

## 前回までの専門委員会における主な意見

第19回（平成24年6月26日）

議題：ヒトES細胞に係る医学・生物学的安全性について

### 1. 感染性因子のスクリーニングについて

#### ①ドナーのスクリーニング

・ES細胞のドナースクリーニングについて、ドナーになるまでに2年間程度あるため、連結可能の下、ドナー情報を追跡できるようにしておくのが感染症発症のリスクを減らす上で重要ではないか。

・全ての安全性についての基準を指針で設定するのは困難であると考えられるため、レシピエントの説明文書中に、感染リスクを含めたES細胞の製品情報を全て開示するような方向が適切ではないか。

#### ②保存及び分配の段階でのスクリーニング

・細胞のバンク化等に保存するまでの各段階において必要とする感染症等のスクリーニングが行われていれば、各ステップにおいて、全ての安全性を確認する必要はないのではないか。

・細胞のバンク化の時点でのウイルス否定試験について、必要に応じて、罹患頻度の高いウイルスの追加検査の余地があつてよいのではないか。

### 2. 細胞株の遺伝的特性について

#### ①ドナーの遺伝的特性

・理想的なスクリーニングとして、ウイルスのゲノムまでを含めたゲノム情報を評価することが必要ではないか。

#### ②安全性確保の観点から必要とされる連結情報について

・得られた情報については提供者に還元する、という世界的な流れの中においては、連結が可能が必須ではないか。

### 3. その他

・これまでの本委員会での議論の結果、臨床研究でES細胞を使用する場合には、ドナーへの情報提供や感染症のリスクコントロールの観点から「連結可能匿名化」を基本とすることがコンセンサスとなっている。従って、今後も「連結可能匿名化」を基礎に議論を継続していくべき。

## 第20回（平成24年7月24日）

### 議題：ヒト iPS 細胞に係る医学・生物学的安全性について

#### 1. 造腫瘍性について

- ・移植または投与する最終段階（製品）で造腫瘍性を評価するべきではないか。
- ・最終産物に対する現時点で施行可能な造腫瘍性の評価に加えて、それでもなお将来起こりうる腫瘍化リスクの評価等についても指針に盛り込むことが重要ではないか。
- ・造腫瘍性に関連する予想外の事象が起こりうる旨を説明文書に記載しておくことが重要ではないか。
- ・ゲノムに導入遺伝子が残るような手技は避ける、などの要件は指針に盛り込んでよいのではないか。

#### 2. インフォームド・コンセント（IC）の手続きについて

- ・iPS 細胞の将来的な使用方法をどこまで想定して説明を行うかが重要ではないか。最終的な商業利用の可能性を視野に入れた IC を取得するのがよいのではないか。
- ・段階的な IC を取得することは困難であり、最初から連結可能匿名化の上で、できる限り幅広い IC を取得することが安全かつ基本ではないか。作成された iPS 細胞の将来的な使用目的を提示することは難しいと思われるが、倫理審査委員会で審査され、再生医療での使用を理解してもらえる枠組みで考えてはどうか。
- ・被験者が iPS 細胞の使用法に関する条件を付けることができる“条件付き同意”を可能とする必要があるのではないか。
- ・最終製品の安全性情報が被験者に全て提供できるような方式がよいのではないか。

#### 3. その他

- ・樹立・分配に関する議論として、治療を視野に入れた具体的なストック量やロット数を示したうえでの議論が重要ではないか。
- ・iPS 細胞の品質管理については、iPS 細胞としての安定性、純度、ウイルス・不純物混入の有無が必要最低限の規格と考えられる。また、ロット内のみならず、ロット間の同等性、均質性が重要ではないか。
- ・指針の改正にあたり対象とする幹細胞をヒト ES 細胞に限るのか、またはヒト iPS 細胞も

含めるのか、ならびに樹立・分配・使用を独立して作るのかを明確にすることが重要ではないか。

- ・トレーサビリティ確保の観点から、試験結果や判定結果だけでなく、解析方法の詳細、生データ、さらにはサンプル（検体）の保管も系統的に行っておくことが重要ではないか。
- ・指針には、作成時点で最も考えられるドナーの適格性に関する最低限の基準（確実に除外すべき項目を含め）を明記するべきではないか。

## 第21回（平成24年9月12日）

### 議題：ヒト体性幹細胞に係る医学・生物学的安全性について

#### 1. 感染性因子のスクリーニングについて

##### ①細胞のスクリーニング

- ・スクリーニングの必須項目として、HTLV-1, HIV, HPV, HBV, HCV, 梅毒およびマイコプラズマが挙げられるのではないかと。
- ・クロスコンタミの防止に関する規制がどこまで必要かについては、申請者の考え、対策がクリアされてクロスコンタミが排除されていることが示されていけばよいのではないかと。

##### ②培養試薬・機器のスクリーニング

- ・ウシ胎児血清（FBS）について、臨床研究では自己血清を使用しているものもあるが、多くの被験者に均一な細胞を提供する場合には、FBSがよいのではないかと。
- ・トレーサビリティが確保されている限りにおいては、FBSの使用は可能ではないかと。
- ・細胞組織製品を扱う場合、EMAでは“リスクマネジメントプラン”の提出を指示しているように、今後は同様の資料を用意しておくことが必要ではないかと。

#### 2. 造腫瘍性について

- ・体性幹細胞では造腫瘍性はほとんどなく、基本的には造腫瘍性の評価は不要としてよいのではないかと。
- ・免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験を一律に実施することについてはケースバイケースと思われ、細胞特性、移植部位等によって個別に判断されるべきではないかと。
- ・細胞の特性、移植部位、患者の免疫状態等によって造腫瘍性の性質が異なると考えられることから、段階的に検討されるべきではないかと。
- ・幹細胞の移植または投与後の被験者モニタリングが重要であり、モニタリング体制が確保されていれば、造腫瘍性試験はケースバイケースでよいのではないかと。
- ・造腫瘍性を含む安全性については、市販後評価も重要ではないかと。
- ・将来に免疫不全の大型動物が使用可能となった場合、細胞機能の外層性を評価する目的では有用であると考えられるが、安全性を評価するうえでの有用性は低いのではないかと。

- ・これまでの研究による知見から、造血幹細胞移植でのドナー由来の腫瘍形成はまれである。一方、自家移植の場合の造腫瘍性に関する臨床的評価ははっきりせず、今後の研究が重要だろう。

### 3. インフォームドコンセント（IC）の手続きについて

- ・臨床研究の実施に際してのリスクマネジメントプランにおける説明では、局所移植よりも全身投与でより注意深い説明やマネジメントプランが必要ではないか。
- ・リスクマネジメントプランの見地からは、領域毎に専門施設での専門医によるICのもとでの臨床研究が実施されるべきはないか。
- ・想定外の事が起こり得ること、ならびに万が一が起こった場合の対応・処置方法の説明および情報共有が重要ではないか。
- ・リスクを層別化し、高リスクか低リスクかを説明し、また医師でも不明な部分が多いことを詳細に説明しておくことが重要ではないか。
- ・倫理審査委員会に提出する書類の作成する段階から患者団体等と一緒に説明同意文書を作成していくのがよいのではないか。
- ・研究者と被験者が一緒になって研究を進めていく旨をICに盛り込むことが重要ではないか。

### 4. その他

- ・細胞の保存については、液体窒素温度下(-196℃)の他、市販のディープフリーザー(-150℃)でも十分と思われる。
- ・細胞の輸送については、ドライアイス温度(-79℃)で十分と思われる。
- ・可能な限りアレルギーのリスクを低下させる試験(評価)を実施することが重要ではないか。
- ・PMDAの再生部での意見も取り入れながら、指針の見直し・改正を進めて欲しい。

## 第22回(平成24年10月11日)

### 議題:幹細胞に係る医学・生物学的安全性に関するまとめについて

#### 1. 指針の構成等について

- ・今後の ES および iPS 細胞の使用にあたり、開発・審査する側にとってみやすい体裁にしてほしい。
- ・細かな実践的部分については Q&A に記載してはどうか。
- ・患者の重篤度によって指針は柔軟で使用しやすくするべきではないか。最終製品について細かい規定も良いとはいえない(例えば、ゲノムの解析も、遺伝子発現の解析から全ゲノムのシーケンスまで幅広い)。
- ・施設基準、倫理審査委員会等は総論として記載し、個別のウイルス名等の細かな部分は細則に落としこむようにして、全体的なアウトラインを示すようにして欲しい。
- ・指針に柔軟性を持たせて使いやすくするためには、前文に理念や原則を入れる方法もあるのではないか。
- ・現行の指針はマニュアル化されているため、理念がわからなくなっている。ただ単に理念を前文に入れるのみでは、実現できるか疑問が残る。
- ・ES 細胞の部分を切り分けて別に取り扱うべき、という過去の議論にも留意すべきではないか。
- ・文科省の ES 指針との整合性をとることが大切ではないか。
- ・商業開発を目的とした臨床研究とそうでない場合をある程度書き分けておくのがよいのではないか。

#### 2. 細胞・組織の提供について

- ・細胞の売買についての問題を解決しないと商業利用についてのインフォームド・コンセントの議論はできないのではないか。
- ・細胞提供者には、無償で細胞を提供することに対するインフォームド・コンセントを得るようにすることがよいのではないか。
- ・再生医療の発展のためには、商業利用については、細胞の提供段階(無償)と提供された細胞

を製品として使用される段階とを分けて考える必要があるのではないか。

・細胞は基本的には研究用でも売買しないのが原則であるが、治療に使用する場合には理由をつけて売買についての原則を決めておくことが必要ではないか。

・売買については、製品化された後の段階では妥当であろう。研究利用についてはインフォームド・コンセントの中身の問題ではないか。

### 3. 連結可能匿名化とインフォームド・コンセントについて

・トレーサビリティ確保のために連結可能匿名化を進めるべきではないか。

・細胞の提供は無償とされているため、細胞提供者には無償であることを明確に記載してはどうか。

・現行の指針には原則や目的があまり記載されていない。連結可能匿名化についてもその趣旨を明記しておくことが重要ではないか。

・低リスクの技術までに連結可能匿名化が必要なのかどうかを検討する必要があるのではないか。

### 4. ドナースクリーニングについて

・遺伝子疾患をスクリーニング項目に入れると、その結果の説明といった遺伝カウンセリング等が必要になり、留意点が増えるのではないか。

・遺伝子疾患のスクリーニングは注釈として iPS 細胞に対象を限定するのがよいのではないか。

・感染症スクリーニングについて、ES および iPS 細胞の樹立までの過程が長期になることもあり、現行のスクリーニング項目が不要のものもあるのではないか。参考資料17のような項目から取捨選択するのがよいのではないか。

### 5. 既存樹立ヒト幹細胞の使用について

・既存樹立株は臨床応用が想定されていないため、最終製品の品質が良ければ臨床利用できるということにはならないのではないか。

・臨床指針第5の1(2)のように、試料を使用するにあたり例外を認めているので、ヒト幹指針のみ例外を認めないこととするのは、他の指針との整合性が取れなくなるのではないか。

・可能な限り同意を取り直すことが原則であり、それでもなお同意を取得できない場合は倫理審査委員会に諮問することになり、この段階ではじめて例外が適用されると理解できるのではないか。

## 6. 倫理、その他

・樹立機関や最終製品を使用する機関に対する施設基準(倫理審査委員会を含む)を設けてはどうか。

・バンク(化)の定義を置くことが必要ではないか。

・ヒトに投与する原材料としての細胞をバンクするという意味を明記すべきではないか。

・ES細胞の使用については、倫理面はクリアできているものと考えられている。

・新しい発見等があった場合を考慮して、所有権についてどのような取り扱いになるのか調べて欲しい。

・ES および iPS 細胞については不特定多数に投与されるため、治験で使用されるものと同質であることが必要ではないか。

・全ての臨床研究が治験に移行することはないことから、必要最低限の品質管理は必要だが、それ以上の部分については書き分けする必要があるのではないか。

・輸血製剤には薬価がつき売買されているが、その法的枠組みはどのようなものかが確認できれば、iPS細胞やES細胞からバンクができた際の議論ができるのではないか。

## 第23回（平成24年11月13日）

### 議題：インフォームド・コンセント、連結可能匿名化等について

#### 1. 用語の定義について

##### ① （体性）幹細胞と体細胞

- ・体性幹細胞は体細胞の一部であることから、修正案は適切でないのではないか。
- ・iPS細胞のための体細胞も、ここでは「分化細胞」とするのがよいのではないか。
- ・現行指針では、幹細胞と幹細胞を調整して得られた細胞を取り扱っているため、整合性をとりながらiPS細胞のソースとなる細胞を含めて欲しい。

##### ② ヒト受精胚

- ・クローン技術規制法の定義のとおりとして、第1章第6の基本原則で限定する範囲を入れ込むのが良いのではないか。

#### 2. 他の法律・指針との整合性について

##### ① ヒトES指針

- ・連結可能匿名化と臨床使用に関する規定以外は極力文科省の指針を合わせるのがよいのではないか。

##### ② ゲノム指針

- ・ゲノム指針のエッセンスを盛り込んでほしい（遺伝情報の取り扱い、インフォームド・コンセントを得る者の教育の責務）。
- ・ドナーでスクリーニングされた遺伝情報（第3章の第2の1（2）の⑧）の取り扱いを細則もしくはQ&Aに記載してはどうか。

##### ③ 臨床研究に関する倫理指針

- ・試料の使用についての例外規定があるため、ヒト幹指針でもIRBで評価されれば、細胞の使用を可能としてはどうか。

##### ④ 民法

- ・民法では、1）事実婚でも体外受精が可能であること、2）婚姻した場合は20歳未満でも成人とみなされる点とヒト幹指針との整合性をとるのかについて検討してもよいのではないか。

#### 3. インフォームド・コンセント（IC）について

##### ① 同意の撤回

- ・ES細胞やiPS細胞の作成には、多くの時間と研究資金がかかっているため、その途

中での I C 撤回は、研究にとって大きな損害となってしまうため、I C 撤回の期間が必要ではないか。

- ・様々な考え方の提供者がいるため、I C の撤回可能な期間を決めておくことは妥当ではないか。

- ・ヒト受精胚の提供者における I C の撤回可能な期間と i P S 細胞の場合の期間をそろえるべきではないか。

- ・第 3 章第 1 の 3 の⑤は、(採取に同意後も採取までの期間であればいつでも同意が撤回できるという意味からは(？)) 現行のままで残すのがよいのではないか。

- ・提供者の I C 撤回は樹立までとするのが妥当ではないか。保存(バンク化)する場合はどの時点とするかは議論が必要と思われる。

## ②その他

- ・I C の有無と連結可能匿名化とは区別して考え、I C の例外も規定してはどうか。

- ・I C を得られなかった場合を検討するべきではないか。

- ・第 3 章第 1 の 2 (1) の I C において、「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。また、(2) においては、範囲を広くとって、「ヒト受精胚を臨床研究目的に使用することについて」としてはどうか。

## 4. 連結可能匿名化について

- ・連結不可能匿名化されている場合でも、ケース・バイ・ケースで判断されるべきではないか。

- ・連結不可能匿名化されている場合でも、提供機関内では提供者を集団として把握できるため、機関内で研究の公表を行った上で一定割合以上の同意があれば、細胞の使用を可能としてはどうか。

## 5. その他

- ・夫婦の片方もしくは両方が死亡している場合の代諾者の考え方について議論する必要があるのではないか。

- ・第 1 章第 6 の基本原則の 8 における提供者の個人情報保護の細則イには、重篤な機能障害を有する被験者も対象としてよいのではないか。

- ・第 1 章第 6 の基本原則の 8 における提供者の個人情報保護の細則イの対象範囲は広く捉えられることが予想されるため、Q & A で具体例を示して欲しい。