

200200114A

厚生労働科学研究研究費補助金  
厚生科学特別研究事業

異種細胞との共培養による皮膚の移植に関する安全性調査

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 吉倉 廣

平成15(2003)年 4月

厚生労働科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）  
総括研究報告書

異種細胞との共培養による皮膚の移植に関する安全性調査

主任研究者 吉倉 廣 国立感染症研究所長

研究要旨

異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」（平成14年7月9日付け医政局研究開発振興課長通知）の作成に引き続き、現在国内外において異種細胞と共培養皮した皮移植膚につき、その製造方法、使用の実態等を調査した上で、上記指針の適用上問題となる処を精査し、その結論を取りまとめた。

分担研究者

神田忠仁 国立感染症研究所遺伝子解析室長

A. 研究目的

免疫抑制剤等技術の進展により人から人への同種移植は定着し、待機患者が増加する一方で、慢性的に臓器の提供数が少ない点が問題となっている。そのようなことから、近年のバイオテクノロジーの進歩とあいまって、異種移植という新しい治療法の開発が促された。しかし、異種移植に用いる細胞、組織又は臓器に随伴した異種動物由来感染症の発生及び伝播の可能性が否定出来ず、これに対応する為各国でガイドラインの作成が検討されている。我が国では、昨年、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」が班研究（主任研究者吉倉廣）により取りまとめられ、平成14年7月9日付け医政局研究開発振興課長通知にて周知された。本研究班では、現在、国内外において実施されている培養皮膚移植につき、その製造方法、使用の実態等を調査した上で、上記指針の適用上問題となる処を精査し、取りまとめる事とした。これは、移植用培養皮膚はヒト由来であるが、異種細胞と共培養により製造される為、異種移植に該当する為である。

B. 研究方法

国内外において実施されている培養皮膚移植につき、その製造方法、使用の実態等を調査し、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」（平成14年7月9日付け医政局研究開発振興課長通知）の皮膚移植への適用に関する討議を行い（別添2）、最終文書とした。

C. 研究結果

（1）国内外において実施されている培養皮膚移植の実態調査

培養皮膚のうち、異種細胞を利用しているものがあるが、それらの製造方法を具体的に調査するため、共同研究者国立感染症研究所神田忠仁が2003年2月25-26日の2日間、米国のGenzyme Biosurgery (Boston, MA) とFDA CBER (Rockville, MD)で、調査をした（別添1参照）。

（2）上記調査結果を踏まえ、京都大学再生医学研究所井上教授、自治医科大学小澤教授、国立感染症研究所神田室長、国立動物衛生研究所清水所長、神戸大学法学研究科丸山教授、主任研究者感染症研究所吉倉所長、厚生労働省医政局研究開発振興課の出席のもとに、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」（平成14年7月9日付け医政局研究開発振興課長通知）の皮膚移植への適用に関する討議を行い（別添2）、最終文書とした。最終文書では、(i) 指針「3.3 インフォームドコンセントの方法及び内容」、「5.1 移植患者(1)、(5)、(7)」、「5.4 移植患者の記録」、「6.1.2 感染症発生時の報告」については皮膚移植に該当する個所を選択し、これを計画書で明記した上で実施すること、(ii) 培養に使用する細胞のワーキングセルバンクにつき、別添1の内マイコプラズマなど適切な微生物検査を予め決めておき品質管理を行うこと、(iii) 最終製品中の異種フィーダー細胞の存在有無の確認、(iv) 最終製品の一部試料の冷凍保存、などの指針の適用法を示し

た。(別添3)

D. 考察

取り纏めた文書を今後、医療現場に周知させ、今後の皮膚移植に際して具体的な指針となると思われる。

E. 結論

皮膚移植につき「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」(平成14年7月9日付け医政局研究開発振興課長通知)の適用法を示した。

F-H. 健康危機情報、研究発表、知的財産権の出願登録

何れもなし。

# CBER/FDA Questions/Proposals re Epicel: Animal procurement sources and facilities

- 1. a. Regarding animal procurement sources and  
source facility controls
  - FDA believes that this category of safeguards need not be applied to  
Epicel.

Subcommittee ; Agree

# CBER/FDA Questions/Proposals re Epicel: Screening of the Xenotransplantation Product

- 1. b. Regarding Pre-procedure screening of the xenotransplantation product
  - Screening for infectious agents
    - FDA has requested tests on the non-irradiated and irradiated murine cell line
  - Archive samples of xenotransplantation final product and nonhuman cells, tissues, or organs involved in manufacture
    - FDA requests that retention samples of murine cells and of final patient product be archived.

Subcommittee ; Agree

# CBER/FDA Questions/Proposals re Epicel: Recipient Education and Surveillance

- 1. c. Regarding Education and Surveillance of  
the Recipient
  - Informed consent
    - FDA requests informing the patients that the procedure is considered as xenotransplantation and the nature of the final product and potential risks
  - Extent and frequency of follow-up
    - FDA has no specific recommendations
  - Behavioral modifications
    - FDA has no specific recommendations

Subcommittee ; Agree 6, Disagree 6 , Abstain 2

# CBER/FDA Questions/Proposals re Epichel: Recipient Education and Surveillance

- 1. c. Regarding Education and Surveillance of  
the Recipient
  - Archives of patient samples
    - Since no known agents have been identified in the murine cell line, FDA requests no passive monitoring, but rather archiving baseline patient samples and samples as indicated only for suspicious infectious episodes. It is acknowledged that long-term recipient cooperation would be integral in compliance with this request.
  - Hospital infection control and health care workers
    - Since no known agents have been identified in the murine cell line, FDA has no specific recommendations beyond standard precautions

Subcommittee ; Agree

# CBER/FDA Questions/Proposals re Epicel: Database

- 1.d. Regarding a database with ability to track adverse events to animal source, patient, protocol, etc
  - Sponsor's database currently includes demographic data, clinical outcome and adverse event data.
  - FDA recommends the database should also include ability to:
    - Link the lot number of the 3T3 cells to the patient
    - Identify the data and location of any archived samples of the final product, and samples from the patient
    - Document clinical episodes potentially related to murine-derived infectious agents (e.g., fever of unknown etiology, neoplastic conditions, neurological disorders)

Subcommittee ; Agree 13, Disagree 1 , Abstain 0

## CBER/FDA Questions/Proposals re Epicel: Blood donor deferral

- 1. e. FDA recommends that information on blood donor deferral be made available to the recipient, and requests the committee's opinion on the whether deferral should be recommended for:
  - xenotransplantation product recipient
    - FDA recommends deferral
  - close contacts
    - FDA recommends that deferral is not necessary in the case of Epicel.
  - certain health care workers
    - FDA recommends that deferral is not necessary in the case of Epicel.

Subcommittee ; Agree 6, Disagree 10 , Abstain 0

Epicel® の異種移植に関する規制の状況等について（調査報告概要）

日時；2003年2月25日（火）10:00-12:00 Genzyme Biosurgery (Boston, MA)

Alexander E. Kuta, Vice President, Regulatory Affairs

Ratna Lingamaneni, Principal Associate, Regulatory Affairs. 他.

2003年2月26日（水）12:00-14:00 FDA CBER (Rockville, MD)

Philip D. Noguchi, Director, CBER

Eda T. Bloom, Chief, laboratory of immunology 他

訪問者；神田 忠仁 国立感染症研究所遺伝子解析室長

佐藤 陽次郎 厚生労働省医政局研究開発振興課

内容；異種移植の観点からの Epicel®の規制の状況等について；

- ・ 1987年にFDA（CDRH）の承認を受け、重傷熱傷患者に対し移植を実施。現在まで当該製品の移植を受けた患者は世界で約800人。
- ・ 当該適用に鑑み、米国では Humanitarian Use Device として補助金等を受けている。
- ・ 当該製品に対する異種移植の観点からの当該製品に対する規制の状況は以下の通り。（通常のガイドラインの適用とはしていない。）

- ① 3T3 細胞ワーキングセルバンクについて感染性微生物の検査を実施。
- ② 最終製品に3T3細胞が存在するかどうかの確認試験を実施。
- ③ 患者血液サンプル、最終製品サンプル等を保存。
- ④ 移植を受けた患者についてのモニタリングを実施し、疑わしい感染症が生じた場合には規制当局へ報告。
- ⑤ 移植を受けた患者当人の献血を制限。（近親者については制限しない。）

- ・ なお、当該規制が開始されたのは、異種移植の問題が生じた2000年以降であるが、それ以前のものについては実務上の観点から実施していない。

○佐藤課長補佐 それでは、これから「異種細胞との共培養による製品等に関する安全性についての研究班会合」を開催いたしたいと思います。

まず初めに、この特別研究の親元でございます石塚研究開発振興課長のほうから御挨拶申し上げたいと思います。

○石塚研究開発振興課長 研究開発振興課長の石塚でございます。よろしく願いいたします。

先生方には、常日頃から医薬品・医療機器の研究開発・振興行政に格別なる御高配を賜っておりまして、この場をお借りいたしまして厚く御礼申し上げる次第でございます。

本日は、年度末の大変お忙しい中を、また、急な招集で大変ご迷惑をおかけしましたけれども、お集まりいただきましてありがとうございます。重ねて御礼申し上げる次第でございます。

本日お集まりの先生方の多くが、昨年の異種移植に関する研究班から引き続きまた班員をお引き受けいただいているということでございまして、ご案内のように、昨年の7月に「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」を公表させていただいたところでございますが、この際にも大変お力添えを賜ったところでございます。重ねて御礼を申し上げます。

さて、今回、再び異種移植に関します研究班を開催する運びとなったわけですが、その背景につきましては、後ほど事務局から詳細な御説明を申し上げるわけですが、簡単に申し上げまして、マウスの異種細胞と接触させた細胞を用いる医療行為を伴う製品等の取り扱いにつきまして検討が必要となったということで、今回お集まりをいただいたところでございます。

前回の異種移植の検討の際には、当初予定されておりました具体例というものが中止となったということで、具体的な事例がない状態の中で検討をお願いしたというふうに聞いておりますが、今回は臨床応用も含めまして、実際に医療行為として実施されておりますケースに対する検討に対応しなければならない状況にあるということでございまして、大変難しい実務的な対応の必要に迫られているところでございます。こういった応用ケースを検討するに当たりまして、また再び国立感染症研究所の吉倉所長に班長としての御苦勞をお願いするということで今回もお引き受けいただいたわけですが、異種移植の専門的な観点から、先生方にもよろしくご協力を賜りますようお願い申し上げます。

厚生労働省といたしましても、2月上旬に米国で開催されました異種移植の審議会に当

課の職員を派遣いたしまして、また、類似製品についても、実際の適応状況というものを確認するために感染症研究所の神田室長とともに、企業や規制当局に赴くなどいたしまして、異種移植に関する情報収集を行ってきたところでございます。本日、そうした情報につきましても資料としてまとめておるところでございます。今回取り上げます製品を含む再生医療につきましては、昨年12月6日に総理大臣直属の内閣府官房でまとめられました「BT（バイオテクノロジー）戦略大綱」のほうでも、その重要性に言及されているところでございます。再生医療などの研究開発や製品化の推進というものを実施していく一方で、最先端の医療技術の集積でありますことから、倫理面、安全面の配慮というものが大変求められているところでございます。いろいろと周辺環境が厳しい状態の中で、この指針を定めていく必要があるということで、いろいろと御苦勞をおかけすることと思っておりますが、何とぞよろしく願ひいたします。

今回、専門の先生方に異種移植の観点からの積極的な御検討を賜りまして、当省としての再生医療等への対応というものに反映させていただきたいと考えております。大変御多忙の中、御迷惑と存じますけれども、ぜひとも御支援いただきますようお願いを申し上げます。冒頭の挨拶にかえさせていただきます。よろしく願ひします。

○佐藤課長補佐　なお、大変申しわけございませんが、課長はほかの会議に出席ということでございまして、途中退席いたします。

それでは、吉倉所長、司会をお願い申し上げます。

○吉倉班長　班員の先生は前と同じですよ。

○佐藤課長補佐　全く同じではございませんで、数名入れ替えの分もでございます。

○吉倉班長　大体顔を知っている間柄のようですが、一応委員の紹介をして、それから資料の確認をすることになっていますが。

○佐藤課長補佐　それでは、五十音順に、

- ・ 京都大学再生医科学研究所生体医学応用研究部教授の井上先生でございます。
- ・ 自治医科大学医学部教授の小澤先生でございますが、若干遅れられているということでございます。
- ・ 鳥取環境大学学長の加藤先生でございますが、本日は欠席でございます。
- ・ 国立感染症研究所遺伝子解析室室長の神田先生でございます。
- ・ 動物衛生研究所所長の清水先生でございます。
- ・ 神戸大学大学院法学研究科教授の丸山先生でございます。
- ・ 東京大学大学院農学生命科学研究科教授の吉川先生でございますが、本日は欠席と

ということでございます。それと、前回同様、オブザーバーという立場でございますが、

- ・ 九州大学名誉教授の野本先生でございます。

○野本オブザーバー 済みませんけれども、事務局の人にいつもお世話にならないといけないので、課長以外の方の名前を教えてくださいませんか。

○佐藤課長補佐 わかりました。それと、本日、製品の関係で御発表いただきます名古屋大学の上田実教授と、あとはJ-TECの半田様でございます。

最後に、事務局の紹介でございますが、私、課長補佐の佐藤でございます。よろしくお願いたします。同じく、益山専門官と小坂でございます。

本日の会議でございますけれども、異種移植に関しまして、今回の情報もそうですが、FDAですとか、あるいはOECDですとか、そういったところからさまざま情報を取っておりまして、我々のほうからも、ぜひこういった会議の情報の発信をやってはどうかということございまして、今回、議事録をとり、これを英訳いたしまして、それを最終的に公表したいということございまして、先生方のお手元にマイクがございます。当然のことながら、知的財産権等に関わる箇所については、事前に先生方のチェックをいただいて、御了解を得た後、公表というふうなことで考えてございますけれども、そういった考え方で会議のほうを進めてまいりたいと思います。

それと、お手元の資料でございますが、大変分厚い資料になっておりまして、頭紙の議事次第に続きまして、研究班の班員の先生方の名簿でございます。それから、資料1から5までと、参考資料1から6まで、合計11の資料でございます。たくさんございますけれども、もし過不足等ございましたら御連絡くださればと思います。

以上でございます。

○吉倉班長 それでは、先ほど野本先生の事務局の人の名前がわからないというのは、連絡するときに名前を入れてもらえばそれで済むので、よろしくお願いたします。

まず、そもそもこの研究班を始めたのは、さっきちょっと話があったのですが、一応はこの研究班でガイドラインといいますか、指針をつくった後、人の皮膚移植についてどうだというコメントというか、手紙があつて、どうしようかと。それは薬事法でやればいいのではないかと私は言ったのですが、そうもいかないということで、今日、上田先生のほうからお話があるようです。

それでは、上田先生、よろしくお願いたします。

○上田教授 今回、こういう形で話す機会をいただきましたのは、昨年7月に井上教授に

電話をさせていただきますと、「異種移植」というものの定義が、今から申し上げるグリーン型の培養皮膚がその規制の対象になり得るのかどうかということに関して御意見をいただき、検討をお願いしたことによって成り立ったわけでございます。培養皮膚の作製現場にいる人間といたしましては、これが果して異種移植というものになるのかということをいろいろな角度から検討いただきまして、米国の企業向けのガイドラインとして、特定のストレインの決まった3T3-J2というフィーダーレイヤーを使った場合は規制の対象にならなかったということを踏まえてのことでございます。

培養皮膚というのは、もともと非常に古い技術でありまして、1975年に、当時、MITの教授で、現在、ハーバードにいらっしゃいますハワード・グリーンという先生が、フィーダーレイヤーとして3T3-J2を使うことで、ヒト表皮の重層化に成功されたということに始まります。この重層化した培養皮膚の細胞は、ディスペーゼという基底膜を特異的に分解してしまう酵素で、シャーレから離すことができる。まず、重層化させることができるということと、細胞間結合を壊さないでシャーレから取り出すことができたことによつて、移植材料としての可能性が出てまいりました。以来、同様の方法でさまざまな方がこの3T3を使って研究をやられましたけれども、結果的には、グリーン研からちょうだいをしたJ2細胞以外の細胞では、確かに剥離もできるし、重層化もするのですが、とても脆弱なものしかできませんで、結果的には移植材料としては向かないということで、このグリーン型の培養表皮のみを研究対象にしてまいりました。

方法としては、ヒトでかなりの数、実施されておりますが、患者さんの皮膚を、着物で隠れる部分からほんの少し、本当に1ミリ角ぐらい採ってまいりまして、それをトリプシンで単離をいたします。単離をいたしまして、結合組織の部分だけ捨ててしまつて、表裏の単離細胞をフィーダーレイヤーの上に共培養するというので、培養表皮ができます。

これがざつとしたつくり方です。このようなグリーン研の株を持っている研究施設というのは日本では私のところを含めて3か所ございまして、聖マリアンナ医大の熊谷教授のところ、それから、これは確認をとっておりませんが、久留米大学形成外科にもあると思います。ただ、その細胞を使ってどのような研究をされているのかということはいくつもわかりません。というのは、私たちとグリーン先生との間での契約関係はございまして、私のところは、J-TECにしか出ておりませんが、他がどこに出されたかはわかりません。

私の研究としては、そういったつくり方を1980年の初めのほうからグリーン研でやっていたものを踏襲いたしまして臨床応用するというのでした。その臨床応用の結果を申し

上げるのが本日の私の役割かと思いましたので、今から、統計的なデータと代表症例を紹介するという事にいたします。

私たちが臨床応用を始めた80年の中頃は、既に聖マリアンナ医大の熊谷先生のところで相当数やっておられまして、私たちは移植の方法など、熊谷先生に教えていただきながらそれを踏襲してきたわけです。臨床応用の結果、どんな成績が出たかということは各施設から出ております。これは文献に出ているだけです、実際はもっと大量に行われていると私は思います。ペーパーとして出ているもの以外にも症例があるはずですが、それはつかみ切れませんので、一応、形成外科学会誌とか、ちゃんとしたジャーナルに載っているものだけのデータを持ってまいりました。

ここで問題になっている3 T 3 - J 2が使われた症例だけに限定していますから、同種移植も、自家移植も含まれます。アメリカなどのケースでは、それを凍結乾燥して使っているケースもありますけれども、とりあえずは日本のケースだけをご紹介します。

これは、久留米大学の形成外科が2000年に、形成外科学会誌に、熊谷先生のところにおられた矢永先生が発表された論文ですけれども、この場合は熱傷後にできた瘢痕組織に44例が使われた。それで、生着したのが、このグラフにありますように、44例中43例が生着をしている。植皮後の瘢痕というのは、恐らく皮膚移植で自家移植をやる時には足から採るのですが、ここの部分の瘢痕組織に移植したというケースです。自家で、かつベッドが非常にいいものですから 100%生着いたします。これは、どこの施設でもこのような傾向だと思います。これもグリーン研の3 T 3 - J 2を使っています。

これは、聖マリアンナ医大形成外科の培養表皮、自家でございますけれども、これも公表された時期が非常に古いものですから、熊谷先生の口頭発表では 600例とか出てくるのですけれども、論文に出ているのはこんなものでして、原疾患の内訳としては 267で、行われている症例で一番多いのはやはり瘢痕組織です。これも熱傷瘢痕が多いと思います。実際のフレッシュな熱傷というのは、こちら側に3度熱傷だけが書いてあります。刺青であるとか、これは恐らく皮膚科の疾患で、一旦治癒して瘢痕化したようなケースだと思います。それから、色素性母斑、白斑、採皮部というような場合、どこでもこんな結果になります。Ⅲ度の熱傷ということになりますと、これは自家移植をしないとかなり危険な状態になるようなケースですけれども、一番シビアなケースでも、大体これぐらいの比率では生着をしているということを示しておられます。なお、この論文の中で、合併症というのはほとんど書かれておりません。この場合、合併症はなかったと考えるべきなのか、3 T 3 - J 2に起因する合併症として同定できるような合併症はなかったのか、とにかく記

載はございませんでした。

これは同種の培養表皮ですけれども、これも3T3-J2を使っています。聖マリアンナも久留米も私のところも全部同じやり方で培養しておりまして、この同種を使われたのも似たような結果です。次に、ちょっとした工夫がございまして、凍結保存したケース、乾燥したケースというのもあります。こういったケースでも、かなりの臨床的な効果がございまして、これも、先ほどと同じ方法で移植されておりますけれども、生着率も、同種移植にしたからといって、培養表皮は特別悪くなることはなく、いずれ拒絶されてしまいますので、ドレッシング材として効いているのかなと思います。こういうわけで、同種の培養表皮移植は149例行われました。これにも合併症の記載はございません。

名古屋大学では、形成外科の鳥山先生という方が我々との共著で書いてくださったのがこういう結果でございました。患者さんは42例行っております。

これ以外に、かつて、うちで培養した表皮をよその機関で使っていただいたことがございまして、これも同じJ2を使っているのですけれども、中京病院の熱傷センターとか、保健衛生大学の形成外科とか、それから愛知医大とか、名古屋市立大とか、愛知県内で培養表皮を必要としているところに提供したことがあります。それらを、共通のプロトコルをつくっていただきまして調べてもらいました。観察者もバラバラですので確かなデータではありませんが、これに関しましても、自家の場合はほぼ100%生着いたします。

同種の場合ですと、成績は悪くなりますけれども、それにしても、半分はくっついたように見える。これは理屈の上ではくっつきませんが、バイオリジカルドレッシングとしての効果はあったような結果でございました。これは「マテリアルサイエンス・アンド・エンジニアリング」というところへ投稿しました。

実際の症例をお見せしますけれども、この方は自家の培養表皮を移植したかなり初期のケースですけれども、熱傷の患者さんです。足に慢性潰瘍があつて、軟膏療法が1か月ぐらい続けられましたが、結局治りませんでした。それで、自家の培養表皮を移植しますと、かなり有効に効きました。

これは培養表皮移植例ですけれども、巨大母斑ということで、2歳の女の子だったと思っておりますけれども、これも形成外科がやってくださった手術ですが、こういうところに移植をいたしました。この患者さんは、現在4年たっておりますけれども、再発の傾向はございません。

これは、培養表皮の同種移植の例ですけれども、以前、アフリカで培養表皮の移植をさせていただいたことがございますが、当然、監督官庁の許可を得た上でございまして、日

本人の培養表皮をJ-TECでつくってもらって、アフリカのガーナというところで手術に使いました。一種の皮膚の風土病でブルーリアルサーというものがあるのですが、これに関しては私、知識がございませんが、一種の感染症だといわれています。現地で行われている治療は、こういった感染部位をとにかく切除するという治療をしまして、それを再建するために培養皮膚を使ってくれという依頼があり、自家のメッシュグラフトと同種の培養表皮を使いました。

これも大変うまく生着いたしまして、3か月ぐらいずっと入院していた人も帰宅できるような非常にいい成績で、WHOでも、ベリーイェフェクティブのカテゴリーに入れていただきました。

これは、自家移植をするための採皮部です。採皮部は、このまま放っておきますと感染してしましまして、またブルーリ潰瘍ができますので、早期に閉じなければいけない。培養表皮を移植したところ、これは新鮮創のように見えますけれども、実は上皮化しておまして、術後10日でちょっと色が変わってまいります。そして、結果的には黒い皮膚になります。

これは私のところの口腔外科でやった手術ですけれども、口腔底に移植されていた皮膚を切除した後に、これは人工歯根という噛むための装置が入っていますけれども、培養した粘膜を移植しますと、こういったきれいな粘膜になる。こういうケースにもかなり使いました。

結論として言いますと、私のところで担当した限りでは、J2に起因すると思われるような問題点というのは全く経験しませんでした。ハワード・グリーン教授自身にも何度も会っていますけれども、彼は各国にこのJ2を供給しておりましたが、もんだいはないということでした。

○半田氏（J-TEC） 続きますしてJ-TECからですが、3T3-J2細胞の安全性試験項目として、ウシ由来ウイルス試験、in vivo試験、培養細胞試験のin vitro、延長XC試験、延長S+L-試験、マウス抗体産生試験、電子顕微鏡観察試験、逆転写酵素活性試験、造腫瘍性試験、核型検査、マイコプラズマ試験、これらはネズミ由来のレトロウイルスとか、ウイルスとか、細菌とか、それらのものをそれぞれ安全性を担保するためにやっている試験ですけれども、もちろん、これは全てネガティブという結果になっております。実際に既に製品化されていますEpichelという Genzymeの製品で実施されている試験項目と同一の試験を実施していて、全てにおいてネガティブであったということでございます。

これで終わらせていただきます。

○吉倉班長 それでは、時間もないので、続けて説明して、最後にまとめて質問したほうがいいかと思います。

○佐藤課長補佐 それでは、まず資料1でございます。これは研究班の設置の理由が書いてございまして、2枚目以降が上田先生のほうからいただいた文面でございます。

次に資料3でございます。神田先生と私で、先週、J-T E Cの製品と類似の製品と考えられておりますEpicelという製品を発売している Genzyme Biosurgeryという会社を訪問し、翌日、F D A C B E Rのほうに訪問いたしまして、Epicelの規制の状況についてお聞きしてきたところで、その報告内容についてです。

この資料の説明の前に、資料4と資料5の説明ですが、最初に申しましたように、最近、インターネットから資料入手可能でして、F D A、あるいはP H Sで、Epicelという製品に対し、どういった議論が行われているのかだろうという観点から調査致しました。まず資料4ですが、これが第3回の「Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation」と申しまして、一昨年11月30日に開催されたものでございます。Epicelに関する議論が8ページの下から、14ページの上から2段落目まで、この委員会で議論がなされております。簡単に説明いたしますと、8ページから9ページの終わりにかけまして、このEpicelの製品の説明があります。DR. HUDSONと申しまして、C D R Hの職員の方でございます。Epicelそのものが、いわゆる医療用具として取り扱われ、1987年に承認されているようです。この方がEpicelの製品についていろいろ説明を行っております。

9ページの下から2段落目の段落のあたりでございますが、この辺に、先ほど上田先生のほうから御説明がございましたように、共培養の表皮の自家移植というのが1970年代から盛んに行われて、いろいろと臨床応用されてきたといった記載がされています。

9ページの一番下から10ページの中ぐらい、3段落目まででございますが、こちらが米国P H S異種移植ガイドラインについての説明を行っております。10ページの3段落目の一番最後の文ですが、このガイドラインでこうした規定を定めるが、Epicelのような「良く知られたcell-line」については、このガイドラインそのものは適用しないということの記載がございます。

10ページの中段から11ページの上段にかけて、この委員会に先立ちまして、F D Aの異種移植に関する小委員会で様々な観点から検討したと。その検討結果について、10ページの4段落目から11ページ目にかけてその議論の内容を紹介しています。その後の11ページ以降については、この委員会でのやりとりが行われています。

資料5ですが、先ほど申しました Xenotransplantationのsubcommitteeが2000年の1月13日に開催された際の議事録です。Advisory committeeはP H S全体でやっているようですが、こちらのsubcommitteeはF D Aの会議のようでございます。午前中は、異種移植の患者の輸血の可否についてずっと議論を行っておりまして、このEpicelに関する問題がどこから議論が始まるかと申しますと、40ページからでございます。40ページの中ほどにDR. AUCHINCLOSSが「それでは、10分間の休憩をとろうか」といったふうな記載があって、Recessという括弧書きのところがございますが、この10分間の休憩をとった後から、80ページの下から7行目、Recessというところがまたございますが、ここまでがEpicelに関する議論です。

最初に Genzymeの会社の方からプレゼンテーションが行われております。代表取締役の方も来られまして、製品の説明を行っております。途中から、この Genzymeの方が移植を受けた患者さんを連れて来られまして、ページで申しますと43ページですが、この製品は人道的な見地から重要な製品で、大変役に立ったと陳述を行っております。

54ページから午後のセッションということで、F D Aからのプレゼンテーションがございます。56ページの下の方の、DR. BLOOMという方の御発言から、F D Aはこの製品についてどう考えるといった陳述がおおよそ3ページにわたりまして行われております。基本的な考え方といたしましては、この製品は、大変古いものであって、広く使用もされているといったことがあるのですが、こういった異種移植の観点からの事態に対しまして、F D Aからの提案をおこなっております。参考資料6が、この実際の会議でF D AのDR. BLOOMが実際に使用した資料でございまして、こちらの1ページから6ページまで、F D Aの提案が具体的に記載されております。

それに対しまして、このsubcommitteeで、F D Aの提案に対して賛成か反対かという裁決を行った結果が、参考資料6の下の方のほうにございます。例えば、3ページ目には、Agreeが6、Disagreeが6、Abstain、これは態度保留と申しますか、棄権の方が2とございます。こういった裁決を行っているということでございます。

資料5の流れを説明しましたが、また戻って恐縮でございまして、資料4の10ページの第4段落目からでございますが、subcommitteeでの議論の内容を紹介しております。資料4の議論の部分につきましては、主に、どうして表決が分かれたのかといったところを中心に、参考資料6で説明しますと、3ページの患者の教育やサーベイランスの考え方に対しまして、F D Aはインフォームド・コンセントと教育をやってはどうかといった提案をしております。それに対し、賛成が6、反対が6ということで、意見が分かれた結果とな

っております。どうして意見が分かれたのかの説明が資料4の11ページ以降で行われております。

意見の分かれたところで申しますと、参考資料6の最後の6ページですが、これはEpicelの製品の培養皮膚移植を行った患者さんが輸血をしていいかどうかの問題でございます。FDAは輸血はすべきではないといった提案を行っていますが、それに対して、輸血を認めてもよいのではないかとといった方が10人いたということで、どういう議論があったのかといった内容が資料4に載っています。

大変話が長くなって恐縮ですが、事前にこういった資料を入手したということもありまして、最終的な結論の部分が、実際どういう規制がなされていて、実際どういった対応をとっているのかといった部分が不明ということがございましたので、そういった観点から、先週、神田先生と私で米国に行ってまいりました。

こちらの調査報告に入る前に、残りの資料の説明をさせていただきますと、参考資料1が7月9日に通知しました異種移植のガイドラインです。参考資料2は、まだドラフトの段階ですが、このガイドラインを英訳したものでございます。こうしたものもできればホームページ等に掲載する予定です。参考資料3は、製品に対する異種移植の適用について、米国で、今、検討を行っているものでして、3ページに線を引いている部分がありますが、その中にも、FDAは全てこれを適用しろというふうに言っているわけではなくて、こういった「well-characterized」で、「long-established」な cell-linesのものについては、これらの全てを適用する必要はない旨記載されています。

参考資料4は、先ほど若干申しましたが、異種移植全体として、輸血を禁止したほうがいいのかどうかの議論の中で、一般的に我々のガイドラインのほうでも、本人のみならず、近親者及び医療従事者の方も含めて輸血を禁止するといったことで考えられておるのですが、参考資料4の7ページの上のほうで、well-characterized cell line等については、これを全部適用するわけではなくて、ケース・バイ・ケースで対応しますといった内容で今、検討を行っているというものでございます。

参考資料5は、これが先月の3日、4日に行われましたSACXの第5回目の資料でございます。2日間にわたりまして、現在、異種移植のトピックになっている内容について、検討を行っているもののアジェンダです。インフォームド・コンセントの部分について、2枚目の裏のほうの1時55分からのセッションで、こうした製品のインフォームド・コンセントをどう考えるかという内容が検討がなされております。

最後に資料3ですが、海外の調査の報告でございますけれども、先ほど申しましたよう