

第4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8月25日（火） 15:00～17:00

場所： 中央合同庁舎第7号館（金融庁） 11階 1114 共用会議室

- 議事： 1. 幹細胞研究に関する海外動向について  
・古江-楠田美保（（独）医薬基盤研究所）
2. 細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について  
・鹿野委員（（独）医薬品医療機器総合機構生物系審査第2部）
3. 指針の見直しに関する検討の概要について
4. その他

[配付資料]

議事次第

座席表

委員名簿

資料1-(1)：第3回専門委員会での主な意見

資料1-(2)：ヒト幹細胞臨床研究におけるES細胞の取り扱い

資料2：「海外におけるヒト幹細胞バンク」（古江-楠田参考人提出）

資料3：「細胞・組織加工製品の確認申請について」（鹿野委員提出）

資料4-(1)：「基本原則（案）」

資料4-(2)：ヘルシンキ宣言

資料5：「ヒト幹細胞臨床研究に関する指針」の見直しに関するこれまでの検討概要  
について（案）

[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)

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の主な意見

日時 2009年7月29日(水) 17時から19時

場所 KKRホテル東京 白鳥

1. ヒト幹細胞の定義について

○クローン胚由来の幹細胞の位置づけ。

2. ES細胞について

○ES細胞の臨床応用は、原材料を適切に管理し、安全性が確保されていれば問題はない。

○細菌や真菌、ウイルスの混入は細胞を用いて確認することが可能であり、他種血清やフィーダ一細胞を用いる危険性は低いと考えられる。

○すでに海外で樹立・臨床応用されているES細胞株は樹立の段階ではGMPに準拠していないが、最初の段階からコントロールしたものと同等の安全性が確保され、利用に関して現実的な問題は少ないと考えている。

○未受精卵は廃棄されるということが決まってから、インフォームド・コンセントがなされる特殊性が現行の手続きとは異なる。

○技術的には、文科省指針で(基礎研究に限る指針で)作ったES細胞を使用することは可能であるが、臨床使用のための指針にどの段階から含めるのかを検討する。

○連結不可能匿名化でトレーサビリティが失われることは問題にならないのか? 樹立のところでICの段階で基礎研究と言っておいて、それを後で臨床に使うというのは問題となるか。

○外国でGMP基準のES細胞が作られて、それが輸入され使用される問題意識が必要。

○細胞の安全性について、本当に安全性が保たれているかどうか、GMPあるいはSOPがしっかりしたものかどうかというところのテクニカルな問題を審査委員会で審査していく。

3. 指針・制度のあり方について

○現在の体性幹細胞の指針というのは、要するに幹細胞の獲得から投与の一本のものでマニュアル化してやっている。ES細胞やiPS細胞を作るところから規定するならば別の指針を作成する考えもある。

○患者と医者がいて、どう細胞治療を進めるかは説明と同意の上で行われるものだ。どのような細胞を使用するか、たとえば海外から輸入する細胞株はその1つの選択肢に過ぎない。

○外国から間葉系幹細胞が輸入されすでに日本で治験が開始されている。それは、薬事申請に従って行われているので指針の対象外であるが参考にすべき。

○薬事におけるES細胞やiPS細胞の使用についての指針作成のために研究班を立ち上げ検討中。

#### 4. 審査体制について

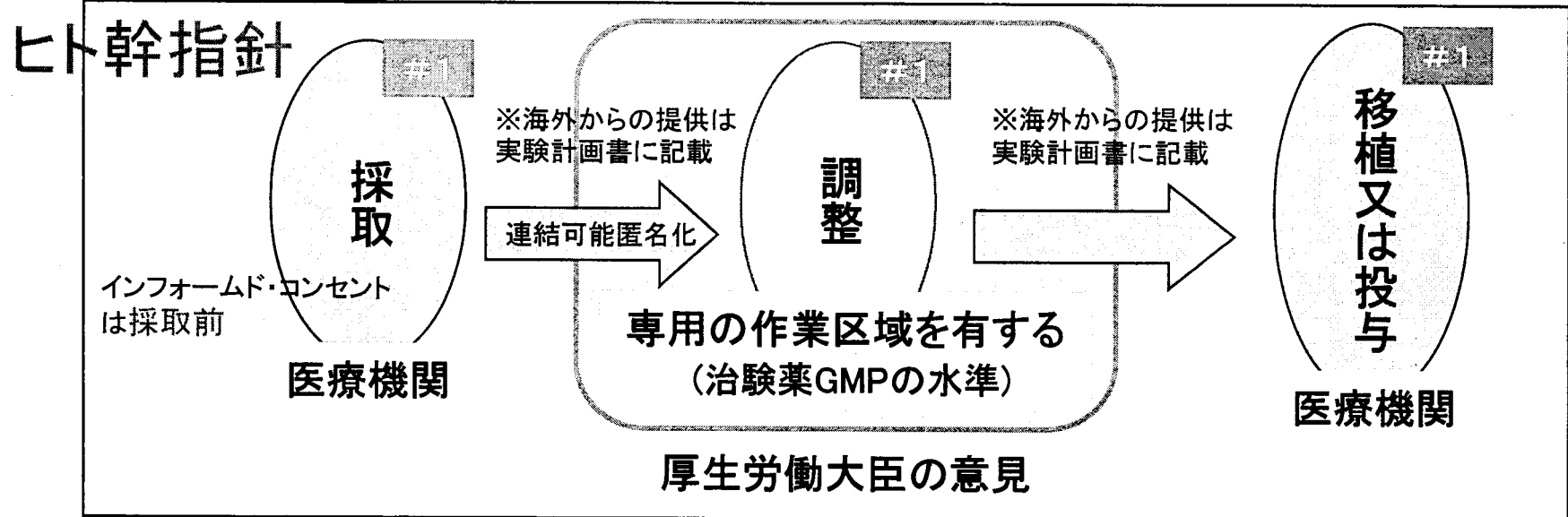
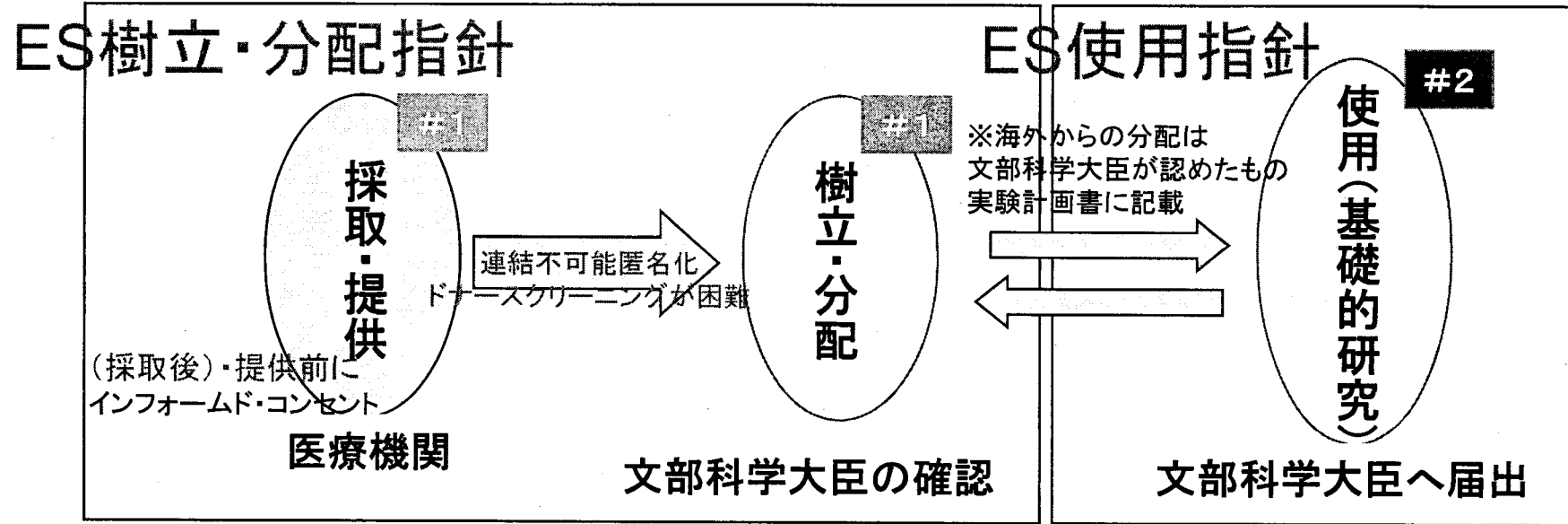
- 中央の審査委員会と倫理審査委員会の二重審査体制の継続。
- 審査の外部委託への方向性として、施設のレベルと研究の普及度や確立度を念頭におき規制緩和の方向性を検討する。
- きわめて先進的な医療、多施設の共同研究、細胞調整のみを行う機関などの臨床研究の多様性に応じたケース・バイ・ケースの議論が必要である。
- 外部委託された倫理委員会に、対象研究機関の施設、設備、研究者などの現地調査の権限を委任する必要性。

# ヒト幹細胞臨床研究における ヒトES細胞の取り扱い

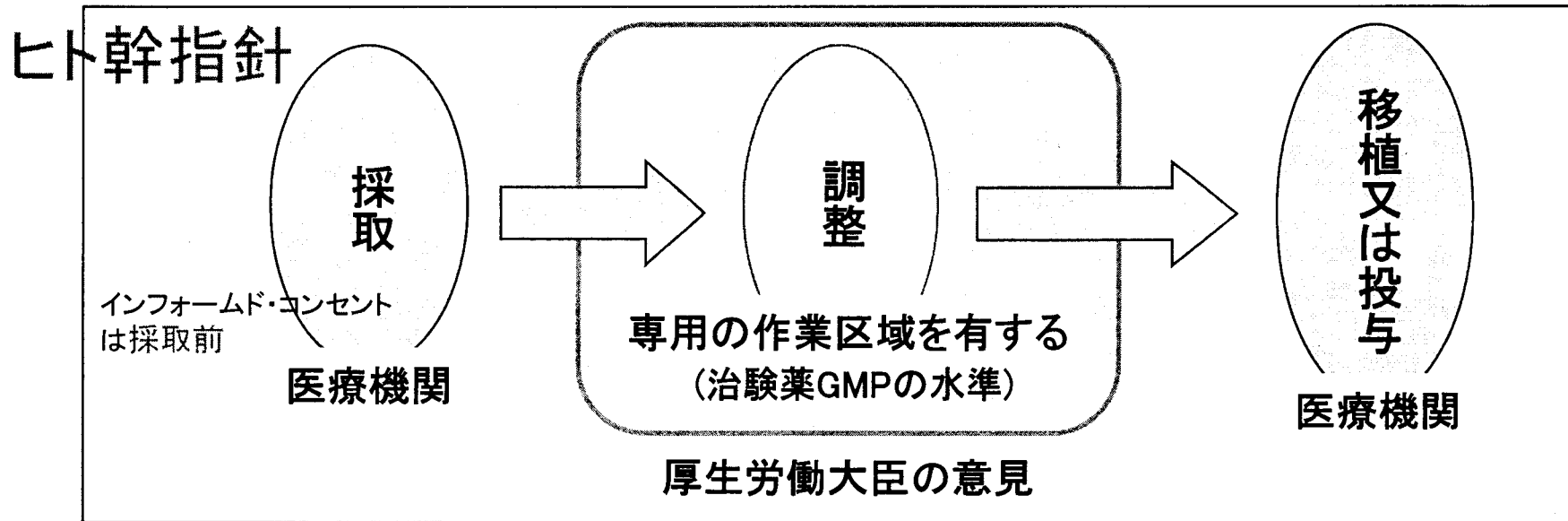
# ES指針とヒト幹指針の研究機関の比較

#1: 機関内倫理審査委員会の了承

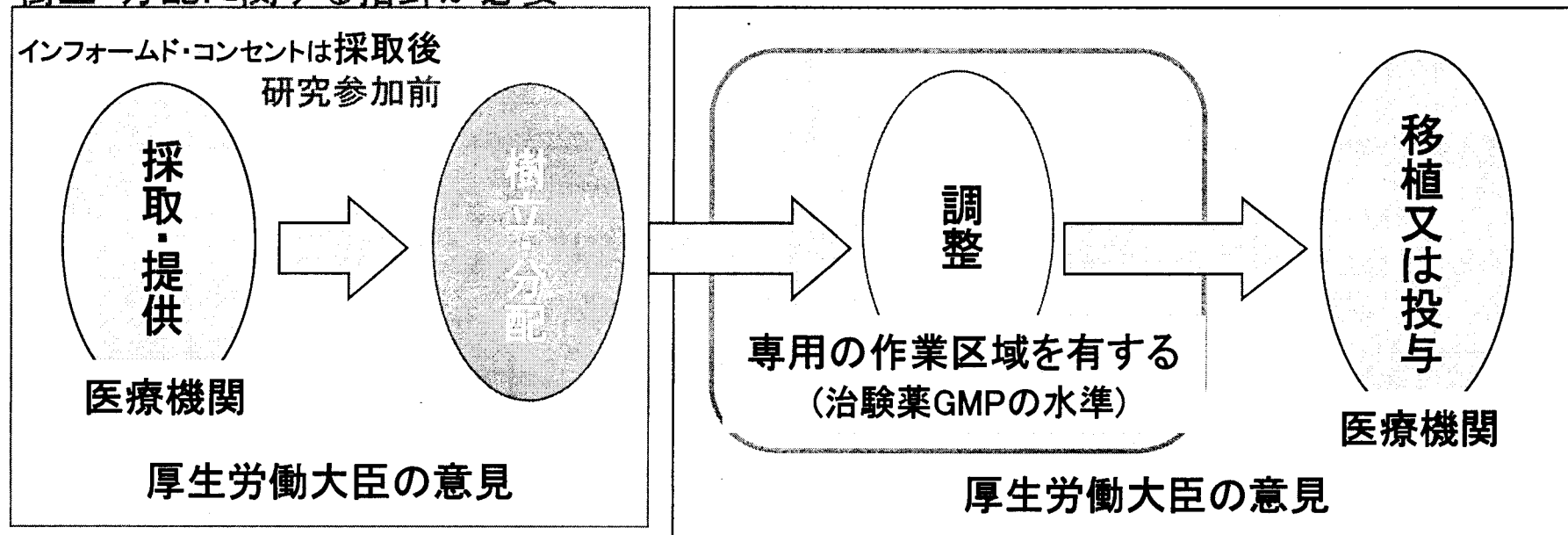
#2: 他の機関の倫理審査委員会の了承も可能



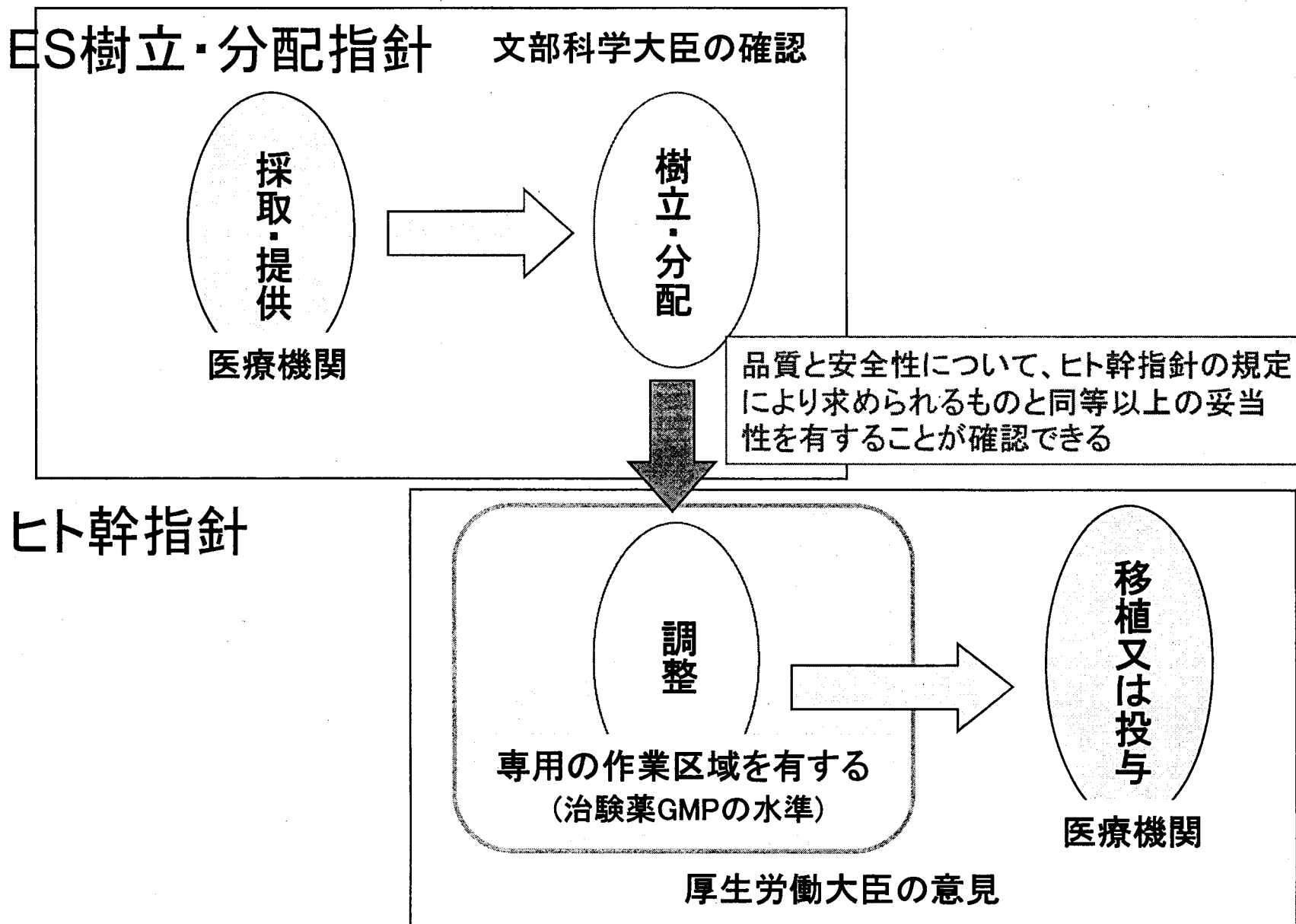
# ヒト幹指針に準拠したES細胞の臨床使用(案)



## 樹立・分配に関する指針が必要

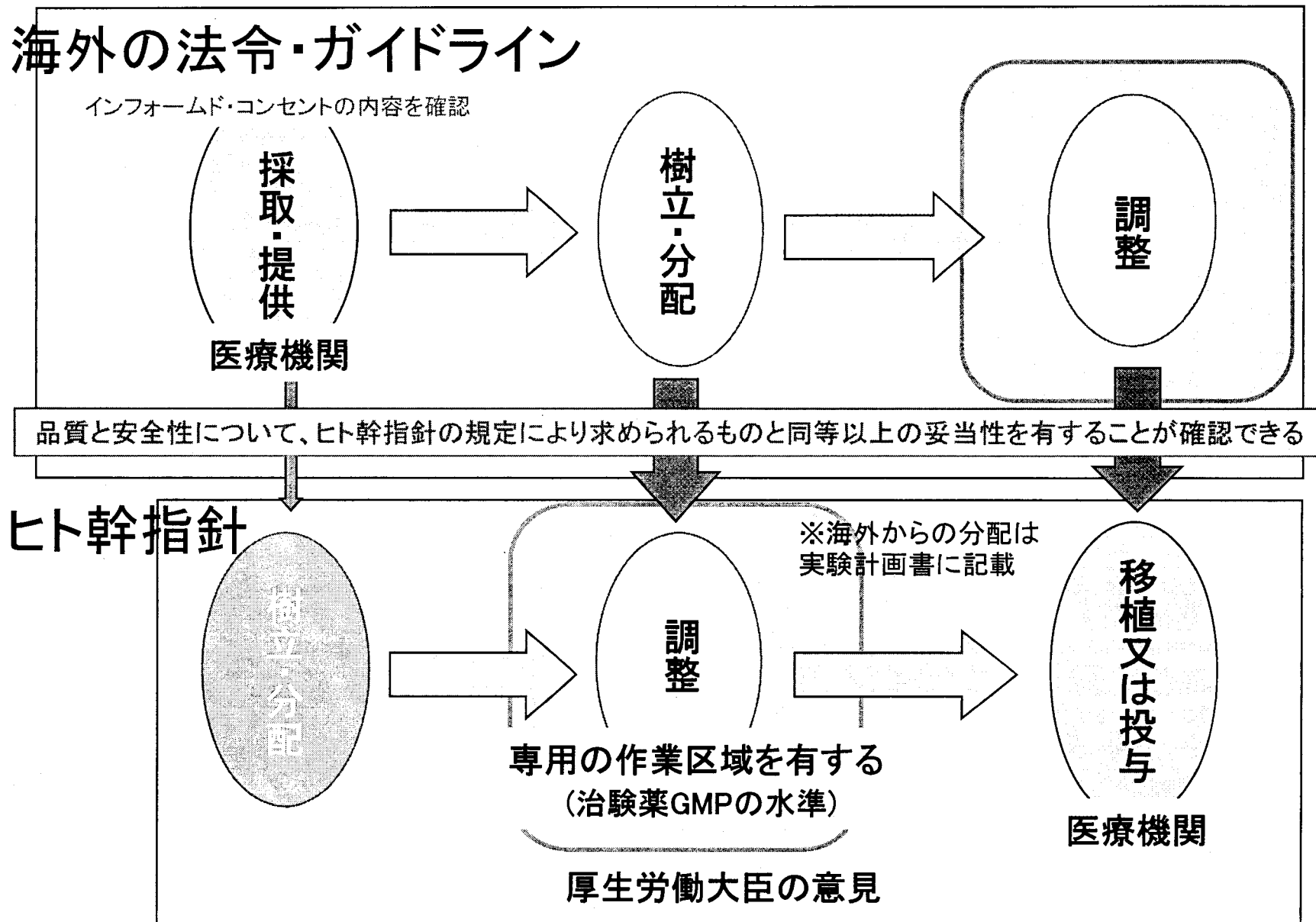


# ES指針に準拠した非臨床ES細胞の臨床応用(案)





# 海外からのES細胞の臨床応用(案)



# 海外におけるヒト幹細胞バンク

独立行政法人 医薬基盤研究所  
生物資源研究部・細胞資源研究室  
JCBR 細胞バンク  
研究リーダー

古江一楠田 美保

# ヒトES細胞株

1998年 初めてヒトES細胞株の樹立

現在、260以上の細胞株が報告されている。

実際には、500株とも、700とも言われる。国内使用許可は、11種類

Kyoto University: KhES-1~3

Novocell: BG01, BG02, BG03

WiCell Research Institute: H1~14 (H1, H9)

Harvard University : HUES1~60

Monash Institute of Medical Research: HES-1~6 (HES3, HES4, HES6)

University of Helsinki: FES21~30

University of Sheffield: Shef1~10

Karolinska Institute: HS181

• Cellartis: SA001~611 (SA002, SA181, SA611)

Novocell: BG01~3

University of California, San Francisco: HSF1-14

# 主なヒト幹細胞バンク

米国 The national Stem Cell Bank (NSCB)

NIH Human Pluripotent stem cell 登録細胞

2009年5月9日 新ガイドライン発表

新規ガイドラインに合うかどうか、分配中であった細胞の審査中

米国 ハーバード大学 / ハワードヒューズ医学研究所

Human Embryonic stem cell collection

17 cell lines

英国 UK Stem Cell Bank

国立生物学的製剤研究所内

財源: The Medical Research Council / The Biotechnology and Biological Sciences Research Council

the UK Steering Committee が審査後、細胞分譲

# The International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI)

2007年～

- 研究用ヒトES細胞バンキングガイド作成中
- できるだけ多くの細胞バンクが参加をして、国際的なガイドラインを作成し、情報交換、細胞交換などを進める。

# 国際ヒトS細胞研究標準化の動き

ヒトES細胞だけでなく、ヒトiPS細胞やその他のヒト幹細胞にも応用

敬称略

## The International Stem Cell Forum

2003年に設置

Academy of Finland  
Australian National Health and Medical Research Council  
Californian Institute for Regenerative Medicine  
Canadian Institute for Health Research  
Chinese Academy of Sciences  
Czech Science Foundation  
Danish Centre for Stem Cell Research  
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Germany)  
INSERM (France)  
Instituto de Carlos Salud III (Spain)  
Israel Academy of Sciences and Humanities  
Italian National Institute of Health  
Juvenile Diabetes Research Foundation (International)  
Medical Research Council (UK)  
Netherlands Organisation for Health Research and Development  
RIKEN (Japan)  
Singapore Biomedical Research Council  
Stem Cell Research Center (South Korea)  
Swedish Research Council  
Swiss National Science Foundation  
US National Institutes of Health

## The International Stem Cell Initiative (ISCI)

2005年より11ヶ国 17研究室

委員

Peter W. Andrews (Chair) University of Sheffield, UK  
Nissim Benvenisty - The Hebrew University of Jerusalem, Israel  
Barbara B. Knowles - The Jackson Laboratory, USA  
Ronald D. G. - McKay NIH Stem Cell Unit, USA  
Martin F. Pera - Monash University, Australia, University of Southern California, USA  
Janet Rossant - The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada  
Henrik Semb - Lund University, Sweden  
Glyn N. Stacey - UK Stem Cell Bank, UK  
Steve K. W. Oh - Bioprocessing Technology Institute, Singapore

ISCI 1 Nature Biotechnology 23:795-797, 2005  
Nature Biotechnology 25, 803-816, 2007:  
ヒトES59株の解析

## The International Stem Cell Banking Initiative (ISCBi) 2007年より

Glyn N. Stacey - UK Stem Cell Bank, UK

できるだけ多くの細胞バンクが参加をして、国際的なガイドラインを作成し、情報交換、細胞交換などを進める。

# バンクにおけるヒトES細胞バンキングガイドライン

## A. 樹立・使用・管理に関する事項

インフォームドコンセントが適正である。  
倫理的に問題がない。  
法律に従っている。  
指針に従っている。

## B. 普及活動

細胞登録  
細胞の情報公開

## C. 培養細胞標準検査

1. 細菌検査
2. マイコプラズマ検査
3. ウィルス検査
4. 細胞同定検査  
国際的統合データベース作成の動き
5. 染色体検査  
染色体数、G-バンド、Fish解析、  
CGHアレイ解析

## D. ヒト幹細胞標準検査

1. 細胞の形態
2. 細胞表面マーカー
3. 遺伝子発現
4. 分化能の同定

# 英国における審査機関

MHRA: Medicines and Healthcare products regulatory Agency  
臨床試験の指針(regulatory support)を作成

HFEA: Human fertilisation and embryology authority  
英国独自の不妊治療ならびに研究における胚使用を監督する監督機関  
胚や卵子などを貯蔵すると選択した患者が、不妊治療終了後に、廃棄するか、研究用に寄付するかを選択し、その際に患者から研究への利用の承認を得る。

<http://www.hfea.gov.uk/24.html>

ヒトES細胞樹立は、この機関から承認を得る。

EMA: European Medicines Evaluation Agency  
欧州医薬品審査庁

GTAC: Gene therapy advisory committee of the department of Health  
ヒト幹細胞治療の承認



# GMPLレベル ヒトES細胞樹立の動き

5施設 GMP に準拠したヒトES細胞培養施設

3施設 The Medical Research Council (MRC) による研究費  
NIBSC が協力

- ・2010年までは臨床用ヒトES細胞は、UKSCBには来ないだろう。
- ・NIBSCが臨床用幹細胞バンクのための必要レベル指針を作成中
- ・すでに多くの施設が独自に臨床用ヒトES細胞を樹立
- ・従来の細胞を洗浄して、GMPLレベルにして、デモ中

# インフォームドコンセントとドナー情報

- ・HFEAが管理、審査
- ・研究用に使用される目的の場合は、採取の前にインフォームドコンセントがとられる。
- ・不妊治療用の卵子の場合は、不妊治療が終了した場合に、卵子を廃棄か、研究に使用するかを選択し、インフォームドコンセントをとる。
- ・ヒトES細胞の臨床応用のためのドナー情報の公開については、議論中

第4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8月25日	

# 細胞・組織加工製品の 確認申請について

平成21年8月25日

第4回ヒト幹細胞指針見直し検討委員会

医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部

鹿野真弓

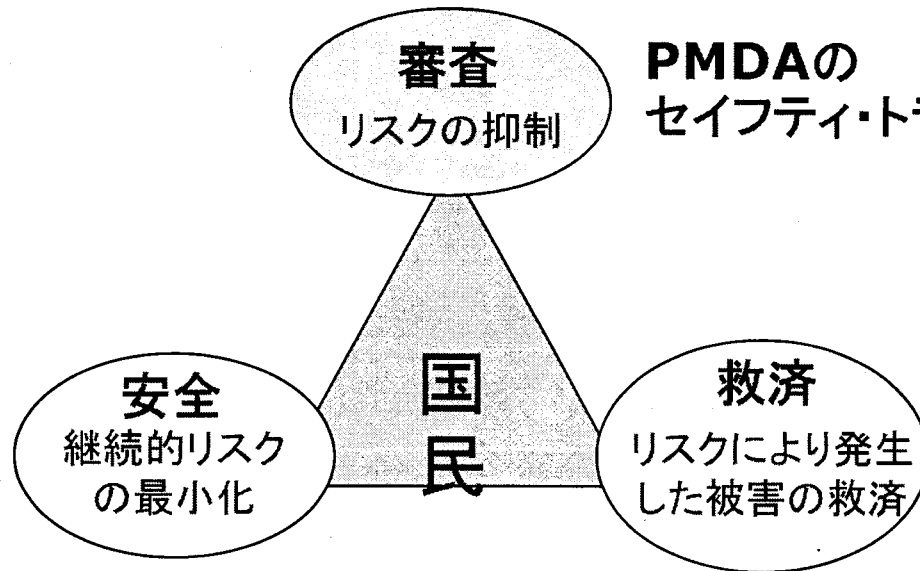
独立行政法人  
医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

厚生労働大臣の委託による下記の業務を通じて、  
国民保健の向上に貢献する

**承認審査業務**  
医薬品・医療機器の開  
発相談及び承認審査

**安全対策業務**  
医薬品・医療機器の市販  
後安全性情報の収集、  
分析、提供

**健康被害救済業務**  
医薬品による副作用、感  
染等の健康被害の救済



**PMDAの  
セイフティ・トライアングル**

常勤役職員数:

2004.4 256名

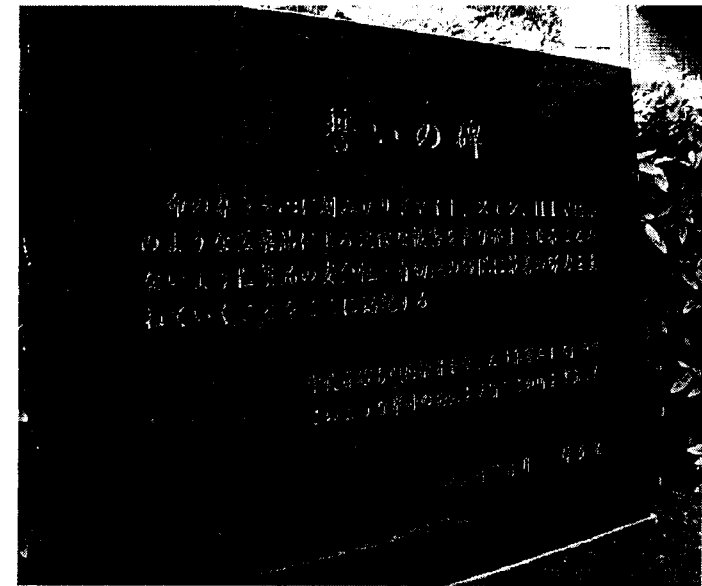
2006.4 319名

2009.4 521名

外部専門家 約900名

# 薬事制度の変遷

- 世界的に、医薬品の開発・使用に関する膨大な経験から学び、制度が整備され、現在も改善の努力が継続されている。
- 日本の例
  - サリドマイド事件(S34) → 承認審査制度の整備
  - スモン事件(S45) → 市販後安全対策、副作用被害救済
  - ソリブジン事件、血液製剤によるHIV感染
    - 治験のあり方の見直し(H9)
    - 審査体制の強化(H9)
  - BSE等、生物由来原料の感染リスク
    - 生物由来製品の指定、  
生物由来原料基準 等(H15)



# 薬事規制のジレンマ

## 規制の必要性

- 世界的に、副作用被害を契機に薬事規制が作られ強化されてきた。
- 医薬品等の品質・有効性・安全性を適切に評価しないと、副作用被害が拡大する。

## 一方で...

- 規制強化は開発期間の長期化、コスト増大につながる。
- その薬を必要とする患者さんの手になかなか届かない。

良い薬を早く  
使えるように！

# 薬事規制は何のため？

- 薬事法の目的


## 第一章(目的)第一条

この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

医薬品の開発や使用に関する膨大な経験と、その時点の科学的知見に基づき、品質・有効性・安全性のセーフティーガードを維持しながら、開発を効率的に進めるための仕組み。

# 再生医療／細胞・組織加工製品の確認申請

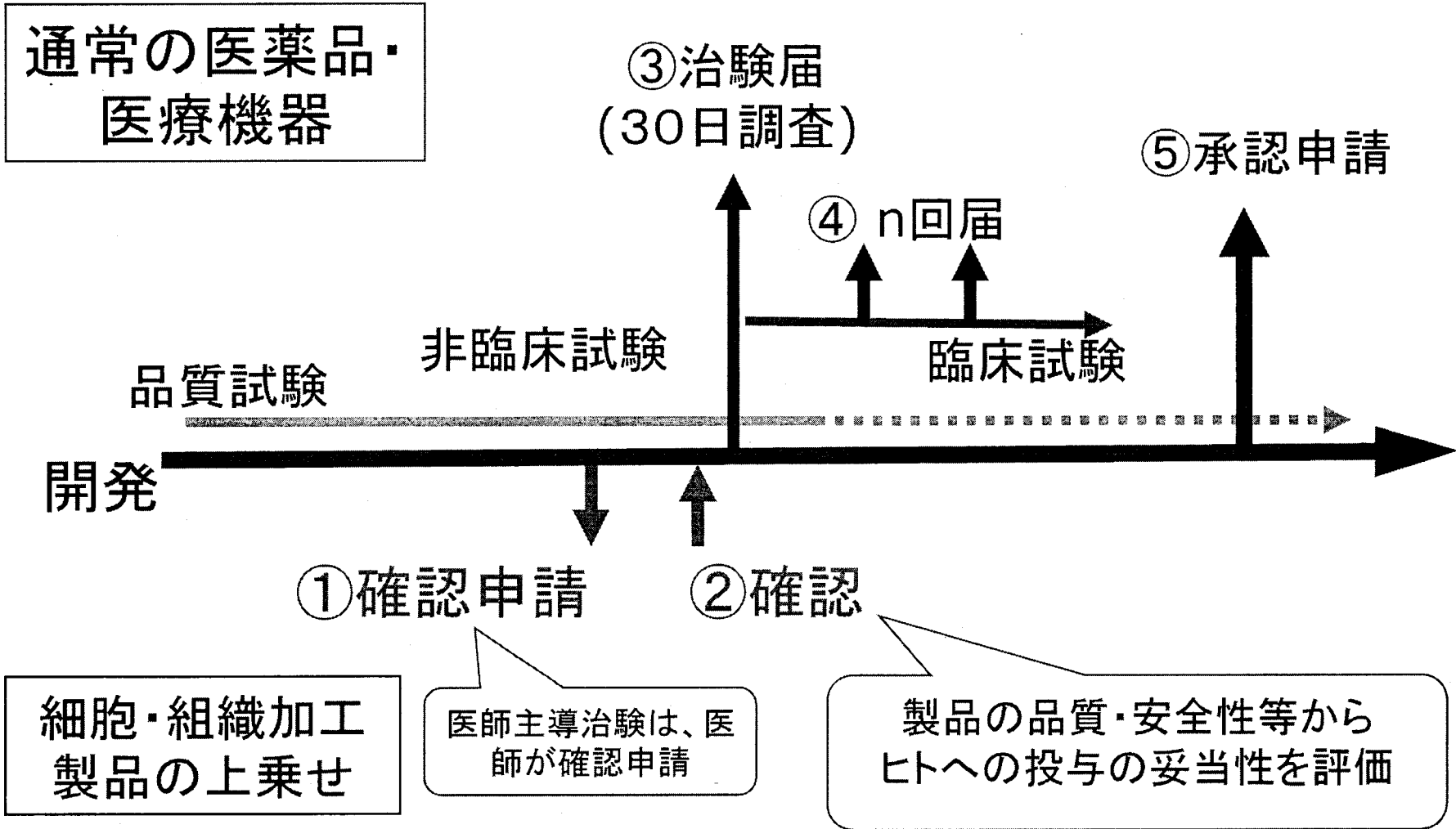
- 新規性が高いため使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- 生きたヒトや動物由来の細胞・組織を用い、加熱や溶媒処理、精製による病原体不活化・除去処理が期待できず感染リスクが懸念されるため、汚染されていない原材料の使用、製造工程での汚染防止等が不可欠。
- 培養工程での細胞の特性変化、形質転換の可能性のリスク。
- 副作用、不具合が発生した場合、医薬品での投与中止、医療機器での取りはずし等の対応が困難な場合が多い。



治験計画届を行う前に、被験者保護の観点から必要な  
製品の品質・安全性を確認する → 確認申請



# 開発の流れと確認申請



# 再生医療／細胞・組織加工製品の 確認申請関連通知等

- 「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」平成11年7月30日付け医薬発第906号（平成21年5月18日付け薬食発第0518001号にて改正）
- 「細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する考え方」平成12年12月26日付け医薬発第1314号（別添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」平成20年2月8日付け薬食発第0208003号
- 「ヒト（自己）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に係るQ&Aについて」平成20年3月12日付け事務連絡
- 「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日付け薬食発第0912006号
- 「ヒト（同種）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に係るQ&Aについて」平成20年10月3日付け事務連絡
- 「確認申請資料の記載要領」 通知あるいは事務連絡？ 発出準備中

# 確認申請の評価ポイント

品質  
安全性  
有効性  
法令・通知への対応



リスク・ベネフィット評価  
期待されるベネフィットから見て  
リスクは受け入れ可能か？

- 細胞・組織加工製品はバラエティーに富むため、特性に応じた評価が必要。
- チェックリスト的な対応は困難。
- データに基づく評価が基本。

# 製造管理・品質管理の目的と確認申請

●承認審査では、品質、安全性、有効性を確認すると共に、一定の有効性・安全性を担保する品質管理の方策を確認。

→ 承認事項(製造・品質管理含む)を決定

●承認後の製造では、安全性と有効性は一定の品質の確保により担保する

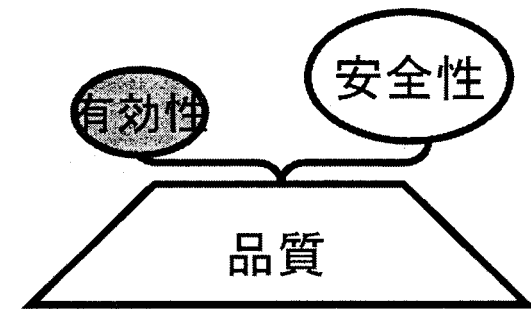
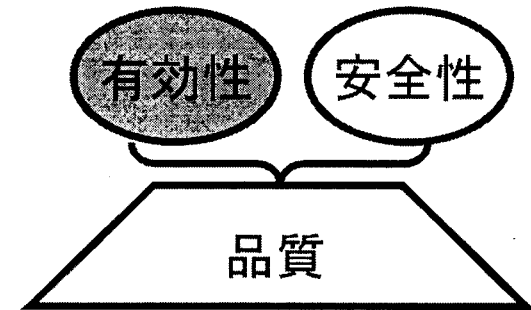
→ GMP/QMS

●確認申請では、原材料管理、製造工程管理、製品の品質試験を含めた品質管理の方策が、被験者の安全性確保の観点から十分かを評価。

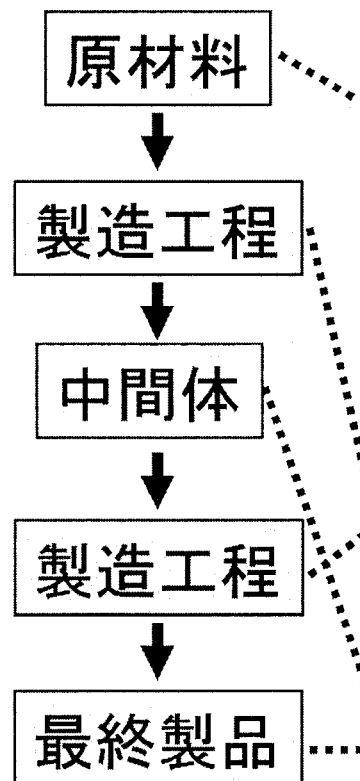
- 感染性因子への対処

- 不純物(培地成分等を含む)の管理

- 可能な範囲で、一定の有効性・安全性を担保する品質一定性の確保



# 各製造段階の品質評価



評価段階	評価内容の例
原材料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ドナースクリーニング</li> <li>・ 動物の飼育管理</li> <li>・ ウイルス試験等の原材料受け入れ規格</li> <li>・ セルバンクの解析・管理試験</li> <li>・ 試験法バリデーション</li> </ul>
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染性因子不活化・除去工程</li> <li>・ 工程処理条件・工程内管理試験</li> <li>・ 製造工程のバリデーション</li> <li>・ 試験法バリデーション</li> </ul>
中間体・最終製品	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染性因子検出試験</li> <li>・ 規格及び試験方法(目的細胞、目的外細胞や不純物の管理の視点)</li> <li>・ 品質恒常性</li> <li>・ 試験法バリデーション</li> </ul>

# 生物由来原料基準

- 第1 通則
- 第2 血液製剤総則
  - 1. 輸血用血液製剤総則
  - 2. 血漿分画製剤総則
- 第3 人由来製品原料総則
  - 1. 人細胞組織製品原料基準
  - 2. 人尿由来原料基準
  - 3. 人由来原料基準
- 第4 動物由来原料基準
  - 1. 反芻動物由来原料基準
  - 2. 動物細胞組織製品原料基準
  - 3. 動物由来原料基準

最終製品の細胞組織だけでなく、製造工程において使用される血清、添加物、フィーダー細胞等についても本基準が適用される

具体的には・・・

- ・ドナースクリーニング
- ・ウイルス否定試験
- ・感染性因子の不活化・除去
- ・説明と同意
- ・無対価による提供
- ・遡及体制

等

製販品に適用されるが、被験者保護及び治験品と製販品との同等／同質性の観点から、治験品でも可能な限り対応すべき。適合しない原材料については、同意説明文書に記載。

# 生物由来原料基準の内容

- 人細胞組織製品原料基準:採取時の汚染防止、ドナーの適格性(問診、検診、検査、ウィンドウピリオド)、同意取得と無対価原則、採取・ドナースクリーニング・同意等に係る記録保存など
  - 反芻動物由来原料基準:TSE感染リスクの高い部位の使用禁止、BSE非発生国原産、原産国・原材料等に係る記録保存など(使用部位・原産国について適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性を製造販売承認書に記載)
  - 動物細胞組織製品原料基準:採取時の汚染防止、ドナーの適格性(動物種ごとの微生物学的特性を考慮、受入における感染症伝搬防止、飼育管理の標準作業手順書・施設、動物福祉)、無菌性担保、ウイルス感染リスク検証、採取・ドナースクリーニング・細胞/組織のロット等に係る記録保存など
- 生物由来原料基準で求められるものと同等以上と確認されれば、規定を満たさない原材料を使用することも可能
- 反芻動物由来原料基準は、リスクに応じて適用(例;セルバンク等のリスクが低い工程での米国産FBS、苛酷処理したもの 等)

## 品質関連のFAQ ①

Q1: 個体間のばらつきがある自家製品の品質管理は、どの様に考えれば良いか？

A1: 製品の特性解析結果、実際の個体間のばらつきの範囲を踏まえ、有効性・安全性に与える影響を考慮して、技術的に可能な範囲で、品質管理項目、試験方法、判定基準・規格値を設定して下さい。

Q2: 確立された細胞表面マーカーや純化方法が無い場合、どうやって目的細胞を管理すれば良いか？

A2: 細胞や製品の特性解析等に基づき、複数の指標を組合せることを検討して下さい。開発段階で適切な品質管理指標を設定できない場合は、候補となる品質指標について情報を蓄積し、臨床試験結果や製造販売後の有効性・安全性情報との関係を検討し、さらに充実・改良して行くことが重要です。



## 品質関連のFAQ ②

Q3:再生医療/細胞・組織加工製品の製造工程バリデーションは、どのように考えれば良いか？

A3:細胞・組織加工製品の製造では、通常の医薬品・医療機器のようなバリデーションを必ずしも実施できないことが考えられます。試験検体を使った試験製造を繰り返して工程の妥当性を示し、製品の特徴、性質などを考慮した製造管理・品質管理の方法を確立してください。・・・ヒト自己指針Q&A(平成20年3月12日付け事務連絡)の30番より

# 確認申請時の非臨床安全性試験

- 医薬品・医療機器GLPの遵守が望ましい
- やむを得ずGLPに適合しない試験を実施した場合、承認申請時に、不適合部分及びそれが試験全体に及ぼす影響の評価を陳述書に記載
- 技術的に可能で科学的に合理性のある動物試験、*in vitro*試験を実施
- 非細胞・組織成分、工程由来不純物については、可能な限り理化学的分析を検討
- 適切かつ可能であれば、動物モデルを使用
- 製品の特性に応じ、必要かつ適切な事項を評価
  - 培養期間を超えて培養した細胞での、目的外の形質転換
  - サイトカイン、増殖因子等の産生
  - 製品が正常な細胞・組織に及ぼす影響
  - 望ましくない免疫反応が生じる可能性
  - 外来遺伝子が導入される場合、例えばウイルスベクター使用時のウイルス増殖、細胞増殖性、腫瘍形成・がん化

# 安全性の評価ポイントの例 ＝想定されるリスクの洗い出し

たとえば・・・

- 品質の恒常性

- ➡ 原材料の品質、製造工程のバリデーション、品質管理試験

- 感染性物質の混入

- ➡ 細菌、ウイルス、プリオンのリスクコントロール

- 不純物の混入

- ➡ 原材料、製造工程、規格によるコントロール

- 副作用・不具合の可能性

- ➡ 臨床研究、非臨床動物試験、*in vitro*試験、品質管理試験、類似品の使用実績など

# 有効性の評価ポイントの例 ＝期待されるベネフィット

たとえば

対象疾患の妥当性

効果の程度

効果の持続期間

移植細胞の局在性



動物試験データ、*in vitro*試験データ、臨床研究の  
実績、類似品の使用実績など

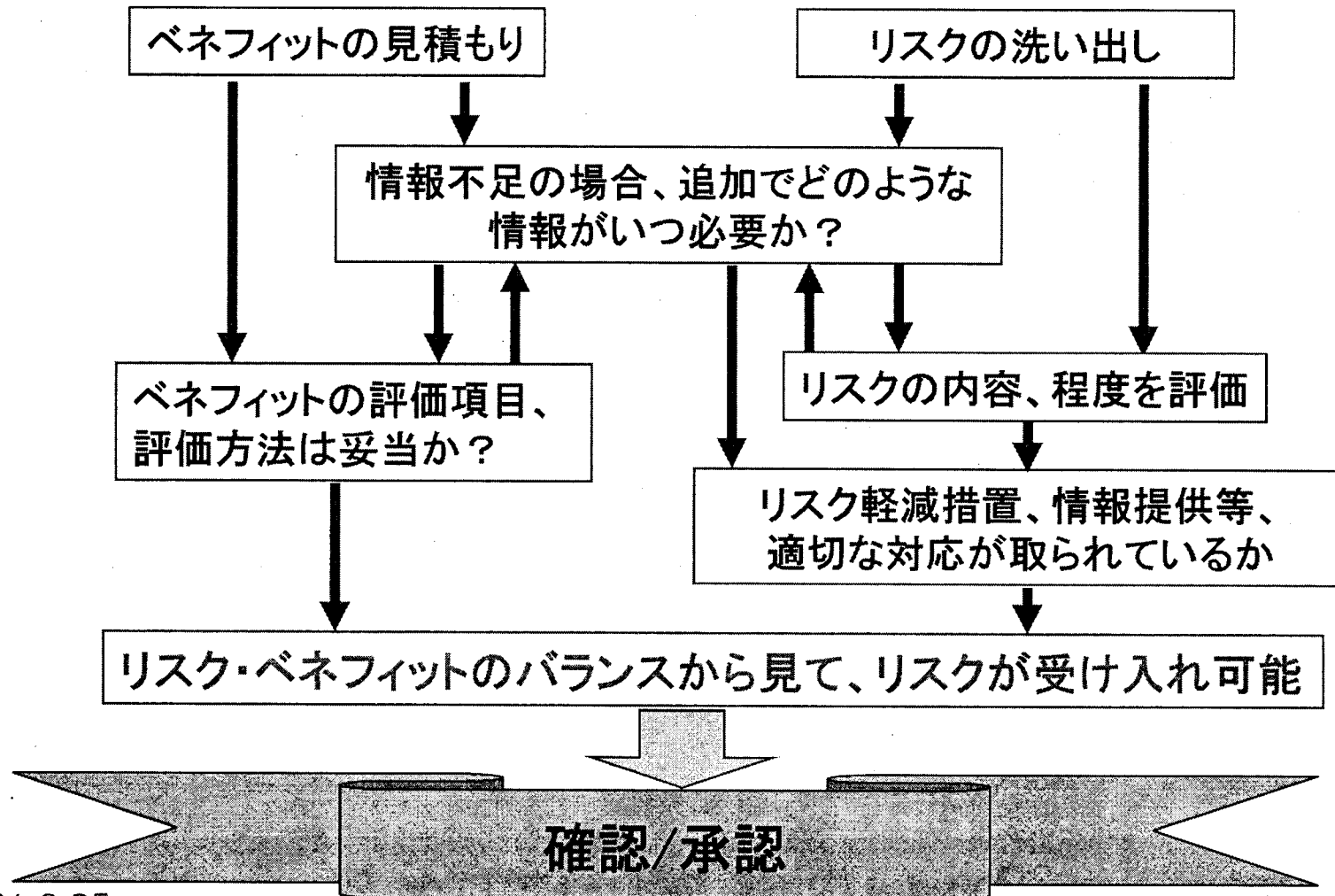
# 有効性に関するFAQ

Q4: 有効性のデータは臨床試験で取得すればよいと理解している。確認申請では、有効性に関してどこまでのデータが必要か？

A4: 実験動物や細胞などを用い、技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討してください。適当な動物由来製品モデルや疾患モデル動物があれば、治療効果の検討に用いてください。確認申請では、他の治療法と比較してはるかに優れて期待されることが、国内外の文献や知見等により明らかである場合は、必ずしも詳細な実験的検討は必要ありません。(参照: ヒト自己指針・ヒト同種指針第5章)

# リスク・ベネフィット評価

提出されたデータ・情報から、期待されるリスクとベネフィットを評価



# 治験計画と確認申請・治験届調査

- 確認申請
  - － その時点での治験計画概略を提出
  - － リスク・ベネフィットの観点から、対象疾患や使用法が適切かを評価
  - － 明らかな倫理上の問題や重大なリスクが懸念される場合のみ、使用方法変更や対象患者の限定等を求める
  - － 選択・除外基準、評価項目等の具体的内容については評価しない
- 治験届調査(30日調査)
  - － 被験者保護の観点から、患者の選択・除外基準、安全性に関する評価項目、安全性上の問題発生時の対処、同意説明文書等を確認
  - － 届出された治験実施計画で有用性が実証可能か等は評価しない
- 臨床データパッケージや治験実施計画書の妥当性の確認が必要な場合は、対面助言を利用いただく。

# PMDAの相談制度について

- 対面助言（治験計画、申請資料、品質・安全性など）
  - データの評価を伴う相談
  - 細胞組織利用製品資料整備相談
- 事前面談
  - 対面助言を円滑に行うための無料面談
  - 医療機器の申請品目に関わらない薬事法
- 簡易相談
  - (医療機器)承認申請データの評価を伴わない申請品目に係る簡易な相談 ……一変への該当性など
  - (医薬品)記載整備、MFに関する内容
- ベンチャー企業支援相談制度
  - 薬事法規制のしくみ
  - 申請資料構成
  - ガイドラインの解釈 等



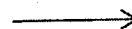
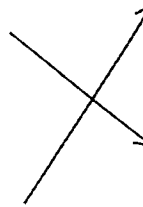
## 基本原則(第1章 第5)

- 1 有効性及び安全性の確保  
ヒト幹細胞臨床研究は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。
- 2 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ない。
- 3 被験者等のインフォームドコンセントの確保  
被験者及び提供者のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受けるものは、研究責任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(細則 歯科医師を含む)でなければならない。
- 4 品質等の確認  
ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。
- 5 公衆衛生上の安全の配慮  
ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。
- 6 情報の公開  
情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。
- 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。個人情報に関する法律、条例等を遵守する必要があるように留意しなければならない。

## 基本原則(案)

(ヘルシンキ宣言の参照項)

- 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ない。(A9)
- 2 有効性及び安全性の確保  
ヒト幹細胞臨床研究は、適切な実験により得られた科学的知見に基づき有効性及び安全性が評価されたものであり、治療により得られる利益が不利益を上回ると予測されなければならない。(C31)
- 3 品質等の確認  
ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等(P)は、その品質及び安全性が確保されているものに限る。(C31)
- 4 被験者等のインフォームド・コンセントの確保  
被験者及び提供者のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受けるものは、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者で、原則として医師又は歯科医師でなければならない。(B24)
- 5 公衆衛生上の安全の配慮  
環境に悪影響を及ぼすおそれのある研究を行うとき(P)は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。(B13)
- 6 情報の公開  
ヒト幹細胞臨床研究はデータベースに登録(P)され、その情報は適切かつ正確に公開されるものとする。(B19)
- 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。個人情報に関する法律、条例等を遵守する必要があるように留意しなければならない。(B23)



平成 21 年 1 月 14 日  
記者会見

日本医師会  
常任理事 石井正三  
参 与 畔柳達雄

## ヘルシンキ宣言のソウル改訂について

### 概要

- ・ ヘルシンキ宣言は 1964 年に採択され、以降何度か大きな修正を経て今日に至っている。
- ・ 今回は、2004 年の WMA 東京総会で修正された宣言をさらに修正したものである。

### 全体の主な変更点

- ・ 注釈とされていた、旧 29 項のプラセボの使用に関する項目および旧 30 項の被験者の権利について述べた 2 項目を本文に組み入れた。
- ・ 新 1 項で、この宣言は総合的に解釈すべきとの一文を入れ、各項目内容が緊密に結びついていることを強調した。
- ・ 新 2 項で、Human subjects という概念で人間を対象とする医学研究に携わる医師以外の人々にも広くこの宣言を使ってほしいと推奨している。
- ・ 全体として被験者、弱い立場の人々の擁護をいっそう強化するものとなった。
- ・ 個人を特定できるヒト由来の試料、データ、データベースを利用する研究の承認について記述した。

# WORLD MEDICAL ASSOCIATION

## ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

1964年 6月	フィンランド、ヘルシンキの第18回 WMA 総会で採択
1975年 10月	日本、東京の第29回 WMA 総会で修正
1983年 10月	イタリア、ベニスの第35回 WMA 総会で修正
1989年 9月	香港の第41回 WMA 総会で修正
1996年 10月	南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回 WMA 総会で修正
2000年 10月	スコットランド、エジンバラの第52回 WMA 総会で修正
2002年 10月	第53回 WMA ワシントン総会で修正（第29項目明確化のための注釈が追加）
2004年 10月	第55回 WMA 東京総会で修正（第30項目明確化のための注釈が追加）
2008年 10月	第59回 WMA ソウル総会で修正

### A. 序文

1. 世界医師会（WMA）は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。

本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。

2. 本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。
3. 医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
4. WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
5. 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
6. 人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。
7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為（手法、手順、処置）を改善することで

ある。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。

8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。
9. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行うことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。
10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより、人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮するべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

#### B. すべての医学研究のための諸原則

11. 研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは、医学研究に参加する医師の責務である。
12. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
13. 環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。
14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。
15. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃することは許されない。この委員

- 会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。
16. 人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
  17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
  18. 人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。
  19. すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
  20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。
  21. 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる。
  22. 判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。
  23. 研究被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
  24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければ

ばならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の伝達方法についても特別な配慮が必要である。被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。

25. 個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および／または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行うことができる。
26. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。
27. 制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行うことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限られ、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。
28. 制限能力者とみなされる被験者候補が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。
29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。

30. 著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。彼らは、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

### C. 治療と結びついた医学研究のための追加原則

31. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。
32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
- 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
  - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。
33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同定された治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。
34. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。
35. ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

# THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.

## DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:  
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975  
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983  
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989  
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996  
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000  
53th WMA General Assembly, Washington, United States, October 2002  
(Note of Clarification on paragraph 29 added)  
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004  
(Note of Clarification on Paragraph 30 added)  
WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008

### A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.

2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current



---

interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

## **B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH**

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee,

---

especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.

16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.
21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.
24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another

---

appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

---

**C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE**

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
  - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
  - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.
33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.
34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

第4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 5
平成21年8月25日	

**「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  
これまでの検討概要について【案】**

医政局研究開発振興課  
平成21年8月

**1. 専門委員会で検討すべき論点**

本委員会においては、以下の課題を検討し、これらを踏まえて指針の必要な見直しを行う。

- ① 平成18年7月以降、改正等が行われた以下の関係法令との整合性
  - 1) 「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)
  - 2) 「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)」
- ② ヒト胚性幹細胞等の臨床研究における取り扱い
- ③ その他

**2. 検討事項について**

**1. 指針の適用範囲**

- (1) ヒト幹細胞等(P)を疾病の治療のための研究を目的としてヒトの体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。(指針 第1章 第3の1)
- (2) 次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。(指針 第1章 第3の1)
  - ① 薬事法(昭和35年法律145号)における治験。
  - ② 安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為。

**2. ヒト幹細胞等(P)の定義について**

- (1) ヒト幹細胞を、ヒトから採取された細胞であって、多分化能と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と定義する。ヒト幹細胞臨床研究において、ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団またはこれらの細胞を体外で培養して得られた細胞をヒト幹細胞等(P)と定義する。(指針 第1章 第2(1))

- 体性幹細胞に加えてES細胞、iPS細胞を含めるかを検討しているところ。(第2回、第3回委員会) ES細胞についてはアメリカで治験が始められる段階。(第1回委

員会)

- 未知の幹細胞、たとえば人クローン胚由来のヒト幹細胞等を含めるか。(第3回委員会) 含めない場合は対象外とせずに禁止(P)する。
- 本邦でも、海外で採取された間葉系幹細胞の治験が開始される所。(第3回委員会) 今後は海外で樹立された細胞株が材料として使用されることの想定も必要とされる。(第3回委員会)

案) ヒト幹細胞等の概念として、ヒト幹細胞治療に用いられる可能性のあるすべての細胞を含めるように定義する。その中で投与が妥当でないと考えられるものは禁止する。

例) 特定胚(ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律平成12年法律第146号)をヒトの体内に移植又は投与をしてはならない。

### 3. 対象疾患等(P)について

(1) 次に掲げる要件にすべて適合するものに限る。

- ① 重篤で生命をおびやかす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、QOLを著しく損なう疾患であること。(指針 第1章 第4(1))
- ② 治療の効果が、現在可能な他の治療を比較して優れていると予測される。(指針 第1章 第4(2))
- 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。(第3回委員会、指針 第1章 第4(3))

- 疾患対象のハードルが高く、研究者や倫理審査委員会の研究自粛により研究の遅延をきたしている可能性がある。(第2回委員会)
- 治療しないことのリスクと、治療することによるリスクの比較で、対象疾患とその治療を決定するという考え方もある。(第3回委員会)
- 新規の幹細胞治療を開始する際に、治療による安全性が担保され、少数の細胞移植で効果が予測される疾患を対象とする。(第2回委員会)
- 治療後の経過観察と安全性確認が容易で、副作用に対して対応策が見込まれる臓器を新規治療の対象とする。(第2回委員会)

案) 指針の適用範囲には、全てのヒト幹細胞治療の対象となりうる疾患を含有する内容に変更する。そのうち特に新規のヒト幹細胞等(P)の使用を開始する研究に関しては、対象疾患や推奨される治療、安全性を確認する方法等の詳細を細則として追加する。

#### 4. ヒト幹細胞等 (P) の調整について

- (1) ヒト幹細胞等 (P) を加工することを調整という。(指針 第1章 第2(12)) 加工とは細胞本来の性質を改変する操作(細胞の人為的な増殖、活性化などを目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせまたは遺伝子改変)をいう。(ヒト(自己、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参考資料5、6)
- (2) 調整機関とは、ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞を調整する機関をいう。(指針 第1章 第2(13))

- 調整機関の基準について治験薬 GMP 基準を準拠することは臨床研究としてそぐわない。(第3回委員会)

案) 調整機関の要件の、「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」第17条第1項に求められる水準に達している(第2章 第1の6(2)①)、いわゆる治験薬 GMP を示す、記載は削除し、その条項を書き出す。

例) 以下5.(5)の記載に変更する。

#### 5. ヒト幹細胞臨床研究の研究機関の基準について

- (1) 実施機関の基準として、臨床研究をスムーズに行いうる体制を整備できることが求められる。(第2回委員会)
- (2) 実施機関の基準として、医薬品等の品質及び安全性に関する基準のレベルを求めるものではなく、臨床試験の過程で改善しうる柔軟性が求められる。(第2、3回委員会)
- (3) 実施機関における安全性の基準として、取り違え防止策を備えていなければならない。(第3回委員会)
- (4) 採取を行う機関と移植又は投与する研究機関の基準として、医療機関でありかつ治療を行うための能力を有する医師又は歯科医師である研究者を有していること。(指針 第2章 第1の6(1)(3))
- (5) 調整機関の基準として、品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている細胞調整施設を備えていること。  
(「医薬品の臨床試験の実施の基準」厚生労働省令第28号を改変)

- 採取機関、調整機関、移植又は投与する研究機関の基準については「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」にて議論した結果を反映させる。(第2回委員会)

- 細胞調整施設の要件については、臨床研究に適したものを学会から提案したい。

(第2回委員会)

- 臨床研究の段階でフレキシブルに調整できるような基準を作成する。(第2回委員会)

案) 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」の検討内容や学会における検討案を、今後の専門委員会にて事務局から提示する。

## 6. ヒト幹細胞臨床研究の有効性と安全性について

- (1) ヒト幹細胞臨床研究は、適切な実験により得られた科学的知見に基づき有効性及び安全性が評価されたものでなければならない。(指針 第1章 第5)
- (2) 対象疾患(P)に対するヒト幹細胞治療の利益が不利益を上回ると予測されなければならない。(第3回委員会)

- 用いられるヒト幹細胞等(P)の品質及び安全性は、医薬品の基準のレベルではなく臨床研究としてのレベルとして定める。(第3回委員会)
- 培養方法や条件によって品質が容易に変化する細胞は、細胞の長期培養に耐えうる、最低限の品質及び安全性が求められる。(第1, 3回委員会)
- 安全性を確保するための評価方法については、臨床研究におけるケース・バイ・ケースの議論が審査委員会で行われる必要がある。(第3回委員会)
- 審査基準について、細則やQ&Aで施設条件及び用いられるヒト幹細胞等(P)の基準を記載し研究者及び審査委員会に周知する。(第1回委員会)

案) 基本的な原則を指針に明記し、対象疾患や用いるヒト幹細胞等(P)を考慮した基準を学会で作成し、Q&Aとして公示する。

## 7. 研究体制について

- 研究者の責務として研究に関する倫理的配慮及び技術的な習得のための教育体制を整備する必要がある。(第1回委員会)
- 研究者、研究責任者、研究機関の長、組織の代表者等の責務を明確にする。(指針 第2章 第1の2-5)

## 8. 倫理審査委員会について

- (1) 厚生労働省での「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」と研究期間の長が



審査を依頼する倫理審査委員会の二重審査は継続する。(第1、2回委員会)

(2) 原則的として、ヒト幹細胞臨床研究は先進的な医療と位置づけられるため、研究責任者の所属する施設の長が設置した倫理審査委員会で審査を行う。(第3回委員会)

(3) 多施設共同研究を行う際に、倫理審査委員会の外部委託を可能とする。(第3回委員会)

- 倫理審査委員に研修や教育が求められ、公正な審議のために審査ガイドラインの作成が望ましい。(第1回委員会)
- 先進的な医療、多施設の共同研究、細胞調整のみを行う機関についての審査には規制緩和の方向性を検討する。(第3回委員会)

案) 基本的に、施設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。

例) 多施設共同研究を行う際に、つぎのいずれかに該当する場合には倫理審査委員会は外部に委託することも可能とする。

①研究責任者の所属する施設の審査で既に了承されている臨床研究に参加する共同研究。(第3回委員会)

②ヒト幹細胞等(P)の採取や調整のみを行う共同研究機関における臨床研究。(第3回委員会)

## 9. その他

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究を行う上で、ヒト幹細胞の品質や規制に国際協調の配慮が求められる。(第2回委員会)
- 臨床研究を行う上で、データベースなどへの登録を行い、被験者に対する情報の提示を行う。(第2回委員会)
- 被験者への治療に関する情報の公開につとめ、被験者の研究参加は自由意志にて決定され、参加拒否や同意の撤回に際して不利益を受けることはない。(第2回委員会)
- 補償について、被験者に対する現在可能な限りの補償体制を整備し、インフォームド・コンセントを得る。(第2回委員会)

### 3. 今後、検討すべき論点について

ES細胞とiPS細胞については今後の検討において指針の適応とすべきか結論を

得て、その臨床研究に求められる要件を付記していく。