

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改正案に対する パブリックコメントのまとめ

4月30日から6月4日の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改正案に対する意見募集に対して、計24名からのべ53件の意見をいただきました。

目次

- 第4章 第1の項目5の「最終調整物」は「最終調製物」とした方が適切ではないか。(1件)

回答案) 御指摘のように調製に修正いたします。

第1章 第3 適用範囲

- 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、第5に規定する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または投与する臨床研究を対象とする。がんに対する免疫細胞治療は「臓器や組織の再生」を目的とはしていないため、本指針の適用範囲外となるか。(3件)

回答案) 委員会でがん免疫細胞療法は対象外とするとの意見がまとまりました。本指針の対象外といたします。

- 自家再生・細胞医療に関しては、『医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施』(平成22年3月30日 医政発0330第2号)との関係が分かり難く、ダブルスタンダードになりかねないため、それぞれの指針の適用範囲を明確にしてほしい。(1件)

回答案) 『医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施』は、医療機関において実施される自家細胞を用いた再生・細胞医療の実施に関する要件をまとめたものです。ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、基本的には本指針が優先的に適用されますが、複数医療機関において共同で再生・細胞医療実施する場合の要件について、同通知が適用されます。

第1章 第5 対象となるヒト幹細胞等

- 第5の1(1) 末梢血から得られた末梢血単核球は、末梢血造血幹細胞を用いることを目的としない限り、「ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団」ではないと考えてよいか。(1件)

回答案) ヒトから採取された末梢血単核球は、通常は「ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団」には該当しないと考えられます。しかし、単核球等も、培養などの調製工程を経た場合は、ヒト幹細胞等に含まれます。

○第5の1(2)細則1 今回の指針案では、ヒトES細胞に関しては今後の検討を待つことになっている。早急にヒトES細胞の臨床応用を目指した臨床研究の道筋と枠組みを明らかにするべき。

- ・平成21年8月に告示されたヒトES細胞の樹立と分配、および使用に関する二つの指針では、ヒトES細胞の樹立および使用は、「ヒトの発生、分化および再生機能の解明」又は「新しい診断法、予防もしくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する目的に用いるとなっています。この内容を見る限り、今回の指針と文部科学省のヒトES指針の両者を適切な形で改正することにより、ヒトES細胞を臨床研究に用いることも可能になるのではないかと考えます。ヒトES細胞の使用についても、最終的に決定される臨床研究指針に盛り込まれることを期待します。

【理由】

- ・米国を始めとする世界の先進国において、まず最初にヒトES細胞を用いた臨床応用への試験研究が開始されようとしている。ES細胞は、10年を超える研究開発の蓄積をもち、現在臨床応用への試験研究が米国FDAに複数申請されており、すでに実施者とFDAとの意見交換が続けられている。
- ・Geron社：急性期脊髄損傷に対するヒトES細胞由来のoligodendrocytes前駆細胞移植
- ・Advanced Cell Technology社：先天性網膜色素変性症に対するヒトES細胞由来の網膜色素上皮細胞移植

がすでにFDAに申請され、とくに前者は承認と実施に近いものと考えられています。(3件)

回答案) 委員会では、ヒトES細胞を用いる臨床研究は本指針の対象となることを議論しております。ヒト胚の臨床利用に関する基準を定め、その基準に適合したヒトES細胞を用いる臨床研究を推進いたします。引き続き、日進月歩の最先端の生命科学与実情が乖離しないよう、皆さまの貴重なご意見を取り入れ、これからも指針の改正を行ってまいります。

○第5の1(2)細則2 『当面は、ヒトiPS細胞を用いる臨床研究は、提供者に移植又は投与を行う場合に限り実施されるものとする。』とあるが、他家移植も含めるべきではないか。

【自家移植の検討課題】

- ・現段階では、自家 iPS 細胞で品質や安全性を個別に評価するのは、技術的にも時間的にもまだ難しい。

- ・遺伝性疾患や遺伝性素因がある場合は、疾病再発・再燃の原因になりうる。

【同種（他家）移植の必要性】

- ・治療のタイミングの問題：iPS 細胞の樹立および分化誘導には数カ月の時間を要する。脊髄損傷に対する細胞移植療法の場合、受傷後 10 日目後に移植することが必要であると考えられており、自家移植の場合、不可能である。同種（他家）移植の場合は、あらかじめ健常人から iPS 細胞の樹立と分化誘導を行うことにより、対応が可能である。
- ・治療の労力とコストの問題：iPS 細胞は作成から分化誘導の完成までに長期にわたる培養が必要である。移植前に、腫瘍原性などの安全性を十分に検証する必要がある。自家移植の場合、それぞれの iPS 細胞について行う必要があり、多大な労力と費用を要する。一方、同種（他家）移植の場合は、徹底的に安全性を検討した少数の細胞株を複数の患者に用いることができる。
- ・遺伝性疾患の治療：健常人から樹立しておいた iPS 細胞からの同種（他家）移植が可能である。
- ・バンクの有用性：当面の臨床応用は、品質や安全性が的確に評価された iPS 細胞をバンクングして、症例を積み重ねながら品質と安全性規準のコンセンサスを形成していくのが望ましい。

【同種（他家）移植の検討課題】

- ・未知の感染症の伝搬が懸念される。
- ・個人情報の問題、インフォームド・コンセントなどに関する倫理的問題があり得る。（輸血、骨髄移植などの他家移植が普遍的に実施されていることを考えると、ベネフィットを上回るリスクではない。）

【提案】

- ・同種（他家）移植の施行にあたっては、まずは一つの iPS 細胞株から一人の患者に対する移植を行い、科学的に妥当と考えられる観察期間を経て、治療による利益がそれによる不利益を上回り、その治療施行が妥当なものであったと考えられた場合に、複数患者への移植へと進むことも本指針内で明示すべき。（14件）

回答案) iPS 細胞を用いる臨床研究について、「提供者に移植又は投与を行う場合」を想定して指針案に記載致しました。同種 iPS 細胞を用いる研究を否定する意図ではないため、「原則として、ヒト iPS 細胞を用いる臨床研究は、提供者に移植又は投与をおこなう場合に実施されるものとする。」と修正しておりますが、早急に検討いたします。

なお、iPS 細胞を用いる臨床研究の進め方には、まだ検討が必要であるとの皆様

のご意見をいただいておりますので、今後引き続き検討したうえで、必要に応じ指針内に明示してまいります。

- 第5の1(3) 「採取時に既に分化しているヒト細胞を調製して得られた細胞及び血球」とは、非常に理解しにくい。第1章第2(1)の「ヒト幹細胞」の定義には該当せず、その考え方に大きな相違が生じる。「採取時に既に分化しているヒト細胞を、多分化能を有する細胞へ脱分化した細胞を調製して得られた細胞及び血球」のことを示すのか。(3件)

回答案) 対象となるヒト幹細胞等には、ヒト幹細胞だけではなくヒト幹細胞を豊富に含む集団、幹細胞又は既に分化した細胞を調製して得られた細胞等が含まれます。様々な調製(例えば、培養、薬剤処理など)を施した細胞は、ヒト幹細胞と同様に安全性に対する配慮が必要と考えられるためです。

細胞の調製には、脱分化を目的とする以外の調製も含まれており、多分化能を有する細胞へ脱分化した細胞に限定したものではありません。

- 第5の2 ヒト胎児による臨床研究は幹細胞研究そのものを進展させる上で不可欠のファクターであると思います。現実には、わが国の脊髄再生研究においては前臨床段階でその有効性が示されており、英国のように実施機関を限定するなどの配慮の上で、臨床研究を実施できるよう強く要望いたします。(1件)

回答案) 日進月歩の最先端の生命科学と実情が乖離しないよう、皆さまの貴重なご意見を取り入れ、今後の検討課題とさせていただきます。

第2章 第1 研究の体制

- 第1の1(2) 前臨床研究において「作用機序が明らかにされていること」、「動物実験による造腫瘍性の懸念の否定」が望ましいことは言うまでもありません。しかし現在行われている治療法にさえ必ずしも作用機序が明らかでないものもあります。造腫瘍性の懸念の否定についても、経過観察期間をどう設定するのか、否定するための動物の実験系がどれほど確立されているかも定かではなく、研究継続への負荷をいたずらに高めることが懸念されます。安全性の確保は臨床研究の基本であることは言をまたないことですが、研究者の良心と現時点での科学的妥当性を基準として、個別に判断すべきものではないでしょうか。(1件)

回答案) 前臨床研究は、原則として、動物実験等によって有効性が十分期待されるもの、かつ、作用機序が可能な限り検討されるものとしており、実施困難なものまで求め

てはおりません。ご指摘のように、現時点での科学的妥当性を基準として、個別の臨床研究毎に実施可能性を判断してまいります。

研究者の良心を基準とすることについては、今後の検討課題とさせていただきます。

○第1の1(3)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。」とされています。

・自己移植の場合は、「細胞を採取することに同意します」「細胞を移植することに同意します」という2回の同意ではなく、「自分から採取した細胞を自分に移植することに同意します」という同意書では問題があるのでしょうか？

「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。」

・この文章の意味がよくわからないのですが、どういう状況を想定しているのでしょうか。記載を明確にしていきたいと思います。(1件)

回答案) ヒト幹細胞の採取の時には提供者から、移植又は投与の際に被験者から、それぞれの医療行為についてインフォームド・コンセントを受け、2回の同意書取得が必要とされます。しかし、提供者と被験者が同一である場合(自己移植)には、通常、一人の説明者が代表してインフォームド・コンセントを受けるため、一つの文書による説明が可能です。

○第1の1(5) 患者団体等の意見を公開の場で聴取可能にするための仕組み作りと、該当臨床研究の審査前(中)に、貴省または貴省の審議会や委員会等において、患者団体等からの公開ヒヤリングを実施するよう要望します。(2件)

回答案) 倫理審査委員会では、それぞれの内規等において、参考人の意見を聴取することが可能とされていることがあります。それぞれの研究機関にご確認ください。

当省では、厚生科学審議会科学技術部会は公開ですが、ヒト幹細胞臨床研究の審査は原則として非公開で行われています。意見聴取につきましては、今後の検討課題とさせていただきます。

○第1の1(5) 「研究者等は、新規のヒト幹細胞を用いる臨床研究を実施する場合には、多領域の研究者等との十分な検証をおこない、患者団体等の意見にも配慮しなければならない。」とありますが、例えば「研究者等との安全性・有効性に関する十分な検証」というように、検証内容を追加した方がより適切ではないかと思われ

ます。(1件)

回答案) 新規の幹細胞を用いる臨床研究では、安全性・有効性に関する検証だけではなく、例えば生命倫理に関する検証も必要な場合が想定されます。したがって、あえて検証内容を限定しないように考えております。

○第1の1(6)個人情報保護について、利用目的の変更(第2章、第1、1(6)③細則)、第三者への提供((第2章、第1、1(6)⑨細則))に関して、多岐にわたる例外規定があります。それらが何を想定しているか、またなぜ個人情報保護に優先するのか明確ではありません。「本人の同意を得ることが困難であるとき」は、「本人との連絡が困難なとき」なのか、「本人が同意しないとき」を想定しているのか、不明確です。より明瞭かつ適切な記述によって個人情報保護を担保していただきたい。(1件)

回答案) 個人情報保護の除外基準は、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)の第16条、第23条の記載に準じております。具体的な例につきましては、事務局に直接お尋ねください。

「本人の同意を得ることが困難であるとき」には、「本人との連絡が困難なとき」を示しております。「本人が同意しないとき」は除外基準にはあてはまりません。

○第1の3(5) 実施計画書は、別の研究者による監査が必要です。実施計画書を作成した人とはまた違う目線で計画書に不備がないのか、確認したほうが良いと思います。速やかに監査できる体制が必要かと思われます。(1件)

回答案) 研究責任者が実施計画書を記載しますが、所属機関の審査とこれとは独立した中央審査の二重審査体制が取られています。科学的・倫理的妥当性に、厳格かつ公正な審査をへて臨床研究を開始する体制を整備しております。

○第1の3(5)細則2 「研究機関」等の記述から見ると、主に病院ならびに大学医学部を想定したものとなっているが、「研究機関」としてベンチャー企業や製薬会社についても明記してはいかがか。(1件)

回答案) ヒト幹臨床研究を実施する機関は病院や大学医学部が多いため、例として研究機関が病院の場合は病院長、大学医学部の場合は医学部長が研究機関の長となることを示しております。

第2章

○第1の3(6)⑩「その他必要な事項」の表現は、「必要な」を削除すべき。

回答案) 実施計画書に記載するものとして、「(1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法」、および、「(2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項」は必要な事項と考えられます。

○第2章第1の3(6) 研究責任者は、実施計画書に次の事項を記載しなければならない

⑩ヒト幹細胞臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための必要な措置

第3章 第1の3⑦ 提供者に対して「健康被害に対する補償の有無」を予め伝えること

第5章 第1の3⑦ 被験者に対しては「健康被害の補償のための必要な措置」を説明することとされています。

- ・ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償は民間の保険ではおそらく適応外と思われます。提供者、被験者、研究者など、関係者が安心して臨床研究に臨めるよう、公的補償制度を設けるなど、確実な補償措置を指針に盛り込むよう要望します。被験者は自己の疾患治療のためだけでなく、治療法開発促進のためボランティアとして志願する場が想定されるため、有効な補償措置は不可欠。
- ・研究責任者の補償措置義務を明確にするためには、改正「臨床研究に関する倫理指針」に倣い、研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない旨を明記すべきではないか。(2件)

回答案) 臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月厚生労働省告示第415号)の研究責任者の責務等の項では、医薬品・医療機器を用いる(体外診断を除く)介入研究は「被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置」を、その他の介入研究は「健康被害の補償の有無」を研究計画書に記載することとされています。

ヒト幹細胞臨床研究の被験者に対して、補償の義務化を指針に決めました。「必要な措置」の内容については、実情と乖離しないよう、Q&Aとしてお示ししたいと考えております。

なお、御指摘いただきました公的保障制度につきましては、皆さまの貴重なご意見を取り入れ、今後の検討課題とさせていただきます。

○第1の3(8) 研究計画の公開について、データベースに患者一般がアクセス可能な

のでしょうか。患者一般がアクセス可能なデータベースにも研究計画が公開されることを望みます。(1件)

回答案) 以下のデータベースから一般にアクセス可能で、研究計画は一般に公開されております。

大学病院医療情報ネットワーク (<http://www.umin.ac.jp>)

財団法人日本医薬情報センター (<http://www.japic.or.jp>)

社団法人日本医師会 (<http://www.med.or.jp>)

○第1の8 医学の進歩が遅れないように、倫理審査委員会で適切に審査して欲しい。(1件)

回答案) 倫理審査委員会では、ヒト幹細胞臨床研究の有効性と安全性を確保する為に、本指針への適合性について厳格かつ公正な審査をしており、今後も引き続きその様に指導していきます。

第3章 第1 提供者の人権保護

○第1の5 角膜の再生医療の場合、輸入角膜をアメリカから入手して、角膜幹細胞を培養して使用している報告がある。死亡時に提供者の遺族からインフォームド・コンセントが得られているのか。(2件)

回答案) 米国の角膜バンクから臓器を提供されており、米国のバンクは法律に従って運営されているため、ドナーからインフォームド・コンセントが得られています。なお、ドナーからのインフォームド・コンセントとは、生前の本人からの同意または遺族の同意であることから、個別症例について適合性の判断が必要です。

○第1の6 「手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合には、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。」とあります。

- ・ヒト幹細胞の採取が十分安全に行うことができ、手術後にその臓器が再生して損傷を残すことがない場合には、ヒト幹細胞の採取の目的で手術を行うことを禁止すべきでないと思います。
- ・自家の幹細胞を利用する再生医療の場合には、同様に、幹細胞を採取するという手術的処置を行わなければなりません。
- ・ドナーに不利益がかからない限りにおいては幹細胞取得を目的とした小手術を認める

べきではないか。(2件)

回答案) ヒト幹細胞の採取に際して、被験者への侵襲が少ないときは、手術等が採取の目的で行われることが可能か、早急に検討いたします。

なお、第3章第1の7として、提供者に移植又は投与を行う場合には、手術を行うことは可能と明記しております。

第4章第1の1(4) 調製段階における安全対策

○第1の1(4) 調整段階における安全対策などにおいて、複数の提供者からのヒト幹細胞を同一室内で同時期に扱わないことと、と指摘されておりますので、細胞取り違いは、発生しないと思われま。しかし、リスクマネジメントの観点から、最終調整物の品質管理の試験の例示として、ショートタンデムリピート (STR) 解析による DNA フィンガープリンティングのような標準化技術による細胞同一確認試験を加えることを提案いたします。(1件)

回答案) 細胞の取り違えの発生の可能性があるときには、御指摘のように DNA フィンガープリンティング等で細胞同一確認試験を行う必要があります。バンキングなどの試験の一つとして、今後の検討課題とさせていただきます。

○第1の1(4) 新指針案では調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞を「同一室内で同時期」に扱わないことを規定されておられます。しかし現在、インキュベーター着脱が可能な細胞培養用アイソレータが既に実用化されており、これら機器を使用した場合、旧指針のように「同時に同一区域(空間)内で取り扱わない」を遵守する限りにおいては、同一室内で同時期に複数の提供者からのヒト幹細胞を取り扱っても、安全性を十分に担保した製造管理および品質管理が可能かと考えます。この点、新指針は細胞調製機関の施設運用を過度に制限する規定となる可能性があり、更にご議論いただけますことを希望します。(1件)

回答案) 「同一室内」、又は「同一区域」の表現について、早急に検討いたします。

○第1の4 調製工程において使用される試薬については、使用目的に適う品質基準を設け、「受入試験検査」を実施することを規定されていますが、例えば既に医薬品として人体への投与が薬事法上認可されている薬剤(例えばヒト由来アルブミン等)を使用する場合においても、製造元(企業)において実施された品質試験に加えて、各細胞調製機関において改めて個々独自に品質試験検査の実施が必須になるか?(1件)

回答案) 既に安全性が示されている医薬品等を使用する場合は、品質保証書等を確認しております。

第6章 第1 見直し

○幹細胞研究は急速に進展しており、5年という期間で非常に大きな変化があると予想され、施行後2～3年以内に見直しを行うことが妥当。(3件)

回答案) 本指針の見直しは、施行後5年を待たずとも、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、必要に応じ、見直しを行うこととしております。

その他

- ・〇〇病と診断されています。iPS細胞に大いに期待しております。
- ・iPS細胞を用いる臨床研究について、正しい理解と使用により臨床研究を進めていただきたい。

回答案) 再生医療の発展と普及の為に、必要な体制整備を進めてまいります。

- ・幹細胞研究の進展や社会情勢の変化に合わせて、指針の内容を継続的に検討する活動が必要になると予想します。改正指針案が告示された後も、フォローアップを行う活動が継続されることを期待します。

回答案) 本指針の告示の後には、引き続き再生医療の推進に必要な論点について検討を行った上で、指針の改正を行ってまいります。