

ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方についての論点整理

(平成16年6月17日)

1. 倫理

(1) 死亡胎児の研究利用について

○ 条件例 (第16回 玉井真理子参考人提出資料より)

(1) 科学的妥当性 (十分な動物実験の実績、代替の研究方法がない等)

(2) インフォームドコンセントの必要性

* [だれからの同意か?] 提供者からの同意が必要であるという点では一致している。ただし、だれからの同意なのかに関しては、若干の違いあり。両親か、母親のみか、父親をどう位置付けるか。以下のようなパターンがありうるが、ほとんどは e)、もしくは g)か d)。フランス・スウェーデンは、以前は b)であったが現在は e)。

a) だれの同意も不必要

b) 母親の拒否の不存在 (母親が拒否していない)

c) 母親の同意のみ必要 (父親の拒否は認められない)

d) 母親の同意+父親の拒否の不存在 (父親が拒否していない)

e) 母親の同意+父親については言及なし

f) 両親の同意

g) 原則として両親の同意、ただし父親が不存在 (わからない) の場合には母親の同意のみで足りる←母体保護法等と同様

* [利用目的の開示] なにに利用されるかについての情報をどこまで提供者に伝えた上で同意を得るか (利用目的の開示) に関して、議論がある。現在は、可能な限り情報を与えるべきという方向^{*註4}。

(3) 中絶の合法性

(4) 中絶の意思決定と胎児組織提供の意思決定との分離

(5) 胎児組織提供の意思決定に対する中絶の意思決定の先行

(6) 中絶時期および手技の変更禁止

(7) 胎児組織の提供先の指定禁止

(8) 胎児組織提供者と胎児組織を用いた治療を受けた患者との相互匿名性の確保

(9) 無償 (売買の禁止)

(10) 関係者に対する良心的拒否の機会の保障

(11) 倫理委員会の承認

(2) ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合

(ドナーが死亡している場合も含む)

● 細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方

第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

1 文書による説明と同意の取得

細胞・組織の採取を行う者はドナーとなる者に対して、ドナースクリーニングの実施前に細胞・組織の利用目的、個人情報の保護、その他採取に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書を用いて十分に説明し、自由意思による同意を文書により得なければならない。

なお、説明に当たっては、同意の拒否及び撤回の権利があり、拒否又は撤回することにより当該者が不利益な扱いを受けないことを明らかにすること。

2 代諾について

ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、下記の要件を満たす場合に限り、代諾者の同意により細胞・組織の採取を行うことができること。

- (1) 当該ドナーからの細胞・組織採取が細胞・組織利用医薬品等の品質、安全性の確保の観点等から必要とされる合理的理由があること。
- (2) 代諾者はドナーの意思や利益を最もよく代弁できると判断される者でなければならず、代諾者の同意に際しては、ドナーと代諾者の関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- (3) この場合においても、細胞・組織を採取する者は可能な限りドナーにその理解力に応じた説明を行うとともにドナー本人からも同意を得よう努めること。
- (4) 採取を行う医療機関の倫理委員会において、当該ドナーからの細胞・組織の採取の科学的、倫理的妥当性が審査され、了承されていること。

3 ドナーが死亡している場合

死体から細胞・組織の提供を受ける場合には、遺族に対して1に従って説明し同意を得ること。なお、細胞・組織の採取は、当該ドナーが細胞・組織の提供を生前に拒否していない場合に限ること。

4 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、1及び2に従って同意を得ること。なお、このような場合にあつては、当該手術等が細胞・組織採取の目的を優先して行われることがあつてはならない。

5 動物福祉

ドナー動物から細胞・組織の採取を行う者は、採取を行う施設等において動物委員会の承認を受け、動物福祉の精神に基づいて実施すること。

2. 有効性・安全性

(細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方 より抜粋)

第1章 総則

第1 目的

第2 基本原則

細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、他の治療薬や治療法と比較して有用性が同程度以上であるときに使用すること。

第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

1 ドナー（ヒト）の場合

(1) 細胞・組織の採取に当たっては、細胞・組織提供の適格性を確認するために、利用の目的に応じて問診等の診断及び検査を行うこと。

特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。

また、サイトメガロウイルス感染及びEBウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝、内分泌疾患
- ・膠原病、血液疾患
- ・肝疾患
- ・痴呆症(伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの)

ただし、自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

なお、検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

(3) ドナースクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウインドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施すること。

第5 採取作業の適切性の確保

1 細胞・組織の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。

また、必要に応じて、採取された細胞・組織に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

第6 記録

- 1 ドナースクリーニングやドナー動物の受入検査、飼育管理等の実施、採取作業の実施、採取された細胞・組織の検査等に当たっては、記録を作成すること。
- 2 原材料となる細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、採取医療機関又は採取施設名、倫理委員会議事録、同意説明文書、同意文書、採取年月日、ドナースクリーニングのための診断及び検査結果、動物に関する受入記録、飼育管理記録、採取作業の記録等が含まれること。

また、必要に応じて、細胞・組織提供後もドナーの遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保すること。

- 3 2に掲げる記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存すること。

なお、製品の製造や治療の成否の確認、患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細胞・組織の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

第3章 製造段階における安全性確保対策

第1 品質管理システム

- 1 細胞・組織利用医薬品等の原材料、その製造工程にある細胞・組織及び最終製品を取り扱う施設は、製品の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。
- 2 細胞・組織利用医薬品等の製造に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。
- 3 取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるために、製造工程において複数のドナーからの細胞・組織を同一室内で同時期に取扱ったり、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないこと。

第2 標準操作手順書

製造工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。

また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等によりバリデーションを実施すること。

なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

第3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となる細胞・組織を受け入れる際には、第2章第6の2に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認すること。

第4 試薬等の受入試験検査

製造工程において使用される試薬については、規格を設け、受入試験検査を実施すること。

第5 製品の試験検査

最終製品に関して、規格を設け、試験検査を実施すること。

また、製造工程中の製品についても、必要に応じて規格を設け、試験検査を実施すること。

第6 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性の排除

製品の特性に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性を排除すること。

- 1 原料となる細胞・組織の受入時のドナースクリーニング記録の確認
- 2 製造工程における汚染防止
- 3 製造の各段階での試験及び検査
- 4 妥当性の確認された方法による不活化・除去法の導入

第7 検疫、出荷、配送

1 検疫

ドナーごとに第2章第4に掲げるドナースクリーニング、及び第3章第5に掲げる製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならない。

なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合にあつては、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採ること。

2 出荷

出荷に当たっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておくこと。

3 配送

配送の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

第8 製造工程に関する記録

- 1 製造工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに出荷及び配送に関する記録を作成すること。

- 2 最終製品ごとに、原材料となった細胞・組織に関する第2章第6に掲げる記録、1の製造記録、試験及び検査記録、出荷及び配送記録が確認できるようにしておくこと。

- 3 2に掲げる記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間

を経過した日まで保存すること。

第9 最新技術の反映

製造工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

第5章 使用段階における安全性確保対策

第1 製品情報提供

製造業者等は、医療機関及び医師等の医療関係者へドナースクリーニングや最終製品の試験、検査の結果、製造番号あるいはロット番号等製品に関する情報を適切に提供しなくてはならない。

第3 患者等の試料等の保存

細胞・組織利用医薬品等を適用された患者等に関して、将来新たに感染症が生じた場合に、その原因が当該細胞・組織利用医薬品等に起因するかどうかを明らかにするために、製造業者等は最終製品を適切な期間保存するとともに、可能な限り、医療機関の協力を得て適用前の血清等の試料及び患者の感染症に関する適用前後の記録を製品に応じた必要な期間保存しておくこと。

第4 患者等に関する情報の把握

1 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、患者等に感染症発症等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、製品に問題が生じた場合に適用を受けた患者等の健康状態等が把握ができるよう、適切な方策を採ること。

2 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等を取り扱う医師その他の医療関係者に対して、当該細胞・組織利用医薬品等に係る1に掲げる方策について、あらかじめ、その方法を説明し、情報の提供や保存について協力を受けられるよう合意しておくこと。

1に掲げる方策について、カルテ等の医療記録に適用された製品の内容、識別コード又は製品番号等を記載するなど、事前の医療機関との合意により医療機関の協力を得て行うことも考えられること。

第7章 見直し

この基本的考え方は、科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すこととする。