

第6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10月26日（月） 17:00～19:00

場所： 経済産業省別館 10階 1012号会議室

- 議事：
1. iPS細胞を用いる研究の現状等について
    - ・須田年生（慶應義塾大学総合医科学研究センター）
    - ・小川誠司（東京大学医学研究科）
  2. 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」の報告
    - ・厚生労働省医政局経済課
  3. ヒト幹細胞臨床研究のためのGTP策定について
    - ・澤委員
  4. その他

[配付資料]

議事次第

座席表

委員名簿

資料1：第5回専門委員会での主な意見

資料2：「iPS研究の抱える課題」

資料3：「iPS細胞におけるゲノムの安定性の評価」

資料4：「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」について

資料5：「ヒト幹細胞臨床研究のためのGTPについて」

資料6：指針の見直しに関する主な論点

[参考資料]

- 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 : 臨床研究に関する倫理指針について
- 参考資料 4 : 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 5 : 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 6 : 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 7 : 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 8 - (1) : 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)
- 参考資料 8 - (2) : ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針 (平成 21 年 5 月 20 日 文部科学省告示第 84 号)
- 参考資料 8 - (3) : ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針 (平成 21 年 8 月 21 日 文部科学省告示第 156 号)
- 参考資料 8 - (4) : ヒト ES 細胞の使用に関する指針 (平成 21 年 8 月 21 日 文部科学省告示第 157 号)
- 参考資料 9 : 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 (平成 12 年 3 月 6 日 科学技術会議生命倫理委員会ヒト胚研究小委員会)
- 参考資料 10 : ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方 (平成 16 年 7 月 23 日 総合科学技術会議)

第5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9月24日(木)17:00～19:00

場所 経済産業省別館10階

1. 施設基準について

○細胞調製機関は、ES 細胞や iPS 細胞の臨床研究の場合は別の機関ということになり、共同の研究としての議論が必要。

2. 細胞の安全性について

○iPS 細胞の樹立はエピゲノムだけの変化なのか、リプログラミングの過程で何かゲノムに変化が起こらないかという懸念がある。

○今は安全な iPS 細胞の標準化を目指した研究が進行しているところ。

○新規の治療を行うときには、リスクとベネフィットの関係がある。そのバランスで治療の選択をしていく必要がある。

○遺伝子導入した細胞について遺伝子改変されている部分は、指針に適用しないといけない。

3. 臨床研究の審査について

○臨床研究から治験までシームレスに結びついていくような形の指針に改正したい。

○動物実験はある方がよいが、患者をできるだけ早く助けるために開発期間を短くするようなことを考えながら、できる限りの対応が必要。

4. インフォームド・コンセントについて

○研究をする側は、説明をして同意を取る、取得するという言い方をするが、同意をするのは提供者本人で、提供者が同意をしたものを研究者側は受ける、という意味からインフォームド・コンセントを受け取るという表現に落ち着いた経緯がある。

# 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

慶應義塾大学医学部

須田年生

2009年10月26日

# iPS生成の分子機構

---

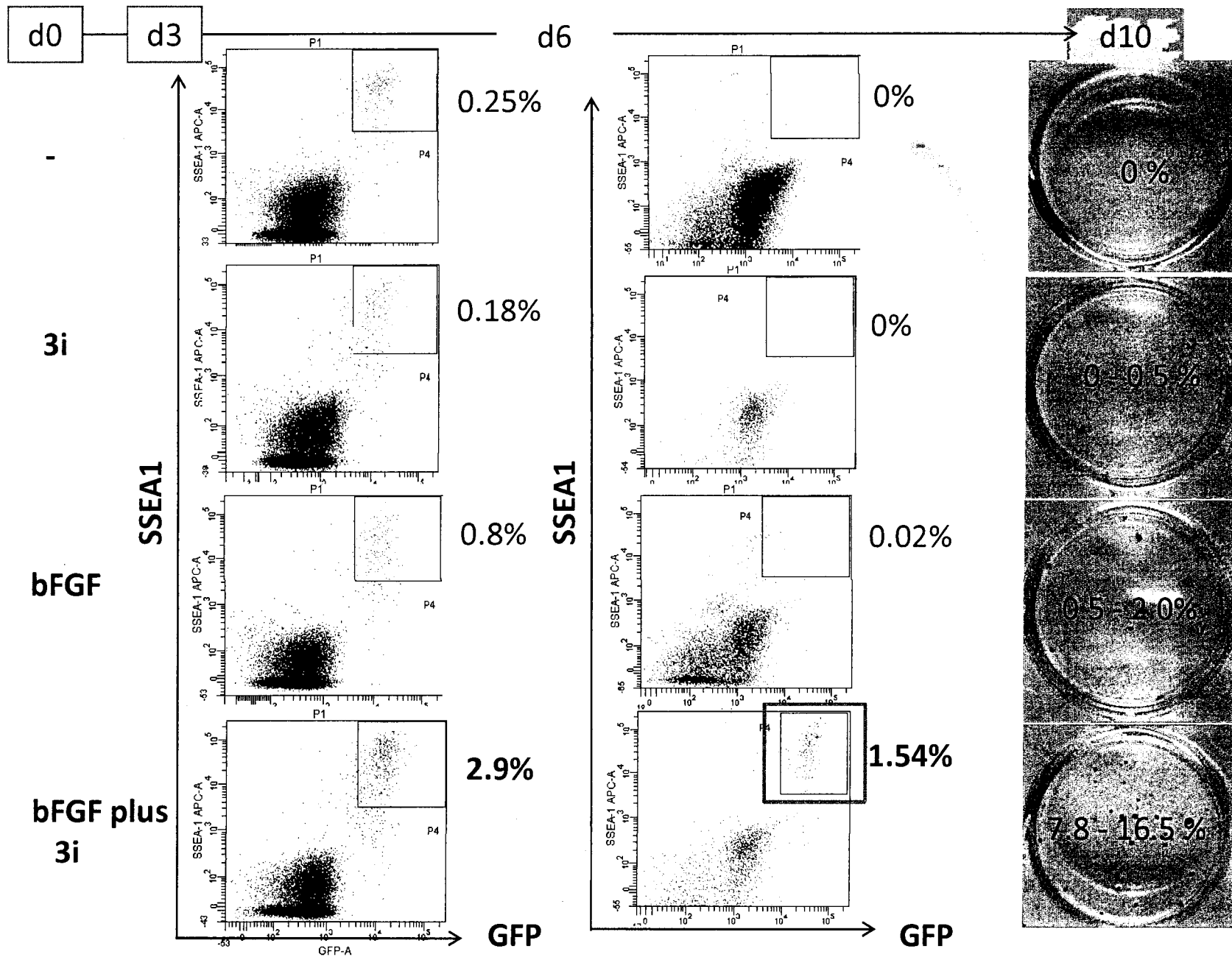
生成頻度が低いことおよび培養期間が長いことにより形成過程の解析が困難

効率を10%以上にあげる。

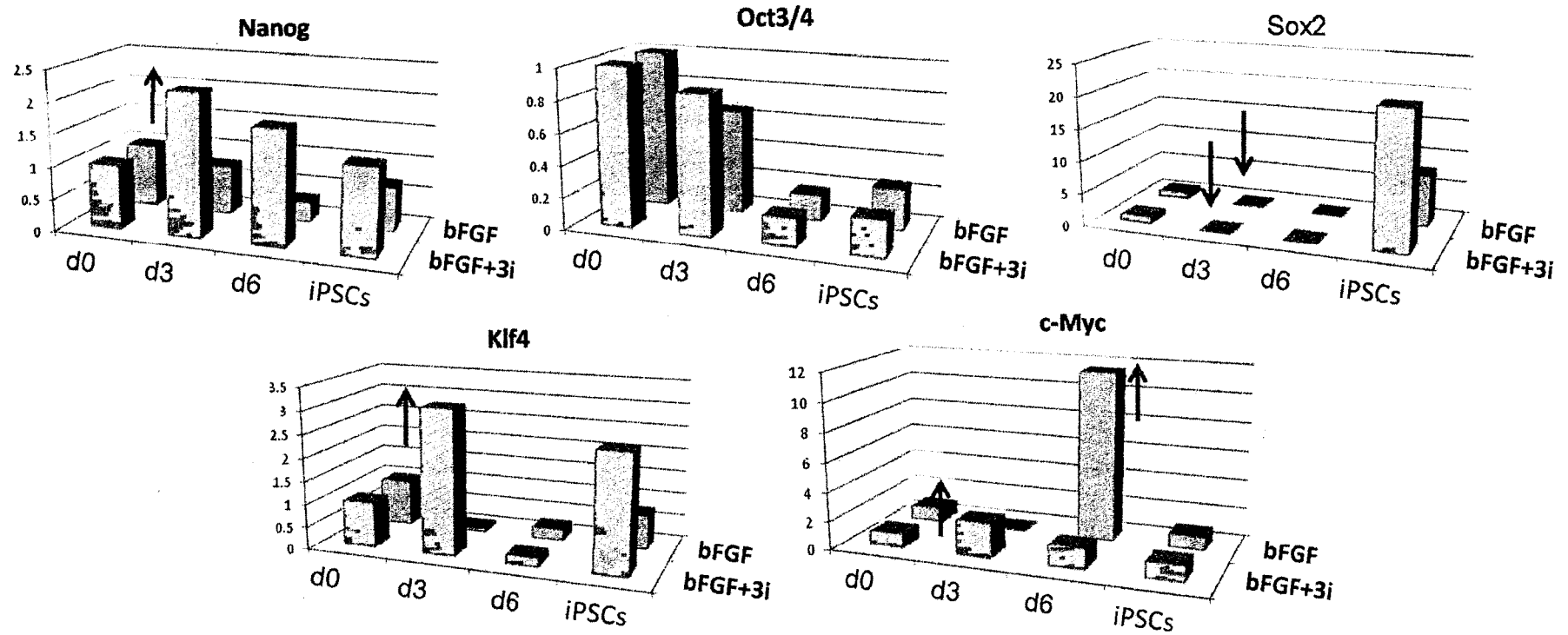
Piggyback の系

PGC の系

# Prospective Analysis of Reprogramming Process



# Temporal Expression of "iPS" Genes



ES-related marker gene expression profiles of group C (bFGF) and D (bFGF + 3i) at day 0, 3, 6, 10  
 Quantitative PCR analysis of ES marker genes on the progress to the pluripotent state were analyzed.

# iPS 細胞の形成のポイント

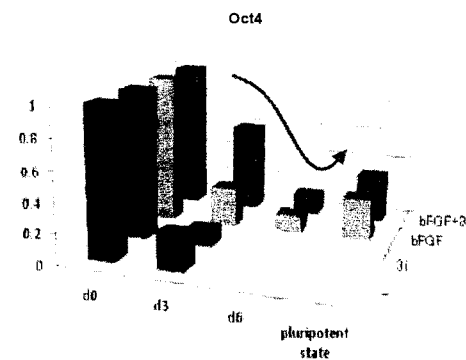
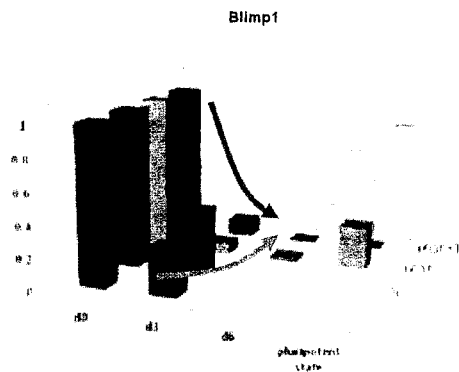
---

Nagy

- Point of no return
- Commitment of iPS

---

- 1) 分化特性の喪失
- 2) 多分化能の獲得
- 3) 多分化能の維持・安定化





# iPS標準化

---

## 作成方法

遺伝子導入:レトロウイルス または センダイウイルス  
蛋白導入

## 由来細胞

線維芽細胞: 胎児性 または 成体  
血液細胞

## 細胞培養

継代数: Partially iPSの除去  
DNA Damage の蓄積

## 細胞の生物学的特性(ことにin vivo)との相関

分化能  
腫瘍原性

# 標準化研究の多様性・困難性

---

Deep Sequencing

ゲノム・miRNAを含むエピゲノム  
糖鎖・表面形質

Bioinformatics の重要性

臨床応用に向けたCell Bankは時期尚早か？

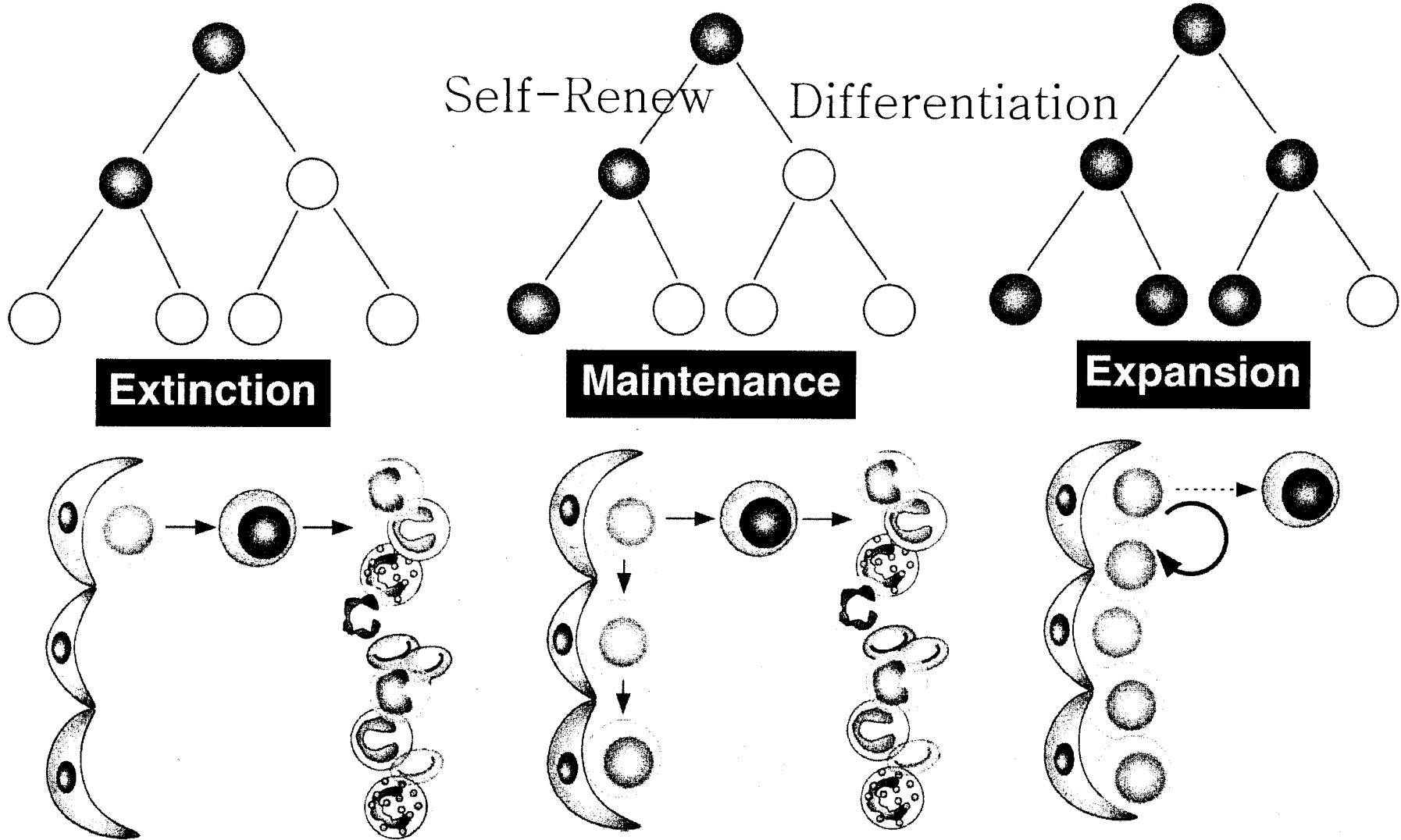
# 腫瘍化の問題

---

永続的増殖 (Persistent Proliferation) と  
表裏一体

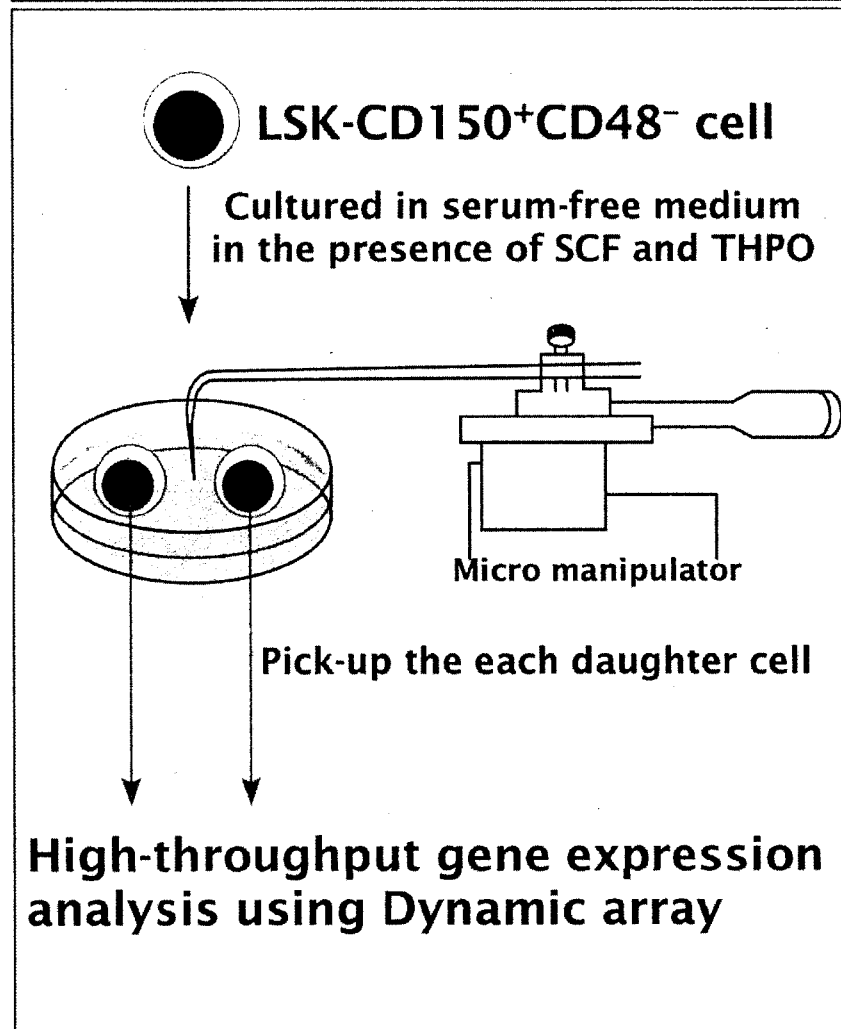
ニッチによる自己複製能の制御

# Stem Cell Fate

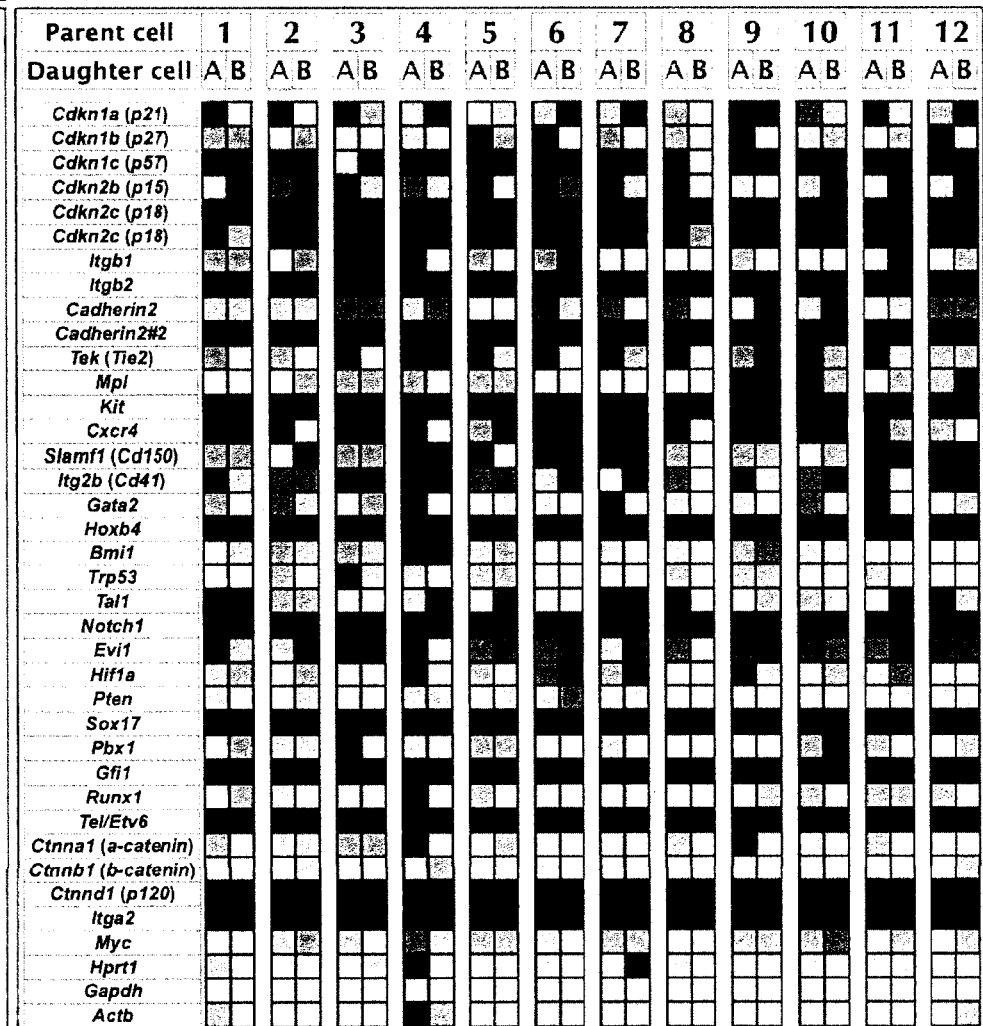


# 幹細胞の運命決定 (対称・非対称分裂の比較)

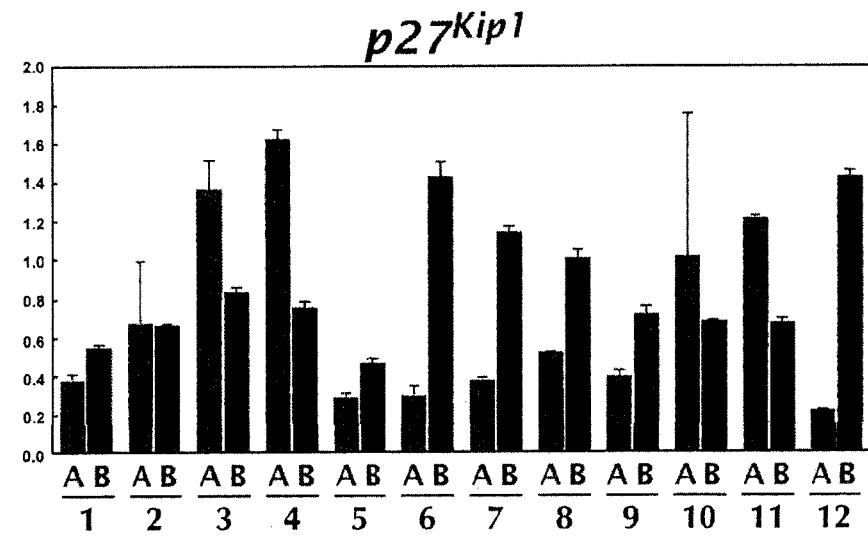
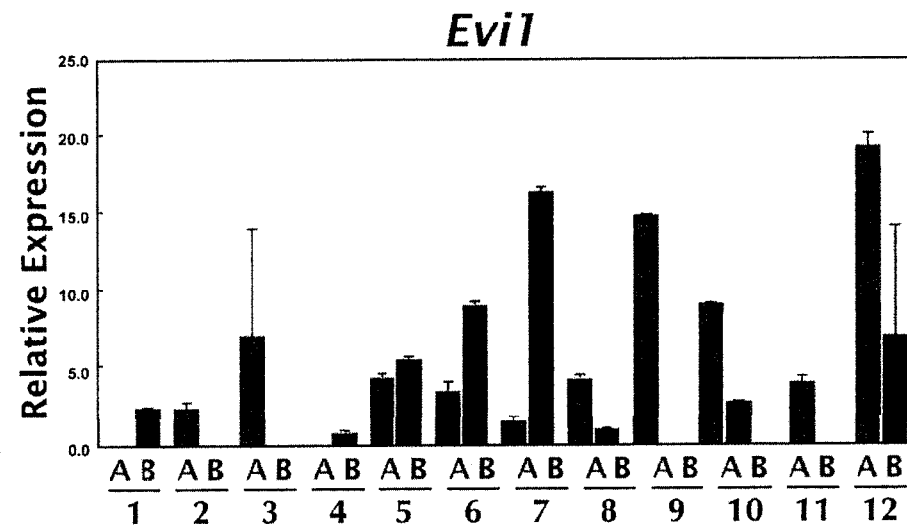
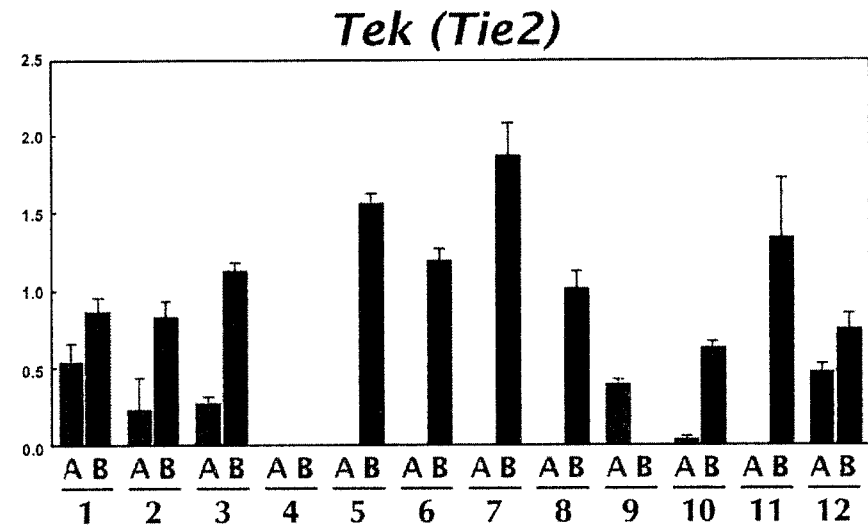
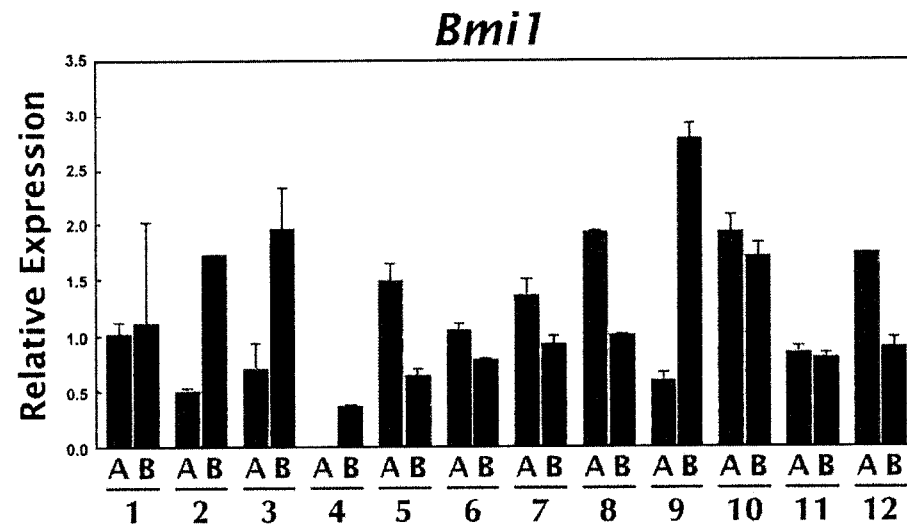
## Isolation of Paired Daughter Cells



## Heat map ( $\Delta\Delta cT$ )



# Asymmetric Expression of Stem Cell Markers in Paired Daughter Cells



# Self-Renew or Differentiation

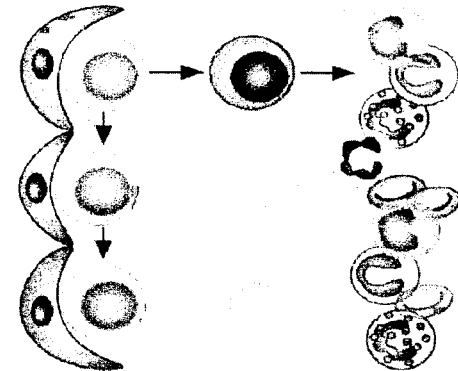
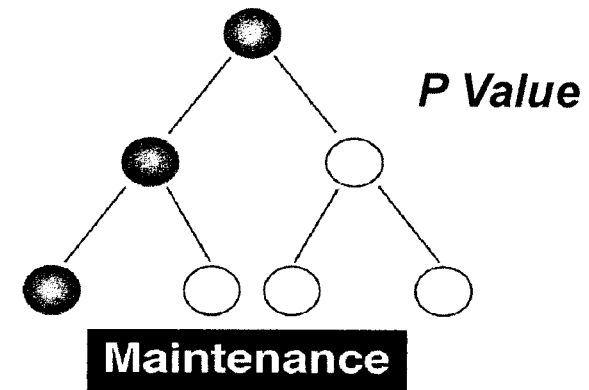
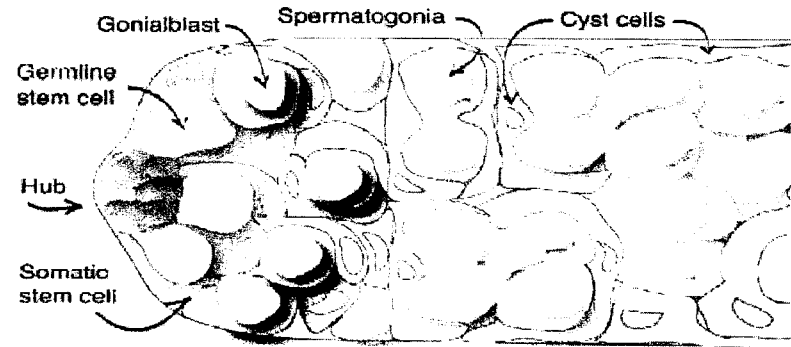
## *Drosophila* Germ Stem Cell

- Relationship to niche
- Commitment:

all or none

## *Mammalian Hematopoietic Stem Cell*

- Sequential events of cell division
- P Value: very close to 0.5



# ヒト疾患モデルへの応用

---

- 神経・心筋細胞など採取困難な細胞の獲得
- Cell Line Workの陥穽  
分化度、純度などのチェック
- 一系列の細胞 vs 多系列の組織



# 細胞移植療法

---

モデル実験：臨床応用するための現実的な  
検証がないかぎり夢物語

- ・必要とされる細胞数
- ・他の治療法との比較・細胞治療の有利性

# 細胞移植療法のスタート

---

- ・移植細胞の少なくてすむ疾患  
眼科領域の疾患
- ・他に治療法のない疾患  
がんに対す免疫細胞療法など

# 目的細胞の安全性

---

- ・多能性幹細胞の安定化  
腫瘍マーカーにより、未分化細胞を  
除去することはできるか？
- ・100%の安全性はありうるのか？  
一定のリスクを了解した上での細胞治療  
ほかに治療法のない疾患  
患者コンソーシアム  
医師・患者インフォームドコンセント

# 臨床への応用研究は重要

---

しかし、研究の発展のためには研究の順番が大事

過去の失敗に習う

- 1) Cell line (Friend Cell) を使った細胞分化  
実験: Primary cell との違い
- 2) Leukemic cell purge の失敗
- 3) Plasticity: 低頻度のため臨床応用難

# Stem Cell Differentiation and Dedifferentiation

February 15-20, 2010

Keystone Resort • Keystone, Colorado • USA



**Organizers:** Shinya Yamanaka and Fiona M. Watt

## **Meeting Topics:**

- iPS Cells
- Pluripotency
- Reprogramming
- Other Pluripotent Stem Cells
- Somatic Stem Cells
- Differentiation of Stem Cells I
- Differentiation of Stem Cells II
- Application of Stem Cells

## **Early Registration Deadline:**

December 15, 2009

To register or for more information on this  
and 50+ other conferences, please visit  
[www.keystonesymposia.org/10B4](http://www.keystonesymposia.org/10B4)  
or call 1-800-253-0685 or 1-970-262-1230.

第6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 3
平成21年10月26日	

# iPS細胞のゲノム安定性の評価

東京大学がんゲノミクスプロジェクト  
小川誠司

## 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」開催要項

### 1 開催の趣旨等

ライフサイエンスは、我が国のものづくりと科学技術の先進性を兼ね備えた分野であり、世界をリードできる先端科学技術の進歩の恩恵を国民が受けることができるよう、その発展に寄与する施策を講じていく必要がある。

この中で、再生・細胞医療といった新たな分野について、再生・細胞医療における共同診療を行うためには、医療機関の間でどのような条件の下に行うことが望ましいか検討していくこととする。

また、細胞・組織加工を製品化していく際に、その製品の特性を踏まえて安全性を確保しつつ、我が国の優れた細胞培養・加工技術を国際的な舞台で活かしていくために、どのような制度的枠組みがふさわしいか検討していくこととする。

### 2 検討事項

- ① 医療機関が患者から採取した細胞について、別の医療機関において培養・加工を行った上で患者の診療に用いることが現行の医療法の下で可能であること及びその条件を明示し、周知徹底すること。（21年度中）
- ② 再生・細胞医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて、産学官の緊密な連携のもとに検討する場を設け、結論を得ること。（22年度中）

### 3 構成員（別紙）

### 4 運営

本会議の庶務は、厚生労働省医政局及び医薬食品局で行う。  
議事は公開とする。

### 5 スケジュール（別紙）

### 6 その他

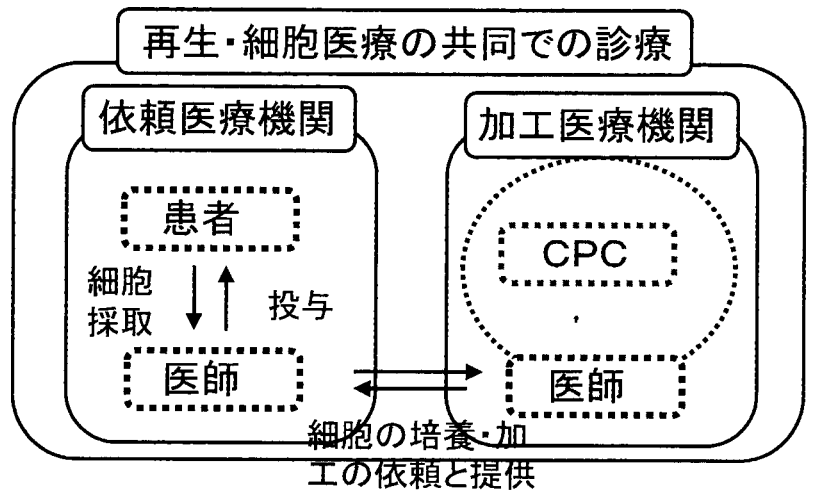
本検討会は、「革新的創薬等のための官民対話」と連携していくこととし、官民対話の場での御意見を踏まえながら進行していくこととする。又、検討会で得られた結論等については適宜官民対話に報告していくこととする。

# 再生・細胞医療における共同での診療(21年度措置) の範囲について

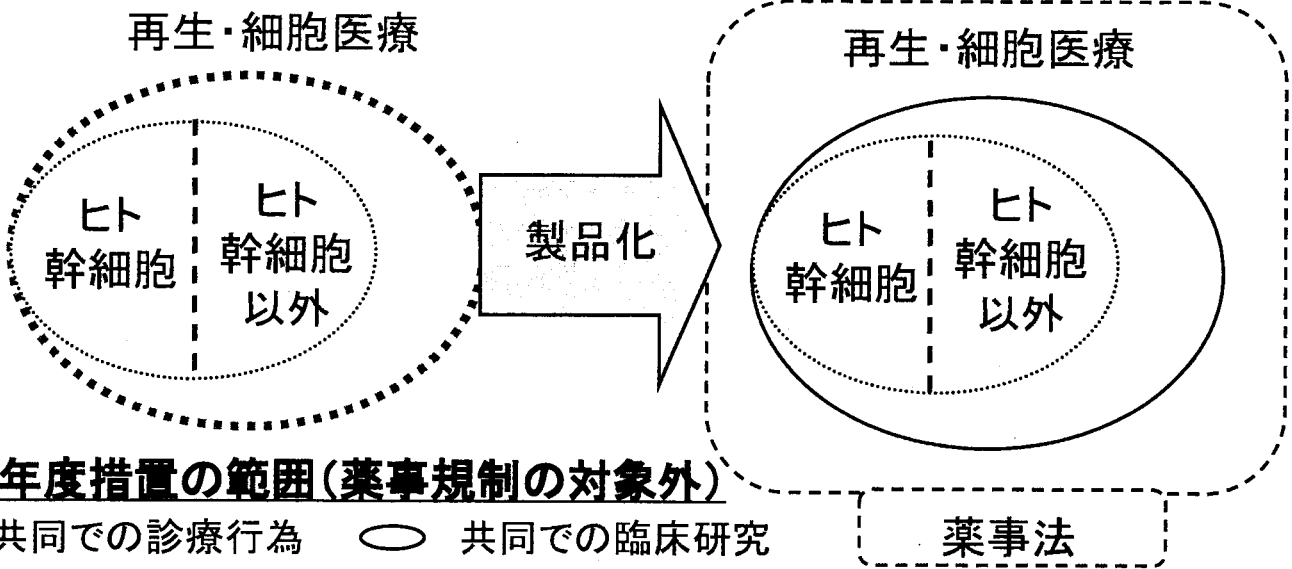
## 1. 複数の医療機関による共同での診療

- 再生・細胞医療における  
細胞採取→培養・加工→投与

というプロセスを、依頼医療機関  
と加工医療機関の共同での診療  
(1人の患者に対して、複数の医  
療機関が共同で医療を提供する  
形をとること)として行う場合につ  
いて検討するもの



## 2. 薬事規制の対象とならない再生・細胞医療



### 21年度措置の範囲(薬事規制の対象外)

- 共同での診療行為
- 共同での臨床研究

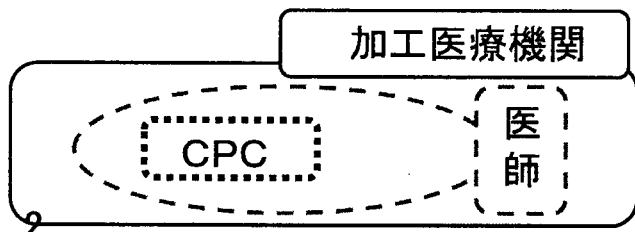
### ※ 依頼医療機関と加工医療機関の関係について

- 依頼医療機関と加工医療機関の関係は 1対1の関係 (自家細胞が対象)



### ※ 加工医療機関について

- 医師の監督の下CPCを運営





## 再生・細胞医療における共同での診療についての前回の議論の整理

### 1. 基本的な考え方

- ① 再生・細胞医療の一般化、普及化を図ることが目的。そのためには、再生・細胞医療は先端的な医療ではあるが、患者にいかに有効性、安全性の高い形で提供できるかという患者の視点からの議論が重要。
- ② 具体的には、加工の段階が分断されるのではなく、細胞採取から、加工、搬送、移植までに至る各過程が一貫して両医療機関により実質的に管理されていることが必要。インフォームド・コンセントについても、細胞採取から、加工、搬送、移植までに至る一貫したものが必要。
- ③ 臨床研究の段階、臨床応用の段階、企業が加わり利用が拡大していく段階など、ステージによって求められる要件は異なる。利用が拡大するにつれて、上乘せの要件が求められる。

### 2. 診療の体制等

- ① 再生・細胞医療の実施については、医療機関（の管理者）としての管理・責任体制を明らかにするために、倫理審査委員会の承認を求める必要がある。
  - \* 倫理審査委員会に求められる役割：製造・品質管理等に関する手順書や搬送方法の承認、それらが適切に守られているかの確認、依頼医療機関において実施された患者についての有効性や安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討 等

### 3. 共同の診療の条件

- ① 倫理審査委員会は、有効性や安全性、品質に関する情報を共有するためにも、依頼医療機関と加工医療機関とで共同開催する必要がある。

- ② 主治医を中心として両医療機関の医師の参加によるカンファレンスを実施し、両方の医療機関の医師が患者の症状の理解のため、患者の情報を共有し、治療方針の決定、責任の共有、重大な事態が生じた場合の対応、移植後のモニタリングに関与する必要がある。
- ③ 長期間にわたって、共同で有効性や安全性の点で患者をフォローできる医療機関間で実施すべき。

#### 4. 加工医療機関について

- ① 加工医療機関は、病院や特定機能病院に限定すべきではなく、有効性、安全性及び品質確保のための一定の要件を満たしている医療機関であればよい。
- ② 加工医療機関における細胞の培養・加工は、必ずしも医師である必要はないが、医療行為の一環として、当該医療機関の医師の実質的な監督の下で実施することが必要。
- ③ 加工医療機関に設置されるCPCの施設の要件
  - (1) 加工医療機関は下記の施設を有すべき。  
例：細胞調整室、着衣室、脱衣室、細胞培養後室、細胞検査室、細胞管理室、モニター室
  - (2) 加工医療機関は下記の設備を有すべき。  
例：電気冷蔵庫、電気冷凍庫、顕微鏡、安全キャビネット
  - (3) 両医療機関で下記を定め、共有しておくべき。  
例：標準作業手順書、衛生管理の手順書、製造管理の手順書
  - (4) 両医療機関で製造管理、品質管理、バリデーション等に関する事項を定め、共有しておくべき。
- ④ 加工医療機関に設置されるCPCの人員の要件
  - (1) 製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者、細胞検査担当者の配置が必要。
  - (2) 製造管理責任者と品質管理責任者は分けるべき。
  - (3) 細胞の培養・加工を監督する医師、品質管理、製造管理等の実施者には一定の知識・経験が必要。

## 5. 移植又は投与

- ① 依頼医療機関についても、実施する再生・細胞医療に関する知識・経験（細胞の培養・加工に関する事項を含む）が必要。
- ② 実施する再生・細胞医療に関する成績について、HPでの公表や、学会等への報告・公表が必要。

## 6. 学会に期待される役割

- ① 1) 細胞培養施設に求められる水準設定とその認定、  
2) 細胞の培養・加工を行う者に求められる知識・経験レベルの設定とその認定、研修の実施、  
3) 個別の技術ごとに、適切な細胞の培養・加工の方法（製造管理、品質管理の方法）の検討、  
4) 実施される再生・細胞医療の科学的な評価とデータの公開等は、関係学会を中心に検討すべき。  
\* その際には、倫理等様々な観点に配慮できる委員構成とすべき

## 再生・細胞医療における共同での診療についての今回の論点

今年度は、自家細胞の培養・加工を他の医療機関において行う場合について、医療機関に存在する懸念を解消するため、再生・細胞医療における細胞採取、培養・加工、投与というプロセスを、依頼医療機関と加工医療機関の共同での診療（1人の患者に対して、複数の医療機関（\*）が共同で医療を提供する形をとること）として行う場合の要件等について整理。

\* 医療法上の開設の許可を受けた、又は届出をした医療機関が対象。

### 1 搬送方法、取り違えの防止など、製造・品質管理のあり方について

\* ヒト幹指針では、治験薬GMP及び「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1314号厚生省医薬安全局長通知）を満たすこととされている。

### 2 治療効果の評価のシステムはどのように構築するのか。有効性や安全性の確認ができない再生・細胞医療が淘汰されていくシステムが必要ではないか。

### 3 加工医療機関についても、細胞の培養・加工だけでなく、実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていることが必要ではないか。

### 4 その他

# ヒト幹細胞臨床研究のためのGTPにつ いて—学会からの提案—

---

大阪大学大学院医学系研究科

心臓血管外科教授

澤 芳樹

# GTP (Good Tissue Practice) の考え方

---

- 細胞・組織を製品化する際の取扱いに関する基準
  - 細胞組織由来製品の採取、調製、出荷において、考慮すべき点(特に感染、試料取違い、異物混入等の予防策)をまとめたもの
  - 米国でも医療行為、医薬品・医療機器を問わずカバーされるGTPが連邦規則として存在(21CFR1271、2004年11月公布)
-

# 日本におけるGTP

---

## □ 日本ではいわゆる“1314号通知”

(「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年厚生省医薬安全局長通知)

すでに薬事承認されている、もしくはこれから薬事承認を目指して治験を行う細胞・組織由来製品を対象としている。

---

# 1314号通知の構成 その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」(“別添1”)

- 以下を確保することを目的に作成された基本的要件
    - 1) 細胞組織利用医薬品・医療機器の品質及び安全性
    - 2) 細胞・組織の取り扱いに関する科学的及び倫理的妥当性
  
  - 品質管理システム、施設・設備といったGMPの視点を加味した規定も存在。
-



## 1314号通知の構成 その2

---

### 「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」(“別添2”)

- ヒト由来細胞・組織加工医薬品・医療機器に特化した品質及び安全性確保のために必要な基本要件。
  - いわゆる「確認申請」に必要な資料の内容を示す。
  - 平成20年にはヒト自己由来、ヒト同種由来の製品に特化した指針がそれぞれ策定、施行された。
-

# 「ヒト幹細胞臨床研究指針」におけるGTP その1

## 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」目次より

第3章	ヒト幹細胞の採取	18
第1	提供者の人権保護	18
1	提供者の選定	18
2	インフォームド・コンセント	18
3	提供者となるべき者に対する説明事項	18
4	代諾者からのインフォームド・コンセント	19
5	提供者が死亡している場合	19
6	手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合	19
7	提供者に移植又は投与を行う場合	19
第2	採取段階における安全対策等	19
第4章	ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等	20
1	品質管理システム	20
2	細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除	20
3	その他	21
第5章	ヒト幹細胞の移植又は投与	21
第1	被験者の人権保護	21
1	被験者の選定	21
2	インフォームド・コンセント	21
3	被験者となるべき者に対する説明事項	21
4	代諾者からのインフォームド・コンセント	22
第2	移植又は投与段階における安全対策等	22
1	ヒト幹細胞に関する情報管理	22
2	被験者の試料及び記録等の保存	22
3	被験者に関する情報の把握	22

現行の指針では、「採取」、「調製」、「移植又は投与」の3プロセスごとに、  
1)被験者(又は提供者)の人権保護  
及び  
2)安全対策  
として規定。

ただし、2)安全対策については、全プロセスにおいて、「1314号通知に規定するところによるものとする」とされている。

## ヒト幹細胞臨床研究におけるGTP その2

---

- 現行のヒト幹指針では第3章から第5章までがGTPに相当する内容を規定
  - これは、医師が行う臨床研究に関して日本に存在する唯一のGTP。
  - ただしその内容は事実上1314号通知の規定と同一。
    - あらゆる臨床研究に、確認申請のGTPである1314号通知が、そのまま適用されている状況は果たして適当といえるのか？
-

# 治験とヒト幹指針が対象とする臨床研究の 相違点・共通点

---

## □ 相違点

- 治験は、企業もしくは医師が「製品化」「薬事申請」を意図して開始される臨床試験
- 一方臨床研究は、まだ製品化を念頭におかず、探索的に行われるケースも多い。

## □ 共通点

- いずれもFirst in Man trialからPhase 3までを含む臨床試験である。
-

# 臨床研究に求められる(求めたい)GTPの ポイント その1

---

## □ 探索段階の研究にも対応した記述や許容範囲の明示

→たとえば、大量生産を意識した製品の均一性の基準などは、「製品としての薬事申請」までをイメージできていない探索的臨床研究には「過剰な規制」とならないか。

## □ 項目によっては、薬事のプロ同士(PMDA審査官 vs 企業)ならば不要と思われるようなところでも、懇切丁寧な記述が必要。

→指針の「読者」は、基本的に薬事の「ノンプロ」である医師と各研究機関の倫理審査委員であることに注意。

---

## 臨床研究に求められる(求めたい)GTPの ポイント その2

---

- ただし治験も臨床研究も、新規の幹細胞由来製品のFirst in Man trialである点では同等。
  - 治験への連続性も、臨床研究を行う上で考慮されるべき点。
    - GTPの基本コンセプトは1314号であれ、ヒト幹細胞指針であれ、共通であるべき。
    - (前回の山口委員のご意見も含めて)
-

## 日本再生医療学会の取り組み

---

- 学会内に「臨床研究ガイドライン委員会」を設け、臨床研究に求められる基準について本日のような内容について議論を重ねた。
  - 1314号通知作成にたずさわられた。早川堯夫先生(PMDA顧問)のご協力を得てさらに検討中。
  - 1314号通知(別添1、別添2)をベースに、臨床研究の現状に合わせたGTPをご提案したい。
-

## 「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

### 主な論点

#### 1. 本日、検討すべき論点

- ES細胞やiPS細胞を用いる臨床研究を開始する際に求められる要件について
  - ・ ES細胞を用いる臨床研究に関する倫理的問題の有無
  - ・ 採取、樹立、調製、移植又は投与段階での問題点
- それらの臨床研究を適切に推進するための指針の見直しについて

#### 2. 今後、検討すべき論点

1. 指針の適用範囲について
2. ヒト幹細胞の定義について
3. 対象疾患等について  
考え方) 指針の適用範囲に、全てのヒト幹細胞治療の対象となりうる疾患を含める。
4. ヒト幹細胞の調製について  
考え方) 調製機関の要件の、「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」第17条第1項の条項を書き出す。
5. ヒト幹細胞臨床研究の研究機関の基準について  
考え方) 臨床研究開始段階の最低限の基準を「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」の報告をもとに検討する。
6. ヒト幹細胞臨床研究の有効性と安全性について  
考え方) 基本的な原則を指針に表記し、臨床研究の段階や対象疾患、用いるヒト幹細胞等基準を学会で作成する。
7. 研究体制について
8. 倫理審査委員会について  
考え方) 基本的に、機関内倫理審査委員会と「ヒト幹指針に関する審査委員会」の二重審査を継続し、外部審査委員会での審査を認める条件を記載する。
9. インフォームド・コンセントについて  
考え方) 「インフォームド・コンセント」という用語を使用せず、わかりやすい表現に統一する。
10. その他
  - ・ データベース登録による情報の公開。
  - ・ 臨床研究から治験までシームレスにつなげる。