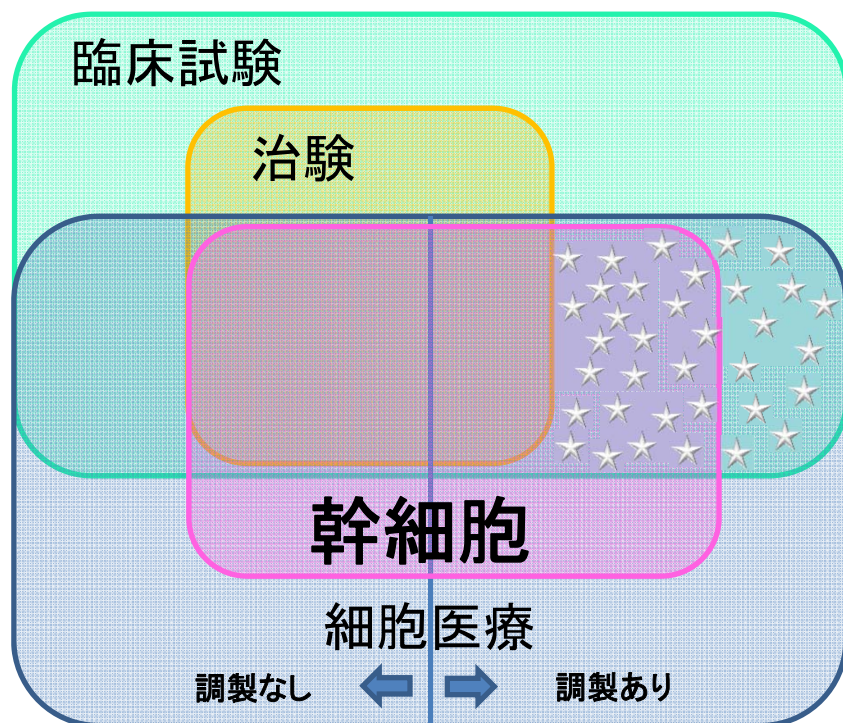


第5章：再生医療関連規制（臨床研究）

再生医療の臨床研究の位置づけと関連規則



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の適用範囲

行為と規制の関係

- 細胞医療の研究
 - 治験・・・
薬事法下の治験
 - 治験外・・・
ヒト幹細胞・・・
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
ヒト幹細胞以外・・・
臨床研究に関する倫理指針
- 細胞医療の診断/治療行為・・・
医師法、薬事法

- その他、ヘルシンキ宣言、厚生労働省の通知等に留意

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

平成18年9月1日施行、平成22年11月1日全部改正（H22年厚労省告示第380号）

本文、通知 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei.html>

改正のポイント （前文）

背景

- iPS 細胞、ES細胞などの新たな幹細胞技術の進歩と社会の期待
- 研究実施体制の多様化（多施設共同、医工連携等）
- 幹細胞研究の成果が治療法として確立するために臨床研究は不可欠
- 関連する法令通知の改正（H12医薬発第1314号、H9治験薬GMPなど）

規制改革推進のための第3次答申（H20.12.22）

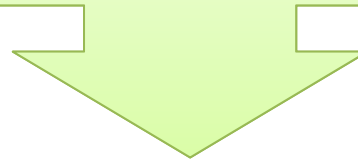
- ①自家細胞培養の外部委託
- ②医師の立会いを不要に、
- ③ヒト幹大臣確認で確認申請を合理化

- ①ES細胞、iPS細胞も対象
- ②多様化する研究体制の明確化
- ③新しい幹細胞技術の臨床研究は盤石な体制を持つ機関で
- ④科学的根拠に基づいた知識の普及のため情報公開（臨床研究登録）
- ⑤指針の不断の見直しを厚生科学審議会の審議を経て行う
- ⑥研究は指針適合性のみならず最新の知見に留意し厚生科学審議会で審査

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

指針の目的

- 幹細胞を利用した再生医療などに**大きな期待**(前文、第1章 総則 第1 目的)
- 実用化に幹細胞**臨床研究が不可欠**(前文)
- 治療・研究が盛んに行われているが、**安全性を危惧する声**も。



- ヒト幹細胞臨床研究が**社会の理解を得て、適正に実施・推進**される
- **個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保**する



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

対象となるのはどのような細胞か？

ヒト幹細胞 (第1章 総則 第2 用語の定義)

- **ヒト自己複製能**及び**多分化能**を有するヒト細胞をいい、ヒト体性幹細胞、**ヒトES細胞**及び**ヒトiPS細胞**を含む。

<細則>

ヒト体性幹細胞は、限定した分化能を保有するヒト幹細胞である。造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞等が含まれる。体性幹細胞を含んだ組織(骨髄又は臍帯血等)も指針の対象。

ES細胞、iPS細胞、人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞も指針の対象。

対象となる**ヒト幹細胞等**とは (第1章 総則 第5 対象となるヒト幹細胞等)

- (1) ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団
- (2) (1)を調製して得られた細胞・血球(<細則>にてヒトES細胞は当面実施しない)
- (3) **分化細胞を調製**して得た細胞・血球(最小限の操作のみによる調製は対象外)。— 胎児(死胎を含む。)から採取されたヒト幹細胞は対象外

改正の
ポイント

- ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む
- 調製された分化細胞も含む

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

対象となるのはどのような行為か？

適用範囲 (第1章 総則 第3 適用範囲)

- **ヒト幹細胞等**を、疾病の**治療を目的**にヒトに移植・投与する**臨床研究**を対象
安全性・有効性が確立され一般的に行われている医療行為 } 対象外
薬事法下の治験

改正の
ポイント

- 採取、調製、移植・投与を原則同一機関内で実施とする<細則>を削除
- 複数の医療機関間での細胞製剤のやり取りを容認した

どのような疾患を対象にできるのか？

対象疾患の要件 (第1章 総則 第4 対象疾患等)

- 病気やけがで失われた**臓器や組織の再生**を目的とする
- **新規のヒト幹細胞**は
 - (1) 重篤で、生命おびやかすか身体機能・QOLを著しく損なう
 - (2) 現在可能な他の治療法より優位性が予測される
 - (3) 被験者にとって利益 > 不利益性

改正の
ポイント

- 再生を目的と明記 → 免疫担当細胞による癌治療を対象外に
- 対象疾患の重篤限定を解除、新規のヒト幹細胞は慎重に

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

適正に研究を実施するための基本原則とは？

基本原則(第1章 総則 第6 基本原則)

ヒト幹細胞臨床研究の適正な実施を確保するため、倫理的及び科学的観点から、次の基本原則を設けた。

- 倫理性の確保
- 有効性及び安全性の確保
- 品質等の確認
- インフォームド・コンセントの確保
- 公衆衛生上の安全の配慮
- 情報の公開
- 個人情報情報の保護

●人権の保護
●安全性の確保
を重視(被験者、提供者)

改正の
ポイント

●有効性、安全性の根拠は適切な動物実験により得られた科学的知見を要求

●情報公開は臨床試験データベースに登録

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

適正に研究を実施するための基本原則とは？

基本原則(第1章 総則 第6 基本原則)

ヒト幹細胞臨床研究の適正な実施を確保するため、
の基本原則を設けた。

- 倫理性の確保
- 有効性及び安全性の確保
- 品質等の確認
- インフォームド・コンセントの確保
- 公衆衛生上の安全の配慮
- 情報の公開
- 個人情報情報の保護

適切な実験により得られた科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

- ① in vitroのデータだけでなく動物実験によるin vivoでの検証が必要。
- ② 適切な動物種、モデル動物を用いる。
 - ・神経の再生医療ではげっ歯類のみでは不十分で、霊長類での検討が必要。
 - ・心疾患ではブタ・ヤギ、イヌによる検討が必要
 - ・歯牙の再生の場合は、イヌなどの検討が必要

幹細胞等は品質、有効性、安全性が確認されているものに限る。

臨床試験データベースに登録し、情報公開する。

連結可能匿名化

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる研究の体制とは？

研究者、研究責任者、総括責任者、研究機関の長、組織の代表者の責務(第2章、第1 研究の体制、1~6)

•新規のヒト幹細胞の用いる場合の配慮

- 造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮
- 多領域の研究者等と検証、患者団体等の意見に配慮
- 腫瘍の発生が懸念される場合は長期経過観察

- ①常に技術の進歩を反映
- ②目的外細胞の混入回避
- ③細胞個別の評価法
- ④造腫瘍性の否定(動物実験)

•人権保護、倫理的配慮、個人情報保護

•実施計画書、データベース登録、実施の管理、研究者の教育・研修、総括報告書、追跡調査、記録の保存、安全性情報管理

•厚生労働大臣の意見聴取、報告

– 実施、重大な変更、重大な事態、総括報告書

- 総括責任者が代表でデータベース登録可能
- 総括責任者の研究機関の長が代表で厚生労働大臣の意見聴取可能

•研究責任者：研究機関毎に1名

•複数の機関で実施するヒト幹研究－総括責任者：1研究につき1名

倫理委員会 (第2章、第1 研究の体制、7 倫理審査委員会等)

- 移植/投与機関で必須、採取機関、調製機関も準ずるものが必要
- 倫理委員会の構成要件あり

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる研究の体制とは？

研究者、研究責任者、総括責任者、研究機関の長、組織の代表者の責務(第2章、第1 研究の体制、1~6)

•新規のヒト幹細胞の用いる場合の配慮

- 造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮
- 多領域の研究者等と検証、患者団体等の意見に配慮
- 腫瘍の発生が懸念される場合は長期経過観察

- ①常に技術の進歩を反映
- ②目的外細胞の混入回避
- ③細胞個別の評価法
- ④造腫瘍性の否定(動物実験)

•人権保護、倫理的配慮、個人情報保護

•実施計画書、データベース登録、実施の管理、研究者の教育・研修、総括報告書、追跡調査、記録の保存、安全性情報管理

•厚生労働大臣の意見聴取、報告

– 実施、重大な変更、重大な事態、総括報告書

- 総括責任者が代表でデータベース登録可能
- 総括責任者の研究機関の長が代表で厚生労働大臣の意見聴取可能

•研究責任者：研究機関毎に1名

•複数の機関で実施するヒト幹研究－総括責任者：1研究につき1名

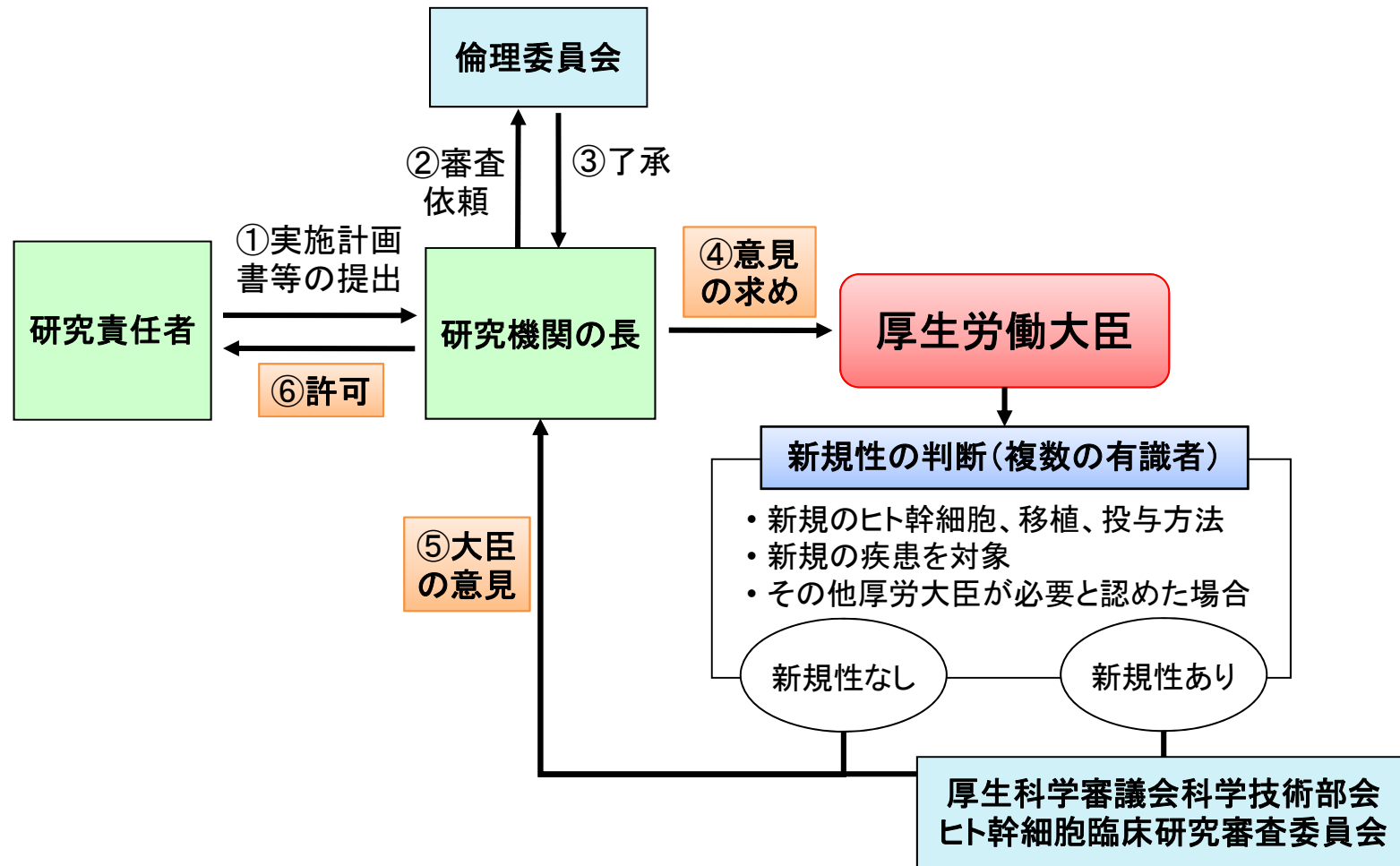
倫理委員会

改正のポイント

- iPS細胞など新規のヒト幹細胞の用いる場合の配慮
- 複数機関で実施する研究を認め、体制を示した

• 倫理委

ヒト幹細胞を用いる臨床研究の開始までの手順



<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei05/pdf/01.pdf> より改変

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる安全性対策とは？

採取段階における安全対策

- ・ **ドナースクリーニング** — HBV、HCV、HIV、HTLV-I、パルボB-19ほか
- ・ **採取作業の適切性の確保** — 無菌操作、必要に応じて微生物検査
- ・ **記録作成と保存** — スクリーニング、採取作業、採取細胞に関する検査、細胞の一部等

調製段階における安全対策

- ・ **品質管理システム** — 一貫性のある品質管理システム
- (1)専用施設・設備(最小限の操作のみの場合は不要)、作業区域・器材の無菌状態の確保
- (2)取り違え、微生物汚染の回避 — 複数ドナーの細胞を同時に同一装置内で扱わないこと等
- ・ **標準操作手順書、細胞受入れ時確認、試薬受入検査、運搬方法、記録など**
- ・ **微生物汚染の危険性排除** — 目的にかなう培地、各段階の検査、微生物不活化・除去
- ・ **最終調製物の検査** — 例：①回収率及び生存率、②確認試験、③細胞の純度試験、④細胞由来の目的外生理活性物質、⑤製造工程由来不純物試験、⑥無菌試験・マイコプラズマ否定試験、⑦エンドトキシン試験、⑧ウイルス等の試験、⑨効能試験、⑩力価試験、⑪力学的適合性試験

移植又は投与段階における安全対策

- ・ **ヒト幹細胞に関する情報管理** — 同種・異種フィーダー細胞を使うときはウイルス検査
- ・ **被験者の資料および記録等の保存(10年間)、有害事象に関する情報の把握**

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる安全性対策とは？

採取段階における安全性対策

改正の
ポイント

- ・ **ドナースクリーニング** — HBV、HCV、HIV、H
- ・ **採取作業の適切性の確保** — 無菌操作、必
- ・ **記録作成と保存** — スクリーニング、採取作

調製段階における安全性対策

改正の
ポイント

- ・ **品質管理システム** — 一貫性のある品質管理
(1)専用施設・設備(最小限の操作のみの場合は不要)、作業
(2)取り違え、微生物汚染の回避 — 複数ドナーの細胞を同
- ・ **標準操作手順書、細胞受入れ時確認、試験**
- ・ **微生物汚染の危険性排除** — 目的にかな
- ・ **最終調製物の検査** — 例:①回収率及び生存率、②目的外生理活性物質、③製造工程由来不純物試験、④イン試験、⑤ウイルス等の試験、⑥効能試験、⑦力価試験、

移植又は投与段階における安全性対策

- ・ **ヒト幹細胞に関する情報管理** — 同種・異種フィーダー細胞を使うときはウイルス検査
- ・ **被験者の資料および記録等の保存(10年間)、有害事象に関する情報の把握**

- 旧指針は、採取、調製について「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の安全性確保について」(H12.12.26 医薬発第1314号通知)を援用
- 改正指針では、具体的な基準が明示された。
- 内容的には1314号の改訂版である「自己(平20年2月8日薬食発第0208003号)および同種(平20年9月12日薬食発第0912006号)由来細胞・組織加工医薬品等」のなかで求められている基準の一部が流用されている。

大臣確認されたヒト幹細胞臨床研究の例

- **虚血性心疾患に対する自家骨髄由来CD133陽性細胞移植**
 - 冠動脈バイパス術の際、バイパスができない部位に対して虚血改善を目的にCD133陽性細胞を心筋内移植
- **急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与**
 - 脳梗塞発症7-10日後に、自己骨髄から精製した単核球分画を静脈内投与
- **大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系細胞を用いた骨再生**
 - 大腿骨頭壊死に対して血管柄付き骨移植と自家骨髄間葉系幹細胞＋人工骨を移植
- **月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系細胞を用いた骨再生**
 - 月状骨壊死に対して血管柄付き骨移植と自家骨髄間葉系幹細胞＋人工骨を移植
- **自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生**
 - 摘出椎間板の髄核細胞を自家間葉系幹細胞と共培養して活性化し隣接椎間板に移植
- **若年者における有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植**
 - 自家骨髄間葉系幹細胞をI型コラーゲン担体とともに13歳以上の軟骨障害患者に移植
- **青壮年者の四肢良性骨腫瘍/腫瘍類似疾患掻爬後骨欠損に対するβ-TCPを担体とした培養自己骨髄間葉系細胞移植**
- **角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植**
 - 自家または同種角膜輪部上皮細胞シートを移植
- **末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植**
 - CD34陽性細胞による末梢血管再生についての多施設共同ランダム化比較試験(72+72例)
- **重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植**
 - LVAD装着適応前または心移植適応外の重症心不全患者に自家骨格筋由来筋芽細胞シートを単独で移植
- **重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増殖因子bFGFのハイブリッド自家移植**
 - 心筋生検組織から心臓幹細胞を培養、冠動脈バイパス手術時に幹細胞を注入し同部をbFGF含有ブタ由来ゼラチンシートで覆う
- **難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生**
 - G-CSF動員末梢血CD34陽性細胞を偽関節の手術時にアテロコラーゲンとともに移植
- **ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生**
 - 顎堤吸収に対し上顎洞底挙上術/歯槽堤形成術を行う際、自家間葉系幹細胞、多血小板血漿、β-リン酸三カルシウム担体を移植
- **顎骨嚢胞摘出後の骨欠損を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性**
 - 顎骨嚢胞治療後の骨欠損への応用に関して、骨髄由来間葉系細胞を培養し作製した人工骨を移植
- **重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**
 - 致死的な乳幼児の患者に骨髄移植と同種骨髄間葉系幹細胞移植の併用治療、抗癌剤で前処置し、移植後は免疫抑制剤を使用
- **培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術**
 - 培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する

H23年11月21日現在、計48件を確認

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei06/pdf/111201_4.pdf

詳細は下記のリンクから厚生科学審議会科学技術部会の議事録、資料を参照

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#kagaku-hito3>

他の医療機関での自己由来細胞の加工について

「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」
(平成22年3月30日医政発0330第2号通知)

自己由来細胞を用いた治療・臨床研究に限っては、加工工程を別の医療機関に依頼することが可能

(第1章 基本的な考え方②、第3章1.再生・細胞医療提供の体制等⑥)

加工は医師等の監督下であれば医師以外でも可

(第2章 3.加工・品質管理体制②)

加工を行うことのできる医療機関の要件

(第2章 3.加工・品質管理体制、第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件)

・ほぼヒト幹細胞指針と同レベル

注意点

・単独で行う医療機関も、同レベルの要件が求められる

・対象は、治療、臨床研究を問わず、細胞を加工してヒトに投与する医療行為すべて

- ヒト幹細胞指针对象臨床研究は、ヒト幹細胞指針が優先
- 分化細胞を投与する臨床研究、いわゆる「自由診療」の細胞治療も対象

- ・細胞加工のために必要な構造設備
- ・標準手順書の制定による製造管理・品質管理・バリデーション
- ・製造管理、品質管理、細胞培養及び細胞検査の各責任者を配置
- ・加工品の搬送
- ・倫理審査(依頼医療機関との連携)