

**「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9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

【現行指針】第1章 総則 第3 適用範囲

1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究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する。

<細則>

ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法(昭和35年法律第145号)における治験以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合は考えられ、これに対してはこの指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。

ただし、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。

① 診断又は治療のみを目的とした医療行為

<細則>

①に規定する医療行為は、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を指す。

② 胎児(死胎を含む。)から採取されたヒト幹細胞を用いる臨床研究

- (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

【現行指針】第1章 総則 第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

(1)ヒト幹細胞 ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ、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及びこれらに由来する細胞のうち、別に厚生労働省健康局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定する細胞をいう。ただし、ヒトES細胞及びこれに由来する細胞を除く。

<細則>

(1)に規定する細則に規定する細胞は、組織幹細胞（例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。）、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

(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こと。（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

【現行指針】第1章 総則 第4 対象疾患等

ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。

- (1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
- (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
- (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の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であること。

(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は、**少数の細胞移植で効果と安全性が予測される疾患**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）の調製について

【現行指針】第1章 総則 第2 用語の定義

(12) 調製 提供者から採取されたヒト幹細胞を被験者に移植又は投与するために加工することをいう。

(13) 調製機関 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製する機関をいう。

第2章 研究の体制等 6 研究機関の基準

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第17条第1項に求められる水準に達していること。
- ② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(1) ヒト幹細胞等（P）を加工することを調製という。（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) 調製機関とは、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製する機関をいう。（指針 第1章 第2(13)）

- 調製機関の基準について治験薬 GMP 基準の準拠を求めることは記載されている内容からも、また臨床研究としてそぐわない場合も多い。（第3回委員会）
- 治験薬 GMP で求めていることは、製品の取り違えを防止したり、交差汚染を防ぐ方策、など基本的な事項が多く述べられているに過ぎず、施設要件としての基準とは考えない方がよい。（第4回委員会）

案) 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

【現行指針】第2章 研究の体制等 6 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第5に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあつては、医療機関であること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第17条第1項に求められる水準に達していること。
- ② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

- (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、**臨床研究開始時から**医薬品等の品質及び安全性に関する基準のレベルを**一律に**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、4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) 調製機関の基準として、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製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、調製機関、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、4回委員会)
 - 細胞調製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製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」の検討概要を提示し、関係学会における提案をもとに、今後の専門委員会にて検討する。

6. ヒト幹細胞臨床研究の有効性と安全性について

【現行指針】第1章 総則 第5 基本原則

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。

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。

- (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、医薬品の承認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)
- 用いられるヒト幹細胞は、一定の品質の担保がされており、かつ動物実験等により、有効性及び安全性が十分予測できるものに限る。(第4回委員会)
- 動物実験に関して、疾患モデルがない疾病もあり一概には判断できない。個々の研究において検討する。(第4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表記し、臨床研究の段階や対象疾患、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

【現行指針】第2章 研究の体制等 1 すべての研究者等の基本的な責務

(1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。

(2) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者又は提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

<細則>

1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。

2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。

(以下省略)

- 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

【現行指針】第2章 研究の体制等 4 研究機関の長の責務

(2) 倫理審査委員会等の設置

ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他ヒト幹細胞臨床研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。また、ヒト幹細胞の採取を行う研究機関又は調製機関の長にあっては、倫理審査委員会に準ずる委員会を設置しなければならない。

<細則>

(2)に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会に適合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

(3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、3(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会（以下「倫理審査委員会等」という。）の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。（以下省略）

- (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」と研究機関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機関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、細胞調製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、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。

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)の採取や調製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細胞やiPS細胞を用いる臨床研究については、今後の検討において指針の適応とすべきかの一定の結論を得て、その臨床研究に求められる要件を付記していく。