

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の主な意見

日時 平成21年10月26日(月)17:00~19:00

場所 経済産業省別館 1012 号会議室

## 1. 対象疾患について

- 既存治療では不十分な疾患が、最も優先される対象疾患の 1 つになる。更に致死性の疾患が最優先。
- リスクが少ない疾患でも治療の安全性が確保される場合は対象になり得る。例えば、血小板などに分化させて、そこにラディエーションを照射しても絶対に増えないというような場合。
- 対象として限定するものではなく、リスク・ベネフィットの点からケース・バイ・ケースで審査する。

## 2. iPS 細胞の安全性について

- iPS 細胞は非常にリスクが高く、スタートの時点では、腫瘍化のリスクは絶対に避けられないという前提で始めるしかない。
- iPS 細胞について安全性と有用性の平衡点を考えなければならない。
- ・ヒト ES 細胞で、全然違うメチレーションが起こっているため、エピジェネティックな異常による腫瘍を検出する研究をすすめる必要がある。
- ・腫瘍原性は多数の動物実験で十分な経過観察で担保する。
- ・単一の腫瘍細胞でも検出できる実験モデルの開発が求められる。
- 安全対策の確保
- ・自殺遺伝子を組み込んでおいて、安全性を確保することも1つの方法。
- ・腫瘍化しても、テラトーマができたとしても、レーザーで焼くなどの対応策が求められる。
- いますぐに iPS 細胞の臨床研究に移るということではなくて、将来を見据えて目標を作って進めていくというところ。
- 3、4 年で視細胞や色素上皮に対する臨床研究までは十分いと考えられるため、今の段階でクリティカルなパスを考えておく。実際の具体例で検討しないと抽象論では結論が出ない。自己・同種についても同様の議論が必要だろう。

## 3. ES細胞の倫理性、安全性について

- ES 細胞の場合は、ステップごとの理解を得るため、文部科学省からも来ていただいて集中的にどういう問題があるのか議論する。
- 倫理性の確保
- ・基礎研究が臨床研究より倫理性が高いということはなく、臨床研究の倫理性は容認され得

る。

・ES細胞については倫理性と有用性の平衡点を考えなければならない。

○インフォームド・コンセントの取得

・「再生医学の研究に使ってください」というときの、インフォームド・コンセントをどう考えるか。

・臨床に使うことを明記するインフォームド・コンセントを新しく取り直すほうが問題は少ない。

・受精胚の提供をしてもらうときのインフォームド・コンセントの内容が、「研究目的でこれからES細胞を作ります」ということで、既に作られてしまっているES細胞を臨床研究に使うことは、最初のインフォームド・コンセントの範囲を超える。

・連結不可能匿名化は、個人情報の保護が目的。

・トレーサビリティが断たれているので元のドナーに戻り、改めて同意を取り直すことは不可能。

○安全性の確保

・受精胚の取得の後、樹立機関でトレーサビリティが切られるが、これで安全性の確保ができるのだろうか。

・これから作られるES細胞はGMP基準で作られると思います。

○いまあるES細胞は臨床には使えない。それはICの問題だけではなく、樹立するとき臨床用に作っていませんので、やはり臨床に使える形で作り直す必要がある。

○外国でGMP化されたES細胞は使用可能か。

○厚生労働省のほうが、ある程度のトレーサビリティまで含めた形で指針が書かれた場合には、文部科学省のほうもそちらに変わっていくのでは。

#### 4. 再生医療における制度的枠組みについて

○「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」は、再生・細胞医療の一般化・普及化のために、患者の診察、細胞の採取・投与を行う機関とGPCで細胞の培養を行う機関が別であるという場合を想定している。

○医療法の中で行うためには、複数の医療機関が共同で患者の診療を行う形態を確保する必要がある。共同診療の体制として、インフォームド・コンセント、倫理審査委員会の開催、診療情報の共有等も含め、医療機関間で実際に実施する医師同士の連携も必要である。

○更に、細胞培養・加工を行う機関は、実際にその医療技術を実施している必要がある。

#### 5. ヒト幹指針GTPについて

○再生医療学会臨床研究ガイドライン委員会で、臨床研究の現状に合わせたGTPの案を作成しているところ。ヒト幹臨床研究のレベルが異なるが、最初のFirst in Manのphase1的な部分を要求する内容で作成している。

## 「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指針の策定について
  - ・ iPS細胞を用いる臨床研究の安全性を担保する条件
  - ・ ES細胞を用いる臨床研究の安全性を担保する条件
  - ・ 現行指針と文部科学省のES樹立・分配指針との違い
- 現行指針の見直し
  - ・ 指針の目的について（指針第1章第1）

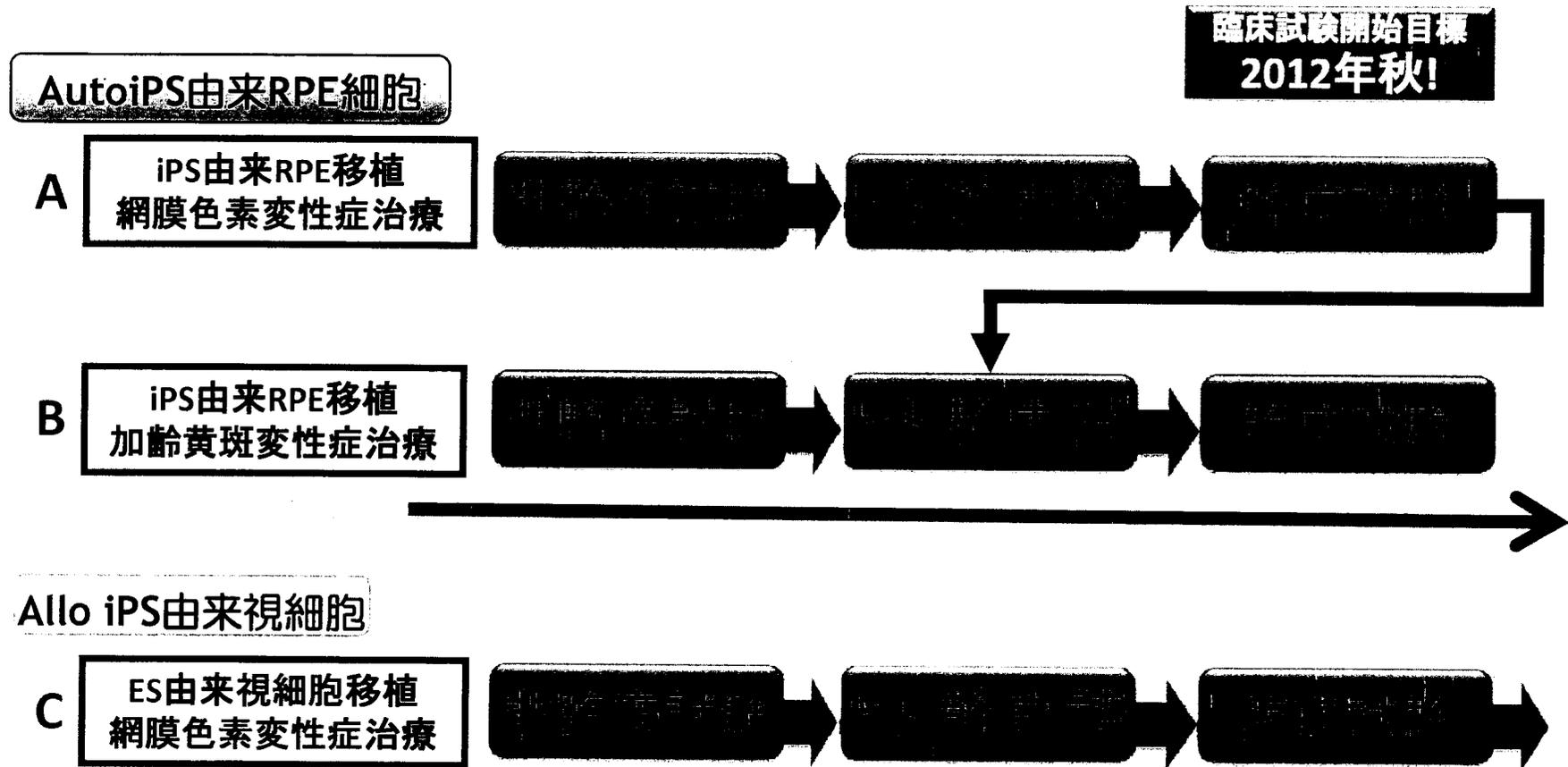
## 2. 今後、検討すべき論点

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。

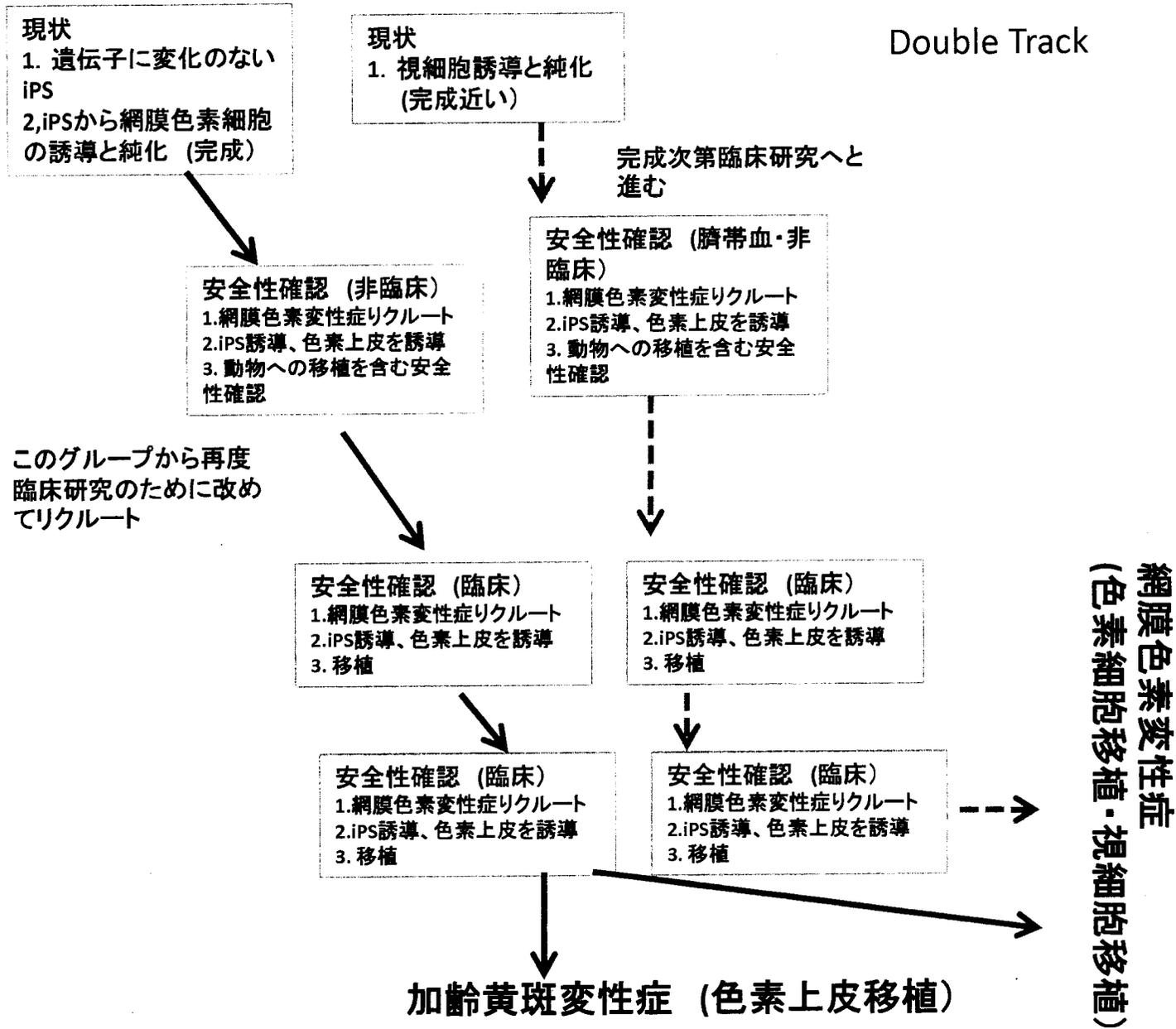
# 網膜疾患治療の流れ

# 臨床研究の流れ

～Aでヒトの安全性を確認後、Bでヒト幹申請へ～



Double Track



# iPS cells

## induced Pluripotent Stem cells

ES細胞において特異的に発現する24の多能性誘導因子候補遺伝子

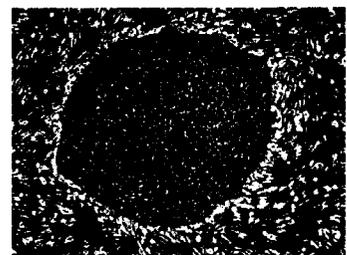
マウス  
線維芽細胞

候補因子からの選出

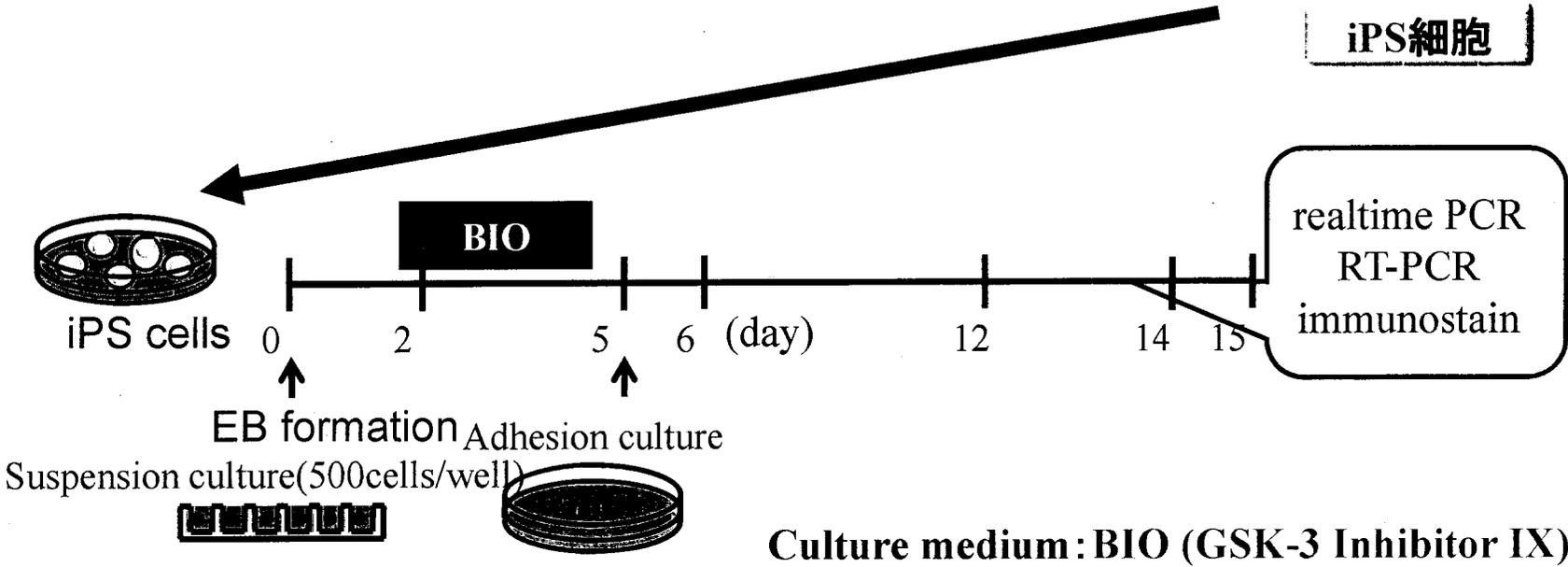
Yamanaka S et al, Cell, 2006

- Oct3/4
- Sox2
- Klf4
- (c-Myc)

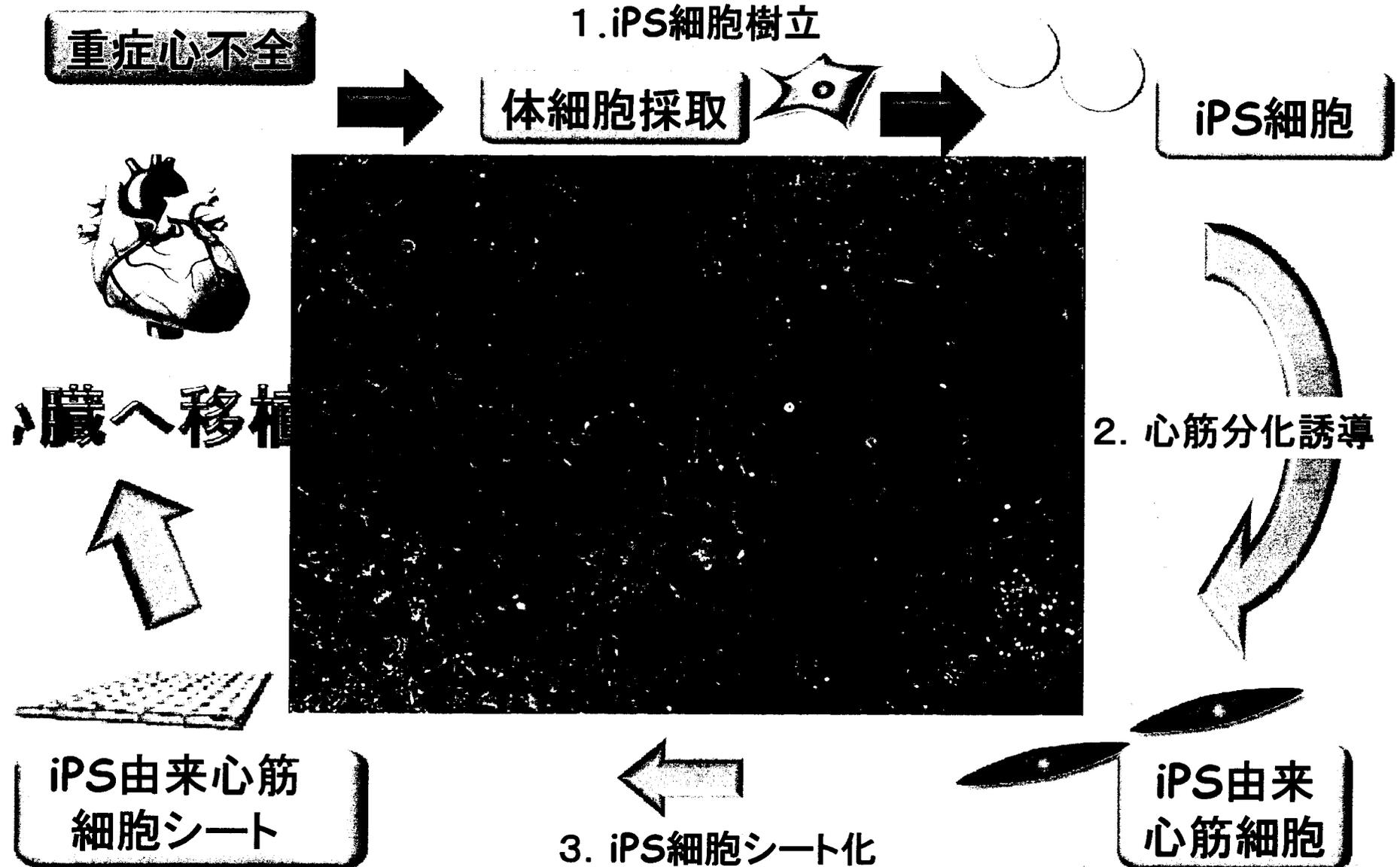
再プログラミング



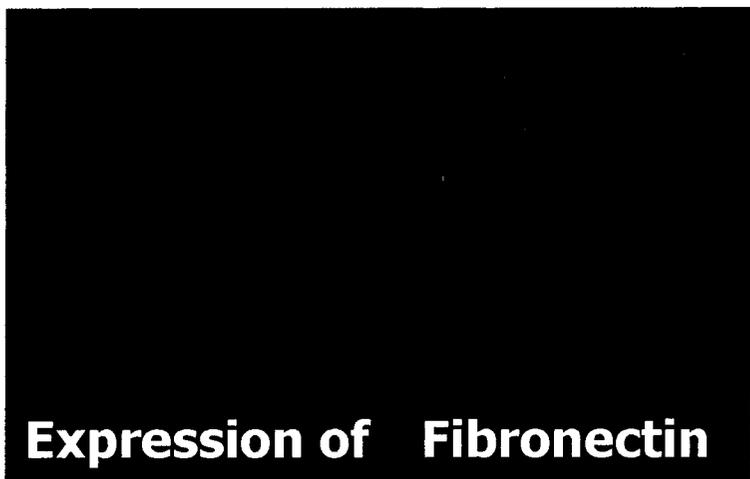
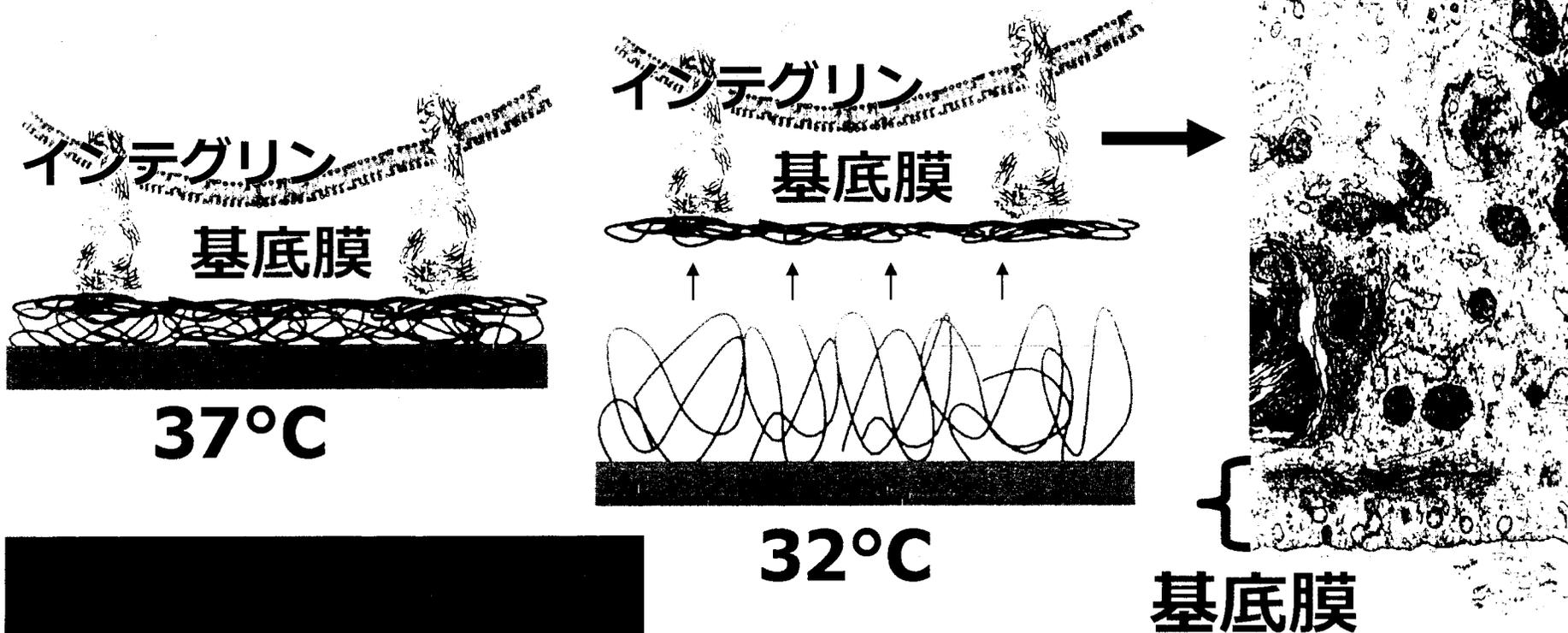
iPS細胞



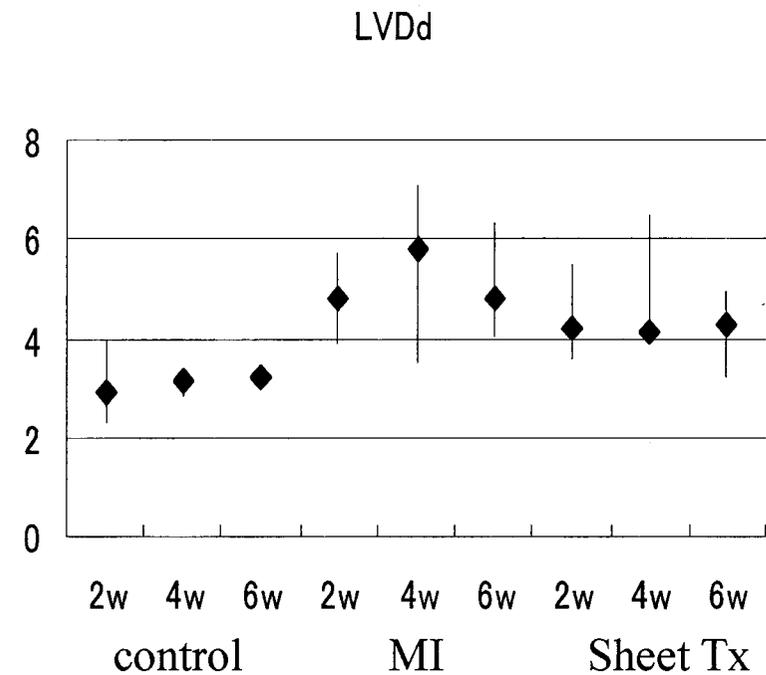
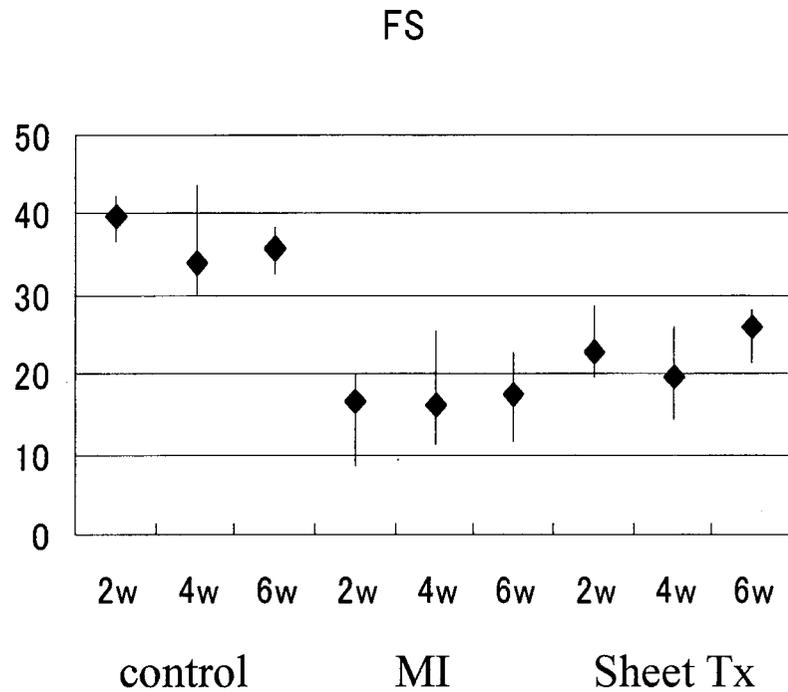
# 重症心不全に対する自己iPS細胞由来 心筋細胞シート移植治療法の確立



# 温度応答性培養皿による細胞回収法は 蛋白発現や基底膜を温存する



# 急性期梗塞マウスへのiPS細胞シート移植



シート移植により心筋梗塞による心収縮力低下の抑制、左室拡大の抑制が期待できる可能性がある

# 梗塞モデルマウスへのiPS細胞シート移植

心筋梗塞 (Control)



iPS由来心筋細胞シート

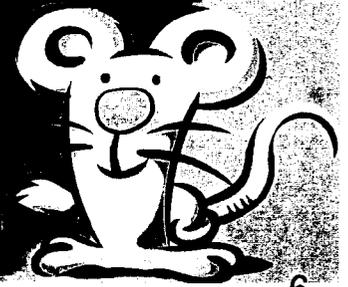


筋芽細胞シート

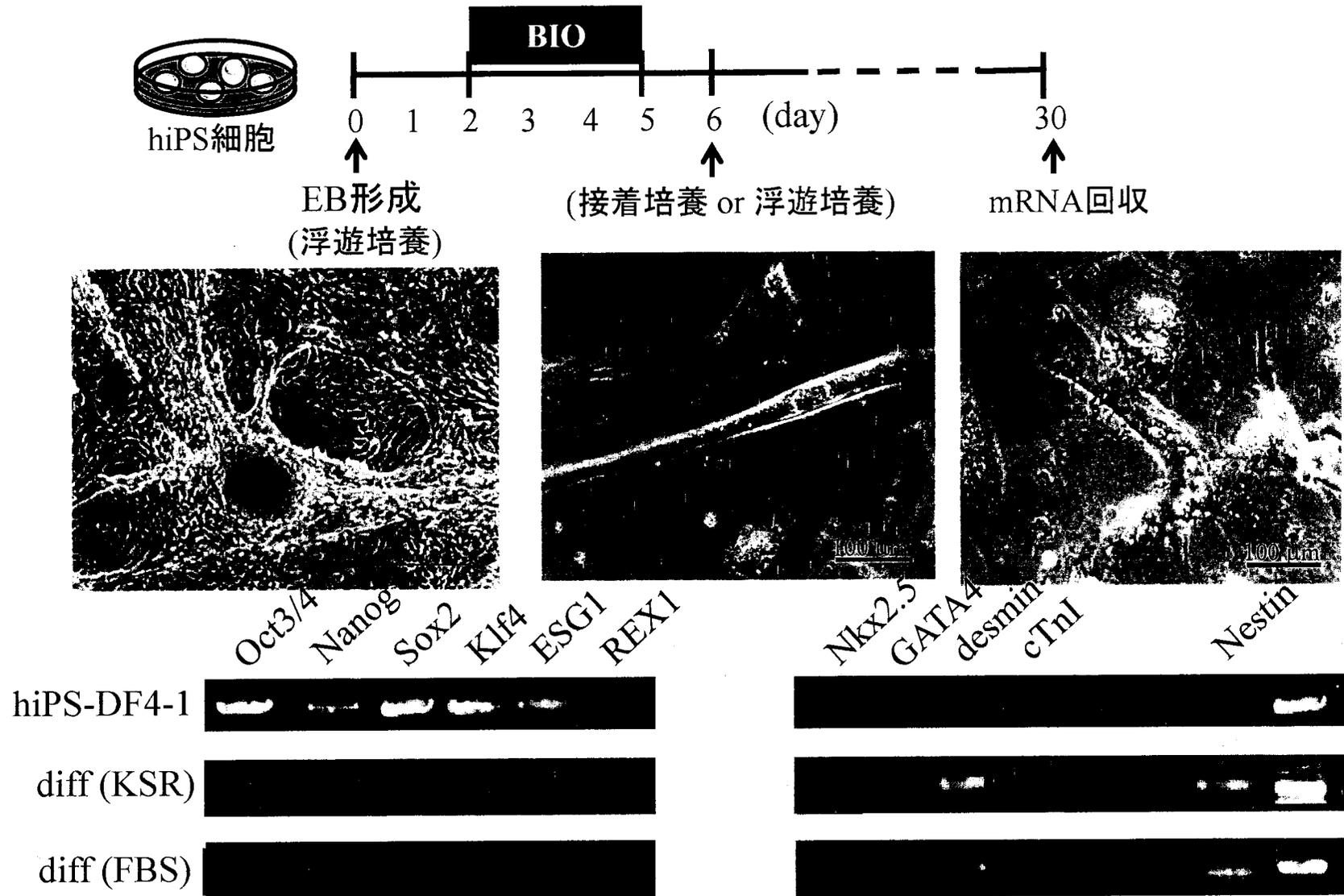


# 梗塞モデルマウスへのiPS細胞シート移植

細胞シート



# ヒトiPS細胞の心筋への分化誘導



再現性が高く、安定に大量培養可能な分化誘導法の確立を目指して検討中

# iPS細胞の臨床利用する際の 問題点とその解決策

- ・培養中のcontamination
- ・培養サンプルの取り違い

- ・造腫瘍性(悪性腫瘍、奇形腫)
- ・外部遺伝子の導入

→未分化なiPS細胞そのものではなく、ある程度分化させた中間段階の細胞株、もしくは最終製品で造腫瘍性や遺伝的特徴を十分検討するのが現実的ではないか。

- ・臨床研究の対象疾患

→未知のリスクが存在することを勘案し、重篤で致死性の高い疾患、QOLを著しく損なう疾患など対象を限定し、かつ、あらゆるリスク・ベネフィットに関する情報を開示した上で、被験者となるべき者の自己決定権に委ねる視点も必要ではないか。