示と

して、以下の様な記述が<新ヒト幹指針>の第4章第1、5(2)及び(3)に記載された。これは、薬事法のもとでの一連の細胞・組織加工医薬品の最終製品の品質管理試験で例示されている大項目のみを挙げたものである。(MCP)GTPとして考慮すべき事項であると考えられる。

「(2)最終調製物の品質管理の試験として、例えば、次に掲げるような項目について実施するものとする。なお、これらの試験項目はあくまで例示であり、一律に必要とされるものではなく、ヒト幹細胞等の特性、研究目的、科学的知見等に応じて、必要な試験項目を設定するものとする。規格値(判定基準)は、研究初期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。

- ① 回収率及び生存率
- ② 確認試験
- ③ 細胞の純度試験
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

<細則>

⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。

- ⑦ エンドトキシン試験

<細則>

- ⑦に規定する試験については日本薬局方

を参考にした規格値を設定するものとする。

- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合性試験

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー、ビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにするものとする。」

C-4-2 「2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除」

<別添 1>を参考にしつつ、硬直的な運用とならないようなものとするために、以下のようにすることを提言した(イタリック体及び下線部分以外)。

研究責任者は、調製するヒト幹細胞の由来、特性および調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1)原料となるヒト幹細胞等の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2)目的に適う培地や試薬の使用等、調製工程における汚染防止
- (3)調製の各段階での必要に応じた試験及び検査
- (4)妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

以上の提言は、全面的に<新ヒト幹指針>にとりこまれた。イタリック体の下線部分の表記(細菌、真菌、ウイルス)は、<

新ヒト幹指針>では「微生物」となっているが、(MCP) GTP では原案のままでよいと思われる。

C-4-3 「3 その他」

<旧ヒト幹指針>では「その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「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する。」となっているが、<別添1>第3章第7/第8/第9ならびに同第4章第1/第2/第3を参考にして、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにすることを提言した。

運搬

運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

製造工程に関する記録

1. 調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成すること。
2. 最終製品ごとに、原材料となったヒト幹細胞に関する第3章第2の3(2)に掲げる記録、1の調製記録、試験及び検査記録、運搬記録が確認できるようにしておくこと。
3. 2に掲げる記録については、少なくとも10年間保存すること。

最新技術の反映

調製工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

職員及び組織

ヒト幹細胞の採取や加工を実施する直前に、ヒト幹細胞に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及びヒト幹細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止すること。

教育訓練

調製作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、定期的実施すること。

1. 製品に関する知識
2. 製造に用いる細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
3. 設備・装置に関する知識及び技術
4. 製造工程の安全性に関する知識及び技術
5. 事故発生時の措置に関する知識及び技術

健康管理

1. 調製機関の研究責任者は、研究者に対し、定期健康診断を行い、ヒト幹細胞等を取り扱うのに不適當な者を調製作業に従事させないこと。
2. 調製機関の研究責任者は、ヒト幹細胞由来製品の調製に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。

3. 調製機関の研究責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに研究者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
4. 研究者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報の保護等、研究者の人権に配慮すること。

以上の提言は、項立の有無や記載順序においてやや異なるものの、内容及び表記としてはほぼ全面的に＜新ヒト幹指針＞にとりこまれた。イタリック体の下線部分のような項立てを＜新ヒト幹指針＞では特にとっていないが、(MCP) GTP では原案のままよいと思われる。

なお、＜別添 1＞の「第 3 章第 7 検疫、出荷、配送」では、項目の下にすべての事項が記述されている。＜新ヒト幹指針＞では、「運搬」としてまとめ得ると考えられたところから、上記の様な提言とした。しかし、＜新ヒト幹指針＞では、「検疫、出荷及び配送」という項目立てがされた。にもかかわらず、内容的には「運搬」のみになっている。＜別添 1＞に立ち返ると、MCP (GTP) では項目立てに相応しい以下のような記述が適切かも知れない。

「検疫、出荷及び運搬

1. ドナーごとにドナースクリーニング、及び製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならない。なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合にあっては、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の

製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採ること。

2. 出荷に当たっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておくこと。
3. 運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。」

C-5 「第 5 章 ヒト幹細胞等の移植又は投与」

C-5-1 「第 1 被験者の人権保護」

＜旧ヒト幹指針＞の記載を維持し、以下のようにすることを提言した（下線部分以外）。

1 被験者の選定

被験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する。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞製品を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

3 被験者となるべき者に対する説明事項
説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名

③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来の研究成果を含む。）

④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較

⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。

⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞製品の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）ために必要な措置

⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞製品の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、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に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及

び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ていること。

提言は見え消し及び下線部のような軽微な表記整備以外は全面的に取り入れられた。

C-5-1 「第2 移植又は投与段階における安全対策等」

<旧ヒト幹指針>の記載を若干変更し、以下のようにすることを提言した（イタリック体及び下線部分以外）。

1 ヒト幹細胞製品に関する情報管理
研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終製品の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞製品に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合には、その危険性について十分に把握し、必要に応じてウイルス等の感染因子に対する検査を実施するものとする。

2 被験者の試料及び記録等の保存
研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が