



ISSCR 

International Society for Stem Cell Research

**ISSCR 幹細胞の臨床応用に
関するガイドライン**

2008年12月3日

Translation: Yohei Komaru and Yuki Shimada
Supervision: Shin Kaneko, MD

www.isscr.org

© 2008, International Society for Stem Cell Research

著作権所有 国際幹細胞学会(ISSCR) 無断複写・複製・転載を禁ず

ISSCRガイドラインは個人及び教育目的の使用のために出版されています。営利目的での使用は禁止です。ISSCRの書面による許可なくISSCRガイドラインの一部を翻訳・複製することはできません。許可を得るにはISSCRあて書面で申請してください。111 Deer Lake Road, Suite 100, Deerfield, IL 60015 USA; FAX, +1-847-480-9282; E-mail, isscr@isscr.org

翻訳について

国際幹細胞学会(ISSCR)の出版物は非英語圏の人々の便宜のため英語以外の言語に翻訳されています。翻訳は原文の英語にできるだけ即していますが、多少のずれがあることもあります。翻訳されたものについては、英語の原文が参照できるようにしています。ホームページアドレス(URL)やアプリケーション・グラフィクス・PDFファイルなどの訳せない文字についてはそのままです。

ISSCRやいかなる機関の関係者・従業員といえども、翻訳された情報の正確性・信憑性・適時性を保証するものではなく、情報の正確性・信憑性・適時性を信頼したことにより損害が生じた場合その責めを負うものではありません。翻訳された情報に関しては利用者自身が判断ください。

翻訳出版物にも著作権を有していますので、ISSCRの許可なく転載はできません。

本ページ翻訳は、ダグラス・シップが担当しています。

ISSCR 幹細胞の臨床応用に関するガイドライン

序文

この幹細胞の臨床応用に関するガイドライン(以下ガイドラインと呼ぶ)は基礎の幹細胞の研究を責任持って、適切に治療へ応用するために注意を向けるべき科学的、臨床的、倫理的、社会的問題、またその法整備の問題に重点を置いている。

本ガイドラインは国際社会において、全ての応用幹細胞研究者、臨床研究者、法制に携わるものが従うべき、科学的、臨床的、倫理的行動の一般的概念に基づいた、推奨事項を提供するものである。

本ガイドラインは、ヒト胚性幹細胞や他の多能性幹細胞由来産物や、胚性、体性幹細胞の新しい使用法や従来の標準治療とは違って応用的に使われる造血幹細胞または他の幹細胞などを用いた臨床応用研究に付随するものである。本ガイドラインは(a)細胞の処理と作成、(b)前臨床研究、(c)臨床研究といった応用的幹細胞研究の主な3つの領域を扱っている。

本ガイドラインは幹細胞の橋渡し臨床研究に関わる社会正義の問題や、そういった臨床研究または確立された幹細胞治療への参加に関する公平性の問題についても記載されている。

詳細な技術情報や情報源のリンクは研究者や監督者、政策立案者や患者のための補遺 Appendices で参照できます。

本ガイドラインは13カ国の幹細胞研究者、臨床家、倫理学者、監督機関などからなる幹細胞の臨床応用に関する調査委員会によって作られたものである。

目次

1. 背景
2. 安全性または効果の確立されていない商業的な幹細胞治療の位置け
3. 管理責任
4. 細胞加工と生産物
5. 前臨床研究
6. 臨床研究
7. 幹細胞を用いた研究的医療
8. 社会正義に対する配慮
9. ガイドラインの改定について
10. 謝辞
11. 補遺

1. 背景

多くの深刻な疾病や負傷に対する新しい治療の開発といった点から、幹細胞治療研究には多大な期待が寄せられている。

いくつかの疾患によっては幹細胞を用いた治療は、たとえば白血病への造血幹細胞移植や熱傷や角膜不全に対する上皮性幹細胞治療などとして、標準的な臨床応用が確立されている一方で、近年の幹細胞研究の進歩のおかげで、他の疾患でも幹細胞を用いた治療の適用できる範囲が広がりがつつある。

同時に、初期の段階の幹細胞研究へのメディアの大きな扱いが、現在、治癒の見込みの無い疾患や障害に悩む多くの人の期待を高めている。新しい幹細胞治療のテストに関わっている人は患者が非現実的な期待を、験的な臨床試験研究に寄せている可能性があることを十分に留意すべきである。

全ての医療の分野において言えることであるが、初期の実験的治療が成熟して標準医療として受け入れられるようになるには、通常、年余に及ぶ前臨床研究、臨床研究、多くの転落や失敗といった長くて複雑な過程を経る必要があることを、世間の人々もまた、知るべきである。たいていの新しい治療法は時間と経験をこたえてのみ、専門の医師によって受け入れられるようになるのである。

幹細胞を用いた治療を医学的に認められた標準的治療へと発展させていく試みは次のような理由により特に難度が高いとされている。

- 幹細胞とそれに由来する細胞はまったく新しいものであることが多く、開発者自身が細胞処理工程と最終産物の安全性、純度、安定性、そして有効性を保証する研究企画と開発を担当しなければならない。
- 幹細胞の自己再生能と分化能の制御は難しく、不均一になることが避けられない長い実験となる。
- 多くの疾患動物モデルは正確にヒトの疾患を反映しておらず、動物における毒性研究はヒトにおける毒性を予測するにはときに不十分である。
- ヒトの細胞を動物に移植するような移植研究からは患者の免疫反応やその他の生物学的反応を完全に予測することは出来ない。
- 幹細胞やその誘導物は様々な標的に作用し、有益になる効果も有害になる効果も示しうる。とりわけ懸念されているのが異所性組織形成と腫瘍形成のリスクである。このような安全性に関する前臨床研究のevidenceはもっとも重要な事項である。
- 移植片は多くの年月患者の中にするし、その効果は不可逆的かもしれない。従って長期に亘る注意深いモニタリングと多方面に及ぶ経過観察が必要である。
- 幹細胞は様々な年齢、違った性、人種、分子生物学的背景の異なるドナーから採取される場合がある。体性幹細胞提供に用いられる手段・手法の標準化と厳格な品質管理の確立は端緒についたばかりである。

こういった点が、臨床研究に先立って研究過程と同意取得過程を公明正大にするための独立した専門家によるピア・レビューの必要性を際立たせている。

2. 安全性および効果の確立されていない商業的な幹細胞治療の位置付け

ISSCRはまだ根拠のない幹細胞治療が市場に出て、直接患者に供される問題について何らかの対応を急がなければならぬことを認識している。世界中の多くのクリニックでは深刻な病気の患者の治癒への希望を利用して、新しく効果的な幹細胞治療を標榜することで、典型的には高額で、信じられる科学的根拠や透明性、見通し、患者の保護という観点のない治療を供している。安全性および効果の確立されていない幹細胞「治療」を受ける患者が身体的、精神的、経済的な損害を被る可能性のあることや、一般的にこれらの治療行為に従事する人々に科学的透明性や専門家としての責任が欠けていることを、ISSCRは深く憂慮する。

深刻な疾患や傷害をもつ患者が、標準的な医学的治療という枠を外れた幹細胞による「治療法」や「根治術」を受けることを求めて国境を越えるような状況を引き起こしかねないため、確立されていない幹細胞治療による市場形成は特に懸念すべきものである。医学的サービスを海外

まで探す患者は、地域の規制が不十分であることや病院の過失などによる危険に特にさらされているだろう。いくつかの国では医療過失補償請求制度が欠如していたり、外国人患者に対して継続的な治療責任を保持しなかったりするかもしれない。これらの懸念事項に取り組む手助けとして、ISSCRは、内外を問わず幹細胞治療を考慮する際に患者個人や医師の選択の参考になるような患者ガイド(別添1)を提供している。

確立されていない幹細胞治療を商業的に供給すること、正規の臨床研究の枠外ではあっても理にかなった医学の進歩に伴う治療の試みとが異なるものであることをISSCRは認識している。責任のある臨床研究者は正式な臨床研究に先立って、2,3人の患者に革新的な医療を施すことに興味を持つかもしれない。このような場合にISSCRは臨床研究者にセクション7「幹細胞を用いた研究的医療」に示された方針に従うことを強く推奨している。

それ以外の全ての場合においてISSCRは、とりわけ患者自身がそのサービスを受けることによって課金される場合には、確立されていない幹細胞やその誘導細胞を用いた治療を臨床研究の枠外で大規模に患者に適用しようすることを非難している。科学者と医師は職業倫理に照らして、そのような試みに参加すべきではない。厚生組織や研究組織はそのような活動に参加すべきではない。そのような非合法的な治療がなされている地域の法制者は、患者の開拓を防ぐことや、必要であれば、詐欺的な病院を閉鎖し、関与している医師に対して懲戒的な措置をとる責任をもつべきである。

ISSCRは、幹細胞やその直接の誘導体を用いた研究的な医療技術を取り扱う規制を行う独立した組織を設定する意義を認識しており、専門の科学者や臨床医や倫理学者の支援を通じてそのような規制組織を立ち上げることを強く推奨する。臨床研究者と所属組織は、存在する限りの、地域的な規制と法律とに従う義務がある。

3. 管理責任

今後開発される可能性のある幹細胞治療は多岐にわたるため、このガイドラインが考える一つ一つの研究提案全について詳しく述べることは不可能である。

それゆえに研究者と管理者、そして幹細胞を用いた治療

の橋渡し研究提案を審査する研究施設の構成員は、このガイドラインをどのように特定のプロトコールに適用するかについて、専門家として最善の判断を下さなければならない。以下に記載するものは、幹細胞の臨床応用に関するISSCR作業委員会によって定められた核となる基本事項であり、推奨の形で供されている。

推奨1:

幹細胞やその直接の誘導体または臨床研究が行われる組織は、研究者がこれらのガイドラインやその他の関連するポリシーや規制に注意を払い、それらを実行に移せるように支持する努力をすべきである。

全ての種類の臨床研究に対して綿密な監視が行われる必要がある一方で、幹細胞由来の産物を使った臨床研究には固有の必要事項がある。それは、特化された専門科学知識を有する必要があることと厳密な科学的、倫理的審査を経る必要があることである。

そのプロセスを補完するために必要な、幹細胞に関する専門的な科学的、倫理的知識は、例えば幹細胞研究監視委員会(SCRO)への諮問を通じて得られる可能性がある。

推奨2:

以下のような内容を含む臨床研究はヒトに関する倫理審査委員会において審査されなければならない。(a) ヒト胚性幹細胞や他の多能性幹細胞からの産物を用いる研究、(b) 胎性または体性幹細胞の新たな応用法の研究、(c) 確立された標準治療とは違った方法で造血幹細胞もしくは他の幹細胞を治療応用する研究。ヒトに対する幹細胞治療臨床プロトコールの倫理審査委員会は幹細胞の特徴をよく理解した専門の科学者や倫理学者から成るべきである。

ISSCRは幹細胞研究監視委員会(SCRO)が個々のプロトコールの倫理審査委員会を管理する事を想定していないが、幹細胞研究委員会のメンバーがヒト臨床研究に関する倫理審査委員会での審議において相談役となることはある。

幹細胞を用いた初期の臨床研究では、新規性と予測不能性があるため、可能な限りの厳密さや誠実さをもって査読(ピア・レビュー)を通ることは極めて重要である。施設内の倫理審査委員会は幹細胞を用いた治療の臨床研究の審

査に最終責任を持つ。従って審査においては最大級の科学的厳密さが要求されるべきであるし、審査過程には専門家が参加すべきであるし、可能であれば幹細胞研究監視委員会(あるいは同等の別組織)、動物実験審査委員会、バイオセーフティ委員会、そして他のあらゆる関係規制機関と強調して作業を進め、研究提案に対して全ての面で調和の取れた審査を行わねばならない。幹細胞の専門家がいない現場のために、ISSCRはヒト研究に関する倫理審査を補助できる地域の適切な専門家を紹介可能である。

このガイドラインに網羅された推奨事項とは別に、科学者や臨床医は地域のポリシーを尊重し、地域や国、国際間の研究に関するガイドラインを遵守すべきである。また、科学者や臨床医は(別添2.1のような)研究倫理に関する伝統的な国際ルールの一部となっている文書に記載された原則も遵守すべきである。

4. 細胞加工と生産物

幹細胞とその誘導体は、科学者や臨床医が患者に対して使用した経験のほとんどない新しい物質である。新しくて能力の定かでない細胞由来の産物を、適切な細胞処理法で製造することは簡単なことではない。様々な違った能力を持つ細胞産物があるので、細胞の品質と安全性を可能な限り担保するために、本ガイドラインは、かなる産物の処理工程も専門家による独立した慎重な審査体制と監視下に行われるべきであることを強調する。全ての細胞処理に適用できる標準作業手順はまだ確立されていない。加えて、患者に使用する前の細胞処理の程度に応じて、異なる方針が適用されてしかるべきである。典型的な例として、最小限の操作(通常、細胞増殖を伴わない環境で短時間、48時間以内、の培養をしたものと定義される)を加えた細胞は、体外での長期培養操作によって得られた細胞よりも煩雑な特性確認や管理が必要ない。また細胞のソース(自己の細胞か同種細胞か)、細胞の分化能力(単分化能か多分化能か)、意図された用法(相補的か非相補的か)、患者体内に持続的に存在しうるか、組織や臓器への投与方法(例えば、カプセルへの被包化)などといったことにより、方針は異なる。

多くの国には患者への細胞移植について定めた制度がある(別添2.2)。しかし幹細胞やその系列細胞は特有の増殖力や再生力を持ち、治療という様式のなかで用いら

れた場合には何が起るか予想しがたいので、規制当局にとって、幹細胞を使用した治療を規制すること存の枠組みや制度に収まりきらない挑戦的な課題となっている。以下に挙げる推奨は細胞処理に関して一般的に考慮すべきことを含む。細胞ソースや細胞産物、標準化、保存、追跡に付随する技術的詳細は別添3を参照されたい。

4.1 細胞ソース

ヒト幹細胞研究を指揮する科学者や臨床医らは、ヒト生物学的材料が世界的に認められた研究倫理の原則に従った方法で収集されるよう努めなければならない。治療のための細胞はヒトの血液、組織、臓器の入手に関して定められているガイドラインのもとに入手されなければならない。加えてヒト胚性幹細胞(hESCs)の起源については特別な配慮がなされる必要がある(別添2.3)。配慮する事項は以下の推奨に付随して記載されている。

推奨3:

同種移植に用いる細胞を提供する場合、ドナーは以下の事項が含まれるインフォームドコンセントを適切な部署に書面で提出せねばならない。

- (a) 提供される細胞あるいは細胞株は保存される可能性があること。もし可能であれば、保存期間が明示されること。
- (b) ドナーは将来においても、新しい細胞使用法の同意を追加で求められたり、追加で検体(血液やその他の臨床検体)や情報の提供を求められる可能性があること。
- (c) ドナーは感染症と可能性のある遺伝性疾患に関するスクリーニングを受けること。
- (d) 提供された細胞は、研究者らによって遺伝子改変されうること。
- (e) 他人に直接提供する場合を除いて、細胞提供は細胞を移植されるレシピエントの選択に関しての制限をつけることなく行われる。

(f) 医学情報や他の関連する情報は公開されるが、ドナーのプライバシーと保持情報の機密性を保持するための特別なステップが採られること。適する場合は、そのドナー情報がいつ破棄されるかについての項目を含むこと。

(g) どういった種類のゲノム解析が行われるかに関する説明とその内容がどのように扱われるかについての説明があること。

(h) 最終的に得られる細胞や細胞株、あるいは他の幹細胞由来産物は商品価値がありうることと、いかなる商業権や知的財産権とも研究を実施した施設に帰属すること。

法制によっては、最初に提供者から組織を入手する部分は Good Manufacturing (GMP) 基準を満たす必要はないかもしれない(別添2.4)。しかし、いつもコンタミネーション、感染、病原体混入の恐れを最小にするために無菌操作や一般的な汚染予防措置を採るべきである。

推奨4:

血液や臓器の提供の際と同様に、ドナーは感染性疾患と状況に応じた遺伝性疾患のスクリーニングを受けるべきである。

4.1.1細胞ソースの多様性

高い純度で製造することができる化学物質や遺伝子組み換えタンパク質と違い、製造された細胞や、解剖学的に異なる場所や関係の無い個人から得られたり処理されたりした細胞には、看過できないほどの生物学的多様性がある。同種細胞を用いた治療の場合には、単一のマスターセルソースを樹立することで、多様性の問題は緩和される。自家細胞の場合には、細胞の量が限られることが多く、最終産物の品質に関する広範な検査が行えないことがある。研究者らが製造工程、培養法、または幹細胞とその子孫細胞の使用法に関して全体的に経験が浅ければ、将来の研究の進展を待って細胞の均質性や能力を定義しなければならぬ。次の推奨事項は細胞製造に伴うこれらの特徴を鑑みて提唱されている。

推奨5:

幹細胞由来産物を開発していく際には、細胞産物が均質であることや機能的であることを示す代替マーカーをまず評価する必要がある。

4.1.2生産

現在の医薬品ガイドライン(別添2.2)に照らし合わせた際に、細胞処理工程に動物由来の材料が含まれること自体がヒトへの使用を不可能にするわけではないが、動物由来の病原体を持ち込むリスクや動物性タンパク質に対する反応を引き起こすリスクを最小限にするための追加検査を設定することを検討すべきである。従って細胞処理工程で使用される全ての物質を同定できるような詳細な資料を入手しておくことが重要である。

推奨6:

望ましくない薬物や生物試料、病原体などが間違っただけに投与されるリスクを減らすために、培養や保存用に使われている動物由来物質は、可能な限り人間由来の物質や化学合成された物質で代替されるべきである。

4.2

細胞の種類や組織の出所、製造方法や使用方法が多彩であるため、細胞処理工程は個別に手法を決める必要がある(細胞処理に関する詳述は別添3を参照されたい)。どの程度の期間であっても細胞を培養系で維持すると、生体内に存在する場合とは異なった選択圧が生じる。培養中の細胞は老化し、挙動の変化同様におそらく遺伝的(ジェネティック)、そしてエピジェネティックな変化が蓄積される。残念ながら培養細胞が遺伝学的に安定であるかどうかに関する科学的な理解はまだ不十分である。そして培養細胞に関するジェネティックあるいはエピジェネティックな解析法はまだ開発途上にある。

推奨7:

現在ある解析法の限界を理解しつつ、科学者や規制当局は、細胞培養において最低限許される変化に関する参考標準を開発するために協力しあうべきである。それによって細胞治療の質と安全性が保証され、研究間の比較が容易になる。

推奨8:

特定の細胞からの産物やその使用法(自家移植と同種移植、最小限の細胞操作と高度な細胞操作、機能的に相同な補完的治療とそうでないもの)から予期されるリスクに応じて、規制と監視のレベルを設定するべきである。

十分量の細胞が利用可能なら、必要とされる分析は mRNA、microRNA、タンパク発現と活性、増殖率、包括的なメチル化パターンやクロマチン修飾であるし、究極的にはゲノムの完全シーケンスである。何が必要とされるかは、独立した専門家による委員会にて厳密に審査された際に決定される。培養細胞産物にとって最適な品質管理法を定義することは、現在の幹細胞研究のひとつの重要な目標と言える。

推奨9:

幹細胞を用いた治療に関する国際協力を容易にし、(臨床研究中であっても標準治療として確立した際であっても)公平に治療機会が得られるように、ドナーからの材料提供やその調達、検査、符号化、細胞処理、幹細胞能力の保持、保管、細胞の分配などに関する適切な品質管理システムの開発が必要である。特に煩雑な操作を受けた幹細胞を臨床応用する場合には(自家細胞でも同種細胞でも)、望まれない細胞産物によるリスクを最小限にするためにGMP規準を遵守することをISSCRは推奨する。

推奨10:

遺伝子修復や遺伝子改変も盛り込んだ細胞治療は、遺伝子治療と細胞治療の双方のガイドラインを遵守すべきである。

これらの推奨事項は、現在標準的なものとして実質的に確立されている細胞の治療的使用(例えば骨髄の造血幹細胞)に適用すること意図しているわけではない。しかし、整備が進みつつある標準的な規制内容との間で整合性が取れるのであれば、将来の細胞治療産物は、現在よりも厳しいガイドラインのもとで規制されているだろう。

4.2.1細胞バンク

幹細胞産物のなかには、最小限の操作後にすぐに使用するものもあれば、将来の使用を睨んで保存が必要なものもある。そしてその保存は長期にわたることもある。既に2つのタイプの幹細胞バンク:(a)個人から採取された細胞が、

その人や指定された家族が将来使用できるように保存されている民間バンク、そして(b)血液バンクと類似しているが、細胞を入手、処理、保存し、適合するレシピエントに必要なに応じて供給する公的バンクが存在している。幹細胞を用いた治療が効果的であると示され、標準治療となれば、バンク事業の発展は公共の利益となるだろう。広く利用してもらうために、バンクが供給する細胞には適度な遺伝的多様性が確保されている必要がある。

4.2.2標準事項の均一化

輸血と造血幹細胞移植においては世界標準が築かれつつあるように、幹細胞を使用した新たな治療法においても、ドナー同定法や同意取得法、細胞処理基準、配達法、そしてレシピエントの選択法などに関して均一な標準事項が示されるべきである。いくつかの非営利組織では細胞治療の品質保証サービスを提供している例がある。例えば、専門機構の集合体であるAHCTA(Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation)は、臍帯血も含めて、造血幹細胞や造血前駆細胞の採取と使用に関する最小限の標準化事項を検討している。その項目には、ドナーに最低限必要な検査やドナー同定番号の導入や組織採取プロセスの同定法などが、追跡や記録に必要な事項、継代数や臨床の有効期限の情報を含むラベリング法などとともに含まれている。他の例として、国際幹細胞フォーラムの主導によってヒトES細胞の保管、寄託、解析に関する推奨事項が検討されつつある。さらに進んだ検討事項として、ヒトES細胞の元となったヒト胚に関する最小限の情報を収集する提議が含まれている。入手可能な異なるヒトES細胞や他の多能性細胞に関する適切な情報を得るための規範やウェブベースでの登録法は公表されるべきである。ISSCRは、前臨床または臨床研究に可能な限りの均一性を持たせるための幹細胞治療部門(Stem Cell Therapy Sector)の構築を支援する役割を担っていることを明言する。

5. 前臨床研究

臨床前研究の目的は(a)生産物の安全性についてのエビデンスを提供し、(b)望まれる治療効果の基本原則を確立することにある。ヒトの幹細胞を用いた臨床研究を始めるにあたっては、肯定的な臨床結果が同様に得られる可能性を示唆する説得力のあるエビデンスが、適切なin

vitro(生体外)そして動物モデルによって示されなければならない。ここに強調しておきたい根本的な実施原則であるが、臨床研究に先立って、前臨床研究は厳格で独立したピア・レビューと規制監視に委ねられ、臨床研究を行うことが科学的にも医学的にも正当であることを確認されるべきである。

推奨11:

幹細胞を用いる臨床研究を倫理的に行うため、承認済みの比較臨床研究がない限り、臨床像と組織の生理について可能な限り解析された適切な動物モデルを用いた十分な前臨床研究が欠かせない。研究者は小動物を用いた前臨床研究プロトコルを開発すべきであるし、独立したピア・レビューや規制レビューから求められた場合には大動物モデルでも同様にすべきである。

幹細胞は多様なメカニズムを介して作用する上に、生体内での挙動を細胞培養の結果のみで予測することは不可能なので、適切なモデル動物があるのならば、その動物モデルを用いた前臨床研究は幹細胞治療研究にとって極めて重要になる。生理的な生着と長期に亘る組織再生は、多くの適応疾患において幹細胞治療が効いていることの指標である。動物モデルは、移植細胞が引き起こす可能性のある副反応を評価するのに適切である。多能性幹細胞から得られた細胞を用いる場合や、細胞に対して広範な体外操作を行った場合には、動物モデルの必要性は特に強い。

しかしながら細胞の挙動は状況に応じて変化してしまうことや、細胞に対するレシピエントの免疫反応が起きてしまうことなどから、移植されたヒト細胞がヒト体内でいかなる挙動を示すかということを、動物モデルを含む前臨床研究で考察するには限界があることを認識しておく必要がある。これらの不確実性は、前臨床研究データが独立したピア・レビューに評価される際に配慮する必要がある。説得力のある前臨床研究データが得られたときのみ、患者を用いた注意深い臨床研究が正当化され、常に厳格で独立した科学的、倫理的な監視下に施行される。

推奨12:

臨床への橋渡し(translation)において、新しく予想できない安全上の問題が生ずる可能性があるため、前臨床研究者と臨床研究者は頻りに意見交換の機会を持つことが強く推奨される。

5.1 効果

幹細胞を用いた治療の目的は組織の修復や疾患の治療であるので、前臨床研究では臨床像と組織の生理について可能な限り解析された適切な動物モデルを用いて、目的とする治療効果の基本となる証拠を示さねばならない。また動物モデルや患者組織から分離または培養された細胞を使った機能的な研究は、細胞治療の根幹をなす生物学を明確にするためにも望ましい。しかし移植後の幹細胞がどのような生物学的メカニズムのもとに作用するかを、前臨床研究モデルを用いて完璧に理解することが、ヒトの臨床研究に取り掛かる際に必要不可欠なものではない。特に、重篤で治療の望めない疾患で、適切な動物モデルあるいは同様の細胞ソースを用いた承認済みで確実性のあるヒト臨床研究から、効果と安全性が示されている場合などである。

推奨13:

細胞治療による形態的・機能的な回復を評価するために、そして組織再生と修復の生物学的メカニズムを研究するために、正常幹細胞・疾患モデル幹細胞・遺伝的に修正された疾患モデル幹細胞それぞれの移植実験を、小動物モデルを使って行うべきである。また細胞治療の投与量や投与ルート、治療効果を得るに適した年齢や疾患進行度、細胞の分布や生存、組織への生着なども小動物を用いた研究で評価される。

免疫不全のげっ歯類は、ヒト細胞移植の経過や、生体への生着や、分化細胞の安定性や、発癌リスクを評価するのに極めて有用である。

多くの小動物疾患モデルは(例えばげっ歯類)、多少の限界はあるものの、ヒト疾患の特徴を正確に再現できる。大動物モデルは、疾患の複雑性や、効果的な投与細胞量や、細胞投与への反応や、移植後細胞の生存や、長期の細胞生着に対する組織特異的な炎症性・免疫性障害などのいくつかの要素を評価する際には、小動物モデルよりも優れている。さらに、多くの治療法において、大動物モデルはスケールアップの問題や、生理学上の問題(例えば循環生理)、細胞移動の問題、細胞治療の実現可能性などを評価するには不可欠かもしれない。

推奨14:

小動物モデルを用いても十分な問題解決が得られない疾患や、負荷耐性試験モデルとして骨・軟骨や腱などの組織構造が必要な場合には、大動物モデルが幹細胞治療研究に用いられるべきである。大動物実験を選択することに関しては、ヒト疾患研究への特別の利益があることの適切な説明がなされなければならない。

小動物モデルでは先天性免疫不全動物を用いた実験が可能な一方で、大動物モデルではヒト細胞移植片を受容するために免疫抑制剤を追加投与する必要があることを認識せねばならない。免疫抑制剤の副作用は、実験結果を長期的に評価する際に大きな障害になり得る。

推奨15:

非ヒト霊長類研究の必要性はケースバイケースで評価されねばならない。幹細胞やその子孫細胞を使った実験的治療法の臨床応用に必要でそれ以外では得られない情報が得られることが確実な場合にのみなされるべきである。全ての非ヒト霊長類の使用を含む全ての研究は、その動物の取り扱いや飼育環境に対する配慮の知識をもった、経験豊富な認定獣医師の詳細な監視のもとでなされるべきである。

ヘルシンキ宣言やニュルンベルク・コードのような国際的な研究倫理の規約では、ヒトへの臨床研究に先立って前臨床動物試験を行うことを強く推奨している。

疾病動物は、疾病動物を作ることのみを目的として生産されるものではなく、同様の疾病や傷害に苦しむ多くの患者にとって長期的には利益のある、幹細胞を用いた新しい実験的治療を試すために選ばれているということを指摘する努力はなされるべきである。責任ある動物研究は3つのR、使用する動物の数を最小限に抑え (Reduce)、プロトコルを洗練し (Refine)、可能な限り動物を用いない研究に置き換える (Replace)、という3つの原則を遵守している。ヒト幹細胞やその誘導体を使う動物実験を企画する研究者は、ISSCRの倫理・公共政策委員会 (Ethics and Public Policy Committee) (別添3) による配慮すべき倫理事項とISSCRのヒト幹細胞研究実施ガイドラインを参照すべきである。

5.2毒性

ヒト細胞はセクション4に記した細胞処理法と製造物に関する諸条件下に産生される必要があるだろう。細胞集団の特徴付け (characterization) をする際には、関係のない細胞集団が混入 (contamination) する点と、必要であれば細胞産物やその子孫細胞が無制限に増殖したり異常分化を起こしたりしないように管理するための適切な安全機構を設定することも含めて、特別の注意を払う必要がある。

推奨16:

臨床研究に用いられる細胞は、まず生体外の (in vitro) 試験や、(臨床像と組織の生理について可能な限り解析された) 動物モデル実験 (臨床症状や組織生理学が調査が可能なところ) を通して、潜在的な毒性を厳密に評価されなければならない。

造血組織や層状の上皮組織を除いては、幹細胞やその子孫細胞を輸注したり移植したりすることによる毒性が臨床的に評価されることはほとんどない。急性投与に伴う毒性のように良く知られていて予測されている潜在的なリスクに加え、有害な免疫反応、幹細胞産物の予期せぬ動き、腫瘍原性など、経験によってしか知りえない予期せぬ毒性が存在するようである。動物モデルは人間に対する毒性の全てを再現するものではないがゆえに、細胞治療毒性の前臨床解析には、特別な用心が織り込まれるべきである。このセクションは幹細胞やその子孫に固有であるようにみえる毒性を定義するものである。

培養によって増殖した細胞、とりわけストレスの多い状況で長期培養されたものは、癌のような深刻な病理学的変化を誘発しやすくする異倍体化や、DNA改変や欠損、そして遺伝的 (ジェネティック) 異常とエピジェネティック異常を示す。

推奨17:

患者に投与するための細胞をリリースする条件は、培養によって得られる異常に由来するリスクを最小限にするように設定されなければならない。

多能性細胞としての特質と未分化性によってテラトーマを形成することが可能であるので、ヒトES細胞とiPS細胞もしくは派生細胞の腫瘍原性には特別に注意する必要がある

推奨18:

腫瘍化のリスクはいかなる幹細胞産物でも評価されねばならない。培養系で広範囲に操作されたり遺伝的に改変されたりしたときは、特にその必要がある。

ヒトへの臨床応用を認可するに先立って、独立した審査組織の監督下に、あらゆる細胞産物の腫瘍化リスクを評価する明確なプランが履行されねばならない。

高いリスクを伴っていたり異常組織形成や腫瘍原性を示したりするような細胞の調整には、細胞が外来性の薬剤によって細胞死感受性を得るような遺伝子改変を含む「自殺戦略」が必要かもしれない(例えばチミジンキナーゼ遺伝子を細胞に組み入れることで、それによるガンシクロビル感受性が生じる)。しかし一旦、細胞治療に遺伝子操作が加わるとなると、遺伝子改変細胞の使用は、遺伝子導入研究に付随する更なる階層の規制的監視を含む遺伝子導入療法とみなされることに気をつけねばならない。そのような機構を組み込むことに関連する欠点と利点は、規制的監視を経て、独立した審査組織によって声明されるべきである。

細胞の投与ルートが局所的であるか全身性であるかによって、異なる副作用が引き起こされる可能性がある。局所的な細胞の筋注や皮下注は急性の全身性副作用をきたしにくい(抗原提示細胞を投与された場合を除いて)、場合によっては、ドナー細胞は局所で死滅するかもしれない。同様に、加工された皮膚片を局所に使用することで、移植片の崩壊とそれに続いて組織傷害や炎症が起きるかもしれないが、全身性副作用を引き起こすことは無さそうである。一方で、局所的であっても心臓や脳などの臓器への細胞移植は、移植処置そのものあるいは移植細胞が起こすかもしれない生体構造へのダメージに関連する致死的な副作用を生ずることがある。

とりわけ、用意された細胞がもとの組織とは解剖学的に違う場所に注入される場合(例えば非補完的治療の場合)、局所と全身に起こしうる毒性の評価を最大限の注意を払って遂行せねばならない。

移植された細胞は生体内に留まったり増殖したりするので、全身性の細胞投与は毒性に関する更なる問題を提起する。長期的に見て、投与された細胞が宿主の細胞と融合するかどうかはまだ明らかになっていない。動物とヒトには生理的な違いがあるので、前臨床モデルから全ての潜在的な有害事象を事前に予測することはできない。特に動物モデルは痛みを評価したり細胞治療による痛みの増悪を評価するには適していない、そして細胞治療の多くの対象疾患には痛みに関連した症状がある。

幹細胞を使用した治療を進展させるためには、げっ歯類や他の小動物モデルを用いた実験段階は欠かせない一方で、それらの動物からは大きな毒性項目しか明らかにできないようである。大動物とヒトでは多くの重要な生理機能が類似しているので、少なくとも1つの大動物モデルで新しい細胞治療の毒性をテストすることが望ましい。さらには、細胞治療の晩期毒性に関する情報を得るために、長期モニタリングについても考慮されるべきである。

推奨19:

培養細胞や動物モデルを用いて、患者が暴露される薬剤と投与細胞の相互関係をテストすべきである。これらの薬剤には患者に投与される予定の免疫抑制剤や、原疾患の治療に用いられる可能性のある他の薬剤を含む。

6、臨床研究

幹細胞を用いた臨床研究は、通常の臨床研究と同様に、倫理規約や被験者保護を定めた国際的原則に従って行われなければならない。即ち、適切な管理のもとで行われることや、研究者やスポンサーと関係の無い専門家からなる第三者機関がピアを行っていること、被験者の選抜が正当になされていること、インフォームド・コンセントが徹底されていること、そして被験者の追跡調査が実施されていることなどが求められる。

さらに、幹細胞治療に対する臨床研究に際しては特記すべき事項が数多くあるので注意が必要である。

推奨20

幹細胞を用いた臨床研究を実施しようとする者は以下の事項を考慮するべきである。

- a) 他の研究者や治験審査委員会と試験内容に関連する専門知識を共有し、互いに連携して、次に挙げられるような点の評価を行うことができるよう努めること。
 - i. 臨床研究で用いられる細胞の生物学的な特性はいかなるものか。
 - ii. iに挙げた細胞が適切な取り扱い基準をもって開発されてきたか。
 - iii. 実験動物や他のモデルによる前臨床研究の結果から、試験の安全性や効果はどのように評価されるか。
 - iv. 先行して行われた臨床研究の結果があれば、その研究においての短～中期的な安全性や、長期的効果はどう観察されているか。

b) 幹細胞を用いた臨床研究では、そのリスクを解決の対象にすること。例えば、細胞が増殖能や腫瘍形成能を持つこと、被験者が他動物由来の物質に暴露されること、ウィルスベクターにはリスクが伴うこと、そして未知なる危険が潜んでいる可能性があることなどが考慮されるべきである。

c) 被験者には、幹細胞を用いた治験に参加することで期待できる効果を出来る限り正確に伝えること。被験者が他の治療法をも選択できる場合には、なお慎重な説明が必要である。インフォームド・コンセントに際しては、細胞療法が非常に初期的なものであり、実験的な要素を含むことが強調されなくてはならない。被験者が思い描く治療効果が現実に即したものとるように努めることが重要である。

d) 研究者や資金提供者、そして幹細胞研究が行われている機関の中で生じた利害の相反は金銭的・非金銭的を問わず、全て公表されること。

e) 被験者に対しては健康状態に関する長期間の追跡調査が実施され、そのデータは漏洩することのないように管理されること。

f) 治験中に起きうる有害事象に対しては、明確、迅速かつ効果的な対処法を計画すること。

g) 細胞の腫瘍化なども含め、治験に伴って生じかねない毒性に対する臨床的な治療計画が提示されること。被験者が実験中に受けた障害に対する補償も検討されなくてはならない。

h) 臨床研究に参加することで被験者が被りうる損害に対して、保険をはじめとした経済的、医学的補償システムが十分に準備されていること。

6.1 治験の管理

幹細胞を用いる臨床研究が一定の安全性を保ち、科学的観点からの利点を兼ね備え、医学生物学研究分野の発展に貢献する信頼性の高いデータを提示できるように計画・実施されていることを確認するため、臨床研究の審査と監視が行われる。

推奨 21

幹細胞の臨床応用を含めたあらゆる研究は、公費・私費研究のいずれであっても、第三者機関である臨床研究監視組織の検証と承認、そして継続的な監視下に置かれなければならない。ここで言う監視組織とは、幹細胞研究の特徴や、様々な診療科における臨床応用を評価できる専門家によって構成されたものである。この検証過程が研究所レベル、地域レベル、あるいは国レベルのいかなる規模のものであっても、研究者・研究機関から独立して行われなければならない。研究者が外部の団体に研究を委託して行っている場合でも本事項は適用される。

研究における利益相反が研究者による研究計画を妨害することを避け、被験者の利益と研究の目的とが出来るだけ一致するようにし、被験者が実験に参加するという献身的な意思が尊重されるためには、幹細胞を用いた臨床研究に第三者機関による審査とインフォームド・コンセントが必要とされる。

幹細胞研究の評価は、資金提供団体やローカル・ピア・レビュー、データ・安全監視委員会などの複数の独立機構によってなされる。幹細胞を用いた臨床研究を行う際には、研究者がその国や地域ごとの承認過程に従っていることが非常に重要である。

推奨 22

国際幹細胞学会 (ISSCR) は、公的な研究規制組織が存在しない国々において、幹細胞を用いた医療行為を国、地方、あるいは地域レベルで管理・監督する機関を政府が設立するよう強く推奨する。幹細胞研究を管理するシステムを構築しようとする政府機関に対しては、ISSCRは専門的な助言と指導を行う準備がある。

政府による研究の承認に際しては、通常、臨床研究の明確な評価項目を設定した研究者からの申請書や詳細な研究プロトコル、調製ガイドライン、そして毒性に関する説明書が必要である。

6.2 ピア・レビューを行う際の基準

6.2.1 ピア・レビューにおける項目

幹細胞を用いた治療のプロトコルを評価するには、高度な専門知識が要求される。特に幹細胞の新しい利用法を試験する研究の評価に際しては十分な予備知識が必要となる。

推奨 23

幹細胞治療を目標とした臨床研究のピア・レビューでは、以下に掲げるような項目を評価できる専門知識が要求される。(a) 臨床研究の根拠となった *in vitro*, *in vivo* での前臨床研究の内容。(b) 実験プロトコルの科学的な根拠や、評価項目設定の妥当性、統計学的にみるデータの信用性、更には被験者の保護に関連する疾患特異的な問題など。

ピア・レビューにおいては、治療成績の改善や革新的な知見が評価対象の幹細胞臨床研究によって期待できるかといった観点からも審査することが望ましい。幹細胞による新たな治療法が既存の治療法と比べてどの程度有用かという検討はピア・レビューにおいて不可欠な要素である。

6.2.2 リスク・ベネフィットの検討

セクション5 前臨床研究において触れられたように、幹細胞治療法が安全で有益であることを示す有力な前臨床研究の結果が、ヒトに対する臨床研究を実施する前に提示されるべきである。

推奨 24

臨床研究に伴う危険性は、指摘され、減ぜられる一方で、それによって被験者に期待できる効果は過大になることなく現実に即して示されなくてはならない。被験者の選抜は実験の危険性と効果に影響する可能性があるが、その場合は、危険性が最も低くなり、解析結果が最も得られやすく、そして個々人と社会全体にもたらされる利益が大きくなるように為されるべきである。

6.2.3 既存の治療法との比較

遺伝性疾患や後天性疾患は、場合によって障害の程度や症状、そして受けられる治療法の選択肢が大きく異なっている。この事実は、本来実験的性格を有し、危険を孕んだ幹細胞治療が、臨床応用されようとする重大な動機となっている。

推奨 25

原則として、幹細胞を用いた治療法は、既存の治療法と同等か、もしくはそれ以上の臨床的効果を得ることを目的としなければならない。既に効果的な治療法が存在する場合には、幹細胞治療の方が危険性が低いことに加え、何らかの利点を有する必要がある(例えば、患者の機能回復の程度や、単回の細胞移植と副作用を伴った継続的薬物投与療法の違い、あるいは長期的に見た場合の治療コストなどが論点となりうる)。有効な治療法が確立されていない場合、特にその疾患によって深刻な障害がもたらされたり、生命が脅かされたりするおそれがあるときには、その症状の程度を鑑みて、リスクを伴った実験的な幹細胞治療法が正当化されることがある。幹細胞治療が有害事象を引き起こす危険性は可能な限り低く抑えられることが望ましく、短期的に見て状態の悪い患者が、回復したいと願うことを利用して実験を行うことのないように注意が払われなければならない。

6.2.4 標準医療について

幹細胞研究は全世界的に推し進められているが、標準とされている医療行為は国と地域によって大きく異なっている。よって、地域ごとに医療水準を高める工夫を考え、その地域で最適な医療が提供されることを目標とする研究をするべきである。ある国の資金提供団体が、国内の患者に提供するための治療を試験するために、別の国でのみ臨床研究を行うことは厳に慎まれるべきであると国際幹細胞学会 (ISSCR) は考える。試験的な治療方法が承認された

暁には、既存の医療施設やその治験の実施に伴って設置された施設で、治験参加者らが実際の治療を受けられるようなシステム作りが必要である。臨床研究が実施される地域におけるリスク・ベネフィット評価を経て、幹細胞を用いた治療法と既存の治療法とを比較するコホート研究が実施されることは認められるであろう。

推奨 26

臨床研究では、幹細胞を用いた新しい治療法と、試験が行われる地域で既に確立されている治療法とを比較することが要求される。

6.2.5 公平な被験者の選抜

ISSCRは経済力や保険への加入状況、支払い能力に関らず、全ての人が平等に幹細胞に関する臨床研究と治療を受ける機会を持つべきことが理想であると考えます。幹細胞を用いた臨床研究における資金提供者と臨床研究実施責任者には、可能な限り十分な資金を確保する倫理的責任がある。これによって治験に参加する要件を満たしているにもかかわらず、金銭的負担を考慮して参加することが出来ない者が出ないようにすべきである。

推奨 27

幹細胞の臨床研究は、最終的に、被験者に出来る限り有益なものとなるように設定されることが求められる。そして、正当な理由なくして試験に参加できない者がいないようにしなければならない。

6.2.6 自発的なインフォームド・コンセント

臨床研究における倫理面の管理と被験者保護の立場からは、文化圏ごとに異なるインフォームド・コンセントの実施が必要とされる。幹細胞治療では重症患者が治療効果に過度の期待をする可能性があるため、治療法が実験的性格を有し、未だ確立されていないものであることを明示した上でインフォームド・コンセントが行われなければならない。さらに、研究者には被験者が実験内容の主要な部分を十分に理解していることを確認する義務がある。特に、研究室内で作出・培養された細胞がヒトに移植されるのは極めて新しい試みであるということや動物実験はヒトの体内での効果を正確には再現できていない可能性があること、臨床研究が治療の安全性を評価することを目的として行われること、未知のリスクが潜んでいるかもしれないこと、過去には薬物の早期臨床研究に参加した被験者が重

篤な症状を引き起こし死に至ったケースも存在することなどは明確に伝えられる必要がある。被験者は、研究への参加は決して強制されるものではなく、彼らの疾患の治療に必須なものではないこと、さらには研究への不参加が今後の治療計画に全く影響を与えないことを理解していることが求められる。

推奨 28

非常に斬新な治療法を含む臨床研究に際してのインフォームド・コンセントは、特に難度の高いプロセスである。

- (a) 幹細胞に由来する新たな生体材料が初めてヒトに用いられようとする場合には、患者にそのことが伝えられ、期待されるような成果を生むかは研究者にすら判らないということが示されるべきである。
- (b) 多くの薬剤や埋め込み式の医療機器と異なり、細胞治療では一度生体内に細胞を投入すると摘出することが困難である。場合によっては患者の体内に生涯とどまって、何らかの副作用を示し続ける可能性も考えられる。細胞治療によるこのような非可逆性の可能性は明確に説明されなければならない。
- (c) 治療に使われる細胞ソースについて、被験者にその価値が伝わるよう示されることが望ましい。
- (d) 臨床研究の各段階において、被験者が実施内容を理解しているか否かを随時確認すること。インフォームド・コンセントを得る際にアンケートや試問によって被験者の理解をチェックすることが理想的である。
- (e) インフォームド・コンセントに関する書類が研究の非確実性と危険性について明確に記載し、臨床研究の実験的な性格について十分に説明していることを治験審査委員会は精査すること。

幹細胞を用いた治療は、認知機能に障害を抱える患者に対しても有用な可能性があり、幹細胞研究と治療法開発において、認知機能に関する領域が遅れを取ることのないようにすべきである。このような被験者の参加を受けて試験を実施する場合には、実験内容に同意する権限を持つ代理人を立て、被験者の代わりに意思決定と参加中の経

過報告を行ってもらう方法を開発すべきである。つまり、そのような被験者も幹細胞を含む医学生物学的な進歩の恩恵から除外されないことが重要である。認知機能に障害のある被験者は特に脆弱と認識し、あらゆる過程の段階に研究内容についての判断や被験者保護を行う十分な見識を持った後見人や代理人が用意されるなど、特別な配慮がなされるべきである。

6.3 被験者の観察と有害事象の報告

推奨 29

独立した第三者機関による安全性と経過モニタリングに関するデータ解析プランは、全ての臨床研究において必要となる。さらに必要に応じて研究データの更新がピア・レビューに提出され、有害事象と研究進行中における統計的解析結果が報告されるべきである。

被験者保護の原則が守られていることは、幹細胞を用いた臨床研究が行われている期間を通して常に慎重に確認される必要がある。被験者のプライバシーは尊重され、何の制約もなく実験をやめる自由が保障されるべきであり、治験の効果に関する新たな情報や被験者自身の症状の変化によっては、臨床研究は変更されうる。

推奨 30

被験者が臨床研究への参加を中止する際には、参加者の身体的・精神的安全のために制定された手順に則った対応がなされるべきである。細胞移植は長期間にわたって体内環境に影響を与えるものであり、加えて幹細胞治療は実験的性格を持つものであるため、被験者に対しては長期的な追跡調査が必要となる場合がある。また、研究参加中の被験者のプライバシー保護を目的として継続的な対策が講じられるべきである。

推奨 31

科学の発展に資するため、被験者は死後に、細胞の生着範囲や治療の形態的・機能的効果を検証するための、(全身または部分的な)病理解剖への同意を求められるべきである。実施される解剖の詳細に関しては、被験者の所属する文化的背景や家族の意向に十分配慮する必要がある。

これは細心の注意を要する問題であるが、病理解剖を行

わなければ臨床研究で得られる情報が著しく制限され、当該疾患を適切に治療するための細胞調整法や使用法の開発を損ねることになる。

推奨 32

研究者は、被験者が社会・人口統計上で占める位置や、(適する場合には)報酬の程度、被験者が実験に参加することで得られた利益と被った損害に関する情報などの臨床研究の現場で得られるデータも収集することが望ましい。こうして集められたデータを参考にして、公衆衛生の研究者や政策立案者が今後の臨床研究の向上を図り、研究で得られた成果を評価するのである。また、これは細胞療法の承認と保険適用のような政策決定を行う上でも重要な情報である。

6.4 研究結果の公表

細胞を用いた治療法の臨床応用における透明性を高め、臨床の場における効果的な幹細胞治療の開発を推進し、今後臨床研究に参加する被験者に生じる不必要なリスクを最小限に抑えるため、実験の成功や失敗、そして有害事象が公表されることが強く推奨される。

推奨 33

研究者は実験の成功と失敗、そして有害事象の発生をすべて公表するべきである。この際、科学的見地からの信憑性と、高い専門性を維持するため、一般のメディアや患者支援団体に公表するまで、まず専門の学会やピア・レビューを採用している科学雑誌に発表することが求められる。

7、幹細胞を用いた研究的医療

過去には、正式な臨床研究のプロセスを経ずに数々の先端医療が臨床の場で用いられてきた。その内のあるものは後世に影響を与える画期的な医学の進歩に繋がった一方で、効果が見られなかったり、有害であると判明したりしたものもある。セクション2に記したように未認可の幹細胞療法を営利目的で用いることは認められないが、ごく限られた場合に限り、小数の重症患者に対して医師が幹細胞関連の先端医療を用いることは可能であるというのが幹細胞学会 (ISSCR) の見解である。

幹細胞とその関連材料を使った先端医療は比較的高い危険性が伴うため、特別な配慮が必要とされる。幹細胞治

療の対象となりうる疾患は極めて難治性のものであり、また幹細胞研究への関心が高まるに連れて、患者団体も将来の幹細胞療法に大きな期待を抱くようになってきている。幹細胞やその関連材料は科学の中でも比較的新しい領域に属するため、薬剤の適応外処方や、外科手術の変法を実施するよりも患者への影響が予想しづらいものである。幹細胞を用いた治療の試みは時として効果よりも障害を多くもたらし、「害あることを為すなかれ」という医師の持つ倫理命題に反することがあるかもしれない。

先端医療と臨床研究は異なる目標を掲げて行われる。最新の治療法を試すからといって、必ずしもそれが臨床研究であるとは限らないのである。臨床研究は新しい細胞療法や薬物、術式の効果に関する一般的な知見を確立することを目標としている。この場合、個々の患者の利益は臨床研究自体やそれを監督する治験審査委員会の第一義的な目的ではない。これに対して、先端医療は一般化できる知見を得ることをねらいとせず、他に治療方法がほとんど存在しない疾患の治療を目指して特定の患者に提供される医療行為である。即ち、臨床研究と違い、先端医療の目的は個々の患者の状態を改善させることにある。

以上に述べたように、先端医療は本来研究的性格を帯びたものではないが、科学的・倫理的視点からの検証と適切な患者の保護はなされるべきである。特に幹細胞を用いた先端医療の場合は、これらが厳密に実行されなければならない。細胞を生体内に注入することで他の部位にどのような影響があるかは明らかになっておらず、細胞を用いた医療材料を加工・制御する技術が未熟であることを考えると、幹細胞やその関連材料を用いた先端医療技術は他に有効な治療法がないときの特例としてのみ受け入れられるべきであるとISSCRは考える。他に有効な治療法が存在しない難病の患者に対してまず適用されるべき事項として以下にISSCRの見解を示す。

推奨 34

次に掲げる条件を満たしている場合、臨床研究者は臨床研究として正式に承認を受けていなくても、未認可の幹細胞治療を行える場合がある。これは、ごく少数の患者だけに対して行われるべきである。

(a) 以下の項目を含んだ治療計画書が作成されていること。

- i. 治療効果や安全性を調べる原理実証実験のデータ等、治療効果を期待する科学的根拠の提示と治療の正当性の証明。
- ii. 既存の治療法ではなく、なぜ幹細胞を用いた治療法が選択される必要性が生じるのかの説明。
- iii. 移植される細胞の性質に関する詳細な解説と、さらにセクション4「細胞の加工と」に記した項目に対する記述。
- iv. 細胞の投与方法に関する記載。具体的には併用されるアジュバンドや薬品の種類、投与の際の外科的手技などが挙げられる。
- v. 細胞療法の効果・有害事象を検証するために、患者の臨床的な事後ケアやデータ収集を行うという計画。

(b) 治療計画書は、行われようとする計画に既得権益を持たない適当な専門家によるピア・レビューを経て、承認されたものであること。

(c) 臨床現場や施設の長が、先端医療を試みることを支持し、医療行為が実施される施設にその責任を負う準備があること。

(d) 治療に携わる全ての者が適切な資格を有し、先端医療を提供する施設内には十分な設備とピア・レビュー制度、そして医療の質を維持する監視機構が存在すること。

(e) 患者が、治療が未認可であることを十分に理解し、その危険性と効果に納得した上で、インフォームド・コンセントを行っていること。

(f) 有害事象が発生した場合に、迅速かつ適切な治療が行われ、必要な場合には精神的なケアがなされるように、事前に計画されていること。

(g) 治療中に生じた合併症に対応するため、保険もしくは適切な財政的・医学的支援が患者の為に用意されていること。

(h) 臨床研究者は、個々の患者を治療した経験に基づいて、一般的な知見の確立に貢献しようとする姿勢を示すこと。詳細を以下に挙げる。

- i. 体系的かつ客観的方法による治療結果の確認を行うこと。
- ii. 好ましくない結果や有害事象を含めて、治療結果を科学的な場における議論に供する計画があること。例えば専門の学会において総説を发表或し、ピア・レビュー制度を採用している科学雑誌に投稿するなどして、科学的に治療行為の検証が実施されるようにする。
- iii. 多くても数人の患者に対して治療を行う場合には、正式な臨床研究に移行できるように準備を進めること。

以上のような基準を満たさないで治療を行うと、難病を抱える患者を不当に利用することになりかねず、幹細胞研究に対する世論の風当たりを強くし、実験計画が妥当な臨床研究の実施を妨害してしまう可能性がある。医療行為は本来安全性を慎重に検討して実施されるものであるため、幹細胞を用いた先端治療を行うものは、彼らが行っているのは他の施設では採用されていない実験的な医療であることを明言すべきである。ここに示された基準を厳格に適用することは、正式な臨床研究を経ずに行われる先端医療の持つ弱点やその実施に対する議論の余地が明確に示されることに繋がるだろう。

8、社会正義に対する配慮

全ての研究は社会的な正義の名のもとに行われなければならないが、幹細胞に関連するトランスレーショナル・リサーチの正当性に関しては特に注意を要する点が存在する。第一に、幹細胞研究を支える倫理的支柱は研究によって得られる知識が疾患の治療法の開発や病態の解明、科学の進歩に伴う健康の増進、関連する技術や方法論の開発に繋がると期待されているということである。したがって、政府や研究機関、研究者、実施者には、研究によって社会に恩恵をもたらす責任があり、特に予想される恩恵が本当に正しく得られることを確かになければならない。第二

に、幹細胞研究は世界中に普及し得る治療法を樹立すべきだということだ。臨床に応用する研究テーマやその応用方法を検討する際には、常に社会正義の理念に照らし合わせる姿勢が求められる。

研究の各段階が社会正義にかなう正当性を有するか否かを、研究者や研究機関、企業、研究基金、審査組織、倫理学者、政策立案者などを交えて検討する際には、それぞれの地域にとって最適な手順を踏んで、慎重に行うことが必要である。

推奨 35

幹細胞研究の管理・監督機関は、地方レベル、国レベル、国際レベルを問わず、評価基準の中に社会正義の理念を盛り込むべきである。具体的には、(a) 地域の人々や患者支援団体が、公の議論の場や委員会、実験監視機関の評価プロセスの中に参加できていること、(b) 倫理問題に関しては開かれた議論の場が用意されていること、そして (c) 適切な専門機関によって社会的正当性への配慮が推進されていることが含まれるべきである。

研究者は、誤った期待を抱くことなく、治療の危険性や有害性、そして実現の可能性と真剣に向き合わなくてはならない。同様に、研究に反対する者も、未知の危険性だけを指摘して反対するべきではない。透明性が保たれ、的確で包括的、双方向的、論理的な議論が公正に行われなければならないのである。

推奨 36

幹細胞研究の報告は、科学的な実験に基づいてなされなければならない。研究の失敗や有害事象の発生、患者の症状に改善が見られなかった事実なども隠さずすべて公表することが必要である。患者支援団体側にも同様の姿勢が要求される。

推奨 37

個々の政府機関における政策決定は、世論を考慮してなされるべきである。公に開かれた包括的で双方向的な議論が望ましい。

推奨 38

国際幹細胞学会 (ISSCR) は 社会貢献を追求し、次のような見解を持っている。

(a) 遺伝型が多様な細胞系統からなる幹細胞バンクが創設されるべきである。

(b) 研究者と公共機関の協力体制は、関係者の役割が最大限に公正となるように、そして協力の機会と社会利益が増えるように、構築されるべきである。

(c) 機会均等の原則は重視される。これには幹細胞研究に関与するあらゆる利害関係者(治療を受ける患者や医師・研究者、支払い責任を負う者、企業そして政府など)が公平と認める金銭的条件と商品化モデルが必要となるだろう。そのために、次の提案を行う。

- i. 利害関係者がよりよい計画や条件について開かれた議論をする場が設けられること。
- ii. 多くの人々が幹細胞関連の診断技術と治療法の恩恵を受ける機会を与えられるように、知的財産権の付与や認可の方法に随時工夫がなされ、製品や公共基金のあり方の検討と改善が加えられること。

推奨 39

幹細胞を用いた治療法が極めて有効であると実証された暁には、幹細胞治療による恩恵に与ることが難しい発展途上国の人々に対しても、資金力を有する大企業によって治療が提供されることが倫理的に望ましい。幹細胞を用いた治療法や診断技術を認可する立場にある学会等の機関は、知的財産権を承認する際にこの要件を提示すべきである。

国際幹細胞学会は、政策審議会や一般社会、研究組織との対話を進めながら、幹細胞研究が果たす社会貢献の基盤づくりにおいてこれからも指導的役割を果たし続けていく所存である。

9. ガイドラインの改定について

推奨 40

本ガイドラインは、科学の進歩とトランスレーショナル・リサーチの進捗状況に応じて、必要があれば見直しや改定が行われる予定である。

10. 謝辞

本ガイドラインは国際幹細胞学会内の「幹細胞の臨床応用に関する特別委員会」が作成したものである。この委員会は複数の国々の異なる学問領域から集められた研究者、臨床医、倫理学者と、13カ国の国立機関が参加して組織されている。加えて、アメリカ食品医薬品局の代表者による助言があったことに特別委員会は謝意を表したい。

更に、欧州科学財団 (ESF)・FP6プロジェクトの一環であるEUROCORESプログラムEuroSTELLS(プロジェクトナンバー; ERAS-CT-2003-98409)から、資金援助があったことに感謝する。研究基金は、参加国の国立機関から拠出されており、EuroSTELLSはESF内の欧州医学研究会議 (EMRC) によって運営されている。また、アルツハイマー病研究財団、エリソン研究財団、そして若年性糖尿病研究財団からそれぞれ多大な寄付が特別委員会に寄せられたことに謝意を表す。

特別委員会のメンバー

Olle Lindvall, MD, PhD, *Co-Chair, Laboratory of Neurogenesis and Cell Therapy, Section of Restorative Neurology, Wallenberg Neuroscience Center, Sweden*

Insoo Hyun, PhD, *Co-Chair, Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, USA*

Lars Åhrlund-Richter, PhD, *Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Sweden*

Elena Cattaneo, PhD, *Centre for Stem Cell Research, University of Milano, Italy*

Marina Cavazzana-Calvo, MD, PhD, *Hôpital Necker-Enfants Malades, Department of Biotherapy, France*

Giulio Cossu, MD, *Stem Cell Research Institute, Dibat, Istituto San Raffaele, Italy*

George Q. Daley, MD, PhD, *Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital Boston, USA*

Michele De Luca, MD, *Centre for Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Italy*

Ira J. Fox, MD, *University of Pittsburgh-McGowan Institute for Regenerative Medicine, Department of Surgery, USA*

Claude Gerstle, MD, *Delray Beach, USA*

Robert A. Goldstein, MD, PhD, *Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

Göran Hermerén, PhD, *Department of Medical Ethics, Lund University, Sweden*

Katherine A. High, MD, *The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA*

Hyun Ok Kim, MD, PhD, *Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital Cell Therapy Center, South Korea*

Hin Peng Lee, MD, *Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore*

Ephrat Levy-Lahad, MD, *Medical Genetics Institute, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University Medical School, Israel*

Lingsong Li, MD, PhD, *Peking University Stem Cell Research Center, People's Republic of China*

Bernard Lo, MD, *University of California, San Francisco, USA*

Daniel R. Marshak, PhD, *PerkinElmer Inc., People's Republic of China*

Angela McNab, MA, *UK Department of Health, UK*

Megan Munsie, PhD, *Government Affairs and Public Policy, Australian Stem Cell Centre, Australia*

Hiroimitsu Nakauchi, MD, PhD, *University of Tokyo, Institute of Medical Science, Japan*

Mahendra Rao, MD, PhD, *Invitrogen, USA*

Carlos Simon Valles, MD, PhD, *Centro de Investigacion Principe Felipe, Spain*

Alok Srivastava, MD, *Christian Medical College, India*

Jeremy Sugarman, MD, MPH, MA, *Berman Institute of Bioethics and Department of Medicine, Johns Hopkins University, USA*

Patrick L. Taylor, JD, *Children's Hospital Boston, USA*

Anna Veiga, PhD, *Centre de Medicina, Regenerativa de Barcelona, Spain*

Laurie Zoloth, PhD, *Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA*

Adrienne L. Wong, PhD, *ad hoc contributor, Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

ISSCRのスタッフ:

Nancy Witty, *Executive Director*

Heather Rooke, *Science Editor*

Patricia Smolin, *Manager of Committees and Outreach*

Michael Hagedorn, *Administrative Director*

Meagan Comerford, *Marketing Communications Manager*

メンバー全員の名前と役職は下記URLで確認することが可能である。<http://www.isscr.org/clinical%5Ftrans/members.html>

11、補遺

1. 幹細胞治療における患者のための手引き

国際幹細胞学会は、幹細胞を臨床の場で治療に用いることに関して、数多くの問い合わせを受けている。そこで、これらの質問に対する回答や治療基準の骨子、注意事項、そして幹細胞治療が行われるに際して求められる項目の提示を目指して「幹細胞治療における患者のための手引き」を作成したので、参照されたい。下記URLで入手することが出来る。

http://www.isscr.org/clinical_trans/patienthandbook.pdf

2. 規約、ガイドライン、その他の情報源について(国際規模、国内向け、地域向けを含む)

規約やガイドライン、専門機関やその他最新の情報は、以下のURLで参照することができる。

http://www.isscr.org/clinical_trans/app2.cfm
(項目は次のとおりである。)

2.1 ヒトを用いた臨床研究に対する行動規範一覧。

2.2 細胞を用いた治療を規定する既存の国際規約と監視機構、組織一覧。

2.3 細胞療法や臨床研究で用いる組織・臓器の由来を監督する既存の国際規約とガイドライン一覧。

2.4 製品の品質管理を定めた国際規約一覧。

3. 参考論文

Ährlund-Richter, L., De Luca, M., Marshak, D.R., Munsie, M., Veiga, A., and Rao, M. (2009). Isolation and production of cells suitable for human therapy: Challenges Ahead. *Cell Stem Cell* 4, in press. Published online December 4, 2008.

Daley, G. Q., Hyun, I., and Lindvall, O. (2008). Mapping the Road to the Clinical Translation of Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2, 139-140. <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090800012X.pdf>

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Robertson, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2007). Ethical Standards for Human-to-Animal Chimera Experiments in Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163. <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090700080X.pdf>

Hyun, I., Lindvall, O., Ährlund-Richter, L., Cattaneo, E., Cavazzana-Calvo, M., Cossu, G., De Luca, M., Fox, I. J., Gerstle, C., Goldstein, R. A., Hermerén, G., High, K. A., Kim, H. O., Lee, H. P., Levy-Lahad, E., Li, L., Lo, B., Marshak, D. R., McNab, M., Munsie, M., Nakauchi, H., Rao, M., Rooke, H. M., Simon Valles, C., Srivastava, A., Sugarman, J., Taylor, P. L., Veiga, A., Wong, A. L., Zoloth, L. and Daley, G. Q. (2008). New ISSCR Guidelines Underscore Major Principles for Responsible Translational Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 3, 607-610.

4. 略語と定義

同種移植(*Allogenic transplantation*);

ドナーとなるヒトからレシピエントとなる別のヒトに対して細胞を移植すること。

自家移植(*Autologous transplantation*);

患者自身の細胞を移植すること。

異所性組織(*ectopic tissue*);

細胞を生体外から導入することによって、本来と異なる部位に形成された組織。

Ex vivo(ラテン語で「生体の外」の意);

生体内に戻されることを前提に、体の外で細胞や組織、あるいは臓器を操作すること。

相同的使用(*homologous use*);

細胞が本来持つ生理学的性質をそのまま治療に利用すること。例えば、血液産生を助長するために造血幹細胞を移植する例などがこれにあたる。

In vivo(ラテン語で「生体の中」の意);

生体内で行われている状態。

In vitro(ラテン語で「ガラスの中」の意);

生体外で行われている状態。

非相同的使用(*Non-homologous use*);

細胞を、それが本来持つ生理学的性質と異なる目的で治療に用いること。例えば、心筋の修復や再生を期待して、造血幹細胞を心臓に移植する例などがこれにあたる。

テラトーマ(*teratoma*);

外、内、中の三胚葉全てに由来する要素を含み、複雑に分化した良性の組織塊。幹細胞の多能性(体中全ての組織を形成しうる能力)を評価するのに用いられる。

腫瘍形成能(*tumorigenicity*);

細胞が腫瘍を形成したり、異常に増殖したりする能力。

AHCTA(*Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation*); American Association of Blood Banks (AABB), American Society for Blood & Marrow Transplantation (ASBMT), European Federation for Immunogenetics (EFI), European Group for Blood & Marrow Transplantation (EBMT), Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT)、ヨーロッパのInternational Society for Cellular Therapy (ISCT) (Europe), Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT (JACIE), International NETCORD Foundation、そしてthe World Marrow Donor Association (WMDA)からなる国際機関。詳しくは下記URLへ。 www.ahcta.org

ISCF (International Stem Cell Forum);

国際幹細胞フォーラム。世界中の21の機関が一堂に会し、
幹細胞を扱う科学者や基金にとって重要な問題に取り組ん
でいる。詳しくは下記URLへ。
www.stemcellforum.org