

## 審査等業務の過程に関する記録

Advalife Science 特定認定再生医療等審査委員会

|   |  |                 |            |               |
|---|--|-----------------|------------|---------------|
| 開催日時  | 2024年3月12日(火) 18:00 ~ 19:00  |                 |            |               |
| 開催場所  | Web 会議システム(Zoom)を併用した開催  |                 |            |               |
| 議題(区分)  | <input checked="" type="checkbox"/> 再生医療等提供計画書の審査(新規申請)<br><input type="checkbox"/> 疾病報告の審査<br><input type="checkbox"/> 再生医療等の提供状況報告(定期報告)の審査<br><input type="checkbox"/> 再生医療等の適正な提供に関する審査( ) |                 |            |               |
| 治療/研究名・分類   | 多血小板血漿(PLATELET-RICH PLASMA:PRP)を用いた筋肉、腱、靭帯等の損傷及び慢性炎症の治療【第三種】(治療)  |                 |            |               |
| 整理番号  | 240301   |                 |            |               |
| 医療機関の名称   | 医療法人社団スマイル&ファイン いしがみ整形外科クリニック  |                 |            |               |
| 医療機関管理者   | 石神 等   |                 |            |               |
| 提供計画番号  | (新規審査のため未発行)   | 審査資料の受領年月日      | 2024年2月26日 |               |
| 委員の氏名等(敬称略)<br>★:委員長<br>☆:副委員長<br>※:女性委員<br><br>出欠<br>○:出席(会場)<br>●:出席(Web会議)<br>×:欠席<br>-:審議参加・採決不参加 | 出欠   | 氏名(構成要件)        | 出欠         | 氏名(構成要件)      |
|   | ●  | 阿部 純丈(分子生物学等)★  | ●          | 西村 千秋(生物統計等)  |
|   | ×  | 露木 琢司(分子生物学等)   | ●          | 飯田 侑乃(生物統計等)※ |
|   | ●  | 山本 洋平(分子生物学等)   | ●          | 村上 弓恵(法律)※    |
|   | ●  | 梅田 勝(臨床医)☆      | ●          | 河原 直人(生命倫理)   |
|   | ×  | 松谷 崇弘(臨床医)      | ●          | 伊豆 光隆(一般)     |
|   | ●  | 國保 敏晴(臨床医)      | ×          | 井戸田 祐佳(一般)※   |
|   | ●  | 荒岡 利和(再生医療等)    | ●          | 渡邊 愛(一般)※     |
|   | ●  | 深浦 真由美(細胞培養加工)※ | ●          | 野々垣 理恵子(一般)※  |
|   | ●  | 増本 崇人(細胞培養加工)   |            |               |
| 技術専門員(評価書)(敬称略)   | 國保 敏晴(医師・日本内科学会 総合内科専門医)   |                 |            |               |
| 医療機関の説明者(敬称略)   | 医療法人社団スマイル&ファイン いしがみ整形外科クリニック:川戸 勇士  |                 |            |               |
| 陪席者(敬称略)  | 事務局:上山 平八、寺田 千春、浅田 ゆり  |                 |            |               |
| 議論の概要と意見  | <b>1. 確認事項・報告事項</b><br>本計画を審査するにあたり、阿部委員長から本委員会の開会を宣言し、本委員会の審議に必要な委員会の成立要件を満たしていることを確認した。<br>また、國保委員が技術専門員も担当されたことが報告され、事前に提出された評価書を確認した。  |                 |            |               |

## 2. 提供計画の説明

申請者入室後、申請者より提供計画の概要について説明が行われた。

## 3. 質疑応答

以下の質疑応答があった。

(各委員からの質疑応答)

[質問]

『「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて』の課長通知では、責任者は別ではなく同一で構わないというように記載されているが、製造管理と品質管理を同時に行うことがないという前提だという風に記載されている。そこで、貴院ではこの製造管理と品質管理を行う場合に、どのような形で、製造管理の部門と品質管理を切り分けようと考えられているのか。(村上委員)

→[回答]

PRP 製造の流れを見ると、製造管理と品質管理の工程を明確に分けることは難しい。形式的なものになるが、PRP を抽出した段階で製造フローとして完結し、PRP 調整後に、外観や漏れ等がないかを確認するところを品質管理と分けざるを得ないという考え方である。これは、同一の者が連続して行う行為であるため、製造部門と品質部門を独立して分けられているのか微妙なところではある。しかし、これが分かれていないと判断されるのであれば、市中クリニックでは PRP 製造そのものが難しいこととなる。(川戸氏)

→[質問]

省令が意味するものというのは、少なくともダブルチェック等で、品質等に関しては安全を維持してほしいものと考えられるため、医師一人の場合は仕方がないことだが、例えば外観チェックであれば、看護師とダブルチェックを行う等の運用はできないだろうか。(村上委員)

→[回答]

「外観チェックの時点でダブルチェックを行う」という旨を追記する。(川戸氏)

[質問]

血小板数の測定は行わないとのことだが、このキットによる採取の確実性はどうか。(荒岡委員)

→[回答]

京セラの社内調査によると、白血球濃度にもよるが、通常、全血比 3.15 倍あるいは 5.19 倍に血小板濃度が調整されるということになっている。調整される血小板濃度は、患者の血小板の質によって異なるため、確実性は不明というよりも、仮にその血小板濃度が全血比 2 倍であっても、8 倍であっても、それによって投与の可否を決めるものではないため、あまり血小板濃度に関してこだわりはない。(川戸氏)

→[質問]

調整される PRP は患者次第であり、また、効果の有無がわからない、製剤の中身の安全性がわからない状態で投与されるのは心配である。

例えば、科学的に PRP 製剤の安全性の確認、調整された製剤に PRP が確実に含まれているかの証明等、何かデータの根拠の元に投与した方が良いのではないか。(荒岡委員)

→[回答]

PRP 治療そのものが自家血小板を使用するため、自家血小板を使用して製造した PRP が仮に少量、もしくは血小板の濃縮率が低い場合に、それを投与して効果がなかったというのは、それは PRP の効果がなかったわけではなく、PRP の調整自体から、その患者に関しては PRP 治療効果がないということになるだけである。

あくまで、他家ではなく、全て自己の血小板を使用するということで、治療効果がないというのは、PRP の品質によるものと判断するのではなく、PRP 調整そのものがこの患者にとっては不適當で、良い PRP が調整できないと判断する。(川戸氏)

→[質問]

「自由診療であるため」というところではあるが、やはり安全性が大事で、正しいものが投与されているのか心配なところがある。(荒岡委員)

→[回答]

このキットは、高濃度血小板が沈殿される遠心分離法が採用されているため、沈殿されたものに血小板が含まれないということはない。

企業側の研究結果にもあるが、血小板を沈殿させる方式のため、沈殿されるものがなければ、そもそも PRP 調整が失敗したということになる。また、調整されたものの中には必ず血小板が含まれているという前提でこの使用が決まっているため、この中身が不明ということはない。(川戸氏)

→[質問]

患者の状態によるものとあるが、例えば、血小板数が少ない患者でも、一律採血量は 20mL になるのか。

患者の状態が悪く、血小板数が低い状態で PRP 治療を行うのは、「治療効果がないかもしれないが投与する」ということになるのではないかと。(荒岡委員)

→[回答]

あくまで、このキットは、血小板数が少ない患者は、調整される PRP 量は少なくなるが、濃度はやはり 2.6～3.8 倍、ないし 4.7～5.9 倍に調整される。また、血小板数が多い患者は、調整される PRP 量は多くなるが、濃度は同じく 2.6 から 3.8 倍、ないし 4.7 から 5.9 倍に調整される仕様となっている。

そのため、どの患者に対しても、得られる PRP 量は異なるが、含まれる血小板濃度は同等になるはずである。実際に調整される血小板数は、患者の通常血小板数に影響は受けるが、調整される PRP に含まれているものや量は、治療にはあまり関係ないところである。(川戸氏)

→[質問]

自由診療なので、例えば、血小板数が 3 万～4 万と少ない患者でも、とりあえず治療してみれば良いのではないかと考えるようになるのかもしれないが、やはり除外基準等の何か基準を設けた方が良いのではないのだろうか。

含まれているものや量は、治療にはあまり関係ないのかもしれないが、製剤の質を担保するものが何もない状態で投与されるというのは心配である。

自由診療なので、当然良いと思うが、何か数値的な基準のようなものがあつた方が良いのではないかと思う。(荒岡委員)

→[質問等]

難しいところではあるが、実際に、ほぼこの手法で多くの施設でも実施されているが、特にこの治療に関して大きな問題が起きていることはないと思われる。特定の基準のマーカーを設けるというのは、難しいところもあるのではないかと感じる。(阿部委員長)

→[回答]

確かに難しいと思われるが、逆に、全血比 1.5 倍の PRP や、15 倍の PRP を調整することは、そのような遠心分離法がないため不可能である。そのため、必ずどの手法を用いても、白血球数にもよるが、基本的には 2~6 倍に調整されるのが今の PRP である。人為的に、10~20 倍の PRP を精製することは可能かもしれないが、単純に全血から、通常定義されている PRP は、2~6 倍にしか調整されないということになり、その中には、PRP と PRP 由来の成長因子等しか含まれないということになる。そのため、その成長因子がどの程度含まれるのかは患者で異なってくるが、その量を測定してから投与するとすると、PRP 治療のメリットが無くなるため、測定は出来ないと思う。

また、治療効果がなかったとしても、それは PRP 製剤内に必要な血小板が含まれていなかったとか、治療に必要な成長因子の量が少なかったというわけではなく、患者の血液の特徴からして効果がなかったと判断するものである。

効果がないかもしれないが投与するというわけではなく、効果を期待して投与するものであり、その旨を患者に説明しなければならない。(川戸氏)

→[質問等]

キットの性能、性質の担保は企業側が行っていると思われるが、これに関してアプローチするのであれば、血小板の表面抗原の CD41 を毎回定量する等の方法もあるかもしれないが、現実的ではない。キットの製品説明でも、そのあたりのデータのレンジは取れている旨が記載されているので信頼する。また、キットでの精製はそういうものだと定義付けて使用するしかないのではないだろうか。(山本委員)

→[質問等]

表面マーカーを測定するのは不可能であり、他に方法がないのが結論となるだろう。ただ、他に方法があったとして、手間がかかるために行わないというのは良くない。患者の利益と、医師一人で治療されていることも考えると、測定できないのは仕方ないことだと思う。(荒岡委員)

→[質問等]

今、PRP の調整方法は、ほぼこの方法で統一されている。また、効果については、患者は当然ながら同意書等で納得されたうえで参加されているはずなので、ある程度はこの方法で進めて問題はないと思う。(阿部委員長)

→[回答]

ご指摘の通り、できる限り、これまでの治療の実施状況等を書面で記載する。(川戸氏)

[質問]

原則として、「フォローアップを 1 カ月月後、3 カ月後、6 カ月後に設定、ただし、6 カ月未満でフォローアップが終わる場合もあれば、6 カ月以降も継続する場合もある」旨が記載されているが、フォローアップを一体どのような考え方でやっているのか疑問を感じる。治療を 6 カ月より早めるのか継続するのか、どのように効果を判定されるのか。また、2 回目の投与が、2 週間後という短いスパンで行う場合の判断は、どのような見解なのかご教授いただきたい。(西村委員)

→[回答]

PRP 治療は、個人差が大きいところなので 正確なことは言えないが、一般的には 1 カ月から 3 カ月にかけて効果がみられると言われている。

ただし、その中でも、繰り返し投与を継続することによって、治療効果が増幅されていくというような臨床研究結果もある。そのため、例えば、初回の治療において、患者の状態等を鑑みて、1 回投与での治療効果もあるだろうが、より効果的に治療を

行うのであれば、複数回投与を前提に治療を行う提案をして、同意を得た上で、2回目の治療を行うことも想定している。その場合、時期は、患者によって異なってくるが、効果の判定を診ずに 例えば1週間後もしくは2週間後に、再投与してみるということは、治療の期待として価値がある施術ではないかと考えている。

仮に6か月経たずして効果があらわれるのであれば、それは患者にとっては良いことであるし、仮に6か月経たずに効果があらわれ、痛みが改善した患者であっても、また数カ月後に痛みが再発するケースも当然あると思う。その場合は、その時にまた問診等を行った上で、PRP 治療再開の提案をするのではないかと考えている。(川戸氏)

→[質問等]

治療の効果を持たずに追加投与を行うことによって治療効果を さらに高めることを考えたいということは、最初の同意の段階で、きちんとその旨を同意文章の中に組み込むべきではないだろうか。

多くは1回投与での治療が想定されていると思われるが、その考え方からすると、最初から複数回の投与を念頭に置いて行うのは、また別の治療になると思うので、その場合には、きちんと区別して考えた上で同意を得る必要があるのではないかと。(西村委員)

→[回答]

詳細文書の「2回目以降の PRP 治療～」の文言に追記、あるいは変更し、同意文書に「複数回の投与を行う場合もある」というような形で記載したいと思う。(川戸氏)

→[質問等]

それで結構だが、同意文書には、効果を待たずに複数回の投与を行う場合や行わない場合等、「どのような患者にどのような治療を行うのか」をきちんと記載するべきだと思う。(西村委員)

→[回答]

おっしゃる通りだが、同意文書に、具体的に個別に分けて記載すると、文書そのものが煩雑になるおそれがある。患者には、口頭で説明することが大事なところであるため、あまりにそういった具体的な場合分けまでの記載は避けたい。(川戸氏)

→[質問等]

それは専門の立場から、適切な方法を選んでいただければと思う。(西村委員)

<事前質問及び回答>

再生医療等提供計画内の投与の中止基準について、治療効果が期待できないと判断とありますが、何をもちいて効果が無いと判断しますか？また、中止を判断するための客観的な指標(改善度の評価基準や中止を判断するに足る観察期間の設定)は設定していますか。

回答⇒詳細文書に記載のように、客観的には、追跡調査によって痛みに関する各種スケールを用いた患者からの聞き取り、または MRI 等の画像診断によって総合的に判断します。通常、効果は施術後1～3ヶ月かけて現れてくると想定しますが、PRP 治療の特質上、治療効果・効果の持続期間には個人差があるのは当然であり、自由診療という点を踏まえると患者の満足度という主観的評価も治療効果の大小・有無に大きく影響すると想定します。したがって、必ずしも全患者を統一して特定の効果指標を設定するわけではありません。

[質問]

(上記回答の)「患者の満足度」というのは、その指標が測りづらいのではないだろうか。

例えば、2 回目投与を、効果がありそうなので行うのか、逆に効果が期待できないから行うのか、続ければ効果があらわれるのではないかと思っ、治療を継続するか否を決めるのは、その中止基準があつてないようなものを感じる。文書が煩雑になるかもしれないが、何か同意文書に記載した方が良いと思う。

自由診療とはいえ、プロトコルがあり、それに従って行うべきだと思うし、自由診療だからと言って、雰囲気でも何でも良いというわけではない。そのあたりの中止基準を確実に決めることは出来ないかもしれないが、どういう場合に中止するのか、例えば、「患者が望まないため」など入れた方が良いのではないだろうか。

中止基準の『患者への治療効果が期待できないと判断した場合』というのは、判断が非常に難しいところになると思われるので、改めて文言を検討した方が良いと思う。(荒岡委員)

→[回答]

副作用が生じた場合にはもちろん中止となるし、また、効果があつたとしても、患者が 2 回目以降の治療を望まないものであれば、それは患者が中止を求めた場合ということで中止になるだろう。

中止基準は設けているが、例えば、画像診断で疾患部位が縮小されたので治療を継続する、あるいは、それが達成されなかつたので継続しない、という基準はあくまで患者それぞれ異なってくるため、そこまでの判断基準としては設けない。(川戸氏)

→[質問等]

『患者への治療効果が期待できないと判断した場合』という中止基準は、現段階で明確ではないので、外した方が良いのではないか。

結果的に、実際の PRP 製剤に治療効果があるかわからないという観点になっている。効果があると期待を抱いて投与し、たとえ効果があらわれなくても、プラセボ効果で効果を感じられるかもしれないが、それは実際に治療効果があつたとは言えないと思う。そのため、「治療効果が期待できない」という文言は、何をもちて言えることなのかかわからない。逆にそのあたりを入れない方が良いのではないか。(荒岡委員)

→[回答等]

医師の判断で、治療効果を判定しないということだろうか。(川戸氏)

→[質問等]

医師が効果ないと判断しても、患者が希望すれば治療を続行するという姿勢ということだろうか。(荒岡委員)

→[回答等]

あくまで PRP 治療は自由診療であり、自由診療の趣旨からして、患者が希望するものに関して、適応除外にならない場合は、治療を試してみる。患者にとっても PRP 治療を試すことは、これまでの通常の保険診療による治療では効果がない場合に、PRP 治療へ希望を抱いているものであるため、治療の判断に、患者の希望はしかるべきものだと思う。

「患者の満足度という主観的評価」と回答したのは、客観的な医師による判断に、患者の希望も影響するというだけの趣旨である。あくまで、中止を判断するのは、患者主体ではなく医師であり、判断根拠は治療効果が期待できるか否かである。(川戸氏)

→[回答等]

医師が、治療効果が期待できないため中止を判断するが、患者の希望によっては続行する可能性もある。結局、治療効果があつてもなくても治療するのかという話になる。

|      |   |
|------|---|
|      | <p>中止基準から削除するか、「医師の判断で治療効果が期待できない場合は確実に中止する」というような基準を設けても良いと思う。(荒岡氏)</p> <p>→[質問等]</p> <p>同意文書を修正するという形で良いだろうか。(阿部委員長)</p> <p>→[回答]</p> <p>わかりました。(川戸氏)</p> <p>上記以外の事前質問は、申請者からの事前回答により委員の了承が得られた。</p> <p><b>4. 審議内容</b></p> <p>申請者退室後、審議が行われた。</p> <p>委員長:指摘事項の修正が必要なため、継続審査が望ましいと考える。指摘事項の内容は計画の提供に重要な影響を与えないものであり、委員会の指示に従って対応するものであるため、指摘事項の修正を「簡便な審査等」で確認することによいか。</p> <p>全員:異論なし。</p> <p><b>5. 審議結果</b></p> <p>審査の結果、出席委員の全会一致により「継続審査」とするが、指摘事項の内容は本計画の提供に重要な影響を与えないものであり、委員会の指示に従って対応するものであるため、指摘を行った委員と「簡便な審査等」にて修正内容の確認することとした。</p> <p><b>6. 簡便な審査等</b></p> <p>2024年3月23日に修正された審査資料を受領した。</p> <p>2024年3月28日に指摘事項の修正漏れがあるため、再度修正するように事務局から依頼した。</p> <p>2024年3月29日に再修正された審査資料を受領し、以下の4名に修正資料を提供し、メール審査を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 阿部委員長</li> <li>・ 西村委員</li> <li>・ 荒岡委員</li> <li>・ 村上委員</li> </ul> <p>2024年4月11日に荒岡委員より、提出された修正内容が不十分であるため、再度修正するよう申請者に修正を依頼した。</p> <p>2024年4月12日に再度修正された審査資料を受領し、荒岡委員に資料を提供した。</p> <p>以上、2024年4月15日に指摘事項の修正が正しくされていることを確認した。</p> <p><b>7. 最終審査結果</b></p> <p>審査結果、本提供計画書が再生医療等提供基準に適合しているものと判断し、「承認」とした。</p> |
| 特記事項 | 2024年4月16日に認定再生医療等委員会意見書を発行した。  |