

再生医療等提供計画の審査に関する記録

開催日時	平成 29 年 3 月 21 日（火） 18 時 00 分~19 時 40 分						
開催場所	名古屋市千種区千種 2-22-8 名古屋医工連携インキュベータ 2 階会議室						
議題	①変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療【第二種研究】 ②多血小板血漿（Platelet-rich plasma: PRP）を用いた、筋腱付着部炎・筋炎・筋損傷・靱帯損傷の治癒促進【第三種治療】 ③多血小板血漿（Platelet-rich plasma:PRP）を用いた組織修復【第三種治療】 ④【定期報告】多血小板血漿を用いたインプラント治療【第三種治療】 ⑤【定期報告】多血小板血漿を用いた皮膚・毛髪組織再生療法【第三種治療】 ⑥【定期報告】自己脂肪組織由来幹細胞を用いたしわ、たるみ治療【第二種治療】 ⑦【定期報告】自己多血小板血漿(PRP)を用いた変形性関節症治療【第二種治療】 ⑧【定期報告】自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症治療【第二種治療】						
再生医療等提供計画を提出した医療機関の名称	①筑波大学附属病院 ②医療法人社団総生会 麻生総合病院 ③IS クリニック ④今井歯科医院 ⑤医療法人仁由会 Wellness Beauty Clinic 大阪院 ⑥⑦⑧一般財団法人グローバルヘルスケア財団 クリニック チクサヒルズ						
再生医療等提供計画受領日	①平成 29 年 3 月 13 日 ②平成 29 年 3 月 10 日 ③平成 29 年 2 月 13 日 ④平成 29 年 3 月 3 日 ⑤平成 29 年 3 月 16 日 ⑥平成 29 年 3 月 14 日 ⑦平成 29 年 3 月 14 日 ⑧平成 28 年 3 月 14 日						
審査等業務に出席した者の氏名	出欠	氏名	所属・役職	委員の構成要件の該当性	性別	審査対象となる医療機関との利害関係	特定認定再生医療等委員会設置者との利害関係
	×	木全 弘治	愛知医科大学名誉教授	②再生医療等	男	無	無
	×	成瀬 恵治	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科システム生理学教授	①分子生物学等	男	無	無
	○	三宅 養三	愛知医科大学理事長、名古屋大学名誉教授	③臨床医	男	無	有
	○	林 衆治	一般財団法人 グローバルヘルスケ	②再生医療等	男	無	有

	①のみ 吉岡友和（筑波大学医学医療系整形外科 運動器再生医療学寄付講座 准教授） 菅谷久（筑波大学医学医療系整形外科 運動器再生医療学寄付講座 講師） 高嶋泰之（筑波大学附属病院 つくば臨床医学研究開発機構 臨床研究推進センター 病院講師） 高橋結（筑波大学附属病院 つくば臨床医学研究開発機構 臨床研究支援センター）
議事概要	①変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療（筑波大学附属病院）（技術専門委員：岩田委員長） ・筑波大学 吉岡友和氏、菅谷久氏、高嶋泰之氏、高橋結氏入室。 ・吉岡氏より、研究の概要について説明があった。 変形性膝関節症に対し、多血小板血漿（PRP）を注射することによる評価を行う。末梢血より血小板を濃縮し、関節内に投与することで、膝の痛みの評価を行う。第Ⅱ相試験として実施し、ヒアルロン酸との比較を行う。PRP は1回/週を3回、ヒアルロン酸注射は1回/週を5回投与する。既に第Ⅰ相試験を10名に対して行っており、重篤な有害事象は無いこと、実施可能なことは示している。被験者数は各75例である。先進医療Bの申請を目指しており、厚労省から、従来の治療法と比較することを求められたため、ヒアルロン酸注射との比較を行う。 ・ブラインドでの実施になるのか。（岩田委員長） →ブラインドにはならない。（吉岡氏） →一方は3回注射、一方は5回注射なので、患者自身は自分がどちらの治療を行っているかが分かるのか。（岩田委員長） →分かる。（吉岡氏） →それでも良いということか。（岩田委員長） →PRP 群については、安全性試験のプロトコルを反映したもので、ヒアルロン酸注射は添付文書の使用プロトコルとなっている。（吉岡氏） →評価を行う医師自身も、どちらの群かは分かっているのか。（岩田委員長） →膝関節機能については、患者立脚型の WOMAC スコアになるので、患者自身に記載いただく形になる。（吉岡氏） →最初に実施された10例をⅠ相とおっしゃっているが、Ⅰ相試験は薬剤の安全性・量等を見るものだが、そのあたりはどうか。（岩田委員長） →基本的には安全性を評価した試験になる。（吉岡氏） →Ⅰ相試験と言っていいのか。Ⅰ相試験は正常人に対して実施するものであるが。（岩田委員長） →通常は、患者で実施していれば Early PhaseⅡになる。（横田委員） →修正する。（吉岡氏） ・PRP を用いた治療は良くやられている。細胞治療の場合は、細胞の Dose に依存す

るが、これまでに **Dose** エスカレーションをやって、そういったバックグラウンドデータがあって、今回の量を決定されたのか。(林衆治委員)

→PRP の作製システムは、世界で 40 種類以上ある。システムに応じて、採血量や濃縮率は変わるが、我々のデータでは血小板は 2-3 倍の濃縮率、白血球は含まない定義になる。量と回数は先行研究を参考に設定した。血小板の濃度は患者のベースによるので、厳密に定義はできないが、●倍以上の濃度をもって定義して研究を行う予定である。(林衆治委員)

→細胞数が少ない場合、中等度の場合、多い場合に対するデータはお持ちということか。(林衆治委員)

→10 例の先行研究の結果からすると、濃度が高いほど効果がある傾向にあったが、10 例なので何とも言えない。(吉岡氏)

→そこはとばして、量を決めてやってしまおうということか。(林衆治委員)

→そこは我々の中でも議論があるが、今回は 2 倍以上というある程度の閾値を決めて実施する予定である。(吉岡氏)

→海外の文献を見ていくと、やられてはいるようである。ある程度細胞数は多い方が、回数も多い方が良いというデータは出ている。(岩田委員長)

・評価項目が比較的客観的、患者の主観的が入るものであるが、75 例で有意差が十分出るという根拠はあるのか。(横田委員)

→先行研究で RCT3 文献ほどあり、それを参考に、医療統計者ともディスカッションをして、症例数を決定している。(吉岡氏)

→日本と海外では投与の仕方が違うとおっしゃったが、症例数の決定は確かに海外文献を参考にすることもある。他の施設の日本人を対象とした臨床研究も参考にしないリスクは高いと思う。ある程度幅をもたせた方が良いと思う。(横田委員)

→基本的には PRP 投与は同一のプロトコルで、違うのは人種や適応となる病気が異なる。日本のデータは無いので、参考にはできないのが現状。(吉岡氏)

→ぜひとも成功していただきたい。(横田委員)

→先進医療 B にもってくためには、2-3 年で結果を出してください。もしそれでサンプルサイズが足りないのであれば多施設でやってください。と厚生労働省から言われている。具体的な症例数を厚労省から出すように言われたので具体的な症例数を出した背景がある。(吉岡氏)

・ヒアルロン酸にはアルツやスベニール、サイビスクがあるが、なぜスベニールを対照群に選んだのか。(岩田委員長)

→サイビスクに関してはアルツやスベニールとは全く違うヒアルロン酸製剤であったため除外した。先行研究から、分子量が大きいほど膝 OA に対しては有効とという報告があったため、今回はあえて有効な方と比較してみようということでスベニールを選んだ。(吉岡氏)

・先進医療の中では、自由診療と保険診療は混合になってもいいのか。(岩田委員長)
→良い。(吉岡氏)

→ヒアルロン酸は保険診療、PRPの方は3回投与で8万円となっている。ヒアルロン酸注射の方は負担額はいくらか。(岩田委員長)

→注射自体は1200円くらい。恐らく患者はPRPをしてほしいとエントリーしてくるが、割り付けの段階でヒアルロン酸に該当する患者も出てくる。その場合は、レスキューとして、ヒアルロン酸注射が終わった段階でPRPの投与を行う。(吉岡氏)

・有効性が41%で、症例数75例は良いと思う。ただ、投与の回数が3回と5回では違うので、5回に統一することは可能か。(四方委員)

→先行研究、安全性試験がすべて3回だったので、それにならっている。(吉岡氏)
実施計画書5頁の文献7は、人工膝関節に対するものであると思うが。(岩田委員長)

→先行研究では、WOMACは副次評価項目としてスタディされている。(吉岡氏)

・選択基準で、片膝のみの治療を要する患者とあるが、普通は両膝来る病気である。片膝だけ治療をするということか。(林祐司委員)

→両方痛い、多関節痛であったり安静時の評価が難しくなるので、片側だけのものを選んで75例としている。(吉岡氏)

・筑波大学 吉岡友和氏、菅谷久氏、高嶋泰之氏、高橋結氏一旦退室。

・PRPの改善度の期待値は35-60%であるので、ヒアルロン酸注射と差が出ない可能性がある。PRPの改善期待度が高ければもう少し少数例でも有意差が出ると思う。もしヒアルロン酸対PRPで比較をするのであれば、両方5回投与にし、同じ金額でなければならない。(横田委員)

→本当はの方が良い。そこが気になる。(四方委員)

→ヒアルロン酸はアメリカでは評価されていない。(岩田委員長)

→回数を合わせるかクロスオーバーにして料金を同じにした方が良いと思う。是非成功していただきたい。Early Phase IIのやり方にこだわっている気がする。こう言うところを改善できないか、と聞いてみるのが良いと思う。(横田委員)

・投与が終わった後も効果が継続するのか。(林衆治委員)

→PRPを5回投与することはできるのか。(横田委員)

→できると思う。(岩田委員長)

→できるだけ注射回数は同じにして、患者にはブラインドに近い方にした方が良い。(横田委員)

→また、質疑をお願いした方が良い。(林依里子副理事長)

・筑波大学 吉岡友和氏、菅谷久氏、高嶋泰之氏、高橋結氏入室。

・PRPの投与を5回に合わせることは可能か。(岩田委員長)

→技術的には可能で、患者さんの不利益にもならないと思う。唯一問題があるとすれば、5回注射したデータが無い点である。(吉岡氏)

→ヒアルロン酸を3回に減らすことは可能か。(岩田委員長)

→添付文書が5回投与であり、変えづらいため5回投与にしている。ヒアルロン酸を3回に減らすと患者さんの不利益になるかも知れないので、どちらかというとならばPRPを5回にした方が良いと思う。(吉岡氏)

→5回投与の外国文献はないのか。(横田委員)

→ない。5回投与に伴うリスクがどうかと言われれば、そのデータは無いとなる。(吉岡氏)

→治療法として確立されているのか。(横田委員)

→過去の文献は3回投与である。なぜ3回投与なのかは不明である。(吉岡氏)

→3回投与では不十分という可能性はあるか。(永津委員)

→その可能性はある。(吉岡氏)

→投与の回数と金額で、患者自身がどちらの治療に該当しているかが分かってしまうことが、治療評価に影響する可能性が懸念される。そういった部分もあるので、是非検討していただきたい。(横田委員)

・評価は各回行うのか、それとも最後に行うのか。(四方委員)

→1,3,6か月で評価を行い、主要評価項目は6か月に評価する。(吉岡氏)

→途中で評価を行うことは可能か。(四方委員)

→可能である。(吉岡氏)

→PRPも3回注射した段階で評価できる。(横田委員)

→それは我々の方でも検討してみる。(吉岡氏)

条件付き承認とする

②多血小板血漿 (Platelet-rich plasma: PRP) を用いた、筋腱付着部炎・筋炎・筋損傷・靱帯損傷の治療促進 (医療法人社団総生会 麻生総合病院)

・査読者 横田委員より説明があった。意見は以下の通り。

①再生医療等の名称は適切である。

②PRPを用いた、筋腱付着部炎・筋炎・筋損傷・靱帯損傷の治療促進に有効であるか？が問題となる。添付資料のP37(大垣市民病院：寺田聡史)にあるように「これまでの研究からはPRPが筋損傷治療を促進するとの報告はみられるものの、十分にデザインされた randomized control study の数は不十分であり、未だエビデンスが確立

しているとは言い難い。加えて、筋損傷に対して PRP をどのタイミングで、どのくらいの頻度で、どの程度の量を注射するのが効果的なのか不明であり、これらを一つつつ検証していく必要がある。治癒過程から推察すると PRP は受傷早期の炎症期から再生期の初期に筋再生を促進するものと考えられ、筋損傷に対しての使用にかぎれば、治癒まで定期的に注射するよりは受傷後早期に注射した方が効果があるのではないかと筆者は考えている。」のが妥当な、現時点での考えと思われる。

そうすると、本申請の「標準治療を施すも改善が見られない疾患では時期が遅い、効果の出現が期待できる」と利点のみ述べている、点は特に問題です。

③私の考えでは、研究で、可能な限り安価に、研究として客観的評価ができるプロトコールで実施することが望ましいと思います。

④チェックリストは適切にチェックしてあります。

・総説の中では、早期に PRP を投与した方が良いという記載もある。(横田委員)

→エビデンスとしては現状では不十分ということか。(永津委員)

→そうである。(横田委員)

→炎症という疾患と、損傷という疾患は一緒なのか。(林衆治委員)

→靱帯と骨がくっついているところが痛くなるのが付着部炎、靱帯でも真ん中の方が痛くなるのが靱帯損傷である。(岩田委員)

→炎症というと抗炎症効果、損傷というと再生を狙っている様である。一緒にしているのか。(林衆治委員)

→どちらにも良いと思う。(岩田委員長)

→治療としてやることは問題ないか。(横田委員)

→問題ないと思う。(岩田委員長)

→価格は書いてあったか。(横田委員)

→29 頁に 3 万円もしくは 5 万円と書いてある。(本多氏)

→筋損傷・靱帯損傷と筋腱付着部炎・筋炎を分けて提出してもらった方が良い。受傷後炎症は起きるか。(横田委員)

→筋損傷から筋炎に移行するというまとめ方をされているかもしれない。(四方委員)

→ひとくくりでも良いかもしれない。(横田委員)

→どうせ損傷が起きたら炎症に移行すると思う。(四方委員)

→せめて患者様に説明する際に、「この治療法は確立された方法では無い」ということを」お話いただいた方が良い。(横田委員)

→筋炎にもいろいろあると思う。スポーツ外傷の筋炎を対象にするのであれば、そこだけに限定しておかなければいけない。(林衆治委員)

→筋炎の分類を調べてほしい。いろいろあるのであれば、スポーツ外傷に限定していただいた方が良い。(横田委員)

→どうせなら筋炎という言葉を除いて、スポーツ外傷のみに限定してもらった方が良い。(林衆治委員)

→いずれにせよ筋炎を調べて、限定するものがあれば限定した方がよい。(横田委員)

条件付き承認とする

③多血小板血漿 (Platelet-rich plasma:PRP) を用いた組織修復 (IS クリニック)

- ・査読者 永津委員より説明があった。意見は以下の通り。

本再生医療は、医療機器承認を受けている GPSIII (ジンマーバイオメット社製) を用いて作成した多血小板血漿 (Platelet-rich plasma: PRP) を、関節外に投与して、膝蓋腱炎、上腕骨外側顆炎、腱板炎、変形性関節症などの治療を行う計画である。

多血小板血漿 (Platelet-rich plasma: PRP) の スポーツ外傷、事故、加齢による筋骨格疾患の機能障害に対する有効効果は、申請者が記載した Review 文献に示すように、多くの動物実験、培養細胞の基礎研究と臨床研究の報告があり、その機構は、血小板に含まれる多種の成長因子と、主に NF-kB シグナル伝達経路の阻害による抗炎症作用と推定されています。

医療機器承認を受けている GPSIII (ジンマーバイオメット社製) を用いて作成した多血小板血漿 (Platelet-rich plasma: PRP) による本再生医療計画の方法は妥当とみとめられます。

- 1) 治療対象疾患は 膝蓋腱炎、上腕骨外側顆炎、腱板炎、変形性関節症などと記載されているが、これらの疾患名は整形外科専門用語であり、専門外の者、ことに患者でも理解できる解説をつけてください。
- 2) 本再生医療計画対象疾患で多いのは膝変形性関節症と予測されるが、関節外投与とされている。しかし最近の論文では関節内投与であり、その臨床効果が決定的に有効かはいまだ議論があります。

Ref) Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis?

Campbell KA et al (USA) Arthroscopy 31(11) 2213-2221, Nov 2015.

Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis?

Ornetti et al (France) Joint Bone Spine 83(1) 31-36, Jan 2016.

- ・変形性膝関節症が対象となっているが、関節外になると思う。(永津委員)

→関節外は 3 種、関節内は 2 種なので、これは分けてもらわないといけない。(岩田委員長)

→有用だという報告も多いが、賛否両論である。関節外という記載はあるが、どうい
う投与をするのかが分からない。(永津委員)

→側副靱帯等に投与すると思われる。第 3 種に限定してもらわないといけない。(岩田委員長)

→注射部位を明確にして、書いてもらうべき。関節外に注射するのであれば第2種で再申請してもらうべき。(横田委員)

→関節外と関節内とで投与量が同じであるが、関節外に5mlも注射できるのか。(林衆治委員)

→やるのであれば、2種と3種を分けて出してもらうべき。(林衆氏委員)

→腱板炎も肩の関節内である。2つに提供計画を分けるとともに、治療対象を修正いただく。(岩田委員長)

条件付き承認とする

④【定期報告】多血小板血漿を用いたインプラント治療(今井歯科医院)

・査読者 林衆治委員より説明があった。

副作用報告、安全性・有効性報告をしてもらわなければいけないのだが、安全性については「安全であった」ではなく「安全である」という表記がされている。科学的妥当性についても、申請書に書くような文章が書いてあって、結果が書いていない。何を書かなければいけないかを予め指摘していただきたい。もう一回出し直していただきたい。(林衆治委員)

継続審議とする

⑤【定期報告】多血小板血漿を用いた皮膚・毛髪組織再生療法(医療法人仁由会 Wellness Beauty Clinic 大阪院)

・査読者 林祐司委員より説明があった。意見は以下の通り。

この施設に限らず PRP の治療効果を示す客観的な評価基準が必要と思われます。提供計画では「本人の満足度」「医師の所見」となっているのみで、具体性に乏しいと思われます。

提供計画では30日ごとに6ヶ月後まで来院させる、もしくは定期的に連絡を行うことにより経過観察を行う、となっているが、そのような形跡は全くありません。36例中12例は「来院なし」と記載されている。連絡をとる努力はなされたのでしょうか？

2. 再生医療等の科学的妥当性についての評価

「2点著名な改善効果を認めております」の具体的内容が見えてこない。同時期に PRP 併用しなかった AGA 治療例との比較がない限り効果があったとは言えない。PRP 非使用群での結果は良くなかったのでしょうか？感染率低下、術後感染抑制という言葉が並んでいるが、PRP には白血球は入っていないので感染抑制の効果は無い。

	PRP 非使用群で感染を起こしたことがあるとすれば、むしろそちらが問題です。 再生医療等の提供状況の一覧（案）について コピペでも（案）は取るべきです。評価項目が良好というのは意味不明です。ここは具体的に「創傷治癒促進効果」「しわの改善」などとすべきで、当委員会がフォーマットを作らなければならないと思われます。36 例中 12 例は再診がないので、有害事象「無」とは言えません。 <u>継続審議とする</u> ⑥【定期報告】自己脂肪組織由来幹細胞を用いたしわ、たるみ治療（一般財団法人グローバルヘルスケア財団 クリニック チクサヒルズ）（技術専門委員：林祐司委員） ・林衆治委員は当該医療機関における実施責任者であるため、審査から席を外した。 ・本多委員より説明があった。 <u>承認とする</u> ⑦【定期報告】自己多血小板血漿(PRP)を用いた変形性関節症治療（一般財団法人グローバルヘルスケア財団 クリニック チクサヒルズ） ・林衆治委員は当該医療機関における提供機関管理者、岩田委員長は実施責任者であるため、審査から席を外した。 ・本多委員より説明があった。 <u>承認とする</u> ⑧【定期報告】自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症治療（一般財団法人グローバルヘルスケア財団 クリニック チクサヒルズ） ・林衆治委員は当該医療機関における提供機関管理者、岩田委員長は実施責任者であるため、審査から席を外した。 ・本多委員より説明があった。 <u>承認とする</u>
備考	