

## 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の主な意見

日時 平成21年6月29日(月)15:00～17:05

場所 アルカディア市ヶ谷私学会館

### 1. 対象疾患について

- 遺伝子治療やヒト幹細胞臨床研究は適応疾患のハードルが高く、有効性の評価の際に有意差が出にくい。
- 疾患対象が限られているため、研究者が自主的に研究申請を自粛することがある。
- 対象疾患の指針適合の判断については施設内委員会での裁量に任せられ、施設間の格差がこりうる。
- 細胞治療の戦略として、①安全性担保のため、少数の移植細胞を用いる疾患を対象にするべき(具体的に、オーファンな黄斑変性症) ②安全性確認が容易な疾患から ③肝臓、心疾患などは、ヒトを使用せずにシミュレーションから行う。
- 成功例が出てきたら適応疾患が広がってくる。
- 対象疾患の具体例をQ&Aで明示する必要がある。

### 2. 施設基準について

- 学会から、臨床研究をスムーズに行うための体制について基準を提言する。
- 外部機関に依頼する制度を作る(共同研究体制)。
- 実施機関の基準についてはGMPのレベルほど厳しくないものを、学会から提案したい。
- 培養やモニタリング方法によっては、遺伝子変異が起こりやすくなるため、CPCには適度の規制が必要。
- CPCについては、臨床研究がスタートする時点と、中間時点で変わっていくような柔軟性が合理的。

### 3. 細胞の安全性について

- 造腫瘍性の評価については、遺伝子の評価だけでは不十分でバイオアッセイが必要だ。しかし、現状では確立した評価方法はない。
- 安全性の確認には動物実験が必須だが、完璧でないことは明白。臨床研究での長期経過観察が必要。
- 培地などの培養条件でシグナルが影響をうける結果、エピジェネティックな変化が起こる。培地の開発などが必要。
- 安全性を確保するために長期経過観察の過程で危険を回避するシステムを構築する。

#### 4. 研究実施の審査体制について

- 臨床研究の内容によって研究実施の二重審査を変えていく。
- 施設間の倫理審査委員会の差がでないように、倫理委員会間の協調が望まれる。
- 学会で臨床研究をスムーズに行う体制を作る。
- 審査委員の立場からみて、倫理委員会の質はまだ十分ではない。たとえばES樹立の指針では二重審査は継続するため、同様に、ヒト幹の審査も二重審査の必要がある。
- 倫理委員会の教育や審査ガイドラインの作成が必要。

#### 5. 研究者の教育

- 研究者が、科学性の論点について熟知していない場合がある。
- 研究者の思い入れが強く、臨床研究はまだ模索の段階であることへの理解が必要。
- 厚生労働省のヒト幹審査のホームページなどで審査内容を公開する。

#### 6. 補償について

- 臨床研究の倫理指針では、医薬品・医療機器を用いた介入研究は補償の措置が必要だが、抗がん剤などは保険商品がない。そのため医療費・医療手当で補償するなどの措置をとる。
- 研究に参加する段階で補償の内容はインフォームドコンセントを得る。

#### 7. その他

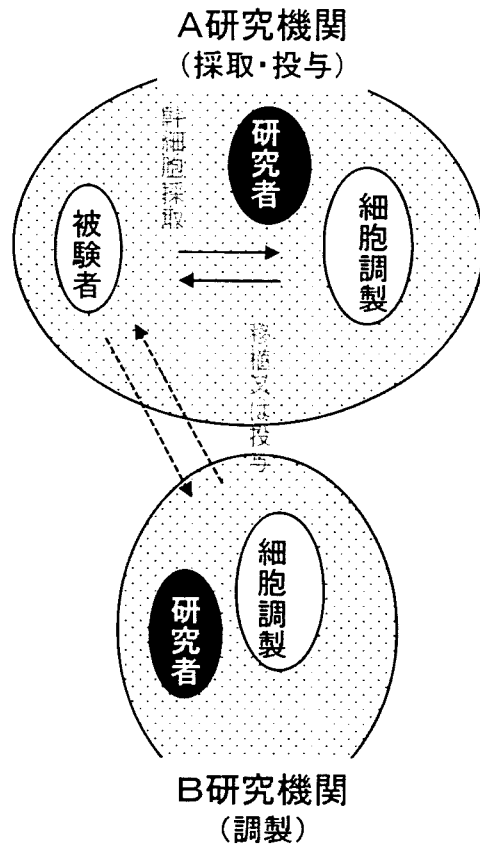
- 国際協力の必要性。
- 臨床研究の重要性の周知と安全性情報の公開をする。
- 患者や国民向けの Q&A 作成。
- 患者団体とコンタクトが必要。

# 研究体制

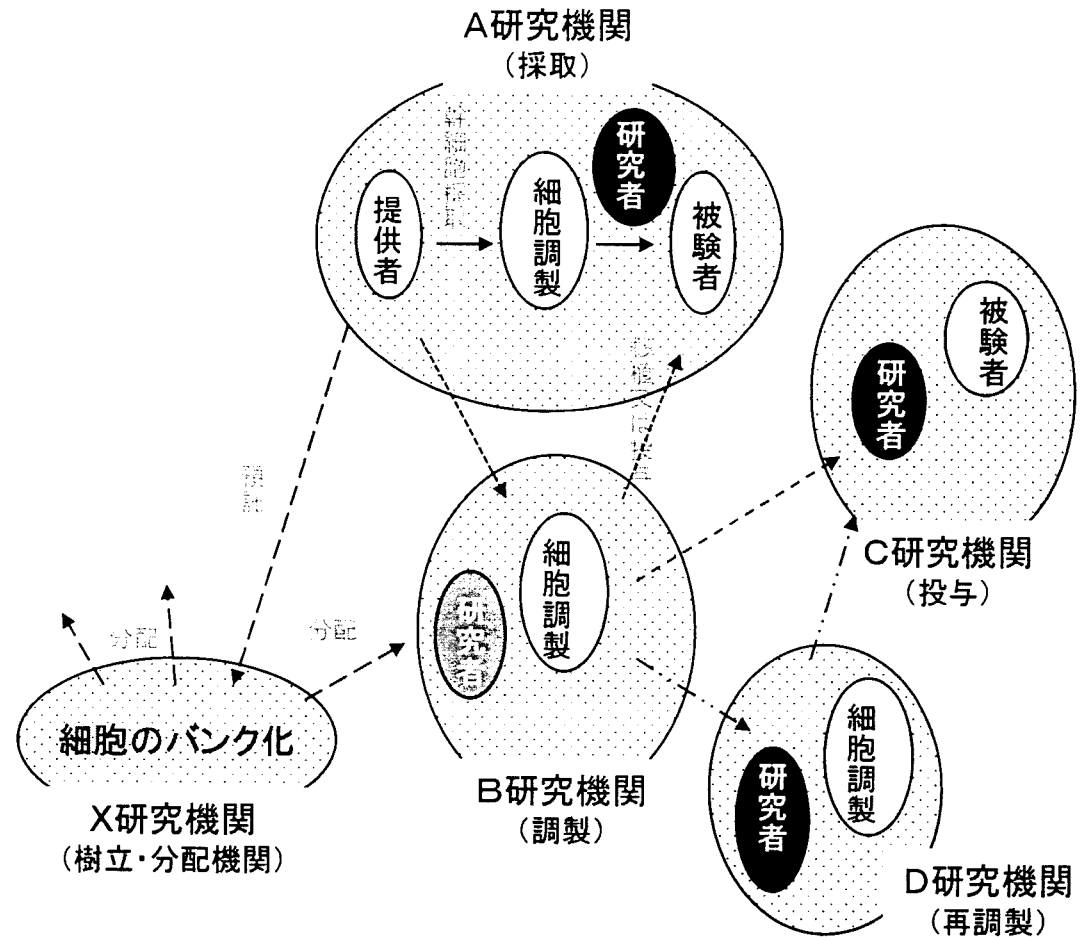
第3回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の  
見直しに関する専門委員会  
平成21年7月29日

資料 1-(2)

## ①自己由来細胞



## ②同種由来細胞



# 自己由来およ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、iPS細胞	分化度の違い 感染の伝播
細胞の提供者	被験者本人	あり（幹細胞、余剰胚、体細胞）	提供者に対する倫理的配慮、ドナー情報の扱い
研究機関	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 (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)		現状区別なし
関係する研究機関	A: 採取機関と投与機関は同一 B: 調整機関	A: 採取機関(細胞等) B: 調整機関 C: 投与機関 X: 樹立・分配機関	共同研究の体制 品質施設基準規制
流通性	個人差	広く流通する可能性	薬事法の関与
対象疾患	(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 ・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 (2) 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 (3) 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		現状区別なし
試料・記録の保存	最終調整物 適切な期間、血清等の試料 10年間、記録 10年間		現状区別なし
研究実施の許可体制	倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会の意見 厚生労働大臣の意見 当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定		現状区別なし

# 倫理審査の外部委託について

## 臨床研究に関する倫理指針

＜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)
- ▶ 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

## 第1回と第2回の専門委員会の意見のまとめ

### 賛成

- 外部倫理審査会での審査は審議内容を充実させるもの

### 条件付き

- 倫理審査委員会の施設間格差をなくすための倫理委員会間の協調
- 倫理審査委員の研修、教育が必要
- 倫理委員会の審査ガイドラインの作成が必要
- 中央審査との二重審査で倫理委員会のレベルを維持

第3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7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)」

# ES細胞の医療応用における問題点

## 胚提供に関わる問題

- ・ICの方法
- ・ドナーセレクション(スクリーニング)
- ・体外受精・凍結・解凍のプロトコール
- ・匿名化

## 培養技術に関わる問題

感染性因子の排除 造腫瘍性などの細胞自身のもつリスク

培養液 接着基質 解離液 凍結液

蛋白成分についてはアニマルフリー、リコンビナント蛋白の利用が進んでいる。  
動物由来成分によるリスク vs ヒト由来成分によるリスク  
抗原性の点から、N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc)の混入のコントロール

培養環境をdefine することによるリスク (ex. より増殖能の高い細胞群の選択)

すでに樹立されている細胞株の扱い

## 品質管理基準としての特性解析

無菌試験、ゲノム解析(染色体、CNV)  
マーカー分子・遺伝子発現? 分化能?

## 細胞株の選択基準

## その他

バンキングや細胞株の分配方法

## cGMP-compliant reagents for human ES/iPS cell culture

Reagent	Supplier	Regulatory comments
DMEM	Invitrogen Corporation, USA	Custom manufactured under cGMP with full USP sterility testing
Knockout SR	Invitrogen Corporation, USA	Custom manufactured under cGMP with full USP sterility testing
l-Glutamine (200 mM)	Invitrogen Corporation, USA	Manufactured under cGMP
Non-essential amino acids	Invitrogen Corporation, USA	Manufactured under cGMP
Trypsin/EDTA	Invitrogen Corporation, USA	Manufactured under cGMP; porcine parvovirus tested
Collagenase NB6	Nordmark Arzneimittel GmbH, Germany	Manufactured according to cGMP guidelines. sterility tested according to EP
Human basic FGF	Strathmann Biotec AG, Germany	Manufactured under cGMP
Fetal bovine serum	Cambrex Bio Science, USA	Qualified under cGMP, (Australian, USA origin)
DMSO	Sigma-Aldrich, USA	Biotechnology performance certified; USP & EP compliant

## Commercially available defined media for human ES/iPS cell Culture

Medium	Supplier	Comments
mTeSR1	Becton Dickenson, USA	non-animal free, BSA etc.
TeSR2	Becton Dickenson, USA	Animal free
HesGro	Millipore	Animal free, used with human feeder
StemPro hESC SFM	Invitrogen Corporation, USA	non-animal free. BSA etc.
Knockout SR Xeno Free	Invitrogen Corporation, USA	Animal free, used with human feeder

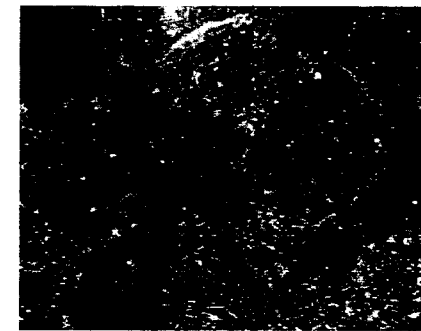
### Substrate for human ES/iPS cell culture

Martix	Supplier	Comments
Matrigel, Geltrex	Invitrogen, BD	animal derived crude matrix
CellStart	Invitrogen Corporation, USA	animal free
Human fibronectin, laminin etc.		human derived , recombinant

### Feeder

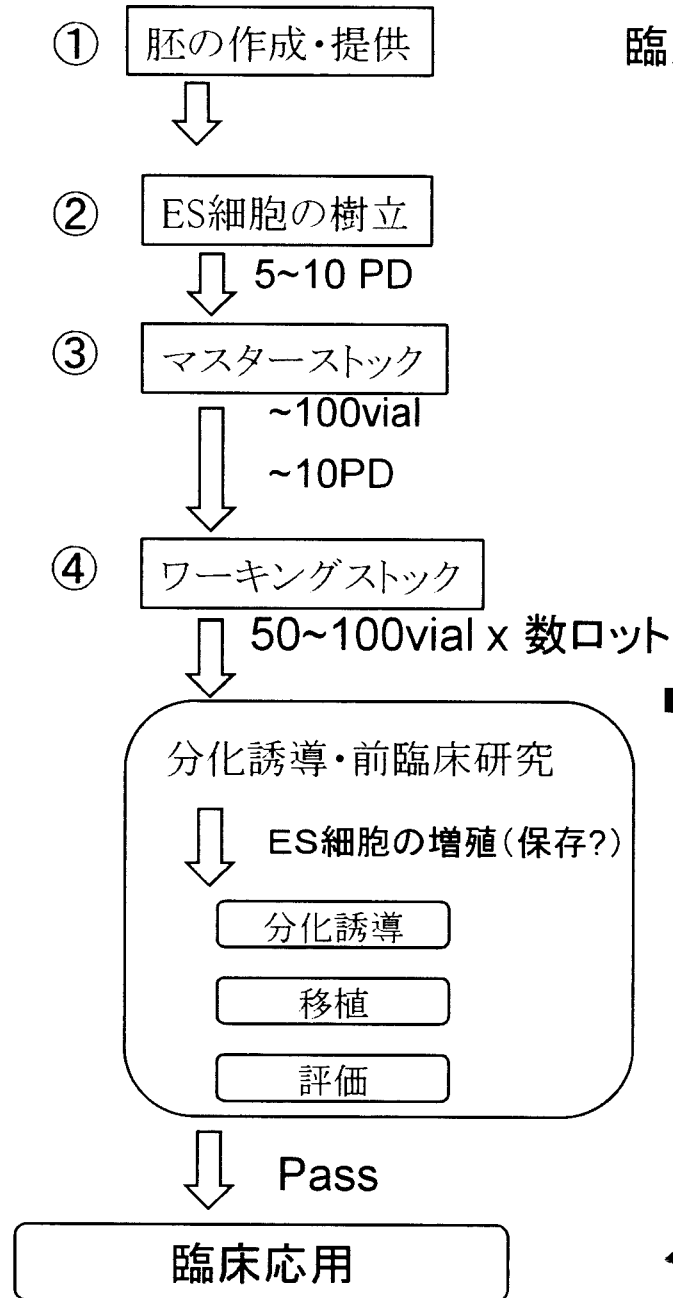
Mouse embryonic fibroblast  
Human dermal fibroblast

### Xeno free medium/ humanized matrix





## 臨床用ES細胞のバンキングと分配(例)



### ③ 品質検査基準

無菌試験:細菌・マイコ・ウイルス  
核型(Gバンド、FISH)・CNV・STR  
遺伝子発現、表面マーカー  
増殖、(分化能)

### ④ 同一性試験 凍結解凍、継代による変化検査

核型(Gバンド、FISH)・CNV・STR  
遺伝子発現、表面マーカー  
増殖、(分化能)

前臨床研究の開始段階でプロトコール  
が確認されていることが望ましい