

ISSCR 

国際幹細胞学会

---

# 幹細胞研究・臨床応用に関する ガイドライン



Translation: Kyosuké Mano and Shigeto Shimmura, MD

Supervision: Jun Takahashi, MD, PhD

2016年5月12日

2016年5月17日に若干の改訂内容を反映

WWW.ISSCR.ORG

## 著作権所有 国際幹細胞学会 (ISSCR) 2016 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。5215 Old Orchard Rd, Suite 270, Skokie, IL 60077, USA; email, [isscr@isscr.org](mailto: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。

本ページの翻訳は、日本再生医療学会により提供されています。



## 序文

本ガイドラインは、ヒト胚性幹細胞研究の実施に関する ISSCR ガイドラインである ISSCR Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research (ISSCR, 2006) と、幹細胞の臨床応用に関するガイドラインである Guidelines on the Clinical Translation of Stem Cells (ISSCR, 2008) の改訂ならびに更新を担当する ISSCR Guidelines Updates Task Force (ISSCR ガイドライン最新版タスクフォース) が作成したものです。9 カ国を跨ぐ 25 人の自然科学者、倫理学者、医療政策の専門家からなるこのタスクフォースの議長は、生命倫理学者の Jonathan Kimmelman が務めました。ガイドライン・タスクフォースの議長を 2006 年に務めた George Daley と 2008 年に務めた Insoo Hyun は、ISSCR ガイドラインの 3 つの取り組みに一貫性をもたせました。

## 献辞

ISSCR は、ガイドライン最新版タスクフォースの一員でありガイドライン改訂の最終段階で急逝された Paolo Bianco 医学博士 (1955~2015 年) を悼み、本ガイドラインを捧げます。Bianco 博士は、ローマ・ラ・サピエンツァ大学の教授でした。同博士はその傑出した経歴全体を通し、間葉系幹細胞の解明に取り組む幹細胞研究者のパイオニアとして研究を先導するとともに、科学的な整合性と厳密性を頑なに守り抜く弁護者としての立場を貫き、尊敬される同僚かつ良き指導者として活躍されました。© 2016, INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH

## 目次

序文	3
献辞	3
1. 基本的倫理原則	6
2. 検査値に基づくヒト胚性幹細胞研究、胚研究、および当該の研究活動	7
2.1 審査のプロセス	8
2.2 生体材料の入手	12
2.3 ヒト多能性幹細胞株の誘導、バンキング、および分配	15
2.4 施行のための機序	17
3. 幹細胞の臨床応用	18
3.1 細胞のプロセッシングと製造	18
3.1.1 素材のソーシング	19
3.1.2 製造	19
3.2 前臨床試験	21
3.2.1 全般的考慮事項	21
3.2.2 安全性試験	22
3.2.3 有効性試験	24
3.2.4 透明性と公開	25
3.3 臨床研究	25
3.3.1 監視体制	26
3.3.3 早期相の治験参加の問題点	29
3.3.4 後期相の治験参加の問題点	30
3.3.5 研究対象者の追跡調査と治験の監視	31
3.3.6 研究結果の透明性と報告	32
3.4 医療の技術革新をベースとした幹細胞	33
3.5 医療利用	35
3.5.1 規制当局の承認	36

3.5.2	アクセス権と経済状態	37
4.	情報通信	38
5.	幹細胞研究の基準	39
	謝辞	40
	ISSCR ガイドライン最新版タスクフォース	40
	補遺	42
	用語集	44
	参考文献	47

## 1. 基本的倫理原則

基礎生物医学的基礎研究とその臨床応用の主たる社会的使命は、疾患や外傷を原因とするヒトの苦悩を軽減し予防することにあります。このような生物医学的研究はすべて協働的な取り組みです。つまりこれは、基礎科学者、臨床医、患者、産業界、政府当局、およびその他を含む多くの人の貢献にかかっています。このような人たちは、時に機関、職業、国境といった垣根を越えて研究を行い、さまざまな社会のおよび文化的信条や規制制度に則り、また倫理に即した実践に対する期待に沿っています。また、各自が異なる目標に向かって進めていく場合もあります。そのような協働的な取り組みが順調に運べば、臨床応用の社会的使命は、さまざまな貢献者の私益とあわせて効率的に達成されます。

倫理原則とガイドラインは、その協働的な取り組みの基盤確保に役立ちます。患者側は、試験は非常に正当なものであり、可能性から考えて相応のリスクと負担にはベネフィットがあるとの信頼において臨床研究に参加しているはずです。医師や保険者（支払人）側は、重大な医療上の決断を下す際に利用するエビデンスは厳密で不偏であると確信しているはずです。民間企業側は、近い将来に公的支援や機関の支援を利用できるものという認識で、研究プログラムに投資しているはずです。

国際幹細胞学会（International Society for Stem Cell Research：ISSCR）のガイドラインは、ヒトの幹細胞研究、臨床応用、および当該の研究活動に関するものです。このガイドラインは、ヒトの健康増進を図る幹細胞研究と医療的介入にとって効率的で適正かつ持続可能な研究事業を推進します。ガイドラインは現地の法規に取って代わるものではありません。ただし、現地法の解釈や発展を特徴づけたり、法律が適用されていない研究業務のガイダンスとなったりする可能性を持っています。ISSCR のガイドラインは、科学、ヒトの被験者による研究、医薬品において広く共用されている一連の倫理原則を基にしています（Nuremberg Code, 1949; Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Science Foundation, 2000; Medical Professionalism Project, 2002; Institute of

Medicine, 2009; World Medical Association, 2013)。後続のガイドラインの中には、基礎研究や臨床応用の取り組みに適用できるものも出てくるでしょう。特に幹細胞ベースの研究に当てはまる課題に対応するものもあるはずですが、それらには、ヒトの胚や配偶子の使用、一部の細胞ベースの介入に関連する不可逆的なリスク、現在有効な治療法がない重篤な疾患の患者の脆弱性や緊急の医療ニーズ、医療の進歩やアクセスに対する一般的な期待、この研究界での競争性に関わる研究活動を取り巻く感度についても含まれます。

### *研究事業の健全性 (Integrity of the Research Enterprise)*

幹細胞研究の主たる目標は、満たされていない医療や公衆衛生のニーズに対する科学的な理解を深め、それらに対処するためのエビデンスを生み出すことにあります。このような研究は、資格のある試験担当医師の監督下で実施し、市民の信頼度を維持しつつ、得られる情報が確実で信頼性が高くアクセス可能であり、科学的不確実性に対応し、ヘルスニーズを優先することを徹底する方法で調整されるものでなければなりません。研究事業の健全性を維持するための主なプロセスには、研究の各段階での独立したピアレビュー、監視体制、再現実験、説明責任などの手順があります。

### *患者福利の優位性 (Primacy of Patient Welfare)*

医師および医師である研究者は、患者や研究対象者に対する主たる責務を負うものです。脆弱な患者に不当なリスクを与えてはなりません。臨床試験は、将来的な患者を見越して現在の研究対象者の利益を無視するものであってはなりません。正規の研究現場以外での幹細胞ベースの介入の応用は、エビデンスに基づき、独立した専門家による評価を受け、患者の最善の利益を提供するものとします。有望な革新的戦略については、可能な限り早い段階で、大規模集団に適用する前に、系統的に評価を行うこととします。安全性と有効性についての厳格な独立した専門家の評価に先立ち、大規模患者集団に対し幹細胞ベースの介入法を市場で提供することは、専門家としての医療倫理に反します。

## 被験者の尊重 (Respect for Research Subjects)

研究者、臨床医、クリニックは、十分な意思決定能力を持っている研究参加者には有効なインフォームドコンセントを実施するための権限を与えることとします。これは、参加者に対し研究現場でも医療現場でも新しい幹細胞ベースの介入のリスクとエビデンスの状態に関する正確な情報を提供すべきであることを意味しています。本人にそのような能力が欠如している場合、代諾者による同意を取得するものとし、また被験者は軽度のリスクの微増にとどまらない非治療の手技から厳重に保護されるものとし、なお、研究対象者を尊重する原則は、ヒトにおける幹細胞研究に関して特定の面に対し正直に疑問を感じている組織のプロバイダーや研究者またはサポートスタッフを含め、研究活動による利益が直接関係してくるほかの事業体も対象とするように広く解釈されるべきであります。

## 情報の透明性 (Transparency)

幹細胞研究に従事している研究者や臨床医は、ほかの関係者とのタイムリーで正確な学術情報の交換を進めることとします。研究者は、情報ニーズに応えるため、患者コミュニティなどのさまざまな公共グループと情報交換し、考えられる用途での安全性、信頼性、または有効性についての不確実性を含め、科学的な最高水準の技術を伝えるべきです。研究者や治験依頼者は、構想、方法、データ、および素材のオープンで迅速な共有を促進するものとし、

## 社会的公正 (Social Justice)

臨床応用の取り組みのベネフィットは、医療的アンメットニーズや公衆衛生のニーズに対処することに特別な重点を置いて、正当かつ一般的に流布させることとします。社会的に有利な集団は、ベネフィットを不利な集団と共有するよう努力すべきです。治験は、年齢、性別、民族性の多様性を反映した集団を登録するよう努める必要があります。臨床応用に関連したリスクと負担は、このような取り組みの中で生まれた知識からベネフィットを得る可能性の低い集団が負わないものとし、

一般に、保健医療の供給システム、政府、保険会社、および患者は、医療費の上昇による過度の負担をすでに負っており、幹細胞ベースの介入の安全性と有効性を証明するためのコストを負担すべきではありません。これらの当事者は場合によっては臨床開発に資金供給することを選びますが、満たされていない医療ニーズがあり民間セクターからの投資が不十分な場合などは、医療介入の安全性と有効性を証明するためのコストをそのような介入が市場に出された際に利益を受けることが明白な事業体に負担させることが社会主義です。細胞ベースの介入が医療利用に導入された場合、その利用は確かなエビデンスの発展と関連づけられるべきです。

## 2. ヒト胚性幹細胞研究、胚研究、および関連する分野の基礎研究活動

幹細胞研究は、ヒト発生や疾患への理解を深めるうえでの壮大な展望を示しています。初期段階のヒト発生および高い分化能を持つ幹細胞株の研究では、ときとしてヒト胚の研究が必要となります。

ISSCR は、着床前段階のヒト胚の科学研究は、特にヒト発生、遺伝子疾患、染色体障害、ヒトの生殖、新しい疾患の療法などの分野では、厳格な科学のおよび倫理的な監視体制の下で実施される場合には倫理的に許容できるという姿勢を取っています。ヒト胚研究の許容と厳格な科学のおよび倫理的な監視体制のニーズにおける ISSCR のポジションは、他の組織のポリシーステートメントと整合し、特に American Society for Reproductive Medicine (Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2013)、European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001)、American College of Obstetricians and Gynecologists (2006)、UK Human Fertilisation and Embryology Authority (2008) と一致しています。ガイドラインでの本セクションは、以下を取り上げます。



- a. ヒト胚性幹細胞 (human embryonic stem cells : hESCs) の誘導。
- b. ヒト多能性幹細胞のバンキング、分配、前臨床使用。
- c. 幹細胞の誘導を明確に必要としていない幹細胞研究や *in vitro* 胚研究のためのヒトの胚、配偶子、および体細胞の入手。
- d. 以下により詳しい概説を示すとおり、実験が特定の考慮点を提起する場合のヒトの全能性または多能性細胞の *in vitro* および動物のモデル化の使用。

本章のガイドラインは、ヒトの胚細胞と胎児細胞のさまざまな研究、胎児の組織由来の胚性生殖細胞、およびヒトの胚と配偶子の研究に適用することができます。これらのヒトの生体材料を使用しての基礎研究を実施する施設と試験担当医師は、後述する審査のカテゴリーに関係する限り、ガイドラインに従うものとします。

## 2.1 審査のプロセス

### 監視体制

**推奨 2.1.1:** 研究は、(a) 着床前段階のヒト発生、ヒト胚、または胚由来細胞に必要とする場合、または (b) *in vitro* でのヒトの配偶子の作成を伴いそのような配偶子が受精によって検証されたり胚の作成に使用されたりする場合はすべて、科学の特有の側面を評価できる特別なヒト胚研究監督 (human embryo research oversight : EMRO) プロセスによる審査、承認、および継続的なモニタリングを受けなければならない。本セクションで概説するとおり、リプログラミングの遺伝学的または化学的手段を介した体細胞からのヒトの多能性幹細胞の誘導 (例：人工多能性幹細胞すなわち iPS 細胞) は、研究によってヒト胚が生成されない限り、またはヒトの全能性または多能性幹細胞の研究のセンシティブな側面を伴うものではない限り、被験者の審査を要するが、専門の EMRO は必要としない。

EMRO プロセスには、ヒトの胚性幹細胞研究ならびに幹細胞の誘導を特別に伴わない研究の監督が含まれる。審査プロセスが全面的に有効かつ公平、厳格に行われる条件であれば、EMRO プロセスは機関レベル、現地レベル、国家レベル、または国際的なレベルで、またはこれらの領域を調整して組み合わせることにより実施可能であり、単一の特定の委員会が取り扱う必要はありません。

現在委任されている機関の審査は、被験者の参加、研究におけるヒトの組織の入手、または生物学的安全性または同種の事項の監視を評価するものですが、研究の科学的小および倫理的側面が厳密に評価されるよう徹底するために適切な専門技術を利用できる限り、これで十分です。多くの場合、米国の Embryonic Stem Cell Research Oversight (ESCR) 委員会 (Institute of Medicine and National Research Council, 2005) など、既存の調査機関は、幹細胞研究や hESC 株の誘導を明確に必要としない胚研究の審査や監視を実施するよう位置づけられています。審査が周到に行われ、ヒトの胚研究や hESC 研究における独特のセンシティブな要素に対処できる限り、審査を重複して行うよりも単回で行うことが望ましいです。

審査では以下の項目を評価に必ず含めます。

- a. 科学的理論と提案の利点。ヒトの胚または胚由来の全能性または多能性細胞による研究では、科学的厳密性を確保するため、科学的な目標と方法の精査が必要である。指定された素材を使用して研究を実施するには、適正で科学的な理由付けが必要である。
- b. 試験担当医師の当該の専門知識。規定の実験を行う試験担当医師の適切な専門知識や研修については、研究素材が最適に使用されていることを保証するため、確認する必要がある。新しいヒト胚由来細胞株の誘導またはヒト胚の使用を含む実験の場合、当該の専門知識として、過去に実験動物系での胚培養や幹細胞の誘導の経験や、ヒトの胚性幹細胞の培養やメンテナンスのコンピテンスなどが挙げられる。胚由来細胞株の誘導を実施する試験担当医師は、新株の特





性付け、保管、バンキング、および流布について、詳細に文書化したプランを用意するものとする。

- c. 倫理的な許容と理由付け。研究目標については、透明性のある信頼できる方法で確実に研究を前進させる倫理的なフレームワークの中で評価しなければならない。プロジェクトの案には、代替法についての討議を盛り込み、使用した着床前胚の数についての理由付け、方法論の提案、動物モデル系ではなくヒトでの実験の実施の理由付けなど、必要となるヒトの素材を採用する理論的根拠を示すものとする。

EMRO プロセスを提供する機構または団体には、ガイドラインの解釈、研究業務の定義、コンプライアンスのモニタリングの責務を有しています。EMRO プロセスは、(a) 研究の案が許容できる研究か、あるいは許容できない研究のいずれであるかを明らかにし、(b) は進行中の研究案のモニタリングと定期的な審査と再承認の責任を負うものとしします。

iPSC の誘導については、推奨 2.2.3 で論じられ補遺 1 で詳細に説明されている幹細胞に特化したインフォームドコンセントの考慮点を被験者審査委員会が活用するものとしします。

研究審査および監視団体の構成

**推奨 2.1.2:** EMRO プロセスは、資格のある科学者、倫理学者、検討中の研究に直接携わっていないコミュニティのメンバーが実施するものとする。

当該分野に特化した科学や臨床的な専門知識、倫理および研究のポリシーの専門知識、公平のキャパシティ、評価対象の研究に関する政治的または財務的対立からの解放に基づき、EMRO プロセスの参加者を選択するものとしします。研究の審査と監視の業務の担当者は、審査の健全性を損なうおそれのある潜在的な金銭的および非金銭的な利害衝突を把握していなければなりません。そのような利害衝突は、可能な限り評価し、最小限に抑え、除去すべきです。ヒト胚研究に携わる各機関は、学

術的または商業的なものも含め、適切な EMRO プロセスを判断し、研究者が機関の内外のいずれかで、ヒト胚研究活動の独立した審査、承認、およびモニタリングを受けるものとしします。

適切な専門知識、客観性、責任に対応する EMRO の機能を示す参加者の推奨される構成:

- a. 検討中の研究に直接従事していない科学者の代表を含め、当該の専門知識を備えた科学者や医師。幹細胞の生理学、生殖補助、発生生物学、臨床医学の分野を含む当該の専門技術。
- b. 検討中の研究に関する倫理上の理由付けとその意義を解釈できる倫理学者。
- c. 研究を管理している当該の現地法規に精通したメンバーまたはアドバイザー。
- d. 雇用またはその他の報酬のある関係を通しての機関との関係が一切なく、公平で、幹細胞研究の恩恵を受ける可能性のある研究対象者、患者、および患者コミュニティの見解とニーズやコミュニティの基準に十分に精通しているコミュニティのメンバー。

審査のカテゴリー

**推奨 2.1.3:** ヒト胚と胚性幹細胞研究が熟慮のもとに進められることを徹底するため、また世界中の科学者間での研究業務の一貫性を確保するため、さらには審査対象の科学的プロジェクトの本質を明示するため、研究の審査と監視には、本セクションに詳述する 3 つの審査のカテゴリーを使用するものとする。

2.1.3.1 カテゴリー1。既存の任務や委員会に沿って審査した後に許容され、EMRO プロセスの免除が決定された研究。カテゴリー1の研究には以下の活動が含まれています。

- a. 細胞培養に限定された、または *in vitro* での差異化のアッセイまたは免疫不全マウスにおける奇形腫形成などのルーチンの研究業

務や標準的な研究業務を含む、既定のヒト胚由来の幹細胞株を使用した研究。

- b. 胚細胞または全能性細胞を作製せず、ヒトの体細胞を多能性にリプログラミングすること（人工多能性幹細胞の生成など）を必要とする研究。

カテゴリー 1 の研究に従事している機関は、(a)ヒトの組織、動物、生物学的安全性、放射線などの研究に関し管轄権のある委員会によって、これらのプロジェクトが適宜審査可能であること、また(b)EMRO プロセスによる特別な審査は不要であることを判断できる管理機構を制定するものとします。この管理機構には、使用するヒト胚由来幹細胞株の由来を精査したうえで本文書において概説される原則に従って容認できるものとする判定や、そのような研究が科学的、法的、および倫理基準に準じていることの判定についても含めるものとします。

2.1.3.2 カテゴリー2.EMRO プロセスによる審査を経た場合にのみ許容される研究の形態。包括的な審査は、被験者審査委員会または体外受精（IVF）クリニックの監視団体が行うものなど、他の当該の監視体制と連係させるものとします。EMRO プロセスによる包括的な審査を要する研究の形態には、以下の活動が含まれています。

- a. 研究のための IVF 胚の入手と使用。
- b. 研究の胚を作製するためのヒト配偶子の入手。
- c. ヒト胚を生み出す受精の試験の実施を要する、ヒトの配偶子を生成する研究。
- d. *in vitro* で胚を作製するために使用するヒトの胚または配偶子の遺伝子操作を伴う研究。
- e. ヒト胚からの新たな多能性細胞株の誘導。
- f. 胚胎児発生を維持する可能性のあるヒトの全能性細胞を生成することを意図した研究。
- g. 胚の体外培養を伴う研究、または説得力のある科学的理論によって理由付けされると

おり、体外培養の最短期間を保証するためのヒトの有機体としての可能性を明らかにしうる胚様の構造体の実験的な生成を伴う研究。

- h. 何らかの手段で誘導したヒトの全能性細胞または多能性幹細胞をヒトの胚と混合させる研究。

2.1.3.3 カテゴリー3.禁止されている研究活動。このカテゴリーに入る研究は、その実験が説得力のある科学的理論に欠け、著しい倫理的懸念を引き起こすほか、多くの管轄区域で違法となるという広義の国際的なコンセンサスの問題から、現時点では探究すべきではありません。そのような研究の形態を以下に挙げる。

- a. 何らかの完全なヒトの着床前胚の体外培養、または誘導方法、14 日を越えているかどうか、あるいはどれが最初に発生した原始線条の形成であるかにかかわらず、ヒトの有機体としての可能性により有機物化された胚様の細胞構造。
- b. ヒトの胚による実験、またはヒトの生命体としての可能性を明らかにしうる有機物化された細胞構造が子宮外妊娠または何らかのヒト以外の動物の子宮内での妊娠を伴う実験。
- c. 核移植または相応の技術によって体細胞から核のリプログラミングにより生み出されたヒト胚をヒトまたは動物の子宮内に着床させる研究。現在の科学的および医学的安全性の懸念を考え、ヒトの生殖的クローニングの試みは禁じられている。
- d. 核ゲノムの修飾を受けたヒト胚がヒトまたは動物の子宮内で着床または妊娠に至る研究。ゲノム修飾されたヒト胚には、核 DNA への工学的な改変を伴うヒト胚やそのような改変が生殖細胞系を通して継承される場合の修飾された核 DNA をもつヒトの配偶子

から生成された胚などがある。

- e. ヒトの配偶子を形成する可能性のあるヒトの細胞が組み込まれている動物のキメラを交配する研究。

綿密な審査の意義がある胚研究の新興カテゴリー

**推奨 2.1.4:** ISSCR は、厳格な EMRO プロセスで実施される、配偶子や接合体や着床前のヒト胚における核ゲノムの修飾を必要とする検査値ベースの研究を支持する。このような研究は、遺伝子疾患の伝播を回避することを目的とした戦略において、基礎的な知識を補強するものであり、核ゲノムの修飾の潜在的な安全性と利用についての配慮が行き届いた協議を周知するためには不可欠である。さらに明らかなことが科学的領域と倫理的領域で判明するまで、ISSCR は、ヒトの生殖の目的でヒト胚の核ゲノムを修飾する試みは尚早であり現時点ではこれを禁じるという姿勢である。

科学者は現在、ヒト胚の核ゲノムの修飾技術に関する正確性と精度についての理解が不十分であり、またそのようなプロセスを経て誕生する個体の安全性と考えられる長期的なリスクについても完全に把握できていません。さらに現在までのところ、これらのゲノム編集技術の性能と限界に関し、またヒトの生殖細胞系への応用の意義についても、国際的な場での公的な意見交換が十分に行われておりません。ISSCR は、医療利用が認可されるようになる場合、ヒトの生殖細胞系の修飾の倫理的、法的、および社会的意義について、より深く厳しく熟考する必要があると主張しています。

対照的に、ミトコンドリア補充療法は異なる方法をいくつか採用するもので、核ゲノムへの直接的な修飾を必要としません。ミトコンドリア交替法の安全性と有効性についての前臨床研究は現在進行中であり、適切な規制監視の下で続行するものとします。このこの技術については、配慮が行き届いた科学的小および倫理的な議論が英国や米国、その他世界各地で近年行われています (U.K. Department of Health, 2014; National Academies of Science, Engineering and Medicine, 2016)。これらの

先行報告や本ガイドラインに記載されているガイドダンスでは、ミトコンドリア補充療法の臨床応用の審査、承認、監視について、妥当と思われる機構を定めています。

専門的審査の根拠となるヒト-動物キメラ研究

**推奨 2.1.5:** 中枢神経系または生殖細胞系のキメラ現象を成功させるため、ヒトの全能性または多能性細胞を動物宿主に組み込むことを要する研究には、専門的な研究の監視体制が必要である。そのような監視は厳格な科学的知識または妥当な推論に基づき、入手可能なベースラインの動物データを利用するものとし、動物の権利保護の原則を入念に適用する必要がある。

動物の中枢神経系への高度な機能の組み入れが考えられるヒトの細胞を使用するキメラ研究、または、動物宿主でヒトの配偶子を生成するためのキメラ研究は、特別な審査を必要とします (ISSCR, 2006; Academy of Medical Sciences, 2011)。機関は、実験動物の神経系に組み込めるヒトの神経細胞を伴うキメラ研究を行う場合、専門的な、または既存の動物研究の審査プロセスで審査するものとします。機能の組み入れの程度が、動物宿主の性質が実質的に変えられる可能性があるという懸念を引き起こすのに十分なほど高い場合、専門的な審査プロセスが行われるきっかけとなり、特にキメラ現象が密接に関連している霊長類種にキメラ現象が生じる場合には厳密に行うこととします。動物の飼育と使用に関する委員会による審査は、当該のテーマに特化した専門知識を備えた科学者と倫理学者による補足を行うこととします。

幹細胞ベースのヒトとヒト以外の生物のキメラ研究に関する審査と監視を支援するため、ISSCR Ethics and Public Policy Committee は、通常は機関の動物研究委員会が対応することのない一連の考慮点を通して、審査員の手引きとなる勧告書を作成しました (Hyun et al., 2007)。遺伝子改変実験動物を使用した過去の経験から、変化が新たな障害や欠陥を生み出す可能性をもたらす場合は相応の警戒を行う十分な理由となります。改変動物を伴う研究で行うべきことを記した現在のベストプラクティスは以下のとおりです。(a)動物のベースラインの

データの設定、(b)種に典型的な動物の標準からの逸脱に関する研究中的数据収集の継続、(c)改変動物の福利保護の変化を確認する小規模のパイロットスタディの使用、(d)モニタリングの継続と、プロトコールの変更と被験動物の試験中止の必要性を判断するための権限のある監視委員会への報告。データ収集の取り組みから得られる調査結果を正確に報告し、第三者でもそれらの上に構築していけるように公表するものとします。これらの4つのステップには、改変動物の予想外の苦痛を最小限に抑えるねらいがあります。審査者と試験担当医師は、勧告書に記された倫理的な基準の案に従いつつ、個別の状況に合わせて適切な判断を行うものとします。

## 2.2 生体材料の入手

ヒトの胚や幹細胞の研究を実施するうえで、ヒトの配偶子、胚、胎児の組織、体細胞の入手は不可欠です。ヒトの胚と幹細胞の研究に従事している専門の科学者の国際的なコミュニティでは、ヒトの生体物質が世界的に受け入れられている研究倫理の原則や現地法規に準じて入手されることを徹底するよう義務づけています。

### 入手の監視体制

**推奨 2.2.1:** ヒトの胚と幹細胞の研究への使用が予定されるすべての配偶子、胚、または体細胞の入手前に、厳密な審査を行わなければならない。

専門の EMRO プロセスまたは既存の被験者審査委員会による、幹細胞に特化した専門知識で強化した審査は、弱い立場の人間が各自の従属的な状況や自発的に同意を提示する能力が制限されていることが原因で利用されることがないように、またヒト生体材料の提供において、過度の勧誘やその他の不当威圧がないように保証しなければなりません。

### 生体材料の同意

**推奨 2.2.2:** 胚および胚性幹細胞の研究用生体材料の提供はすべて、すべての配偶子ドナーからのものも含めて、

明示的かつ同時のインフォームドコンセントが必須である。インフォームドコンセントは、研究チームに何らかの生体材料が届く予定のタイミングで、または生体材料を採取し将来の研究用途に備えて保管する時期に取得するものとする。

明示的かつ同時のインフォームドコンセントは、特に研究用の胚や不死化した幹細胞株を誘導させるためにドナーの生体材料を使用する目的で入手する時点でドナーが提示する同意として定義されています。これらの生体材料がヒト胚の作製（たとえば体細胞核移植により、あるいは全能性にリプログラミングする別の方法により）を伴う研究に使用される場合には、臨床業務の過程で採取される廃棄対象の組織や細胞についても、明示的な同意が必要となります。

研究者が組織バンクから体細胞を取得する場合、同時に同意を得る必要はありません。しかしながら、組織バンクのインフォームドコンセント文書でドナーの組織を使用する可能性として具体的に研究用の胚または配偶子の作製を明示している場合に限り、またそれを使用する可能性があることに対し明確に同意を示しているドナーの組織標本を使用する場合に限り、胚または配偶子の研究用に組織バンクから体細胞を入手する場合があります。

ヒトの生体材料を小児または決定能力を喪失している成人から得る場合には、親、法的保護者、または適用法のもとで権限のある人物から同意を得る必要があります。未成年または決定能力を喪失している成人本人の承諾を得ることも強く推奨されています。

### 胚および幹細胞研究のための生体材料採取に関する審査

**推奨 2.2.3:** 採取のプロトコールの審査は、自発的に研究に参加するという特異的な側面が生体材料ドナーに十分に説明されていることを保証できるものでなければならない。

研究者は、インフォームドコンセントを取得してケアを行うものとします。インフォームドコンセントのプロセスについては、言葉の障壁と研究対象



者の教育水準を考慮すべきである。研究用の生体材料の採取に対するインフォームドコンセントに揺らぐことのない一定の基準を採用することを推進するため、ISSCRは、ダウンロードして特別のプロトコールにカスタマイズできるテンプレート文書を用意しています（補遺2）。このサンプルは、特定の研究や試験に合わせて利用するため、また現地の法律に準拠するためにカスタマイズが必要となっています。

多能性幹細胞を生体材料から得る予定の場合、続くインフォームドコンセント文書や検討内容は、ヒトの幹細胞研究の主要な面に対応した情報を網羅するものとし、これには不死化した幹細胞株が生体材料のドナーと遺伝学的に一部または全面的にマッチすること、また幹細胞株は、現時点ではまったく予期されないが他の研究目的で機関外の他の研究者と共有される場合があることが含まれますが、その限りではありません。インフォームドコンセントの検討ポイントのリストについては補遺1を参照してください。

研究への組織の提供者に対する支払い

**推奨 2.2.4:** 研究の監視団体は、胚、配偶子、または体細胞の提供者に何らかの有価約因を弁済、補償、または提供するという提案をすべて許可しなければならない。

保管されている生体材料を研究用に提供することを選択した人への保管費用の払い戻しは、本人が研究に参加することを決断してから行うものとします。研究用に新鮮な体細胞または精子が提供される場合、ドナーが自己負担した費用の払い戻しは、審査プロセスの期間中に決定されることがあります。研究用に胚が提供される場合、または胎児の組織が提供される場合、それを入手するために、いかなる種類の支払いまたは有価約因も、自己負担額を超える金額でドナーに提供されることはありません。

**推奨 2.2.5:** 研究用に卵母細胞が提供される場合で、卵母細胞を臨床治療の過程とは別に採取するときは、金銭以外の負担に対する補償が不相応な勧誘材料にならないようにすること。

配偶子の入手期間中は、男性よりも女性への負担が大きいと、女性の努力に対し、公正かつ適切に謝意を表するものとする。同時に、搾取の可能性を回避するための予防措置が必要です。

研究用に卵母細胞の提供が認められている管轄区域では、被験者審査委員会と専門のEMROの担当者が、以下の基準に従って、卵母細胞を研究用に提供する女性の安全性、自発的な選択、十分な情報に基づいた選択について評価を行わなければなりません。

- a. 参加者募集業務についてはモニタリングを行い、経済的に貧しい女性など、社会的に恵まれない人が研究用に卵母細胞を提供するよう参加を不当に要請されないように徹底しなければならない。
- b. 研究対象者に生じる金銭以外の負担に対する補償または有価約因が認められている管轄区域では、被験者の時間、苦労、不自由に対する金銭での評価額を厳格に審査し、その補償が不相応な勧誘材料にならないよう徹底しなければならない。
- c. 卵母細胞の提供者の時間、苦労、不自由に対する補償については、現地の被験者審査委員会によって許可されている場合であれば、同様の侵襲性の負担がかかる医療手技を伴う他タイプの研究参加の場合における補償レベルと妥当な一貫性をもたせること。補償レベルは、卵母細胞の提供者に研究に参加した結果として生じる金銭以外の負担（身体的な不快感や苦労など）に対する謝意を示すことを目指すものとする。
- d. 研究用に提供予定の卵母細胞の数または質に対する何らかの類の支払いまたはその他の報酬は、一切支払われないものとする。
- e. 卵母細胞の入手は、医学的な資格を有する経験豊かな医師のみが行い、卵巣過剰刺激症候群のリスクを抑えるため、頻繁なモニタリングを取り入れなければならない。

- f. 排卵誘発の未知の長期的作用があるため、研究または生殖補助のための導入が否かにかかわらず、生涯で限定された回数で女性がホルモ的に誘導された卵巣刺激サイクルを経験するようにすること。配慮が行き届いた研究の審査および監視プロセスにより、限界を判断し、これは健康リスクに関する最新の科学的情報を踏まえて行うものとする。
- g. 同意取得または生体材料採取を担当する不妊治療のクリニックまたはその他の第三者機関には、得られた素材に対して具体的に支払いが行われるのではなく、むしろ専門的なサービスに対し詳しく定義済みのコストベースでの払い戻しおよび支払いが行われるものとする。不妊治療のクリニックは、研究用に組織を提供することで利益を得ないものとする。

卵母細胞の採取にまつわる倫理的考慮点と提供者の苦勞に対する金銭での評価において審査委員会のガイドとなるように、ISSCR Ethics and Public Policy Committee では、これらの問題に関する審議を概説した勧告書を作成しました (Haimes et al., 2013)。

#### 研究への同意と治療の区別

**推奨 2.2.6:** 研究のためにドナーとなる場合のインフォームドコンセントは、臨床治療の場合のインフォームドコンセントとは別にしておかなければならない。

自由意思および自発的な選択を促すため、配偶子の提供または不妊治療用の胚の作製に関連した決定には、研究でそれらの生体材料を利用することを申し出た試験担当医師により一切影響されないようにすることとします。臨床治療中、研究者は不妊治療チームのメンバーに対し、患者の最適な不妊治療に必要とされる分を超えて多くの胚の生成や卵母細胞の採取を行わないように要請することができます。可能な場合は、治療を担当する医師または不妊症の臨床医が、入手した素材について

研究の実施を申し出ている試験担当医師と同一人物とならないようにします。

Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) が発行している胎児組織の研究ガイドラインや米国の法令と矛盾することがないように、妊娠中絶についての女性の決定が、胎児の組織が研究に利用できる可能性があることに影響されてはなりません (Boer, 1994; OHRP, 1993)。胎児の組織の入手と研究のためのインフォームドコンセントは、法的に妊娠を中絶するという本人の決定が下されてから、ただし流産の手技の前に、本人から取得するものとします。医療手技は、提供された胎児の組織を研究に利用しやすくするためだけにケアの基準から逸脱することがないようにしなければなりません。医師やクリニックは、研究用に胎児の組織を入手することで利益を得てはなりません。

#### 生体材料の入手に関するインフォームドコンセント

**推奨 2.2.7:** ヒトの生体材料の入手に関するインフォームドコンセントのプロセスと試験デザインは確固不動のものであること。

インフォームドコンセント文書は、インフォームドコンセントのプロセスにおける局面の一つに過ぎません。インフォームドコンセント文書の目的は、倫理的に関連のあるすべての情報が検討済みであることを記録することにあります。インフォームドコンセント文書のみで、研究スタッフとヒト生体材料のドナーとの間の話し合いの代替となることはできません。したがって、研究者には、インフォームドコンセントのプロセスそのものを充実させることに重点を置くことが奨励されています。これらのプロセスは以下の方法で補強することができます。

- a. 可能であれば、インフォームドコンセントの話し合いを行う者が研究プロトコルにおいて既得権益を持たないものとする。研究チームのメンバーがインフォームドコンセントのプロセスに参加する場合、各自の役割を開示し、情報が透明かつ正確な方法

で提供されることを保証するための配慮を行わなければならない。

- b. 経験的研究から、インフォームドコンセントは、受け身的な単発の開示とは対照的に、動的で、インタラクティブで発展的なプロセスとして最も効果的であることが明らかにされている (Flory and Emanuel, 2004)。したがって研究者は、生体材料のドナーに対し、研究プロトコルへの関与について検討するための十分な機会を提供するものとする。
- c. ヒト生体材料の入手前に提供者からの要請があれば利用できるカウンセリングサービスを用意しておくこと。
- d. 同意手続きについては、ヒトに関するすべてのタイプの生体物質を入手するためのインフォームドコンセントについての研究や、卵母細胞の回収に伴う長期的なリスクについて関連のある進行中の試験を鑑みて修正を行うものとする。

## 2.3 ヒト多能性幹細胞株の誘導、バンキング、および分配

**推奨 2.3.1:** 新しい hESC 株の誘導の提案は、適切な専門知識を備えた科学者が科学的に正当性を示して実施するものとする。研究界に細胞株を分配する義務は、これらの誘導を行う権利と相並んでいる。

専門の EMRO プロセスは非胚性幹細胞株の誘導には不要ですが、バンキングと配布の一般原則と行動目標は科学的に有益なすべてのクラスの幹細胞株に広く適用されています。

誘導におけるバンキングのプロトコール

**推奨 2.3.2:** 新しい細胞株のバンキングとオープンアクセスについての明確で詳細な概要を誘導案に組み込むものとする。新規の多能性幹細胞株は通常、誘導と最初の公表後にできる限り早期に利用できるようにしておくこと。

多くの資金提供者や学術誌のポリシーと矛盾しないように、ISSCR では、細胞株が公表時点でリリースおよび分配される場合には一括集中されたりリポジトリへの早期のデポジットを研究者に推奨しています。細胞誘導を実施する試験担当医師は、新株の特性付け、保管、バンキング、および流布について、詳細に文書化したプランを用意するものとします。誘導を行う試験担当医師は、ドナーのプライバシーを保護するためのプランを提案することとします。また、試験担当医師は、データ集約型の研究を行うこの時代には、完全なプライバシー保護を保証することが困難な場合があることをドナーにも知らせておくこととします。

付帯的な調査結果

**推奨 2.3.3:** 研究者とリポジトリは、付帯的な調査結果研究を被験者に伝えるか否か、またその方法について述べたポリシーを作成するものとする。このポリシーはインフォームドコンセントのプロセスで説明しなければならない。また、被験者の候補者は、付帯的な調査結果があった場合にどのタイプの受取を希望するか選択できるものとする。公衆衛生との関連で調査結果を報告することは、特定の管轄区域の法律によって義務付けられている場合がある。

ヒトの幹細胞株、特に体細胞から誘導した細胞株を使用した研究中に、生体材料ドナーにとって重要となる可能性のある情報を試験担当医師が発見することがあります。生体材料ドナーに付帯的な調査結果を伝えることの正味の有害性とベネフィットは現在不明であるため、管理する付帯的な調査結果への単一のアプローチがすべての試験や管轄区域において適切であるとは限りません。研究対象者に付帯的な調査結果を伝えるプランが試験に盛り込まれている場合、研究者は、被験者の担当医が従事し、可能であれば発見された付帯的な調査結果の検証を含む実用的で十分なリソースのあるフィードバックのメカニズムを提案しなければなりません。

他の研究者から素材を受け取る研究者は、ドナーと接触しようとしたたり、付帯的な調査結果の情報からドナーを特定したりすることを通常は禁じられていることを認識しておく必要があります。再接



触は、研究の主たる施設または一括集中されたリポジトリの管理に関する問題です。ただし、二次的な立場の研究者は、これらの責任を負ういずれかの当事者の付帯的な調査結果に関するポリシーを把握しておくべきです。

与えられたサンプルについて、一括集中されたリポジトリは、一次的な立場の研究者（またはその他の生体材料の採取担当者）が作成しインフォームドコンセントのプロセスでドナーに開示した付帯的な調査結果のポリシーを厳守するものとします。

付帯する調査結果に関するポリシーの施行が成功するか否かは、細胞株の分布のトレーサビリティに大きくかかっています。したがって、細胞株が研究試料提供の合意書（MTA）を厳守して分配されることをすべての提供者とレシピエントが確保するものとします。

リポジトリ

**推奨 2.3.4:** ISSCR では、新たに誘導された幹細胞株のデポジットの受け入れと、国際的なスケールでの分配が期待される国内外のリポジトリの設立を奨励している。

幹細胞株の簡単な交換や流布を容易にするために、リポジトリは一般的な方法や基準を設けて厳守するよう努めるものとします（セクション 5「幹細胞研究の基準」も参照）。少なくとも、各リポジトリは独自のガイドラインを制定し、一般に利用できるようにしなければなりません。リポジトリは、明確で容易にアクセス可能な物質移動合意書を用意しておかなければなりません。物質移動合意書のサンプルが補遺 3 に示されています。各リポジトリは、分布についての独自の基準を設けて問題ありません。細胞株がその基準を満たさない場合、リポジトリは拒絶する権利があります。リポジトリは、多能性幹細胞株と関連素材のデポジット、保管、分布についての明確で一般公開されるプロトコルを用意しなければなりません。

デポジットについて、リポジトリは、預入者の当該の研究審査および監視プロセスに関連した文書を受領しなければなりません。その文書は

リポジトリ内のファイルに保管するものとします。これには、本ガイドラインで概要をまとめた入手の倫理的および法的原則に準じた研究素材の入手のプロセスの承認の証明、新細胞株の誘導のプロトコルの承認、ドナーのインフォームドコンセント文書のコピー、また該当する場合はドナーに対する何らかの類の直接の出費または財政的考慮点に対する払い戻しなどが含まれますが、必ずしもこの限りではありません。

リポジトリは、預入者からすべての技術的な情報を得るものとします。たとえば、細胞株の誘導に使用した方法、培養条件、感染性疾患の検査、継代数、特性付けのデータなどがこれにあたります。リポジトリは、この情報を公的に利用できるようにするものとします。リポジトリが預入者のプロトコルを修正したり、追加データを得たりした場合には、それも利用できるようにしておくこととします。

リポジトリがすべきことには以下が挙げられますが、この限りではありません。

- a. デポジットの用途の概説と受け入れ。
- b. 固有の識別子（カタログ番号）のデポジットへの割り当て。
- c. 細胞株の特徴付け。
- d. ヒトの病原体検査。
- e. 細胞株の増殖、メンテナンス、保管。
- f. すべての手技の品質保証と品質管理。
- g. 細胞株の適切な特性付けのデータ、プロトコル、入手可能性を示したウェブサイトのメンテナンス。
- h. 分配された細胞株の追跡。
- i. 素材の分布の明確かつ公正なコストスケジュールの郵送。リポジトリは国外にも分配し、送料および手数料を含めた必要な経費のみを請求するものとする。

- j. ドナーに付帯的な健康関連の調査結果を伝える場合、適用できれば、措置プランを厳守する。

#### 幹細胞株の由来

**推奨 2.3.5:** 細胞株が研究界に広く採用される場合には、幹細胞株の由来の文書は極めて重要である。由来は、ゲノムや機能性の特性付けに関する当該のインフォームドコンセント文書と生の一次データへアクセスすることで、容易に証明可能となるはずである。

ヒトの幹細胞株の生成に関係する素材の性質から、ドナーとドナー情報のプライバシーを守るための適切な保護策を採用すべきです。幹細胞株を可能な限り役立てるため、また将来の潜在的な治療用途を妨げることがないようにするため、ドナー情報では、できるだけ細胞株に加えて性別、民族性、病歴、感染性疾患のスクリーニングを含むがこれに限らず多くの情報を保管するものとします。現地の法律に従い、ドナーサンプルおよび細胞株は、匿名化するか身元を特定できないようにすることとします。インフォームドコンセントとドナー情報は、直接経費の払い戻しまたは入手の過程で示された何らかの金銭的または有益な考慮点もすべて含め、リポジトリが収集して保管するものとします。

#### 研究素材へのアクセス

**推奨 2.3.6:** これらのガイドラインと適用法のもとに決定されているとおり、研究者が過度の金銭的な制約または手続きの煩雑さによる障害を受けることなく、科学的に安定した倫理的な目的のため、研究素材への妨害なきアクセス権を付与されることにより、公営か民営か、また学術的か非学術的かを問わず、ヒトの幹細胞研究に携わる機関は手技を発展させるものとする。

ISSCR では、そのような機関に対し、民間の事業体への知的所有権の譲渡の手配を行う場合には、研究界への非排他的なアクセスを維持するために最善の努力を行い、第一目標として公益を促すよう強く訴えています。ISSCR は、ヒト幹細胞研究に携わる特権を付与される場合の必要条件として、非

商業的な研究の生物医学的研究のコミュニティが素材をすぐに利用できるようにすることに研究者は同意しなければならないという原則を支持しています。細胞株の増殖、取扱い、発送の管理費については、細胞を提供する事業体または研究者が過度の経済的負担を負わないようにするため、受け取る側が負担するものとします。

ISSCR は、ヒト幹細胞研究を実施する科学者に対し、これらの価値ある研究一つを国境を越えて広く流布させることを推進するため、オープンな分配を許可している国内外の受託所に、誘導させたヒトの幹細胞研究を付託することを奨励しています。科学者と幹細胞の受託所は、国際的な共同研究を推進するための標準業務手順書を統一させるために協働するものとします（セクション 5「幹細胞研究の基準」も参照）。

## 2.4 施行のための機序

**推奨 2.4.1:** これらの ISSCR ガイドラインは、学術的基準、専門的基準、および機関の独自の規制による基準を通して支持され施行されるものとする。

配慮が行き届いた透明性のある対話を通してヒトの胚および幹細胞の研究の倫理的基準および慣行のコンセンサスの発展は、世界各地での研究のための信頼性をもって進められる、また科学のおよび倫理的コミュニティによって妥当として受け入れられる国際的な共同研究において、極めて重要な促進剤となります。このような基準と慣行は、現場のすべての研究者に適用できる包括的な行動規範を示します。科学的な出版物の熟練または相応の著者は、本ガイドラインで例示される行動規範がヒトの胚と幹細胞の研究を実施する過程で厳守されることを保証する責任を、また若手の試験担当医師が各自の組織やプロジェクトで業務を担当する場合の監督を行うことの責任を特に担うものとします。ヒトの胚と幹細胞の研究を請け負う機関では、このような基準や慣行に関する最新情報により、そのようなプロジェクトに取り組む研究者を、特に若手の試験担当医師を支援するよう努めることとします。

研究が綿密な倫理基準に準じて実行されることを徹底することは、ピアレビューに対する正当な関心事項であり、科学的な出版物の編集過程の一環です。学術誌の編集者と原稿の審査者は、研究プロセスの倫理的なフレームワークと監視体制の審査を十分にできるようにするため、研究のプロトコールとインフォームドコンセントへのアクセスを求めることや、これらやこれらに相当するガイドラインや適用できる法規の遵守に関する著者の声明を要請することがあります。著者は、適切な研究監視プロセスに従って承認を得た後に研究が実行された旨を記載するものとします。

助成金の申請者、特に個人で研究を請け負っている科学者の場合は、資金提供団体に研究案が当該の現地および国の法規や本ガイドラインまたはそれらに相当するものに倫理的かつ法的に準じていることを証明するにふさわしい文書を提示するべきです。資金提供を行う組織は、これらのガイドラインまたはこれらに相当するものを遵守することを保証し、その組織から資金助成を受ける研究の実施者も同様に順守することを要請するものとします。

最後に、先述のとおり、ISSCR は、ヒトの素材（配偶子、胚、体細胞）を研究用に取得するためのインフォームドコンセント文書の例とヒトの胚および幹細胞の研究の世界的に受け入れられる基準と慣行の採択を推進するための物質移動合意書の例をダウンロードできるようにしています（補遺2および3）。これらのテンプレートは、現地の法律に従うために修正しなければならない可能性があります。

### 3. 幹細胞の臨床応用

本セクションは、幹細胞の基礎研究が適切な医療利用に責任をもって応用されるようにするため、取り組むべき科学的、臨床的、規制的、倫理的、および社会的な問題に焦点を当てています。

幹細胞の基礎研究が急速に進展し、ヒトの疾患の動物モデルでの細胞ベースの介入の成功例が数多く報告されていますが、それにより、再生医療や細胞療法の将来性への高い期待が生まれています。

メディアや一般市民から細胞療法に対する多大な注目が集まるにつれ、問題の傾向は、医療利用の開始や、冷静に評価された安定した厳格な前臨床のエビデンスにより正当化されるよりもはるかに前に行われる治験に向かっています。臨床実験は研究対象者にとって負担があり、また費用がかかるものです。安定した理論、妥当と思われる機序、成功の高い確率が得られる前に医療介入の新規の方式に投資することは、限られたリソースを浪費し、不必要に研究対象者をリスクに曝すものです。本セクションでは、臨床応用に向けた慎重なエビデンスに基づく進展を主唱します。幹細胞科学は、一般に受け入れられている安定した慣行のガイドラインを厳守してその可能性が実現されるように、最適に位置づけられています。

#### 3.1 細胞のプロセッシングと製造

ほとんどの国と管轄区域では、新規の治療法が集団にとって最も広くベネフィットをもたらすようにするため、薬物療法への細胞製品の使用は、患者の予防とリソースの慎重な使用を徹底する目的で、政府機関により規制されています。一部の細胞ベースおよび幹細胞ベースの製品は現在、ヒト用に承認されていますが、ますます多くの新規の細胞製品が無数の疾患の適応症について検証中であり、またプロセッシング、製造、規制当局の承認過程における新たな課題を示しています。本ガイドラインは、種々の潜在的な細胞製品を考慮し、患者に使用予定の細胞の完全性、機能性、安全性を可能な限り確保するため、慎重な専門家による独立した審査や監視のもとで実施される細胞のプロセッシングや製造に重点を置きます。ヒトの体外での細胞の最小限の操作であっても、病原体によるコンタミネーションのリスクが別途加えられることになり、細胞培養の経路が長期化すると、ゲノム不安定性やエピジェネティックな不安定性の可能性をもたらし、これが細胞機能の変化や悪性病変につながる可能性があります。多くの国では患者への細胞移入を制御する法規が制定されていますが、細胞プロセッシングのために最適化された標準業務手順書、特性付けのためのプロトコール、リリースの基準は、多能性細胞や多くの付随する細

胞療法の新規の誘導株に向けて今なお推敲されています。

幹細胞とその継承の固有の増殖的および再生的性質やこの治療様式の利用における固有の不確実性を考慮すると、幹細胞ベースの治療法は、既存の法規の範囲では予測され得なかった独特の課題を、規制当局に示しています。以下の推奨事項には、細胞のプロセッシングと製造に向けた全般的考慮点を記載しています。

### 3.1.1 素材のソーシング

#### ドナーの同意

**推奨 3.1.1.1:** 同種異系を使用する場合の細胞提供の場合、ドナーは書面による法的に有効なインフォームドコンセントを提示するものとする。このインフォームドコンセント文書には、該当する場合、潜在的な研究と治療での利用の条件、付帯的な調査結果の伝達、商業利用の可能性、およびその他の問題点について触れるものとする。

被験者またはその代理の意思決定者が各自の研究参加における幹細胞に特異的な側面を正しく理解するように、研究者は徹底するものとします。インフォームドコンセントの検討ポイントのリストについては補遺1を参照。

ヒトのドナーからの組織の最初の入手については、管轄区域に応じて医薬品の製造および品質管理に関する基準（Good Manufacturing Practice：GMP）を必要とする場合としない場合がありますが、ヒトの組織入手に関連した優れたラボの慣行や規制当局のガイドラインに常に従い、コンタミネーション、感染、病原体伝播のリスクを最小限に抑えるための普遍的な予防措置を維持するものとします。

#### ドナーのスクリーニング

**推奨 3.1.1.2:** ドナーには、血液および固体の臓器提供の場合に行われているとおり、感染症やその他の危険因子について、また該当する場合は遺伝子疾患についてスクリーニングを行うものとする。

多能性細胞を生成するための組織の入手は、他の目的で細胞を入手する場合と同様で、同一の規約で規定されるものとします。しかしながら、組織提供と多能性幹細胞世代との間の重大な差異によりスクリーニングの重要性は高まっており、組織は限定された数のレシピエントに分配されますが、iPS細胞または他の多能性由来同種異系組織は大規模集団で移植される可能性を有しています。また、細胞は培養によって増殖されたり、移植前に異種培養素材に曝露されたりする可能性が高いです。よって、ウイルスやその他のプリオン粒子のような感染因子の伝播のリスクもこれに伴い大きくなります。規制の遵守や細胞の追跡は慎重に行い、リスク緩和プランを開発することは、細胞ベースの療法の応用や採択に極めて重要です。米国食品医薬品局（FDA; <http://www.fda.gov/>）や欧州医薬品庁（EMA; <http://www.ema.europa.eu/>）などの規制機関は、ドナーのテストやスクリーニングすることに関するガイダンスを発行しています。

### 3.1.2 製造

組織から生成された細胞誘導株は、熟考の末製造された製品であり、さまざまな規制を受けています。一般に、現行のGMPプロトコールは、細胞製品を製造する意志のあるすべての研究者が利用できません。

#### 製造の品質管理

**推奨 3.1.2.1:** 試薬とプロセスはすべてクオリティコントロールシステムと標準業務手順書の対象とされ、試薬の質と製造で使用するプロトコールの整合性を図る。医療利用を意図して大規模に操作された幹細胞については、GMPの手技を守るものとする。

種々の異なる細胞のタイプ、組織のソース、および製造と使用の方式には、細胞のプロセッシングと製造への個別のアプローチが必要となります。培養中のいかなる時点でも細胞のメンテナンスでは、*in vivo*でそれぞれ異なる選択圧を細胞にかけます。培養中の細胞が熟成し、ジェネティックな変化もエピジェネティックな変化も分化の挙動や機能と同様に蓄積していく可能性があります。細胞培養中のゲノム安定性に対する科学的な理解と、培養細



胞のジェネティックおよびエピジェネティックな状態のアッセイは、今なお進化しています。他の文書と同様に、FDA と EMA によるガイダンス文書には、細胞製品の製造と品質管理のためのロードマップが示されています。しかしながら、将来開発される多くの細胞製品に予測が困難な挙動を伴う完全に新規の疾患単位がみられると想定した場合、科学者は規制当局と協同で規制プロセスを通知するために最新情報を利用できるようにしておく必要があります。重要な目標は、細胞のアイデンティティ、純度、作用強度の比較を可能にする国際基準の開発です。これは、研究を比較するうえで極めて重大であり、また用量反応関係の信頼性と毒性の機序の評価を保証するものとなります。

#### プロセッシングと製造の監視

**推奨 3.1.2.2:** 細胞のプロセッシングと製造のプロトコルの監視と審査の程度は、細胞の操作、そのソースおよび使用目的、臨床治験の性質とその治験を受ける研究対象者の数によって誘発されるリスクと比例する。

多能性幹細胞には、培養の期間が長期でメンテナンスを行う場合の変異の獲得能、不適切な細胞表現型への増殖および分化、良性奇形腫または悪性増殖物の形成、また成熟不良などの別のリスクもあります。

幹細胞由来製品の安全性を最大化にするためには、適切なテスト法を考案しなければなりません。

レシピエントに大きなリスクを作り出す因子には、細胞の増殖分化の可能性、ソース（自家性、同種間）、遺伝子操作のタイプ、該当する場合は相同的 vs 非相同的または異所的な使用、レシピエントに残存するもの、細胞タイプの種の特異度、組織または器官への細胞の組み込みの期待（対してたとえば封入）などがあります。

十分な細胞材料を利用できる場合、独立した専門家のパネルが審査を行う間に指定されたとおりに、適用すべきアッセイには、グローバルで包括的なジェネティックおよびエピジェネティックな評価と機能のアッセイがあります。低温保存された製品や、それ以外の方法で保管された製品については、短期または長期の保管が製品の効力に及ぼす

影響を判定しなければなりません。リスク増大と関連のあるヒトの素材（たとえば同種異系およびプールされたソース素材）は、安全性と品質について厳密に検査を行うべきです。

細胞ベースの製品が最小限の操作で得られ、そのために規制当局の監視が免除される場合、独立した公平な専門家が規制当局の監視の適切なレベルを判定できるように、実施者には細胞の操作プロセスについて詳細な調査を行う義務があります。パブリックコメント用に FDA から提供される最近のガイダンスの草案には、自家組織の細胞ベースの製品の操作がもはや軽微とはみなせない、あるいはそれに相当する使用法で、ゆえに FDA の監視下に置かれる必要がある場合を詳細に描写するための、配慮が行き届いた説得力のある原則が示されています（Food and Drug Administration, 2014）。

一般に、細胞は臨床試験の後期相に検査されたり、臨床現場で使用されたり、あるいは複数の患者に投与されるため、細胞のプロセッシングと製造に対する審査の厳格性は高くすべきです。

#### 培養の成分または細胞の保存

**推奨 3.1.2.3:** 細胞の培養または保存に使用される動物起源の成分は、可能な場合はいつでもヒトまたは化学的に既知の組成成分に代えるべきである。

動物起源の成分は種類が多岐にわたることが多く、病原体または不必要な生体物質を移入するリスクがあります。研究者は、実行可能な選択肢が不足していることを証明できれば、また動物ベースの成分を使用する場合の望ましいリスク・ベネフィットを実証できれば、この推奨事項に反論することができます。

#### リリースの基準

**推奨 3.1.2.4:** ヒト用の細胞をリリースする基準は、培養による後天性異常のリスクを最小化するように設計されていなければならない。製造中のテストとともに最終製品のテストは製品のリリースに必要となる可能性があり、審査のプロセスで指定すべきである。

多能性細胞の性質と奇形種を形成する生来の能力を考えると、hESC と人工多能性幹細胞またはそれらの分化型の誘導株に備わる潜在的な腫瘍形成能に

は特に懸念があります。製造過程のテスト中に、プロトコルの審査プロセスによって定義される付加的なグローバルなジェネティックおよびエピジェネティックなパラメータと同様に、核型の不安定性を評価することはしばしば重要となります。

#### リポジトリとデータベース

**推奨 3.1.2.5:** 資金提供団体、産業界、監査機関は、特定の疾患治療のための細胞株の有用性を判定するために十分な情報を含む臨床的に有用な細胞株の公的なリポジトリとデータベースを設立するよう取り組むべきである。

最小限の操作と即時使用を伴う幹細胞製品もあるが、他の幹細胞製品は将来的な仕様を意図されたものであるため、保管が必要です。先例では幹細胞バンクには以下の2つのタイプがあります。(a) 民営バンクで細胞は個人から採取して将来的に本人または指名された家族が使用するために保管されているもの。(b) 公営バンクで、マッチするレシピエントのためにニーズベースの優先権リストに基づき、細胞の入手、プロセッシング、保管、誘導させるもので、血液バンキングと類似のモデル。幹細胞ベースの治療法が効果的であることが証明され、標準治療となると、バンクの設置は公益扱いとなる可能性がある。バンクは遺伝的多様性を反映し、社会的公正と広範囲にわたるアクセスを促すものとなります。

機密情報のリリースを制限している間、適切な人物へのアクセスを推進するためにはデータベースの設計について慎重に考慮する必要があります。統合型のリポジトリが設置される可能性は低いことから、保管基準の統一化を図り標準的な操作手順のコンセンサスを得るため、骨髓レジストリまたは血液バンク組織の細胞株に合わせてグローバルの公平な権限を持つことが重要です。

## 3.2 前臨床試験

前臨床試験の目的は、(a) 製品の安全性のエビデンスを示し、(b) 治療効果の原理の証明を確立することにある。ヘルシンキ宣言やニュルンベルク綱領などの国際的な研究倫理のポリシーは、臨床

試験の前に動物実験を実施することを強く奨励しています。ヒトで幹細胞を使用した臨床試験を始める前に、研究者は、*in vitro*や動物の適切なモデルでの臨床的な有望性の説得力のあるエビデンスを用意するものとします。ここでの基本的な原則は、前臨床試験は厳密にデザインされ、報告され、独立した審査され、臨床試験の開始前に規制当局の監視の対象とされなければならない、というものです。これにより、試験は確実に科学的かつ医学的に正当化されやすくなります。

細胞ベースの治療は、前臨床試験の独特な課題を与えます。多くの場合、同じ種の同種細胞は利用できません。免疫抑制動物モデルは有益ですが、移植された細胞では免疫系の作用を把握できません。移植された細胞は著しく複雑で、予測不可能な方法で移植後に変化する可能性があるため、動物モデルでの細胞療法ヒトへの外挿は低分子製品の場合よりも難題がかなり多くなっています。

### 3.2.1 全般的考慮事項

#### 動物の権利保護

**推奨 3.2.1.1:** 幹細胞ベースの治療法のための前臨床研究で動物モデルを多用していることを考えれば、研究者は、可能な場合はいつでも、使用動物数の削減 (Reduce numbers)、プロトコルの改善 (Refine protocols)、実験舞台の試験管内や下等動物への置換 (Replace animals with *in vitro* or non-animal experimental platforms) の3Rの原則を厳守すべきである。

この推奨事項は、再現実験の実施や十分な統計的検出力の達成と相容れないものではありません。実際に、これらは、動物実験が揺るぎない結論を裏付けることを保証するための重要なステップです。なお、この推奨事項は、試験管内や下等動物での実験が臨床調査の裏付けに十分であることを示唆するものとして解釈すべきではありません。

#### 前臨床試験の目的

**推奨 3.2.1.2:** ヒトでの早期相の試験の前に、前臨床試験での安全性と有効性の厳密な立証を行うべきである。試験開始に必要なとされる前臨床のエビデンスの強さは、予想

された治験のリスク、負担、倫理的な感受性に比例している。

有効性試験は、ヒトの治験に進むための科学的根拠を提供するものです。重症度の低い研究対象者を必要とする治験を予定している場合や、侵襲的な送達アプローチが予測される場合、または細胞製品がより大きなリスクと不確実性を示す場合には、デザインと報告の非常に厳格な基準が求められます。しかしながら、科学的リソースを慎重に利用するとは、研究対象者の疾患が進行している場合やリスクが中程度の場合でも、期待される有効性の安定した科学的エビデンスに基づくことを意味します。

#### 試験の妥当性

**推奨 3.2.1.3:** 安全性と有効性を検証する前臨床試験はすべて、臨床的有望性に対する的確で正確で不偏の測定を裏付ける方法でデザインすべきである。特に、治験開始を通知するようにデザインされた試験は、高い内部妥当性を備えているはずであるため、モデル化することを意図した臨床シナリオの典型となり、再現されるものとする。

臨床治験のように、前臨床実験では、選択バイアスや公表バイアスなどのバイアスと交絡因子の多くのソースに直面します。数十年にわたり、臨床研究者は、無作為割り当てや、盲検化した転帰評価、または検出力の算出などの技術を用いてバイアスと交絡の影響を最小限に抑えようとしてきました。このような厳密性は、治験を裏付けることを意図した前臨床試験にも適用すべきです。多数のグループがこれまでに、治験を裏付けることを目的とする前臨床試験のデザインの基準を明確に表現してきました (Fisher et al., 2009; Henderson et al., 2013; Landis et al., 2012; Kimmelman et al., 2014)。主なデザインの原則には以下が挙げられます。

- a. 研究者は、各自の試験が十分な統計的検出力をもち、適切なコントロール力、無作為化、盲検化を使用し、また必要に応じて用量反応関係を確立することを徹底することで、バイアスとランダムな変動を抑えるものとする。
- b. 研究者と治験依頼者は、前臨床試験で臨床治験の設定を確実にモデル化するものとする。

る。研究者は、ベースラインで疾患の表現型を特徴付けし、ヒトの疾患に最もマッチする動物モデルを選択し、臨床的転帰に最もマッチする評価項目を使用し、治療効果の機序を裏付けるエビデンスを示すものとする。

- c. 研究者と治験依頼者は、理想的には独立した検査現場で 1 頭を超える複数の動物モデルで、動物での作用を確固たるものにすべきである。
- d. 研究者と治験依頼者は、試験が予備的か (すなわち、基礎科学の主張の仮説を立てたり立証したりすることを意図するもの) 確証的か (すなわち、予め規定された仮説とプロトコルを使用し、揺るぎない主張を裏付けるため原動力となるもの) を予め規定し報告するものとする。前臨床研究者は、臨床的有用性の主張をあえて確認試験の後のみに表明すべきである。

#### 3.2.2 安全性試験

ヒトの細胞は、セクション 3.1「細胞のプロセッシングと製造」で言及した条件下で生み出されるものです。不必要な細胞タイプによるコンタミネーションの可能性を含む細胞集団の特性付けに対し、また、細胞製品の増殖や異常な分化を制御するための適切な保護策に対し、特別な注意を払うべきです。細胞が培養により増殖し、特に長期的あるいはストレスの多い条件下で培養された場合、異数性または DNA 再構成や欠失およびその他のジェネティックまたはエピジェネティックな変化など、腫瘍形成のような重大な病理を引き起こす素因を作る可能性のある特徴または異常を呈する場合があります。

#### 細胞の特性付け

**推奨 3.2.2.1:** 臨床治験で採用される細胞は、*in vitro*での試験を通して潜在的毒性を評価するため、また動物で検討される臨床的病態や組織生理学の可能性に備えて、最初に厳密に評価しなければならない。



血液生成や重層上皮のシステム以外で、幹細胞またはそれらの誘導株の注入または移植と関連のある毒性による臨床的経験はほとんどありません。細胞ベースの介入は、既知のリスクや予測されるリスク（たとえば、点滴による急毒性、免疫反応、腫瘍発生）のほかに、経験によってのみ検出されるリスクを示す。動物モデルでは、細胞ベースの介入に伴うあらゆるヒトの毒性を再現することはできないため、前臨床分析には特別な注意が必要である。本セクションでは、幹細胞またはそれらの後継に特有となる可能性の高い毒性を定義します。

#### 腫瘍形成能試験

**推奨 3.2.2.2:** 特に培養で大規模に操作され、遺伝子が組み替えられている場合、または多能性の場合、腫瘍形成能のリスクは幹細胞ベースの製品において厳しく評価されなければならない。

腫瘍形成能のリスクを評価するプランは、初期の治療の前に審査し承認されるものとしします。多能性幹細胞由来の製品の場合、最終製品で、残りの未分化細胞の残存を最小限に抑えるための、またこれらの細胞が長期的な動物試験において腫瘍をもたらすことがないことを実証するための、適切なプランが必要です。

#### 生体内分布試験

**推奨 3.2.2.3:** 細胞ベースのすべての製品について、注射剤が局所性か全身性かにかかわらず、研究者は細胞の精密で感度の高い生体内分布の試験を実施するものとする。

細胞が体内で残留したり広がったりする可能性があるため、細胞の全身送達は、試験担当医に、細胞が全身に分布し組織内に留まり、増殖し分化する性質と範囲を把握させるという余計な負担をかけます。移植した細胞集団のホーミング、保持、その後の遊走の画像診断およびモニタリング技術の感度の高さを活かして注意深く生体内分布を試験することは、有効性と有害事象を解釈するうえで不可欠です。齧歯類またはその他の小規模動物のモデルは概して幹細胞ベースの治療法の発展において必要なステップですが、主要な毒性イベントのみが明らかになる可能性が高くなります。大型

哺乳類とヒトの間には多くの重大な生理的機能の類似性がありますが、少なくとも1頭的大型動物モデルにおいて、新規の細胞療法の生体内分布と毒性の検証を支持できます。

後半の時点でのそのような分析において、臓器の組織学的分析またはバンキングを追加することが推奨されます。特定の国の法規によっては、動物施設で認定されている動物実験規範（good laboratory practice：GLP）の中で生体内分布と毒性の試験を実施する必要が生じる場合があります。

細胞投与が局所性か全身性か、相同的または非相同的/異所性か、そのルートの違いが有害事象の差異につながります。たとえば、心臓または脳のような臓器への局所移植は、移植そのものに関連した生命を脅かす有害事象につながったり、移植された細胞が生命維持に必要な構造物の損傷原因となったりする場合があります。特に細胞製剤が起源の組織とは別の解剖学的部位で注入する場合（たとえば非相同的使用の場合）、局所性の解剖学的に特定される全身毒性の可能性を評価する際には注意が必要となります。

#### 補助的な治療法のコンポーネント

**推奨 3.2.2.4:** さまざまなコンポーネントを使用しての高リスクの治療または試験を開始する前に、研究者は、他の介入のコンポーネント（デバイスなど、あるいは手術のような共介入）の安全性と最適性を確立するものとする。

細胞ベースの介入は、生体材料、変更のスキュフォールド、デバイスや手術のような共介入、組織入手の手技、免疫抑制など、細胞以外に他のコンポーネントを必要とする場合があります。これらはリスクの追加の層を加えて、相互作用する場合があります。完全植え込み型デバイスを使用する場合は、デバイスについて別途毒性試験を行う必要があります。そのうえで細胞/デバイス製品の組み合わせについても別に試験を行うことが正当です。細胞ベースの介入研究の多くの被験者は、免疫抑制剤または各自の疾患を管理するための薬剤を投与される可能性があります。これらは細胞と相互作用する場合があります。高い基準の安全性が求められる場合（たとえば、高リスクにかかわる試

験の場合)、研究者はそれらの相互作用を検証するものとします。

#### 長期的安全性試験

**推奨 3.2.2.5:** 前臨床の研究者は、長期リスクに対処するための業務を取り入れ、新たな不測の安全性の問題を検出するものとする。

細胞の長期存続の可能性と一部の細胞をベースとした介入の不可逆性を考えると、動物における細胞移植の長期的作用の検証が推奨されます。なお、長期的な追跡調査に合わせたデザインの治験には規定を設けるべきです。追跡調査の長さは、試験登録について計画された患者集団の生存能力に応じて変更するものとします。

#### 毒物学における幹細胞の可能性

**推奨 3.2.2.6:** 研究者、監査機関、審査者は、幹細胞ベースのシステムを利用する場合の可能性を活かし、毒物学の前臨床試験の予測値を向上させるものとする。

幹細胞学は、動物モデルに比べてヒトの生理学を忠実に模倣する細胞ベースのシステムまたは人工臓器における毒物学の検証の有望性を示しています。このようなアプローチは、これまでは動物での *in vivo* 試験の完全な代替となる可能性は低かったのですが、安全性の検証での動物に強い負担を抑えると同時に安全性の前臨床試験の予測値を向上させる大きな見込みがあります。

### 3.2.3 有効性試験

幹細胞ベースの介入の治療目標を考えると、前臨床試験は、試験対象の臨床的病態や組織生理学における当該の動物モデルにおいて治療効果のエビデンスを示すはずである。動物モデルから単離や培養された細胞や罹患したヒトの組織を利用する機序試験は、細胞療法の基礎をなす生態学を定義するうえで極めて重要である。しかしながら、特に当該の動物モデルや同一の細胞ソースによるヒトでの最終的な試験において有効性と安全性が実証されている重篤で治療不能の疾患を伴う治験の場合、幹細胞移植後の作動において生物学的メカニ

ズムを完全に理解することは、治験の開始の必要条件ではありません。

#### 治験開始のための有効性のエビデンス

**推奨 3.2.3.1:** 治験を実施する前に、通常は、デザインに優れた試験において臨床的有望性の説得力のある前臨床エビデンスがあるものである。臨床的病態や組織生理学に適した動物モデルは、ヒトの同様の疾患に対して同製品を使用した場合の有効性のエビデンスがない限り、使用すべきである。

細胞療法には特有の薬理学的特性があるため、動物モデルにおける厳密な前臨床の検証は、特に幹細胞ベースのアプローチに重要です。臨床的検証を行う前に、前臨床のエビデンスが以下を提示すると理想的です。

- a. 作用機序。
- b. 細胞ベースの介入を適用する場合に最適な条件（たとえば、用量、共介入、送達）。
- c. 適切な動物系に、予測される治験に似た条件下で疾患または損傷を適用した場合の修復能力（セクション 3.2.1.3 「試験の妥当性」のデザインの原則を参照）。
- d. 臨床的に意義のある疾患の改善または損傷のコントロールの十分な規模と持続性。

動物モデルは、細胞の体外での大規模な操作の場合や細胞が多能性幹細胞に由来している場合には、特に強いニーズがあります。しかしながら、動物モデルの試験を含む前臨床アッセイは、細胞の挙動やレシピエントの免疫応答のコンテキスト依存的な性質から、最適な用量や、移植されたヒトの細胞がヒトレシピエントでどのように挙動するかといった変数に対する限定的な洞察を示す可能性があることを把握しておくべきです。ある製品がヒトですでに検証済みの製品にかなり似ている場合、治験のエビデンスには、前臨床エビデンスに対する要求を抑えられる可能性があります。

#### 小動物実験

**推奨 3.2.3.2:** 小動物モデルは、細胞ベースの介入、アクティビティの生物学的機序、介入の実施の最適化により

生じる形態学的回復および機能的回復を評価するために使用すべきである。

免疫不全齧歯類は、ヒトの細胞移植の転帰、*in vivo* 移植、分化細胞の安定性、癌リスクの評価に、特に役立ちます。多くの小動物疾患モデルは、かなり制約があるものの、ヒト疾患の特徴を忠実に再現できます。小動物実験では、大動物実験やその後の治験に必要な細胞数と効力を相関させるために標準的な効力のアッセイも使用すべきです。

#### 大動物実験

**推奨 3.2.3.3:** 大動物モデルの方が小動物モデルよりもヒトの解剖学的構造または病理学の模倣度が高いと考えられる場合や、予測では臨床治験での被験者のリスクが高い場合には、大動物モデルを幹細胞研究に使用するものとする。

大動物は多くが遺伝的に非近交系で、解剖学的に類似しており、免疫適格性であるため、ヒトの生理学を示すことに比較的優れています。大動物モデルの場合、治験で使用される共介入（補助的な免疫抑制薬による治療など）または外科装置の細胞製品との適合性を検証する機会を得ることができます。また、スケールアップの問題や、治療効果を媒介する可能性の高い解剖学的因子（たとえば負荷耐性試験モデルの骨、軟骨、または腱）の問題を評価するためには大動物モデルが欠かせない場合もあります。

ヒト以外の霊長類の侵襲性試験でのニーズはケースバイケースで評価しますが、治験では高リスクを示すと予測される場合や、ヒト以外の霊長類では他のモデルで入手できない細胞ベースの介入に関する情報を得られると期待される場合に限り実施するものとしします。ヒト以外の霊長類の使用が必要な試験はすべて、各動物のケアや特有の環境的ニーズに関する専門知識を備えた獣医学の有資格者による綿密な監督下で実施しなければなりません。厳密なデザインを使用し結果をすべて報告することで、苦痛を最小化し試験の価値を最大限に活かすよう、特別な注意を払うものとしします。

### 3.2.4 透明性と公開

**推奨 3.2.4.1:** 治験依頼者、研究者、臨床試験担当医師は、前臨床試験を完全に、また結論を裏付けるエビデンスの強さを独立した監視者が解釈できる方法で、公開するものとする。

前臨床試験を公開することにより、多くの目的が満たされます。これにより臨床研究プログラムのピアレビューが可能にするため、治験のリスクとベネフィットの比率が補強され、また試験から得られる調査結果を広めることにより動物や試薬の使用を自重するようになり、臨床治験の結果の解釈がより向上し、前臨床モデルやアッセイの評価が可能になるため、より有効な研究事業を推進できます。しかしながら、多くの試験は、前臨床の公開において偏ったパターンを示しています (Sena et al., 2010; Tsilidis et al., 2013)。少なくとも、開発プログラムを担う、中核的な原則と仮説を確認することを意図した前臨床試験は、検証中の仮説に関して確認できるか、無効とするか、または断定できないかにかかわらず、すべて報告すべきです。ガイドラインでは、公開することで商業的に重要な情報が明らかになる可能性があることを認めており、したがって妥当な遅延が知的所有権の適切な保護を確保するためには遅れが生じることも妥当であるとの認識です。ただし、治験を裏付ける前臨床試験は、治験の最初の報告が行われる前に公開されるものとしします。動物実験は、生医学をリードする学術誌に裏付けられている ARRIVE (*Animal Research: Reporting In vivo Experiments*) 基準のように十分に認められている基準に準じて公表するものとしします (Kilkenny et al., 2010)。

## 3.3 臨床研究

臨床研究は、実験的な介入の治験も含め、細胞ベースの治療の応用に不可欠であり、権利と福利が保護されている被験者の参加を必要とします。臨床研究からは、患者、臨床医、臨床試験担当医師、治験依頼者、および政策立案者にとって重要な決断を導くために利用される情報も生まれます。この情報の科学的な完全性は保護されなければなりません。

治験依頼者、試験担当医師、ホスト機関、監視団体、監督機関、監査機関は、臨床治験の倫理的実施を保証する責任を負います。また、幅広い研究界のメンバーには、研究の倫理的実施を奨励する責任があります。すべての臨床研究と同様に、幹細胞ベースの介入の臨床治験は、臨床研究の倫理的なデザインや実施ならびに被験者の保護を定めている国際的に受け入れられている原則に従わなければなりません (Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Parliament and Council of the European Union, 2001; World Medical Association, 1964)。主な要件は、十分な前臨床データ、独立した監視体制ならびにピアレビュー、公平な被験者選択、インフォームドコンセント、研究対象者のモニタリング、試験実施の監査、治験の登録および報告などです。

介入によっては、生殖補助技術のように、標準的な治験デザインに課題がありますが、革新的なケアパスとレジストリを使用することで優れた評価が得られる場合もあります。ただし、そのようなアプローチには、予め指定されたプロトコル、科学的な利点と倫理についての独立した審査、および報告のプランが必要です。新規の生殖補助技術に関するトランスレーショナルリサーチでは、EMROと被験者の両者の厳格な審査を組み合わせることが理想的です。

本セクションの後には、革新的なケアパスと観察に基づく研究とともに治験に関する内容が続きます。

### 3.3.1 監視体制

研究の監視体制で何よりも重要な目標は、研究試験が安全で、被験者を保護し、科学的小および医学的な利点がある可能性が高いことを保証するとともに、信頼できるデータを生み出し科学的小および医学的に理解を深める方法でデザインされ実施されるよう徹底することにあります。

#### 前向き審査

**推奨 3.3.1.1:** 幹細胞ベースの介入の医療利用に関する研究はすべて、独立した被験者審査委員会による前向き審査、

承認、および進行中のモニタリングを受けなければならない。

独立した前向き審査とモニタリングは、資金提供のソースに関係なく、ヒト被験者による研究の倫理的な基盤を確保するうえで極めて重要です。適格な審査は、研究デザインにバイアスをかける可能性のある利害衝突（金銭的および非金銭的）を最小限に抑え、被験者の権利と福利と研究の目標とのバランスを最大限に調整し、有効なインフォームドコンセントを促すうえで役立ちます。

研究に対する補足的な独立した評価は、他の団体（研究費補助機関、ピアレビュー、胚および胚性幹細胞研究の監視団体、データおよび安全性のモニタリング委員会など）が行ってもよいこととします。決定的に重要なことは、これらの団体には科学、医学、および倫理の専門家が集まったうえで必要な審査と監視を実施するという点です。幹細胞ベースの臨床研究を開始するには、試験担当医師は、現地および国家の規制当局の承認プロセスを遵守しなければなりません。

#### 臨床研究の専門家による審査

**推奨 3.3.1.2:** 幹細胞ベースの臨床研究の審査プロセスでは、(a) 治験に進むための基盤を作る *in vitro* および *in vivo* の前臨床試験ならびに (b) 分析の予定されたエンドポイントの適切性、統計学的考慮点、被験者保護に関連のある疾患特有の問題といった治験のデザインの評価に適格な独立した専門家がプロトコルを綿密に調査するものとする。

ピアレビューでは、幹細胞ベースの臨床治験の案が重大な新しい知見や健康の改善につながるか否かも判断するものとします。新しい幹細胞ベースの介入の相対的価値を定評のある治療様式と比較することは、審査プロセスにおいて必要です。ピアレビューは、可能であれば、介入を裏付けている既存のエビデンスの系統的レビューによる情報に基づくものとします。関連のある文献を利用できないために専門家の意見のみに基づいて決定を下さざるを得ない場合、個々の治験に関する勧告において、その旨を明確に詳述することとします。



### 3.3.2 臨床研究の実施の基準

#### エビデンスの系統的査定

**推奨 3.3.2.1:** 臨床試験の開始は、介入を支持するエビデンスの系統的査定によって裏付けを行うものとする。

所定の研究作業に進めるか否かの判断については、利用できる科学的エビデンスの系統的レビューにより裏付けを行うものとします。そのレビューでは、少なくとも、動物系での介入の検証を行う公開されている試験や、入手できれば未公開試験についても、系統的な調査を総合するものとします。早期相の試験については、系統的レビューのほとんどにおいて、基本的な調査と前臨床調査を総合する必要があるが、後期相の試験の場合は系統的レビューには臨床的エビデンスを含めるべきです。なお、系統的レビューは、同様の介入戦略の検証を要する調査結果にアクセスし総合した結果を踏まえるものとします。試験のパンフレットには、バイアスの一切ない系統的レビューから集めた情報を要約したものを掲載することとします。

#### リスク・ベネフィット分析

**推奨 3.3.2.2:** リスクは特定して最小限に抑え、不明なリスクを認識し、被験者や社会にとっての潜在的なベネフィットを推定すること。試験はリスクとベネフィットの良好なバランスを見越したものとする。

目下の科学的な疑問点に適切に答えるため、リスクを最小化し被験者を最小数にした効率的なデザインを採用することとします。認可前の段階の適格基準については、リスクを最小化するため、リスクを増大させる可能性がある、またはリスクとベネフィットの比率を変更する可能性がある潜在的な共存症を考慮に入れてデザインするものとします。相関試験は、その評価が被験者に過度の負担をかけない場合に限り、検証対象のアプローチの安全性と実施内容に関して可能な限り最大の情報が得られるように徹底して実施するものとします。

#### 同意を示す能力が欠如している研究対象者

**推奨 3.3.2.3:** 有効なインフォームドコンセントを示す能力に欠けるヒトを被験者にして介入を検証する場合、介入

に伴うリスクが治療により見込まれるベネフィットを上回らない限り、試験の手技によるリスクは、最小レベルのリスクがわずかに大きくなる程度にとどめておくものとする。

幹細胞ベースの臨床試験には、小児や、進行した中枢神経系障害を有する患者など、有効なインフォームドコンセントを示す能力に欠けている可能性のある集団が含まれることもしばしばあります。そのような人物は自身の利益を保護することができないため、研究のリスクから特別に手厚く保護する必要があります。この推奨事項は、治療の理由付け（生体内分布を検査するための組織生検や、偽処置、または治療期間外の反応のモニタリングを行うための標準治療の中止など）が不十分なりスクに関係しています。試験を受ける集団が有効なインフォームドコンセントを示す能力に欠けている場合、このような手技は最小レベルのリスクがわずかに大きくなる程度を超えないようにすることとします。また、この設定では、可能であれば、研究対象者の同意を取得するものとする。最小リスクの定義は管轄区域によって異なるため、研究者は現地の被験者審査委員会によって定義されているポリシーを厳守するか、それ以外の場合は最小リスクを、「ルーチンの医療検査または心理検査に伴うリスクを上回らないリスク」とみなします。小児から研究のインフォームドコンセントや同意を得る問題は、幹細胞研究に限られたことではありません。したがって、小児を対象に実施する研究では、その研究で認められている倫理のおよび法的基準を遵守するものとします。

#### 試験の目的

**推奨 3.3.2.4:** 幹細胞ベースの介入は最終的に既存の治療法と臨床的に競合するかそれ以上に優れたものにするか、あるいは治療に対する固有の要望を満たすことを目指さなければならない。臨床的に競合する場合、既存の治療法は性質上、何らかの負担があり、幹細胞ベースの介入が安全かつ有効であることを証明できれば、これを克服する可能性は高くなるという妥当なエビデンスが必要である。

#### 被験者の選定

**推奨 3.3.2.5:** 臨床幹細胞研究の参加者については、この研究の結果からベネフィットを得られるポジションにある集団から募集するものとする。妥当な理由付けのない臨

床幹細胞研究に参加する機会から団体または個人を除外してはならない。科学的に不適切ではない限り、治験には女性、男性、および人種や民族的マイノリティも含めるよう努めること。

デザインに優れた臨床治験や有効な幹細胞ベースの治療法は、財政状態、保険加入状況、または支払い能力を顧慮せず、患者にとってアクセスしやすいものとする。幹細胞ベースの臨床治験では、適格基準を満たす人物が本人の参加費用の補償能力が不十分であることを理由に登録を妨げられることがないようにするため、治験依頼者と試験担当医師は、十分な資金を確保するよう相応の努力を図るものとする。

現在の科学的な知識を考えると、胎児に潜在的リスクを与える臨床幹細胞研究の対象から妊娠女性を除外するために妥当な理由付けが設けられる可能性があります。同様に、ある特定の病態が意思決定能力に悪影響を与えるとは考えられないと仮定した場合、臨床研究は概して、同意を示す能力がない人よりもある人を登録しようとするものです。しかしながら、特定の介入のそのようなリスクとベネフィットについて明らかになることが増えるにつれ、そのような決定は再考されるべきです。後期相の治験または承認後の治験を実施する場合には、試験担当医師は通常、治療反応と性別、人種、または民族性との関係を検討するための治験を企画、デザイン、分析、報告するものとする。

#### インフォームドコンセント

**推奨 3.3.2.6:** インフォームドコンセントは、被験者候補またはその法的代理人から取得しなければならない。試験介入または代替療法のリスクまたはベネフィットに著しい変化が研究の過程にわたって現れた場合は、被験者の再同意を得なければならない。

文化的に適正な自発的なインフォームドコンセントは、臨床研究の倫理的実施と被験者の保護に必要な要素です。被験者には、各自の参加が自発的なものであること、臨床ケアの継続に不可欠なものではないこと、また参加の可否がその後の臨床ケアの妨げとなることはないことを認識させることが必要です。また、同意に関する話し合いでは、治療は一度行われたら取り払えるものではないこ

と、また被験者はペナルティなく同意を撤回できることを強調しておくこととします。早期相の治験での具体的な同意の課題については後述します。

#### 同意を示す能力の評価

**推奨 3.3.2.7:** 認識力に影響があることが知られている疾患または病態のみられる成人の被験者候補から同意を取得する前に、本人の同意を示す能力を正式に評価すること。

意思決定能力が欠如している被験者や意思決定能力に悪影響を与えうる病状のみられる被験者は、幹細胞を必要とする潜在的な生医学的進歩の研究から除外しないものとする。同時に、能力が不十分な患者を特に脆弱な人物として認識することが必要です。法律によって認められているとおり、保護者または資格がある代理人を携わらせ彼らが代理で研究の判断を下す旨を知らせる場合は措置を講じ、その他の保護策も用意するものとする。推奨 3.3.2.3 も参照。

#### プライバシー

**推奨 3.3.2.8:** 研究チームは、被験者のプライバシーを保護しなければならない。

プライバシーは多くの現場で重要である。さらに、医療ケアや研究において守秘性を維持するには長期的な職業上の義務があります。多くの幹細胞ベースの介入治験で取られている明確な態度を考えると、研究チームは研究対象者のプライバシー保護対策を講じることは特に重要です。たとえば研究データは、そのデータを審査する正当な権利を有する試験スタッフ、監視団体および機関のみにアクセスを制限するセキュリティの方法をとります。

#### 患者が資金を負担する治験と患者が参加費用を負担する治験

**推奨 3.3.2.9:** 患者が資金を負担する治験や患者が参加費用を負担する治験には、科学的な利点、完全性、優先性ならびに公正さを確保するうえで課題がある。したがって、このような財政機構は、研究事業体の健全性、透明性、および患者福利に関しこれらの本ガイドラインで概説されている原則を支持する厳格な独立した調査機関により

承認され監督下に置かれている場合に限り、使用するものとする。

患者が治験の資金提供を行うには、少なくとも大きく2つの立場があります。患者が資金を負担する治験の場合、概して患者が研究への取り組みに対し、多くは基金またはその他の独立した事業体を介して資金提供します。患者が参加費用を負担する治験の場合、研究への登録に対して、あるいは実験的な幹細胞ベースの介入を受けることに対して、個々の患者が費用を支払います。

患者が資金を負担する治験では、患者が研究プロセスに直接携わり、公共でも業界でも治験依頼者の成り手が積極的に出てこない研究への資金提供を行う機会は、個人の場合と団体の場合があります。しかしこれには倫理的な課題とポリシーの課題があります。患者が資金を負担する場合、対照群への無作為化や、科学的な妥当性と患者福利を推進するうえで極めて重大な適格基準などの要素を取り除いた試験デザインを強く求める可能性があります。また、患者が資金を負担する場合には、価値のあるプロトコールと科学的に疑わしいプロトコールとを見分ける専門知識に欠けている可能性もあります。さらに、介入の成功に伴う知的所有権をめぐる混乱も起こり得ます。最後に、患者が資金を負担する治験では、将来性の高い研究方法を進める研究活動の試験スタッフのようなリソースを流用する可能性があります。

患者が参加費用を負担する治験では、信頼性のある研究のデザインと実施に関し、同様の懸念が生じます。しかしながら、患者団体は研究に対する強い志向を持っている場合があるものの、個々の患者はアクセスの可能性がない治験を求めています。したがって、参加費用を負担する患者は、正当性が低い、またはデザインが優れていない試験を強く求める可能性があります。その場合、従来ピアレビューされたメカニズムを通して支援されてきた研究の推進活動から研究チームを選出する可能性があるため、研究計画を設定するためのリソースのない患者を不当に不利な立場に置く可能性があります。患者が参加費用を負担する治験では、リソースへのアクセス権のある人物のみが治験に登録されることを考えると、選択バイアスの

問題も提起されます。最後に、治験への参加機会を提供する側と患者が直接取引をする形式であることから、参加費用の直接払いが事業モデルを支援することになるため、患者は不確かで効果のない幹細胞ベースの介入を受けさせられる可能性があります。

患者が資金を負担する場合や患者が参加費用を負担する場合に陥りやすい傾向については、その準備として科学的理論、優先性、およびデザインの点から独立した専門家による審査を行うことを考慮したプロトコールを義務付けることで、管理を行うものとしします。患者コミュニティからの情報は研究プロセスを大幅に向上させる場合があるが、信頼性のある研究の実施とその報告を保証するうえで、独立した監視体制は不可欠です。

### 3.3.3 早期相の治験参加の問題点

早期相の治験は、ヒトを対象とした幹細胞ベースの介入の有望な方法や効果を評価する最初の機会となります。同時に、ヒトに不確かな介入を受けさせる最初の機会でもあります。幹細胞ベースの介入の早期相の試験の場合、不確実性のレベルが高いため、治験開始に向けた前臨床の裏付けの適切性についての試験担当医師、治験依頼者、審査者の見解がそれぞれ非常に異なる可能性があります。

#### 早期相の治験への合意

**推奨 3.3.3.1:** 認可前の段階の同意手続きは、ただし、特に幹細胞ベースの介入の早期相治験である場合、研究対象者候補のベネフィットの過大評価と治療上の誤解を一掃するために役立つものとする。

幹細胞ベースの介入を要する早期相の治験では、標準的な治療選択肢が尽きた研究対象者を登録できる可能性があります。場合によっては、治験は、まさに今人生を変えるような医療事象を経験している人を登録します。そのような人は、実験的介入のベネフィットの可能性または程度を過大評価したり（「治療法に対する誤った評価」）、試験に参加する意義を見落とししたり、あるいは範囲が限定されている研究手技を治療手技と混同したりする（「治療上の誤解」）傾向を示す可能性があります。



したがって、試験担当医師は、インフォームドコンセントがこの設定において有効であることを保証するための特別な努力を図るものとします。検討される可能性のあるアプローチを以下に挙げます。

- a. 研究チームとは無関係の討論者を含めたインフォームドコンセントの話し合いを行う。
- b. 早期相の試験の重大な治療上のベネフィットが非常にまれであることを被験者候補に説明する。
- c. 被験者候補を把握するための検査の同意を受け取る前に行う。
- d. 同意の話し合いの準備から同意の承諾までの「クーリングオフ」期間を義務付ける。
- e. 治療上の含みのある暗示的な言葉は避ける。たとえば療法ではなく、薬剤または細胞といった言葉を使用する。
- f. 追加教材を使用し、コンセントフォームを補足する。

早期相の治験に関するコンセントフォーム案のリソースは、National Institutes of Health Office of Biotechnology Activities (National Institutes of Health, 2014) で入手できます。

#### 検証のペーシング

**推奨 3.3.3.2:** 一般的には、治療によるベネフィットがもたらされる可能性が高いとしても、新規の戦略の初回のテストは、試験条件のリスクを段階的に引き上げていく前に、低リスク条件下で検証する。

リスクを段階的に引き上げる方法の場合、研究者は技術を改良し検証してから積極的な戦略へと進めていくことができます。また、これにより、幹細胞ベースの介入の発展に対する信頼性を徐々に損なうおそれのある破滅的な事象の可能性を最小限に抑えやすくなる。試験担当医師は通常、低用量

から開始し、リスクの低い送達手技を使用し、積極性の低い共介入を取り入れてから、時間差を設けて検証を行うものとします。時間差を設けて検証することで、追加された被験者へのリスクが生じる前に、経験や結果を入念に審査する機会が得られます。研究者は通常、最近発症した疾患を有する研究対象者を対象に製品の検証を行う前に、進行性の疾患を有する研究対象者を対象に安全性と技術の妥当性を検査するものとします。ただし、その場合にも、送達または疾患のターゲットが原因の問題があります。細胞製品は、進行性疾患患者の初期の評価には適していないものです。

#### 価値の最大化

**推奨 3.3.3.3:** 研究者は、早期相の治験の科学的な価値を最大限に高めるための対策を講じるものとする。

早期相の治験で検証済みの多くの介入が最終的に安全性と有効性を示すことはありません。しかしながら、応用に向けた取り組みが失敗に終わっても、開発中の幹細胞ベースの介入にとって十分な情報が得られます。早期相の研究者は、複数の措置を講じ、早期相の治験で学んだことを最大限に活かすものとします。第一に、可能であれば、用量効果と作用のメカニズムを特定する試験をデザインします。これにより、研究者は、細胞が到達したか、あるいはターゲットをとらえたかを判断できます。第二に、標準化されたアッセイ、エンドポイント、および方法を利用しようとしています。これにより、研究者は、統計学的に検出力不足の個々の治験から得た結果を総合することができます (推奨事項 5.1 を参照)。第三に、研究者は、試験方法、下位分析を全面公開する。試験から明らかになることは、早期相の試験のさまざまな局面の報告が不完全である点である (Camacho et al., 2005; Freeman and Kimmelman, 2012)。最後に、リソースが許す場合、研究者は組織をバンキングすること、あるいは死亡例が発生した場合には剖検を実施する許可を研究対象者または家族に求めることとします (推奨事項 3.3.5.3 も参照)。

#### 3.3.4 後期相の治験参加の問題点

後期相の治験は、臨床的有用性の決定的なエビデンスを示すことが目的です。これは、ベネフィットの臨床的基準を利用し、概して多くの参加者を対象とし、より長期的で臨床的に意義のある期間に反応をモニタリングすることで行います。臨床的ベネフィットについて有効な結論を導き出す性能を守るため、後期相の治験では通常、無作為化と対照群を利用します。対照の選択は、幹細胞ベースの介入のコンテキストにおいて、いくつかの特徴的な倫理的課題を示します。

#### 対照の選択

**推奨 3.3.4.1:** 臨床研究では、現在の最善の治療アプローチまたは現地の集団が利用している最善の治療アプローチと、新たな幹細胞ベースの介入とを比較するものとする。

幹細胞研究は全世界で推進されていますが、現地の標準治療は大きく異なることを ISSCR は認識しています。現地で利用できる医療の質に影響を与える妥当な因子を考慮し、その地域で最適な医療を提供できるように熟慮すべきです。治験は、治験依頼者となる機関が本拠を構える国の患者にベネフィットをもたらすという理由だけで外国で実施すべきではありません。同様に、法規が厳格ではない、あるいはあまり厳しくないという理由だけで、治験を外国で実施すべきではありません。試験的な治療方法が承認された場合には、既存の医療制度や治験によって常時開発が重ねられていくシステムを通して、臨床治験に参加する集団がその治療法を受けられるようにすることが期待されます。なお、研究は、実施国のヘルスニーズに対応したものであること。たとえば、対照群を設ける臨床治験では、現地の集団が現在利用できる最善の治療アプローチと、新しい幹細胞ベースの介入との比較を行うべきです。

#### プラセボおよび模擬処置の対照

**推奨 3.3.4.2:** ある病態に対して有効性が証明された治療法がなく、幹細胞ベースの介入では侵襲性の送達法を要する場合、初回で特定の介入の実現可能性と安全性が実証されたとみなす場合、プラセボまたは模擬処置の対照に対して検証検査することが適切な場合がある。

早期相の治験が安全性と有効性を示すと思われる場合、後期相の治験でプラセボまたは模擬処置群の正当性を示すための説得力のある科学的な理由がある可能性があります。そのような例ではすべて、対照群の選択について明確に正当性を示すものとします。

幹細胞ベースの介入の厳格で内部的に確実な根拠のある評価は、模擬処置の手技を対照として採用する無作為化試験が必要となる可能性があります。しかしながら、模擬処置の手技は被験者にとっては負担であり、直接的なベネフィットがありません。試験の内部妥当性にとって極めて重要である場合、また試験が適切に進められている場合、研究者が利用できる模擬処置で最も侵襲性の低い選択肢を選んで負担を最小限に抑えている場合に限り、模擬処置の対照の利用は適切です。また、研究者は、模擬処置における手技の妥当性の強みがプロトコルに欠陥（研究対象者または試験担当医師を非盲検化できる因子など）があるために未完成であるといったことがないよう徹底するものとします。ともかく、プラセボまたは模擬処置の手技は臨床的なコンテキストに対する感度が高い必要があり、リスクの漸増は最小限でなければなりません。すなわち、リスクは、治験への参加によって被験者に示される総合的なリスクに比例して最小化されることとします。

研究者は、インフォームドコンセントのプロセスでプラセボまたは模擬処置の手技の使用を説明するにあたっては特に配慮し、臨床的なベネフィットがまったく期待できない処置を受ける可能性があることについて、患者が確実に理解して同意できるようにすることとします。

#### 3.3.5 研究対象者の追跡調査と治験の監視

##### データのモニタリング

**推奨 3.3.5.1:** 独立したデータモニタリングプランは、臨床試験に必要である。適切であると考えられる場合は、集積された最新情報を所定の時間に、または請求に応じて提供すること。そのような最新情報には、必要に応じて有害事象の報告や進行中の統計学的分析を含めるものと

する。データモニタリングのスタッフと委員会は、研究チームとは無関係であるものとする。

安全性と応答が観察され、募集が消極的になったり、新規の治療法が利用できるようになったりすると、リスク・ベネフィットのバランスが臨床研究の過程で変化する可能性があります。これは特に、高い不確実性を特徴とし科学を急速に発展させる幹細胞ベースの介入試験に当てはまります。被験者の福利については、幹細胞ベースの臨床試験の期間全体を通して綿密にモニタリングする必要がありますが、リスク・ベネフィットのバランスが望ましくなくなってきた場合には試験は中断され、被験者には本人、治験、または介入に関する新しい情報を知らせます。このことは、試験への参加の続行に大きく影響する可能性があります。

#### 長期的な追跡調査

**推奨 3.3.5.2:** 移植された細胞製品が残存する可能性を考えると、実験的な幹細胞ベースの介入の性質によっては、被験者に対し、長期的な健康のモニタリングを受けるように助言すべきである。進行中の研究対象者のプライバシー保護手段を追加すること。被験者の研究への参加中止は、身体的および心理的な福利を促す規則正しい方法で手続きを行うものとする。

長期的な追跡調査は、遅延性の有害事象の出現やベネフィットの期間をモニタリングする機会となります。実際的な現実を考えると、長期的な追跡調査を実施することは難しい場合があります。試験担当医師は、研究対象者と連絡を取る方法を考案して採用し、連絡を継続することとします。また、資金提供組織が長期的な追跡調査をサポートするための機構を開発することが推奨されます。適切な追跡調査の期間を具体的に明記することは理論上不可能であるため、その決定内容は試験担当医師が明確に示し、独立したピアレビューの担当者や監視団体が審査するものとします。

#### 剖検

**推奨 3.3.5.3:** 科学的な進歩の機会を最大化するため、幹細胞ベースの介入試験の研究対象者は、死亡発生時には、細胞での着床や機能性の帰結に関する情報を得るため、部分的または完全な剖検の承諾を求めるものとする。剖

検の要請は、文化や家族のセンシティブな部分に配慮しなければならない。研究者は治験に剖検の予算を組み込むよう努め、その資金を必要に応じて長期間利用できる状態を保つよう徹底するための機構を設けるものとする。

繊細な問題ではありますが、死後の素材へのアクセスは治験から得られる情報を実質的に増やし、治療された病態における将来の製品または送達法の改良を可能にします。剖検の承諾は死亡者の家族から通常は得られるため、試験担当医師は、予測可能なターミナルイベントに先駆けて、被験者や当該の家族との間でこの問題についての話し合いをスムーズに進めておくこととします。

#### 3.3.6 研究結果の透明性と報告

##### 登録

**推奨 3.3.6.1:** 治験はすべて公共データベースで前向きに登録するものとする。

登録は有望な幹細胞ベースの介入に関して透明性を提供するものであり、したがって、患者、監査機関、科学界はそのような取り組みをモニタリングし、今後の取り組みに組み入れることで、リスクを最小化し、臨床治験のベネフィットを最大化することとします。また、登録は、ほかに治験について知る手段がない患者の臨床治験へのアクセスを推進します。

##### 有害事象の報告

**推奨 3.3.6.2:** 試験担当医師は、有害事象の重症度や、実験的な介入との潜在的な因果関係を含めて報告するものとする。

幹細胞ベースの介入の安全性プロファイルを把握しておくことは、効果的な応用において極めて重要です。安全性情報のタイムリーな分析も、幹細胞ベースの介入を取り巻く不確実性を抑えるうえで非常に重要です。残念ながら、多くの試験では、新規の治療法について、有害事象における欠陥が報告されています (Saini et al., 2014)。研究者は、細胞、手技、およびその他の介入のすべての局面と関連のある有害事象を報告することとします。

該当する場合、研究者は重篤または致命的な有害事象がない場合も積極的に報告するものとします。

#### 公開

**推奨 3.3.6.3:** 研究者は、集積された結果を陽性か陰性か、または不確定かを問わず、直ちに公表するものとする。試験は、報告の国際的なガイドラインに従って全面的に公開されるものとする。

すべての結果や分析内容の公開は、薬剤がさらなる応用に進むか、あるいは放棄されるかを問わず、臨床的に有効で競合性のある幹細胞ベースの治療法の発展のため、また将来の臨床試験の被験者が不必要なリスクにさらされないようにするため、さらには研究対象者の貢献を尊重するため、幹細胞ベースの治療法の臨床応用について透明性を推進することが強く推奨されます。よって、報告はタイムリーかつ正確でなければなりません。研究対象者のための十分なプライバシー保護を保証できる場合に限り、研究者は個々の研究対象者データを共有する方法も検討するものとします。最近の米国医学研究所の報告では、臨床試験のデータ共有に関する原則が提案されています (Institute of Medicine, 2015)。研究者、試験依頼者、

およびその他の者は、これらの原則を厳守するものとします。

国際的に認められた報告のガイドラインに従って、特定のプロジェクトを詳述する場合、このフォーマットを使用することとします。たとえば、研究者は CONSORT 声明の推奨事項に従ってすべての無作為化試験を報告することとします (Consolidated Standards of Reporting Trials; <http://www.consort-statement.org/>)。学術誌のエディターは、断定的ではない、または確証的ではない調査結果の公開については調整を図ることとします。セクション 4 「情報通信」も参照。

### 3.4 医療の技術革新をベースとした幹細胞

これまで、多くの医学的イノベーションが正式の臨床試験のプロセスを踏まずに臨床現場に導入されてきた歴史があります。イノベーションによっては臨床ケアの有意かつ持続的な改善をもたらしますが、効果がない、あるいは有害なイノベーションもあります。幹細胞ベースの製品は通常、複雑な製造プロトコルを必然的に伴い、臨床的ベネフィットを利用するためには、組織の修復と再生

#### 立証されていない幹細胞ベースの介入の上市に関する警告

ISSCR は、臨床研究または医学的イノベーションのコンテキスト以外での立証されていない幹細胞ベースの介入の実施については、本文書のガイドラインや当該の法律を遵守するように、特に事業活動として行う場合にはこれを強く義務付ける。科学者と臨床医は、専門職の倫理の問題として、そのような業務に携わらないものとする。現在市場に出ているうわさに伝わる「幹細胞療法」の医学的状況の大多数については、ルーチンの使用または商業的な使用を正当に理由付けするには安全性と有効性のエビデンスが不十分である。そのような手技の後の重篤有害事象が報告されているが、ほとんどの幹細胞ベースの介入の長期的な安全性は未確定のままである。立証できていない幹細胞療法や、その他の幹細胞を含有するもの、あるいは幹細胞に関する作用があるものとして不正確なまま市場に出ている細胞ベースの介入の商業化を早まると、現場の評判を危うくする可能性があり、科学のおよび臨床的な発展の現状について混乱を引き起こす可能性があることから、患者をリスクに曝すだけでなく、幹細胞研究のコミュニティに対し最も深刻な脅威を示すことにもなる。政府当局と専門家の機関に対しては、商用利用への幹細胞ベースの医療介入の導入を定める法規を制定し厳格に施行することを強く推奨する。



の幹細胞ベースのメカニズムには、かなりの科学的な専門知識が必要です。したがって、幹細胞ベースの介入による臨床的成功は、単に経験的アプローチからたどることができる可能性は極めて低く、よって、幹細胞ベースの製品では、概して正式の臨床試験のプロセスから外れて開発されることはまれです。しかしながら、ISSCRでは、一部の非常に限られたケースでは、臨床医が少数の重症患者に対し医学的に革新的な幹細胞ベースの介入を試みることは正当である可能性があるとして認識しています。医療イノベーションのそのような限定的な試みは、本セクションやサイドバー、「立証されていない幹細胞ベースの介入の上市に関する警告」に記載されている、立証されていない幹細胞介入の上市と対照をなしています。

幹細胞とその直接的な誘導株を用いた医学的イノベーションの場合、十分に注意を払うことは特別な考慮点として当然です。幹細胞ベースの介入によって潜在的にターゲットとなりうる疾患は、臨床医に立ちまはる最も処理しにくい事柄に入ります。幹細胞研究に対する関心は、患者コミュニティの組織に、今後の幹細胞治療の有望性に対して高い望みを抱かせることとなります (Lau et al., 2008; Hyun, 2013)。幹細胞とその直接的な誘導株は、科学において比較的新しいものであるため、それらが患者の元に届く場合は、使用していた薬剤が適応外になったり、手術手技が変更されたりするよりも、挙動が予測不可能であることが多くあります。幹細胞とその直接的な誘導株を用いた医学的イノベーションの試みは、ベネフィットよりも損傷を多く生み出すことにより、「害を与えない」という医師の倫理的な義務を意図せず怠る可能性があります (Munsie and Hyun, 2014)。

革新的な医療と臨床研究は、目標が異なります。手技が医学的に革新的であるという事実のみでは、臨床研究としての適格性に欠けています。臨床研究は、新しい細胞または薬物治療についての一般化可能な知見や、あるいは手術への新しいアプローチを生み出すことを目的とします。特に、個々の患者のベネフィットは臨床研究の焦点ではなく、個々の患者のベネフィットは臨床研究を監視する被験者審査委員会の第一の焦点でもありません。対照的に、医学的イノベーションは一般化

可能な知見を生み出すことを意図するものではなく、代替となる医療の選択肢がないか受け入れられない患者に妥当な治療成功の機会を与える臨床ケアの新たな形式を提供することに主なねらいがあります。そのうえで、臨床研究とは異なり、個々の患者の病態を改善することが革新的なケアの主な目的となります。医学的に革新的なケアを試みることは研究ではないが、やはり科学的小および倫理的な審査を受け、適切な研究対象者の保護策を講じるべきです。少数の患者に提供される幹細胞ベースの医学的イノベーションが多くの患者に適用するに十分な有望性があるか検討する場合に、このことは特に当てはまります。臨床現場での発見や改良のこの重要な段階において、外部の専門家による詳細な調査をピアレビューや機関の監視、またピアレビューされた医学的な公表事項における観察内容やデータの発表などの形式で求めることは、実務に携わる者の義務として課されます。

異所的な部位での細胞の注入や、細胞製品のプロセッシングおよび製造の重大な課題を取り巻く多くの不確実性を考えると、ISSCRは、例外的な状況に限り、幹細胞とその直接的な誘導株を伴う医学的イノベーションを試みることは受け入れられると考えています。そのような介入の実験的小および不確実性の高い性質を考えると、医療提供者は、いかなる状況であれ、そのような介入を促進したり、広告したり、患者の全般的な募集を試みたり、商業化したりすべきではありません。目標が一般化可能な知見の充実である場合には、そのような介入は対照を設けて登録済みの臨床試験の被験者を集めるべきです。厳格な独立した専門家による規制当局の審査で判断されるとおり、上市や払い戻しの承認は、安全性と有効性を実証する臨床的調査が完成次第のままとすべきです。

#### 革新的なケアの提供

**推奨 3.4.1:** 臨床医と科学者は、正式の臨床知見のコンテキスト以外で、本セクションで概説されている制約の厳しい規定に従い、立証されていない幹細胞ベースの介入を非常にごく少数の患者に提供できる可能性がある。

この規定には以下の項目が含まれます。

- a. 手技の書面にしたプランの内容：
  - i. 有効性と安全性の原理の証明となる前臨床のエビデンスなど、その手技に成功の妥当な見込みがあるとする理由の説明となる、科学的で理論的根拠と理由付け。
  - ii. 既存の治療法と比較したうえで、幹細胞ベースの介入の案を試みるべきとする理由の説明。
  - iii. セクション 3.1「細胞のプロセッシングと製造」で言及したとおり、移植される細胞のタイプの全面的な特性付けとその特徴。
  - iv. どのような細胞を投与したのか、補助薬、薬剤、外科手技を含めた詳細な説明。
  - v. 細胞療法の効果と有害反応を評価するための臨床上の追跡調査とデータ収集のプラン。
- b. 書面にしたプランは、手技の案で利権を持たない適切な専門家によるピアレビューのプロセスを通して承認される。
- c. 患者は、この適応症に関するこれまでの幹細胞ベースの治験の条件を満たしていない。
- d. 医学的イノベーションを試みるという決定を医療機関の臨床および管理上の指導部がサポートし、革新的な手技については機関が責任を負う。
- e. スタッフ全員が適切な資格を取得しており、手技が実施される予定の機関には適切な施設と、ピアレビューと臨床的品質管理のモニタリングのプロセスがある。
- f. 自発的なインフォームドコンセントは、介入が立証されていないことを把握し手技のリスクと考えられるベネフィットを理解していることを示している患者から取得する。
- g. 有害事象に対して講じる措置のプランに、タイムリーかつ十分な医療ケアとともに必要に応じて提供する心理的サポートサービスが含まれている。
- h. 手技から生じている合併症をすべて補償するため、患者に対し、保険またはその他の適切な財政的または医学的リソースが提供される。
- i. 一般化可能な知見に貢献する個々の患者との経験を活かすため、臨床医・科学者がかわりをもっている。その例として：
  - i. 系統のおよび客観的な方法での転帰の確認。
  - ii. ネガティブな転帰も有害事象も含めて、クリティカルレビューが可能な科学コミュニティに対し転帰を伝達するプラン（たとえば、専門的な会議またはピアレビュー付きジャーナルでの公表のアブストラクトとして）。
  - iii. 非常にごく少数の患者での経験を経てタイムリーな方法で正式な臨床治験に進む。

そのような基準に従わない場合、患者の希望を悪用し、幹細胞研究の一般的な信頼を徐々に損ない、厳正な臨床治験を不必要に遅らせるおそれがあります。正式の臨床治験以外で提供される多くのこのような臨床的介入に上述の基準を厳密に適用することで、医学的イノベーションでの目的ある試みの正当性が疑問視されるような欠点を見極めます。

### 3.5 医療利用

製品が臨床現場で採用されてから臨床応用を続ける。製品の可能性をすべて把握するには、さらなる安全性と有効性のエビデンスを集め、確実なエビデンスの基盤がない用途を規制し、患者や医療シス

テムに価値を提供する方法で製品の値を付ける必要があります。

### 3.5.1 規制当局の承認

**推奨 3.5.1.1:** ルーチンの実地臨床への新製品の導入は、新しい治療法の設計目的である病態や患者集団に適したリスクと臨床的ベネフィットの容認できるバランスの証明内容によって決まるものとする。

規制当局の承認は、製品の解釈の要所である。各国政府や規制当局は、幹細胞ベースの製品がエビデンスに基づく医薬品の最高基準に合致していることを保証するため、厳格な審査過程を維持するものとしします。

最高水準の臨床試験が安全性と有効性を実証し、規制当局の承認過程をクリアした後でも、ルーチンの使用または商業的な臨床使用に進んだ介入の安全性と有効性の確保に、また現地の法的要件や基準ならびに倫理基準に矛盾しない方法でのアクセスの公正さやエビデンスベースの医薬品を確保することに、細心の注意を払わなければなりません。これらの基準には、安全性と転帰のモニタリングの継続や、最も差し迫った臨床ニーズを抱える人へのアクセスの保証などが含まれます。

#### バイオビジランス・ファーマコビジランス

**推奨 3.5.1.2:** 幹細胞ベースの介入が臨床使用の段階に入った後も、介入の開発者、製造者、提供者、および監査機関は系統的に安全性、有効性、および有用性に関するデータの収集と報告を続行するものとする。

幹細胞ベースの介入は長期間にわたり生物学的に活性であるため、長い待ち時間でリスクを示す可能性がある。さらに、幹細胞とその誘導株は、動的な生物学的活性の範囲を示す可能性があるため、予測や制御が困難な場合があります。これらは、腫瘍形成や増殖のほか、炎症または免疫応答などの生理的プロセスに二次的な影響を及ぼす可能性のある生理活性因子の分泌を含む病理につながる可能性があります。幹細胞の種類によっては移植後に遊走が可能な場合があり、これはオフターゲット効果や不適切な組み込みのリスクがあるこ

とを意味します。さらに、移植された細胞の位置を現在のテクノロジーで追跡することには、難しい場合があります。

これらの理由から、患者の全体的な健康状態を長期にわたりモニタリングすることは極めて重要です。また、資金調達や長期的なモニタリングの実施のプランは、新たな介入を開発する初期の段階で試験アプローチに組み込むべきです。このようなモニタリング業務には、系統的な市販後調査、医療提供者、患者からのイベントや転帰の報告、患者レジストリ、比較効果の経済分析などが含まれます。このようなモニタリング業務の結果は、規制当局や医療コミュニティに速やかに報告されるものとします。

#### 患者レジストリ

**推奨 3.5.1.3:** 特定の患者集団のレジストリは、定義済みの集団内での幹細胞ベースの介入の安全性や転帰に関する有益なデータを提供できるが、標準ケアに導入される前に臨床試験による厳密な評価の代わりにすべきではない。

幹細胞ベースの治療法のステークホルダーには研究者、医師、監督団体、工業界、患者、患者会などが含まれますが、臨床使用のために検証された幹細胞ベースの介入に関する追加データを収集するための安全性および転帰のレジストリを開発することに協力すべきです。

#### 適応外使用

**推奨 3.5.1.4:** 幹細胞ベースの介入の適応外使用は、幹細胞ベースの介入に関連した不確実性を考えると、特定の医療で取り入れるべきである。

医師は、安全かつ有効であることを示す場合を除き、適応症や患者集団の介入を利用できます。このような適応外使用は、医療現場でよくみられる局面です。しかし、幹細胞ベースの介入には別の課題があります。

第一に、管轄区域次第ですが、幹細胞ベースの介入によっては、規制が免除されているために特別な使用が許可されません。これは、検証済みの使用に関する信頼できる情報への医師のアクセスを制限する可能性があります。第二に、生細胞の複雑



な生物学的特性や、細胞ベースの治療法による限定的な臨床経験は、長期の安全性と有効性について不確実性を示します。したがって、適応外使用の幹細胞ベースの介入を適用するときには、医師は特別に注意すべきです。概して、適応外使用の提供は、質の高いエビデンス、あるいは現在の科学的知見、現地法規、機関の規制、および国際的な医療コミュニティの基準などと整合する状況に裏付けられている場合に限られるものとします。特定の病態に関し安全性や有効性について適応外使用の案が評価されなかった場合には、患者に前もって知らせなければなりません。

一般原則として、医師は、別の臨床設定で承認された製品または介入の新しい用途の安全性と有効性を確立するには、制御され監督下に置かれた試験を実施するものとします。

### 3.5.2 アクセス権と経済状態

幹細胞研究の裏付けは、一つには、科学的知見を進歩させる可能性があるか否かにかかっています。これは医療利用の発展につながる可能性があります。よって、公共セクターや民間セクターの機関、研究者、医療提供者には、公益を促進する義務があります。具体的には、国際的な科学界が、特にニーズのある人たちが研究結果とそれによるベネフィットにアクセスできるようにする義務があります。幹細胞の研究界は、科学的な情報、臨床研究への参加機会、および治療へのアクセスを患者と一般市民に提供することでベネフィットを得ています。これらの理由から、研究、臨床、および商業活動は、入手しやすさとアクセスしやすさを最大限にするための努力をすべきです。

#### 医療制度とアクセスについての比較価値

**推奨 3.5.2.1:** 幹細胞ベースの介入は、経済価値の行きつく先の患者、保険者（支払人）、医療制度を見据えて開発するものとする。

臨床的介入の開発と供給は、患者、医療従事者、保険者（支払人）が下す決定事項に基づくものとします。そのような決定事項に影響する主な因子には、利用できる治療選択肢の既知のリスクとベネ

フィット、患者や医療提供者の立場からの個々の好み、比較の有効性、コストがあります。幹細胞ベースの介入の開発者、製造者、および医療提供者は、安全性、有効性、アクセシビリティとともに、経済価値が治療の全体的な有用性の重要な尺度であると認識するものとします。したがって、特にそのような試験が法的に委託される国では、比較効果を評価することを意図した試験にこのように参加するものとします。そのような試験には、全面的なベネフィットのある現在利用できる治療法の系統的な比較が必要であり、医療上の意思決定のための重要な情報を提供します。

#### 価格設定

**推奨 3.5.2.2:** 開発者、資金提供者、医療提供者、および保険者（支払人）は、生命を脅かす病態または重度に衰弱させる病態に対する幹細胞ベースの介入を患者が受ける際に、治療のコストが妨げとならないようにすること。

重度に衰弱させる病態または生命を脅かす病態をターゲットとした幹細胞ベースの介入の開発を目指す研究の治験依頼者は、安全かつ有効な治療法を受ける機会を財政状態にかかわらず必要とする患者に提供できるように努めなければなりません。認可の下りた幹細胞治療の開発につながる臨床研究に参加した人のアクセス権は、特に優先事項です。

幹細胞ベースの介入を開発し上市しようとしている民間企業は、公的機関や慈善団体と協働し、不利な条件に置かれた患者集団が安全かつ有効な製品を手頃に入手できるようにするものとします。開発者、製造者、および患者グループは、政府当局および医療資金提供者と協力し、生命を脅かす病態または衰弱させる病態に対する幹細胞介入の迅速かつ持続可能な採択を可能にする機構を開発するものとします。ベネフィットを得る予定のそのような患者のニーズと、保険者（支払人）のコミュニティに対する責任とのバランスを取り、治療法の安全性、有効性、および長期的な価値のエビデンスベースを強化するものとします。

## 4. 情報通信

幹細胞研究は、政策立案者、大衆紙、ソーシャルメディアを含む大衆文化から非常に注目を浴びています。現場を取り巻いているその科学のおよび臨床的可能性と議論を考えると、その公的な面が強いことにも納得がいきます。しかしながら、医療文献において一般に普及している報道および報告内容は、理想とかけ離れていることが多くあります。潜在的なベネフィットは時に誇張され、医療利用への課題やリスクについては控えめに表現されることが多いです。このタイプの不正確または不完全な表現は、一般大衆、患者、コミュニティ、医師、および健康と科学のポリシーの現場の期待に、現実的な影響を与える可能性があります。立証されていない臨床使用に向けて幹細胞を上市する企業や個人が不正確または不完全な表現を利用することもあります。

### 科学の公的な表現

**推奨事項 4.1**：幹細胞研究界は、幹細胞研究の正確で、バランスのとれた、応答性のある公的な表現を推進するものとする。

この分野に対する一般市民やメディアの関心の高さは、幹細胞科学者に対し、種々の普及しているソーシャルメディアを通して調査結果を知らせる十分な機会を提供します。研究界に対しては、反応性があり、手の届く範囲にある通信手段を通して、また一般市民のコメントやフィードバックの機会を設けることにより、一般市民とのやりとりを行うことが奨励されています。

そのような機会により、科学者は自らの仕事に対する非専門家の間での評価と理解を得られますが、科学的な進歩、応用の可能性、付随するリスクと不確実性の現状についての一般市民の不正確な認識をおおる可能性もあります (Kamenova and Caulfield, 2015)。科学者、臨床医、学術機関および研究機関内の科学的な報道を担う専門家、および業界の代表者は、幹細胞学のベネフィット、リスク、不確実性が誤って伝えられないように徹底するための努力を図るものとしします。さらに、hESC 研究の倫理に対する公的関心と懸念からまた研究

や応用のための業務の完全な透明性を確保するため幹細胞の素材の起源をすべての報道において明記するものとしします。

結果の発表、研究と応用のための業務のプロモーション、ソーシャルメディアの利用、および印刷や放送メディアによる情報通信といった科学的な報道プロセス全体を通じて、注意が必要となります。研究者は、研究プロジェクト、功績、または目標の不正確またはまぎらわしさのある公的な表現に対し、タイムリーな修正を求める努力を図るものとしします。調査結果がその後逆の内容で証明された場合、以前の報道が一般市民からの信頼を徐々に損なうおそれがあるため、特にピアレビューをパスしなかった研究結果を開示することには科学者も慎重になるべきです。同様に、本質的に不確かな開発内容（医療に利用されるようになるまでに必要な時間に関する予測、製品の認可が下りる可能性、または現在実現されていないテクノロジーの潜在的な経済的影響の推測など）については、正確で、慎重かつ控えめでなければなりません。

科学者は、単純化しすぎることなく、またリスクや不確実性を控えめに表現せずに、理解しやすい情報リソースを作成できるようにするため、機関で情報通信を担当する専門家と密に連絡を取り協働するものとしします。同様に、研究を後援している機関や情報通信のスペシャリスト（ジャーナリストを含む）には、研究の功績に触れているすべての情報素材がこの原則を厳守することを、また調査結果に関する対応を担当する科学者がリリース前に内容を精査して合意することを徹底する責任があります。潜在的にセンシティブなケースや注目を集めるケースについては、独立した専門家からの補足コメントを求めて客観性とバランスを確保することが望まれます。

### 臨床試験に関する情報通信

**推奨事項 4.2**：メディアまたは医療界で臨床試験について述べる場合、予め指定されている結果の主要評価項目が統計的に有意でないときには、試験担当医師、試験依頼者、および機関はバランスをとり、統計的に有意な付随的な結果を強調しないものとする。また、研究が主とし

て治療ケアではなく安全性と有効性に関するシステムティックな知見を生み出すことを目的としていることも強調するものとする。

統計的に有意ではない主要評価項目を頻繁に報告している研究は、統計的に有意な副評価項目などの他の調査結果を打ち出して「引き延ばされています」(Boutron et al., 2010)。そのような報告の現場では、治験の結果の医学的および一般的解釈をゆがめる可能性があります。臨床研究の結果の情報通信に際しては、科学者、機関、およびジャーナリストが、予め指定されている試験の主要評価項目とともに統計的有意差に達しているかないかを明確に述べるものとします。

安全性や有効性を評価するデザインの臨床治験は、主な意図が医療の提供であることを示唆するような言葉を使って詳述されるべきではありません。これは試験参加のリスク・ベネフィットの特性についての混乱をまねくおそれがあるためです（推奨事項 3.3.3.1 も参照）。進行中の試験についての情報通信は、臨床的有効性が確立されていないこと、また効果がないか、場合によっては有害な介入であることを結果が明らかにする可能性があることを説明します。

臨床研究に従事している科学者は、臨床研究のプロセスや、特定の病態のための幹細胞ベースの治療の開発における現在の進展状況についての理解が進むように、当該の患者や患者会とコミュニケーションを図るものとします。したがって、一般市民と情報交換する場合には、試験担当医師や後援機関だけではなく患者、家族、患者会も含め、臨床研究に関係する全員が配慮するものとします。さらに、研究者は、いかなる試験の潜在的転帰に関しても、将来の予測に関する記述をする際には十分に気を付けなければなりません。

#### 臨床ケアに関する情報通信

**推奨事項 4.3:** 患者への幹細胞ベースの介入に関する情報の提供は、患者福利と科学的な完全性の優越性と整合していなければならない。

リスク、限界、考えられるベネフィット、利用できる代替法に関する正確な情報を提供することは、

医療の提供において不可欠です。使用に関する推奨事項を含め、臨床的情報の提供は、個々の患者の症例に実際に精通している医療専門家に相談することや、独立した専門家の意見を求めることの重要性に重きを置きます。臨床的な情報通信の目標は、患者による自律的で情報に基づく意思決定が可能になることにあります。

幹細胞ベースの介入の新規性と、多くの国では新規の医療製品の臨床使用への導入を管理する規制過程が十分に確立されていないという事実を考えると、医療提供者は、そのような治療の臨床的有用性に関する情報通信については自制すべきです。効果が確定されていない幹細胞ベースの介入に関しては、プロモーション用の、希望を持たせるような、示唆に富んだ臨床的效果として解釈される言葉を使うことは避けることとします。新しい幹細胞ベースの介入について、指定された適応症への使用の認可が下りた場合には、そのような介入が他の適応症にも有効であることを示したり示唆したりする可能性のある情報通信を避けるよう配慮しなければなりません。

これらが当該の消費者の保護、広告の真実、セキュリティ、所定の管轄区域内の商業法から逸脱する限りは、規制当局や法執行当局は商業関係者が作成した根拠のないマーケティングの主張について調査し、適宜規制することが奨励されます。

## 5. 幹細胞研究の基準

細胞ベースの介入の応用は、科学者、クリニック、産業界、監査機関、および患者の共同的な取り組みです。標準的な支援は、さまざまな方法でそのような共同研究を可能にし、効率的な臨床応用をサポートします。これにより、たとえば科学者は治験の転帰を比較でき、クリニックは発表された試験で報告された治療法を再現できます。規制基準は民間関係者の不確実性のコストも抑え、独立した審査を推進し、患者間での信頼も生みます。

#### 基準の作成

**推奨事項 5.1** : 研究者、産業界、監査機関は、幹細胞科学と医薬品の研究のデザイン、実施、解釈、および報告に関する基準を設けて施行する方向で動くものとする。

基準の作成が幹細胞科学とその医療利用を大きく後押しすることになる分野は多数あります。特定の機会には以下についての基準が含まれます。(a)同意および入手、(b) 製造に関する規制、(c) 細胞の効力のアッセイ、(d) 機器を較正するための標準物質、(e)細胞培養中の最小限受け入れられる変更、(f)新規の幹細胞ベースの介入の送達方法とレシピエントの選定方法、(g)動物実験の報告、(h)治験のデザイン、(i)治験の報告、(j)撤回の正当な理由または試験の報告の遅れなど「センシティブ」とされるデータセット内の情報の定義の原則。

ISSCR は、幹細胞研究の科学者、監査機関、資金提供者、およびその他の関係者に対し、幹細胞の研究と応用の基準をタイムリーに作成するにあたり、協働することを奨励します。生体材料の同意と入手の一般的で普遍性のある基準をプロモーションするため、ISSCR はドナーのコンセントフォームのテンプレートを提供しています（補遺 2）。

#### 倫理的ガイドラインの再考

**推奨事項 5.2** : 本ガイドラインは、科学的な進歩、新しい課題、および進化している社会的優先事項に適応するために、周期的に改訂されるものとする。

今後の幹細胞研究や生殖補助技術の実施における新たな医療機会や倫理的課題は、科学と医療が社会的に責任のある、また倫理的に受け入れられる方法で進展できるようにタイムリーな方法で取り組まなければなりません。定期的な改訂は、幹細胞研究の実績を管理する原則の共通点により、国際的な科学界が一丸となって前進できる可能性を補強するものとなります。

## 謝辞

本タスクフォースは、ガイドラインの草案の見直し、コメントの提供、または審議への参加などに携わった多くの個人と組織に謝意を表す。

## ISSCR ガイドライン最新版タスク フォース

### 運営委員会

**Jonathan Kimmelman**, Chair, STREAM Research Group, Biomedical Ethics Unit, McGill University, Montreal, QC, Canada

**Nissim Benvenisty**, Department of Genetics, The Azrieli Center for Stem Cells and Genetic Research, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel

**Timothy Caulfield**, Health Law Institute, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

**George Q. Daley**, Division of Hematology/ Oncology, Boston Children's Hospital and Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

**Helen E. Heslop**, Center for Cell & Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston Methodist Hospital and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

**Insoo Hyun**, Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

**Charles E. Murry**, Departments of Pathology, Bioengineering and Medicine/Cardiology, Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Center for Cardiovascular Biology, University of Washington, Seattle, WA, USA



**Douglas Sipp**, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan and Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Lorenz Studer**, Center for Stem Cell Biology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

**Jeremy Sugarman**, Johns Hopkins Berman Institute of Bioethics, Baltimore, MD, USA

ワーキンググループ・メンバー

**Jane F. Apperley**, Centre for Hematology, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, UK

**Roger A. Barker**, John Van Geest Center for Brain Repair, Department of Clinical Neuroscience, Cambridge, UK

**Annelien L. Bredenoord**, Department of Medical Humanities, Julius Center, University Medical Center Utrecht, GA Utrecht, The Netherlands

**Christopher Breuer**, Center for Cardiovascular Research, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA

**Marcelle I. Cedars**, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

**Joyce Frey-Vasconcells**, Frey-Vasconcells Consulting, Sykesville, MD, USA

**Ying Jin**, Institute of Health Science, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine/Shanghai

Institutes of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, P.R. China

**Richard T. Lee**, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Cambridge MA, USA

**Christopher McCabe**, Department of Emergency Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

**Megan Munsie**, Education, Ethics, Law & Community Awareness Unit, Stem Cells Australia, Department of Anatomy and Neuroscience, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

**Steven Piantadosi**, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute at Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

**Mahendra Rao**, The New York Stem Cell Foundation Research Institute, New York, NY, USA and Q Therapeutics, Salt Lake City, UT, USA

**Masayo Takahashi**, Center for Developmental Biology, RIKEN, Kobe, Hyogo, Japan

**Mark Zimmerman**, ViaCyte, San Diego, CA, USA

ISSCR STAFF によるサポート:

**Heather Rooke**, Scientific Director

**Glori Rosenson**, Director of Outreach

## 補遺 1

幹細胞の研究と応用に向けた生体材料入手のためのインフォームドコンセントに関する問題

幹細胞の研究と応用のための生体材料入手のためのインフォームドコンセントのプロセスは、特定のプロジェクトに適応させながらも、以下のステートメントを網羅すること。

- a. 生体材料は、研究用の全能性または多能性細胞の誘導株で使用される予定であること。
- b. 生体材料は、研究用の全能性または多能性細胞を誘導させるプロセスにおいて破壊される予定であること。
- c. 誘導細胞や細胞株はリポジトリにおいて長年にわたりデポジットおよび保管され、将来の試験用として国際的に使用される可能性があり、その多くは現時点では予測できないこと。
- d. 細胞の遺伝子操作、ヒト・動物キメラ（動物モデルにヒトの幹細胞またはその誘導株を移入して生じる）の生成、または幹細胞もしくはヒトまたは動物の胚へのそれらの誘導株の導入を伴う研究で、細胞や細胞株が使用される可能性があること。
- e. 自家移植または指定された利他的な提供のケースを除き、組織提供は、細胞移植のレシピエント側に関しては一切規制または指示なく行われること。
- f. 組織提供は特定の研究目的に限定されるか、あるいは研究や医療利用を含む広く規定された目的のためとし、その場合に同意はドナーに通知するものとし、該当する場合は法律の規制下で行い、より幅広い用途についての許可はのちに被験者審査委員会によって適切な状況下で同意が付与され撤回されること。同意のプロセスでは、ドナーには研究の特異的なフォームや研究プロトコルで概説される医療利用に対して異議があるか否かを探って文書化するものとする。
- g. ドナーは、新規の利用に対する追加の同意を求めて、または追加素材（血液またはその他の臨床的サンプル）の要請のために今後連絡を取られる可能性があること。
- h. ドナーの医療またはその他の情報やドナーの識別子が今後保管されること、ドナーのプライバシーと保管された情報の守秘性を保護するために講じられる具体的な対策、また結果として生じる幹細胞株を誘導させ研究する人物や、具体的な監視団体や政府機関を含む他の事業体もしくは個人ドナーのアイデンティティをすぐに確認できるか否かという点の開示すること。
- i. 結果として生じる細胞または細胞株が商用利用される可能性と、ドナーが将来的な商業利用の開発から金銭的な利益を受け取るか否かの開示をすること。
- j. 試験担当医師および機関に対する、提案されている研究に関連して、またはそこから生じる現在または将来的な金銭的利益を開示すること。
- k. 研究の進歩がコミュニティにベネフィットをもたらす可能性があるということは別として、研究は、ドナーを含む特定の人に直接的な医療的ベネフィットを提供することを意図するものではないこと。
- l. 研究用に生体材料を提供することについての同意も拒否も、ドナー候補に提供される医療の質とは無縁であり、そのいずれの選択も治療に影響を及ぼすものではないこと。
- m. 研究用にヒトの生体材料を提供することの代替手段はあること、またその代替手段の説明をすること。

- n. 胚の提供または作製については、妊娠を試みるために胚が使用されることはなく、受精から 14 日を超えて *in vitro* (試験管内) で培養されないこと。
- o. 胚性幹細胞の誘導株、体細胞核移植、体細胞のリプログラミング、単為生殖、または雄性発生の実験については、引き出される結果として生じる細胞または幹細胞株は、ドナーの DNA の一部もしくは全部が含まれているため、ドナーと部分的または完全に遺伝的にマッチすること。
- p. 結果として生じる幹細胞株の核酸シーケンシングが実施される可能性は高く、そのデータは公的または資格のある守秘義務の規定にそった研究者が利用できるデータベース内に保管され、このことは匿名および、または身元特定が不可能な状態を維持するために組織提供の能力を損なう可能性があること。
- q. ドナーおよび、または生体材料は、感染性および遺伝的疾患の可能性または疾患のマーカ-の有無に関してスクリーニングされること。
- r. 研究の過程で見つかった臨床的に関連のある健康情報を生体材料のドナーに伝えるか否かについての予定。

## 補遺 2

幹細胞研究用のヒトの生体材料入手に向けたインフォームドコンセント文書のサンプル

**A2.1 幹細胞研究のための胚の提供: 受胎目的で作成され臨床的ニーズを上回る場合**

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFembryos.doc>

**A2.2 人工多能性幹細胞の研究のための体細胞の提供**

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsomaticcells.doc>

**A2.3 幹細胞研究のための卵子提供—直接かつ幹細胞研究の目的のためだけに用意した場合**

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsforresearch.doc>

**A2.4 幹細胞研究のための卵子提供—不妊治療中に収集され、臨床的ニーズを上回る場合**

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsexcessofclinical.doc>

**A2.5 幹細胞研究のための精子の提供**

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsperm.doc>

## 補遺 3

物質移動合意書のサンプル文書

**A3.1 物質移動合意書 (MTA) のサンプル**

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/MTA.doc>

## 用語集

本ガイドラインに関連する用語の定義と検討内容。  
他の定義は <http://stemcells.nih.gov> を参照。

### G.1 「胚」および発達の初期段階の詳述に使用されるその他の用語

**胚 [Embryo]** :後述するように、「胚」という用語を定義し、さまざまな生物学的コンテキストごとに異なる使い方をした。

本文書では、「胚」という用語は、概してヒトの受精卵における最初の卵割から妊娠9週までの発達のすべての段階を述べるために用いられている。胚形成の特定の段階を詳述する場合にはより厳密な用語を使用した。

たとえば、2、4、8 個の細胞分裂期、桑実胚のコンパクション、および胚盤胞は、すべて着床前の胚発育の特定段階を述べている。

着床前に、胚は最小限の細胞分化により単純な細胞構造を示すが、移植直後に原条と呼ばれる発達の既定の軸が形成し始める。この時点では、複雑で分化した組織や器官の発達への不可逆的な関与があるため、胚の結合はもはや発生しない。

胚という用語は以前の胎生学で使用され、着床後のさまざまな発達段階（たとえば原条や胎児期など）を意味していた。実際に『ドーラント図説医学大事典』（27th edition, 1988 edition, W. B. Saunders Company）では、「動物の場合、最も急速に発達する時期の、すなわち、すべての長軸の出現後、主要構造が揃うまでの、最終的には子になる受精卵の派生物。ヒトの場合、受精後約2週から7～8週目の終わりまでの発達中の有機体が胚である。」と定義されている。ランダムハウスウェブスターの College Dictionary の項目では、「ヒトの場合、受精卵の子宮壁への着床から妊娠8週目頃まであたりの段階」と記載されている。しかしながら、現代のヒトの発生学者はこれよりも長く定めることが多く、受精卵の最初の卵割から妊娠7～9週に向かう

段階を含めており、この後は胎児という用語が使われている。

**接合子 [Zygote]** :受精した単一の前核の卵細胞（卵子）で、通常は精子により授精後20～35時間のヒトで観察される。

**卵割期胚（着床前期） [Cleavage stage embryo (preimplantation stage)]** :桑実胚コンパクションに応じて接合子と末端の最初の分割に続く胚期で、厳密な段階を挙げると、2細胞期、4細胞期、8細胞期、16細胞期の胚。ヒトの場合、各卵割に約18～24時間を要す。

**桑実胚 [Morula]** :ブドウ状のクラスタを呈する16細胞のコンパクション。通常は、受精から4日で形成。

**胚盤胞 [Blastocyst]** :胚期は約64細胞を形成し始め、割腔となる内部スペースに液体をポンプ圧送するものと定義される。胚盤胞の外側の細胞層は分化型の栄養外胚葉細胞のリングであり、内部細胞塊（ICM）と呼ばれる10～25細胞の巣を囲む。栄養外胚葉細胞は胚を子宮壁に着床させ、ICMは適切な胚を形成する。胚盤胞は受精から5～7日で形成される。胚盤胞は、受精後約6～7日で透明帯（取り囲んでいる糖タンパク質の外皮）から孵化する。その後、着床とともに、胚盤胞のICMは、前方向および後方向で長軸にそれ自体を組織化し始める。

**単為生殖胚 [Parthenogenetic embryo]** :受精していない哺乳類の卵細胞の活性化が胚発育に至ることができ、胚性幹細胞は単為生殖胚盤胞のICMから誘導可能である。ヒト以外の動物で子宮内に移入した後の単為生殖胚は、胎児期に進むことが観察されているが、その後の発達は正常妊娠を阻止する発育不十分な胎盤のシステムによって損なわれていく。雌性発生は、胚が2つの異なる受精卵母細胞の遺伝学的原因（雌性前核）から作成された単為生殖の特定の形態である。雄性発生は、2つの異なる受精卵母細胞から雄性前核を組み込む胚の作成を伴う。



**胚様構造 [Embryo-like structures]** : 細胞工学の進歩により、胚発育の主要な段階を模倣または反復する方法で、細胞集団の集合、分化、凝集、または再結合が可能になった。このような構造が、エンジニアリングまたは自己組織化を通して、ヒトの有機体の形態または発達上の可能性を現実的に明らかにする可能性のあるところまで、複雑性を実現させると、このような実験的なシステムで、組織と器官の発達に必須のインサイトを提供することができるが、懸念も生じる。14 日を超えた着床前胚の培養または原条の形成に対する規制により、胚様構造に適用された報告はないため、本ガイドラインでは、実験的に発生した胚様構造から、ヒトの有機体の形態、組み込まれた器官系統の発達、自律的な発達上の能力、または専門家のレビューにより定義された完全な有機体の可能性を明らかにされる場合は、専門的なレビューを義務付けることを明記している。レビューのガイダンス的な原則では、厳格なレビュープロセスにより非常に価値があると思われる化学的な疑問点に取り組むために必要とされる最小限の時間中に、培養されている状態でヒトの有機体の形態または発達上の可能性を呈する可能性のある胚様構造とされる。

**核移植 [Nuclear Transfer]** : 核物質（染色体）が除去された卵細胞内への細胞の核の挿入を伴う。卵細胞は、発達を再開するため、細胞核を（不完全に）リプログラムする。核移植によって作成される胚は、通常は異常で、発達中に死亡することが多いが、まれに発達し出産まで至る。核移植によって派生した胚盤胞からの ICM は、明らかに正常な胚性幹細胞を形成する。

**胎児 [Fetus]** : 本文書では、主要な構造物が形をなした後の生前発育の後胚期段階を指す場合に「胎児」という用語を使用している。ヒトの場合、この期間は、受精後 7~9 週から誕生までである。

## G.2 発達上の可能性に関する用語

**全能性 [Totipotent]** : 胎盤の胚体外支持構造物とともに有機体にみられるすべてのタイプの分化細胞を生じさせることができる細胞の状態。単一の全能性細胞は、子宮内の分割によって、有機体全体を再現することが可能。

**多能性 [Pluripotent]** : 有機体のすべての組織に分化できるが、胎盤の胚体外の支持構造物を生成するコンピテンシーが欠如していることなどから、完全な有機体の発達を継続することはできない単細胞の状態。

**多分化能 [Multipotent]** : 有機体の細胞のすべてではないが、複数の細胞タイプに分化することができる単細胞の状態。造血幹細胞に例証される多分化能細胞は、特定組織内で細胞の区域を生じさせる。内胚葉系中胚葉の原種の場合、発達中の有機体の中で、多分化能細胞は胚葉の派生物を複数生じさせることができる。成人の場合、多分化能細胞は通常、特定の胚葉（内胚葉、外胚葉、中胚葉）の派生物になることが制限される。

**単能性 [Unipotent]** : 特異的な細胞系統に沿ってのみ分化することができる単細胞の状態。造血系（赤芽球など）の分化系列決定の原種に例証されている。精原幹細胞によって例証されるとおり、単能性幹細胞は単一系統に沿って自己複製と分化を受けける。

**奇形腫 [Teratoma]** : 複雑に分化した組織における良性の被包性の塊で、外胚葉、内胚葉、中胚葉の計 3 つの胚葉の要素から成る。幹細胞研究のコンテキストにおいて、奇形腫のアッセイでは、その多能性（身体のすべての組織を形成する能力）を評価するために細胞集団を免疫不全宿主ネズミに注入。

## G.3 幹細胞研究の用語「キメラ」

**キメラ [Chimera]** : 同種または異種の複数の異なる接合子から派生した細胞集団が存在する有機体。

**微量キメラ [Trace chimeras]** : キメラで最も単純な形態は、限定数のヒトの細胞を生前または生後発育のいずれかの段階で別の有機体に導入したものの。細胞株または組織への組み込みは最小限となる可能性が高い。ヒトの癌細胞株から腫瘍形成を試験するために、宿主として免疫不全マウスを使用するのがその一例である。このようなキメラは動物の使用や生物学的安全性に適した監視体制（現地の監督団体により適切とみなされるものから選ぶ）を要し、概してヒトの幹細胞に独特の有意の懸念を生じさせることはない。ヒトの生殖細胞を獲得する微量のヒト/動物キメラには、特別な懸念がある。

**異種間キメラ [Interspecies chimeras]** : 異種間キメラは、別の種から大規模に組み込まれた細胞寄与を含んだ動物である。真のヒト・動物キメラには2つのタイプがあり、特別な懸念が生じる。(a) 広範囲にわたるキメラ現象の能力がみられる場合、それは発達で最も初期の段階で形成されたものであり、(b) 後期ではあるが有意な程度のキメラ現象を中枢神経系や生殖細胞系に寄与させて形成されるものである。発達のいずれの段階でも形成されるヒト～ヒト以外の霊長類キメラには特別に注意する必要がある。中枢神経系キメラ現象もあるヒト～ヒト以外のキメラには特別に注意する必要がある。ヒト・動物キメラの審査に関する補足ガイダンスについては、ISSCR Ethics and Public Policy Committee のホワイトペーパーも参照してください (Hyun et al., 2007)。I

**ハイブリッド [Hybrids]** : 品種間または遺伝的素材の融合による2つの別種からの大まかに同等の遺伝的寄与が個々の細胞にあることで形成された動物。例として、ラバ（ロバとウマを交配させたもの）が挙げられる。

#### G.4 移植で使用される用語

**同種移植 [Allogeneic transplantation]** : 血縁者（兄弟姉妹または親からの場合）か非血縁者のいずれかのドナーからの細胞の移植を指す。造血幹細胞移植においては、非血縁ドナーが組織適合性として大規模なドナーレジストリから特定される可能性がある。あるいは、移植拒絶反応を媒介することで知られる一連のヒトの白血球抗原で移植レシピエントとマッチする可能性がある。実質器官の移植では同種移植片に拒絶反応を示すレシピエントの免疫系のリスクがあるが、同種間の造血幹細胞移植は提供者の移植細胞がレシピエント（移植片対宿主病）への免疫攻撃を開始する可能性がある。いずれの臨床現場でも免疫抑制薬の使用を必要とし、実質器官の場合、移植レシピエントは生涯にわたり服用しなければならず、感染性の合併症のリスクに曝されることになる。

**自家移植 [Autologous transplantation]** : 患者自身の細胞の移植を指す。細胞が患者の免疫系によって「自己」と認められるため、拒絶反応または免疫不適合性は観察されない。したがって、細胞の自家移植は概して同種移植よりリスクが低い。体細胞核移植による胚性幹細胞の生成またはリプログラミングによる人工多能性幹細胞の誘導は、免疫適合性の理論的な長所を示す移植試験に自家組織の細胞のソースを提供する。

**相同的使用 [Homologous use]** : 本来持つ生理学的性質（たとえば、血液を再生するための造血幹細胞移植または骨または軟骨を修復するための間葉系幹細胞の使用）の範囲内で目的とする細胞の治療上の用途を指す。

**非相同的使用 [Non-homologous use]** : 本来持つ生理学的性質（たとえば、造血細胞移植または心臓または脳への間葉系幹細胞）の範囲外で目的とする細胞の治療上の用途を指す。

**腫瘍形成性 [Tumorigenicity]** : 腫瘍を形成する潜在能力を説明する細胞の特性、または細胞の異常な増殖。

## G.5. 研究対象者と臨床研究に関する用語

**臨床研究 [Clinical research]** : 被験者または被験者の集団または組織標本のようなヒトから採取した素材を対象に実施する系統的研究。

**臨床試験 [Clinical trials]** : 被験者または被験者の集団を1つ以上の健康関連介入群に前向きに割り当て、健康転帰への影響を評価する研究。介入には、薬剤、細胞、およびその他の生物学的製剤、外科的手技、放射線検査法、診断法、デバイス、行動療法、ケアのプロセスの変更、予防的ケアが含まれるがこれに制限されない。

**相関試験 [Correlative studies]** : 臨床試験の範囲内で典型的に生じる試験で、集団間または集団の中の異なる要素間で疾病の経過または連鎖に関係する生物学的目标に対する介入の原因と効果を調査する。

**観察試験 [Observational studies]** : 試験担当医師が関心の変数を測定するために、被験者または被験者集団を観察する臨床研究の一種。治療群 vs 対照群への被験者の割り当てを試験担当医師が管理することはない。

**模擬処置の手技 [Sham procedures]** : 「治療」群の研究対象者が受ける実験的な手技を模倣する、臨床試験の対照として使用される手技。研究対象者と転帰を評価する医師が試験のどの群に被験者が登録されたかを把握できないようにして実施される。治療薬の送達法（それ自体は治療ではないが）が疾病の経過に与える影響をみるため、対照群にも実施することがある。模擬処置の手技は、侵襲度によって異なる。例として、生理食塩水注射剤（研究対象者が細胞の代わりに生理食塩水を注射される場合）、模擬処置としての心臓カテーテル法（研究対象者が心臓カテーテル法を受けるが、細胞を注射されない場合）、および頭蓋への部分的な骨孔（研究者が頭蓋骨を穿設することにより脳手術を受ける経験を模倣する場合）などがある。

**最小リスク [Minimal risk]** : 手技による被験者または組織ドナーへのリスクであり、通常は日常生活で遭遇する、あるいはルーチンの身体的または心理的試験またはテストの実施中に有害性のある事象の確率や規模に相当する。

**軽微リスクの微増 [Minor increase over minimal risk]** : 軽微なリスクの閾値を上回り該当者に容認可能とみなされる範囲のみにおけるリスクの増加。

**付帯的な調査結果 [Incidental finding]** : 個々の研究参加者や組織で、試験の目的とは直接関連性はないが本人の潜在的健康または生殖上の重要性に関係する発見事項。

**同意 [Assent]** : 臨床研究において同意することとは、参加者が参加することに承諾することを意味する。同意をすることは、参加者が本人の能力に従って研究の意思決定に携わっていることを意味する。法的未成年者である小児および青年は法的に有効なインフォームドコンセントを示すことはできないが、彼らは同意を示すことが可能である場合がある。同意には、法的未成年者が研究に参加するための確言的な契約を提示することが義務付けられている。

**補償 [Compensation]** : 研究への参加の過程で生じる研究参加者の金銭面以外の負担に対する支払いで、最も多くは時間、苦勞、不自由に対するもの。

**払い戻し [Reimbursement]** : 研究参加中に生じた研究対象者の自己負担分の返済。

**不相応な勧誘材料 [Undue inducement]** : 適切な判断を行うための前向き研究の被験者またはドナーの能力を損なうおそれがあるほど、あるいは強く嫌悪している手技に対して同意を促すような、惹きつける力をもった提供品または報酬。

## 参考文献

Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material.

<http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-humanmaterial/>

American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.*108, 1305–1317.

Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1–13.

Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058–2064.

Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 14971504.

Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report).44 *Fed.Reg.* 23, 192.

ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.*17, 1409-1419.

Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil.Steril.*100, 935-939.

European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal

products for human use.(Official Journal of the European Union).

European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. [http://www.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/ESPB10.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf)

Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D.W., Hurn, P.D., Kent, T.A., Savitz, S.I., and Lo, E.H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244-2250.

Flory, J., and Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593-1601.

Food and Drug Administration (2014). Minimal Manipulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Draft Guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm427692.htm>

Freeman, G.A., and Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478-6484.

Haines, E., Skene, L., Ballantyne, A.J., Caulfield, T., Goldstein, L.S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robert, J.S., Roxland, B.E., Scott, C.T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285-291.

Henderson, V.C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J.M., and Hackam, D.G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for *in vivo* animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.



Human Fertilization and Embryology Authority (2015). Code of Practice, 8th Edition. [http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA\\_Code\\_of\\_Practice\\_8th\\_Edition\\_\(Oct\\_2015\).pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_(Oct_2015).pdf)

Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505-507.

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2016). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clintrans-guidelines/isscrclinicaltrans.pdf>.

Institute of Medicine (2009). *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/12192.

Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Institute of Medicine and National Research Council (2005). *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/11278 [Amendments published in 2007, 2008, and 2010].

Kamenova, K., and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.

Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, and Altman DG (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.

Kimmelman, J., Mogil, J.S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.

Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Crystal, R.G., Darnell, R.B., Ferrante, R.J., Fillit, H., et al. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187-191.

Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., and Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591-594.

Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal Medicine* 136, 243-246.

Munsie, M., and Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647653.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.

National Institutes of Health (2014). *Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules* (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>

Nuremberg Code (1949). In Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181-182.

Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC.498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993.<http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>

Saini, P., Loke, Y.K., Gamble, C., Altman, D.G., Williamson, P.R., and Kirkham, J.J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.

Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M., Howells, D.W., and Macleod, M.R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.*8, e1000344.

Tsilidis, K.K., Panagiotou, O.A., Sena, E.S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D.W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M.R., Ioannidis, J.P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.*11, e1001609.

U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child.  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/332881/Consultation\\_response.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf)

World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191-2194.