再生医療新法とその改正

2018年6月18日
慈恵医科大学

金沢工業大学
加齢医工学先端技術研究所
山口　照英

本日の話題

- 再生医療新法制定に至った経緯
- 再生医療新法の概略
- 再生医療の提供
- 再生医療研究から
- 再生医療法の改正（臨床研究法との整合性）
- 再生医療等をどのように開発していくか

京都Bethesdaクリニックでの死亡事故の概要

2010年5月　韓国バイオ関連会社「RNL」の協力病院として開院
診療内容：脂肪幹細胞を特許技術で急速培養して、億単位の脂肪幹細胞を静脈内投与(全身投与)し、現在治療法の無い難病といわれる自己免疫疾患（慢性関節リュウマチ、強皮症等）、虚血性疾患（Buerger病、難治性潰瘍等）、脳神経疾患（脳梗塞、パーキンソン病等）などの治療
（京都ベセスダクリニックホームページの一部）
2011年に1万人、2015年には10万人の患者を誘致する計画

2010年9月　幹細胞投与を受けた韓国人(73歳）が、肺動脈塞栓症で死亡
（2010年10月23日付け東亜日報）
幹細胞投与との因果関係は不明

2011年5月　税金滞納で、京都府より不動産が差し押さえ、開業から一年で事実上閉院

2011年12月 中国でも2009年10月にメディカルツーリズムで幹細胞治療を受けた韓国人が死亡していたことが判明
（2011年12月6日　読売新聞）

Scientists raise awareness of unregulated stem cell treatments for respiratory diseases

Stem cell medical tourism and unproven stem cell interventions are growing and concerning issues for patients afflicted with lung disease

Stem cell tourism is becoming a global problem with more and more unregulated clinics preying on desperate patients with incurable diseases. According to an editorial authored by researchers at Boston University School of Medicine (MA, USA), there are an increasing number of clinics worldwide offering expensive stem cell-based therapies that are ineffective or have no proven benefit to patients with respiratory diseases. The article was recently published online in the Annals of the American Thoracic Society.

The prevalence of such unregulated clinics in the USA was reasonably well known. Online-advertised 'stem cell tourism' was generally considered to mainly take place in countries in South East Asia, Russia and Eastern Europe, however, a study by Berger et al and other re[illegible]nd the USA) are disproving this theory.

海外からも有効性の確立していない治療が提供されているとの批判

"Remarkably, an increasing number of these clinics now operate with[illegible]ted States. It is imperative that scientific and medical societies, as well as professional respiratory disease and critical care communities speak out forcefully against stem cell tourism," commented lead author Laertis Ikonomou, assistant professor of Molecular and Translational Medicine at Boston University School of Medicine.

According to Ikonomou, perceptions of stem cell-based therapies can be significantly different between experts and the general public, which includes patients. While experts evaluate therapies based on demonstrations of safety and efficacy, many patients are motivated by hope and the desperate need for a cure.

http://www.eurekalert.org/pub_releases/2016-08/bumc-usc081116.php;

日本再生医療学会　声明文　（2011年1月26日）

- ✔国内の医療現場においては、正規の手続きを経ず、幹細胞の輸注、投与、移植等の所謂、再生・細胞医療と称する行為が行われ、種々の医療事故等が発生
- ✔日本が他国から幹細胞治療分野において「therapeutic haven」として利用される（既にされつつある）ことに危惧。
- ✔再生医療学会は、これらに関して国民の皆さんの幹細胞治療に対する誤った認識を持たせてしまう等に対して強い憂慮

学会会員に対して
患者の安全性の確保と早期の再生医療の適正な実用化のために各種法令、通知、告示、ガイドライン等を遵守し、未認可の幹細胞を用いた医療行為に関与しないことを求める

患者さんに対して
根拠なく所謂、「未承認の再生・細胞医療」を謳う診療行為を安易に受診せず、治療を行う医療機関が当該治療に関して公的機関から承認されているか、もしくは臨床研究や治験の承認等を受けていることを確認した上で判断されることを推奨

行政に対して
「未承認の再生・細胞医療」に対して医療法、薬事法等の改正等を推進し、適切な新しい医療提供体制の構築による患者（国民）の安全性を早急に確保することを強く切望

医師法の「医師の裁量権」を根拠に安全性や有効性の確認の不明な再生医療の提供を治療として行うこととの危機感

自由診療による「再生医療的行為」に警鐘を鳴らす世界的に稀有な裁判例を 分析・報告　2015年11月10日

研究内容：国内外で問題になっている、幹細胞治療を再生医療として自由診療の下で実施するクリニックに対して、そのようなクリニックで再生医療を受療した患者が、身体状況が悪化したこと、医師の説明義務違反があったことを理由に訴え、患者が勝訴した事件判決を考察・分析した。要点は次の通り。このような判決は国内だけでなく、世界的に前例がないと推定され、再生医療を実施する自由診療クリニックに対する規制のあり方に一石を投じるもの。わが国で制定・施行されている再生医療安全性確保法は法規制の形式態様としては医療行為に対する事前規制になるが、それに加えて事後規制としての民事・刑事・行政事件の活用可能性を示したのが、本事件判決であると考察。また、事前・事後いずれの法規制にも限界はあり、その限界を克服するために専門医団体、医療職一般、患者にも努力が求められることを示した。

本研究成果は米国科学誌「Cell Stem Cell」に、オンライン版で日本時間2015年11月6日午前1時（報道解禁日時：アメリカ東部標準時間11月5日正午）に公開されました

共同研究者：国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援部 一家綱邦室長、国立大学法人 京都大学・iPS細胞研究所、上廣倫理研究部門 藤田みさお特定准教授、八代嘉美特定准教授、京都府公立大学法人 京都府立医科大学・法医学教室 池谷博教授

再生医療/細胞治療におけるリスク

- 間葉系幹細胞（MSC）の静脈投与により肺塞栓を生じるリスク（マウスの実験等）
- 自己細胞であっても培養中に感染因子の汚染が起こる可能性（クリニックの治療で敗血症の発症）
- ウイルス感染が患者ばかりでなく患者家族や近親者にも伝播するリスク
- 細胞の取り違え（他者の細胞を投与されたケース）
- 体内に存在しているMSCと培養しているMSCではその特性が変化している可能性（異所性分化）

再生医療法の制定とその目的

- **再生医療法制定の背景**
  - 医薬品や医療機器は国の薬事法に基づいた承認を得て、初めて患者に提供可能になる。その承認を得るために治験の実施が求められ、安全性と有効性を示す必要がある.
  - 我が国では多くの薬事法に基づかない臨床研究や医療提供が国の関与なく医師と患者の合意の下に行われてきた. このような国の承認を得ていない臨床提供の実施に際しては、機関内の倫理委員会の承認をえることはあっても国の関与はなかった
  - 一方で欧米では全ての臨床研究の実施に際しては国が関与しており、安全性や期待される有効性の確保が図られてきた
  - 特に再生医療（細胞治療）で重篤な副作用が報告され、海外からも再生医療のような先端医療研究の実施に際して適切な国の関与が求められてきた
  - このような背景の下に、再生医療研究のみならず医療の提供についても直接、あるいは間接的に国が関与する仕組みとして再生医療法が制定された

本日の話題

- 再生医療新法制定に至った経緯
- 再生医療新法の概略
- 再生医療の提供
- 再生医療研究から
- 再生医療法の改正（臨床研究法との整合性）
- 再生医療等をどのように開発していくか

薬事法から薬機法へ
ー　新たな制度設計

- 医薬品医療機器法（旧薬事法）に基づいて実施される臨床治験や再生医療等製品として患者に投与される細胞製品については、医薬品医療機器総合機構での評価（治験届け）や有効性･安全性が評価されていることから対象外とされている。

再生医療等評価部会の設置

- 平成24年9月
- 厚生労働省･厚生科学審議会の中に再生医療の安全性確保とその推進について専門的に議論する委員会として再生医療等評価部会が設置
- 平成24年8月以前：厚生科学審議会の下にヒト幹細胞臨床研究審査委員会が設置され、ヒト幹細胞を用いた臨床研究を実施しようとする研究の評価が行われていたが、その評価にしたがわない場合でも罰則はなかった

↓

研究費の制限

再生医療新法の制定と施行

- 平成25年11月27日
- 再生医療等の安全性確保等に関する法律（再生医療安全性確保法）
- 平成26年11月25日施行
- 一年間の移行期間を経て全ての再生医療研究や提供はこの法律に基づいて行われることが求められ、従わない場合には罰則がもうけられた
- また従来から実施されていた再生医療研究も提供も再度法律に基づいた審査を受けることが求められた，例えばヒト幹細胞臨床研究審査会で承認されていた研究も同様に新法に基づいた審査を受けることとされた

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の概要

趣　旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

内　容

1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、**「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」**に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

2. 再生医療等の提供に係る手続

○ 第1種再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施

一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。

○ 第2種再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

○ 第3種再生医療等提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

3. 適正な提供のための措置等

○ インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。

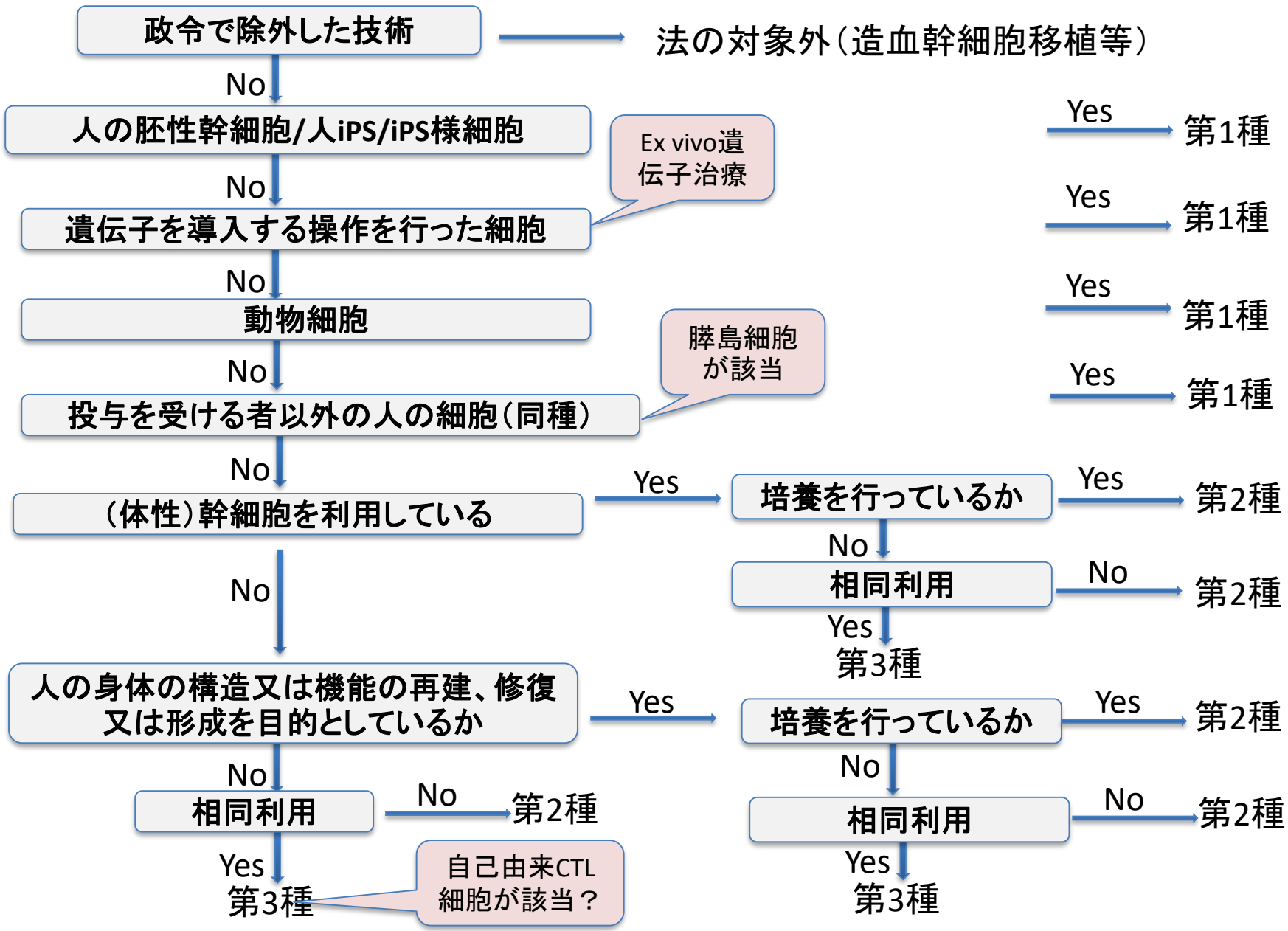
○ 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。

○ 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。

4. **特定細胞加工物の製造の許可等**

○ 特定細胞加工物の製造を許可制（医療機関等の場合には届出）とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

第1種・第2種・第3種再生医療等技術のリスク分類



再生医療等の分類

再生医療について想定されるリスク等に応じて、第1種再生医療等、第2種再生医療等、第3種再生医療等に分類

これらの3つのリスク分類に応じて、申請や届け、その審査の要件を定めた

- **第1種再生医療等**

  再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会に申請し、委員会の意見を聞き、その意見を沿えて国に届け出る．厚生労働大臣は厚生科学審議会（再生医療等評価部会）の意見を聞き、安全性等を確認する．この間**90日間は研究や提供を保留**することが求められる．必要であれば計画の変更命令を出す
- **第2種再生医療等**

  再生医療等提供計画について、**特定認定再生医療等委員会の意見**を聞き、その上で**厚生労働大臣**に提出して実施
- **第3種再生医療等**

  再生医療等提供計画について、**認定再生医療等委員会の意見**を聞き**地方厚生局**に提出して実施

細胞加工物

- 細胞の定義
  - 細胞加工物の原材料となるヒト又は動物の細胞
- 細胞加工物の定義
  - 人または動物の細胞に培養その他の加工を施したもの．特定細胞加工物とは、再生医療等に用いられる細胞加工物のうち**再生医療等製品**であるもの以外のものを指す．
- 製造
- 細胞培養加工施設

医薬品医療機器法で定める再生医療等製品を除く規定
これらの製品は治験や治療は国の関与が法律で定められている

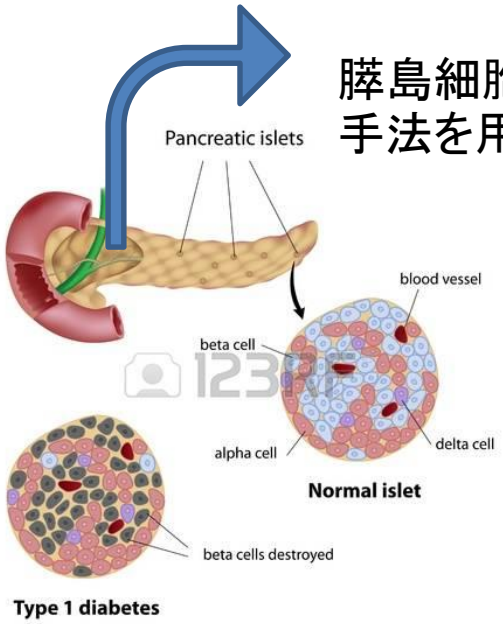
細胞加工物から除かれる細胞

- 臓器移植
- 造血幹細胞移植
- 血液製剤

既に治療法として有効性や安全性が確立しており、別途、法に基づいた定義がなされている.
- 臓器移植法
- 造血幹細胞移植推進法
- 医薬品医療機器法

- **再生医療としての申請が必要な場合**
  - **新たな技術を用いて製造する場合**
  - **確立していない適用症に用いる場合**

膵島細胞を分離する手法を用いる場合



第1種再生医療等技術

定義：ヒトの生命や健康に与える影響が明らかでない、又は相当の注意をしても人の生命又は健康に重大な影響を与える恐れが（再生医療技術で）あるためにその安全詩確保等に関する措置を法律で定めるもの

具体例：
ES細胞
人工多能性幹細胞（iPS細胞）
遺伝子改変細胞（ex-vivo遺伝子治療）
他者の細胞（同種細胞）
動物細胞

■奇形腫
■造腫瘍性（がん化）
■ウイルス感染

歯科領域で自己歯髄細胞を用いた治療において、血液製剤の血小板製剤を同時投与する場合には、血小板製剤の効能で用いられていないために再生医療とみなされる。その上で他者の血小板は第1種再生医療等技術に分類されることから、特定認定再生医療等委員会の意見を聞いた上で、厚生労働省・再生医療等評価部会に申請を行う必要がある。

第2種再生医療等技術

定義：そうとうの注意をしてもヒトの生命や健康に影響を与える恐れがあるもの（再生医療技術で）で、にその安全詩確保等に関する措置を法律で定めるもの

1. 培養した幹細胞又は当該細胞に培養又はその他の加工を施したものを用いる医療技術
2. 培養した細胞又は当該細胞に培養又はその他の加工を施したものを用いる医療技術のうち人の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成を目的とする医療技術
3. 細胞の相同利用でない医療技術（MSCを神経細胞に誘導して脳内投与）

- 幹細胞：神経幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞等
- 身体の再建等に該当しない培養細胞を用いる医療技術：樹状細胞を用いたがん免疫療法や活性化リンパ球療法は3種に
- 相同利用：脂肪由来幹細胞を骨再生に用いる場合や、血球系細胞を軟骨の再建に用いる場合は相同利用にはならないので2種に

Q&A

Q

遺伝子ノックダウンを行った細胞は、「遺伝子導入操作を行った細胞」にするか？

A

遺伝子ノックダウンを行った細胞を作製するために、**ウイルスベクターやプラスミドを用いて遺伝子導入を行なわない場合**には、「遺伝子導入操作を行った細胞」には該当しない。（siRNAやアンチセンス核酸を用いる場合）

但し

「**ウイルスベクターやプラスミドを用いて遺伝子導入を行なわない場合**」には最新のゲノム編集技術での遺伝子改変が含まれない可能性がでてきている。

新たな遺伝子改変技術としてTALEN、ZFN、CRISPR/CAS9といったゲノム編集技術が開は連れてきた。例えばCRISPR/CAS9では、ゲノムを切る酵素とガイドRNAを細胞に導入することにより遺伝子導入を行わなくてもゲノム改変が可能になってきている。したがってこういった新規遺伝子改変技術を適用した細胞も遺伝子導入を行った細胞と同様の評価が必要となっている。

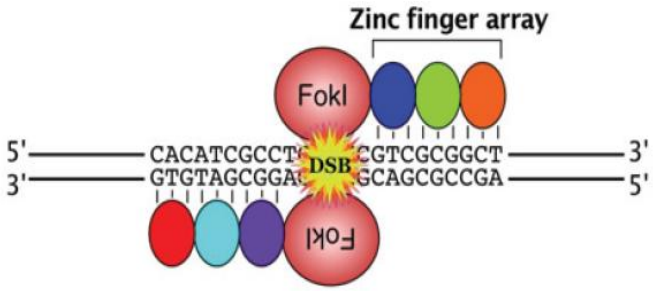
新たな技術が出てくると法の適用を拡大したら修正する必要が出てくる

ゲノム編集技術の種類

第一世代: ZFN　1996～

(Zinc Finger Nuclease)

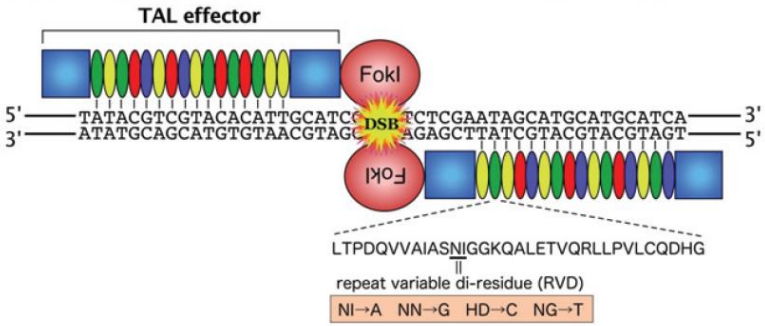
はさみ（人工ヌクレアーゼ：タンパク質）2種類を
標的配列毎に作製して認識・切断



第二世代: TALEN　2010～

(Transcription Activator Like Effector Nuclease)
植物に感染する細菌の転写因子由来

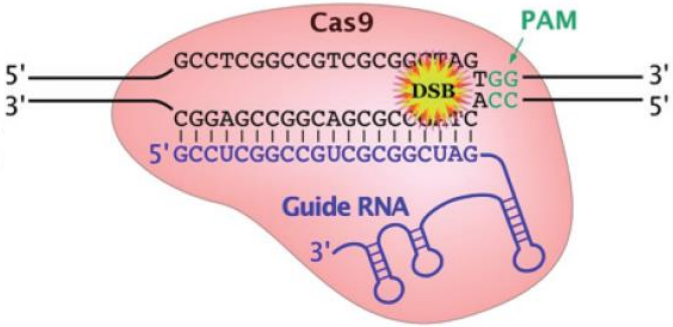
はさみ（人工ヌクレアーゼ：タンパク質）2種類を
標的配列毎に作製して認識・切断



第三世代: CRISPR/Cas　2012～

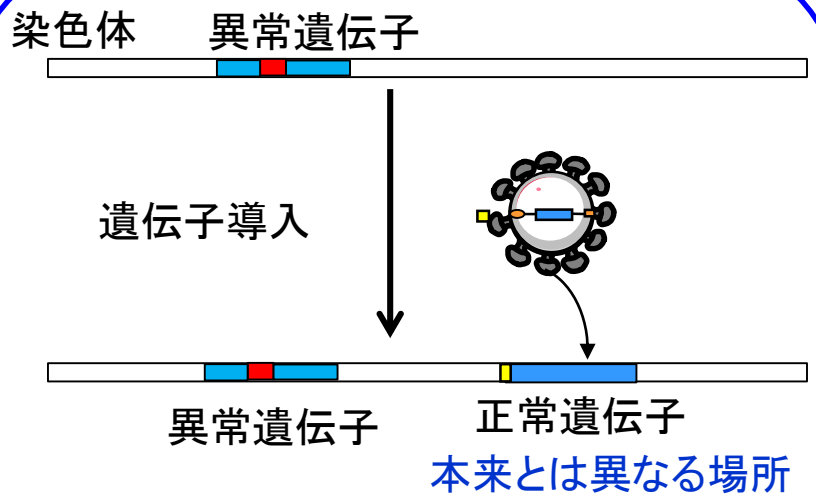
(Clustered Regularly Interspaced Short
Palindromic Repeats / CRISPR-associated protein)
（古）細菌の獲得免疫機構を基に開発

はさみはヌクレアーゼ（タンパク質）とガイドRNAの複合体
標的配列毎にガイドRNAを作製して認識・切断



従来の遺伝子治療とゲノム編集治療の違い

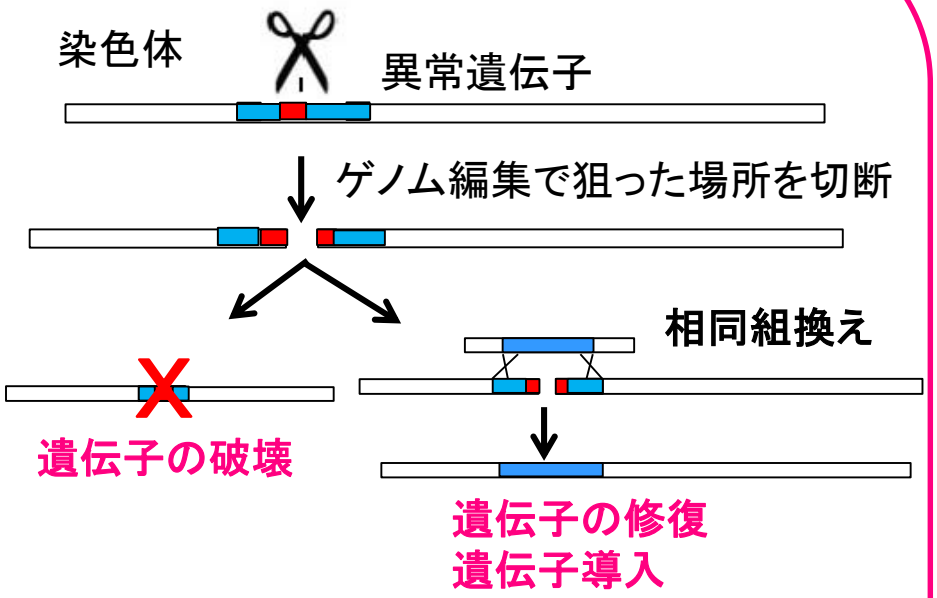
従来の遺伝子治療



従来の遺伝子治療の限界

- ●遺伝子を補充・付加する治療法
- ●異常遺伝子は残ったまま
- ●遺伝子の組込部位はランダム
  - ➡がん化のおそれ
- ● 発現調節ができない

ゲノム編集遺伝子治療



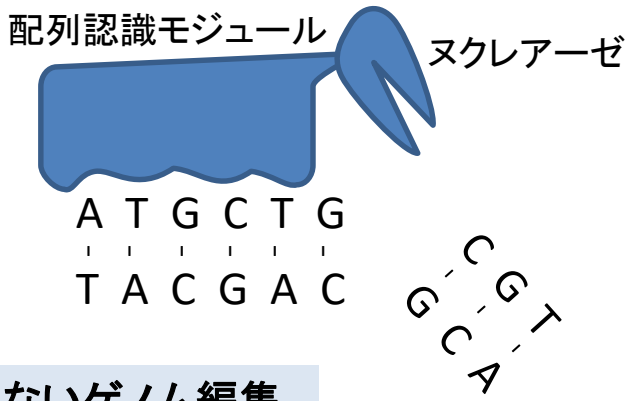
- ●異常遺伝子や不要な遺伝子を破壊できる
- ●異常遺伝子の変異を修復できる
- ●安全な場所に遺伝子を組込むことができる
- ●発現調節も可能

従来の遺伝子治療では実現できない治療が可能になると期待

資料②

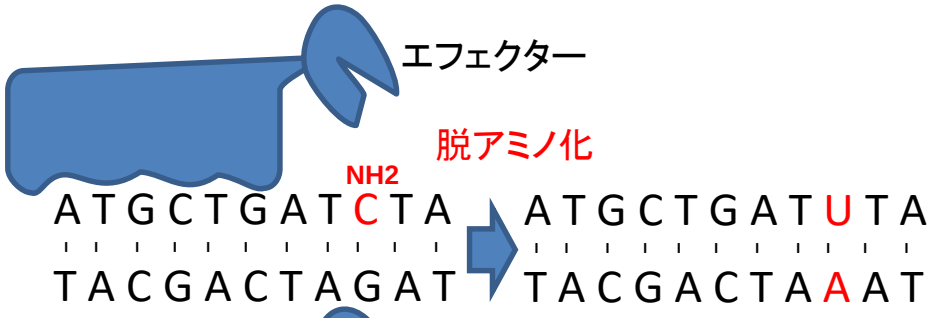
ゲノム編集の遺伝子治療としての定義及び遺伝子治療の範囲

ゲノム編集による遺伝子切断



DNA二本鎖切断 → 欠失／挿入
相同組換え

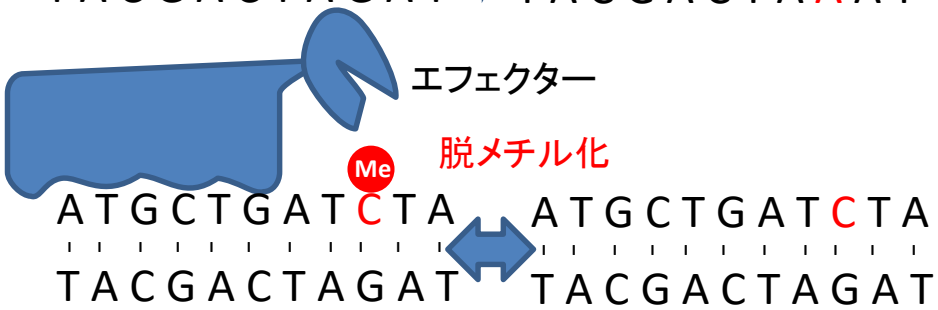
切断しないゲノム編集



脱アミノ化
（デアミナーゼ）
リコンビナーゼ

→ 点変異
→ 組換え

遺伝子改変に該当



DNAメチル化/
脱メチル化
転写制御因子
ヒストン修飾

→ 遺伝子発現制御

遺伝子治療の範囲

現時点では含めるが今後見直していく

本日の話題

- 再生医療新法制定に至った経緯
- 再生医療新法の概略
- 再生医療の提供
- 再生医療研究から
- 再生医療法の改正（臨床研究法との整合性）
- 再生医療等をどのように開発していくか

構造設備その他の施設要件

- 第1種再生医療等又は第2種再生医療等の提供を行う再生医療等提供機関は、その施設で再生医療等を受ける者に対して、救急医療に必要な施設・設備を提供しなければならない。
  - 第1種、第2種再生医療等は先端的でリスクが内包されていることから、救急施設との連携が求められる。地域連携により救急救命室のある医療機関とのタイアップも可とされているが、緊急時に対応できる物理的な距離等について考慮する必要がある。
  - 第3種はリスクがそれほど高くないとされており、このような対応は求められてはいない。
    細胞を大量に投与するような治療では一定のリスクがある。

細胞の入手に関する基準

- 細胞の提供に際して次のような要件を満たした医療機関等において細胞の提供を受けること
  - 提供された細胞を適切に採取し、提供細胞の保管管理を行っていること

    認定細胞培養技術者
  - 細胞の提供を受けること並びに当該細胞の管理について十分な知識を技術を持つものが有していること
- 細胞の提供を受ける際に、提供者の健康状態、年齢その他の事情を考慮して提供者の選定がなされていること

同種由来の細胞を用いる場合

目的とする細胞・組織について －ドナーの選択基準、適格性

- 年齢、性別、民族学的特徴、病歴、健康状態、各種感染症に関する検査、免疫適合性等の考慮
- ドナー選択基準、適格性基準の明確化と妥当性の説明
- B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人T細胞白血病、パルボウイルスB19感染症の問診及び検査（血清学的試験や核酸増幅法等）
- 必要に応じたサイトメガロウイルス、EBウイルス検査
- 既往歴、問診等より適格性を判断
  - 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
  - 敗血症及びその疑い
  - 悪性腫瘍
  - 重篤な代謝、内分泌疾患
  - 膠原病、血液疾患、肝疾患
  - 痴呆症（伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの）
  - 輸血、移植医療を受けた経験の有無等

献血での適格性基準

ウイルス検査

- 自己細胞と同種細胞での試験要件の違い
  - 自己細胞の場合にはスクリーニング試験としての必要性は必須とはされていない：但し、製造工程の汚染や製造従事者の安全性確保の観点が求められる
- 試験項目
  - 問診：患者の健康状態、過去の病歴(輸血歴等）
  - 海外渡航歴
  - 血清学的試験
    - HCV：抗体検査
    - HBV：抗HBe抗原検査、抗HBc抗体検査
    - HIV：抗体検査
    - HTLV-1/2：抗体検査
  - 核酸増幅検査（NAT検査）
    - HBV、HCV、HIV
    - 感度･精度･頑健性の設定

血清学的試験とNATを組み合わせることが有用

Chudy,M et al.: Risk Minimization Measures for Blood Screening HIV-1 Nucleic Acid Amplification Technique Assays in Germany. Transfus Med Hemother 41, 45-51, 2014

ウイルス検査（自己製品）

- 試験項目
- HBV, HCV, HIV,
- 潜在ウイルスが存在する可能性を前提に採用した培養工程でのウイルス増幅を評価
- 適切な製品の取り扱いによる汚染の回避
- 自己製品ではあるが投与部位を考慮して試験を実施すること
  - 網膜色素細胞
  - 神経細胞（脳内投与）

検査対象ウイルス、検査手法を考慮する必要

製剤の特性に応じて必要な試験を実施

特定細胞加工物概要書記載事項

①特定細胞加工物を使用する再生医療等技術に関する事項

（ア）再生医療等の名称

（イ）再生医療等提供計画の概要（内容、適応疾患等、期待される効果、安全性及び妥当性についての検討内容、当該再生医療等の国内外の実施状況等）

②特定細胞加工物に関する事項

（ア）特定細胞加工物の名称

（イ）特定細胞加工物の概要（特定細胞加工物の特性及び規格の設定根拠、外観）

（ウ）特定細胞加工物の原料等及び規格

（エ）その他特定細胞加工物の使用上の注意及び留意事項

③特定細胞加工物の製造及び品質管理に関する事項

（ア）特定細胞加工物を製造する予定の細胞培養加工施設の名称及び所在地並びに委託の範囲

（イ）製造・品質管理の方法の概要、原料の検査及び判定基準、製造工程における検査、判定基準及び設定根拠、特定細胞加工物の検査及び判定基準

（ウ）特定細胞加工物の取扱いの決定方法

（エ）特定細胞加工物への表示事項

（オ）特定細胞加工物の保管条件及び投与可能期間

（カ）特定細胞加工物の輸送の方法

（キ）その他製造・品質管理に係る事項（製造手順に関する事項、検査手順に関する事項、記録に関する事項、衛生管理、製造管理、品質管理に関する事項等）

本日の話題

- 再生医療新法制定に至った経緯
- 再生医療新法の概略
- 再生医療の提供
- 再生医療研究から（再生医療評価部会で議論になった点）
- 再生医療法の改正（臨床研究法との整合性）
- 再生医療等をどのように開発していくか

クリニックにおける再生医療提供

- 多くの細胞加工物が医療として患者との同意のもとに提供されている
  - がん免疫療法
  - 豊胸治療
  - 美容
- 殆どが第3種再生医療等として提供されている

- 同種脂肪由来幹細胞の提供についての申請
- （有効性の検証なしに海外報告などを基に患者に適用症を説明していた　⇒　有効性を確認するための臨床研究の実施を要請）

再生医療等の有効性の検証策

再生医療新法案の目的　　*厚生科学審議会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会報告書より抜粋*

『今回の法的な枠組みでは、再生医療及び細胞治療の実施に際しての安全性確保が主目的であるが、当該治療の有効性や実際に再生しているかどうか等について学術的に評価できるように促す必要がある。』

再生医療新法による安全性の確保を前提として、以下のような有効性の検証策を講じる。

① 国民への情報提供

再生医療新法の対象となっている医療をHP上で公表し、薬事承認を受けたもの、治験中のもの、保険収載されたもの、先進医療等の評価療養の対象となっているものを明らかにすることにより、どの医療について有効性が確認されているかの情報を国民が確認できるようにする。自由診療で実施されている医療についても、同様に、有効性を評価する段階に入っているものかどうか分かるようにする。

② 厚生労働科学研究費等を活用した有効性の検証

再生医療及び細胞治療について、特に有効性に疑念が持たれるもの、有効性が高いと考えられるもの等について、厚生労働科学研究費等を活用し、研究班による有効性の検証を行い、公表する。

特に、自由診療で実施されている医療についても、科学的根拠に基づく有効性が示されるよう、研究による評価を進め、有効性が高いものは薬事法の治験等に促す。

③ 広告規制の徹底

現行においても、医療法は比較広告、誇大広告、広告を行う者が客観的事実であることを証明できない内容の広告等を禁じているが、再生医療新法に基づく報告、立入調査等の際にも、こうした禁止された広告が発見された場合には、医療法に基づき是正を図る。

また、新法施行に併せて、「医療広告ガイドライン」「医療機関ホームページガイドライン」等の関連ガイドラインの再周知を図る。

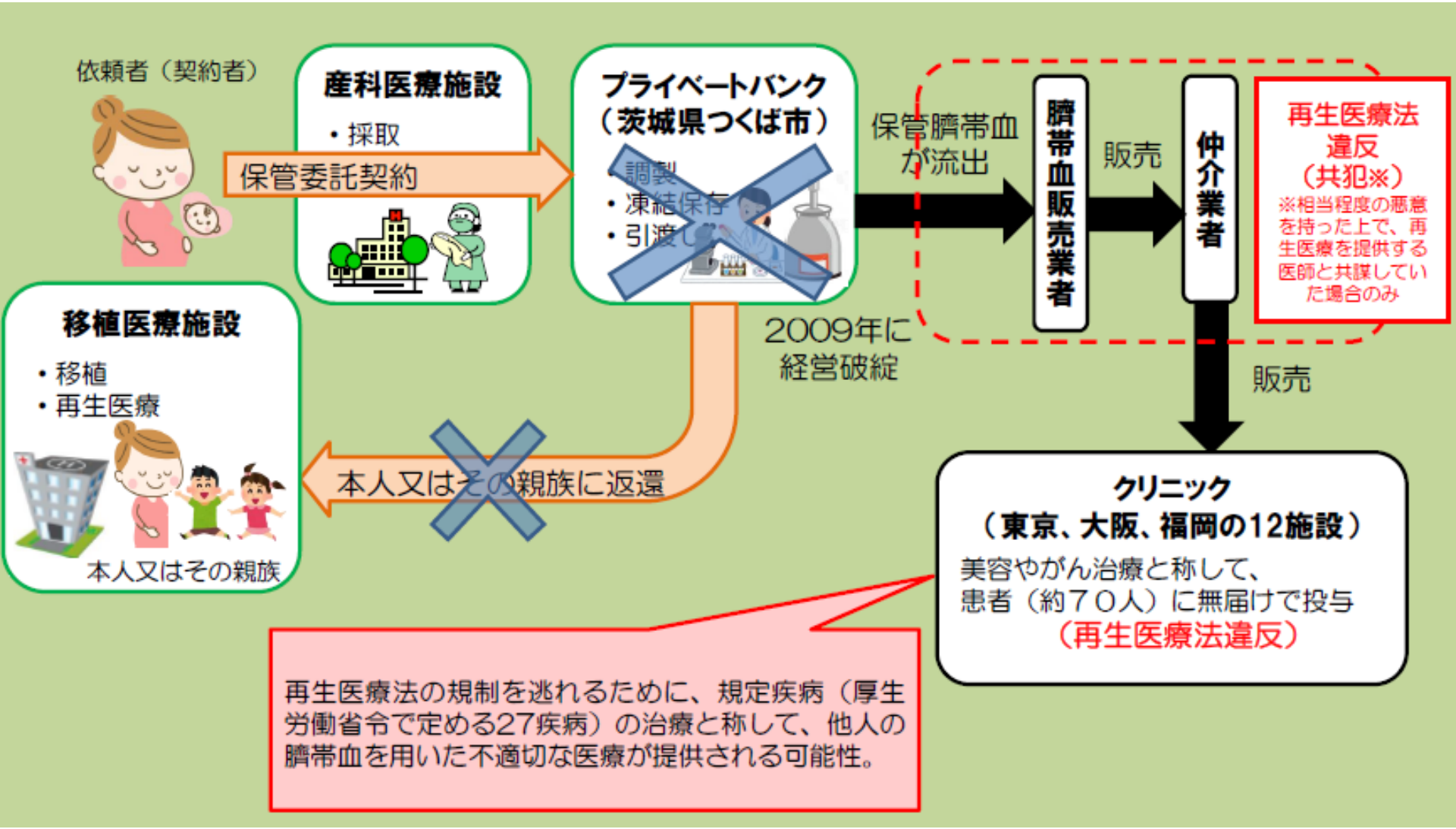
ヒト臍帯血を用いた治療

破綻したプライベート臍帯血バンクから臍帯血が流出し、美容や高血圧などの治療を目的として使用されていた

1. 厚労省からの問い合わせに対しては造血幹細胞移植の一環として回答
2. 警察による捜査により、造血幹細胞移植を目的としていないことを認識していること
3. 第3者の細胞加工物を投与する場合には特定認定再生医療等評価委員会の意見を付けて国に申請しなければならないことを知っていた
4. 再生医療法違反で逮捕

造血幹細胞移植法の改正
議員立法でプライベートバンクを規制する法律の制定の動き

臍帯血流出を契機とした今後の懸念絵点



造血幹細胞移植法上の「造血幹細胞移植」の明確化について

・今回の事案を受けて、今後「造血幹細胞移植」と称して不適切な医療が提供されることのないよう、「造血幹細胞移植」の定義を医学的見地から明確化する。

・これにより、「造血幹細胞移植」の定義に該当しない医療技術については、再生医療法の規制の下、適切に提供されることをより確実に確保できるようにする。

⇒造血幹細胞移植法上の「造血幹細胞移植」の明確化について、日本造血細胞移植学会の意見を踏まえ、本委員会で審議することとする。（※）

※この際、現在標準的な医療として行われ、適切な造血幹細胞移植と評価されるものについては、明確化された「造血幹細胞移植」に確実に含まれるよう（＝再生医療法の対象とならないよう）留意する必要がある。

本日の話題

- 再生医療新法制定に至った経緯
- 再生医療新法の概略
- 再生医療の提供
- 再生医療研究から
- 再生医療法の改正（臨床研究法との整合性）
- 再生医療等をどのように開発していくか

臨床研究法制定の経緯

- 平成25年～26年にかけ、臨床研究に関する不適切な事案が生じた。それらの試験の中には、複数の大学機関が関連していた臨床研究においてデータ操作があり、試験結果の信頼性や研究者と企業とのCOIに関して大きな問題となった。これらの研究不正等を背景として、臨床研究法が制定された。
- 臨床研究法制定の目的
  - 臨床研究の対象者、国民の臨床研究に対する信頼性の確保及び実施の推進. 保健衛生の向上に寄与
- 平成30年4月1日 : 臨床研究法が施行

臨床研究法が成立したことを受け、再生医療法の改正を検討

- 再生医療法も同等の法律であるが、臨床研究法との整合性を取ることを目指す

- 特定認定委員会、認定委員会の構成
- 技術専門委員と技術評価書
- 資料の保管
- 疾病等の発症についての事項
- 情報の公開

認定再生医療等評価委員会の構成要件／業務
～委員会に関する再生医療法施行規則改正の主な変更事項

改正の趣旨／理由

再生医療の提供に当たっては、治療として行われる場合以外に研究として行われる場合がある。研究として行われる場合には,臨床研究法との整合性をとる必要があるのでは。このために認定再生医療等評価委員会の役割や運営に関する事項等の項目の整理を行う。また治療として行われる場合の必要な項目の整理を行う。

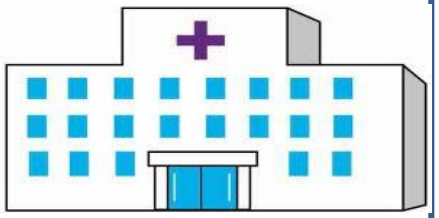
再生医療法が施行され、認定再生医療等委員会が運営されていくなかでいくつかの課題が明らかになっている。委員会の審査等業務の質の向上を図ると共に、より高い透明性と第3者性を確保し、一方で審査の効率化を目指す。

1. 委員会の判断及び意見
2. 認定再生医療等委員会
   ① 構成要件
   ② 成立要件
   ③ 技術専門員
3. 特定認定再生医療等委員会
   ① 構成要件
   ② 成立要件
   ③ 技術専門員
4. 委員会の緊急開催
5. 委員長・苦情及び問合わせ窓口
6. 厚生労働大臣への報告
7. 委員等の教育又は研修
8. 審査業務等の記録等
9. 審査業務等に関する規定、委員名簿審査記録等の公表
10. 運営に関する情報の公表

委員会の判断及び意見

第65条 認定再生医療等委員会の判断及び意見

医療機関



- 管理者
- 実施責任者
- 再生医療等を行う医師又は歯科医師

提供計画の意見を聞く

提供の適否及び提供にあたって留意すべき事項について意見を述べる

【 認定再生医療等委員会】

審査に参加できない委員（現行）

- 提供計画を提出した管理者
- 提供計画に記載のある実施責任者
- 提供計画に記載のある再生医療等を行う医師又は歯科医師
- 委員会の運営の事務に携わる者

＊ただし委員会の求めに応じて、当該再生医療等評価委員会において説明を妨げるものではない

参加できない者としての新たな追加

- 提供計画に記載のある細胞培養加工施設の設置者（法人の場合は、役員を含む）・同施設の施設管理者
- 実施責任者と過去一年以内に共同研究（特定臨床研究・治験のみ）を行っている者
- 提供計画に記載のある再生医療等を行う医師又は歯科医師及び実施責任者と同一の医療機関の診療科の者
- 研究の場合において、当該研究に関する研究資金等の提供を行っている医薬品等製造販売責任者又はその特殊関係者

参考　認定臨床研究審査委員会

審査意見業務

第1号　実施計画の新規申請・変更申請

■ 実施計画(変更を含む)において意見を求められた場合において、臨床研究実施基準に照らして審査を行い実施の適否・実施に際しての留意事項について意見を述べる行為

第2号　疾病等報告

■疾病等の報告を受けた場合において、必要と認めるときは、原因の究明又は再発防止のための講ずべき措置について意見を述べる業務

第3号　定期報告

■定期報告を受けた場合において、必要と認める場合、報告にかかる特定研究の実施に当たって留意すべき事項又は完全すべき事項について意見を述べる業務

第4号　その他必要があると認めるとき

■上記の他、必要があると認めるときは、特定臨床研究を臨床研究実施基準に適合させるために改善すべき事項又は疾病等の発生防止のために講ずべき措置について意見を述べる業務

参考　認定臨床研究審査委員会の構成要件・成立要件

	構成要件・成立要件
第1号～第4号業務共通	次にあげるものから構成されること 1．医学又は医療の専門家 2．**臨床研究の対象者の保護の観点及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある**法律の専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 3．上記以外の一般の立場の者 ＊：1-3までの兼務は不可 ■委員が5人以上であること ■男性・女性がそれぞれ1名以上含まれていること **■同一の医療機関に属しているものが半数未満であること** ■臨床研究審査委員会を設置する者の所属機関に属さない者が2名以上ふくまれていること
第1号業務	**技術専門委員からの評価書を確認しなければならない**
第1号(変更)2号～第4号業務	**必要に応じ、技術専門委員の意見を聞かなければならない**

赤字の部分は再生医療法施行規則の認定再生医療等委員会の構成要件と異なるところ、あるいは成立要件と異なる箇所

認定再生医療等委員会(第3種)の構成要件

	現行	改正案
構成要件	1.再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者を含む2名以上の医学または医療の専門家(同一所属機関でない者が含まれ、少なくとも1名は医師又は歯科医師であること) 2. 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者その他の人文･社会科学の有識者 3. 前2号に揚げる者以外の一般の立場の者	1.再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者を含む2名以上の医学または医療の専門家(同一所属機関でない者が含まれ、少なくとも1名は医師又は歯科医師であること) 2. 医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者~~その他の人文･社会科学の有識者~~ 3. 前2号に揚げる者以外の一般の立場の者
厚生基準	■委員が5名以上であること ■男性及び女性がそれぞれ1名以上含まれていること ■再生医療等委員会を設置するものと利害関係を有しないものが含まれていること	■委員が5名以上であること ■男性及び女性がそれぞれ1名以上含まれていること ■再生医療等委員会を設置するものと利害関係を有しないものが2名以上含まれていること ■同一の医療機関(当該医療機関と密接な関係を有するものを含む)に所属しているものが半数未満であること

認定再生医療等委員会(第3種)の成立要件

	現行	改正案
成立要件	次にあげる者がそれぞれ一名以上出席していること。ただし1は医師または歯科医師である場合には2を兼ねることができる 1．再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者は医師又は歯科医師であること） 2．医師又は歯科医師 3．法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者その他の人文･社会科学の有識者 4. 一般の立場の者	1.再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者を含む2名以上の医学または医療の専門家（同一所属機関でない者が含まれ、少なくとも1名は医師又は歯科医師であること） 2．医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者~~その他の人文･社会科学の有識者~~ 3．前2号に揚げる者以外の一般の立場の者
	■ 過半数の委員が出席していること ■5名以上の委員が出席していること ■男性及び女性がそれぞれ1名以上出席していること ■ 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と利害関係を有しない委員が2名以上含まれていること ■ 認定委員会設置者と利害関係を有しない委員が含まれていること	~~■ 過半数の委員が出席していること~~ ■5名以上の委員が出席していること ■男性及び女性がそれぞれ1名以上出席していること ■ 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と利害関係を有しない委員が過半数含まれていること ■認定委員会設置者と利害関係を有しない委員が2名以上含まれていること
技術専門員	なし	1号から4号業務ごとに規定

認定再生医療等委員会の構成要件、成立要件を変更

- 認定再生医療等委員会での審議を利益相反の懸念が生じないようにした
- 外部委員の要件を強化し、機関外からのチェックが入るようにした
- 技術専門員（委員ではない）の意見を聞くこととして科学的妥当性をより客観的な視線で審査するようにした

- **認定委員会で十分な審議が行われていないのではないかとの懸念　⇒　より第3者目線での議論を期待**
- **審議結果についても公開等の検討**

特定認定再生医療等委員会の構成要件

	現行	改正案
構成要件	1.分子生物学者、細胞生物学者、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家 2. 再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者 3. 臨床医（現に医療に従事している医師又は歯科医師） 4. 細胞培養加工に関する識見を有する者 5. 法律に関する専門家 6. 生命倫理に関する識見を有する者 7. 生物統計その他臨床研究に関する識見を有する者 8. 1～7号以外の一般の立場の者	1.分子生物学者、細胞生物学者、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家 2. 再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者 3. 臨床医（現に医療に従事している医師又は歯科医師） 4. 細胞培養加工に関する識見を有する者 5. 医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家 6. 生命倫理に関する識見を有する者 7. 生物統計その他臨床研究に関する識見を有する者 8. 1～7号以外の一般の立場の者
厚生基準	■男性及び女性がそれぞれ2名以上含まれていること ■再生医療等委員会を設置するものと利害関係を有しないものが含まれていること ■同一の医療機関(当該医療機関と密接な関係を有するものを含む)に所属している者が半数未満であること	■男性及び女性がそれぞれ2名以上含まれていること ■再生医療等委員会を設置するものと利害関係を有しないものが2名以上含まれていること ■同一の医療機関(当該医療機関と密接な関係を有するものを含む)に所属している者が半数未満であること

成立要件として技術専門員（委員外）として対象疾患の専門家を意見を聞くことを義務化

委員会の緊急開催

「認定臨床研究等審査委員会は、法律に基づき臨床研究対象者の保護の観点から緊急に当該研究の中止その他の措置を講ずる必要があるときには「委員会の成立要件」や「技術専門員」の意見を聞くことなく委員会の緊急開催を行うことができる」

- 「臨床研究法」の規定との整合性を図り、患者保護の観点から緊急性のある案件については、委員長及び委員長の指名する委員による委員会開催を認める
- あらかじめ委員長が上記のような案件に対して参加を要請する委員を指定

苦情の問い合わせ窓口の設置

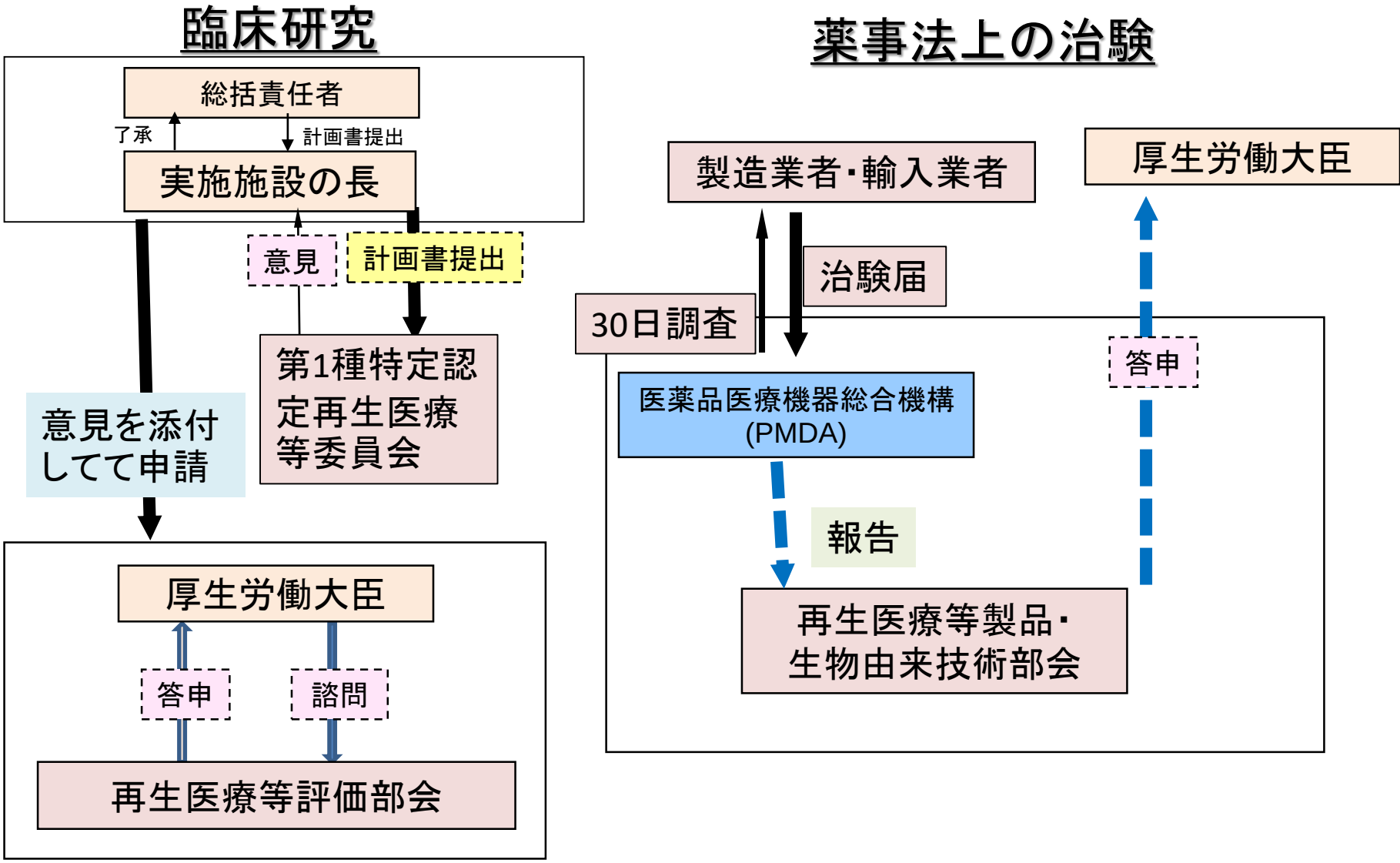
- 再生医療を受ける者等からの相談に対応するために、提供計画の審査業務を行っている委員会において、相談窓口を設置し、相談内容に応じた取り扱いを定めた規定を設ける
- 委員会ないに苦情の問い合わせ窓口を設置することにより再生医療提供機関へ相談しにくい事項についても相談が可能となるようにする。
- 委員会は必要に応じて再生医療等を提供する機関への意見を述べる(指導？)ことが期待されている

その他の改正案

- 厚生労働大臣への報告
  - 重大事態は発生した場合には認定再生医療等委員会に報告し意見を聞く。提供の継続が適切でないと判断した場合には委員会は速やかに厚生労働大臣に報告
- 審査等業務の記録
  - 申請書及び添付書類、業務規定、委員名簿を委員会廃止後5年間保存すること
- 審査業務に関する規定、委員名簿、審査記録等の公表
  - 審査の過程についての記録等について厚生労働省が設置するデータベースへの公表
- 再生医療等提供計画のデータベースへの登録

本日の話題

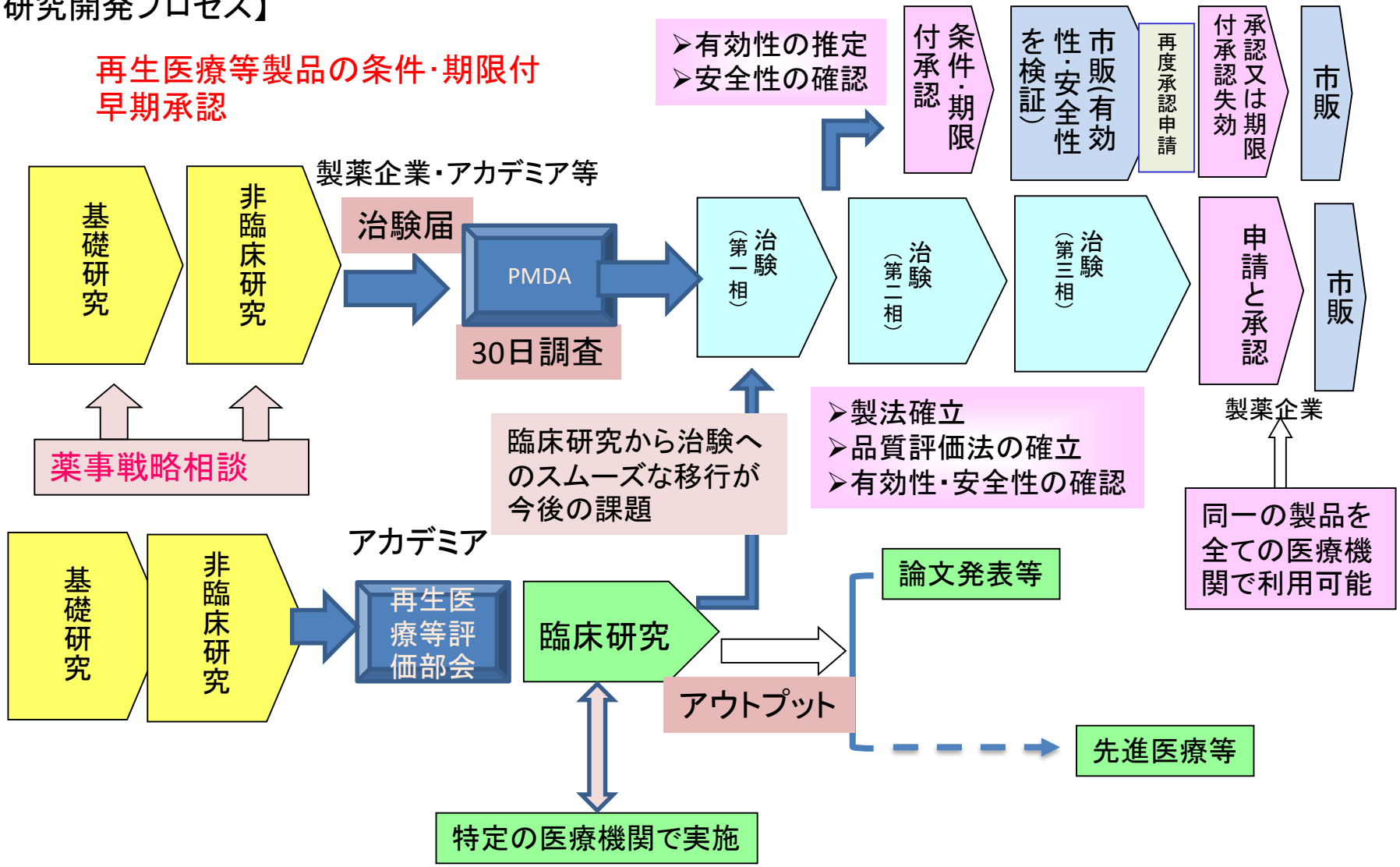
- 再生医療新法制定に至った経緯
- 再生医療新法の概略
- 再生医療の提供
- 再生医療研究から
- 再生医療法の改正（臨床研究法との整合性）
- 再生医療等をどのように開発していくか



先進医療（製品）臨床開発の審査体制

再生医療等製品の開発と臨床研究の比較

【研究開発プロセス】



細胞・組織加工医薬品等の製造に係る品質・安全性確保

- 「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」平成11 年7 月30 日付け医薬発第906 号（平成21 年5 月18 日付け薬食発第0518001号にて一部改正）
- 「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」平成12 年12 月26 日付け医薬発第1314 号
- 「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」平成20 年2 月8 日付け薬食発第0208003 号
- 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&A について」平成20 年3 月12 日付け事務連絡
- 「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」平成20 年9 月12 日付け薬食発第0912006 号
- 「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&A について」平成20 年10 月3 日付け事務連絡
- 「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」薬食発 0907第3号 平成24年9月7日
- 「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関する指針」薬食発0907第4号 平成24年9月7日
- 「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関する指針」薬食発0907第5号　平成24年9月7日
- 「ヒトES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」 薬食発0907第6号 平成24年9月7日

再生医療等製品に関連する他の指針

異種動物由来細胞・組織を用いる場合
●「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について」平成14年7 月9 日付け医政研発第0709001 号
●「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について」平成16 年7 月2 日付け医政研発第0702001 号

細胞に遺伝子工学的改変を加える場合
●「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」平成7 年11 月15 日付け薬発第1062 号
●「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」平成14 年3 月29 日付け医薬発第0329004 号
●「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の一部改正について」平成16 年12 月28 日付け薬食発第1228004 号

製造管理・品質管理
●「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」平成20 年3 月27 日付け薬食監麻発第0327025 号
●「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について」平成20年7 月9 日付け薬食発第0709002 号

Raw Material Control

- 細胞を有効成分とする再生医療製品は生きた細胞を用いるために感染性因子の不活化ができない。
- 細胞の採取から製造を通じての感染性因子の管理が重要
- 培地や血清、培養に添加する増殖因子等の管理が最も重要
- EUや米国では「 Raw Material Control 」による細胞製品の安全性確保が求められている
- 日本では、薬機法制定以前から生物由来原料基準により医薬品や医療機器製造に用いる原料の安全性確保を求めてきた(生物由来原料基準）

生物由来原料基準

- **ヒト細胞組織加工製品原料基準**
  - ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること
  - ウイルス等の検査項目、検査手法の適切性
  - **ウイルスの検査ではウインドウ期を考慮した検査の実施**
  - ドナーの適格性：輸血や移植医療を受けたものの排除
- 細胞の培養や加工に用いる試薬等
  - 動物由来原料基準（培養細胞由来サイトカインやヒト血液由来増殖因子）
  - 反芻動物由来原料基準(ウシ血清）
  - 血漿分画製剤総則(アルブミン等）
  - ストローマ細胞

生物由来の原料に関する基準の改定

●生物由来原料基準（平成15 年厚生労働省告示第210 号）

- ドナーの人権の保護等に関する規定について、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）の内容等を 踏まえ、記載整備を行ったこと。
- ヒト由来原料等の、ウイルス等を不活化又は除去する処理について、自己由来の血漿を再生医療等製品の培養に用いるなどの当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものを除くこととしたこと
- 反芻動物由来原料として使用可能な原産国について、従来の指定国に加え、国際獣疫事務局（OIE）のリスク評価の結果、「無視できるリス ク国」と評価された国を追加したこと。（米国産FBSの使用が可能に）
- 反芻動物由来原料等のうち低リスク原料等については、これまでの運 用から製造においてリスクとなる原因物質の不活化又は除去ができている蓋然性が高いことから、記録及び保存を不要としたこと

ヒト細胞組織原料基準
生物由来原料基準　第3「ヒト由来原料総則」の１
自己、同種、ES細胞を用いた再生医療等製品

まとめ

- 再生医療･細胞治療が安易に投与され、海外からも批判（Stem cell tourism）
- 再生医療臨床研究や医療提供に関して安全性確保対策が急務とされてきた
- 再生医療法の制定により再生医療･細胞治療の安全な開発を推進することにした
- 再生医療法制定後にも法令違反や幾つかの課題が明らかになってきている
- 臨床研究法の制定に伴い、再生医療法との整合性をとるようにしている
- 再生医療研究開発のゴールをどこにもとめるか