

現状

疾患や症状に対して効果のある「組織または特定細胞」の採取・移植は、一般的に実施されている医療行為である。^{1, 2, 14}近年、「特定細胞」に分類される前駆細胞あるいは間葉系体性幹細胞としてみなされる細胞の再生医療への使用が急速に拡大している。^{1, 2, 14}組織修復を行う間葉系体性幹細胞は、通常組織内に自然に存在しておらず、組織が損傷を受けた際に、他の組織や部位から損傷部位に細胞が集積するが、体性幹細胞の有効性は、近年増えている科学的論文により明らかになっている。^{3, 4, 5, 6}現在、米国では、この自然現象を利用した体性幹細胞移植の臨床試験がいくつか進行中である。^{7, 8, 9, 10}これらの治療の多くは、ドナー由来の細胞ではなく、患者自身（レシピエント由来）の細胞である自家細胞を用いている。^{7, 8, 9, 10}こういった治療法は、自家移植であるため、移植片対宿主病（GVHD）の拒絶反応や感染性疾患や病原体などの潜在的な合併症の問題がない。^{11, 12, 13, 14, 15}「一連の手術工程での自家移植」で、患者の身体の一部から特定の細胞を採取して、患者自身の他の身体の一部へ移植する細胞治療は、自然治癒効果を促す。¹⁶組織移植部位の組織微小環境が、移植された細胞を損傷部位の修復のために必要な細胞に形質転換するよう、指揮すると考えられている。外科的処置は、手技、細胞抽出量および手術の侵襲度により、数時間かかることがある。¹⁷治療は一般的に数週間から数ヶ月ほどかかる。¹⁸

米国では、医療機器および前駆細胞あるいは間葉系体性幹細胞のような細胞の抽出と濃縮に使用されるプロセスは、クラス1、クラス2医療機器とみなされており、米国食品医薬品局（FDA）によって510（k）下で規制されている。医療機器に対するそのような規制は、品質、有効性および無菌性を確保し、患者保護と良好な予後のために必須である。

FDAでは、連邦規則21 CFR1271において、臨床に用いる「ヒト細胞・組織・細胞/組織利用製品（HCT/P）」の製造を確立する登録について規制している。この特定の要求事項に加えて、ドナー適格性、適正実施基準および伝染病の感染を防ぐための手順を確立するためのガイドラインを提供しているが、本規則サブセクション15では、これらの要件からの例外を定義している。連邦規則21 CFR 1271.15（b）では、ある個人から採取したHCT/Pを、一連の手術工程で、同一患者に移植する場合は、本規則への準拠の必要がないと述べられている。この医学的調停は、一般に「一連の外科手術における自家移植」とみなされる。

これらをもとに再生医療を再検討する中、「一連の手術工程での自家移植」のための体性幹細胞の抽出および移植は、FDAでは規制されていない。

自家移植技術として、多くの症例が長年にわたり実施されてきたが、細胞または組織に起因した臨床結果が好ましくなかったという十分なエビデンスがない。^{18, 19}そのような訳で、このアプローチは、世界各国で医学的な実績があり安全性および有効性が証明されている。²⁰⁻³⁶

現行政策

体性幹細胞移植に関わる「一連の手術工程での自家移植」技術は、日本国内の複数の施設で、現在実施されている。現在使用中の外科的技術、装置および処置は、標準化されておらず開発中である。これらの医療技術において移植に用いられる細胞は、医療機器あるいは製品として販売されていないため、厚生労働省から出されているいかなる規制にも該当しない。もっと正確に言えば、患者から採取された細胞は直ちに同一患者に移植されるため、現在ある独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の規制からも除外されている。^{20, 21, 32}

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が制定された。この法律においては、企業、病院あるいは施術者が一貫した解釈で「一連の手術工程での自家移植」の医療行為が実施できることを保証するための、具体的な定義または十分明確な対処がなされていない。

政策提言

日本における再生医療に関する規制は、継続的に進化している。規制では、疾患に有効である体性幹細胞移植をするための治療は、まったく違うということを認識する必要がある。

「一連の手術工程での自家移植」とは、治療を目的として、患者のある一部から組織または細胞を採取し、患者自身の他の身体の部分に移植する医療行為であると規制内で明確に定義されるべきである。治療に用いられる細胞は、ex-vivoにおいて人工的刺激を与えない場合や、細胞培養を行わない場合もあり、これについても規制内で明確にされるべきである。この治療は、細胞や組織の本来の状態に対する影響を最小限に抑えた採取に必要な組織の分離や濃縮技術を適用することができる。「一連の手術工程での自家移植」と定義された体性幹細胞採取と治療への応用は、規制から除外されるこ

と、および「再生医療法」の関連法案の対象とならないことを明確にすべきである。

このアプローチは革新的で効果的な幹細胞治療を、患者の安全を脅かすことなく、迅速に提供することになると考える。この治療に対する規制へのアプローチを行なうことによって、さらに広く応用されるようになり、これらを応用することによ

り、不必要な障壁が排除され、日本経済の成長が促進される。より柔軟な規制アプローチを採用することにより、革新的な製品が市場に到達でき、それにより、間接的に医療機器、再生医療関連企業が将来の技術革新と投資を奨励することによって、経済成長が促進される。

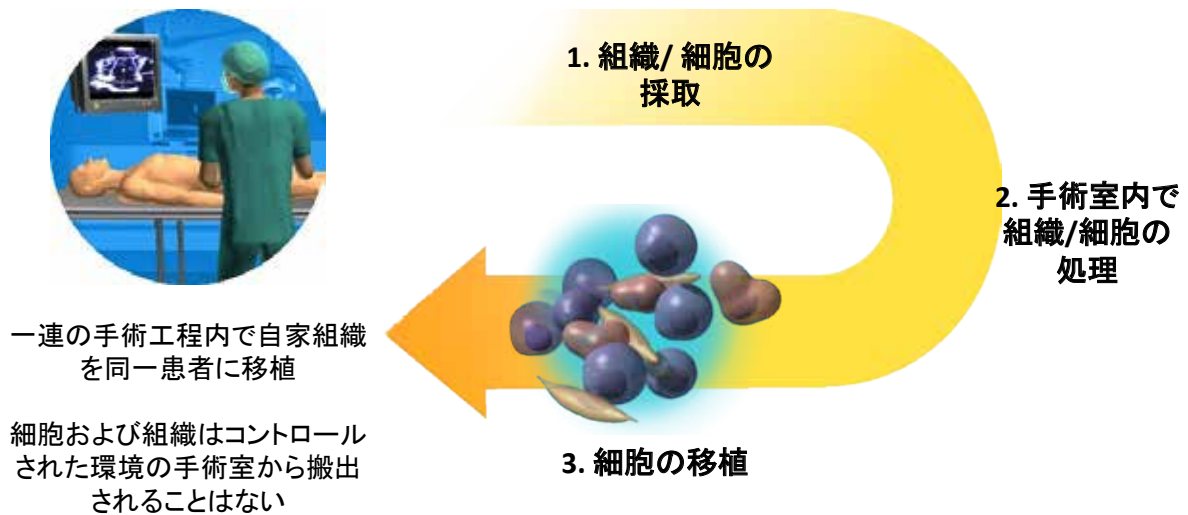
参考文献

1. Kolle, S-F, Fischer-Nielsen, A., Mathiasen, A., Elberg, J., Oliveri, R., Glovinski, P., Dastrup, J., Kirchoff, M., Rasmussen, B., Talman, M-L., Thomsen, C., Dickmeiss, E. and Drzewiecki, K. "Enrichment of Autologous Fat Grafts with Ex-Vivo Expanded Adipose Tissue-Derived Stem Cells for Graft Survival: A Randomised Placebo-Control Trial." *Lancet*: 382, 1113-1120, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61410-5
2. Pak, J., Chang, J-J., Lee, J. and Lee, S. "Safety Reporting on Implantation of Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells with Platelet-Rich Plasma into Human Articular Joints." *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14:337, 2013. doi:10.1186/1471-2474-14-337
3. Wong, V., Levi, B., Rajadas, J., Longaker, M. and Gurtner, G. "Stem Cell Niches for Skin Regeneration." *International Journal of Biomaterials*, 2012: 1 – 8, article no. 926059, doi:10.1155/2012/926059
4. Clockaerts, S., Bastiaansen-Jenniskens, Y., Runhaar, J., Van Osch, G., Van Offel, J., Verhaar, J., Clerck, L and Somville, J. "The Infrapatellar Fat Pad Should be Considered as an Active Osteoarthritic Joint Tissue: A Narrative Review." *Osteoarthritis and Cartilage*, 18: 876 – 882, 2010.
5. Morito, T., Muneta, T., Hara, K., Ju, Y., Mochizuki, T., Makino, H., Umezawa, A. and Sekiya, I. "Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells Increase After Intra-Articular Ligament Injury in Humans". *Rheumatology* 47: 1137 – 1143, 2008.
6. Liu, Y., Li, S., Yuan, F, Xia, J., Yu, X., Liu, X, and Yu, G. "Infrapatellar Fat Pad May be with Tendon Repairing Ability and Closely Related with the Developing Process of Patella Baja." *Medical Hypothesis* 77: 620-623, 2011.
7. Granel, B., Daumas, A., Jouve, E., Harle, JR., Nguyen, PS., Chabannon, C., Colavolpe, N., Reynier, JC., Truillet, R., Mallet, S., Baiada, A., Casanova, D., Giraud, L., Arnaud, L., Veran, J., Sabatier, F. and Magalon, G. "Safety, Tolerability and Potential Efficacy of Injection of Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction in the Fingers of patients with Systemic Sclerosis: An Open-Label Phase I Trial." *Ann Reum Dis*. Aug 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205681
8. Perin, E., Sanz-Ruiz, R., Sanchez, P., Lasso, J., Perez-Cano, R., Alonso-Farto, J., Perez-David, E., Fernandez-Santos, M., Surruiys, P., Duckers, H., Kastrup, J., Chamuleau, S., Zheng, Y., Silva, G., Willerson, J. and Fernandez-Aviles, F. "Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Ischemic Cardiomyopathy: the PRECISE Trial." *Am. Heart Journal*, 168: 88 – 95, 2014.
9. Cano-Perez R, Vranckx J, Lasso J, Calabrese C, Merck B, Milstein A, Sassoon E, Delay E, and Weiler-Mithoff E. "Prospective Trial of Adipose-Derived Regenerative Cell (ADRC)-Enriched Fat Grafting for Partial Mastectomy Defects: The RESTORE-2 Trial." *EJSO*, 38: 382-389, 2012.
10. Duckers HJ, Serruys P. "First -in-Man Experience of Adipose-Derived Stem Cell Transplantation in the Treatment of Patients with an Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (APOLLO Trial – Cytori)" *International Fat Applied Technology Society (IFATS); Sixth Annual Meeting Oct 24-26, 2008, Toulouse, France*, p.34.

11. Hedrick MH, and Daniels EJ. The use of adult stem cells in regenerative medicine. *Clin Plast Surg* 2003; 30:499-505.
12. Alster TS, West TB. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: Current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 105(7):2515-2525, 2000.
13. Patrick CW. Tissue Engineering Strategies for Adipose Tissue Repair. *Anatom. Record* 263:361-366, 2001
14. Gimble JM and Guilak F. Adipose-Derived Adult Stem Cells: Isolation, Characterization, and Differentiation Potential. *Cytotherapy* 5: 362-369,2003.
15. Mizuno H and Hyakusoku H. Mesengenic Potential and Future Clinical Perspective of Human Processed Lipoaspirate Cells. *J Nippon Med Sch* 70,4:300-306,2003.
16. Mosley, T., Zhu, M. and Hedrick, M. "Adipose-Derived Stem and progenitor Cells as Fillers in Plastic and Reconstructive Surgery." *Plast Reconstr Surg* 118: Suppl. 121S, 2006.
17. Aronowitz, J. and Ellenhorn, J. "Adipose Stromal Vascular Fraction Isolation: a Head-to-Head Comparison of Four Commercial Cell Separation Systems." *Plast Reconstr Surg.*, 132: 932e – 939e, 2013. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a80652.
18. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Benati D, Krampera M, Pasini A and Sbarbati A. Clinical Treatment of Radiotherapy Tissue Damage by Lipoaspirate Transplant: A Healing Process Mediated by Adipose-Derived Adult Stem Cells. *Plast Reconstr Surg* 119: 1409 – 1424, 2007.
19. Chajchir A and Benzaquen I. Fat-grafting injection for soft-tissue augmentation. *Plast and Reconstr Surg* 84: 921–934, 1989.
20. Sugimachi K, Kitamura K, Teramoto S and Mori M. Novel Breast Reconstruction Procedure – Attempts of Breast Regeneration Using Stem Cells After Breast Cancer Mastectomy. *Jap J Cosmetic Surg* 30: 151 – 160, 2008.
21. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T And Harii K. Cell-Assisted Lipotransfer for Cosmetic Breast Augmentation: Supportive use of Adipose-Derived Stem/Stromal Cells. *Aesth Plast Surg* 32: 48 – 55, 2008.
22. Cervelli V, Gentile P, De Angelis B, Calabrese C, Di Stefani A, Scioli M, Curcio B, Felici M, and Orlandi. A. "Application of Enhanced Stromal Vascular Fraction and Fat Grafting Mixed with PRP in Post-Traumatic Lower Extremity Ulcers." *Stem Cell Research*, 6:103-111, 2011.
23. Marino G, Armenia E, Renato S, De Sena G, Capuozzo V, and Barbarisi A. "Therapy with Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells for the Care of Chronic Ulcer of Lower Limbs." *Aesth. Plastic Surgery* DOI 10.1007/s00266-011-9716-x Seconda Universita degli Studi di Napoli, Giornate Scientifiche di Ateneo 2012, 11 Luglio 2012.
24. Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y, Iwaguro H, Matsukawa Y, and Funahashi Y. "Periurethral Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells for the Treatment of Male Stress Urinary Incontinence: Report of Three Initial Cases." *International Journal of Urology*, 19:652-659, 2012.
25. Yoshimoto H, Akino K, Hirano A, Yamashita S, Ohtsuru A, and Akita S. "Efficacy of Patients' Own-Derived Regenerative Cells for Chronic Intractable Radiation Injuries." *Journal of Wound Technology*, 22 – 25, October 2010.
26. Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, and Yamashita S. "Noncultured Autologous for Chronic Radiation Injury." *Stem Cells International*, Volume: 2010, Article ID 532704.
27. Karraltin M, and Baghaki S. "Adipose Derived Regenerative Cell Therapy for Treating a Diabetic Wound: A Case Report." (Online Exclusive) <http://www.woundsresearch.com/article/adipose-derived-regenerative-cell-therapy-treating-diabetic-wound-case-report>.
28. Herold C, Rennekampf H, Kramer R, Hillmer A, Knobloch K, and Vogt P. "Stem Cell Enhanced Fat Transplantation – A Potential Therapeutic Option for Radiation Ulcus." *Medizinische Hochschule Hannover*. DOI 10.1055/s.0030-1247476 Online Publication.
29. Tiryaki T, Findikli N, and Tiryaki. D. "Staged Stem Cell – Enriched Tissue (SE) Injections for Soft Tissue Augmentation in Hostile Recipient Areas. A Preliminary Report. " *Aesth Plastic Surgery*, 35:965-971, 2011.

30. Kitamura K, Mori M and Sugimachi K. "Stem Cell Augmented Reconstruction: A new Hope for Reconstruction After Breast Conservation Therapy." *Breast Cancer Res Treat.* 106 (Suppl 1): Abstract 4071; 2007.
31. Sugimachi K, Kitamura K, Teramoto S and Mori M. Novel Breast Reconstruction Procedure – Attempts of Breast Regeneration Using Stem Cells After Breast Cancer Mastectomy. *Jap J Cosmetic Surg* 30: 151 – 160, 2008.
32. Borowski, D., Gill, T., Agarwal, A. and Bhaskar, P. "Autologous Adipose-Tissue Derived Regenerative Cells for the Treatment of Complex Cryptoglandular Fistula-in-Ano: A Report of Three Cases." *BMJ Case Reports*, 2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006988
33. Yamamoto T, Gotoh M, Hattori, R., Toriyama, K., Kamei, Y., Iwaguro, H., Matsukawa, Y. and Funahashi, Y. "Periurethral Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells for the Treatment of Male Stress Urinary Incontinence in Patients Undergoing Radical Prostatectomy: Report of Two Initial Cases." *International Journal of Urology*, 17:75-82, 2010.
34. Gentile, P., Orlandi, A., Scioli, M., Di Pasquali, C., Bocchini, I., Curcio, C., Floris, M., Fiaschetti, V., Floris, R. and Cervelli, V. "A comparative Translational Study: The Combined Use of Enhanced Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma Improves Fat Grafting Maintenance in Breast Reconstruction." *Stem Cells Translational Medicine*, 1: 341 – 351, 2012.
35. Kamakura T. and Ito, K. "Autologous Cell-Enriched Fat Grafting for Breast Augmentation." *Aesth Plast Surg.*, 35: 1022 – 1030, 2011.
36. Calabrese, C., Orzalesi, L., Casella, D. and Cataliotti, L. "Breast Reconstruction after Nipple/Areola-Sparing Mastectomy Using Cell-Enhanced Fat Grafting." *Ecancer*, 3:116, 2009. doi: 10.3332/ecancer.2009.116

33. 一連の手術工程での自家移植



33. 現在実施されている自家移植

組織を使用した例:

- Gram's Procedure
 - 胃潰瘍に脂肪を充填
 - 腸再吻合部を脂肪で閉塞
- 腸移植
 - 膀胱再建に大腸を使用
 - 食道修復に大腸を使用
- CABG バイパス術
 - 末梢血管を冠動脈に移植
- 脊椎固定術
 - 骨固定術を伴う関節置換(椎間板)

細胞を使用した例:

- ブラッドパッチ
 - 脳脊髄液漏れに対す硬膜外自家血注入
- 多血小板血漿(PRP)
 - 様々な部位(膝、創傷部位等)へのPRP投与
- ケージを用いた脊椎固定術
 - 脊椎固定術において脊椎ケージの隙間に海綿骨を充填し椎間板を置換

33. 臨床の環境管理に関する検討事項

手術室の環境:

- 環境管理が周知、標準化されている。環境管理が確立している。
- 医師の独占的な責任範囲にある。
- 再生医療法のGMP品質システム要求事項を手術室に適用することは・・・非現実的

製造所の環境:

- 環境管理が未知/多様。環境管理が要求される。
- 医師の責任範囲ではない。製造所の責任。
- 再生医療法のGMP品質システムを要求することが現実的である。

米国FDA 規制:

- 21 CFR 1271.15(b)
 - 一連の手術工程で、患者からHCT/Pを採取し、同じ患者に移植する場合、この要求事項に準拠する必要はない。
 - HCT/P = human cell and tissue products(ヒト細胞組織製品)

33. まとめ

- 一連の手術工程での自家移植は
 - 米国ではFDAによる規制はない(医療行為)
 - 管理された手術環境での実施である
 - 常に医師の監視下にある
 - 1名の患者で1回の処理に限られる
 - 現在実施されている多くの移植術の標準的治療である
- CPCにおける一元化された製造は
 - 再生医療法の対象
 - 未知/多様な環境によりリスクが高い
 - 細胞バッチの再現性(ロットごとの多様性)によるリスクが高い

自家移植に用いる幹細胞は
CPC/ 製造所の規制から除外されるべきである