

に、インターネットから取れる資料をいろいろ検討し、実際どういう規制が行われているのかという調査してまいりました。まず、Epicelの適用ですが、重傷熱傷患者、つまり30%以上の皮膚が熱傷で損なわれたといった患者に対するものでして、現在まで累積で800人程実施されています。聞いたところによりますと、日本でも、正確な数字はわかりませんが、少なくとも1人以上10人以下というふうな形で実施されているというふうなお話をしております。

この製品については、対象が重傷熱傷患者ということで、人道的見地から、HUD (Humanitarian Use Device) に指定されておりまして、補助金等や何かを受けていると聞いております。そういう点では、アメリカでは、規制する観点と、育成する観点と、両方の観点から検討がなされているということでございます。

それに加えて、異種移植の観点から、当該製品に対する規制ということございまして、ここに書いてございます①から⑤までの規制が行われております。

まず最初でございますが、使用いたします3T3セルの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する。それに加えて、②といたしまして、最終製品プロダクトに対して、3T3細胞が存在するかどうかの確認試験を実施しろというふうなことでございます。先ほどの議事録のほうを見ますと、必ずしもゼロというふうなことでもよいというふうな記載もございまして、まず、こういった検査が重要だといったことを申しております。③でございますが、患者血液サンプル、最終製品のサンプル、こういったものを保存する、アーカイブするというふうなことでございます。④でございますが、移植を受けた患者についてのモニタリングを実施し、このモニタリングについては、定期的なものというよりは、こちらの用語ではパッシブ・モニタリングというふうに申しております。感染症や何かの報告があった場合に、それを記載する。積極的にモニタリングを実施するというふうなものではないということを書いてございますが、こういったモニタリングを実施いたしまして、疑わしい感染症、原因不明の感染症等が生じた場合は、規制当局、この場合はFDAですが、こちらのほうに報告しろというふうな内容になっております。それと、⑤でございますが、先ほど申しましたように、subcommitteeのほうでは、ここまでやらなくてもいいのではないかと申しておったのですが、現状だけから申しますと、移植を受けた患者当人の献血を制限しているというふうな状況がございます。これは、インティメイトについては制限しないというふうなことでございます。

この規制でございますけれども、当然、異種移植の問題がアメリカでも生じたのもここ3~4年ということございまして、基本的には、以前に実施されたものもあるわけ

でございますけれども、そういったものについては、特にこういった①から⑤のような規制はかけていないというふうなことのようにございます。

2ページ以降でございますが、これは大変読みにくい内容になっておりまして大変恐縮でございます。これは、GenzymのBiosurgeryのほうでいただいていた資料をそのまま載せてございまして、最初にずっと説明や何かが載っております、これはページを振っていませんでしたので大変恐縮でございますが、インフォームド・コンセントの内容が上から11ページ目、Patient Grochureということで Information on blood donationということで、実際どう書いてあるかといったふうなことがございまして、Never donate blood or blood parts,tissue,breast milk,egg,sperm,or other body parts for use in humans because of the potential risk of carrying an infection that is transmitted from mouse cells to humansというふうなことで、基本的に禁止しているという内容になっております。

それと、その後、暗くて大変見にくい資料になっておりますが、Epicelのデータベースということでございまして、いろいろ患者さんの名前ですとか、移植を受けた年月日ですとか、もとの細胞の感染症に関するデータでございますとか、こういったデータベースをGenzymのほうでつくって持っているというふうな内容のものでございます。

それと、大変見にくい資料で恐縮でございますが、後ろから3枚目ぐらいからNeuro Cellという製品との比較ということで書いてございますが、このNeuro Cellという製品は、ブタの胎児の生きた細胞をパーキンソン病の患者に対して頭に埋め込むといった製品でございまして、異種移植の観点からも大変危険性の大きい製品がどうも承認されているようでございまして、これとの比較で、このNeuro Cellについては、例えば妊娠を避けるためにコンドームを使用するとか、こういったことをやっているけれども、Epicelのほうではやっていないとか、そういった比較の資料が一応出ております。要は、Neuro Cellのほうではこれだけ厳しい規制がかかっているけれども、Epicelのほうでは簡単なものでやりますよと。大変見にくい資料で恐縮でございますが、こういった御説明がGenzymeのほうからございました。

大変長くなりましたが、私のほうからは以上でございます。

○吉倉班長 そうしたら、神田さん、何か追加がありますか。

○神田班員 向こうの説明が非常によく、事前に彼ともちょっと話しましたが、基本的には彼が説明したことに尽きるというふうに思います。

○吉倉班長 それでは、議論に入ったほうが良いと思いますが、先生方から質問等、よろしくをお願いします。

○神田班員 ちょっと技術的な質問をよろしいですか。この培養皮膚は、組成といいますか、その中に表皮のいわゆるベイサルレイヤーにかなり由来するような細胞というのは、つまり無限増殖能を持つような細胞というのは入っていないのですか。

○上田教授 幹細胞という意味でしょうか。

○神田班員 ええ、そうです。

○上田教授 それは入っていると思います。

○神田班員 ということは、これは実はマウスの細胞と接したヒトの細胞が、そのまま非常に長い間、体に残ると。

○上田教授 その可能性はあると思います。

○神田班員 この点は、実はGenzymeの人は答えてくれなかったのです。

○上田教授 そうでないと、狭義の意味での培養表皮にならないと思うのです。増殖能のない移植材料であればドレッシング剤と変わりませんので。

○清水班員 安全性試験項目というのは、当然のことながら、患者さんごとというか、オートの系ですから、その都度、全てやるという意味ですね。

○半田氏 これは3 T 3 - J 2ですので、まず、セルバンクでの実施ですね。

○清水班員 でき上がったものではなくて。

○半田氏 でき上がったものについても、当然必要なものについては検査をやりませけれども、患者さん自身にウイルスの元がないですし、3 T 3 - J 2から感染することもございませんので、結果として、やるものについては幾つかのものだけを実際にはやって出荷検査しています。

○吉倉班長 これは、植えるときに、3 T 3 細胞はネズミの皮膚に残っているのですか、残っていないんですか。

○半田氏 わずかながら残っていると思っています。

○吉倉班長 別に完全に取るように特別な操作をやるわけではないわけですね。

○半田氏 ある程度はやりませけれども、目視の状態ではほとんど見えない状態までいくのですが。

○清水班員 先ほどの調査報告の、マウスの細胞がコンタミが残っているかどうかの確認はするという事項がありましたね。

○神田班員 彼らは、1%以下ぐらいという数字を出していましたね。

○半田氏 そうですね。

○吉倉班長 1%以下がクライテリア・・・。

- 神田班員 クライテリアというか、彼らの試験では1%以下であったと。
- 吉倉班長 以下にしなければいけないということですか。
- 神田班員 F D A側はマウスの細胞のコンタミ程度を調べるように指示していますが、  
1%以下がクライテリアとしているわけではありません。
- 吉倉班長 移植のときのね。
- 神田班員 ええ。
- 佐藤課長補佐 その議論でございますが、資料4のほうで、先ほど申しましたように、  
ちょっとございまして、資料4の11ページの下から3人目のDR. SYKESがinvestigators had  
to demonstrate that there were no murine cells contaminating the final productと  
いうふうに言っていて、これはどれぐらいの感度で、どういった検査法ではかられな  
ければならないのかといった質問に対しまして、DR. HUDSON は一応答えています。
- 吉倉班長 資料の何番ですか。
- 佐藤課長補佐 資料4の11ページの下から3人目のDR. SYKESが質問を行っておりまして、  
マウスの細胞がないというふうに言っているけれども、どれぐらいの感度で、どういった  
方法でやるべきだというふうに考えているのかというふうなことで、先ほど申しましたけ  
れども、DR. HUDSONは医療用具の担当の方でございますが、この方が答えております。こ  
の中では、全くないというところまでは求めていないけれども、効能、センシティブティ  
や何かについては今後検討しますというふうに申しています。全くないというところまで  
は求めないけれども、その程度のレベルまで求めているというふうなことだと思います。
- 吉倉班長 方法で違うから。
- 神田班員 彼らの言っているのは、マウスのセルを蛍光染色してF A C Sにかけるとい  
う方法と、リアルタイムのR T P C Rで検出しているのです。
- 小澤班員 アメリカのほうでは、J 2以外の3 T 3もいろいろ使われていると。
- 佐藤課長補佐 残念ながら、我々もそこは聞いてこなかったのですが、少なくとも、  
我々が手に入る資料だけから見ると、培養皮膚に関しまして検討されているのは、どうも  
このケースしかないようでございますので、もう一度見直してみますが、私が見ている範  
囲ではこの検討しか行われていないようでございますので、そういう意味では、このケー  
スしかないのではないかと考えております。
- 小澤班員 もう1つ、話がこれとはずいぶん違いますけれども、レトロウイルスベクター  
などをつくるときには3 T 3を使いますね。そういうレトロウイルスベクターの産生細  
胞そのもの、3 T 3を頭の中に入れてたりすることもありますね。ああいうものについては、

異種細胞という観点からの議論はどういうふうになっていますか。

○佐藤課長補佐 頭の中に入れるというふうな議論は私は見ていないのですが、ありましたのは、どうも不妊治療の際に、胚細胞をマウスのセルを使って共培養するというふうなものがありまして、これは、製品というよりは、やはり医療行為の中で実施されているようなものでございまして、おぼろげですが、たしかアメリカでも15施設ぐらいでどうも実施されているというふうな話があるようでございまして、それに対しまして、実際、ここに書いてある規制と類似の内容の規制を求めるペーパーを出しております。ですから、先ほどの説明の中にもありましたけれども、個別個別、ケース・バイ・ケースで対応するというところもあるようでございますので、そういった個別に出てきたケースに対して検討を行っているということだろうと思います。私が見た範囲では、まだその2つでございませぬ。これと、不妊治療の際の胚細胞との共培養のケースです。

○吉倉班長 今回のケースは、先生が言ったのは3 T 3でレトロウイルスを増やしてやるものでしょう。その場合、細胞のかすがまじらないように精製できないですからね。

○小澤班員 ウイルス上清だけではなくて、細胞そのものを打ち込むこともありますので。

○吉倉班長 遺伝子治療でありましたか。

○小澤班員 ええ。脳腫瘍などでは、レトロウイルスベクターの産生細胞株（マウス 3T3由来）をそのまま脳内の病巣に注入する遺伝子治療が、数100例行われています。余り効果なかったようですけれども。

○吉倉班長 日本ではないでしょう。

○小澤班員 ええ。

○吉倉班長 外国の話ですね。他にいかがですか。

なければ、私から少し質問したいのですが、この3 T 3は、今、世の中に2種類あるんですよ。この3 T 3-J 2というのはどちらですか。マウスのオリジンは何ですか。それが1つ。

それからもう1つは、調べてもらえればすぐわかると思うのですが、グリーンの3 T 3だとすると、雑系のスイスマウスからのものではないかと思うのです。それから、あと、マウスレトロのプローブでサザンブロットをやると、かなりコピーが出てくるはずだけれども、これは、それぞれのコピーがいわゆる全部ディフェクティブかどうかというのはチェックしてありますか。先のような実験をやれば、感度が悪いから出てこないのは当然ですが、3 T 3細胞の中にあるレトロウイルスのゲノムがディフェクティブになっているかどうかというのはチェックしておられるのですか。これは調べればわかるはずだと思うけ

れども。オリジナルの3 T 3だと、かなりバンドがたくさん出てくるはずですよ。

それから、資料3の四角の中でワーキングセルバンクに関して感染性の微生物検査、例えばマイコプラズマとか、大体わかるのですが、最終製品に3 T 3細胞が存在するかどうかの確認試験については、さっきのような話で、方法によって感度が違うかもしれないけれども、一応ある方法によってチェックをしようという考え方ですね。これはFDAの考え方と考えていいわけですか。

それからもう1つ、患者血液サンプル、最終製品サンプル等を保存と書いてあるけれども、これは医者が保存するのですか、それとも、どこが保存するのですか。

○神田班員 これは会社がやるんですよ。50年保存すると言っていました。

○吉倉班長 そうすると、この会社が保存して、患者名とか、そういうものは全部、個人情報に入れて保存するのですか。

○神田班員 さっき佐藤さんが言ったデータベースの中に全部入っています。

○佐藤課長補佐 データベースの例を見ますと、患者名も、ファーストメーム、ミドルネーム、ラストネームを入れるところがあるので、基本的には患者名も入ると。

○吉倉班長 わかりました。要するに、会社が患者名から全ての情報を持って、しかも、患者の血液サンプルを保存するということですね。

それから、最終製品サンプルも一部チョン切って保存するわけですか。

○神田班員 そう言っていました。しかも、できる限り生きたまま、細胞が死なないようにして保存すると言っていました。

○吉倉班長 死なないでというのは、マイナス80度か何かで。

○神田班員 液体窒素と言っていました。

○吉倉班長 液体窒素で、生きたままですね。

○神田班員 ええ。

○吉倉班長 それから、4番目の患者についての「モニタリングを実施し、疑わしい感染症が・・・」というのは、要するに何かあったら報告しろと。報告する場所はFDAですか。

○神田班員 ええ。FDAと言っていました。

○吉倉班長 FDAはその報告をどうする気ですか。この報告があったとき、どうするかというのは何か言っていましたか。

○佐藤課長補佐 私が見た範囲ではないですが、基本的に、このSACXの会議そのものがPHS全体で、要はNIHもCDCも当然入ってやる会議ですので、そういう意味では、

ファーストコンタクトはFDAだけれども、場合によっては、CDCとか、そういうところに情報も当然配布されるでしょうし、適切な対応がとられるだろうというふうに思います。

○神田班員 直ちに原因の探索を始めるということでしたね。

○吉倉班長 その責任母体はどこになるのですか。

○神田班員 それは聞いてこなかったですね。

○吉倉班長 結局、我が国でこれに近いことをやろうとした場合、一体どこが報告を受けて調査をやるのか。あと、患者当人の献血を制限と。近親者については制限しないというのは、OECDの会議のときもこれはかなり問題になったのですが、近親者とは何ぞやと。行きがかりの女性もいるし、それまで近親者かと。アメリカのは、わりといい線なのかもしれないのですが。さて、これで皮膚移植を日本でやる場合はどうするか。多分、これは異種移植全般について、一応、ガイドラインをつくったわけですが、個々の事例で、やはりケース・バイ・ケースで、その中のどこを適用するかとか、そういうことを今から考えていかなければいけないのではないかと。

考えていく場合、どこの場で考えるかという問題がありますね。それで、今、例えば製造承認を出したとしますね。製造承認を出すときに、この異種移植のガイドラインを一応つくりましたでしょう。これにつき合わせて、例えば四角の中で、①、②は製造承認にかなり関係するところなのでいいのですが、③は日本だと一体どこにするんだと。このガイドラインでは、一応これは医療施設になっていますね。医療施設が50年か何か保存することになっているんですよ。③について、皮膚移植についてはFDAでやっているけれども、日本でいわゆるアーカイブとモニタリングを一体どこでやるのか。いわゆる製造承認の申請が来たときに、このガイドラインの中のどの部分を適用しなさいと言うのか。審議会がやるのか、あるいは審議会でないところがやるのか。そういう手続上の整理というのが多分必要だと思うのです。この委員会で、このときはこうだと言うわけにもいかないかもしれない。

○佐藤課長補佐 そういう点では、まだ省内の調整のほうも済んでおりませんで、もしこういった規制を何らかの形でかけるということであれば、薬事法の中でやるのか、あるいは日赤や何かも含めましたそういう体制の中で対応する部分があるのか。当然、薬事法の規制の中に入ってこない医者が直接実施するようなケースも先ほど上田先生のほうからのご紹介もありましたが、対応方法といたしまして、いろいろな部署が考えられますので、そういった具体的な手続や何かにつきましては、ちょっとお時間をいただきまして、我々

のほうでも検討する必要があると思います。この研究班では、異種移植の観点から、こういった規制をどこが行うとか、実際、具体的にどうやるとかといった観点よりも、そもそもこういう規制が妥当なものなのかどうなのか、その点について御意見を賜ればというふうに思っております。

○吉倉班長 簡単に言うと、資料の四角の中でいいかどうかという感じですね。

○佐藤課長補佐 ええ。こういう規制が妥当なものなのかどうかといった観点から御議論願えればと思います。

○吉倉班長 上田先生、このFDAの考え方はどうですか。

○上田教授 正直言って、それを判断する力がないですね。

○吉倉班長 これが実際にできるかできないかということでもいいのですが、例えば患者の血液サンプルと最終製品サンプルを50年間保存すると。

○上田教授 病院がですか。

○吉倉班長 ええ。病院の場合は教授も代わるし、どんどん代わるから、これは言うは易しく、結構大変なんですよね。それと、OECDの異種移植の会議のときもあったのですが、多分、このEpicelのように会社を中心になって、いろいろな国でトライアルをやる。實際上、データはやはり会社がまとめておいたほうが、よりたくさんの情報が1つのところにまとまるというようなことで、会社がこういうことに関してはコントロールと言いは悪いですが、データを蓄積する必要があるのではあるのではないかと。そういう意見が結構ありましたね。

例えば皮膚のときは、ガイドラインではこういうふうに書いてあるのですが、会社がやると書くわけにいかないから。ただ、実際のことを考えると、ひょっとしたら病院にとってはかなりきついかもしれない。ただ、今度は会社にとってみると、会社がつぶれてしまったらどうするんだということが出てくるんですね。だから、その辺のフィージビリティはどうかというのが、上田先生にちょっと聞いたところですよ。

○佐藤課長補佐 そこは、改正薬事法の中で、生物由来製品、バイオリジクスというふうなものにつきまして、昨年の7月に薬事法の改正を行いまして、生物由来製品について、ポストマーケティングの評価を中心とした新たな規制を設けるというふうな方向になっておりまして、我々の聞いているところによりますと、恐らくJ-TECの製品は特性生物由来製品になるのではないかとというふうに考えられますけれども……。

○上田教授 特生というのは血液製剤でしょう。

○佐藤課長補佐 それだけではないと聞いております。



○半田氏 最終確定は伺っていないのですが、自家であるということから特生にはならないのではないか。同種が入ると特生ではないかと思います。現在、検討がなされている途中であり、確定ではございませんが。

○上田教授 病院というのは、大学病院ではなくて、市中病院で使うケースのほうが多いと思うのです。そうすると、この頃は病院でもたくさんつぶれますからね。それで、50年間保存せよというのは不可能でしょうね。

○吉倉班長 そうだと思っんですよ。

○上田教授 大学病院でもつぶれる時代ですからね。

○佐藤課長補佐 この辺は、これは特定生物由来製品についてでございますけれども、製造業者のほうでサンプルを10年間を下らない期間保存するというふうな規制になっているとか、ポストマーケティングの観点からの規制を行っているようでございますので、そういう点では、具体的なフィージビリティの部分も規制当局とも相談しまして、具体的な方法等について検討して参りたいと考えております。

○吉倉班長 製造承認のときに、そういう条件が付く。例えば今、①から⑤までをFDA並みにやりましようと言ったとしますね。そうすると、今度は承認が下りる段階で、こういうものを確保しろという条件に多分なると思うのです。それがないと、なかなかいかない。

○井上班員 今回は自家ですか。

○上田教授 自家です。

○井上班員 FDAは、保存期間は自家と同種も全部まとめて50年ですか。

○佐藤課長補佐 そうです。

○井上班員 自家だったら大分意味が違うので、それはある程度フレキシブルにやっっていないといけないと思うのですけれども。

○佐藤課長補佐 Genzymeは、一応このものについて50年間保存すると。

○神田班員 Genzymeも、特別なケースという扱いですね。

○佐藤課長補佐 ええ。FDAからそう言われているようでございます。

○吉倉班長 ただ、一番最初に言ったのですが、この3T3のキャラクタリゼーションをもう少し詳しくやると、この辺の規則が外れる可能性はなくはないかもしれない。

○佐藤課長補佐 Genzymeのほうは、ある程度の期間実施されて、何も無いというふうな、当然、これまでは企業側のほうは特に問題のあるケースはなかったというふうに申しましたので、そういう意味では、企業側のほうはある程度実績が積まれれば、そういった

保存についての緩和というのもFDAのほうと話し合えるのではないかと。お互い頻繁に会合を持っているようでございますので、そういう意味では、実情に応じて今後実施されていくのではないかとというふうに申ししておりました。

ただ、Genzymeのほうが申ししていたのは、投資家がこのEpicelの製品を市場に出すのは経営の観点からよろしくないのではないかと。当然、私企業ですので、そういった話があった場合に、規制当局はどうするのだろうといったお話もされていまして、そういう意味では、お互いの思惑がなかでの結論だと思います。現段階ではこんなところでございます。

○吉倉班長 現段階では50年としても、使用しているうちに法律が変わる。規制というのは変わるものですから、そういうぐあいに考えていくこともできる。アメリカは日本よりもっとフレキシブルかもしれないから。

○井上班員 しかし、もうこれだけの実績がありますから、アメリカに必ずしも追随しなくてもいい。しかも、自家に限定されるのだから、もっと緩めていくべきだと思いますね。

○吉倉班長 ただ、自家でも、理論的に言うと余り変わらないんでしょうね。

○井上班員 FDAは考え方も違うと思いますよ。

○神田班員 しかも、移植した細胞がそのまま長い間、下手すると一生残る可能性もあるわけでしょう。それから、FDAの立場で言えば、1987年以来、800症例以上やって何もなかったといっても、何かあるのではないかという目で真剣に追跡した年数は実はほとんどない。だから、FDAは、実績をもとに、これは安全だという宣言をするのは早過ぎるという立場ですね。

○上田教授 質問してよろしいでしょうか。同種移植として保存血の輸血を頻繁にやっていた時代がありますね。あれはどういう調査がなされて、どういう安全性の確認というか、かつては担保がされていたのですか。現在はどうされているのか。

○佐藤課長補佐 直接の担当ではないので、残念ながらお答えできません。

○上田教授 あれこそ最も頻繁に行われた同種移植でしょう。

○吉倉班長 だから、この場合は同種が問題ではなくて、ネズミの細胞とくっついたのだから、やはり話は違うのではないですか。

○上田教授 私が知りたいのは、そのときの保存です。だから、この血液は誰から誰に輸血されたということが医療行為として行われたときのレコードはどれぐらい保存されているのか。きっと病院がしているはずですよ、カルテか何かに貼って。

○吉倉班長 普通は診療記録が残る間ではないですか。

○上田教授 それはどれぐらいですか。

○佐藤課長補佐 大変申し訳ないですが、私、担当でないので、この場で正確なお答えができません。

○吉倉班長 そうすると、一応どの辺で合意するかというのは、①から⑤のFDAのやり方でどうだという、その辺だと思うのですけれども。これよりもっと緩い基準でよろしいかどうか。そうすると、日本の消費者団体でもいろいろな問題が出て、論理で大丈夫だと言わなければいけないから、もしもこの中で、例えば患者サンプル、あるいは最終製品サンプルの保存とか、モニタリング、この辺を外していいということに例えばなるとすると、FDAより緩くするという、そこの理由づけがどうしても必要になる。従来は、アメリカでやっているように日本もやろうかというのが普通の行政のやり方ですね。

○上田教授 Epicelの第1号症例が移植されたのはいつでしょうか。

○佐藤課長補佐 承認が取れたのが1987年だというふうに申ししていましたので、そういう意味では、当然その前に臨床試験をやられているのではないかと思います。

○上田教授 そうですね。そうすると、レコードは残っていると思うのです。

○佐藤課長補佐 そこについては、Genzymeのほうも過去に遡ってまでやるのは正直言って実際的ではないと。

○上田教授 ということは、2000年以降の。

○佐藤課長補佐 そうです。それが最後のところに書いてありますが、そこは実務的でないので、実施していないですし、FDAのほうもそこまでは求めていない。ですから、今回のケースもまさにそうですが、こういった医療技術なり製品なりが出てきて、その後に、最近になってまさに出てきた異種移植の問題に対する対応ですので、そういう意味では、より現実的な対応がされているのではないかとこのように考えております。

○上田教授 そうですね。確かに、問題化されていない時代のデータが、このEpicelという商品の安全性に対する何らかの意味をなし得るかかどうかというのはちょっとわかりませんよね。でも、それはどんな医療行為でもついているわけで、一般的に、患者さんがコンプレインしなければ異常なしと医者は考えますよね。特に死ぬか生きるかという疾患であればあるほど、小さなものは問題にならないことがあります。

私は、今、班長がおっしゃったような、Epicelの時代に行われたかなりの実績が、日本の規制をつくるときに、全くEpicelがなかったのと同じようなものの考えをせざるを得ないものなのかどうか。つまり、私はEpicelとJ-T E Cがつくったものは全く同一だと思うのです、J2を使ったという意味では。そこのところをリスクレベルに対する評価にど

う影響させるか。Epicelの 800症例はほとんど意味がないわけでしょうけれども。

○神田班員 さっき聞き損ねたのですが、Epicelは3 T 3に放射線を当てているんですね。

○半田氏 不活化するという意味で、2つの方法をとれるようにしています。マイトマイシンC処理及びエックス線処理、これが放射線処理ですが、この2つです。そのいずれかを用いて不活化をしています。

○神田班員 基本的に同じものですね。

○半田氏 ええ、同じものだというふうに御理解いただければと思います。

○吉倉班長 これは、2000年より前のものを使うという話になれば、完全に細胞として同じだったかというのをもう一回チェックし直さないといけないですね。論理的に言えば、当時使ったものと今のものが本当に同じだということを何かの格好で。当時のを凍結してあればいいのですが、長期の歴史というのは、そういういろいろなことをやる必要がある。

それで、時間がだんだんなくなってきたのですが、これ以上議論しても余り先にいかないような気がするので、提案ですが、1つは、薬事法の整理というのはこちらでやっていただくことにして、こちらの委員会としては、今、例えばFDAの①から⑤でいくとした場合に、ここの研究班でつくったガイドラインのどこがこれに該当するのか。それを整理すると、逆に言えば、このガイドラインのどこが該当しないのかというのが出てくると思います。そういう整理の仕方をすると、このガイドラインについて、基本的にはケース・バイ・ケースでやるときに、これを第1例目として、ガイドラインの使い方、適用の仕方がわりとはっきりするのではないかと。例えば①から⑤までやるとしてですが。そういうような作業は事務的にできるので、大変申しわけないが、それをやってもらうとかなりいいのではないかと思うのです。

それから、今の話を聞いていると、FDAが①から⑤までこういうぐあいにやっている段階で、これを頭から全部すっ飛ばすというわけにもなかなかいかないのではないかと。一般市民的感情だけれども、そういう感情は持ちますね。このぐらいはやってスタートしなければいけないのではないかという感じを何となく持つのですけれども、ただ、具体的に血液サンプル、最終製品サンプル、移植のモニタリングの問題がある。又、献血はできませんよと、今度は移植を受ける患者さんに言わなければいけない。そうすると、重傷の人だと意識が朦朧としていて、インフォームド・コンセントも何もないかもしれない。そうすると、この皮膚Epicelについては、そういうときのインフォームド・コンセントのとり方も考えておかないといけない。そういうような問題点がわりとはっきりしたように思うのですが。

○佐藤課長補佐　そういう点では、個別のやり方や何かにつきましては、我々も当然検討が必要だというふうに考えており、これからの作業ということになります。どういう形になるかは別にして、こういう規制の考え方でよろしいのかどうかでございませうけれども。

○吉倉班長　1つは、今のような議論を考えると、当面はこういう①から⑤でやる、そういう文章にするのがいいかもしれない。その辺でいかがですか。

○小澤班員　1つ、いいですか。直接、異種移植ではないけれども、参考事項として確認してもらえたらと思うのですけれども、臍帯血移植などは、やはり凍結保存しておいて移植しますから、微生物の混入等が非常に問題になりますね。あれは、やはり移植用のものとは別に、何か起きたときの事態のために一部ストックしてあるはずですね。あれは何年間保存するとか、そういうことを決めてあるのか。ただ単にずっと保存しておくようになっているのか。少なくとも、同種の移植の場合よりは異種移植のほうが慎重にやらなくてははいけませんので、参考事項として、臍帯血バンクのほうですけれども……。

○吉倉班長　臍帯血輸血のは何かありますね。感染研はGMP査察にも行っているぐらいだから、臍帯血移植に関する文書はあるはずですよ。

○佐藤課長補佐　調べてみます。

○吉倉班長　いろいろなレギュレーションがあるので。

○井上班員　やはり日本の実情に合わせた、本当にこれが実施できるような方向でできたら考えていただきたいような気はしますね。ある程度、年限にしても、すぐに変えられるような体制をとって、そういうふうな感じで、やはりアメリカの場合とは違うと思います。話は飛びますが、細胞処理のシステムも全部違いますし、日本の場合、いろいろな意味で市中病院のレベルも違いますし、施設も違いますから、実際に市中病院でするときに、それがどれだけ保存できるかということは、やはりアメリカと体制が違いますので、その辺も日本の実情に合わせた段階で考えていただいて、もちろん安全性は大事ですから、そこはきちんとつくるとしても、ある程度フレキシブルに変えられるような方向でということ。最終的には患者さんが選択されるわけですから、インフォームド・コンセントということになると思いますけれども。

　例えば、アメリカで今、危険だとおっしゃったが、これは Genzymeで認可されているわけですね。危険かどうか知らないけれども。

○吉倉班長　危険とは言わなかったけれども。

○井上班員　発言がちょっとおかしいなと思ったのですけれども、やはりきちんとコンセンサスをとって、全部情報をオープンにして開発がオーケーになるわけですから、そうい

うことで、もう少し日本に合ったフレキシブルな状況に持っていかないと、せっかくここまでできているのですから、何とか実用化まで行ってほしいと。再生医療のためにもなりますし、その辺は日本の実情に合わせたことを、必ずしもアメリカに何でも追随しなくても・・・もちろん、追随するというのは大事ですけども、やはり日本独自の実情に合わせたような規制を。

○佐藤課長補佐 例えば病院の体制や何かの違いとか、そこで説明がつくのかどうかはあるのですが、逆に、細胞の製造過程で、本当にアメリカの製品よりも、より管理がなされているとんだと。そういう細胞の製品の管理の部分で、これだけやっているから大丈夫だというふうなお話が逆にあるのであれば、一般の方々に対して我々も説明可能であるということだと思いますけれども。

○神田班員 基本的に、未知の微生物による感染があるのではないかというリスクを感じて一定の規制をしようとしているわけだから、今、既存の技術で、わかる範囲のことをアメリカよりもよくやっているというふうに主張しても余り意味がないと思いますけれども。

○上田教授 井上先生の御発言を受けてですけども、医療のプロダクトというのは、消費者は患者ではございませんから、病院が買うことになりますね。そうすると、このケースは50年保存をしなければいけないですよと言ったら、買わないと思うのです。そうすると、重傷熱傷の患者をどこかセンターに運ばなければいけなくなってしまうわけですね。地方から熱傷センターに送らなければ培養表皮は使えないことになる。そうすると、そこで当然患者さんのリスクは上がってくると思うのです。こちら側の立場に立てば、そういうことになりますね。

それともう1つは、J2というのは、私たちの研究でも、上皮細胞の増殖に対して非常にポジティブ効果なんです。今、角膜もこれでやっているわけですが、上皮系の細胞と言ったら全部J2でやるのが効率がいいんです。粘膜でも、肝臓でも、確かに効果があるわけです。そうすると、今後、このケースが1つの障壁になって、もっと重要な研究振興ができなくなる可能性もあるんですね。今、マーケットオリエンテッドな研究は文部科学省なども推奨しているわけで、役に立つ研究をしてくれということになってくると、実用化しようと思ったら、必ずベンチャーがという話が出てくる。だから、余りにも厳しくしてしまうと可能性を摘んでしまう可能性はある。私の立場から言えば、そうなりますね。

○佐藤課長補佐 ほかの上皮系のものもありますか。

○上田教授 ええ、あります。

○井上班員 角膜などは今どんどんやっていますし、これは非常に大事な分野ですよ。

○小澤班員 ガイドラインのときにも50年というのは非常に違和感を持ったのですけれども、あれはアメリカからそのまま50年を持ってきたのですか。

○吉倉班長 たしかそうですね。だから、50年としても、そのうちいろいろなことがわかって、ああいうのは改正されるのではないかと。

○上田教授 例えば、Epicelの実績が20年あったとしたら、保存期間から20年引いてもいいじゃないかと。ただ、追跡がいかげんであるというか、ほとんど価値を持たないのであれば、この論理は成り立ちにくいかもしれませんね。

○吉倉班長 ここではどういう議論をやってもいいのですが、最終的には、これは薬事審議会にかかるわけです。それで、オープンの中で、いろいろなメディアの連中からゴチャゴチャいるところでこの議論をしなければいけない。だから、制限を緩くするにしても、この人たちを納得させない限りは、これほうまくいかない。そういうことで言うと、今の組み換え食品もちょっと似たところがあるのですが、非常に厳しくしておいて、ギリギリやれるところまでとにかく先にいく。今のFDAの立場というのは、そういうようなことを考えるとわりと理解できるんですね。しばらくすれば安全性がわかって、今、こういうぐあいには決めているものがだんだん変わっていくのではないかと。行政にこういうものを持っていくときに、どういう順序でやるか。実際上は、初めから理想的にはなかなかいかない今の世の中だと思うのです。私はそう思います。

○佐藤課長補佐 そういう点では、こういった議論や何かも、これは当初申しましたように議事録にも残りますので、そういう議論がなされたということで、いろいろなお立場で先生方の御意見を拝聴させていただきましたので、そういった御意見を踏まえて、我々も行政的にどう対応するかといったようなことを検討させていただくということで考えたいと思っております。

○吉倉班長 さっき上田先生がおっしゃったことは、レギュレーションというのは、必ず片方をレギュレートすれば、片方は副作用が出るわけですね。まさにこういうレギュレーションをやったことによって、本当はすぐ治療を受けられて命が助かったかもしれないのに、こういうレギュレーションがあるために患者が死んでしまった、どうしてくれるんだという議論は、これはやはりやらなければいけないと思うのです。それで、そういう議論はやはり公開のところすべきであろう。それでは、いつもそれに合わせて、これを全部無視していいかという話になると、そうもいかないかもしれない。緊急にやったときどうするか。やはり患者の命を救うという側面を忘れてしまって、単にネズミのウイルスの安全性だけの話だと、これは実におかしな話で、何のためにこのガイドラインをつくったか

わからない。このガイドラインは、むしろ新しい技術を推進するためにつくってあるわけですね。それが安全であると。

そこら辺のところ、さっきの上田先生のような、いろいろな現場でどうするんだという、それを公開のときに取り上げてやる。それで、それがみんなが納得いく格好にする。レギュレーションはあるけれども、どうするか。そういうことで、差し当たりはさっきの作業で、アメリカのFDAの5項目をやったとき、ガイドラインのどこが該当して、どこを外すか。

それから、ひょっとしたら、こういうぐあいに出来上がった製品を持ってきたものについては別の補足をしなければいけないかもしれない。この指針は頭から移植組織をつくる時のことを考えているから。これはセルラインでしょう。だから、それを余り考えないでやっていたからね。そういうことで、我々が見るよりは事務局で見たほうが確実だと思うのです。

○佐藤課長補佐 わかりました。

○吉倉班長 そうすると、今日はこれで予定の時間になったのですが、今後どうしますか。

○佐藤課長補佐 できれば、今日の資料を消化できない面や何かもあるかと思っておりますので、もし御意見があるということでございましたら、また先生方のほうから書面で、できれば1週間ぐらいの間にいただきまして、御意見があればということで結構でございますので、そういった状況に応じまして、会議をもう一度開催するかどうかも含めまして、また御連絡をさせていただこうと考えております。

○吉倉班長 そうすると、これは研究班ですが、研究班の報告書を書くということもあるけれども、皮膚移植の話は実際行われている話ですね。だから、何かの格好で、ここの研究班の内容をA4で1枚ぐらいにして、研究班報告書として何か出さなければいけないかもしれないですね。要するに、ガイドラインはつくったが、実際こういうのが出てくるとガイドラインは役に立たないという話でも困るから、これは本省のほうでどういうぐあいにするかは考えてもらいたいけれども、何かのメッセージは出さなければいけない。今、上田先生がおっしゃった問題点も含みつつ、何かは出さないといけないのではないかと思います。

○佐藤課長補佐 わかりました。検討させていただきます。

○吉倉班長 ただ、会合を3月いっぱいにするのはちょっときついですね。

○佐藤課長補佐 その辺も含めて、また後日、御連絡させていただきます。

○吉倉班長 では、今日はどうもありがとうございました。



## 1 経緯

マウスの繊維芽由来の細胞をフィーダー細胞として利用する培養皮膚については、米国において既に市販され、多くの患者に適用されている。当該製品の製造工程に使用されている Cell Line は、性質がよく知られ、長年の使用実績があることから、当該製品に係る「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」（以下、「指針」という。）の適用範囲について検討する必要がある。

したがって、当該製品の取扱いについて米国等の状況等を踏まえ、日本における対応の検討を行うため、異種細胞との共培養による培養皮膚等に関する安全性についての研究班（班長 吉倉 廣 国立感染研究所長）により検討を実施した。

## 2 指針の適用等について

- (1) 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」について当該移植に該当する箇所について、適用することとし、他については適用しないこととする。移植の実施に当たっては、当該移植に該当する箇所について、予め研究計画書の中で規定する必要がある。また、移植の実施に当たっては「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示第〇〇号）を厳守すること。
- (2) 皮膚の培養に使用する細胞のワーキングセルバンクについて、指針の別添1のうちからマイコプラズマ属に関する検査等、適切なものをあらかじめ選択し、スクリーニング検査を含めた品質管理を実施する。移植の実施に当たっては、品質管理の具体的方法等について、予め研究計画書の中で規定する必要がある。
- (3) 最終培養製品について、フィーダー細胞が存在するか否かの確認試験を実施する。
- (4) 最終製品の試料を冷凍保存する。

## 3 見直し

培養皮膚の取扱いについては、医療分野等における科学の進展に伴い、適宜見直しを行うこととする。