

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特別区
地方厚生(支)局 } 衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医政局研究開発振興課長
(公 印 省 略)

「特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる
再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント」の改訂について

平素より厚生労働行政に御協力いただき厚く御礼申し上げます。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号。以下「法」という。）に基づく認定再生医療等委員会における iPS 細胞等のヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等の造腫瘍性に係る審査については、「特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント」について」（平成 28 年 6 月 13 日医政研発 0613 第 3 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知。以下「平成 28 年通知」という。）において、その審査のポイントをお示ししているところです。

今般、令和元年度厚生労働科学特別研究事業「多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論の在り方に係る研究」（研究代表者：福井次矢 聖路加国際大学聖路加国際病院院長）において平成 28 年通知を別添のとおり改訂することが取りまとめられました。

今回の改訂で追加されたポイントとしては、ES 細胞や iPS 細胞のゲノム所見の確認においてリファレンスが明確に定義されたこと、がんゲノム Cosmic List の更新が反映されたこと、また腫瘍関連遺伝子に変更があった場合の審査のポイントが示されたこととなります。

「腫瘍関連遺伝子リストの更新によって新たな腫瘍遺伝子における変異が検出された場合の考え方」については、特定認定再生医療等委員会において、被験者のリスク・想定しうるベネフィットについても十分に検討し、その検討の結果についても被験者に対し適切な説明・同意を行った上で、研究継続の可否を決定する必要があることについてご留意をお願いします。

引き続き、ヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等を実施するに当たっては、別添を参考とした上で、法に基づく手続きを適切に行うよう、貴管下医療機関及び関係機関に対し周知をよろしくをお願いします。

特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる 再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント

多能性幹細胞由来特定細胞加工物のリスクを評価する際に求められる非臨床試験のうち造腫瘍性評価の要件は、いまだ定まっていない。本報告書の内容は、今後得られる基礎研究の成果、さらには臨床投与患者における注意深い観察、その検体解析で得られる知見を積み上げることにより、常に検証、修正されるべきである。

本報告書は、多能性幹細胞由来特定細胞加工物を用いた治療法を安全かつ可及的速やかに患者のもとに届けるため、将来の開発に寄与する科学的データを集積することを目的としている。

ヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等技術はいまだ挑戦的であり、再生医療等を提供する者、再生医療等を受ける者をはじめ多くのステークホルダーとともに作り上げていく医療である。特定認定再生医療等委員会においては、再生医療等提供計画の科学的妥当性に加え、インフォームド・コンセントに基づく主体的かつ自律的な再生医療等提供計画の対象者（以下、対象者）の参画と、社会としての理解と受容が肝要であることを念頭に審査されたい。

1. 原材料としての多能性幹細胞に求められる安全性等の審査のポイント

(1) 余剰胚又は原料細胞について、以下の点を確認すること

- ・提供者からインフォームド・コンセントを受けている。
- ・ドナースクリーニングが適切に実施されている。
- ・その他国内関連指針・基準適合性が評価されている^{注1)}。

*上記3項目において1つでも該当しない項目がある場合は、臨床利用は許容されない。

注1) 生物由来原料基準、平成24年9月7日薬食発0907第4～6号を参考とする。

(2) 原材料となる多能性幹細胞において、造腫瘍性を否定できない以下のゲノム所見を確認すること

- ・核型異常(Conventional Karyotyping 又は G-Band)
- ・腫瘍関連遺伝子(COSMIC Cancer Gene Census Tier1 + Shibata list)のSNV/Indel及び構造異常(コピー数異常(CNV)等)

なお、核型異常および腫瘍関連遺伝子のSNV/Indelと構造異常について、ヒトES細胞ではそのゲノムを標準ゲノムと比較して妥当性を検討し、ヒトES細胞以外のヒト多能性幹細胞では、ドナーゲノムと比較して妥当性を検討すること。

さらに、標準ゲノム、もしくはドナーゲノムと異なる配列の検討に際しては、データベースでの頻度から判断して多型か変異か、アミノ酸置換を伴うか、タンパク質の機能として機能喪失、機能獲得、優性阻害が推定されるか、ホモ接合体かヘテロ接合体であるか、についても考慮すること。

・腫瘍化促進の可能性のある外来因子の有意な残存

* 上記3項目において1つでも異常を有する場合は、リスク・想定しうるベネフィットを厳密に検討し、臨床利用の妥当性を判断する^{注2)}。これらを満たした多能性幹細胞は、再生医療等安全性確保法下での臨床利用を許容し得る。原材料となる多能性幹細胞のゲノム解析については、未解明の事項が多くあることも含め、対象者への説明同意文書に分かりやすく記載されていることを確認すること。

注2) 対象者に対するリスクを最小化させるため、可能な限り上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することが望ましい。しかしながら、多能性幹細胞のゲノム解析において異常が検出される場合でも、対象者の健康上のベネフィットがそのリスクを上回ると期待しうる場合には、当該多能性幹細胞の使用が許容されることがある。この場合も、FIH試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞を使用することとする。

このリスク・想定しうるベネフィットの評価に当たっては、特に代替治療の有無や疾患の重篤性等のエビデンスに留意し、総合的に判断することが求められる。

移植細胞の種類や、移植細胞数、移植部位、代替治療法の有無、リスクマネジメントプランの内容等により使用が許容されることがある。移植細胞が終末分化細胞か、移植細胞数が比較的少数か、移植部位が腫瘍を起こしにくい環境か、移植後の細胞観察が容易かなどの観点から判断する。

* 腫瘍関連遺伝子に改訂があった場合の審査のポイント

- 1) 多能性幹細胞ストックからの多能性幹細胞受け入れの段階において、最新バージョンの腫瘍関連遺伝子リストに基づいて解析が行われ、複数の細胞株から選定された場合にあっては、当該リストに登録される遺伝子の変異等が検出されない株が優先して選定されていること。
- 2) 腫瘍関連遺伝子リストが改訂されるごとに再解析が行われることを確認すること。再解析により検出されたゲノム変異等が改訂後の腫瘍関連遺伝子リストに認められた場合、多能性幹細胞を受け入れた全ての分化機関にその情報が提供される体制となっていること。
- 3) 再生医療等提供計画の臨床使用株あるいは予定株が前記2)に該当した場合、審査を受けた特定認定再生医療等委員会が主体となり、リスク・想定しうるベネフィットを厳密に検討した上で、臨床利用あるいは継続の妥当性を判断すること。

2. 多能性幹細胞由来特定細胞加工物の造腫瘍性評価の審査のポイント

(1) 臨床利用を目的とした原材料として、前述の項目を満たしていることを確認すること

- ・ 満たしていない場合は、臨床利用は許容されない。

(2) 最終加工物の *in vitro* 試験に関して、以下の点を確認すること

- ・原材料である多能性幹細胞の拡大培養や分化誘導中に新たに生じた核型異常 (Conventional Karyotyping 又は G-Band) や、腫瘍関連遺伝子 (COSMIC Cancer Gene Census Tier1 + Shibata list) の SNV/Indel 及びコピー数異常 (CNV) を含む構造異常が検出された場合のリスクを評価すること。
 - ・新たにかん関連遺伝子のリストが追加された場合、追加された遺伝子の変異が確認され、既に臨床試験が進んでいる場合にはリスクの評価を行い対象者に情報提供すること。
 - ・未分化な多能性幹細胞の残存
 - ・培養期間を超えて培養した場合の、目的外の形質転換や目的細胞以外の細胞の異常増殖
- * 上記4項目において1つでも異常を有する場合は、原則として使用を推奨しないが、対象疾患・投与方法など、リスク・想定しうるベネフィットを厳密に検証することで使用が妥当と判断し得る場合も想定される^{注3)}。なお、リスク・想定されるベネフィットについては、対象者への説明同意文書に分かりやすく記載されていることを確認すること。

注3) 対象者に対するリスクを最小化させるため、可能な限り上記項目において異常がないと判定される多能性幹細胞由来特定細胞加工物を使用することが望ましい。しかしながら、多能性幹細胞由来特定細胞加工物のゲノム解析において異常が検出された場合でも、そのリスクを上回る、対象者の健康上のベネフィットが期待しうる場合には、当該多能性幹細胞由来特定細胞加工物の使用が許容されることがある。この場合も、FIH試験においては、最初の数例によりベネフィットの感触が得られるまでの間は、慎重を期し上記項目において異常が検出されない最終加工物を使用することが望ましい。

このリスク・想定しうるベネフィットの評価に当たっては、特に代替治療の有無や疾患の重篤性等のエビデンスに留意し、総合的に判断することが求められる。

最終加工物の種類や、移植細胞数、移植部位、代替治療法の有無、リスクマネジメントプランの内容等により利用可能な場合がある。移植細胞が終末分化細胞か、移植細胞数が比較的少数か、移植部位が腫瘍を起しにくい環境か、移植後の細胞観察が容易かなどの観点から判断する。

- * 原則として、患者に投与される最終加工物のロットごとに、患者に投与される前に試験が実施される必要があるが、最終加工物の有効期間が短い等の理由により試験の実施が困難である場合は、投与後に試験を実施し、結果に応じた取扱いをあらかじめ定めておくこと。その場合、対象者への説明同意文書にわかりやすく記載されていることを確認すること。

(3) 最終加工物の *in vivo* 造腫瘍性試験について、以下の①～⑩の各々の妥当性を総合的に勘案すること

- ①その目的とヒトへの外挿性と限界
- ②動物種と免疫抑制・不全状態
- ③提供計画で予定される投与の手技

- ④試験での加工物投与部位
- ⑤試験での投与・移植形態
- ⑥予定投与細胞数と *in vivo* 造腫瘍性試験投与細胞数
- ⑦試験観察期間と中間解析する場合の妥当性
- ⑧観察評価項目
- ⑨観察された病理学的所見の評価
- ⑩移植後の観察計画
- ⑪加工物の一部保存計画

なお、*in vivo* 造腫瘍性試験は、がん化のリスクを直接評価するものではなく、ある試験条件下で、ハザードの有無や存在量、免疫不全動物内での要因の発現程度を評価するものである。また、がん細胞は多様性に富むため、*in vivo* 造腫瘍性試験では検出率が低いがん細胞種があることにも留意し、対象者への説明同意文書に分かりやすく記載されていることを確認すること。

*原則として、患者に投与される最終加工物又はそれと同等の最終加工物において、少なくとも1回実施すること。

(4) リスクマネジメントプランの妥当性について確認すること

- ・フォローアップ計画
- ・腫瘍発生時の対処方法(外科的切除や薬剤投与等)

(5) ポテンシャルベネフィットの観点から提供計画の妥当性について確認すること

- ・代替治療法を確認し、有る場合は既存の治療方法との比較
- ・投与時の予後
- ・投与しない時の予後 他

3. 腫瘍関連遺伝子に変更があった場合の審査のポイント

1.及び2.において、腫瘍関連遺伝子(COSMIC Cancer Gene Census Tier 1 + Shibata list)を確認する必要性を規定したが、これらのリストは最新の知見に基づいて変更される場合がある。その場合、次に掲げる方法がとられていることを確認すること。

(1) 原則として、原材料としての多能性幹細胞及び最終加工物について、最新のバージョンのリストに基づいてゲノム解析が行われていること。その結果の取り扱いは、1.及び2.に従っていること。

(2) 製造や特定認定再生医療等委員会で適合性の確認が完了した後に腫瘍関連遺伝子リストの更新があった場合も、原材料としての多能性幹細胞及び最終加工物について、最新のバージョンに基づいて再解析を行い、その結果に基づいて評価が行われていること。原材料としての多能性幹細胞を製造する機関から、最終加工物を使用する機関に対して、再解析に係る十分な情報が提供されていること。

(3) 腫瘍関連遺伝子リストの更新によって新たな腫瘍関連遺伝子における変異が検出された場合であっても、すでに患者へ投与された後である場合や、対象者への投与を予定して治療計画が立てられている場合など、再生医療等の提供を中止することによって対象者に与える影響が大きいと考えられる場合は、特定認定再生医療等委員会においてリスク・想定しうるベネフィットを十分に検討し、提供の可否を判断すること。その場合、腫瘍関連遺伝子に詳しい専門家に対して技術専門員として意見を求めること。

*特定認定再生医療等委員会において提供の可否が判断されることから、原材料としての多能性幹細胞を製造する機関では、多能性幹細胞に新たな腫瘍関連遺伝子の変異が検出された場合であっても、提供実績のある株については、直ちに回収は行わず、継続して提供できる体制が整っていることを確認する必要がある。

4. 参考情報

ヒト細胞では培養により核型変化などの遺伝子変異が検出されることが知られている。核型が安定しているヒト二倍体線維芽細胞でさえも一塩基遺伝子多型(SNP)アレイによる解析では若干の変異を示し、また非二倍体の核型が、明らかな正常組織においても時々観察されることがある。*in vitro* で観察される核型異常細胞やその他の遺伝子変異を持つ細胞の安全性に関しては、世界的にもまだ結論は出ていない。遺伝的安定性のベースラインとなる遺伝子情報は、細胞種や培養方法によって異なる。継代培養において遺伝子複製の絶対的安定性を示す細胞はない。したがって、潜在的ハザードである遺伝的不安定性を最小限にするため培養期間及び継代回数を制限し、培養条件の方法や変更の影響に対するリスク評価を行うべきである。

次世代シーケンサー等の先端技術によるゲノム情報・エピゲノム情報については、遺伝子変化(変異のタイプとそのアレル頻度)に対する検出感度と適切なコントロールの入手可能性を今後の課題として検討しつつ、造腫瘍性との関連性について科学的検証を進め、試験法として利用することの妥当性を評価すべきである。なお、特定細胞加工物の造腫瘍性等の安全性との関連性が科学的に明らかになった変異に関しては、例えば、

- ① 超長期培養後、既知の腫瘍関連 SNV/Indel や CNV を検出するための検査
- ② 超長期培養後、既知の腫瘍関連エピゲノム変化を検出するための検査
- ③ 対象疾患との関連性又は特定細胞加工物中の分化細胞の機能異常との相関が既知の遺伝子変異を検出するための検査

といった検査を実施することにより、特定細胞加工物の安全性向上が期待される。

ただし、特に多能性幹細胞由来特定細胞加工物については、新規性が極めて高くリスク予測が困難なため、安全性確保のための議論の参考情報(reassuranceのための補完情報)として、腫瘍発生その他の有害事象との関連性が既知の遺伝子変異について、あらかじめ確認しておくことが望ましい。すなわち、低アレル頻度遺伝子変異の分析的検出限界など、試験法の性能を明らかにした上で、上記①～③を確認することが望ましい。①～③の変異が検出された場合の多能性幹細胞由来特定細胞加工物の臨床投与の判断については、患者の重篤度、治療の緊急性等を踏まえて判断する。

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論に係る研究

研究代表者

福井 次矢（聖路加国際大学 聖路加国際病院・院長）

研究分担者

赤澤 智宏（順天堂大学・教授）

油谷 浩幸（東京大学先端科学技術研究センター・教授）

牛島 俊和（国立がん研究センター研究所 先端医学生物学研究領域エピゲノム解析分野・分野長）

梅澤 明弘（国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所・副所長）

岡野 栄之（慶應義塾大学医学部・教授）

小川 誠司（京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座・教授）

掛江 直子（国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生命倫理研究室・室長）

後藤 弘子（千葉大学大学院専門法務研究科・教授）

佐藤 陽治（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部・部長）

澤 芳樹（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

早川 堯夫（国立医薬品食品衛生研究所）

平家 勇司（聖路加国際病院）

松山 晃文（藤田医科大学・教授）

森尾 友宏（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野・教授）

山口 照英（日本薬科大学・客員教授）

山中 伸弥（京都大学 iPS 細胞研究所・所長/教授）

研究協力者

真木 一茂（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

南 砂（読売新聞東京本社）