

第2回 厚生科学審議会科学技術部会
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会
議事次第

日時： 平成21年6月29日（月） 15：00～17：00
場所： アルカディア市ヶ谷 私学会館 5階 穂高

- 議事： 1. ヒト幹細胞を用いる臨床研究の現状等について
- ・梅澤委員（国立成育医療センター研究所）
 - ・西川委員（（独）理化学研究所発生・再生科学総合研究センター）
2. 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ・佐藤委員（神戸学院大学）
3. その他

[配付資料]

議事次第

座席表

委員名簿

資料1：第1回専門委員会での主な意見

資料2：今後の議論のたたき台

資料3：「ヒト幹細胞臨床研究の現状について」

資料4：「iPS研究の今」

資料5：「臨床研究指針2008年改訂について」

参考資料1：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）

参考資料2：臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）

参考資料3：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日医薬発第1314号）

参考資料4：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（平成20年2月8日 薬食発第0208003号）

参考資料5：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（平成20年9月12日 薬食発第0912006号）

参考資料6：治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について（平成
20年7月9日 薬食発第0709002号）

参考資料7：ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針（平成19年5月23日 文部科学省告
示第87号）

第1回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会の主な意見

日時 平成21年5月19日(火) 17:00~18:58

場所 帝国ホテル「桜の間」

1. ヒト幹細胞の定義について

- 最初に報告された4つの遺伝子を入れるようなiPS細胞から、ベクターの開発や、タンパク導入などのiPS細胞の作製法などの科学的な進歩がみられる。
 - 安全性ではいろいろな問題があり、この委員会で議論することが必要。
- ES細胞研究については、文部科学省で「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」の改正がなされている。しかし、臨床研究への応用は全然議論されていない。
 - 本検討会で考えていく。
- ES細胞の臨床研究は、アメリカで一応認められたが、臨床研究の内容は不明。
 - 委員の中から、あるいは外部からレビューをしていく。
- すごく変化と競争の激しい領域で、全然違う幹細胞がこれからも生まれてくる。
 - いま最新のロードマップを確認し、早い情報を共有することが大事。

2. 指針・制度の在り方について

- ヒト幹指針を経て臨床研究のレベルは上がった。そこで、ヒト幹審査を経て効果があったものは治験との連続性を保ち、最終的に製品化され一般医療に普及してほしい。
- ヒト幹での臨床研究の承認と薬事の確認申請は大臣なので、そのデータが共有できることを望む。
- 治験と臨床研究を同じ基準で評価すると非常にハードルが高くなる可能性がある。
 - 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」にて議論。
 - 臨床研究を実施する場合の、倫理性とか安全性に対する配慮とか、それらをどう担保するかに議論を注力すべき。

3. 臨床研究の多様性について

- iPSとかESとかヒトに投与されたことがない細胞の場合は、長期間にわたるフォローが必要。一方、体性幹細胞に関しては、そんなに厳しいハードルを設ける必要はないのでは。
- 細胞の危険性を判断した上で、それに合ったデータマネジメントをすることがいいのではないか。
- 研究のリスクに応じて臨床試験で何を見ていくかということを考える上で、特性解析、品質などの情報を基に臨床試験、プロトコルをデザインしていくということも必要。
 - 幹細胞の種類、対象疾患の多様性に対応した指針の作成が必要。

4. 審査委員会について

- 外部倫理審査会での審査の可能性は、規制緩和になるかもしれないが、むしろ審議を充実させるものだ。
 - 倫理審査委員会のメンバーに対して、研修、教育ということは確かに必要。
 - 自施設で設置できない所はヒト幹臨床研究をやる資格がないのだという考え方もあり。
 - 中央審査と実質的な医療機関の二重審査という形をとって進んできているが、今後も継続していくかどうか。
 - 中央の有識者、いろいろな専門の先生が揃ったところでの審査でパスしないと幹細胞を用いた臨床研究が始まらないという形をとっている。これでいま何例か審査がされて、日本全体のレベルが上がってきていると思う。
- 倫理審査委員会の体制、教育、二重審査などの議論が必要。

第2回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会	資料 2
平成21年6月29日	

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」改正にあたっての論点

1. 「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日改正）等との整合性

既存指針の改訂内容および薬事関係通知（注）との整合性を図る。

＜整合を検討すべき主な事項＞

- 外部倫理審査委員会での審査の可能性
- 補償のあり方
- 公開データベースへの登録 他

2. 指針の適用範囲の確認と整理

ヒト幹細胞指針の適用範囲の現状の確認と分類、範囲の変更の必要性について検討する。

＜検討を行う主な注目点＞

- 幹細胞の種類（体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞等）
- 幹細胞の由来（自己由来、同種由来）
- 細胞の調製施設（自施設 CPC、他施設 CPC） 他

3. ヒトES細胞の取扱い

ヒト ES 細胞の指針での取扱いについて検討する。

4. ヒトiPS細胞を用いる臨床研究の取扱い

ヒト iPS 細胞の指針での取扱いについて検討する。

（注）自己細胞および同種細胞を対象とした、「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（平成 20 年 2 月 8 日 薬食発第 0208003 号）」および「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（平成 20 年 9 月 12 日 薬食発第 0912006 号）」

ヒト幹細胞を用いる臨床研究 の現状等について

国立成育医療センター研究所
生殖医療研究部部長
梅澤明弘

指針見直しについての論点

1. 自己由来幹細胞と同種由来幹細胞
2. 細胞調製を、他機関に依頼
3. 対象疾患
4. 研究実施の許可体制

ヒト幹細胞の種類

1. 由来する組織による分類
 - 1) 体性幹細胞(体細胞組織由来)
 - 2) ES細胞(受精卵由来)

2. 由来する個体による分類
 - 1) 自己由来幹細胞
 - 2) 同種由来幹細胞

3. 人為的に作られた幹細胞
 - 1) iPS細胞
 - 2) 体細胞核移植(SCNT)-ES細胞

自己由来及び同種由来幹細胞を用いる臨床研究の枠組みの整理

赤字部分は現行指針で未対応

	自己由来	同種由来	コメント
幹細胞の種類	体性幹細胞、iPS細胞	体性幹細胞、ES細胞 (SCNT-ES細胞)、iPS細胞	分化細胞を用いる臨床研究の取扱いの整理は？
細胞の提供者の有無	無し(被験者本人)	あり(幹細胞、余剰胚(未受精卵)、細胞)	提供者に対する倫理的配慮、安全性・品質上のドナー情報の扱い
関係する研究機関	A:採取機関と投与機関は原則的に同一 B:調製機関は別機関であることもあり得る	A:採取機関、もしくは原料となる細胞等提供機関(iPS) B:樹立機関(ES、iPS) C:保管・分配機関(共通) D:調製機関 E:投与機関	薬事法上許される形態を取ることが必要
対象疾患	ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。 (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。		現状区別なし
記録の保存期間	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。		現状区別なし
研究実施の許可体制	研究機関の長は、3(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合(以下「実施等」という。)の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会(以下「倫理審査委員会等」という。)の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その実施等を許可してはならない。		現状区別なし
細胞の採取、調製、投与の要件	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(平成20年2月8日 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(平成20年9月12日 薬食発第0912006号)	平成20年に新たに制定

自己由来幹細胞と同種由来幹細胞の相違点

自己由来幹細胞の特徴

1. 安全性に関する留意点

- ・病原体混入などのリスクが異なる。

2. 提供者に対する倫理的配慮

- ・提供者が患者自身。

3. 特長を生かした利用方法の違い

- ・拒絶がない。

(参考)

自己細胞は「同種移植」

・「流通性」がない

・他家細胞を用いた場合には「病原体混入」「免疫拒絶」「免疫抑制剤の使用」が必要

・免疫抑制剤を使用する必要がない

・主治医と患者は「対一」の関係で、患者は「対一」の細胞を「対一」の細胞から採取する

・原料の時点で個人差があるため作製工程を厳密に規格化できない

・治療の有用性を画一的に評価することができない

第1章 総則

第3 適用範囲

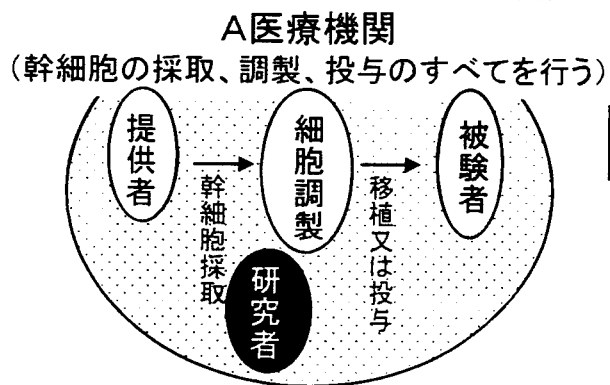
1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

<細則>

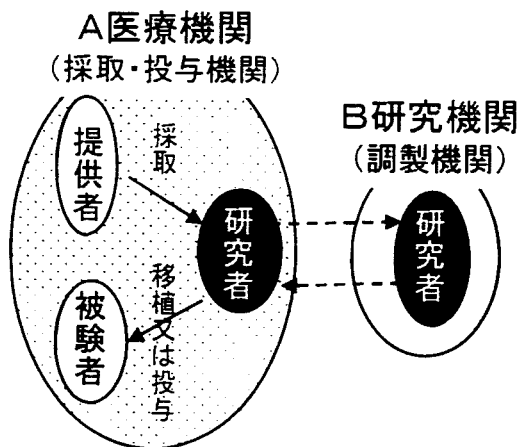
ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法(昭和35年法律第145号)における治験以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合が考えられ、これに対してはこの指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。

現行指針での想定

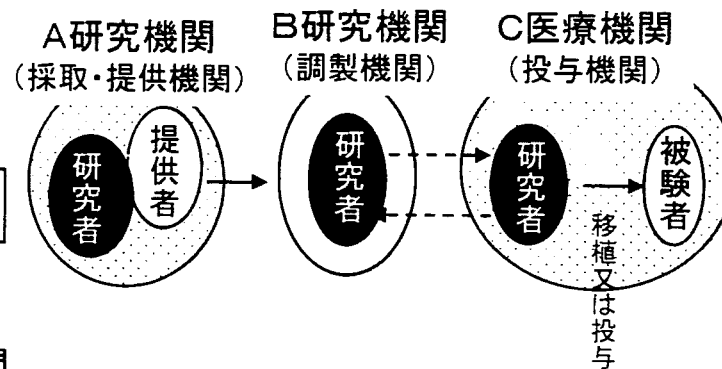
① 単一医療機関で完結



② 調製のみ他施設を利用



③ 採取・調製とも他施設



- ・①、②では自己由来幹細胞の場合、提供者と被験者が同一。
- ・---> は研究者自身が細胞を運んで、自ら調製を行う事を想定。

ヒト幹細胞臨床研究の形態の多様性

○ ヒト幹細胞臨床研究は同一機関内で幹細胞の採取、調製、投与が完結するケースばかりではない。

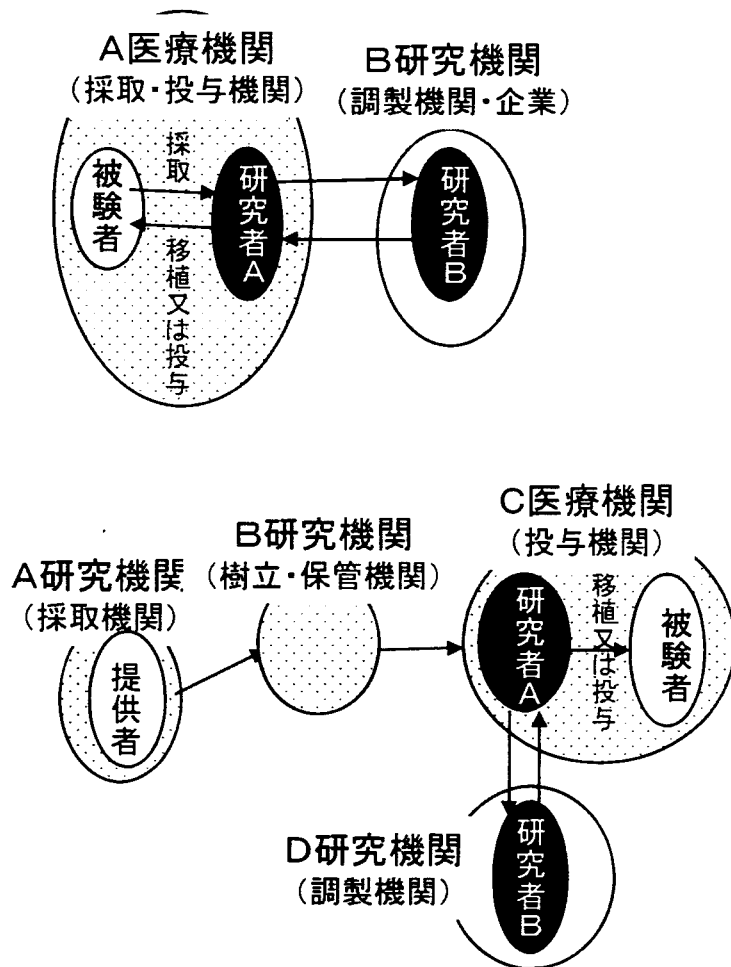
- 例) ①細胞の調製のみを、施設を備えた機関に依頼するケース。
②バンク化した同種由来幹細胞を投与機関に分配して使用するようなケース。

○ 厚生労働省「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」

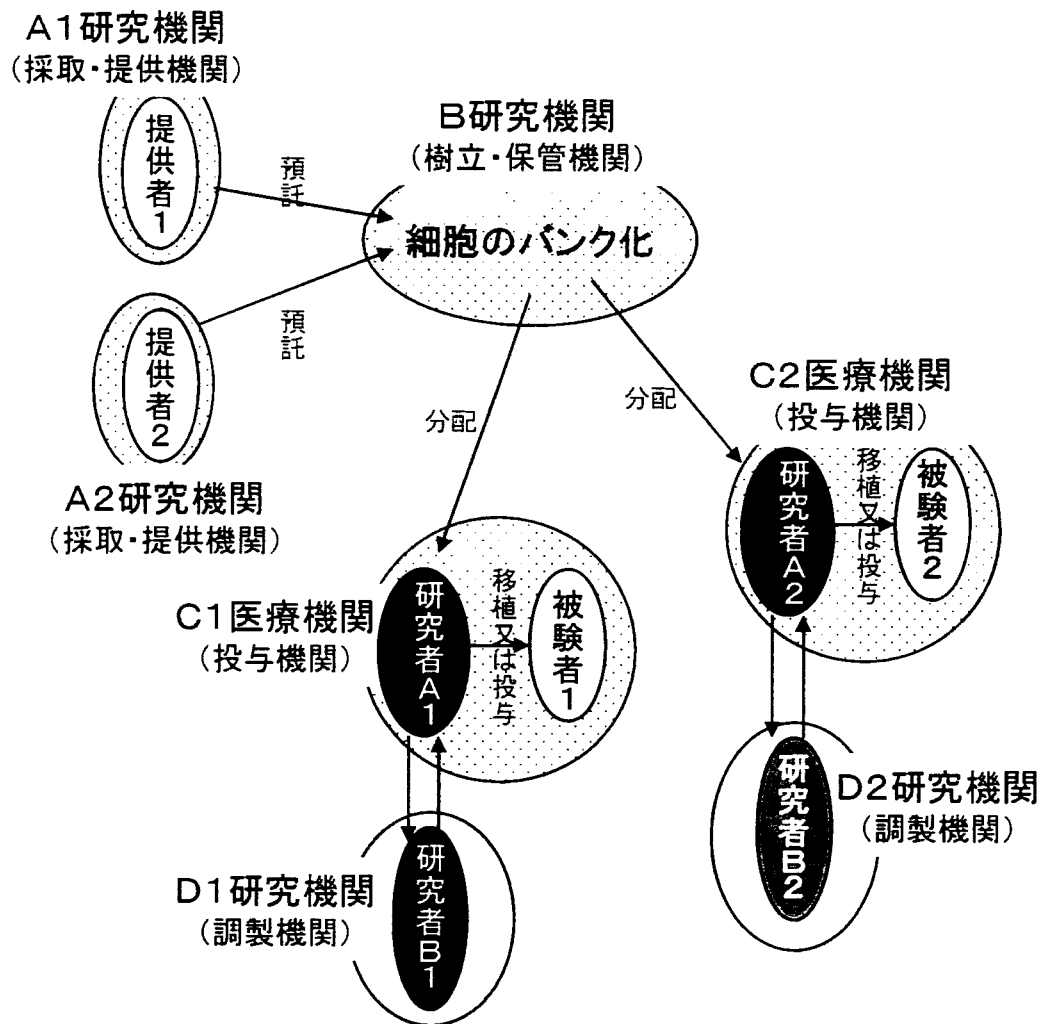
- ・自己由来細胞の医療機関同士のやりとりについての枠組みを整理中(平成21年度措置)

今後想定しうるヒト幹細胞臨床研究の形態

① 自己由来細胞



② 同種由来細胞



対象疾患

第1章 総則

第4 対象疾患等

ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。

(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。

細胞治療により有効性が予想されるものの、指針の対象疾患外として、機関内倫理審査委員会で問題とされる例。

- ・椎間板ヘルニア
- ・指関節の拘縮
- ・角膜の混濁 等

指針見直しについての論点

自己由来幹細胞と同種由来幹細胞という観点から

細胞調製を、他機関に依頼

対象疾患

研究実施の許可体制

GMP, GTPのレベル

指針の見直しを。

---指針、細則、Q&A のいずれかに書き込む。---

先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植の実施状況

梅沢班・辻 班・日本小児血液学会合同調査
梅沢明弘、辻 省次、加藤剛三、
加藤俊一、栗島秀雄、土田昌宏

移植実施調査期間

1985～2004年

初回移植症例数

141例

再移植

15回、3回目の移植 1回

実施施設

35施設

疾患

ムコ多糖症：72 (I:9, IS:3, II:39, III:2,
IV:4, VI:4, VII:2)

副腎白質ジストロフィー：38

I-cell病：6

異染性ロイコジストロフィ：5

Gaucher病：4

GM1 gangliosidosis：4

その他：31 (Krabbe, Galactosialidosis, Alfa-Mannosidosis, Nieman-Pick, Pompe, Multiple sulfatase def.)

性別 男性：100, 女性：23 (2002年)

初回移植時年齢

0歳：5, 1歳：9, 1歳：19, 3歳：10, 4歳：16,
5歳：10, 6歳：11, 7歳：12, 8歳：7, 9歳：6,
10歳以上：18

ドナー

同胞：59例、両親：7例、非血縁者：57

HLA適合度

一致：98例、部分一致：24例、不明：1例

移植細胞源

骨髄：103例、末梢血+骨髄：1例、
臍帯血：19例

移植の結果(初回移植)

生着

あり：	81例	(65.8%)
なし(拒絶)：	33例	(26.8%)
不明：	9例	(7.3%)

転帰

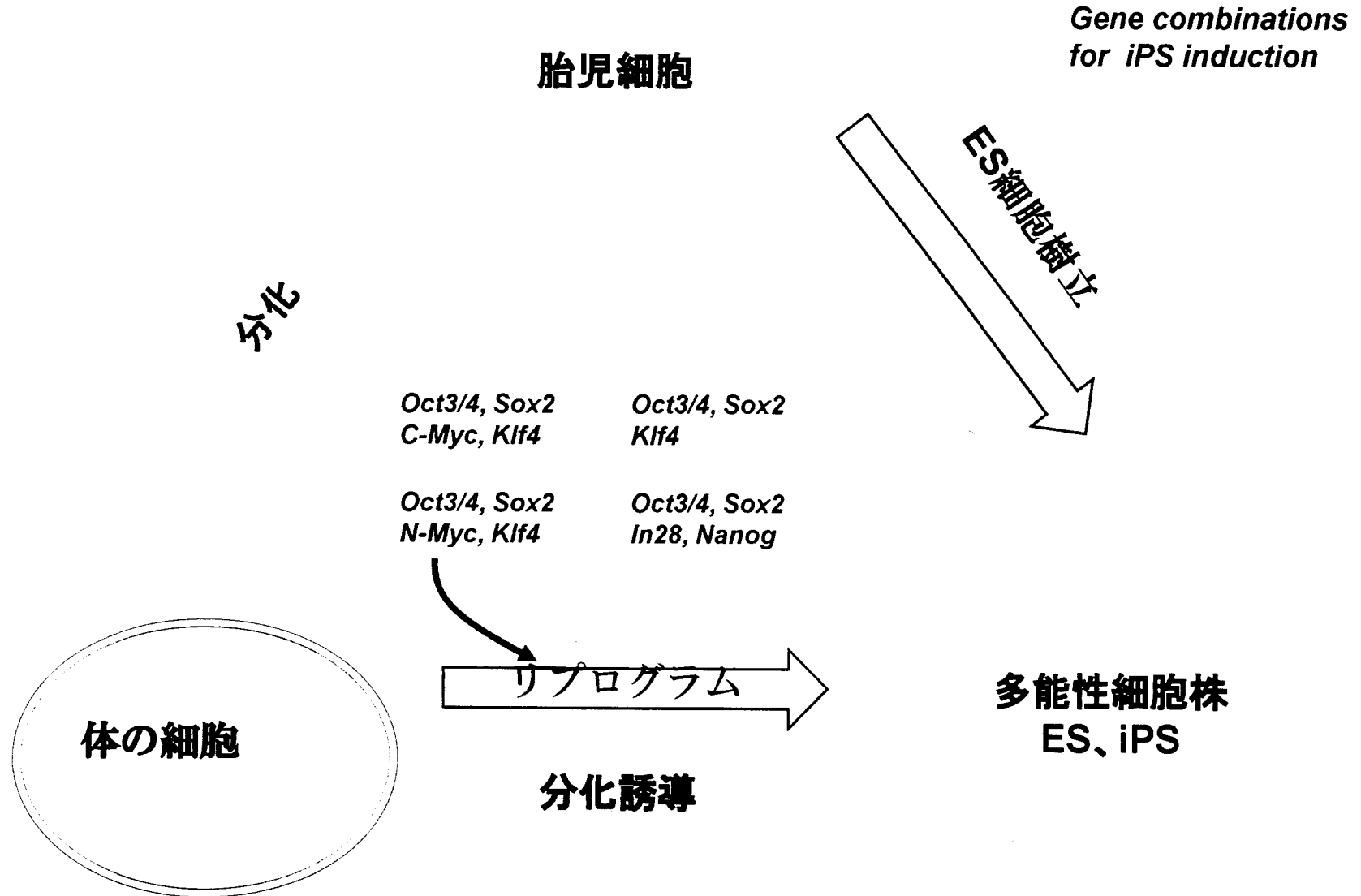
生存：	99例	(80.5%)
死亡：	24例	(19.5%)

第2回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の 見直しに関する専門委員会	資料 4
平成21年6月29日	

iPS研究の今

西川伸一

iPSにより可能になったこと





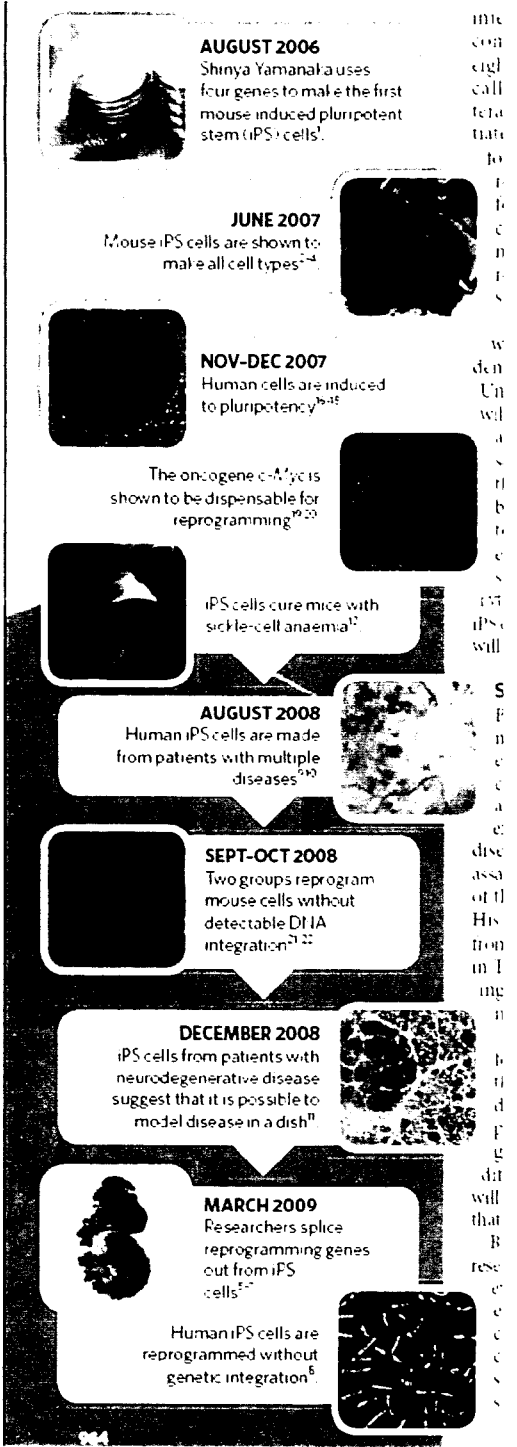
FAST AND FURIOUS

The field of induced pluripotent stem cells has gone from standing start to headlong rush in less than three years. **Monya Baker** charts the course so far, and the obstacles ahead.

iPS研究についての現状理解

iPSは急速に世界に広がっている

Adgeneに対するyamanaka 遺伝子
のリクエストが6000をを超えた
(1000以上の研究室)



Safe iPSを目指した競争はほぼ終わった

もちろん課題もある
ゲノム変化とは無関係なエピジェネティック腫瘍の可能性など

April Sheng Ding
iPS by protein

Fusaki et al
iPS by Sendai

iPSは全医学分野でコ
ア-テクノロジーになる。

医学が目指すべき長期的課題

- 科学的疾患予防
- 慢性疾患の“根治”法の開発
- ヒトの体を使わない創薬

長期的医学課題解決へのiPS利用

- **科学的疾患予防**
生活習慣によるエピジェネティックな変化の科学的解明
- **慢性疾患の“根治”法の開発**
iPSを使った拒否反応のない細胞治療
- **ヒトの体を使わない創薬**
iPSを用いたヒトモデル細胞の確立
シュミレーション、イメージングのためのツール提供

iPSについての近々の課題

- iPSを選択する培地の開発
- 造腫瘍性のバイオアッセイ

しかし、標準化は本当に可能か？たぶん特に明らかかな遺伝子を除いては、標準化の基準にすることは不可能(ES細胞でも多様性がある)

この問題の解決には、初期化プロセスの理解など基礎的理解が欠かせない。テクノロジーだけでこれを解決するというプロジェクトがあるが、優秀な基礎科学者なしに実現しない。

細胞治療の戦略

- 安全性の問題などから、移植細胞数が少なくてもよい治療から戦略的に進める必要がある。

移植細胞数が少なくてよい疾患

黄斑変性症、血液幹細胞移植 ……

多くの細胞が必要な疾患

肝臓細胞、脾頭移植、心筋梗塞

「世界初のiPSによる細胞治療」を目指す

安全性確認が容易な疾患から初めて要素技術を固める

- まったく革新的な分化誘導法の開発
培養時間の短縮、増殖速度の克服、選択培地
- 安全性（選択的培地で克服するしかない）
iPS誘導時
分化誘導時
- 簡便で安全な培養法
培養パッケージの開発
- これらの改良の上で新しい機器を構想する。

研究進展に応じて常に新たな再編を行う構造の重要性

逆にシミュレーションなどは
肝臓から始める

肝硬変の治療

臍頭移植

慢性心不全

パーキンソン病
ハンチントン病

造血幹細胞移植

黄斑変性症

安全なiPS

培養デバイス
細胞採取、移植デバイス

革新的分化誘導法の開発
新しいマトリックス

安全性を確認する動物モデル

扱う細胞数に応じた培養機器の開発
バリデーションのための機器

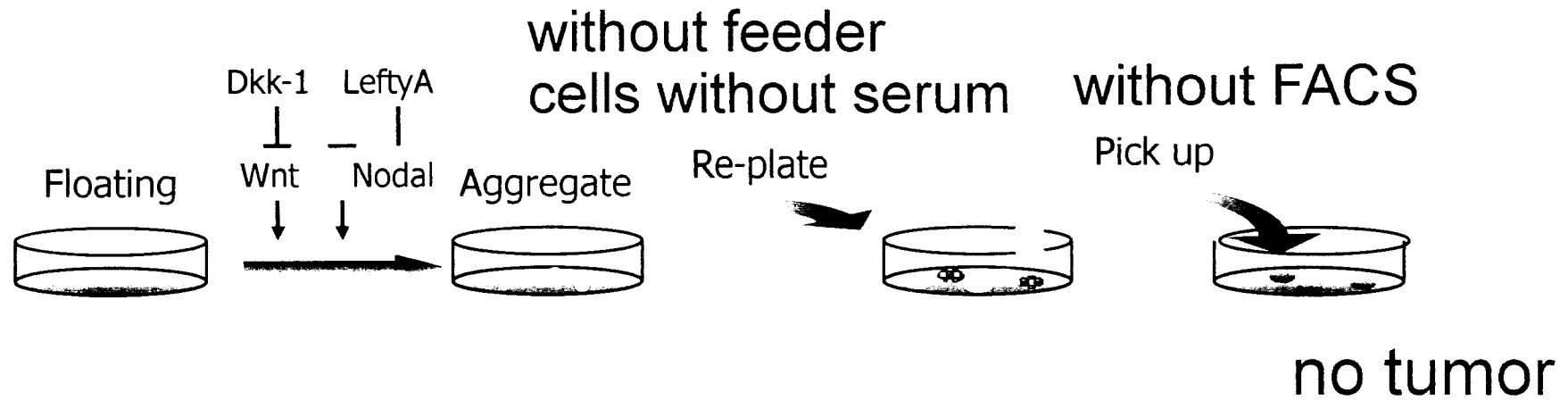
解決すべき課題は山ほどある
しかし、多くは技術的問題に終息
しつつある

**iPS細胞を用いた網膜再生治療
早期実現化プロジェクト
～三年後の治験開始を目指して～**

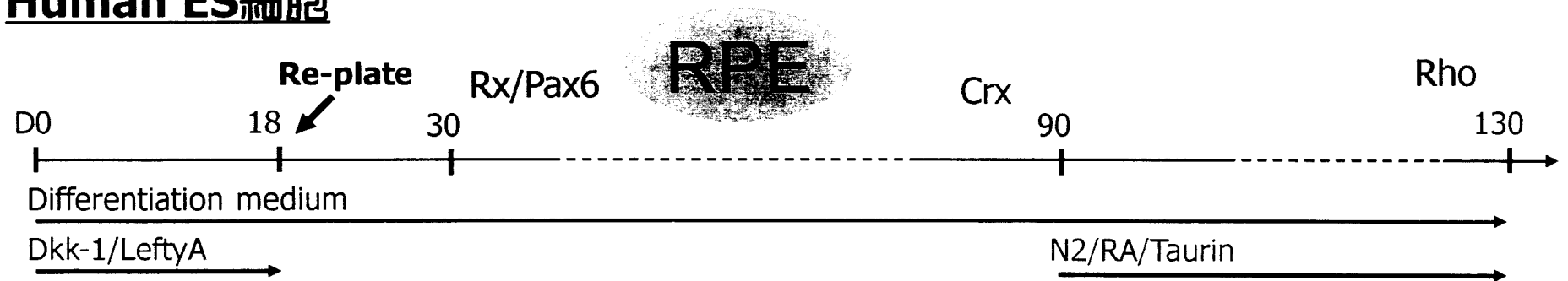
理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

SFEB法による網膜細胞の分化誘導 (工程 1, 2)

SFEB : serum-free floating culture of
embryoid body-like aggregates (by 理研神戸笹井研究室)



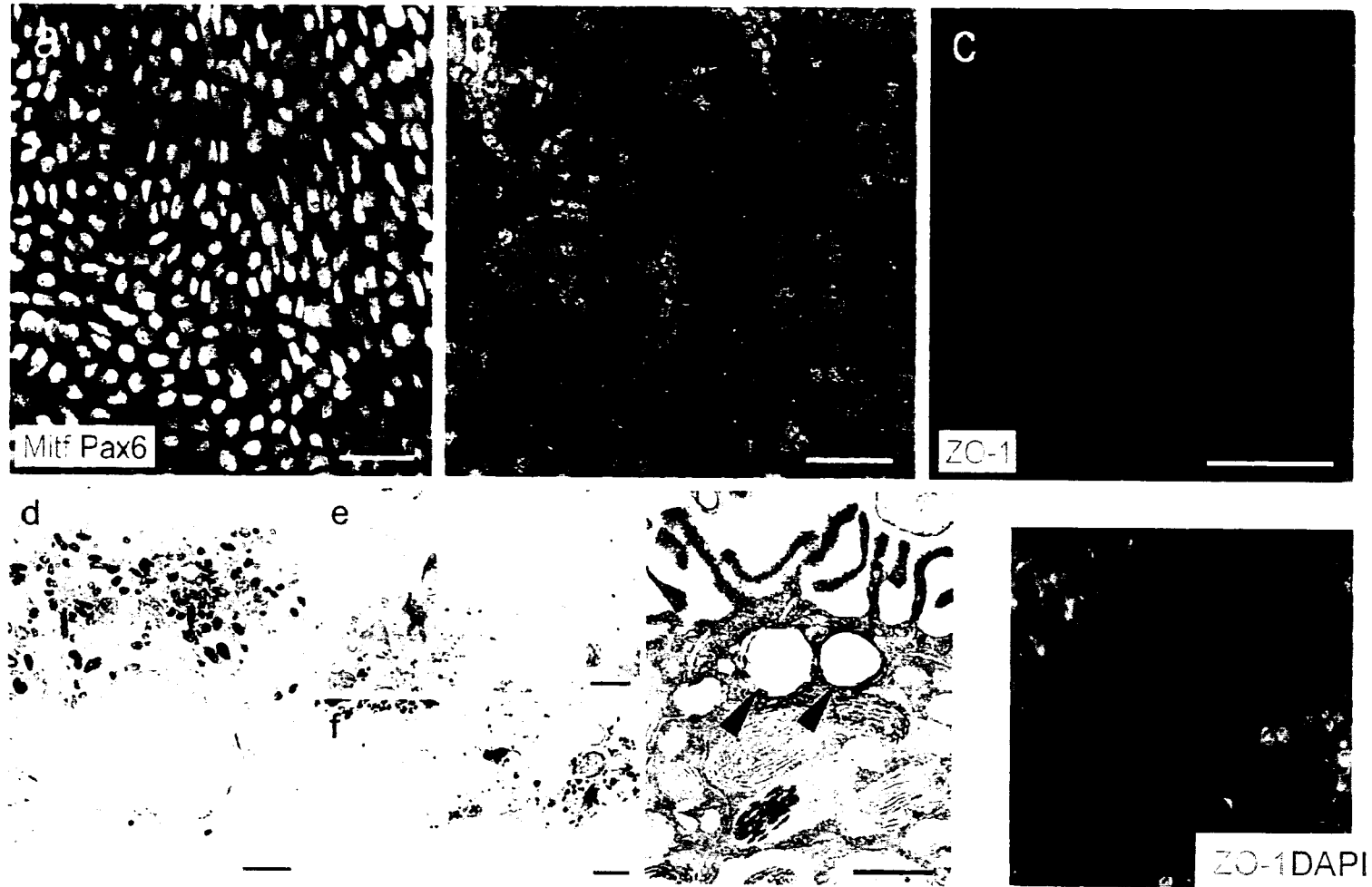
Human ES細胞



現状手作業を工程毎に自動化する研究開発が必要

(Osakada, Ikeda et al. Nature Biotech 2008)

ヒトES細胞由来網膜色素上皮細胞

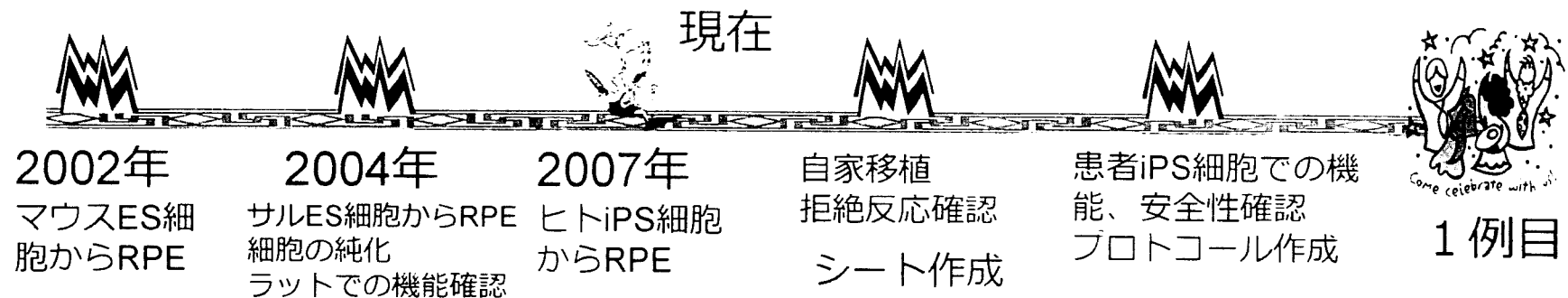


(Osakada, Ikeda et al. Nature Biotechnology 2008)

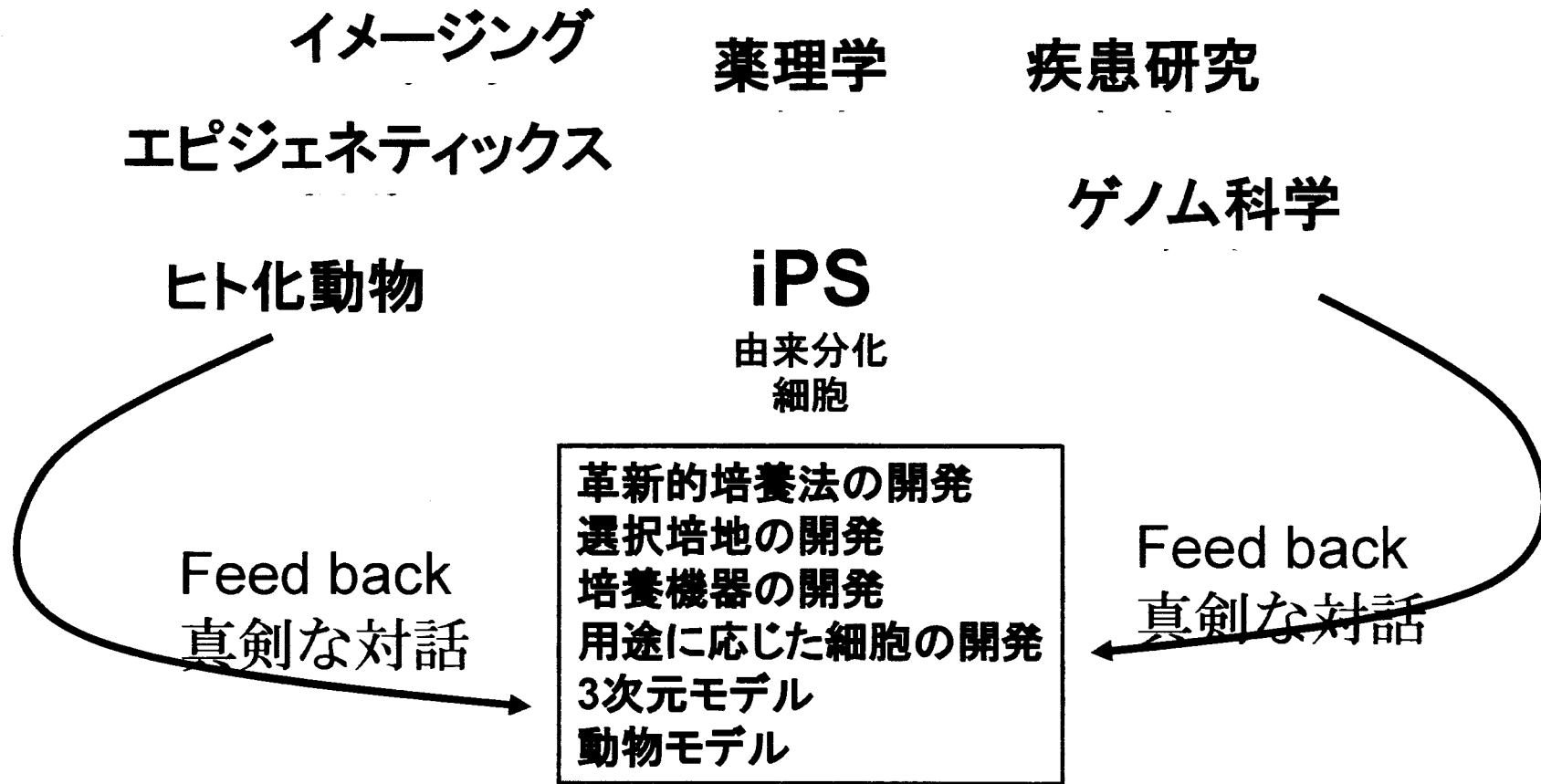
Mouse iPS cells

網膜色素上皮細胞(RPE)移植：課題達成計画

	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度
サル iPS細胞	サルiPS細胞作成	RPEをサル自家移植(安全性、拒絶反応確認)		
ヒト iPS細胞	RPEの分化	シート作成 複数患者のiPS作成	安全性を含めた品質管理法完成 手術手技完成	患者iPSからのGMP基準RPE分化誘導
器具開発		網膜色素上皮シート 移植器具	自動培養装置	
プロトコール			・GMP基準培養SOPの作成 ・効果・安全性評価のプロトコール	臨床試験申請の準備完了



シミュレーション科学
(ヒトを用いない薬効予測)

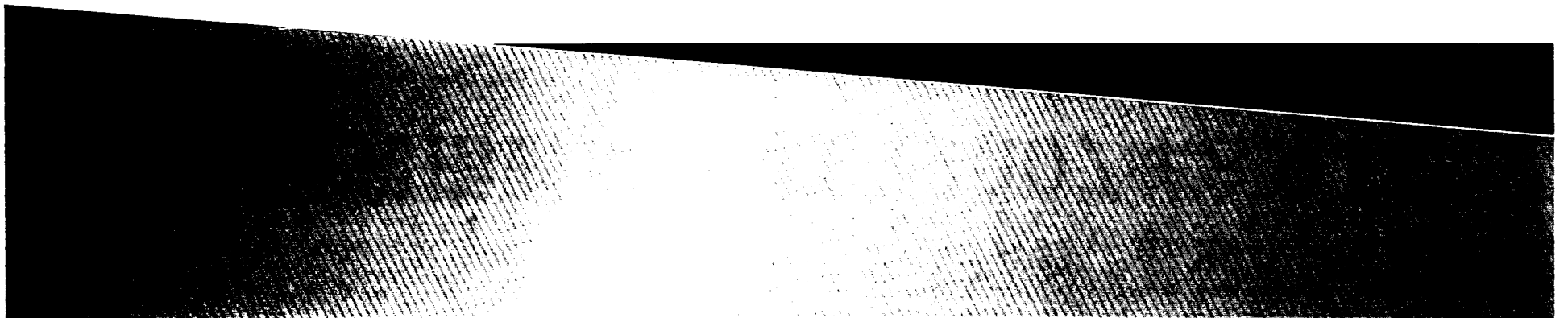


疾患のiPSなどと、iPS作成を目的化しないことが肝要

臨床研究指針2008年 改訂について

神戸学院大学法学部

佐藤 雄一郎



臨床研究指針の見直し(2007年8月～)

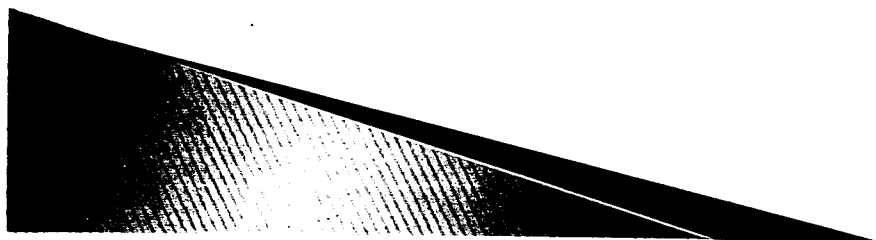
上乗せ規制の必要性？

See, 臨床研究指針(2003年):

「臨床研究には極めて多様な形態があることに配慮して、この指針においては基本的な原則を示すにとどめており」

臨床研究計画の登録

疫学研究指針(2007年秋に改正)との整合性



主な改正点(1)

改正前:「臨床研究」のサブカテゴリなし

改正後:介入研究*と観察研究

医薬品・医療機器を用いた介入研究

それ以外の介入研究

観察研究

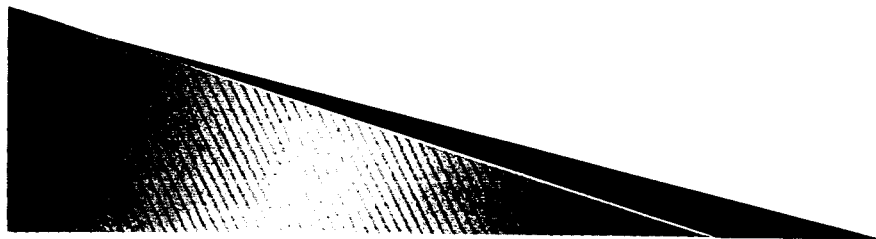
* { 通常の診療を超えた医療行為で研究目的
通常の医療行為であっても割付けのうえ効果等を
比較するもの

ただし、「診断及び治療のみを目的とした医療行為」は
本指針の対象としない(改正なし)

主な改正点(2)

介入研究で、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
→健康被害の補償のため、保険その他の必要な措置

介入研究で、上述のもののほか、手術等侵襲を伴うもの
→臨床研究DBへの登録



主な改正点(3)

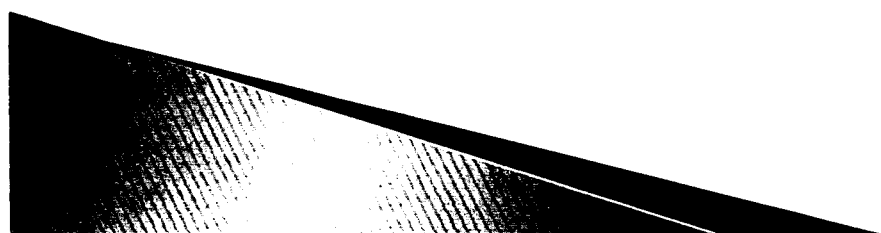
臨床研究機関の体制整備

有害事象に対する対応

研究倫理に関する教育

倫理審査委員会設置の外部委託

委員の教育・研修



倫理審査の外部委託について

＜改正前＞原則として研究機関の中に設置。「ただし、臨床研究機関が小規模であること等により当該臨床研究機関内に倫理審査委員会を設置できない場合には、共同臨床研究機関、公益法人、学会等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することをもってこれに代えることができる。」→特に制限なし

幹細胞研究の特殊性(CPC等の存在)

さらに進んで、幹細胞研究について特化して審査を行う(外部)審査委員会の設置ということはあるか？

