

第7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12月2日（水） 15:00～17:00

場所： 中央合同庁舎4号館 1階 共用108会議室

- 議事： 1. 新規のヒト幹細胞を用いる臨床研究を開始する要件について
2. 指針の見直しの論点について
3. その他

[配付資料]

議事次第

座席表

委員名簿

資料1：第6回専門委員会での主な意見

資料2：指針の見直しに関する主な論点

資料3：iPS細胞を用いる臨床研究（1）

資料4：iPS細胞を用いる臨床研究（2）

資料5：iPS細胞を用いる臨床研究（3）

[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）

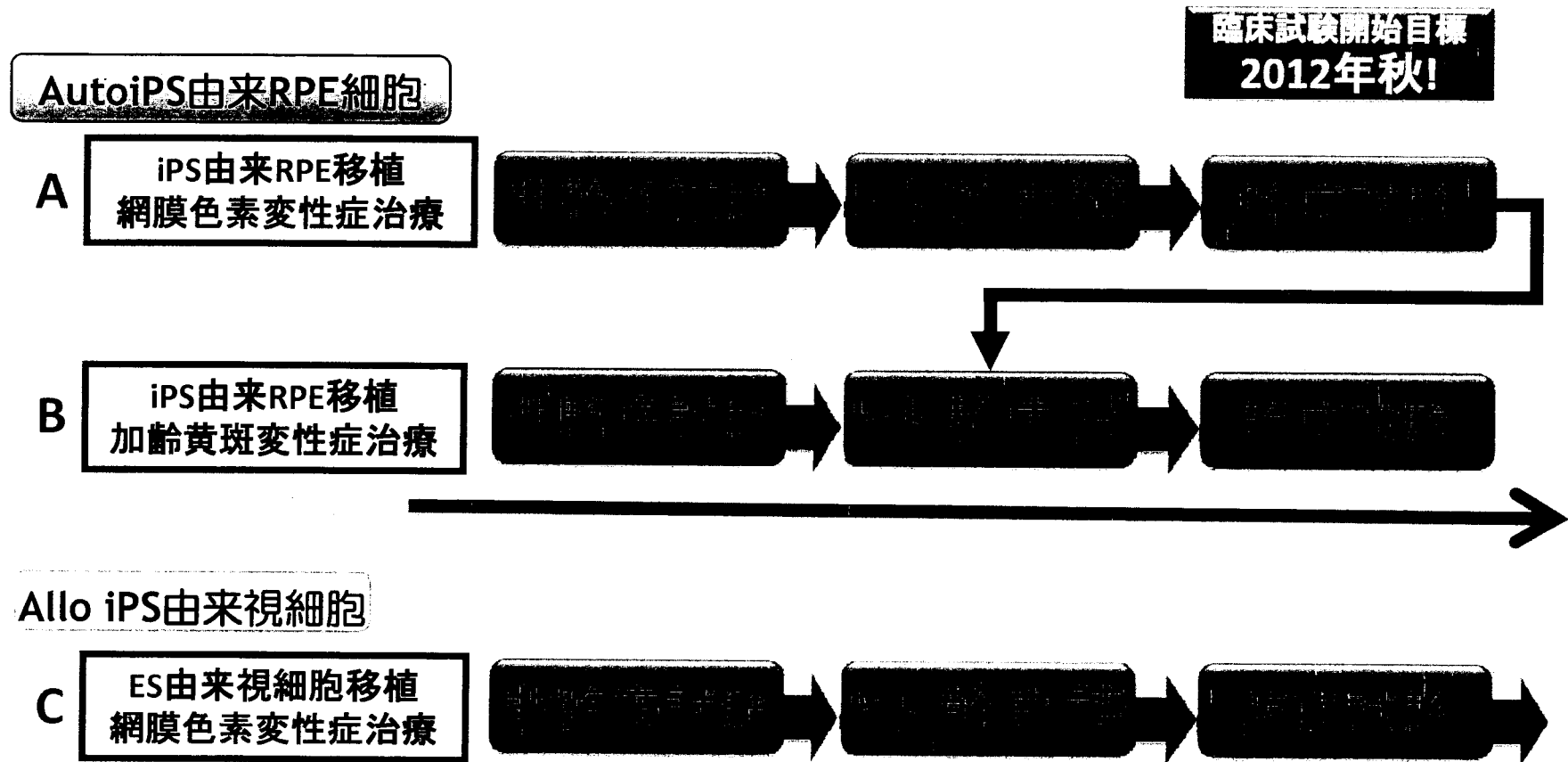
2. 今後、検討すべき論点

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。

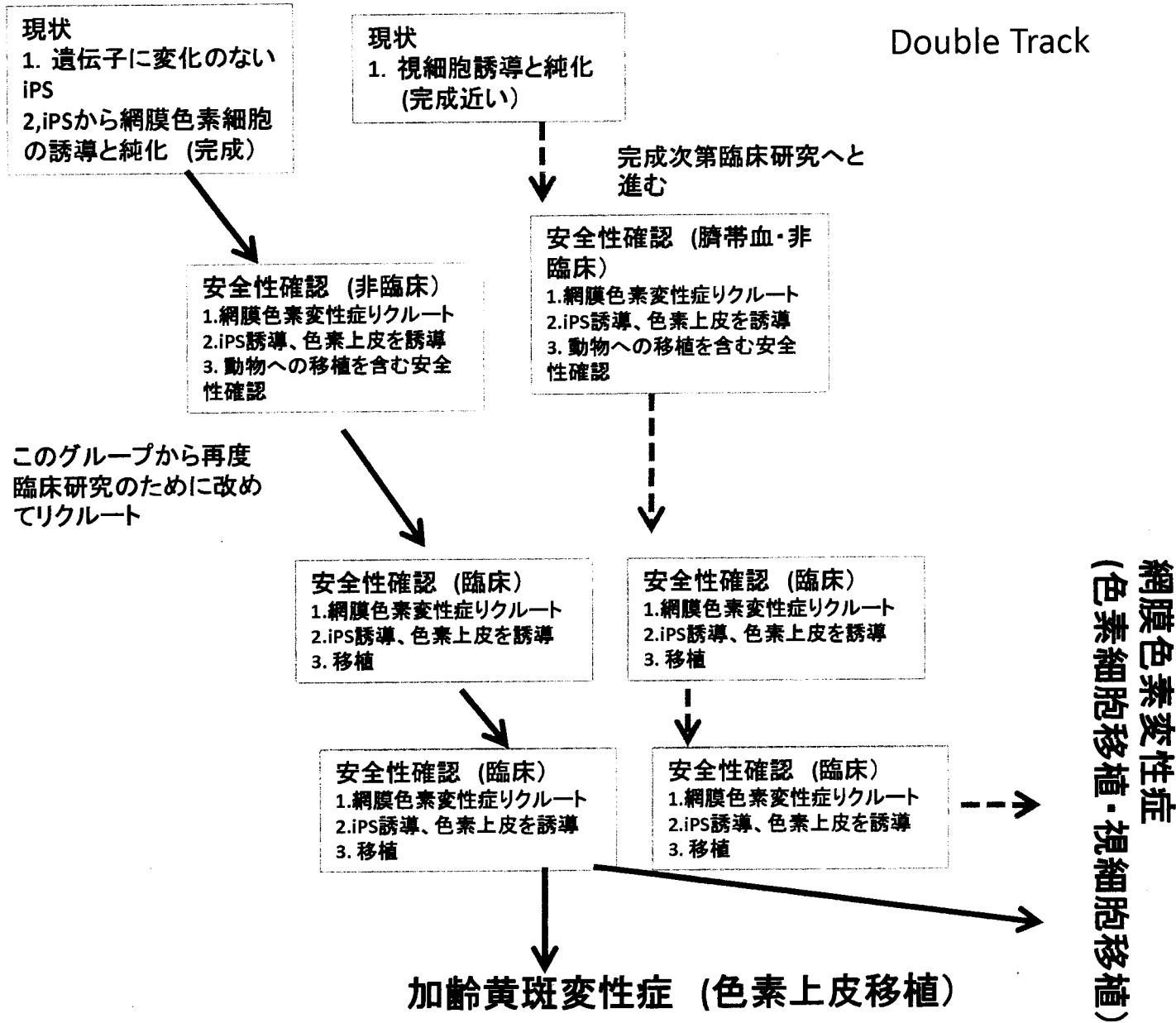
網膜疾患治療の流れ

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～



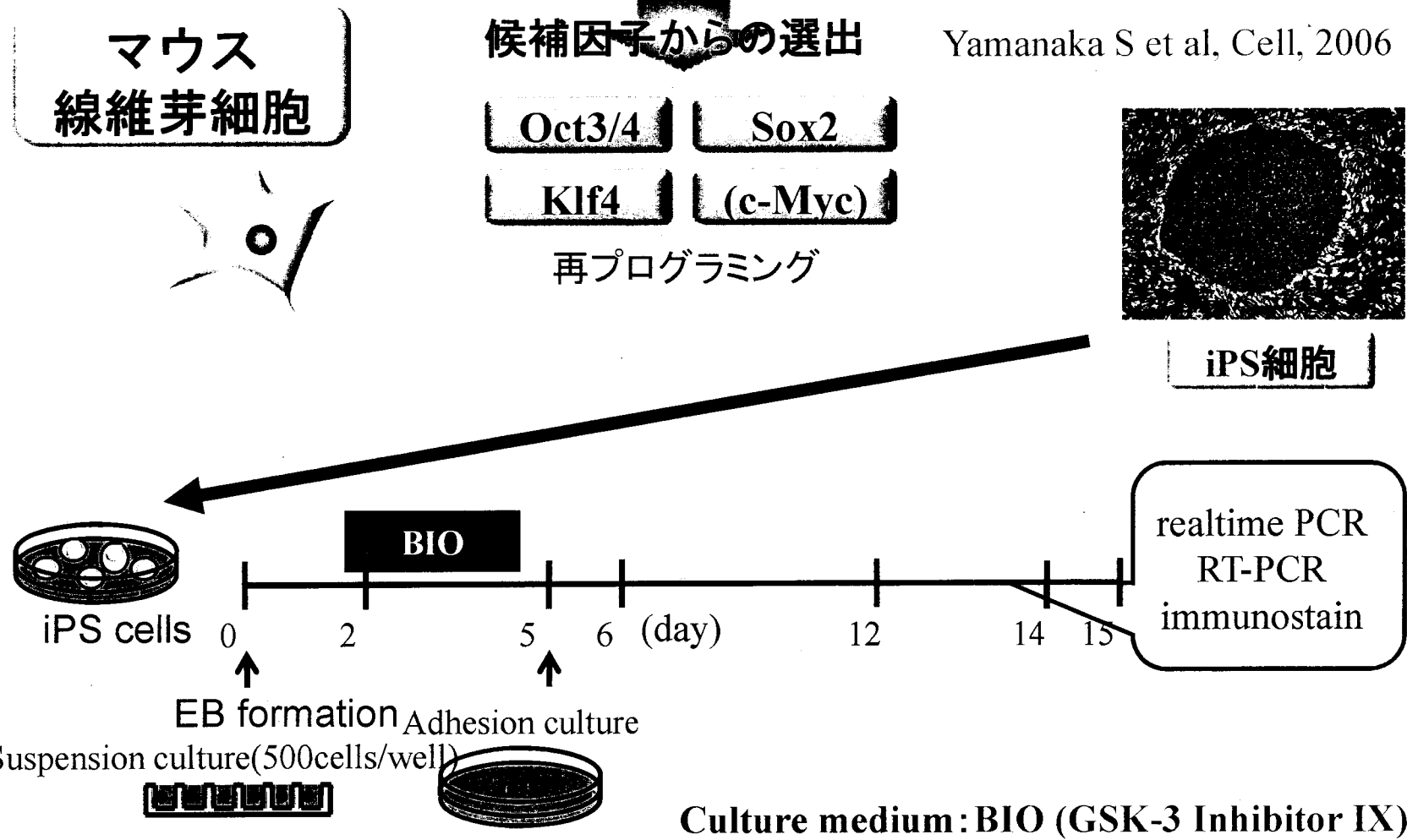
Double Track



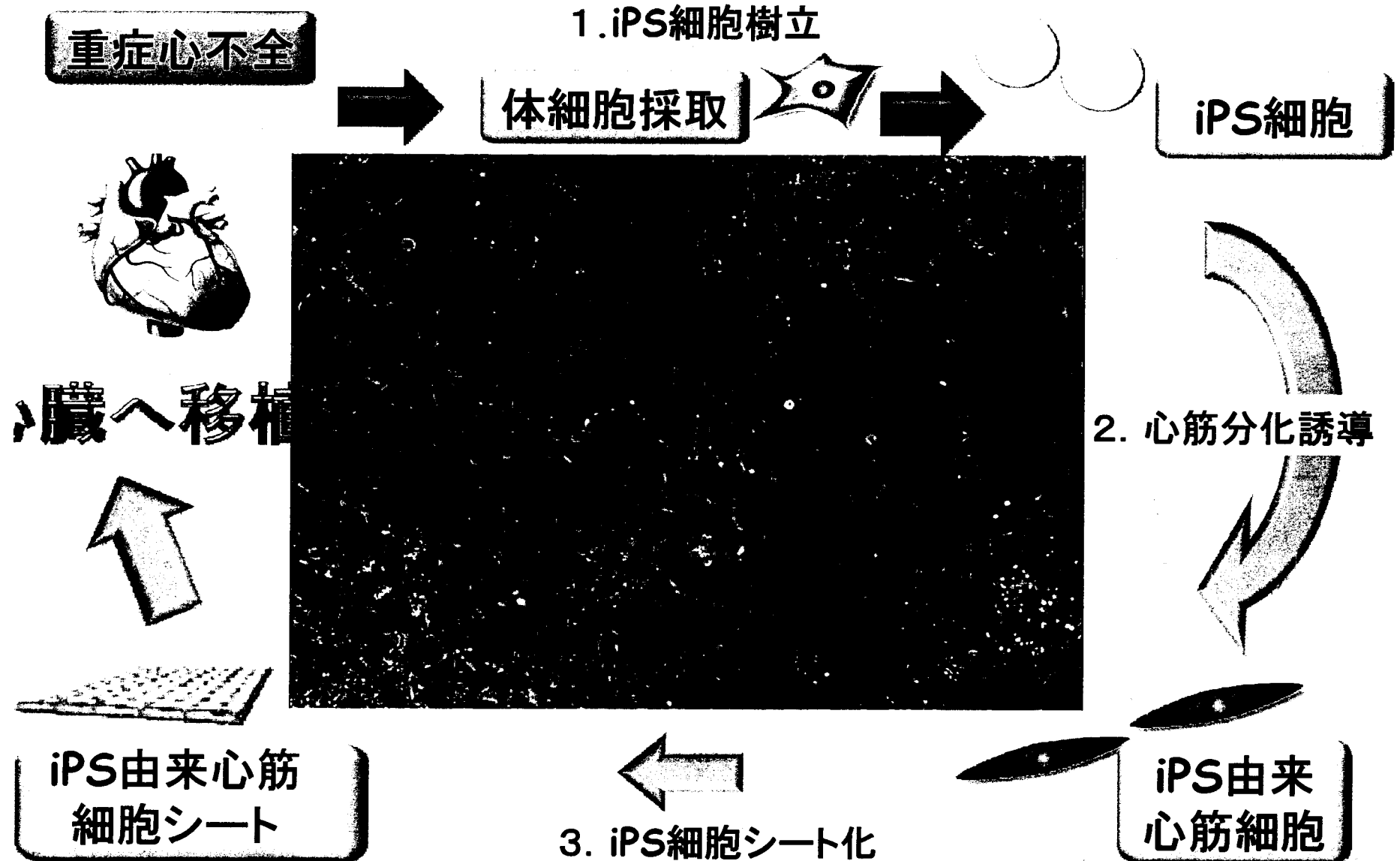
iPS cells

induced Pluripotent Stem cells

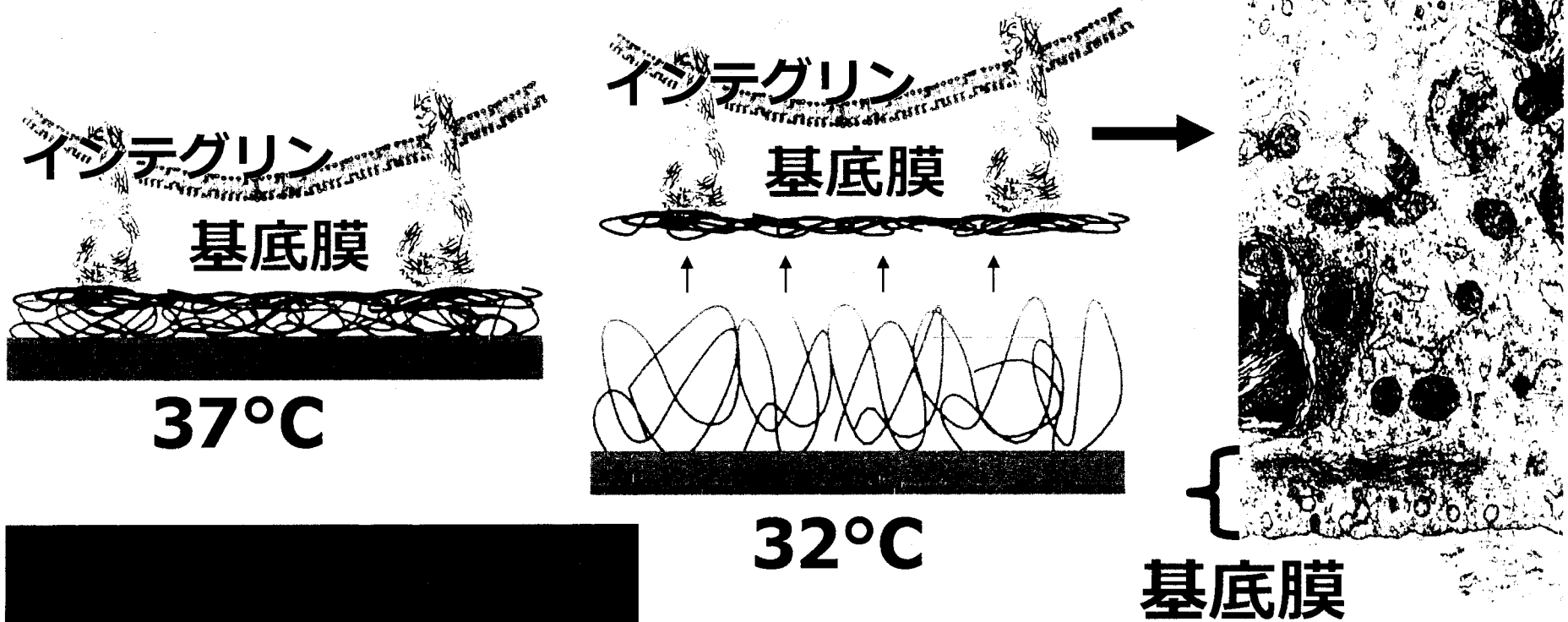
ES細胞において特異的に発現する24の多能性誘導因子候補遺伝子



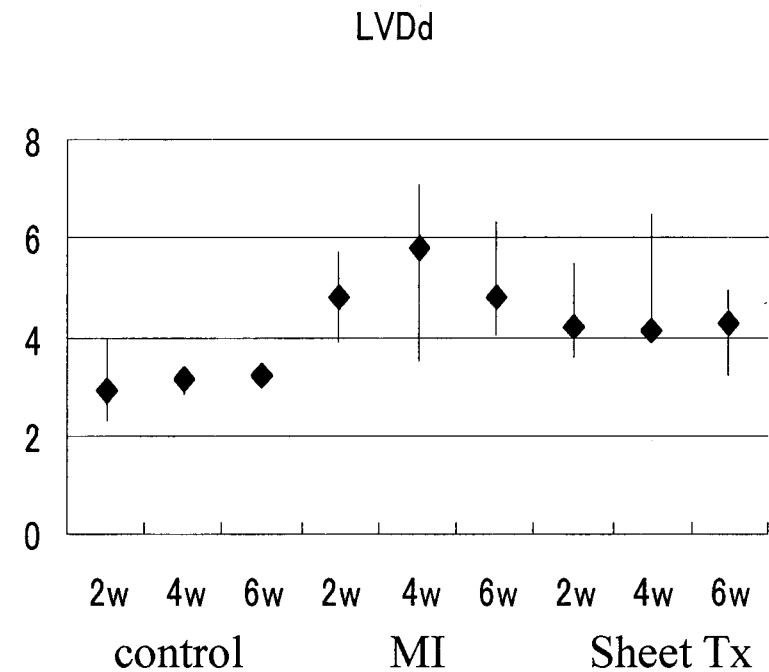
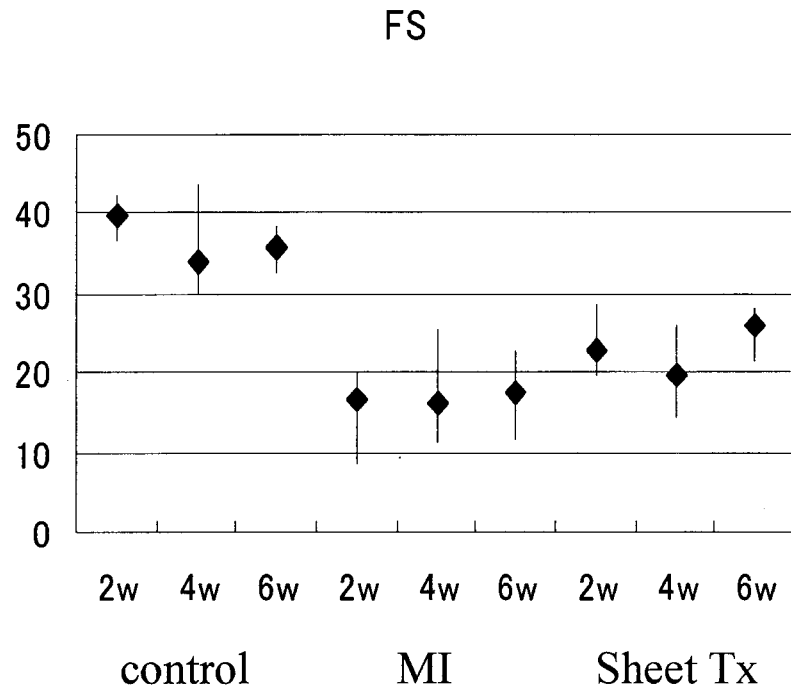
重症心不全に対する自己iPS細胞由来 心筋細胞シート移植治療法の確立



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



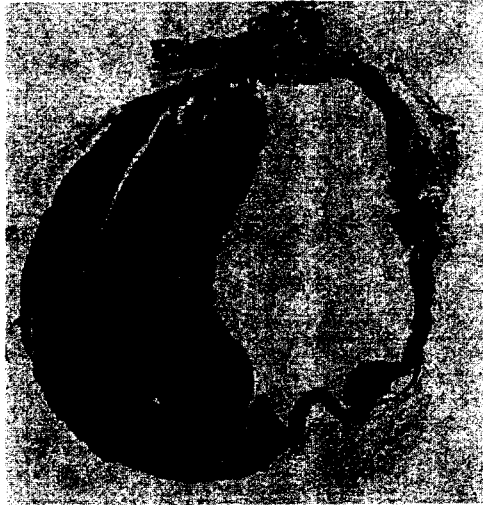
急性期梗塞マウスへのiPS細胞シート移植



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

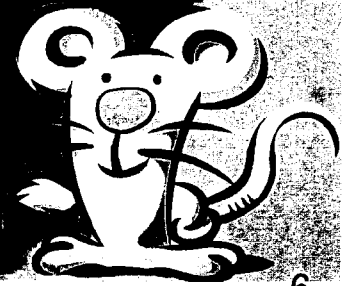


筋芽細胞シート

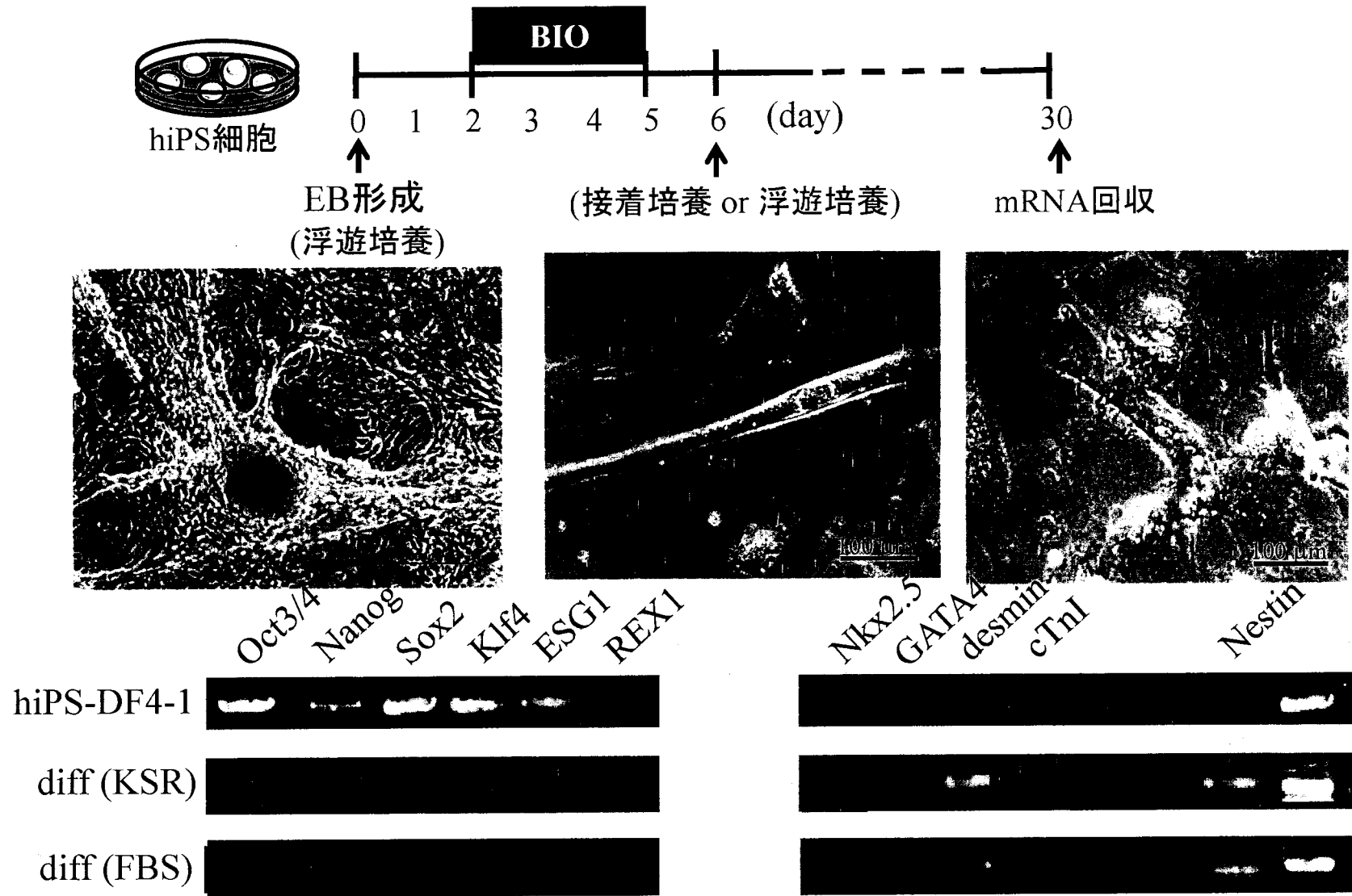


梗塞モデルマウスへのiPS細胞シート移植

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。

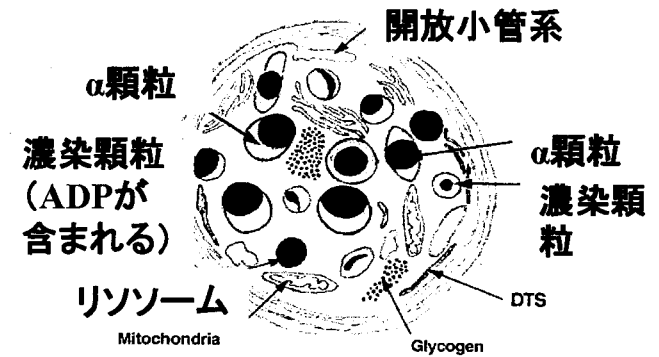
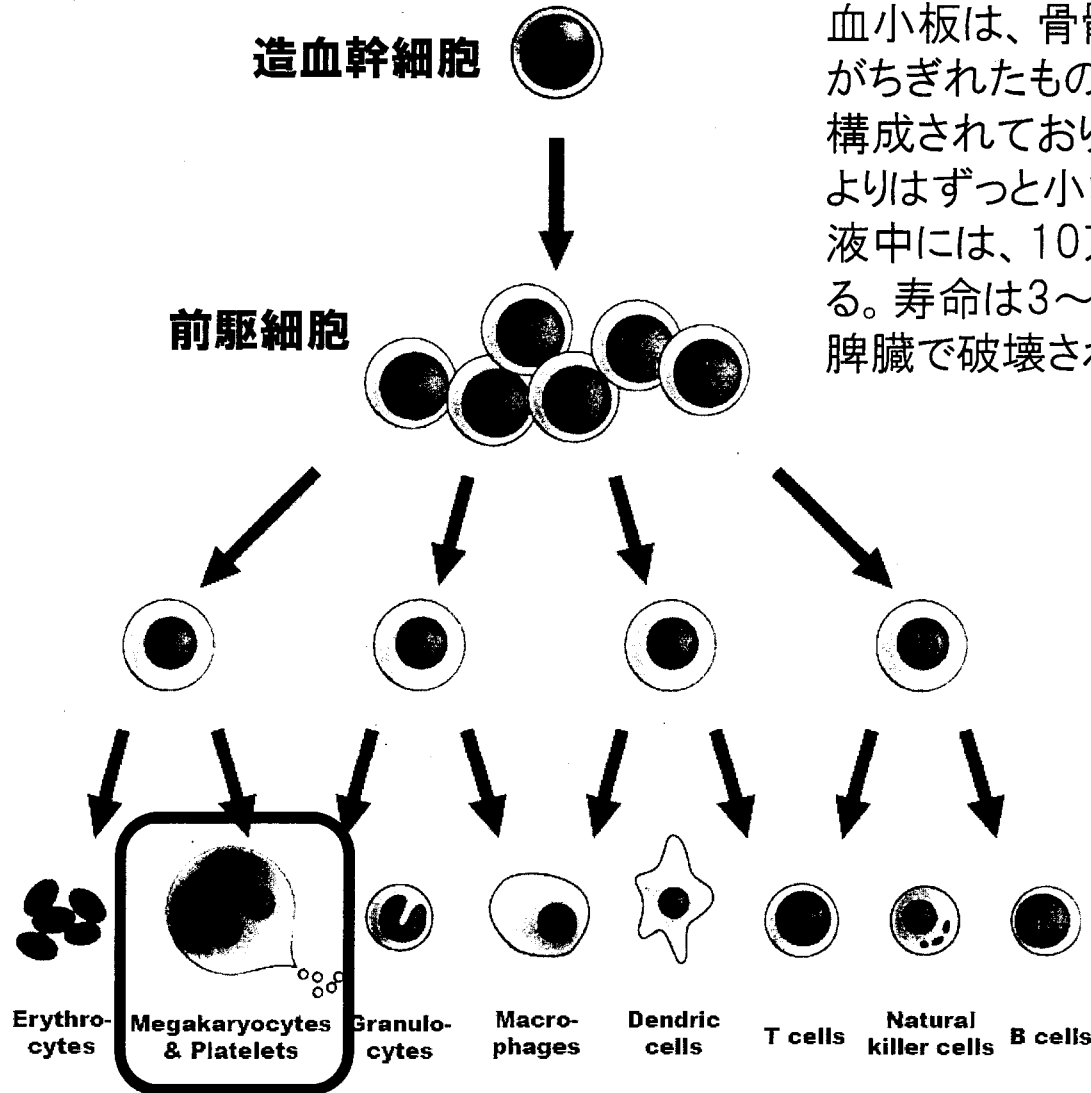
ヒト多能性幹細胞由来 血小板の臨床研究

東京大学医科学研究所
幹細胞治療研究センター
中内啓光

血小板とは

血小板は血液に含まれる細胞成分の一種で血管が損傷した時にその傷口をふさぎ、出血を止める作用を持つ。

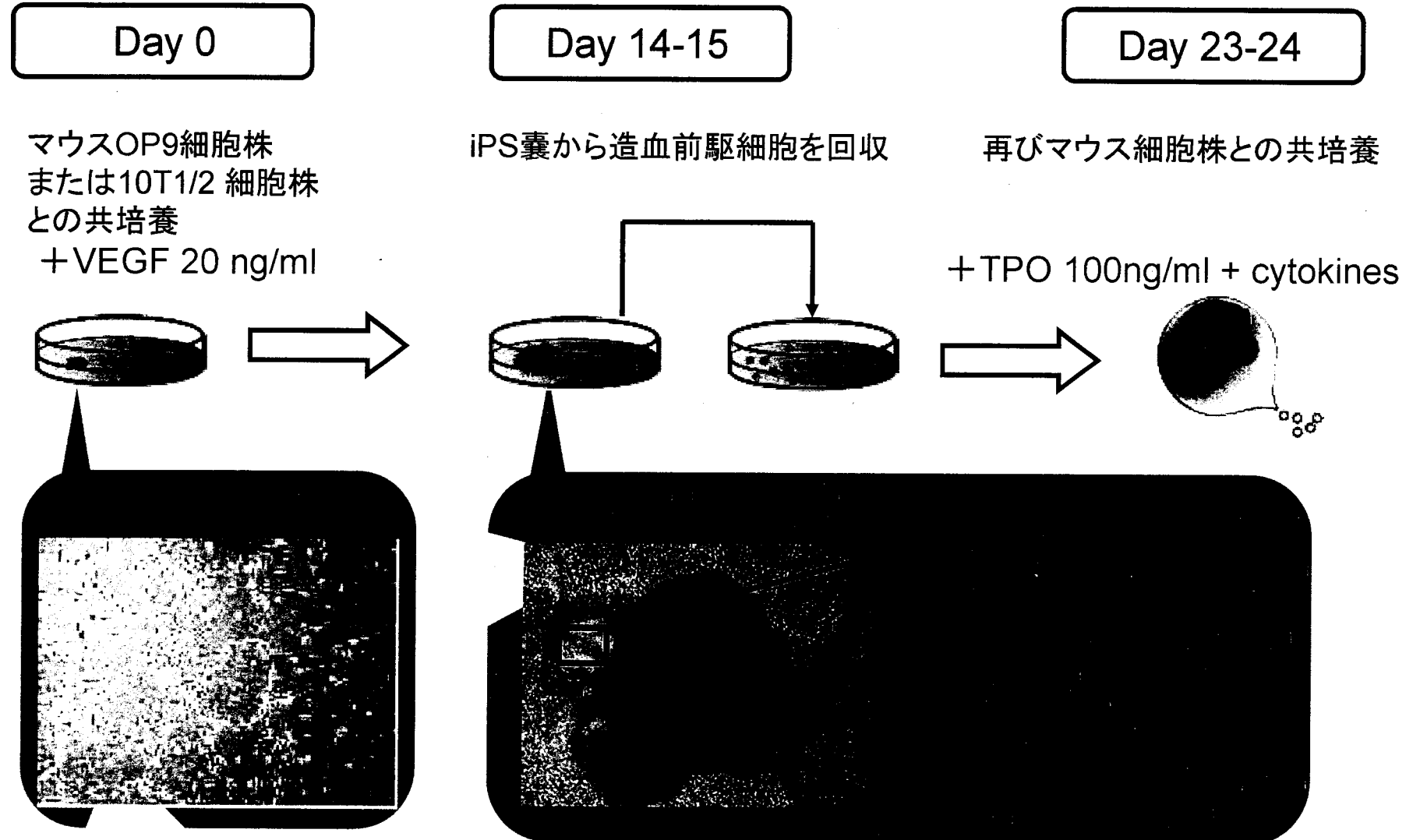
血小板は、骨髄中の巨核球という細胞の細胞質がちぎれたものである。そのため細胞質のみから構成されており、核を持たず大きさも一般の細胞よりはずっと小さく、1~4 μm である。通常の血液中には、10万~40万個/ mm^3 程度含まれている。寿命は3~10日であり、寿命が尽きると主に脾臓で破壊される。



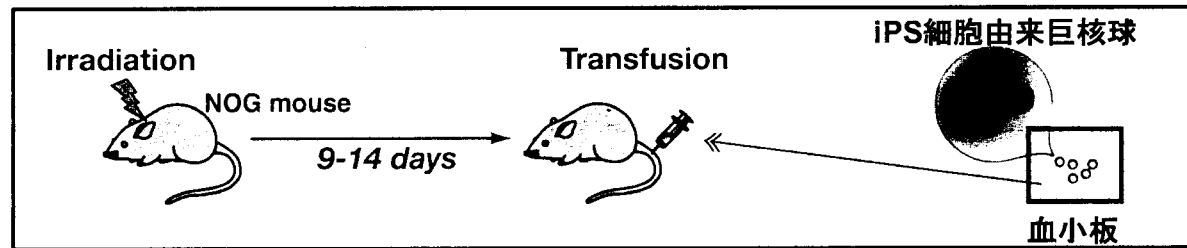
iPS細胞からの血液系細胞の分化誘導

- 1) 少子高齢化による献血者数の減少
- 2) 赤血球、血小板は凍結保存することができず保存期間が短いため
(血小板：4日、赤血球：2週間) 供給は不安定。
- 3) iPS細胞は無限に増殖可能
 - 産生法が確立されれば献血によらない安定した供給が可能
 - 感染初期の献血者などによる感染リスクを減らせる
- 4) 血小板の輸血にHLAタイピングは(繰り返し輸血が必要な特殊な患者さん以外では) 必須でない
 - Rh(-)O型のiPS細胞があれば世界中の血液を供給できるはず
 - 繰り返し投与が必要な場合には患者由来iPS細胞を樹立する
- 5) 血小板は核を持っておらず、放射線照射してから移植することが可能
 - 安全性の確保が容易 (未分化iPS細胞の持ち込みなど)
 - 遺伝子操作をしたiPS細胞を利用しやすい

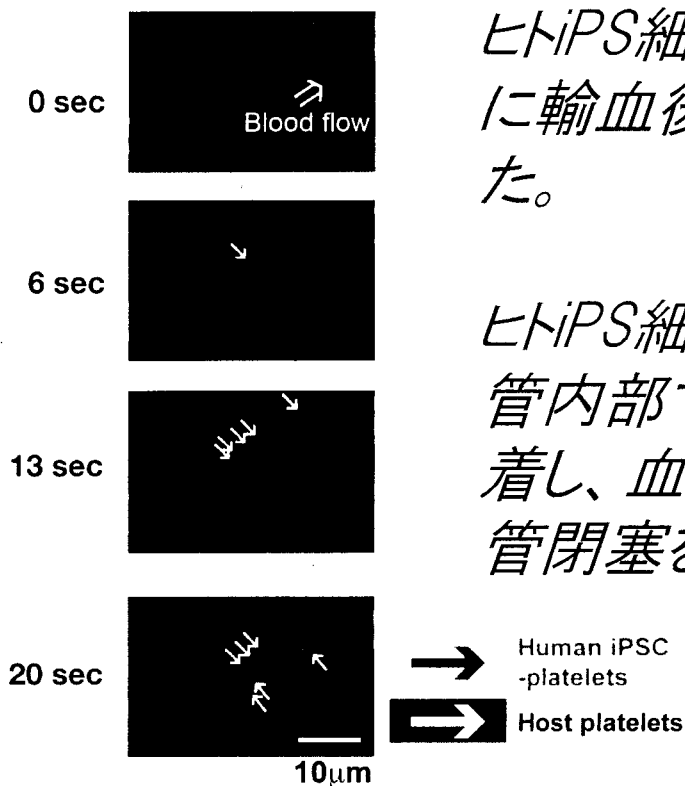
iPS細胞から血小板を分化誘導する過程



iPS細胞より産生された血小板は血栓形成能を持つ



Thrombus formation
(Injured vessel)



ヒトiPS細胞由来の血小板は免疫不全マウスに輸血後、正常ヒト血小板同様に体内循環した。

ヒトiPS細胞由来の血小板は、腸間膜毛細血管内部で発生させた血管内皮障害部位に接着し、血小板凝集を介した血栓を形成し、血管閉塞を起こした(左図)。

臨床研究の目的・意義

・目的:

iPS細胞由来血小板が輸血血小板と遜色なく機能し、安全であることを確認する

・将来的な意義・目標:

- ① iPS細胞由来血小板は安定的に供給できる
→輸血血小板のタイトな供給状況を緩和する一助になる
→輸血由来の感染の可能性はほぼ無くなる
- ② iPS細胞由来の血球産生法開発につながり、種々の血液疾患の病態解明や将来の輸血体制改善の契機となる
- ③ iPS細胞由来の細胞/組織による再生医療の発端になりうる
- ④ 繰り返し輸血の必要な患者にも対応できる輸血法を提供しうる

iPS細胞から誘導した血小板の課題

1) マウス細胞との共培養が必要

JACEの製造にも使用されているが、この方法の妥当性を考察する必要がある。

2) ウシ胎仔血清を使用

医薬品の前例がたくさんあるが、この方法の妥当性を考察する必要がある。

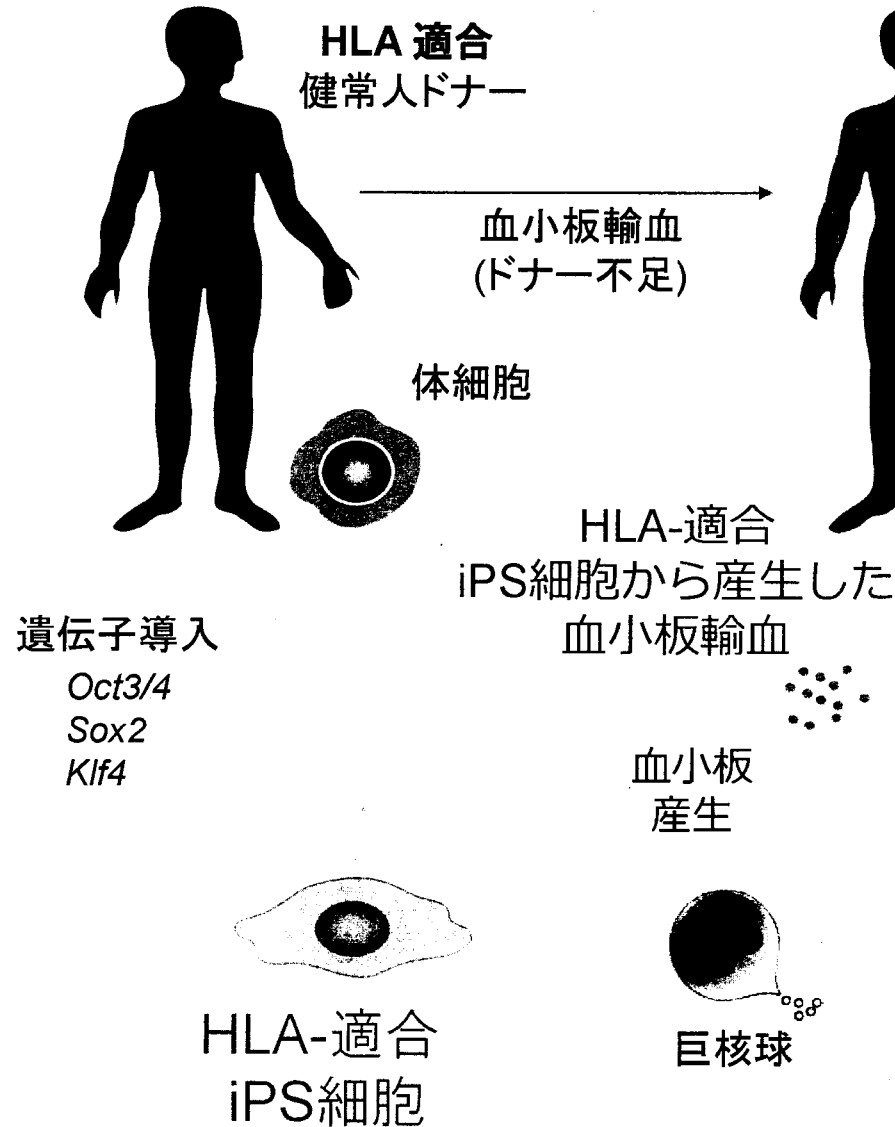
3) 血小板産生効率

どれくらいの数の血小板を投与すれば良いか、用量を臨床研究などで検討するが、輸血血小板と同じ機能・活性であれば同一用量となる。

4) 投与対象疾患の選定

DICの治療を要する末期がん患者を対象に最初の臨床研究を実施したい。安全性、有効性を予備的に検討し、将来の十分な評価につなげる。

(参考) HLA適合血小板の供給



繰り返し血小板輸血が必要で、
希な HLA 型を持っている
バーナード・スーリエ症候群
遺伝性無巨核球症
血小板減少症
等の患者

先天性の血小板異常症のため繰り返し
血小板輸血が必要な患者ではHLAが適
合した血小板を輸血する必要がある。稀
なHLAタイプを持っている患者は血小板ド
ナーを探すことが困難である。HLAがマッ
チしたiPS細胞を樹立しておけば安定した
供給が可能になる。

iPS細胞による再生医療の課題

2009年12月2日

京都大学iPS細胞研究センター(CiRA)

青井 貴之

iPS細胞による再生医療の課題

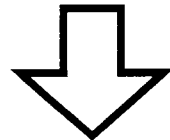
1) iPS細胞による再生医療の将来的
“出口”はどこに設定すべきか？

2) 臨床研究開始 (First in man)
の要件となる“科学的妥当性”は？

3) 制度的枠組みの整備

iPS細胞による再生医療の“将来像”

- ・安全
- ・有効
- ・対象となる全ての患者さんに施行可能



自家・他家（バンク）

産業界との連携

保険適応へ

iPS細胞の薬事承認を目指すことが必須では？

「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質
および安全性確保のあり方に関する研究班(早川班)」

(2009/11/24)

- 同種iPS細胞指針
- 自己iPS細胞指針

異種成分を用いた培養

導入遺伝子残存

フィーダー細胞

海外から:可能(バンク完成のために有用)

いずれも
想定

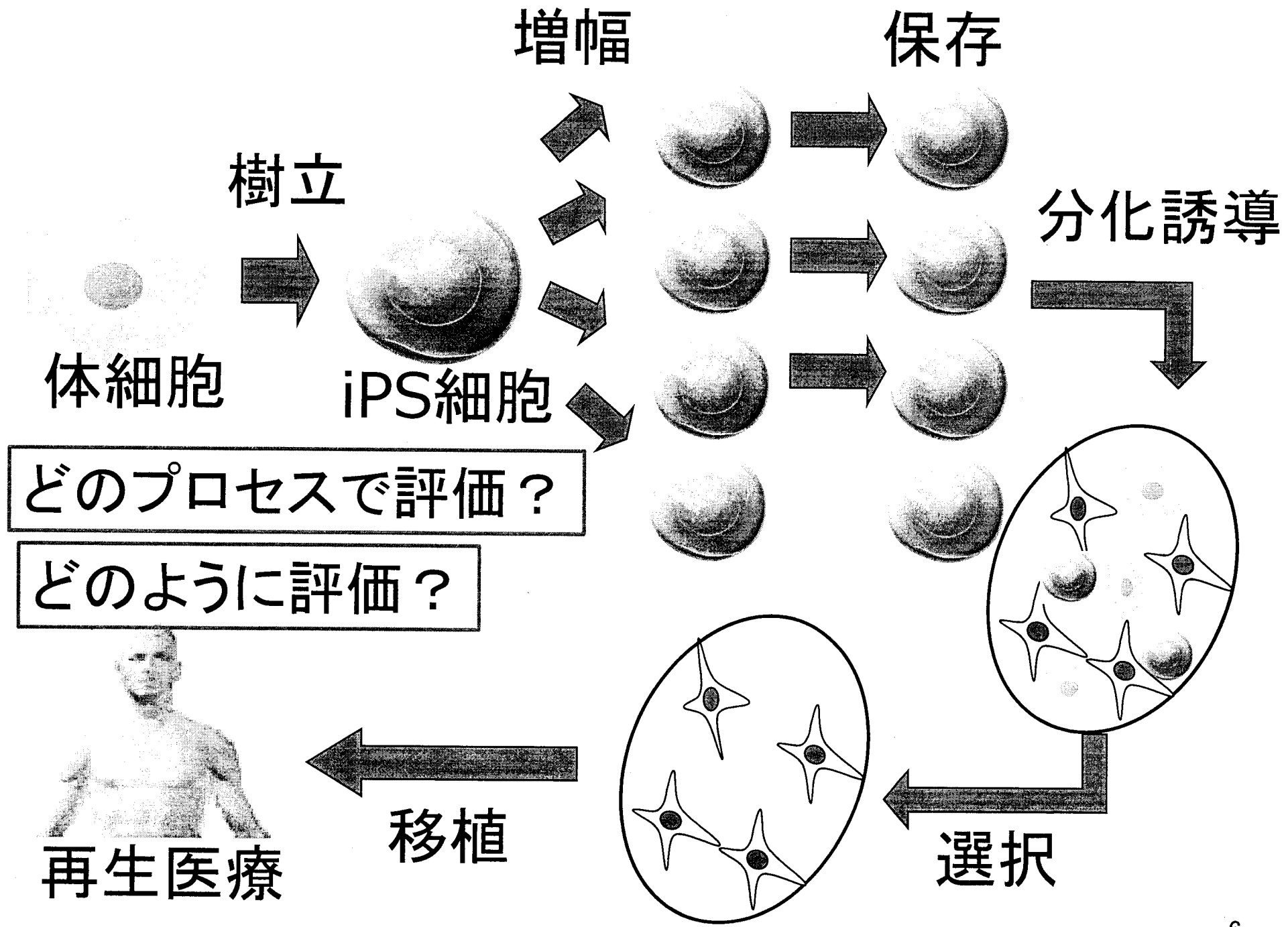
薬事承認に繋がられる、ヒト幹臨床研究を

iPS細胞による再生医療の課題

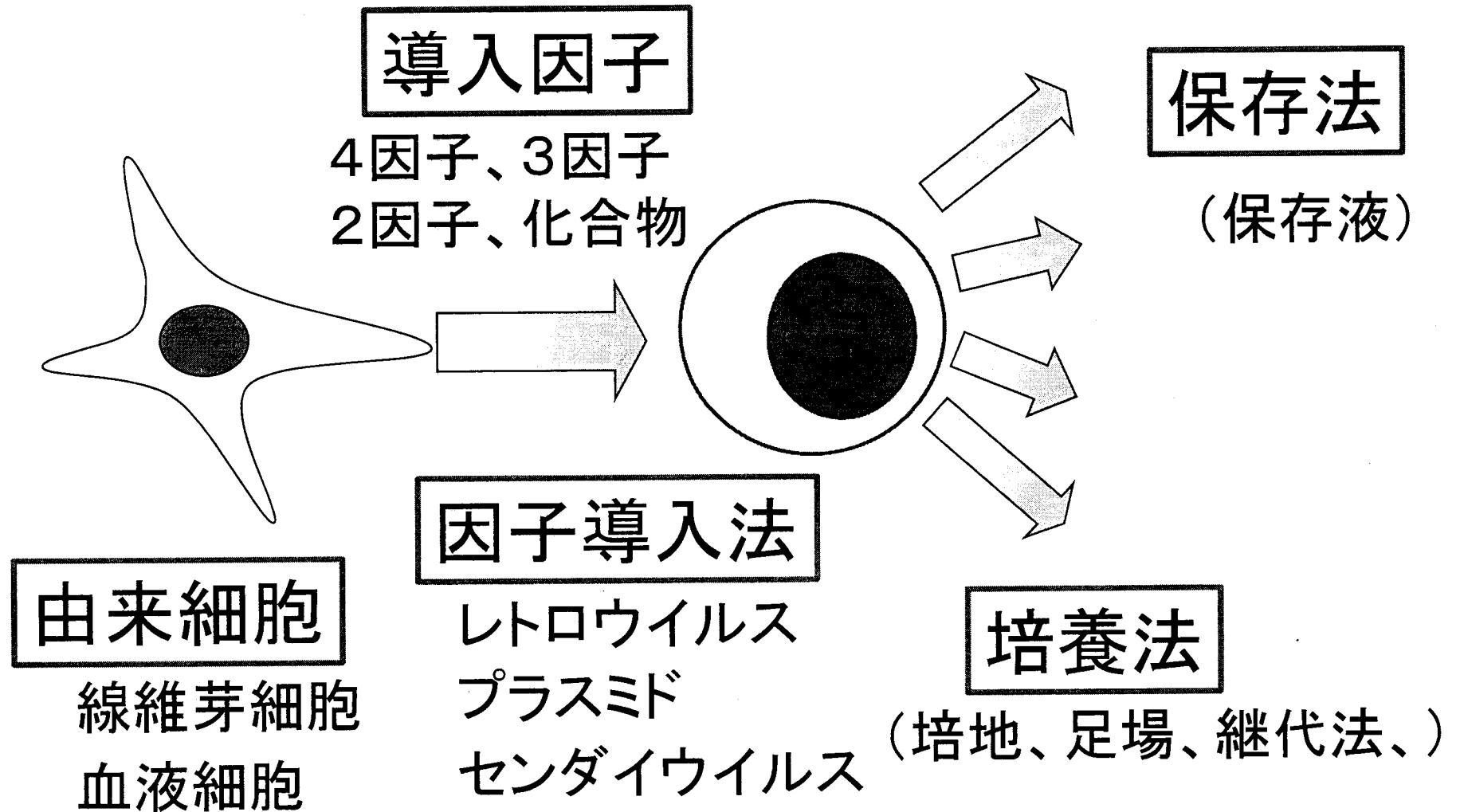
1) iPS細胞による再生医療の将来的
“出口”はどこに設定すべきか？

2) 臨床研究開始 (First in man)
の要件となる“科学的妥当性”は？

3) 制度的枠組みの整備



iPS細胞の多様性



少なくとも2つの
プロセスでの
評価・規制が必要

増幅

保存

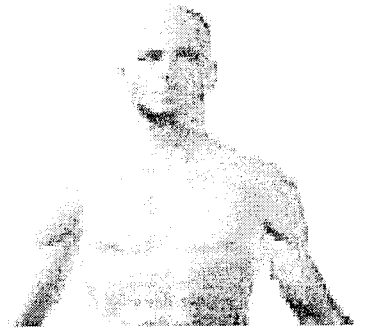
分化誘導

体細胞

樹立

iPS細胞

iPS細胞 } の評価を
移植細胞 } すべき



再生医療

移植

選択

**2) 臨床研究開始 (First in man)
の要件となる“科学的妥当性”は？**

どのように評価？

具体的な方法

必要な試験回数

現時点での“科学的妥当性”についての
のコンセンサス形成およびそれを更新して
ゆくシステムの構築が望まれる

iPS細胞による再生医療の課題

- 1) iPS細胞による再生医療の将来的
“出口”はどこに設定すべきか？
- 2) 臨床研究開始(First in man)
の要件となる“科学的妥当性”は？

3) 制度的枠組みの整備

従来の幹細胞治療

採取医療機関



調整機関

(加工医療機関)



移植医療機関

iPS細胞を用いた再生医療

採取医療機関

iPS細胞の利点を生かせる制度を

高い専門性を要する

iPS細胞樹立機関

“医療機関”で
ある必要なし

分化誘導機関

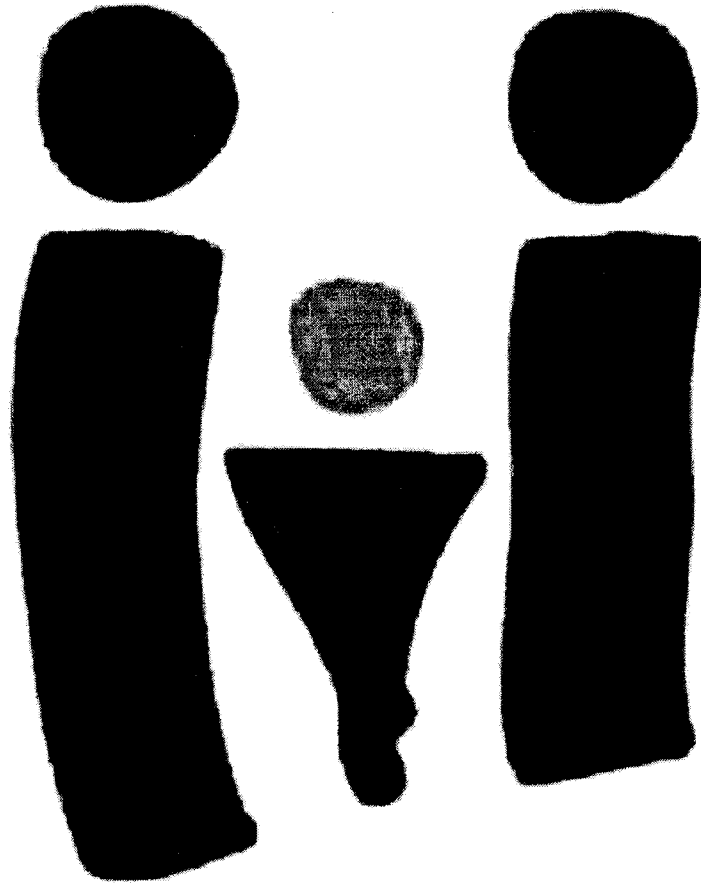
分化誘導機関

移植医療機関

移植医療機関

移植医療機関

第7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 7
平成21年12月2日	



先天性代謝異常症に対する幹細胞治療法の開発

リソソーム病とは

遺伝的要因によるリソソーム酵素活性の低下

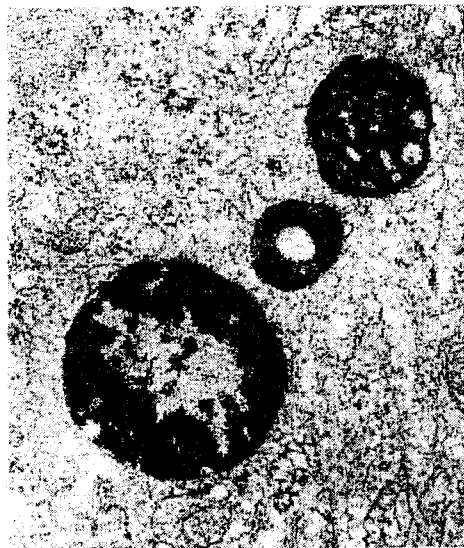
リソソーム内に分解されない分子が発生

これがリソソーム外に排泄されず進行的に蓄積する。

細胞機能が低下し、臨床症状を呈する。

de Duve (1966)

リソソームの電子顕微鏡写真



200 nm

症状

特異顔貌、

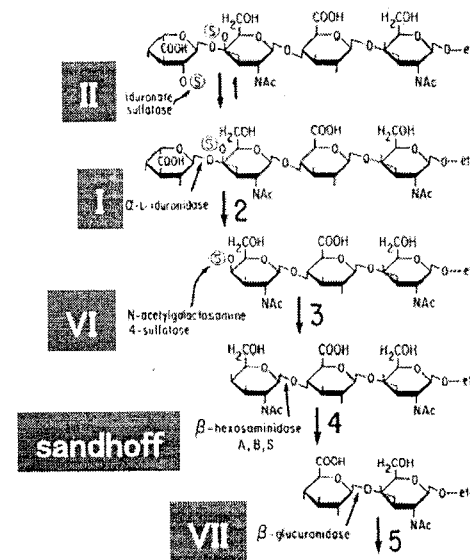
骨形成異常、

聴覚・視覚・心血管異常

関節可動域の異常、

精神発達遅滞

デルマタン硫酸



先天性代謝疾患に対する治療戦略

1. ムコ多糖症に対する酵素補充療法
2. 骨髄移植
3. 遺伝子細胞移植（自己細胞）
4. 細胞移植（同種移植）
5. 遺伝子治療

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、加藤剛二、
加藤俊一、麦島秀雄、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ー：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

移植の概要（初回移植）

2002年

- ・ 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%)

治療法

根治治療は難しい。

・酵素補充療法

現在の医学水準では最も現実的で、かつ有効と考えられている治療法。ムコ多糖を分解する酵素を製剤化し、点滴投与により補充する治療法。I型とII型は欧米、日本で、VI型は欧米で、治療剤の製造販売が承認されている。I型やII型における中枢神経症状には効能を示さない。なお、VI型については現在のところ中枢神経症状を示さないとされているため、他の病型に比べ有効度が高いものと見込まれている。

* 骨髄移植

* 造血幹細胞移植

MPS I

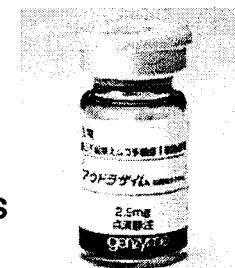
Aldurazyme
(commercialized
by Genzyme Corporation)

1999, Orphan

2003, April. Approved in USA
June. Approved in Europe

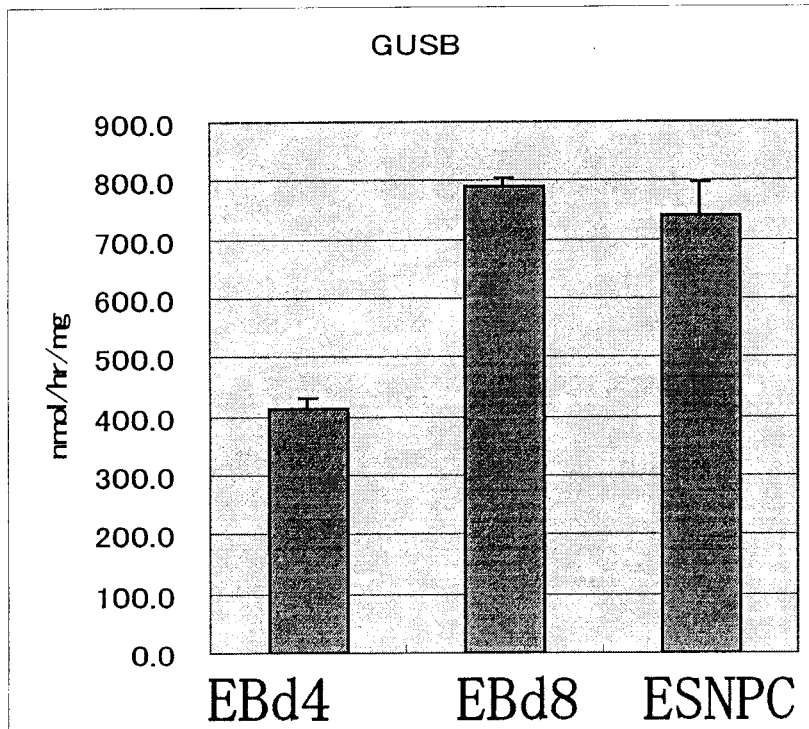
2006, Oct. Approved in Japan

↓
MPS I 10 cases

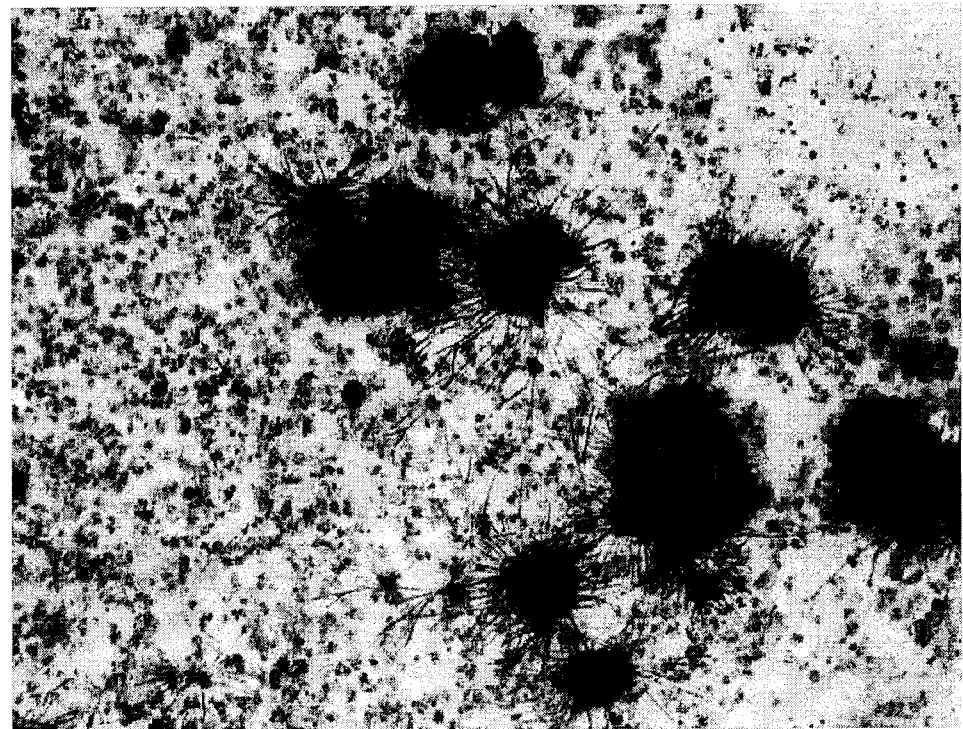


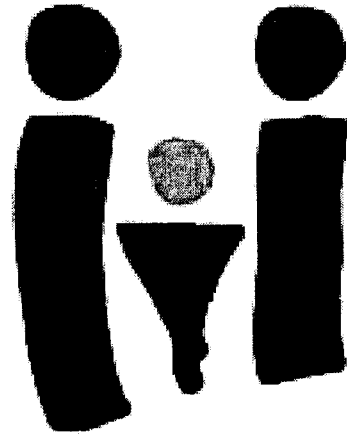
胚性幹細胞におけるGUSB酵素

GUSB 活性



GUSB酵素組織化学





National Center for Child Health and Development

