

第5回 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
議事次第

日時： 平成21年9月24日（木） 17:00～19:00

場所： 経済産業省別館 10階 1014号会議室

- 議事： 1. 「iPS細胞研究についての文部科学省の取組」について
・石井康彦（文部科学省研究振興局ライフサイエンス課）
2. 「iPS細胞による再生医療の課題」について
・山中伸弥（京都大学 iPS細胞研究センター）
3. 「ヒト幹細胞臨床研究と細胞組織加工医薬品開発」について
・山口委員
4. その他

[配付資料]

議事次第

座席表

委員名簿

資料1：第4回専門委員会での主な意見

資料2：インフォームド・コンセントのまとめ

資料3－(1)：iPS細胞研究についての文部科学省の取組

資料3－(2)：iPS細胞研究ロードマップ

「iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略（改訂版）」の具体化

資料3－(3)：iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略（改訂版）

資料4：iPS細胞による再生医療の課題

資料5：ヒト幹細胞臨床研究と細胞組織加工医薬品開発

資料6：「ヒト幹細胞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）

[参考資料]

- 参考資料 1 : ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 (平成 18 年厚生労働省告示第 425 号)
- 参考資料 2 : 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)
- 参考資料 3 : 臨床研究に関する倫理指針について
- 参考資料 4 : 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)
- 参考資料 5 : ヒト (自己) 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 (平成 20 年 2 月 8 日 薬食発第 0208003 号)
- 参考資料 6 : ヒト (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 (平成 20 年 9 月 12 日 薬食発第 0912006 号)
- 参考資料 7 : 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP) について (平成 20 年 7 月 9 日 薬食発第 0709002 号)
- 参考資料 8- (1) : ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針 (平成 19 年 5 月 23 日 文部科学省告示第 87 号)
- 参考資料 8- (2) : ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針 (平成 21 年 5 月 20 日 文部科学省告示第 84 号)
- 参考資料 8- (3) : ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針 (平成 21 年 8 月 21 日 文部科学省告示第 156 号)
- 参考資料 8- (4) : ヒト ES 細胞の使用に関する指針 (平成 21 年 8 月 21 日 文部科学省告示第 157 号)

第4回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の主な意見

日時 平成21年8月25日(火)15:00~17:00

場所 中央合同庁舎第7号館1.1階

1. 対象疾患について

○癌の細胞免疫療法はヒト幹指針の対象に含まれるかの議論は必要。

2. 施設基準について

○ES細胞を使用することを考えるときに、幹細胞の調整機関から他の医療機関に提供する形が起こりうる。共同で行われる臨床研究の枠組みの検討も必要。

○治験薬 GMP で求めていることは、製品の取り違え防止策や、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。

3. 細胞の安全性について

○現行の審査におけるヒト幹細胞の調製に関して、治験薬GMPの水準をみたすレベルではなく、安全を保つためのある程度のラインを引いているのが現状。

○海外のES細胞株は多数有り、欧米のバンクで標準化や安全性の評価がなされているところ。フィーダー細胞やウシ血清などの使用が問題とされ、培養条件の改良がなされている。今後も海外動向の把握と国際協調が重要な方向性。

○輸入した海外ES細胞のヒトへの投与がヒト幹指針に当てはまるか検討が必要。

○「生物由来原料基準の内容」は非常に複雑。確認申請の段階では、品質管理や製造工程のバリデーションは、技術的に可能なレベルで最善を尽くしていただく。

○リスクベネフィットのバランスでリスク受け入れ可能かどうか判定する。

○指針に必要な加工の規制はQ&Aに書き込んでほしい。

○最も重要なことは、一度事故が起こると、すべて中止になってしまう。

○遺伝子導入した細胞について遺伝子治療臨床研究に関する指針の対象になるか整理が必要。

4. 臨床研究の審査について

○臨床研究から治験に持っていくときに、データを使いまわしできるようにしてほしい。臨床研究のデータは参考資料として治験申請の際には有用と考える。治験との整合性をとることは必要。

○臨床試験の審査の段階では、客観性の担保と遡って確認できるかが重要。

○動物実験はある方がよいが、疾患モデルが無いことなどがあり一概には判断できず、ケースバイケースになることがある。

5. インフォームドコンセントについて

○インフォームドコンセントを得る研究者は、医師、歯科医師であるべきか検討が必要。

臨床研究におけるインフォームド・コンセントのまとめ

指針	現行ヒト幹細胞 採取	移植・投与	臨床研究 (介入研究)	遺伝子治療	ES樹立・分配 (基礎研究)
ICを受け る人	説明者	説明者	研究者等	総括責任者等	提供医療機関
説明者	説明者	説明者	研究者等	総括責任者等	樹立機関
説明者の 資格	説明者は、原則として医師でなければならない。(採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に妥当と判断した場合は、医師に限らず研究責任者が指示した者としてすることができる。)		研究者等は、研究責任者、臨床研究機関の長その他の臨床研究に関わる者をいう。	総括責任者又は総括責任者の指示を受けた医師である研究者。	樹立機関に所属する者(樹立責任者を除く。)のうちから、当該樹立機関の長が指名する者に説明を実施させる。
被説明者	提供者	被験者 (代諾者)	被験者 (代諾者)	被験者 (代諾者)	提供者
手続き	文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。	文書により説明した内容を理解していることを確認した上で、自由意志によるインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない。	説明事項を説明し、文書により自由意志による同意を得なければならない。	ヒト受精胚を樹立に用いることについて、提供者のインフォームド・コンセントを受けけるものとする。インフォームド・コンセントは書面により表示されるものとする。	

薬事法におけるインフォームド・コンセントとの比較

省令 指針	現行ヒト幹細胞		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)		医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令)
	採取	移植・投与			
ICを受ける人	説明者	説明者	採取を行う者	細胞・組織 医薬品等を 適用する者	治験責任医師等
説明者	説明者	説明者	採取を行う者		治験責任医師等
説明者の資格	説明者は、原則として医師でなければならない。(採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に妥当と判断した場合は、医師に限らず研究責任者が指示した者とする事ができる。)				治験責任医師及び治験分担医師。
被説明者	提供者	被験者 (代諾者)	ドナー (代諾者)	患者等	被験者 (代諾者)
手続き	文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。		当該者の理解を得るよう、文書を用いて十分に説明し、自由意志による同意を文書により得なければならない。	十分な説明を行い、適用についてあらかじめ同意を受けること。	あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。

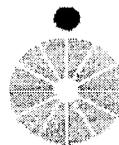
第5回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の
見直しに関する専門委員会

資料 3-(1)

平成21年9月24日

iPS細胞研究についての 文部科学省の取組

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課



文部科学省

MEXT

MINISTRY OF EDUCATION,
CULTURE, SPORTS,

SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

iPS細胞（人工多能性幹細胞）研究等の加速に向けた総合戦略改訂版

平成21年1月20日

総合戦略改訂版策定の目的

- ・ヒトiPS細胞の樹立成功の発表を受け、我が国のiPS細胞研究等を日本全体で戦略的に進めていくために、平成19年12月に総合戦略、平成20年3月に同総合戦略の具体化を策定。
- ・総合戦略策定後の支援の実施状況を振り返るとともに、総合科学技術会議により策定された「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（平成20年7月）等も踏まえ総合戦略を改訂。
- ・総合戦略の実施に当たっては、総合科学技術会議及び関係府省における検討とも十分に連携して進める。

1. 体制整備に関する取組

- (1) 幹細胞・再生医学研究の振興方策等の検討
・幹細胞・再生医学戦略作業部会において引き続き検討を実施中。
- (2) 日本全体の研究推進体制の確立と支援
・iPS細胞研究等を加速し、総合的に推進するため、「文部科学省iPS細胞等研究ネットワーク」を構築した。
・関係府省と緊密な連携の下、日本全体での総合的な研究推進体制の構築に向けて引き続き支援する。
- (3) 中核的研究組織の整備
・世界トップレベル研究拠点プログラムを活用し、中核的研究組織として「iPS細胞研究センター」を設置した。
・文部科学省は、iPS細胞研究センターの現在整備中の施設の完成を支援する。

2. 新たな制度等に関する取組

- 新(1) 先端医療開発特区（スーパー特区）の活用
・特区制度に基づき、研究資金の統合的かつ効率的運用等を通じ、iPS細胞の実用化促進を図る。
- 新(2) 革新的技術戦略の着実な展開
- (3) iPS細胞研究等を推進する上での倫理面の配慮

3. 研究の推進及び社会還元に関する取組

- (1) iPS細胞等に関する基礎研究の加速
・JST戦略的創造研究推進事業や科学研究費補助金等を通じて、iPS細胞関連の基礎研究を引き続き支援する。
- 拡(2) iPS細胞等を用いた再生医療の実現化に向けた研究の加速
・「再生医療の実現化プロジェクト」を通じて、さらなる支援を拡充。
- 新(3) iPS細胞研究等の拡充に向けた基盤構築
・iPS細胞の標準化技術や品質管理等の基盤となる「iPS細胞技術プラットフォーム」の運用を支援。
- 新(4) 産学官連携によるiPS細胞等の成果の社会還元の加速

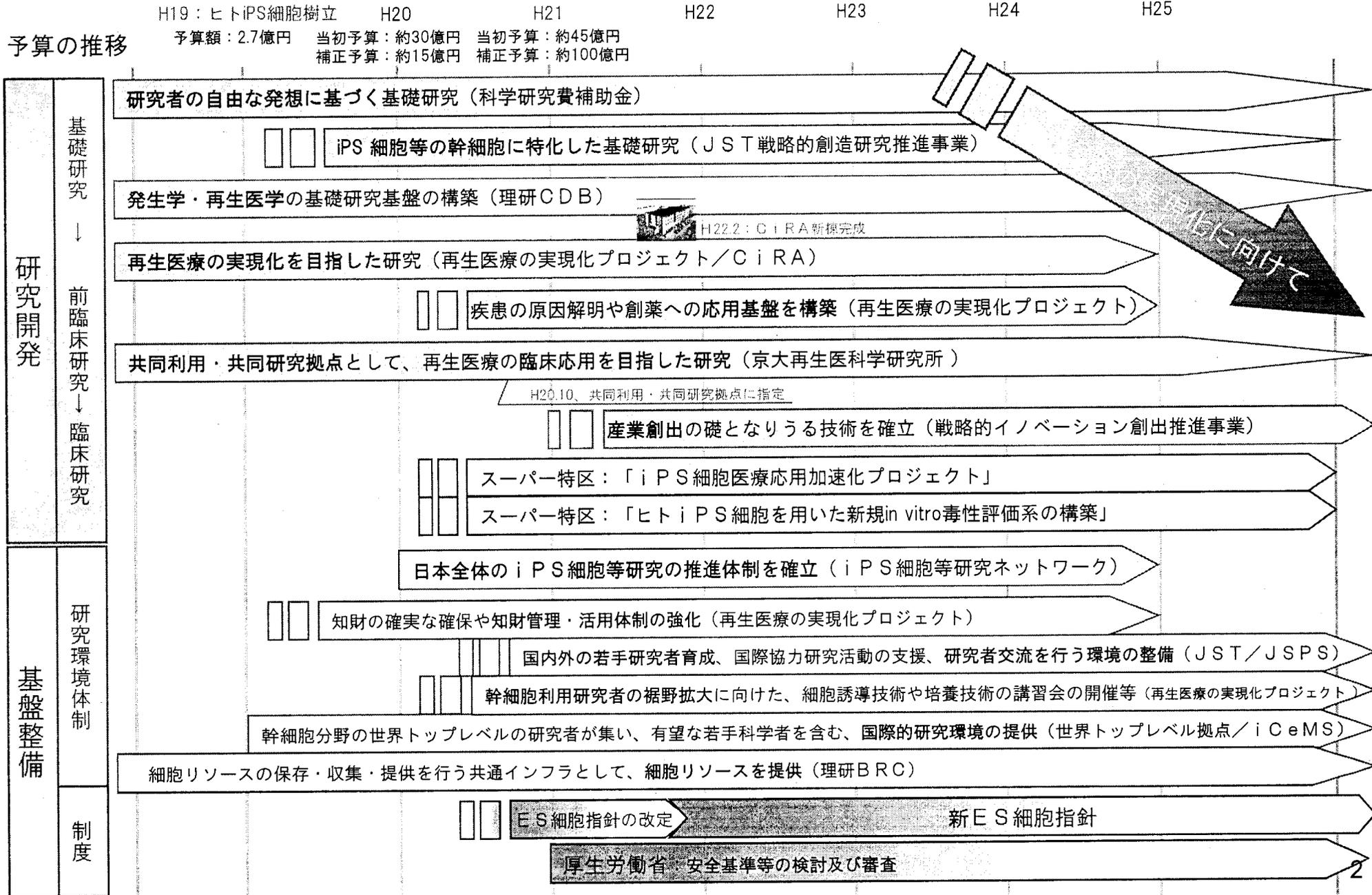
4. 研究環境整備に関する取組

- 新(1) 若手研究者の育成・人材交流の推進
- 新(2) 国際化支援・研究者交流等の推進

5. 知的財産に関する取組

- (1) iPS細胞に関する特許の確保
・iPS細胞樹立方法の特許が日本で成立（平成20年9月）。
・必要に応じた知財専門家の研究機関への派遣、海外の関連知財動向調査、海外特許申請等を支援する。
- 拡(2) iPS細胞に関する知財の管理・活用体制の整備
- (3) iPS細胞の利用の円滑化

iPS細胞研究に対するこれまでの文部科学省の取組



iPS細胞研究ロードマップ

- ・ iPS細胞樹立以後、iPS細胞等研究ネットワークを構築するとともに、iPS細胞等の研究を一層加速するため、研究資金の大幅な拡充を図ってきた。
- ・ 多額の国費の投入に対し、どのような成果の達成を目指しているか説明することが必要であるため、以下の「iPS細胞研究ロードマップ」を策定した。
- ・ 研究者は一層の主体性をもって、本ロードマップで掲げられている目標の確実な達成、さらにはその加速に向けて、最大限取り組むことが期待される。
- ・ 文部科学省においては、本ロードマップの確実な目標達成に向けて、関係府省とも十分に連携して、必要な施策の遂行に努めていく。



再生医療の実現化プロジェクト（第II期）

背景・目標: 世界でも比類なき高齢化社会を迎えている我が国において、脊髄損傷、心筋梗塞、糖尿病等の難病・生活習慣病に対し、これまでの医療を根本的に変革する可能性のある再生医療の実現化を目指すとともに、さらにiPS細胞等を用いた疾患の原因解明や創薬への応用基盤の構築により、患者のQOL(生活の質)と国民福祉の向上に寄与する。

(1) ヒトiPS細胞等 研究拠点整備事業



京都大学
代表: 山中教授

- ・安全かつ効率的な作成技術の開発や、iPS増殖制御技術開発
- ・臨床応用に向けた安全性の確保やその評価技術の開発 等

文部科学省 幹細胞・再生医学戦略作業部会

拡大運営委員会

評価委員会

委員長(PO)
委員

高坂 新一
赤澤 智宏
研究代表者

主査 齋藤 英彦
(名古屋セントラル病院)

外部委員により構成



(1)



慶應義塾大学
代表: 岡野教授

- ・中枢神経系を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認及び治療開発研究 等

(3) 幹細胞操作技術開発領域

操作する技術



- ・幹細胞から、移植に用いる心筋細胞や肝細胞などの効率的な作成を目指す
- ・医療につなげるため、目的細胞の創出等の技術開発を推進
- ・日本が世界をリードする分野(ヒト iPS 細胞研究等)を強く推進

再生医療
の
実現化

(4) 幹細胞治療開発領域

治療法の開発



- ・革新的医療技術として、再生医療の提供を目指す
- ・ヒト幹細胞を目的細胞に分化誘導できた疾患群について、その治療技術を臨床研究段階まで開発

(1)



理化学研究所
代表: 笹井GD

- ・多能性幹細胞の効率的培養等の基盤技術開発
- ・感覚器系を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認及び治療開発研究 等

(分担機関: 理研ハイオリソースセンター)

(2) 研究用幹細胞バンク整備領域

バンクの整備



- ・適切なインフォームドコンセントの元に、脐帯血等の細胞をボランティアで頂く
- ・研究者へ脐帯血の提供を引き続き実施
- ・入手が難しいドナーの幹細胞や、ニーズに応じた新たな幹細胞を研究者へ提供

(1)



東京大学
代表: 中内教授

- ・血液系細胞を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認及び治療開発研究 等

【文部科学省iPS細胞等研究ネットワーク】

○iPS細胞の分配、知的財産、研究成果の取扱いに関しては、共通ルール(研究ネットワーク規約)に基づく一体的運用。(約30機関が参加)

ES細胞・iPS細胞等幹細胞を活用した再生医療や疾患研究、創薬研究等の加速化

樹立されたヒトES細胞・iPS細胞

◆樹立されたヒトES細胞・iPS細胞を、理研BRCを通して、研究者に提供。

疾患特異的iPS細胞

◆iPS細胞等研究4拠点において、患者から提供される体細胞から、疾患の特徴を持ったiPS細胞（疾患特異的iPS細胞）を樹立し、研究者に提供。



病気を持つ患者から細胞を提供いただく。



患者のインフォームド・コンセントが得られれば、細胞に加えて、疾患に関する情報も付加し、研究者に提供。

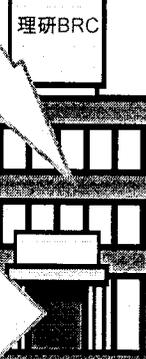
臍帯血由来の幹細胞

◆研究用臍帯血幹細胞バンクの整備により、既存の臍帯血バンクと連携して、同意の得られたドナーの臍帯血由来のヒト幹細胞を、研究者に提供。



理研BRCによる幹細胞提供

RIKEN PROFESSIONAL CENTER
CELL BANK



・樹立・作製されたES細胞・iPS細胞等の各種幹細胞を、理研BRCに寄託、管理を集約化。

・国内外の研究者の希望に応じて、適切なMTA※を締結の上、最適かつ良質な幹細胞を提供。

・幹細胞の提供のみならず、細胞の特性等の情報の提供や、幹細胞の取扱方法等の講習も合わせて実施。

再生医療研究に



様々な幹細胞の入手が容易になることにより、我が国の再生医療研究の基盤がさらに強化される。

疾患研究に（他の医学者）



未だ発症機構の解明されていない多くの疾患の研究が、加速される。

創薬に（製薬企業等）



創薬の開発スピードが加速されるとともに、安全性が向上する。

※MTA：Material Transfer Agreement、生物試料移転同意書

再生医療の実現化プロジェクトの今後の取組について

概要

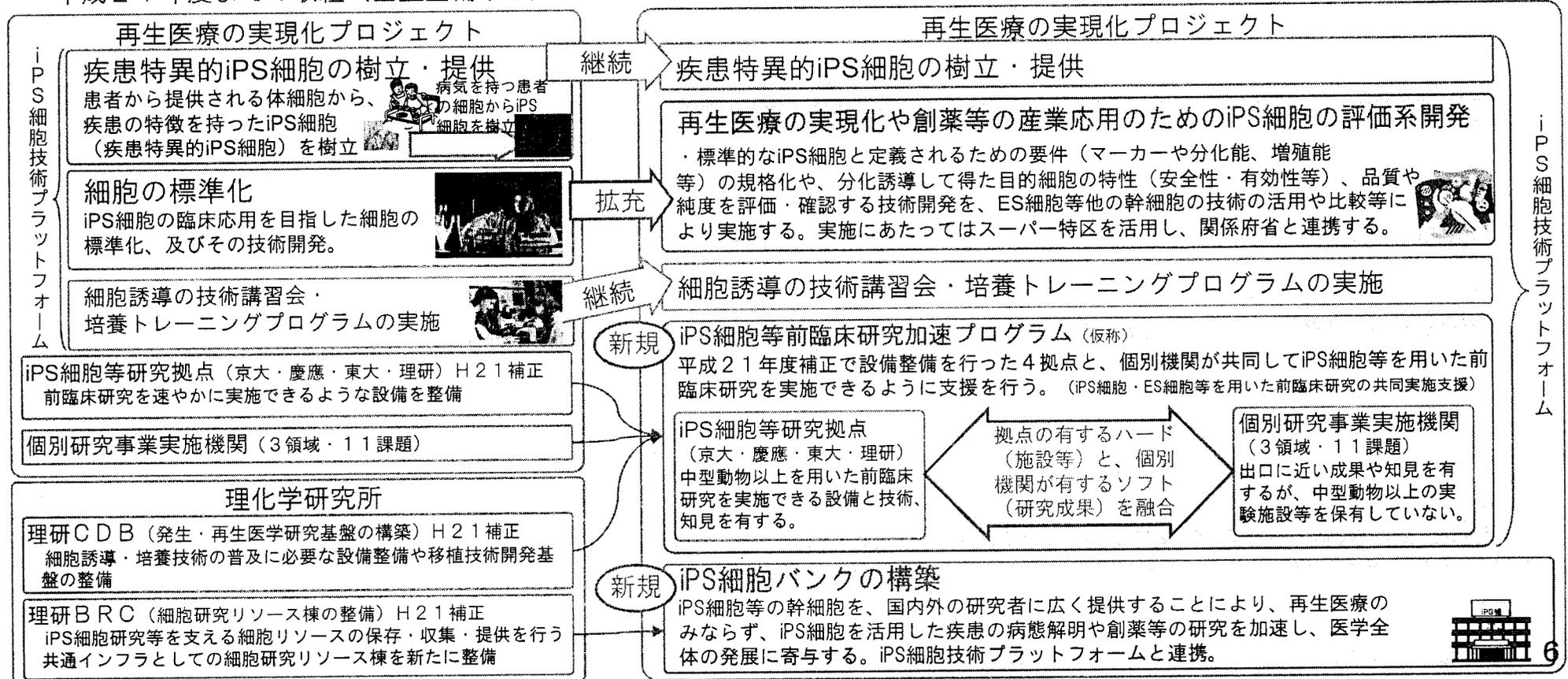
- ・iPS細胞等の幹細胞を、国内外の研究者に広く提供する基盤「iPS細胞バンク（仮称）」を構築することにより、再生医療のみならず、様々な幹細胞を活用した疾患の病態解明や創薬等の研究を加速し、医学全体の発展に寄与する。
- ・我が国のiPS細胞・ES細胞等を用いた研究体制を強化するために構築したiPS細胞技術プラットフォームにおいて、「再生医療の実現化や創薬等の産業応用のためのiPS細胞の評価系開発（「細胞の標準化」の拡充）」と「iPS細胞等を用いた前臨床研究の共同実施支援」を行う。

課題

- ◆ iPS細胞の実用化のためには、標準化に加え、規格化や品質管理のための評価技術開発が必要
- ◆ 再生医療の実現化には、安全性や有効性の確認のため、中型以上の動物やサル等の霊長類動物を用いた前臨床研究の実施が必要
- ◆ 研究者がiPS細胞等幹細胞を入手して研究を行うには、バンクのようなiPS細胞・ES細胞等幹細胞を一元管理・配布提供するシステムが必要

平成21年度までの取組（基盤整備中心）

平成22年度の取組（基盤整備から、評価系開発・前臨床研究へ）



iPS細胞技術プラットフォーム



平成22年度の取組： iPS細胞等前臨床研究加速プログラム（仮称）

概要

平成21年度補正で設備整備を行った再生医療の実現化プロジェクトのiPS細胞研究4拠点と個別研究事業実施機関が共同して、iPS細胞を用いた前臨床研究を実施できるように支援を行う。

iPS細胞等研究4拠点（京大・慶應・東大・理研）

◆平成21年度補正予算において、前臨床研究が迅速に実施できる設備等を整備

ヒトiPS細胞等研究拠点

京都大学
(山中 伸弥)



マウス、カニクイザルを用いた、パーキンソン病等神経変性疾患に関する前臨床研究

慶應義塾大学
(岡野 栄之)



マウス、マーモセットを用いた、脊髄損傷に関する前臨床研究

東京大学
(中内 啓光)

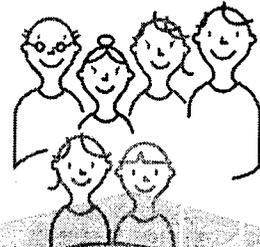


マウス、ウサギ等を用いた、骨・軟骨疾患、血液系疾患・循環器系疾患に関する前臨床研究

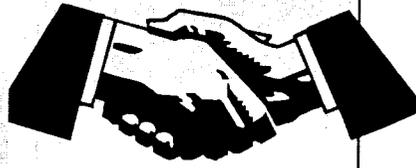
理化学研究所
(笹井 芳樹)



マウス、ウサギ、カニクイザルを用いた、網膜変性疾患に関する前臨床研究



再生医療の
実現に向けて
協力して取り組む



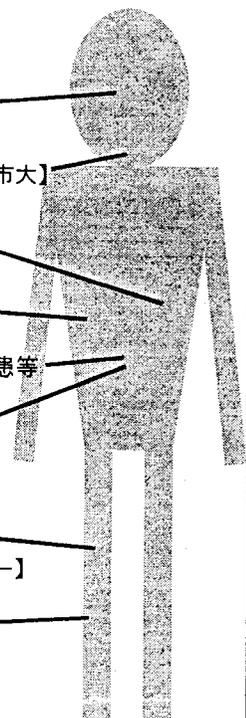
ソフト(個別機関の研究成果)と
ハード(拠点の研究施設)の
シナジー

平成21年度予算で整備した設備は、4拠点独自の研究のみならず、我が国全体のiPS細胞等再生医療研究の発展のために供することが必要

個別研究事業実施機関

◆「幹細胞操作技術開発領域」の5課題、「幹細胞治療開発領域」の5課題が以下のような領域で研究開発を実施中

- | | | | | |
|------------|----|-------------|----|-------------|
| 角膜・網膜細胞 | —— | 角膜疾患・視力障害 | —— | 【東北大】 |
| 神経幹細胞 | —— | 脳梗塞・PVL等 | —— | 【名市大】 |
| インシュリン産生細胞 | —— | 糖尿病 | —— | 【熊本大】 |
| 肝細胞 | —— | 肝機能障害 | —— | 【鳥取大】 |
| 骨細胞 | —— | 重度先天性骨代謝疾患等 | —— | 【産総研・鳥根大】 |
| 造血幹細胞 | —— | 白血病等 | —— | 【九大】 |
| 筋肉細胞 | —— | 筋ジストロフィー | —— | 【精神・神経センター】 |
| 血管細胞 | —— | 狭心症・動脈硬化症 | —— | 【名大】 |



自機関だけで中型動物以上の実験を行うのは困難

iPS細胞研究ロードマップ

「iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略(改訂版)」の具体化

平成21年6月24日

文 部 科 学 省

1. 策定の趣旨

京都大学山中教授のチームにより樹立されたiPS細胞(人工多能性幹細胞)は、再生医療のみならず、生命の仕組みの解明から疾患研究や創薬等、基礎研究から臨床研究や産業応用まで幅広く活用されることが期待される我が国発の画期的な研究成果である。

文部科学省では、平成19年11月のヒトiPS細胞の樹立成功の成果発表を受け、「iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略」(平成19年12月22日 文部科学大臣決定)等を策定し、同戦略等に基づき、従来からの研究支援に加えて、我が国のiPS細胞研究等を日本全体で戦略的に進めてきた。

これまでに、文部科学省iPS細胞等研究ネットワーク(以下「iPS細胞ネットワーク」という。)を構築し、日本全体での研究体制を確立するとともに、iPS細胞研究等の裾野拡大や、知的財産権の管理・活用体制の強化を図るなど研究環境体制を強化してきた(別添1参照)。

また、iPS細胞等の研究を一層加速するため、研究資金の大幅な拡充を図ってきており、平成20年度本予算では約30億円の予算を確保(前年比約10倍)したのに続き、平成20年度補正予算では約15億円、平成21年度本予算では約45億円、さらに平成21年度補正予算では約100億円を措置し、重点的な財政投入を図ってきている。こうした多額の国費の投入に対し、どのような成果の達成を目指しているのかを説明することが必要である。

一方で、iPS細胞研究は、我が国だけでなく、米国をはじめとした多くの諸外国でも研究が強力に進められ、国際的な競争状態にある。同時に、ヒトiPS

細胞の樹立の発表以降1年半が経過し、国際的な協力も重要であるという機運も生じている。

こうした状況を踏まえ、文部科学省では、iPS細胞研究の成果が少しでも早く臨床応用され、難病に苦しむ世界中の患者の福音となるよう、研究を総合的かつ効率的に進めるべく、「iPS細胞研究ロードマップ」として今後のiPS細胞研究に関してより具体的な目標を設定することにした。

本ロードマップは、iPS細胞研究に焦点を絞り、ライフサイエンス委員会及びiPS細胞ネットワークに属する有識者や第一線の研究者の意見を聴取した上で、文部科学省が明確な目標設定を策定したものである。なお、生命の仕組みを解き明かし、再生医療の実現につなげるための幹細胞の研究は、iPS細胞のみを行えばよいというものではなく、ES細胞や体性幹細胞の研究を併行して進める必要がある。

2. 目 標

本ロードマップの策定に当たっては、幅広い研究分野を、①初期化メカニズムの解明(基礎・基盤的研究)、②標準iPS細胞の作製と供給(標準化)、③疾患研究・創薬のための患者由来のiPS細胞の作製・評価、バンクの構築、④再生医療(iPS細胞から分化誘導された細胞・組織を用いた細胞・組織移植等の治療技術の前臨床研究及び臨床研究)、の4つに大別し、各々についておよそ10年後までの到達目標を設定した¹(別添2参照)。

この中でも、高品質でリスクの少ないiPS細胞を確実に作製し、それを正確に評価する技術の確立を目指す②については、iPS細胞の臨床応用に向けて、喫緊に対応すべき重要な目標である。

¹ 創薬開発については、その主体が産業界であることから、これに関する目標の設定は、本ロードマップでは対象外とした。

なお、ここで示した目標は、現在行われている研究動向を踏まえて設定したものである。したがって、iPS細胞・ES細胞からの分化誘導技術が確立される等の今後の研究開発の進捗状況を踏まえて随時見直され、他の難病に対する細胞・組織移植等の研究も含めて大幅に変更・追加され得るものである。

【目標1】 初期化メカニズムの解明(基礎・基盤的研究)

(1)概要

既に分化した体細胞が初期化されるメカニズムは未だ解明されていない。この初期化メカニズムの解明に資する基礎・基盤的研究は、iPS細胞の作製方法の刷新(どの細胞を用いてどの方法で樹立するのが良いのか)のみならず、発生学等の基礎生物学、再生医学の発展にも寄与するものであり、中長期的観点から継続的かつ強力に進めるため、以下の達成目標を設定する。

(2)目標

【5年以内】

- iPS細胞の初期化の分子メカニズムの解明
- iPS細胞とは異なる新たな多能性幹細胞の樹立

【目標2】 標準iPS細胞の作製と供給(標準化)

(1)概要

現在、世界各国の研究者によって様々な方法(ウイルス・タンパク質・化合物等)を用いてiPS細胞が作製されているが、基本的概念である明確なiPS細胞の定義、ES細胞・体性幹細胞等の先行技術との正確な比較研究、作製されたiPS細胞及びそれらから分化誘導された細胞の有する性質の客観的な評価方法等は未だ明らかになっていない。

これらは、臨床応用や産業利用を見据え、喫緊に対応すべき重要な課題である。そのため、高品質でリスクの少ないiPS細胞の確実な作製方法や、

その評価方法の確立に向けた研究開発は、iPS細胞ネットワークを通じて複数の研究機関において連携協力して進める。同時に、iPS細胞の体系的な評価結果に関する情報の蓄積・解析は、京都大学に設置されたiPS細胞研究センター(以下「CiRA」という。)において集約的かつ公正に行う。このような戦略的な体制の構築の下、以下の達成目標を設定する。なお、CiRAは、広くiPS細胞の評価・検定を行う主体となることが期待される。

(2) 目標

【1年以内】

- iPS細胞の性質を明らかにするための評価項目の策定
- 様々な作製方法によるiPS細胞の特性比較

【2年以内】

- 高品質でリスクの少ないiPS細胞の作製方法の確立とその最適化
- 高品質でリスクの少ないiPS細胞の評価方法の確立
- iPS細胞の体系的な評価結果に関する情報を蓄積・解析する体制の構築(CiRA)

【3年以内】

- 高品質でリスクの少ないiPS細胞を国内外に安価かつ同条件で配布する体制の構築(理化学研究所筑波研究所バイオリソースセンター(以下「理研BRC」という。))

【3年後以降】

- 高品質でリスクの少ないiPS細胞を国内外に安価かつ同条件で配布

【目標3】 疾患研究・創薬のための患者由来のiPS細胞の作製・評価、バンクの構築

(1) 概要

ある疾患をもつ患者の細胞から疾患の特徴を有するiPS細胞(以下「疾患

特異的iPS細胞」という。)を作製し、その細胞を目的の細胞・組織に分化誘導させることによって、その疾患の発症や治療方法の研究、創薬開発に資することが期待されている。また、健常者や患者の細胞から作製したiPS細胞を目的の細胞・組織に分化誘導させ、これらを創薬における毒性評価や有効性評価に使用することも可能である。

こうした研究開発は、ヒトの体内に細胞等を移植することがないため、目標4で示す再生医療よりも早期に実現する可能性が高く、再生医療に用いる場合とは異なる観点で、iPS細胞の作製に当たっての最適な方法や評価方法を確立することが必要である。

現在、iPS細胞ネットワークに属する研究機関で多様な疾患特異的iPS細胞の作製が行われている。今後は、こうした研究を継続的に行うとともに、本目的に合致したiPS細胞の作製方法や評価方法の確立、さらには作製された疾患特異的iPS細胞自体及び付随する患者データ等の収集・評価、各疾患の研究者へ供給等を行うため、以下の達成目標を設定する。

なお、将来、より優れたiPS細胞の作製方法が考案された場合に備え、作製されたiPS細胞のみならず、そのソース(iPS細胞作製の素となる細胞)の保存も戦略的に行うことが必要である。

(2) 目標

【進捗中】

- iPS細胞を作製すべき疾患の整理と作製
- 各疾患の研究者へのiPS細胞に関する技術講習
- 創薬に利用できる毒性評価系の産業応用

【2年以内】

- 疾患研究用iPS細胞の作製方法の確立とその最適化
- 疾患研究用iPS細胞の評価方法の確立
- 疾患特異的iPS細胞バンクを整備(理研BRC)

【2年後以降】

- 疾患特異的iPS細胞の国内外研究者への配布(理研BRC)

【5～10年】

- 先天性疾患(遺伝病等)の患者の細胞から作製されたiPS細胞を用いた病態の再現と解明
- 後天性疾患(加齢や環境要因等)の患者の細胞から作製されたiPS細胞を用いた病態の再現と解明

【目標4】 再生医療(iPS細胞から分化誘導された細胞・組織を用いた細胞・組織移植等の治療技術の前臨床研究と臨床研究)

(1)概要

iPS細胞は、体のあらゆる細胞に分化する能力(多分化能)を有することから、目的の細胞・組織に分化誘導させ、移植するという再生医療の実現により、難病や生活習慣病等の根本治療につながることを期待されている。

そのためには、目的の細胞・組織のみに分化誘導させること、腫瘍化しないなどの安全性が確保されていること、さらには疾患及び組織・臓器の特性を考慮した効果的な移植方法等の技術が確立されていることなどが必要である。これらの技術の確立に向けて、細胞・組織移植等の安全性・有効性を確認し、治療技術開発をより一層加速すべく、中型以上の動物やサル等の霊長類動物を用いた前臨床研究を速やかに実施するとともに、再生医療への応用を考慮したiPS細胞バンクの整備等を行うため、以下の達成目標を設定する。

なお、本ロードマップでは、iPS細胞ネットワークに属する研究機関において、重点的かつ強力に進められている中枢神経系、角膜、網膜色素上皮細胞、視細胞、血小板、赤血球、造血幹細胞、心筋、骨・軟骨、骨格筋、内胚葉系細胞等の疾患について、目的とする細胞・組織の分化誘導技術の確立、

前臨床研究(動物を使った治療研究)、臨床研究(ヒトに対する治療研究)の目標を示す。また、臨床研究はヒトに対する治療研究であり、安全性には特に慎重を要するものであることから、目標どおりに進められるとは限らないことに留意する必要があるとともに、関連する規制及び指針等が整備されていることが必要である。

(2) 目標

① 再生医療用iPS細胞バンク

【5年以内】

- 再生医療への応用を考慮したiPS細胞バンクの構築

【4年後以降】

- 前臨床研究用として再生医療用iPS細胞の分配

② 再生医療研究

1. 中枢神経系

- iPS細胞から神経細胞への分化誘導技術の確立【2～4年】
- 霊長類への前臨床研究【3～5年】
- ヒトへの臨床研究【7年後以降】

2. 角膜

- iPS細胞から角膜細胞への分化誘導技術の確立【2～4年以内】
- モデル動物への前臨床研究【5年以内】
- ヒトへの臨床研究【7年以内】

3. 網膜色素上皮細胞

- iPS細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導技術の確立【2年以内】
- モデル動物への前臨床研究【2年以内】
- ヒトへの臨床研究【5年以内】

4. 視細胞

- iPS細胞から視細胞への分化誘導技術の確立【4年以内】
- モデル動物への前臨床研究【3～4年】
- ヒトへの臨床研究【7年以内】

5. 血小板

- iPS細胞から血小板への分化誘導技術の確立【3～5年以内】
- モデル動物への前臨床研究【3～5年】
- ヒトへの臨床研究【5～8年】

6. 赤血球

- iPS細胞から赤血球への分化誘導技術の確立【3～5年以内】
- モデル動物への前臨床研究【5年後以降】
- ヒトへの臨床研究【10年後以降】

7. 造血幹細胞

- iPS細胞から造血幹細胞への分化誘導技術の確立【4～5年以内】
- モデル動物への前臨床研究【2～3年後以降】
- ヒトへの臨床研究【7年後以降】

8. 心筋

- iPS細胞から心筋への分化誘導技術の確立【3年】
- モデル動物への前臨床研究【3～5年】
- ヒトへの臨床研究【5～7年程度】

9. 骨・軟骨

- iPS細胞から骨・軟骨への分化誘導技術の確立【3～5年】
- モデル動物への前臨床研究【5～10年】
- ヒトへの臨床研究【10年後以降】

10. 骨格筋

- iPS細胞から骨格筋への分化誘導技術の確立【3～5年】
- モデル動物への前臨床研究【4～10年】
- ヒトへの臨床研究【10年後以降】

11. 内胚葉系細胞(肝臓細胞、膵β細胞等)、腎臓細胞

- iPS細胞から内胚葉系細胞への分化誘導技術の確立【5～10年】
- モデル動物への前臨床研究【5～10年後以降】
- ヒトへの臨床研究【10年後以降】

なお、ここで示した「ヒトへの臨床研究」の開始は、ヒトにおいて、安全性を確認するための実験を初めて開始できる段階を想定している。

3. 今後の取組

文部科学省及び文部科学省の支援する事業に参画する研究者は、これまで多額の公的資金が将来の再生医療の実現等のために、iPS細胞研究に投資されていることを鑑み、その投資に対する説明責任を果たしていくことが肝要である。

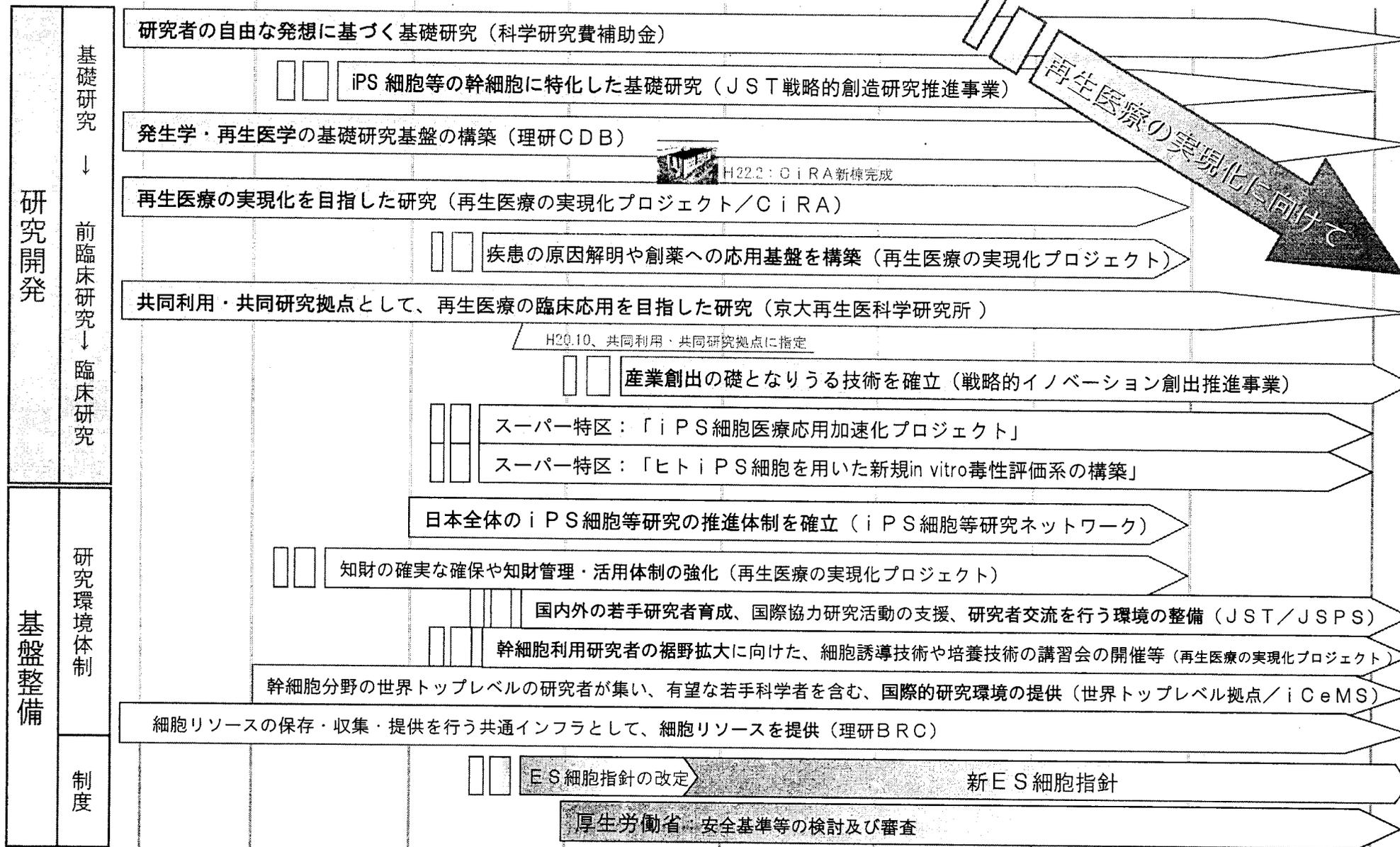
今後、研究者はより一層の主体性をもって、本ロードマップで掲げられている目標の確実な達成、さらにはその加速に向けて、最大限取り組むことが期待される。

また、文部科学省においては、「iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略改訂版(平成21年1月20日文部科学大臣決定)」に基づき、本ロードマップの確実な目標達成に向けて、総合科学技術会議や関係府省とも十分に連携して、必要な施策の遂行に努めていくこととする。

iPS細胞研究に対するこれまでの文部科学省の取組

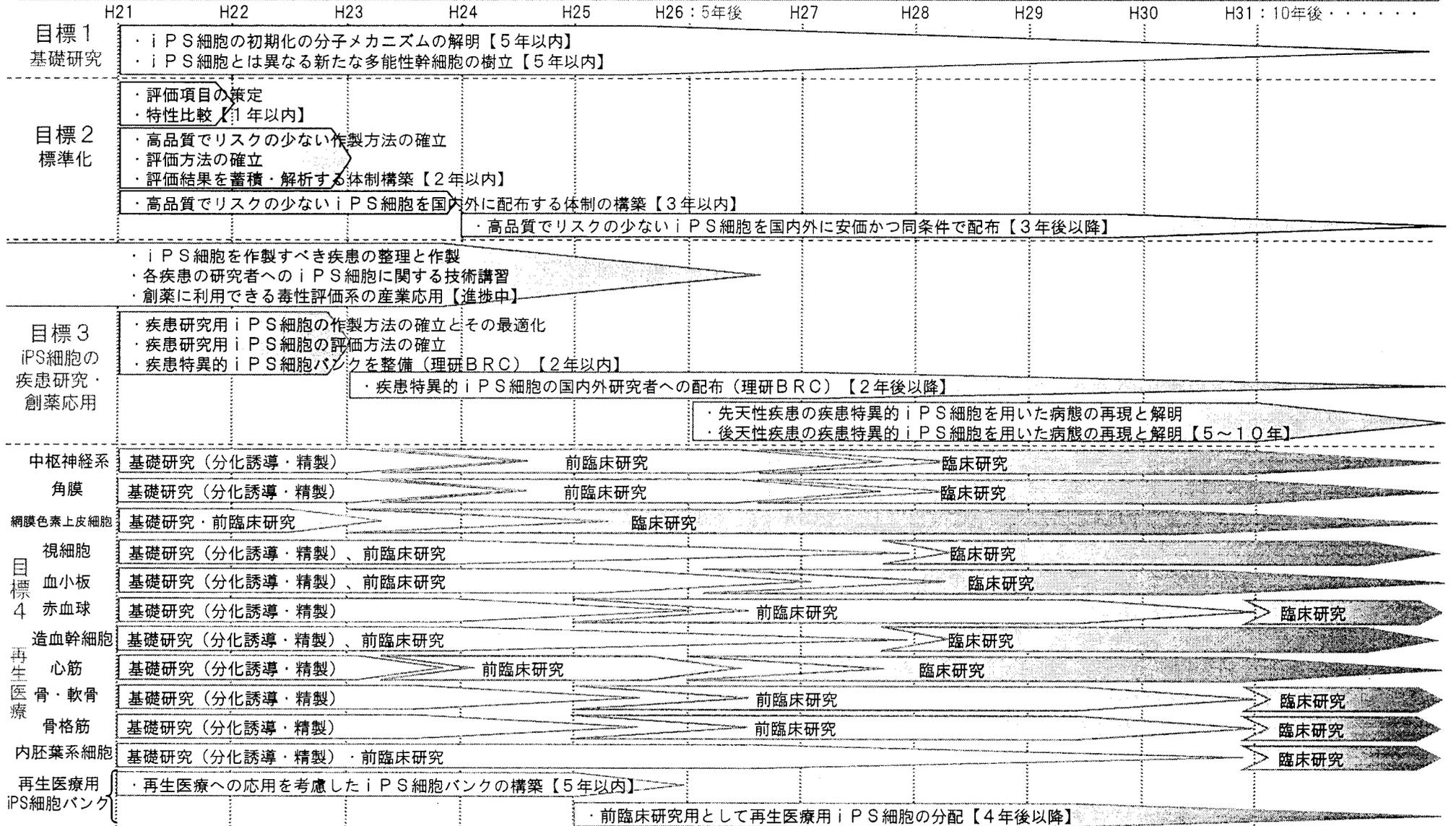
別添1

予算の推移
 H19: ヒトiPS細胞樹立 予算額: 2.7億円
 H20: 当初予算: 約30億円 補正予算: 約15億円
 H21: 当初予算: 約45億円 補正予算: 約100億円
 H22 H23 H24 H25



iPS細胞研究ロードマップ

- ・ iPS細胞樹立以後、iPS細胞等研究ネットワークを構築するとともに、iPS細胞等の研究を一層加速するため、研究資金の大幅な拡充を図ってきた。
- ・ 多額の国費の投入に対し、どのような成果の達成を目指しているか説明することが必要であるため、以下の「iPS細胞研究ロードマップ」を策定した。
- ・ 研究者は一層の主体性をもって、本ロードマップで掲げられている目標の確実な達成、さらにはその加速に向けて、最大限取り組むことが期待される。
- ・ 文部科学省においては、本ロードマップの確実な目標達成に向けて、関係府省とも十分に連携して、必要な施策の遂行に努めていく。



iPS 細胞(人工多能性幹細胞)研究等の加速に向けた 総合戦略 改訂版

平成21年1月20日
文部科学大臣決定

- 文部科学省は、平成19年11月の京都大学山中教授のチームによるヒト iPS 細胞の樹立成功という成果発表を受け、従来からの研究支援に加え、我が国の iPS 細胞研究等を日本全体で戦略的に進めていくために、平成19年12月22日に「iPS 細胞研究等の加速に向けた総合戦略(以下、「総合戦略」という。)」、平成20年3月18日に同総合戦略の具体化を策定した。
- 総合戦略は、科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会のライフサイエンス委員会の意見を踏まえた上で、日本全体での研究体制の構築、十分な研究費の投入、知的財産権の確保等を含む iPS 細胞研究等を進めるための支援策を定めている。文部科学省としては、総合戦略を踏まえ、諸支援をこれまで講じてきた。
- 今般、総合戦略の策定から約1年を迎えるにあたり、これまでの同戦略に基づく支援の実施状況を振り返るとともに、同戦略策定後の平成20年7月3日、総合科学技術会議により策定された「iPS細胞研究の推進について(第一次とりまとめ)」等も踏まえ、平成21年度以降の継続的な支援の着実な実施による、効果的・効率的な研究推進体制等の推進方策を、ライフサイエンス委員会の意見も聴取した上で総合戦略改訂版として定めることとする。
- なお、ここで記載する内容については、最先端の研究動向等を踏まえつつ、機動的に見直すこととする。また総合戦略の実施に当たっては、総合科学技術会議及び関係府省における検討とも十分に連携して進めることとする。

1. 体制整備に関する取組

(1) 幹細胞・再生医学研究の振興方策等の検討

- ① 文部科学省の科学技術・学術審議会は、研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会の下に、「幹細胞・再生医学戦略作業部会」を設置した(平成19年12月)。
- ② 幹細胞・再生医学戦略作業部会では、iPS 細胞研究を含む幹細胞及び再生医学に関する研究の振興方策等について総合的な検討を行っている。

(2) 日本全体の研究推進体制の確立と支援

1) 研究推進体制の確立

- ① 文部科学省は、iPS 細胞研究等を加速し、総合的に推進するため、文部科学省及び文部科学省所管の独立行政法人科学技術振興機構(JST)が支援するiPS 細胞研究等に係る事業の研究機関・研究者を包含した「文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワーク(以下、「研究ネットワーク」という。)」を構築した(平成20年4月)。
- ② 研究ネットワークは、「文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワーク規約」によって定められた、知的財産権、研究成果の公開、機密保持等の観点に関する共通的なルールに基づき、研究ネットワーク内における知的財産権及び生体試料等の有体物利用の原則無償の実施許諾等を通じて、iPS 細胞研究等の総合的な推進に向けて効果的に機能することが期待される。
- ③ 研究ネットワークの運営に当たっては、JST の協力の下、「再生医療の実現化プロジェクト」のプログラムディレクター(PD)及びプログラムオフィサー(PO)並びに JST 戦略的創造研究事業「iPS 細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」の PO によって構成される運営委員会において、必要な事項等を審議することとしている。
- ④ 研究ネットワークの運営委員会の事務局である京都大学 iPS 細胞研究センターにおいては、関係機関と協力して、研究ネットワークの効果的・効率的な運用を図ることが期待される。

2) 今後の支援

文部科学省は、関係府省と緊密な連携の下、日本全体での総合的な研究推進体制の構築に向けた支援を引き続き行う。

(3) 中核的研究組織の整備

1) 今までの整備状況

- ① 京都大学は、文部科学省が支援する世界トップレベル研究拠点プログラムを活用し、iPS 細胞研究を円滑に進めるための中核的研究組織として、「物質－細胞統合システム拠点」に「iPS 細胞研究センター」を設置した(平成20年1月)。
- ② JST は、戦略的創造研究推進事業で推進されている山中教授を中心とした研究グループの研究活動を加速すべく、京都リサーチパーク内に当面の新たな研究スペースを確保した(平成20年8月)。

2) 今後の整備推進方策

文部科学省は、iPS 細胞研究センターの現在整備中の施設の完成を支援する。なお、同センターの活用に向けて、必要な財源確保に向けた努力が、関係者間でなされることが期待される。

2. 新たな制度等に関する取組

(1) 先端医療開発特区(スーパー特区)の活用

- ① iPS細胞応用は、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議など試行的に行うために創設された「革新的技術特区(スーパー特区)(経済財政改革の基本方針 2008(平成20年6月27日閣議決定))」の第一弾「先端医療開発特区」の重要分野の一つとされている。
- ② 文部科学省は、関係府省と緊密な連携の下、本年度から開始される先端医療開発特区制度に基づき、研究資金の統合的かつ効率的運用、

開発段階からの規制当局との協議、特許審査における早期審査制度の活用等の促進等を通じて、iPS 細胞の実用化促進に向けた研究費の運用に努める。

(2) 革新的技術戦略の着実な展開

- ① 総合科学技術会議は、平成20年5月に策定した「革新的技術戦略」において、経済社会に大きな波及効果をもたらすことが期待される革新的技術の一つとして、iPS 細胞再生医療技術や iPS 細胞活用毒性評価技術を重点的に推進することとしている。
- ② 文部科学省は、関係府省と緊密な連携の下、革新的技術戦略を踏まえ、国民生活の質の向上を目的とし、国民が健康で快適な生活を送ることを可能とする iPS 細胞等による再生医療の実現に向けた研究開発や、疾患特異的 iPS 細胞による疾患の原因解明や創薬への応用基盤の構築に取り組む。

(3) iPS 細胞研究等を推進する上での倫理面の配慮

- ① 文部科学省は、科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会において、「ヒトES細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について」を決定(平成20年2月1日)し、ヒト iPS 細胞を含む幹細胞研究の生命倫理上の観点等に配慮した当面のルールを設定した。
- ② 今後、同部会は、「特定胚及びヒトES細胞等研究専門委員会」の検討結果を踏まえ、ヒト iPS 細胞等からの生殖細胞の作成・利用に関する最終的な方針を決定することとしている。

3. 研究の推進及び社会還元に関する取組

(1) iPS 細胞等に関する基礎研究の加速

- ① 文部科学省は、JST 戦略的創造研究推進事業や科学研究費補助金等を通じて、iPS 細胞等に関する基礎研究を支援する。
- ② JST 戦略的創造研究推進事業においては、文部科学省が戦略目標と

して設定した「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」に基づき、平成20年度より新たな研究課題の支援を開始しており、今後もさらなる支援の拡充を図る。

(2) iPS 細胞等を用いた再生医療の実現化に向けた研究の加速

文部科学省は、「再生医療の実現化プロジェクト」により、3領域(研究用幹細胞バンク整備領域、幹細胞操作技術開発領域、幹細胞治療開発領域)の研究支援に加え、平成20年度より新たに「ヒト iPS 細胞等研究拠点」を整備し、再生医療の実現化に向けた研究加速を図っており、今後もさらなる支援の拡充を図る。

(3) iPS 細胞研究等の拡充に向けた基盤構築

- ① 文部科学省は、「安心実現のための緊急総合対策(平成 20 年 8 月 29 日政府・与党会議、経済対策閣僚会議合同会議決定)」に基づく補正予算により、「再生医療の実用化プロジェクト」を通じて、我が国の iPS 細胞研究の裾野を拡げ、iPS 細胞の標準化技術や品質管理等の基盤となる「iPS 細胞技術プラットフォーム(以下、「技術プラットフォーム」という。)」を構築した。
- ② 技術プラットフォームでは、iPS 細胞の標準化、iPS 細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施、疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供等を実施することとしており、文部科学省は、iPS 細胞研究等の基盤強化に向けて同プラットフォームの運用に必要な支援を引き続き行う。

(4) 産学官連携による iPS 細胞等の成果の社会還元の加速

- ① iPS 細胞の実用化により研究成果をいち早く社会に還元するためには、アカデミアと産業界の対話を通じて、産業応用を見据えた対応を進めることが重要である。
- ② 文部科学省は、京都大学主催の「iPS 細胞研究産業応用懇話会」等、iPS 細胞研究等の成果の円滑な応用・産業化に向けた技術的・制度的課題について、アカデミア、製薬・医療機器産業等と産学官間で対話

する様々な場における議論等を踏まえ、関連施策への展開を図る。

- ③ JST は、戦略的創造研究推進事業の成果について、基礎研究から実用化まで長期一貫してシームレスに研究開発を推進することで、産業創出の礎となりうる技術を確立し、イノベーションの創出を図る「戦略的イノベーション創出推進事業」を開始することとしている。
- ④ JST は、iPS 細胞関連技術を本事業の一つの課題として設定し、iPS細胞を用いた診断・治療に向けた基盤技術開発等の効果的推進に向けた支援を行うよう努める。

4. 研究環境整備に関する取組

(1) 若手研究者の育成・人材交流の推進

独立行政法人日本学術振興会(JSPS)は、我が国が世界をリードするiPS 細胞研究及びこれと密接に関連する分野の先端的な研究プロジェクトを通じた国内外の若手研究者の育成に向けた取組を支援するよう努める。

(2) 国際化支援・研究者交流等の推進

- ① JST は、米国カルフォルニア再生医療機構(CIRM)との間で、幹細胞に関する研究促進に係る協力協定を締結した(平成20年11月)。
- ② JST は、本協定に基づくセミナー開催や研究者交流の支援、国際シンポジウム等の開催による様々な国際協力研究活動の支援を行う。また、iPS 細胞等研究を担う若手研究者の研究合宿の開催や、iPS 細胞研究の情報共有・発信などを通じて、研究交流を行う環境の整備を推進する。

5. 知的財産に関する取組

(1) iPS 細胞に関する特許の確保

- ① 平成20年9月、京都大学が権利者となって特許出願を行っていた iPS 細胞に関する特許が日本で成立した。今回成立した特許は、4つの遺伝子を体細胞(マウス、ヒトを問わず)に導入する工程により iPS 細胞を樹立する方法に関するもので、この方法で樹立された細胞にもその権利が及ぶものである。
- ② 文部科学省及び JST は、国内外に出願(予定を含む)されている iPS 細胞関連技術に関する特許を確実に取得できるよう、必要に応じて知財専門家の研究機関への派遣、海外の関連知財動向調査、海外特許申請等に必要な支援を行う。

(2) iPS 細胞に関する知財の管理・活用体制の整備

- ① 京都大学においては、産業界との共同の取組の中で設立された iPS 細胞研究に係る知的財産権を管理・活用する事業実施会社(iPS アカデミアジャパン株式会社)と連携しつつ、効果的な知財の管理・活用が行われることが期待される。
- ② 文部科学省は、「再生医療の実現化プロジェクト」等を活用し、再生医療の実現化に向けた知的財産ポートフォリオの構築や知的財産戦略の策定に必要なノウハウ取得の支援を行うとともに、iPS 細胞研究等を行う研究機関における知的財産の管理・活用体制の強化を図る。

(3) iPS 細胞の利用の円滑化

- ① 文部科学省及び JST が支援する iPS 細胞研究等に係る事業で樹立された iPS 細胞等については、知的財産権の適切な確保に配慮した MTA を締結の上、営利・非営利機関問わず提供することによって、iPS 細胞研究等の推進を図るよう努める。

iPS細胞（人工多能性幹細胞）研究等の加速に向けた総合戦略改訂版

平成21年1月20日 文部科学大臣決定

総合戦略改訂版策定の目的

- ・ヒトiPS細胞の樹立成功の発表を受け、我が国のiPS細胞研究等を日本全体で戦略的に進めていくために、平成19年12月に総合戦略、平成20年3月に同総合戦略の具体化を策定。
- ・総合戦略策定後の支援の実施状況を振り返るとともに、総合科学技術会議により策定された「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（平成20年7月）等も踏まえ総合戦略を改訂。
- ・総合戦略の実施に当たっては、総合科学技術会議及び関係府省における検討とも十分に連携して進める。

1. 体制整備に関する取組

- (1) 幹細胞・再生医学研究の振興方策等の検討
・幹細胞・再生医学戦略作業部会において引き続き検討を実施中。
- (2) 日本全体の研究推進体制の確立と支援
・iPS細胞研究等を加速し、総合的に推進するため、「文部科学省iPS細胞等研究ネットワーク」を構築した。
・関係府省と緊密な連携の下、日本全体での総合的な研究推進体制の構築に向けて引き続き支援する。
- (3) 中核的研究組織の整備
・世界トップレベル研究拠点プログラムを活用し、中核的研究組織として「iPS細胞研究センター」を設置した。
・文部科学省は、iPS細胞研究センターの現在整備中の施設の完成を支援する。

2. 新たな制度等に関する取組

- 新**(1) 先端医療開発特区（スーパー特区）の活用
・特区制度に基づき、研究資金の統合的かつ効率的運用等を通じ、iPS細胞の実用化促進を図る。
- 新**(2) 革新的技術戦略の着実な展開
- (3) iPS細胞研究等を推進する上での倫理面の配慮

3. 研究の推進及び社会還元に関する取組

- (1) iPS細胞等に関する基礎研究の加速
・JST戦略的創造研究推進事業や科学研究費補助金等を通じて、iPS細胞関連の基礎研究を引き続き支援する。
- 拡**(2) iPS細胞等を用いた再生医療の実現化に向けた研究の加速
・「再生医療の実現化プロジェクト」を通じて、さらなる支援を拡充。
- 新**(3) iPS細胞研究等の拡充に向けた基盤構築
・iPS細胞の標準化技術や品質管理等の基盤となる「iPS細胞技術プラットフォーム」の運用を支援。
- 新**(4) 産学官連携によるiPS細胞等の成果の社会還元の加速

4. 研究環境整備に関する取組

- 新**(1) 若手研究者の育成・人材交流の推進
- 新**(2) 国際化支援・研究者交流等の推進

5. 知的財産に関する取組

- (1) iPS細胞に関する特許の確保
・iPS細胞樹立方法の特許が日本で成立（平成20年9月）。
・必要に応じた知財専門家の研究機関への派遣、海外の関連知財動向調査、海外特許申請等を支援する。
- 拡**(2) iPS細胞に関する知財の管理・活用体制の整備
- (3) iPS細胞の利用の円滑化

文部科学省におけるiPS細胞関連研究に対する支援の全体像

○再生医療の実現に向けた研究○

・再生医療の実現化プロジェクト（内局）

26.5億円（20億円＋補正1.5億円）

■iPS細胞技術プラットフォームの構築（新規）

細胞の標準化、細胞誘導の技術講習会、培養トレーニングの実施、疾患特異的iPS細胞の樹立・提供、知財体制の強化等

■iPS細胞等研究拠点（4拠点）の維持

■幹細胞操作技術、治療技術開発に係る研究開発の支援

■臍帯血細胞バンクの維持

平成21年度予算案 約45億円

平成20年度補正予算額 15億円

平成20年度当初予算額 約30億円

平成19年度予算額 約2.7億円

○iPS細胞を用いた診断・治療に向けた基盤技術開発○

・戦略的イノベーション創出推進事業（JST）

5.5億円の内数（新規）

■iPS細胞関連技術を本事業の一つの課題として設定し、iPS細胞を用いた診断・治療に向けた基盤技術開発などの効果的推進に向けて支援（調整中）

○iPS細胞のリプログラミング解明等の基礎研究・基盤技術の構築○

・戦略的創造研究推進事業（JST） 1.8億円（1.0億円）

■初期化機構の分子レベルでの機構解析、分化転換過程の解析等に資する研究を支援

（CREST（須田領域）10億円（5億円）、さきがけ（西川領域）3億円（1億円）、山中特別プロジェクト 4億円（3億円））

※ この他、科学技術振興機構における研究加速強化システムによる国際化支援、科学研究費補助金による研究費支援、世界トップレベル研究拠点プログラムによる支援、日本学術振興会における人材養成事業による支援、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターや京都大学再生医科学研究所における運営費交付金、京都大学に対する施設整備費事業（1万2千平米）による支援もある。

括弧内は平成20年度予算

iPS細胞による再生医療の課題

2009年9月24日

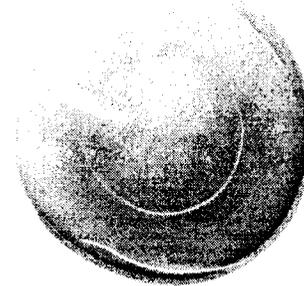
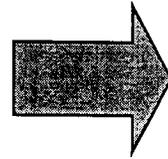
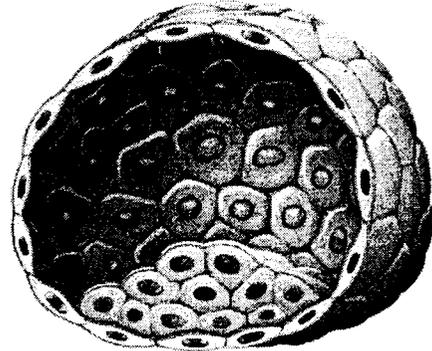
京都大学iPS細胞研究センター(CiRA)

山中 伸弥



ES細胞とiPS細胞—樹立法

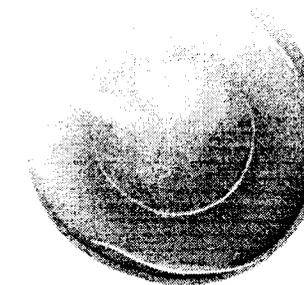
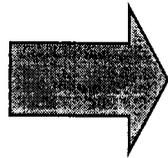
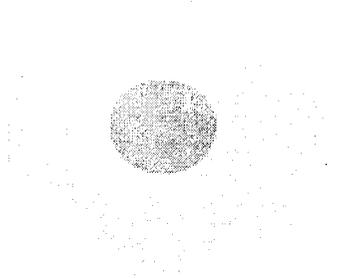
胚



ES細胞

エピゲノム再構築

体細胞

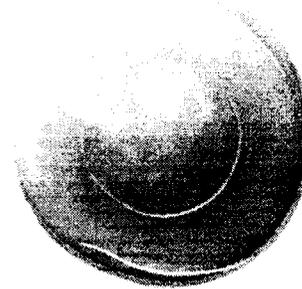
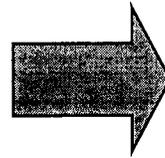
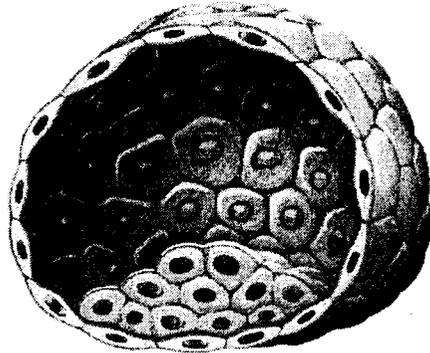


iPS細胞

誘導因子＋エピゲノム再構築

iPS細胞の多様性

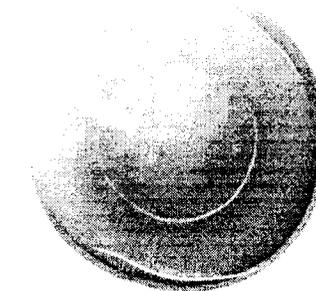
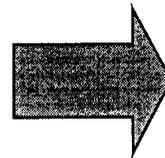
胚



ES細胞
0~1株

基本的に一つの樹立法

様々な
体細胞

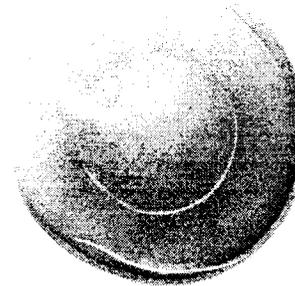
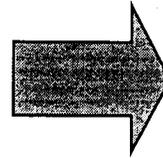


iPS細胞
数十株

様々な誘導法

iPS細胞の長所、短所

体細胞



iPS細胞

長所

ヒト胚を用いない
成人より樹立可能
多数の株が簡単に樹立

短所

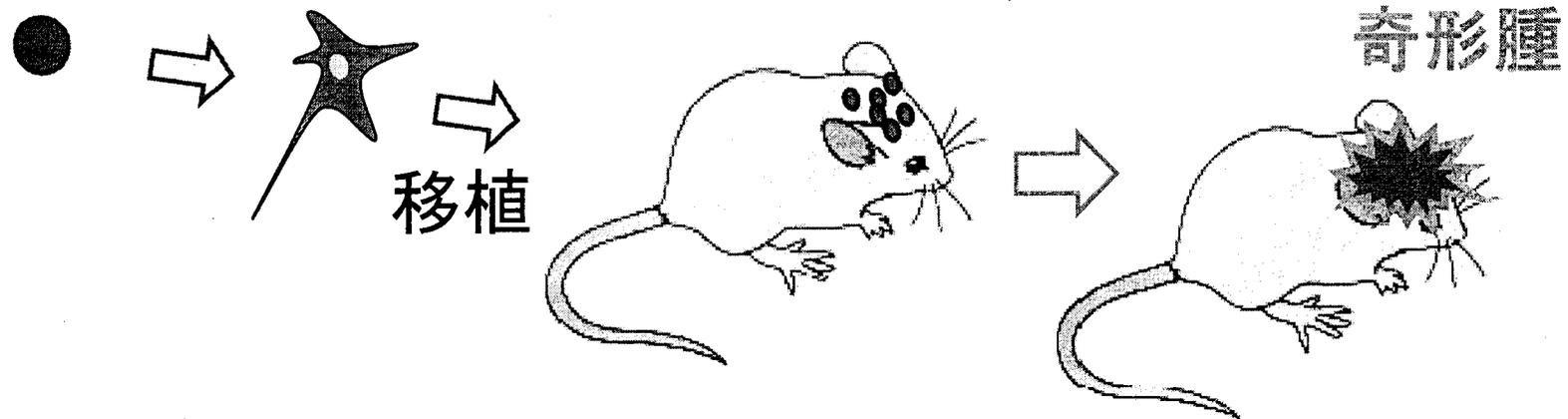
遺伝子操作
より広汎なエピゲノム再構築
安全面での課題

iPS細胞に関連する2種類の腫瘍

誘導遺伝子による腫瘍

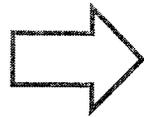
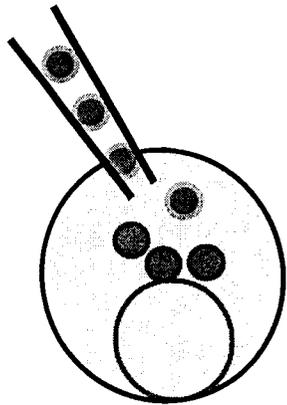


残存未分化細胞による奇形腫

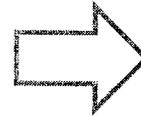
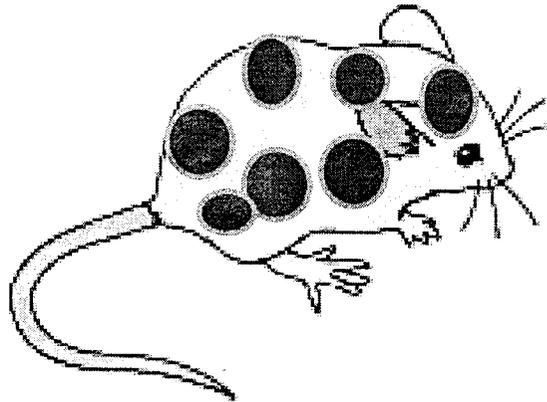


誘導遺伝子による腫瘍

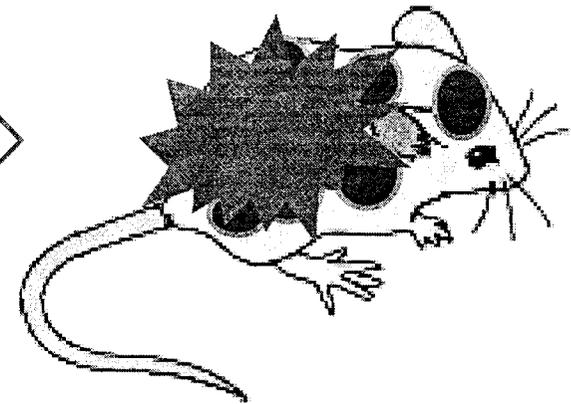
初期胚に
移植



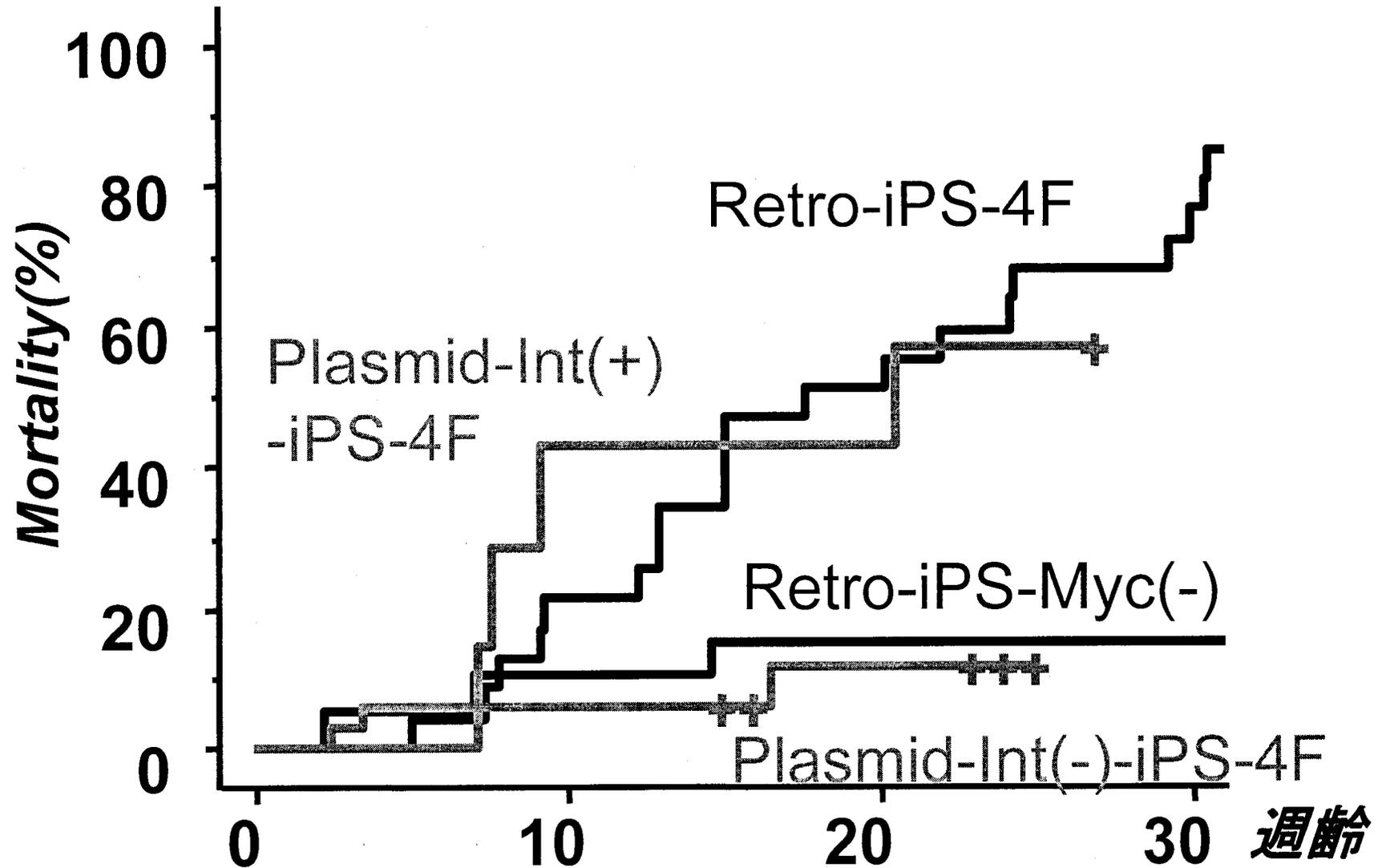
キメラマウス



腫瘍



誘導遺伝子による腫瘍

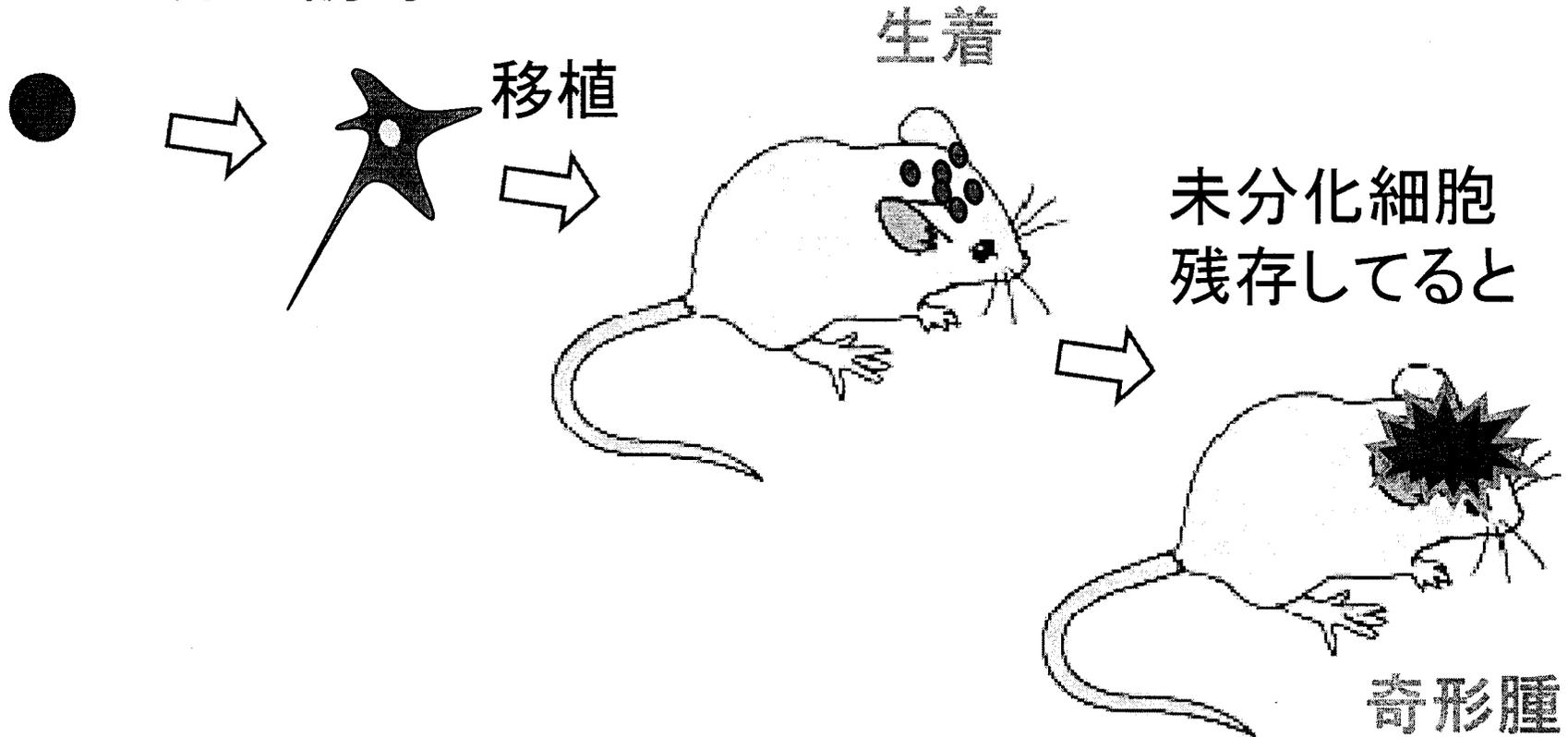


誘導遺伝子による腫瘍

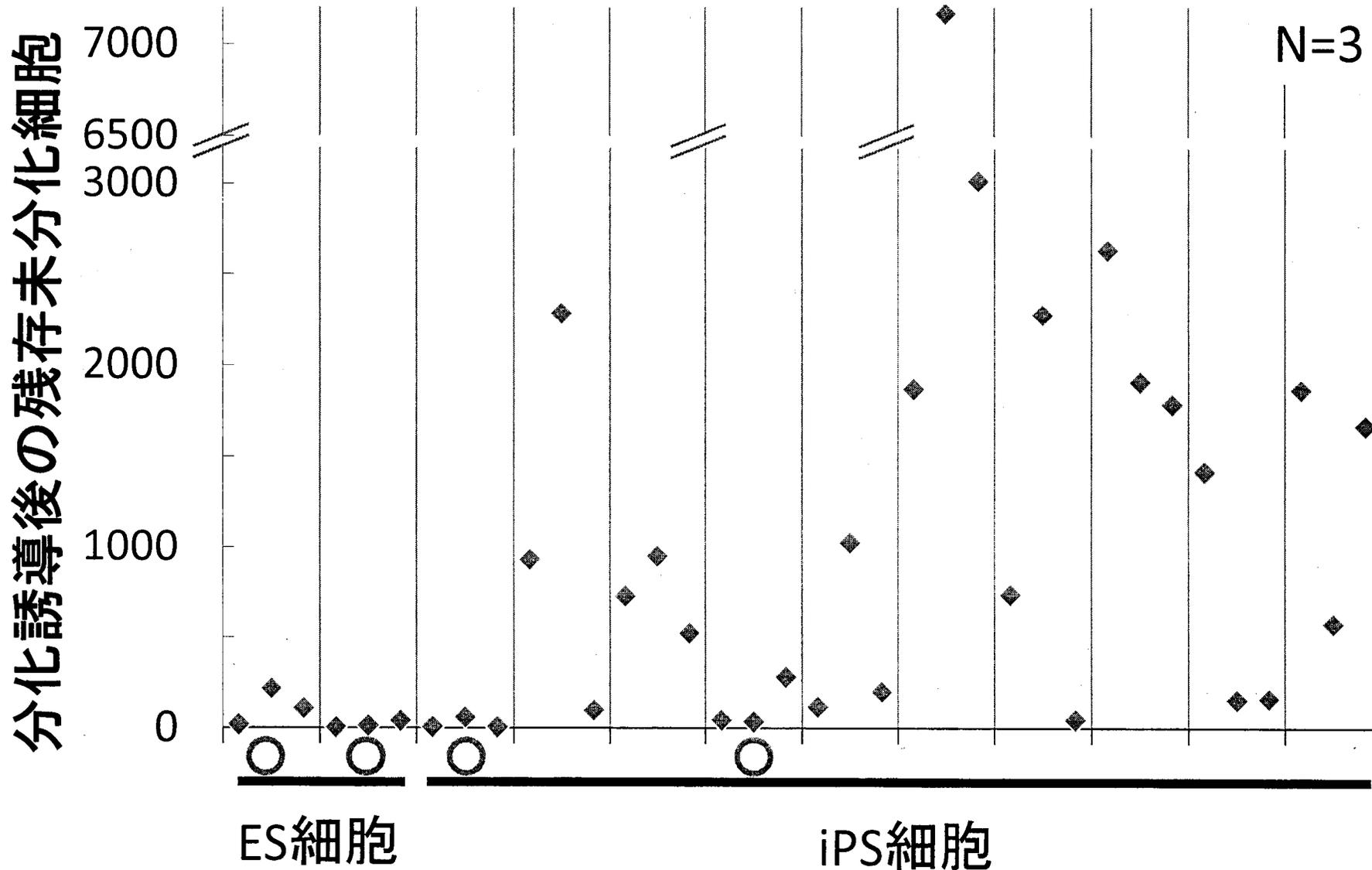
Myc使わなければRetrovirusでも大丈夫
Integration無ければMyc使っても大丈夫

残存未分化細胞による奇形腫

In vitro 分化誘導



残存未分化細胞による奇形腫



誘導遺伝子による腫瘍

Myc使わなければRetrovirusでも大丈夫
Integration無ければMyc使っても大丈夫

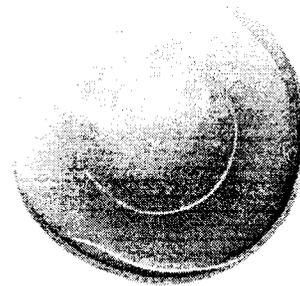
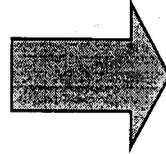
残存未分化細胞による奇形腫

(広汎なエピゲノム再構築に伴う?)

株間でのばらつき大
オリジンや誘導法により影響

iPS細胞による自家移植

患者
体細胞



iPS細胞

長所

拒絶反応なし

現行の幹細胞指針にほぼ準拠

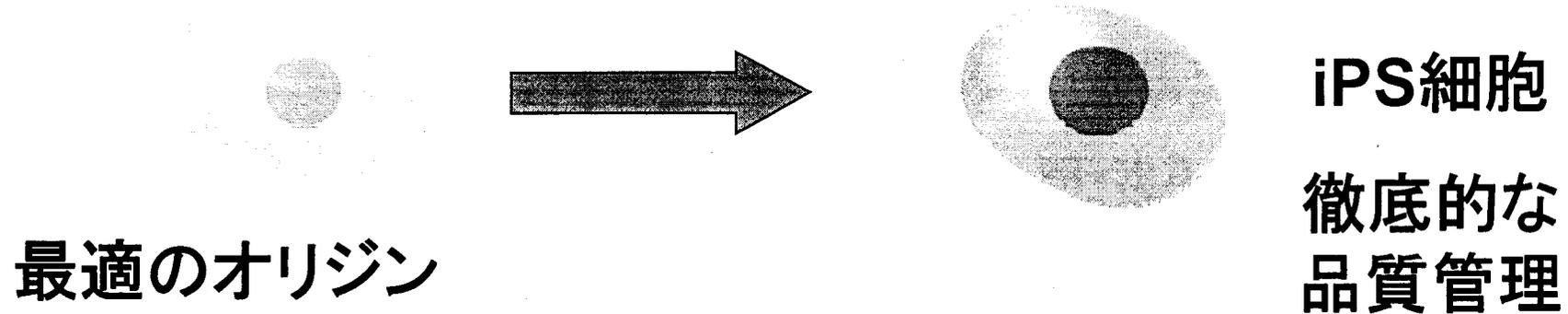
問題点

時間、費用がかかる

安全性確認が限定的となる

京都大学再生医療用iPS細胞バンク

最適の作成方法



最適のオリジン

iPS細胞

徹底的な
品質管理

ドナー(ボランティア)の皮膚細胞など

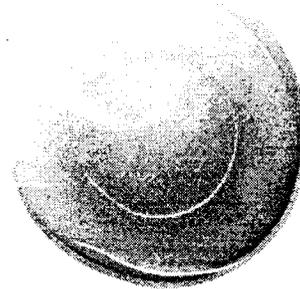
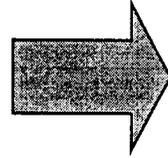
HLA型3座ホモの人だと

50名で日本人の90%をカバーできる

5年以内の完成を目指す

iPS細胞による他家移植

ドナー
体細胞



iPS細胞

長所

HLAホモ(50種類で日本人90%)

時間、医療費の節約

より厳密な安全性確認

問題点

現行指針では非対応

未知の感染症、遺伝疾患

多系統の最終産物評価必要

iPS細胞による再生医療の課題



最適の作製法
(オリジン・誘導法) 安全性の
評価・検証方法

GMPへの対応

自家移植か他家移植か？

ヒト幹細胞臨床研究と細胞組織加工医薬品開発

平成21年9月24日
第5回ヒト幹細胞指針見直し検討委員会



国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部部長
山口照英

論点

1. 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発
2. ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と確認申請書
3. ヒト幹細胞臨床研究指針 改定への提言

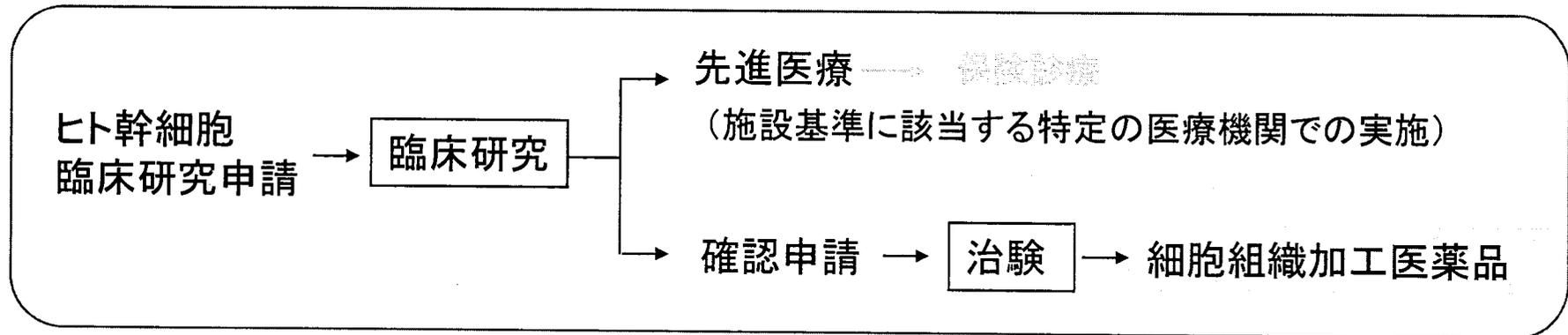
臨床研究と細胞組織加工医薬品開発 類似点と相違点

	ヒト幹細胞臨床研究	細胞組織加工医薬品開発
目標	新たな治療法の開発	
目的	治療法の開発	製品開発
実施者	医師	企業または医師
関連する主な指針	ヒト幹細胞臨床研究指針 臨床研究に関する倫理指針	第906号(確認申請) 第1314号改訂版 (ヒト同種、ヒト自己)
ヒトに細胞を初めて投与するに際して必要な申請書	ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書	確認申請→治験届
審査内容	安全性および品質の確認(+有効性を予測できる基礎データ)	
実施の可否判断	厚生労働大臣	
成果の反映	先進医療等	医薬品

新たな治療法を開発することを目標とし、被験細胞のヒトへの投与の可否を厚生労働大臣が判断する点で、両者は共通である。

臨床研究の成果: その後の発展

— 細胞組織加工医薬品開発の意義 —



細胞組織加工医薬品として開発することの利点

- ◆ 臨床研究の成果を広く一般に普及 (全ての医療機関で利用可能に)
- ◆ 「製法の一定性確保」および「品質規格の設定」により、有効性/安全性を確保

ヒト幹細胞
臨床研究指針
の改定

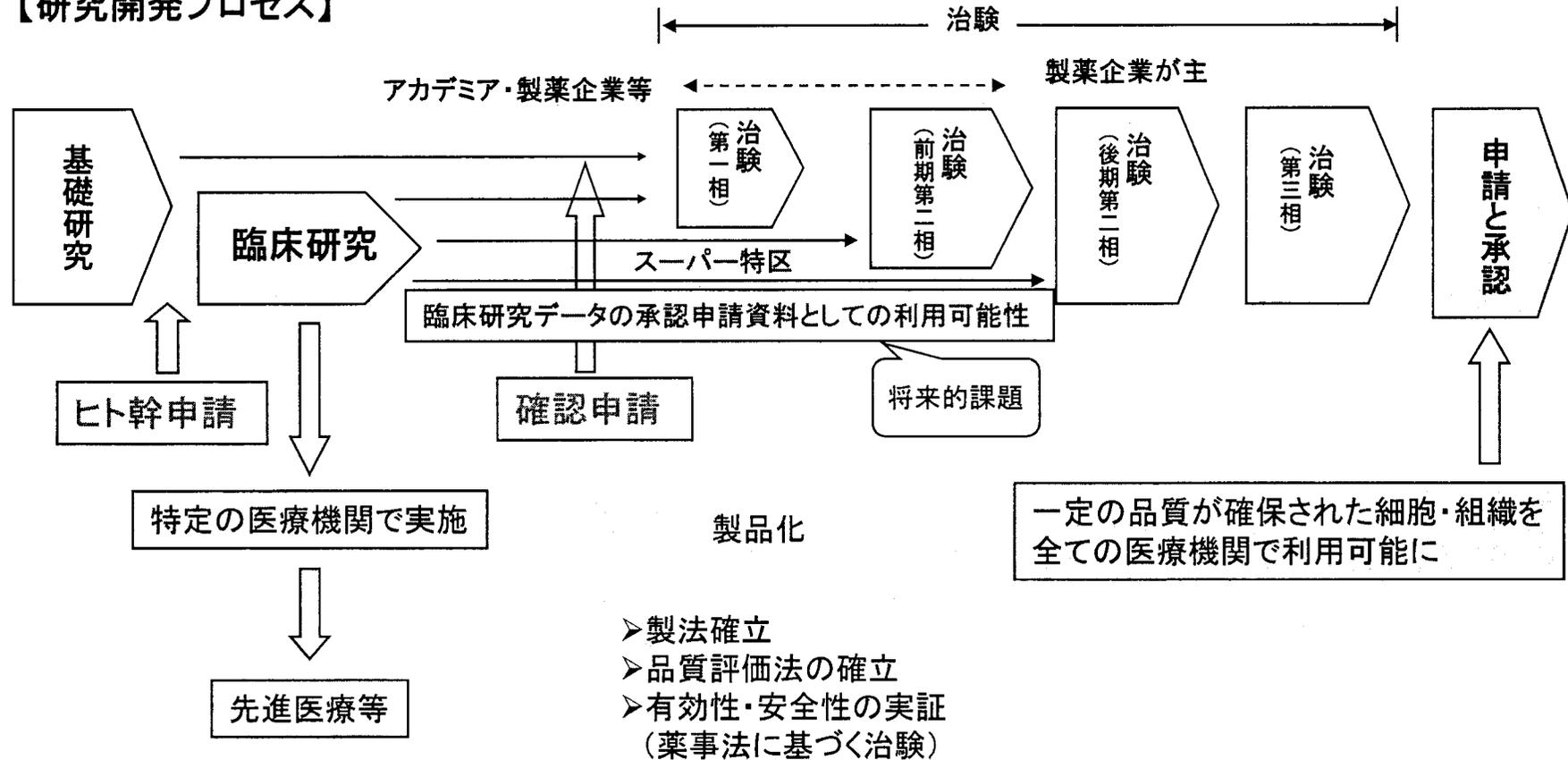
臨床研究から製品開発(治験)へのシームレスな移行を可能にするための方策を改定ヒト幹指針に盛り込むとよいのでは。

- ・ 製法/品質評価等に関する技術的要件
- ・ 実施計画書の記載内容

ただし、製品開発への移行を希望しないケースも想定されることから、臨床研究実施に際して求められる要件が過剰なものにならないよう配慮が必要。

ヒト幹細胞臨床研究と細胞組織加工医薬品開発

【研究開発プロセス】



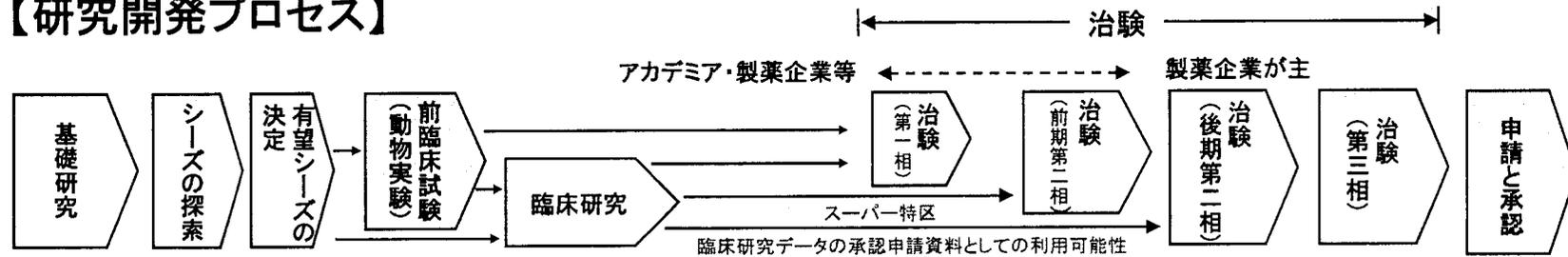
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書をもとに確認申請書を作成し、臨床研究結果を確認申請の参考資料とすることで、臨床研究の成果を製品開発にも役立てられると考えられる。

論点

1. 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発
2. ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と確認申請書
3. ヒト幹細胞臨床研究指針 改定への提言

細胞・組織加工医薬品の研究開発プロセスと申請資料

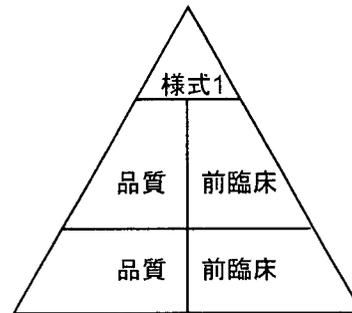
【研究開発プロセス】



【申請資料】

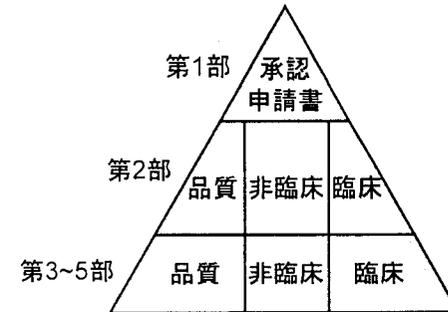
確認申請
 治験計画の届出を行う前に、厚生労働大臣に治験薬の安全性及び品質の確認を求めること。
 ヒトに投与する前に行う申請という点で、ヒト幹細胞臨床研究実施計画書と類似した位置付けにある。

確認申請



- ・cGMP (SOP等)
- ・インフォームドコンセント

承認申請



- ・GMP (SOP等)

【関連する主な通知等】

医薬発第906号
 ヒト(自己)指針
 ヒト(同種)指針

ヒト(自己)指針
 ヒト(同種)指針

医薬品の承認申請のための国際共通化資料 コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成

承認申請資料

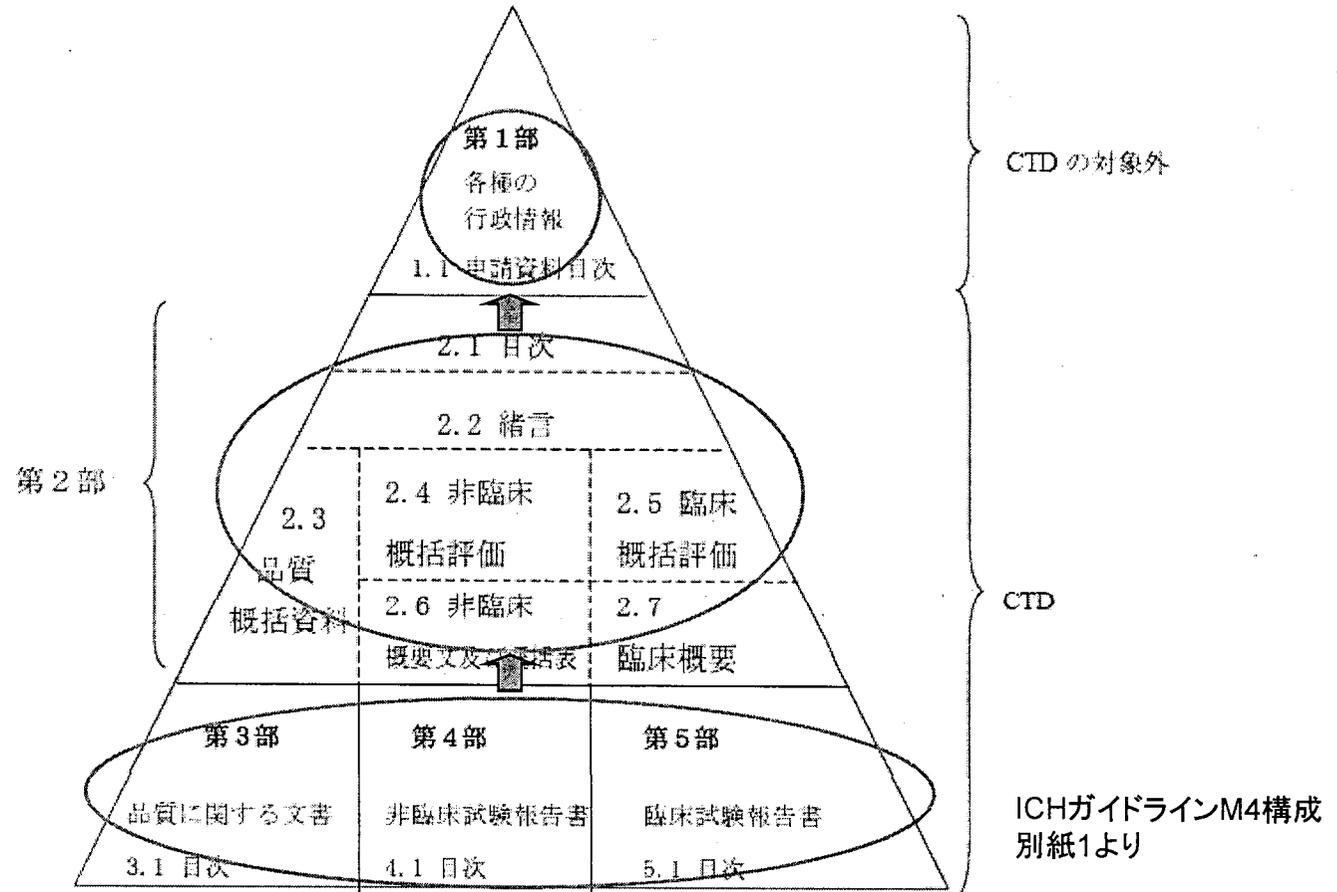
第1部



第2部



第3~5部



開発企業が申請書を作成し易く、かつ、規制当局が審査しやすい、合理的な形式となっている。⁸
SOP等のGMP関連文書は、CTDとは別に作成される。

確認申請 提出資料

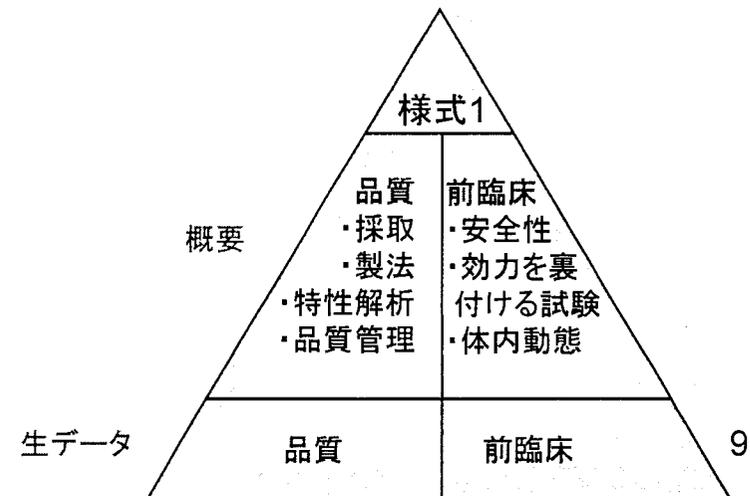
1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況について
2. 製造方法
3. 最終製品の品質管理
4. 細胞組織加工医薬品等の安定性
5. 細胞組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
6. 細胞組織加工医薬品等の効能又は性能を裏付ける試験
7. 細胞組織加工医薬品等の体内動態
8. 備考

製造方法／品質

有効性・安全性

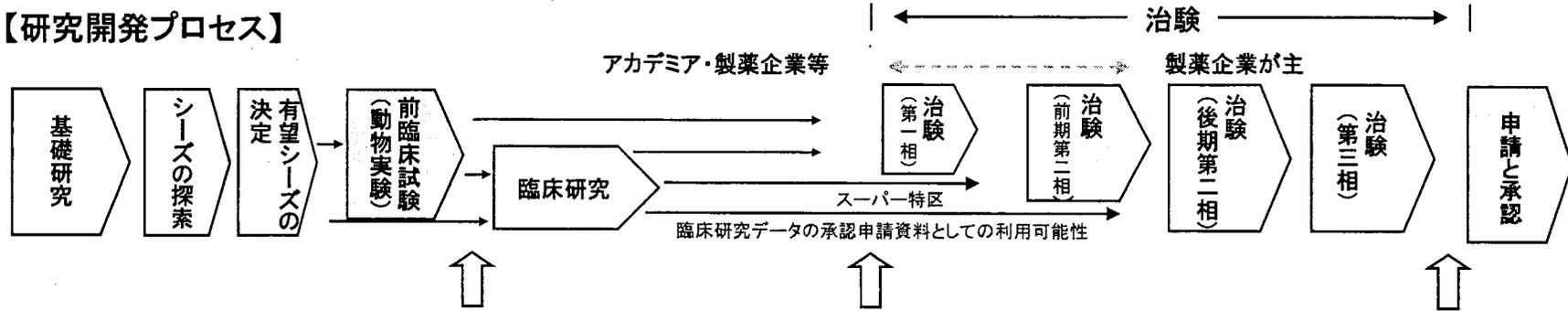
- (1) 外国における臨床試験成績
- (2) 国内の治験計画

確認申請書も、概要＋生データの形式で作成・審査される。



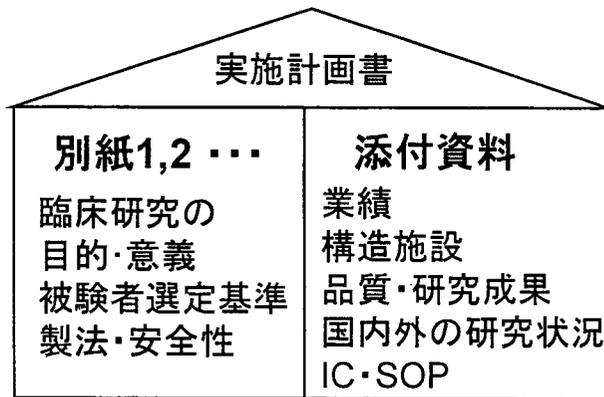
ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と細胞・組織加工医薬品申請資料

【研究開発プロセス】



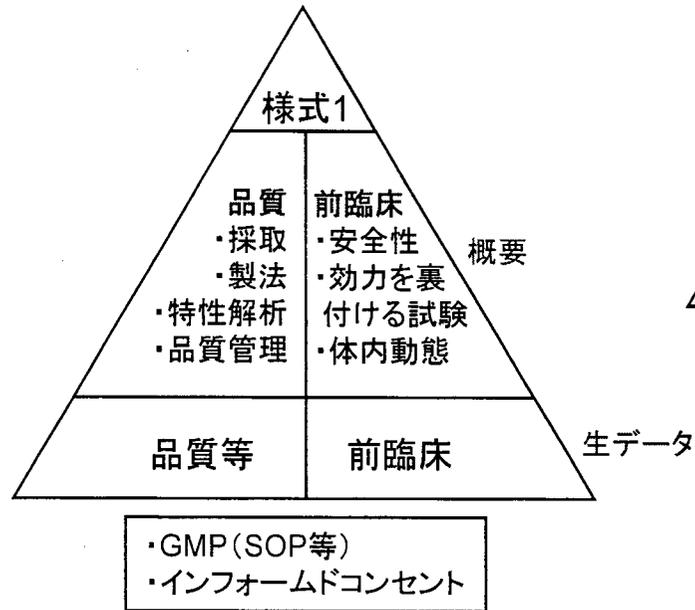
【申請資料】

ヒト幹申請



概要+生データの形になっておらず、審査しにくい形式。
製法の記載が不十分で、SOPを参考にして製法の概要が明確になる場合がある。
ヒトに投与する製品の規格や試験の設定が不十分な場合が多い。

確認申請



承認申請



ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書

- 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つては、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対処方法
- 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(ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。)
- ⑰ 個人情報保護の方法(連結可能匿名化の方法を含む。)
- ⑱ その他必要な事項
 - ⑱-1 ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法
 - ⑱-2 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

製造方法

安全性

添付資料

- ① 研究者の略歴及び研究業績
- ② 6に定める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

品質

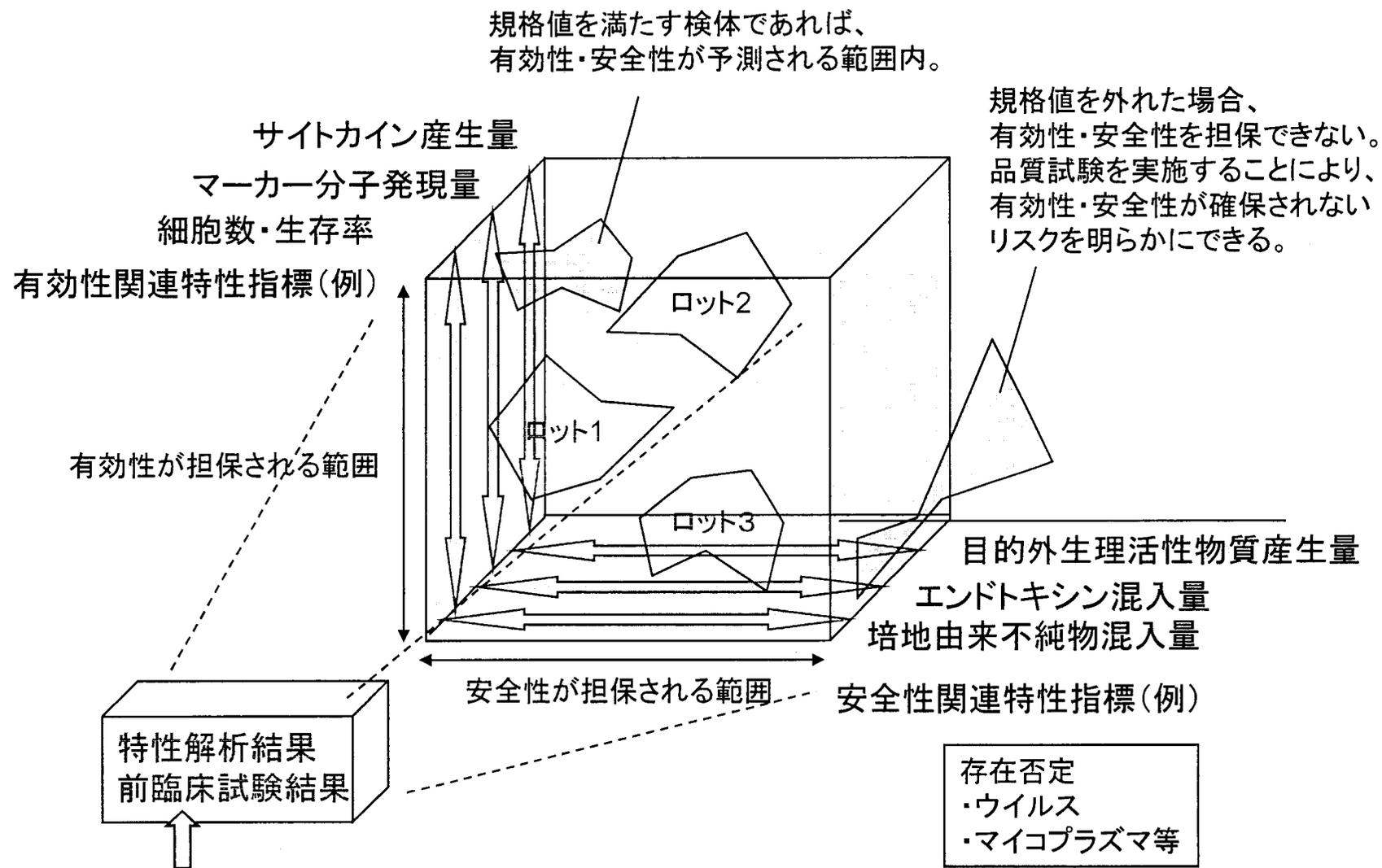


ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書と細胞組織加工医薬品 確認申請書の比較

	ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書	細胞・組織加工医薬品 確認申請書
名称	臨床研究の名称	品目の名称
実施者	研究機関	開発企業(製造業者または輸入業者)
概要	臨床研究の目的・意義 臨床研究の対象疾患 被験者等の選定基準	起源または発見の経緯及び外国における使用状況について
製法／品質	臨床研究に用いるヒト幹細胞 採取、調製、移植または投与の方法 品質等に関する研究成果【添付資料】	製造方法 品質特性解析 品質管理(原体・製剤) 安定性
安全性	安全性についての評価 前臨床試験 臨床研究の実施が可能と判断した理由 前臨床試験 (POC、他の臨床試験に関する情報)	前臨床試験 安全性試験 効能または性能を裏付ける試験 体内動態 臨床試験を行うことの正当性 病原体等による感染の危険性の否定
実施計画	臨床研究の実実施計画 安全性評価 投与量・投与方法 有効性評価(主要エンドポイント等)	国内の治験計画
被験者保護	説明事項(被験者の受ける利益と不利益を含む) インフォームドコンセントの内容 個人情報の保護 倫理委員会での審議経過	インフォームドコンセントの内容
その他	研究者の略歴および研究業績 研究機関の研究施設の状況	製造施設及び設備

現行の実施計画書においても、記載が必要な項目については確認申請書と大きな差はなく、確認申請書と類似した形式で実施計画書を作成するとしても、新たな項目が追加されるわけではない。

ヒト幹細胞を用いた臨床研究の有効性・安全性確保における品質試験の役割



臨床研究実施後は、臨床研究における試験結果をもとに規格値を見直し、先進医療あるいは治験における有効性・安全性確保をより確実なものとする。

論点

1. 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発
2. ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と確認申請書
3. ヒト幹細胞臨床研究指針 改定への提言

ヒト幹細胞臨床研究指針改正に当たって考慮すべき点

◆1314号指針改定内容の反映

- －製法(採取・培養・加工工程)
- －品質特性解析
- －品質管理

◆これまでの実施計画書審査を通じて明らかになった問題の解決

－実施計画書の作成要領の改定

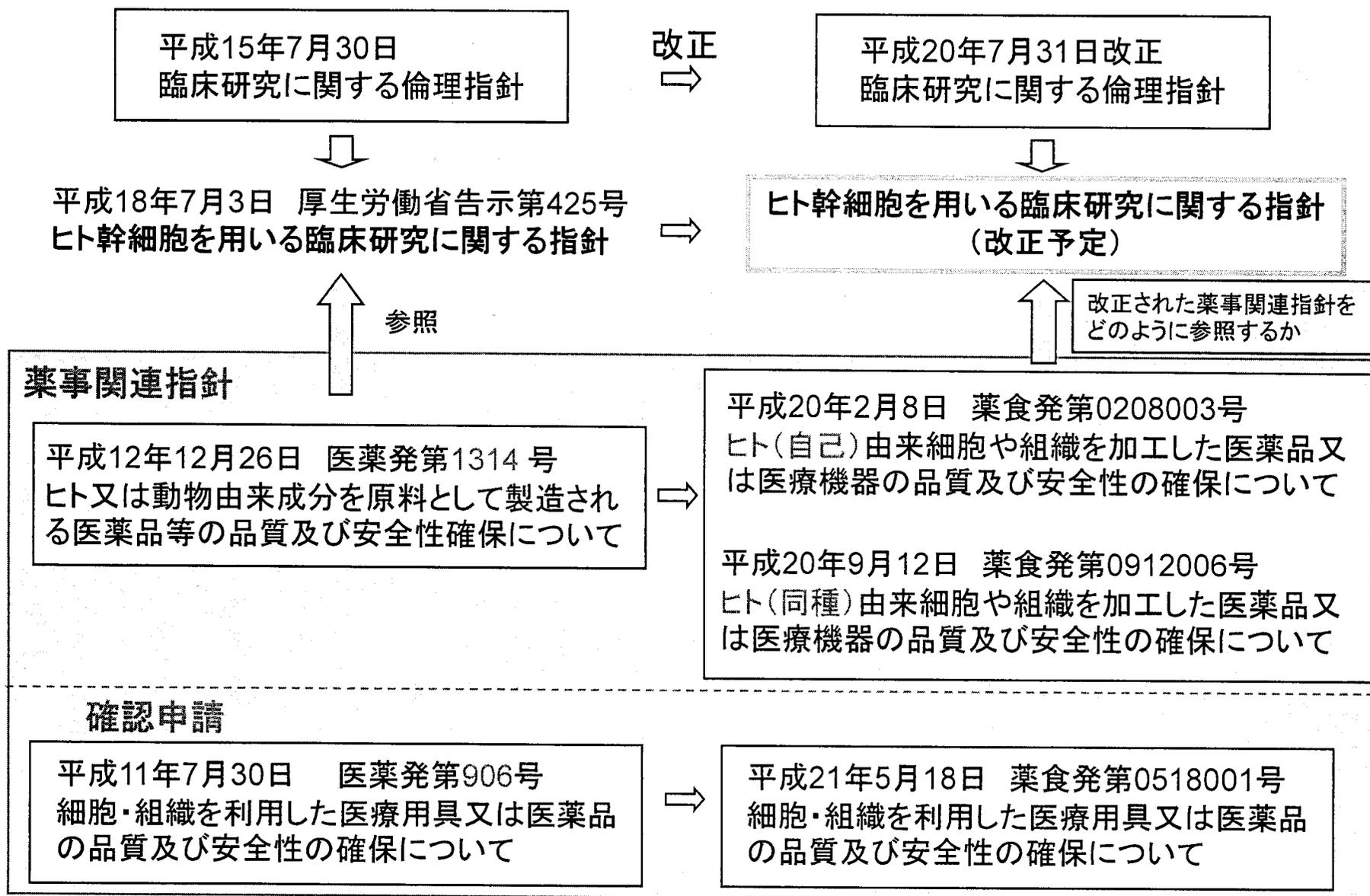
- ・細胞の採取から培養・加工・最終検査等の工程を分かりやすく記載
- ・申請者、審査委員双方の作業が効率的に行われるように
- ・「概要」⇔「添付資料(生データ)+SOP等」の形式を提案

- －必要に応じて実施が望ましい具体的事例を記載する分かりやすいことである箇所もあるのでは

◆確認申請へのシームレスな移行を可能にするための配慮について記載

- 例・臨床研究の成果を治験に⇔幹細胞の“製法が同一”、“品質が同等”
ただし、求められる要件は開発段階に応じて異なる。

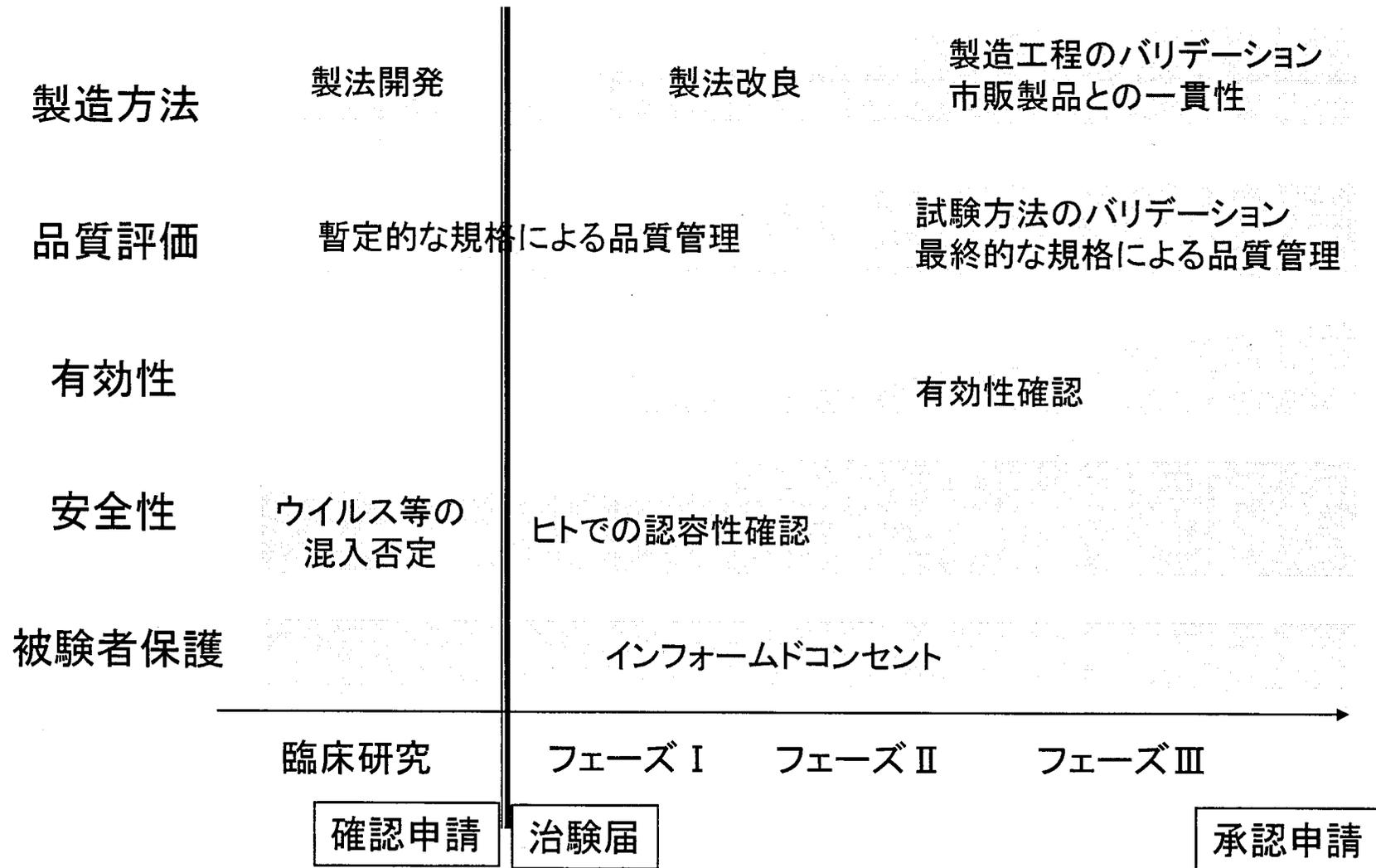
ヒト幹細胞臨床研究に関する倫理および薬事関連指針



ヒト(自己),ヒト(同種)指針:1314号からの改正点

- 自己由来製品と同種由来製品に分けて記載
- 全体を見直し分かりやすい記載に
- 承認申請時と確認申請時に分けて
 - 治験を開始するために求められる要件
 - 臨床開発に進展に従って整備していく要件
 - 承認申請で求められる要件などを書き分け
- ヒトへの投与を行うに当たって、被験者の安全性を確保しつつ、確認申請時には暫定的な規格の設定で差し支えないとするなど、合理的な対応

医薬品の品質・安全性確保に求められる要件は開発段階に応じて異なる



ヒト幹細胞に関しても、開発の進展に伴う製造／品質管理方法の改良は推奨される⁴⁸
 (開発の進展に伴い、製造／品質管理方法が変更されるのは避け難い。)

ヒト幹細胞臨床研究指針と改定1314号指針の比較

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 1314号指針 引用部分		ヒト(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確保について (1314号指針改訂版)	
第3章 第1	ヒト幹細胞の採取 2. 採取段階における安全対策等	第2章 第1	製造方法 原材料及び製造関連物質 1. 目的とする細胞・組織 細胞・組織の採取・運搬・保存、受入れ検査、感染因子(第2 製造工程 2-2) 2. 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質
第4章	ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等 1. 品質管理システム 2. 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除 3. その他 (S.O.P.、試薬等の受け入れ検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映)	第2章 第2 第3	製造方法 製造方法、加工した細胞の特性解析、最終製品の形態、製造方法の恒常性 最終製品の品質管理 品質管理法—細胞数や生存率、細胞純度、不純物、無菌試験、力価試験等
		第3章	細胞・組織加工医薬品の安定性

ヒト幹指針(現行)

第3章 ヒト幹細胞の採取

第2 採取段階における安全対策等

採取段階における安全対策等については、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する。

1314号改訂

ヒト(自己)指針

P.4 ~P.9

ヒト(同種)指針

P.4 ~P.9

第2章 製造方法

第1 原材料及び製造関連物質

1. 目的とする細胞・組織
2. 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

ヒト幹指針(現行)

第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等

1 品質管理システム

2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

<細則>

培養に用いる血清は、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。(ただし自家血清を除く。)血清使用が避けられない場合には、次に掲げる点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入及び伝播を防止すること。なお、血清成分については、「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)及び「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)に準じて対応すること。

3 その他

その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「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する。

ヒト(自己)指針

P.8~P.12

ヒト(同種)指針

P.9~P.13

第2章 製造方法

第2 製造工程

- 2 製造方法
- 3 加工した細胞の特性解析
- 4 最終製品の形態、包装
- 5 製造方法の恒常性

第3 最終製品の品質管理

- 2 最終製品の品質管理法
 - (1)細胞数並びに生存率
 - (2)確認試験
 - (3)細胞の純度試験
 - (4)細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
 - (5)製造工程由来不純物試験
 - (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
 - (7)エンドキシン試験
 - (8)ウイルス等の試験
 - (9)効能試験
 - (10)力価試験

第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

ヒト幹細胞臨床研究指針改定への提言

- 製法（採取、培養、加工等）、特性解析、品質管理等の一連の工程が理解しやすい記載に
- 被験者の安全性を確保した上で、臨床研究を通じて最適化を目指すことを明記
 - ウイルス等の感染性因子の否定試験の必要性を明記
 - 品質特性解析の例示
 - 品質管理については安全性・有効性の確保の観点から暫定規格等の設定について例示

⇒ 申請者に適切なガイダンスを提供＋審査を迅速・効率的に

- 将来的に薬事法上の開発を目指す場合には、製法や品質特性の同等性が求められることを書き込む（Q&Aでも可能か）

これまでに、臨床研究と治験で製法が異なっているため、あるいは十分な品質特性解析がなされていないために、確認申請時に臨床研究データを参考にできない例が多くみられた。

⇒ 医薬品開発を目指す場合にシームレスな移行を可能に 23

「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つて、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つて、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と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見
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

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つては、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つ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。