

日本医療研究開発機構 再生医療の実現化ハイウェイ  
課題 D「再生医療の実現化に向けた研究開発における倫理上の問題に関する調査・検討・支援」作成

# 再生医療審査研修会 テキスト

令和2年3月作成



## 目次

1. 本テキストの趣旨と倫理審査講習会の概要	長村 文孝 … 5
2. 再生医療倫理審査研修会の経緯、今までの内容	長村 文孝 … 9
3. 再生医療の倫理課題概要	長村 文孝 …15
4. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律関連資料と留意点	長村 文孝 …19
5. 認定再生医療等委員会における審査フローについて 特定認定再生医療等委員会 審査フロー	田代 志門 …21
6. 再生医療実施機関における事務手続き上の問題	岡田 美和子…41
7. 第6回倫理審査研修会・模擬審査委員会 模擬実施計画書・模擬説明同意文書・模擬スケジュール表	長村 文孝 …47
8. 模擬審査委員会ディスカッションのまとめ	長村 文孝…125
9. ファシリテーターより 高嶋 佳代、吉田 修馬、楠瀬 まゆみ…	129
10. 結語	長村 文孝…135

## 執筆者（五十音順、所属は本テキスト作成時）

岡田 美和子	東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター
楠瀬 まゆみ	理化学研究所生命医科学研究センター
高嶋 佳代	京都大学 iPS 細胞研究所上廣倫理研究部門
田代 志門	東北大学文学部
長村 文孝	東京大学医科学研究所先端医療開発推進分野
吉田 修馬	東京大学生命・医療倫理教育研究センター



## 1. 本テキストの趣旨と倫理審査講習会の概要

長村 文孝

平成 22 年 6 月 18 日に「新成長戦略」について閣議決定がなされ、「ライフイノベーションの加速計画」と「グリーンナレッジイニシアティブ」の 2 大イノベーション、新成長戦略として掲げられた。「ライフイノベーションの加速計画」では、再生医療、新たながん医療、鬱病・認知症等の克服などが課題として挙げられ、社会的に要望の強い分野での医療開発を加速し、難病の克服と国際競争力強化による成長を実現することが目標とされた。

再生医療においては、基礎研究と臨床応用の間に横たわり、多くの研究が頓挫することから「死の谷」と呼ばれる段階を切れ目なく円滑に開発するために、「再生医療の実現化ハイウェイ」が長期的なプロジェクトとして設定された。新たな医療開発においては、倫理的・社会的な問題の解決が重要となるが、「再生医療の実現化に向けた研究開発における倫理上の問題に関する調査・検討・支援」を目的として「課題 D」が設けられた。

「課題 D」においては、再生医療における倫理教育を主な目的の 1 つとし、講習会を開催することとした。平成 23 年度より研修会は継続して実施してきているが、そのなかでも倫理審査研修会が平成 25 年度から平成 30 年度まで 6 回毎年度開催した。この再生医療倫理審査研修会は、再生医療に関する倫理審査教育の必要が言われているが、その機会が乏しいという声、あるいは、他の委員会との意見交換や審査の水準がどの程度なのかを知りたいという声に応えたものである。倫理審査委員会の対象としては、開始当初は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で実施される臨床研究を対象とし、平成 26 年 11 月に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行されてからは、同法での（特定）認定再生医療等委員会で審査される臨床研究を対象とした。これは同法の施行により、どのように（特定）認定再生医療等委員会の運営や審査を行うべきなのかが当時、大きな課題であったからである。

今回、課題 D が行ってきた再生医療の倫理審査教育について、より多くの方や機関で利用できるようにテキストとして取りまとめ、併せて副教材を提供するものである。

再生医療研修会は、参加者を含めた多くの方の意見を参考に改良を重ね、最終的には、午前に再生医療の審査に係わる基本的事項やその時のトピックス（例：再生医療等の安全性の確保等に関する法律の制定、臨床研究法の制定による再生医療等の安全性の確保等に関する法律の改正）の講義を行い、午後に「特定認定再生医療等委員会 審査フローシートの説明」を行い、その後に模擬実施計画書と模擬説明同意文書を基に模擬審査委員会を行う形式として定着した。この模擬倫理審査委員会は下記の流れで実施している。

模擬審査委員会の流れ：

- ① 模擬研究者から実際の（特定）認定再生医療等委員会を想定して、模擬実施計画書

と模擬説明同意文書を用いて 15 分～20 分程度で説明を行う。

- ② 参加者を 5, 6 人のグループに分け、各グループで司会、書記、模擬審査委員会での発表者、全体討論での発表者を決め、模擬倫理審査委員会での質疑応答での質問や意見を課題 D のファシリテーターと共に取り纏める。
- ③ 模擬審査委員長の司会で、模擬研究者を相手に各グループの代表が質疑応答を行う。
- ④ 各グループで質疑応答を受けて、承認、条件付き承認、あるいは否決等の審査結果を決め、また、問題点や意見についても取り纏める。この際、課題 D のファシリテーターが必要に応じてグループ・ディスカッションの補助を行う。
- ⑤ 各グループより審査結果と、問題点や意見の発表を行う。
- ⑥ 全体討論として、審査のポイントや各施設での状況等について意見交換や検討を行う。

本テキストは下記の内容から構成されている。

- 再生医療倫理審査研修会の経緯、今までの内容
- 再生医療の倫理課題概要
- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律関連資料と留意点
- 定再生医療等委員会における審査フローについて 定再生医療等委員会における審査フローについて
- 再生医療実施機関における事務手続き上の問題
- 第 6 回倫理審査研修会・模擬審査委員会にて使用した、「模擬実施計画書」、「模擬説明同意文書」、「模擬スケジュール表」：重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS 細胞由来臍細胞移植臨床研究 第 I 相試験（
- 上記模擬審査委員会での検討事項のまとめ
- ファシリテーターより：模擬審査委員会での各グループ検討で気が付いた点・留意事項、議論を進めるためのポイント、他の委員と意見を合わせるためのポイント等

また、別冊①と別冊②を作成している。別冊①は下記の資料により校正されている。分量が膨大であるため、テキストには含めず、電子版として作成している。

- ① 再生医療等の安全性の確保等に関する法律での実施計画書・説明同意文書記載項目チェックリスト
- ② 厚生労働省令第百十号に法律施行規則を追記した資料
- ③ 臨床研究法と再生医療等の安全性の確保等に関する法律を比較した資料
- ④ 模擬実施計画書、模擬説明同意文書、模擬審査委員会での質疑応答
  - i. 膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法（第 I 相試験）（平成 27 年度・第 3 回で用いた資料を改訂したもの）
  - ii. 歯槽骨欠損に対する臍帯間葉系細胞間葉系細胞移植療法（第 I 相試験）（平成

28年度・第4回で用いた資料を改訂したもの)

- iii. 肝硬変に対する間葉系細胞(自己骨髄由来、臍帯由来)移植療法 第I相試験  
(平成29年度・第5回で用いた資料を改訂したもの)

各研修会では、模擬審査のビデオ撮影を行ってきた。本テキスト発行時の令和2年3月の時点と、法あるいは指針が異なっているため、現行とは整合性の合わないところがあるが、進め方や概要がわかりやすいように電子媒体として別冊②としてまとめた。収録した研修会は、別冊①に記載した第3回から第5回と平成30年度開催の第6回である。こちらは、模擬の研究者からのプレゼンである。質疑応答と総合討論は、全ての参加者から掲載の許諾を得ることが困難であるため、割愛し、別冊①にとりまとめているので参考にされたい。

#### 本テキストの使用方法

今回、本テキストと別冊①、②を作成している。これらを用いて再生医療の倫理教育、審査教育等に活用できると考えられる。使用の方法は例えば下記のような使い方が挙げられる。

1. 資料集として使う
2. 審査フローを用いて実際に審査を行う、あるいは申請資料の確認を行う
3. 各審査委員会で委員教育用として用いる
4. 研究者、関連する医療スタッフの教育用として用いる
5. 大学院等での学生用教育教材として用いる

使い方も、テキストから模擬実施計画書等を印刷して用いる。ビデオ撮影した模擬審査委員会の様子を含めて教材とする等、時間、対象、目的により、自由に組み合わせて用いることができると考えている。

今回、今までの研修会で実施してきた内容を今回このようにテキストとして取り纏めたが、今後の再生医療の審査あるいは倫理教育として役立つことができれば幸いである。





## 2. 再生医療倫理審査研修会の経緯、今までの内容

長村 文孝

「課題 D」では、再生医療に関連した講習会は平成 23 年度に初回を開催した。初回は、被験者対応や研究者の支援で多くの問題意識を有しており、また、対応に苦慮しているという声の多い臨床研究コーディネーターを対象として開催した。これには、現場での問題点あるいは率直な意見を取りまとめる意図も含まれていた。平成 24 年度はこれを再生医療に係わる、研究者、医療者、事務等に幅広く拡大した。

これら 2 回のアンケート調査、あるいは課題 D に寄せられる意見を踏まえて平成 25 年度からは倫理審査研修会として実施した。各回ともに参加者にアンケート調査を行い、より学習したい項目、研修のために不足している項目等の情報を収集し、これらの結果と、法規・ガイドラインの改正等を検討して次回以降の研修会に反映していった。

平成 23 年度講習会の概要は以下のとおり。(所属は開催当時)

開催日時：平成 24 年 3 月 10 日

講習名：再生医療における臨床研究コーディネーター向け生命倫理講習会

対象：再生医療に携わる臨床研究コーディネーター、その他再生医療に関心のある方

内容： 講義 生命倫理概論・本コースの意義 (赤林朗 課題 D)

講義 再生医療臨床研究実施までの流れと注意点 (星和人 東京大学医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部)

講義 ES 細胞・iPS 細胞及び問題点 (辻浩一郎 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター幹細胞プロセッシング分野)

講義 再生医療固有の倫理的な問題点 (武藤香織 課題 D)

講義 再生医療の法・規制概論 (松山晃文 先端医療振興財団再生医療開発支援部・課題 C)

講義 再生医療の法的问题点 (大西達夫 弁護士)

講義：先進医療被験者の心理と注意点 (大木桃代 文教大学人間科学科心理学科)  
全体ディスカッション、簡易的ロールプレイ

平成 24 年度は、平成 23 年度の講習の結果を基に内容を再検討し、特定の職種等ではなく参加者の対象を広く、また、より再生医療について深い内容で行うこととした。(所属は開催当時)

開催日時：平成 25 年 2 月 2 日

講習名：再生医療における医療者向け生命倫理講習会

対象：再生医療に係わる医療者・関係者

- 内容： 講義 再生医療概論、体性幹細胞・ES細胞・iPS細胞とは（辻浩一郎 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター幹細胞プロセッシング分野）
- 講義 iPS細胞の現状とその周辺（八代嘉美 慶應大学医学部総合医科学研究センター）
- 講義 再生医療基礎研究における倫理的課題と倫理審査（神里彩子 課題D）
- 講義 再生医療の規制を今後の動向（松山晃文 先端医療振興財団再生医療開発支援部・課題C）
- 講義 再生医療に係わる補償賠償問題（辻純一郎 J&t 治験塾）
- 講義 再生医療臨床研究のコーディネーター（佐野裕子 大阪大学医学部附属病院未来医療センター）
- 講義 再生医療固有の倫理的問題（武藤香織 課題D）
- 講義 メディアは先端医療の敵か？味方か？（宮田満 日経BP社）
- 総合討論

その後、再生医療に関する倫理審査教育が必要であるという意見が多くなり、また、各審査委員会における審査レベルのバラツキが大きいのでは、と問題点として指摘されるようになったことから、平成25年度からは、再生医療の倫理審査研修会として開催することとし、第1回再生医療倫理審査研修会として開催した。各研修会の概要は下記のとおり。

#### 第1回再生医療倫理審査研修会

開催日時：平成25年12月14日

- 内容： 講義 研究倫理と倫理審査の概論（武藤香織 課題D）
- 講義 再生医療の倫理と規則 基礎研究編（神里彩子 課題D）
- 演習1 インフォームドコンセント・フォームの事例検討：課題Dで作成した。疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究事業での説明文書・同意文書を用いてのグループ・ディスカッション
- 講義 再生医療の倫理と規制 応用研究編（松山晃文 医薬基盤研究所 課題C）
- 演習2 模擬審査委員会 「膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法（第I相試験）」

参考資料として下記の資料をハンドアウトに添付した。

- ・ ヒト幹細胞を用いる臨床研究倫理審査委員会 倫理審査フローシート
- ・ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- ・ ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ・ ヘルシンキ宣言（2013年改訂 英文）
- ・ ISSCR 幹細胞の臨床応用に関するガイドライン

- ・ ISSCR 幹細胞治療について患者ハンドブック
- ・ 米国 FDA “DRAFT Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products”（日本語訳 最近、確定版が発出されている）
- ・ 米国 FDA “DRAFT Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products”

## 第2回再生医療倫理審査研修会

第1回では模擬審査委員会の時間が足りなく、また、模擬審査でのグループ・ディスカッションの必要性と有用性が認められた。そのため、下記のように実施することとして時間をかけることとした。また、再生医療等の安全性の確保等に関する法律と薬事法の改正時期であったことから、両者の講義に時間を割いた。

- ① 模擬研究者からの研究の説明
- ② 説明内容と実施計画書・説明同意文書に関するグループ・ディスカッション
- ③ 模擬研究者と各グループの代表者による模擬審査委員会・質疑応答
- ④ 質疑応答を踏まえての承認の可否・承認条件等のグループ・ディスカッション
- ⑤ 各グループからの発表
- ⑥ 全体討論

開催日時：平成27年2月7日

内容： 講義 再生医療新法・改正薬事法と知財（松山晃文 医薬基盤研究所 課題C）  
 講義 特定認定再生医療等委員会 審査フローシートの説明（田代志門 課題D）  
 模擬審査委員会 「歯槽骨欠損に対する臍帯間葉系細胞由来骨芽細胞様細胞移植療法（第一相試験）」

ハンドアウトには下記の資料を含めた。

- ・ 厚生労働省令第百十号に法律施行規則を追記した資料
- ・ 細胞調製施設に関する薬機法・GCTP省令と再生医療新法・省令の比較表
- ・ 医薬品GCPと再生医療等製品GCPの比較表
- ・ ヘルシンキ宣言
- ・ 日本再生医療学会 健康被害補償に関するガイドライン

## 第3回再生医療審査研修会

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の運用が始まったことから、実際の運用での課題を中心に講義を行った。

開催日時：平成27年10月31日

内容： 講義 再生医療新法実施で見えてきた課題 (松山晃文 医薬基盤研究所 課題 C)  
講義 特定認定再生医療等委員会の運営での課題 (片野尚子 東京医科歯科大学)  
講義 倫理の視点からの再生医療の最近の課題 (加藤和人 大阪大学)  
講義 特定認定再生医療等委員会 審査フローシートの説明 (田代志門 課題 D)  
模擬審査委員会 「膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞再生療法 (第一相試験)」 再生医療新法完全対応版として使用  
ハンドアウトには下記を含めた。

- ・ 再生医療等提供計画等の記載要領の改訂等について
- ・ 厚生労働省令第百十号に法律施行規則を追記した資料
- ・ 日本再生医療学会 健康被害補償に関するガイドライン

#### 第4回再生医療審査研修会

倫理審査において一般の立場の委員がどのように審査に係わるべきか、また、一般の立場の委員に対して専門性の高い再生医療についてどのように委員教育をすべきは大きな問題である。第4回は、認定NPO法人ささえあい医療人権センターCOMLと連携し、一般の立場の委員教育の研修会として実施した。

開催日時：平成28年9月3日

内容： 講義 一般の立場の委員とは何か ～養成講座の取り組みから～ (山口育子 認定NPO法人ささえあい医療人権センターCOML)  
講義 一般の立場の委員とは何か ～倫理審査委員会の歴史から (武藤香織 課題D)  
講義 一般の立場の委員の経験より (中井まり ムコネット Twinkle Days・大阪大学委員会委員、永山悦子 毎日新聞・東京医科歯科大学委員会委員)  
総合討論 一般の立場の委員について  
講義 再生医療の基礎と倫理的検討のポイント (長村文孝 課題D)  
講義 特定認定再生医療等委員会倫理審査のポイント 審査フロー (田代志門 課題D)  
模擬審査委員会 説明同意文書を中心に「歯槽骨欠損に対する臍帯間葉系細胞由来骨芽細胞様細胞移植療法 (第一相試験)」 臍帯バンクを用いた同種細胞を想定

#### 第5回再生医療審査研修会

再生医療等の安全性の確保等に関する法律での審査基準の均てん化、実際の運用の問題点への対応を目的として実施した。

開催日時：平成 29 年 12 月 2 日

内容： 講義 考える再生医療の審査 厳しすぎず甘えすぎず (松山晃文 医薬基盤研究所 課題 C)

講義 再生医療の安全性情報に係わる留意点 (上田恵子 東京大学医学部附属病院)

講義 課題 D より 再生医療の研究倫理の最近の話題 (高嶋佳代 課題 D)

講義 特定認定再生医療等委員会倫理審査のポイント 審査フロー (田代志門 課題 D)

模擬審査委員会 「肝硬変に対する間葉系(自己骨髄由来、臍帯由来)移植療法第一相試験」 第一相試験段階で自己骨髄由来間葉系細胞と臍帯由来(同種)間葉系細胞を比較して実施する試験デザインを想定

ハンドアウトには下記を含めた。

- ・ 厚生労働省令第百十号に法律施行規則を追記した資料
- ・ 日本再生医療学会 健康被害補償に関するガイドライン

#### 第 6 回再生医療審査研修会

再生医療等の安全性の確保等に関する法律は、臨床研究法成立を受けて、臨床研究実施に係わる項目等が追加されて、大幅な改正が行われた。模擬倫理審査員会用の模擬実施計画書と模擬説明同意文書も改正の内容に合わせて大幅な修正を行い用いた。

開催日時：平成 31 年 1 月 26 日

内容： 講義 再生医療におけるサイエンス探究、技術評価、そして倫理審査 (松山晃文 藤田医科大学再生医療学、課題 C)

講義 再生医療研究の質向上に向けた取組とナショナルコンソーシアム (岡田 潔 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター ナショナルコンソーシアム)

講義 ヒトゲノム受精胚ゲノム編集に関する規制の動向 (神里彩子 課題 D)

講義 特定認定再生医療等委員会倫理審査のポイント 審査フロー

模擬審査委員会 「重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS 細胞由来膵細胞移植臨床研究 第 I 相試験」

ハンドアウトには下記を含めた

- ・ 実施計画書・説明同意文書記載項目チェックリスト
- ・ 厚生労働省令第百十号に法律施行規則を追記した資料 改正点を反映したもの
- ・ 臨床研究法省令 法律施行規則詳解を追記したもの

※講師の敬称略、所属は各研修会開催時点



### 3. 再生医療の倫理課題概要

長村 文孝

再生医療の実現化ハイウェイの課題D「再生医療の実現化に向けた研究開発における倫理上の問題に関する調査・検討・支援」の代表である武藤香織東京大学医科学研究所公共政策研究分野教授は挨拶として、「再生医療の臨床研究の適切な実施に際しては、各研究機関において、基礎研究の段階から研究者に対する一貫した倫理支援が提供されると同時に、倫理審査委員会で十分な審議が行われなければなりません。しかしながら、現在我が国においては、研究機関ごとに倫理支援や倫理審査の体制の質にばらつきがあり、標準化されたシステムが確立されているとまでは言い難いです。くわえて、再生医療の分野にはそれ特有の倫理的課題があるとされていますが、再生医療に特化した倫理支援や倫理審査のあり方は必ずしも明確ではありません。そこで本研究では、まず、再生医療の臨床研究に従事する研究者、研究機関、施設の倫理委員会等に、具体的な倫理支援を提供します。また、再生医療研究に関する倫理的・法的・社会的課題（ELSI）に対して、学際的な研究グループを組織して包括的に取り組むことにより、再生医療における倫理支援・倫理審査体制の確立を目指します。」と述べている。倫理上の問題、あるいは審査と言っても、新しい医療分野においては、科学的妥当性ならびに法・規制の遵守であっても過去の例が無く、新たに考えていく必要がある。そのため、倫理審査研修会においても、科学的妥当性とは何か、法・規制で重視しなくてはならないことは何か、そして、ほとんどがFirst in Human 試験であり、人での有効性と安全性の情報が少ない状況でどのように考えるのかの情報提供が必要であった。研修会ではそのような情報をタイムリーに提供するために、講演を行っていた。

法・規制としては第5章の「認定再生医療等委員会における審査フローについて」にまとめられている。ここでは、主に科学的妥当性として、そして臨床試験としてどのように審査を行うのかについてのポイントをまとめる。

倫理審査のポイント（第4回 講師：田代 志門 より）

1. 全体を漏れなくチェック（網羅性）
  - ・ 特定の委員が欠席したり、委員が交代すると「指摘漏れ」が出るような委員会は良くない
  - ・ 審査すべき要点（範囲）を委員間で共有しておく
2. 適切な順序でチェック（順序性）
  - ・ 限られた時間で網羅的な審査を行うためには、効率的な順番がある
  - ・ 研究の科学的妥当性が固まらないうちから、説明文書のわかりにくさを指摘しても仕方ない

再生医療等製品の特徴 (第4回 講師：長村 文孝 等 より)

● 細胞の特徴

1. 同じ種類の細胞であっても、低分子化合物や抗体のような医薬品と異なり、細胞間でのバラツキがある (細胞表面の形質等)。バラツキがあることを念頭に置く必要がある。
2. 調製しているうちに死ぬ細胞もあり、100%生きているとは限らない。また、培養や保管の温度や pH、培養液により性質が変化しやすい。
3. 移植してからどの程度細胞が生きているのか、増殖するのか、腫瘍化や他の細胞に変化しないのか、他の部位に移動して増殖しないのか、の懸念。

● 製造

1. アカデミアで製造された製品を用いることが多い。その他場合には、製造に関する標準業務手順書、設備、人員、品質保証等の体制が整っているか。
2. 大量製造した場合に、初期の小規模製造と同じ品質・製品といえるか。それを保証するための方策が検討されているか。
3. 牛胎児血清等の動物由来原材料を使用することがある。また、人に投与することを意図していない試薬等を用いることがある。

● 用いる細胞による差

1. 原料としての細胞の種類：①ES 細胞、②iPS 細胞、③体性幹細胞 (間葉系細胞が代表的だが、骨髄由来、脂肪由来、歯髄由来、臍帯由来などの組織由来かによって差がある)
2. 上記の細胞の種類によりリスクや懸念点が異なる。(例：iPS 細胞の腫瘍化)
3. 自己 (あるいは自家、自分の細胞を用いる)、同種 (あるいは他家、他の提供者の細胞を用いる)、異種 (他の動物種由来)、でリスクや製造としての懸念が異なる。

幹細胞の種類による差

	体性幹細胞 (間葉系細胞)	ES 細胞	iPS 細胞
長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ がん化の懸念がない</li> <li>・ 誰からも作成できる</li> <li>・ 多くの組織から作成できる</li> <li>・ 分化させなくても機能を有する</li> <li>・ 抗炎症作用・免疫抑制作用を有する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多分化能 (万能性) を有する</li> <li>・ 増殖が早い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多分化能 (万能性) を有する</li> <li>・ 増殖が早い</li> <li>・ 誰からも作成できる</li> </ul>
短所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多分化能 (万能性) が弱い</li> <li>・ 由来組織により性質が異なる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 受精卵を用いる (倫理的課題)</li> <li>・ 培養で動物由来培養液やフィーダー細胞を使用することが多</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 導入遺伝子や導入方法により効率や腫瘍化のリスクが異なる</li> <li>・ 遺伝子導入によるゲノムへの影響の懸念</li> </ul>



		い ・他家での利用であり、移植免疫が発生する ・未熟な細胞の混入の危険性 ・奇形腫等の発生の懸念	・培養で動物由来培養液やフィーダー細胞を使用することが多い ・他家移植の場合、移植免疫が発生する
--	--	---	---

● 非臨床試験・動物実験

1. 人の細胞を動物に移植して行うが、免疫による排除や影響、人とは異なる体内環境等で人と同じように作用するかが不明なところがある
2. 免疫不全動物モデルならば免疫による拒絶はないが、大型動物になるほど、免疫不全の程度が弱くなる。
3. 病気を再現しているモデル動物がない場合が多い。また、人と全く同じ病態とは限らない。
4. 安全性を判断するための試験をどのように設定するか、どのように解釈するかが、高度に専門的であることが多い。

● 開発戦略

1. 臨床研究としての実施だけではなく、将来的にどのように応用するのかの展望・出口戦略が検討されているか（例：企業への導出、治験の実施、先進医療の実施等）。
2. 将来的に製造あるいは採算で問題がないか。

● 採取が必要

1. 採取によってはドナーに負担や危険が生じる。
2. 自家の場合、細胞調製でトラブルが生じ投与に影響する懸念がある。また、採取から投与まで時間が非常にかかる場合がある。
3. 他家として用いられる場合、利用範囲、関係する企業等機関、商業利用、利潤の発生等どこまで説明するか。また、同意の撤回をどのようにするか。

● 移植・投与について

1. 投与する際に、手術等リスクを伴う場合がある。有効性が明確でない場合に、そのリスクが許容できるか。
2. 移植した細胞の状態（不具合、感染等）によって取り出す場合、手技によるリスクを共成ることがある。
3. 他家の細胞を移植する場合、免疫拒絶として免疫抑制剤を使用することがあり、その副作用の懸念がある。

- 早期の臨床研究として
  1. 被験者の金銭的負担はどの程度か、何時までか（長期の観察が必要な場合が多い）
  2. 重症あるいは予後不良の患者が多く、リスクとベネフィットの勘案、あるいは被験者としての適格性をどのように設定するかが困難。
  3. 重症患者の方が有効性を必要としたり、他に治療方法が存在しないことから、参加者としては適当であることが多い。しかし、有害事象が発生した場合にはリスクが被験者に及ぼす健康被害の程度が大きくなる。
  4. 診療と研究の違いについて、他の治療方法より区別が難しいことが多い（有効性についてある程度見込めないと人への投与が法での規程により難しい等）
  5. プラセボ（偽薬）を利用することが難しい。あるいは利用する場合移植の手術によるリスクを伴う場合がある。
  
- その他
  1. 細胞は、ドナーの DNA を含んでおり、個人を識別できる情報を有している。個人情報保護にどのように配慮するか。
  2. 遺伝子編集を行うか。その場合にはどのようなリスクがあるか。

上記は、最も単純化したポイントである。研究の進歩等により、これらのポイントは今後急激に変化する可能性がある。それぞれの立場により、何を検討すべきかを継続的に取り纏めると審査あるいはその準備等に役立つものと考えられる。

#### 4. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律関連資料と留意点

長村 文孝

再生医療を研究として人に投与する臨床研究（あるいは「臨床試験」）を実施する場合には、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号）」による治験（医師主導治験を含む）か、再生医療等の安全性の確保等に関する法律での臨床研究か、のどちらかで行うこととなっている。治験においては、得られた結果を承認申請資料として使用できるが、臨床研究の場合には承認申請用資料としては使用できず、先進医療 B での申請や保険収載の判断資料として用いる可能性があるという違いがある。

アカデミアあるいはベンチャー企業が治験を実施する場合には、医薬品医療機器総合機構（PMDA）での「レギュラトリーサイエンス総合相談（RS 総合相談）」と「レギュラトリーサイエンス戦略相談（RS 戦略相談）」を活用することができる。RS 戦略相談では、製造・規格・品質に係わる相談、非臨床試験の充足性による安全性の相談、臨床試験のデザイン等に関する相談を行うことができる。これらの項目を対面助言にて PMDA と合意に達した場合には、治験届け提出時に大きな問題が生じることはほとんどない。このように治験においては、RS 戦略相談を通じて問題点が抽出され、それに対応した場合には対面助言の記録にも残るため、規制当局による見解に基づいて治験審査委員会では審議を行うことができる。臨床研究の場合には、このような相談の場は規制的に存在しないことから、審査は、第一種再生医療等製品の場合には「特定認定再生医療等委員会」と厚生労働大臣に計画を提出した後に行われる「厚生科学審議会」であり、第二種再生医療等製品の場合は「特定認定再生医療等委員会」で、第三種再生医療等製品の場合には「認定再生医療等委員会」で行われる。そのため、各委員会での審査の責任は大きく、法規・通知等を十分に把握しておく必要がある。

厚生労働省は、再生医療の臨床研究等に関する「再生医療について」を公開し（[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/saisei\\_iryuu/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/saisei_iryuu/)）、この中には、関連法令等についても取り纏めたページが含まれている（[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000150542\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000150542_00001.html)）。関連法令等に関しては、この情報が最もまとまっている。法令等としては下記が記載されている。

1. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成二十五年法律第八十五号）
2. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令（平成26年8月8日政令第278号）
3. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行等について（平成26年9月26日医政発0926第1号厚生労働省医政局長通知）
4. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（厚生労働省令第110号）

5. 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（平成 26 年 10 月 31 日医政研発 1031 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

1 の法律を 3 の法律の施行令と 5 の取扱い通知が補足し、4 の省令を 5 の取扱い通知が補足するようになっている。また、最初に発出された時には臨床研究としてどのように実施するのかという記載が乏しかったが、臨床研究法の施行により改正がなされ、4 の省令と 5 の取扱い通知が改正されている。これらを体系的にとりまとめないと把握が困難となっている。そのため、我々は、1 の法律に 3 の施行令と 5 の取扱い通知を追記した文書と、4 の省令に 5 の取扱い通知を追記した文書を作成していたが、平成 30 年の 4 の省令と 5 の取扱い通知の改正を反映させた版を作成し、活用している。実施の臨床研究の審査という観点からの運用としては、4 の省令通知を基にした文書が有用であり、本テキストでは別冊①に収載している。これは 1 例であるが、体系的に把握し、また、改正等に合わせて修正して運用していく必要がある。このような運用を行いやすくするために、課題 D では認定再生医療等委員会における審査フローを作成しており、本テキストの第 5 章に解説とフローが掲載されている。

上記の文書は、網羅的であるが、一方、文書量として膨大であり、把握がしにくい問題がある。最初に全体像を把握するためには、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律について」が簡潔にまとまっており、使用しやすい。また、「事務連絡等について」（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000150542.html>）のページには、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律等に関する Q&A について」が掲載されている。この Q&A を早い段階で通読することも全体像を把握するのに簡便で役立つと考えられる。また、その他の情報も掲載されており、取り扱う内容によって必要な通知等を追記して手持ちの資料としておくことも有用と考えられる。

治験と臨床研究での違いとして、責任医師、医療機関の長等の責務が異なることが挙げられる。その概要については、「6. 再生医療実施機関における事務手続き上の問題」にまとめられている。再生医療等を未承認の製品を用いて、あるいは、適応外として使用する場合には再生医療等の安全性の確保等に関する法律に準拠するが、適応内の介入研究で企業等から臨床研究に係わる資金の提供がある場合には臨床研究法により認定臨床研究審査委員会での審査となり、適応内介入研究で企業等から資金提供がない場合には臨床研究法上の努力義務となることに注意が必要である。

## 5. 認定再生医療等委員会における審査フローについて

田代 志門

再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療法）において、再生医療の提供の可否について重要な判断を下すのは認定再生医療等委員会である。とりわけ、第二種及び第三種再生医療等技術については、当該委員会以外に提供の可否の判断を下す主体は存在せず、委員会での審査には一定の質が確保されることが期待されている。そこで、われわれは審査の質の標準化に寄与するために、「特定認定再生医療等委員会倫理審査フローシート」（別添）を開発し、これを用いた研修会を繰り返し開催しつつ、様々な意見を取り入れてブラッシュアップを重ねてきた。

本フローシートの目的は、再生医療法下で実施される研究の審査に際して、「審査項目の網羅性」と「適切な順序性」の確保を実現することである<sup>1)</sup>。前者については、チェック項目のなかに、再生医療法が求める重要事項を含めるとともに、関連するガイドライン等を記載することで、指摘事項の根拠を明確化するようにしている。後者については、研究のプロセスに沿った形で上記の審査項目を配置することにより、効率的な審査の実現を可能にしている。具体的に言えば、フローシートの項目は「研究の前提」から「研究計画の妥当性」と「説明・同意文書の妥当性」を経て、「研究開始後の配慮」を確認するという流れで配置されている。このような順序性を設定することにより、「研究方法の妥当性を議論する前に、説明・同意文書の文言の不備を指摘する」といった非効率的な審査プロセスを予防することができると考えられる。

本フローシートの活用が期待されるのは、まずは実際の審査の場面である。とりわけ、初めて再生医療法下での審査を行う場合には、まだ事務局・委員ともに審査に不慣れであり、何らかの手引きが存在していた方がよい。そのため、当初は本フローシートを用いて丁寧に審査を進め、委員会に経験が蓄積した時点でフローシート無しでの審査へと移行する、といった使用法が妥当だろう。また、その他の使用法としては、研修会などの場面での使用も考えられる。認定再生医療等委員会の研修のあり方についてはまだ定まったものはないが、われわれの経験からも、模擬の提供計画を用意し、本フローシートを用いて実際に審査を行ってみることは有用である。また、場合によっては委員会で過去に審査した提供計画を再度本フローシートを用いて振り返って検討し、当日の審査に問題がなかったかを点検する、といった使い方も可能だろう。

ところで、実際の審査の場面でも教育研修の場面でも、フローシートの項目や順番に極端に縛られる必要はない。これらの項目には一定の順序性はあるものの、ある程度審査のなかで前後するのは当然であるし、そもそも項目に縛られて実質的な議論ができなくなってしまうのは本末転倒である。実際、教育研修の場面では、フローシートの項目のうち、模擬審査では評価できない項目は明示的にスキップする必要があるだろう（例えば模擬の計画では、通常研究者や研究機関の要件は確認困難である）。

なお、本フローシートは専ら「研究」として実施される再生医療の提供計画のみを対象としており、「治療」として実施される場合は想定していない（「使用上の注意点」にも明記している通り）。また、研究として提供される再生医療等であっても、「ES細胞および既存資料を用いた再生医療」「動物の細胞を用いる再生医療」「遺伝子治療」「代諾で実施する再生医療」は対象としていない。これらについては別途議論すべき点があり、引き続きどのような審査が望ましいのかを検討していく必要がある。

#### 文献

- 1) 田代志門，松井健志：体系的な倫理審査を目指して－「倫理審査フローシート」の開発とその特長．北海道生命倫理研究 4:1-17, 2016.

特定認定再生医療等委員会  
倫理審査フローシート

[第3版]

使用上の注意点

- 本シートは「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下で、「研究として」実施される第一種又は第二種再生医療等に対して特定認定再生医療等委員会が行う審査を合理的かつ効率的なものとするよう作成されている。
- 本シートでは、特定認定再生医療等委員会の責務として法的に定められている「再生医療等提供基準への適合性」と同時に、臨床研究の実施に際して通常自主的な遵守を求められる倫理規範（ヘルシンキ宣言等）についても合わせて考慮することを前提としている（認定再生医療等委員会での検討が倫理審査を兼ねることを想定している）。
- ただし、法律の求める事項と自主的な倫理規範の求める事項について委員会が区別して判断できるように、チェック項目ごとにその根拠を明確化している。なお、その際には以下の通り略記する。
  - 政令：再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令
  - 省令：再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則
  - 通知：「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（医政研発 1031 第1号）
  - ヘルシンキ宣言：世界医師会ヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ改訂版）
- なお本フローシートでは、以下のような研究の審査については明示的な対象としていない。
  - ES細胞および既存資料を用いた再生医療
  - 動物の細胞を用いる再生医療
  - 遺伝子治療
  - 代諾で実施する再生医療

## 1 前提

### ■委員会の中立性・公平性の確保（委員の利益相反管理）

□「出席した委員の中に、審査等業務の対象となる再生医療等提供計画を提出した医療機関（当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。）と利害関係を有しない委員が過半数含まれている」[省令第 63 条第 1 項第 4 号]

□「認定委員会設置者と利害関係を有しない委員が二名以上含まれている」  
[省令第 64 条第 5 号]

参考)「利害関係」の判断基準に関する細則（通知）

#### VI 再生医療等委員会について

(33) 省令第 64 条第 4 号、及び (34) 省令第 64 条第 5 号

「利害関係」の判断にあたっては、審査の中立性、公平性及び透明性を確保するため、薬事分科会審議参加規定（平成 20 年 12 月 19 日薬事・食品衛生審議会薬事分科会）や医学研究の COI マネジメントに関するガイドライン（平成 23 年 2 月日本医学会臨床部会利益相反委員会）等を目安とすること

□出席委員の中に、審査対象となる臨床研究の関係者と密接な利害関係を有する委員が含まれる場合には、当該委員の審議への参加が適切なものであると認められる。

参考) 倫理審査委員会の独立性に関する一般的留意点（ヘルシンキ宣言）

第 23 項：研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において透明性がなければならない。研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。

### ■審査の対象範囲か [通知 I・II]

□「人の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成」あるいは「人の疾病の治療又は予防」を目的とする医療技術であり、かつ細胞加工物を用いるものである。

□治験ではない（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年法律第 145 号）第 80 条の 2 第 2 項に規定されるもの）。

□政令で除外されている以下の医療技術のいずれにも該当しない [政令第 1 条]。

- 細胞加工物を用いる輸血



- 造血幹細胞移植（「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」（平成24年法律第90号）第2条第2項に規定されるもの）
- 人の精子又は未受精卵に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術

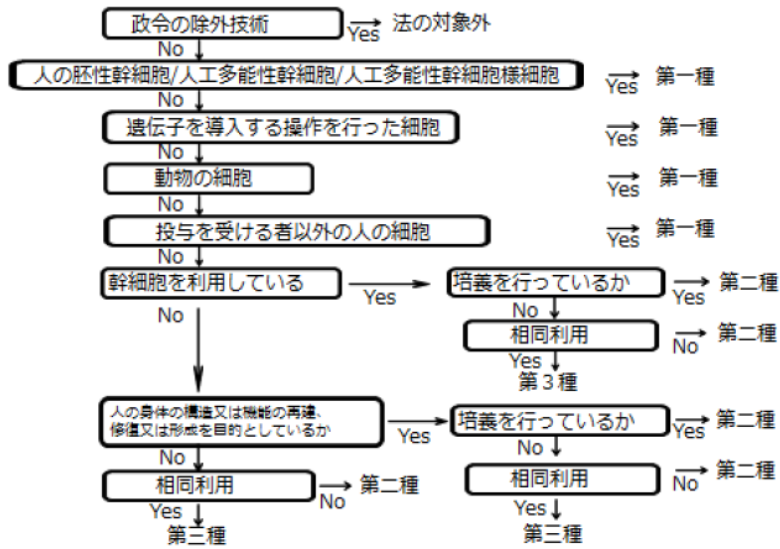
■再生医療の種別の妥当性 [通知Ⅲ]

□研究者の申請した再生医療の種別（第一種又は第二種）は妥当なものである。

参考) 再生医療の種別に関する細則（通知）

図2

**第一種・第二種・第三種再生医療等技術のリスク分類**



## 2 研究者および研究機関の適切さ

### ■ 研究代表者の要件

- 研究代表者（「実施責任者」）は、医師又は歯科医師であり、当該研究の「対象となる疾患及び当該疾患に関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療に関する経験及び知識」を有している。〔省令第5条〕
- 研究代表者（「実施責任者」）は、「研究に関する倫理に配慮して当該研究を適正に実施するための十分な教育及び訓練」を受けている〔省令第5条〕
- 研究機関の長（「再生医療等の提供を行う医療機関の管理者」）又は研究代表者（「実施責任者」）は、「再生医療等を適正に行うために定期的に教育又は研修の機会を確保」している〔省令第25条〕

### ■ 研究分担者の要件

- 研究分担者（「再生医療等を行う医師又は歯科医師」）は、「当該再生医療等を行うために必要な専門的知識及び十分な臨床経験」を有している。〔省令第9条〕
- 研究分担者（「再生医療等を行う医師又は歯科医師」）は、「研究に関する倫理に配慮して当該研究を適正に実施するための十分な教育及び訓練」を受けている〔省令第9条〕
- 研究分担者（「再生医療等を行う医師又は歯科医師その他の再生医療等に従事する者」）は、「再生医療等を適正に実施するために定期的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努め」ている。〔省令第25条〕
- 全体として、当該研究計画の実行に際して研究組織の体制は十分なものである。

### ■ 研究機関の要件

- 研究機関（「再生医療等の提供を行う医療機関」）は、当該機関において「再生医療等を受ける者に対し、救急医療を行うために必要な施設又は設備を有して」いる（他の医療機関と連携することにより、救急医療を行うために必要な体制が確保されている場合を含む）〔省令第6条〕。

□全体として、当該研究計画の実行に際して研究機関の体制は十分である。

### 3 研究計画に関わる審査

#### 3-1 審査に必要な書類

##### ■研究計画書の記載項目

□研究計画書には以下の項目が含まれている。[省令第8条の4]

1. 研究の実施体制に関する事項
2. 研究に背景に関する事項（当該研究に用いる細胞の概要に関する事項、特定細胞加工物の概要に関する事項、特定細胞加工物の概要に関する事項及び再生医療等製品を用いる場合にあっては当該再生医療等製品の概要に関する事項を含む。）
3. 研究の目的に関する事項
4. 研究の内容に関する事項（再生医療等提供計画に記載された再生医療等の内容をできる限り平易な用言を用いて記載したものを含む。）
5. 再生医療等を受ける者の選択及び除外並びに研究の中止に関する基準
6. 再生医療等を受ける者に対する治療に関する事項
7. 有効性の評価に関する事項
8. 安全性の評価に関する事項
9. 統計的な解析に関する事項
10. 原資料等（研究により得られたデータその他の記録であって、臨床研究法第32条の規定により締結した契約の内容を含む。以下同じ。）の閲覧に関する事項
11. 品質管理及び品質保証に関する事項
12. 倫理的な配慮に関する事項
13. 記録（データを含む。）の取扱い及び保存に関する事項
14. 研究の実施に係る金銭の支払い及び補償に関する事項
15. 研究に関する情報の公開に関する事項
16. 研究の実施期間
17. 再生医療等を受ける者及び細胞提供者並びにこれらの代諾者に対する説明及びその同意（これらに用いる様式を含む。）に関する事項
18. 前各号に掲げるもののほか、研究の適正な実施のために必要な事項

##### ■研究計画書以外の添付資料

□研究計画書に加えて、以下の書類が添付されている。[省令第27条第8項]

2. 実施責任者及び再生医療等を行う医師又は歯科医師の氏名、所属、役職及び略歴（研究に関する実績がある場合には、当該実績を含む。）を記載した書類
3. 再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種又は類似の再生医療等に関する国内外

の実施状況を記載した書類

4. 特定細胞加工物を用いる場合にあつては、再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞
5. 特定細胞加工物を用いる場合にあつては、特定細胞加工物概要書、第 96 条に規定する特定細胞加工物標準書、第 97 条第 1 項に規定する衛生管理基準書、同条第 2 項に規定する製造管理基準書及び同条第 3 項に規定する品質管理基準書
6. 再生医療等製品を用いる場合にあつては、当該再生医療等製品の添付文書等（医薬品医療機器等法第 65 条の 3 に規定する添付文書等をいう。）
7. 特定細胞加工物の製造を委託する場合にあつては、委託契約書の写しその他これに準ずるもの
8. 個人情報取扱実施規程
9. 第 8 条の 5 第 1 項の規定により作成した手順書及び第 8 条の 6 第 1 項の規定により手順書を作成した場合にあつては、当該手順書
10. 利益相反管理基準及び利益相反管理計画
11. 統計解析計画書（統計的な解析を行うための計画書をいう。以下同じ。）を作成した場合にあつては、当該統計解析計画書

### 3-3 社会的価値・科学的妥当性

#### ■研究の目的・意義

本研究は「社会的及び学術的意義」を有している。[省令第 8 条の 2]

#### ■研究の方法・対象

研究手法（研究デザイン、評価項目、観察および検査項目、解析方法等）は適切であり、「研究分野の特性に応じた科学的合理性」が確保されている。[省令第 8 条の 2]

### 3-4 投与する細胞の品質確保

#### ■細胞の品質確保

研究者（「再生医療等を行う医師又は歯科医師」）は、「再生医療等に用いる細胞が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、必要に応じ検査等を行い、当該細胞を再生医療等に用いることが適切であること」を確認している。[省令第 7 条第 1～4、13、14 号]

- 一 次に掲げる要件を満たした医療機関等において細胞の提供（細胞提供者からの細胞の提供に限る。以下同じ。）又は動物の細胞の採取が行われたこと。
  - イ 適切に細胞の提供を受け又は動物の細胞の採取をし、当該細胞の保管に当たり必要な管理を行っていること。
  - ロ 細胞の提供を受けること又は動物の細胞の採取をすること並びに当該細胞の保管に関する十分な知識及び技術を有する者を有していること。
- 二 細胞の提供を受ける際に、細胞提供者の健康状態、年齢その他の事情を考慮した上で、当該細胞提供者の選定がなされたこと。
- 三 細胞の提供を受ける際に、細胞提供者が細胞の提供を行うのに十分な適格性を有するかどうかの判定をするために、利用の目的に応じて、既往歴の確認、診察、検査等を行ったこと。

参考) 細胞提供者の適格性判定に関する細則 [通知]

IV 再生医療等提供基準について (5) 省令第7条第3号関係

提供する再生医療等が同種の場合には、細胞提供者について、次に掲げる方法により、細胞提供者としての適格性を判断しなければならない。

① 次に掲げる既往歴を確認するとともに、輸血又は移植を受けた経験の有無等から、適格性の判断を行うこと。ただし、適格性の判断時に確認できなかった既往歴について後日確認可能となった場合は、再確認することとする。

(ア) 梅毒トレポネーマ、淋菌、結核菌等の細菌による感染症

(イ) 敗血症及びその疑い

(ウ) 悪性腫瘍

(エ) 重篤な代謝内分泌疾患

(オ) 膠原病及び血液疾患

(カ) 肝疾患

(キ) 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症

(ク) 特定の遺伝性疾患及び当該疾患に係る家族歴

② 特に次に掲げるウイルスについては、問診及び検査（血清学的試験、核酸増幅法等を含む。③において同じ。）により感染していないことを確認すること。

(ア) B型肝炎ウイルス（HBV）

(イ) C型肝炎ウイルス（HCV）

(ウ) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）

(エ) ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）

(オ) パルボウイルスB19（ただし、必要な場合に限る。）

③ 免疫抑制状態の再生医療等を受ける者に特定細胞加工物の投与を行う場合は、必要に応じて、サイトメガロウイルス、EBウイルス及びウエストナイルウイルスについて検査により感染していないことを確認すること。

ヒトES細胞の樹立の用に供される人の受精卵の提供者においては、ヒトES細胞の樹立及び用途に関する説明を行い同意を得た後に、①から③までの事項について可能な範囲で問診及び検査を行うものとする。なお、検査方法及び検査項目については、その時点で最も適切な方法及び項目を選定するものとし、当該検査方法及び検査項目については、感染症等に関する新たな知見及び科学技術の進歩を踏まえ、随時見直しを行うこと。再生医療等を受ける者の細胞を用いる場合は、必ずしも当該者のスクリーニングを必要としないが、製造工程中での交差汚染の防止、製造を行う者への安全対策等の観点から②の問診及び検査の実施を考慮すること。

四 細胞の提供を受けた後に、感染症の感染後、検査をしても感染を証明できない期間があることを勘案し、検査方法、検査項目等に応じて、可能な範囲で、適切な時期に再検査を実施していること。

十三 細胞の提供を受ける際に、その過程における微生物等による汚染を防ぐために必要な措置が講じられていること。

十四 細胞の提供を受けた当該細胞について、微生物等による汚染及び微生物等の存在に関する適切な検査を行い、これらが検出されないことを、必要に応じ、確認したものであること。

## ■ 特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法

□ 研究機関の長（「再生医療の提供を行う医療機関の管理者」）は、「再生医療等に特定細胞加工物を用いる場合においては、当該特定細胞加工物の名称、構成細胞及び製造方法を記載した特定細胞加工物概要書（……）を作成している。〔省令第 8 条第 1 項〕

□ 研究機関の長（「再生医療の提供を行う医療機関の管理者」）は、細胞培養加工施設における特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法、試験検査の実施方法、保管の方法並びに輸送の方法等、「特定細胞加工物製造事業者の業務に関し遵守すべき事項に従って細胞培養加工施設（……）における特定細胞加工物の製造及び品質管理」を行う体制を構築している。〔省令第 8 条第 2 項〕

## ■ 特定細胞加工物製造事業者への指導・確認

□ 研究者（「医師又は歯科医師」）が、「再生医療等に特定細胞加工物を用いる場合においては、特定細胞加工物製造事業者に特定細胞加工物の製造を行わせる際に、特定細胞加工物概要書に従った製造が行われるよう、必要な指示」をする体制になっている。〔省令第 10 条第 2 項〕

□ 研究者（「医師又は歯科医師」）が、「再生医療等に特定細胞加工物を用いる場合においては、再生医療等を受ける者に対し、特定細胞加工物の投与を行う際に、当該特定細胞加工物が特定細胞加工物概要書に従って製造されたものか確認する等により、当該特定細胞加工物の投与の可否について決定」する体制になっている。〔省令第 10 条第 3 項〕

## ■ 環境への配慮

□ 研究者（「医師又は歯科医師」）は、「環境へ悪影響を及ぼさないよう必要な配慮」をしている。〔省令第 11 条〕

参考) 環境に影響を及ぼすおそれのある再生医療に関する細則 [通知]

### IV 再生医療等提供基準について

#### (15) 省令第 11 条関係

「環境に影響を及ぼすおそれのある再生医療等」としては、例えば、組換えウイルスベクター等を用いて体外で細胞に遺伝子を導入して人に投与する *ex vivo* 遺伝子治療が挙げられるが、このような再生医療等を行うに当たっては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」等の関係法規を遵守して適正に実施しなければならないこと。

### 3-5 公正な被験者の選定

#### ■ 研究対象者の選定

- 研究者は「病状、年齢その他の事情を考慮した上で、再生医療等を受けることとなる者の選定」をしている。[省令第12条]
  
- (社会的に特別な配慮を必要とする者を対象とする場合) 研究者は「社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置」を講じている。[省令第8条の2]

参考) 特別な配慮が必要な研究対象者(社会的弱者)に関する一般的留意点 [ヘルシンキ宣言]  
第19項: あるグループおよび個人は特に社会的な弱者であり不適切な扱いを受けたり副次的な被害を受けやすい。すべての社会的弱者グループおよび個人は個別の状況を考慮したうえで保護を受けるべきである。  
第20項: 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に応えるものであり、かつその研究が社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである。



### 3-6 好ましいリスク・ベネフィット比率

- 本研究の実施に際して、研究者は「その安全性……について、科学的文献その他の関連する情報又は十分な実験の結果に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討」しているといえる。〔省令第10条第1項〕
  
- 本研究の実施に際して、研究者は「その……妥当性について、科学的文献その他の関連する情報又は十分な実験の結果に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討」しているといえる。〔省令第10条第1項〕
  
- 研究者は、「研究により得られる利益及び再生医療等を受ける者への負担その他の不利益」を比較考量している。〔省令第8条の2〕

参考) リスク・ベネフィット評価に関する一般的留意点 [ヘルシンキ宣言]

第16項：医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。

第17項：人間を対象とするすべての医学研究は、研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。

リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。

第18項：リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持ってない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。

潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。

## 4 インフォームド・コンセントに関わる審査

### ■細胞提供時のインフォームド・コンセント

□「細胞の提供を受ける際に、細胞提供者に対し、原則として、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ている」〔省令第7条第6項〕

- イ) 提供する再生医療等の名称及び当該再生医療等の提供について厚生労働大臣に提供計画を提出している旨
- ロ) 細胞の提供を受ける医療機関等の名称及び細胞の採取を行う医師又は歯科医師の氏名
- ハ) 当該細胞の用途
- ニ) 細胞提供者として選定された理由
- ホ) 当該細胞の提供により予期される利益及び不利益
- ヘ) 細胞提供者となることは任意であること
- ト) 同意の撤回に関する事項
- チ) 当該細胞の提供をしないこと又は当該細胞の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
- リ) 研究に関する情報公開の方法
- ヌ) 細胞提供者の個人情報（……）の保護に関する事項
- ル) 試料等（……）の保管及び廃棄の方法
- ヲ) 研究に関する第8条第1項各号に規定する関与に関する状況
- ワ) 当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
- カ) 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
- ヨ) 当該細胞の提供に係る費用に関する事項
- タ) 当該細胞の提供による健康被害に対する補償に関する事項
- レ) 再生医療等の提供に伴い、細胞提供者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該細胞提供者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ソ) 細胞提供者から取得された試料等について、当該細胞提供者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の医療機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ツ) 再生医療等の審査等業務等を行う認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る認定再生医療等委員会に関する事項
- ネ) 再生医療等に用いる医薬品等の製造販売をし、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者による研究資金等の提供を受けて実施する場合においては同法第32条に規定する契約の内容
- ナ) その他当該細胞を用いる再生医療等の内容に応じ必要な事項

参考) 説明事項に関する細則 [通知]

IV 再生医療等提供基準について

(7) 省令第7条第6号関係

省令第7条第6号に基づく説明については、医師又は歯科医師以外に当該説明を行う者として適切な者がいる場合には、医師又は歯科医師の指示の下に、当該者が説明を行うことができるが、当該者は、適切な教育又は研修を受け、当該再生医療等を熟知した者でなければならない。……

イの「当該細胞の用途」は、当該細胞を用いる再生医療等の目的及び意義、再生医療等の提供方法、再生医療等提供機関の名称など、細胞を提供する時点で明らかとなっている情報について、できる限り具体的なものとすること。

ニの「同意の撤回に関する事項」としては、例えば、提供された細胞について、細胞の提供を受けた医療機関等から細胞培養加工施設に輸送が必要な場合には、少なくとも発送までの間は同意の撤回をする機会が確保されること、及び同意の撤回ができる具体的な期間を記載することが挙げられること。

ヘの「費用に関する事項」は、細胞の提供は必要な経費を除き無償で行われるものであることを含むものであること。

チの「個人情報の保護に関する事項」は、細胞提供者の既往歴等の情報が提供される場合の個人情報の保護の具体的な方法に係る事項を含むものであること。

ヌの「その他当該細胞を用いる再生医療等の内容に応じ必要な事項」としては、例えば、以下の事項が挙げられること。

- ① 提供しようとする再生医療等が研究として行われる場合において、当該研究から得られた研究成果については、細胞提供者について個人が特定されない形で学会等において公開される可能性があること。
- ② ヒトゲノム・遺伝子解析を行う場合において、その旨及び解析した遺伝情報の開示に関する事項（研究の過程において当初は想定していなかった細胞提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見（**incidental findings**）が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、細胞提供者（当該提供者の代諾者を含む。）から細胞の提供に係る同意を得る際には、その方針を説明し、理解を得るように努めること。……

■細胞提供時の状況の適切性

- （細胞の採取を行う場合のみ）「細胞の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取された細胞」ではない〔省令第7条第15項〕。
- 「細胞の提供が無償で行われ」ている（「ただし、細胞の提供に際し発生した交通費その他の実費に相当する者についてはこの限りではない」）〔省令第7条第12項〕。

参考）細胞提供者への支払いに関する細則〔通知〕

IV 再生医療等提供基準について

(10) 省令第7条第12号関係

本規定は、細胞提供者に対して、交通費その他の実費に相当するものを除き、細胞の提供に係る対価を支払ってはならないことを規定したものであり、再生医療等を行う医師又は歯科医師が特定細胞加工物製造事業者から特定細胞加工物を入手する場合において、当該特定細胞加工物製造事業者に対して加工の対価を支払うことは差し支えないものであること。なお、再生医療等に用いる細胞を外国から入手する場合においても、当該細胞を入手するに当たっては、細胞提供者から無償で当該細胞の提供を受けたことを文書等により確認する必要があるものであること。

■細胞提供後の同意撤回の機会の確保

- 「当該細胞に培養その他の加工が行なわれるまでの間について、当該細胞提供者又は代諾者が同意を撤回することができる機会が確保されている」〔省令第7条第9項〕。

## ■細胞移植又は細胞投与時のインフォームド・コンセント

□「再生医療等を行う医師又は歯科医師は、……次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により再生医療等を受ける者に説明を行」っている。

[省令第 13 条]

1. 提供する再生医療等の名称及び厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出している旨
2. 再生医療等を提供する医療機関の名称並びに当該医療機関の管理者、実施責任者及び再生医療等を行う医師又は歯科医師の氏名
3. 提供される再生医療等の目的及び内容
4. 当該再生医療等に用いる細胞に関する情報
5. 再生医療等を受ける者として選定された理由
6. 当該再生医療等の提供により予期される利益及び不利益
7. 再生医療等を受けることを拒否することは任意であること
8. 同意の撤回に関する事項
9. 再生医療等を受けることを拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
10. 提供する再生医療等に関する情報公開の方法
11. 再生医療等を受ける者又は代諾者の求めに応じて、研究計画書その他の研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
12. 再生医療等を受ける者の個人情報の保護に関する事項
13. 試料等の保管及び廃棄の方法
14. 提供する再生医療等に対する第八条の八第一項各号に規定する関与に関する状況
15. 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
16. 当該再生医療等の実施に係る費用に関する事項
17. 他の治療法の有無、内容、他の治療法により予期される効果及び危険との比較
18. 当該再生医療等の実施による健康被害に対する補償に関する事項
19. 再生医療等を受ける者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該者に係るその知見（偶発的所見を含む。）の取扱い
20. 再生医療等を受ける者から取得された試料等について、当該者又は代諾者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の医療機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
21. 当該再生医療等の審査等業務を行う認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る認定再生医療等委員会に関する事項
22. 医薬品等の製造販売をし、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者による研究資金等の提供を受けて実施する場合においては同法第 32 条に規定する契約の内容
23. その他当該再生医療等の提供に関し必要な事項

参考) 説明者に関する細則 [通知]

#### IV 再生医療等提供基準について

##### (16) 省令第 13 条第 2 項関係

省令第 13 条第 2 項に基づく説明については、再生医療等を行う医師又は歯科医師以外に当該説明を行う者として適切な者がいる場合には、医師又は歯科医師の指示の下に、当該者が説明を行うことができるが、当該者は、適切な教育又は研修を受け、当該再生医療等を熟知した者でなければならない。

## 5 その他の事項

### ■有害事象への対応

- 「再生医療等の提供によるものと疑われる疾病、傷害、若しくは死亡又は感染症の発生」に際しての対処方法が具体的に定められており、適切なものである [省令第 17 条]。

### ■健康被害が生じた場合の補償

- 健康被害の補償のために、保険への加入その他の措置が講じられている。[省令第 22 条]

参考) 補償に関する細則 [通知]

#### IV 再生医療等提供基準について

##### (26) 省令第 22 条第 1 項及び第 2 項関係

「その他の必要な措置」としては、例えば、健康被害に対する医療の提供が挙げられること。

### ■細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の対応

- 「細胞提供者又は細胞を採取した動物の遅発性感染症の発症の疑いその他の当該細胞の安全性に関する疑義が生じたことを知った場合」に、適切な措置をとることが定められている。[省令第 15 条]

### ■個人情報の保護

- (匿名化を行う場合には)「必要な場合に特定の個人を識別できる情報を保有しつつ(匿名化を)行ったうえで」当該個人情報を取り扱っている。[省令第 23 条]

- 全体として、個人情報の保護・管理体制は十分なものである。[省令第 8 の 2、第 26 条の 3~13]

### ■試料・記録の保存及びフォローアップ

- 研究機関の長(「再生医療等の提供を行う医療機関の管理者」)は、提供者の細胞及び細胞加工物の一部を一定期間保管することとしている(保管できないことについて合理的な理由がある場合を除く)。また保管する場合には、保管期間終了後の取扱いを定めている。[省令第 16 条]

参考) 試料の保存に関する細則 [通知]

IV 再生医療等提供基準について

(21) 省令第 16 条第 1 項

「一定期間」については、再生医療等の内容に応じ、適切な期間を設定すること。

「その他合理的な理由」としては、例えば、採取時の細胞を保存しない場合でも、細胞加工物の一部を保存することで省令第 16 条第 1 項の目的が達成できる場合が挙げられること。

(22) 省令第 16 条第 2 項

「一定期間」については、再生医療等の内容に応じ、適切な期間を設定すること。

「その他合理的な理由」とは、例えば、細胞提供者が再生医療等を受ける者と同一であって、細胞加工物について培養工程を伴わず、短時間の操作で人体への特定細胞加工物の投与が行われる場合をいうものであること。

□研究機関の長（「再生医療等の提供を行う医療機関の管理者」）は、細胞を投与された患者の記録を、研究計画書や説明同意文書等と合わせて、30 年間又は 10 年間保存することとしている [省令第 34 条]

□研究終了後においても、「安全性及び科学的妥当性の確保の観点から、再生医療等の提供による疾病等の発生についての適当な機関の追跡調査、効果についての検証その他の必要な措置を講ずるよう」務めている [省令第 18 条]

□「再生医療等の提供に起因するものと疑われる疾病等の発生の場合に当該疾病等の情報を把握できるよう、及び細胞加工物に問題が生じた場合に再生医療等を受けた者の健康状態等が把握できるよう、あらかじめ適切な措置を講じなければならない。 [省令第 19 条]

参考) フォローアップに関する細則 [通知]

IV 再生医療等提供基準について

(24) 省令第 18 条関係

「適当な期間の追跡調査」とは、提供される再生医療等の内容ごとに、疾病等が発生しうる期間を考慮して実施すべきものであること。例えば、投与された特定細胞加工物に由来する腫瘍の発生が懸念される場合には、長期の経過観察が求められる。

(25) 省令第 19 条関係

「適切な措置」としては、例えば、必要な経過観察期間を設定することや、経過観察期間終了後であっても再生医療等を受けた者の連絡先を把握しておくことが挙げられること。

■ モニタリング・監査

適切なモニタリングの体制がとられ、計画が立案されている。[省令第 8 条の 5]

監査の必要がある場合には、適切な監査体制がとられ、計画が立案されている。[省令第 8 条の 6]

■ 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制

研究機関の長（「再生医療等の提供を行う医療機関の管理者」）は、「苦情及び問合せに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問合せの対応の手順の策定その他の必要な体制」を整備している。[省令第 26 条]

■ 研究者の利益相反管理

定められた利益相反管理基準及び作成された利益相反管理計画の内容は妥当である。  
（被験者の保護、研究の信頼性などに関する研究者の判断が、金銭的利益などによって歪む可能性がない、ないしはその可能性が適切に管理されている。）[第 8 条の 8]

■ 研究計画の事前登録

研究開始前に研究計画の内容を厚生労働省の整備するデータベースに登録する予定である。[第 8 条の 9]



## 6. 再生医療実施機関における事務手続き上の問題

岡田 美和子

### 1 問題の所在

再生医療における手続きは、機関の管理者が主体となっているものが多いため、機関としての事務手続きが重要となる。再生医療法<sup>1</sup>では「再生医療を提供しようとする病院又は診療所の管理者」、「再生医療等提供機関の管理者」あるいは「研究として再生医療等を行う医療機関の管理者」というように機関の管理者を主語とする条文が多い。

研究として再生医療を行う場合の手続きは、臨床研究法<sup>2</sup>あるいは医薬品医療機器等法<sup>3</sup>が適用される臨床研究（臨床試験）と類似しているが、再生医療では医師等個人ではなく機関の管理者が実質的な責任主体とされていることは特徴的である。

本稿では、主に研究として再生医療を行う場合について、特定臨床研究及び医師主導治験と比較しつつ、医療機関内における事務手続き上の問題を述べる。

#### 再生医療と特定臨床研究、医師主導治験の関係

再生医療法の対象となる臨床研究は、臨床研究法が適用される研究の定義に当てはまる場合であっても、臨床研究法第2章の規定は適用されない。また、再生医療等製品の医師主導治験<sup>4</sup>と再生医療法上の臨床研究とは、医薬品医療機器等法に基づく薬事承認を取得するという目的の有無において異なる。

これらは、被験者が受ける介入行為という観点からみれば同質なものであり、再生医療の実施に伴う一連の手続きは、委員会審査、規制当局への届出、被験者への説明・同意、モニタリングの実施等、特定臨床研究及び医師主導治験と多くの点において類似する。再生医療を行う者にとっては、規制法令の異なる複数の研究が並行して行われている場合には、一見して手続きが類似するために混同が生じやすい。臨床研究の関係者にとっても正確な区別は容易ではないが、適用法令の違いによって事務手続きも異なるため注意を要する。

#### 規制法令による手続きの違い

再生医療については「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、特定臨床研究については「臨床研究法」があり、それぞれ関連する法律施行規則及び厚生労働省の取扱通知等<sup>5</sup>によって手続きの詳細が規定されている。再生医療法は2016年11月25日から施行されていたが、2018年に「臨床研究法（平成29年法律第16号）」が制定されると、両者の整合性を図ることが必要となった。そのため、臨床研究法を踏まえて再生医療法施行規則及び取扱通知が改正されたことにより、臨床研究法に基づく特定臨床研究の手続きと同様の手法が多く取り入れられた。

しかし、再生医療関連の法令が臨床研究法を踏まえて改正された後も、依然として責任主

体の多くは機関の管理者とされたままである。再生医療関連の手続きは、臨床研究法上の手続きと多くの実施内容において一致するが、研究の責任主体が誰かという点においては根本的に異なる。臨床研究法では責任主体が臨床研究責任医師とされており、その点が事務手続き上の違いにもあらわれてくる。

また、医師主導治験についてみると、治験審査委員会による審査、厚生労働大臣への治験計画の届出という手続きの流れは、再生医療の実施手続きとも類似する。いずれも責任主体は機関の管理者であるという点においては共通である。しかし、再生医療の場合は審査書類や届出書類となる文書を作成する主体が機関の管理者とされており、その点は臨床研究法上の特定臨床研究や医師主導治験とも大きく異なるものである。

## 2 責任主体の違いと事務手続き上の問題

再生医療法に基づく臨床研究、臨床研究法に基づく特定臨床研究及び医師主導治験の三者で、手続きの責任主体が法令上どのように規定されているか、主な項目を表1にまとめた。

表1 研究種別による責任主体の違い

	再生医療	特定臨床研究	医師主導治験
研究計画書等の文書作成（申請時）	医療機関の管理者	研究責任医師	自ら治験を実施しようとする者
所定の委員会への審査依頼	医療機関の管理者	研究責任医師	実施医療機関の長
厚生労働大臣への計画提出／治験届出	医療機関の管理者	研究責任医師	自ら治験を実施しようとする者
疾病等の報告／副作用等の報告 （委員会及び厚生労働大臣）	医療機関の管理者	研究責任医師	自ら治験を実施する者
定期報告（委員会及び厚生労働大臣） ／治験実施状況報告（委員会）	医療機関の管理者	研究責任医師	自ら治験を実施する者
モニタリング・監査 （手順書の作成、実施の責任）	医療機関の管理者	研究責任医師	自ら治験を実施する者
情報の公表／記録の保存	医療機関の管理者	研究責任医師	自ら治験を実施する者

注：再生医療等が多施設共同研究である場合には代表管理者、特定臨床研究が多施設共同研究である場合には研究代表医師が選任される。医師主導治験において「自ら治験を実施する者」とあるのは治験責任医師又は治験調整医師（多施設共同治験の場合）である。

### 再生医療法に基づく臨床研究

再生医療法に基づく臨床研究の場合は、責任主体は医療機関の管理者であり、管理者から認定再生医療等委員会に審査依頼を行うこととなっている。管理者が作成する文書については、施行規則によって所定の様式が定められている。管理者は再生医療等提供計画を様式にそって作成し、所定の文書を添付して認定再生医療等審査委員会に提出する。このときの添付文書には、研究計画書（説明文書及び同意文書の様式を含む）、特定細胞加工物概要書、モニタリング手順書、利益相反管理基準及び利益相反管理計画等があり、これらの文書も管理者が作成する。計画を変更する場合や定期報告を行う場合も同様に、管理者が所定の様式を作成して、管理者から委員会等に提出する。モニタリング、監査の手順書も機関の管理者

が作成し、管理者がモニタリング等を実施させなければならないと規定されている。

また、再生医療等の提供に起因するものと疑われる疾病、傷害等が発生した場合には、再生医療等提供機関の管理者が、認定再生医療等審査委員会及び厚生労働大臣に報告することとされている<sup>6</sup>。疾病等の発生時に中止その他の必要な措置を講ずるよう指示することも、管理者の責務である。

さらに、利益相反の管理、記録の保存、国が定めるデータベースに登録することによって情報を公開すること等についても管理者の役割とされている。

### 臨床研究法に基づく特定臨床研究

臨床研究法においては、各種手続きの責任主体は特定臨床研究を実施する者（研究責任医師）である。研究計画書等の各種文書は研究責任医師等が作成するものであり、疾病等発生時の対応や記録の保存等、研究開始後の実質的な管理も研究責任医師等が行うものとされている。臨床研究法では、実施医療機関の管理者の役割は、委員会承認後に研究責任医師からの報告を受けて実施を承認し、研究責任医師からの各種報告を受け、臨床研究の適正な実施を確保するために必要な措置をとるという一般的な義務以外は規定されていない。あくまでも研究に関わる各種手続きの主体は研究責任医師であり、委員会への申請<sup>7</sup>から厚生労働大臣への届出、利益相反の管理、疾病等発生時の対応など、個別の研究課題についての実施責任は研究責任医師にある。

### 医薬品医療機器等法に基づく医師主導治験

医師主導治験の場合は、実施医療機関の長から治験審査委員会へ審査依頼を行うという点においては再生医療と同様である。治験審査委員会への審査依頼にあたっては、提出する文書の内容を含めて管理者の事前決裁が必要である。特定臨床研究の場合には研究責任医師から管理者を経ずに委員会へ直接提出する手順であることと比べれば、管理者の責任は重視されている。

しかし、法令上、治験実施計画書や各種手順書等の文書は自ら治験を実施しようとする者が作成するものであり、作成にあたって機関の長による決裁は必要ではない。また、厚生労働大臣（医薬品医療機器総合機構）に治験計画届を提出するのは自ら治験を実施しようとする者である。医師主導治験の責任主体は、実施医療機関の長というよりも治験責任医師（自ら治験を実施しようとする者／自ら治験を実施する者）であるといえる。

### 3 機関の管理者任が主体である場合の事務手続き

再生医療の場合は特定臨床研究や医師主導治験の場合とは異なり、研究計画書等の文書は機関の管理者が作成するものとされており、規制当局への届出、疾病等発生時の対応から記録の保存まで、一連の手続きは機関の管理者が主体とされている。病院の場合は機関の管理者は病院長である。責任主体が研究責任医師等ではなく機関の管理者となる場合には、機

関内の事務手続きが大きく異なるものである。

機関の管理者名義の文書を作成する場合、再生医療を実施しようとする医師等が提供計画や各種文書案を作成し、病院長の決裁を得ることになる。それぞれの機関、特に大学病院等の公的医療機関では文書決裁の方法が定められていることが通例である。この決裁手続きには、通常は機関内の事務部門が関与しており、医師等から書類の提出を受けて事務部門の担当者が起案し、上司及び関係者の稟議を経て病院長の最終決裁を得るとというのが通常の流れである。文書の内容や事案によっては関係者への説明等が必要であり、決裁手続きにはある程度の時間を要するものである。所定の審査委員会や厚生労働大臣等への文書提出前に、事務的な決裁手続きが必要となる点は臨床研究法との大きな違いでもあり、再生医療を行う関係者は留意する必要がある。

疾病等発生時の対応、所定のデータベース等への情報の公表、記録の保存等も機関の管理者が主体となる場合には、管理者が最終的に確認していることが客観的にわかる書類を残す必要がある。機関としての責任となるため、機関の管理者による文書作成と同様に、所定の決裁手順に則った事務手続きが必要である。

以上のように、再生医療関連の法令において、医療機関の管理者が文書の作成及び一連の管理業務を行うものと規定されていることは、事務手続きにも大きな影響がある。管理者が文書を作成するには事務的な決裁手続きが必要となるため、多くの手続きにおいて事務部門が関与することとなる。国公立の病院では、これらの文書は公文書であり、機関が定める決裁手続きを経ていない管理者名の文書は真正なものではない。

この点が特定臨床研究や医師主導治験と異なるものであり、事務手続きに関する認識が不十分であれば重大な違反行為や手続きの遅れにもつながりかねない。事務部門としては、関係者への周知を行うことはもとより、効率的な管理体制を工夫することも重要である。再生医療を行う関係者は、臨床研究法あるいは医師主導治験における事務手続きとは異なることを十分に認識する必要がある。

#### 文献・注

1. 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）
2. 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
3. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）
4. 再生医療の医師主導治験に関しては「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 26 年厚生労働省令第 89 号）」に基づく。
5. 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令（平成 26 年政令第 278 号）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成 26 年厚生労働省令第 110 号）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（平成 26 年 10 月 31 日付け医政研発 1031 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）」

6. 多施設共同研究の場合には、実施責任者から疾病等の報告を受けた管理者が代表管理者に通知しなければならない。
7. 臨床研究法上は、管理者から審査依頼を行うものではないが、認定臨床研究審査委員会の承認後に実施医療機関の管理者の承認を受けるものとされる。



## 7. 第6回倫理審査研修会・模擬審査委員会

平成30年度・第6回研修会では「重症インスリン依存性糖尿病に対する自己iPS細胞由来膵細胞移植臨床研究 第I相試験」という研究課題を模擬審査委員会での検討用として用いた。模擬実施計画書、模擬説明同意文書、模擬スケジュール表を作成し、事前配布資料として参加者に送付し、事前に確認のうえ、模擬審査委員会で用いることとしていた。

次項以降にそれぞれの資料を掲載している。

模擬実施計画書、模擬説明同意文書の作成に際しては、開催当時に多くみられた対象疾患や、細胞の種類、議論となりそうなポイントを主に、対象疾患や試験デザインを作成し、やや進歩的な内容とするようにした。特に「落とし穴」的なポイントや問題点は意識的には策定せず、実際に作られるであろう水準を意識して作成している。非臨床試験と品質・規格については、架空の臨床研究であるため、省略したり簡易的な記載に基本的には留めている。模擬審査委員会前の説明でも、非臨床試験と品質・規格についてはあまり検討しないように説明している。

重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS  
細胞由来膵細胞移植臨床研究 第 I 相試験

実施計画書

研究責任医師 佐藤 進  
丸の内大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 教授

連絡先

住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1  
電話番号 (03) 1234-9999 (Ext. 52439)

平成30年12月20日作成 第0.99版



## 目次

1.臨床研究の概要 .....	53
2.目的及び意義.....	56
3.背景.....	56
3.1. 対象疾患に関する情報.....	56
3.1.1. 糖尿病 .....	56
3.1.2. 重症インスリン依存性糖尿病の治療法の現状 .....	58
3.2. 投与製剤の製造.....	60
3.2.1. 製造.....	60
3.2.2. 安全性・品質評価検査.....	60
3.3. 非臨床試験について.....	60
3.3.1. 動物実験における有効性の検証.....	60
3.3.2. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験 .....	60
3.3.3 本試験で用いる培養液、増殖因子について .....	61
3.3.4. 安全性にかかわる事項と非臨床試験.....	61
3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象 .....	62
3.3.6. 予想される不具合（副作用） .....	62
3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由 .....	63
4. 投与製品に関する情報.....	63
4.1. 投与製品の概要.....	63
4.2. 製品の包装・表示 .....	64
4.3. 調製細胞の管理方法.....	65
4.4. 製品の投与 .....	65
4.5. 製品の返却・回収 .....	65
5. 試験のデザイン.....	65
5.1. 試験の種類およびデザイン .....	65
5.2 投与量.....	65
5.3. 用量漸増法.....	66
5.4. 用量規定毒性（Dose Limiting Toxicity; DLT） .....	67
5.5. 至適投与量、MTD.....	67
6. 被験者の選定 .....	67
6.1. 選択基準.....	67
6.2. 除外基準.....	68
7. 試験の方法、スケジュール .....	69
7.1. 各被験者の試験手順.....	69

7.2.	研究期間.....	69
7.3.	被験者の選定 .....	69
7.4.	同意取得.....	70
7.5.	スクリーニング.....	70
7.6.	登録.....	71
7.7.	治療期 .....	71
7.7.1.	製剤の投与スケジュール.....	71
7.7.2.	第2回目投与が不可の基準 .....	71
7.7.3.	製剤投与日～退院時に実施する検査等 .....	71
7.7.4.	製品に由来すると疑われる感染症発症時の対応 .....	72
7.7.5.	悪性腫瘍の検査.....	72
7.8.	退院後検査 .....	73
7.9.	中止時検査（許容範囲：中止日±7日以内） .....	73
7.10.	研究終了後の追跡調査.....	73
7.11.	観察・検査項目 .....	73
7.11.1.	被験者背景 .....	73
7.11.2.	バイタルサイン.....	73
7.11.3.	P S .....	74
7.11.4.	血液学的検査 .....	74
7.11.5.	血液生化学的検査.....	74
7.11.6.	尿検査 .....	74
7.11.7.	感染症検査 .....	74
7.11.8.	凝固検査.....	75
7.11.9.	妊娠検査.....	75
7.11.10.	誘導心電図.....	75
7.11.11.	画像検査.....	75
8.	併用薬・併用療法.....	75
8.1.	併用薬・併用療法 .....	75
8.2.	併用禁止薬・療法.....	75
9.	被験者の中止基準 .....	76
9.1.	各被験者に対する試験の中止基準.....	76
9.2.	中止時の対応 .....	76
10.	評価項目および評価基準 .....	76
10.1.	評価項目 .....	76
10.1.1.	主要評価項目（プライマリーエンドポイント） .....	76
10.1.2.	副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント） .....	77

11. 疾病等の発生・有害事象 .....	77
11.1. 疾病等の発生の場合の措置 .....	77
11.2. 有害事象の定義 .....	77
11.3. 副作用 .....	78
11.4. 予測できない有害事象 .....	78
11.5. 有害事象の重症度 .....	78
11.6. 疾病等の報告と対応 .....	78
12. 統計学的事項 .....	79
12.1 実施期間および目標被験者数 .....	79
12.1.1 実施予定期間 .....	79
12.1.2 目標被験者数 .....	79
12.2 統計学的解析 .....	79
12.2.1 被験者の取扱 .....	79
12.2.2 解析対象被験者 .....	79
12.2.3 データの取扱 .....	80
12.2.4 統計解析計画 .....	80
13. 実施計画書の改訂または逸脱 .....	81
13.1. 実施計画書の改訂 .....	81
13.2. 実施計画書の遵守・逸脱 .....	81
13.3. 不適合の管理 .....	81
14. 臨床研究の終了および中止・中断 .....	81
14.1 臨床研究の終了 .....	81
14.2 臨床研究の中止・中断 .....	82
15 データの取扱と記録の保存 .....	82
15.1 症例報告書の構成 .....	82
15.2 症例報告書の作成 .....	82
16. 記録の保存 .....	82
16.1. 研究責任医師が保存する記録類 .....	82
16.2. 医療機関が保存する記録類 .....	82
16.3. 試料の保存 .....	83
17. 原データの特定および原資料等の直接閲覧 .....	83
17.1 原データの特定 .....	83
17.2 原資料の直接閲覧 .....	83
17.3. 記録の開示 .....	83
18. 倫理的配慮 .....	83
18.1. 遵守すべき諸規則 .....	83

18.2.	被験者の人権保護 .....	84
18.3.	同意の取得 .....	84
18.3.1	説明文書および同意文書の作成 .....	84
18.3.2	説明文書に記載する項目 .....	84
18.3.3.	同意取得の時期と方法 .....	85
18.4.4	説明文書・同意文書の改訂 .....	85
18.5.	個人情報およびプライバシーの保護 .....	85
18.6.	補償・賠償 .....	86
18.7.	匿名化の方法 .....	87
18.8.	データの管理・保管方法 .....	87
18.9.	個人情報開示に関する窓口 .....	87
19.	審査委員会 .....	87
19.1.	審査委員会 .....	87
19.2.	定期報告 .....	88
20.	臨床研究の品質の管理および保証 .....	88
20.1.	モニタリング .....	88
20.2.	監査 .....	89
20.3.	効果安全性評価委員会 .....	89
21.	臨床研究の費用 .....	89
21.1.	臨床研究の資金源 .....	89
21.1.1.	資金源 .....	89
21.1.2.	利益相反 (conflict of interest) について .....	89
21.2.	被験者の費用負担 .....	89
21.3.	知的財産権の帰属 .....	90
22.	臨床研究のデータベース登録 .....	90
23.	研究成果の公表 .....	90
24.	研究組織 .....	90
24.1.	実施施設 .....	90
24.2.	研究体制 .....	90
24.3.	被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口 .....	91
24.3.1.	被験者からの問い合わせの窓口 .....	91
24.3.2.	被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口 .....	91
24.4.	教育・研修 .....	91
	参考文献 .....	93
	その他の資料一覧 .....	93

## 1.臨床研究の概要

項目	内容
投与製剤名	① 自己 iPS 細胞由来膵細胞 MiPanc
臨床研究名	重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS 細胞由来膵細胞移植臨床研究 第 I 相試験
臨床研究概要・目的	本臨床研究の目的は、重症インスリン依存性糖尿病患者に対し自己 iPS 細胞を樹立し、膵細胞に分化させ経動脈的に脾臓に移植する再生医療の安全性を検討する。また、有効性に関しても副次的に検討し、第二相試験以降に進むことができるかを検討する。
観察期間	同意取得日から最終観察終了日（最終投与 3 年間または中止日）
主要評価項目	安全性
副次評価項目	有効性 糖尿病のコントロール
選択基準	<p>被験者は下記の全ての基準を満たすものとする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 臨床研究参加への同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳以下</li> <li>② 空腹時血清 C-ペプチド &lt; 0.3 ng/ml</li> <li>③ インスリン依存性糖尿病として診断され、投与が開始されてから 5 年以上経過していること（糖尿病専門医により治療を受けていること）</li> <li>④ 以下のいずれかに該当する厳格なインスリン療法を受けていること、 ①1 日 3 回以上の自己血糖測定を要する、②1 日 3 回以上のインスリン投与を必要とするかインスリンの持続投与を必要とする</li> <li>⑤ 重症の低血糖発作を過去 1 年以内に起こしている（意識障害、異常行動、覚醒不能、低血糖への対応が自分では行えなかった、経静脈的糖投与を必要とした、グルカゴン投与を必要とした、のいずれかに該当すること）</li> <li>⑥ 臓器能が保たれていること（AST/ALT：施設基準値上限の 2 倍以内、ヘモグロビン &gt; 10mg/dl、血小板：施設基準値以内、血中クレアチニンが施設基準値上限の 2 倍以内、）</li> <li>⑦ 穿刺部位あるいは全身状態から判断してカテーテル操作ができること</li> <li>⑧ 同意を文書で得ることができること</li> </ul>
除外基準	<p>被験者は下記のいずれかに該当する場合不相当とする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① HbA1c &gt; 10%とコントロール不良</li> <li>② 頻回の自己血糖測定が不可の場合</li> <li>③ 網膜病変を有するが未治療の場合</li> </ul>

	<p>④ 収集期血圧 160 mmHg もしくは拡張期血圧 100mmHg 以上と血圧のコントロールができていない場合</p> <p>⑤ HBs 抗原、HCV 抗体、HTLV-1 抗体、HIV 抗体、梅毒が陽性</p> <p>⑥ アルコール中毒の場合</p> <p>⑦ 悪性腫瘍の既往 ただし、皮膚（悪性黒色腫は含めず）あるいは消化管上皮粘膜内の腫瘍等で治癒的切除が行われ 5 年以上経過している場合には除く</p> <p>⑧ コントロール不良の虚血性心疾患がある場合</p> <p>⑨ 膵臓移植あるいは膵島移植を含む細胞や組織の移植を受けている場合</p> <p>⑩ 免疫抑制剤の全身投与を受けている場合</p> <p>⑪ 全身性の活動性感染症に罹患している場合</p> <p>⑫ 易出血性を認める場合</p> <p>⑬ 腹部超音波検査もしくは腹部 CT 検査にて脾腫と診断される場合</p> <p>⑭ カテーテル操作後の圧迫固定に耐えられないと考えられる場合</p> <p>⑮ 妊娠している場合、避妊に同意しない場合</p> <p>⑯ 細胞を培養するのに使われている抗生物質（ファンギゾン、ゲムシタビン）などにアレルギーが有る場合</p> <p>⑰ 三ヶ月以内に他の臨床研究や治験に参加していた場合</p> <p>⑱ その他、研究責任医師が不相当と判断した場合</p>
投与量・投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● カテーテルにて経動脈的に脾動脈より脾臓内に投与する。</li> <li>● 3+3 デザインで至適投与量を決定する。</li> </ul>
DLT の定義	<p>DLT とは CTCAE ver. 4.0-JCOG において下記の毒性をいう。</p> <p>① Grade 4 の血液毒性</p> <p>② Grade 3 以上の非血液毒性</p> <p>※各コホートの DLT による安全性評価結果が出た時点で投与量の安全性評価委員会を開き、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。</p>
投与開始基準	スクリーニング期(登録前 28 日):同意文書にて本人より同意を得た登録可能な患者に対して、適格性を確認する。
併用禁止薬・療法	<p>① 新規免疫抑制剤の全身投与</p> <p>② 他の治験薬、未承認薬、サプリメントの使用</p>
各被験者の試験参加期間	各被験者の参加期間は、同意取得日から最終観察終了日（最終投与後3年）までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、追跡調査は、参加期間には含めない。

中止基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 被験者が中止を希望した場合</li> <li>② 副作用の出限により研究責任医師または特定認定臨床研究審査委員会が中止の判断を行った場合</li> <li>③ 細胞培養時における細胞の発育不良の場合、培養時に微生物が混入していることが確認された場合など、培養された細胞の状態がこの臨床研究を行うのに適当でないとされたとき。</li> <li>④ その他、研究責任医師または研究分担医師が投与の継続を不相当と認めた場合</li> </ul>
試験方法	単一施設、用量漸増、単群試験
目標症例数	6名（二段階投与で一投与量あたり3名の3+3デザインとする）
試験実施期間	全ての承認後～2025年3月
実施医療機関	丸の内大学医学部附属病院
研究責任医師	丸の内大学医学部附属病院内分泌・代謝内科 佐藤 進 教授
製品製造者	丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部 井下 時子 准教授

## 2. 目的及び意義

重症インスリン依存性糖尿病は、低血糖発作を繰り返し、また血糖のコントロールが不良なことから QOL の低下あるいは予後の短縮を招く難治性の疾患である。強化インスリン療法が現実的な治療法であるが、上記のように治療効果に乏しく、膵臓移植あるいは膵島移植が行われている。これらはドナーが不足し実施まで長期間必要としたりドナーが出限しない可能性があること、終生にわたり免疫抑制剤を使用する必要があること、といった問題がある。膵臓移植は開腹という侵襲を伴うこと、膵島移植は先進医療として実施されているがまだ確立されたとは言えない問題もある。

我々は iPS 細胞から膵臓の  $\beta$  細胞に分化・増殖させる手法を確立した。これにより充分量の  $\beta$  細胞が入手でき、自己のため免疫抑制剤が不要である治療法の開発に目処をつけることができた。また、移植先を脾臓とすることで観察が容易でがん化した場合も摘出が容易で体への負担も少ない。しかしながら、生体内で実際にインスリンを分泌し糖尿病の改善に寄与するか、非臨床試験で確認しているが安全性の懸念はないか、脾梗塞・生着不全の可能性はないか、等検討する事項は多々存在している。

今回、自己 iPS 細胞由来膵細胞製剤である MiPanc を経動脈的に脾臓内に注入し難治性インスリン依存性糖尿病の治療開発を行うために、安全性の検討を主目的とし、有効性の検討を副次目的とする第一相試験を計画した。これにより第二相試験以降を実施する妥当性や情報が得られ、難治性インスリン依存性糖尿病の治療法の樹立を目指すことができる。

## 3. 背景

### 3.1. 対象疾患に関する情報

#### 3.1.1. 糖尿病

糖尿病はインスリンの分泌障害および様々な程度の末梢でのインスリン抵抗性であり、高血糖を引き起こす。初期症状として、多飲、過食、多尿、および霧視などがみられ、高血糖に起因する。晩期の合併症としては、血管疾患、末梢神経障害、腎症、免疫低下による易感染性などがある。治療は生活習慣の改善による食事療法、運動が基本であり、血糖低下剤としてのインスリンおよび経口血糖降下薬が用いられる。合併症の予防は、適切な血糖コントロールが基本である。糖尿病は 1 型および 2 型に分類される。

#### 1 型糖尿病

自己免疫性の膵  $\beta$  細胞破壊によるインスリン産生の欠如

1 型糖尿病（若年発症型またはインスリン依存性と呼ばれたことがあった）では、自己免疫性による膵  $\beta$  細胞破壊が発生し、インスリンの産生が欠如している。自己免疫性のその原因としては、遺伝的素因にストレスや感染等による免疫異常が加わり発生する



と考えられている。膵β細胞の破壊は数カ月または数年かけて無症状に進行し、β細胞の減少による高血糖症状により発見されることが多い。1型糖尿病は小児期から青年期にかけての発症が多い。特に非白人集団において、自己免疫性ではなく発症したと考えられる症例が認められ、特発性によるものと考えられている。1型は糖尿病症例全体の10%未満である。

感受性遺伝子は、HLA-DR3,DQB1\*0201, および HLA-DR4,DQB1\*0302 などがあり、これらは90%以上の1型糖尿病患者に認められている。また、MHC以外の遺伝子も含まれており、MHC以外の遺伝子はインスリンの産生およびプロセッシングを調節し、MHC遺伝子と呼応して糖尿病のリスクを生むと考えられている。感受性遺伝子は特定に集団に多く認められることがあり、1型糖尿病の有病率がスカンジナビア人、サルデーニャ人で高いことがこれにより説明できる。

自己抗原にはグルタミン酸脱炭酸酵素、インスリン、プロインスリン、インスリノーマ関連タンパク、亜鉛トランスポーターZnT8, およびβ細胞中のその他のタンパクなどがある。β細胞の正常な代謝回転またはβ細胞の傷害（例、感染による）時にこれらのタンパクが曝露または放出され、主にT細胞性免疫反応を活性化することでβ細胞を破壊する（膵島炎）と考えられている。グルカゴン分泌α細胞は傷害されない。自己抗原に対する抗体は血清中に検出され、β細胞破壊に対する反応（原因ではなく）であると考えられる。

コクサッキーウイルス、風疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルス、レトロウイルスなどによる感染は、1型糖尿病の発症と関連があると考えられている。ウイルスはβ細胞に直接感染して破壊することもあれば、自己抗原の出現、感染による自己反応性リンパ球の活性化、免疫反応を刺激する自己抗原と類似の分子構造が出現、あるいは、その他の機序によって間接的にβ細胞破壊が引き起こされると考えられている。

## 2型糖尿病

### インスリンに対する抵抗性

2型糖尿病（成人発症型あるいはインスリン非依存性と呼ばれたことがある）では、インスリンに対する抵抗性が生じているため、インスリンの分泌量が相対的に不十分となっている。肝臓でインスリン抵抗性が上昇すると、肝臓でのグルコース産生を抑制できなくなり、また末梢インスリン抵抗性により末梢でのグルコース取り込みが阻害される。これらが組み合わさり、空腹時および食後高血糖が生じる。インスリン濃度は、特に疾患の初期では、非常に高値になることが多いが、後期では、インスリン産生は減少し、高血糖をさらに増悪させる場合がある。2型糖尿病は一般に成人で発生し、加齢に伴いより頻度が高まる；65歳以上の成人の約3分の1に耐糖能異常がある。比較的高齢の成人では、若年成人と比較して、食後、特に大量の炭水化物を摂取した後の血糖値

がより高値に達する。血糖値が正常範囲に戻るのにもより時間がかかり、この原因の一部には、内臓脂肪および腹部脂肪の蓄積増加および筋肉量の減少がある。

小児肥満の増加により小児における2型糖尿病の頻度も増加してきている。最近では小児の新規発症糖尿病の40～50%が2型であり、糖尿病を有する成人の90%以上が2型と報告されている。2型糖尿病の有病率がアメリカンインディアン、ヒスパニック、およびアジア人で高かったり、罹患者の近親者で高いことに示されるように、明らかに遺伝的因子が存在する。最近、いくつかの遺伝子多型が同定されているが、2型糖尿病の最も多い病型を引き起こす単一の遺伝子はまだ同定されていない。

病因は複雑で、完全には解明されていない。インスリン分泌によってインスリン抵抗性を代償できなくなると高血糖が生じる。2型糖尿病の患者やそのリスクを有する者ではインスリン抵抗性が特徴的に存在している。β細胞の機能低下やインスリンの分泌障害により、ブドウ糖静注に反応して生じる第1相インスリン分泌の障害、正常なパルス状インスリン分泌の喪失、インスリンプロセッシング障害を示唆するプロインスリン分泌増加、および膵島アミロイドポリペプチドの蓄積などが認められる。高血糖はβ細胞の脱感作、β細胞の機能不全、またはその両方を引き起こすため、高血糖自体がインスリン分泌を障害する可能性がある。インスリン抵抗性の存在下で、通常は数年かけてこれらの変化が現れる。

肥満および体重増加は2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の重要な決定因子である。肥満や体重増加には遺伝的な因子も存在するが、食事、運動、および生活習慣も関連している。脂肪組織で脂肪分解の抑制ができなくなると、遊離脂肪酸の血漿中濃度が上昇し、それによりインスリン刺激性グルコース輸送および筋肉でのグリコーゲン合成酵素活性が阻害されることがある。脂肪組織は内分泌器官として機能するとも考えられ、糖代謝に有利に働くアディポネクチン、逆にはたらく様々なサイトカインや生体物質を放出する。子宮内胎児発育不全および低出生体重もその後の生涯におけるインスリン抵抗性と関連があるとされており、出生前の有害な環境がグルコース代謝に及ぼす影響を反映している可能性がある。

(参照 MSD マニュアル プロフェッショナル版

<https://www.msdmanuals.com/ja-jp/プロフェッショナル/10-内分泌疾患と代謝性疾患/糖尿病と炭水化物代謝異常症/糖尿病-%EF%BC%88dm%EF%BC%89>)

### 3.1.2. 重症インスリン依存性糖尿病の治療法の現状

強化インスリン療法が最も多く施行されており、本臨床研究では、強化インスリン療法によっても低血糖発作を発生する等の重症糖尿病を対象としている。重症者の治療法としては膵移植が存在する。

膵臓移植：脳死者からから膵臓あるいは腎臓との合併切除を行い他家移植が行われている。国内では1型糖尿病が適応であり、腎不全を併発している場合には膵腎同時移植

が行われる。国内では臓器を提供されるドナーが少なく今までに 200 例程度が行われ、また、待機期間が平均して 3 年 6 ヶ月とかなり長期に待たなければならないことが問題となっている。移植時には開腹手術が必要となり全身麻酔および開腹手術に耐えうる全身状態が必要であり、適応を狭める原因ともなっている。移植臓器が拒絶似合わぬようインテンシブな免疫抑制剤を投与する必要があり、免疫抑制剤による易感染性、腎障害等が問題となる。

国内では膵移植の待機患者の 5 年生存率は約 75% で、膵移植を患者では約 95% と報告されている。また、また移植された膵臓が機能してインスリンを産生する割合は移植後 1 年で約 86%、5 年で約 74% と報告されている。手術による合併症等のリスクは他の開腹手術と比較して高くは無いものの術死も報告されている。

### 3. 1. 3. 重症インスリン依存性糖尿病に対する再生医療、その他の医療法開発状況

膵島移植：膵移植には上記のような問題点があるため、ドナー不足以外の点を解消するために全世界的に試みられており、国内では先進医療として実施されている。これはドナーの膵臓から膵島を取り出し、門脈に体表よりカテーテルを穿刺し経門脈的に肝臓に膵島を流し込み、生着される方法であり、1 回だけではなく、複数回投与されることもある。国内では、18 人で実施し、3 人で一時インスリンが不要となり、全体では HbA1c の平均値が速やかに低下したと報告されている。膵島移植は他家の臓器移植であり、免疫抑制剤の投与は必要となる。

その他：血糖を測定するセンサーを体内に埋め込み、血糖値により持続的インスリン注用量を調整する機器の開発が試みられているが、実用化には至っていない。また、ブタ由来細胞を用いる細胞療法も開発されているが実用化には至っていない。

### 3. 1. 4. iPS 細胞

iPS 細胞は、ES 細胞とは異なり、自己由来の iPS 細胞を作成することができる。HLA を合わせたバンキングも進められているが、免疫抑制剤の使用が必要であり、また、全ての HLA に対応しているわけではない。そこで我々は自己 iPS 細胞を作成し、そこから  $\beta$  細胞を調製し再生医療として応用することを計画した。

今回の iPS 細胞調製方法は、ベクターではなく、プラスミドを用いて・・・以下、技術的なことなので略・・・。腫瘍化あるいはテラトーマ形成の危険性は非常に低いと考えられる。

### 3. 1. 5. iPS 細胞から $\beta$ 細胞への分化

iPS 細胞からの  $\beta$  細胞あるいは膵島様組織の調製は研究が盛んであり、再生医療の実現化プロジェクトの個別事業「iPS 細胞から膵  $\beta$  細胞への分化制御と糖尿病再生医療の

基盤開発」においても有望な結果が報告されている。我々は、〇〇遺伝子による制御と△△の分化へのシグナル制御に注目して新たな調製方法を開発し、出願している（出願番号・・・）。この手法は・・・以下略・・・のことより有望と考えられる。

### 3.2. 投与製剤の製造

#### 3.2.1. 製造

MiPanc は自己の iPS 細胞から調製する。iPS 細胞の製造方法はプラスミドを用いた一般的な手法を用いる。樹立した iPS 細胞は純度等の別に定める規格を満たすと共に、全ゲノム解析により腫瘍化の懸念がないことを確認する。

品質を確認した自己 iPS 細胞から我々が樹立した手法により膵細胞に分化させる。得られた膵細胞は、純度、インスリン分泌能等の品質規格を満たしていることを確認する。無菌性の確認と一部基準の確認に 2 週間程度を要するため、作成した膵細胞は液体窒素タンクで凍結保存し、最終的に品質基準をクリアーした細胞のみを使用する。

以下、省略

#### 3.2.2. 安全性・品質評価検査

別記の規格試験と特性解析項目とその規格を定め、これをクリアーした製剤を臨床用として出庫する。

以下、省略

### 3.3. 非臨床試験について

#### 3.3.1. 動物実験における有効性の検証

NOG マウスへの移植実験において、ヒト C-ペプチドを検出しており、生体内で分泌能力があることは確認できている。また、細胞の培養により、培養上清中に糖の添加によりその濃度と相関したインスリンが検出できている。

#### 3.3.2. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験

MiPanc の継代数を超えて増殖させた細胞について、染色体検査を実施し、細胞が遺伝学的に正常であることを確認した。

また、軟寒天コロニーによる足場非依存性増殖試験を実施し、増殖は認めなかった。

#### 造腫瘍性試験（非 GLP）

動物モデルでの免疫による投与細胞の排除を考慮し、免疫不全 NOG マウスを用いた単回静脈内投与による造腫瘍性試験を両製剤で実施した。NOG マウス（雌）8 週齢 6 匹に  $1 \times 10^6$ /マウスに投与し、19 週後に剖検して病理組織学的に検索した。検査の結果、

諸器官（肺、肝、脾臓等）・組織に腫瘍形成は認められなかった。

MiPanc を静脈内投与または腹腔内に  $1 \times 10^6$  マウス、単回後 8 週間まで成体イメージング (IVIS) にて、当該細胞をトレースした。腹腔内投与では、より長期に腹腔内に細胞が残存しているのに対して、静脈内投与では、投与直後から両肺への集積を認め、その後 2 週間にわたり、肺への集積を認めた。3 週後以降は、肺への集積は認められていない。なお、尾静脈から注射時の細胞の漏えいがあったことが認められたが、局所には 8 週間後も生細胞が残存していた。腫瘍形成、異所性増殖は認めていない。肝、膵、脾に相当する部位に集積を認めた。

### 3.3.3 本試験で用いる培養液、増殖因子について

MiPanc の調製に用いる原材料は、別表（今回の研修会では添付していません）の通りである。培養液には牛胎児血清が含まれている。狂牛病フリーの国からの輸入を用いる。抗真菌剤（アンフォテリシン B）および抗生物質（ゲンタマイシン硫酸塩）について、最終製品中は、1 分子以下程度まで希釈されており、人への安全性は担保されていると考えられる。しかし、重度の糖尿病が低下した状態で投与することを考慮し、被験者に説明を行い情報提供する。培養液には、種々のサイトカイン等の増殖因子が含まれているが、入手経路や生物原材料基準に該当しないことを確認しており、いずれも細胞回収時の濃縮洗浄工程において、ヒトでの生理活性以下となることを確認している。

### 3.3.4 安全性にかかわる事項と非臨床試験

MiPanc は、自己由来製品であり、感染性の懸念は低い。遺伝子検査において、足場非依存性増殖性試験では、増殖は認めず、染色体検査においても染色体の異常がないことを確認している。iPS 細胞樹立の段階で全ゲノム解析を実施し、腫瘍に関連する遺伝子あるいはその近傍での異常の有無を確認している。

#### NOG マウスを用いた安全性薬理試験

MiPanc を将来の治験を想定して GLP 試験として単回投与毒性試験を NOG マウス似たいして経尾静脈的に実施したが、特に安全性の懸念は認めなかった。全身の検索による造腫瘍形成を検討したが、腫瘍の形成は認めなかった。

#### NOG マウスを用いた一般毒性試験

MiPanc を将来の治験を想定して GLP 試験として単回投与毒性試験を NOG マウス似たいして経尾静脈的に実施したが、特に安全性の懸念は認めなかった。

#### 免疫抑制剤を用いたミニブタでの脾動脈投与

MiPanc を非 GLP 試験であるが、脾動脈より単回投与を行った。2×10<sup>6</sup> cells/kg までの投与を行ったが、特に毒性を認めなかった

### 3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象

MiPanc は研究責任医師らが開発しており、他に人間での使用経験はない。

### 3.3.6. 予想される不具合（副作用）

投与する細胞、添加物により発生する可能性がある事象

- ① 臭い：添加された凍結保護液の DMSO による。
- ② 血圧上昇：DMSO による発生する可能性がある。
- ③ 血圧低下：細胞製剤投与に伴うアレルギー反応による可能性がある。
- ④ 発熱：投与細胞による感染により発生する可能性がある。
- ⑤ 発疹等アレルギー症状：細胞投与による反応、細胞製剤中の添加物による反応により発生する可能性がある。
- ⑥ ショック：細胞投与により発生する可能性がある。
- ⑦ 感染症：細胞製剤への混入で発生する可能性がある
- ⑧ がん化：iPS 細胞由来であり否定はできない。
- ⑨ 異所での形質転換：非臨床試験では発生していないが否定する根拠はない。カテーテル操作では脾臓以外に投与されないよう留意する。

皮膚生検あるいは採血により発生する可能性がある事象

- ① 血圧低下：局所麻酔薬使用による可能性がある。
- ② 発熱：感染症、出血により発生する可能性がある。
- ③ 発疹等アレルギー症状：局所麻酔薬あるいは抗生剤によるアレルギーにより発生する可能性がある。
- ④ ショック：局所麻酔薬、抗生剤により発生する可能性がある。
- ⑤ 皮下出血、出血、腫脹
- ⑥ 感染症
- ⑦ 末梢神経損傷

カテーテル操作により発生する可能性がある事象

- ① 血圧低下：局所麻酔薬、造影剤、抗生剤による可能性がある。
- ② 発熱：感染、造影剤による反応、梗塞、カテーテル操作による膵炎、により発生する可能性がある。
- ③ 発疹等アレルギー症状：局所麻酔薬、抗生剤、造影剤により発生する可能性がある。

- ④ ショック：局所麻酔薬、造影剤、抗生剤により発生する可能性がある。
- ⑤ 腹痛：脾梗塞、カテーテル操作による膵炎、カテーテル操作により血管を大きく損傷した場合に生じる可能性がある。
- ⑥ 皮下出血等：穿刺時の皮膚操作で可能性がある
- ⑦ 腎機能の増悪：造影剤による可能性がある。
- ⑧ 脳梗塞：カテーテル操作により血栓が飛ぶ可能性がある
- ⑨ 深部動脈血栓：止血のための圧迫と体位固定により発生する可能性がある。その場合には呼吸困難、SpO<sub>2</sub>の低下、ショック、胸痛等が出現する。

※その他の有害事象：本臨床研究中に上記以外の副作用と考えられる症状が認められた場合は、主治医が迅速に対応する。被験者にも異常を感じたら、直ぐに病院スタッフに連絡することを説明する

#### 3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由

- ① 重症インスリン依存性糖尿病は、膵臓移植以外に根本的治療が存在せず、膵島移植も先進医療として実施されているが、新たな治療法の開発が望まれている
- ② MiPanc は、インスリンの分泌が優れており、臨床的效果が期待できる
- ③ MiPanc は非臨床試験で特に有害事象を認めておらず、安全性が期待できる。
- ④ 移植先の脾臓は容易に腹部超音波検査が可能であり、腫瘍化した際の早期発見が期待できる。また、摘出も内視鏡手術出可能であり、摘出しても全身状態へはあまり影響を与えない。

## 4. 投与製品に関する情報

### 4.1. 投与製品の概要

MiPanc は、丸の内大学が、日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development;AMED) の再生医療実用化研究事業の研究費と基礎研究段階ではネオバンクセル株式会社の共同研究により、iPS 細胞からの膵細胞の製造方法を開発したものである。調製段階では、牛胎児血清 (Fetal bovine serum 以下、FBS) を使用しているが、その他の添加物では生物原材料基準に該当するものはない。我々の開発した培養方法により高いインスリン分泌能と均一な細胞集団を得ることが可能となっている。

MiPanc の調製方法は、今まで人間に投与されたことはなく、本試験が First in Human 試験となる

製品名 (コード名) : MiPanc

- 1) 製品の成分名、又は予定される一般的名称：ヒト（自家）iPS 細胞由来膵細胞、
- 2) 製品の原材料：自家の皮膚もしくはリンパ球
- 3) 製剤の剤型、規格、性状および組成。

表 製剤の剤型、規格、性状

剤型の区分	注射剤
規格	1×10 <sup>7</sup> cells / 20mL (凍結時)
性状	凍結状態では白色、解凍状態では透明色の細胞懸濁液

表. 製剤の組成

表省略

本細胞製品は、細胞工程中に、アンフォテリシン B、ゲンタマイシン硫酸塩を使用している。

- 4) 原材料の採取場所：丸の内大学医学部附属病院。
- 5) 製品の細胞培養加工施設：丸の内大学附属病院セルプロセッシング・輸血部
- 6) 細胞の特性：本製品は、インスリンの分泌能を有している。
- 7) 細胞の純度：略
- 8) 体内での予想される働き：マウスで静脈内投与を行うと、肺を経て全身の臓器へ遊走・集積するが、膵臓、肝臓、脾臓で長期に分布を認める。ミニブタを用いた脾動脈からの投与では他の臓器への郵送は認めなかった。
- 9) 寿命：人体内での寿命は不明。
- 10) 他の細胞への影響：本製品は、自家 iPS 細胞由来膵細胞で成熟分化した細胞である。マウス、ラット、ミニブタでは他の臓器、組織への影響は認めなかった。
- 11) 細胞の安全性：他項参照。

#### 4.2. 製品の包装・表示

MiPanc を封入した凍結バックは、凍結時、輸送時の破損を考慮してステンレス製キャニスターに格納され保護されている。また、製品を封入したバックには、下記を明記している。

- 1) 臨床研究用である旨
- 2) 製造依頼研究責任医師の氏名及び住所
- 3) 識別記号
- 4) 製造番号



## 5) 貯蔵方法、有効期間

### 4.3. 調製細胞の管理方法

丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部にて製造され凍結保存された製品は、別途定められる手順書に従い液体窒素換下で使用時まで保管する。

### 4.4. 製品の投与

製品の運搬、解凍、投与は別途定められる手順書に従い実施する。

製品投与時に発現する可能性のあるアレルギー反応を予防するために、製品投与の30分から1時間前までに副腎皮質ホルモン製剤（ヒドロコルチゾン 100mg もしくは同等製剤）および抗ヒスタミン剤（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mg もしくは同等製剤）等の前投与を行う。製品を解凍後、必要量を凍結バックから採取し、投与が容易な量に生理食塩水に希釈する。

投与は肘動脈もしくは大体動脈から穿刺されたカテーテルより行う。放射線部の X 線透視にてカテーテルの位置を確認する。造影剤を使用する場合には、腎機能が低下している患者が多いことから最小限とするよう心がける。適切な位置にあることを確認後に、10mL の生理食塩水でフラッシュした後に 10 分以上かけて緩徐に注入する。カテーテルの先端を確認し、脾臓全体に注入できるように必要に応じて先端の位置を変更する。投与後、抜去し、通常のカテーテル操作のプロトコールに従い圧迫止血を行う。投与開始から投与終了後 2 時間までは生体モニター等を装着し、患者の呼吸状態、バイタルサイン、静脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 等の観察を行う。疼痛を認めた場合には腹部超音波検査等で脾臓等の状態を確認し、鎮痛剤の使用等を行う。

### 4.5. 製品の返却・回収

製品のバッグの返却及び回収は別途定める手順書に拠る。

## 5. 試験のデザイン

### 5.1. 試験の種類およびデザイン

単一施設、用量漸増、非盲検、第一相試験

### 5.2 投与量

初回投与量は  $2 \times 10^5$  cells/kg とし、用量漸増を行う。

表 5.2. コホートにおける投与量

コホート	投与量
-1	$0.5 \times 10^5$ cells/kg

1	1×10 <sup>5</sup> cells/kg
2	2×10 <sup>5</sup> cells/kg

MiPanc : 初回投与量 (コホート 1) として、1×10<sup>5</sup> cells/kg より開始し、安全性を確認し 10×10<sup>5</sup> cells/kg (コホート 2) と投与量を増やす。コホート 2 を最高投与量とする。初回投与量で DLT が 2 例出現した場合には 1×10<sup>5</sup> cells/kg (コホート-1) に減量する。

【初回投与量の設定根拠】

膵島は約 100 万个膵臓内に存在し、100 個ほどのベータ細胞が 1 つの膵島に存在する。膵島移植の多くの研究は 5000 膵島/Kg が投与されている。これは 5×10<sup>5</sup> cells/kg に相当する。また、糖尿病としての発症は β 細胞が 10%程度に減少すると発症すると言われている。

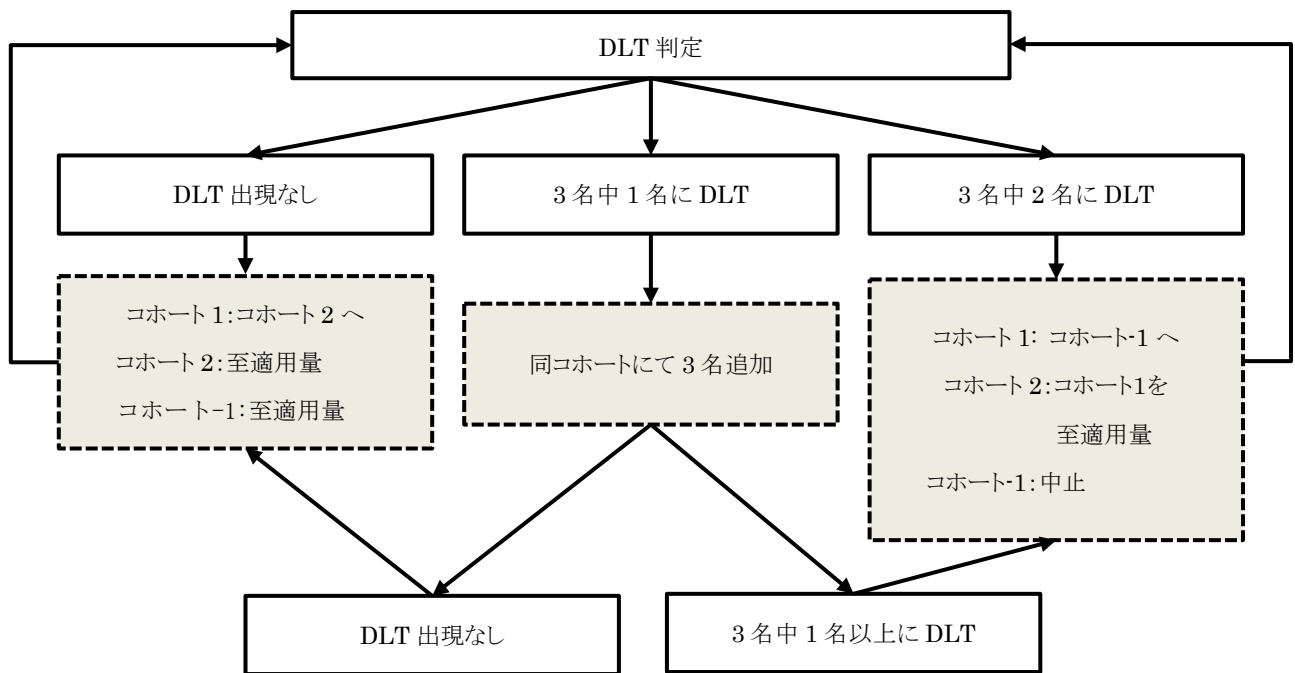
膵島移植の際には β 細胞の活性は 30%ほどと報告されている。これらを勘案し、2×10<sup>5</sup> cells/kg を目標細胞数とし、安全性を考慮しコホート 1 はその半量とする。

### 5.3. 用量漸増法

各投与レベルには「3+3 法」により被験者を割り当てる。「3+3 法」の方法を下記に示す。3 名の投与にて DLT を認めない場合には、コホート 1 ではコホート 2 に移行し、コホート-1、2 では至適用量と判断する。3 名中 1 名に DLT が出現した場合には、同コホートにて 3 名追加し、DLT が出現しなければコホート 1 ではコホート 2 に移行し、コホート-1、2 では至適用量と判断する。追加した 3 名中 1 名以上で DLT が出現した場合、毒性域と判断し、コホート 1 ではコホート-1 へ移行、コホート 2 ではコホート 1 を至適用量とし、コホート -1 では試験中止とする。つまり、

6 名中 1 名での DLT (Dose Limiting Toxicity 用量制限毒性) は許容するが、2 名出現時でその投与量を「毒性域」として取り扱う。また、最初の 3 名中 2 名で DLT を認めた場合は、コホート 1 ではコホート-1 へ移行、コホート 2 ではコホート 1 を至適用量とし、コホート-1 では試験中止とする。

各コホート移行は、各コホートの DLT 評価が終了した後に、効果安全性評価委員会を開催し、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。



#### 5.4. 用量規定毒性 (Dose Limiting Toxicity; DLT)

DLT とは CTCAE ver. 4.0-JCOG において下記の毒性をいう。

① Grade 4 の血液毒性

② Grade 3 以上の非血液毒性。ただし制御可能な infusion reaction は除く。

※DLT の判定は、最終投与後 28 日までに出現した有害事象に基づき実施する。

※各コホートの DLT による安全性に関する評価結果が出た時点で投与量の安全性評価委員会を開き、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。

#### 5.5. 至適投与量、MTD

DLT が 2 名以上出現しない投与最大量を至適投与量とし、また、最大耐用量(MTD: Maximum Tolerated Dose)とする。これを第二相試験以降の推奨用量とする。

### 6. 被験者の選定

#### 6.1. 選択基準

1. 臨床研究参加への同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳以下
2. 空腹時血清 C-ペプチド <0.3 ng/ml
3. インスリン依存性糖尿病として診断され、投与が開始されてから 5 年以上経過していること (糖尿病専門医により治療を受けていること)
4. 以下のいずれかに該当する厳格なインスリン療法を受けていること、①1 日 3 回以上の自己血糖測定を要する、②1 日 3 回以上のインスリン投与を必要とするかインスリンの

持続投与を必要とする

5. 重症の低血糖発作を過去1年以内に起こしている（意識障害、異常行動、覚醒不能、低血糖への対応が自分では行えなかった、経静脈的糖投与を必要とした、グルカゴン投与を必要とした、のいずれかに該当すること）
6. 臓器能が保たれていること（AST/ALT：施設基準値上限の2倍以内、ヘモグロビン > 10mg/dl、血小板：施設基準値以内、血中クレアチニンが施設基準値上限の2倍以内、）
7. 穿刺部位あるいは全身状態から判断してカテーテル操作ができること
8. 同意を文書で得ることができること

## 6.2. 除外基準

被験者は下記のいずれかに該当する場合不適当とする

1. HbA1c > 10%とコントロール不良
2. 頻回の自己血糖測定が不可の場合
3. 網膜病変を有するが未治療の場合
4. 収集期血圧 160 mmHg もしくは拡張期血圧 100mmHg 以上と血圧のコントロールができていない場合
5. HBs 抗原、HCV 抗体、HTLV-1 抗体、HIV 抗体、梅毒が陽性
6. アルコール中毒の場合
7. 悪性腫瘍の既往 ただし、皮膚（悪性黒色腫は含めず）あるいは消化管上皮粘膜内の腫瘍等で治癒的切除が行われ5年以上経過している場合には除く
8. コントロール不良の虚血性心疾患がある場合
9. 膵臓移植あるいは膵島移植を含む細胞や組織の移植を受けている場合
10. 免疫抑制剤の全身投与を受けている場合
11. 全身性の活動性感染症に罹患している場合
12. 易出血性を認める場合
13. 腹部超音波検査もしくは腹部 CT 検査にて脾腫と診断される場合
14. カテーテル操作後の圧迫固定に耐えられないと考えられる場合
15. 妊娠している場合、避妊に同意しない場合
16. 細胞を培養するのに使われている抗生物質（ファンギゾン、ゲムシタビン）などにアレルギーが有る場合
17. 三ヶ月以内に他の臨床研究や治験に参加していた場合
18. その他、研究責任医師が不適当と判断した場合

## 7. 試験の方法、スケジュール

### 7.1. 各被験者の試験手順

- ① 患者の同意取得後、スクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査で適格と判断された場合、登録を行う。
- ② 登録後、28日以内に自己 iPS 細胞作成のための皮膚生検（パンチバイオプシー）もしくは採血（静脈血 20mL）を行う。皮膚生検は当院皮膚科専門医に依頼する。採取後、iPS 細胞の樹立および膀胱細胞の調製を行う。必要細胞数が確保できない場合には、1回に限り、患者の同意が得られた場合には再採取を行う。膀胱細胞の樹立までには約10ヶ月から1年を要すると考えられる。調製した膀胱細胞は凍結保存し、最終無菌性試験、規格試験等が終了してから、解凍して投与に用いる。
- ③ 全ての検査に合格した後に、投与の3日前までに入院して細胞の投与を行う。投与は「4.4. 製品の投与」に従う。投与後は検査スケジュールに従い検査を行い、安全性に配慮して観察を充分に行う。28日まで入院にて経過を観察する。投与後3ヶ月の時点でインスリン依存が改善していない場合には、患者に説明して再投与を行うかを定める。再投与は1回のみとする。
- ④ 最終投与から検査スケジュールに従い3年間経過観察する。ここまですべてを研究としての観察期間とするが、iPS 細胞ということに配慮し、可及的に継続的に被験者の状態を把握するようにする。

各コホートの DLT 評価が終了した後に、効果安全性評価委員会を開催し、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。なお、Fisrt in Human 試験であることを踏まえ、複数の被験者に同日投与は実施しない。

### 7.2. 研究期間

各被験者の研究期間は、同意取得日から最終観察終了日（最終投与後3年）までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、研究終了後の追跡調査は、本研究期間には含めない。

### 7.3. 被験者の選定

研究責任医師および研究分担医師は、被験者の健康状態、症状、糖尿病の治療歴と状態、同意能力、他の治験あるいは臨床研究への参加の有無等を考慮し、患者を本臨床研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。参加への説明にあたっては誘導的あるいは強制的でないように留意する。

#### 7.4. 同意取得

研究責任医師は、本臨床研究の対象として適切と判断した被験者に対し、説明文書に基づいて本臨床研究の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。同意文書には研究責任医師及び被験者の両者が署名または記名・押印し、日付を記入し、研究責任医師は同意文書の写し及び説明文書を被験者に交付する。被験者はいつでも臨床研究への同意を不利益を被ること無く撤回する事ができる。

なお、同意取得から登録までは、同意取得日を1日目として28日目以内とする。期間内に登録にいたらなかった被験者のうち、継続して参加を希望する場合には文書にて改めて再同意を取得する。

#### 7.5. スクリーニング

登録前28日以内に下記の検査を実施する<sup>a)</sup>。

- ・ 被験者背景
- ・ 身長、体重
- ・ バイタルサイン
- ・ PS
- ・ 血液学的検査
- ・ 血液生化学的検査
- ・ 持続血糖検査
- ・ HbA1c, MAGE, C-peptide
- ・ 尿検査
- ・ 感染症検査
- ・ 凝固検査
- ・ 妊娠検査<sup>b)</sup>
- ・ 12誘導心電図
- ・ 胸部X線
- ・ 画像検査（腹部CTもしくはMRI検査のどちらかと腹部超音波検査）
- ・ がんの検査：上部内視鏡、便潜血反応（陽性の場合は下部内視鏡）、全身PET、尿細胞診、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9, DUPAN-2, PSA：男性のみ）、マンモグラフィー（女性のみ）

a) 登録前28日以内の当院の検査結果があれば、同意取得前の結果を使用できる。但し、臨床的に再検査が望ましいと判断される場合は検査を実施する。

b) 閉経前または過去365日以内に月経のあった女性の被験者を対象とする。

## 7.6. 登録

被験者の登録は、別に定める被験者登録に関する業務手順書に従い実施する。

## 7.7. 治療期

### 7.7.1. 製剤の投与スケジュール

初回投与後3ヶ月の時点でインスリン依存性が改善していない場合には、1回に限り再投与を行うことができる。ただし、評価を適切に行うために、初回投与から半年以内に投与を行うこととする。

### 7.7.2. 第2回目投与が不可の基準

(1) 前回投与後に DLT が出現した場合

(2) 製剤投与との関連が否定できない Grade2 以上の非血液毒性有害事象から回復していない場合。

### 7.7.3. 製剤投与日～退院時に実施する検査等

製剤投与当日の投与前、投与終了2時間後（許容範囲：±1時間）に下記の検査を実施する。

《製剤投与前に実施する検査》

- ・身長、体重
- ・バイタルサイン
- ・PS
- ・血液学的検査
- ・血液生化学的検査
- ・持続血糖検査
- ・HbA1c, MAGE, C-peptide
- ・尿検査
- ・腹部超音波検査

《製剤投与終了2時間後に実施する検査》

- ・バイタルサイン
- ・PS

《製剤投与後1～7日に実施する検査》

- ・身長、体重
- ・バイタルサイン
- ・PS
- ・血液学的検査

- ・血液生化学的検査
- ・凝固検査
- ・尿検査
- ・腹部超音波検査

《製剤投与後 14 日に実施する検査》

- ・身長、体重
- ・バイタルサイン
- ・PS
- ・血液学的検査
- ・血液生化学的検査
- ・尿検査

《製剤投与後 28 日に実施する検査》

- ・身長、体重
- ・バイタルサイン
- ・PS
- ・血液学的検査
- ・血液生化学的検査
- ・持続血糖検査
- ・HbA1c, MAGE, C-peptide
- ・尿検査

7.7.4. 製品に由来すると疑われる感染症発症時の対応

製剤に由来すると疑われる感染症を発症した場合には、速やかに採血して菌同定と感受性試験を実施するとともに、抗生剤の投与等適切な検査や処置を迅速に行う。また、研究責任医師は当該事象について病院長、セルプロセッシング輸血部長に報告の上、実際に被験者に発生した感染症が製剤に由来するものであるがの実証を行い、製剤に由来する場合には、原因究明と改善策を講じる。また、特定認定再生医療等審査委員会と厚生労働大臣に本実施計画書の規定と別に定める「疾病等発生時対応手順書」に従い対応を行う。

7.7.5. 悪性腫瘍の検査

iPS 細胞由来であることから、がん化の懸念に対応し下記のように検査を行う。

《スクリーニング時、52 週、2 年、3 年》



- ・ がんの検査：上部内視鏡、便潜血反応（陽性の場合は下部内視鏡）、全身 PET、尿細胞診、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9, DUPAN-2, PSA：男性のみ）、マンモグラフィ（女性のみ）

#### 7.8. 退院後検査

退院後は製剤最終投与日を Day0 とし、別添のスケジュール表に基づいて最終投与3年まで実施する。2回目の投与を行った場合には2回目の投与からのカウントとなる。

#### 7.9. 中止時検査（許容範囲：中止日±7日以内）

各被験者において研究参加が中止になった場合、研究責任医師等は中止理由をできる限り詳細に記録し、適切な処置を行うと共に、以下の項目を可能な限り実施する。なお、被験者の同意を得られる場合は追跡調査を可能な限り実施する。

- ・ バイタルサイン
- ・ PS
- ・ 血液学的検査
- ・ 血液生化学的検査
- ・ 尿検査
- ・ HbA1c, C-peptide

#### 7.10. 研究終了後の追跡調査

本臨床研究を終了又は中止した被験者において、最終観察日以降の転帰（生存、死亡及び死亡日）、糖尿病の状態、腫瘍の発生状況等を可能な限り調査する。

#### 7.11. 観察・検査項目

各検査は丸の内大学医学部附属病院にて実施する。

##### 7.11.1. 被験者背景

生年月日、同意取得日、併存症・既往歴、治療歴、併用療法

##### 7.11.2. バイタルサイン

血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、検査日

### 7.11.3. P S

PS (ECOG)、実施日

#### ECOG のPerformance Status (PS) の日本語訳

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ps.html>)

### 7.11.4. 血液学的検査

概算採血量：1回当たり 2mL

赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、検体採取日

### 7.11.5. 血液生化学的検査

概算採血量：1回当たり 5mL

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、TTT、ZTT、アミラーゼ、コリンエステラーゼ、BUN、クレアチニン、推算糸球体濾過量 (eGFR)、CK、Na、K、Cl、Ca (実測値)、CRP、グルコース、Ig G/A/M、検体採取日

### 7.11.6. 尿検査

尿糖、尿潜血、尿蛋白、尿ウロビリノーゲン、尿沈渣、検体採取日

### 7.11.7. 感染症検査

概算採血量：1回当たり 5mL

HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、検体採取日

※登録前 30 日以内の検査結果があれば、同意取得前の結果を使用できる。但し、臨床的に再検査が望ましいと判断される場合は検査を実施する。

#### 7. 11. 8. 凝固検査

概算採血量：1 回当たり 1.8mL

プロトロンビン時間 (PT)、活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン (FBG)、D-ダイマー、FDP、検体採取日

#### 7. 11. 9. 妊娠検査

妊娠の有無、検体採取日

#### 7. 11. 10. 誘導心電図

異常所見の有無、検査実施日

#### 7. 11. 11. 画像検査

腹部 CT または MRI 検査を評価する。

腹水の有無、膵病変の有無、膵臓がんを含めた腫瘍

### 8. 併用薬・併用療法

#### 8. 1. 併用薬・併用療法

調製細胞投与後から最終観察終了日 (中止時) までに使用した薬剤について、薬剤 (商品名もしくは一般名) 名、投与経路、投与期間、投与目的を記録する。併用療法については、療法名、治療期間、治療目的を記録する。ただし以下の薬剤については有害事象の原因となったものを除き、収集不要とする。

- ・検査に使用した薬剤 (造影剤および前後処置薬剤など)
  - ・局所麻酔
  - ・使用方法に関連して用いられた薬剤 (生理食塩液、注射用水など)
  - ・処置等に使用する、それ自体が治療を目的としていないもの (アルコール消毒、ヘパリンロックなど)
  - ・医薬品として認められていないもの (健康食品など)
  - ・有害事象に対する治療以外に使用した補液、輸液
  - ・調製細胞の前投薬として使用するヒスタミン拮抗薬

#### 8. 2 併用禁止薬・療法

下記の薬剤・療法の併用は認めない。临床上使用する必要がある場合には、緊急回避の逸脱として取り扱う。

- ③ 新規免疫抑制剤の全身投与
- ④ 他の治験薬、未承認薬、サプリメントの使用

## 9. 被験者の中止基準

### 9.1 各被験者に対する試験の中止基準

被験者が以下のいずれかに該当する場合、研究責任医師または研究分担医師は、試験を9.2の中止時の対応を行う。

以下のいずれかの事象が発生した場合には、患者へのそれ以降の製品投与を中止する

- ① 被験者が中止を希望した場合
- ② 副作用の出限により研究責任医師または特定認定臨床研究審査委員会が中止の判断を行った場合
- ③ 細胞培養時における細胞の発育不良の場合、培養時に微生物が混入していることが確認された場合など、培養された細胞の状態がこの臨床研究を行うのに適当でないとき。
- ④ その他、研究責任医師または研究分担医師が投与の継続を不適当と認めた場合

### 9.2 中止時の対応

研究責任医師または研究分担医師は、製剤投与開始後に中止基準に該当する被験者が判明した場合には、当該被験者にその旨を説明して研究を中止し、適切な処置を行う。

研究責任医師または研究分担医師は、中止理由等の必要事項を症例報告書に記入する。また、中止時の必須項目として規定されている観察・検査および評価を可能な範囲で行う。

なお、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）により中止した場合、または研究中止後、新たな有害事象が発現した場合は、最善の処置・治療を行い、原則として症状が回復するまで観察を継続する。

## 10. 評価項目および評価基準

### 10.1. 評価項目

#### 10.1.1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

安全性の評価:製剤投与開始日から最終投与後3年までの安全性(有害事象の出現頻度、種類、グレード、持続期間、転帰)

調査項目：以下の項目を調査項目とする

- (1) 有害事象：細胞投与に伴う有害事象を CTCAE ver. 4.0-JCOG で評価する。
- (2) 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査にて得られた結果。
- (3) 臨床的に重要な変化：身体所見、バイタルサイン、心電図。

#### 10.1.2. 副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント）

有効性の評価：

1. HbA1c 値及び HbA1c < 7.0%の割合
2. 最初の低血糖発作出現までの期間
3. 必要インスリンの量 特に減少量
4. インスリン投与不要期間
5. 24 時間平均血糖変動幅（MAGE）
6. C-ペプチド値

### 11. 疾病等の発生・有害事象

#### 11.1. 疾病等の発生の場合の措置

- ① 研究分担医師は、本臨床研究によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症の発生（以下「疾病等の発生」という。）を知ったときは、研究代表者と病院長対し、速やかにその旨を報告する。
- ② 研究責任医師は、前項の報告により知った場合を除き、疾病等の発生を知ったときは、病院長に報告する。
- ③ 報告を受けた病院長と研究責任医師は、本臨床研究の中止その他の必要な措置を講時徹底する。
- ④ 報告を受けた病院長と研究責任医師は、特定細胞加工物を製造した特定細胞加工物製造事業者である当院セルプロセッシング輸血部責任者に、発生した事態及び講じた措置について速やかに通知する。
- ⑤ 研究代表医師は、本臨床研究が終了した後も疾病等の発生についての適当な期間の追跡調査、効果についての検証その他の必要な措置を講ずるよう努める。また、その結果を上記の各号に従い報告する。

#### 11.2. 有害事象の定義

有害事象の定義は下記とする。

臨床研究中に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または疾病のことであり、当該臨床研究との因果関係の有無は問わない。有害事象の中にはカテーテル手技による事象も含まれる。

重篤な有害事象の定義は下記とする

- ①死亡
- ②死亡につながる恐れのあるもの
- ③治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの

- ④ 永続する障害
- ⑤ 永続する障害につながる恐れのあるもの
- ⑥ その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
- ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常

### 11.3. 副作用

有害事象のうち、臨床研究との因果関係が否定できないものをいう。

### 11.4. 予測できない有害事象

有害事象のうち、製品概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていても、その特異度や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

### 11.5. 有害事象の重症度

有害事象の重症度については CTCAE ver.4.1 による。(添付 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.1 参照)

- Grade 1 軽度の有害事象
- Grade 2 中等度の有害事象
- Grade 3 高度の有害事象
- Grade 4 生命を脅かす、または活動不能とする有害事象
- Grade 5 有害事象による死亡

### 11.6. 疾病等の報告と対応

特定認定再生医療等審査委員会への報告

病院長は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内に当該事項を、特定認定再生医療等委員会に報告する。

- ⑤ 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：7日以内
  - イ 死亡
  - ロ 死亡につながるおそれのある症例
- ② 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：15日以内
  - イ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となった場合
  - ロ 障害
  - ハ 障害につながるおそれのある症例
  - ニ 重篤である症例
  - ホ 後世代における先天性の疾病又は異常

③ 前二号に掲げるものを除く、本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して60日ごとに当該期間満了後10日以内

## 12. 統計学的事項

### 12.1 実施期間および目標被験者数

#### 12.1.1 実施予定期間

2019年6月～2022年5月

#### 12.1.2 目標被験者数

6名（4名から12名）最小は投与レベル1で、第1例・第2例と続けてDLTが出現し、投与レベル-1でも第1例・第2例と続けてDLTが出現した場合。最大は投与レベル1と2で6名ずつ投与を受けた場合。

### 12.2 統計学的解析

#### 12.2.1 被験者の取扱

被験者の取扱い基準を以下に示す。データベース固定までに、責任医師は、必要に応じて統計解析責任者と協議の上、以下の基準に従い被験者の取扱いを決定する。

- (1) 重大不遵守例：同意取得または試験手続き上の重大な違反症例。
- (2) 未投与例：被験者登録後に何らかの理由により、製剤が投与されなかった症例。
- (3) 不適格例：選択基準に合致しない症例、または除外基準に抵触する症例。
- (4) 不完全例。
  - 1) 中止例。
  - 2) 製剤投与開始後の実施計画書からの逸脱例：以下の理由などにより、有効性評価項目の各評価を行う上で、実施計画書の規定から逸脱している症例。
    - ・検査・観察時期のずれや欠測値を生じた。
    - ・製剤の投与規定に違反した。記載

#### 12.2.2 解析対象被験者

初回投与を実施した被験者を解析対象被験者とする。何らかの理由で投与が行われな  
い、あるいは必要な検査が実施できない場合には解析対象からは除き、新たな被験者を  
当該の投与レベルに追加する。

##### 12.2.2.1 安全性評価に関する解析対象集団（安全性解析対象集団）

試験へ登録された被験者のうち、製剤が1回も投与されなかった症例、製剤投与開始後の

有害事象の調査・観察を全く行うことができなかった症例を除外した症例を安全性解析対象集団とする。ただし、重大不遵守例は安全性解析対象集団から除外する。また、4 サイクルの投与を完遂した被験者および初回投与以降最終投与後 28 日までの時点で DLT を発現した被験者を「DLT 評価の対象集団」とする。DLT を発現せず、初回投与以降最終投与後 28 日までの間に原病の進行等により投与中止となった症例、何らかの理由により追跡不能となった症例については DLT 評価の対象としない。解析対象から除外された対象者が発生した場合には新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

#### 12.2.2.2. 最大の解析対象集団 (FAS)

臨床研究に登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後のデータがない被験者を除外した全ての症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。

#### 12.2.2.3. 実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)

臨床研究へ登録された被験者のうち、実施計画書に定めた項目に違反していない被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とする。

### 12.2.3 データの取扱

統計解析責任者は、症例報告書から得られるデータの取扱い(欠測値を補完する場合、データが存在する場合でも欠測値として扱う場合等)はあらかじめ作成する統計解析に関する標準業務手順書に拠る。この標準業務手順書に規定されていない取扱いを検討する必要がある場合には、責任医師と協議する。

#### 12.2.4 統計解析計画

##### 12.2.4.1 主要評価項目

安全性解析対象集団における全有害事象について、一覧表を作成する。掲載項目は、登録番号のほか、有害事象に関する症例報告書の全記載項目とする。さらに、コーディング後の各有害事象項目の頻度(各グレードの小計および全グレードの総計)、発現割合を算出する。発現割合については、安全性解析対象集団の人数を分母とし、分子は、1度でも該当する有害事象を発現した者の人数とする。また、安全性に関連する検査項目の要約統計量を算出する。その他の項目および詳細については統計解析計画書に記載する。

##### 12.2.4.2 副次評価項目

定められた項目の要約統計量を算出するほか、必要に応じ統計学的検定および統計モデル等を利用した解析を行う。本試験は探索的試験であるため、統計解析により得られる仮説検定の P 値および信頼区間は、意味のある変動を把握し推定することを意図するものであり、効果の有無等を結論づけられるものではない。その他の項目および詳細については統計解



析計画書に記載する。

### 13. 実施計画書の改訂または逸脱

#### 13.1. 実施計画書の改訂

(1) 研究責任医師は、製剤の品質、有効性および安全性に関する事項、そのほか臨床研究を適正に行うために重要な情報を知った時は、必要に応じて本実施計画書を改訂する。

(2) 研究責任医師は、特定認定再生医療等委員会の審査を受け後に改訂した実施計画書に従って臨床研究を実施する。

#### 13.2. 実施計画書の遵守・逸脱

(1) 研究責任医師または分担医師は、本実施計画書を遵守して臨床研究を実施する。

(2) 研究責任医師または研究分担医師は、本実施計画書からの逸脱が発生した場合には、該当する全ての事項の詳細および理由を記録する。

(3) 研究責任医師は、逸脱した行為のうち、被験者の危険を緊急に回避するためなど医療上やむをえない理由により実施計画書に従わなかった場合には、その旨および理由を記載した文書を特定認定再生医療等委員会に提出する。

#### 13.3. 不適合の管理

研究分担医師は、本臨床研究が再生医療等の安全性の確保等に関する法律あるいは省令、または実施計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、研究責任医師と附属病院長に対し、速やかにその旨を報告する。

2 研究責任医師は、前項（の報告により知った場合を除き、臨床研究が不適合であると知ったときは、病院長に報告する。

3 病院長は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに特定認定再生医療等委員会に意見を求める。

### 14. 臨床研究の終了および中止・中断

#### 14.1 臨床研究の終了

全ての被験者で、本実施計画書で規定された観察、検査、調査が終了した後に研究責任医師は病院長に臨床研究が終了した旨および試験結果の概要を文書で報告する。病院長は、報告を受領したら本臨床研究の終了を速やかに特定認定再生医療等委員会に文書で通知する。

## 14.2 臨床研究の中止・中断

以下のいずれかの条件に該当し、研究責任医師が臨床研究の継続は困難と判断した場合、研究責任医師はその時点で臨床研究の一部または全体を中断する。その上で、臨床研究の一部または全体を中止するか否かを決定し、その旨を文書に記録する。

- (1) 調製細胞に関する新たな安全性情報または重篤な有害事象の情報が得られた場合。
- (2) 研究責任医師または実施医療機関のいずれかが、重大な再生医療等の安全性の確保等に関する法律違反、実施計画書からの重大な逸脱を行った場合。
- (3) その他、臨床研究実施中に中止・中断が必要と考えられる新たな情報が得られた場合。

## 15 データの取扱と記録の保存

### 15.1 症例報告書の構成

症例報告書は臨床試験センターで導入している ClearBase を EDC(Electric Data Capture)として使用し、作成は臨床試験センターが行う。

### 15.2 症例報告書の作成

研究責任医師又は研究分担医師及び試験協力者は、手順書に従い、全ての被験者について症例報告書をEDCに入力することにより作成する。ただし、研究協力者の入力範囲は、医学的判断を伴わない原資料からの転記にとどめる。EDCの入力期限は、手順書に従う。記入された内容を訂正する際は、EDC上で手順書に従い修正を行う。その際に監査証跡が残される。研究責任医師は症例報告書が正確、完全に記載されていることを確認し、症例報告書の承認を行う。研究責任医師は症例報告書に入力される全てのデータの正確性と信頼性について責任を負う。症例報告書の受領、レビュー、問い合わせ、症例報告書の固定等は手順書に従う。

## 16. 記録の保存

### 16.1. 研究責任医師が保存する記録類

研究責任医師は、本臨床研究において得られた記録および再生医療等の安全性の確保等に関する法律で規定された保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の文書保存内規の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも30年間保存する。

### 16.2. 医療機関が保存する記録類

丸の内大学医学部附属病院が定めた保管責任者は、再生医療等の安全性の確保等に関

する法律において実施医療機関が保存すべき資料とされたものおよびその他必要な資料など同法に規定する実施医療機関において保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

### 16.3. 試料の保存

1) 被験者の試料（臨床研究のために調製された細胞）の一部は、試験の安全性検証が将来必要な場合に備え、内分泌・代謝内科研究室の施設される冷凍庫に匿名化された状態で凍結保存される。

2) 試料は、最低限 30 年間保管する。

## 17. 原データの特定および原資料等の直接閲覧

### 17.1 原データの特定

原資料とは、丸の内大学医学部附属病院に保存されている被験者に関する全ての医療記録である。症例報告書に記録する情報はこれらの記録と一致していなければならない。

### 17.2 原資料の直接閲覧

研究責任医師および丸の内大学医学部附属病院長は、研究責任医師が指名したモニターによるモニタリング、特定認定再生医療等委員会および規制当局による調査時には、原資料等の全ての臨床研究関連記録をモニター、特定認定再生医療等委員会委員、規制当局の調査官に供し、これに協力するものとする。

なお、臨床試験センター事務局は、研究責任医師と協議し、直接閲覧の方法、実施時期、原資料の特定および閲覧項目等を決定する。

### 17.3. 記録の開示

被験者または代理人から臨床研究に関する情報の開示を求められた場合、研究責任医師は丸の内大学の情報公開制度に拠るべきか否かを判断し、該当する場合にはその手続きについて被験者または代理人に説明する。

## 18. 倫理的配慮

### 18.1. 遵守すべき諸規則

本臨床研究は、「ヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ総会改訂）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」および関連法規・通知に従って行われる。また、本実施計画書および関連する標準手順書を遵守して施行される。

## 18.2. 被験者の人権保護

研究責任医師および研究分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準と除外基準に基づいて被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師等との依存関係、他の治験を含む臨床研究への参加の有無を十分に考慮したうえで、臨床研究への参加を求めることの適否を慎重に検討する。

## 18.3. 同意の取得

### 18.3.1 説明文書および同意文書の作成

- (1) 研究責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書および同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。なお、同意文書および説明文書は一体化した文書として取り扱う。
- (2) 作成または改訂した説明文書および同意文書は、特定認定再生医療等委員会に諮られ、承認を得るものとする。

### 18.3.2 説明文書に記載する項目

説明文書には下記の項目を記載し作成する

- ① 本臨床研究の名称及び厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出している旨
- ② 当院の名称及び研究責任医師、病院長の氏名
- ③ 再生医療の目的及び内容
- ④ 細胞提供者あるいは本再生医療を受ける者として選定された理由
- ⑤ 当該細胞の提供・調製細胞の移植により予期される利益及び不利益
- ⑥ 細胞提供者となること、及び本臨床研究を受けるは任意であること。
- ⑦ 同意の撤回に関する事項
- ⑧ 本臨床研究への参加の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法。
- ⑩ 被験者の個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ⑫ 利益相反に関する事項
- ⑬ 当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
- ⑭ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑮ 臨床研究参加に係る費用に関する事項
- ⑯ 臨床研究参加による健康被害に対する補償に関する事項
- ⑰ 被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該細胞提供者に係るその知見（偶発的所見を含

む。)の取扱い

- ⑱ 特定認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る特定認定再生医療等委員会に関する事項
- ⑲ その他当該細胞を用いる再生医療等の内容に応じ必要な事項

#### 18.3.3. 同意取得の時期と方法

- 1) 研究責任医師、または研究医師は、臨床研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に説明文書を手渡して、十分に説明する。被験者への説明については、プライバシーを十分に配慮したうえ、詳細に研究内容、被験者の利益・危険・権利について行うものとする。
- 2) 同意文書には、説明を行った医師と被験者が署名し、各自日付を記入する。
- 3) 研究協力者が補足的な説明を行う際は、研究協力者は同意文書へ署名し、日付を記入する。
- 4) 同意文書に必要事項が記入された後、2部コピーし、1部は被験者本人に、1部は研究責任医師が保管し、原本は臨床試験センターに保管する。
- 5) 本臨床研究の説明および参加の同意の取得は、試験登録前と細胞の移植前に行なう。

#### 18.4.4 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 被験者の同意に影響を与えうる新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、研究責任医師は、特定認定再生医療等委員会の承認後に使用する。
- (2) 上記(1)に従い説明文書が改訂された場合、研究責任医師または分担医師は、既に臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、改訂された説明文書を用いて説明し、研究への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。
- (3) 研究責任医師または研究分担医師は、同意を得た日付を記録し、新たに記名捺印または署名と日付を記載した同意文書の写しおよび説明同意文書を被験者に渡す。

#### 18.5. 個人情報およびプライバシーの保護

症例報告書、臨床研究実施に関わる原資料、同意文書等の取り扱いに関し、被験者の個人情報およびプライバシー保護については十分配慮する。症例報告書の作成にあたっては、被験者の特定は被験者識別番号等にて行う。なお、研究責任医師は、作成された症例報告書を本臨床研究の目的以外には使用しない。

## 18.6. 補償・賠償

健康被害に対しては、本臨床研究終了後を含め、細胞の採取および調製細胞の投与が原因で起こった場合には、丸の内大学医学部附属病院で最善の治療を提供する。その場合、被験者の健康保険を使用する。また、医療過誤の場合の賠償を含め保険に加入する。概要は下記のとおりであるが、対応について別途手順書で規定する。

1) 補償の内容：臨床研究が原因で、治療を必要とする健康被害が発生した場合は、その治療にかかった医療費※1や医療手当※2が、保険会社の補償制度に基づき支払われる。

※1 医療費：本補償制度に基づき支払われる医療費とは、健康保険などからの給付を除く自己負担に相当する費用である。ただし、差額ベッド代は、空きベッドがないなど特別の場合を除き、支払いがなされない。

※2 医療手当：臨床研究に起因した健康被害が発生して、その治療に入院を必要とする場合に、交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費として支払われる手当です。金額は、加入する保険の定める給付額により、入院日数（やむを得ず通院している場合には通院日数）に応じて、月額（定額）で算出される。

<参考>医療手当の給付額は以下の通り。

### ①通院の場合

ア) 1ヶ月のうち3日以上通院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1ヶ月のうち3日未満通院の場合：34,300 円（月額）

### ②入院の場合

ア) 1ヶ月のうち8日以上入院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1ヶ月のうち8日未満入院の場合：34,300 円（月額）

### ③入院と通院がある場合：36,300 円（月額）

※上記いずれも事故発見日より最大支払月数12ヶ月

## 補償の原則

補償を受けることができるのは、臨床研究に起因した説明文書や試験製品概要書に記載されていない未知の副作用による健康被害に限られる。医師または当院に過失があり、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができるものとする。ただし、賠償と補償を同時には支給されることは無くどちらか一方に限られる。

### 3) 補償が受けられないもしくは制限される健康被害

臨床研究自体に直接関係しない健康被害については、補償を受けられない。臨床研究以外の原因が明確に説明できる場合や細胞投与の使用と健康被害発生との間で時間的整合性が無い場合など、臨床研究との因果関係が否定される健康被害については、補償

は受けられない。また、効能不発揮の申し出も補償の対象とはならない。虚偽の申告を含め被験者に故意または過失がある場合には、補償が受けられない、もしくは補償金が減額されることがある。

#### 4) 補償が受けられるかどうかの判定

研究責任医師の意見を参考に、当院の医療安全管部が組織するアクシデント対応会議が判定し、保険会社と協議することとなっている。関係を否定する責任は研究責任医師にある。

上記の判定に不服がある場合には、あなたまたはご家族等の同意を得た上で、日本再生医療学会が設立する中立的な第三者に判定委員をお願いすることがあります。

### 18.7. 匿名化の方法

被験者が登録された段階で臨床試験センターから登録番号が付与される。個人情報保護管理者は登録番号と被験者名の対象表を作成する。この匿名化及び番号は紙台帳にて管理される。保存検体への記載あるいはデータの解析は登録番号を使用する。検査等を外部へ委託する場合には、番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結びつけられることはない。

### 18.8. データの管理・保管方法

研究責任医師が保管する同意書のコピー、診療録、画像などの資料は、丸の内大学・臨床試験センター・研究室内の鍵のかかる保管庫にて管理される。細胞に関するデータは、セルプロセッシング輸血部の鍵のかかる保管庫にて管理される。被験者と匿名のための被験者 ID の対照表は、専用の台帳で作成し、臨床試験センターの鍵のかかるデータ保管室の施錠できるロッカー（二重に施錠）内に保管する。

### 18.9. 個人情報開示に関する窓口

丸の内大学医学部附属病院医事課

開示の手続きは丸の内大学の個人情報開示手続きによる。

## 19. 審査委員会

### 19.1. 審査委員会

本臨床研究は、丸の内大学が設置する「丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等審査委員会」（設置者：丸の内大学学長）の承認を得て、実施される。

## 19.2. 定期報告

研究責任医師は、厚生労働大臣に提供計画を提出してから1年ごとに、当該機関満了後90日以内に特定認定再生医療等審査委員会と厚生労働大臣に定期報告を行う。なお、下記の最新版を特定認定再生医療等委員会、厚生労働大臣が有していない場合には最新の資料を添付する。

- 研究計画書
- 研究責任医師および研究分担医師の氏名、所属、役職及び略歴（研究に関する実績がある場合には、当該実績を含む。）を記載した書類
- 再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況を記載した書類
- 再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞に関連する研究を記載した書類
- 特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書
- 個人情報取扱実施規程
- モニタリング実施手順書
- 利益相反管理基準及び利益相反管理計画
- 統計解析計画書

### 特定認定再生医療等審査委員会への報告事項

- ① 本臨床研究の被験者の、登録状況、実施された数
- ② 疾病等の発生状況とその後の経過
- ③ 不適合事案の発生状況及びその後の対応
- ④ 安全性及び科学的妥当性についての評価
- ⑤ 利益相反管理に関する事項

### 厚生労働大臣への報告事項

- ① 特定認定再生医療等審査委員会の名称
- ② 本臨床研究の投与をうけた患者の数
- ③ 本臨床研究の継続の適否

## 20. 臨床研究の品質の管理および保証

### 20.1. モニタリング

本臨床研究の品質の管理および保証のため、「丸の内大学医学部附属病院臨床試験センターモニタリング標準業務手順書」（別添）にしたがい、臨床試験センターの担当者がモニタリングを実施する。モニタリングの担当者については臨床試験センターにて指



名書を作成して業務に従事させる。

## 20.2. 監査

本臨床研究は探索的な第一相試験であるので監査は実施しない。

## 20.3. 効果安全性評価委員会

本臨床研究の安全性あるいは有効性に関して懸念が生じ第三者的な検討が必要な場合、エンドポイントに関連する実施計画書の変更を行う場合、次のコホートへの以降が妥当であるか、について意見を求めるために研究責任医師は効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は諮問に対して答申を行い、委員会の運営は研究責任医師が行う。

### 効果安全性委員会 委員

中西 良治 関東医科歯科大学附属病院糖尿病センター教授

武藤 哲二 国立トランスレーショナルリサーチセンター 臨床評価部 部長

後藤 俊雄 利根川大学医学部附属病院細胞療法センター センター長

## 21. 臨床研究の費用

### 21.1. 臨床研究の資金源

#### 21.1.1. 資金源

本臨床研究に必要とされる資金は、研究責任者が代表を務める日本医療研究開発機構の研究費 AMED 研究費（代表者：佐藤 進、課題名：難治性糖尿病克服のための自己 iPS 細胞由来膵細胞再生医療開発）及び内分泌・代謝内科学大学運営費（教育研究経費）によりまかなわれる。

#### 21.1.2. 利益相反 (conflict of interest) について

本臨床研究にかかわる特許出願は丸の内大学よりなされている。帰属割合は学内の規定による。研究代表者は、関連特許の発明人となっている。利益相反管理は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律および関連法令の定めるところにより特定認定再生医療等委員会に提出され審議がなされる。膵細胞の分化方法に関しては、ネオバンクセル株式会社と共同研究を実施していたが、本臨床研究に関しては研究費を含め一切の提供はない。

### 21.2. 被験者の費用負担

本臨床研究において、臨床研究の実施に係わる費用は研究者負担もしくは校費負担とし、被験者には金銭的な負担を求める事はない。また、本臨床研究参加にかかわる負担

軽減費等の金銭の支払いは行わない。

### 21.3. 知的財産権の帰属

本臨床研究の成果により生じた知的財産権は、丸の内大学に帰属する。

## 22. 臨床研究のデータベース登録

臨床研究開始前に、jRCT (Japan Registry of Clinical Trial) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム (<https://jrct.niph.go.jp/>) に登録する。

## 23. 研究成果の公表

本臨床研究により医学的に有用と考えられる成果が得られた場合は、その成果を学会、専門雑誌等に公表し、社会に還元する。但し、そのような場合にも、個々の被験者が特定できないように取り計らい、被験者の個人情報やプライバシーを保護する。

## 24. 研究組織

### 24.1. 実施施設

丸の内大学医学部附属病院

病院長 三光 長太郎

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1234-9999

丸の内大学医学部附属病院は、基礎研究の成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチを積極に進めており、再生医療等の安全性の確保等の法律及び関連法令に準拠して細胞調製を行うことのできる細胞プロセッシングセンターが設置されている。また、臨床研究の実施件数も豊富である。

当院内分泌・代謝内科では、糖尿病患者は日本屈指の患者数であり、関連病院からも毎年数十名の患者紹介を受けている。このため、被験者の確保には問題がないと考えられる。

病院としては、救急指定病院であり、ICU (集中治療室)、CT/MRI/エックス線装置、心電計、輸血及び輸液のための設備等を備えている。また、緊急で脾摘が必要となった場合でも消化器外科にて開腹手術あるいは内視鏡手術が可能である。

### 24.2. 研究体制

1) 研究責任医師：本臨床研究を責任をもって統括する医師

佐藤 進 (丸の内大学医学部附属病院内分泌・代謝内科 教授)

2) 分担医師

略

3) 研究協力者

略

4) 細胞調製体制

責任者・施設管理者：井下 時子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング  
グ輸血部 准教授

製造部門責任者：佐藤 紀子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸  
血部 助教

品質部門責任者：田中 敦美 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸  
血部 学術支援専門職員

5) 個人情報保護管理者

氏名 五反田 登

所属 丸の内大学医学部附属病院・医療情報部

職名 准教授

臨床試験センターから被験者の登録を受け、ID を指定し、臨床試験センターに伝える。この際作成した対照表は医療情報部内の鍵のかかる第三者の立入が制限されたデータ保管室のスタンドアロンの PC に暗号化されて保管される。

24. 3. 被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口

24. 3. 1. 被験者からの問い合わせの窓口

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話：(03)1334-5678 (ダイヤルイン) 平日 9 時から 17 時

24. 3. 2. 被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678 (ダイヤルイン)

個人情報の開示手続き、料金は丸の内大学の定めるところによる

24. 4. 教育・研修

研究責任医師は、臨床研究開始に先立ち、研究分担医師、研究協力者及び関連する病院スタッフに対して、本臨床研究の概要、再生医療の留意点について講習会を開催する。

また、年に一度講習会を開催し、研究の実施に伴う留意点を含めて教育を行う。なお、研究に参加する全スタッフは、臨床研究への参加に先立ち、当院の研究倫理セミナーを受講していなくてはならない。

## 参考文献

1. 以下、略

## その他の資料一覧

重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS  
細胞由来膵細胞移植臨床研究 第 I 相試験

説明同意文書

責任医師 佐藤 進  
丸の内大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 教授

連絡先

住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1  
電話番号 (03) 1234-9999 (Ext. 52439)

平成30年12月20日作成 第0.99版

## 目次

1. はじめに.....	96
2. 臨床研究について.....	96
3. 糖尿病について.....	97
4. 重度インスリン依存性糖尿病の治療について.....	98
5. 再生療法と iPS 細胞について.....	99
6. 今回の臨床研究の目的と概要.....	100
7. 今回の臨床研究の進め方について.....	101
8. ゲノム解析について.....	108
9. 本臨床研究終了後の治療について.....	108
10. 予想される利益について.....	109
11. 予想される危険性・不利益について.....	109
12. 本臨床研究参加にともなう費用について.....	110
13. この臨床研究による健康被害が発生した際の処置と補償について.....	111
14. 個人情報保護について.....	114
15. 本臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について.....	115
16. 本臨床研究への参加の同意について.....	115
17. 同意の撤回について.....	115
18. あなたの臨床研究の中止について.....	116
19. 安全性確認のための検体保存について.....	116
20. 記録の閲覧について.....	116
21. 知的財産権について.....	117
22. 利益相反及び利害関係について.....	117
23. この臨床研究の資金源について.....	117
24. 臨床研究の開示.....	117
25. 連絡先・相談窓口について.....	118
同意書.....	120
同意撤回文書.....	122

## 1. はじめに

この文書は、私たちが実施する「重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS 細胞由来膵細胞移植臨床研究 第Ⅰ相試験」の内容を説明するものです。この文書をよくお読みになり、医師から説明をお聞きになってから、十分にご理解、ご納得いただいたうえで、この臨床研究に参加なさるかどうかを、ご自分の意思でご判断ください。説明を受けたその場で決める必要はありませんので、この文書をお持ち帰りいただき、ご家族の方とご相談してから決めていただくことをお勧めしています。また、この臨床研究に参加することを同意されたあとでも、いつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく、必要な治療を受けることができます。本臨床研究への参加に同意いただける場合には、この説明文書の最後にある同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しください。

臨床研究の内容やこの説明文書で用いている用語について、わからないこと、心配なこと、疑問に思ったことなどがありましたら、どのようなことでも遠慮なく担当医師または相談窓口までお尋ねください。

## 2. 臨床研究について

私たちは、重症インスリン依存性糖尿病に対する新しい治療法の臨床研究を計画しています。ここでは、まず、臨床研究という言葉について説明します。

臨床研究とは、ある病気に対する新しい治療法や薬が、安全に使える、本当に効果があるかどうかを、実際に患者さんにご協力いただいて投与してその結果を調べることをいいます。臨床研究は、安全性や病気に対する効果が確実に証明されたものではなく、人間に投与した経験が無いが、少ないため、実験的・研究的な面を持っています。今回は、第一相試験という、初めて人間を対象にして行う研究であり、安全性を確認することを第一の目的とする段階です。この臨床研究では、参加していただける患者さんの安全や



権利を守るために、臨床研究法と再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び関連する法規にしたがい、綿密な計画をたて、細心の注意をはらいながら行います。また、この臨床研究は、厚生労働大臣から認定を受けた下記の委員会において、倫理的観点および科学的妥当性について審査を受け、承認を受けて実施されます。この委員会で承認を受けた後は厚生労働大臣に計画が提出され、厚生労働大臣の承認を得た後に臨床研究が実施されます。

委員会の名称：丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等審査委員会

委員会の設置者：丸の内大学長

委員会の所在地：東京都臨海区黒銀 4-6-1

<https://www.rmr.b.marunouchi-u.ac.jp>

委員会に関するお問い合わせ窓口

住所：東京都臨海区黒銀 4-6-1 特定認定再生医療等審査委員会事務局

電話：03-1234-0001 直通（祝日を除く平日 9:00-17:00）

電子メール：<https://www.adm.rmr.b.marunouchi-u.ac.jp>

### 3. 糖尿病について

血液中の糖分の値である血糖値は、ホルモンにより一定の範囲にコントロールされています。血糖が常に高い高血糖状態が続くと糖尿病として様々な臓器が障害を受けてしまいます。血糖が低下した低血糖状態では手足の震えを起こしますが、意識の消失や脳障害を起こすことがあります。糖尿病の代表的な障害としては、目の網膜による視力低下、腎臓の障害による腎不全、動脈硬化による心筋梗塞や四肢の虚血、あるいは神経障害等があり、全身が障害を受けるといっても過言ではありません。

血糖を上昇させるホルモンはいくつかありますが、血糖を下げるホルモンは膵臓から分泌されるインスリンのみです。インスリンは膵臓のβ（ベータ）細胞から分泌されます。β細胞が障害されてもインスリンの分泌が軽度の場合には、運動療法や体重制限あるいは内服薬でコントロールできますが、障害が高度となり分泌の低下が重度となった場合には、インスリンの注射が必要となります。現在はインスリン製剤が進歩して血糖のコントロールが昔と比べると容易になっていますが、なかには血糖を頻回に測定してインスリンを調整して注射しなくてはならず、それでも低血糖発作を繰り返す重度インスリン依存状態の糖尿病となるかたがいらっしゃいます。あなたは、この重度インスリン依存状態の糖尿病と診断され治療を受けています。

#### 4. 重度インスリン依存性糖尿病の治療について

標準的な治療法は、「3. 糖尿病について」に記載しましたように、血糖を測定し、その値によりインスリンの投与量を調整して注射する強化インスリン療法です。しかしながら、あなたは、強化インスリン療法を実施していますが、低血糖発作を頻回に起こしており、コントロールが非常に難しい状態です。このような場合には研究的な治療法（確立していませんので「治療法」とは厳密には言えませんが）が試みられています。

膵臓移植：脳死状態の方から膵臓あるいは他の臓器を取り出して移植する治療方法です。国内ではインスリンが作れない1型糖尿病の方が対象です。また、腎不全を併発している場合には膵臓と腎臓を同時に移植します。国内では臓器を提供されるドナーが少なく、かなり長期に待たなければならないことがほとんどです。移植を受ける患者は開腹して手術を受ける必要があり、移植された膵臓が患者の免疫能により拒絶されないように免疫抑制剤を長期に服用する必要があります。国内では膵臓移植の待機患者の5年生存率は約75%ですが、膵臓移植を受けた患者では約95%です。また、また移植された膵臓

が機能してインスリンを産生している割合は移植後 1 年で約 86%、5 年で約 74%です。手術自体の危険性は他の開腹手術と比較して高いとは言えませんが、手術を受けることのできる体調である必要があります。免疫抑制剤は複数の種類をほぼ終生にわたって服用していただく必要があります。免疫抑制剤は感染症にかかりやすくなったり、腎臓や肝臓の臓器障害を起こすことがあります。拒絶を起こさないよう、また副作用が出現しないように採血を行って投与量を調整する必要もあります。

膵島移植：糖尿病の患者では開腹手術を行うことができない、あるいは行った場合に縫合不全（縫い合わせた皮膚や血管がうまくつかず、血液が漏れたりする状態）や臓器障害が進行する場合があります。 $\beta$  細胞は膵島とよばれる細胞の集団をつくっています。この膵島を膵臓から取り出し、カテーテルと呼ばれる細い管を肝臓の血管（門脈が使われます）に入れて肝臓に膵島を流し込み、生着される方法です。複数回注入されることがあります。国内では、18 人で実施し、3 人で一時インスリンが不要となり、全体では HbA1c の平均値が速やかに低下したと報告されています。膵島移植も他人の臓器移植に相当しますので、免疫抑制剤の投与が必要となり、膵移植で述べたように副作用出現の可能性があり、免疫抑制剤の濃度測定とそれによる投与量の調整が必要です。

その他：血糖を測定するセンサーを体内に埋め込み、血糖値により持続的に注入しているインスリンの量を調整する機器の開発が試みられていますが、実用化にはまだ至っていません。また、ブタの細胞を用いる再生医療も検討されていますが、研究段階です。

## 5. 再生療法と iPS 細胞について

人間の体は数十兆個の細胞から成り立っています。血液の細胞や胃腸の粘膜は日々膨大な数の細胞が作られています。骨髄には血液細胞に分裂して細胞を増やすことのでき

る細胞があり、胃腸粘膜の奥にも粘膜細胞に分裂していく細胞あり、幹細胞と呼ばれています。幹細胞のなかには多くの種類の細胞に分化することのできる幹細胞もあります。2006年に京都大学の山中伸弥教授が世界で初めて iPS 細胞を作成し、これによりノーベル賞を受賞していますので、ご存知の方も多いでしょう。この iPS 細胞は、皮膚やリンパ球などの細胞に、何種類かの因子（今回は遺伝子）を入れることにより、様々な組織に分化する能力（多能性）とほぼ無限に増殖する能力（増殖能）を有するようになった人工的な細胞のことです。この iPS 細胞をいろいろな物質を加えて培養することにより分化させて組織の再生に利用しようとする再生医療が世界中の多くの研究室で行われています。

iPS 細胞を作成することは、現在ではそれほど困難ではありません。そこからより本物の各臓器の細胞に近い細胞をより効率的に作ることが再生医療普及の鍵となっています。我々は効率的に iPS 細胞から膵臓の  $\beta$  細胞を作成する方法を確立することに成功しました。研究室の実験ではインスリンを分泌する能力があり、安定的に  $\beta$  細胞が得られています。患者から採取した細胞から iPS 細胞を作り、これを  $\beta$  細胞に分化させ、大量の細胞数を確保できれば、自分の細胞なので免疫抑制剤が不要の  $\beta$  細胞移植ができるのではないかと考えています。

## 6. 今回の臨床研究の目的と概要

今回の臨床研究の目的は、重症インスリン依存性糖尿病の患者から自己の iPS 細胞を作成し、これ膵細胞に分化させ、脾臓にカテーテルで移植する再生医療の安全性を第一相試験として確認することです。これは、人間で初めて投与するのでより多くの方で安全に実施できそうかを調べる必要があるためです。安全性に加え、血糖がコントロールされるかという有用性も調べます。

臨床研究は次の段階に大きく分かれます。詳細は「7. 今回の臨床研究の進め方」に

記載します。

- ① 本臨床研究に参加できるかどうかの確認
- ② 自己iPS細胞の作成と膵臓β細胞の製造（10ヶ月から1年程度）
- ③ 肘等の動脈からカテーテルを挿入し、膵臓に膵臓β細胞を注入（三ヶ月後にインスリンを必要としている場合にはもう1回の注入が認められる）
- ④ 最後の注入から3年間の経過観察

今回の臨床研究の目的は安全性です。これは、投与するβ細胞の数がどれくらいが適当なのかを調べることが含まれます。動物実験あるいは他の人での臨床研究の結果を基に十分に安全と考える量（レベル1）を投与し、安全性が確認できた場合には量を増やして投与します（レベル2）。この投与量で安全性が確認できれば、この量（レベル2）を今後の投与量として臨床開発を進めます。レベル2で副作用が出すぎた場合にはレベル1を、レベル1が安全でないと考えられた場合にはその半量（レベルー1）を今後の投与量とします。レベルー1が安全でなかった場合には臨床研究を中止します。このように段階的に進めていきますが、どのレベルにあなたが参加されるかについては開示いたしません。

臨床研究への予定参加人数：6名 2段階での合計目標数

臨床研究への参加機関：丸の内大学医学部附属病院の単一施設

## 7. 今回の臨床研究の進め方について

### 1) 臨床研究の方法

- ①本臨床研究に参加できるかの確認

この臨床研究の対象となる方：全ての項目に当てはまる必要があります。

1. 臨床研究参加への同意取得時の年齢が20歳以上70歳以下
2. インスリンの分泌がほとんど認めていないこと
3. インスリン異存性糖尿病として診断され、投与をされてから5年以上経過していること（糖尿病専門医により治療を受けていること）
4. 重症の低血糖発作を過去1年以内に起こしている
5. 臓器能が保たれていること
6. カテーテル操作ができること
7. 同意を文書で得ることができること

また、次の各項目に1つでも当てはまる場合は試験に参加していただくことができません。

1. HbA1c > 10%
2. HBs抗原、HCV抗体、HTLV-1抗体、HIV抗体、梅毒が陽性
3. アルコール中毒の場合
4. 悪性腫瘍にかかったことがある場合
5. 脾臓移植あるいは脾臓移植を含む細胞や組織の移植を受けている場合
6. 免疫抑制剤の全身投与を受けている場合
7. 全身性の活動性感染症にかかっている場合
8. 出血が止まりにくい場合
9. 脾臓が大きい場合
10. 妊娠している場合、避妊に同意しない場合
11. 細胞を培養するのに使われている抗生物質などにアレルギーが有る場合
12. 三ヶ月以内に他の臨床研究や治験に参加していた場合
13. その他、研究責任医師が判断した場合

これらの条件に当てはまる場合にのみ臨床研究に登録されます。

## ② 自己 iPS 細胞の作成と膵臓 $\beta$ 細胞の製造（10 ヶ月から 1 年程度）

### 1. 皮膚の採取（あるいは採血）

iPS 細胞を作る基となる皮膚はあなたの上腕（二の腕）から採取します。抜糸やけがで皮膚を縫う時と同じ局所麻酔をし、直径 4mm ほどのパンチと呼ばれる円筒状のメスで皮膚の一部を取ります。パンチを皮膚に刺し、円筒の内部に皮膚が切りとられます。取った傷は 1 針縫い、1 週間後抜糸します。この局所麻酔では、麻酔薬にアレルギーのある方がいらっしゃいますので、今まで局所麻酔で気分が悪くなったり症状の出たことがある方は医師あるいは医療関係者にお伝えください。通常は出血はほとんど無く、傷跡も目立ちません。

皮膚の状態が悪く、皮膚から細胞を採取することが適切ではないと判断した場合には、採血で血液を 20ml ほどいただき、血液の細胞から iPS 細胞の作成を行います。

### 2. iPS 細胞の作成と $\beta$ 細胞に分化するまでの培養

iPS 細胞は、採取した細胞に何種類かの遺伝子を入れて作成します。iPS 細胞が最初に報告された頃は、遺伝子を細胞に入れる際に使用していたウイルスの特徴もあり、奇形種（テラトーマ）と呼ばれる腫瘍やがん細胞が発生してしまう危険性がありました。その危険性を減らすために、今回は「プラスミド」と呼ばれる物質を使用して遺伝子が働くようにします。これにより奇形種やがんになる可能性は大幅に低くなると考えています。しかしながら、その危険性が無くなったわけではありません。

また、「プラスミド」には EB ウイルスという成人では 90%以上の方が感染したことのあるウイルスの一部が使用されています。安全性を確認して使用しています。これは、ウイルスの一部であり、人間に感染したり、増殖する能力はないと考えています。

作成したあなたの iPS 細胞に我々が開発した培養方法で  $\beta$  細胞を作り出します。高いインスリンの分泌能を有し、細胞のバラツキがないことを確認します。この検査には時間がかかりますので、 $\beta$  細胞は凍結しておき、基準を満たした場合にのみ使用します。

iPS 細胞や  $\beta$  細胞あるいはその途中の段階の細胞は一定の品質を満たしているか随時検査します。基準を満たさない場合には投与には用いません。基準を満たした  $\beta$  細胞が十分に製造できない場合には、同意いただける場合にはもう1度だけ皮膚の採取（あるいは採血）をいたします。2回の採取で投与できる細胞を確保できない場合には臨床研究への参加が中止となります。

皮膚の採取（あるいは採血）から移植用の  $\beta$  細胞の確保まで10ヶ月から1年かかります。その間は今までと同じ治療を状態に合わせて継続します。この間、お待たせすることをご理解ください。

### ③ $\beta$ 細胞の移植

製造した  $\beta$  細胞を移植する前にもう一度「1）臨床研究の方法」の条件に当てはまるか検査します。これに当てはまらない場合は  $\beta$  細胞の移植を受けることができません。これは安全性を考えてのことですのでご理解ください。当てはまる場合には、もう一度同意書にて同意をいただいてから移植します。

$\beta$  細胞は胃の背側にある脾臓にカテーテルで注入します。脾臓は幼少時には免疫系に関与していますが、成人後は摘出してもほぼ差し支えない臓器です。肝臓や膵臓と門脈系でもつながりあり、膵島や  $\beta$  細胞の移植先として研究が多くなされています。膵島移植では肝臓へ経門脈的に移植されていますが、われわれは iPS 細胞ががん化した場合でも影響を最小限に食い止めるために脾臓への移植を計画しました。

移植の3日前には入院が必要です。カテーテルは肘の動脈に皮膚の消毒と局所麻酔をして挿入します。X線でカテーテルやカテーテルを導くガイドワイヤーの位置を確認し



て、脾動脈にまで進めます。脾動脈から他の臓器に細胞が行かないように場所を確認しながら注入します。この際、造影剤を少量使用することがあります。造影剤アレルギーがある場合には予め医療者に伝えてください。注入する細胞の大きさでは脾動脈で詰まることはないと考えられますが、詰まった場合には痛みが出ますので、痛い場合には医療者に伝えてください。注入を中止するか、継続するか状態を判断して決定します。肘の動脈が使用できない場合にはそけい部（太腿の付け根）の動脈から穿刺します。いずれの場合も所要時間は1時間ほどです。終了後は動脈から出血しないよう圧迫固定をします。肘の場合はほぼ伸ばした状態で動かないようシーネという板を用い、丸めたガーゼを密着して圧迫固定を翌朝までします。そけい部の場合には、仰向けのまま翌朝まで圧迫したり、おもりを載せて圧をかけた状態でいただきます。寝返りはできず起き上がることもできません。

カテーテル操作の影響は翌日にはほぼなくなります。注入した細胞の影響がないか、また、インスリンの投与量を調整する必要があると考えられますので、4週間ほど入院にさせていただきます。この間、血糖値を一日7回もしくはそれ以上測定してインスリン量を調整します。この間の主な検査スケジュールも別表に載っています。これは臨床研究としての最小限の検査で、臨床上必要な場合には、別に検査を行います。

三ヶ月後の評価で、インスリン依存から脱却できていないと判定される場合には、凍結してあるβ細胞を用いて再移植を行うか状況を説明して改めてあなたの意思を確認します。再移植はこの一度限りです。同意される場合には同じ操作を繰り返し、入院も同様となります。

#### ④最後の移植から3年間の経過観察

上記の入院中の検査を含めて最後に細胞を注入してから3年間別表に従って臨床研究として検査を行います。75日、1年、2年3年の時点では持続血糖モニターを行う

ために数日入院していただきます。

### 3) 臨床研究中の検査

既に記載していますが、この臨床研究による副作用や効果を判定するために、別紙のスケジュール表のように、血液検査、超音波検査、CT 検査などの検査を受けていただきます。アロウワンスは、決められた検査日通りに実施できない場合、実施をどの程度動かすことができるかを示しています。

### 4) この臨床研究に同意された場合に守っていただきたいこと

- ① 臨床研究に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。もし来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。
- ② 普段服用している薬（市販薬や健康食品を含みます）や、他の病院から処方された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。また、臨床研究中に他の病院で治療を受ける場合や、新たに薬を使用される場合には、事前に私たちに相談してください。
- ③ 臨床研究に参加している間は必ずバリア型避妊に努めてください。臨床研究に参加中または参加後に、あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠していることがわかった場合は、私たちに連絡してください。この治療が妊娠中の胎児に及ぼす影響については明らかになっていません。

### 5) 危険性について

#### ① iPS細胞

iPS 細胞は人工的に分化能を誘導した細胞です。分化能を獲得し、分化・増殖する過

程では、元となった細胞の遺伝子に何らかの影響を与える可能性が否定できません。そのため、培養した iPS 細胞の全遺伝子を解析し、がんを引き起こすような遺伝子異常が出現していないかの検査を行います。がんを引き起こす可能性は低いと考えていますが、がんの発生を検査しやすく、また発生しても摘出しやすいことを考えて今回の臨床研究では脾臓に細胞を移植します。脾臓は、超音波検査という簡便でリスクのない方法で検査することがあり、また、成人ではほとんど機能しないため摘出しても影響はなく、内視鏡手術で低い危険性で摘出を行うことができます。

iPS 細胞を作成するために、様々な操作を行います。iPS 細胞の樹立と培養は細胞培養専用の部屋で、細菌やウイルスなどが混入しないように厳密に行われます。培養された軟骨幹細胞については、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質などの人に害があるものが含まれていないことを確認します。

## ② 細胞の培養に用いる薬剤

細胞を培養するために、培養液、抗菌剤（ゲンタマイシン）、抗真菌剤（ファンギゾン）などを使用しますが、これらはすべて組成や品質が明らかなものを使います。これらの物質は培養後によく洗って体の中に混入しないようにします。使用する薬剤にアレルギーがある場合、他のお薬に変更する必要がありますので、薬剤のアレルギー歴がある方は我々にお伝えください。

細胞を培養する際にはいろいろな物質や薬品を添加します。ウシ胎児血清は古くから細胞培養に用いられています。ウシ胎児から抽出されるため、狂牛病や未知の感染のリスクが考えられます。我々は狂牛病が発生していない国での原料を用いた信頼のできる会社の製品を利用し、また人間への投与までには難解も洗浄されかなり希釈されますが、可能性は否定しきれません。

## 8. ゲノム解析について

iPS 細胞は、腫瘍を生じる危険性が指摘されています。我々の用いている方法は腫瘍化が少なく安全性が高いと言われております。しかしながら、人間に用いたデータは少なく、どの程度まで安全と言い切れるかは不明な状態です。また、細胞を増殖あるいは分化させる際に、個人差が大きいことが問題であり、これがどのような原因に基づくのかは依然不明な状況です。そのため、今回、採取した皮膚細胞（血液細胞の場合あり）と、iPS 細胞のゲノム（全ての DNA 遺伝情報）を検査いたします。腫瘍化のリスクが懸念される場合には細胞は使用しません。

この全ゲノム解析結果は、臨床的には未確定なことが多いため、基本的には結果は原則的にあなたにはお返ししません。ただし、特定の遺伝病や疾患に関連した遺伝子異常をたまたま偶然見つけてしまうこともありえます。そのような場合に、結果を知らせて欲しいかどうかを事前に確認させていただいております。よくお考えになって、説明して欲しいかどうかを同意文書にチェックしてください。遺伝子異常と疾患の関連性（発生確率や臨床的有用性の確立）や治療法の有無等必ずしも知っておかなくては臨床的に不利益になるとは限らないことに留意してください。このような危険性がありますので、責任医師は説明する場合、予め専門家と協議し、必要と判断したうえで遺伝外来と連携して説明いたします。

**本治療は新しい治療法であり、予知できない重篤な副作用が起こる可能性があります。私たちは、これらについても十分に念頭に置きながら慎重治療を行います。**

## 9. 本臨床研究終了後の治療について

臨床研究に参加された場合は、別添のスケジュール表のように検査がおこなわれます。これらの検査あるいは随時の検査の結果により、強化インスリン療法の継続やインスリ

ン投与量の調整を行います。

## 10. 予想される利益について

私たちは、細胞を用いた研究や動物を用いた研究で、実際の患者さんに投与できるであろうという安全性が確保でき、有効性が期待できそうだと推測するデータを得ていますので、この臨床研究を計画しました。しかし、今回の臨床研究で行われる再生医療は今まで人間では行われおらず、実際の患者さんで有効であることは証明されていません。したがって、今回の臨床研究に参加することによって、血糖が低下したり、コントロールしやすくなる等の臨床としての改善という利益を受けることはできないかもしれません。

今回の臨床研究で、この治療法の安全性が確認でき、有効性がありそうであれば、より多くの患者さんで、有効性を証明する臨床研究を進めていきたいと考えています。

また、本臨床研究に参加された場合に、研究協力費等の金銭などが支払われることはありません。

## 11. 予想される危険性・不利益について

この臨床研究に参加しなかった場合も、最善の治療を尽くしますので、不利益を被ることはありません。また、途中で試験参加の同意を撤回した場合もいかなる不利益も被ることはありません。

我々は、今回の治療法が患者さんに実施するのに十分な安全性を有していると推測して実施しますが、iPS細胞には「危険性について」で記載しているような有害な反応が起こる可能性があります。腫瘍化した場合には、脾臓の摘出術を行います。β細胞については動物実験では特に危険性を示唆する結果は得られていませんが、人間での危険性はわかっていません。

$\beta$  細胞以外による危険性としては下記が考えられます。

皮膚の採取では：出血、感染、傷跡として残る、使用する局所麻酔剤の副作用（ショック、血圧低下等）、感染症の危険があります。

採血では：出血、皮下出血後の色調の変化、迷走神経反射（血圧低下）、神経損傷の危険があります。

脾臓への  $\beta$  細胞投与では以下の危険性があります：

- 出血
- 皮下出血による腫れや色調の変化
- 使用する局所麻酔剤の副作用（ショック、血圧低下等）
- 使用する鎮静剤の副作用（呼吸低下や停止、意識障害）
- 使用する造影剤の副作用（じんましん、温感、血圧低下、腎機能の悪化、呼吸困難、ショック）
- 脾動脈が詰まり脾梗塞を生じたことによる痛みや発熱、脾臓の感染症
- 脾臓に細胞が流れ込み詰まらせたことによる脾炎
- 動脈圧迫による血栓の発生（肺血栓症による呼吸困難やショック、下肢の血栓による腫れや痛み感染症）
- ごく希に血栓が飛び脳梗塞

## 12. 本臨床研究参加にともなう費用について

今回の臨床研究に必要な費用に関しては、AMED からの研究費および内分泌・代謝内科の運営費交付金で賄われ、臨床研究に参加される方には金銭的負担はありません。

### 13. この臨床研究による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の臨床研究実施中や終了後は、担当医はあなたを定期的に診察し、有害な反応が生じていないか慎重に観察します。もし、あなたが体の異常に気づいた場合は、担当医にすぐにご連絡ください。丸の内大学医学部附属病院において担当医が適切な診察と治療を行います。

研究責任医師は、健康被害が発生した場合に備え、臨床研究保険に加入します。この臨床研究が原因で起こった健康被害に対しては、本臨床研究終了後であっても、この保険でカバーされることがあります。また、医療行為に起因（例えば、麻酔薬の投与量問題があった場合など）して発生する医師賠償責任保険への加入に加えて、本臨床研究の計画上の問題等など（例えば、臨床研究の計画自体に問題があった場合など）が原因であなたに身体障害が発生した場合、あなたに対して十分な賠償（賠償金や医療費の支払いなど）が行えるよう、この臨床研究では賠償保険にも加入をしています。

1) 補償の内容：臨床研究が原因で、治療を必要とする健康被害が発生した場合は、その治療にかかった医療費※1や医療手当※2が、保険会社の補償制度に基づき、支払われます。

※1 医療費：本補償制度に基づきお支払いする医療費とは、健康保険などからの給付を除くあなたの自己負担に相当する費用です。ただし、差額ベッド代は、空きベッドがないなど特別の場合を除いて、お支払いできません。

※2 医療手当：臨床研究に起因した健康被害が発生して、その治療に入院を必要とするような場合に、交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費として、お支払いする手当です。金額は、加入する保険の定める給付額により、入院日数（やむを得ず通院している場合には通院日数）に応じて、月額（定額）で算出します。

＜参考＞医療手当の給付額は以下の通りです。

①通院の場合

ア) 1 ヶ月のうち3日以上通院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1 ヶ月のうち3日未満通院の場合：34,300 円（月額）

②入院の場合

ア) 1 ヶ月のうち8日以上入院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1 ヶ月のうち8日未満入院の場合：34,300 円（月額）

③入院と通院がある場合：36,300 円（月額）

※上記いずれも事故発見日より最大支払月数 12 ヶ月

2) 補償の原則

- ① あなたがこの臨床研究に参加し、治療を必要とする副作用や後遺症などの健康被害が発生した場合は、当院が補償を行います。
- ② 補償を受けることができるのは、臨床研究に起因した本説明文書や試験製品概要書に記載されていない未知の副作用による健康被害に限られます。
- ③ 医師または当院に過失があり、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができます。本補償制度は、患者さんの損害賠償請求権の行使を妨げるものではありません。ただし、賠償と補償を同時に受けることはできません。どちらか一方に限られます。

3) 補償が受けられないもしくは制限される健康被害

- ① たとえば、通院途上の交通事故によるケガや入院中の給食による食中毒などの健康被害は、臨床研究自体に直接関係しないものです。これらの原因による健康被害については、補償を受けられません。



- ② 臨床研究以外の原因が明確に説明できる場合や細胞投与の使用と健康被害発生との間で時間的につじつまが合わない場合など、臨床研究との因果関係が否定される健康被害については、補償を受けられません。
- ③ 細胞投与が効かなかったという効能不発揮（元の病気が治らないなど）の申し出については、補償の対象とはなりません。
- ④ 健康被害について偽りの申告をした場合など、患者さんに故意または過失がある場合には、補償が受けられない、もしくは補償金が減額されることがあります。

#### 4) 補償が受けられるかどうかの判定

- ① 研究責任医師の意見を参考に、当院の医療安全管部が組織するアクシデント対応会議が判定し、保険会社と協議します。関係を否定する責任は臨床研究を実施している研究責任医師にあります。
- ② 上記の判定に不服がある場合には、あなたまたはご家族等の同意を得た上で、日本再生医療学会が設立する中立的な第三者に判定委員をお願いすることがあります。
- ③ この判定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟法等、民事責任ルールによって解決します。

#### 5) 補償の申し出について

- ① 副作用など、健康被害があったと思われる場合には、担当医師や臨床研究相談窓口に申し出てください。あなたが補償を受けられると考えられる健康被害の場合には、研究責任医師や臨床研究相談窓口があなたまたはご家族等とご相談の上、保険会社への連絡や手続きを行います。
- ② 医療費等をお支払いする場合には、あなたの銀行口座をお尋ねしたり、健康保険

証など必要書類を提出していただくことがありますので、ご了承ください。あなたが病院に医療費等を支払った場合には、病院側から受け取った領収書も必要になりますので大切に保管しておいてください。

- ③ 医療費等の振込みには、ある程度の時間がかかります。あらかじめ、ご承知おきください。この他、補償に関してご質問などがありましたら、担当医師や臨床研究相談窓口にご遠慮なくお申し出ください。

#### 14. 個人情報保護について

個人情報の保護については、患者さんの個人情報に関する丸の内大学医学部附属病院の基本方針に基づいて行われます（院内に掲示されています。また、入院時に渡される資料にも入っています）。

この臨床研究が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された丸の内大学医学部附属病院の職員や外部の専門家、丸の内大学医学部附属病院認定臨床研究審査委員会委員、厚生労働省などの国内外の規制当局などの関係者、モニター、その他臨床研究に関与する者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにある同意文書に署名または記名捺印していただいたことにより、この閲覧についてご了解いただいたことになります。

また、この臨床研究で得られた結果が、学会や医学雑誌等に発表されることがあります。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

カルテなどの医療情報の開示を希望される場合には、説明文書の最後に記載されている、個人情報開示窓口までご相談願います。知財等に関連した箇所はマスクする可能性があります。開示を受けることができます。

## 15. 本臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について

臨床研究参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本療法以外の治療の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、この臨床研究への参加を取りやめることも自由ですので、再度参加の継続、あるいは中止の意思を確認させていただきます。

## 16. 本臨床研究への参加の同意について

本臨床研究に参加するかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決め下さい。もしあなたが本臨床研究への参加に同意されなくても、最適と考えられる治療を実施し、病院と担当医はあなたの治療に最善を尽くします。したがって、本臨床研究への参加に同意されなくても、あなたが何かの不利益を被ることは無いことを保証いたします。

## 17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意された後、もしくは臨床研究が始まった後でも、いつでも同意を取り下げ、あなたの臨床研究を中止することができます。同意を取り下げる場合には、担当医、担当臨床研究コーディネーターもしくは研究責任医師へ、本説明書に添付されている同意撤回文書を提出してください。もし、本臨床研究への参加に同意されなくても、あるいはいったんなされた同意を取り下げられても、最適の治療を実施し、何らかの不利益を受けることはありません。ただし、臨床研究の進行によっては、得られたデータが他の参加者のデータと組み合わせられたことにより、特定のデータを削除できない状態になっていることがあり、このような場合には解析に用いることがあり

ます。

## 18. あなたの臨床研究の中止について

以下のようなことがあれば臨床研究を中止いたします。

1. あなたが臨床研究への参加の同意を撤回し、中止を希望された場合
2. 副作用の発現などにより担当医や特定認定臨床研究審査委員会が中止すべきであると判断した場合
3. 細胞培養時における細胞の発育不良の場合、培養時に微生物が混入していることが確認された場合など、培養された細胞の状態がこの臨床研究を行うのに適当でないと考えられたとき（投与の直前に判明する場合があります）。その場合には状況を説明し、再度培養し直して臨床研究を再開する意思があるかどうかを確認します。
4. その他、研究責任医師が臨床研究を中止すべきであると判断したとき

## 19. 安全性確認のための検体保存について

この臨床研究に用いた細胞の安全性確認のために、培養した細胞の一部を少なくとも30年間保存させていただきます。これは、将来あなたに細胞移植部位の感染症、腫瘍発生等何か健康上の傷害が発生した場合、それが本臨床研究に起因するものかどうかを検証し、もし臨床研究と関連があると考えられた場合には、その原因と対処法を検討するために使用します。それ以外の目的で使用されることはありません。

## 20. 記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報や知的財産権保護などに抵触しない範囲で、この臨床研究の計画や方法についての資料を見ることができます。希望される場合は、担当医または相談窓口にご相談ください。

## 2 1. 知的財産権について

この臨床研究の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は丸の内大学に帰属します。臨床研究に参加いただいたあなた自身に特許などの知的財産権が生じることはありません。

## 2 2. 利益相反及び利害関係について

この臨床研究に関連して、責任医師は、特定の企業や財団などの団体との間に利害関係はありません。本臨床研究で用いるβ細胞の分化方法について、研究責任医師等は丸の内大学より特許出願をおこなっていますが、この出願内容について関連のある企業は現時点ではありません。詳細についてお知りになりたい場合は、責任医師、担当医、相談窓口までご連絡ください。

## 2 3. この臨床研究の資金源について

この臨床研究は、AMED 研究費（代表者：佐藤 進、課題名：難治性糖尿病克服のための自己 iPS 細胞由来膵細胞再生医療開発）と内分泌・代謝内科学大学運営費を用いて進められています。

## 2 4. 臨床研究の開示

この臨床研究の概要は以下のホームページに登録しており、いつでも自由にご覧になることができます。また、臨床研究終了後には結果の概要も掲載されます。

jRCT (Japan Registry of Clinical Trial) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム

<https://jrct.niph.go.jp/>

## 25. 連絡先・相談窓口について

この臨床研究の施行中、臨床研究に関する質問は下記の研究責任医師がお受けいたします。

研究責任医師 佐藤 進 丸の内大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 教授

〒100-9999

東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1234-9999 (Ext.5 2 4 3 9)

また、当院ではさらに情報がほしいとお考えの場合や本臨床研究に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

本臨床研究に関する相談

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話：(03)1334-5678 (ダイヤルイン) 平日9時から17時

苦情の窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678 (ダイヤルイン)

個人情報の開示に関しては以下が窓口です。開示請求時には丸の内大学の規程により、手数料が発生いたします。

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678 (ダイヤルイン)

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

上記の内容を十分に納得した上でご同意をいただける場合は、同意書に署名または記名捺印をお願いいたします。

## 同意書

丸の内大学医学部附属病院長 殿

臨床研究課題名：重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS 細胞由来膵細胞移植臨床研究 第Ⅰ相試験

私は、この臨床研究に関して担当医から上記の記載に基づき、以下の内容の説明を受けました。（□内にチェックをお願いします。）

- 臨床研究について
- 糖尿病、重度インスリン依存性糖尿病について
- この臨床研究以外の治療法について
- 再生医療と iPS 細胞について
- 膵帯由来間葉系細胞を用いた治療法開発について
- 今回の臨床研究の目的と概要
- 今回の臨床研究の進め方
- ゲノム解析について
- 危険性について
- 本臨床研究終了後の治療について
- 予想される利益について
- 予想される危険性・不利益について
- 本臨床研究参加にともなう費用について
- 本臨床研究による健康被害が発生した際の処置と補償について
- 個人情報保護について
- 本臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について
- 本臨床研究への参加の同意について
- 同意の撤回の権利について
- あなたの臨床研究の中止について
- 安全確認のための検体保存について
- 記録の閲覧について
- 知的財産権について
- 利益相反・利害関係について
- この臨床研究の資金源について
- 臨床研究の開示について



連絡先・相談窓口について

前記のことについて十分理解したうえで、自由意思で本臨床研究への参加に同意します。

ゲノム解析で見つかった遺伝子異常の結果について：

説明して欲しい

説明して欲しくない

患者氏名： \_\_\_\_\_

患者住所： \_\_\_\_\_

同意日： 令和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

説明医師： \_\_\_\_\_

説明日： 令和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

補助説明者： \_\_\_\_\_

説明日： 令和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 同意撤回文書

臨床研究課題名：重症インスリン依存性糖尿病に対する自己 iPS 細胞由来膵細胞移植臨床  
研究 第Ⅰ相試験

上記臨床研究への参加の同意を撤回し、臨床研究の中止を希望します。

令和 年 月 日 \_\_\_\_\_

氏名(自署)  
\_\_\_\_\_

中止請求書宛先

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1  
丸の内大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 教授 佐藤 進  
電話 (03) 1234-9999 (Ext.75472)

本撤回文書に記名のうえ、上記宛てに郵送するか、担当医にお渡しください。

模擬スケジュール表

主な検査項目・観察項目のスケジュール												
検査項目/ スケジュール(実施許 容期間)	スクリー ニング	移植時	移植後									
	登録前 4週以 内		1-7 日	14日	28日	8週 ±1週	10週 ±1週	24週 ±1週	36週 ±2週	52週 ±2週	2年 ±4週	3年 ±4週
同意取得	○											
登録	○											
併用薬・併用療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン・PS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血算・生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固検査	○	○	○									
持続血糖検査	○	○			○							
HbA1c, MAGI, C-peptide	○	○			○							
感染症検査	○											
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○											
胸部X線撮影	○											
腹部超音波検査	○	○	○					○				
がんの検査※	○											
妊娠検査	○											
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※がんの検査の項目：上部内視鏡(胃カメラ)、便潜血反応(陽性の場合下部内視鏡)、全身PET、尿細胞診、腫瘍マーカー：CEA, CA19-9, CA125, PSA(男性のみ)、(女性)マンモグラフィ



## 8. 模擬審査委員会ディスカッションのまとめ

長村 文孝

再生医療倫理審査研修会では、毎回トピックを変えながら参加の募集を行っている。参加の対象者は、再生医療に携わる研究者、医療者・スタッフ、審査委員、事務局等としている。法律の改正等のタイミング、講義の内容等により、参加者の職種の割合が変動することがあり、また、模擬倫理審査委員会の質疑応答の内容により、最後の全体討論の傾向が大きく異なる。金銭的な補償の内容とその説明事項に集中した回、説明文書内でどこまで科学的に踏み込んだ内容とすべきかに議論が集中した回、などである。

今回掲載した、平成 30 年度・第 6 回は、再生医療の実現化ハイウェイあるいは再生医療実現拠点ネットワークプログラムの研究者の参加が多く、試験デザインや試験の妥当性に質問や議論が集中した。また、インフルエンザあるいは天候により参加できなくなった方が多く、グループ討論は 2 グループで実施した。

1. 模擬審査委員会での質疑応答は下記のように行われた。

Q 対象者は I 型だが、免疫異常により発症することが多い。自己の細胞を移植して免疫により排除されることはないのか？

A I 型は、多くの原因により発症する。全てが自己免疫なのか、全て排除されるのかわからない。発症から 10 年程度は経過しているので免疫能を保有しているか不明。また、II 型も対象となっている。

Q 自己 iPS 細胞は費用面で高価となるのではないかと懸念はありますか？同種で始めない理由は何ですか？

A 価格は確かに高価となり、産業化の面から懸念はある。ただ、HLA マッチの問題から全ての方をカバーすることはできない。同種の場合には免疫抑制剤を用いるが、原病あるいは臓器能の低下より免疫抑制剤が使用し難いのではないかと考えている。そのリスクを懸念している。又、培養法の進歩によってはコストも下がる可能性がある。

Q 有効性の検討だが、実施計画書のなかでそれぞれのパラメーターがどのようになれば有効と判断できるのか？

A 今回、症例数から有効という基準を予め設定することは難しい。過去のデータ等と比較し、探索的に検討を行う。

Q 症例が 6 例であるか達成可能性は？

A ラ氏島移植のことを考えると I 型だけで症例を確保することは難しいかもしれない。しかし、今回は II 型糖尿病も対象ということを見るとリクルート活動を関連病院に広げることにより確保可能ではないかと考えている。

Q 実施計画書の適格条件をフローチャートと比べると除外基準が少ないように思えるが、その理由は？感染源の確認が少ないのではないのか？

A 今回は自己細胞での使用であるので、同種での細胞調製とは異なり、検査するウイルスの項目は少なくなっている。

Q 投与が脾動脈からだが、脾動脈から薬物投与という行為はあるのか？

A 特発血小板減少性紫斑病では部分的脾動脈梗塞は行われている。動物実験として大型動物であるブタ等で実施しており、その結果はある。脾・肝・膵は組織的に近いと考えられており、その点からも問題は少ないと想定している。

Q 中止項目は長期的に設定されているが、投与中のトラブルに関して中止を考慮しているのか？

A カテーテル操作や造影剤のアレルギーによって中止を行う  
委員 → 実施計画書に追記して欲しい。

Q 細胞密度あるいは **total volume** としてどれくらいを考えているのか？

A 実施計画書に凍結時の規格として記載している。

Q DMSO の量は問題ないのか？

A 造血細胞移植で投与される量を考えても問題ないと思う。

Q インスリン療法は継続して実施するのか？

A 投与後の頻回の血糖測定、**rapid** 型インスリンでのコントロールにてインスリンを離脱できるのか検討する。入院が 28 日なので必要に応じて決定する。

Q 3年間という観察は長いように思える、フォローアップは別の研究として組むことを考えてもよいのではないのか？

A iPS 細胞を用いての臨床研究なので長くした。

Q 長期の場合、次相以降の試験に以降できないので、長期のフォローアップは、別研究として切り分けるという考え方もあるのではないのか？

A 切り分けてもよいならばその方向で考えたい

Q 説明文書では過失の場合、健康保険を使用することとなっている。このような場合には使用できないと言われたことがあるが、研究費等で補填すべきではないのか？

A 医療安全管理の面からは健康保険が使用できるようである。また、地区によっては使用

できるところと、できないところがあるようである。当地区は問題ない。

Q 有害事象が重篤になる可能性の記載あるいは数値が記載されていないようだが？

A 局所麻酔薬、抗生剤、造影剤等では具体的に記載できるが、これら全てを使用するわけではないので記載していなかった。記載が必要であれば追記する。

Q 初回投与量で投与量が多い場合の副作用はどのようなものが考えられるか？

A 脾梗塞を起こす危険性は考えられる。また、どのような有害な作用を起こすか不明であるが、脾動脈から逆流して血行性に他の臓器に細胞が移り異所性の生着が起こる可能性がある。

Q 造腫瘍性は19週の観察で十分か？

A 十分と考える。NOG マウスでの寿命を考えるとこれ以上の長期の観察は難しいが、必要であれば検討する。

Q 異所性の増殖は動物実験で全組織を対象に検索しているのか？

A マウスでは脾動脈投与が難しいので、尾静脈から投与して検討している。

Q 細胞の移植後にインスリン投与がどうなるのか説明文書に詳しく記載したほうがよいのではないか？

A 記載する。

Q 非臨床試験は、ブタ等の大型動物では実験していないのか？

A ブタでは免疫抑制剤の使用等により影響を受けるので積極的な検証は難しいが、ヒト型のCペプチドの分泌を確認している。

## 2. 質疑応答後の承認の判断やコメント

### グループ A

判定：継続審査

- ・ インスリンの併用について医師の裁量が大きすぎる。
- ・ 副作用発現時の対応の記載が不十分
- ・ 具体的にどのように臨床保険が支払われるのか具体的記載があったほうがいい
- ・ 有効性の指標が不十分ではないか。非臨床試験において、細胞の機能がどの程度であったのか不明瞭である。

## グループ B

判定：継続審査と差し戻しが半々

- ・ インスリン投与の回数を具体的に記載すべきである。
- ・ 非臨床試験での結果を詳細に記載する必要がある。
- ・ 自己で実施するのは、コスト等を考えると出口として発展性がないのではないか。
- ・ 非臨床試験は長期を含めて緻密に実施する必要があるのではないか。

### 3. 全体討論

- ・ 臨床研究での実施であるので、フォロー期間でインスリンが必要となった場合には、インスリンを資料すると混合診療になるのではないか？ → 元々必要であったので健康保険の使用ができるのではないか。研究期間は外される可能性はあるが。
- ・ iPS 細胞の臨床開発は、同種での使用をまずは考慮すべきであるという意見が多くみられた。



## 9. ファシリテーターより

模擬審査委員会では、グループ・ディスカッションを取り入れました。初対面同士でのディスカッションを円滑に行うため、各グループに課題 D よりファシリテーターを配置しました。ファシリテーターがグループ・ディスカッションで気が付いた点、審査を進めていくための留意事項、議論を進めるためのポイント、他の委員と意見を合わせるためのポイント等をまとめました。

高嶋 佳代

振り返ってみれば、2013 年からほぼ毎年ファシリテーターとして再生医療倫理審査研修会に関わる機会を頂いたことは、様々な観点から大変貴重な経験となりました。

本研修会でのグループワークは、模擬の再生医療倫理審査委員会の委員として、研究計画書と説明同意文書をもとに問題点を抽出し、申請者との質疑を通して研究を承認するか否かの判断を、グループでの議論を通して行うという内容でした。

このグループワークの流れとしては、事前に審査の視点を示したフローシートの説明と、研究者役の先生から研究計画の説明がなされた後、別室でグループに分かれるところから始まりました。グループワークは2回行われ、1回目のグループワークでは研究計画書と説明同意文書をもとに問題点を議論し、その議論をもとに各グループより1名が審査委員として模擬委員会に出席し、申請者と質疑を交わします。その後、質疑の内容を元に2回目のグループワークで承認に関する判断を検討し、全体発表にて発表者が理由とともに判断を発表し、終了というものでした。

グループワークの進行は、全員の自己紹介から始まり、ファシリテーターがグループディスカッションに関する説明を行い、グループ内での司会と書記、模擬倫理審査委員役と、最後の判断に関する発表者を決めるところまで進行し、あとは司会役の方に進行をお願いして、ファシリテーターはタイムキーパーとして見守りつつ、必要に応じて発言するという形をとっていました。

ファシリテーターの役割については、この研修会の初期にファシリテーターを申しつかったメンバーで、申し合わせをしたことを覚えています。当時、ファシリテーターの役割についてあれこれ調べてみたところ、黒子に徹して進行には口を出さないという説明から、進行役として意見をとりまとめる役割という説明まで様々に述べられていました。そこで本研集会に関しては、参加される方々のバックグラウンドに鑑みて、基本的に黒子として対応することとなりました。実際、自然と議論が盛り上がり、参加された皆様の熱心な議論の様子が印象に残っています。

とはいえ、グループそれぞれに個性があり、実に様々なスタイルで議論を進められていました。午前中の講義で学んだフローシートの順番に沿って、実直に計画書と説明同意文書を確認するグループもあれば、各自が気になるポイントから自由に話し合いを進めるグループもありました。また、グループ全員での白熱した議論が続き、発表に向け

て時間内に意見が収束するかが不安だったグループもあれば、声をかけるまでもなく見事に時間内に意見をまとめるグループまで様々でした。なかでも一番印象に残っているグループは、議論中にほんの少しその議論に関連した説明や質問をさせていただくことで、それぞれの専門性を生かした質の高い議論を展開され、個人的にも大変勉強になり、是非このグループで実際の審査をしていただきたいと思ったものでした。一方で、役割の割り振りや、進行のサポートがうまく出来ず、議論が盛り上がりせずにファシリテーターとして申し訳ない思いをしたグループもあり、その反省から、その後の研修会では役割分担の決め方などを改善していきました。

そんな反省も含め、この機会に別の研修会での経験とともに振り返り、(参考にはならない気がしつつ) 思い出せる限りでいくつかポイントを挙げてみました。

- 研修会開始前に主催者側で、ファシリテーターの役割や進行、議論のポイントについての共有とともに、過去の経験等をもとに皆でシュミレーションを行う。終了後に、今後の研修会に生かせる可能性のある出来事や対応については書面に残し、メンバーが入れ替わっても共有できるようにする。
- グループワーク開始時に、全体の流れや議論すべきポイントについて、グループのメンバー全員が同じように明確にイメージができているかを確認する。
- 役割分担は、基本的には自薦としつつ、決まらない場合は参加者のバックグラウンドを元にお伺いしてみる。役割は司会、発表者、書記の順で決めると、スムーズに決定する場面が多かった印象がある。
- 書記の方が記録に集中して発言できない場合などは、ファシリテーターが記録を行うことも考慮する。
- 自己紹介の時に、実際に委員をされている委員会での立場(事務局、専門家、一般の立場など)も示していただき、状況を見ながらそれぞれの立場からの意見を述べってもらうようにサポートする(全員が発言できるように配慮する)。
- ファシリテーターへの質問に答える場合、模擬委員会で申請者に質問すべきことまで答えないよう気をつけること。(ファシリテーターが話しすぎない)

最後に改めて、ご参加くださった皆様への御礼とともに、このような機会を頂いたことに心から感謝申し上げます。

吉田 修馬

2019年1月26日に開催されました、第6回の再生医療倫理審査研究会にて、模擬審査委員会のファシリテーターをいたしました。

本研修会の模擬審査委員会では、模擬研究責任医師による模擬研究計画の説明の後に、グループ・ディスカッションを経て、各グループの代表者による模擬研究責任医師との質疑応答と研究計画の審議が行われました。

グループ・ディスカッションにおきましては、特定認定再生医療等委員会が審査すべき事項を整理いたしました「倫理審査フローシート」を適宜ご参照いただきつつ、活発なご議論をうかがうことができました。特定認定再生医療等委員会のしくみが始まりましてから、少し時間がたちまして、本研修会も6回目となりました。また、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」、そのうちの「再生医療の実現化ハイウェイ」の先生方とは、研究における倫理的な配慮のあり方につきまして、様々な議論や情報共有を進めて参りました。そういったこともあってか、グループ・ディスカッションでは、質の高い議論が交わされていたように感じました。

そのようなわけで、最初にグループ・ディスカッションにおける役割分担を決めていただく以外に、ファシリテーターが進行をする必要がある場面は、それほどありませんでした。一点、ディスカッションの場でお願ひしたことといたしまして、本研修会では、グループ・ディスカッションの後に、研究責任医師との質疑応答の時間を設定しておりますので、疑問点のうちで、模擬実施計画書の記載の修正や追加をお願ひすれば済む点と、研究責任医師に質問して返答を確認したい点とで、濃淡を分けていただくよう、ご検討をお願ひいたしました。

倫理審査フローシート、各回の模擬研究計画とそれに対するディスカッション内容等につきましては、研究計画を策定なさる際にも、あるいは研究者や倫理委員の間で適切な倫理的配慮について知見を共有する際にも、ご活用いただけるかと存じます。最後になりますが、研修会にご参加くださった皆様方、まことにありがとうございました。

グループ・ディスカッションのファシリテーターをさせていただき、今後本研修資料を用いてファシリテーターをされる場合に役立つような点について記載します。

まず研修全体の進行としては、① グループワークのオリエンテーション、② 研究計画の内容を確認し研究者に直接質問・確認をするための項目をリストアップするための議論の時間、③ 各グループの代表が研究者に対して直接質問をする時間、④ 各グループで研究計画を承認するかどうかを議論する時間、⑤ 模擬委員会として各グループの結論と理由を発表する時間、に区切られ、各ファシリテーターは ② と ④ のセッションに同席しました。

ファシリテーターは、各グループに分かれて座席につく際などに、参加者の方々にお声を掛けし、堅苦しくない雰囲気作る前準備ができるのではないかと思います。各グループに分かれて着席すると、ファシリテーター自身の簡単な自己紹介と役割の説明、全体の流れ、そして、これから何を行うのかを説明しました。その後、グループの方々それぞれに自己紹介をお願いし、司会、発表者、書記の役割を決めて頂きました。

自己紹介の時間は緊張を解すアイスブレイクの時間でもあります。出来るだけ堅苦しくない、自由に発言できる雰囲気が作れると良いと思われまます。役割分担については、ご参加いただいた方の中では倫理委員会の経験のある方もおられ、こちらで分担を決めなくても、グループで自然と決まっていた印象があります。ただ場合によっては役割分担が決まりづらい場合もあるかもしれません。事前に事務局側で経験のある方に司会（委員長）をお願いしておく方法も一案かもしれません。また他方で、研修の場は学びの場でもあります。例えば倫理委員の経験はあるけれど委員長経験はないといったような方は、ぜひ司会（委員長）の役割を経験する良い機会だと思います。司会は、議事を進行しつつ、各メンバーの意見を引き出し、コンフリクトが起こった場合は、それを調整する技能も必要になります。そのため、研修の場を良い練習の機会として役立てていただければと思います。

書記は、場合によってはファシリテーターがその役割を果たした方が良いかもしれませんが。なぜなら、書記はメモを取ることに注意を払う必要があるため、議論に参加しにくくなるという欠点があるからです。ちなみに、メモは紙ではなく発表時にも使用できるようノートパソコンをご用意していただきました。最初からパワーポイントなどを用いてメモをとっていただくと、その後の発表資料の作成が容易になると思われまます。

議論の進行については、再生医療・倫理審査フローに従って進めていただきました。フローをある種のコンパスとして利用することで、議論すべき項目やその順番が明確になり、議事の進行がしやすくなると同時に、議論すべき項目の漏れや無駄な議論を防ぐ効果があると思われまます。またファシリテーターの立場から見ても、フローの存在により議論があらぬ方向に向かい、その方向修正のために介入を行う機会は減少すると思われまます。

ディスカッションにおいては、参加者全員が発言しやすい雰囲気を作ったり、場合によっては特定の方に直接意見を求めたりと、発言を促すことも必要かもしれません。また司会やファシリテーターは、意見を出していただいたことに対して **acknowledge** することも必要

だと思えます。

その他、特定の方に発言の機会が多く与えられたり、特定の方の主張に寄り過ぎることも適切でないことがあります。ファシリテーターは、メンバー全員が気づいた点について発言し、議論できるよう配慮が必要です。さらに、議論を進めているとある特定の項目で議論が白熱してしまうこともあるかもしれません。実際の場合もそうですが限られた時間内で必要な項目を全て確認し、議論し、合意形成を図る必要があります。そのためファシリテーターとしては、計画全体を確認する必要性をお伝えすることや、時間配分に気を配ることも大切な役割だと思われます。

最後に、議論を行って行くと委員の中で議論が分かれる場合もあるかもしれません。意見が分かれてしまった場合、ファシリテーターは、どのような点で意見が異なっているのか、事実認識や理解は共通しているか、ポジションに基づいた意見対立となっていないか、研究参加者の保護など守るべき点は守りつつ双方の視点を取り入れた新たな選択肢の可能性はないか、などについて確認や検討を促すことも必要となるかもしれません。

以上がファシリテーターをさせて頂いた経験から気づいた留意点になります。本研修を用いてディスカッションをされる際のご参考になれば幸いです。



## 10. 結語

長村 文孝

課題 D が開催した再生医療審査研修会は、参加者を始めとする多くの方の意見を基に改良を重ね、第 5 回と第 6 回においては、参加者へのアンケートで、研修会に参加して有意義であったかの問いに対して全員から「非常に有意義」と回答を得られるようになった。参加者、演者、課題 D のメンバー（代表：武藤香織 東京大学医科学研究所公共政策分野 教授）等々のご協力のおかげであり、企画者として感謝に堪えない。このような大勢の方に支えられた成果をより多くの方に活用して頂くべく、今回、テキストを作成し、また、別冊も取りそろえることとした。これらが再生医療の審査、ひいては再生医療の進歩に役立つのであれば幸いである。課題 D は、文部科学省、JST、日本医療研究開発機構（AMED）の支援により活動を行っており、支援について感謝申し上げます。なお、本テキスト及び別冊作成についても AMED からの研究費（課題 D）により行われている。

