

## 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の全部改正について

## 1. 改正の経緯

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）の適正な実施を目的として、平成 18 年 7 月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）を策定した。指針においては、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、見直しを行うものと規定し、平成 22 年 11 月に全部改正を行い、採取、調製及び移植又は投与の過程を複数研究機関で実施する場合の規定を設けた。

一方、平成 22 年改正においては、ヒト胚性幹細胞（以下「ヒト ES 細胞」という。）を含むヒト幹細胞の樹立と分配については、今後の検討に委ねられていた。このため、ヒト ES 細胞を含むヒト幹細胞の樹立と分配に関して、「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」において、平成 23 年 10 月から 15 回にわたり、倫理性、安全性、品質等の観点から検討を行い、指針の改正案を取りまとめたものである。

## 2. 改正案の主な変更点について

## 第 1 章 総則 関連

## (1) 指針の適用範囲（第 3）

疾病の治療を目的として、人の体内にヒト幹細胞等を移植又は投与する臨床研究のみならず、臨床研究における使用を目的としてヒト幹細胞等を調製又は保管する研究も対象とした。

## (2) 対象となるヒト幹細胞等（第 5）

これまで、細則において、ヒト ES 細胞を用いる臨床研究は実施しないこととされていたが、当該細則を削除し、一部のヒト ES 細胞（※）を用いた臨床研究を可能とした。

※ 一部のヒト ES 細胞には、以下①及び②が該当する。

- ① 外国で樹立されたヒト ES 細胞で、文部科学省の「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」と同等の基準に基づき樹立されたものと認められるもの
- ② 文部科学省の関連指針におけるヒト ES 細胞の臨床利用に関する考え方が示された後に、新規に樹立するヒト ES 細胞

## (3) 基本原則の変更（インフォームド・コンセントの確保）（第 6）

インフォームド・コンセントを受ける者（以下「説明者」という。）は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた者で、職務上、守秘義務を負う者とした。また、説明者は、適切な教育及び研修を受けた者であって、実施しようとするヒト幹細胞臨床研究の内容を熟知した者でなければならない。

## (4) 基本原則の追加（ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト受精胚）（第 6）

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト受精胚は、生殖補助医療に用いる目的で作成され

たヒト受精胚であって、当該目的に用いる予定がないもののうち、提供する者による当該ヒト受精胚を滅失させることについての意思が確認されているもの等の要件を満たすものであることを規定した。

## 第2章 研究の体制等 関連

### (5) 研究体制（研究機関の長の責務等）（第1）

研究機関の長は、倫理審査委員会の委員に対し、教育及び研修の機会を設けなければならないこととした。

### (6) 研究体制（倫理審査委員会）（第1）

倫理審査委員会の満たすべき要件として、ヒト幹細胞臨床研究の審査を適正かつ公正に実施するために、研究機関の長が設ける適切な教育及び研修を受けなければならないこととした。

## 第3章 ヒト幹細胞若しくはヒト分化細胞の採取又はヒト受精胚の提供 関連

### (7) 提供者の人権保護（第1）

ヒト幹細胞若しくはヒト分化細胞を採取する、又はヒト受精胚の提供を受ける場合は、文書によるインフォームド・コンセントを受けることが必要であるが、外国で樹立された既存のヒトES細胞に関しては、一定の要件の下で、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けていれば、その使用を可能とする細則を設けた。

### (8) 採取した、又は提供を受けたヒト幹細胞、ヒト分化細胞又はヒト受精胚の輸送の追加（第3）

採取した、又は提供を受けたヒト幹細胞、ヒト分化細胞又はヒト受精胚の輸送に当たっては、手順書及び記録を作成して保存しなければならないこととするとともに、指針への適合性について、研究機関及び調製機関は文書により互いに確認しなければならないこととした。

## 第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与 関連

### (9) 移植又は投与段階における安全対策等（第2）

○ 被験者及び提供者の保有個人情報については、匿名化した上で取扱うことと規定しているところであるが、被験者の安全性を確保するため、匿名化する際は原則、連結可能なこととする事とした。

ただし、外国で樹立された既存のヒトES細胞については、適切に品質管理され、公共の福祉の追求の上で特に重要である等、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けていれば、連結不可能でもその使用を可能とする細則を設けた。

○ 研究計画の策定に当たっては、被験者保護のため、研究責任者は研究が被験者へ与えるリスクを最小化し、作成するものとした。

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の全部改正について  
に対して寄せられた御意見について

平成25年6月12日  
厚生労働省医政局  
研究開発振興課

厚生労働省では「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の全部改正について、平成25年4月18日から5月17日まで、ホームページに掲載して御意見を募集したところ、計21件の御意見をいただきました。

お寄せいただいた御意見とそれに対する当省の考え方について、別添のとおり、とりまとめましたので、公表いたします。なお、とりまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約しております。御意見をお寄せいただきました皆様にお礼申し上げます。

問1 指針の適用範囲について、目的、対象を問わず、ヒトに（幹）細胞を投与する全ての臨床研究を対象とするべきではないか。

（答）

現行指針の適用範囲は、ヒト幹細胞等を、疾病の治療を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象としていましたが、今回の改正案では、多様化しているヒト幹細胞臨床研究に配慮して、臨床研究における使用を目的として、ヒト幹細胞等を調製・保管する研究も新たに対象としています。

ご指摘の点については、今後の検討課題とさせていただきます。

問2 臨床研究における使用を目的として、「ヒト幹細胞等を調製・保管する研究も対象とした。」とあるが、調製・保管についても、細胞のリスクに応じた申請、届出となるのか。

（答）

今回の改正案では、多様化しているヒト幹細胞臨床研究の実態も踏まえ、臨床研究における使用を目的としてヒト幹細胞等を調製・保管する研究も対象としたところでは、

したがって、細胞のリスクの多寡に関わらず、ヒト幹細胞等を調製・保管する研究についても申請が必要です。

問3 新たに「臨床研究における使用を目的としてヒト幹細胞等を調製・保管する研究も対象とする」とあるが、具体的にどのような研究を指すのか。

（答）

ヒトES細胞やヒトiPS細胞等を臨床利用のために樹立し、保管する研究を指します。

具体的には、再生医療を必要とする将来の患者に対して実施されている医療用iPS細胞を保管する研究等が含まれます。

問4 本指針の対象にヒトES細胞を含めたとしているにも関わらず、第1章第5の1の細則において、ヒトES細胞の臨床研究は現状実施できないこととなっており、矛盾しているのではないか。また、このような重要な事項は、本則として明確に規定すべきである。

(答)

今回の改正案では、本則において、原則、ヒトES細胞を使用可能な細胞と定め、併せて、細則において、特定のヒトES細胞について臨床研究は実施しないとしており、改正案のような書き方になっています。

問5 胎児付属物は、現状では医療廃棄物として扱われており、産業的所有権が法的に定まっていないため、それらの法律が制定されるまでは少なくともインフォームド・コンセント、倫理委員会での審査等、現状で可能な手続きを行い、適切に対応すべきではないか。

(答)

胎児付属物の代表である臍帯血については、法律が制定され、一定の要件の下においては、研究利用が可能とされています。また、臍帯血以外の細胞や臓器等を臨床研究として使用する場合には、ご指摘のように、それぞれの研究に対応する指針（インフォームド・コンセント、倫理委員会での審査等の手続きを含む。）を遵守しつつ、適切に実施して頂きたいと考えます。

問6 インフォームド・コンセントの手続きをテレビ電話等によって行うことは可能か。

(答)

テレビ電話等については、インフォームド・コンセントを受ける手続きの過程における手段の一部として利用は可能ですが、最終的な同意を含めて基本的には対面で行われるべきと考えます。

なお、テレビ電話等によるかよらないかを問わず、説明者は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた者で、職務上、守秘義務を負う者であって、かつ適切な教育又は研修を受け、当該臨床研究を熟知した者である必要があります。

問7 インフォームド・コンセントの確保について、現行指針では、原則として医師としているインフォームド・コンセントを受ける者が臨床研究コーディネーター等にまで広がる、という解釈でよいか。

(答)

ご指摘の通り、インフォームド・コンセントを受ける者(「説明者」)は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた者で、職務上、守秘義務を負う者に対象が拡大されます。守秘義務は、医師、歯科医師、看護師、薬剤師など、その職務の特性上秘密の保持が必要とされる職業について、それぞれ法律により定められているところであり、今回の改正で対象としている者は、このような職種を想定しています。

問8 インフォームド・コンセントは本来「得る」ものであり、「受ける」の記載は適当ではない。また、インフォームド・コンセントを得るのはあくまでも医師とすべきではないか。

(答)

臨床研究に係る各種指針(臨床研究に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針)においては、インフォームド・コンセントを「受ける」こととしています。

ヒト幹指針についても、臨床研究に係る指針の一つであり、インフォームド・コンセントについては、これまで「受ける」と表現しています。

インフォームド・コンセントを受ける者(「説明者」)については、専門委員会での議論等において出された、

- ・ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針や文部科学省のヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針との整合性をとるのがよいのではないか、
- ・ その際、説明者は、研究責任者が総合的に勘案し、妥当と判断した者とする、としてはどうか

等の意見も参考として、指針の改正を行いました。

問9 ドナーの提供の同意撤回について、調製機関に細胞が移送された後でも同意を撤回できる機会は設け、ES細胞やiPS細胞の樹立後であっても少なくとも投与されるまでは同意の撤回が可能になるようにしておくべき。

(答)

現行指針においては、第3章第1の3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項⑤として、提供者又は代諾者となるべき者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できることとされています。

一方、文部科学省のヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針においては、同意を受けた後、少なくとも30日間はヒト受精卵が提供医療機関において保存され、当該ヒト受精卵が保存されている間は、同意の撤回が可能であるとされています。

今回のヒト幹指針改正案では、ヒトES細胞を用いた臨床研究を可能とし、それに当たっては、文科省の樹立・分配指針等との整合性をとることが大切であるという、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での意見を踏まえて、改正作業を行いました。

最終的な提供者の同意撤回については、ヒトES細胞を樹立するためのヒト受精卵の場合には、文部科学省のヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針の内容に従うこととし、その他のヒト幹細胞等の場合には、当該ヒト幹細胞等が採取若しくは提供される研究機関又は医療機関より、調製機関に移送される前までとし、被験者の保護に配慮しつつ、円滑で効率的な研究が実施できるようにしました。

問10-1 平成22年の改正において、「研究者等は、新規ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、多領域の研究者等と十分な検証を行い、患者団体等の意見にも配慮しなければならない。」とされたが、患者の意見を取り入れていくよう、さらに実効性ある指針として欲しい。

(答)

貴重な御意見ありがとうございました。今後も、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいてヒト幹細胞臨床研究を計画し実施するよう、関係者に周知していきたいと思います。

問 10-2 倫理審査委員会の満たすべき要件として、適切な教育及び研修を受けた委員を構成委員とすることが追加されたが、適正な実施をいっそう進めるため、(努力義務として)患者、患者団体代表を構成員として加えること、また参考人として意見聴取することを指針に盛り込んで欲しい。

(答)

ご指摘の点については、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために、特に、社会的に脆弱な立場にある患者を対象とする研究が多いことから、必要に応じ、参考人として、患者や患者団体代表の意見を聴くことが望ましい旨を細則として追記することを検討いたします。

問 10-3 個別の研究計画に関しても、患者、患者団体の意見がくみ上げられるよう、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会においても、患者、患者団体の意見聴取の機会を作って欲しい。

(答)

医療機関等の倫理審査委員会において承認されたヒト幹細胞臨床研究については、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において、倫理的及び科学的観点から審査されているところです。

当該専門委員会で審査され、了承された臨床研究については、厚生科学審議会科学技術部会に報告され、さらにその内容が確認されています。

当該部会には、一般の立場を代表する委員が含まれ、一般の立場からの意見の交換により、公正かつバランスのとれた審議が行われています。

当該専門委員会においても、患者、患者団体の意見聴取の機会をさらに設けることについては、ヒト幹細胞臨床研究の審査体制における今後の検討課題とさせていただきます。

問 11 文部科学省 E S 指針に基づき樹立された既存ヒト E S 細胞の臨床利用について、細則による規定を設けて、当該要件を満たす場合は新規樹立ヒト E S 細胞と同様の扱いとすることが合理的判断ではないか。(3 件)

問 12 国内外を問わず、本指針に合致した条件で提供を受けた細胞を元に樹立された幹細胞であると認められる場合には、本指針で対象とする幹細胞に含めることとするのが妥当ではないか。

問 13 文部科学省と連携し、臨床応用可能な E S 細胞を新たに樹立、分配するための枠組みを早急に整備することを要望したい。

臨床には使用しないとしたインフォームド・コンセントに基づいて作製され、また新たに同意を得ることができない既存の E S 細胞について、事後に使用可能とするような内容を含む指針改定は避けて欲しい。

(答)

文部科学省のヒト E S 細胞の樹立及び分配に関する指針（樹立・分配指針）に基づいて樹立されたヒト E S 細胞については、基礎研究目的の使用に限定されているところです。当該指針下の説明同意文書についても、その前提で作成されていることから、臨床利用に対するインフォームド・コンセントが明確でないとされています。

一方、文部科学省の樹立・分配指針に基づいて樹立されたヒト E S 細胞の臨床利用については、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においても、特定の条件下（臨床利用を行うことについての公表を含む。）での使用を認めてはどうか、等の意見がありました。

しかしながら、文部科学省の樹立・分配指針では、基礎的研究に限り樹立を認め、またヒト E S 細胞の使用に関する指針においても、基礎的研究に限っての使用を可能としています。また、文部科学省の樹立・分配指針では、受精胚とその提供者とは連結不可能とすることとされており、ヒト受精胚の提供者から、臨床利用を行うことについてのインフォームド・コンセントを確保することが困難です。

今後、文部科学省や総合科学技術会議とも連携して、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針と文部科学省の樹立・分配指針等の関係をさらに整理していく予定です。

問 14 既存のヒトES細胞も品質及び安全性を十分担保すれば臨床利用は可能と考えられるが、

1. なぜ外国のES細胞が提示している基準で認められるのか。
2. 臨床利用するヒトES細胞の樹立を文部科学省の関連指針におけるヒトES細胞の臨床利用に関する考え方が示された後としているが、文部科学省が臨床利用の指示をだすということか。
3. 臨床利用のためのヒトES細胞の樹立はどのような手順で行われると想定しているか。

(答)

文部科学省のヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針（樹立・分配指針）に基づき樹立されたヒトES細胞について、品質及び安全性が確保されている場合であっても臨床利用できない理由は、当指針が基礎的研究に限ってヒトES細胞の樹立を認め、またヒトES細胞の使用に関する指針（使用指針）において、基礎的研究に限っての使用を可能としていることです。当該指針下で受けたインフォームド・コンセントについても、臨床利用についての内容が明確でないと考えられます。

一方、外国で樹立されたヒトES細胞のうち、今回の改正案で使用可能と考えられるヒトES細胞については、生殖補助医療で生じた余剰胚であって、基礎及び臨床を含めた研究に対するインフォームド・コンセントを受けていると確認できるものとしています。

このように、細胞の品質に加えて、臨床利用に関する手続についても適切であるヒトES細胞を改正案の対象としています。

文部科学省の関連指針におけるヒトES細胞の臨床利用に関する考え方については、平成25年3月13日の第27回文部科学省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会において、改正案に対応した樹立・分配指針等の見直しの必要性に関する考え方について整理を行うべく検討を進めることが了承されたところです。

そこで示された今後の対応については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（ヒト幹指針）の見直しに向けた検討に対応して、文部科学省の樹立・分配指針及び使用指針の見直しの必要性に関する考え方を整理するため、生命倫理・安全部会及び特定胚及びヒトES細胞等研究専門委員会（仮称）において、総合科学技術会議等と連携を図りつつ、検討を進める予定とされています。

検討の必要な課題の例として、

- ・ 文部科学省の樹立・分配指針に基づき樹立したヒトES細胞の臨床目的での使用に関する事項

- ・ ヒト幹指針に基づき樹立したヒトES細胞の基礎研究目的での使用に関する事項

等が挙げられています。

今後、厚生労働省では、文部科学省と連携しつつ、文部科学省や総合科学技術会議で検討の結果を注視し、臨床利用のためのヒトES細胞樹立、樹立機関、胚提供期間等の審査等の手順を具体化していきます。

問 15 ドナーの適格性判断について、適格性の判断に関わる既往歴の確認について規定しているが、現時点で分かっているリスクを惹起する項目については、問診ではなく全て検査を実施すべき。

(答)

薬事法上の治験を開始するに当たってのヒト幹細胞等の提供者の選択基準、適格性を含むヒト由来の細胞等を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、先般、5つの新たな指針が発出されています（平成24年9月7日薬食発0907第2号～6号）。

これら5指針との整合性をとり、改正案に提示した項目については既往歴の聴取、問診等からドナーとしての適格性を判断することとしています。

問 16 本来GMP製造され、GLP非臨床安全性データで安全性が確認された試験物を用いて、安全性・品質が保証された細胞調製品で臨床試験を実施すべき。（2件）

(答)

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（ヒト幹指針）では、管理者等の要件、製造設備の要件、製造品質管理等の治験薬GMP（平成9年3月31日薬発第480号薬務局長通知）の原則に従ったヒト幹細胞等の調製段階における安全対策及び品質管理のための規定が設けているところです。

また、第2章研究の体制等の7研究機関の基準の細則において、採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究については、薬事法（昭和35年法律第145号）等の関係規定を遵守した上で、適切に実施することを規定しています。

さらに、ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たっての申請時には、非臨床安全性データを添付していただいているところです。

今回の見直し作業においても、ヒト細胞を加工した医薬品等を開発する際に利用されている各種指針も参考として、適切なヒト幹細胞臨床研究が実施され

るようにヒト幹指針の改正を行いました。

問 17-1 被験者の試料及び記録等の保存については、投与日から起算して少なくとも 20 年間保存すべき。

(答)

ご指摘のとおり、被験者の試料及び記録等の保存は、最終調製物の保存とともに、被験者の安全性を確保するために重要です。

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号）第 28 条において、細胞組織医薬品に係る製品にあつては、適切な期間保管することが規定されています。関連 5 指針（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号～6 号）では、採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすることとされ、保存期間については個別に審査されています。

文書及び記録の管理期間については、同省令第 30 条において、生物由来・細胞組織医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に 10 年を加算した期間保管しなければならないと規定されています。

以上のように、被験者の試料及び記録等の保存期間については、十分に確保することが必要と考えますが、改正案においては、現行指針を修正して、「総括報告書を提出した日から 10 年以上の必要とされる期間」とし、研究毎の具体的な保存期間については個別に審査することを細則に規定することを検討します。

問 17-2 被験者の有害事象として、幹細胞を投与する試験においては腫瘍形成についても明記すべき。

(答)

ご指摘のように、被験者における留意すべき有害事象として、腫瘍形成は重要であり、第 5 章第 2 の 3 (1) に「腫瘍形成」を追記して明記します。

問 17-3 幹細胞治療を受けた全症例に対して、各症例における研究期間終了後少なくとも 10 年間フォローアップすべき。

(答)

使用する細胞の種類や投与方法・部位等の違いにより、必要な被験者の追跡期間も変わりうるものであり、一律に指針で設定することは困難であるため、個別の審査時に検討することとします。

問 18 細胞の品質規格の点からトレーサビリティがないような細胞は使用すべきではなく、連結可能匿名化に例外規定を設けるべきではない。

(答)

被験者等の安全性確保の観点から、ご指摘のように連結可能匿名化は基本的原則であると考えられます。しかしながら、治験におけるヒト細胞加工医薬品の品質及び安全性確保に関する各種指針との整合性も踏まえ、一定の要件の下での連結不可能匿名化されているヒト幹細胞等の使用を考慮できることとしています。