

「再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会」
平成21年7月3日 医薬品医療機器総合機構会議室

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等について

厚生労働省医政局研究開発振興課
ヒト幹細胞臨床研究対策専門官
田邊 裕貴

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

作成の経緯

指針の概要

審査の流れ

申請と審査の内容

「臨床研究に関する倫理指針」改正について

再生医療、これまでの流れ

- 1970年代 表皮細胞、軟骨細胞等の培養技術の確立 (Greenら)
- 1987年 米国で自家培養表皮がFDA承認
(Genzyme社、Epicel :初の細胞組織利用製剤の承認)
- 1993年 Langer, Vacantiらによる“Tissue engineering”の提唱
- 1997年 米国で自家培養軟骨がFDA承認 (Genzyme社、Carticel)
- 1998年 米国でヒトES細胞の樹立発表 (J.Thomson)
- 1999年 ヒト骨髄間質細胞 (間葉系幹細胞) の多能性を報告 (M.Pittengerら)
(→各国で、主に体性幹細胞を用いた臨床試験が行われるようになる)
- 2003年 日本でヒトES細胞の樹立 (中辻憲夫)
- 2002～2006年 厚生科学審議会科学技術部会専門委員会により、
「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」策定
- 2007年10月 日本で自己培養皮膚 (ジェイス、J-TEC社) の薬事承認
- 2007年11月 日本・米国でヒトiPS細胞の樹立発表 (山中伸弥、J.Thomson)
- 2009年1月 米FDAがGeron社のヒトES細胞を用いた臨床試験を許可

再生医療臨床研究における規制上の問題意識

- 医学研究者による新規の治療技術を、医療行為の一環として被験者に投与可能。
- 臨床研究は、観察研究から大規模RCTまで、その形態は多様。
- 被験者の尊厳、安全を保護するため、臨床研究を行う上での一定の基準は必要 (cf. ヘルシンキ宣言、GCP、臨床研究に関する倫理指針)。
- 再生医療の場合、投与される**幹細胞の位置づけ** (生物由来製剤、組織工学製品、組織移植...)。
- 幹細胞の調製段階における、**感染 (伝搬、交差汚染)** リスクは治験と同様。
- 幹細胞の移植・投与後の**安全性 (腫瘍形成等)** に関するリスク。

臨床研究が適切に施行

厚生科学審議会**ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方に関する専門委員会** (平成14年1月～平成18年2月)

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」 (平成18年9月1日施行)

厚生労働省：食育の推進

English

厚生労働省ホームページ

<http://www.mhlw.go.jp>

> 行政分野毎の情報

> 研究事業

> 厚生労働省の研究に関する指針について

> ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針について

> リンク

ホーム | 新着情報 | 窓口一覧 | よくあるご質問 | ご意見 | リンク集 | サイトマップ

健康

再生医療について

告示・通知等

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
本文 (PDF:562KB)
通知 (PDF:99KB)
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の疑義解釈について (PDF:149KB)

審議会・検討会等

- [ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会](#)
- [ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会
ヒト幹細胞治療臨床研究指針の策定に関するワーキンググループ](#)

その他

- 指針の概要 (PDF:114KB)
- 実施計画書等様式
実施計画書 (PDF:69KB)
研究者一覧 (PDF:37KB)
- 研究報告の流れ (準備中)
- [パブリックコメント](#)
- [医学研究に関する指針一覧](#)

お知らせ

- [先端医学研究等普及啓発セミナーの開催について](#)

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 の概要

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

(平成18年7月3日 厚生労働省告示 第425号)

目 的

(第1章 総則 第1 目的)

ヒト幹細胞を用いる臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

ヒト幹細胞を被験者に投与する臨床研究(以下、「ヒト幹細胞臨床研究」)を対象にした、研究者等が遵守すべき事項を記した指針。

対象となる研究

(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

対象となる幹細胞の種類

(第1章 総則 第2 用語の定義)

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。

研究機関の施設基準

(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

- 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っては、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

- 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

- 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。

ヒト幹細胞の採取、調製、移植または投与における 人権保護と安全対策等

1) 人権保護

- ヒト幹細胞採取における提供者の人権保護
- ヒト幹細胞移植または投与における被験者の人権保護
 - ・提供者、被験者の選定
 - ・説明事項
 - ・インフォームドコンセント等

2) 安全対策

- ヒト幹細胞の採取段階における安全対策等
- ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等
 - ・品質管理システム
 - ・細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除
- ヒト幹細胞の移植又は投与段階における安全対策等
 - ・ヒト幹細胞に関する情報管理
 - ・被験者の試料及び記録等の保存(10年間)
 - ・被験者に関する情報の把握

採取段階、調整段階における安全対策については、この指針に規定するほか、「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日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとされている。

その他の事項

1) 倫理審査委員会

ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。

2) 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。

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

(平成18年9月1日施行)

1) 臨床試験実施基準

・プロトコルの妥当性、被験者の安全性・個人情報保護、インフォームド
コンセントの手続き

2) 技術要件

・無菌性の確保、品質管理、専用作業区域の確保等

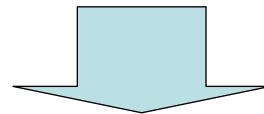
調製施設の要件としてGCP省令の水準(治験薬GMP)に達する。

ヒト幹細胞の採取・調製・移植に関しては第1314号通知に準拠。

「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」
(厚生労働省医薬安全局長通知 医薬発第1314号 2000年12月26日)

治験薬GMP & GTP (Good Tissue Practice)への準拠

「治験」開始時と同レベルの品質管理・安全性確保を求める。

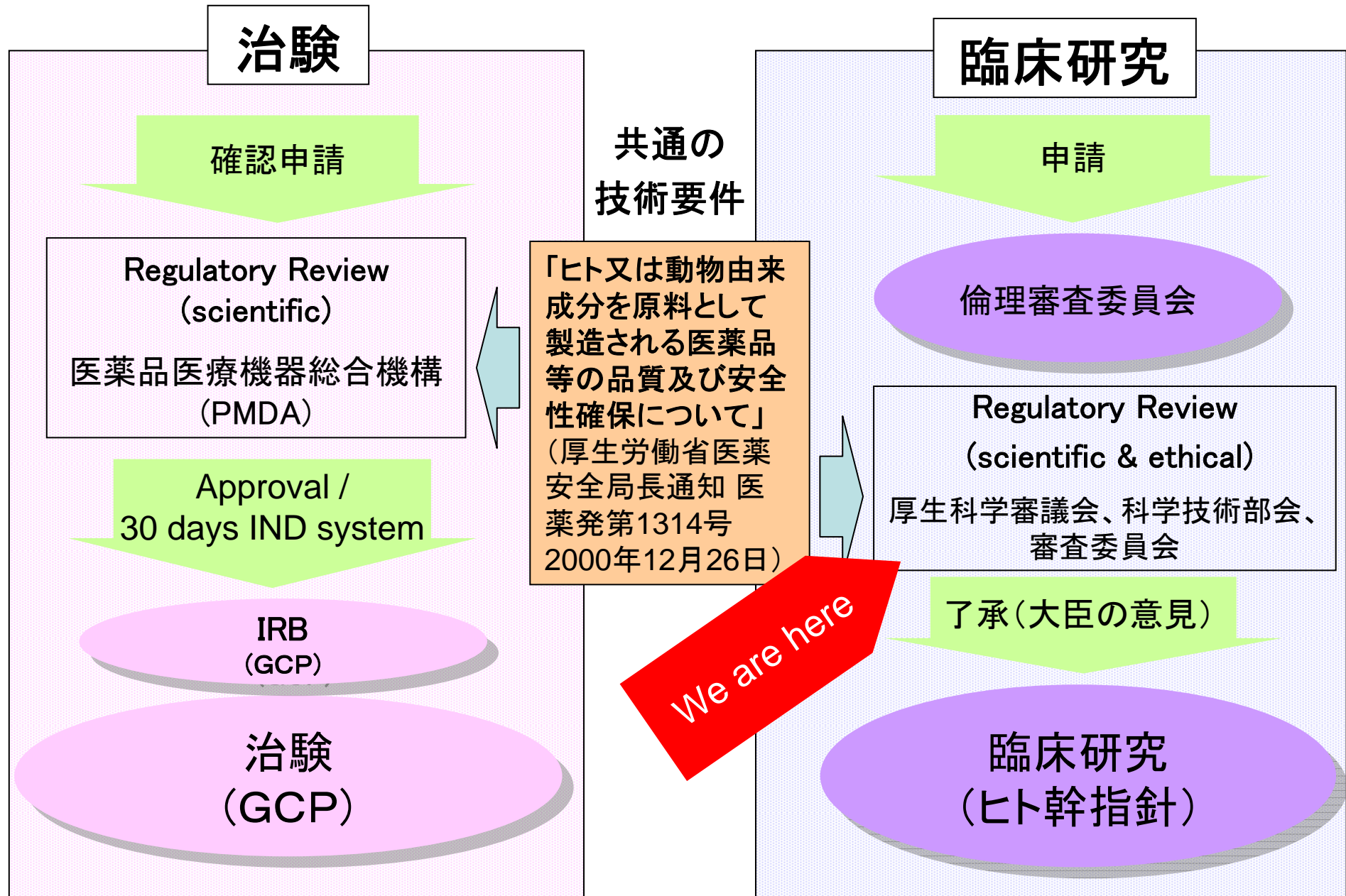


ヒト幹細胞臨床研究指針は

臨床試験実施基準 (<GCP) + 治験薬GMP + GTP

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 における審査の流れ

細胞・組織製品の治験と臨床研究の審査手続きの比較

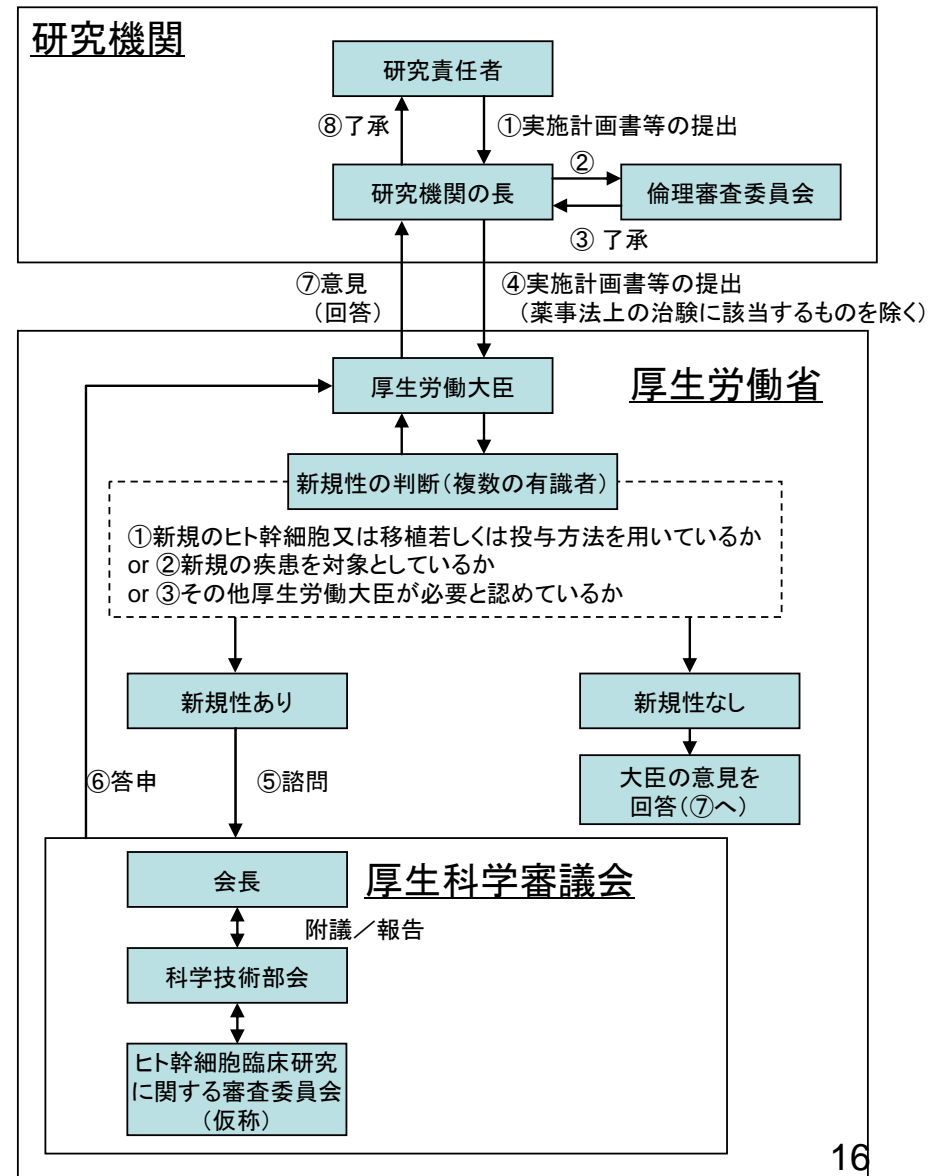


ヒト幹細胞臨床研究の審査

研究責任者は**実験計画書**を作成し、**研究機関の長**の許可を受けなければならない。

研究機関の長は、まず**倫理審査委員会**等の意見を聞き、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を決定する。

厚生科学審議会科学技術部会において、「**ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会**」の設置が了承された(平成18年7月27日)。



ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指 針における申請と審査の内容

ヒト幹細胞臨床研究の実施計画書

研究責任者は**実験計画書**を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

研究機関の長は、まず倫理審査委員会等の意見を聞き、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を決定する。

- ①ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ②研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割
- ③研究機関の名称及びその所在地
- ④ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤対象疾患及びその選定理由
- ⑥被験者等の選定基準
- ⑦ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧安全性についての評価
- ⑨ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑪被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とするヒト幹細胞臨床研究にあっては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- ⑭被験者等に対して重大な事態が生じた場合の方法
- ⑮ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無
- ⑰個人情報保護の方法
- ⑱その他必要な事項

安全対策

人権保護

実施計画書の添付資料

実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。

- ①研究の略歴及び研究業績
- ②**研究機関の基準**に合致した研究機関の施設の状況
- ③ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する**研究成果**
- ④同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の**研究状況**
- ⑤ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り**平易な用語**を用いて記載した**要旨**
- ⑥**インフォームド・コンセント**における説明文書及び同意文書様式
- ⑦その他必要な資料

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 -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、**ヒト幹細胞**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。(第1章、第3、1項)

用語の定義

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（中略）ただし、ヒトES細胞及びこれに由来する細胞を除く。(第1章、第2、(1))

体性幹細胞

成人の組織中に存在。
皮膚幹細胞、角膜幹細胞などはそれぞれ皮膚、角膜にしか分化しない。
例外的に、骨髄や脂肪組織中に存在する「間葉系幹細胞」は、体性幹細胞としては多様な組織に分化可能(骨、軟骨、血管など)。

ヒト幹細胞をもちいる臨床研究に関する指針(臨床研究のみ)

胚性幹(ES)細胞

1998年ウィスコンシン大トムソンが樹立
生殖医療などで生じた余剰胚(胚盤胞)の中の、「内部細胞塊」を取り出して培養した幹細胞。
日本では京大の中辻により5株が樹立されている。

ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針(基礎研究のみ)

人工多能性幹(iPS)細胞

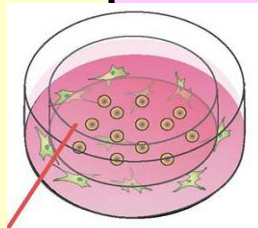
2007年京大・山中、トムソンが同時に発表
成人の細胞に、遺伝子(山中4因子)を導入することで樹立された。
その樹立方法は現在も改良が続けられている。

再生医療製品の加工過程

ヒト幹細胞の採取

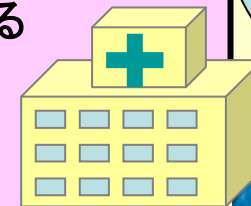
ヒト幹細胞の調整段階

ヒト幹細胞の移植又は投与



培養上皮シート

GCP省令に求められる
水準に達している



細胞調整施設 (cell processing center)



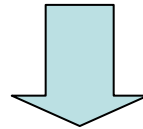
全工程は同一機関内で実施

指針の見直しに向けた動き

(平成20年10月6日厚生科学審議会科学技術部会)

見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取り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、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする(ヒト幹指針、第6章第1)。



検討予定される課題

- (1) ヒト幹指針告示後に改正等が行われた法令との整合性
 - 「臨床研究に関する倫理指針」→平成20年7月**改正**
 - 「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(1314号通知)」→ヒト(**自己**)とヒト(**同種**)の**指針改正**
- (2) ES細胞等の臨床研究における取り扱い

「臨床研究に関する倫理指針」 改正について

「臨床研究に関する倫理指針」

I. 指針策定の背景

- 臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた

II. 指針において定めた内容

- ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定
 - 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
 - 実施研究機関における被験者の人権保護[情報保護、等]
 - 倫理審査委員会の機能[臨床研究実施の適否・継続の審査、等]
 - 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定

臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

平成19年8月より厚生科学審議会科学技術部会(の下の専門委員会)にて「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討を開始。

見直しに向けた主要な論点

○ 臨床研究の形態と倫理指針の範囲

○ 倫理審査委員会の充実

○ 被験者の健康被害の防止及び救済

○ 公的研究費や他制度との関連

臨床研究環境の整備

臨床研究の
安全性の向上

平成20年7月31日改正告示

平成21年4月1日施行

指針の改正の要点

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等①

1. 倫理審査委員会

- ① 倫理審査委員会の設置者に、特定非営利法人、国立大学法人等を追加（第1の3(16)）。
- ② 当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審議を依頼することが出来る（第2の3(5)）。
- ③ 軽微な事項の審査については迅速審査を付すことが出来る（第3の(9)）。
- ④ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の手順書を作成し、当該手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公開しなければならない（第3の(2)及び(3)）。
- ⑤ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の名簿、開催状況その他の事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない（第3の(4)）。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等②

2. 健康被害に対する補償、教育、臨床研究計画の事前登録

<健康被害に対する補償>

- ①医薬品・医療機器を用いた介入研究では、健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じなければならない(第2の1(4)、第4の1(3))。

<教育>

- ①研究者等は、臨床研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない(第2の1(6))。
- ②臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない(第2の3(12))。
- ③倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない(第3の(8))。

<臨床研究計画の事前登録>

- ①研究責任者は、侵襲性を有する介入研究では、予め公開データベースに臨床研究計画を登録しなければならない(第2の2(5))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等③

3. 適切な実施体制の確保

- ① 臨床研究機関の長は、重篤な有害事象等に対して、研究者等が実施すべき事項の手順書を作成しなければならない(第2の3(3))。
- ② 重篤な有害事象等が発生した場合、研究責任者及び臨床研究機関の長がとるべき対応を明記(第2の2(8)、第2の3(8)(9))。
- ③ 侵襲性を有する介入研究に関連して、予期しない重篤な有害事象等が発生した場合の臨床研究機関の長がすべき行為を明記(第2の3(9))。
- ④ 臨床研究機関の長は、本指針に対する重大な不適合があると知った場合の措置を明記(第2の3(9))。
- ⑤ 研究責任者は、臨床研究の進捗状況及び終了時の結果等を文書により臨床研究機関の長に報告しなければならない(第2の2(9))
- ⑥ 臨床研究機関の長は、必要に応じて自己点検をしなければならない(第2の3(10))。
- ⑦ 臨床研究機関の長及び倫理審査委員会の設置者は、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない(第2の3(11)、第3の(7))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等④

4. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

<観察研究>

①介入研究とそれ以外の研究(観察研究)を定義(第1の3(1)及び(2))。

<観察研究における試料等>

①観察研究について、人体から採取した試料等を用いる場合と用いない場合のインフォームドコンセントの手続きを明確化(第4の1(2))。

<既存試料、他の機関等の試料等の利用>

①既存試料等、匿名化、連結可能匿名化等を定義(第1の3(5)(8)(9)(10))。

②試料等の保存等、臨床研究開始前に人体から採取された試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の1)。

③他の機関等の試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の2)。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等⑤

5. 指針の運用

- ① 平成21年4月1日から適用、同日以前に作成された臨床研究計画書に基づく研究は改正前の指針によることができる。
- ② 臨床研究機関の長は、指針の遵守を徹底し、必要に応じて研究者等に是正措置等を講じる。
- ③ 臨床研究機関の長は、臨床研究コーディネータ等の支援スタッフの活用に努める。
- ④ 公的資金(研究費)については当該指針の遵守が交付要件であること。
- ⑤ 臨床研究機関の長は、臨床研究の円滑な遂行が出来るように体制確保に努めること。
- ⑥ e-learningについての情報を明示。
- ⑦ 倫理審査委員会を設置者は、補償等必要な措置の実施に際して、健康被害に関する審議の結果等を第三者に対して提供する等の協力を求めるよう努める。
- ⑧ 厚生労働大臣等への報告については本指針施行後に行う。
- ⑨ 補償保険の加入窓口等及びQ&Aは平成21年6月16日に通知。
- ⑩ 指針運用窓口を研究開発振興課とした。

ご静聴ありがとうございました。