

13.2. 研究全体の中断・中止の基準及び手順

13.2.1. 研究全体の中断・中止基準

研究責任者は、以下の場合に、臨床研究全体を中止又は中断し、「13.2.2. 研究全体の中断・中止の手順」に従う。

- 1) 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」第5条に基づき、病院長が大阪大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、臨床研究を継続すべきでないとして決定し、研究責任者に通知した場合、本臨床研究を中止する。
- 2) 重篤な有害事象等の重大な事態が発生した場合、本臨床研究の登録を中断する。
- 3) 新たな被験者の安全又は本臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本臨床研究の登録を中断する。
- 4) その他の理由により研究責任者が本臨床研究を中止又はすべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本臨床研究を中止する。

13.2.2. 研究全体の中断・中止の手順

「13.2.1. 研究全体の中断・中止基準」の1)による中止の場合、研究責任者は新たな被験者のエントリーを中止し、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中止する。

2)、3)による中断の場合は、速やかに病院長に報告するとともに、実施中の被験者のプロトコル治療を可能な時点で中断し、必要に応じて適切な処置及び原因究明を行う。また、新たな被験者のエントリーを中断する。なお、病院長がヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができるが、継続すべきでないとの決定を下した場合には、本臨床研究を中止する。

臨床研究の中止の場合はいずれの場合にも、研究責任者は速やかに病院長に中止の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらにヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告するとともに、臨床研究総括報告書についてヒト幹細胞臨床研究審査委員会の意見を求める。

なお、臨床研究の中止及び中断に関わる手続きは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究の中止、中断又は終了に関する手順書」に従う。

14. 症例報告書

14.1. 症例報告書の種類

- ① 登録～移植後6週間後
- ② 12週後
- ③ 24週後
- ④ 48週後又は中止時
- ⑤ 再同意・併用治療・有害事象

14.2. 症例報告書記録項目

- 1) TECの作製に関する記録項目
記録項目：初代培養開始日、二次培養開始日、TEC作製完了日、TEC作製状況
- 2) 規格検査に関する記録項目
記録項目：規格検査の検査日及びその結果（詳細な項目は「6.2.1.規格」を参照）、但し、感染症検査は出荷当日分も記録する
- 3) TECの移植に関する記録項目
TECの移植手術に関して、以下に挙げる記録項目を症例報告書に記載する。

記録項目：手術日、手術時間（開始、終了）、麻酔（種類、麻酔方法）、TEC 使用量、内固定材料の使用（有無、種類）、出血量、輸血（有無、種類、単位）、術中の有害事象の有無、TEC 移植部位、TEC 充填率

- 4) 観察・検査に関する記録項目
「9.観察・検査項目とスケジュール」に記載されている項目は全て症例報告書に記載する。

14.3. 症例報告書の作成

- 1) 研究責任者又は分担者は、登録した被験者について症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- 2) 臨床研究コーディネーターが症例報告書の作成補助を行う場合には、研究責任者又は分担者の監督のもと、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記にとどめる。

14.4. 症例報告書の記載上の注意

- 1) 黒色のボールペン又は黒インクのペンで記載する。
- 2) □は該当するものにレ印又は×印を記載する。
- 3) 観察・検査未実施でデータがない場合には、記載欄に斜線 (/) を入れる。
- 4) 原資料との整合性を確認する。

14.5. 症例報告書の変更又は修正

- 1) 症例報告書の変更又は修正の際には、変更又は修正箇所を二重線 (=) で消し、変更又は修正箇所の近隣に正しい内容を記載し、変更又は修正日を併記の上、捺印又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。
- 2) 重要事項 [同意、エンドポイントの評価（有害事象名、発現日、Grade、重篤度、処置、転帰/判定日、因果関係、コメント）] に関する変更又は修正では、変更又は修正日に加えて変更又は修正の理由を記載し、捺印又は署名する。
- 3) データセンターへ提出後の症例報告書の変更又は修正は、データセンターが指定する DCF（Data Clarification Form）を介して行う。

14.6. 症例報告書の確認

- 1) 研究分担者が症例報告書を作成した場合には、研究責任者は、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名し、データセンターに提出する。
- 2) 研究責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。

14.7. 症例報告書の提出

研究責任者、研究分担者、研究協力者は、当該症例における各分冊の最終観察終了後又は臨床研究中止後6週以内に症例報告書を作成し、記名捺印又は署名した上でモニターへ提出し、その写しを保存する。

15. 統計学的考察

15.1. 目標登録被験者数の設定根拠

我が国における軟骨損傷の有病率の報告はないが、米国における報告では、重度軟骨損傷の発生頻度は40歳以下では全関節鏡手術症例の中の4-11%と報告されている（Curl WW et

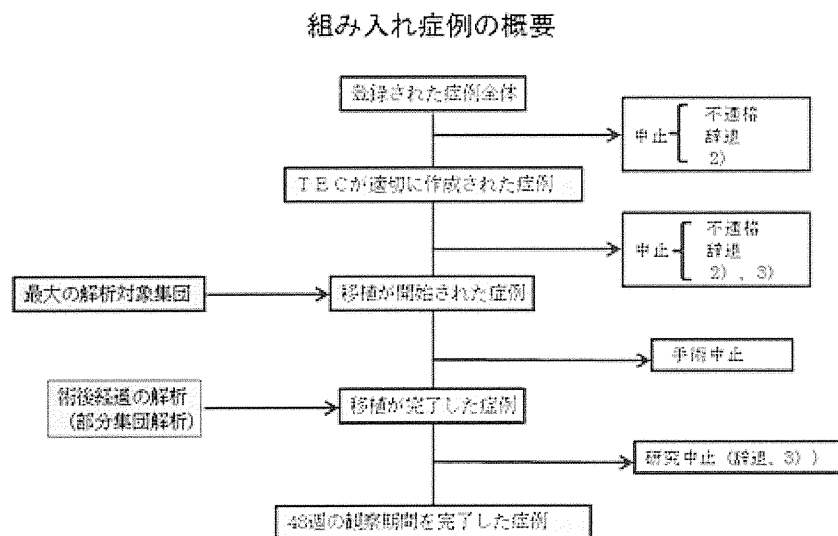
al. Arthroscopy 1997²⁾、Hjelle K Arthroscopy 2002³⁾、Aroen A et al. Am J Sports Med 2004⁴⁾)。我が国においても同様の発生頻度が推測される。一方、大阪大学附属病院では、2008、2009年において、関節鏡手術の実施数は平均50例である。登録される被験者数が上記実施例の4%と見積もると、登録期間3年間で集積可能な被験者数は、6例程度と予測される。一方、本臨床研究において重要な有害事象の発現が認められず、有効性が期待できる結果が得られた場合には、先進医療（もしくは高度医療）として有効性及び安全性を評価する予定である。したがってこの点も考慮し、移植完了例における移植後の安全性及び有効性の評価可能例を5例と設定した。

15.2. 解析対象集団の定義

15.2.1. 集団の定義

研究治療対象集団を対象として、対象集団の変容過程を図示する。

登録症例全体を研究治療の対象集団とする。また、移植手術を開始された症例全体を最大の解析対象集団とし、安全性および有効性の解析は最大の解析対象集団について行う。



15.2.2. 症例の取り扱い基準

症例の取り扱いは以下のとおりとする。

- 1) 不適格例
「3.2. 選択基準」に違反する症例、「3.4. 除外基準」に抵触する症例を不適格例とする。
- 2) 自己滑膜細胞由来三次元人工組織充填前中止例
自己滑膜細胞由来三次元人工組織の軟骨欠損部への充填前中止例を自己滑膜細胞由来三次元人工組織充填前中止例とする。
- 3) 中止例
「11.1. 被験者毎の中止の基準」で示される被験者毎の臨床研究中止の基準により中止した症例を中止例とする。
- 4) プロトコル逸脱例
被験者の安全及び人権確保のためにプロトコルの逸脱がやむを得ない症例、及び実施計画書の規定に違反した症例をプロトコル逸脱例とする。
- 5) 評価データ不完備例
評価データ不完備の症例を評価データ不完備例とする。

15.3. 解析項目・方法

以下に主たる集計及び解析の方法を示すが、本研究は少数例であるため、必要に応じて被験者ごとのデータを直接示すか、被験者ごとに適切な図表を用いてデータを記述する。また、「15.3.4. 主要評価項目及び副次評価項目」に関しては、必要に応じて、得られたデータに対して諸種の統計的方法により探索的な解析を行う。検定結果は p 値で示し、有意性の判定は行わない。

15.3.1. 解析対象集団

登録例数、各解析対象集団に属する例数、「15.2.2. 症例のとり扱い基準」における不適格例数、自己滑膜細胞由来三次元人工組織充填前中止例数、中止例数、プロトコル逸脱例数、評価データ不完備例数を集計する。また、中止例についてはその理由を記述する。

以下の解析は最大の解析対象集団を対象とする。また、最大の解析対象集団に属し移植を完了しなかった症例が存在する場合には、移植を完了した集団についての解析を併記する。

15.3.2. 背景情報

人口統計学的変数、患者特性について適切な要約統計量（最小値、最大値、中央値）を用いて記述する。

15.3.3. 治療情報

滑膜組織採取、自己滑膜細胞由来三次元人工組織充填、併用治療の状況について適切な要約統計量を用いて記述する。

15.3.4. 主要評価項目及び副次評価項目

- 1) 有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間
有害事象の種類と発現頻度、各有害事象の重篤度・重症度の分布、発現期間の分布を頻度表で示す。また、三次元人工組織の作製から人工組織の移植までに発生した有害事象の種類と発現頻度、各有害事象の重篤度・重症度の分布、発現期間の分布を頻度表も要約して示す。
- 2) 経時的患肢機能評価
充填前後のKOOS及びVAS、及び各充填後の充填前からのKOOS及びVASの変化量の経時的推移をグラフで示す。
また、各充填後の充填前からのKOOS及びVASの変化量に対して対応のあるt検定又はWilcoxon符号付き順位検定で評価する。
- 3) 画像診断による評価、組織学的評価
被験者ごとの所見を経時的に表に記述する。必要に応じて要約統計量を算出する。
- 4) 活動性評価
充填後48週後の充填前からのLysholm score及びTegner scoreの変化量に対して対応のあるt検定又はWilcoxon符号付き順位検定で評価する。

16. 臨床研究の品質管理

研究責任者、分担者及び協力者は、本実施計画書を遵守して研究を行う。また、研究責任者、分担者及び協力者は、臨床研究の実施に関わるそれぞれの手順書に従って研究を行う。

16.1. モニタリング

モニターは、被験者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、臨床研究が最新の実施計画書、及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して実施されてい

ること、研究責任者又は分担者から報告されたデータなどが正確かつ完全であることを、原資料などの臨床研究関連記録に照らして確認するために「未来医療・ヒト幹細胞臨床研究モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、臨床研究開始前、実施中及び終了時に研究責任者、分担者、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

16.2. データ管理

データの品質管理は、「データマネジメントに関する標準業務手順書」に従って行う。

17. 臨床研究の倫理的実施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び本実施計画書を遵守して実施する。

17.1. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、説明文書（患者さんへ）、症例報告書の様式の記載内容にもとづき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。

17.2. 臨床研究の進捗報告

本臨床研究の実施期間中少なくとも1年に1回以上は進捗状況を上記ヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」を参照）

17.3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項

17.3.1. 被験者の人権

研究責任者及び分担者は、被験者の人権の保護の観点から被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本研究への参加を求めることの適否については慎重に検討する。また、社会的に弱い立場にある者を被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払うこととする。

17.3.2. 個人情報の保護

被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

18. 記録等の保存

病院長は、保存すべき記録等の保存に関して未来医療センターに委託する。臨床研究に係る文書及び記録等は、臨床研究を中止又は終了し総括報告書提出した日から少なくとも20年間保存する。本実施計画書及び症例報告書は変更・修正があった場合はその履歴を適切に保存する。

19. 臨床研究総括報告書の作成

研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、未来医療センターの協力のもと、速やかに臨床研究総括報告書を作成する。

20. 臨床研究終了後の追跡調査の方法

研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。

臨床研究終了後もできる限り定期的な外来受診を促す。

なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含まれない。

21. 臨床研究費用並びに健康被害の補償

21.1. 研究の資金源及び利益相反

本研究にかかる特定の資金源はなく、利益相反も存在しない。

21.2. 臨床研究に関する費用負担

本臨床研究において被験者の同意取得後以降にかかる費用は研究責任者（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科（整形外科））が負担する。

21.3. 健康被害の補償等

本臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。

なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も校費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害においての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。

22. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め

本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとする。本臨床研究の結果は、総括報告書としてまとめることとする。また研究終了後は必要に応じて論文又は学会発表として公表する。本臨床研究に関し、研究終了前に公表する場合はヒト幹細胞臨床研究審査委員会に、その公表先と内容を申請し、承認を受けなければならない。

公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

23. 臨床研究実施体制

1) 研究責任者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
名井 陽	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 准教授 06-6879-3552	臨床研究の総指揮

2) 研究分担者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
中村 憲正 (主任)	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者（主任）
中田 研	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者
西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者
樋口 周久	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者
前 達雄	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者
米谷 泰一	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者
森口 悠	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
松尾 知彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
杉田 憲彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
小泉 宏太	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
橘 優太	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
安井 行彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者

阪上 守人	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
長谷川 治子	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者
千々松 良太	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 06-6879-3552	臨床研究の実施者 兼 製造担 当者

3) 研究協力者

(1) 大阪大学協力者

氏 名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
吉峰 俊樹	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 教授 センター長 06-6879-6551	臨床研究の補助
本田 博嗣	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 医員 06-6879-6551	プロジェクトマネージメント
梅垣 昌士	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 特任准教授 06-6879-6551	臨床研究品質管理
江副 幸子	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 特任講師 06-6879-6551	臨床研究の補助
大河原 弘達	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 臨床検査技師 06-6879-6551	感染症検査 品質管理責任者 CPC 担当
山地 学	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 上級オフィサー 06-6879-6551	プロトコル作成支援
花井 達広	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 特任技術職員 06-6879-6551	プロトコル作成支援

(2) 臨床研究コーディネーター

氏 名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
砂山 陽子	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 コーディネーター 06-6879-6551	コーディネート

佐野 タ子	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 コーディネーター 06-6879-6551	コーディネート
島本 知美	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 コーディネーター 06-6879-6551	コーディネート

(3) モニター

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
渡邊 貴恵	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 モニター 06-6879-6551	モニタリング業務

(4) 統計解析及びデータマネジメント担当者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
濱崎 俊光	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター 副センター長 准教授 06-6879-5111 Fax:06-6879-6092	統計学的解析
上坂 浩之	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター 上級オフィサー 06-6879-6560 Fax:06-6879-6336	統計学的解析
長尾 杏奈	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター 特任技術職員 06-6879-6560 Fax:06-6879-6536	データマネジメント 症例登録

4) データセンター

名称	所在地、電話番号
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター	大阪府吹田市山田丘 2-15 06-6879-6560 Fax:06-6879-6536 受付時間 9:00~16:00

5) 事務局

名称	所在地、電話番号
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	大阪府吹田市山田丘 2-15 06-6879-6551 irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

6) 連絡先

名称	所属、代表者、所在地、電話番号
研究チーム	大阪大学医学部附属病院 整形外科医局 研究責任医師 名井 陽 所在地：吹田市山田丘 2-2 連絡先：06-6879-3552 時間外緊急連絡先：06-6879-6200
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	大阪府吹田市山田丘 2-15 06-6879-6551 irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

24. 文献

1) The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries; osteoarthritis. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. Am J Sports Med. 2007 Oct;35(10):1756-69. Epub 2007 Aug 29.
2) Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG, Arthroscopy. 1997 Aug;13(4):456-60.
3) Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Arthroscopy. 2002 Sep; 18(7): 730-4
4) Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. Arøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L. Am J Sports Med. 2004 Jan-Feb;32(1):211-5.
5) 厚生労働省：平成 19 年我が国の保健統計 http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/130-1a.pdf
6) 2008 年版 メディカルバイオニクス（人工臓器）市場の中期予測と参入企業の徹底分析 矢野経済研究所
7) Articular cartilage repair. Newman AP. Am J Sports Med. 1998 Mar-Apr;26(2):309-24. Review.
8) Clinical efficacy of the microfracture TECHnique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Am J Sports Med. 2009 Oct;37(10):2053-63.
9) Donor-site morbidity after osteochondral autograft transfer procedures. LaPrade RF, Botker JC. Arthroscopy. 2004 Sep;20(7):e69-73.
10) Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane.

De Bari, C., Dell'Accio, F., Tylzanowski, P., Luyten, F.P. Arthritis Rheum. 44, 1928-1942 (2001).
11) Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, Muneta T. Arthritis Rheum. 52:2521-9 (2005).
12) Treatment of painful articular cartilage defects of the patella by carbon-fibre implants. Meister K, Cobb A, Bentley G. J Bone Joint Surg Br. 1998 Nov;80(6):965-70.
13) In Vitro Generation of a Scaffold-Free Tissue-Engineered Construct (TEC) Derived from Human Synovial Mesenchymal Stem Cells: Biological and Mechanical Properties and Further Chondrogenic Potential. Ando W, Tateishi K, Katakai D, Hart DA, Higuchi C, Nakata K, Hashimoto J, Fujie H, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Tissue Eng Part A. 2008 Dec;14(12):2041-2049.
14) Cartilage repair using an in vitro generated scaffold-free tissue-engineered construct derived from porcine synovial mesenchymal stem cells. Ando W, Tateishi K, Hart DA, Katakai D, Tanaka Y, Nakata K, Hashimoto J, Fujie H, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Biomaterials. 2007 Dec;28(36):5462-70. Epub 2007 Sep 14.
15) The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model Shimomura K., Ando W, Tateishi K, Fujie H, Kita K, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Biomaterials 2010 July 17: 1-8
16) 平成 17 年度特許出願技術動向調査報告書：人工器官
17) Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O. J Bone Joint Surg Am. 2004 86-A:455-64.
18) Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenuecker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP. Am J Sports Med. 2008 Feb;36(2):235-46.
19) International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form http://www.aclstudygroup.com/IKDC%20form.htm

20) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100201.pdf
21) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. J Orthop Sports Phys Ther. 1998 Aug;28(2):88-96.
22) The perception and measurement of pain. Merskey H. J Psychosom Res. 17:251-5 (1973)
23) ICRS cartilage injury evaluation package http://www.cartilage.org
24) A New Histology Scoring System for the Assessment of the Quality of Human Cartilage Repair: ICRS II Mainil-Varlet P, Van Damme B, Nestic D, Knutsen G, Kandel R, Roberts S Am J Sports Med 2010 38: 880-90
25) Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. Lysholm J, Gillquist J. Am J Sports Med. 1982 May-Jun;10(3):150-4.
26) Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. Tegner Y, Lysholm J. Clin Orthop Relat Res. 1985 Sep;(198):43-9.
27) Guidance for Industry Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage Draft Guidance U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health, 2007
28) Draft Reflection Paper on <i>In-Vitro</i> Cultured Chondrocyte Containing Products for Cartilage Repair of the Knee (European Medicines Agency, EMEA/CAT/CPWP/288934/2009)

A12T08H22Z

「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の

薬事戦略支援 に関する研究

研究分担者 早川堯夫 近畿大学薬学総合研究所

研究要旨

「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の実用化を目指し、その道筋にある厚生労働省の定める先進医療を進め、将来的には企業への技術移転から治験へスムーズな移行をさせるために、臨床研究の実施と併行し、技術移転に必要な要素を把握するべく「滑膜幹細胞を原材料とする軟骨移植材（g MSC）」に関する薬事戦略相談の実施をふまえた必要な事項の抽出や掌握及び国内外の状況調査、それらに対する対応策を検討した。

A.研究目的

滑膜由来間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生医療のレギュラトリーサイエンスについて、国内外の情報を収集、解析をし、「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の実用化のための薬事戦略支援の方法を検討する。

B.研究方法

2012年8月にスタートした薬事戦略相談「滑膜幹細胞を原材料とする軟骨移植材（g MSC）」の事前相談（3回：2012年8月、2012年12月、2013年2月）、厚生労働省医薬食品局、厚生労働省医政局への相談（2回）を行った。また、国際学会「2012 PDA Europe Conference on Advanced Therapy Medicinal Products（ポルトガル、リスボン、6月）」、「Satellite Workshop on International Regulatory Perspectives at the 11th Congress of the Japanese Society for Regenerative Medicine」（横浜、6月）、「3rd TERMIS Word Congress 2012」（オーストリア、ウィーン、9月）、「World Stem Cell Summit 2012」（米国・フロリダ、12月）などで再生医療の臨床について調査を行った。

C.研究結果

薬事戦略相談の事前相談および厚生労働省医薬食品局、厚生労働省医政局との複数回の打ち合わせにより、仕様、デザイン、設計に係る試案の実現性調査と、必要な試験・治験に関する指導・助言を受け、また国内外の情報収集や交流を行い、これらを踏まえた対応

策を検討した結果、2013年2月18日に本相談へのステップアップを決めた。

D.考察

「薬事戦略相談制度」は「確認申請制度」に代わり、平成23年7月1日に始まった。制度名は大幅に変化した。実施における検討内容と必要な作業はほぼ同一と考えられた。我々が草案し、平成24年9月に公表されたヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する5つの薬事指針を含めて再生医療の実施において求められる基本要素（受け入れや規制）はほぼ同一であり、これは国外での受け止めとも同様であった。

E.結論

「薬事戦略相談制度」で見えてきた基本要素（受け入れや規制）を的確に押さえることが、先進医療へのスムーズな移行には重要であると思われた。

F.研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. BMC Cell Biol. 2012 Aug 7;13:21.
- 2) Morikawa T, Sueyoshi M, Chaipetch S, Matsuda H, Nomura Y, Yabe M, Matsumoto T, Ninomiya K, Yoshikawa M, Pongpiriyadacha Y,

- Hayakawa T, Muraoka O. Suppressive effects of coumarins from *Mammea siamensis* on inducible nitric oxide synthase expression in RAW264.7 cells. *Bioorg Med Chem*. 2012 Aug 15;20(16):4968-77.
- 3) Mitsui Y, Yamada K, Hara S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K. Comparative studies on glycoproteins expressing polylactosamine-type N-glycans in cancer cells. *J Pharm Biomed Anal*. 2012 Nov;70:718-26.
 - 4) Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Human adipose of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. *J Hepatol*. 2012 Sep;57(3):628-36.
 - 5) Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. *Biomaterials*. 2012 Jun;33(18):4526-34.
 - 6) Fukushima E, Yagi Y, Yamamoto S, Nakatani Y, Kakehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Partial filling affinity capillary electrophoresis using large-volume sample stacking with an electroosmotic flow pump for sensitive profiling of glycoprotein-derived oligosaccharides. *J Chromatogr A*. 2012 Jul 13;1246:84-9.
 - 7) Maeda E, Kita S, Kinoshita M, Urakami K, Hayakawa T, Kakehi K. Analysis of nonhuman N-glycans as the minor constituents in recombinant monoclonal antibody pharmaceuticals. *Anal Chem*. 2012 Mar 6;84(5):2373-9.
 - 8) Morikawa T, Chaipech S, Matsuda H, Hamao M, Umeda Y, Sato H, Tamura H, Ninomiya K, Yoshikawa M, Pongpiriyadacha Y, Hayakawa T, Muraoka O. Anti-hyperlipidemic constituents from the bark of *Shorea roxburghii*. *J Nat Med*. 2012 Jul;66(3):516-24.
 - 9) Chaipech S, Morikawa T, Ninomiya K, Yoshikawa M, Pongpiriyadacha Y, Hayakawa T, Muraoka O. Structures of two new phenolic glycosides, kaempferiaosides A and B, and hepatoprotective constituents from the rhizomes of *Kaempferia parviflora*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2012;60(1):1-8.
 - 10) Morikawa T, Chaipech S, Matsuda H, Hamao M, Umeda Y, Sato H, Tamura H, Kon'i H, Ninomiya K, Yoshikawa M, Pongpiriyadacha Y, Hayakawa T, Muraoka O. Antidiabetogenic oligostilbenoids and 3-ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroisocoumarins from the bark of *Shorea roxburghii*. *Bioorg Med Chem*. 2012 Jan 15;20(2):832-40.
 - 11) Chaipech S, Morikawa T, Ninomiya K, Yoshikawa M, Pongpiriyadacha Y, Hayakawa T, Muraoka O. New flav-3-en-3-ol glycosides, kaempferiaosides C and D, and acetophenone glycosides, kaempferiaosides E and F, from the rhizomes of *Kaempferia parviflora*. *J Nat Med*. 2012 Jul;66(3):486-92.
 - 12) Yagi Y, Kakehi K, Hayakawa T, Ohyama Y, Suzuki S: Specific detection of N-glycolylneuraminic acid and Gala1-3Gal epitopes of therapeutic antibodies by partial-filling capillary electrophoresis Original Research Article Analytical Biochemistry, Volume 431, Issue 2, 15 December 2012, Pages 120-126
 - 13) Tashiro K., Kawabata K., Omori M., Yamaguchi T., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T, Mizuguchi H. Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction. *Stem Cell Res.*, 2012 Mar;8(2):300-11. Epub 2011 Sep 16. PMID: 22000550 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 - 14) Takayama K, Inamura M., Kawabata K., Katayama K., Higuchi M., Tashiro K., Nonaka A., Sakurai F., Hayakawa T, Furue MK., Mizuguchi H.: Efficient Generation of Functional Hepatocytes from Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells by HNF4 α Transduction. *Mol. Ther.*, 20(1) 127-137 (2012).
 - 15) Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K.:One-pot characterization of cancer cells by the analysis of mucin-type glycans and glycosaminoglycans. *Anal Biochem*. 2012 Feb 15;421(2):595-606. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22212498 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 - 16) Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Kanda K, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H.: 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing. *Biomaterials.* 2013 Feb;34(7):1781-9.
2. 研究発表
 - 1) Hayakawa T.: Biosimilar Products: Scientific Principles, Challenges, Opportunities, FDA/CASSS CMC Strategy Forum (Invited Panelist) ,San Francisco, USA(2012.1.22)
 - 2) 早川堯夫: バイオ医薬品としての糖タンパク質の我が国でのさらなる発展を目指して. 第5回先端技術交流会(基調講演), 東京(2012.1.16)
 - 3) 早川堯夫: 日本における後続タンパク質性医薬品の課題と展望: 日本で考えるバイオ後続品開発の明日. 第14回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ(基調講演), 東京(2012.1.25)

- 4) 早川堯夫: ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) 策定に向けて. 第1回ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) 策定会議: 第1回再生医療薬事講習会(基調講演)、神戸 (2012. 2. 06)
- 5) Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Cell/Tissue-Based Products in Japan. International Forum on Challenges and Opportunities Posed by Biopharmaceuticals(Invited Speaker), Seoul, Korea (2012.3.29)
- 6) 早川堯夫: ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について. 厚生労働省第18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(招聘講演), 東京 (2012. 5. 09)
- 7) Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Cells/tissue-based Products in Japan. International Symposium on Regulatory Perspective on Cell/Tissue-based Products in a Global Framework: The 11th Congress of the Japanese Society for Regenerative Medicine(Invited Speaker and Chair Person), Yokohama (2012.6.14)
- 8) 早川堯夫: 再生医療の産業化に向けた課題. 再生医療イノベーションフォーラム (FIRM) セミナー(特別講演), 東京 (2012. 8. 09)
- 9) Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Biologics in Japan. Japan-Canada Seminar 2012 for Development and Production of Biopharmaceutical(1), Tront, Canada(2012.9.10)
- 10) Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Biologics in Japan. Japan-Canada Seminar 2012 for Development and Production of Biopharmaceutical(2), Montreal, Canada(2012.9.11)
- 11) 早川堯夫: 再生医療の産業化に向けた課題. BIOJAPAN 2012 (特別講演), 東京 (2012. 10. 12)
- 12) 早川堯夫: 日本における細胞培養技術応用医薬品の開発と評価. 創立90周年記念第64回日本生物工学会大会 (招待講演), 神戸 (2012. 10. 24)
- 13) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, Masayuki Yamato: Japanese Guidelines on Ensuring Quality and Safety of Products Derived from Engineered Human Stem Cells —after Public Consultation—. 3rd TERMIS Word Congress, Vienna, Austria(2012. 9. 5)
- 14) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, Masayuki Yamato: The Final Version of Japanese Guidelines on Ensuring Quality and Safety of Products Derived from Processing of Various Human Stem Cells. World Stem Cell Summit 2012, West Palm Beach, USA (2012. 12. 3)
- 15) Moriyama Hiroyuki, Moriyama Mariko, Ueda Ayaka, Nishibata Yusuke, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. Transplantation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic watanabe rabbits. June 13 - 16, 2012, 10th ISSCR at Yokohama, Japan.
- 16) 一志春樹, 森山麻里子, 榎木 佳, 大倉華雪, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. 低酸素下におけるNotch シグナルによる解糖系調節機構の解明. 第62回 日本薬学会近畿支部総会・大会
- 17) 宇田純輝, 森山麻里子, 北川 綾, 野村昇吾, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. Bcl2 ファミリー分子BNIP3 が表皮構築に及ぼす影響. 第62回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (ポスター賞受賞)
- 18) 西端勇介, 森山麻里子, 西川彩菜, 深瀬堯哉, 福井承子, 本庄清貴, 上田彩加, 大倉華雪, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. 酸化ストレスを負荷したヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞を介する神経分化誘導メカニズムの解明. 第62回 日本薬学会近畿支部総会・大会
- 19) 田村暁識, 森山麻里子, 服部直穂, 日浦麻理衣, 細谷有希, 中北和樹, 曾根千晶, 大倉華雪, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. ヒト脂肪組織由来幹細胞を用いた効率的なインスリン産生細胞への分化誘導系の構築. 第62回 日本薬学会近畿支部総会・大会
- 20) Mariko Moriyama, Junki Uda, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Indispensable roles of BNIP3, an inducer of autophagy, in both differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. 【Poster】 The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okinawa, Japan.
- 21) Mariko Moriyama, Junki Uda, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Indispensable roles of BNIP3, an inducer of autophagy, in both differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. 【Oral presentation】 The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okinawa, Japan.
- 22) Hiroyuki Moriyama, Nomura, Chiaki Sone, Mariko Moriyama, Ayaka Ueda, Ryousuke Nishibata, Kouji Fukase, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.
- 23) Haruki Isshi, Mariko Moriyama, Kei Sawaragi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.
- 24) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hanayuki Okura,

<p>Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, <u>Takao Hayakawa</u>. Indispensable roles of BNIP3, an inducer of autophagy, in both differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.</p> <p>25) Kei Sawaragi, Satoshi Tamura, Mariko Moriyama, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, <u>Takao Hayakawa</u>. Development of a single tet-off lentiviral vector system with tightly regulated and homogeneous expression of target genes in human adipose-derived mesenchymal stem cells. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.</p> <p>26) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Haruki Isshi, Akifumi Matsuyama, <u>Takao Hayakawa</u>. Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. The 7th Notch meeting. National Institute of Genetics, Mishima, Japan 【Invited oral presentation】</p> <p>27) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Haruki Isshi, Akifumi Matsuyama, <u>Takao Hayakawa</u>. Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. The 7th Notch meeting. National Institute of Genetics, Mishima, Japan 【Poster】</p> <p>28) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Akifumi Matsuyama, <u>Takao Hayakawa</u>. 「脂肪組織由来体性幹細胞の製造方法」 関西8私大新技術開発説明会, JST 本部本館ホール, 東京</p> <p>29) 再生医療実用化に向けた幹細胞の安全性評価における複合糖質糖鎖の利用. 保村佳孝、木下充弘、館山大揮、古江美保、森山博由、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、日本薬学会第132年会 3月、札幌</p> <p>30) 消化器系癌細胞に発現する CEA 上の高フコシル化糖鎖の比較解析. 原沙弥香、三ツ井洋輔、山田佳太、木下充弘、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、日本薬学会第132年会 3月、札幌</p> <p>31) ヒト胃癌由来 MKN45 細胞における糖タンパク質由来遊離糖鎖の細胞外分泌. 神末和哉、大河原周平、岩塚欣也、山田佳太、木下充弘、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、日本薬学会第132年会 3月、札幌</p> <p>32) シースレス CE-ESI-TOF MS によるペプチド・タンパク質の分析. 神末和哉、木下充弘、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、日本薬学会第132年会 3月、札幌</p> <p>33) PEG 修飾タンパク質の分子不均一性評価に関する研究. 岸本昌太、前田瑛起、木下充弘、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、日本薬学会第132年会 3月、札幌</p> <p>34) マイクロチップ等電点電気泳動によるタンパク質製剤の迅速解析技術の開発. 中辻佑強、岸本昌太、木下充弘、荒井昭博、中村 伸、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、日本薬学会第132年会 3月、札幌</p> <p>35) キャピラリー/マイクロチップ電気泳動のグライコバイオロジクスへの展開. 木下充弘、中辻佑強、北荘一郎、荒井昭博、中村 伸、<u>早川堯夫</u>、掛樋</p>	<p>一晃、第31回日本糖質学会年会 9月、鹿児島</p> <p>36) マイクロチップ等電点電気泳動によるタンパク質製剤の迅速解析. 中辻佑強、岸本昌太、松村千恵美、木下充弘、荒井昭博、中村伸、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、第31回日本糖質学会年会 9月、鹿児島</p> <p>37) マイクロチップ等電点電気泳動による糖タンパク質性バイオ医薬品の不均一性評価. 中辻佑強、前田瑛起、岸本昌太、松村千恵美、木下充弘、<u>早川堯夫</u>、掛樋一晃、第32回キャピラリー電気泳動シンポジウム、11月、大阪</p> <p>I. 知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1) 発明の名称:「脂肪組織由来体性幹細胞の製造方法」 発明人: 森山 博由、森山 麻里子、松山 晃文、○<u>早川 堯夫</u>. 平成 24 年 7 月 11 日登録 (特願 2012-155584) 出願人; 近畿大学</p> <p>II. 政策への提言</p> <p>【ヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する5つの指針】の草案作成</p> <p>1) ヒト (自己) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について (平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号)</p> <p>2) ヒト (同種) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について (平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号)</p> <p>3) ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について (平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号)</p> <p>4) ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について (平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号)</p> <p>5) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について (平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号) (URL) http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/regulation.html</p> <p>【政策提言】</p> <p>1) 厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する検討の見直しに関する専門委員会での提言</p> <p>2) 厚生労働省医薬食品局「薬事法改正における再生医療製品の位置づけに関する意見交換会」での提言</p> <p>3) 経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」での提言 (最終報告書は2月公表)</p> <p>4) 厚生科学審議会科学技術部会「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」での提言</p>
--	---

薬食発0907第2号
平成24年9月7日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の別添及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の別添（以下、「平成20年2指針」という。）により通知したところである。

今般、ヒト由来の体性幹細胞うち、自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件については、平成20年2指針に代えて、新たな指針を別添「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」のとおりとりまとめたので、御了知の上、貴管内関係業者等が自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器を開発する際等に参考として利用できるよう周知願いたい。

ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の体性幹細胞のうち、同種由来体性幹細胞（自己由来体性幹細胞を除く）を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、体性幹細胞加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

2. 薬事戦略相談あるいは治験相談におけるヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始するに当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る未知のリスクと、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、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で、治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。したがって、治験開始の場合、その届出に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、治験開始時点でその趣旨に適う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、治験開始に必要なとされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかなでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

3. 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、

必ずしも常に同一（最高）水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

目次

第1章 総則	5
第1 目的	5
第2 定義	5
第2章 製造方法	6
第1 原材料及び製造関連物質	6
1 原材料となるヒト細胞・組織	6
(1) 起源及び由来、選択理由	6
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	6
(3) ドナーに関する記録	7
(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬	7
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	8
(1) 細胞の培養を行う場合	8
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	10
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	10
第2 製造工程	11
1 ロット構成の有無とロットの規定	11
2 製造方法	11
(1) 受入検査	11
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	12
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	12
(4) 最終製品の構成要素となる細胞の作成	12
(5) 細胞株の樹立と使用	12
(6) 細胞のバンク化	12
(7) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策	12
3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析	12
4 最終製品の形態、包装	13
5 製品の保存及び運搬	13
6 製造方法の恒常性	13
7 製造方法の変更	13
第3 最終製品の品質管理	13
1 総論	13
2 最終製品の品質管理法	14
(1) 細胞数並びに生存率	14
(2) 確認試験	14
(3) 細胞の純度試験	14
(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	14
(5) 製造工程由来不純物試験	15