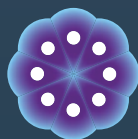


国際幹細胞学会 幹細胞研究・臨床 応用に関するガイ ドライン



ISSCR

INTERNATIONAL SOCIETY
FOR STEM CELL RESEARCH



JSRM

Translation:

Kumiko Fujisawa, MA
Yukitaka Kiya, MA
Kaori Muto, PhD
Saori Watanabe, PhD
Hideki Yui, PhD

Supervision:

Misao Fujita, Ph.D.
Jun Takahashi, MD, PhD
Yoshimi Yashiro, PhD

バージョン1.0 2021年5月

www.isscr.org

著作権所有 国際幹細胞学会 (ISSCR) 2021 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 まで書面で申請してください。
Email: isscr@isscr.org

翻訳について

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ありますが、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。

目次

1. 倫理の基本原則	3	3.5 未承認の幹細胞を用いた介入法と医療イノベーション	38
2. 実験室で行うヒト胚性幹細胞研究、胚研究、および関連する研究活動	6	3.6 臨床応用	40
2.1 審査のプロセス	6	3.6.1 規制当局による承認	40
2.2 研究審査のカテゴリ	8	3.6.2 アクセスと経済性	42
2.2.1 カテゴリ1	9	4. コミュニケーション	45
2.2.2 カテゴリ2	10	5. 幹細胞研究の規格	48
2.2.3 カテゴリ3	12	謝辞	49
2.3 ヒト生物学的試料の入手とインフォームド・コンセント	13	ISSCRガイドライン改訂タスクフォース	49
2.3.1 ヒト細胞・組織の入手のための審査プロセス	13	付録	50
2.3.2 ヒト細胞・組織の提供に関するインフォームド・コンセント	13	付録1. ヒト幹細胞またはその直接の誘導体の動物宿主への移植	50
2.3.3 研究のために細胞や組織を提供する個人への支払い	15	付録2. 幹細胞研究を目的とするヒト生体試料入手のための説明同意文書例	52
2.4 ヒト幹細胞株の樹立、バンキング、配布	16	A2.1 幹細胞研究を目的とする胚提供：不妊治療目的で作成され、かつ胚移植の予定がない胚	52
2.5 実効性のためのメカニズム	18	A2.2 幹細胞研究を目的とする体細胞提供	52
3. 幹細胞研究のクリニカル・トランスレーション	19	A2.3 幹細胞研究を目的とする卵子提供：幹細胞研究のために直接かつ単独で提供される卵子	52
3.1 幹細胞、細胞、組織に基づく介入の分類	19	A2.4 幹細胞研究を目的とする卵子提供：不妊治療の過程で採取され、かつ胚移植の予定がない卵子	52
3.2 細胞プロセッシングと製造	20	A2.5 幹細胞研究を目的とする精子提供	52
3.2.1 原料の収集	20	付録3. 幹細胞研究とその実用化のための細胞や組織の入手に関するインフォームド・コンセントの留意点	52
3.2.2 製造	21	付録4. MTA (Material Transfer Agreement) 記載例	53
3.3 非臨床試験	23	付録5. ゲノム編集研究の留意点	53
3.3.1 一般的な検討事項	23	付録6. 正式な臨床試験以外の幹細胞を用いた介入に関するインフォームド・コンセントの基準	56
3.3.2 安全性試験	24	用語集	57
3.3.3 有効性の研究	26	G.1 「胚」という用語と、発生の初期段階を表すその他の用語	57
3.3.4 透明性と公表	27	G.2 発生学的な能力に関する用語について	58
3.4 臨床研究	28	G.3 幹細胞研究における「キメラ」について	59
3.4.1 監視	28	G.4 移植に使われる用語	59
3.4.2 臨床研究の実施基準	29	G.5 研究および研究参加者に関する一般的な用語	60
3.4.3 研究結果の透明性と報告	31	References	61
3.4.4 早期試験の特有の問題点	32		
3.4.5 後期試験の特有の問題点	34		
3.4.6 研究参加者のフォローアップと臨床試験のモニタリング	34		
3.4.7 体性幹細胞のゲノム編集に特有の課題	35		
3.4.8 ヒトゲノムへの遺伝的変化を伴う臨床研究	36		
3.4.9 幹細胞やゲノム編集を用いた子宮内治療の臨床研究	37		

倫理の基本原則

基礎生物医学研究とその臨床応用の第一の社会的使命は、病気や怪我によって引き起こされる人々の苦しみを和らげ、予防することである。このような生物医学研究は全て、共同作業によって成り立っている。つまり、一般市民の支持とともに、科学者、臨床医、患者とその権利擁護者、研究参加者、産業界の関係者、規制当局やその他の政府関係者、議員など、多くの人々の貢献によって成立するものである。このような人々は、組織、職種、国境の垣根を越えて仕事をする事が多く、異なる社会的・文化的信念、法制度、道徳的価値観に影響を受ける。また、それぞれが異なる目標に向かって取り組んでいる場合もある。このような共同作業が順調に進むと、貢献した人々のそれぞれに利益がもたらされるとともに、責任ある基礎研究と臨床応用の社会的使命が、効率的に達成される。

倫理原則とガイドラインは、この共同作業の基盤を確保するのに役立つものである。同時に、臨床試験や効果の証明された介入法の市場参入も含め、研究のあり方をあらゆるレベルで規定する国際的に協調された枠組みを示すものである。ガイドラインは、基礎研究であれ臨床研究であれ、一般的に受け入れられている倫理的な境界線は越えないことを一般市民や研究助成機関が信頼するための一助となる。患者は、以下の点を信頼して臨床研究に参加できるよう保証されるべきである。すなわち、研究が十分に正当化され、適切に設計され、倫理的に健全であること、リスクと負担が潜在的なベネフィットと比較して妥当であること、実験的な製品の品質と製造方法がヒトへの安全な投与に期待される基準を満たしていること、研究が介入法のさらなる開発に資する情報を収集すること、である。医師と支払機関は、ヘルスケアに関する重要な決定を行うために使用するエビデンスが厳密で偏りのないものであると確信を持つ必要がある。また、民間企業などの機関は、製品が規制当局によって迅速かつ公正に評価されることを理解しながら、研究や製品開発プログラムに投資することができる。

国際幹細胞学会 (ISSCR) のガイドラインは、ヒト幹細胞

の研究、臨床応用、および関連する研究活動について規定している。このガイドラインは、倫理的、実用的であり、適切かつ持続可能な産業化を見据えた幹細胞研究と、人々の健康を改善し、必要な患者に提供されるべき細胞治療の開発を促進するものである。このガイドラインは各国の法規制に優先するものではない。しかし、既存の法的枠組みを補完し、幹細胞研究に適用される法律の解釈や策定に役立つだけでなく、法律でカバーされていない研究行為の道標となるものである。このガイドラインは、科学、人を対象とした研究、そして医療において広く共有されている倫理原則に基づいている (Nuremberg Code, 1949; Declaration of Helsinki of the WMA, 1964; Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Science Foundation, 2000; Medical Professionalism Project, 2002; Institute of Medicine, 2009; World Medical Association, 2018; Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016)。

ガイドラインの項目の中には、全ての基礎研究と臨床応用の取り組みに適用できるものがある。その一方、幹細胞を用いた研究や介入法に特有の課題に対応する項目もある。ヒトの胚や配偶子を使用する研究活動を取り巻くセンシティブな問題、ゲノム編集を伴うものなど一部の細胞を用いた介入法に伴う不可逆的リスク、重篤な疾患の患者や現在有効な治療法がない患者の脆弱性と差し迫った医療上のニーズ、医療の進歩と新しい治療法へのアクセスに関する一般市民の期待、そして幹細胞研究分野での開発競争などが、幹細胞を用いた研究や介入法に特有の課題として挙げられる。

研究開発事業の公正性

幹細胞研究の主な目的は、科学的な理解を深め、医療・公衆衛生上の未充足ニーズに対応するためのエビデンス

を創出し、患者にとって安全で効果的な治療法を開発することである。このような研究は、適格性を有する研究者によって監視され、一般市民から信頼を得られる方法で行われるべきである。研究は、基礎、非臨床、臨床にかかわらず、得られる情報が信用・信頼でき、アクセス可能であること、科学的な不確実性や優先的な健康ニーズに対応できることを担保するものでなければならない。研究開発事業の公正性を維持するために重要なことには、研究の各段階における独立したピアレビューと監視、再現性の確保、研究施設による監視、および説明責任などがある。

患者・研究参加者の福祉の優位性

医師および医学研究者には、患者および研究参加者に対するケアを優先する義務がある。医師、医学研究者は、患者や研究参加者といった弱い立場にある人を決して過度な危険にさらしてはならない。臨床試験では、将来の患者のために有望だからといって、現在の研究参加者の福祉を無視してはならない。さらに、最小限のリスクを大幅に超えるようなリスクを伴い、本人のベネフィットが期待できない方法からは、研究参加者を厳重に保護すべきである。幹細胞を用いた介入法を正式な研究の枠組みの外で行う場合は、製品が規制当局によって承認され、患者の長期フォローアップ調査と有害事象報告を含めて安全性と有効性が証明された後にすべきであり、患者の最善の利益に資するものでなければならない。また、その場合、初期の臨床利用で求められるのと同様の製品品質と安全性の基準に基づき、正式な規制の枠組みの下で運営される認可施設で実施されるべきである。有望な革新的戦略は、大規模な集団に適用する前に、可能な限り早期に体系的に評価されるべきである。安全性と有効性について厳格で独立した専門家による審査や、適切な規制当局による承認を受ける前に、幹細胞を用いた介入法を販売したり提供したりすることは、医療専門職の倫理と責任ある科学的実践に反する行為である。

患者と研究対象者の尊重

研究者や臨床医、医療機関は、研究参加者になり得る人(研究対象者)が十分な意思決定能力を持っている場合に

は、有効なインフォームド・コンセントを行使できるようにすべきである。患者には、研究の場であれ治療の場であれ、幹細胞を用いた新しい介入法のリスクやエビデンスの現状について正確な情報を提供しなければならない。患者が意思決定能力を欠く場合には、法的な権限を与えられた代理人から代諾を得るべきである。

透明性

研究者は、正確な科学的情報について、他の利害関係者と、時機を逸することなく、情報交換すべきである。研究者は、患者コミュニティや新興のDIY生物学運動に参加している人々など、さまざまな市民活動グループとコミュニケーションを取り、必要な関連情報を求める合理的な要求には応じるべきであり、実用化される可能性のある介入法の安全性、信頼性、有効性などについて、不確実な点も含め科学的な現状を伝えるべきである。研究者と資金提供者は、肯定的な結果も否定的な結果も、適宜発表することで、積極的にアイデア、方法、データ、資料をオープンかつ時機を逸することなく共有すべきである。

社会的・分配的正義

公平性を保つためには、臨床応用から得られたベネフィットを公正かつグローバルに分配することが必要であり、医療・公衆衛生上の未充足ニーズには特に重点的に対応すべきである。そのために、科学者コミュニティには民間および公的研究助成機関と協働し、研究、開発、技術の適用に有望な分野を特定し、重点的に未充足ニーズに対応することが求められる。

社会正義を考慮することには、社会経済的不平等、既存の差別的慣行、排除や社会的疎外の歴史など、構造的な不正義に起因する課題に取り組むことが含まれる。社会経済的に有利な立場にある人々は、研究から得られるあらゆるベネフィットを不利な立場にある人々と共有するよう努めるべきである。これには教育機会の提供と設備の設置の双方によって成り立ち、より長期的なベネフィットをもたらす「能力開発」が含まれる。また、不利な立場にある人々と負担を適切に共有することも必要である。年

年齢、性別、性自認、民族などの多様性を反映した集団からの研究対象者登録に努め、臨床試験を実施すべきである。臨床応用に伴うリスクと負担は、研究成果によってベネフィットがもたらされる可能性の低い人々が負うべきではない。科学者コミュニティには、政府や産業界と協力して、臨床応用のコストを削減するメカニズムを開発することが求められる。

一般的に、幹細胞を用いた実験的介入法の安全性と有効性を証明するための経済的コストは、ヘルスケア供給システム、政府、保険会社、患者が負担すべきではない。しかし、未充足の医療ニーズがあり、産業界からの投資が十分でない場合などには、これらの関係者が臨床開発に資金を提供することもあり得る。製品化の可能性が明確で実質的である場合には、安全性と有効性を検証するための費用は投資家が負担すべきである。開発者はできるだけ多くの患者が利用できるように、新製品のコスト削減に努めるべきである。

実験室で行うヒト胚性幹細胞研究、 胚研究、および関連する研究活動

幹細胞や胚の研究には、ヒトの発生や病気に関する理解を深めることへの大きな期待が寄せられている。その中には、流産の原因、エピジェネティックな障害、遺伝子や染色体の障害、生殖など、ヒトの発生の最初期段階に関連する問題を解決するための研究も含まれている。さらに、幹細胞株の種類によっては、樹立のためにヒト胚の使用が必要となる。

多くの国では、厳密な科学的・倫理的監視の下で行われるならば、ヒト胚や胚性幹細胞株を用いた科学研究で培養の段階にとどまるものは、倫理的に許容されると考えられている。これは、他の諸機関の方針、声明と一致しており、著名なものとして、米国生殖医学会 (Ethics in Embryo Research Task Force and Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020)、欧州生殖医学会 (ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001)、米国産科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2006)、英国のヒト受精および胚研究認可庁 (Human Fertilization and Embryology Authority, 2019) などが挙げられる。研究のための胚の作製は、比較的少数の法域で認められているにすぎないが、体外受精に付随する標準的な方法と新しい方法の双方について (ミトコンドリア置換技術、in vitroで生成された配偶子を使用するものなど)、安全性と効率・効果を高め、担保するとともに、ヒトの発生の初期段階に関する知見を創出するためには必要とされる。

このガイドラインの本セクションは以下に関連するものである。

- ヒト胚性幹細胞 (ヒトES細胞) などのヒト多能性幹細胞のバンキング、樹立、分配、非臨床での使用。
- 幹細胞研究や幹細胞の樹立を伴わないin vitroでの胚研究のために、ヒト胚、配偶子、体細胞を入手すること。
- in vitroでの研究で、ヒトの多能性幹細胞を宿主動物の胚に移植するもの。

- 幹細胞を用いたヒト発生モデルの作成。
- ヒト幹細胞や、ヒト幹細胞からの直接誘導体を動物の宿主に移植する動物実験。

これらのヒトの細胞・組織を用いて基礎研究を行う施設や研究者は、以下に述べる審査のカテゴリーにのっとり、ガイドラインを遵守すべきである。

2.1 審査のプロセス

監視

推奨2.1.1(a)(b) に該当する全ての研究は、科学研究としての独自性や関連する倫理的な問題 (以下を参照) を評価できる専門的な監視プロセスを通して、審査、承認、継続的なモニタリングを適切な形で受けるべきである。(a)は着床前段階におけるヒトの発達、ヒト胚のin vitroでの培養、胚由来の新しい細胞や細胞株の樹立、幹細胞由来の統合胚モデルに関する研究、(b)はヒト配偶子をin vitroで作出し、その配偶子の受精能力を調べたり、胚の作成に用いたりする研究である。

専門的な科学的・倫理的監視プロセスは、ヒト胚および関連する幹細胞研究の審査を対象としている。このプロセスは、施設・地方・地域・国・国際的なレベルで、あるいはそれらの要素の協調した組み合わせによって実施することができる。そして、全体としての監視プロセスが効果的、公平かつ厳密に行われる限り、単一の特定の委員会によって行われる必要はない。研究の科学的、倫理的、法的側面の厳格な評価を担保する適切な専門的意見が得られるのであれば、対象者の研究への参加、研究で用いるヒト組織の入手、研究に関連するバイオセーフティーおよび倫理的問題を評価する既存の施設内審査プロセスを通じて、専門的な監視を行うことができる。例え

ば、米国の委員会であるESCRO (Embryonic Stem Cell Research Oversight; Institute of Medicine and National Research Council, 2005)、SCRO (Stem Cell Research Oversight; ISSCR Guidelines, 2006)、EMRO (Embryo Research Oversight; ISSCR Guidelines 2016)、英国のHFEAおよび地域倫理委員会などの既存の審査組織は、胚および関連研究の審査・監視を行うのに適した立場にある。ヒト胚研究やヒトES細胞研究に特有のセンシティブな要素を厳密に扱うことができるのであれば、重複した審査ではなく単一の審査が望ましい。

推奨2.1.2: 専門的な科学的・倫理的監視プロセスでは、以下に述べるように、研究計画が科学的合理性と利点を有すること、研究者が適切な専門知識を有すること、研究が倫理的に許容でき正当性を有することが評価されなければならない。

- a. 計画の科学的合理性と利点: ヒト胚細胞やヒト胚、配偶子を扱う研究では、科学的な厳密さを担保するために、科学的な目標と研究方法を精査する必要がある。これら特定の試料を使用して研究を行うには、十分かつ適切な科学的正当性が求められる。
- b. 研究者が適切な専門知識を有すること: 研究試料が適格に使用されることを保証するために、記載された実験を行うにあたり、研究者が適切な専門知識を有すること、訓練を受けた経験のあることが担保されなければならない。新たにヒト胚由来の細胞株を樹立する、幹細胞からヒト胚モデルを複製する、あるいはヒト胚を用いる実験を行う場合、専門知識が適切であると判断されるには、動物系での胚培養や幹細胞の樹立に関する経験や、ヒト胚性幹細胞を培養・維持できる能力があることなどが必要である。胚由来の細胞株を樹立する研究者は、新しい細胞株の特性解析、保存、バンキング、分配について、詳細に文書化した計画を作成すべきである。
- c. 倫理的許容性と正当性: 透明性があり、責任の所在が明確な方法で研究を進めることを担保するために、研究目標は倫理的観点を踏まえて評価されなければならない。研究プロジェクトの計画書では、代替法について議論を行い、動物モデル系ではなくヒトで実験を行うことの根拠、計画している研究方法の根拠、着床前のヒト胚を用いる研究の場合には予想される胚の使用数が正当なものであることを示すべきである。

推奨2.1.3: 専門的な科学的・倫理的監視プロセスを行う委員会や組織は、以下について責任を有する。(a)研究者に研究のカテゴリーについて助言すること(推奨2.2参照)、(b)研究計画が容認できるか、容認できないかを判断すること、(c)進行中の研究をモニタリングし定期的に見直すこと、(d)カテゴリー2の研究で使用されるヒト多能性幹細胞株の由来を監視すること(2.2.2参照)。

担当の委員会や組織は、このガイドラインを解釈し、当該研究がどのカテゴリーに属するものか判断し、コンプライアンスの遵守状況を監視すべきである。研究者は、研究がカテゴリー1A(2.2.1参照)として監視プロセスを免除されるかどうかを判断する方法について、委員会や組織に相談することが推奨される。

研究審査・監視組織の構成

推奨2.1.4: 専門的な科学的・倫理的監視プロセスは、適格性を有する科学者、倫理学者、法規制の専門家、および検討中の研究に直接関与していない地域住民によって行われるべきである。監視プロセスの参加者は、以下のような観点から選定されなければならない。

- a. 検討されている研究プロジェクトに直接関与していない科学者をはじめとして、適切な専門知識を有する科学者や医師。関連する専門知識としては、幹細胞生物学、生殖補助医療、発生生物学、臨床医学などの分野がある。
- b. 検討されている研究の倫理的正当性や意味合いを解釈する能力を持つ倫理学者。
- c. 研究が行われる地域の政策や法律に精通している者。
- d. 幹細胞研究によって恩恵を受ける可能性のある患者や患者コミュニティの意見、ニーズ、およびコミュニティの基準を公平かつ適切に理解しているコミュニティの構成員で、研究が行われる組織と雇用関係でつながっていない者。
- e. 監視組織に常に入っているわけではないとしても、例えば、ヒトの遺伝学、生理学、分子生物学などの研究をカバーするために、必要に応じて、関連する専門知識を有する者が追加されるべきである。

専門的な科学的・倫理的監視プロセスを内部組織で行うか、施設レベルであれ国レベルであれ外部組織で行うかは、それぞれの国または法域の政策・規制により決定さ

れる。専門的な科学的・倫理的監視プロセスの参加者は、領域ごと（科学、臨床、倫理、研究政策など）に関連する専門知識を有する者を選出すべきである。監視プロセスに携わる者は、審査の公正性を損なう可能性のある金銭

的・非金銭的な利益相反の可能性を認識しなければならない。そのような利益相反は、開示、評価され、最小限に抑えるか、可能な限り排除しなければならない。

2.2 研究審査のカテゴリー

推奨2.2: ヒト胚および関連する幹細胞の研究が十分な配慮の下に進められていることを担保するとともに、世界中の科学者の間で研究方法の一貫性を確保し、審査の対象となるべき科学プロジェクトの類型を明確化するために、研究の審査と監視のプロセスでは、このセクションで説明されている3つのカテゴリーを使用すべきである。

カテゴリー1	カテゴリー2	カテゴリー3
<p>1A 専門的な監視プロセスによる審査が免除される</p> <ul style="list-style-type: none"> ・in vitroで実施されるほとんどの多能性幹細胞研究 ・in vitroで実施されるほとんどのオルガノイド研究 ・出生後の動物宿主へのヒト幹細胞の移植 	<p>2 専門的な監視プロセスによって審査される</p> <ul style="list-style-type: none"> ・in vitroでの研究のための胚、または胚を作るための配偶子の入手 ・ヒト胚からの細胞株の樹立 ・胚または配偶子の遺伝情報の改変 ・原始線条が形成されるまで、または受精後14日目までのいずれか早い方の期間、ヒト胚を研究のためにin vitroで培養 ・ヒト細胞を非ヒト胚に移植し、ヒト以外の動物の子宮での妊娠に利用 ・幹細胞由来の統合胚モデル ・MRTを施したヒト胚のヒト子宮への移植 	<p>3A 容認されない：現時点で安全ではない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・子孫に遺伝するゲノム編集 ・ミトコンドリアDNAを改変した胚 (MRTを含まない) の子宮への移植 ・ヒト幹細胞から分化させた配偶子の生殖利用
<p>1B 報告可能だが、通常は専門的な監視プロセスによる審査は行われない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・幹細胞を用いた非統合胚モデル ・キメラ胚のin vitroでの培養（ヒト細胞を非ヒト胚に移植すること） ・受精や胚の作成を伴わないin vitroでの配偶子の生成 		<p>3B 容認されない：説得力のある科学的根拠を欠くか、倫理的に問題がある</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト幹細胞由来の胚モデルの妊娠への利用 ・ヒト生殖クローニング ・ヒト生殖細胞が存在する可能性のあるヒト-動物キメラの交配 ・ヒト-動物キメラ胚のヒトや類人猿の子宮への移植 ・由来を問わず、ヒト胚の動物子宮への移植

注：この表は、各カテゴリーに含まれる研究の類型を大まかに説明するためのものである。詳細は、関連するセクションを参照のこと。

2.2.1A: カテゴリー1

2.2.1A: カテゴリー1A

実験室での研究を扱う既存の適切な規制や委員会での評価を受けた後、専門的な科学的・倫理的監視プロセスの免除が決定される研究。カテゴリー1Aの研究には、以下の活動が含まれる。

- 組織特異的な細胞型へ分化させるものなど、ヒト多能性幹細胞株を用いた研究のうち、細胞培養にとどまり、日常的な研究行為の範疇に含まれるもの。
- 多能性を有するようにヒトの体細胞をリプログラミングする研究（例えば、人工多能性幹細胞の作出）。
- ヒト胎児の組織や細胞を使用する研究、ただし、これらの細胞や組織が下記2.3の推奨事項に従って入手されたものに限る。
- 胚や胎児の継続的な発生ではなく、特定の発生段階や特定の解剖学的構造をモデルとした幹細胞培養システムの研究。ここには羊膜形成モデル、神経管形成モデル、始原生殖細胞の発生モデル、胎盤構造モデル、原腸形成やその後の展開の2Dまたは3Dモデル、臓器機能のほとんどの側面を再現できる幹細胞由来オルガノイドのin vitroでの培養（ただし、この後のカテゴリーに該当するものは除く）などが含まれるが、これらに限定されるものではない。
- ヒト幹細胞やその誘導体、その他のヒト細胞を、出生後の動物宿主に移植すること（推奨2.2.1.1参照）。

オルガノイド研究

現時点では、中枢神経系組織に相当するオルガノイドに意識や痛覚があることを示す生物学的なエビデンスはなく、専門的な監視プロセスによる審査を必要とするような懸念事項は示唆されない。しかし、長期成熟や複数のオルガノイドの集合によってオルガノイドモデルが複雑化することで、将来的に倫理的問題が生じる可能性もあり、研究者はそうしたあらゆる問題に注意を払う必要がある（Hyun et al., 2020）。

2.2.1B: カテゴリー1B

専門的な科学的・倫理的監視プロセスを担当する組織に報告は可能だが、監視プロセスを担当する組織の判断に

より、通常は、さらなる審査または継続的な審査の対象とはならず、当該法域の規制および方針に従う研究。カテゴリー1Bの研究には、以下の活動が含まれる。

- [胚外膜を含む胚全体が統合された発生を表現することを意図していないヒト幹細胞由来の胚モデルをin vitroで形成する研究。](#)
- ヒト多能性幹細胞を非ヒト哺乳類の胚に移植し、科学的目的を達成するために必要な最短期間、キメラ胚をin vitroで培養する研究で、当該キメラ胚を妊娠に用いないもの。
- ヒト細胞からin vitroで配偶子を生成する研究で、受精や胚の作製を試みないもの。当該ヒト細胞には、遺伝情報が改変された多能性幹細胞も含まれる。

カテゴリー1Aおよび1Bの研究を行おうとする科学者は、新しい研究計画のカテゴリー分けを決定するために、適切な施設内審査委員会、または専門的な科学的・倫理的審査プロセスを担当する委員会、組織（推奨2.1.3参照）と相談することが推奨される。当該研究を管轄する委員会は、細胞や組織、ヒト多能性幹細胞株の由来を監視して、この文書で示された原則（2.3と2.4を参照）にのっとり、かつ、厳密な科学的、法的、倫理的基準に準拠して、これらが入手、樹立されていることを担保すべきである。

カテゴリー1Bは、in vitroでのキメラ胚研究、およびin vitroでの配偶子生成で、胚や胎児を作り出す意図のないものを対象としている。将来的に全面的な審査が必要となる可能性のあるケースの特定につなげるために、研究者は、既存または計画中のin vitroでの実験について、可能であれば、専門的な科学的・倫理的監視プロセスを担当する委員会に報告することが推奨される。

ヒト幹細胞またはその直接の誘導体を動物の中枢神経系に移植する研究

推奨2.2.1.1: ヒト幹細胞やその直接の神経系・グリア系の誘導体を、生後間もない動物の中枢神経系に移植する研究は、幹細胞や発生生物学を専門とする審査者が加わった施設内の動物実験委員会による審査が必要である（ISSCR Guidelines, 2006; Academy of Medical Sciences, 2011）。このような監視においては、研究の潜在的なベネフィットを考慮し、厳密な科学的知識や合理的な推論に基づいた、非ヒト動物データで利用可能なベースラインを活用し、動物福祉の原則を真摯に適用しなければならない。

実験動物の神経系に統合する能力を持つヒト細胞を用いた研究を審査するにあたり、関連する議題に特化した専門知識を有する科学者や倫理学者を既存の動物実験の審査プロセスに加える必要があるかどうか、研究施設は判断すべきである。

ヒト幹細胞を非ヒトへ移植するタイプの動物実験の審査と監視を支援するために、ISSCRはアドバイザーレポートを提供している。ここでは、審査者の参考となるよう、施設内の動物実験委員会では通常扱われない、このタイプの動物実験の審査に際して考慮すべき一連の事項を解説している (Hyun et al., 2021)。遺伝情報の改変によって新たな欠陥や障害が生じる可能性がある場合には、相応の注意が必要であることが、過去の経験からわかっている。現在のベストプラクティスでは、改変された動物を用いる研究には以下のことが求められる。

- a. ベースラインとなる動物データの確立。
- b. その動物種に典型的な基準からの逸脱が懸念されるデータは研究中に継続的に収集すること。
- c. 改変動物の福祉の観点から、遺伝情報の改変による変化を確認するための小規模なパイロット研究を実施すること。
- d. 継続的なモニタリングと動物実験委員会への報告。同委員会は、プロトコルの即時の変更を勧告し、必要に応じて当該実験動物の引き取りを決定する権限を持つ。

実験動物の生殖腺にヒトの配偶子およびその前駆体が存在する可能性のある研究は、その動物の交配が許可されていなければ、それ自体は重大な倫理的問題ではない ([カテゴリ3](#)参照)。

審査者および研究者は、2020年版白書および[付録1](#)に示された倫理基準案に従いつつ、個々の状況に応じて適切な判断を下すべきである。また、動物を対象とした研究は、一般的に3Rの原則を遵守し (参照: www.nc3rs.org.uk)、[「ARRIVEガイドライン」](#) (Percie du Sert et al., 2020) に従うべきである。

2.2.2: カテゴリ-2

2.2.2: カテゴリ-2

胚、特定のキメラ、幹細胞由来の胚モデルを用いた研究の形態で、専門的な科学的・倫理的審査プロセスを経て審査・承認された場合にのみ容認されるもの。包括的な審査は、人を対象とする研究審査委員会、体外受精 (IVF) クリニックの監視組織、動物実験の審査プロセスなど、他の関連する監視活動と連携して行い、研究は現地の法律や政策に準拠しなければならない。このような研究は全て、説得力のある科学的根拠をもとに、代替モデルではなく、これらの試料を使用する必然性がなければならない。研究に用いる胚の数は、科学的目的を達成するために必要最小限にすべきである。以下のような活動が、専門的な審査プロセスによる包括的な審査を必要とする研究の形態である。

- a. 余剰胚をin vitroでの研究目的で入手、使用すること。
- b. in vitroでの研究胚を作製するためにヒト配偶子を入手すること。
- c. in vitroで任意の前駆細胞タイプからヒト配偶子を生成する研究で、ヒトの接合体および胚を形成する受精を行うもの。配偶子は、in vitroで培養されたヒト多能性幹細胞、卵原性幹細胞、または精原性幹細胞に由来するものであり、遺伝情報の改変の有無を問わない。このような配偶子から得られたヒト胚は、in vitroでの研究か、胚性幹細胞などの幹細胞株を樹立する目的での使用にとどめなければならない。
- d. ヒト胚の遺伝情報の改変を伴う、または胚の作製を前提に配偶子の遺伝情報の改変を伴うin vitroでの研究。
- e. ヒト胚からの新たな細胞株の樹立 (多能性細胞株に限定されない)。
- f. ヒト胚のin vitroでの培養を含む研究で、原始線条が形成されるまで、または受精から14日後のいずれか早い方まで、胚を培養した状態で維持するもの。
- g. 胚外膜を含む胚全体の統合的な発生を表現する、幹細胞由来の胚モデルの作成。[これらの幹細胞由来の統合胚モデルを培養するのは、科学的目的を達成するために必要な最短期間にとどめなければならない。](#)

- h. 継続的な胚発生過程が可能な全能性細胞をin vitroで生成する研究。
- i. ヒト多能性幹細胞や、様々な可能性を持つその誘導体を、(a)ヒト以外の動物の子宮内の非ヒト胚・胎仔に導入するキメラ研究、(b)in vitroで非ヒト胚に導入した後、ヒト以外の動物の子宮に移植するキメラ研究。このような実験には、非ヒト霊長類を他の実験動物に代えて使用することが科学的に正当化される場合であっても、世界のほとんどの地域で類人猿を侵襲的研究に使用することが禁止されているため、大型・小型類人猿宿主（チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、ボノボ、テナガザル、シアマン）を除外しなければならない。
- j. ミトコンドリア置換を施したヒト胚のヒト子宮への移植。

原始線条の形成または14日間を超えてのヒト胚の培養

現在のところ、原始線条の形成や受精後14日を超えてヒト胚を培養することは技術的に不可能である。しかし、培養システムが進歩しているため、近い将来、可能となる見込みである。ヒトにおける原始線条、初期胚葉の形成、始原生殖細胞の形成を理解することは、不妊症、体外受精、妊娠損失、着床直後に生じる発生過程の障害に対する理解と治療法を向上させるために非常に重要である。胚を用いた研究は、幹細胞を用いた統合胚モデルを検証するためにも重要であり、胚モデルは将来的にはヒトの初期発生のいくつかの側面を理解するための、より実用的な代替手段となるかもしれない。

推奨2.2.2.1: ヒト胚培養の進歩と、このような研究が人間の健康と福祉を増進する有益な知見をもたらす可能性があることを踏まえ、ISSCRは、各国の科学アカデミー、学会、研究助成機関、規制当局に対し、このような研究を許可することによる科学的意義と社会的・倫理的課題について社会との議論をリードするよう求める。国や地域の法域内で社会から広範な支持が得られ、政策や規制によって容認されるならば、専門的な科学的・倫理的監視プロセスによって、科学的目的に照らし、14日を超えて培養することが必要かつ正当性を有するかどうかを検討し得る。その際、研究目的を達成するために使用する胚の数は、最小限であることが担保されなければならない。

ヒトと動物のキメラ胚の研究

推奨2.2.2.2: カテゴリー2のi（上記参照）に記載されているキメラ胚およびその子宮内研究は、科学的目的を達成するために必要な最短期間内で行われるべきである。この研究は段階的に進められなければならない。満期妊娠が正当な研究目的に含まれる場合には、満期妊娠に進む前に、明確に定義された時点で停止し、発生中のキメリズムの程度と範囲を評価しなければならない。予測できない広範囲のキメリズムを避けるために、研究者は、キメラ胎仔のキメリズムを特定の器官系または領域に限定する標的キメリズム戦略を使用するよう努めるべきである。

宿主の胚が発生するにつれて、特定の細胞タイプや器官が効果的に消失する胚盤胞補完法のような技術では、特定の細胞タイプや器官をドナー由来多能性幹細胞からの誘導体で完全に置き換えることができる。このような標的キメリズムは、それだけでは他の箇所へのキメリズムの影響を防ぐことができないため、段階的なアプローチが必要となる。しかし、宿主細胞がドナー細胞よりも優位な場合、例えば、細胞の複製速度が僅かに速い場合、ドナー細胞には不利となり、効果的に選択されなくなるため、標的の臓器以外への影響はほとんど、あるいは全くないだろう。

一般的な原則として、非ヒト霊長類の使用が許容されるのは、ヒトから進化的に遠い他の全ての種では、科学的に正当な研究課題を追究するのに不十分な場合に限定される。適切な研究目的には、ヒトの発生の理解、キメラ化しにくい種の理解、病気の治療などがある。非ヒト霊長類を対象とした研究では、生物医学研究で広く使用されている一般的な実験動物を使用しなければならない（類人猿は除く）。ヒトの幹細胞やその誘導体を非ヒト霊長類の宿主に移植する研究の審査や監視には、非ヒト霊長類のケアを専門とする熟練の獣医スタッフが密接に関与しなければならない。

ミトコンドリア置換技術

推奨2.2.2.3: ミトコンドリア置換技術 (MRT) の安全性と有効性を改良及び評価するために、(a)ミトコンドリアのキャリアオーバーのリスク、(b)ミトコンドリアゲノムと核ゲノムの相互作用の障害を最小限に抑えることなど、さらなる研究が行われるべきである。加えて、病原性ミトコンドリアDNAを減少または除去するためには、極体移植技術やマイトファジーまたはゲノム編集の利用について、さらなる研究が必要である。このような研究は、カテゴリー2の研究として、専門的な監視プロセスによる審査を受けるべきである (2.2.2)。

MRTは、リスクのある妊娠においてミトコンドリアDNAに基づく重篤な疾患が遺伝することを防ぐために検討される(3.4.8参照)。MRTでは、母親となる人の卵子または受精卵(前核期)の核DNAを、核DNAが除去されたミトコンドリア・ドナーの卵子または受精卵に移植することが最も一般的に行われている(それぞれ、母性紡錘体移植(MST)、前核移植(PNT))。ミトコンドリア・ドナーには、既知の病原性変異がない人が選ばれる。ヒトの生殖を目的にミトコンドリア置換を施したヒト胚を子宮に移植する臨床プロトコルを評価するにあたっては、審査プロセスを強化するために、ミトコンドリアおよび発生学について適切な専門知識を有する臨床医および科学者からの意見を取り入れるべきである。

2.2.3: カテゴリー3

2.2.3A: カテゴリー3A

現時点で許容されない研究活動。このカテゴリーの研究活動は、アプローチが現在のところ安全でなく、未解決の倫理的問題があるため、現時点で追求すべきではない。将来的には、研究を行う正当な理由があると判断されるかもしれないが、安全性や倫理的問題が解決するまでは進めるべきではない。このような研究には以下が含まれる。

- 核ゲノムの改変を受けたヒト胚をヒトの子宮に移植する、または、これをヒトの子宮で妊娠に用いる研究。ゲノム改変ヒト胚は、核DNAを改変したヒト胚や、核DNAを改変したヒト配偶子から作られた胚などを指し、改変は生殖細胞系列を介して子孫に遺伝する可能性がある。有害な遺伝子の変異を修正することでしか、遺伝的につながった子を持つことができない状況であることなどが、このような研究を行う正当な理由として考えられるが(National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society, 2020)、実施の可否は、該当する政策、規制、および監視体制により決定される。
- ミトコンドリアゲノムの編集を行ったヒト胚をヒトの子宮に移植したり、これをヒトの子宮での妊娠に用いたりする研究。現在の知識では、このような介入法の安全性を十分に担保できない。
- ヒト幹細胞から分化させたヒト配偶子を受精させて生殖の目的で使用すること。安全性や、政策、規

制上の問題が解決されれば、例えば、小児がんの治療が原因で不妊症になった場合、あるいは上記(a)で示した子孫に遺伝するゲノム編集の手段として、この方法は望ましいかもしれない。

2.2.3B: カテゴリー3B

禁止される研究活動 このカテゴリーの研究は、説得力のある科学的根拠を欠いている、または非倫理的だと広く認識されているという広範な国際的なコンセンサスがあるため、追求するべきではない。以下が、そのような研究である。

- ヒト幹細胞を用いて作製した胚モデルを、ヒトや動物の子宮に移植すること。
- 核のリプログラミングによって作られたヒト胚を、ヒトや動物の子宮に移植する研究(しばしばヒト生殖クローニングと呼ばれる)。
- ヒトの配偶子を形成する可能性のあるヒト細胞を組み込んだ動物キメラ同士を交配させる研究。
- 動物細胞とヒト細胞を混合したキメラ胚(主に動物であるかヒトであるかは問わない)を、ヒトまたは大型・小型類人猿(チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、ボノボ、テナガザル、シアマン)の子宮に移植すること。
- 由来を問わず、ヒトの胚を動物の子宮に移植すること。

精査を必要とする胚研究の新たなカテゴリー: 子孫に遺伝し得るゲノム編集

推奨2.2.3.1: 望ましい遺伝子変化を達成する方法に関する科学的な解明が進み、安全性に関する追加的なエビデンスが得られ、倫理(実施すべきかどうか、実施する場合にはどのような状況下で行うか)について幅広い議論と合意が得られるまでは、ヒトの生殖を目的としてヒト胚のミトコンドリアゲノムを編集したり核ゲノムを改変したりする試みは時期尚早で、現時点では許容されるべきではない(2.2.3A: カテゴリー3Aのa参照)。

配偶子、接合体、ヒト胚の核ゲノムを改変する基礎研究は、厳格な専門的監視プロセスの下で許容される可能性がある(カテゴリー2)。このような研究は、基礎的な知識の向上に資するとともに、重篤な遺伝性疾患の子孫への伝達防止を目指すにあたり、核またはミトコンドリアDNAのゲノ

ム編集の安全性の程度と使用の可能性を検討するために必要な知見を提示するものである。

ヒト胚のゲノム編集技術が、意図した通りの結果をもたらすのか、どれほどの正確さなのか、現在のところ科学者たちは十分に理解していない。同様に、そのようなプロセスを経て生まれた個人に対する安全性、倫理性、潜在的な長期的リスクとベネフィットについても十分に理解されていない。これについては、ヒトゲノム編集の臨床利用に関する国際委員会が最近発表した報告書『子孫に遺伝し得るヒトゲノム編集』（National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society, 2020）において詳しく説明されており、現在は条件を満たすことができないものの、特定の状況下における責任ある橋渡しの道筋が提案されている。なお、同報告書は、責任ある橋渡しの道筋を策定することに焦点を当てており、社会的・倫理的な問題を幅広く検討することは、タスクの範囲外として含めなかった。このような問題は、他で検討されている（例：Nuffield Council on Bioethics）。ヒトゲノム編集のガバナンスと監視のための世界基準の策定に関するWHO諮問委員会は、間もなく報告書を刊行する。ここでは、社会的観点と倫理原則に関心を払いつつも、焦点はガバナンスのメカニズムに当てられていることになる。

意図した編集と意図しない編集の結果として生じる潜在的な害（これらは将来世代に引き継がれる可能性がある）や、胚の生存率や発生能に対する編集プロセスの直接・間接的な影響を最小限にするためにも、基礎研究と非臨床試験は必要である。

2.3 ヒト生物学的試料の入手とインフォームド・コンセント

ヒトの配偶子、胚、胎児組織および体細胞の入手は、ヒト胚・幹細胞研究の実施に不可欠である。ヒト生物試料は、一般的に受け入れられている研究倫理の原則と、それぞれの法域における法律および政策に従って入手されなければならない。

2.3.1 ヒト細胞・組織の入手のための審査プロセス

推奨2.3.1: ヒト細胞・組織の入手のための審査プロセスは、以下の3つの階層で説明されるような、試料の提供

元とその用途に基礎を置くべきである。

階層1. バイオバンクの細胞株および既存の細胞株。 提供されたヒト細胞・組織の使用に関する当初の同意と本ガイドライン（セクション2.4「ヒト幹細胞株の樹立、バンクング、配布」を参照）と当時の基準に沿って試料が寄託・配布されていれば、リポジトリやバイオバンクからの細胞株の入手は認められる（Sugarman et al. 2008）。この目的のために、リポジトリやバイオバンクは、同意や倫理的承認を含む倫理的に適切な手続きを経て、細胞が得られたことの証明を寄託者に求めるべきである。HeLaのような病理学的標本から得られた既存の細胞株は、本ガイドラインに準拠した幹細胞研究であれば、使用することが許容される。同様に、民間事業者から入手された幹細胞株も、民間事業者がドナーの当初の同意と当時の倫理・規制基準に沿った方法で幹細胞株を作製・配布していれば、幹細胞研究に使用することが許容される。ただし、階層1の細胞株は生殖目的で使用してはならない。

階層2. 新たに入手するヒトの体細胞と組織。 ヒトの幹細胞研究を目的とするヒト体細胞や組織の新たな入手は、一般的に受け入れられている研究倫理の原則と各法域の法律や規制、そして本ガイドラインに従って、幹細胞の専門家を含めて強化した既存の研究審査委員会によって審査されるべきである（2.3.2および2.3.3参照）。

階層3. 配偶子および胚。 ヒト胚研究や幹細胞研究に使用されることが予定されているヒト配偶子や胚の入手は、それぞれの法域で一般的に認められている研究倫理の原則や法令、および本ガイドラインに従って、専門的な監視プロセスと既存の研究審査委員会を通じて審査されなければならない（2.3.2および2.3.3参照）。

専門的な監督プロセス（階層3）や幹細胞に特化した専門家によって強化された既存の研究審査委員会による審査では、脆弱な人々が従属的な立場にいたり、自発的な同意をする能力が低下していたりするために搾取されないこと、そしてヒト細胞および組織の提供に際して不当な誘引やその他の影響がないことを保証しなければならない。

2.3.2 ヒト細胞・組織の提供に関するインフォームド・コンセント

推奨 2.3.2.1: 胚、胎児組織、その他の細胞・組織は、研究開始前に提供者から自発的なインフォームド・コンセントを得た場合にのみ、研究に使用されるべきである。インフォームド・コンセントのプロセスは盤石なものだけ

ればならず、ヒトES細胞、iPS細胞、その他の不死化細胞株、胚あるいは配偶子の作製などの潜在的な研究利用だけでなく、治療や商業的利用の見通しについても文書化しなければならない。胎児組織の場合、同意を取得するのは組織を提供する女性からのみでよい。しかし、配偶子提供によって作製された胚の場合、配偶子提供者および胚の提供に権限を持つ者から同意を得るべきである。

ほとんどの患者や研究対象者は、細胞や組織を提供するに当たり、将来のさまざまな用途に対する広範な同意を与えることになる。しかしながら、広範な同意は、提供された細胞や組織を生殖目的で利用することには適用されない。提供された細胞・組織を生殖目的で使用することへ同意は、組織採取時に、あるいは追加同意のため改めて連絡を取った際に取得することができる。

インフォームド・コンセントを与える意思決定能力を持たない未成年者または成人からヒト細胞・組織を採取する場合は、親、法定後見人、その他の法的に権限を与えられた者による同意が必要である。また可能な限り、未成年者または意思決定能力を持たない成人のインフォームド・アセントを得ることも強く推奨される。

インフォームド・コンセントは、静的で一回限りの情報提供ではなく、動的で相互作用的な進化するプロセスであるときに、最も効果的に作用することが実証的研究で示されている (Flory and Emanuel, 2004)。インフォームド・コンセントの文書だけでは、同意を得ようとする人とヒト細胞・組織の提供者との間の有意義な対話に取って代わることはできない。インフォームド・コンセントのプロセスは以下のようにして向上させることができる。

- a. 可能な限り、インフォームド・コンセントの対話を行う人は、研究プロトコルに利害があってはならない。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は、その役割やその他の潜在的な利益相反を開示し、情報が透明性、正確性、公平性を持って提供されるように配慮しなければならない。
- b. インフォームド・コンセントの手続きを行う者は、細胞や組織の提供者が質問をしたり、研究計画への参加について話し合ったりする機会を十分に設けるべきである。
- c. ヒト細胞・組織を提供する可能性のある者には、採取に先立ち、要望に応じてカウンセリングを提供できるようにすべきである。

- d. 同意のプロセスと文書は、あらゆる種のヒト生物試料の入手にあたってのインフォームド・コンセントに関する最新の研究や、関連する場合には採卵に伴う長期的なリスクに関する進行中の研究を踏まえ、改訂されるべきである。

研究に関する同意と治療との分離

推奨2.3.2.2: 研究利用のためのインフォームド・コンセントは、治療のためのインフォームド・コンセントとは異なるものでなければならない。

不妊治療のための配偶子の採取や胚の作製に関する決定は、これらの細胞を研究に使おうとする研究者からの不当な影響を受けない、自発的な選択であるべきである。臨床治療の過程において、研究者は不妊治療チームのメンバーに対して、患者の最適な不妊治療に必要な数以上の胚の作製や卵子の採取を要求してはならない。可能な限り、不妊治療を担当する臨床医は、採取された試料を用いた研究計画を提案する研究者と同一であるべきではない。

ヨーロッパ中枢神経系移植・修復ネットワーク (NECTAR) が発行した胎児組織研究ガイドラインと米国の規制に沿って、妊娠を終了する女性の意思決定は、胎児組織の研究利用の可能性による影響を受けてはならない (Boer, 1994; OHRP, 1993)。胎児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、女性が合法的に妊娠を終了させる決定をした後で中絶手術の前、あるいは自然流産の後にのみ、女性から得るべきである。提供された胎児組織の研究利用を容易にするためだけに、医療行為によって女性を危険にさらしてはならない。インフォームド・コンセントを得る臨床医および診療所は、研究のために胎児組織を入手することで利益を得てはならない。

胚・幹細胞研究のための細胞・組織収集の審査

推奨2.3.2.3: 入手プロトコルの審査においては、細胞や組織の提供者が、自発的な研究参加に関する具体的内容について十分な情報を得られるようにしなければならない。

研究者は、提供者となることを見込まれる対象者に対しインフォームド・コンセントを求め、得る際に細心の注意を払うべきである。インフォームド・コンセントのプロセスでは、言語の壁、研究対象者の教育水準や読解力の程度、その他の良好なコミュニケーションの障壁となるものを考

慮しなければならない。実証的研究において、インフォームド・コンセントのプロセスにおける理解度は、対話型の手法を用いることで向上することが示されている (Flory and Emanuel, 2004)。研究目的で細胞や組織を採取する際、インフォームド・コンセントにおける適切で統一された基準の採用を促進するために、ISSCRはダウンロードして特定のプロトコールに合わせてカスタマイズできるテンプレート文書を提供している (付録2)。これらの書式例は、特定の研究で使用するためにカスタマイズし、各地域の法律や指針に適合させる必要がある。

入手した細胞や組織から多能性幹細胞を誘導する場合、インフォームド・コンセントの文書とその際の議論では、細胞や組織の提供者と遺伝子の一部または全部が一致した不死化幹細胞株が樹立される可能性や、その幹細胞株が現時点では全く予想されていない別の研究目的のために他機関や法域外の研究者と共有される可能性などを含め、ヒト幹細胞研究の重要な側面を取り上げた情報を扱わなければならない。インフォームド・コンセントに際し議論すべきポイントのリストは付録3を参照。

偶発的所見について

推奨2.3.2.4: 研究者は、細胞や組織の提供者に偶発的な所見について知らせるかどうか、またどのように知らせるかを明記した方針を策定すべきである。この方針はインフォームド・コンセントの過程で説明されなければならない。偶発的な所見があった場合、細胞や組織の提供者が知りたいかどうかを選択することができるようにすべきである。特定の法域では、公衆衛生に関連する所見を報告することが法律で義務付けられている場合がある。

ヒト幹細胞株、特に体細胞由来の株を用いた研究の過程で、研究者は、BRCA 1/2変異のような、細胞や組織のドナーにとって重要な情報を発見することがある。細胞や組織のドナーに偶発的所見を開示することの正確な不利益と利益は現時点では不明瞭であるため、単一のアプローチで偶発的所見を管理することは、全ての研究と法域に対して適切とはならない可能性がある。研究参加者に偶発的所見を開示する計画が研究に含まれている場合、研究者は、ドナーの担当医師を加えた上で偶発的所見の検証を行えるような、実用的で十分なリソースを備えたフィードバックの仕組みを提供しなければならない。

提供された試料について、二次研究者は、一次研究者 (または細胞や組織を採取する者) によって作成され、インフォームド・コンセントの過程でドナーに提示された偶発的所見の方針を遵守する必要がある。

再連絡が必要な場合は、偶発的所見をどのように報告するか (分配者、研究者、機関、担当医師への報告など) を試料提供契約 (Material Transfer Agreement: MTA) に明記しておかなければならない。再連絡は一次研究機関が管理することである。しかし、二次研究者は、これらの責任者のうちいずれかの偶発的所見に関する方針を知っておくべきである。

偶発的所見に関する方針をうまく実行できるかどうかは、細胞株の分配のトレーサビリティに大きく依存する。したがって全ての分配者と使用者は、細胞株がMTAとインフォームド・コンセントの過程における規制を厳格に遵守した上で使用されていることを確認すべきである。

非識別化された細胞・組織に対する同意

推奨2.3.2.5: 研究者は、提供のためのインフォームド・コンセントの過程で、匿名化された細胞や組織がゲノムシークエンスによりドナーやその親族に紐付けられる可能性について議論することが推奨される。

研究のために提供された細胞や組織は、ドナーのプライバシーを保護するために匿名化されることが多い。ゲノムシークエンスの進歩により、研究者が匿名化された細胞・組織検体をドナーやその親族と結び付けることが可能な場合がある。ドナーやその家族と匿名化された細胞・組織とを結び付ける可能性のあるゲノムデータを共有する際、研究者は守秘義務を課すことが推奨される。

2.3.3 研究のために細胞や組織を提供する個人への支払い

推奨2.3.3.1: 研究を監視する委員会は、胚、精子、体細胞のドナーに自己負担費用を償還する提案を全て承認しなければならない。

過去に保存した細胞や組織を研究に提供することを選択した個人は、研究に参加することを決定する前に、保存にかかった費用の償還を受けるべきではない。体細胞や精子を新たに採取して研究のために提供する場合、ドナーの自己負担費用の償還は、審査のプロセスで決定することができる。胚または胎児組織を研究のために提供する場合、その入手のためにドナーには自己負担費用の償還を超えるいかなる種類の支払い、または価値ある対価も提供してはならない。

推奨2.3.3.2: 研究用卵子の提供において、臨床治療の過程以外で卵子を採取する場合、金銭以外の負担に対する補償が不当な誘引となるべきではない。

配偶子採取において女性は特別な負担を負っているため、その努力は公正かつ適切に認められるべきである。同時に、搾取の可能性を回避するための予防措置も必要である。

研究目的での卵子提供が法的に認められている法域では、人を対象とする研究の審査委員会および専門的な見地から監督を行う責任者は、研究の安全性と、研究のために卵子を提供するという女性の自発的かつ十分な情報に基づく選択を、以下の基準に従って評価しなければならない。

- a. 卵子を提供するという女性の意思決定に不当な誘引や搾取がないことを保証するために、卵子提供者の募集方法を監視すべきである。
- b. 研究参加者の金銭以外の負担に対する補償や対価の支払いが認められている法域では、対象者の時間、労力、不便さに対する評価額を検討し、そのような補償が不当な誘引とならないように審査しなければならない。
- c. 卵子提供者の時間、労力および不便に対する補償が、現地の法律および人を対象とする研究の審査委員会で認められている場合、その基準は卵子提供と同程度に侵襲的で負担の大きい医療行為を伴う別の種類の研究参加に対する補償と整合的であるべきである。補償額の基準は、研究参加の結果として生じる卵子提供者の身体的な不快感や労力などといった、金銭以外の負担を補償することを目的として設定されるべきである。
- d. 研究のために提供される卵子の数や質に応じて、いかなる種類の支払いやその他の報酬も与えられるべきではない。
- e. 卵子の採取は、医学的な適格性を有する経験豊富な臨床医によってのみ行われなければならない。卵巣過剰刺激症候群のリスクを軽減するために、頻繁なモニタリングと投与量の調整が行われなければならない。
- f. 排卵誘発の長期的影響の可能性があるため、研究や生殖補助のための誘発であるかどうかにかかわらず、女性が一生のうちに受けるホルモン剤を用いた卵巣刺激による排卵周期の調整回数は制限されるべきである。その制限は、健康リスクに関する最新

の科学的情報に基づいて、熟慮された倫理審査および監督のプロセスによって決定されるべきである。

- g. 同意の取得、及び細胞や組織の収集に責任を負う不妊治療クリニックやその他の関係者は、得られた試料の対価として報酬を受けるべきではない。不妊治療クリニックは、具体的に定義されたコストベアスの償還や専門的サービスに対する支払いの対象となるべきである。不妊治療クリニックは、研究への組織提供による利益を得てはならない。

ISSCRの倫理・公共政策委員会は、卵子採取をめぐる倫理的配慮と提供者の貢献に対する経済的評価について、倫理審査委員会の指針となるよう、これらの問題についての審議をまとめた諮問報告書を作成した (Haimes et al., 2013)。

2.4 ヒト幹細胞株の樹立、バンキング、配布

推奨2.4.1: 新規にヒトES細胞株を樹立する計画案は、科学的に正当化されなければならない、また適切な専門知識を持つ科学者によって実行されるべきである。細胞株樹立の計画案には、新たな細胞株をバンキングするための明確で詳細な方針を盛り込むべきである。実現可能な場合には、当該ES細胞株樹立に関する最初の論文発表後、新規のヒトES細胞株を研究コミュニティに配布することを強く推奨する。

多くの資金提供者や科学雑誌の方針に従って、研究者は細胞株を集約リポジトリに預けて保管し、成果公表後に公開し配布できるようにするべきである。細胞株樹立を行う研究者は、新しい細胞株の特性解析、保管、バンキング、および配布のための詳細かつ文書化された計画を作成するべきである。細胞株樹立を行う研究者は、ドナーのプライバシーを保護するための計画を策定した上で、データ集約型研究の時代において、完全なプライバシー保護を保証することは困難または不可能であることをドナーに知らせるべきである。

非胚性幹細胞株に特別な監視プロセスは必要ないとはいえ、バンキングと配布に関する一般的な原則と目標は、科学的に価値のあるあらゆる種の幹細胞株に広く適用される。商業目的で作られた細胞株(多能性幹細胞、神経幹細胞、造血幹細胞など)は、一般的な配布には利用できないと理解されている。加えて、自家細胞利用のために作られた細胞株は、一般的な配布には不適である可能性がある。

幹細胞株のリポジトリとレジストリ

推奨2.4.2: 国立および国際的なリポジトリは、新たに得られた幹細胞株を保存し、高い水準に維持し、その真正性を保証するために、幹細胞株の寄託を受け入れるべきである。リポジトリはこれらの細胞株が普及するよう、国際的に配布することが推奨される。研究者は、幹細胞株のデータをレジストリに登録することが推奨される。

リポジトリは、幹細胞株の交換と普及を容易にするために、共通の方法と基準に従うよう努めなければならない ([セクション5](#)「幹細胞研究における基準」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設定し、明確で容易にアクセスできる研究成果有体物のMTAを作成しなければならない。MTAの書式例は[付録4](#)に記載されている。各リポジトリは独自の配布基準を作成できる。リポジトリはまた、多能性幹細胞株や関連物質の寄託、保管および配布に関する明確で公に利用可能なプロトコルを有するべきである。リポジトリは、細胞株がその基準を満たさない場合には、寄託を拒否する権利を持つ。

リポジトリは、研究試料が倫理原則に従って入手され、それぞれの法域の規制と指針に準拠していることについて、寄託者に書面による保証を求めなければならない。寄託者は、ヒトを対象とする全ての作業について適切な監督（施設内審査委員会または、それと同等のもの）を受けたこと、研究試料のドナーからインフォームド・コンセントを得たこと、試料の配布と使用に関する同意文書を保管していることを証明しなければならない。また、分配者/寄託者は、研究試料の移転のために提供されたMTAには、試料の使用に関するドナーの同意に合致する全ての制限、規制及び義務が含まれていることを、書面で保証しなければならない。リポジトリは、当該試料の利用を求める研究者に試料を移転する前に、寄託された試料のMTAを受領・保存し、その完全な履行を確認しなければならない。

リポジトリは、例えば細胞株の樹立に使用した方法、培養条件、感染症試験、継代数や特性解析データなど、利用可能なすべての技術的情報を寄託者から入手すべきである。リポジトリは、この情報を研究者が利用できるようにする必要がある。また、リポジトリが寄託者のプロトコルを変更したり、追加データを入手したりした場合は、その情報も提供すべきである。

これらのみに限定されるものではないが、リポジトリは以下のことに取り組むべきである。

- a. 寄託申請書の審査と受理
- b. 預けられた細胞株への固有の識別子（カタログ番号）の付与
- c. 細胞株の拡大培養、維持、保管
- d. 手続き全ての品質保証と品質管理
- e. 関連する特性解析データ、プロトコル、細胞株の入手方法を掲載したウェブサイトの管理
- f. 一次研究者への細胞株の配布と追跡を可能にするデータベースの維持
- g. 試料の配布に関する、明確で公正な費用明細の掲示。リポジトリは細胞株を国際的に配布するように努め、送料と手数料を含む必要な費用のみを請求するべきである
- h. 将来の使用のための細胞株保存

幹細胞株の由来

推奨2.4.3: 幹細胞株が研究者の間で広く利用されるためには、幹細胞株の由来を明らかにすることが重要である。幹細胞株の由来は、関連するMTAや当該細胞株を識別するためのデータ、当初のインフォームド・コンセントで許可された用途へのアクセスによって、容易に検証できなければならない。細胞株が臨床で使用される可能性がある場合、研究者は樹立や拡大培養に使用された材料に関する情報を提供することが推奨される。

ヒト幹細胞株の作製に関与する原材料の性質上、ドナーのプライバシーと個人情報を保護するために適切な保護手段が用いられるべきである。幹細胞株を可能な限り活用し、また将来的に治療に応用される可能性を妨げないために、可能な限り多くのドナー情報が細胞株と紐付いた状態で保存されるべきである ([推奨3.2.1.2](#)参照)。現地の法律に従い、ドナーの検体や細胞株はインフォームド・コンセントに記載されている通りに、匿名化されるべきである。

MTAまたはそれに準ずるものは、インフォームド・コンセントと整合性が取れていなければならず、試料提供者が定めた全ての制限、制約および義務を含んでいなければならない。これらのMTAは、試料の寄託前または寄託時

にリポジトリに提示されなければならない、リポジトリが試料を保有している間は維持されなければならない。試料分配者は、同意に関する文書を保管し、試料を受領する当事者にその関連規則を通知しなければならない。これらには、入手の過程で提供されたあらゆる直接費用の償還や、金銭的あるいは価値のある報酬に関する事項が含まれる。

研究試料へのアクセス

推奨2.4.4: 公的資金を用いてヒト幹細胞の研究を行う機関は、研究者が本ガイドラインと適用される法律に基づいて、科学的・倫理的に適切な目的のために研究試料へアクセスすることが認められるよう、手続きを策定することが推奨される。

研究者は生物医学研究コミュニティが非商業的な研究のために試料を容易に利用できるように尽力することが推奨される。公的資金で作成された試料の権利を営利団体に譲渡する際には、研究機関は研究コミュニティのために非独占的なアクセスを維持することが推奨される。試料がリポジトリやバイオバンクから譲渡されて研究者間で利用可能になった場合、細胞株の培養、取り扱い、発送にかかる費用は、細胞を提供する組織や研究者に過度の経済的負担をかけないように、受け取る側が負担すべきである。

2.5 実効性のためのメカニズム

推奨事項2.5.1: 本ガイドラインは、学術的、専門的、および組織的な自主規制の基準を通じ支持され、実施されるべきである。

このガイドラインは、ヒト胚・幹細胞研究における倫理的基準と実践についての国際的なコンセンサスを形成するために、共同で作成された。ここで言う基準や実践とは、この分野の全ての研究者に適用される、包括的な行動規範を示している。このガイドラインは、世界のどこにいても科学・倫理コミュニティに認められた方法で、安心して国際的な協力関係を築き、研究を進めることができるようにするための重要な触媒となる。

研究資金申請者、特に研究を行う科学者個人は、提案した研究が関連する地域や国の規制、本ガイドラインまた

はそれに相当するものに準拠していることを証明する十分な書類を研究助成機関に提出する必要がある。研究助成機関は、本ガイドラインまたはこれに相当するものに従うことを誓約し、研究資金の助成先機関にも同じ対応をすよう求めるべきである。

科学論文の年長者または責任著者は特に、ヒト胚・幹細胞研究を行う過程で、本ガイドラインに示した行動規範が遵守されていることを確認する責任を負うべきである。これには各所属機関や研究プロジェクトで働く若手研究者の監督も含まれる。ヒト胚・幹細胞研究が行われている機関は、機関内でプロジェクトに従事している研究者、特に若手研究者に対して、このような基準や実践に関する最新の情報を提供するよう努めるべきである。

研究が綿密な倫理基準に基づいて行われていることを確認することは、科学雑誌の査読および編集プロセスにとって一番の関心事である。雑誌編集者および査読者は、倫理的枠組みを適切に評価したり、研究プロセスを監視したりするために、プロトコールおよび関係する書類へのアクセスを要求することができる。また、本ガイドラインまたはこれに相当するガイドラインや適用される規制を遵守しているという声明を著者に要求することができる。著者は、研究が適切な研究監督プロセスを経て承認を得た後に実施されたということを声明に含めるべきである。

最後に、先に述べたように、ISSCRは、ヒト胚・幹細胞研究の世界的に認められた基準と実践の採用を促進するために、研究用のヒト試料（配偶子、胚、体細胞）を入手するためのインフォームド・コンセント文書と、試料を共有・配布するためのMTAの例をダウンロードできるようにした（付録2と3）。これらのテンプレートは、それぞれの法域の政策や規制に合わせて変更することが可能である。

幹細胞研究のクリニカル・トランスレーション

このセクションでは、幹細胞に関する基礎研究を適切な臨床応用に確実に移行させるために必要な、科学的、臨床的、規制的、倫理的、社会的に対処すべき課題を明らかにする。

幹細胞研究やゲノム編集技術の急速な進歩により、再生医療や遺伝子・細胞治療に高い期待が寄せられている。この分野の発展に伴って、重篤な疾患に対する臨床試験が増え、これらに対する患者、科学者、臨床医、メディアの大きい期待と、新しい介入法の安全性と有効性を厳格に評価する必要性とのバランスをとることが重要である。臨床応用や臨床試験のなかには、公正厳格かつ冷静に評価された非臨床段階のエビデンスが確立されるよりはるかに早期に行われた例がある。臨床試験は、研究参加者に負担が重く、高額な費用もかかる。それゆえ、新しい治療法は、説得力のある科学的根拠と確かな作用機序が確認され受け入れ可能な成功の見込みがある場合にのみ、臨床試験に進むべきである。さらに、患者に直接提供されたり標準治療に組み込まれたりする前に、新しい治療法の安全性と有効性は、よく計画されかつ専門家によって実施される臨床試験で検証され、規制当局の承認を得なければならない。最終的に、有望な新技術の臨床試験が未熟な段階で行われると、不適切な試験デザインや製品製造を理由として有害事象が発生した場合、その後の発展を阻害することになる。幹細胞科学は、エビデンスに基づいた治療法開発を目的として、広く受容され信頼性の高いガイドラインを遵守することで、その可能性を最大限に発揮することができる。

3.1 幹細胞、細胞、組織に基づく介入の分類

推奨3.1.1: 製品として加工される、あるいは非相同利用される幹細胞、細胞、組織は、市販前に、あるいは標準治療に組み込まれる前に、意図した用途において安全かつ有効であることが証明されなければならない。

製品として加工された幹細胞や細胞、組織、あるいは最小限の操作が加えられた幹細胞や細胞、組織を非相同的に用いる治療は、作用が複雑で予測しがたく、レシピエントにリスクがあることが明らかになってきた。これらの製品は、非臨床試験や臨床試験で十分に検証され、規制当局によって医薬品、生物製剤、先端医療医薬品 (ATMP) として審査されるべきである。

最小限の操作を加えた幹細胞、細胞、組織

脂肪組織を体のある部分から別の部分に移植する場合のように、最小限の操作で得られた細胞や組織は、一般的にはほぼ規制の対象とはならない。これを理由として、幹細胞や細胞、組織を用いた介入が、規制当局の監視下に置く必要はないとの主張がなされることがある。そのような場合、科学や規制の専門家が妥当な水準だと判断できるよう、加工工程について独立した審査を受ける責任は、当該の臨床医に生じる。特定の介入方法に対する規制について不明瞭な点や同意できない点がある場合には、規制当局に連絡し、その治療法がどう分類されるかについて指導を仰ぐのが最善である。[米国食品医薬品局 \(FDA\)](#)、[欧州医薬品庁 \(EMA\)](#)、[オーストラリア医薬品庁](#)、[日本の厚生労働省などの規制当局](#)は、詳細な基準を公表している。細胞加工製品の操作が最小限あるいは相同的使用と見なされず、よって先端医療製品として規制当局の監視を受けなければならない場合が明確に示されている。

製品として加工された幹細胞、細胞、組織

製品として加工された幹細胞、細胞、組織には、細胞本来の構造や生物学的特性を変化させるような加工が施されている。これらの工程には、細胞の単離、純化、組織培養や細胞の拡大培養、遺伝子操作、その他の工程が挙げられる。例えば、酵素分解や超音波キャビテーションなどを用いて脂肪組織から細胞を抽出する場合、脂肪組織内に存在する細胞の本来の機能を変化させるような処理工

程が含まれる。このような介入の安全性と有効性は、それぞれ特定の適応症ごとに厳密な研究手法を駆使して決定する必要がある。加工された幹細胞、細胞、組織の構成は元の組織と異なる可能性があるため、安全性と有効性の推定は困難である。安全性と有効性の証明方法は、用いられる介入と対象となる症状によっても異なる。患者をリスクから守り、将来有望な介入の研究が持続するようにするためにも、加工された細胞や組織が、各国の規制当局によって、医薬品、生物製剤、先端医療医薬品として審査されることは非常に重要である。

幹細胞、細胞、組織の非相同利用

非相同利用とは、採取、加工、移植、もしくは投与される前の段階で本来備わっていた基本的な機能とは異なる機能をレシピエントの体内で発揮するよう幹細胞や細胞、組織を作り変えることである。例えば、脂肪組織の基本的な機能は網膜の栄養補給ではないため、黄斑変性症の治療を目的として脂肪由来の間質細胞を眼球内に投与することは非相同利用となる。製品として加工された細胞や組織と同様に、幹細胞や細胞、組織の非相同利用は、潜在的なメリットがある一方で、深刻なリスクを伴うこともある。例えば、脂肪由来の間質細胞を黄斑変性症の治療に使用したところ患者の視力低下を来したという詳細な論文報告がある (Kuriyan et al., 2017)。こうした論文は、細胞や組織が、投与方法次第では重大な有害事象をもたらす可能性があることを想起させる。非相同利用におけるベネフィット・リスク比は、その介入や投与方法によって異なる。患者をリスクから守り、必要な研究を確実に行うためには、非相同利用の安全性と有効性が、よくデザインされ慎重に管理された非臨床試験と臨床試験の終了後に、規制当局によって厳格に審査されることが重要である。

3.2 細胞の加工と製造

ほとんどの国や地域では、患者の保護を確実にするために、細胞製品を用いた治療は政府によって規制されている。現在、一部の幹細胞加工製品は人への使用が承認されているが、さらに多くの新しい細胞製品が幅広い疾患への適応を目指して研究されており、それらの加工、製造、そして規制当局による承認への道筋において新たな挑戦が行われている。幹細胞の加工方法は多様多様であることから、これらのガイドラインでは、患者に投与する細胞の安定性、機能、安全性を保証するために、細胞製品の

加工と製造には独立した専門家による厳正な審査と監督が必要であることが強調されている。

体外での細胞製造は、病原体の混入という新たなリスクをもたらす。また、長期の継代培養によって、遺伝子変異、ゲノムやエピゲノム不安定性の可能性が高まる。そのような細胞は培養中に他の細胞を過剰に増殖させる可能性があり、細胞機能の変化や腫瘍化につながり得る。多くの国では、細胞培養、遺伝子改変、患者への細胞移植に関する規制が整備されているが、ゲノム編集や多能性細胞の新たな誘導体など萌芽的な技術に基づく製品やそれに付随する多くの細胞療法に関して、細胞加工のための最適化された標準業務手順書、特性評価のためのプロトコール、最終製品化のための基準について今後も更新を行う必要がある。

幹細胞とその誘導細胞に特有の増殖能と再生能、そしてそれを用いた治療に内在する不確実性を考慮すると、幹細胞を用いる治療法は、その登場以前の規制では想定されなかった他に類を見ない課題を規制当局に突き付けた。後述する推奨事項は、細胞の加工と製造に関する一般的な検討事項である。

3.2.1 原料の収集

提供者の同意

推奨 3.2.1.1: 同種細胞移植を目的とした細胞の提供者は、文書による法的に有効なインフォームド・コンセントを行うべきである。その内容には、必要に応じて、将来の研究や治療のための使用条件、偶発的所見に関する説明、商業利用の可能性、開発中の介入に特有の課題などが含まれる。

研究者は、細胞提供候補者やその法定代理人が、研究参加において幹細胞に特有な観点を十分に理解していることを確認する必要がある。提供者によるインフォームド・コンセントの論点については、2.3.2と付録3を参照のこと。

提供者から生体組織を最初に入手する際には、法域によってGMP (Good Manufacturing Practice) 認証が必要な場合とそうでない場合があるが、ヒト組織の入手に関する規制のガイドラインに従い、汚染、感染、病原体の伝播のリスクを最小限に抑えるために一般的な注意事項を守るべきである。

提供者のスクリーニング

推奨 3.2.1.2: 提供者や同種幹細胞移植のために開発さ

れたセルバンクは、感染症やその他のリスク要因について、該当する規制当局のガイドラインに則してスクリーニングや検査を受けるべきである（推奨2.4.3参照）。

幹細胞を用いた介入に必要な生体組織の入手は、他の臨床目的の細胞・組織の入手と類似しており、同一の方針で管理されるべきである。しかし、組織提供とスクリーニングの重要性を高める幹細胞樹立との重要な違いは、血液以外の組織や臓器は通常、限られた数のレシピエントに提供されるのに対し、同種別個体の細胞・組織由来の体細胞や多能性細胞は多数の患者に移植される可能性があるという点である。提供者のスクリーニングには、健康診断、提供者の病歴の収集、血液検査が含まれる。このようなプロセスを経ることで、ドナーから幹細胞製品を移植される患者への外来感染性因子による感染リスクを軽減できる。FDA（[米国食品医薬品局](#)）やEMA（[欧州医薬品庁](#)）などの規制当局は、提供者の検査やスクリーニングに関するガイダンスを公表している。もし外来感染性因子に対する高感度な検査が可能であれば、提供済みの細胞や組織を直接検査することで、スクリーニングの必要性を軽減できる。しかし、このような検査戦略については、規制当局と事前に協議し、適切なリスク軽減を図る必要がある。

場合によっては、提供者のスクリーニングができないこともある。例えば、ヒトES細胞樹立のためのヒト胚の提供は、倫理的または規制的基準に沿って、配偶子提供と胚の作製から数年後に行われることが多い。そのため、配偶子の提供時にドナーをスクリーニングすることは適切ではない。このような場合には、ヒトES細胞バンクを徹底的に検査することで、外来感染性因子が存在しないことを確認できる。しかし、有効な検査ができない病原体のリスクは残存する。

3.2.2 製造

幹細胞や生体組織から生成された誘導細胞は製造物と見なされ、その品質（一貫性、純度、有効性）と安全性を確保するために様々な規制を受ける。

製造における品質管理

推奨3.2.2.1: 全ての試薬と工程は、試薬の品質と製造に使用されるプロトコールの一貫性を確保するために、品質管理システムと標準業務手順書に従う必要がある。製造は、可能な場合、あるいは規制で義務付けられている

場合には、GMP基準で行われるべきである。しかし、初期段階の臨床試験では、地域によってはGMPを段階的に適切な方法で導入するものと理解されている。

細胞の種類、材料となる組織、製品の製造方法や使用方法、それぞれに応じて細胞の加工と製造の方法を変える必要がある。培養中の細胞を一定期間維持することは、生体内とは異なる選択圧を細胞にかけることになる。培養中の細胞は老化し、ゲノムやエピゲノムの変化が蓄積され、分化傾向や機能にも変化が生じる可能性がある。細胞培養中のゲノム安定性に関する科学的理解や培養細胞のゲノムおよびエピゲノムの状態に関する検査法はまだ発展途上である。

FDAやEMAのガイダンス文書などでは、細胞製品の製造や品質管理のためのロードマップを提供している。しかし、将来開発される多くの細胞製品は、その挙動を予測することが困難な全く新しい物質であるため、科学者は規制当局と協力して規制手順に必要な最新の情報を確実に入手しなければならない。重要な目標は、細胞の特性、純度、有効性の比較を可能にする普遍的な基準を開発することである。これは、複数の研究を比較検討し、用量と効果量の関係や毒性機序評価の信頼性を保証するために不可欠である。

加工・製造の監督

推奨3.2.2.2: 細胞の加工と製造に関するプロトコールの監督と審査は厳格である必要がある。細胞の操作、その材料と使用目的、臨床試験の性質、および細胞製品に暴露される研究参加者について考慮しなければならない。

幹細胞は、培養下で長期間にわたって増殖可能である。この増殖能力にはリスクが伴う。長期培養すると、細胞は遺伝子変異をきたしたり、目的外の細胞表現型に分化したり、良性または悪性の腫瘍性増殖をしたり、あるいは成熟しないこともある。幹細胞由来製品の安全性を最大限に高めるために、適切な検査方法が考案されなければならない。

多くの幹細胞製品に共通する要素としては、細胞の増殖能と分化能、細胞材料（自家・同種）、遺伝子操作の有無、相同性あるいは非相同性または異所性使用、レシピエント体内での持続性、移植細胞の組織や臓器への同期（反対例はカプセル化）などが挙げられる。細胞製品における細胞構成や目的細胞の純度、残存する未分化前駆細胞の程度を注意深く評価する必要がある。これらの要因によるリスクを軽減するために、幹細胞を用いた介入においては安全性と有効性が非臨床試験で徹底的に検証される

べきである。それぞれの幹細胞治療が独自のものであることを考えると、各製品の評価は細胞製品の特性と臨床の適応症に関連するリスクとベネフィットに基づいて行われるべきである。

幹細胞を用いた製品のゲノムやエピゲノムに関する検査法は進化している。しかし、研究者は臨床上の予後を予測する上で、これらの検査法の限界を承知しておくべきである。凍結保存やその他の方法で保存された製品については、短期または長期の保存が製品の効力や安定性に与える影響を明らかにする必要がある。リスクを高めるヒトまたは異種材料（例えば、複数人の同種細胞や組織、またはウシ胎児血清のような異種試薬）は、その安全性と品質について厳格に検証されなければならない。

細胞の培養または保存における成分

推奨3.2.2.3：細胞の培養または保存には可能な限りヒト由来か化学的に定義できる成分を用いるべきである。

細胞は拡大培養の過程で移植前に異種由来の物質に暴露される可能性がある。細胞製品内の非ヒト動物由来成分は病原体や望ましくない生物学的物質の感染をきたす危険性があり、また組成や生物活性が大きく変化する可能性がある。そのため、異種材料を使用する場合、ウイルスやその他の感染性物質が伝播するリスクは比例して大きくなる。研究者は既知の病原体が存在しないと合理的に考えられる地域から異種物質の試薬を適切に入手することでこのリスクを軽減できる。異種材料を適切に除去できない場合、研究者は入手可能な代替品がないことを証明し、動物由来物質の使用によるリスクとベネフィットを文書化すべきである。これらのリスクは、製造者によって病原体を除去する病原体除去工程（ウイルスの不活化など）を経て製造された試薬を使用することや、試薬の製造に使われた細胞株（CHO株など）を検査することにより軽減できる。さらに、細胞の外来感染性因子検査には、適切な異種病原体の検査を含めるべきである。これらの要件は、FDA、EMA、その他の規制当局が発行するガイダンス文書に明記されている。規制を注意深く遵守し細胞や試薬を追跡しリスク軽減計画を策定することは、細胞加工製品を用いた治療法を臨床応用し普及させるために極めて重要である。

推奨3.2.2.4：幹細胞由来の治療法の製造に用いられる全ての試薬は、その時点で最高品質のものでなければならない。

幹細胞製品の安全性を確保するために、製造に用いら

れる試薬や原材料は、可能な限りGMP基準で製造されるべきである。ただし、GMP基準での製造は、製品の一貫性と純度を保証するが、外来感染性因子が含まれていないことを保証しないことに留意すべきである。したがって、製造に使用される全ての試薬に関連するリスクに対処するために、リスク軽減のための評価と外来感染性因子の検査を実施すべきである。

場合によっては、GMPグレードの試薬が入手できないこともある。このような場合には、公定書の要求事項（USP、英国薬局方など）に準拠し、可能な限り最高レベルの管理体制で製造された試薬を使用することが推奨される。また、GMP基準で製造されていない試薬が、人に対する使用において十分な品質かどうか疑問がある場合には、規制当局に試薬や原材料の妥当性を確認する必要性が生じ得る。最終的に治療用製品の製造に使用される幹細胞の単離、拡大培養、操作に使用される全ての試薬について、ロット番号や分析証明書、原産地証明書を含む文書を保持することが不可欠である。

出荷のための基準

推奨3.2.2.5：工程内および出荷の仕様に関する基準は、規制当局の審査過程で策定されるべきである。培養によって生じた遺伝子異常は、重大なリスクとなり得るため、in vitroで長期の拡大培養を経た幹細胞製品については、製造工程内および最終製品時点での検査を行うべきである。

多能性幹細胞由来の製品において、ゲノムやエピゲノムの安定性については慎重な検討を要する。製造工程においては、プロトコールの審査過程で新たに定義されたゲノム・エピゲノムのパラメータと同様に、細胞遺伝学的な異常を検査することが重要である。しかしこのような検査には限界があるので、それぞれのケースにおけるリスク/ベネフィットや患者集団に照らした検討が必要である。

推奨3.2.2.6：幹細胞加工製品を出荷する際には、可能な限り高感度の検査法を用いて目的外細胞の評価を行うべきである。

幹細胞加工製品の出荷の際の基準として、質が担保された、あるいは検証済みの検査法を用いて製品の同等性、純度、無菌性、生物活性や有効性を評価すべきである。幹細胞製品は不均一な細胞集団から構成されている可能性があるため、製品の生物学的活性を担う目的細胞だけでなく、目的外細胞を検出し定量化する検査を含むことが重要である。

目的外細胞は、異なる系統の細胞、同一系統の細胞、部分的に分化した細胞、または未分化な幹細胞などの望ましくない細胞である可能性がある。多能性幹細胞由来製品では、製品中に残存する未分化な多能性幹細胞が懸念される。多能性幹細胞の性質と奇形腫形成能を考慮すると、幹細胞を用いた介入の潜在的な腫瘍原性が特に懸念材料である。そのため、最終製品に混入した未分化な多能性幹細胞を検出するための感度の高い検査法を開発することは、特に大量の細胞を投与する場合に備えて非常に重要である。さらに、これらの検査法の感度は規制当局に提出する際に文書化されるべきである。FACS解析のような技術は、数百万個の細胞を投与する場合に適しているが、108-109個の細胞を投与する場合には、より感度の高い検査法を開発する必要があるだろう。

要約すると、全ての幹細胞加工製品は、(少なくとも、最終製品の中に含まれる治療用の(目的とする)細胞の割合を含め)その構成要素を可能な限り完全に定義すべきであり、腫瘍形成などの重大な副作用を引き起こす可能性のある細胞を最小限に抑えるべきである。

3.3 非臨床試験

非臨床試験の目的は、(a)細胞加工製品の安全性を証明すること、(b)治療効果の原理実証 (proof-of-principle) を行うことである。ヘルシンキ宣言 (1964年) やニュルンベルクコード (1947年) などの国際的な研究倫理原則は、臨床試験に先立ちヒト以外の動物を用いた研究を行うことを強く推奨している。幹細胞を用いた介入について、ヒトを対象に臨床試験を開始する前に、研究者は適切なin vitroや動物モデルを用いて安全性と臨床の有効性について説得力のあるエビデンスを得る必要がある。このような非臨床試験は厳密に計画されるべきであり、かつ臨床試験の開始に先立ち、規制当局の監視下に置かれ、独立した審査を受けなければならない。これにより、臨床試験が科学的、医学的、倫理的に正当なものであることが保証される。

細胞を用いた介入に関しては、非臨床試験において独特の課題が生じる。例えば、同種の相同細胞が入手できない場合がある。こういう場合、免疫不全動物モデルは有用ではあるが、移植細胞に対する免疫系の影響を調べることはできない。また、モデル動物はヒトと同じ生物学的特性を全て共有しているわけではない。移植細胞は非常に複雑で、移植後に予測できない変化を起こす可能性が

あるため、動物モデルへの細胞移植の結果をそのままヒトに外挿することは、低分子治療薬の場合よりもさらに困難である。

3.3.1 一般的な検討事項

動物福祉

推奨3.3.1.1: 動物を用いた幹細胞治療の非臨床試験は、3R の原則に従うべきである。すなわち、可能な限り、使用個体数を減らし、実験計画を改善し、動物実験をin vitro実験や動物を用いない実験に置き換えるべきである。

この推奨は、再現実験の実施や十分な統計的検出力の獲得と矛盾するものではない(参照: www.nc3rs.org.uk)。むしろ、これらは、動物実験が確実な結論をもたらすための重要なステップである。ただし、この推奨は、in vitroや非動物実験でも十分に臨床試験を支持できることを示唆していると解釈されるべきではない。ほとんどの幹細胞治療では、安全性試験は生体内で行われるべきである。しかし、最近のオルガノイドを用いた実験系の発展は、状況によってはin vitroでの有効性検証が適していることを示唆している。

非臨床試験の目的

推奨3.3.1.2: 早期臨床試験に先立ち、非臨床試験で安全性と有効性を厳密に証明すべきである。これらの非臨床試験には、in vitroおよびin vivoモデルが含まれる。

非臨床有効性試験は、臨床試験に進むための科学的根拠を提供するのに役立つ。計画された試験が侵襲的な投与方法を含む場合や、細胞加工製品がより大きなリスクと不確実性を持つ場合には、厳密なデザインと報告基準が要求されるべきである。しかし、科学的資源を慎重に利用するという意味では、リスクが大きくない場合でも、研究は期待される有効性の科学的根拠に基づき行わなければならない。

幹細胞加工製品の開発には、一般的に製造工程を最適化するための開発期間が含まれる。これには、研究用の試薬をGMP基準で製造された試薬と入れ替えることや、異種動物由来の試薬を製造工程から除去することなどが含まれる。これらの変更は最終製品の細胞組成や生物活性に影響を与える可能性があるため、有効性を確認する非臨床試験では、可能な限り臨床応用を目的とした工程で製造された幹細胞加工製品を使用することが重要である。

研究の妥当性

推奨3.3.1.3: 安全性と有効性を検証する全ての非臨床試験は、臨床における有用性を正確に、そして偏りなく評価できるようにデザインされるべきである。特に、臨床試験開始のために必要な情報を得る目的での非臨床試験には、高い内的妥当性がなければならない。すなわち、対象となる疾患や患者の状況を可能な限り代表するものであり、また、再現性のあるものでなければならない。

非臨床試験には、選択バイアスを含む多くのバイアスや交絡因子が存在する。何十年もの間、臨床研究者は、無作為化割付、盲検化された結果の評価、または検出力の計算などの技術を用いて、バイアスや交絡の影響を最小限にするように努めてきた。このような厳密さは、臨床試験の根拠となる非臨床試験にも適用されるべきである。多くのグループが、臨床試験の基盤となる非臨床試験のデザインの基準を明らかにしている(Fisher et al., 2009; Henderson et al., 2013; Landis et al., 2012; Kimmelman et al., 2014)。主要な原則は以下の通りである。

- a. 研究者は、非臨床試験に十分な統計的検出力を持たせることでバイアスと偶然による誤差を減らすべきである。また、適切なコントロール群、無作為化、盲検化を設定し、必要に応じて用量反応関係を確立すること。
- b. 重要または決定的な安全性・有効性試験は、前向きなプロトコールで実施し、独立した品質管理を行うべきである。
- c. 研究者と資金提供者は、非臨床試験が臨床試験を手本としていることを確認すべきである。研究者は、介入前の疾患表現型を明らかにし、ヒトの疾患に最も適した動物モデルを選択し、臨床結果に最も適した結果指標を使用し、治療効果のメカニズムを裏付ける証拠を提供すべきである。
- d. 研究者および資金提供者は、動物実験における有効性が確実であることを確認する必要があり、理想的には独立した実験室での再現性の検証が望まれる。
- e. 研究者と資金提供者は、研究が探索的なものか（仮説設定や基礎科学的な主張の立証）、確認的なものか（既存の仮説とプロトコールを用いての、確定した主張の裏付け）を事前に特定し、報告すべきである。非臨床試験の実施者は、確認試験の後のみ、臨床的有用性の可能性を主張すべきである。

生物学的変数としての性

推奨3.3.1.4: 非臨床試験では、安全性および有効性検証において、科学的に妥当な理由がない限り、雄と雌の両方の動物を評価すべきである。

雄と雌では、治療に対する反応や病気の罹患率が異なることがあるが、これは染色体の構成や性腺ホルモンの影響により、根底にある経路やメカニズムが異なることを反映している。したがって、非臨床の有効性および安全性検証では、雄と雌の両方の動物を含めることが重要である。特に重要なのは、長期安全性試験に雌雄を含めることであり、これは通常、多くの資金提供機関や規制当局からの必須要件となっている。In vitroモデルの実験系も、可能な限り、雄と雌の細胞から作られるべきである。

3.3.2 安全性試験

ヒト細胞は[セクション3.2](#)「細胞の加工と製造」で述べた条件で製造されるべきである。特定の地域の法律や規制に応じて、体内分布や毒性試験はGLP (Good Laboratory Practice) に基づいて実施する必要がある。これらの試験は、CRO (Contract Research Organization: 医薬品開発業務受託機関) のような第三者機関が実施することが推奨される。

細胞の特性評価

推奨3.3.2.1: 臨床試験で用いられる細胞については、まずin vitro実験で潜在的な毒性を評価し、次に可能であれば、動物モデルで臨床での状態や組織内での生理機能について調べる必要がある。

造血系、重層上皮系、そしてさまざまな間質細胞系以外では、幹細胞やその誘導体の注入や移植に伴う毒性についての臨床経験はほとんどない。幹細胞を用いた介入には、既知のリスクや予想されるリスク（例えば、細胞投与後の急性毒性、免疫反応、腫瘍発生など）に加えて、経験を積むことで初めて明らかになるリスクもある。ヒト以外の動物モデルでは、幹細胞を用いた介入に伴うヒトへの毒性を完全には再現できない可能性があるため、非臨床段階での解析には特別な注意が必要である。このセクションでは、幹細胞やその加工製品に特有の毒性を定義する。

造腫瘍性試験

推奨3.3.2.2：幹細胞加工製品、特に細胞培養や遺伝子改変、多能性幹細胞の使用を伴う場合には、腫瘍原性のリスクを厳密に評価しなければならない。

腫瘍原性の評価は、幹細胞加工製品の安全性を判断する上で非常に重要である。これらの研究は、通常、異種モデルでのヒト細胞製品の評価を要するため、困難を伴う。さらに、これらの研究は通常、数カ月から数年という長期に及ぶ。そのため、免疫力の低下した動物（通常はげっ歯類）がモデルとして選択されることが多い。

全ての幹細胞由来の製品について造腫瘍性試験が行われるべきである。**推奨3.2.2.5**を参照されたい。最終製品に残存する未分化な細胞が腫瘍化しないことを証明するには、長期の動物実験が必要である。

動物モデルにおける腫瘍原性の評価は、移植技術、試験品の組成（未分化細胞と目的細胞の比率）、およびその他のさまざまなパラメータのために一筋縄ではいかないことが知られている。この複雑さ故に、造腫瘍性試験に *in vitro* 実験を追加することが有効である。これには、増殖率の調査、分裂の早いサブクローンが他の細胞を凌駕する様子の観察、がん遺伝子の発現やがん抑制遺伝子の活性低下の確認などが含まれる。しかし、これらの実験は *in vivo* 試験を補完するものではあるが、代替するものではない。

造腫瘍性試験の結果を検証するためには、造腫瘍性細胞による陽性コントロールと背景の腫瘍発生率を評価する陰性コントロールを並行して用いるべきである。具体的には、移植部位やその他の投与パラメータが腫瘍形成に寛容であるかどうかを確認することで、陰性結果の解釈が可能となる。可能であれば、実際に臨床試験で投与する部位に細胞加工製品を投与することが重要である。さらに、用量の評価も重要である。臨床試験で大量の細胞を投与する場合、小動物を用いた非臨床試験での用量評価は非常に困難であり、規制当局と協力して試験デザインの適切性を確認することが重要である。例えば、免疫不全動物モデルにヒトと同じ用量の投与が不可能な場合、細胞加工製品中に残存する未分化細胞によるリスクは、モデル動物への最大投与量に、ヒトの用量に含まれる可能性の高い数の未分化細胞を混入させることで評価できる（臨床用量中の未分化細胞の存在を測定するために使用されるアッセイの感度次第だが）。

腫瘍原性のリスクを評価するための研究計画は、最終的な非臨床試験や臨床試験を開始する前に、規制当局によって審査され、承認されるべきである。ゲノム編集による

介入に有用な特定の技術に関する追加ガイダンスについては、付録5を参照のこと。

生体内分布試験

推奨3.3.2.3：幹細胞加工製品に関しては、局所投与であれ全身投与であれ、研究者は細胞の詳細かつ高感度な生体内分布試験を行うべきである。

細胞は体内で生着したり増殖したりする可能性があるため、研究者は細胞がどのように体内に分布し、組織に生着し、増殖し、分化するのか、その特性と程度を理解しようとしなければならない。移植された細胞集団がある部位に集積し、生着し、移動する様子を画像化してモニタリングするため、これまで以上に感度の高い技術を駆使して生体内分布を注意深く解析することは、有効性と有害事象の双方を判断するために必須である。これらの研究では、可能な限り、臨床試験で予定している投与経路を用いて予定している部位に細胞加工製品を投与すべきである。

さらに、組織学的な解析を追加するか、あるいは後で解析できるように臓器を保存しておくことが推奨される。法域によっては、生体分布試験や毒性試験をGLP基準に準拠した動物実験施設で実施する必要がある。

細胞の投与経路に関して、局所的か全身的か、同種か非同種／異所的かによって、それぞれ有害事象が異なる可能性がある。例えば、心臓や脳などの臓器に局所投与する場合、移植操作自体や移植細胞が重要な構造物に与えるダメージに関連して、生命を脅かす有害事象が発生する可能性がある。特に、細胞加工製品を元の組織とは異なる解剖学的部位に移植する場合（例えば、非相同利用）、局所的かつ部位特異的のみならず、全身的な毒性の可能性についても評価するよう注意を払わなければならない。

治療を補助する要素

推奨3.3.2.4：リスクの高い試験や多くの要素を含む試験を開始する前に、研究者は医療機器や手術手技のような、介入に必要な他の要素の安全性を確認し至適化すべきである。

細胞を用いた介入では、生体材料、人工的足場、医療機器など、細胞以外の材料が使われることがある。また、手術手技そのものや組織採取、免疫抑制など同時に別の介入が行われることもある。これらの細胞以外の材料や移植用機器類は、幹細胞加工製品に影響を及ぼしたり相互

作用を発生させたりする可能性がある。このような場合、最終的な組み合わせによって製品の安全性と有効性を評価すべきである。細胞を用いる臨床試験の参加者の多くは、疾病管理のために免疫抑制剤や他の薬剤を投与されていることがあり、これらは移植細胞と相互作用をきたす可能性がある。安全性と有効性の評価には、in vitroあるいはin vivoでの、細胞加工製品とこれらの介入との間で起こり得る相互作用の評価が含まれるべきである。

長期安全性試験

推奨3.3.2.5: 研究者は非臨床試験における長期的なリスクに対処する方法を採用すべきである。

細胞が長期的に生着する可能性や、細胞を用いた介入の中には不可逆的なものがあることを考えると、動物モデルにおける細胞移植の長期的な効果を確認する試験が奨励される。

幹細胞加工製品への遺伝子改変・ゲノム編集技術の適用

推奨3.3.2.6: 研究者は、細胞に導入された遺伝子改変の種類、程度、改変部位の分布に加え、その細胞のゲノムや生物学的特性に対する短期的および長期的な有害事象の可能性も包括的に調査すべきである。

遺伝子改変やゲノム編集技術は、幹細胞治療との組み合わせや、生体内の組織・細胞への直接的な適用により、様々な治療目的に利用できる。

遺伝子を置換する方法は、造血幹細胞、リンパ球、表皮幹細胞を対象としたex vivo、あるいは肝臓、網膜、中枢神経系を対象としたin vivoでの実施により、臨床応用を目指して大幅な進歩を遂げ、上市を承認された治療法も増えつつある。ゲノム編集戦略は臨床開発の初期段階にあるが、着実に進展しており、初期の臨床試験では少なくともex vivoを基盤とした戦略において安全性とある程度の有効性が示されている。

多くの種類の幹細胞が長期的に生着し、増殖し、広範なクローン生成を行う可能性があることや、遺伝子導入やゲノム編集によるゲノムの変化が不可逆的であることを考慮すると、オンターゲットおよびオフターゲットの変化を含め、細胞に導入された遺伝子改変の種類、程度、改変部位の分布に加え、その細胞のゲノムや生物学的特性に対する短期的および長期的な有害事象の可能性についても包括的に検証する必要がある。これは、DNAの二本鎖切断

を伴うゲノム編集を行った場合には特に重要である。遺伝子操作された細胞の分析には、不正確なオンターゲットおよびオフターゲット事象の評価、およびそれらが何らかのリスクをもたらすかどうかの評価が含まれるべきである。可能かつ科学的に適切であれば、このような試験には、長期的な観察のために適切な異種宿主への細胞移植が含まれるべきである。

毒性学に対する幹細胞の可能性

推奨3.3.2.7: 研究者、資金提供者、規制当局は、非臨床毒性試験の予測性を高めるために、幹細胞を用いたシステムの可能性を活用すべきである。

幹細胞科学は、動物モデルよりも人間の生理機能をより忠実に再現した細胞システムや人工臓器を用いた毒性試験を可能にする。このようなアプローチは、動物を用いたin vivo試験を完全に代替することはできないだろうが、安全性試験における動物への負担を軽減し、非臨床安全性試験の予測値を向上させることができると期待されている。

3.3.3 有効性試験

幹細胞治療の目的を考えると、非臨床試験では、研究対象となる臨床症状や組織生理学に関連した動物モデルを用いて治療効果を証明する必要がある。それが疾患群であれ対照群であれ、動物モデルやヒト組織から分離・培養された細胞を用いた作用機序に関する研究は、細胞を用いたその介入の生物学的基礎を明らかにする上で重要である。しかし、特に、重篤かつ治療法のない疾患を対象とし、適切な動物モデルや徹底的なヒト組織研究でその細胞の有効性と安全性が証明されている場合は、幹細胞を用いた介入の生物学的作用機序の完全な理解を臨床試験の開始前に求める必要はない。さらに、まれに妥当な動物モデルが存在しない場合もある。このような場合には、有効性の根拠を裏付けるためにin vitro研究を行うことができる。

臨床試験を開始するための有効性のエビデンス

推奨3.3.3.1: 一般的に、臨床試験はよく計画された非臨床試験で得られた、臨床的有用性に関する説得力のあるエビデンスに基づいて実施されるべきである。類似疾患に対する類似製品の有効性が証明されている場合や、適切なあるいは予後予測に使える動物モデルを構築するこ

とが不可能な場合を除き、臨床の諸条件や組織生理に適合した動物モデルを使用すべきである。

幹細胞を用いたアプローチの場合、細胞治療に特有の薬理学的特性があるため、動物モデルを用いた厳密な非臨床試験は特に重要である。臨床試験を行う前に、理想的には以下のような非臨床のエビデンスが提供されるべきである。

- 作用機序。非臨床試験では、動物モデルにおける細胞治療の効果が、病態生理学的なプロセスと関連していることを証明する必要がある。これらの研究は、移植された細胞の局在を立証し、予測された局在が提案された作用機序に結びついていることを証明するものである。
- 幹細胞を用いた介入を適用するための最適な条件（例えば、細胞投与量、併用治療、投与方法など）。
- 適切な動物実験系において、予定している臨床試験と同様の条件下で、病態や損傷が改善すること（3.3.1.3「研究の妥当性」の設計原則を参照）。
- 病態改善や損傷抑制の規模と持続性が臨床的に十分意味があること。

その介入が既にヒトで試されたものと実質的に類似している臨床試験のエビデンスがすでにある場合には、非臨床試験のエビデンスに対する要求を減らすことができる。

動物実験

推奨3.3.3.2：幹細胞を用いた介入の有効性と安全性を評価するために、適切な動物モデルを選択すべきである。安全性の評価には、幹細胞を移植する際に用いられる投与方法や手術方法の評価も含まれるべきである。

免疫不全のげっ歯類や、免疫システムをヒト化したげっ歯類は、ヒト細胞の移植による効果やin vivoでの生着、分化した細胞の安定性、癌のリスクなどを評価するのに特に有用である。多くの小動物疾患モデルは、留意すべき限界があるものの、ヒト疾患の側面を忠実に再現することができる。小動物を用いた研究では、大動物を用いた研究やその後の臨床試験に必要な細胞数と効力を相関させる試みも必要である。

大動物は、遺伝的に非近交系であることが多く、多様な環境で飼育され、解剖学的にも似ていることから、ヒトの生理機能をよりよく表している。大動物を用いることで、

臨床試験における併用治療（例えば、免疫抑制剤）の導入方法や、手術器具と細胞加工製品の適合性を検討できる。また、製造工程のスケールアップの問題や、治療効果に関わる解剖学的な要因（例えば、荷重モデルにおける骨、軟骨、腱）を評価するためにも必要となるかもしれない。危険性や新規性が高い臨床試験においては、大動物モデルがヒトの疾患や解剖をよりよく再現している場合には、基本的に大動物モデルによるエビデンスで裏付けられるべきである（例えば、心筋細胞の移植）。

ヒト以外の霊長類を用いた侵襲的な研究の必要性はケースバイケースで検討されるべきであり、臨床試験が高いリスクを伴うと予想される場合や、他のモデルでは得られないような細胞を用いた介入に関する情報を提供できる場合にのみ実施されるべきである。ヒト以外の霊長類を使用する全ての動物実験は、霊長類の飼育および霊長類が必要とする特有の環境についての専門知識を持つ、資格を持った獣医師の厳重な監視の下で実施されなければならない。厳密なデザインを採用し結果をすべて報告することによって、霊長類の苦痛を最小限に抑え研究の価値を最大限に高めるよう、特に注意を払う必要がある。

3.3.4 透明性と公表

推奨3.3.4.1：臨床試験の依頼者、研究者および治験担当医は、非臨床試験のすべての結果を、独立した研究者が結論を裏付けるエビデンスの強さを解釈できるような方法で公表すべきである。

非臨床試験の内容を公表することは多くの目的に貢献する。臨床研究プログラムのピアレビューを可能にし、臨床試験のリスク・ベネフィット比を向上させること、研究結果の共有により動物や試薬の使用が抑制されること、臨床試験の結果がより厳密に解釈されること、非臨床モデルや検査法の評価を可能にし、研究事業の促進をより効率的にすることなどである。しかし、多くの研究では、非臨床試験の発表パターンに偏りが見られる（Sena et al., 2010; Tsilidis et al., 2013）。少なくとも研究開発の動機となっている仮説の検証を目的とした非臨床試験においては、その仮説の検証ができたか、できなかったか、あるいは結論が出ていないかにかかわらず、その内容はすべて報告されるべきである。本ガイドラインでは、公表により商業的機密性の高い情報が公知になる可能性を認識しており、知的財産の適切な保護のために合理的な遅延が許容されることを認めている。しかしながら、臨床試験の裏付けとなる非臨床試験の内容は、臨床試験

の最初の報告の前に公表されるべきである。また、動物実験は、ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) 基準のような、代表的な生物医学雑誌で支持されている認知度の高い基準に従って発表されるべきである (Percie du Sert et al., 2020)。

3.4 臨床研究

幹細胞治療や革新的な生殖技術などのいかなる臨床研究においても、参加者の権利と福祉が保護されなければならない。また、患者、臨床医、研究者、資金提供者、政策立案者が重要な決定をおこなう際に役立てるよう、科学的に厳密な情報を提供できるように計画されることが求められる。

資金提供者、研究者、実施機関、監査団体、規制当局は、臨床試験が倫理的に行われることを保証する責任を負う。加えて、広範な研究コミュニティのメンバーは倫理的な研究行為を促す責任も負う。あらゆる臨床研究と同様に、幹細胞を用いる臨床試験は、それが倫理的に計画され実施されること、かつ研究対象者が保護されることを規定する、国際的に受け入れられた原則に従わなければならない (Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Parliament and Council of the European Union, 2001; World Medical Association, 1964; Council for International Organizations of Medical Sciences 2016)。主要な要件としては、十分な非臨床試験データの保有、リスクが最小化された厳格な研究デザイン、独立した監査とピアレビュー、公正な研究対象者の選定、インフォームド・コンセント、研究課題の監視、研究行為のモニタリング、臨床試験登録と報告が含まれる。理想的には、これには関連する患者・保因者の組織も関わることが望ましい。

介入と状況によっては、標準的な臨床試験のデザインが困難な場合がある。それでもやはり、そのような状況にある研究も同様に、事前に規定されたプロトコル、科学的な利点と倫理に関する独立した審査、計画的な報告を必要とする。新規の生殖補助医療に関する橋渡し研究は、専門的な監視プロセス (2.1を参照) と倫理審査委員会の両方を組み合わせることが理想的である。

このセクションでは、臨床試験だけでなく、革新的な医療や観察研究についても言及する。

3.4.1 監視

研究の監視の重要な目的は、研究が安全であること、研究参加者が保護されること、科学的・医学的な利点を持つこと、信頼できるデータを生み出すこと、科学的・医学的な理解を高めるために計画・実施されることを担保することである。

事前審査

推奨3.4.1.1: 幹細胞を用いた臨床応用を含む全ての研究は、独立した、人を対象とする研究審査委員会による事前審査、承認、モニタリングを受けなければならない。

独立した事前審査とモニタリングは、資金源にかかわらず、人を対象とした研究が倫理的に行われていることを保証する上で不可欠である。適格な審査とは、研究デザインの評価にバイアスをかけ得る利益相反 (金銭的および非金銭的の両方) がないことが前提であり、有効なインフォームド・コンセントを促し、研究対象者の権利・福祉の保護と研究目的の達成の両立を最大限に目指すものである。

臨床研究の独立した評価は、さらに、研究助成機関、ピアレビュー、専門的な監視プロセス (2.1を参照)、規制当局、データ安全性モニタリング委員会を含めた、他のグループによって行われる場合もある。極めて重要なことは、これらのグループが、必要な審査と監視を行える科学的、医学的、倫理的な専門知識を有していることである。幹細胞を用いた臨床研究を開始するにあたり、研究者も所属機関や規制当局の承認プロセスを遵守しなければならない。

臨床研究の専門家による審査

推奨3.4.1.2: 幹細胞を用いた臨床研究の審査プロセスでは、以下の (a)、(b) の点を評価できる独立した専門家によって、プロトコルが吟味されるべきである。(a) 臨床試験に進むための基礎となるin vitroおよびin vivoでの非臨床研究、(b) 計画された分析評価項目の妥当性や統計学的考察、研究参加者保護に関する疾患特有の問題を含んだ臨床試験のデザイン。

機関内審査委員会・研究倫理委員会同様、ピアレビューは、提案された幹細胞を用いた臨床試験が、重要な新しい知識もしくは健康上の改善につながる可能性があるかどうか判断すべきである。幹細胞を用いた新しい介入と既存の治療法との相対的な価値を比較することは、審査プロセスに不可欠である。ピアレビューでは、可能であれば、症状に対する既存の治療法と比べた有効性の検討を

含めて、当該介入を支持する既存のエビデンスのシステムティックレビューにより情報を得るべきである。関連のある文献が入手できないために、専門家の意見のみに基づいて決定を下す場合は、その特定の臨床試験に関する推奨事項の中で明確に記述しなければならない。

3.4.2 臨床研究の実施基準

リスク・ベネフィット分析

推奨3.4.2.1: リスクは特定され最小化されるべきであり、未知のリスクがあることを認識し、被験者に対する潜在的な利益と科学的理解を推定しておくべきである。資金提供者は、非臨床試験と先行研究のエビデンスに基づき、想定されるリスクとベネフィットを踏まえ、ヒトを対象とした研究を正当化すべきである。

目下の科学的な疑問に適切に答えるにあたり、リスクおよび被験者数を必要最小限に抑えた、効率的なデザインが採用されるべきである。規制当局による認可前段階での適格基準は、リスクの増加もしくはリスク・ベネフィットの比率を変化させる可能性のある潜在的な合併症を考慮した上で、リスクを最小化するように計画されるべきである。比較研究は、被験者に過度な負担をかけないことを前提に、試験対象となる手法の安全性と有効性について最大限の情報が得られるように実施されるべきである。

エビデンスの系統的評価

推奨3.4.2.2: 臨床試験は、当該介入を支持するエビデンスの系統的評価と、疾患や障害の治療のための現在まだ満たされていないニーズによって裏付けられてはじめて開始されるべきである。

特定の研究活動を進めるかどうかの意思決定は、利用可能な科学的エビデンスのシステムティックレビューによって裏付けられるべきである。少なくとも、このレビューでは、動物実験でその介入を試している公表済および未公表の研究が系統的に調査されるべきである。早期試験では、システムティックレビューにおいて主に基礎研究および非臨床試験を総合的に含む必要があるが、後期試験では臨床上のエビデンスを含めるべきである。また、システムティックレビューでは、現在の標準的な治療法だけでなく、類似した治療戦略の試験を含んだ知見を参照し統合して情報を提供するべきである。臨床試験の患者向けパンフレットには、バイアスを排したシステムティックレビューから得た情報をまとめなければならない。

臨床試験の目的

推奨3.4.2.3: 幹細胞治療は、既存の治療法に対して臨床的な競争力を有すること、もしくは特定の治療上の需要を満たすことを目的としなければならない。臨床的な競争力をもつためには、既存の治療法が最適ではない、あるいは幹細胞を用いた介入が安全かつ有効であると証明されれば既存治療による負担が軽減できるという合理的な証拠が必要である。

新規の幹細胞治療を開発する合理的理由は、既存の治療法よりも優れた効果があり、病状の悪化が少なく、費用対効果が良好だからである。臨床的な影響力が大きい、患者にとって有効な治療法が既にあり、費用対効果の高い治療法が既に広く使用されている場合、ただ単純にある症状に対する治療法を開発するというだけでは臨床試験に進むための理由として十分ではない。臨床試験は、特定の内科的/外科的症状について、競合する既存の治療法に対する優位性が明確に提示された場合にのみ行われるべきである。

被験者の選定

推奨3.4.2.4: 幹細胞を用いる臨床研究に参加する被験者は、その結果から恩恵を受ける立場にある人々から募るべきである。合理的な科学的正当性なしに、ある集団や個人が幹細胞の臨床研究に参加する機会から排除されてはならない。科学的に不適切な場合を除き、臨床試験は女性、男性、および全ての民族の参加が目指されるべきである。

よくデザインされた臨床試験と有効な幹細胞治療は、患者の経済状況や保険加入状況、支払い能力に関係なく、利用可能でなければならない。幹細胞を用いた臨床試験において、資金提供者と研究責任者は、適格基準を満たすが費用負担のために登録ができないことのないように、十分な資金を確保するための努力をすべきである。

特定の状況が意思決定能力に悪影響を及ぼさないと考えられる場合、臨床研究は一般的に、同意能力を欠く人よりも、同意能力を有する人の登録を目指すべきである。ただ場合によっては、その治療法が小児を救済する可能性のある唯一の手段であることを理由として、小児を対象としたFIH試験（ファースト・イン・ヒューマン試験）が開始されることもある。後期試験または製造販売後調査の場合、研究者は一般的に、治療に対する反応と年齢、性別、または被験者が自主的に選択した民族グループとの関係を検討するために臨床試験を計画・デザイン・分析・報告する必要がある。

インフォームド・コンセント

推奨3.4.2.5: インフォームド・コンセントは、被験者または法的に認められた代諾者から得なければならない。研究期間中に試験対象の治療法に関するリスクまたはベネフィットに実質的な変更が確認された場合、または代替療法が出現した場合には、被験者の再同意を得なければならない。

文化的・言語的な観点からみて適切なカウンセリングと自発的なインフォームド・コンセントは、臨床研究の倫理的な実施と被験者の保護に必要な要素である。被験者は、参加が自発的であることを認識すべきである。臨床研究に参加しないことを決めた患者には、今後も継続して治療を受けることができるという安心感を与えるべきである。さらに、同意を得る際には、幹細胞を用いた介入を受けた後で細胞を取り除くことはできないこと、被験者はいかなるときにも不利益を伴わずに経過観察調査への同意を撤回できることを強調すべきである。被験者には、幹細胞を用いた研究に参加することで他の治療を受けられなくなったり、将来の臨床研究に参加できなくなったりする可能性があることを伝えるべきである。早期試験における同意に関する懸念については後述する。

推奨3.4.2.6: 被験者が有効なインフォームド・コンセントを行う能力を持たない場合、他に合理的で有効な選択肢が存在しない場合、その介入に伴うリスクが予想される治療利益を上回るのではない限り、試験手順のリスクは最小限のリスクに対する軽微な増加の範囲を超えないように制限すべきである。法的に認められた代諾者または代理の意思決定者は、患者の利益となる意思決定を助けるべきである。

幹細胞を用いた臨床試験には、インフォームド・コンセントに必要な知識、理解力、意思決定能力を欠いた小児、もしくは重度な神経疾患を持つ人などが参加する可能性がある。このような人々は、自分で意思決定を行うことができず、自己の利益を守ることができないため、研究リスクからの特別な保護が必要となる。ほとんどの法域では、被験者が意思決定能力を欠く場合、法的に権限を与えられた代諾者または代理の意思決定者が取り組むべきことに関する指針を提示している。この推奨事項は、治療の正当性を欠くリスク、例えば、生体内分布を調べるための組織生検、偽手術、または無投薬期間中の反応を観察するための標準治療の中止などに関するものである。これらの手順は、被験者が同意能力を欠く場合、最小限のリスクに対する軽微な増加を超えるものであってはならない。さらに、このような状況では、インフォームド・コンセントが得られない場合でも、可能な限りインフォームド・アセン

トを得るべきである。最小限のリスクの定義は法域によって異なるため、研究者は各倫理審査委員会が定めた方針を遵守すべきである。

研究のために小児からインフォームド・コンセントとインフォームド・アセントを得るという問題は、幹細胞研究に限ったことではない。したがって、小児を対象とした研究は、有効な同意能力を欠く人々と同様に、一般に認められた倫理的・法的基準を遵守する必要がある。

同意能力の評価

推奨3.4.2.7: 認知機能に影響があることが知られている疾患や症状を持つ成人の被験者から同意を得る前に、彼らの同意能力は正当な手続きを経て評価されるべきである。

意思決定能力を欠く被験者や、意思決定能力に悪影響を及ぼし得る症状を持つ被験者は、幹細胞を含む生物医学の進展から排除されるべきではない。同時に、意思決定能力を欠く患者は特に弱い立場にあると認識されるべきである。個人が意思決定能力を欠くという結論は、同意能力を正式に評価した後にのみ出されるべきである。個人が意思決定能力を欠くと判断された場合には、法律と広く利用されている研究倫理に関するガイドラインに従って、研究に関する判断を代理決定するための適格性を有し、情報を与えられた、法的に認められた代諾者を関与させる措置が講じられるべきである。また、推奨3.4.2.6も参照されたい。

プライバシー

推奨3.4.2.8: 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。

プライバシーは臨床現場において重要な価値を持つ。さらに、医療ケアと研究の現場では機密性を保つために、長年にわたって職業上の義務と法的義務が存在する。幹細胞を用いた臨床試験の多くが注目を集めていることを考えると、研究チームが被験者のプライバシーを保護するための措置を講じることは特に重要である。例えば、研究データは、あらゆる臨床試験と同様に、厳格な方法で管理されなければならない。データへのアクセスは正当な権利を有し個人情報保護に関する訓練を受けた研究スタッフ、監査団体および機関に限定されるべきである。

患者主導臨床試験（患者が資金を調達する臨床試験）と有償臨床試験（患者が参加費用を負担する臨床試験）

推奨3.4.2.9：患者主導臨床試験と有償臨床試験は、被験者の公正な選定のみならず、科学的な利点、公正さ、優先順位についての課題をもたらす。したがって、臨床試験に参加する費用を個人に求める際は、そのような研究が適用される国の規制に準拠し、機関内審査委員会などの厳格な独立審査機関によって承認・監督されている場合のみ認められるべきである。

原則として、被験者は臨床試験製品の適用、もしくは臨床試験への参加のための費用を負担すべきではない。この例外に該当するかどうかは、機関内審査委員会や国の規制当局などの責任のある関係者によって綿密に審査されるべきである。有償臨床試験の審査過程においては、研究事業の公正さ、透明性、患者福祉に関する本ガイドラインに記載された原則を遵守すべきである。この審査過程では、被験者が支払うことが予想される全ての費用を検討し、臨床試験に登録した個人に費用を請求するための信頼できる根拠があるかどうかを判断すべきである。国の規制当局による承認または認可を必要とする研究では、被験者が当該規制当局に費用を請求されることを規制当局に知らせなければならない。そのとき、規制当局は被験者に請求される全ての費用が倫理的・法的・科学的基準に適合しているかどうかを判断すべきである。患者主導臨床試験や有償臨床試験に伴う責務は、プロトコルについての科学的合理性、優先事項、計画内容に関する独立した専門家の審査を求めることで管理する必要がある。患者コミュニティからの情報は研究プロセスを大いに向上させるが、責任ある研究の実施とその報告を保証するためには独立した監視が不可欠である。機関内審査委員会と研究倫理委員会などの監視機関は、有償臨床試験の倫理的・科学的・法的な特質を審査し、それらの研究が適用される規制や研究倫理の現代的な基準に適合していることを確認しなければならない。

臨床研究の資金提供に関心のある患者支援団体や患者会は、強い研究志向を持ち、臨床試験のデザインと実施に関する倫理的・法的・科学的問題を慎重に評価するために必要な能力を有している。ただ一方で、臨床試験への参加を希望する個々の患者は、臨床研究で試される製品を使用するにあたって被験者が費用を負担することの倫理的・科学的な影響を評価するために必要な情報もしくは背景を持ち合わせていないかもしれない。その結果、費用を負担する患者は、たとえ善意からだとしても、正当性に乏しく、デザインも不十分な研究を強く求め、治療と研究の境界を曖昧にし、治療でないものを治療であると誤解したりその他の誤解を助長させたりするかもしれない。それにより意味のあるインフォームド・コンセントを損なわせる可能性がある。また、有償臨床試験では、様々

な情報や資産を利用できる人だけが臨床試験に登録できる可能性の問題や、治療群とプラセボ群で参加者が偏る問題などの選択バイアスが生じる。

患者主導臨床試験は、患者個人と団体が研究プロセスに直接関与する機会を与え、公的機関や産業界の資金提供者が取り組まなければならない研究開発に資金を提供する。しかし、これらの臨床試験には対処が必要な重大な倫理的・政策的課題が存在する。資金提供者である患者は、比較対照群のランダム化や科学的妥当性と患者福祉のために重要な適格基準など、重要な要素を排除した研究デザインを強要するかもしれない。また、資金提供者である患者には、価値のあるプロトコルと科学的に疑わしいプロトコルとを区別する専門知識がないかもしれない。さらに、成功した治療法に関する知的財産権をめぐる混乱が生じるかもしれない。最終的に、彼らは適切にデザインされ、安全性・有効性に関する価値のあるデータを生み出す可能性のある研究から、方法論的に重大な欠陥のある研究へと、将来の研究対象者を誘導する可能性がある。

有償臨床試験は、そのような臨床試験への登録を希望する被験者に直接関係しない範囲でも倫理的な懸念を生じさせる。伝統的な査読制度による支援を受けてきた研究チームの研究努力を奪う可能性があるため、有償臨床試験は研究課題を設定する経済力のない患者に不公平な結果をもたらす可能性がある。さらに、患者主導臨床試験では、より将来性のある研究活動から、研究者のようなりソースが流用されるかもしれない。

最後に、患者は臨床試験の提供者と直接取引することになる。そうした参加費用の直接的な支払は、患者が未証明で効果のない幹細胞治療を受けたり、「販売側」からそのような治療法を受け入れざるを得ない圧力を感じたりするようなビジネスモデルの支持につながる。

3.4.3 研究結果の透明性と報告

登録

推奨3.4.3.1：全ての臨床試験は公的なデータベースに予め登録されるべきである。

データベースに登録することで幹細胞を用いた有望な介入についての透明性がもたらされ、患者や規制当局、科学者コミュニティがこれらの取り組みを参考にし、将来の取り組みに組み込むことができる。それによって臨床試験のリスクが最小化され、ベネフィットが最大化される。デー

データベース登録は、科学研究の公明正大さを強化する。例えば、科学者が研究開始後に主要評価項目を変更しないことを保証し、研究データの質を損なう行為をしないような対策を講じることを可能にする。さらに、データベース登録は他の方法では臨床試験を知る手段のない患者に臨床試験へのアクセスを促す。しかし、公的なデータベースに臨床試験が掲載されていることが、必ずしもその臨床試験が規制当局による入念な審査を受けている、あるいは指針を遵守していることを意味しない。患者やその代諾者は、登録前に必ずその臨床試験が信頼できるものであることを確認すべきである。

有害事象報告

推奨3.4.3.2: 研究責任者は有害事象報告をすべきであり、その際には重篤度やその実験的治療法との因果関係の可能性も含めて報告する必要がある。

幹細胞を用いた介入の安全性を知ることは、効果的な臨床応用を行う上で極めて重要である。また、安全性に関する情報について時機を逸することなく分析することは、幹細胞を用いた介入にまつわる不確実性を減じるためにも重要である。残念なことに、多くの研究で新規治療法に関する有害事象報告が不十分であると報告されている (Saini et al., 2014)。研究者は、細胞や手順、その他の当該介入に関連した有害事象を報告すべきである。全てではないとしても、多くの国の規制当局が、他の臨床試験と同様に有害事象報告を義務付けており、幹細胞を用いた臨床試験も全ての臨床試験段階で同様に報告すべきである。

出版物

推奨3.4.3.3: 研究者は、結果が肯定的か否定的か、あるいは最終的な結論の有無にかかわらず、迅速に結果を公表すべきである。研究は国際的な報告ガイドラインに従って、公的データベースへの登録を含め、包み隠すことなく公表されるべきである。

細胞加工製品をさらに応用展開させるか否かにかかわらず、すべての臨床経過と分析結果を公表することが強く推奨される。公表は、幹細胞治療の臨床応用の透明性を高め、臨床的に有効で競争力のある幹細胞治療の開発を確実にし、将来の臨床試験に参加する人が不必要なリスクにさらされることを防ぎ、被験者の研究への貢献を尊重することにつながる (Fung et al., 2017)。そのため、報告は時機を逸することなく正確に行わなければならない、細胞加工製品が持続的に体内に存在し続け

ることが予測される治療法については、長期間の経過観察調査が求められる。その際、データは無料でアクセスできる形での公表が望ましい。研究者は、被験者のプライバシーが十分に保護されるならば、被験者の個人情報共有する方法も検討すべきである。米国医学アカデミーの報告書では、臨床試験データの共有に関する原則が示されている (Institute of Medicine, 2015)。研究者、資金提供者などは、これらの原則を遵守すべきである。追加情報は、ISSCRが支援するAllTrials initiative (<https://www.alltrials.net>) から入手できる。

特定のプロジェクトが国際的に認められた報告ガイドラインに従って記入できる場合は、その形式を用いるべきである。例えば、研究者は全てのランダム化比較試験をCONSORT声明書の推奨事項に従って報告すべきである (臨床試験報告に関する統一された基準; <http://www.consort-statement.org/>)。学術誌の編集者は、結論の出ていない不確実な所見の公表に対応すべきである。なお、4「コミュニケーション」も参照されたい。臨床試験の結果に容易にアクセスできるように、臨床試験の登録には出版物の情報も含めるべきである。

3.4.4 早期試験に特有の問題点

早期試験は、幹細胞を用いた有望な介入法とその効果を、人を対象に評価する最初の機会である。また、人が未承認の介入法を経験する最初の機会でもある。FIH試験 (ファースト・イン・ヒューマン試験) が開始される前に、否定的、中立的な研究結果も含めて、全ての非臨床試験の結果は考慮されるべきである。なぜならば、幹細胞を用いた介入法の早期試験は不確実性が高いため、臨床試験開始に対する非臨床試験の妥当性について、研究者、スポンサー、審査者がそれぞれ大きく異なる見解を持っている可能性があるからである。

早期試験の同意

推奨3.4.4.1: 幹細胞を用いた介入法の早期試験では特に留意すべきであるが、承認前段階の同意手続きは、研究対象者がベネフィットを過大評価したり、治療と誤解したりしないように行われるべきである。

幹細胞を用いた介入法の早期試験には、標準的な治療の選択肢がなくなった人々が参加することがある。場合によっては、脊髄損傷のような人生を変えるほどの出来事を経験したばかりの人が臨床試験に参加する。そのような研

究対象者は、実験的介入で見込まれる可能性やベネフィットの程度を過大評価する傾向があるかもしれない（「治療効果への過大評価」）。さらに個人は、研究が治療上の利益をもたらすと認識するかもしれない（「治療との誤解」）。治療効果への過大評価や治療との誤解によって、研究対象者は健康リスク、社会的リスク、手順上のリスク、経済的リスクなどの研究参加に伴うリスクを不適切に評価するかもしれない。治療効果への過大評価や治療との誤解は、伝統的なメディアや新しいソーシャルメディアでの幹細胞研究に関する過度に楽観的な報道がもたらしている可能性がある。したがって、研究者は臨床的均衡の立場に立つべきであり、メディアや世間で自分たちの専門分野がどのように表現されているかに注意を払い、インフォームド・コンセントがこのような状況においても有効であるように尽力すべきである (Benjamin et al., 2015)。そのためのアプローチとしては、下記のようなことが考えられる。

- a. 研究チームから独立した人を含めて、インフォームド・コンセントに関する話し合いを行うこと。
- b. 早期試験では大きな治療効果を得られることは非常にまれであること、これまで人に試したことの無い介入法であるため、未知の副作用が生じる可能性があることを説明すること。
- c. 当該分野の一般的な表現に由来する誤解や誤った評価に対処すること。
- d. 同意を得る前に、関連するデータを読んで理解してもらって質問の機会を設け、リスクとベネフィットについて参加希望者の理解度を検証すること。
- e. 説明と同意の間に一定の期間を設けること。
- f. 例えば、「幹細胞治療」や「治療」といった言葉ではなく、作用物質や細胞、介入といった言葉を使うなど、治療的な意味合いを持つ言葉を避けること。
- g. 追加の補助的な資料を用いて、同意書の補足説明を行うこと。

早期試験における同意書の作成に関する資料は、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) バイオテクノロジー活動事務局 (National Institutes of Health, 2014) から入手できる。

臨床試験の順序

推奨3.4.4.2: 一般的に、新たな戦略を用いる早期試験は、たとえ治療上の利益をもたらす可能性が高くても、

臨床試験に関する条件のリスクを高める前に、リスクの低い条件で行われるべきである。

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査をしてから、積極的な戦略へと進めることができる。また、幹細胞を用いた介入法に対する信頼を損なうような惨事を最小限に抑えることができる。研究者は一般的に、少ない用量から開始し、リスクの少ない送達方法を用い、積極性の低いその他の介入法を用い、治療時期をずらしながらも、患者の治療効果が期待できないような投与量を使用してはならない。時期をずらして治療することで、追加された研究参加者にリスクをもたらす前に、経験と結果を慎重に検討する機会が得られる。投与量の変更を決定するプロセスとしては、それをどのように行うのか、明確な計画が必要とされる。研究者は原則として、発症して間もない研究参加者で試験製品を試す前に、症状の進行した研究参加者で安全性と技術を検証すべきである。それでもやはり、送達方法や標的となる疾患によっては、症状の進行した個人が細胞加工製品の初期評価に適さない場合がある。

価値の最大化

推奨3.4.4.3: 研究者は早期試験の科学的価値を最大化するための措置を講じるべきである。

早期試験で行われた介入法の多くは、最終的には有効性を示さない。しかし、失敗に終わった臨床応用であったとしても、幹細胞を用いた介入法の開発につながる豊富な情報が得られる。研究者は早期試験で得られた情報を最大化するために、いくつかの対策を講じるべきである。まず、可能であれば、投与量の効果や作用機序を明らかにする研究をデザインすべきである。それらは、幹細胞が期待された通りに作用したかどうかを判断するのに役立つ。第二に、研究者は標準化されたアッセイ、エンドポイント、方法の使用に努めるべきである。これにより、研究者は統計的に十分でない個々の臨床試験の結果を統合することができる (推奨5.1参照)。第三に、研究者は臨床試験、方法、サブ解析を漏れなく公表すべきである。複数の研究によると、早期試験の多くは不完全な形での報告となっている (Camacho et al., 2005; Freeman and Kimmelman, 2012)。最後に、リソースが許す限り、また適切な同意を得た上で、研究者は組織を保管し、死亡時に解剖の許可を得ることについて、研究参加者または家族に相談すべきである (推奨3.4.6.3も参照されたい)。

3.4.5 後期試験に特有の問題点

後期試験は、臨床的有効性の決め手となるエビデンスの提供を目的としている。後期試験では、通常、より多くの研究対象者を対象に、臨床的に有効な指標を用いて、臨床的に意義のある期間の中で、より長期間にわたって反応をモニタリングする。後期試験では、臨床的に有効な結論を導き出すために、一般的にランダム化と対照群を用いる。対照群の選択は、幹細胞を用いた介入法の文脈において特徴的な倫理的課題をもたらす。また、後期試験をデザインする際に、研究者は客観的で測定可能な主要評価項目（臨床的で有効なサロゲートエンドポイント）を選択すべきである。

対照群の選択

推奨3.4.5.1: 臨床研究では幹細胞を用いた新しい介入法を、現在あるいは当該地域の人々が十分に利用できる最良の治療法と比較すべきである。

幹細胞研究は国際的な取り組みであり、地域の医療水準とは著しく異なる。当該国で利用可能なケアの質に影響を与える要因を考慮に入れて、最良のケアを実現するために十分な配慮がなされるべきである。臨床試験は、スポンサーの出身国の患者にベネフィットをもたらすためだけに外国で実施されるべきではない。同様に、規制が緩いという理由だけで外国で臨床試験を実施すべきではない。試験的な介入法が承認された場合には、既存の医療システムまたは、臨床試験と紐づく形で整備された持続的な医療システムを通して、臨床試験に参加した人々が当該介入法を現実的に利用できるようにすべきである。さらに、研究は、実施される国の健康上のニーズに応じたものでなければならない。例えば、対照群を用いた臨床試験は、幹細胞を用いた新しい介入法と、その国の人々が現在利用している最良の治療法と比較すべきである。

プラセボとシャム対照群

推奨3.4.5.2: 特定の病状に対して有効性が証明された治療法がなく、幹細胞を用いた介入法が侵襲的な送達方法を伴う場合、その特定の介入法の実行可能性と安全性が初期段階で証明されているのであれば、過去の対照群（ヒストリカルコントロール）やプラセボ、シャム対照群と比較検討することが適切な場合がある。

早期試験で実施可能性と許容量・安全性が証明されているならば、次の第2・3相臨床試験は安全性と有効性を示

すようデザインされるべきであり、それぞれの疾患に対する標準治療よりも優れた治療法か、安全性と費用対効果において少なくとも等価な治療法を示すようにデザインされなければならない。そのためには、幹細胞を用いた介入法は、治療効果を有する作用物質と同様に、対照となる研究対象者を含めて検証されるべきである。場合によっては、研究対象者や患者集団の過去のデータが適切な場合もある。もし、プラセボやシャム群を含めた過去のデータでは適切な対照群が得られない場合、または例外的な状況下では実際に治療として実施した場合との比較が正当化されるかもしれない。このような場合には、対照群の選択は明確に正当化される必要がある。投与に手術を必要とする細胞加工製品については、シャム手術の侵襲性や倫理を考慮して、盲検化の実現可能性を慎重に検討することが重要である。シャム手術の盲検化が実現不可能な場合は、評価者の盲検化など、盲検化を強化するための他の戦略を検討することが不可欠である。

むろん外科手技などのシャム手術にリスクがないわけではない。介入の治療的可能性を評価するためにはシャム対照群の使用が必要とされるかもしれないが、しかし、これは投与量と送達に関する問題が解決され、最適化された場合にのみ、現実的に行われ得る。さらに、研究者は、研究参加者や臨床試験担当医を盲検化できないからといって、シャム手術の正当性と利点を損なわないようにしなければならない。盲検化を保つことは、研究参加者がソーシャルメディアを通してお互いを検索し、研究参加者としての自分たちの経験についてコミュニケーションを取り合うことができる時代においては、とりわけ困難である。

また、研究者はインフォームド・コンセントのプロセスにおいてプラセボやシャム手術の使用について説明する際には特に注意を払い、患者が臨床上的有効性が期待できない治療を受ける可能性があることや、そのために何年も臨床試験に拘束される可能性があることを理解した上で同意してもらう必要がある。

3.4.6 研究参加者のフォローアップと臨床試験のモニタリング

データモニタリング

推奨3.4.6.1: 臨床試験にはデータモニタリング計画が要求される。妥当と判断された場合には、あらかじめ決められた時期、または必要に応じて、総計の最新情報が提供される必要がある。このような最新情報には、適切な有害事象報告と継続的な統計解析が含まれるべきであ

る。データモニタリング担当者および委員会は、研究チームから独立しているべきである。

リスクとベネフィットのバランスは、臨床研究の経過で、安全性と効果が観察されたり、研究対象者の募集が終わりに近づいたり、または新しい治療法が利用可能となることで変化する。このことは、高い不確実性と科学の急速な進展を特徴とする幹細胞を用いた介入の臨床試験においては特に当てはまる。幹細胞を用いた臨床試験が行われている間は、研究参加者の健康を注意深く観察し、リスクとベネフィットのバランスが変化した場合には研究を中断しなければならない。加えて、研究参加者には、臨床試験、介入法そして参加者自身に関する新しい情報が伝えられなければならない。これらの情報は、研究参加を継続することに重要な影響を及ぼし得る。

長期フォローアップ調査

推奨3.4.6.2: 移植された細胞加工製品が永久に残存する可能性の検証や、幹細胞を用いた実験的な介入法の性質次第では、研究参加者には長期的な健康上のモニタリングを受けることが推奨される。遺伝子治療や異種移植を行う際に長期フォローアップ調査を義務付けている国もある。現在進行中の研究参加者のプライバシーに関する追加的な保護措置を講じるべきである。研究参加者からの同意の撤回は、参加者の身体的・精神的福祉に配慮し、順序だてて行われるべきである。

長期フォローアップ調査は、後期有害事象の発生およびベネフィットの持続性を監視する機会となる。現実的なことを考慮すると、長期フォローアップ調査は困難を伴うが、研究責任者は研究参加者との連絡を保つための対策を講じるべきである。また、スポンサーには長期的なフォローアップ調査を支援するための仕組みの構築が求められる。適切な長期フォローアップ調査の期間を理論的に規定することは不可能なため、期間の決定は研究責任者によって明確に示された後に、独立した審査者や監視団体によって審査されるべきである。研究参加者から細胞加工製品を処置した後に同意の撤回があった場合でも、研究参加者から同意が得られるのであれば、研究者は有害事象が発生するかどうかを監視する長期フォローアップ調査を継続すべきである。

剖検

推奨3.4.6.3: 科学的発展の機会を最大化するために、死亡発生時に細胞移植や機能的な結果に関する情報を

得るために、研究者は幹細胞を用いた介入研究の研究参加者やその遺族に対して、臨床試験の特定の時点で部分的もしくは完全な剖検への同意を求めらるべきである。剖検の依頼は文化的・家族的な機微な配慮を要する事情を考慮し、尊敬と共感の念を持って実施されなければならない。研究責任者は、臨床試験に剖検のための予算を組み込むことを目指し、これらの資金が長期にわたって利用可能な仕組みを展開すべきである。

慎重を要する繊細な問題ではあるが、死後に試料を入手することは、臨床試験から得られる情報量を大幅に増加させ、治療された症状に関する将来の製品改良や送達方法の改善につながる。剖検の同意は通常、亡くなった人の家族から得られるので、研究責任者は、予想される終末期のかなり前に、研究参加者と家族との間でこの問題を話し合うよう促すべきである。

3.4.7 体性幹細胞のゲノム編集に特有の課題

推奨3.4.7.1: 遺伝子改変 (ゲノム編集を含む) された体性幹細胞の臨床利用は、重篤な疾患や障害の治療や根治のためにのみ行われるべきである。固有のリスクがあるため、これらの製品はゲノム編集や細胞ベースの製品に関する確立された方針と規制に準拠すべきである。

遺伝子改変された体性幹細胞の臨床応用の可能性については、重篤な医学的疾患や状態の潜在的なリスクとベネフィットの観点から評価されるべきである。重篤ではない疾患を対象にした遺伝子改変や、スポーツで有利になるためなど、身体のパフォーマンスや特徴を高める目的での遺伝子改変の使用は推奨されない。期待できるベネフィットは限定的であり、現時点ではリスクを相殺できず、社会的な支持を得られる可能性は低く、この領域の評価を低下させかねないからである。また、これらの方法に関連する現在のリスクを考えると、病気への耐性を付与するような試みに使用することは望ましくない。

細胞の遺伝子改変は、ある病気に対する長期的あるいは生涯にわたって継続する治療法となる可能性を秘めている。しかし、この方法には以下のようなリスクがある。

- 遺伝子改変の実施時に、外来性DNAを挿入することによるオフターゲット効果。
- ゲノム編集の実施時に、不正確なオンターゲットおよびオフターゲットの遺伝子イベントの発生。
- ゲノム編集に標的ヌクレアーゼを使用した場合の、

複数のDNA切断発生による大規模な染色体の再編成・置換。

- d. DNAや外挿する外来性DNAを運ぶウイルスベクターのウイルスまたは外来の核酸に対する望ましくない免疫反応。

ゲノム編集された幹細胞を用いた臨床試験に関するこれらの問題や、その他の問題についての詳細な議論は、[付録5](#)に記載されている。

3.4.8 ヒトゲノムへの遺伝的変化を伴う臨床研究

ミトコンドリア置換技術

推奨3.4.8.1: ミトコンドリア置換術 (MRT) は、厳格な規制の下で、ミトコンドリアDNAに基づく重篤な疾患を子孫に伝えるリスクが高い患者に限定し、他の治療法が認められず、長期的な追跡調査が可能な臨床試験の中でのみ提供されるべきである。初期の使用段階からの国際的なデータ共有は、この分野に情報を提供し、その適切な使用を確保するために不可欠である。

初期のMRTの適用は、引き続き病原性ミトコンドリアDNAの伝播の可能性が非常に高く、着床前遺伝学的検査では移植に適した胚を特定できない可能性が高く、かつ、現在は実証されていない実験的な技術について一般化可能な知識に貢献できるような臨床試験の中で実施する場合に限るべきである。MRTを伴うヒト胚由来の幹細胞を用いた非臨床試験では、母親のミトコンドリアDNA量が継代の延長に伴って上昇する可能性が指摘されているが、これらのデータの臨床的な関連性は明らかではない。また、MRTによってミトコンドリアと核の相互作用が阻害される可能性についても懸念が示されているが、これらもまだ理論的な検証の段階にある。MRT後の胚から得られた胚性幹細胞や、in vitroで維持されている胚そのものを用いた研究は、これらの問題を探るのに役立つ。これらの実験は、研究のために胚を作ることが認められている法域で、専門的な監視プロセス ([2.1](#)参照) による審査を経て許可された場合にのみ行うことができる。

推奨3.4.8.2: 女性の卵子・胚の質の低下に伴う原因不明の不妊を治療するための MRT の使用を正当化するには、臨床および非臨床データが不十分であるため、現時点では介入しないことが推奨される。

MRTは不妊症に対して臨床現場で使用されているが、安全性や有効性が証明されているわけではない (Zhang

et al., 2016)。MRTに伴うリスクや原因不明の不妊症にMRTを使用する明確なメカニズムや説得力のある根拠がないことを考えると、安全性と有効性を確立するためには、さらなる非臨床および臨床経験が必要である。MRTのパイロット試験が1件報告されているが、母体年齢の高い患者の胚発生率と妊娠率は上昇せず (n=30)、そのような患者はMRTを受けるべきではないと助言されている (Mazur, 2019)。体外受精に何度も失敗したことがある40歳未満の女性を対象とした、MRTの別の小規模 (非ランダム化) 試験 (n=25) のデータは、さらなる対照試験と追跡調査が必要であることを示唆している (Costa-Borges et al., 2020)。特に、技術的に困難な方法の使用を回避し、ヘテロプラスミーやミトコンドリアと核の相互作用の乱れに関連するリスクを回避する代替手段につながる可能性があるため、これらの技術を適用することで (ミトコンドリアが関与していない可能性のある) 原因不明の不妊症が改善されるメカニズムを理解するための試験管内での研究が行われるべきである。

生殖細胞系列のゲノム編集

推奨3.4.8.3.1: 遺伝的なゲノム編集の臨床応用に関連する潜在的な害を最小限にするためには、相当な非臨床試験が必要である。したがって、生殖を目的としたヒト胚の核ゲノムを改変する試みは時期尚早であり、現時点では許可されるべきではない ([2.2.3A](#)、[カテゴリ-3Aa](#)参照)。

遺伝子改変されたヒト胚を移植などによって子宮内で発育させるような遺伝的なゲノム編集を進める決定の前に、意図された編集と意図されない編集による潜在的な害を最小化するための十分な非臨床試験が行われなければならない ([2.1.4](#)参照)。ヒトへの最初の臨床での使用は、潜在的な有害性と有益性のバランスが最も良好な場合にのみ検討されるべきであり、このバランスは、実行可能な代替手段が存在しない疾患や患者に対して最も明確に定義されると考えられる。両親となる候補が、死亡率が高く、罹患率が深刻な病気や症状の感染を防ぐための代替手段がない、または非常に限られている要因を持つ場合が含まれる。養子縁組、配偶者や胚の提供、着床前遺伝学的検査など、健康な子どもを持つための他の選択肢については、意思決定の前に適切なカウンセリングを通じて検討すべきである。

推奨3.4.8.3.2: 生殖細胞系列のゲノム編集に関連する技術的および安全性の課題が解決された場合 ([2.1.4](#)および[3.4.8.3.1](#)参照)、その最初の臨床使用の申請は、ケースバイケースで評価されるべきである。この評価では、科

学的手法だけでなく、提案された使用方法に関連する社会的・倫理的問題も考慮する必要がある。

First-in-humanの臨床使用に関しては、意味のあるパブリックエンゲージメントを通じて、情報を与えられた上で形成される人々の意見をしっかりと考慮し、開かれた環境で意思決定される必要がある。さらに、重要なことは、生殖細胞系列のゲノム編集の実験的使用は、適切で堅牢な規制と監視による管理下でのみ行うべきである。

生殖細胞系列のゲノム編集の将来の使用に関する重要な検討事項は、候補となる両親が、着床前遺伝学的検査や胚の選択など、重篤な遺伝性疾患を受け継ぐことなく遺伝的なつながりを持った子を妊娠するために現実的な選択肢を持っているかどうかである。生殖細胞系列のゲノム編集の最初の使用は、合理的な選択肢が存在しない候補者に限定されるべきである。

意図したゲノム編集が（それ自体で、他の遺伝子座との遺伝的相互作用で、あるいは環境的相互作用で）意図しない有害な結果をもたらす可能性を最小限にするためには、直接の子孫とそれを受け継ぐ可能性のある将来の世代のためにも、意図したゲノム編集の生物学的な結果が、よく理解されていることが重要である。現在のところ、この目標を達成するための最良の方法は、既知の疾患原因遺伝子を、別のもの、例えば罹患していない家族に既に存在するもの、関連する集団に共通するもの、あるいは病気を引き起こさないことがわかっているものに変更するためにゲノム編集技術を用いることである。

推奨3.4.8.3.3: 臨床応用を検討する前に、生殖細胞系列のゲノム編集を監督するための包括的な規制と倫理的枠組みを確立する必要がある。この枠組みは、新しいバイオテクノロジーに対する既存の規制の枠組み、医療の実践、および本ガイドラインで概説されている原則 (3.3 および3.4参照) に基づいて構築されるべきである。

生殖細胞系列のゲノム編集の規制枠組みでは、次世代に継承する遺伝子の改変によって発生する可能性のある有害事象を同定するために、多世代にわたる堅牢な追跡調査を行う必要がある。ただし、将来の両親と生まれてくる子どもに関する守秘義務を守るような方法で行われなければならない。この枠組みでは、本ガイドラインで議論されている確実なインフォームド・コンセントの過程 (3.4.2.5 および3.4.4.1参照) を基礎とする。しかし、代替治療の可能性（もしあれば）や、ゲノム編集された配偶子由来の胚を含む、ゲノム編集された胚の移植を伴う妊娠がもたらす、複数の世代にわたるリスクとベネフィットについての意見交換の議論を含む、堅牢なインフォームド・コ

ンセントの過程を確保しなければならない。

推奨3.4.8.3.4: 規制当局、研究助成機関、学会・医療専門職団体は、生殖細胞系列ゲノム編集の臨床応用に関連する安全性、倫理性、社会的問題が解決されない限り、生殖細胞系列ゲノム編集の時期尚早または非倫理的な臨床使用を防止するよう努めるべきである。

生殖細胞系列ゲノム編集技術の非倫理的で時期尚早な臨床応用の可能性を監視することは、生物医学研究コミュニティ全体に課せられた責務である。研究者は、この技術の非倫理的な使用の可能性を評価するために、規制当局、研究助成機関、許認可機関、学会に報告することを強く推奨する。

3.4.9 幹細胞やゲノム編集を用いた子宮内治療の臨床研究

幹細胞や遺伝子を用いた介入（遺伝子置換やゲノム編集に基づくものであっても）を子宮内で実施することは、以下のような利点があると考えられる。1) 組織の損傷が決定的なものになる前の、組織や細胞が最も成長・再生する可能性が高い時期に、早期に介入を行うことができる；2) 子宮内膜への侵入以前の組織のバリアが未熟な状態であれば、対象となる細胞集団のサイズが小さいため、より包括的な修正が可能であり、目的とする組織内での介入をより効果的に行うことができる。

子宮内でのゲノム編集介入の注意点

治療上の利点がある一方で、子宮内でのゲノム編集を伴う介入は、特に遺伝子操作に関連する安全性の問題を悪化させる可能性がある。遺伝子導入・編集技術に早期かつより包括的に曝露されることで、細胞増殖や組織成長が活発になり、自己複製する前駆細胞の割合が増えるため、遺伝毒性のリスクが高まる可能性がある。また、治療産物の広範な生体内分布は、高齢になると遮蔽されてしまう生殖細胞のように、意図していない組織や細胞集団にも到達する可能性がある。最後に、投与された細胞・遺伝子産物が標的組織やオフターゲット組織で引き起こす急性毒性や遅発性毒性は、催奇形性を含め、人生の後半にゲノム編集を行った場合に観察されるよりもはるかに有害な結果をもたらす可能性がある。したがって、これらのリスクを評価し、介入による長期的な影響を調査するために、代替となる小型および大型の動物モデルを用いた、特別な包括的研究を計画すべきである。

推奨3.4.9.1: 幹細胞を用いた、あるいはゲノム編集を行う子宮内での介入を行う臨床試験は、妊婦と将来の子どもの両方へのリスクを伴う。こうした行為は、出生後の介入よりも大きな利益が期待でき、妊婦に過度なリスクを与えず、また解剖（流産・死産の場合）や追跡調査（出生の場合）を実施できる能力のある機関でのみ実施されるべきである。

ゲノム編集や幹細胞を用いた介入を子宮内で行う臨床試験は、子宮内手術の訓練を受けたスタッフを擁し、超早期産や極めて状態の悪いあるいは生命の危機に瀕した子の出産の治療に関して既存のガイドラインを備え、実践を行っている施設でのみ実施されるべきである。実験的な子宮内介入のための研究プロトコールは、患者を募集する前に、研究審査委員会による審査および承認を受けなければならない。介入によって、母体の健康へのリスクや、流産、死産、さらに生存に支障を来す新生児の状態が予測されるために、予期せず妊娠終結が必要となった場合に備えて、医学的に適切な妊娠初期に実施されるべきである。胎児への介入後には妊娠合併症のリスクがあるが、経験豊富な専門家においては、介入による利益の見込みは、合併症のリスクよりも大きくなるはずである。

さらに、対象となる妊婦は説明を理解できる能力があり、自発的な意思に基づいて介入を選択したり、拒否したりできる必要がある。同意の過程には、代替手段として出生後の治療的介入についての十分な議論が含まれるべきである。また、この出生前の介入が成功したとしても、流産、死産、または重篤な健康上の問題を抱えた子の出生の可能性があることも考慮される。妊婦の許可が得られれば、あるいは法で要求されている場合は、養育に関わる意思のあるパートナーに相談すべきである。

3.5 未承認の幹細胞を用いた介入法および医療イノベーション

本ガイドライン（[推奨3.5.2](#)参照）に準拠した臨床研究や医療イノベーションといった文脈の枠外で、未承認の幹細胞を用いた介入法とその他の細胞・組織を用いた介入法の実施、特に積極的にビジネスとして実施することを、ISSCRは非難する。科学者や臨床医は、職業倫理の問題として、臨床研究や医療的介入の枠外で、未承認の介入法を実施すべきではない。現在、「幹細胞治療」や「再生医療の治療」と称して販売されている多くは、安全性と有効性について、日常のおよび商業的な使用を正当

化するための十分なエビデンスがない。このような介入を受けた後には重篤な有害事象が報告されており、大多数の幹細胞、臍帯血、骨髄、その他の細胞を用いた介入法（間葉系幹細胞など）の長期的な安全性は現在でも不明である。未承認の幹細胞を用いた介入法や、幹細胞を「含む」、「作用する」、「由来する」、「似ている」といった不正確な表現で販売される介入法が早急に商業化されることは、患者をリスクにさらすだけでなく、正当な幹細胞研究に対する深刻な脅威となる。細胞や組織を用いた未承認の介入法が広く販売され臨床利用されることは、信頼できる臨床研究に参加する人を減少させ、当該分野の評判を落とす危険性があり、科学や臨床開発の実際の状況を広く誤解させることになる。

推奨3.5.1: 幹細胞を用いた未承認の介入法の臨床利用は、本ガイドライン（[推奨3.5.2](#)）や各国の法律・政策・規制に準拠した、十分に規制の行き届いた臨床試験や医療イノベーションに限定されるべきである。政府機関と専門職団体は、幹細胞を用いた医療的介入を商業的に利用するための政策や規制を確立し、厳格に施行すべきである。

歴史的に見て、多くの医療イノベーションは正式な臨床試験のプロセスを経ずに臨床現場に導入されてきた。このようなイノベーションの中には、飛躍的・長期的に治療の改善をもたらしたものもあれば、後に効果がない、もしくは有害であると立証されたものもある。幹細胞を用いた介入法は、通常、複雑な製造プロトコールを伴うため、正式な臨床試験のプロセスを経ずに開発されることは、極めてまれである。とは言え、ごく限られた場合ではあるが、少数の重篤な患者に対して、医学的に革新的な幹細胞を用いた介入法を試みるのが正当化される場合もある。医学的に革新的なケアを試みることは、それ自体は研究ではないとしても、一方的に着手すべきではない。臨床医はピアレビューや組織的な監視を通じて外部の専門家による審査を受け、観察結果やデータを査読付き医学論文として発表し、その知識が全ての人に役立つようにする責務がある。このような医療イノベーションの限定的な試みは、未承認の幹細胞を用いた介入法についての広告、販売、管理とは対照を成すものである。

病院免除規定

一部の国の規制当局は、患者の個別ケアを可能とするために「病院免除規定」を設けている。このように安全性と有効性の評価を規制当局から免除されるのは、介入のリスクが低く、従来の外科的または医療的処置に伴う一般的なリスクと同等である場合のみ妥当とされる。さらに、市販前承認が必要な幹細胞を用いた介入法が、規制当

局の審査と承認が不要だと解釈されて不正確に宣伝されたように、狭い適用除外の存在が、未承認の幹細胞を用いた介入法の提供、あるいは規制当局の監視を回避するための手段として利用されることがあってはならない。実質的加工された組織や細胞、非相同利用には潜在的に重大なリスクの可能性があり、その有効性を研究する必要性を考慮すると、当該介入法と利用が免責の対象とならないことが重要である。病院免除規定が存在していながら免除の範囲を限定する明確な基準が確立されていない法域では、規制当局は相同利用のために低リスクで最小限に操作された細胞や組織のみの使用といったように、免除範囲を狭く定義することが求められる。

外科手技の適用免除

規制当局は、「同一の外科手技の適用免除」という狭い範囲での規定を設けていることが多く、同一の手順で同一の患者から細胞や組織が採取され処置された場合、組織や細胞を用いた介入は一定の規制要件から除外される。これらの適用免除規定は、非相同利用のために実質的加工された、あるいは提供された組織・細胞製剤の利用を除外する一方で、皮膚移植のような一般的な外科手技を認めるように狭義に作成されるべきである。そのためこのルートは、実験的介入や未承認の幹細胞を用いた介入法を提供するために利用されるべきではない。

幹細胞を用いた医療イノベーション

推奨3.5.2: 幹細胞とその直接的な誘導体を用いた医療イノベーションには多くの不確実性が存在するため、規制から免除されるルートの利用が倫理的・科学的に正当化されることは稀である。そのため、ごく少数の患者に限定されることと、a) 許可された治療法の適応外使用 (推奨3.5.3参照)、b) 拡大アクセスの手順として実施される未承認の介入法 (推奨3.5.4参照)、c) 相同利用のために最小限に操作された幹細胞を用いた介入法に制限されるべきである。このような介入法は、本セクションや他の推奨事項で言及されている非常に限定的な規定に従う場合に限り患者に提供されるべきである。

- a. 処置に関する計画書には下記の内容が含まれていなければならない。
 - i. 有効性と安全性についての非臨床試験のエビデンスなど、研究計画書に記された処置がうまくいく見込みが十分であると説明できる科学的根拠と正当性。

- ii. 既存の治療法よりも、提案された幹細胞を用いた介入法が試みられるべき理由の説明。
- iii. アジュバント、作用物質、手術方法など、細胞の投与方法の説明。
- iv. 細胞を用いた介入法の有効性と副作用を評価するための、臨床の長期フォローアップ調査とデータ収集の計画。

- b. 計画書は、提案された処置に関して、利害関係を持たない適切な専門家によるピアレビューの過程を経て承認される。
- c. 計画書は、患者にとってのリスクとベネフィットを評価した上で、独立した監視団体によって承認される。学術的な文脈では、人を対象とした研究に関する施設内審査プロセスを通じて、これは日常的に行われていることである。
- d. 患者は、当該適応症に対する既存の幹細胞を用いた臨床試験の対象として適していない。
- e. 医療機関の臨床および管理上の責任者は医療イノベーションを試みる決断を支持し、当該機関はその革新的な処置に対して責任を負う。
- f. 関係者全員が適切な資格と訓練を受けた経験を持ち、処置が行われる機関は適切な設備を有し、ピアレビューおよび臨床上の品質管理をモニタリングする手順が整備されている。
- g. ISSCRのインフォームド・コンセント基準 (付録6を参照) に従って、患者から自発的なインフォームド・コンセントを得る。
- h. 有害事象に対処するための行動計画があり、それには時機を逸することのない適切な医療ケアと、必要に応じた心理的支援サービスが含まれる。
- i. 当該介入法の実施によって生じた有害事象による損失を補填するために、保険による補償、その他適切な経済的支援や医療サービスの資源が患者に提供される。
- j. 臨床医・科学者は、個々の患者に関する経験を活かして、一般化可能な知識への創出に寄与する。これには次のようなことが含まれる。
 - i. 系統的かつ客観的な方法でアウトカムを把握すること。

- ii. 好ましくないアウトカムや有害事象も含め、アウトカムについて科学者コミュニティと議論する計画。これは批判的な検証を可能にする（例えば、専門家会議での抄録や査読付き雑誌での出版など）。
- iii. ごく少数の患者を経験した後に、時機を逸することなく、当該介入法の正式な臨床試験を開始すること。

適応外使用

推奨3.5.3：適応外使用一般に付随する不確実性や、幹細胞を用いた介入法に特異的な不確実性を踏まえた上で、幹細胞を用いた介入法の適応外使用は、特段の注意を払って行われるべきである。

一般的に医師は、承認された医薬品や生物製剤を、安全性と有効性が示された適応症もしくは患者集団以外に使用することがある。このような行為は、製品を「適応外」として用いている。このような適応外の使用は、処方された製品情報とパッケージラベルに明記されている通りに、研究や承認された目的に沿って製品を投与することとは異なるが、医療現場では一般的なことである。それにもかかわらず、幹細胞や組織、細胞を用いた介入法には特有の課題がある。

第一に、法域次第ではあるが、幹細胞を用いた介入法の中には、市販前承認が免除されているために、適応外使用が認められていないものがある。これによって、医師が有効な使用法に関する信頼できる情報にアクセスできない可能性がある。第二に、生きた細胞の複雑な生物学的特性や、細胞治療に関する臨床経験が限られているため、長期的な安全性と有効性については不透明である。したがって、幹細胞を用いた介入法を適応外で用いる場合、医師は特別な注意を払う必要がある。原則として、適応外使用は質の高いエビデンスに裏付けられた場合や、現在の科学的知識・適応される規制と施設内の方針・国際的な医学コミュニティの基準に合致した場合にのみ行われるべきである。もし提案された適応外使用が患者の特定の病状に関する安全性と有効性について評価されていない場合、患者は事前にそのことを知らされなければならない。幹細胞加工製品の適応外使用は、より多くの幹細胞治療が特定の適応症に対して市販前承認を得ることで増加すると思われる。このような適応外の介入法を行う際には、利用可能なエビデンスに細心の注意を払い、対象となる人々のインフォームド・コンセントを得る必要があるだろう。

一般的な原則として、医師は臨床の場で承認された製品や介入法を新たに利用する際には、安全性と有効性を確立するために、管理・監督された研究を行う必要がある。安全性と有効性のエビデンスが蓄積されるにつれ、規制機関には製品の対象となる適応症の拡大を検討するために必要なデータが提供される。

治療としての承認前の幹細胞を用いた実験的介入法に対する臨床試験外でのアクセス

推奨3.5.4：幹細胞を用いた実験的介入法への承認前のアクセスは、各国の規制当局からの事前承認を必要とする、十分に規制されたプログラムに限定されるべきである。

重篤な疾患や末期症状に対する確立され承認された治療法がない場合に、患者が実験的な介入法を求めるのは当然のことである。臨床試験に参加していない患者の承認前の介入法へのアクセスプログラム（しばしば「拡大アクセス」と表現される）に関する規制当局の承認は、患者の安全性を確保し、医薬品開発を促進し、臨床試験の公正性を守るための重要な抑制と均衡をもたらす。特に、各国の規制機関は、個々の患者や施設内審査委員会が常に入手できるとは限らない、特定の研究段階の介入法に伴うリスクに関する重要な情報を入手している場合がある。

3.6 臨床応用

臨床への橋渡しは、製品が臨床現場に導入されてからも続く。製品の可能性を最大限に引き出すためには、安全性と有効性に関する追加のエビデンスを収集し、エビデンスの足掛かりとなるものが十分でない臨床応用を規制し、患者と医療システムに価値をもたらす方法で製品を価格設定することが必要である。

3.6.1 規制当局による承認

幹細胞を用いた介入の規制当局による審査と承認のプロセスは、新しい治療法の品質、安全性、有効性を確保するために、それぞれの介入の可能性を厳密に評価しなければならない。規制当局は、新製品が対象となる適応症に対して臨床的に意味のある利益をもたらすことを証明す

るために、よくデザインされた臨床試験による実質的なエビデンスを求めるべきである。幹細胞を用いた介入を早急に商業化することは、安全で効果的なエビデンスに基づく治療法の開発を脅かし、医療システムや国民に不必要な経済的負担を強いることになる。

製造販売承認のための有効性を立証する実質的なエビデンス

推奨3.6.1.1: 新製品の日常的な臨床使用への導入のためには、実施体制が整っており、十分に制御された臨床試験において統計的に有意な所見を伴う有効性の実質的なエビデンスが必要である。

商業化のための規制当局による承認は、製品流通の要である。各国の政府や規制当局は、幹細胞を用いた製品がエビデンスに基づく最高水準の医療に適合していることを保証するために、厳格な審査ルートを維持すべきである。製品開発の過程で早期に相談し助言を受けることで、安全で効果的な新しい治療法の開発が加速されるかもしれない。

最高水準の臨床研究によって安全性と有効性が証明され、規制当局の承認経路がクリアされた後も、日常的あるいは商業的な臨床使用に入った治療法の安全性と有効性を確保するために細心の注意を払わなければならない。さらに、研究利用の公平性は、現地の法的要件および基準、ならびに倫理的でエビデンスに基づく医療の基準と一致していなければならない。これらの基準には、安全性とアウトカムの継続的なモニタリングや、最も差し迫った臨床上のニーズがある人々のアクセスを保障することが含まれる。

迅速承認のルート

推奨3.6.1.2: 希少疾患や生命を脅かす病状に対する新たな治療法を評価する際、規制当局は、リスクと臨床的利益の許容できるバランスについて、その対象となる病状や患者集団にとって適切なものになるよう配慮すべきである。全ての承認ルートにおいて、製品が患者に販売される前に、安全性と有効性の実質的なエビデンスが要求されるべきである。

多くの国では、幹細胞を用いた製品に適用可能な、明確に定義された迅速承認制度が既に導入されている。これらのルートは、製品開発者と規制当局との間でより多くのやりとりを行うことを可能にし、意味のある臨床的利益を予測する可能性が高いサロゲートエンドポイントや中間解析に基づく製品の迅速な承認を可能にするかもしれない。

条件付き販売承認

推奨事項3.6.1.3: 条件付き承認制度を採用している国では、規制当局は、製品を適切に市場から排除する能力と権限を持つ、堅牢な市販後調査システムを構築しなければならない。

規制当局は幹細胞製品について、限られた安全性と有効性のデータに基づいて判断を下す必要があるかもしれない (Bubela et al 2015)。安全性の面では、多くの細胞治療は長期的な生着を目的としているため、臨床試験が終了してから何年も経ってから副作用が明らかになることがある。希少疾患を対象とした幹細胞製品の場合、臨床試験の規模や期間が有効性を判断するのに不適切な場合がある。さらに、リスクが高く侵襲的な治療法を対象としたランダム化比較試験は、莫大な費用がかかる上に、対照群に登録された研究参加者の立場からすると倫理的にも問題な場合がある。そのため、国際的な規制当局は、安全性と予測される有効性を確認するために、条件付き販売承認と市販後調査を規定している。市販後調査では、安全性と有効性に関する追加データが得られる可能性があるが、製品開発者は、有害事象を特定し、条件付きで承認された製品の治療上の有用性を確認するために、安全性と有効性に関するデータを継続的に収集、分析、報告する必要がある。市販後調査が必要な場合、規制当局は調査を確実に実施する必要がある。

希少疾患への配慮

推奨3.6.1.4: オーフアンあるいは希少な疾患に対する既存の承認ルートがある国や地域では、幹細胞を用いた介入の開発を促進するために、それらのルートを用いるべきである。

希少疾患を対象とした臨床試験では、十分な統計的検定力を確保することが困難な場合が多いため、多くの国や地域では、規制当局による承認のためにオーファンドラッグ対象疾患の指定が行われている。このような制度を利用することで、安全性と有効性が確認された幹細胞治療法が迅速に提供される可能性がある。オーファンドラッグ対象疾患の規制基準を設定するに当たり、各法域では以下の点が考慮されるべきである: 発症率に基づくオーファンドラッグ対象疾患の定義 (例: 日本/日本における患者数が5万人未満、米国/米国における患者数が20万人未満、欧州/欧州人1万人に5人未満の有病率)。また、各法域では一般的に、重篤な疾患、生命を脅かす疾患、慢性的に進行する疾患、未充足の医療ニーズ (満足のいく認可製品がない) などの条件に限定して指定している。さらに、欧米では、製品の販売によって、開発への投資を正当化するのに十分

なりターンが得られる可能性が低いことが条件となっている。各法域では、臨床試験に対する税額控除、別の製品の早期承認のためのバウチャー、規制当局からの科学的アドバイスやプロトコルの支援、申請料の減額、優先審査、規制当局間の調整、国際的な市場独占期間の延長などのインセンティブを提供している。法域によっては、治療法が高い収益性を持つようになった場合、財政的な優遇措置の再検討を求める可能性がある。

バイオ・医薬品安全性監視

推奨3.6.1.5: 幹細胞を用いた介入法の開発者・製造者・提供者・規制当局は、臨床使用開始後も安全性・有効性・有用性に関するデータを系統的に収集し、報告し続けるべきである。

幹細胞を用いた治療法は、長期間にわたって生物活性を維持できるため、リスクが長い潜伏期間を持つ。さらに、幹細胞とその誘導体は、さまざまな動的な生理活性を示すことがあり、それ故に予測や制御が困難な場合がある。これらは、腫瘍形成、過形成、炎症や免疫反応などの生理的プロセスに二次的な影響を及ぼす生理活性物質の分泌などの病態を引き起こす可能性がある。幹細胞の種類によっては、移植後の体内で移動することができるため、オフターゲット効果や不適切な組織への組み込みの危険性がある。さらに、移植された細胞の位置を追跡することは、現在の技術では難しい可能性がある。

これらの理由から、治療効果が期待される期間中、患者の健康状態を総合的にモニタリングすることが重要であり、長期的なモニタリングのための資金調達と実施の計画を、新しい介入法の開発の初期段階で試験プロトコルに組み込むべきである。このようなモニタリング活動には、系統的な市販後調査、臨床医や患者による事象やアウトカムの報告、患者レジストリ、および/または比較効果の経済分析が含まれる。このようなモニタリング活動の結果は、規制当局および医学界に速やかに報告されるべきである。

患者レジストリ

推奨3.6.1.6: 特定の患者集団のレジストリは、新製品の開発を促進するための臨床的意義のあるエンドポイント、バイオマーカー、アウトカム指標の開発を支援することができる、疾患の自然経過と進行に関する貴重なデータを提供するために使用されるべきである。さらに、患者レジストリは、規制当局が日常的な臨床使用のために製品を

承認した後、有害事象を監視するための有用なツールである。しかし、患者レジストリは、幹細胞や遺伝子を用いた介入のような複雑な製品の安全性と有効性を評価するために計画された、十分に規制されたランダム化比較試験に取って代わるべきものではない。

研究者、医師、規制機関、産業界、患者・疾患支援団体など、幹細胞を用いた治療法に関わるステークホルダーは、幹細胞や遺伝子を用いた製品の開発を促進するために、疾患の自然経過レジストリの開発に協力すべきである。これらの治療法は新規性が高く、リスクが高まる可能性があるため、細胞や遺伝子を用いた製品が商業的に発売された後も、患者の予後を継続的に監視することが推奨される。この目的のために、幹細胞や遺伝子を用いた介入が臨床使用に承認された後に、安全性や有効性、耐久性などのデータを追加的に収集するためのレジストリが設立されるべきである。このようなレジストリは貴重なものであるが、ランダム化比較試験を補完するものであり、それに代わるものではない。

バイオハッキング

推奨3.6.1.7: 細胞や遺伝子を用いたヒトへの介入法のための機器や市販のキットの提供と使用は、その安全で責任ある使用を保証するための適切なレベルの規制や監視がある環境に限定されるべきである。

遺伝子や幹細胞を用いた治療法の開発に伴い、自己投与や‘do-it-yourself’キットや機器への関心が高まっている。このような「DIY」は、個人の健康や福祉を向上させるための「バイオハッキング」の手段として宣伝されることが多いが、その使用によってもたらされるリスクについてはほとんど認識されていない。規制当局と商業プロバイダーは、遺伝子改変キットや機器に、自己投与は認められていないという警告を表示するようにすべきである（例：2019年カリフォルニア州議会上院法案-180）。新興のDIY生物学運動のリーダーは、本ガイドラインや他の基準に基づく実施要綱を引き続き策定し、ベストプラクティスの基準を周知することが望まれる。

3.6.2 アクセスと経済性

幹細胞研究への支援は、その研究が科学的知識を発展させ、その結果、臨床応用の開発につながる可能性があるかどうかの一部にかかっている。そのため、官民を問わず、研究機関や研究者、提供者には公共の利益を促進する責

任がある。特に、国際的な科学者コミュニティに研究成果が届くようにすること、そして安全で効果的な治療法を必要とする人々がそれらに公平にアクセスできるようにすることが重要である。これらの理由から、研究、臨床、商業活動は、手頃な価格とアクセスのしやすさを最大限に追求すべきである。

開発者による価値の検討

推奨3.6.2.1: 幹細胞を用いた介入は、患者、医療費支払機関、および医療制度に、健康上および経済上の価値をもたらすように開発されるべきである。

規制当局による製造販売承認に加えて、市場参入の可能性を高めるために、価値とアクセスについては研究開発パイプラインの初期より検討すべきである。製造販売承認後も、製造販売事業者は公的または私的な支払機関に対して積極的な収載を求める必要がある。多くの場合、医療技術評価 (Health Technology Assessments: HTA) に基づき価格は決定される。HTAとは、総合的なエビデンスを検討し、ある技術を、特定の医療システムが提供する技術のポートフォリオに含めるべきか、あるいは特定の医療費支払機関による償還対象とするかどうかを決定するプロセスである。その推奨は、臨床および医療経済学的エビデンス、費用対効果または効果比較データ、患者の視点、さらには倫理的および実施上の考慮事項に基づいて行われる。しかし、最も重要なことは、HTAでは支払機関のヘルスケア予算内での機会費用も含めて認識していることである。これは、ある技術やサービスに使われた資金が、他の技術やサービスに使えないことを意味する。

多くの公的医療制度では、増分費用効果比 (Incremental: ICER) に基づいて費用対効果を検討する。ICERは既存の治療法と新しい治療法を比較するもので、直接的な医療費と質調整生存年 (Quality Life Years: QALYs, 平均余命年数×生活の質) の変化に影響を受ける。ICERの閾値のレベルは、国および・または支払機関によって異なる。一部の支払機関は、希少疾病用医薬品を含む複雑で専門的な医療については、ICERの閾値に差を設けている。

償還と支払機関に関する配慮

推奨3.6.2.2: 支払機関や医療システムは、幹細胞を用いた介入の開発者や患者、規制当局と協力して、条件付きのルートを含めて、当該介入の健康的・経済的価値を評価するプロセスを確立すべきである。

幹細胞を用いた治療法、特に希少疾患の治療法が直面するエビデンス創出の課題を認識し、いくつかの国や地域の医療機関では、条件付き償還モデルと条件付き承認モデルの連携を検討している。これらのモデルは、市販後の監視のための規制当局の権限拡大と、市販後の監視のためのインフラやシステムに依拠している。なぜなら、エビデンスの生成がさまざまな程度で市販後に移行するためである。これらのアプローチは、市販後のデータの利用可能性と質、および関連する分析能力に大きく依存する。さらに、技術のリース契約や、技術が約束された効果を発揮しなかった場合、期待されたよりも短い期間で効果を発揮した場合、あるいは再投与が必要となった場合の返金、リベート、割引など、支払いを長期にわたって償却する代替案も検討されている。このような複雑な資金調達方法は事前に決定されており、管理されたアクセス協定を介して交渉・実施される。

臨床治療の開発と提供は、患者、医療従事者、支払機関の意思決定に基づいて行われる。このような決定に影響を与える主な要因としては、利用可能な治療法の既知のリスクとベネフィット、患者や治療者の個人的な好み、そして比較可能性とコストが挙げられる。幹細胞を用いた治療法の開発者、製造者、提供者は、安全性、有効性、利用可能性に加えて、経済的価値が治療法の全体的な有用性の重要な尺度であることを認識すべきである。そのため、幹細胞を用いた治療法の開発者、製造者、提供者は、とりわけ法律で義務付けられている国において、比較効果の評価を目的とした研究に参加すべきである。このような研究では、現在入手可能な治療法を、その利点を十分に考慮した上で系統的に比較し、医療上の意思決定のための重要な情報を提供する。

価格設定

推奨3.6.2.3: 開発者、スポンサー、提供者、支払機関は、生命を脅かすような、あるいは深刻な衰弱をもたらすような病状の患者が、治療費負担のために、幹細胞を用いた介入を受けられないことがないよう努力すべきである。

幹細胞を用いた治療法の開発を目的とした研究のスポンサーは、深刻な衰弱や生命を脅かす病状を対象とする場合、経済的な状況にかかわらず、必要とする全ての患者が安全で効果的な治療法にアクセスできるように支援することに努めるべきである。認可された幹細胞治療法の開発につながる臨床研究に参加した人が、臨床試験後に当該治療法にアクセスできるようにすることは、特に重要である。

幹細胞を用いた治療法・製品を開発・販売しようとする民間企業は、公的機関や慈善団体と協力して、安全で効果的な製品を経済的に不利な立場に置かれた患者層にも手頃な価格で提供すべきである。幹細胞を用いた治療法の開発者、製造者、患者グループは、政府の規制当局や医療資金提供者と協力して、生命を脅かす疾患や深刻な衰弱状態をもたらす疾患に対して、幹細胞を用いた治療法を迅速かつ持続的に導入するためのメカニズムを構築すべきである。そのようなメカニズムは、恩恵を受ける患者のニーズと、彼らがサービスを提供する地域社会に対する支払機関の責任とのバランスを取り、これらの治療法の安全性、有効性、長期的価値に関するエビデンスを強化することが望ましい。

コミュニケーション

幹細胞研究は、政策立案者、一般誌、そしてソーシャルメディアを含む大衆文化から大きな注目を集めている。幹細胞の科学的・臨床的な可能性や、この分野を取り巻く論争を考えると、このような世間の注目度の高さは理解できる。しかし、一般的な報道や医学論文での報告は往々にして理想とは程遠い。幹細胞を用いた治療の潜在的な利点は時に誇張され、その臨床応用やリスクを含む課題はしばしば控えめに表現される。不正確で不完全な表現は、一般市民や患者コミュニティ、医師の期待、そして健康や科学に関する政策の設定に具体的な影響を与える可能性がある。実証されていない臨床用途のために、幹細胞を販売する企業や個人は、このような不正確で不完全な表現を悪用している。

科学の公的な場での表明

推奨4.1: 幹細胞研究のコミュニティは、幹細胞研究について、正確で、最新で、バランスの取れた、責任ある広報活動を行うべきである。

この分野に対する一般市民やメディアの関心の高さから、幹細胞研究者はさまざまな人気チャンネルやソーシャルメディアを通じて研究成果を発信する機会を十分に得ている。研究者は、アウトリーチやコミュニケーションを通じて、また科学的進歩に対するパブリックコメントやフィードバックの機会を提供することで、責任を持って一般市民との対話を行うことが望まれる。

このような機会は、科学者が非専門家の間で自分たちの研究に対する認識や理解を得ることを可能にする一方で、科学の進歩の現状や応用の可能性、関連するリスクや不確実性について不正確な認識を一般の人々が持つことを助長する可能性がある (Kamenova and Caulfield, 2015)。科学者、臨床医、生命倫理学者、学術・研究機関の科学広報担当者、産業界のスポークスマンは、幹細胞科学の利点やリスク、不確実性が過小評価されたり、誤って伝えられたりしないように努めなければならない

(推奨3.3.4.1参照)。さらにヒト多能性幹細胞研究の倫理性に対する世間の関心や懸念から、また研究や臨床への橋渡し活動の完全な透明性を確保するためにも、すべてのコミュニケーションにおいて幹細胞加工製品の由来を明確に示すべきである。

研究や臨床への橋渡し活動のプロモーション、科学的成果の発表、ソーシャルメディアの活用、印刷・放送メディアとのコミュニケーションなど、科学コミュニケーションのプロセス全体に注意を払う必要がある。プレスリリースやその他のプロモーション資料の作成には、特に注意が必要である。研究者は、研究プロジェクトや成果、目標について、不正確な表現や誤解を招くような表現があった場合には、適時訂正を求めるよう努めなければならない。また、科学者は、査読を経ていない研究結果を公開することに特に注意しなければならない。早過ぎる報告は、その後、研究結果が反証された場合に、社会的信頼を損なう可能性がある。例えば、研究者が査読を受けていないプレプリントをオンラインで公開する場合、読者にはプレプリントという段階が持つ予備的な性質を知らせる必要がある。

研究者は、キメラやゲノム編集など、社会的に長い歴史を持つ問題に関するコミュニケーションにおいて、不正確な誤解を防止し、修正することに意欲的に取り組まなければならない。オルガノイド、キメラ、胚モデル、その他の幹細胞を用いたモデルは、さらなる科学的進歩の可能性を秘めた有用な研究ツールであるが、現在の科学的知識の限界と規制による制約は、一般市民やメディアとのコミュニケーションにおいて明確に説明されなければならない。現在のin vitroモデルのどれかが、無傷の胚やヒトの感覚、統合された脳機能を再現できるという示唆は、根拠のない誇張であり、避けるべきであり、現在科学的に理解されているオルガノイドの詳細な特徴と矛盾する。特に、脳オルガノイドやヒトと動物のキメラについては、ヒトの認知能力やヒトの意識、自己認識を示唆する記述や、ヒトのような認知能力を示唆する表現や図示は、一般の人々に誤解を与え、そのような研究の正当な性質に疑念を抱かせ

る危険性がある。同様に、臨床応用までの期間や製品承認の可能性の予測、あるいは現在実現されていない技術の潜在的な経済的影響に関する推測など、本質的に不確実な展開に関する将来予測の記述についても、正確かつ慎重に、そして抑制的でなければならない。

幹細胞研究コミュニティは、自分が所属する機関の広報担当者と密接に協力して、単純化し過ぎずかつ理解しやすく、リスクや不確実性を過小評価したり潜在的な利益を誇張したりしないような情報資料を作成するべきである。同様に、研究を支援する機関とコミュニケーションの専門家は、研究成果に言及する情報資料がこれらの原則を遵守していることを確認する責任がある。また、情報資料に掲載される研究成果の責任者である研究者は、公開前に内容を確認し、同意する必要がある。機密性が高いと思われる事例や注目を集めている事例については、独立した専門家に追加のコメントを求めることを勧める。これにより、客観性とバランスを確保し、研究を既存のエビデンス群と照らし合わせ、研究の限界や重要な知見に対する別の解釈を明らかにすることができる。

臨床試験に関するコミュニケーション

推奨4.2: メディアや医療コミュニケーションで臨床試験を説明する際、責任医師、スポンサーおよび研究機関は、事前に指定した主要な有効性の結果が統計的に有意ではない場合、統計的に有意な副次的結果を強調しないで、バランスを取るべきである。

統計的に有意でない一次アウトカムを報告した研究が、統計的に有意な二次アウトカムなどの他の知見をアピールすることで「スピン（都合の良い解釈）」が行われることがあまりにも多い (Boutron et al., 2010)。このような報告方法は、臨床試験結果の医学的および一般的な解釈を歪める可能性がある。臨床研究の結果を伝える際には、研究者、研究機関、ジャーナリストは、事前に指定された主要評価項目と、それが統計的に有意に達成されたかどうかを明確に述べるべきである。この基準は、学会抄録、投資家などに向けたプレスリリース、および査読付き出版物に適用されるべきである。

安全性と有効性を評価するためにデザインされた臨床試験が、治療の提供を主な目的とするかのような記述はすべきではない。研究参加によるリスク・ベネフィット比が曖昧になる可能性があるからである。現在進行中の研究に関する情報提供では、臨床的な有効性が確立されていないこと、また、結果によっては介入が効果的でないこと

や、場合によっては有害であることが明らかになる可能性があることを説明すべきである。

研究者は、患者や支援団体と協力して、臨床研究のプロセスや、特定の病状に対する幹細胞を用いた治療法の開発の進展状況を明確に理解してもらう必要がある。したがって、研究者やスポンサー機関だけでなく、患者や研究参加者、スポンサー、家族や支援団体など、臨床研究に関わる全ての人々が、一般の人々とコミュニケーションを取る際には注意を払うべきである。また、研究者は、研究の潜在的な結果に関する将来の見通しを立てる際には、細心の注意を払う必要がある。

臨床ケアに関するコミュニケーション

推奨4.3: 幹細胞を用いた介入を検討している患者への情報提供では、患者の福祉の優先、科学的・倫理的な誠実さが保たれていなければならない。

リスクや限界、得られる効果、利用可能な代替手段などに関する正確な情報を患者に提供することは、医療を提供する上で不可欠である。推奨される使用方法を含む臨床情報の提供は、個々の患者のケースに直接精通している医療専門家との協議や、独立した専門家の意見を求めることに重点を置いて行われるべきである。臨床コミュニケーションの目的は、患者が十分な情報に基づいて自律的に意思決定できるようにすることである。

病気や症状が完全に、あるいは永続的に改善されたというエビデンスがない限り、新規的な介入法が「治癒」をもたらすと示唆する表現は避けるべきである。治癒とは、介入の対象となる疾患や状態から生じる継続的な症状や副作用を患者が経験しないことを意味する。治癒は、治療を受けた患者の全原因による年間死亡率が、同一性・同一年齢分布の疾患のない集団と同程度であることを示す長期研究によって検証されなければならない (Easson et al., 1963; Frei et al., 1971; Ravi et al., 2018)。

幹細胞を用いた介入法は新規性が高く、多くの国では新規の医療製品を臨床に導入する際の規制が十分に確立されていないことから、臨床医はこのような治療法の臨床的有用性に関するコミュニケーションを自制すべきである。まだ有効性が確立されていない幹細胞を用いた介入について、患者の逸話や個人的な体験談、あるいは宣伝的であったり、臨床的な有効性を示唆したりするような言葉を使うことは避けなければならない。幹細胞を用いた新しい介入が特定の適応に使用することが認められた場合、

その介入が他の適応にも有効であることを患者に示唆するような表現は避けるように注意しなければならない。

規制当局や法執行機関は、事業者が行った根拠のない宣伝文句が消費者保護や広告の真実性、証券、商取引に関する法律に違反しているかどうかを調査し、必要に応じて制限することが推奨される。

承認された幹細胞加工製品が適応外で使用される場合には、その治療が適応外で使用されることを明確に伝えるべきである。このようなコミュニケーションでは、規制当局によって承認された販売ラベルに従って製品を投与することと、そのような承認を得ていない適応外使用の違いを説明する必要がある。多くの国では、適応外使用に関連するマーケティング上の主張に関する法的規制がある。このような制限は、宣伝に用いられる語句がエビデンスに基づくものであり、安全性と有効性に関する信頼に足るデータおよび関連する規制当局の承認から逸脱しないようにすることを目的としている。

幹細胞研究の規格

細胞を用いた介入の臨床への応用は、科学者、医療機関、産業界、規制当局、そして患者が協力して行うものである。規格はこのような共同作業を可能にし、さまざまな方法で効率的な臨床への応用をサポートする。例えば、規格により科学者は臨床試験の結果を比較することができ、医療機関では発表された研究で報告された治療法を再現することができる。また、規制当局の規格は、民間企業の不確実性のコストを削減し、独立した審査を容易にし、患者からの信頼を得ることができる。

規格開発

推奨5.1: 研究者、産業界、規制当局は、幹細胞科学や医療に関する研究の設計、実施、解釈、非臨床安全性試験、報告に関する基準の策定と実施に向けて取り組むべきである。

規格の開発が、幹細胞の科学とその臨床応用を大きく前進させるであろう分野は数多くある。幹細胞科学と医学の急速な進歩に対応するために、規格開発のためのギャップと優先順位は、広範囲かつ徹底的に研究されるべきである。特に活用の機会の多いトピックとして以下のような規格が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

- a. ソースマテリアル: (a)同意、(b)入手、(c)製造規則、(d)細胞測定の主要な品質属性、(e)機器を校正するための標準物質
- b. プロセスコントロール: (a)検出と検査、(b)幹細胞のバイオバンキング、(c)細胞培養中に許容可能な最小限の変化、(d)幹細胞を用いた新しい介入の提供方法と対象者の選択、(e)動物実験の報告、(f)臨床試験のデザイン、(g)臨床試験の報告、(h)研究報告の保留や遅延が正当化されるようなデータセット中の情報が「センシティブ」であると定義する原則
- c. 機器、施設、環境、人員

- d. 分析方法
- e. データ処理

幹細胞研究に関わる科学者、規制当局、資金提供者、患者団体などは、幹細胞の研究と臨床への橋渡しのための基準を、タイミングを遅らせずに策定するために協力すべきである。生体試料の同意と入手に関する共通の普遍的な基準の採用を促進するために、ISSCRはドナー同意書のテンプレートを提供している(付録2)。

ISSCRガイドラインの再検討

推奨5.2: ISSCRガイドラインは、科学的進歩や新たな課題、社会的優先事項の変化に対応するために定期的に改訂されるべきである。

幹細胞の研究や幹細胞を用いた介入を行う上で、新たな科学的可能性や倫理的課題が出てきた場合には、科学と医療が社会的責任を果たし倫理的に受け入れられる形で進められるように、時機を逸することなく対処しなければならない。定期的な改訂は、国際的な科学研究コミュニティが、幹細胞研究の遂行を規定する共通の原則によって結び付けられる可能性を高める。

本ガイドラインは、「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」の改訂・更新を担当する「ISSCRガイドライン改訂タスクフォース」によって作成された。

本タスクフォースは、ガイドラインの草稿を査読してコメントを寄せるなど、我々の検討に貢献してくださった多くの方々と組織に感謝する。

謝辞

ISSCRガイドライン改訂タスクフォース

Robin Lovell-Badge, Chair, Francis Crick Institute, UK
Melissa Carpenter, ElevateBio/Carpenter Group Consulting, USA
R. Alta Charo, University of Wisconsin, USA
Amander Clark, University of California, Los Angeles, USA
George Q. Daley, Harvard Medical School, USA
Insoo Hyun, Case Western Reserve University School of Medicine/Harvard Medical School, USA
Jürgen Knoblich, IMBA-Institute of Molecular Biotechnology, Austria
Heather Rooke, Broad Institute, USA
Janet Rossant, Gairdner Foundation/SickKids, Canada
Douglas Sipp, RIKEN Center for Developmental Biology, Japan and Keio University School of Medicine, Japan

支援したISSCR 職員

Eric Anthony, Director of Policy
Jack Mosher, Scientific Affairs, Senior Manager
Glori Rosenson, Director of Outreach

ワーキンググループ・メンバー

Roger Barker, Cambridge Center for Brain Repair, UK
Tania Bubela, Simon Fraser University, Canada
Ali H. Brivanlou, The Rockefeller University, USA
Ellen Clayton, Vanderbilt University, USA
Yali Cong, Peking University, China
Jianping Fu, University of Michigan, USA
Misao Fujita, Kyoto University, Japan
Andy Greenfield, MRC Harwell Institute, UK
Steve Goldman, University of Rochester Medical Center, USA
Lori Hill, MD Anderson, USA
Rosario Isasi, University of Miami, USA
Jeffrey Kahn, Johns Hopkins University, USA
Kazuto Kato, Osaka University, Japan
Jin-Soo Kim, Seoul National University, Korea
Jonathan Kimmelman, McGill University, Canada
Debra Mathews, Johns Hopkins University, USA
Nuria Montserrat, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Spain
Megan Munsie, University of Melbourne, Australia
Hiromitsu Nakauchi, Stanford University, USA/University of Tokyo, Japan
Luigi Naldini, Università Vita-Salute San Raffaele, Italy
Gail Naughton, Histogen, USA
Kathy Niakan, Francis Crick Institute, UK
Ubaka Ogbogu, University of Alberta, Canada
Roger Pedersen, Stanford University, USA
Nicolas Rivron, IMBA-Institute of Molecular Biotechnology, Austria
Jeff Round, Institute of Health Economics, Canada
Mitinori Saitou, Kyoto University, Japan
Julie Steffann, Université Paris Descartes, France
Jeremy Sugarman, Johns Hopkins University, USA
Azim Surani, University of Cambridge, UK
Jun Takahashi, Kyoto University, Japan
Fuchou Tang, Peking University, China
Leigh Turner, University of Minnesota, USA
Patti Zettler, Ohio State University, USA
Xiaomei Zhai, Peking Union Medical College, China

付録 1. ヒト幹細胞またはその直接の誘導体の動物宿主への移植

推奨A6.1: ヒト幹細胞または直接の神経および/またはグリア誘導体を、生後間もない動物の中枢神経系に移植することを含む研究は、機関内の動物実験委員会による審査に加えて、幹細胞や発生生物学の専門家による審査が必要である。

1. 出生後の動物の中枢神経系に寄与するようなヒト幹細胞やその直接の神経および/またはグリア誘導体の移植を含むプロトコルについては、幹細胞や発生生物学の専門知識を持つ審査員を加えた動物実験委員会によって研究審査が行われるべきである。審査は、既存の動物実験基準を合理的に拡張したものでなければならない。動物実験基準とは、研究操作が認知機能や動物の健康や福祉に与える影響を、合理的かつ実践的に、事実に基づいて評価したものである。
2. 動物実験委員会による追加のデータ収集とモニタリングは、提案された研究の文脈で予想される、改変された動物の特性に見合ったものでなければならない。動物の行動または操作的に評価された認知の変化または向上の可能性に関する問題は、研究における動物の人道的な扱いと保護のための受け入れられた原則を熱心に適用し、主に通常の動物実験委員会を通じて対処すべきである。
3. モニタリングとデータ収集は、移入される遺伝子や細胞が導入される環境や、エピジェネティックな状況を考慮することで、さらに影響を受ける可能性のある動物宿主の発達過程の健全な評価に基づいて行われるべきである。これは、宿主種を評価するために現在利用可能な生理学および行動学的試験および評価を十分に参照し、その表現型および運命

の可能性に関する合理的な科学的推論とともに、そのような過程に関する既存の知識に基づいていなければならない。

4. ヒト幹細胞やその神経および/またはグリア誘導体を動物の脳や脊髄に導入することで確立される中枢神経系の改変を伴う研究は、ヒトの神経学的・精神医学的機能の側面をモデル化したり、直接模倣したりしようとするものであろう。そのため、この研究では、神経科学研究で行われているような専門的な認知・行動評価が必要になることがある。新しい動物モデルの内部認知プロセス、特に苦痛や不安、その他の動物福祉の側面がどのように現れるかについては、計り知れない不確実性が存在する可能性がある。このような場合、トランスジェニック動物と同様に、研究者や研究機関は、行動反応評価のための利用可能なオプションを熟知する必要がある。実験が許可される前に、被験種や系統の正常な行動データのベースラインを入手し、治療やヒト細胞移植に伴う行動の違いや異常を明確かつ迅速に特定できるようにすべきである。また、研究者や研究機関は、改変動物に対する実験的介入の効果に関する初期データを得るために、限定的な試験的研究の必要性を検討するべきであるし、決定的な実験に進む前に、関連する動物福祉に関する委員会と所定の協議を行いながら、正常行動からのすべての逸脱をモニタリングすべきである。
5. また、研究者および研究機関は、動物の研究参加を継続的に許容するか判断に影響を与える可能性のある新しいデータや被験動物の予期せぬ反応を考慮し、研究プロトコルを適切に調整する必要がある。これには、動物の状態、快適さ、行動の状態やレパートリーが、悪化または増進のいずれかにかかわらず、重大な変化を示唆する新しいシグナルの特定が含まれる。実験の過程で動物福祉を定期的に再評価することが不可欠である。

6. 人間の認知、自己認識、行動、行動病理を示唆するような側面を生み出す可能性があることがわかっている、意図されている、あるいは十分な根拠がある研究は、禁止されてはいないものの、被験動物の人道的な保護を確実にするよう注意し、綿密に精査されなければならない。このような研究には、科学的なブレイクスルー、臨床的な進歩、またはその両方の可能性に基づいた、明確で説得力のある正当な理由が必要である。
7. 動物実験委員会は、顧問や委員会の多様性を確保することにより、これらの勧告で議論されている事項に関して適切な判断を下すための十分な科学的・臨床的専門性を確保するべきである。
4. NHPを社会的なグループで飼育することは、野生で経験する社会的相互作用を最もよく再現し、それによって種の典型的な行動と心理的な幸福を促進することができる。このため、改変されたNHPを単独で収容する場合は、必要最小限の期間にとどめるべきである。単独飼育の必要性については、動物実験委員会の委員や獣医師が検討する必要がある。NHPは社会性のある動物であるため、単独飼育では種固有の行動の範囲が狭まり、環境ストレスが増大し、自傷行為や引きこもり行動が生じる可能性がある。このようなアウトカムは、改変されたNHPの福祉に影響を与えるだけでなく、ヒト幹細胞やその直接の誘導体の移植によって引き起こされる潜在的な行動の変化について、研究者の判断を狂わせる可能性がある。

勧告A6.2: 家畜やヒト以外の霊長類などの大型で複雑な動物モデルを用いる研究者は、予期しないアウトカムや予期しない表現型が生じる可能性がある場合、動物を頻繁にモニタリングすることを求めている家畜やヒト以外の霊長類の研究に関する国際基準に従うべきである。

ベストプラクティスでは、人間以外の霊長類 (NHP) を用いた研究は以下の点を考慮する必要があるとされている (Tardif et al. 2013):

1. 研究者は、研究の目的に照らし合わせてNHPの種の選択を正当化しなければならない。
2. NHPの種によっては、一時的に社会集団から離脱させると急性のストレスが生じ、永続的に離脱させると苦痛 (ストレスに対処できないこと) が生じることがある。このような多様性があるため、研究者や獣医師は個々のNHPの通常の行動を把握し、ストレスや苦痛の潜在的な兆候を見分ける方法を知っていなければならない。
3. NHPは貴重な実験対象であるため、連続した研究に使われることが多い。手続きの回数とそれに伴う負担の大きさは、研究者がしっかりと正当化し、訓練を受けた獣医師が監視しなければならない。

家畜動物を用いた研究では、以下のような基準を守ることがベストプラクティスとされている。

1. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (実験動物の管理と使用のためのガイド)**、[米国のPHS資金による研究と世界のAAALAC認定施設に必要なガイダンス文書](#)
2. **ヨーロッパの基準**、[これらはAAALACの中核となる参考資料でもある](#)
3. **農業動物および野生動物を用いた研究**: [ILAR Journal, Volume 60, Issue 1, 2019, Pages 66-73.](#)
4. **生物医学モデルとしての農業動物**: [ILAR Journal, Volume 59, Issue 2, 2018, Pages 161-167.](#)

付録2. 幹細胞研究を目的とするヒト生体試料入手のための説明同意文書例

- A2.1 [幹細胞研究を目的とする胚提供：不妊治療目的で作成され、かつ胚移植の予定がない胚](#)
- A2.2 [幹細胞研究を目的とする体細胞提供](#)
- A2.3 [幹細胞研究を目的とする卵子提供：幹細胞研究のために直接かつ単独で提供される卵子](#)
- A2.4 [幹細胞研究を目的とする卵子提供：不妊治療の過程で採取され、かつ胚移植の予定がない卵子](#)
- A2.5 [幹細胞研究を目的とする精子提供](#)

付録3. 幹細胞研究とその実用化のための細胞や組織の入手に関するインフォームド・コンセントの留意点

幹細胞研究とその実用化のための細胞や組織の入手に関するインフォームド・コンセントのプロセスには、以下に関する記述を含むべきである。具体的には、特定のプロジェクトの内容にあわせて記述される。

- a. 細胞および組織は、胚性幹細胞または多能性幹細胞株の製造を含む、継続的に増殖する細胞培養物の誘導に使用される可能性がある。
- b. 研究用の全能性または多能性の幹細胞を得る過程では、提供された胚や組織が壊れたり、分離された細胞が変化したりする。
- c. 作製された幹細胞や幹細胞株は何年にも渡って保管され、将来の研究に国際的に利用される可能性がある。また、多くの場合、将来どのような研究に利用されるかは細胞を提供する時点では予測がつかない。
- d. 作製された幹細胞や幹細胞株は、細胞のゲノム改変、オルガノイド（小器官モデル）の作製、動物研究（ヒト幹細胞やその直接誘導体の動物モデルへの移植や、ヒト幹細胞の動物胚への導入）に用いられる可能性がある。
- e. 自家移植や利他的な寄付の場合を除いて、提供された細胞の移植を誰が受けるかについては、いかな

る制限や指示も付与できない事について。

- f. 細胞の提供が、特定の研究目的に限定されているのか、あるいは現在想定されていない研究や臨床応用を含む広範な目的のために行われるのかについて記載する。法によって認められている場合、後になって、人を対象とした研究審査委員会によって広範な使用の許可が付与され、一定の条件下で再同意の取得が免除される可能性について、同意取得の際にドナーに知らせなければならない。同意取得のプロセスでは、研究プロトコルに記載された特定の形態の研究および／または臨床応用に対して、ドナーが拒否していないかどうかを確認し、文書化するべきである。
- g. 将来、新たな用途に対する追加的な同意を求めるため、あるいは追加の試料（血液や他の臨床検体など）や情報の提供を要請するために、ドナーに再連絡をする可能性があるかどうか。
- h. どのような医療情報やその他の情報、識別情報などが保管されるか、ドナーのプライバシーや保管されている情報の機密性を保護するための具体的な措置はどのようなものか、また、幹細胞株を扱う研究者やその他の団体や個人（特に監視組織や政府機関）がドナーを容易に特定し得るかどうかに関する情報開示。
- i. 得られた細胞や細胞株が商業利用される可能性を有するかどうか、および将来商業的利益が生じた場合にドナーが金銭的な利益を受けるか否かに関する情報開示。
- j. 研究者および関連機関が受け取る、研究によって生じ得る現在または将来の金銭的利益に関する情報開示。
- k. 研究の進展が地域社会に利益をもたらす可能性があるという意味を除いて、研究がドナーを含む誰にも直接的な医学的利益を提供することを意図していないこと。
- l. 研究用生体試料の提供に同意することも拒否することも、ドナー候補者に対する医療の質に影響を与えないこと。
- m. 研究用生体試料の提供の代替手段、およびその代替手段がどのようなものであるかについての説明。
- n. 研究用に胚を提供または作製する場合には、それらの胚は生殖目的には使用されないこと。

- o. 配偶子の提供については、明確な同意が得られていない限り胚の作製には使用されないこと。また、作製された胚は生殖目的には使用されないこと。
- p. 胚性幹細胞誘導、体細胞核移植、体細胞の初期化、単為生殖、雄性発生などの実験では、得られた細胞や幹細胞株はドナーのDNAを一部あるいは全て受け継ぎ、ドナーと一部あるいは完全に遺伝的に一致すること。
- q. 得られた幹細胞株の核酸配列解析が行われる可能性があり、そのデータは一般あるいは研究者向けの機密保持規定を有するデータベースに収載される可能性があること。そしてその結果、生体試料の提供に関する匿名性や非識別性の維持が損なわれる可能性があること。
- r. ドナーおよび/または生体試料が、感染症や場合によっては遺伝性疾患などの疾患のマーカーについてはスクリーニングされること。
- s. 研究の過程で偶然発見された、臨床的に関連する健康情報をドナーに共有する予定があるかどうか。もしそのような偶発的所見を共有する予定があれば、結果を受け取らない権利の保障を含めて、具体的な返却の計画について記載する。

の転座など、遺伝子改変に伴う遺伝毒性事象が、改変が成立した細胞集団内で発生したことを示している可能性がある。このようなランダムで稀な事象は、がん遺伝子の腫瘍形成能を活性化させたり、影響を受けた細胞に増殖を促す機能獲得型の突然変異を与えたりする可能性がある。前臨床モデルでは、適切な環境、十分なフォローアップ期間、あるいは研究規模の小ささなどの理由で、機能獲得につながる遺伝毒性事象を持つ細胞が本格的な腫瘍の形成に至らない可能性があることを理解しておく必要がある。一方、ヒトでは、より多くの細胞が投与され、臨床的持続性が従来の前臨床モデルよりもはるかに長く続いたため、このような事態が生じる可能性がある。生体内に投与された細胞のクローンを追跡する方法は、主に造血幹細胞遺伝子治療の分野で安全性を読み出す方法として開発・検証されており、ゲノム全体にベクターをセミランダムに挿入することで、導入された細胞のユニークなクローンマーカーを得ることができる。初期のレトロウイルスベクターを用いた研究では、動物モデルでもヒトでも、特定のがん遺伝子の近くにベクターを組み込んだ稀なクローンの拡大がしばしば報告されており、これらのクローンの一部は最終的に明らかな白血病に進行した。このような場合、白血病クローンのがん遺伝子の近くにベクターが挿入されていることがわかれば、白血病の起源を元の遺伝子改変にさかのぼることができる。ゲノム編集などの他の工学的プラットフォームを用いる場合や、細胞製品が遺伝子操作を受けていない場合には、遺伝子改変された細胞のこのようなクローンマーカーを利用できないことがある。クローンの追跡は、ランダムに発生するゲノム変異などの代替指標によって試みられており、ポリクローナルからオリゴクローナルへの組成の偏りなど、最終的に腫瘍へと進展し得る成長に有利なクローンの出現・拡大の可能性について移植片をモニタリングすることができる。

付録4. MTA (Material Transfer Agreement) 記載例

[MTA \(Material Transfer Agreement\) 記載例](#)

付録5. ゲノム編集研究の留意点

ゲノム改変された細胞への介入による腫瘍原性の評価

遺伝子改変された細胞製品の場合、多クローン細胞を（異種）移植された宿主の体内で、1つまたはいくつかの優勢なクローンが拡大することで、潜在的な腫瘍化リスクを早期に読み出すことができる。このような優勢なクローンの出現は、遺伝子導入ベクターがゲノムへ組み込まれることや、ゲノム編集によって誘発されたがん遺伝子の近傍で

ゲノム改変細胞を用いた非臨床試験の安全性と有効性

ヒトを対象とした臨床試験を開始する前に、非臨床試験を通じて以下の事項を解決し、最小限に抑える必要がある。

遺伝子置換に特有の問題

1. 外来DNAのセミランダムな挿入は、散発的な挿入ががん遺伝子の近傍で起こり、その切断および/または転写活性化による活性化を引き起こしたり、がん抑制遺伝子を破壊したりする場合に、遺伝毒性を引き起こす可能性がある。このような事象は稀であ

るかもしれないが、一部の細胞治療では非常に多くの挿入が一般的に行われているため、細胞製品内で発生する可能性が十分ある。このような挿入を持つ少数の細胞は、突然変異により成長の可能性が高まり、生体内で拡大し、優勢になるかもしれない。ゲノムの挿入は、ベクタープラットフォーム（レトロ/レンチウイルスベクターやトランスポゾンなど）を用いる場合に予期されるが、ごく低い可能性ではあるが、エピソードDNA（AAVベクターやプラスミドなど）がDNAの二本鎖切断（DSB）部位で非同相末端結合（NHEJ）により取り込まれた場合にも発生する可能性がある。挿入ベクターについては、遺伝毒性のある挿入のリスクを最小限にする（すなわち、挿入部位における転写活性やリードスルーの範囲を狭める）デザインを用いるべきである。また、選択した細胞種のゲノム全体の挿入パターンや既存の特異的なバイアスなど、遺伝毒性のリスクを高める可能性への知識も必要である。ベクター挿入のゲノム分布は、培養された細胞での非臨床試験で評価されるべきであり、それだけでなくレシピエントへの *in vivo* 投与後にも遺伝毒性のある挿入を持つ優勢なクローンの出現をモニターする必要がある。同一または類似のベクターバックボーンおよび標的細胞を用いて実施された先行研究から得られた情報により、新たに広範な調査を行う必要性が軽減される可能性がある。非挿入型のプラットフォームの場合には、挿入の残存程度やその欠如について既知であるか調査する必要がある。

2. ゲノムに組み込まれているかエピソームとして維持されているかに関わらず、野生型ウイルスによる、レシピエント体内にある遺伝子改変細胞への重感染に伴ってベクターが動員される可能性や、ベクターゲノムと野生型ウイルスゲノムの組み換えの可能性も、潜在的な長期的リスクとして考慮すべきである。ほとんどの場合、ベクター配列と親ウイルスのゲノムの組み換えでは複製不能なウイルスになることが予想される。しかし、ウイルスの遺伝子プールに新しく危険な遺伝子を組み込むことによる潜在的なリスクを考慮し、リスクが存在するのであれば、最小化する条件を採用することによってそのリスクを軽減しなければならない。レトロ/レンチウイルスから派生した多くの組み込みベクターは、一般的に「自己不活化」するように設計されている。この設計は、組み込み時に、ウイルスの長鎖末端反復配列が転写活性化配列のほとんどを欠失することを意味する。このような欠失により、プロウイルスの発現が回復

したり、重感染ウイルスに捕捉されたりする可能性は極めて低くなっている。

3. ウイルス、プラスミド、その他の起源にかかわらず、外因性の核酸やその複製中間体に細胞質や核がさらされると、処理された細胞の自然免疫センシング機構が活性化される可能性がある。この活性化は、有害な炎症反応を引き起こし、隣接する細胞にまで広がる可能性がある。このような反応は最小限で、わずかな影響しか及ぼさないかもしれない。しかし、その活性化がより強固で持続的なものであれば、移植能力に影響を与え、遺伝子改変細胞の生着能力に影響を与え、クローンの構成や長期安定性に悪影響を及ぼす可能性がある。重要なことは、これらの反応は、最終的な細胞製品に含まれるDNA断片や残留プラスミドなどの過剰な不純物により大幅に増大する可能性をもつことである。したがって、ベクター調製時の不純物を減らす努力が必要である。
4. 遺伝子導入ベクターに使用されるウイルスに対する既存の免疫によって、生体内での適用が制限される場合がある。これは血漿中にベクターを不活性化する高力価の中和抗体が存在し、その結果、遺伝子導入が阻害される可能性があるためである。もう一つの可能性は、T細胞が遺伝子導入された細胞に残存するウイルス成分を認識し、遺伝子導入された細胞への免疫介在性クリアランスを引き起こす可能性があることである。後者の反応は、ベクター暴露後すぐに投与された場合、*ex vivo* の遺伝子改変細胞にも影響を与える可能性がある。これらの免疫反応は、遺伝子改変細胞の *in vivo* での生存に影響を与える可能性があり、臨床試験の前に適切な調査を行う必要がある。

ゲノム編集に特有の問題

1. ゲノム編集の最初の、そして最もよく発達したアプローチは、意図した標的配列にDNA二本鎖切断（DSB）を導入するために、人工エンドヌクレアーゼを利用するものである。安全性に関する主な懸念の一つは、ヌクレアーゼのオフターゲット活性である。非臨床試験では、測定原理が異なる複数の技術を用いて、編集用試薬のゲノム全体での特異性を調べる必要がある。ターゲット配列は、まず、ゲノム上でユニークに存在し、わずかなミスマッチ程度の類似性の高い相同配列が限られているか、存在しないものを選択する。次に、バイオインフォマティクスを用

いてオフターゲットの可能性を予測し、既知の感受性の高いゲノム部位（がん抑制遺伝子など）での活性を除外する。次に、高濃度のヌクレアーゼにさらされたin vitroのDNAまたは細胞株を用いて、1つまたは複数の手法で特異性を実験的に評価してオフターゲット候補のリストを作成し、バイオインフォマティクスによる予測との比較分析を行う。最後に、上位にランクされたオフターゲット部位をディープシーケンシングで調べ、意図した臨床プロトコルを最もよく代表する条件で、選択した標的細胞のヌクレアーゼによるターゲティングを行う。これらの研究は、感度の閾値を決定する適切なポジティブおよびネガティブコントロールを用いて実施する必要がある。プラットフォーム、ターゲット細胞、アプリケーションに共通するオフターゲットの標準的な許容値や閾値を示すことは困難であることから、使用目的に応じて決定する必要がある。

2. DNA DSB部位では、NHEJやHDRによる修復よりも程度は低いものの、大きなゲノム変化、欠失、転座も誘発され、いずれも評価が困難である。特に、大きな欠失による対立遺伝子の脱落は、DNAの大部分を占める可能性があるため注意が必要である。このような事象は、がん抑制遺伝子の機能喪失型突然変異のヘミ接合性、あるいはホモ接合性につながる場合には、特に注意が必要である。また、DNAのDSBを修復する過程で、遺伝子変換がヘテロ接合性の喪失に寄与している可能性も考慮しなければならない。オンターゲットのゲノム変化であっても、検出および/または予期される閾値を超えて生じる不要なゲノム変化が生じることを除外するよう努めなければならない。さらに、感受性の高い遺伝子座を含むゲノム再編成の可能性がある場合には、候補となる試薬を却下する理由とすべきである。検出限界以下のゲノム変化を持つごく一部の細胞から構成される細胞製品の全体的な安全性を検討する際には、同じ標的細胞に対して同じまたは他のプラットフォームを用いて遺伝子や細胞ベースの介入を行った過去の経験を利用することができる可能性がある。
3. ゲノム編集された細胞を、適切な異種の免疫不全動物に投与して生体内分布を調べ、未処理の細胞との挙動の同等性を確認する必要がある。ヌクレアーゼによる標的の編集は、遺伝的な傷を残す可能性がある。このような傷跡は、DNA DSBの修復メカニズムによっては追跡可能な場合がある。NHEJによるDSB修復では、通常、標的部位に小さなヌク

レオチドの挿入/欠失 (indel) が生じるが、これは遺伝子座のディープシーケンシングによって特定することができる。しかし、元の配列が再構成されていたり、大きな欠失によって失われていたり、転座に関与していたりして、編集イベントが見逃されることもある。たった1つの塩基が変更されただけでは、シーケンシングエラーと区別することは困難である。DSBの相同配列指向性修復 (HDR) は、標的遺伝子座の配列変化がテンプレート化されているため、より簡単に追跡することができる。例えば、標的配列の一部をテンプレートに再コード化し、追跡可能な遺伝子マーカーを導入するなど、実行可能な限り、編集細胞の確実な追跡を可能にする戦略を採用する必要がある。このような塩基の変更は、ヌクレアーゼの作用から鋳型を保護し、編集の効率を向上させる役割も果たすかもしれない。編集集中に導入された遺伝子改変は、編集された細胞とその子孫の運命、生存、生体内分布の追跡に使用できる。このような研究は、治療の安全性と有効性を確立し、最終的な有害事象と編集プロセスとの関係の可能性に対処するのに役立つ（すなわち、編集を加えられた一部の細胞の異常な分化、成長、または形質転換の起源となる可能性を、もともとの背景にある疾患や加齢との関連によって生じる事象と区別することができる）。しかし、編集された細胞の中には、追跡を逃れるものもある。塩基編集やエピジェネティック編集（下記参照）によって編集された細胞の追跡は、さらに困難、あるいは不可能になるかもしれない。

4. DNA DSBは、編集処理された細胞において、他のシグナル伝達や転写反応と同様に、用量依存的にDNA損傷反応を引き起こす可能性がある。P53を介した反応は、長期的に有害な影響を及ぼす細胞の老化や、p53+/-、あるいは-/-の変異体の選択を誘発する可能性がある。ゲノム編集に対するこのような反応の発生、程度、および特定の機序については、ほとんどの標的細胞およびアプリケーションにおいて、まだ調査する必要がある。さらに、DNA DSBとHDR用の修復テンプレートを送達するためのベクターを組み合わせは、自然免疫センサーの累積的な活性化を誘発し、より有害な反応を引き起こす可能性がある。このような反応は一過性のものかもしれないが、強固で長期にわたる場合は、細胞の生存率、移植の範囲と時間、クローンの構成、遺伝子改変細胞や組織移植の長期的な安定性に影響を与える可能性がある。
5. 新しい技術プラットフォームが続々と登場しており、

より広範な範囲で、精度と安全性が向上する可能性のある新しい編集方法が導入されている。例えば、ブレイクレスエディター、ベースエディター、プライムエディターなどである (Anzalone et al. 2020)。これらの新しい戦略は、潜在的なアウトカムの範囲を減少させることにより、標的部位での編集精度を向上させ、DNA DSBによって標的細胞に生じる負担を軽減することが期待される。しかし、これらの新しい戦略は、オフターゲット効果のモニタリングに関する特有の問題を提起している。これらの編集方法のゲノムワイドな特異性に対応するために、特別の試験法をデザインする必要があるかもしれない。特に、これらの編集方法の多くは、融合タンパク質のDNAへの結合とは関係なく、構成的な活性を持つ酵素の編集ドメインを利用している。そのため、オフターゲット活性は、意図したターゲット配列との相溶性が近くにあるかどうかとは無関係に、ゲノム中に半ランダムに現れる可能性がある。このようなオフターゲット活性は、半ランダムに発生するため、バルク処理された細胞を調査した場合、半ランダムに分布する稀な事象がノイズとなって検出されない可能性がある。この問題を解決するには、処理された細胞から得られた複数の単一細胞由来のクローン間でSNVを比較するという戦略が考えられる。

6. In vivoでのゲノム編集は、十分な数の細胞に効果的かつ安全に編集システムを送達する必要があるため、依然として困難である。現在のプラットフォームでは、毒性、オフターゲット活性、免疫原性のリスク増加を伴うエディタの高レベル安定発現 (AAVベクター使用時など)、または発現レベルが低いために十分な効果を得ることができないかのどちらかである。ナノパーティクルを用いた送達方法は、短期間での発現を可能にする有望なアプローチであるが、肝臓以外の組織へのターゲティングはまだ困難である。さらに、ほとんどのゲノム編集方法は、少なくともいくつかの細菌由来の成分で構成されているため、免疫原性がある可能性が高い。このような物質が編集された細胞内で持続的な発現や残存することは、生体内での生存に影響を与える可能性があり、臨床試験の前にこのリスクを適切に調査する必要がある。

付録6. 正式な臨床試験以外の幹細胞を用いた介入に関するインフォームド・コンセントの基準

[正式な臨床試験以外の幹細胞を用いた介入に関するインフォームド・コンセント基準](#) (Version 1.0, 12 August 2019)

G.1 「胚」という用語と、発生の初期段階を表すその他の用語

胚盤胞 (Blastocyst) : 胚が着床する前の発生段階で、ヒトの場合、受精または卵細胞質内への精子注入 (顕微授精) 後5~6日目頃にあたる。胚盤胞には、液体で満たされた中心腔 (割腔)、外側の細胞層 (栄養外胚葉)、および内部細胞塊 (ICM) が含まれる。栄養外胚葉細胞は胚を子宮壁と接着させ、内部細胞塊は胚本体を形成する。ヒト胚盤胞は、受精後6~7日目頃に透明帯 (周囲の糖タンパク質の殻) から脱出する。その後、着床と同時に胚盤胞の内部細胞塊は、平らな胚盤とそれに付随する羊膜へと組織化され始める。

分割期胚 (Cleavage stage embryo、着床前段階) : 接合体 (受精卵) の最初の分裂に始まり、桑実状に多数の細胞となり、それらが融合するまでの段階。詳細な段階としては、2細胞、4細胞、8細胞、16細胞の胚がある。ヒトの場合、1回の分割には約18~24時間かかる。

胚 (Embryo) : 「胚」という用語は、以下のように様々な生物学的文脈において異なる定義と使用がなされている。

この文書では、「胚」という用語は、ヒト受精卵の最初の分裂から受精後9週間までの全ての発達段階 (胎盤やその他の胚外膜を含む) を表すための総称として使用されている。

より正確に胚発生の特定段階を示す用語として、以下のようなものがある。

例えば、2細胞期、4細胞期、8細胞期、融合桑実胚、胚盤胞などは、いずれも着床前の胚発生の特定の段階を表す。着床前の胚は、細胞の特性化が最小限に抑えられた単純な細胞構造をしているが、着床後すぐに原始線条と呼ばれる明確に特徴づけられた構造が形成され始め、将来の胚の後方領域を規定する。この時期を過ぎると、より複雑な

特定の組織や器官の発生に向けて不可逆的に運命付けられるため、胚の双子化はもはや起こらなくなる。

古典的な発生学では、着床後の様々な段階 (例えば、原始線条以降の胎児の段階) を意味するために、「胚 (embryo)」という用語が使われている。Dorland's Illustrated Medical Dictionary (27th edition, 1988 edition, W.B. Saunders Company) では、胚とは「動物においては、受精卵から最終的に子 (仔) となる誘導体で、最も急速に発達する時期、すなわち長軸が現れた後、全ての主要な構造が表れるまでの間。人間の場合は、受精後約2週間から第7週目の終わりまたは第8週までの間」という定義が示されている。一方、Random House Webster's College Dictionaryの項目には、「人間では、受精卵 (卵または第二減数分裂中期の卵母細胞) が子宮壁に付着してから妊娠8週目くらいまでの段階」と記載されている。しかし、この命名法は現代の発生学者によって、ヒトの場合は受精卵の第一分裂以降、受精後7~9週目までの段階を含むように拡張されることが多く、それ以降は「胎児 (fetus)」という用語が用いられる。

胎児 (Fetus) : この文書では、「胎児」という用語は、ヒトの出生前の発達過程のうち、主要な構造が形成された後の段階を表すために使用される。ヒトの場合、受精後8~9週目から出産までの期間を指す。動物では、受精から出産までの全ての段階に「胚」が用いられるため、この用語は使用されないことが多い。

幹細胞を用いた胚モデル (Stem cell-based embryo model) : 胚発生の主要な段階をモデル化したり再現したりする方法で、細胞工学の進歩により、細胞集団を組み立て、分化させ、凝集させ、再結合させることが可能になった。このような実験系は、胚や組織の発生に関する重要な知見を与えてくれるが、そのような構造が複雑になり、in vitroで長期間培養した場合、さらに統合的な発達を遂げる能力が現実的に現れてくる懸念が生じる。幹細胞を用いた胚モデルには以下の2つのタイプがある。

(記者注:本項および以下の2項に関しては次を参照のこと
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213671121000825>)

幹細胞を用いた非統合胚モデル (Non-integrated stem cell-based embryo model) :この幹細胞を用いた胚モデルは実験的に着床前後の胚の全ての側面を再現するものではないが、例えば、胚外細胞が存在しない状態での胚嚢や胚盤の分化などその一部を再現する。この胚モデルにおいては、その細胞種を追加することによって統合胚モデルが形成されるような特定の細胞種を合理的に予測することはできない。ガストロイドは、幹細胞を用いた非統合胚モデルの一例である。

幹細胞を用いた統合胚モデル (Integrated stem cell-based embryo model) :この幹細胞を用いた胚モデルは関連する胚および胚外の構造を含み、in vitroで長期間培養した場合、さらに複雑化し統合的な発達を遂げる能力を持つ可能性がある。この統合胚モデルは、単一の細胞源、例えば、胚および胚外構造に協調して分化する潜在能力を持つヒト多能性幹細胞から作製することができる。

あるいは、統合胚モデルは、ある細胞源由来の胚および胚外細胞とそれとは別の細胞源由来の胚および胚外細胞を凝集させることによって作製可能で、それによって統合されたヒトの発生過程を模倣することができる。これには、非ヒト霊長類の細胞を細胞源一つとして使用することも含まれる。着床前ヒト胚の培養に関するこれまでの制限(「14日/原始線条ルール」)は、幹細胞を用いた統合胚モデルに適用されるようには書かれていない。したがって、このガイドラインでは、胚外膜を含む胚全体の統合的な発生をモデル化するような研究を行う場合には、特別な審査が必要であることを明記している。審査の指針となる原則は、厳格な審査過程によって高い価値があると判断された科学的問題を解決するためにのみ、幹細胞を用いた統合胚モデルが使用されるべきだということである。プラストイドは統合型モデルの一例である。

桑実胚 (Morula) :受精後4日目のヒトの胚が形成する、16個の細胞からなるブドウのように密集した細胞塊。

核移植 (Nuclear Transfer) :核物質(染色体)を取り除いた卵子に、細胞の核を挿入する操作。卵子は細胞核を(不完全だが)リプログラムし、再び発生を開始する。核移植で作られた胚は通常異常があり発生途中で死ぬことが多いが、まれに出産にまで至ることもある。核移植によって得られた胚盤胞の内部細胞塊からは、見かけ上は正常な胚性幹細胞を形成することができる。

オルガノイド (Organoid) :幹細胞由来の3次元培養構造体で、自己組織化の原理により臓器の細胞組成や生理機能の一部を再現している。

単為発生胚 (Parthenogenetic embryo) :哺乳類の未受精卵の活性化(通常、ハプロイドゲノム・半数体の複製を伴う)により胚発生が起こることで、単為発生胚の胚盤胞の内部細胞塊から胚性幹細胞が得られることがある。ヒト以外の動物の単為生殖胚は、子宮内に移植された後、着床後の初期発生まで進むことが観察されているが、胎盤が未発達であるために正常な妊娠ができず、それ以上の発達は望めない。雌性発生とは単為発生の一つで、2つの異なる遺伝的関与による接合体(雌性前核)から胚を作り出すことである。雄性発生とは、2つの異なる雄性前核を組み込んだ胚を作ることである。

接合体 (Zygote) :受精した単細胞の有核卵子(卵)で、ヒトでは通常、精子による授精後20~35時間後に観察される。

G.2 発生学的な能力に関する用語について

多能性 (Pluripotent) :単一の細胞から、胚外の細胞を除き、個体がもつ全ての組織に分化することができる状態。

多分化能 (Multipotent) :単一の細胞から、個体が持つ全ての細胞ではないが、複数の細胞種に分化することができる状態。多分化能を持つ幹細胞は、造血幹細胞に代表されるように、特定の組織の範囲内で様々な細胞を生み出す。発生過程の臓器においては、中内胚葉前駆細胞のように、複数の胚葉の細胞を生み出すことがある。成体では、多分化幹細胞から誘導される細胞は通常、特定の胚葉(内胚葉、外胚葉、中胚葉)、器官、組織に限定される。

奇形腫・テラトーマ (Teratoma) :外胚葉、内胚葉、中胚葉の3つの胚葉全ての要素からなり複雑に分化した、被膜化良性腫瘍。幹細胞研究では、免疫不全マウスに細胞集団を注入して、その多能性(3つの胚葉に属する細胞を作り出す能力)を評価する。このテラトーマは、分化した誘導体に加えて未分化の幹細胞が残存するテラトカルシノーマとは異なる。

全能性 (Totipotent) :ある細胞から、生体内のあらゆる種類の分化した細胞および胎盤などの胚外構造物を生み出すことができる状態。1つの全能性細胞が子宮内で分裂す

ることにより生物全体を再生産できる可能性はあるが、現在までのところ、全能性が実証されているのは接合体または初期分裂段階の割球のみである。

単能性 (Unipotent) : 造血系の系譜に沿った前駆細胞 (例えば、赤芽球) に代表されるような、単一の細胞から特定の細胞系譜に沿ってのみ分化できる状態。単能性幹細胞は、精子幹細胞に代表されるように、単一の系譜に沿って自己複製と分化を行う。

G.3 幹細胞研究における「キメラ」について

キメラ (Chimera) : 2つ以上の (遺伝的に異なる) 供給源に由来する細胞集団を持つ生物で、供給源には、接合体、後期胚、生きた動物、培養細胞などが含まれる。まれに、2つの着床前段階の胚が結合したことにより、天然のキメラとなったヒトもいる。より一般的には、細胞が母体から胎児へ、またはその逆に胎盤の関門を通過し、「宿主」の中に一生とどまることがある (Madam 2020)。したがって、キメラという言葉は、その神話的な起源とは対照的に、中立的な科学用語として使用されるべきである。

異種間キメラ (Interspecies chimeras) : 異種間キメラとは、他の種の細胞が個体の形成に統合的に寄与している動物のことである。寄与の度合いは、軽微なものから広範なものまで様々である。例えば、ヒトの幹細胞をヒト以外の胚に移植するとキメラになることがあり、以下の3種類のヒト-動物キメラでは注意を要する。(a)広範囲のキメラ化能力を持つもの、(b)中枢神経系にかなりの程度のキメラ化が見られるもの、(c)生殖細胞系のキメラ化が見られるもの。ヒトと非ヒト霊長類とのキメラや、発生のあらゆる段階で行われる異種細胞移植の承認には特に注意が必要である。ヒトと動物のキメラの審査に関する追加ガイダンスについては、ISSCR のキメラに関する白書 (Hyun et al., 2020) を参照すること。

出生後の動物宿主への細胞移植 (Cellular transplants into postnatal animal hosts) : 厳密にはこの動物はキメラに分類され得るが、細胞の種類や組織分布の点で限定された運命を持つヒト細胞を、出生後の動物 (または胚の後期段階) の限定された位置に導入した場合は、通常、宿主への移植と呼ばれる。移植片は、宿主の組織に統合される同所性のものと、限局した構造物として生着する異所性のものがある。ヒトの生殖細胞を動物の精巣や卵巣に移植

する場合以外は、このような実験は一般的にはほとんど問題にならないが、動物倫理委員会の審査を受ける必要がある。

G.4 移植に使われる用語

同種移植 (Allogeneic transplantation) : 兄弟や親などの血縁関係にあるドナーから、あるいは血縁関係のないドナーからでも、自分以外の人からの細胞移植を指す。造血幹細胞移植では、大規模なドナー登録の中から、移植拒絶反応を引き起こすことが知られている一連のヒト白血球抗原について、移植を受ける人と組織適合性がある、あるいは一致している非血縁のドナーを特定することができる。同種造血幹細胞移植では、ドナーから移植された細胞がレシピエントに対して免疫攻撃を行う可能性があり (移植片対宿主病)、一方、固形臓器移植では、レシピエントの免疫システムが移植片を拒絶するリスクがある。どちらの場合も免疫抑制剤の使用が必要であり、固形臓器移植の場合は、生涯にわたって服用しなければならないため感染症のリスクがある。

自家移植 (Autologous transplantation) : 動物やヒト患者に、自分の細胞を移植することである。移植された細胞は、患者の免疫系によって「自分自身」と認識されるため、拒絶反応や免疫不適合は起こらない。そのため、同種移植に比べてリスクが少ないのが特徴である。体細胞の核移植によるES細胞の作製やリプログラミングによるiPS細胞の作製は、理論的に免疫適合性という利点があり、様々な移植研究のための自己細胞の供給源となり得る。

相同利用 (Homologous use) : 例えば、造血幹細胞を移植して血液を再生したり、脂肪組織を使用して乳房を再建したりするなど、細胞を本来の生理的な状況下で治療目的に使用することを指す。

非相同利用 (Non-homologous use) : 例えば、造血細胞や間葉系間質細胞を心臓や脳に移植するなど、本来の生理機能とは異なる効果を期待した治療目的で細胞を使用することを指す。

腫瘍原性 (Tumorigenicity) : 腫瘍形成または異常増殖を来す可能性を持つ細胞の特性。

G.5 研究および研究参加者に関する一般的な用語

アセント (Assent) : 臨床研究の文脈では、アセントとは参加者が参加に同意することを意味する。アセントを与えることは、参加者が自分の能力に応じて研究の意思決定に関与することを意味する。法律上の未成年者である子どもや青年は、法的に有効なインフォームド・コンセントを行うことはできないが、アセントを行うことは可能である。アセントにおいては、法定未成年者が研究に参加することに肯定的に同意することが要求される。

臨床研究 (Clinical research) : ヒトを対象とした、あるいはヒトのグループを対象とした、あるいは組織サンプルなどのヒト由来の試料を対象とした、系統的研究。

臨床試験 (Clinical trial) : 健康上の転帰に対する影響を評価するために、被験者または被験者グループを1つまたは複数の健康関連の介入に前向きに割り当てるあらゆる研究。介入には、薬物、細胞およびその他の生物学的製品、外科的処置、放射線的処置、診断、装置、行動療法、治療プロセスの変更、予防的ケアなどが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

補償 (Compensation) : 研究対象者が研究に参加する過程で発生した非経済的負担（主に時間、労力、不便さ）に支払われる対価。

相関研究 (Correlative studies) : 一般的に臨床試験の中で行われる研究で、病気のプロセスに関わる生物学的標的やグループ間またはあるグループの様々な要素の関連性に対する介入の原因と影響を検討する研究。

偶発的所見 (Incidental finding) : 個人の研究参加者または組織提供者に関する発見で、研究の目的には直接関係しないが、その個人にとって健康上または生殖上の重要性を持つ可能性があるもの。

最小リスク (Minimal risk) : ヒト被験者または組織提供者に対する処置によるリスクのうち、日常生活または定期検診や心理検査で遭遇する確立・規模内にとどまるもの。

最小限のリスクを超えるわずかな増加 (Minor increase over minimal risk) : 最小リスクの閾値をわずかに上回る程度のリスクの増加で、合理的に許容できると考えられるもの。

観察研究 (Observational studies) : 臨床研究の一種で、研究者が被験者または被験者のグループを観察し、関心のある変数を測定するもの。研究者は被験者の治療群と対照群への割り当てをコントロールしない。

償還 (Reimbursement) : 研究対象者が研究に参加した際に発生した自己負担費用の返済。

シャム手術 (Sham procedures) : 臨床試験の対照群として、「治療」群の被験者が受ける手技を模倣して行われるもの。被験者や医師が結果を評価し、被験者がどの試験群に登録されているかを知ることが防ぐために行われる。また、(治療そのものではなく) 処置の実施が疾患プロセスに及ぼす影響をコントロールするために実施されることもある。シャム手術は、侵襲性によって様々なものがある。例えば、生理食塩水注射（被験者に細胞の代わりに生理食塩水を注射する）、偽の心臓カテーテル検査（被験者に心臓カテーテル検査を行うが、細胞は注射しない）、頭蓋骨の部分的な穿頭（頭蓋骨に穴を開け脳手術の体験をさせるが、細胞は投与しない）などがある。

不当な誘導 (Undue inducement) : 研究対象候補者または提供候補者が強い忌避を示す内容に対して、適切な判断を下す能力を損なう恐れがあるほど魅力的な申し出または報酬を提示して同意するよう促すもの。

References

- Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305–1317.
- Bacman, S., Williams, S., Pinto, M. *et al.* Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat Med* 19, 1111–1113 (2013). <https://doi.org/10.1038/nm.3261>
- Bacman SR, Kauppila JHK, Pereira CV, *et al.* MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation [published correction appears in *Nat Med.* 2018 Oct 5;]. *Nat Med.* 2018;24(11):1696–1700. doi:10.1038/s41591-018-0166-8
- Benjaminy S, Kowal SP, MacDonald IM, Bubela T. Communicating the promise for ocular gene therapies: challenges and recommendations. *Am J Ophthalmol.* 2015 Sep;160(3):408-415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.026. Epub 2015 May 30. PMID: 26032192.
- 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.
- Bubela T, McCabe C, Archibald P, Atkins H, Bradshaw SE, Kefalas P, Mujoomdar M, Packer C, Piret J, Raxworthy M, Soares M, Viswanathan S. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen Med.* 2015;10(7):897-911. doi: 10.2217/rme.15.51. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26565607.
- 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, 1497-1504.
- Costa-Borges, N., Nikitos, E., Spath, K. *et al.* (2020) First registered pilot trial to validate the safety and effectiveness of maternal spindle transfer to overcome infertility associated with poor oocyte quality. *Fertility & Sterility (Abstract only)* 114, issue 3, supplement , e71-e72 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.220>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- 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.
- Easson EC, Russell MH. Cure of Hodgkin's disease. *BMJ.* 1963;5347:1704–7.
- 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://archives.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 (2017). FDA Announces Comprehensive Regenerative Medicine Policy Framework. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-comprehensive-regenerative-medicine-policy-framework>
- 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.
- Frei, E. 3rd & Gehan, E. A. Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31, 1828–1833 (1971).
- Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q, Bubela T. Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*. 2017 May 9;8(5):1190–1201. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.03.013. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28416287; PMCID: PMC5425617.
- Haimes, 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.
- Hudson, G., Takeda, Y. & Herbert, M. Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E8–E11 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>
- Human Fertilization and Embryology Authority (2016). Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf
- Human Fertilization and Embryology Authority (2019). Code of Practice, 9th Edition. <https://portal.hfea.gov.uk/media/1527/2019-12-16-code-of-practice-9th-edition-december-2019.pdf>
- Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, Fragouli E, Lamb M, Wamaitha SE, Prathalingam N, Zhang Q, O'Keefe H. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016 Jun 8 534: 383–386.
- Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505–507. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(13\)00146-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459091300146X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(13)00146-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459091300146X%3Fshowall%3Dtrue)
- Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, 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. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(07\)00080-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459090700080X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(07)00080-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459090700080X%3Fshowall%3Dtrue)
- 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/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. <https://isscr.org/the-archives/#GuidelinesArchive>
- Madan K. Natural human chimeras: A review. *Eur J Med Genet*. 2020 Sep;63(9):103971. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103971. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565253.
- National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, and Institute of Medicine. 2009. *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12192>.
- National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society. 2020. *Heritable Human Genome Editing*. Washington, DC.: The National Academies Press. doi: 10.17226/25665. Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.
- Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

Institute of Medicine and National Research Council. 2010. Final Report of the National Academies' Human Embryonic Stem Cell Research Advisory Committee and 2010 Amendments to the National Academies' Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12923>.

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

Kang, E., Koski, A., Amato, P. *et al.* Reply to: Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E12–E13 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1624-2>

Kang E, Wu J, Gutierrez NM, Koski A, Tippner-Hedges R, Agaronyan K, Platero-Luengo A, Martinez-Redondo P, Ma H, Lee Y, Hayama T, Van Dyken C, Wang X, Luo S, Ahmed R, Li Y, Ji D, Kayali R, Cinnioğlu C, Olson S, Jensen J, Battaglia D, Lee D, Wu D, Huang T, Wolf DP, Temiakov D, Izpisua Belmonte JC, Amato P, Mitalipov S. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature* 2016 DOI: 10.1038/nature20592

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.

Kuriyan AE, Albin TA, Townsend JH, *et al.* Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD. *N Engl J Med.* 2017; 376(11):1047–1053. doi:10.1056/NEJMoa1609583

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.

Mazur, P *et al.* 2019 “P-221 Mitochondrial Replacement Therapy Gives No Benefits to Patients of Advanced Maternal Age.” Paper presented to ASRM Scientific Conference and Expo, Philadelphia, Oct. 14–16. <https://asrm.confex.com/asrm/2019/meetingapp.cgi/Paper/2347>

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, 647–653.

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). <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/10/IC2013.pdf>

Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches. *EMBO Rep.* 2020;21(3):e49612. doi:10.15252/embr.201949612

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>

Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, *et al.* (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 18(7): e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

Ravi, P., Kumar, S.K., Cerhan, J.R. *et al.* Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer Journal* 8, 26 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>:

Reddy, Pradeep *et al.* Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, Volume 161, Issue 3 (2015) pp. 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.051>

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.

SB-180 Gene therapy kits: advisory notice and labels. (2019–2020). California State Legislature.

S.D. Tardif, K. Coleman, T.R. Hobbs, C. Lutz, "IACUC Review of Nonhuman Primate Research," *ILAR Journal* 53, no. 2, 2013: DOI: 10.1093/ilar/ilt040.

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.

Sugarman J, Siegel A. How to determine whether existing human embryonic stem cell lines can be used ethically. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 238–9. PMID: 18786411.

Sugarman J, Siegel AW. When embryonic stem cell lines fail to meet consent standards. *Science* 2008; 322: 379. PMID: 18927375.

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

Wang, Tian *et al.* Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell*, 157 (2014), pp. 1591–1604. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.042>

World Medical Association (2018). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Wu, K., Zhong, C., Chen, T. *et al.* Polar bodies are efficient donors for reconstruction of human embryos for potential mitochondrial replacement therapy. *Cell Res* 27, 1069–1072 (2017). <https://doi.org/10.1038/cr.2017.67>

Yamada M, Emmanuele V, Sanchez-Quintero MJ, Sun B, Lalloos G, Paull D, Zimmer M, Pagett S, Prosser RW, Sauer MV, Hirano M. Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes. *Cell stem cell.* 2016 Jun 2;18(6): 749–54.

Zhang, John *et al.* "Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF." *Reproductive biomedicine online* vol. 33,4 (2016): 529–533. doi:10.1016/j.rbmo.2016.07.008

**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**

2021年5月