

再生医療等提供計画の審査に関する記録

平成 27 年 9 月 4 日

開催日時	平成 27 年 8 月 25 日 18 時 00 分~20 時 00 分						
開催場所	東京都千代田区神田錦町 3-28 学士会館 310 号室						
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
	○	高久 史磨	日本医学会会長, 自治医科大学名誉学長, 東京大学名誉教授	再生医療	男		
	×	堀田 知光	独立行政法人国立がん研究センター理事長・総長, 特定非営利活動法人先端医療推進機構理事	再生医療	男		
	○	猿田 享男	一般社団法人日本臨床内科医会会長, 慶應義塾大学名誉教授	臨床医	男		
	×	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部生理学教室教授	再生医療	男		
	○	林 衆治	一般財団法人グローバルヘルスケア財団理事長, 特定非営利活動法人先端医療推進機構理事	臨床医	男		
	×	宮田 俊男	大阪大学医学部招聘教授, 特定非営利活動法人先端医療推進機構理事	再生医療	男		
	×	李 小康	独立行政法人国立成育医療研究センターRI 管理室長	分子生物学	男		
	○	池内 真志	国立大学法人東京大学先端科学技術研究センター講師	細胞培養加工	男		
	○	竹内 康二	さくら共同法律事務所シニアパートナー	法律	男		
	○	櫛島 次郎	公益財団法人東京財団研究員	生命倫理	男		

	○	※委員長 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学教授、特定非営利活動法人先端医療推進機構理事	生物統計	男		
	×	幸田 正孝	一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会顧問、元厚生省事務次官	一般	男		
	●	飯田 恭子	日本医療科学大学保健医療学部長、首都大学東京名誉教授	一般	女		
	○	山中 燐子	ケンブリッジ大学中央アジア研究所客員教授	一般	女		
他の出席者	宮本 正章(日本医科大学付属病院 循環器内科病院教授) 高木 元(日本医科大学付属病院 循環器内科講師) 林 依里子(特定非営利活動法人先端医療推進機構理事長) 本多 和也(一般財団法人グローバルヘルスケア財団研究員) 若林 茂(特定非営利活動法人先端医療推進機構採用候補者) 鎌田尚充(特定非営利活動法人先端医療推進機構採用候補者) 渡邊 めぐみ(北里大学薬学部臨床医学特任助教) 竹内 円雅(北里大学薬学部臨床医学講座研究員)						
議事概要	(1) 委員長紹介, 委員および申請者(日本医科大学)自己紹介  (2) 一般財団法人 グローバルヘルスケア財団研究員本多和也氏による 特定認定再生医療等委員会の位置付けおよび概要説明  (3) 日本医科大学付属病院循環器内科講師高木元医師による概要説明。 「薬剤送達性(DDS)徐放化多血小板血漿(PRP)による血管再生治療」-第三種(臨床研究) 「自己骨髄細胞による血管新生療法」-第二種(治療)  (3) 申請者への質疑応答 ・対象疾患にバージャー病が入っていないようだが。(猿田委員) →難治性抹消動脈閉塞性疾患としてバージャー病と閉塞性動脈硬化症を包括という形で記載している。(高木医師) ◎ <u>包括という形にせず記載すること。</u> (猿田委員)  ・血小板も全部一緒に注射するのか。(高久委員) →カルシウムを入れることにより凝集し、殆どの血小板はなくなるが、ゼロにはならないので残ったものは入れる。(高木医師)						

・機器は GMP レベルのものか。（高久委員）

→米国より輸入しているが国内における医療機器としての登録は済んでいる。（高木医師）

・糖尿病の患者は入るのか。（猿田委員）

→糖尿病性腎症によって透析になった症例が一番多い。今回の潰瘍治療には糖尿病かどうかは問わないで入れる。（宮本医師）

・年齢制限は何歳までか。（猿田委員）

→80 代以上の高齢者が多いため年齢制限は設けていない。（宮本医師）

・比較群を分ける場合、例えば糖尿病とかの因子は適切に使われて、適切に両群に分けられていると理解してよいか。（竹内委員長）

→これはパイロットスタディで症例数が 10-20 例と少ないので、男女で分ける程度にしている。（高木医師）

・用量は 10mg とあるが、患者の状態によって変えるのか。（竹内委員長）

→増殖因子の量を今回の研究で調査する予定。安全面も調査するため、用量の検討は次の段階になる。（高木医師）

・これは PRP ではなく、PRP を活性化したグロースファクターを使うのがメインだが、細胞を使わない治療でも再生医療の範疇か。（林委員）

→厚生労働省の見解では相同利用ということで再生医療の範疇に入る。（宮本医師）

・アクティベーションの方法で塩化カルシウムを使うのは新しいのか。（林委員）

→京都大学の先行基礎研究で、他の物質やその場合の濃度も調べ、2%の塩化カルシウムが一番良いというデータが出ている。（宮本医師）

→国内では色々なグループがあり、フィブリンなどの他の物資を使用するグループ、そのまま入ると体内のカルシウムがそれを凝集させるということで何も使わないグループもある。プロトコルが単一ではなく、そのあたりをまとめようという動きがある。我々は投与する前に完成形ができているということで検討する。（高木医師）

・β-FGF とこの方法を比較することは可能か。（高久委員）

→基礎研究ではできると思う。実際のグロースファクターの量はかなり違うので用量の比較もできる。（高木医師）

→血管を作る（血流を増やす）のはβ-FGF は明らか優れているが、傷を治す（組織を修復する）というのには PRP が優れているというのが基礎研究でわかったので、患者の状態によって使い分けている。将来的には同時にやることも視野に入れている。（宮本医師）

・機器は米国製とのことだが、現在米国ではどのような研究・治療が行われているか。（山中委員）

→ニューヨークヤンキースの田中投手はこの機器で3回治療を受けて回復している。実績は10年前からある。我々は、それを局所に高濃度でゆっくり効かせるほうが、傷の回復に有効ではないかということで、注射をするということになった。（宮本医師）

・プレゼンでは投与群の説明はあったが対照群の説明はなかった。対照群は、投与を希望しているが結果的に外される患者なのか。また、それを患者に伝えるのか。（櫛島委員）

→病院には重篤な患者だけが紹介されてくる。臨床研究の立場があるため、苦渋の決断だが、対照群に振り分けられた患者には高気圧酸素治療を受けてもらっている。この治療は保険診療下で難治性潰瘍の適応も取っている。この装置も都内に5箇所しかないため、一般的な医療であるが、受けられない患者が多いのでアドバンテージにはなっている。（宮本医師）

→患者本人に対照群であることは伝えるということだが、高気圧酸素治療とこの治療との対照ということで、純粋な対照群ではない。また、普通は人道的エンドポイントと言って、対照群に入って悪化した場合には投与群に入れるということがデザインとしてあると思うが、そういう基準はないということか。（櫛島委員）

・臨床研究の倫理審査の場合には説明同意文書を添付するのが普通だが、今回資料にないのは理由があるのか。（櫛島委員）

→資料が多いため各委員には配布していないが、申請添付書類として受領している。（竹内委員長）

→説明同意文書をみないと患者の扱いがわからない。デザインは、完全な対照群ではないがはずれ組（対照群）に入ることがあるということは理解してもらわないといけない。患者への説明方法は大切だ。なぜ説明同意文書を配布資料から除くのか。それがないと審査の結論は出せない。（櫛島委員）

→これから事務局より配布します。（林理事長）

→この後、申請者退出後に、事前チェックをした池内委員より説明してもらい、その際に議論を予定している。（竹内委員長）

・採血してから分離して投与までの時間はどのくらいか。その間の管理方法は。（竹内委員）

→手術室に入る3時間前に60ccの血液を採取する。2時間あれば分離の工程は終わる。手術室と細胞調整室は隣同士になっており、その行き来だけで済んでいる。（高木医師）

・今後実用化された場合、費用はどのくらいになるか。（山中委員）

→機器は200万円程度で、原価は10万円以内。麻酔、手技や入院などで20万円くらいになると思う。（高木医師）

・2件申請されているが、対象患者はバージャー病と難治性潰瘍でどちらもかかわりがある

と思うが、選択はどのようにしているのか。(池内委員)

→先進医療 A に承認されている骨髄のほうはバージャー病と ASO というものがあり、先進医療下で良いが、難病認定の全身性強皮症の抹消循環不全の患者が全国から来ており、とても良い治療です。厚労省の難治性疾患の研究班で 6 年継続し、全身性強皮症に良いということで 8 施設で行ったが、その後適用拡大が認められなかった経緯があり、先進医療下では強皮症の治療はできないので、こちらの臨床研究でやろうと考えている。(宮本医師)

→公示をしているが、骨髄の治療のほうは、80 歳以上、心臓が悪い等いくつか適応外症例があり、そういう患者はより侵襲の少ない治療に振り分けざるを得ない。再生医療と関係ない血管治療、DDS 再生医療研究会の治療などを受けてもらっている。(宮本医師)

→足に壊疽があり手術が必要な患者は、治療技術が加わってしまうため、この臨床研究には入れないが、何らかの治療を受けられるように振り分けている。(高木医師)

→血管再生治療として行ったスタディで、潰瘍改善までの有意差は出ないので、今回は潰瘍改善にターゲットを絞りたいと思っている。(宮本医師)

#### (5) 申請者退席後の質疑応答

#### 「薬剤送達性(DDS)徐放化多血小板血漿(PRP)による血管再生治療」-第三種(臨床研究)

・申請書類は、再生医療等提供基準チェックリストに沿ってチェックした。書類に関しては問題ないが、倫理面については専門家の意見を待つ。申請書類には細胞培養加工施設の施設番号が必須。細胞培養加工施設がない医療機関は、企業に委託することが認められ、可能になった。今回の書類は細胞培養加工施設について添付書類がなく詳細は不明。(林委員)

◎細胞培養加工施設についての添付書類の提出を申請者に要請する。(竹内委員長)

・臨床研究を一気に 9 例まで実施しているが、対照群との治癒率の差が非常に大きいため、有効性・安全性の確保という点で疑問を持っている。通常臨床研究を始める場合は、まず 3 例実施し、安全性を確保したのち更に 3 例実施し、そこでまたチェックして継続確認するという方法をとるべきではなかったかと思う。(竹内委員長)

・高齢者が多いので有害事象の報告は即時行うこと。(猿田委員)

◎デザインのところでは有害事象のチェックと、3 例ごとに有効性をみて継続を検討することを要請する。(竹内委員長)

・チェックリストの省令第 13 条 (26-36) が説明および同意に関するチェック事項なので、今後の委員会では説明同意文書は必ず配布してもらいたい。(樺島委員)

・説明同意文書では、全員が治療群に入るとしか読めない。対照群に入る可能性があることを記載して作り直す必要がある。それを納得してもらったうえで同意してもらう必要がある。対照群は、他ではあまり受けられないような高度な医療が受けられるということだが、それはどこにも書いていない。

→同意書の 5 番はそれに該当することが記載されているのではないか。(山中委員)

→そうではなく、投与群も標準治療は続けられるということが記載されているだけ。本当に効果を見るのであれば、標準治療はやめるというデザインの選択もあるが、それは選ばなかったようだ。（髙島委員）

→もともと重症の患者ばかりなので対照群をおく必要はないのではないかと。治療の前の状況は明らかなので治療して前後を比較すれば、対照群はいらないのでは。過去の状況と比較すれば済むのではないかと。強いて対照群をおくならば FGF の治療群を対照にするのはどうか。（高久委員）

→このデザインだと高気圧療法との比較になってしまうので厳密な比較はできないと思う。（髙島委員）

→利益と不利益のところで、何もしないほうの群に入るかもしれないことを明記していないと同意文書としては失格。匂わせているのではダメ。（髙島委員）

→治験の割付はしっかり書いてある。この臨床研究は治験と同等の位置付け。（竹内委員長）

→対照群に入ったとしても、PRP が有効と判断されれば直ちに治療群に入れる。海外はそうしている。何ヶ月か待てば入れるということで納得が得られる。（高久委員）

→そうしないと訴えられる可能性もある。（山中委員）

→最初のチェック 4 週間後なので、その時点で有効性が明らかな場合は治療群に入れることにする。（竹内委員長）

◎同意文書の再提出を要請する。（竹内委員長）

・チェックリストの項目を順次網羅的にこの場で検討する必要があるか。（竹内委員）

→事前に担当委員が代表してチェックしているのでその必要はないが、気になる点を指摘してもらいたい。（林委員）

・DDS においてゼラチンと細胞加工物と混ぜて投与するということが、細胞加工については記載があるがゼラチン加工については記載がない。購入したものに処理を加えるということなので、その過程でコンタミネーションが起こる可能性があると思うが、処理のプロセスがわからない。（池内委員）

→クローズドサイトであれば良いが、出してやるというのであれば無菌施設でないが無理ではないかということだが、それがこの書類ではわからない。（林委員）

→特殊な処置をゼラチンに対して行うが、手術室には電気化学的な装置は置いていないので別室だと思う。細胞加工施設の見取図はあるが、そこにはそういった装置の記載はない。ゼラチンをどこでミックスするのかわからない。

◎材料のところにも問題があるので再提出を要請する。（竹内委員長）

#### 「自己骨髄細胞による血管新生療法」—第二種(治療)

・2002 年より先進治療として行われていたもので、有効性は十分に確認されているとのこと。（池内委員）

・チェックリストの 16 番（提供を受けた細胞は微生物等による汚染に対する適切な検査が行われているか）と、それから関連してチェックリストの 40 番（細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置）ということがあるが、いずれも記載がなく、実施せずということになっている。自家移植の場合は不要なのか。（池内委員）

→不要です。（林委員）

・チェックリストの 37-39 番（再生医療を受けるものの代諾者に対する説明）には記載がない。本人が同意しなければ治療を行わないという理解で良いか。（池内委員）

→同意書の署名欄には続柄があるので、代諾者は居る。申請書には記載がなくても同意書にあれば良い。（高久委員）

→同意を得ることが困難な患者を入れるかどうかは明確にすべき。倫理的には「代諾者を必要としない患者を入れる」としたほうがデザインとしては良いと思う。（髙島委員）

→既に全国で 10 年以上やっている治療なので、いまさら代諾者は認めないというのはおかしい。審議する必要があるのか。（高久委員）

→対象が 20-79 歳ということで、代諾者が必要な患者は想定していない。（林委員）

→この治療において代諾者が必要な患者を積極的に入れるつもりかどうかを申請者に聞いたほうが良い。（髙島委員）

→どちらにするか記載してあれば問題ない考える。（池内委員）

◎代諾者が必要な患者を治療に入れるかどうか申請者に問い合わせる。（竹内委員長）

・先ほど審議した臨床研究のほうも代諾は想定していないと思ったが、治療のほうよりもむしろ臨床研究のほうで「本人の同意能力のある患者」のみかどうかを明記すべきと思う。研究のデザインとして大切だと思う。日本医大ではいままでどうしていたのかを伺いたい。

（髙島委員）

→高齢者を入れているのだからそこはしっかり確認すべき。（猿田委員）

◎研究も治療も同意書を再提出してもらうので、代諾者のことははっきりさせる。（竹内委員長）

・施設の部分で、品質部門と製造部門の責任者は兼務可能になっているが、条文では「独立性が保たれていること」となっている。同一人物が時間帯によって重ならないように責任者になっているが、それで問題ないのか。（池内委員）

◎問い合わせをする。（竹内委員長）

・PMDA は臨床研究を医師主導の治験に移行していく方針なので、その方向で進めるよう提言したほうが良い。（猿田委員）

→それはこの委員会では言えることですか。（髙島委員）

備考	
----	--