

ヒト幹細胞臨床研究の実施計画書

研究責任者は実施計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

研究機関の長は、まず倫理審査委員会等の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等を決定する。

- ①ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ②研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割
- ③研究機関の名称及びその所在地

安全対策

- ④ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤対象疾患及びその選定理由
- ⑥被験者等の選定基準
- ⑦ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧安全性についての評価
- ⑨ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ヒト幹細胞臨床研究の実施計画

- ⑪被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とするヒト幹細胞臨床研究にあっては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- ⑭被験者等に対して重大な事態が生じた場合の方法
- ⑮ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無
- ⑰個人情報保護の方法
- ⑱その他必要な事項

人権保護

実施計画書の添付資料

実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。(審査の肝です！)

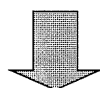
- ① 研究者の略歴及び研究業績
- ② 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ⑦ その他必要な資料

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 見直しの概要(H22.11.1付 新指針)

指針の見直しに向けた動き (平成20年10月6日厚生科学審議会科学技術部会)

見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取り扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする(ヒト幹指針、第6章第1)。



平成21年5月 第1回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

検討課題

- (1) ヒト幹指針告示後に改正等が行われた法令との整合性
 - 「臨床研究に関する倫理指針」→平成20年7月改正
 - 「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(1314号通知)」→ヒト(自己)とヒト(同種)の指針改正
- (2) ES細胞、iPS細胞の臨床研究における取り扱い

新「ヒト幹細胞を用いる臨床研究指針」策定において 特に留意した事項

○ミニマムリクワイアメント

- ・品質管理システム、汚染(細菌、真菌、ウイルス等)の危険の排除は旧指針にしたがう。
- ・調製工程に用いるフィーダー細胞からのウイルス感染に対する配慮が必要。

○研究体制について

- ・治療に関わる研究者だけでなく基礎研究者等の多領域にわたる研究者が連携した研究体制を整備する。
- ・基礎研究段階から、被験者や患者団体との意見交換に努める。
- ・基礎研究を含めた研究成果について、データベース等を用いて広く公開し周知を図る。

○有効性の証明

- ・投与する細胞の有効性が動物実験等によって十分期待される。また、その作用機序も明らかにされている。

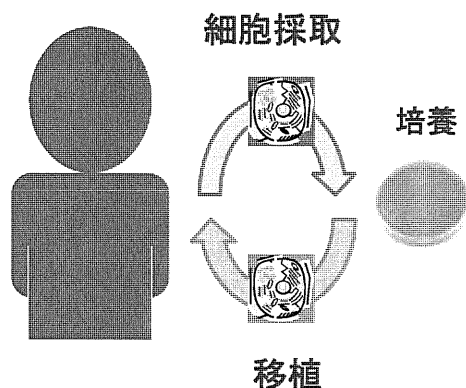
○安全性(造腫瘍性を含む)に対する配慮

- ・造腫瘍性の懸念がある場合にはそれを否定するために適切な動物実験を行う。
- ・目的外の細胞の混入を避ける。
- ・投与する細胞の特異性に対応した、個別の評価方法を定める(ゲノム、エピゲノムの評価など)。
- ・想定しうる合併症の危険性を明らかにして、それぞれ予防策(投与方法の工夫など)と対応策(経過観察の方法、治療法など)を定める。
- ・投与後は長期の経過観察を行う。
- ・常に技術の進歩を反映させるように努める。

自己iPS細胞と同種iPS細胞

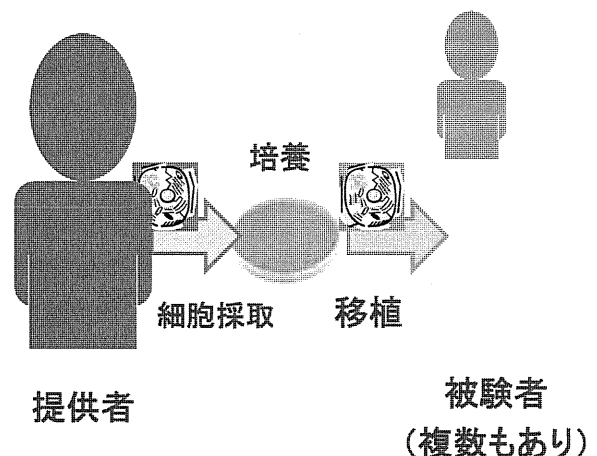
自己iPS細胞の利用

患者の細胞を採取し、患者本人に移植する。



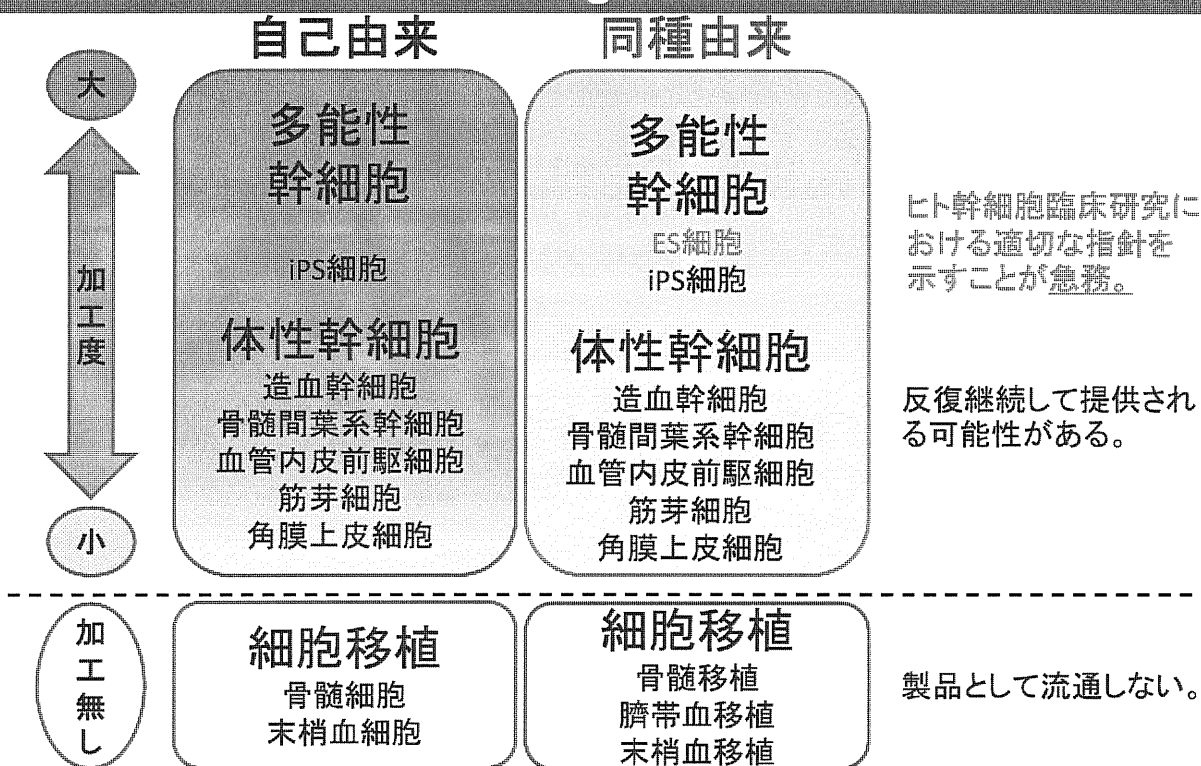
同種iPS細胞の利用

提供者の細胞を採取し、被験者に移植する。



ヒト幹細胞を用いる臨床研究

at a glance



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改正について

指針改正の経緯

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取り扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする(ヒト幹指針、第6章第1)。

検討経緯

- ・「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」を設置し、計12回の委員会を開催
- ・パブリックコメントを募集
- ・厚生科学審議会科学技術部会において、2回の審議

平成22年11月1日、改正指針の告示・同日施行

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei06/pdf/03.pdf>

ヒト幹細胞

自己複製能(自分と同じ能力を持った細胞を複製する能力)と多分化能(異なる系列の細胞に分化する能力)を有するヒト細胞をいい、別に厚生労働省医政局長が定める細則に規定するヒト体性幹細胞、ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む。

<細則>

- 1 ヒト体性幹細胞は、ヒトの身体の中に存在する幹細胞で、限定した分化能を保有するヒト細胞である。例えば、造血幹細胞(各種血液細胞)、神経幹細胞(神経細胞やグリア細胞)、間葉系幹細胞(骨、軟骨、脂肪細胞)等が含まれる。この指針では体性幹細胞を含んだ組織(骨髄、臍帯血など)を用いる臨床研究も含まれる。
- 2 ヒトES細胞は、受精卵を培養して得られる胚盤胞の内部細胞塊から樹立されたヒト細胞で、未分化な状態で自己複製能と多分化能を有する。
- 3 ヒトiPS細胞は、人工的に多能性を誘導されたヒト幹細胞であり、ヒトES細胞とほぼ同様の能力を持つ細胞である。一方、人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞(例えば、皮膚の線維芽細胞からiPS細胞を経ずに直接作製された神経幹細胞等)はiPS細胞とは呼ばないが、この指針に含まれる。

対象となるヒト幹細胞等

ヒト幹細胞臨床研究において被験者に移植又は投与されるヒト幹細胞等は、次に掲げる細胞等とする。

- (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及び血球

<細則>

ヒト胚の臨床利用に関する基準が定められるまではヒトES細胞を用いる臨床研究は実施しないこととする。

- (3) ヒト分化細胞を調製して得られた細胞及び血球(最小限の操作のみによる調製により得られたものは除く。)

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、ヒト幹細胞等を、疾病の治療を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

対象疾患等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。
- 2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞(以下「新規のヒト幹細胞」という。)を用いる臨床研究については次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。
 - (1)重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL(生活の質)を著しく損なう疾患であること。
 - (2)ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
 - (3)被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

前文

ヒト幹細胞を用いる臨床研究(以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。)は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、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ために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(以下「指針」という。)を平成18年7月に策定した。

その後、既存の幹細胞に係る臨床研究の進展が図られている中、新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞(以下「iPS細胞」という。)や胚性幹細胞(以下「ES細胞」という。)等が開発され、現在、臨床応用のための基礎研究が精力的に実施されており、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されている。また、研究実施体制においても多様化が進んでいる。これら現在実施されている幹細胞に係る研究の成果等が広く疾病の治療法等として確立するためには、臨床研究の実施が必要不可欠である。

こうした状況を踏まえ、新たな幹細胞技術を用いたヒト幹細胞臨床研究に対応するとともに、一層の研究開発の推進を図るため、ヒト人工多能性幹細胞(以下「ヒトiPS細胞」という。)やヒト胚性幹細胞(以下「ヒトES細胞」という。)についても指針の対象とすることとした。また、被験者及び提供者(以下「被験者等」という。)の安全性、倫理性等の確保を図る観点から多様化する研究体制等について明確化した。

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないよう、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。

前文

ヒト幹細胞を用いる臨床研究(以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。)は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

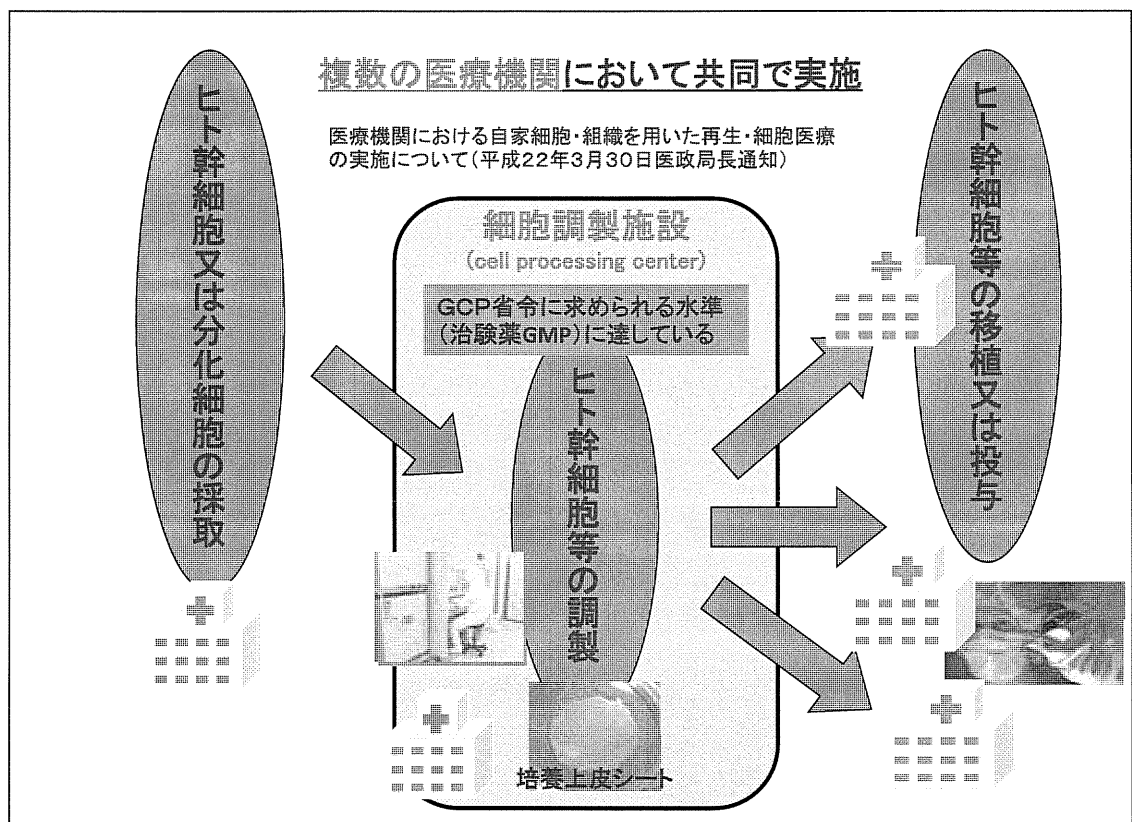
将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないよう、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。

	再生医療		移植医療(加工を伴わないものに限る)	
			組織移植	臓器移植
薬事法	薬事法の対象となりうる (調製段階を経て、不特定多数に反復継続的に用いられる)		薬事法の対象とはならない	
法令通知ガイドライン	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(省告示)	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(局長通知)	ヒト組織を利用する医療行為の倫理問題に対するガイドライン ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン(学会ガイドライン)	臓器の移植に関する法律 臓器の移植に関する法律施行規則 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(局長通知)
移植・投与されるもの	ヒト幹細胞等	ヒト細胞	心臓弁、血管、皮膚、骨、膵島	心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、小腸、眼球
関連団体	日本再生医療学会 日本炎症再生医学会等		日本組織移植学会	日本移植学会 (日本臓器移植ネットワーク)

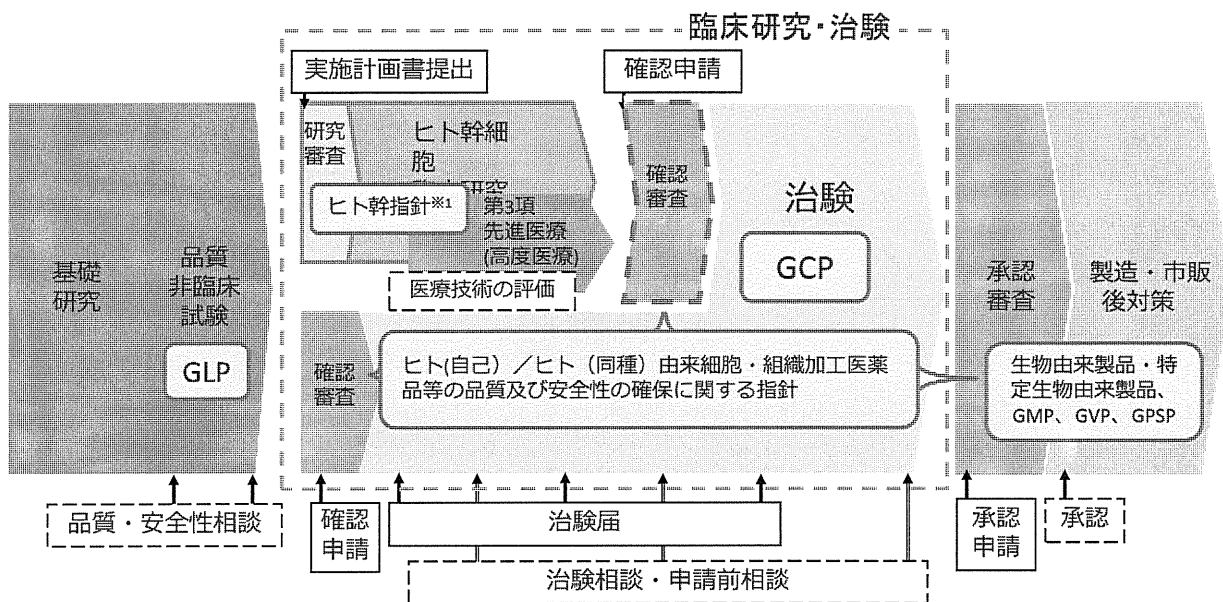


「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改正について

指針改正の主な変更点について(まとめ)

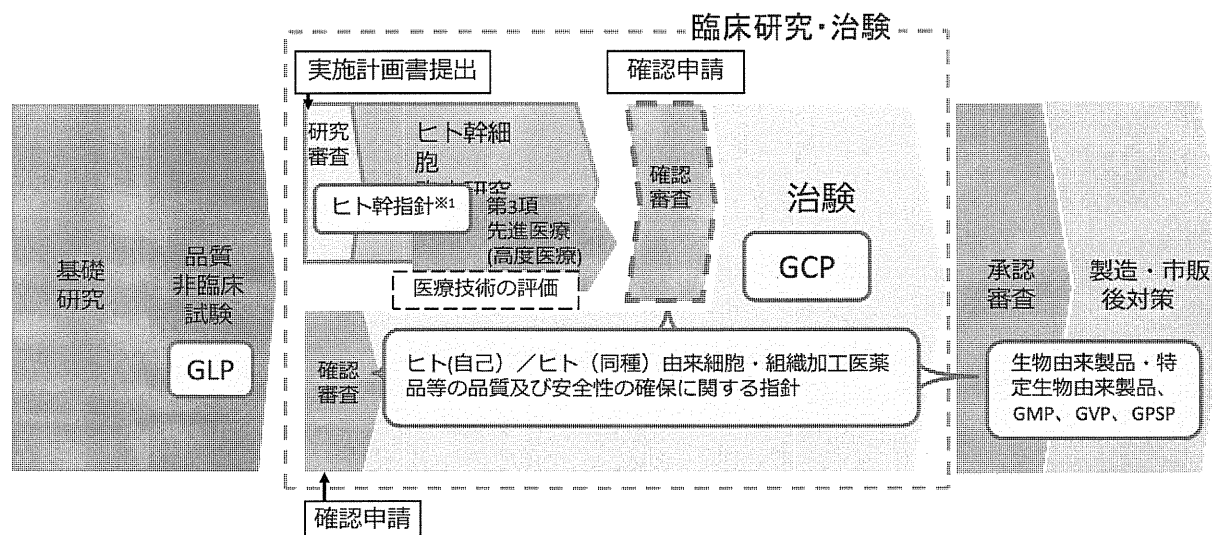
- (1) 指針の適用範囲について
- (2) ヒト幹細胞等の定義について
- (3) ヒト幹細胞等の調製について
- (4) ヒト幹細胞臨床研究の有用性と安全性について
- (5) 研究体制について
- (6) ヒト幹細胞の採取、調製及び移植又は投与について
- (7) その他:臨床研究の倫理指針の改正について
 - ・データベース(国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。)登録による情報の公開を義務づけた。
 - ・ヒト幹細胞臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための必要な措置を義務づけた。

再生・細胞医薬品の開発の流れ



レギュラトリーサイエンスの重要性

「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」
(905号通知)の一部改正について(平成22年11月1日医薬食品局長通知)



「ヒト幹細胞指針」第2章第1中5(3)に規定する、倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を聴いて研究機関の長により実施等が許可された臨床研究の実施計画書と同一の内容の治験について、手続きを合理化するため確認申請を要しないこととしたこと。

25

指針の再見直しに向けた動き

(平成23年3月7日厚生科学審議会科学技術部会)

再見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取り扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。



検討課題

- (1) ES細胞、iPS細胞樹立分配の臨床研究における取り扱い
- (2) 文部科学省「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」との整合性
- (3) ヒト幹新指針告示後に改正等が行われた法令との整合性

平成23年度中～24年度を目途に策定へ

26

再生医療実現化にむけた枠組み

1

我が国の医療制度の特徴

— 医事法体系から垣間見ると —

憲法第25条第1項

「すべて国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する」⇒生存権の保障

同第2項

「国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない」⇒生存権の実効的実現規定

医療法、医師法等、薬事法そして健康保険法等による具体性をもたせるための法体系

⇒その恩恵として、我が国の医療の基礎的水準(最低限度)の底上げは著しく、高水準の医療がどこでもだれでも公平に享受することができる。

2

我が国の医事法の柱

医療法・医師法等・薬事法・健康保険法

医療法 ←「理念」と「場」を規定

医師法等 ←「人(技)」を対象

薬事法 ←「物」を対象

健康保険法 ←「現物給付」を規定

と捉えると理解しやすい。

国民健康保持に寄与するとの「理念」に基づき、
病院という「場」で、
医師等という「人」が、
医薬品医療機器という「物」を使って治療行為を行い、
健康保険という「現物給付」を受ける

医療法

第1条 この法律は、医療を受ける者による医療に関する適切な選択を支援するために必要な事項、医療の安全を確保するために必要な事項、病院、診療所及び助産所の開設及び管理に関し必要な事項並びにこれらの施設の整備並びに医療提供施設相互間の機能の分担及び業務の連携を推進するために必要な事項を定めること等により、医療を受ける者の利益の保護及び良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制の確保を図り、もって国民の健康の保持に寄与することを目的とする。

医師法

第1条 医師は、医療及び保健指導を掌ることによって公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するものとする。

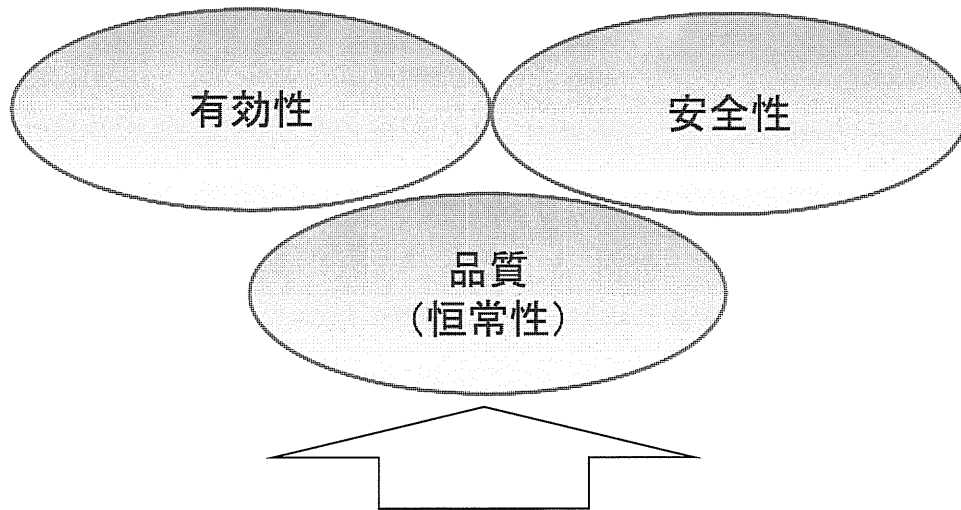
5

薬事法

第1条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

6

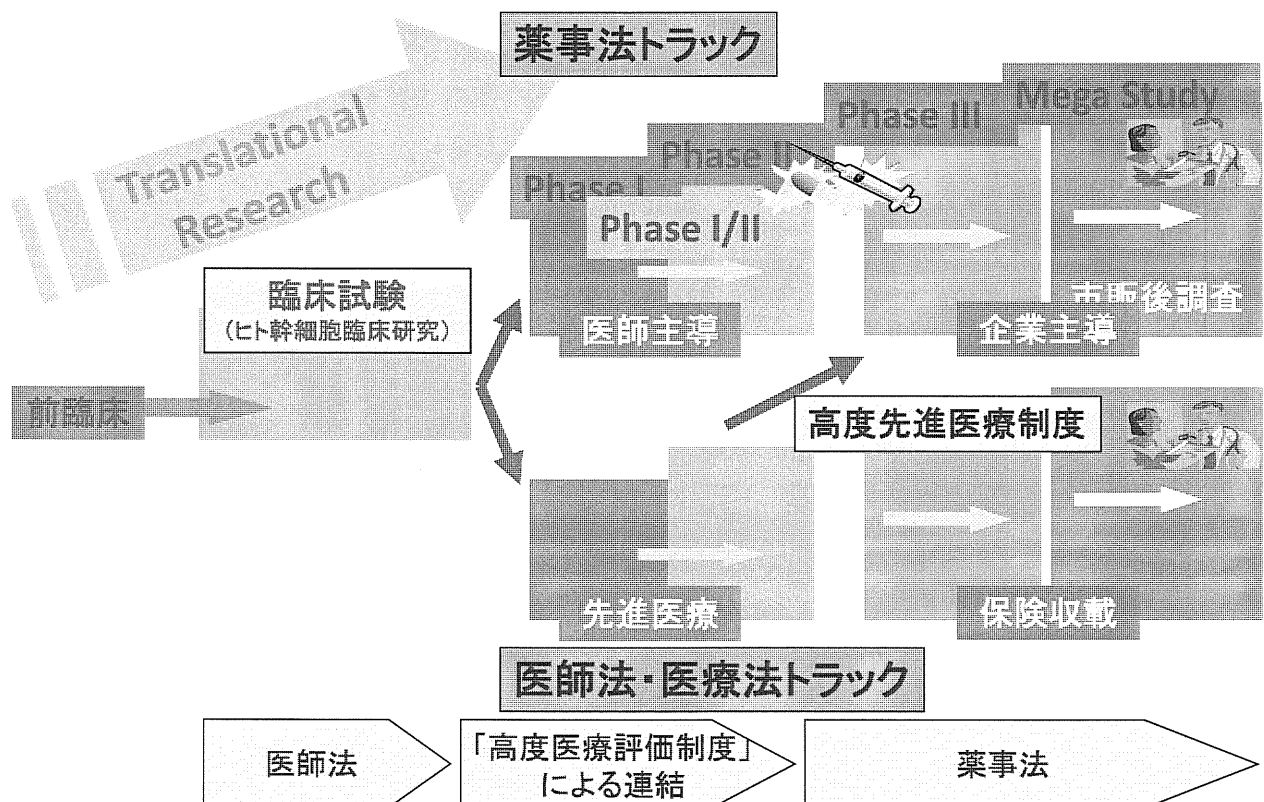
薬事法 医薬品医療機器の三要件



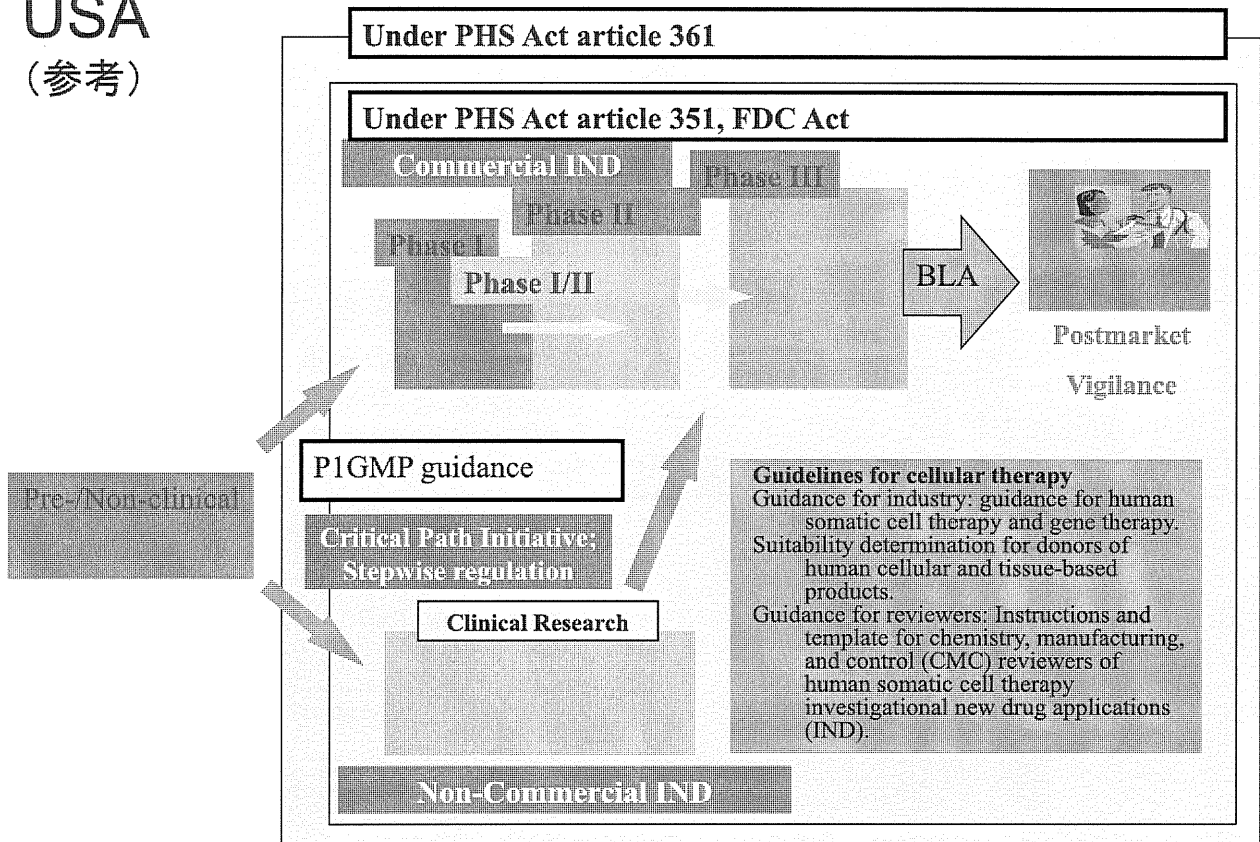
これらを担保する(責任をとらせる)ための「業」としての規制

7

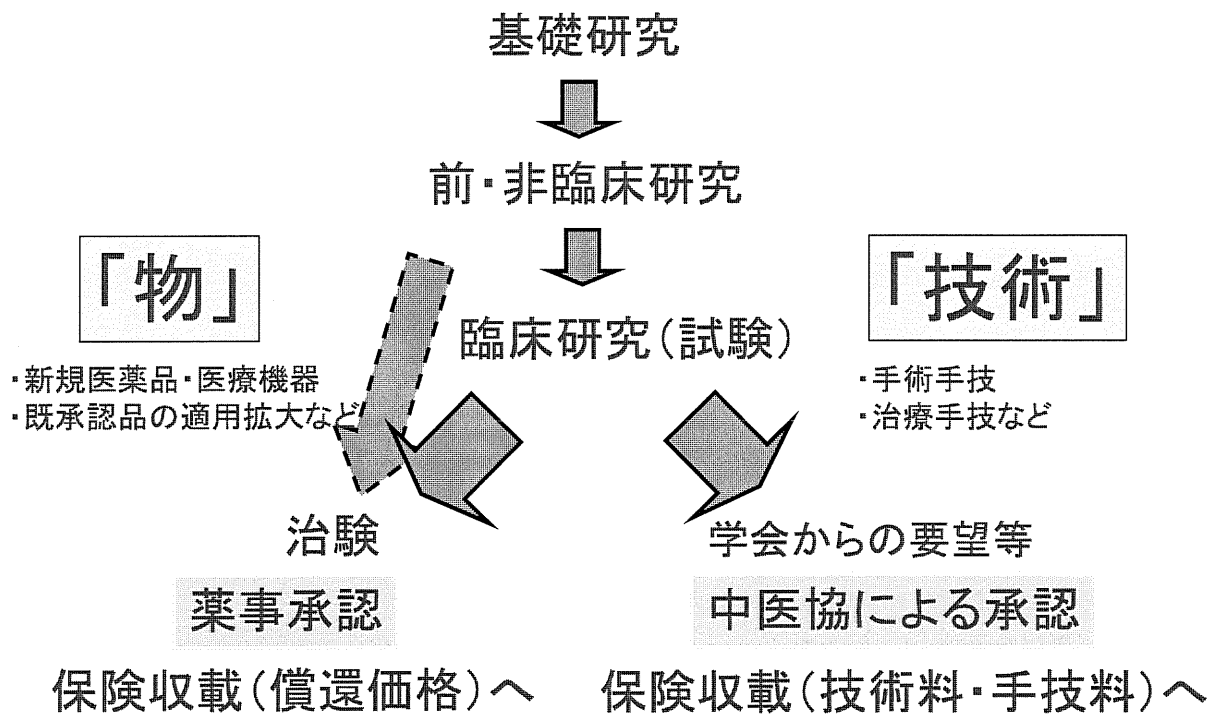
我が国における再生医療の出口



USA
(参考)



“先進的医療”実現への道筋
「物」か? 「技術」か?



臨床研究

「物」

「技術」

「物」の保険収載への条件

- ・治験の実施(医師主導治験も可能)
- ・製薬メーカーの承認申請
- ・医薬品医療機器総合機構による審査
- ・場合によっては公知認定制度の活用

「技術」の保険収載への条件

- ・手技としての成熟、一般化
- ・医療現場(学会)におけるニーズ
- ・医療経済上の採算性等

治験

内保連・外保連

診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会

薬事承認

中医協による承認

保険収載(償還価格)へ

保険収載(技術料・手技料)へ

保険収載に向けた臨床研究における留意点・問題点

「適切にデザインされた臨床研究による、有効性・安全性の客観的評価を行うために」

① 安全性・倫理性の確保

医薬の範囲内での医療行為の安全性・倫理性確保は原則として医師の職業倫理に委ねられているが、「ヘルシンキ宣言」等の「被験者保護」の観点に基づいた「指針」が定められている。

- ・「臨床研究に関する倫理指針」
- ・「遺伝子治療臨床研究に関する指針」
- ・「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

(参考) 治験においては薬事法、GCPにより、安全性・倫理性の確保が定められている。

② 薬事法との関係

製造メーカーからの未承認医薬品・医療機器の提供様態に注意が必要。

(参考)「治験」においては未承認医薬品・医療機器の提供は薬事法により認められている。

③ 研究費用

保険未収載の技術・物を使用した診療・臨床研究の費用は通常保険でカバーされない。

(参考)「治験」においては基本診療費、検査等の費用は「保険外併用療養費」によりカバー

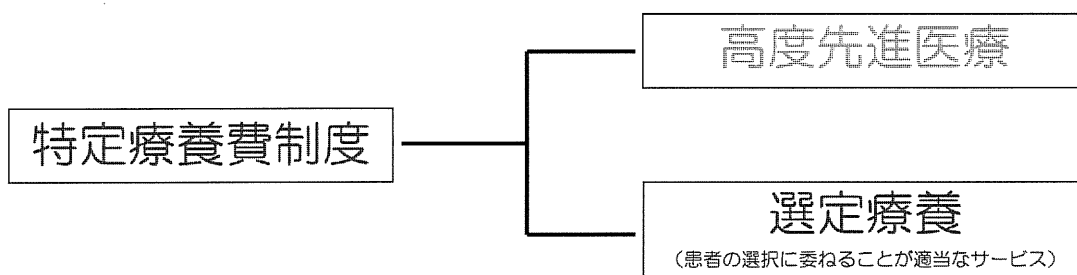
高度医療評価制度クロニクル

— 策定の経緯 —

1

○ 我が国の医療保険制度においては、国民皆保険の下、国民が負担能力に関係なく適切な医療を受けられるよう「社会保障として必要十分な医療」は公的医療保険診療として確保することを原則としている。

○ 他方、患者ニーズの多様化や医療技術の進歩に対応するため、適切なルールの下に保険診療と保険外診療の併用が可能となるよう、昭和59年に特定療養費制度を設けた。



2

昭和59年 特定療養費制度の創設

- 高度先進医療（平成18年～ 先進医療）
- 特別の療養環境
- 前歯部の鑄造歯冠修復等に使用する金合金等

平成4年

- 予約診療
- 時間外診療

平成6年

- 金属床総義歯

平成8年

- 200床以上の病院の初診
（他の医療機関からの紹介の場合等を除く。）
- 医薬品の治験

平成14年

- 医療機器の治験
- 200床以上の病院の再診
（他の医療機関を紹介した場合等）
- 薬価基準収載前の承認医薬品の投与
- 180日以上入院
（一定の患者を除く。）

平成16年

- 薬価基準に収載されている医薬品の適応外使用
- 保険適用前の承認医療機器の使用

平成20年

- 保険適用されている医療機器の適応外使用

赤字：後に評価療養として整理

特定療養費

- 高度先進医療
- 選定療養

再整理

治験に係る療養など、
評価的なものを再整理

○平成18年10月から施行

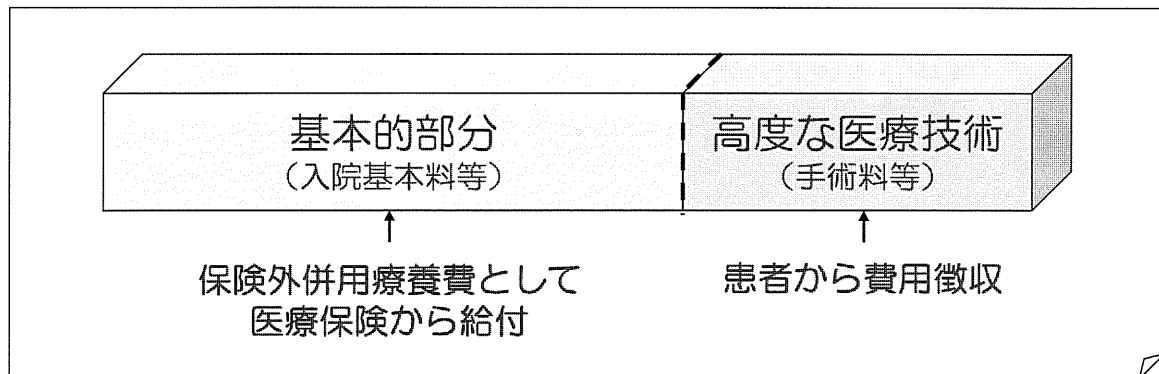
保険外併用療養費

- 評価療養
- 選定療養

評価療養

「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」

健康保険法等の一部を改正する法律（平成18年法律第83号）



5

先進医療は保険外併用可能

保険外併用療養費

評価療養や選定療養に係る療養を受けた際には、入院料等の基本的な部分について、保険外併用療養費が給付される。

評価療養(6類型)

保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養

- ・ 医療技術
 - A 先進医療
- ・ 医薬品・医療機器
 - B 医薬品の治験に係る診療
 - C 医療機器の治験に係る診療
 - D 薬価基準収載前の承認医薬品の投与
 - E 薬価基準収載前の承認医療機器の使用
 - F 薬価基準に収載されている医薬品の適応外使用

選定療養(10類型)

差額ベッドなど、保険給付として画一的に給付するより、むしろ、患者の嗜好・選択に委ねた方が良いもの

- ア 特別の療養環境の提供
- イ 前歯部の材料差額
- ウ 予約診察
- エ 時間外診察
- オ 金属床総義歯
- カ 200床以上の病院の未紹介患者の初診
- キ 小児う蝕治療後の継続管理
- ク 200床以上の病院の再診
- ケ 180日を超える入院
- コ 制限回数を超える医療行為

特定療養費制度の法的根拠

健康保険法

- 療養の給付
第43条第2項
- 特定療養費
第44条

老人保健法

- 療養の給付
第17条第2項
- 特定療養費
第31条の3

保険医療機関及び保険医療養担当規則(14年一部改正)

- 一部負担金等の受領
第5条
第5条の2
- 特殊療法の禁止
第18条
- 特定療養費に係る療養の基準等
第5条の4
- 使用医薬品及び歯科材料
第19条
- 診療の具体的方針
第20条

7

いわゆる混合診療のこれまでの考え方

- ① 医師と患者の情報の非対称性による不当な患者負担の抑止(規定回数以上行った検査などは、患者から負担をとらなければ保険としては問題はない→公正競争規約(添付販売)、GCP上の問題(IC)などは残る)
- ② 有効性、安全性の確立していない診療行為の回避(特殊療法、未承認医薬品などは、患者から負担をとらなくとも、保険としては認めない→治療は例外化されている)

8

保険医療機関及び保険医 療養担当規則(参考)

● 第5条(一部負担金の受領)

2 保険医療機関は、...選定療養に関し、当該療養に要する費用の範囲内において法第44条第2項又は第59条ノ2第4項の規定により算定した費用の額を超える金額の支払を受けることができる。

● 第18条(特殊療法等の禁止)

保険医は、特殊な療法又は新しい療法等については、厚生労働大臣の定めるもののほかおこなってはならない。

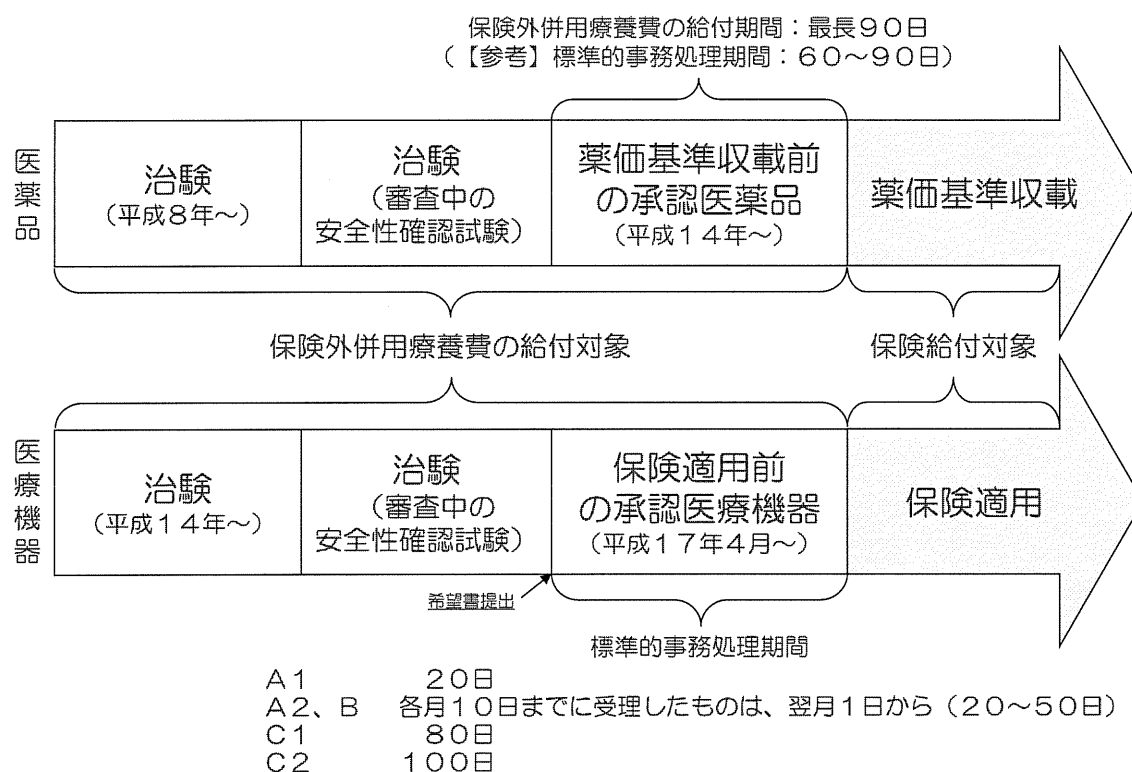
ただし、特定承認保険医療機関において行う第5条の2第2項に規定する厚生労働大臣の承認を受けた療養については、この限りで無い。

● 第20条(診療の具体的方針)1 診察

ニ 各種の検査は、診療上必要があると認められる場合に行う。

ホ ニによるほか、各種の検査は、研究の目的を持って行ってはならない。ただし、治験に係る検査については、この限りでない。

9



10