

模擬審査委員会での質疑応答。グループの判断と意見、全体討論

第3回

1. 質疑応答

Q 過去の臨床研究を参考にして症例数を5例と設定したとのことだが、何を参考に、どのように設定したのか

A 検索した多くの臨床研究で症例数が5例であったことを参考にしている。また、実施可能な症例数と合わせて検討した。特に特定のエンドポイントに基づいて設定したわけではない。

Q 今、症例数の実現可能性について言及したが、実施計画書に記載しないのか？

A 記載したほうがよろしければ記載する。

Q 他の既存製品よりも優れているという直接的な証拠はあるのか。

A *in vitro* 投与等の結果に基づいている。直輸入して検討している。

Q 代替治療法がない患者を対象とするのがセオリーだが、今回はその手前である。そのような段階でも試験を実施する意義はどのようなものであるのか。

A 目の前にいる痛みのある患者を放置することはできない。また、若い患者が対象であり、人工関節は耐用年数があるので、少しでも生涯で人工関節を使用する回数を減らしたい。若い人だとその恩恵にあずかることができる。

Q なぜ、20歳から40歳としたのか。50歳だとだめな理由は？

A 人工関節を20年の耐用として、2回の人工関節留置を行うと80歳で3回目の手術が必要となる。これを2回にできるとしたらメリットがあり、40歳までが適当と考えた。50歳で留置し、20年×2回だと90歳となり、本当の意味での長期の有用性がわからないと考えた。

Q 将来的には年齢を上げることは考慮しているのか？

A 第二相試験以降で考慮したい。

Q ゲノム解析について同意書も別になり、配慮をしているが、品質管理としてゲノム解析が必要なのか？

A 人により増殖等が大きく異なっている。これは、遺伝的な要素が大きいと考え、ゲノム解析を行う。

Q 培養による遺伝子変異を調は調べるのか

A 培養前と、後と両方調べる。

Q ゲノム解析は品質管理なのか、むしろ将来的な研究を考慮して実施するのか。

A 品質管理と言うよりは、研究として実施する。

Q 移植前に培養液の無菌性検査を実施するようになっているが、長期的な培養の結果をみたほうがよいのではないか。

A 出荷前の迅速検査として設定している。長期培養は別途手順書に記載している。

Q 細胞調製が不良な場合のストップ/ゴーの基準は設定しているのか。

A 数、品質で設定している。

Q ウイルスの感染歴を確認することとなっているが、パルボウイルス B19 を除外している理由は？

A 自家細胞なので除外している。感染していれば貧血等症状が出るだろう。

Q 体重過多を除外する基準は設定されているのか？

A BMI を参考にするが、ケースバイケースなので記載しなかった。

Q 採血が 400ml である。体重が少ない方を除外する規定がないが理由は？

A 自己の細胞だろうからまず大丈夫だろうと考えた。実際には症例検討委員会を設置するので、その意見に従う。

Q 重篤な内分泌疾患が除外されるが、甲状腺はどうなるのか。悪性腫瘍がないことをどう考えるのか。

A 年齢を考えても悪性腫瘍は少ないと考える。一般的な診察で除外する。また、甲状腺疾患等は「その他、責任医師が不相当と認めたもの」で除外する。

Q 選択基準で、スコアリングを考慮しては？

A 検索した他の臨床研究では見当たらなかった。検討する。

Q 細胞培養が不良な場合、試験参加が中止となるが、どの程度の頻度を想定しているのかに関する説明がない等、記載が不十分では？

A 人で実施していないので、不明な点がある。疑義については、私がしっかり説明する。

Q 自己の血清を用いる。無血清培地は検討したのか？

A 比較したが、自己の血清の方が良好であった。

Q 説明文書で関節鏡を 52 週に実施すると記載されているが、拒否した場合にはどうするのか。

A 事前に十分説明して、同意してくれた方をエントリーする。しかし、拒否された場合には実施しない。

Q 骨髄穿刺の痛みは強いが、記載が不十分

A 吸引時の痛みについて追記する。

Q 軟骨再生が十分できるのではないかと推測しているが、と説明文書に記載されているが、動物実験からの推測か？

A その通り

Q 既存製品の記載について否定的だが、実際の数値や報告の結果を記載すべきではないか。

A 実施計画書には記載したが、細かいことを記載するとかえって混乱するかと考え記載していない。

Q 試験の説明分量が多く、スケジュール・フローがあったほうがわかりやすいのではないか。重篤な有害事象等わかりにくい用語がある。また、患者・被験者等用語を統一したほうがよい。

A 対応する。

Q 問い合わせの時間はいつでも可能か？

A 24 時間、常時対応する。

Q この再生医療がどれくらい効くと考えているのか？

A 生検でしっかりとした軟骨ができていることが確認できれば 10 年単位で 20 年くらいもつのではと考えている。

Q 人工関節と比較してどうなのか？

A 人工関節の方がリハビリ等は楽と考えている。ただ、人工関節は留置していると骨変化が大きくなり、長期的には不具合が生じる。人工関節を入れる回数をなるべく減らすのが目的。

2. 質疑応答後の承認の判断やコメント

グループ A

条件付き承認

- 選択基準は専門技術員を交えて検討する必要がある。
- 説明文書は、客観的な判断ができるよう、またわかりやすい用語で修正を要する。
- スタディ・デザインがわかりやすいようにフロー等で示すべき。
- ゲノム異常が出た場合の対応を追記する。

グループ B

条件付き承認

- 説明文書は、過度の期待を持たせないようにすること。第一相試験の位置づけの説明が必要。参加による利益の記載が過度ではないか。
- フロー等をいれてわかりやすい説明文書にする。
- 活動性全身性感染症がないことを適格条件に反映させること。
- 説明文書に骨髄吸引時の痛みを説明すること。

グループ C

条件付き承認

- ゲノム解析は任意であり、試験の主目的ではないことを強調する。
- 細胞の調製が不良であった場合に試験が中止となることを明確に説明する。
- 図等を追記してもっとわかりやすいように工夫する。
- 既存製品の有害事象の記載がわかりにくい。

3. 全体ディスカッション 委員会運営について (再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行時に開催されたため)

- 実際に委員会を運営してみて、外部委員が思ったよりも多く必要であった。また、委員長は出席確実な方を選ぶ必要がある。
- 一般の立場の委員を選ぶのが難しい。マスコミの方が適当なのかという議論もある（むしろ専門家ではないかという意見がある）。一般の委員としてどのように議論に参加するのが困っている例が多い。
- 一般の立場の委員を選ぶのが難しい。患者団体の委員も数合わせ的に選ばれた感を感じている方が多く、どのように議論に参加できるようにするのが今後の問題。
- プレ審査を行う際に、どの段階から料金を課せられるのが難しい。プレ審査を行うのか、どの部署が何をチェックするのが難しい。二重審査にならないのかの懸念もある。

- プレ審査をすると、本審議が円滑に進むので役にたつ。
- 誤字・脱字の確認は？ → 委員会でなく、その前にチェックするとよい。
- チェックリストを作成するとよい。
- 実際に開催して、委員から指摘はなかったか？ → 日程調整が困難。申請が重なると業務量が膨大となる。
- 申請の必要性が全ての研究で認識されているかどうか、を把握することが難しい。
- 第3種に該当する場合、研究者が再生医療等に該当することを認識していないために申請漏れが発生しないか。が懸念。

第4回

※第4回は一般の立場の方を対象として実施した。そのため、承認かどうかに関するグループディスカッションはなされず、質疑応答のグループディスカッションのみをこの回は実施した。

1. 質疑応答

Q 説明文書で手術や手順が文書だけだとわかりにくい。図表を付け加えて分かりやすいようにするか、文章をもっとわかりやすいようにして欲しい。患者としてはビジュアルで分かりやすい方がよい。

A 追加する。

Q 説明文書では、インプラントの埋入ができなかった方にどのような治療があるのかが分かり難かった。今後どうなるのかがわからない。代替の治療法があるのか。

A 自家移植や入れ歯のような従来の治療か、他の臨床研究となる。

Q 従来の治療を行えない方が対象となるのか。

A 従来の治療を行うことができるが、不具合な点があるので、それらを解決するために新たな治療法を開発したい。

Q 説明文書の期待される利益でどのようなQOLの向上がみられるのかがわかりにくいように思えた。インプラント同様なのか、煎餅のように固いものも食べられるのかがイメージしにくい。調製した細胞を移植し、骨が形成されるのを待つ間の研究参加中のQOLがわかりにくい。例えば食事制限があるのか、どのようなものが食べられるのか等具体的に知りたい。

A インプラントを入れて食事を食べることができるのがQOLの評価ポイントとなる。治療中どうなるのかは、ケースバイケースで予め細かく記載することは難しいが、記載したほうがよろしければ記載する。

Q 治療中も日常生活がどのように過ごすことができるかの情報が臨床研究への参加にとって重要な情報となるのではないか。

A 抜歯をして、縫合したのと同じくらいの侵襲なので、それを参考に、どの程度かわかるように記載する。

Q 苦情の窓口と、問い合わせ先の窓口が分かれている意味がわからなかった。夜間や週末に相談する場合の対応はどのようなのか。

A 法的に記載を定められているので分けて記載している。夜間や週末は、診療科でたいそ

うする。

Q インプラント装着の費用について、全て研究費か、被験者の負担分はどうか、がわかりにくく、勘違いが生じやすいように感じた。

A 表等で費用の区別が分かりやすいように追記する。

Q 世界で初めての試験か。他の試験と違うと言えるのか。

A この培養方法は初めてであり、元の細胞をどこから得るかが異なるし、同様の研究よりも骨がしっかりとできると考えている。

Q 骨がしっかりとできるということは記載しているのか。

A 誘導的になるかと考えて記載を控えている。

Q 科学的な根拠があるのであれば、記載してもよいのでは。

A それでは、表現に配慮して記載したい。

Q 文書が長く、読むとしんどい。図があると読みやすく、がまんできる。

A 図を追加するが、文章は削らなくてもよいのか。

Q 図があっても削って欲しい。

A 法規で求められている項目を記載するとこれくらいの文書量になってしまいます。支援部門と相談して対応する。

Q この治療の適用となる方はどれくらいを想定するのか。

A 高齢者の多くが適用となると考えられ、本当に有用とわかれば2、3千万人程度が最大可能と考えられる。

Q 治療方法が有望か、どれだけ社会に役立つのかがわかるので記載してほしい。

A 根拠を確認して記載する。

Q 説明文書で骨髄由来と臍帯由来の記載で違いがわかりにくい。

A 今までの情報があるものとしては骨髄由来であるので安全性等の情報がわかるように記載した。臍帯由来はまだ不明な点があるが、コストやウイルス感染等のリスクが低い等のメリットを想定しているが、不確実なので記載していない。

Q 避妊の期間の記載が分かり難い。

A 2年間の臨床研究の参加期間を想定している。

Q 終了後どうなるかの記載が欲しい。

A 追記する。

2. 質疑応答後の承認の判断やコメント

グループディスカッションは今回はなく、質疑応答後のコメントとして。

- 図表を加えて説明文書を分かりやすくしていただければ修正のうえ承認でよいのでは。世界初ということであり、進めていただきたい。
- 説明を分かりやすくしていただければ承認でよい。
- 説明を分かりやすくすれば、内容としても承認でよい。

3 まとめコメント

一般の立場の方がグループ・ディスカッションとしていろいろな意見を出す場とすることができた。これにより、方向性が見えてきたように思える。

第5回

1. 質疑応答

Q 研究デザインが2種類の細胞を用いることとなっている。有効性はどのように判断するのか？ 例えばヒストリカル・コントロールか？

A 他に治療法がない状況で、どのような予後となるかはヒストリカル・コントロールを含めデータがある。今回、生着が期待できる自己製品と、製品として均一と同種製品とを比較したい。副次的項目にあるように探索的に検討したい。肝生検も実施するのでしっかりと検証して、今後どちらを採用するかを決めていきたい。

Q 同種製品が肝硬変に有効か、等のデータやエビデンスがあるのか？

A 実施計画書にあるように国内でも他大学で実施している。先進医療も実施しており、ある程度有効性を認めていると考えられる。マウスを用いた動物実験を実施しており、実施計画書にも結果を記載している。免疫抑制マウスなので人でどの程度再現性があるかは不明であるが、実施はしている。

Q 代替療法の提示をしているが、標準治療をしての上乗せをしているのか。

A 基本的には支持療法の上乗せとなる。

Q 研究デザインが第1種と第2種を比較している。自己ではバラツキがあると説明があった。これと新たな同種製品と比較する意義がよくわからない。国内ではテムセルが使用できるが、なぜ使用しないのか？

A テムセルは他の企業が開発しており、我々の開発とは異なる。今回は肝動注なので投与量をしっかりと決めたい意図がある。製剤として均一である同種製剤で指摘投与量を決め、ばらつきのある自己細胞でそれが外装できるかを決めたい。

Q 同種製品で決めた指摘投与量が自己製品でも妥当かの根拠はあるのか？

A MSC は組織・ドナー年齢により性質が異なるという報告がある。増殖が速いとリスクは高くなると考えられる。増殖速度を考えて安全域を意識している。

Q 第2種でまずは実施して、第1種の臨床研究を実施するのが通常と考えるが、今回、両方を同時に行う試験デザインとした理由を知りたい。

A 自己製品で開発してきた。一方、製品として同種製品の開発が進められている。どちらがよいのかについてはまだ不明である。より早く両者の結果を得て、どちらの製品を用いて進めるのかに関する情報を得る手段として優れているものと考えた。

Q 同種製品について、細胞品質に関して詳細が記載されていない。また、細胞の凍結・誘拐を何回行われるのか、それにより品質の低下は起こらないのか？臍帯採取の基準に合致するのはどれくらいの割合か？

A 知財の観点から詳細は省いている。PMDA と相談し、一般的な感染症の検査は実施し、クリアーしている。治験を実施しているので関連法規に準拠している。異常がなければ臍帯の採取基準はほとんどクリアーしている。凍結は、採取後に凍結し、マスターセルから製剤に至る間で凍結する。凍結による品質の低下は検査しているが、特に認めてはいない。

Q 自己製品も凍結するのか？

A 基本的にはしない。被験者の状態によっては凍結もありえる。これで品質が変わることではないことは確認している。

Q ベネフィットについて、申請書や説明文書ではあまり記載されていない。どのような機序によって有効性を認めるのか等候補者の疑問に関して答えられる記載がよいのではないか。明確に記載されていない印象である。

A 抗炎症作用、自己組織修復作用を認めている。慢性炎症の解除につながる可能性がある。造血細胞移植により肝障害あるいは肝の線維化が改善されたという報告もある。我々が期待している機序等を詳細に記載しようと当初意図していたが、候補者に過大な期待をもたせてしまう懸念があるので倫理担当者からは控え気味にするよう指示があった。記載してよいというご意見でしたら、記載したい。

Q 同種で、他人の細胞をいれて生着すると考えているのか？

A 自己であっても生着しないことはある。HLA は発現していないので拒絶の機序は少ないが基本的には拒絶されると考えられている。ただ、今回は頻回の投与を行うので生着することがあるかもしれない。

Q 反復して肝動注を行うことの安全性の根拠はあるのか？

A 動物実験ではマウスは難しく、ラットでは1回はできるかどうかなので確認できていない。そのため用量漸増法を用いている。肝動脈は塞栓されても門脈系からの血流があり比較的安全である。週1回

Q 骨髄穿刺と肝生検の危険性の説明が弱いようである。自家の場合で、2回採取しても細胞調製が不十分な場合には投与に至らないことはもっと丁寧に記載すべき。リザーバーを用いるが詰まったり、トラップされる記載

A 通常の診療で用いている説明文書はある。それらを含めると分量が多くなりすぎることを懸念して今回は含めなかった。指示があれば含める。リザーバーのカテーテルは太いので

詰まる懸念は少ない。今回の細胞は凝集しにくい。何回か実験もしている。

Q 4回投与で、拒絶されるリスクをどのように見積もっているのか

A 自己製品は当然リスクはない。承認されているテムセルは海外の成人骨髄由来 MSC である。海外なので HLA もかなり違うことが想定される。それでも拒絶が問題となることはない。

Q 説明文書：実施レベルを開示しない理由は？4週まで検査の実施許容期間が設定されていないが、実施可能か？

A 被験者からして低投与量での投与群に入りたいと思うかが気がかりである。正直に答えると低投与量では被験者が参加してくれなかった経験がある。リクルートに大きな影響がある。また、被験者によっては、どのような段階にあるのかを他の人に話をしてコントロールできなくなることがある。実施許容期間は厳密に実施したく設定していた。ご意見により設定を検討する。

Q 自己の場合の骨髄採取の時期が不明であった。説明文書が自己と同種両方を記載しているとわかりにくいのではないか。分けた方がよいのではないか。

A 骨髄採取は登録してスクリーニングをしてから。採取してから細胞調製を行い、投与できるまでの期間はばらつきがあると考えているので詳細には記載していない。1つの試験であるので、1つの説明文書として。分けた方がよければ難しい話ではないので2つに分ける。

2. 質疑応答後の承認の判断やコメント

グループ A

判断：継続審議

- 第1種と第2種を同時にするのは安全性の懸念がある。そのため同一日に複数人の投与を行わない、指摘投与量決定後に当委員会に報告する、を求めたい。
- 治験と臨床研究の用語の区別が明確ではない。
- 骨髄採取からのスケジュールは再検討が必要。
- 自己と同種で説明文書をわけべきか、申請者が検討すること。
- 肝生検、骨髄採取、リザーバー埋入で用いている説明文書を提出すること。
- 投与レベルについて被験者には情報提供しない旨を説明文書により明記すること。

グループ B

修正のうえ承認

- 反復肝動注があるので、1例目の投与後十分に観察してから2例目を投与すること。
- 説明文書：投与細胞の種類によって分けたほうがわかりやすく、分けること。
- 骨髄採取のリスク・不利益に関して詳細に記載すること。
- 法的に第1種と第2種を同時に実施する試験は実施可能なのかを確認すること。

グループ C

継続審議

- 第1種と第2種を1つの試験で実施する合理性が乏しい。
- 先に同種を実施して、次に自家を実施して安全性はわかるだろうが、有効性はわかるのか。
- 第1種と第2種で説明文書を分けるべき。
- 肝生検を実施しても自家では細胞調製によっては投与ができない可能性があることをもっと説明文書の詳細に記載すべき。
- 選択基準の年齢の根拠がわからない。リスクが大きく年齢が高すぎる懸念がある。

グループ D

修正のうえ承認

- 外国の論文等を含めてできる限りの情報を増やすように。
- 免疫拒絶が起きる可能性があるので追記するように
- 説明文書の p.4 「あなたのような非代償期では、効果がないか、あったとしても限定的です」という記述は誘導的あるいは脅迫的ではないか。
- 実施計画書 p.8 除外基準で肝動脈塞栓術について誤記がある。

ファシリテーターからのコメント

グループ A 担当：議論が盛り上がり、時間が不足していた印象

グループ B 担当：議論のクオリティーが高く、議論も詳細で時間が足りなかった。

グループ C 担当：1つのテーマをじっくりと考えるグループであった。

グループ D 担当：フローに沿って議論ができていた。試験デザインの討論が深くなされていた。

3. 全体ディスカッション

- 2つの試験を1つにまとめるのは無理と感じる意見が多かった。
- リザーバーや肝生検等の侵襲的な主義について適切にリスクの評価がなされた。
- 本質的な問題が議論できていたのではないか。
- 実際の委員会ではもっと時間が限られていることが多いので、限られた時間をどのよ

うに使うのが大事

- 専門家の意見をどのように求めるのが大事。何を聞きたい、それによりどのように判断するのか、を念頭において専門家を活用することが大事。