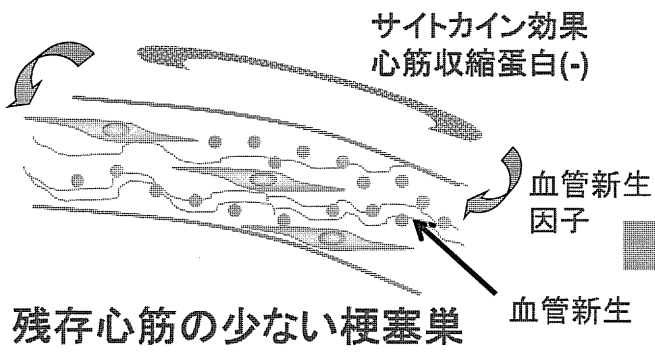
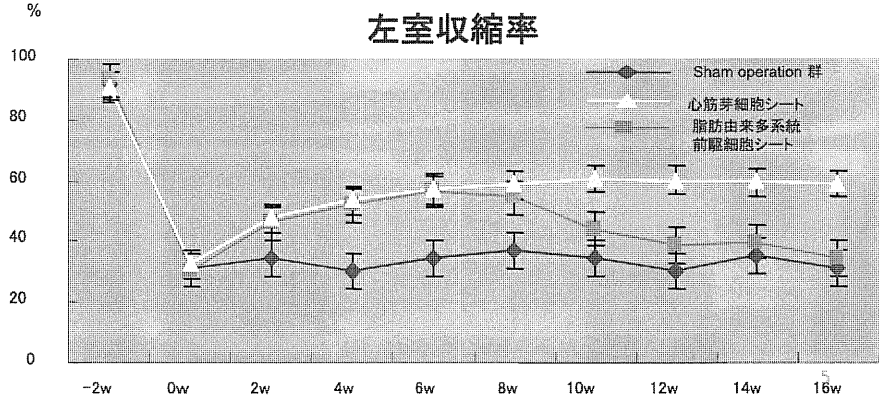
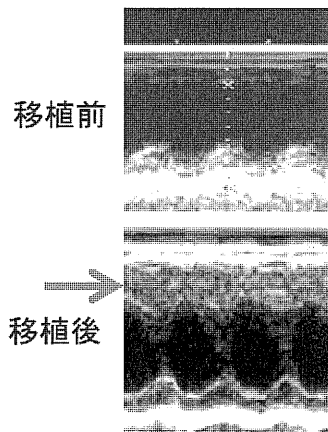
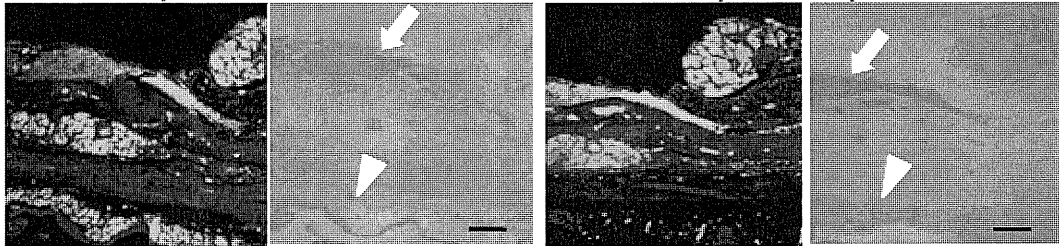


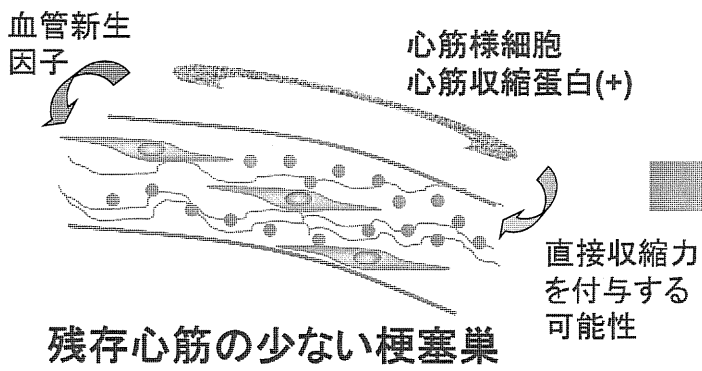
in situ differentiation

Alpha cardiac actin

Human specific Troponin I

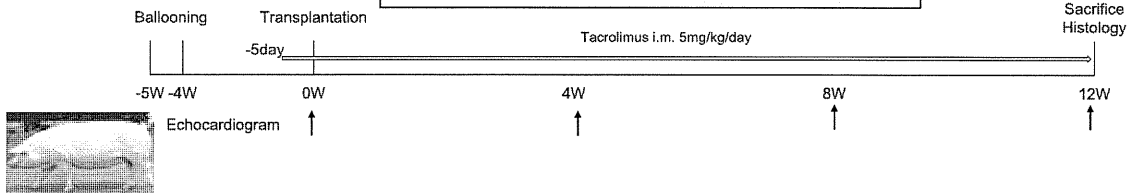


第1世代再生医療:
Cytokine Therapy
血管新生を超えた
心機能改善効果 乏しい

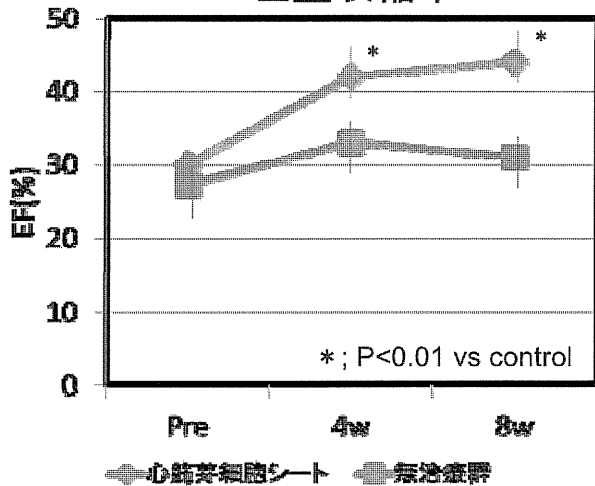


第2世代再生医療:
心筋構築細胞の供給
心機能改善効果 より高い?

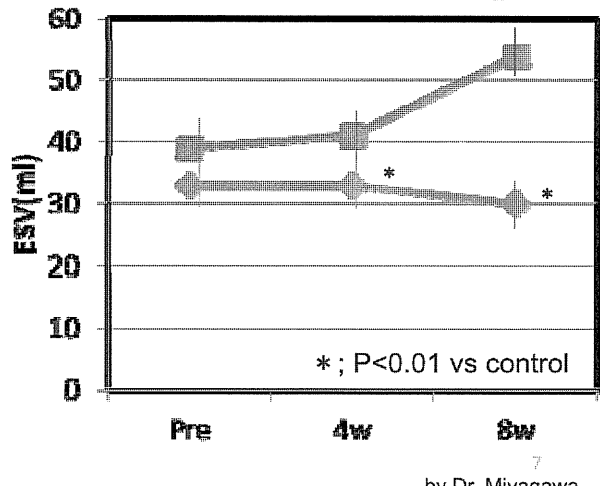
重症慢性心不全モデルブタによる検証



左室収縮率

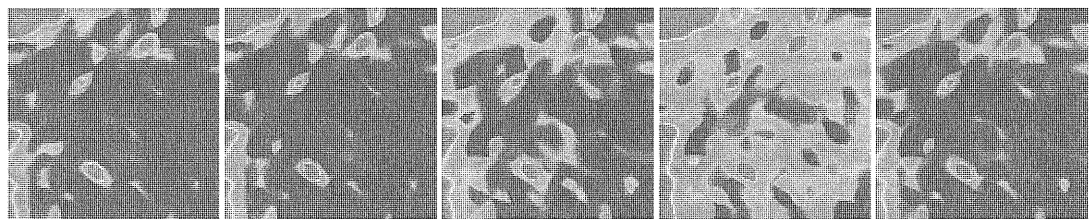


左室収縮末期容積

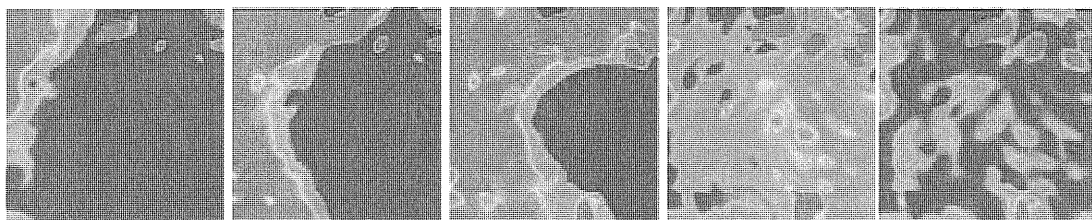


by Dr. Miyagawa

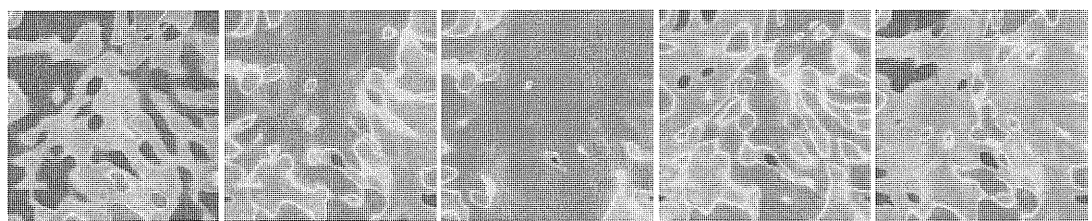
無治療群



筋芽細胞シート



心筋芽細胞シート群

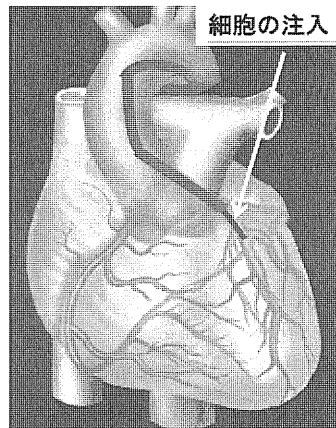
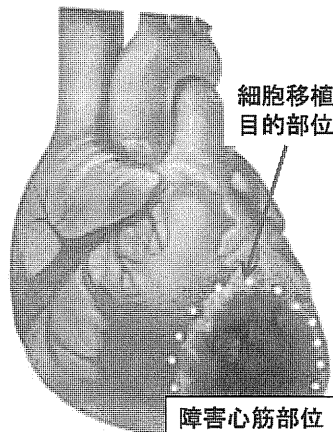


時間的推移

by Dr. Miyagawa

開発を行う細胞医薬品(製剤)は、

- 1) 自己皮下脂肪を細胞源として培養して得られた、
- 2) 自己脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いる細胞加工医薬品であって、
- 3) 重症心不全(拡張型心筋症)を適応症とする、
- 4) 冠動脈から投与する細胞浮遊製剤である。



冠動脈投与によるベネフィット

- 投与手技の簡便さ
- 領域選択的に投与可
- 頻回投与可能
- 長期貯蔵可
- 小児へも投与可能

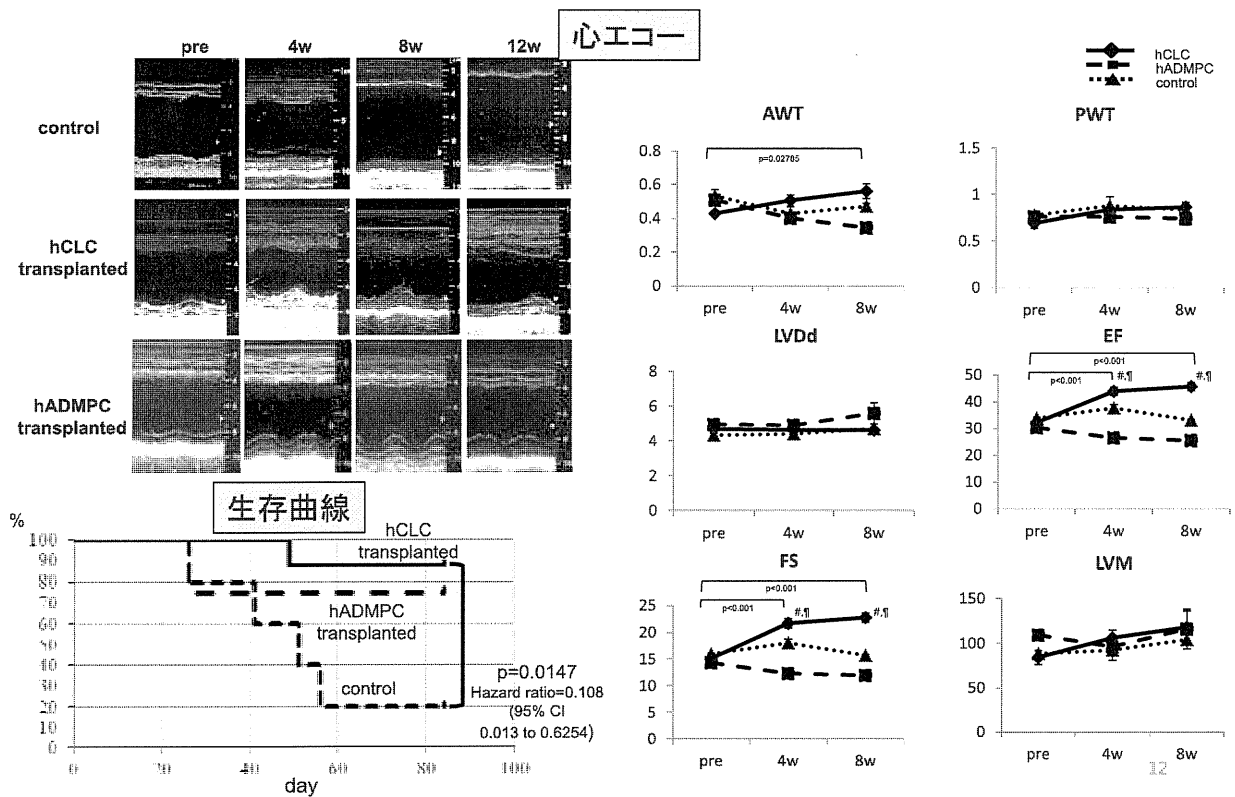
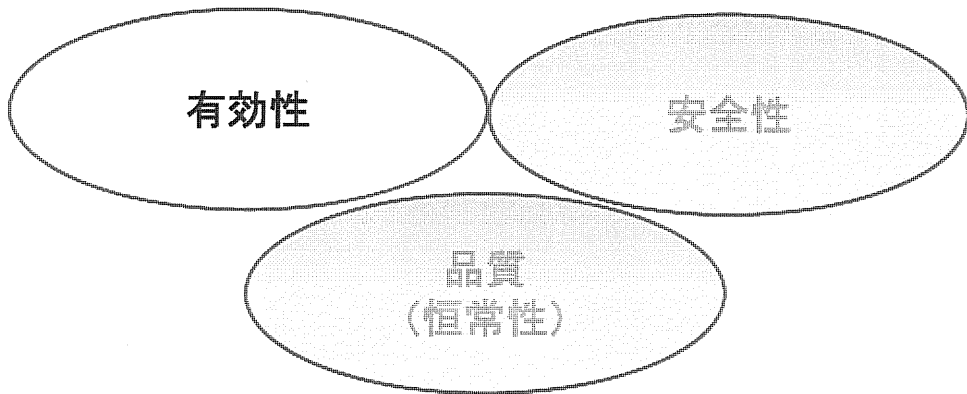
競合技術: 骨格筋芽細胞シート (テルモ株式会社治験準備中)は心臓外科的開胸手術を前提でSTPが異なる。

9

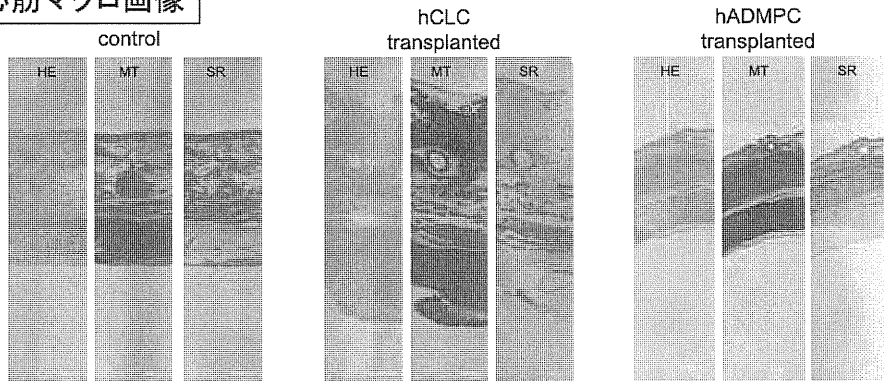
心疾患を対象とする細胞治療(S・L・P phase含む)

| 細胞種 | 想定作用機序 | 投与法 | 進捗状況 | 備考 | |
|------------------------------|--------------|------------------|--|-------|------------|
| BM-MSC | 血管新生 抗炎症作用 | 経冠動脈 | placeboと有意差なくdrop out | | |
| 末梢単核球 (培養無) | 血管新生 | 心筋へ直接注射 | 千葉大学にて臨床研究中 | 手術時併用 | |
| myoblast | 血管新生 残存心筋活性化 | 心筋へ直接注射 | Magic Trial (不整脈でdrop out) | 手術時併用 | |
| | | シート移植 | 大阪大学澤教授ら | 手術時併用 | |
| cardiac stem cell | 心筋再生 | 心筋へ直接注射 | Coloumbia U. Prof Amvasa. (IND取得) | 手術時併用 | |
| | | 心筋へ直接注射 (bFGF併用) | 京府医 松原教授ら臨床研究中 | 手術時併用 | bFGFなしでは無効 |
| ADSC (SVF) (培養無) | 血管新生 抗炎症作用 | 経冠動脈 | サイトリ社フィリピンで先行 (ICH三極外) | | |
| CD34 ⁺ cell (EPC) | 血管新生 | 経冠動脈 | Baxter社撤退 Milteny社が実施? 東海大学等 ヒト幹細胞臨床研究指針 申請中 | | |
| ADMPC | 心筋再生 | 経冠動脈/シート移植 | 2011年度中薬事戦略相談予定 | | |
| ES/iPS | 心筋再生 | | | | |
| gene modified cardiomyocyte | 心筋再生 | | | | |

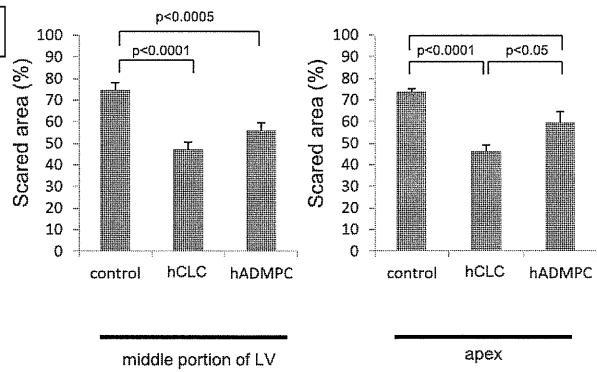
10



心筋マクロ画像

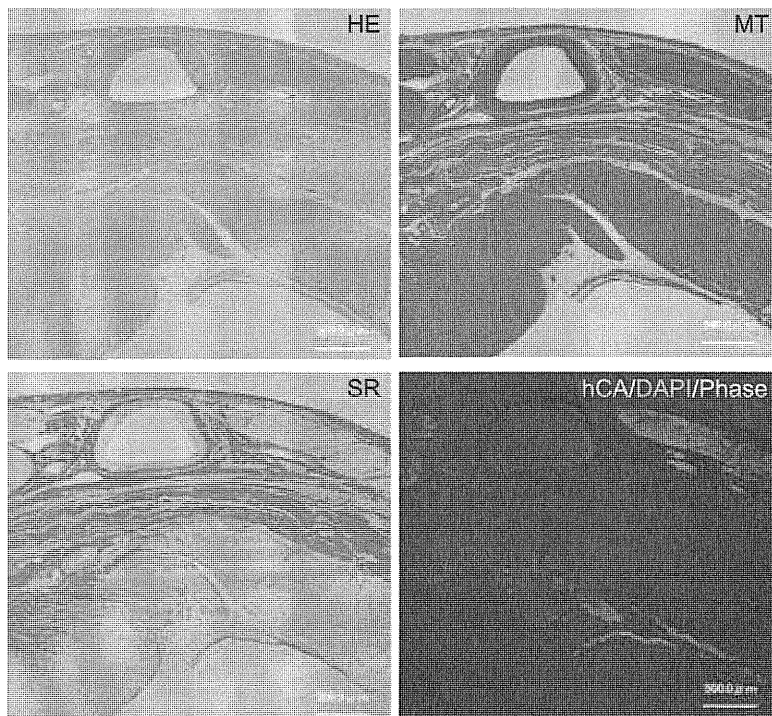


心筋線維化率



13

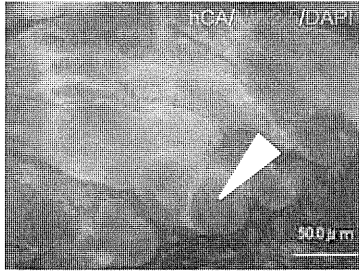
12週間後心筋内の“ヒト心筋細胞”の確認



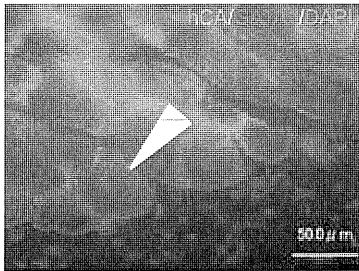
14

核内転写因子の発現

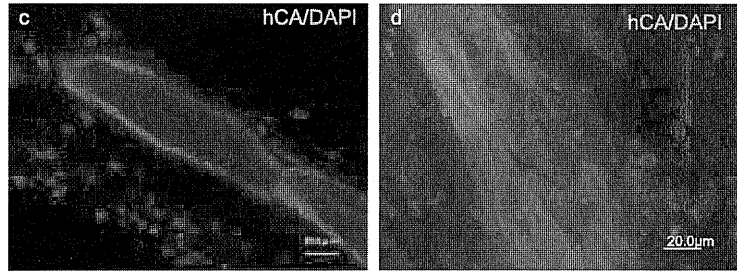
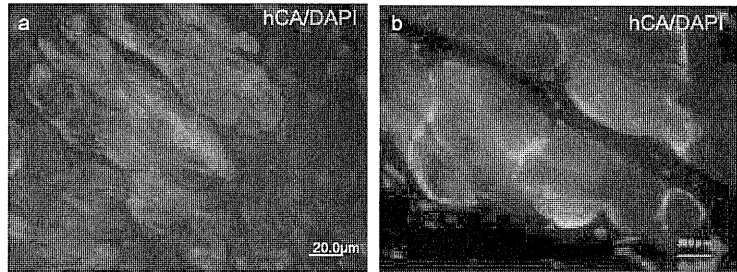
Nkx2.5



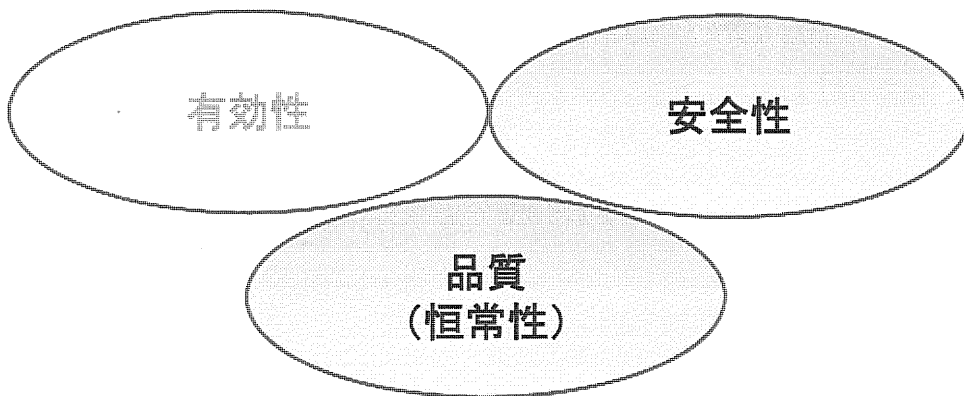
GATA-4



幹細胞の心筋細胞への分化

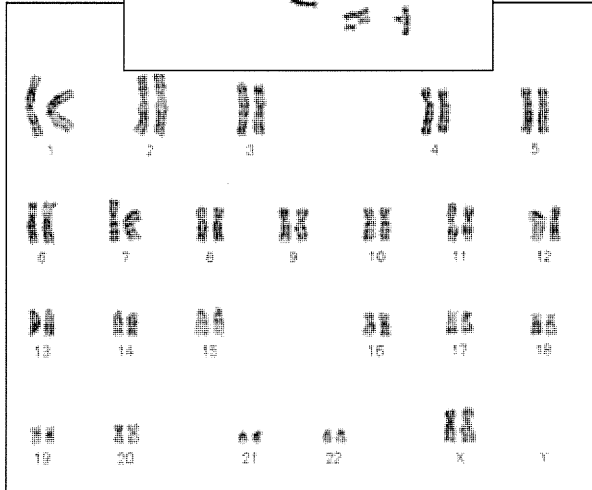
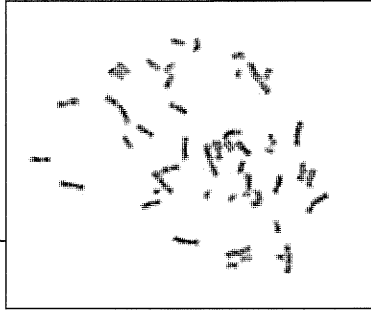


15



16

非臨床安全性試験(原則GLP)



核型分析検査

3LotのhADMPC

各々P3、P5、P8にて実施

(GLPにて実施)

P3:2Lotで異常認めず

P5:2Lotで異常認めず

P8:1Lotで異常認めず

2Lotで解析不能

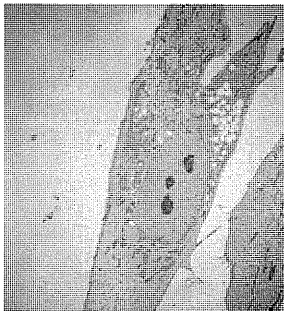
(分裂速度低下のため)

→CGHにて代用

平成20年医薬発

第0912006号通知に準拠

非臨床安全性試験(原則GLP)

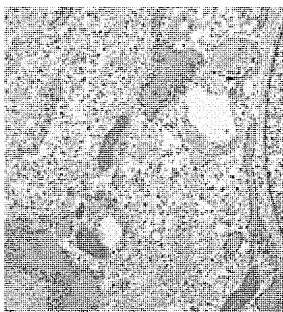
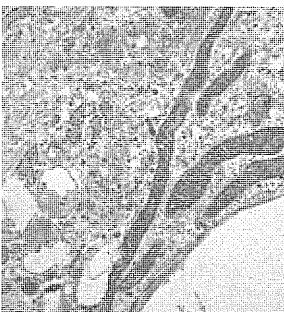


電子顕微鏡観察による
Viral particle有無の検討

3LotのhADMPC

各々P5にて実施

(non-GLP)



3Lotともvirus-like particle認めず

安全性・品質検証

—体内動態試験(運命試験)—

体内動態試験(運命試験)の試験法策定

臓器パネル (項目)

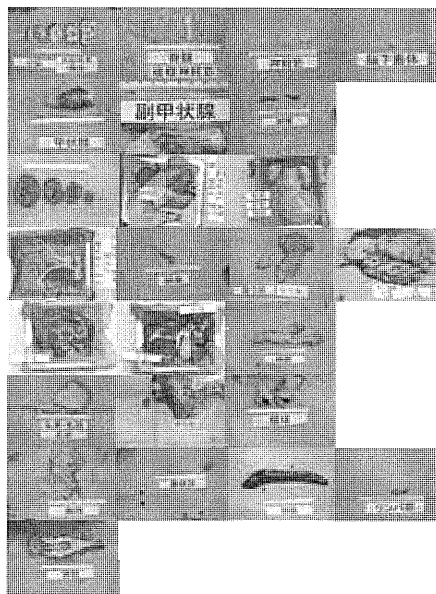
FDA 抗体医薬organ panelを参考に策定

| | 臓器組織 | 肉眼所見 | 組織学所見 |
|---------|---------|------|-------|
| 神経系 | 大脳皮質 | ○ | ○ |
| | 脳幹 | ○ | ○ |
| | 小脳 | ○ | ○ |
| | 脊髄 | ○ | ○ |
| | 後根神経節 | ○ | ○ |
| 内分泌系 | 視丘(部) | ○ | ○ |
| | 脳下垂体 | ○ | ○ |
| | 甲状腺 | ○ | ○ |
| | 副甲状腺 | ○ | ○ |
| 心血管系 | 心臓 | ○ | ○ |
| | 大動脈 | ○ | ○ |
| 呼吸器系 | 肺 | ○ | ○ |
| | 気管 | ○ | ○ |
| 腎・泌尿器系 | 腎臓 | ○ | ○ |
| | 尿管 | ○ | ○ |
| | 膀胱 | ○ | ○ |
| 雌性生殖系 | 卵巣 | ○ | ○ |
| | 子宮 | ○ | ○ |
| | 子宮・子宮内腔 | ○ | ○ |
| | 子宮頸 | ○ | ○ |
| 雄性生殖系 | 前立腺 | 未実施 | 未実施 |
| | 睾丸 | 未実施 | 未実施 |
| 消化器系 | 頰下腺 | ○ | ○ |
| | 胃 | ○ | ○ |
| | 十二指腸 | ○ | ○ |
| | 小腸 | ○ | ○ |
| | 大腸 | ○ | ○ |
| | 肝臓 | ○ | ○ |
| 皮膚・筋骨格系 | 皮膚 | ○ | ○ |
| | 肋骨筋 | ○ | ○ |
| | 腱鞘筋 | ○ | ○ |
| 感覚器系 | 眼球 | ○ | ○ |
| | 鼻粘膜 | ○ | ○ |
| 網内系 | 胸腺 | ○ | ○ |
| | 脾臓 | ○ | ○ |
| 造血系 | 骨髄 | ○ | ○ |

○ 異常所見認めず

臓器パネル (肉眼所見)

病的所見認めず



3個体で実施

19

安全性・品質検証

—体内動態試験(運命試験)—

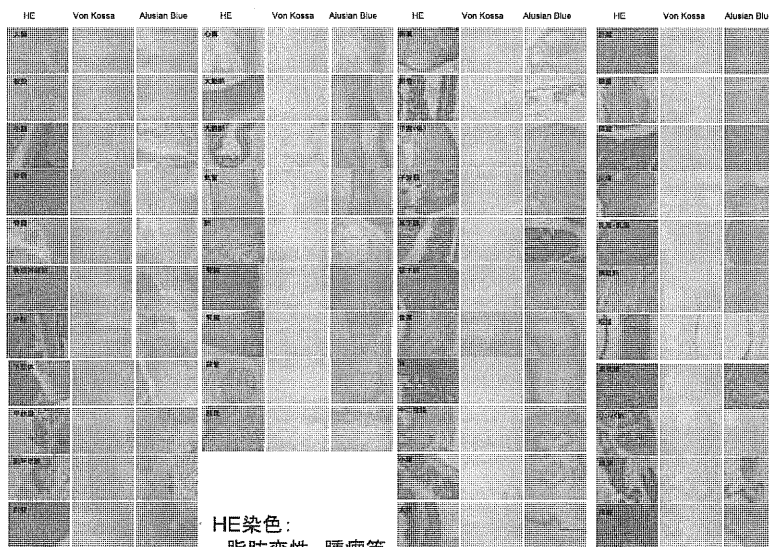
体内動態試験(運命試験)の試験法策定

異所性分化臓器パネル (組織学的所見)

病的所見認めず

| | 臓器組織 | 異所性骨分化 | 異所性軟骨分化 | 異所性脂肪分化 |
|---------|---------|--------|---------|---------|
| 神経系 | 大脳皮質 | — | — | — |
| | 脳幹 | — | — | — |
| | 小脳 | — | — | — |
| | 脊髄 | — | — | — |
| | 後根神経節 | — | — | — |
| 内分泌系 | 視丘(部) | — | — | — |
| | 脳下垂体 | — | — | — |
| | 甲状腺 | — | — | — |
| | 副甲状腺 | — | — | — |
| 心血管系 | 心臓 | — | — | — |
| | 大動脈 | — | — | — |
| 呼吸器系 | 肺 | — | — | — |
| | 気管 | — | — | — |
| 腎・泌尿器系 | 腎臓 | — | — | — |
| | 尿管 | — | — | — |
| | 膀胱 | — | — | — |
| 雌性生殖系 | 卵巣 | — | — | — |
| | 子宮 | — | — | — |
| | 子宮・子宮内腔 | — | — | — |
| | 子宮頸 | — | — | — |
| 雄性生殖系 | 前立腺 | ND | ND | ND |
| | 睾丸 | ND | ND | ND |
| 消化器系 | 頰下腺 | — | — | — |
| | 胃 | — | — | — |
| | 十二指腸 | — | — | — |
| | 小腸 | — | — | — |
| | 大腸 | — | — | — |
| | 肝臓 | — | — | — |
| 皮膚・筋骨格系 | 乳房・乳腺 | — | — | — |
| | 皮膚 | — | — | — |
| | 肋骨筋 | — | — | — |
| 網内系 | 胸腺 | — | — | — |
| | 脾臓 | — | — | — |
| 造血系 | 骨髄 | — | — | — |

○ 実施、かつ異常所見認めず



HE染色:
脂肪変性、腫瘍等
Von Kossa染色:
異所性骨化
Alcian Blue染色:
異所性軟骨分化

3個体で実施

非臨床安全性試験(原則GLP)

細胞・組織加工医薬品としての非臨床安全性試験 (実施済)

| 試験項目 | 水準 | 検体 | 試験系 | 適用方法 | 試験結果 |
|------------------|---------|---|------------|---|--|
| 核型分析試験 | GLP | P3 hADMPCs | 核型分析 | | Lot a-c: 正常 |
| | | P5 hADMPCs | 核型分析 | | Lot a-c: 正常 |
| | | P8 hADMPCs | 核型分析 | | Lot a: 正常 Lot b, c 検討できず |
| CGH | non-GLP | hADMPCs P3 vs P5, P3 vs P5, P3 vs P5 | 遺伝子重複欠損の検索 | | Lot a-c: 異常認めず |
| Viral Particle試験 | non-GLP | hADMPCs P5 | 電子顕微鏡的観察 | | Lot a-c: Virus-like particle認めず |
| 造腫瘍試験 | GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | ヌードマウスへの移植 | | Lot a-c: 腫瘍形成認めず |
| 軟寒天コロニー形成確認試験 | GLP | P5 hADMPCs | | | Lot a-c: コロニー形成認めず |
| 単回投与毒性用量設定試験 | non-GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | ヌードラット | 投与量は、投与日の体重値を基準として0.5 mL/kgで算出し、投与回数は1回とした。4%ベントバルビターナトリウム腹腔内投与(40 mg/mL/kg)による麻酔下で、25Gの翼付静注針(テルモ株式会社)を取り付けた2.5 mL容のポリプロピレン製ディスプレイ注射筒(テルモ株式会社)を用いて、胸部に注射針を刺入した。チューブ内の血液逆流が動脈血であることを確認後、投与検体を30秒程度で投与した。 | 経左心室腔内投与で、死亡発現は認められず、一般状態に異常は認められなかった。体重推移及び剖検では投与操作に起因する傷害が認められたが、重篤な変化ではなかった。最小致死量は、 1.5×10^6 cells/kg以上と考えられる。 |
| 単回投与毒性試験 | GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | ヌードラット | hADMPCsを雌雄ヌードラットに 1.7×10^6 、 5.0×10^6 、 1.5×10^7 cells/kgを左心室内に1回投与した。1群の動物数は雌雄各5匹とし、投与後の観察期間は14日間とした。対照は、陰性対照として生理食塩水を、媒体対照として3.3%ヘパリン加リンゲル液を投与した。 | hADMPCs各投与群の雌雄とも死亡発現は認められなかった。一般状態、体重推移及び剖検では、hADMPCsに起因する異常は認められなかった。hADMPCsの単回経左心室腔内投与では、一般状態、体重及び剖検にhADMPCsに起因する異常は認められなかった。最小致死量は雌雄とも、 1.5×10^6 cells/kg以上と考えられる。 |

非臨床安全性試験・品質試験(原則GLP)

細胞・組織加工医薬品としての非臨床安全性試験 (平成24年度以降実施予定)

| 試験項目 | 水準 | 検体 | 試験系 | 適用方法 | 備考 |
|--------------|---------|--------------------------|-------------|---|-------------------|
| 安全性薬理試験 | GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | 中枢毒性 | | |
| | | DMSO加培養P5 hADMPCs | 呼吸毒性 | | |
| | | DMSO加培養P5 hADMPCs | 循環毒性 | | |
| 体内動態試験(運命試験) | non-GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | | | 慢性毒性試験で実施する場合はGLP |
| | | Venus遺伝子導入DMSO加培養hADMPCs | 組織学的検索(定性) | Venus導入hADMPCsを複製・培養し、経左心室腔的にヌードラットに投与。 | |
| | | DMSO加培養P5 hADMPCs | Alu遺伝子発現量検索 | ヒト特異的の反復配列Aluに着目した、細胞生着の定量的測定法を開発中。 | |
| 凍結融解試験 | non-GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | 無血清凍結保存 | 融解後、投与細胞懸濁液にて浮遊後、細胞生存率と細胞表面マーカを検討。純度、生存率が設定範囲内に収まる凍結保存法を設定。 | |
| 保存安定性試験 | non-GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | 凍結保存 | 凍結保存期間設定(長期間) | |
| 融解後安定性試験 | non-GLP | DMSO加培養P5 hADMPCs | 生存率等 | 融解後、投与細胞懸濁液にて浮遊後、細胞生存率と細胞表面マーカを検討。純度、生存率が設定範囲内に収まる期間を設定。 | |
| Lot恒常性試験 | 治験薬GMP | DMSO加培養P5 hADMPCs | 恒常性試験 | ポランティアから5検体の脂肪組織をcGTP下で採取し、平成20年医薬発第0912006号通知に基づき工程管理、出荷判定基準を満たすか検討。 | |

安全性・品質検証

—特性解析—

DMSO加濃縮培養脂肪組織由来多系統前駆細胞

- ①間葉系幹細胞の1つとして脂肪組織から得られる脂肪組織由来多系統前駆細胞を、
- ②0.1%DMSO加48時間濃縮培養することにより得られる再生心筋芽(様)細胞であって、
- ③経冠動脈的投与で生体内で初めて心筋細胞へと分化し機能を発揮する



- ①間葉系幹細胞の1つ⇒脂肪・骨・軟骨分化
脂肪組織由来多系統前駆細胞⇒未分化核内転写因子islet-1陽性
DMSO加培養前に確認(中間体評価項目として)
- ②再生心筋芽(様)細胞⇒心筋前駆細胞マーカislet-1陽性・nkx2.5陽性・GATA-4陽性
規格値として設定(定量的数値は製造販売時まで設定可)
心筋構成蛋白(alpha-CA, MLC, MHC, Cardiac troponin I)はモニタリング項目に
- ③経冠動脈的投与⇒投与時使用予定の
5Frホッケースティック型ストレートカテーテル通過後の細胞生存率の検証
- ③生体内で初めて心筋細胞へと分化⇒islet-陽性(心筋に分化するとislet-1は消失)

23

製品出荷規格・出荷判定基準(生物学的同等性項目候補)

| 試験 | 判定基準 |
|---------------------|---|
| 外観 | 淡黄白色混濁液で異物混入及び液漏れなし |
| 細胞濃度・投与量 | 3×10^6 cells/mL・ 3×10^6 /kg body weight |
| 細胞生存率 | 70%以上 |
| 粒度分布 | 凝集塊陰性(粒度分布として径50 μ m以下) |
| 純度(細胞表面マーカ) | CD45陰性、CD44陽性、CD90陽性 |
| 転写因子陽性確認試験(RT-PCR法) | islet-1陽性 |
| マイコプラズマ | 陰性 |
| エンドトキシン | 製剤原液当たり1.67EU/mL以下 |
| 無菌 | 陰性 |
| 培地由来成分否定試験 | BSAを指標にELISAによる感度以下確認 |

モニタリング項目

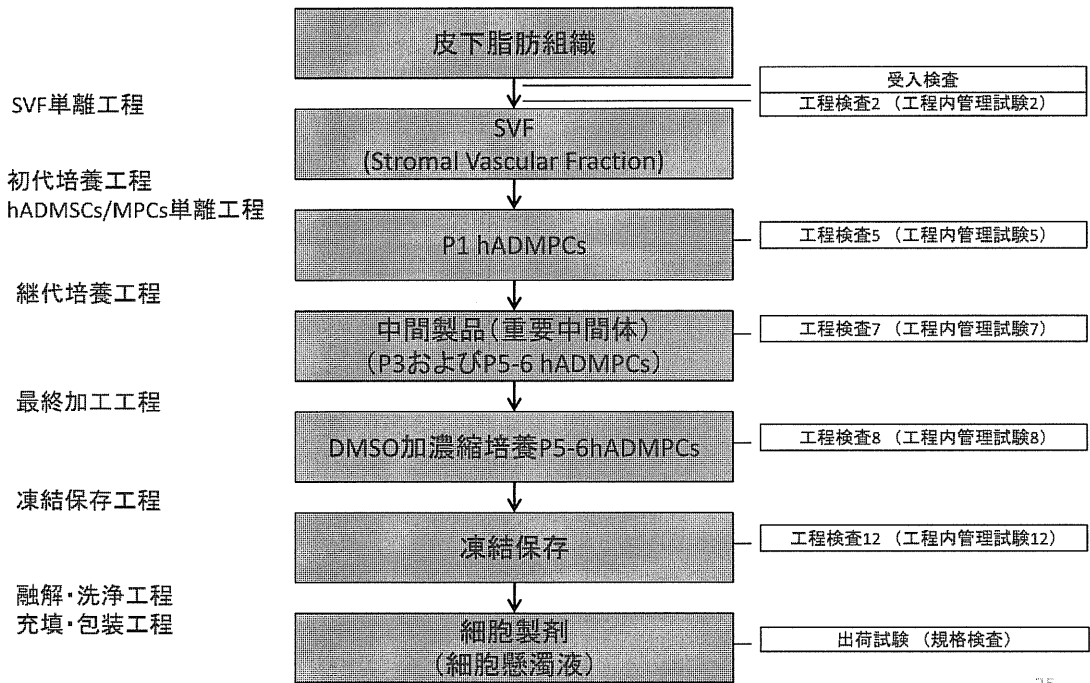
| 試験 | |
|--------------------|--|
| 心筋構成蛋白の確認(RT-PCR法) | alpha-CA, MLC, MHC, cardiac Troponin I, nkx2.5, GATA-4 |

重要中間体(P5)でのモニタリング項目

| 試験 | |
|---------------------|----------------------|
| 細胞表面マーカ | CD45陰性、CD44陽性、CD90陽性 |
| 細胞増殖能 | 未設定 |
| 転写因子陽性確認試験(RT-PCR法) | islet-1陽性 |
| 軟骨分化 | 分化確認 |
| 骨芽細胞分化 | 分化確認 |
| 脂肪細胞分化 | 分化確認 |

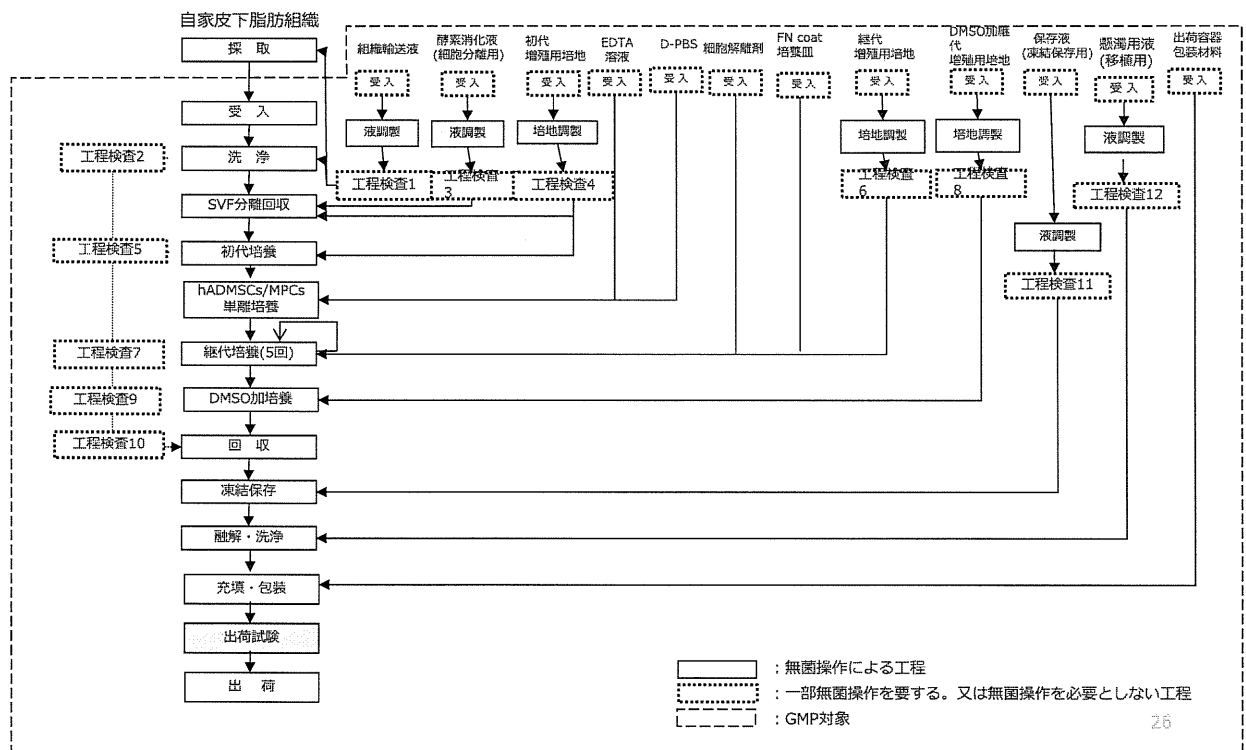
24

平成20年薬食発第0208003号(自己)・第0912006号(同種)通知対応



安全性・品質検証
—細胞製剤としての品質管理(CMC)—

品質管理全体フロー(平成20年薬食発第0208003号・第0912006号通知対応)



安全性・品質検証 —融解後安定性試験—

高濃度安定性試験:

ヘパリン加乳酸リンゲル細胞溶液 細胞濃度 (as indicated)

| Viability (%) | Cell Conc. | 0min | 3h | 6h |
|-------------------------|------------|------|----|----|
| 3x10 ⁷ /mL | on ice | | 91 | 92 |
| | RT | 96 | 91 | 96 |
| 1x10 ⁷ /mL | on ice | | 95 | 97 |
| | RT | 95 | 85 | 90 |
| 3.3x10 ⁶ /mL | on ice | | 96 | 88 |
| | RT | 91 | 98 | 95 |

融解後安定性試験:

ヘパリン加乳酸リンゲル細胞溶液 細胞濃度 3x10⁶ cells/mL

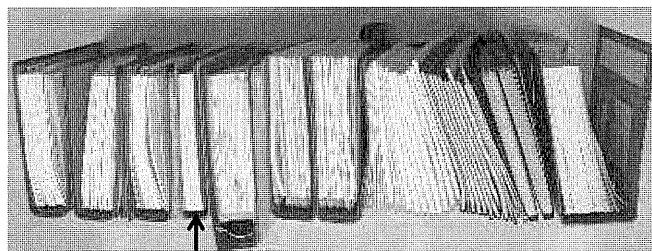
| Viability (%) | Lot Number | 0min | 15min | 30min | 45min | 1h | 3h | 4h | 5h | 6h | 8h | 24h |
|---------------|------------|------|-------|-------|-------|----|----|----|----|----|----|-----|
| 090420 | on ice | | 92 | 90 | 88 | 90 | 92 | 94 | 90 | 94 | 96 | 92 |
| | RT | 93 | 94 | 95 | 80 | 77 | 84 | 94 | 95 | 96 | 96 | 89 |
| 070808 | on ice | | 92 | 95 | 95 | 92 | 90 | 92 | 94 | 92 | 95 | 81 |
| | RT | 94 | 97 | 94 | 91 | 84 | 96 | 93 | 94 | 93 | 93 | 90 |
| 090722 | on ice | | 91 | 92 | 92 | 89 | 91 | 91 | 93 | 90 | 96 | 71 |
| | RT | 94 | 91 | 95 | 85 | 72 | 87 | 93 | 88 | 89 | 87 | 81 |

融解後24時間 室温・on iceにて生存率70%を維持

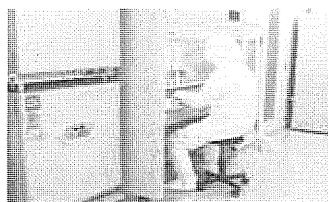
27

安全性・品質検証 —細胞製剤製造・品質管理(CMC)コールドラン—

cGMP関連文書の作成



川真田伸 担当部分:
細胞培養室構造基準書
ハード(施設・構造)SOP担当



コールドランによる検証(2例目終了)

入室・製造: 大倉・嵯峨・添田・谷・松山(松山ラボ)
マイコプラズマ検査: 松山ラボ
無菌検査・エンドトキシン検査: 川真田伸 担当

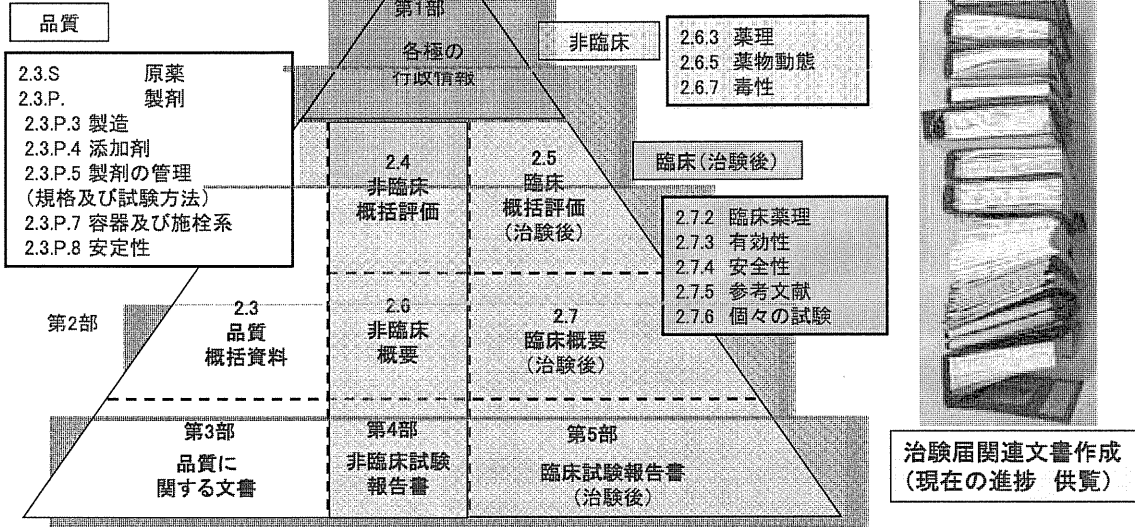
28

今後の予定・作業工程表

—薬事申請(治験届)パッケージの構築—

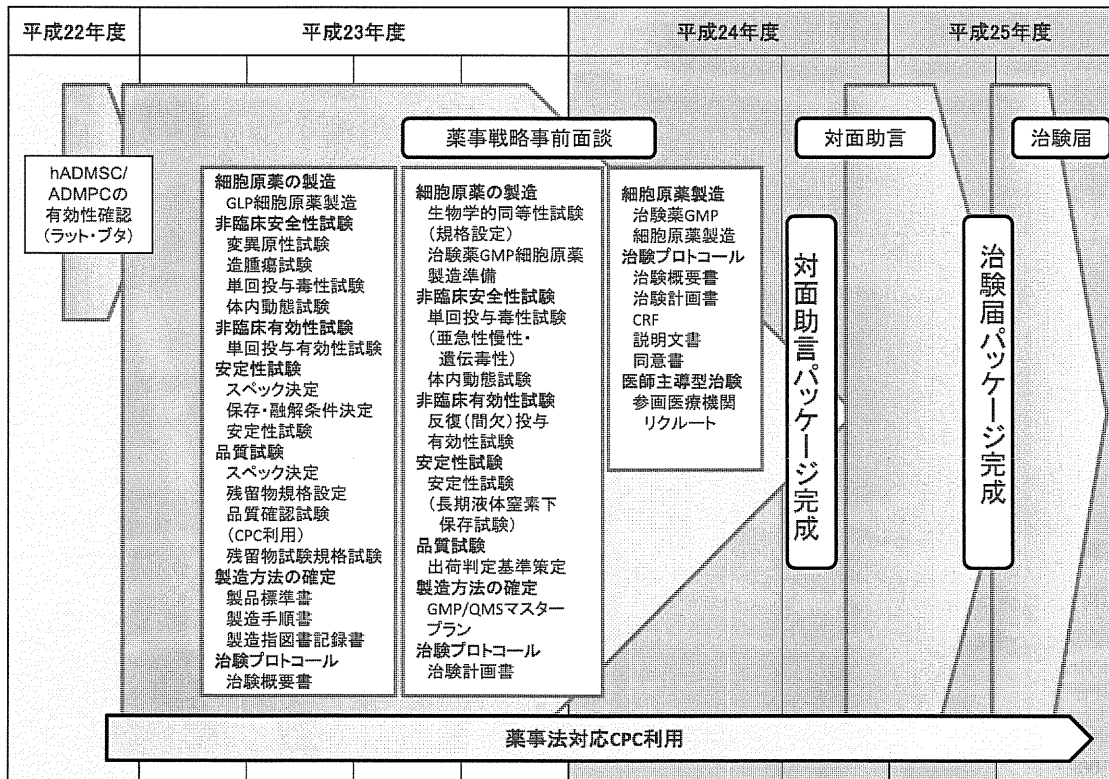
CTDの構成

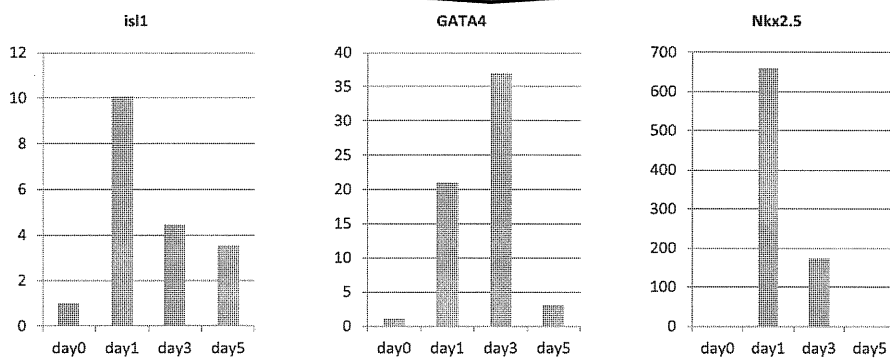
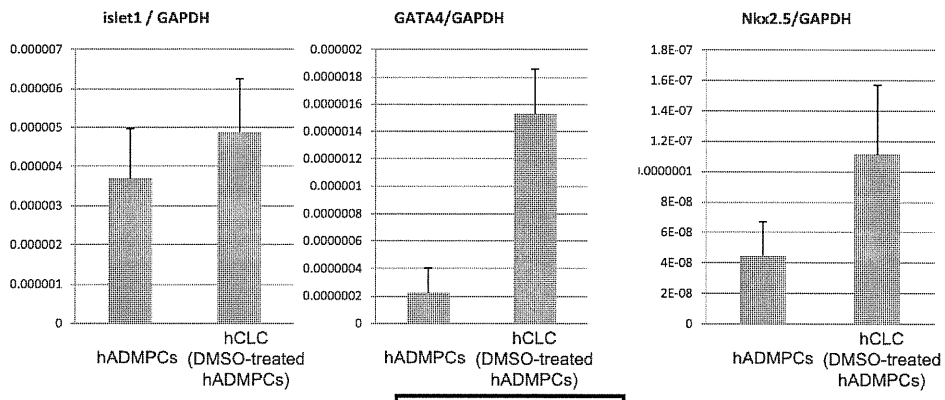
平成13年6月21日付け医薬審発第899号



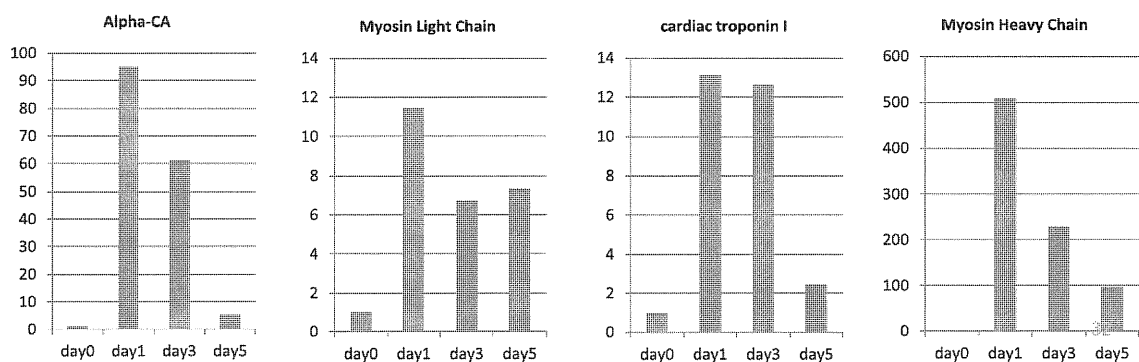
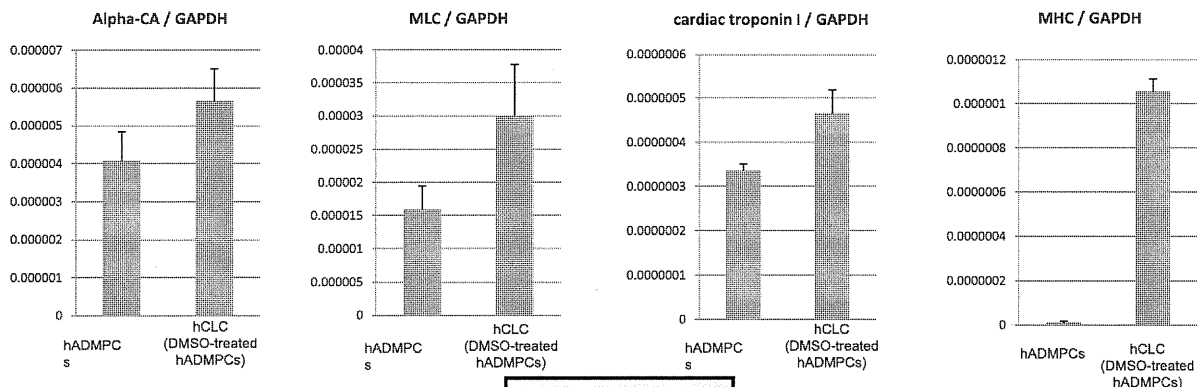
29

今後の予定・作業工程表



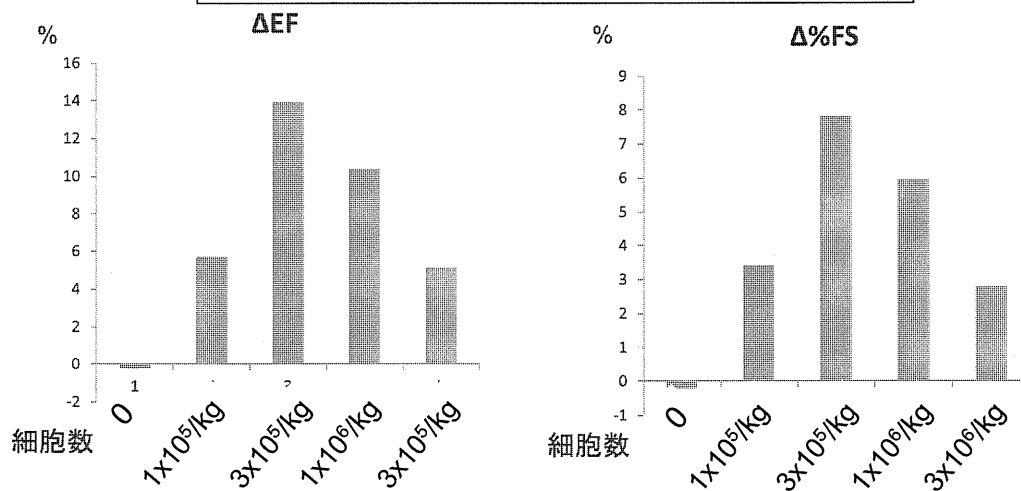


31



Factor X処理脂肪由来心筋芽細胞 (hCLC) 経冠動脈投与は慢性心不全ブタの心機能を改善する(中間報告)

経冠動脈的投与後4週間後のEF及び%FSの変化率
用量設定試験



33

製品出荷規格・出荷判定基準 (生物学的同等性項目候補)

| 試験 | 判定基準 |
|----------------------|---|
| 外観 | 淡黄白色混濁液で異物混入及び液漏れなし |
| 細胞濃度・投与量 | 3x10 ⁶ cells/mL・ 3x10 ⁵ /kg body weight |
| 細胞生存率 | 70%以上 |
| 粒度分布 | 凝集塊陰性 (粒度分布として径50μm以下) |
| 純度 (細胞表面マーカ) | CD45陰性、CD44陽性、CD90陽性 |
| 転写因子陽性確認試験 (RT-PCR法) | islet-1陽性 |
| マイコプラズマ | 陰性 |
| エンドトキシン | 製剤原液当たり1.67EU/mL以下 |
| 無菌 | 陰性 |
| 培地由来成分否定試験 | BSAを指標に ELISAによる感度以下確認 |

モニタリング項目

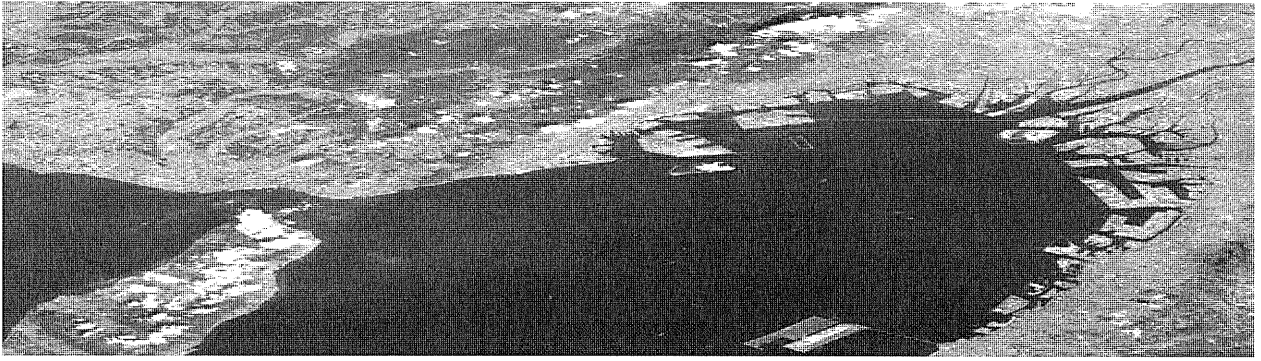
| 試験 | |
|---------------------|--|
| 心筋構成蛋白の確認 (RT-PCR法) | alpha-CA, MLC, MHC, cardiac Troponin I, nxk2.5, GATA-4 |

重要中間体(P5)でのモニタリング項目

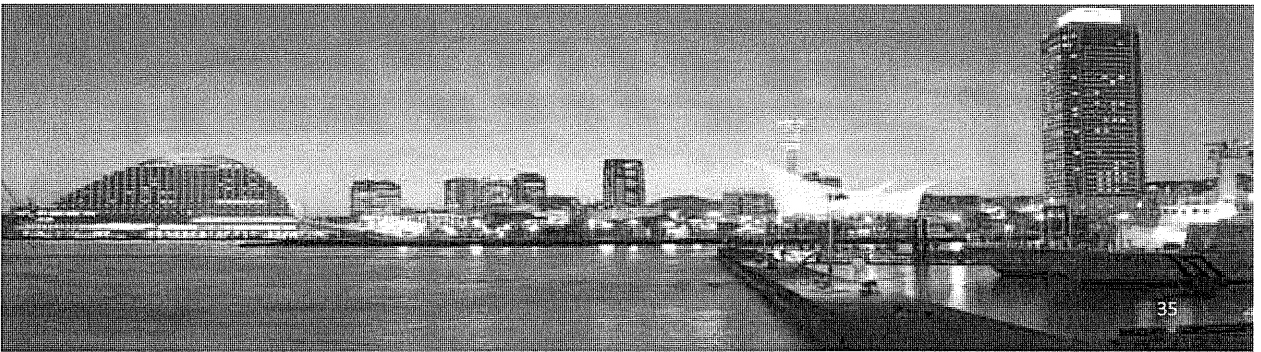
| 試験 | |
|----------------------|----------------------|
| 細胞表面マーカ | CD45陰性、CD44陽性、CD90陽性 |
| 細胞増殖能 | 未設定 |
| 転写因子陽性確認試験 (RT-PCR法) | islet-1陽性 |
| 軟骨分化 | 分化確認 |
| 骨芽細胞分化 | 分化確認 |
| 脂肪細胞分化 | 分化確認 |

細胞特性解析 (生物学的同等性) 項目を根拠に
安全性試験・薬理試験の試験項目を削減

34



今後ともご支援よろしくお願い申し上げます



再生医療クロニクル

作成の経緯

申請と審査の内容

指針見直しの概要

- 1970年代 表皮細胞、軟骨細胞等の培養技術の確立 (Greenら)
- 1987年 米国で自家培養表皮が臨床利用に
(Genzyme社、Epicel :初の細胞組織利用製品)
- 1990年頃 ヒト骨髄間質細胞(間葉系幹細胞)の多能性を報告 (M.Pittengerら)
- 1993年 Langer, Vacantiらによる“Tissue engineering”の提唱
- 1997年 米国で自家培養軟骨がFDA承認 (Genzyme社、Carticel)
- 1998年 米国でヒトES細胞の樹立発表 (J.Thomson)
- 2003年 日本でヒトES細胞の樹立 (中辻憲夫)
- 2002～2006年 厚生科学審議会科学技術部会専門委員会により、
「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を策定
- 2007年10月 日本で自己培養皮膚(ジェイス、J-TEC社)の薬事承認
- 2007年11月 日本・米国でヒトiPS細胞の樹立発表 (山中伸弥、J.Thomson)
- 2009年1月 米FDAがGeron社のヒトES細胞を用いた臨床試験を許可
- 2009～2010年 厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いる臨床研究
に関する指針の見直しに関する専門委員会」にて改正指針を策定

- 医学研究者による新規の治療技術を、医療行為の一環として被験者に投与可能。
- 臨床研究は、観察研究から大規模RCTまで、その形態は多様。
- 被験者の尊厳、安全を保護するため、臨床研究を行う上での一定の基準は必要 (cf. ヘルシンキ宣言、GCP、臨床研究に関する倫理指針)。
- 再生医療の場合、投与される幹細胞の位置づけ (生物由来製剤、組織工学製品、組織移植・・・)。
- 幹細胞の調製段階における、感染(伝搬、交差汚染)リスクは治験と同様。
- 幹細胞の移植・投与後の安全性(腫瘍形成等)に関するリスク。

臨床研究の適切な実施

**厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方
に関する専門委員会** (平成14年1月～平成18年2月)

「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)

1) 臨床試験実施基準

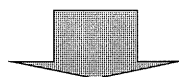
・プロトコールの妥当性、被験者の安全性・個人情報保護、インフォームド
コンセントの手続き

2) 技術要件

・無菌性の確保、品質管理、専用作業区域の確保等
調製施設の要件としてGCP省令の水準(治験薬GMP)に達する。
ヒト幹細胞の採取・調製・移植に関しては第1314号通知に準拠。

「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品質及び安全性確保について」
(厚生労働省医薬安全局長通知 医薬発第1314号 2000年12月26日)

治験薬GMP & GTP (Good Tissue Practice)への準拠
「治験」開始時と同レベルの品質管理・安全性確保を求める。



ヒト幹細胞臨床研究指針は
臨床試験実施基準 (<J-GCP) + 治験薬GMP + GTP

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
における申請と審査の内容

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(旧) —適用範囲—

この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、**ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的としてヒトの体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。**(第1章、第3、1項)

用語の定義

ヒト幹細胞 ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、**多分化能を有し、かつ、自己複製能を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの**(中略)ただし、ヒトES細胞及びこれに由来する細胞を除く。(第1章、第2、(1))

体性幹細胞

成人の組織中に存在。
皮膚幹細胞、角膜幹細胞などはそれぞれ皮膚、角膜にしか分化しない。
例外的に、骨髄や脂肪組織中に存在する「間葉系幹細胞」は、体性幹細胞としては多様な組織に分化可能(骨、軟骨、血管など)。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(臨床研究のみ)

胚性幹(ES)細胞

1998年ウィスコンシン大トムソンが樹立生殖医療などで生じた余剰胚(胚盤胞)の中の、「内部細胞塊」を取り出して培養した幹細胞。日本では京大の中辻教授により5株、国立成育医療センターの梅澤部長により2株が樹立されている。

ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針、ヒトES細胞の使用に関する指針(基礎研究のみ)

人工多能性幹(iPS)細胞

2007年京大・山中、トムソンが同時に発表
成人の細胞に、遺伝子(山中4因子)を導入することで樹立された。
その樹立方法は現在も改良が続けられている。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(旧) —調製工程—

