

[Case Report]

大阪大学における（特定）認定再生医療等委員会の 現状と今後の課題

The Current Status of the Certified Committee for Regenerative Medicine at Osaka University and Future Issues to Be Addressed

山本奈緒美^{*1} 正木 未央^{*2} 岡田 潔^{*3} 山本 洋一^{*1}

2014年11月25日に再生医療等の安全性の確保等に関する法律¹⁾(再生医療等安全性確保法)が施行され、それ以降、再生医療等を提供する場合には、あらかじめ再生医療等提供計画を作成し、認定再生医療等委員会で審査を受けたうえで、厚生労働省へ提出することが求められた。大阪大学では、再生医療等提供計画のリスク等の分類に応じて3つの再生医療等委員会を設置し、同年12月に認定を受け、審査等業務を開始している。

今回、われわれは、認定再生医療等委員会の審査体制を構築する取り組みの報告を行うとともに、認定取得後から2016年11月までに審査を行った新規案件26件の審査実績を通じて得られた、今後の課題について検討し報告する。

(特定) 認定再生医療等委員会の 運営体制

再生医療等安全性確保法では、再生医療等は、人の生命および健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」、「第2種再生医療等」、「第3種再生医療等」の3つに分類されている。第1種再生医療等は他家由来の細胞、iPS細胞等を用いる高リスクなものであり、提供計画は、特定認定再生医療等委員会の意見を聴き、厚生労働大臣に提出したうえで実施することが求められてい

る。また、一定の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認し、その基準に適合していないときは、計画の変更を命令できる。第2種再生医療等は体性幹細胞等を用いる中リスクなものであり、提供計画は、特定認定再生医療等委員会の意見を聴き、厚生労働大臣に提出したうえで実施することが求められている。第3種再生医療等は体細胞を加工等したものであり、提供計画は、認定再生医療等委員会の意見を聴き、厚生労働大臣に提出したうえで実施することが求められている。

大阪大学では、2つの特定認定再生医療等委員会と1つの認定再生医療等委員会を設置した。それらの委員会では、第1種および第2種再生医療等提供計画を審査する「大阪大学第一特定認定再生医療等委員会」、第3種再生医療等提供計画を審査する「大阪大学認定再生医療等委員会」、*ex vivo* 遺伝子治療を含む再生医療等提供計画を審査する「大阪大学第二特定認定再生医療等委員会」である[(特定) 認定再生医療等委員会]。特定認定再生医療等委員会においても、第3種再生医療等提供計画の審査は可能であるが、特定認定再生医療等委員会は特に高度な審査能力と第三者性を有するものであり、認定再生医療等委員会に比べて構成要件、構成基準が厳しく規定されている。そのため、第3種再生医療等提供計画を審

^{*1}大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 被験者保護室
部附属病院 未来医療開発部

Naomi Yamamoto^{*1} Mio Masaki^{*2} Kiyoshi Okada^{*3} Yoichi Yamamoto^{*1}

^{*1}Office for the Protection of Research Subjects, Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital
Support Division, Administration Department, Osaka University Hospital

^{*2}大阪大学医学部附属病院 事務部 教育研究支援課

^{*3}大阪大学医学

^{*2}Education and Research
Support Division, Administration Department, Osaka University Hospital

^{*3}Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital

表 1 大阪大学における(特定)認定再生医療等委員会の種類

第一特定認定 再生医療等委員会	・第一種、第二種再生医療等（遺伝子治療を除く） ・認定日：2014年12月26日（認定番号：NA8140001） ・開催頻度：原則、月1回 ・開催場所：大阪
第二特定認定 再生医療等委員会	・遺伝子治療を含む、第一種、第二種再生医療等 ・認定日：2014年12月26日（認定番号：NA8140002） ・開催頻度：不定期 ・開催場所：東京
認定再生医療等 委員会	・第三種再生医療等 ・認定日：2014年12月15日（認定番号：NB5140001） ・開催頻度：原則、月1回 ・開催場所：大阪

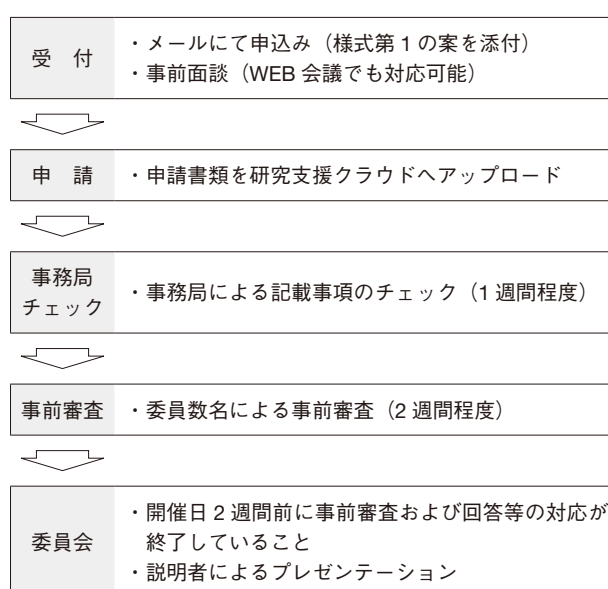
査する際は、少ない委員でコンパクトに委員会を開催することを目的として、別途設置した。ただし、運営を簡易にするため、「大阪大学第一特定認定再生医療等委員会」の一部の委員で「大阪大学認定再生医療等委員会」を構成し、同日に開催を行っている。「大阪大学第二特定認定再生医療等委員会」は、課長通知²⁾にて、*ex vivo* 遺伝子治療を行う場合、遺伝子治療臨床研究に関する指針にかかわる臨床研究を審査する体制と同等な審査を行える委員会では審査されることを求められており、遺伝子治療の専門家を委嘱し、東京にて不定期開催としている（表1）。

国立大学法人の場合、認定再生医療等委員会を設置できる者は「国立大学法人」であるため、総長が設置者であるが、再生医療等は医療機関で実施されること、ヒト幹細胞を用いる臨床研究を審査する倫理審査委員会の運営経験を有することより、大阪大学では、医学部附属病院院長に権限を委任している。医学部附属病院院長は、未来医療開発部に委員会事務局を置き、事務部教育研究支援課と協働して運営を行っている。

（特定）認定再生医療等委員会の 審査体制

（特定）認定再生医療等委員会の審査の流れを表2に示す。申請者からメールにて申込みを受けた後、必要に応じて事前に事務局と面談を行っている。面談は、大阪大学以外の外部の医療機関からの申請も多いため、申請者に審査に必要な書類や審査の流れを理解したうえで審査依頼を行っていただくことを目的としている。当委員

表 2 （特定）認定再生医療等委員会の新規申請の審査の流れ



会では、再生医療等安全性確保法等で規定されている審査対象の資料に加え、適正な審査のため、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則³⁾第97条第4項に該当する手順書および細胞培養加工施設の管理者の確認表、再生医療等を行った記録の作成方法を記載したもの、再生医療等の提供によると疑われる疾病等の報告方法を記載したもの、再生医療等の提供の状況に関する定期報告方法を記載したもの、再生医療等を研究として実施する場合は提供機関において利益相反の管理が適正に行われていることを示す書類の提出を求めている。申請書類の提出を受けた後は、事務局にて、書類の不備がないか、法令等で求められている記載がされているか等の確認を行い、1週間程度を目安に、申請者に対する質問事項を記載したチェックシートを作成する。事務局チェックシートを申請者に渡し、回答および修正書類を得、その内容を事務局にて確認した後に、委員による事前審査を行う。事前審査は、2週間程度を目安に、事前審査委員の質問、意見等をまとめて、申請者に回答および修正書類の提出を依頼している。なお、事前審査を行う委員は、原則、医師あるいは歯科医師等臨床経験を有する者1名、細胞加工等の製造に詳しい者1名、その他の法・生命倫理・一般の立場の者らより1名の計3名を指名している。

事務局チェック、事前審査の対応は複数回行われることも多い。そして、委員会開催の2週間前までに事前審査の対応が終了している案件を委員会に諮る。審査資料は委員会の2週間前までにすべての委員に事前配付を行う。委員会では、申請者のプレゼンテーションを必須と

表 3 再生医療等の分類別審査件数

再生医療等の分類	区分	審査 件数	うち大 阪大学 の件数
第1種再生医療等提供計画	治療	0	0
	研究	4	1
第1種再生医療等提供計画 (遺伝子治療を含む)	治療	0	0
	研究	4	0
第2種再生医療等提供計画	治療	3	0
	研究	7	3
第3種再生医療等提供計画	治療	8	0
	研究	0	0
合計		26	4

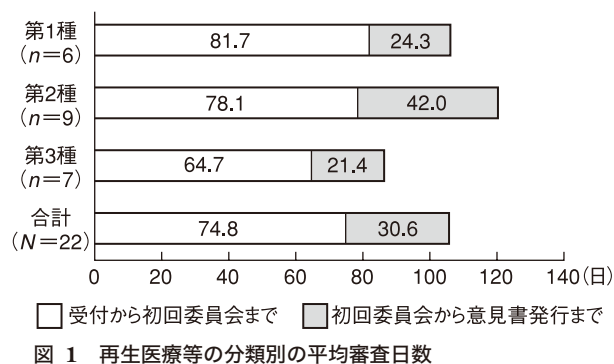
表 4 再生医療等の分類別の初回審査結果

再生医療等の分類	適切	条件 付き	継続	計
第1種再生医療等提供計画	0	6	2	8
第2種再生医療等提供計画	0	6	4	10
第3種再生医療等提供計画	0	7	1	8
合計	0	19	7	26

しており、質疑応答を行った後、審議・議決が行われる。議決の種類は、「適切と認める」、「条件付きで適切と認める」、「継続審議」、「適切ではない」としている。「適切と認める」、「適切ではない」の場合は、委員会後に課長通知²⁾で定められた別紙様式第5 認定再生医療等委員会意見書(意見書)を発行する。「条件付きで適切と認める」、「継続審議」の場合は、委員会後に指示書を発行し、申請者から回答を得る。「条件付きで適切と認める」の場合、回答が適切であれば意見書を発行する。「継続審議」の場合、回答を以て再審議を行う。

(特定) 認定再生医療等委員会の 新規申請審査実績

(特定) 認定再生医療等委員会の認定から、2016 年 11 月末までに審査した新規申請案件 26 件の再生医療等の分類別の審査件数を表 3 に示す。審査を行った第 1 種再生医療等提供計画はすべて「研究」であり、第 3 種再生医療等提供計画はすべて「治療」であった。また、全審



査件数のうち、大阪大学が申請者であるものは 4 件であり、84.6%が外部の医療機関からの受託にて審査を行っていた。また、再生医療等の分類別の審査結果を表 4 に示す。初回の審査で「適切」の結果となった案件はなく、26.9%は継続審査であり、意見書の発行までに 3 回審査を行った案件もあった。また、第 1～3 種の再生医療等の分類で大きな違いはなかった。

次に、新規申請審査案件 26 件中、2016 年 11 月末までに意見書を発行している 22 件を対象に、再生医療等の分類別に平均審査日数の算出および事務局チェック、事前審査、委員会審査の各審査段階での質問数の分析を行った。再生医療等の分類別の平均審査日数を図 1 に示す。申請書類の受付から初回の委員会までの全体の平均は 74.8 日であった。委員会側では事務局チェック 1 週間、事前審査 2 週間と設定しており、委員会の 2 週間前までに終了している案件が委員会に諮られるため、受付から委員会までは約 2 か月と案内しているが、それより長い期間であった。これは、申請者が回答を行うために時間を要しているためである。また、初回の委員会から意見書発行までの全体の平均は 30.6 日であった。通常、条件付き等の修正がなければ、委員会後 1～2 週間程度で意見書を発行可能であるが、すべての案件が条件付きあるいは継続審査であり、初回委員会から意見書発行までも長い期間を要していた。

次に、再生医療等の分類別の平均質問数を図 2 に示す。全体の平均は、事務局チェックで 37.8 個、事前審査で 17.2 個、委員会審査で 5.5 個であり、新規申請案件の全審査を通じて平均 60.5 個の質問があった。再生医療等の分類別では、第 3 種再生医療等提供計画が 44.1 個と他の分類と比べて少なかった。しかし、全体的にこれらの質問の多さが、委員会の審査日数を延ばしていると考えられた。次に、各審査段階における質問の内容を、施行規則³⁾で定められている様式第 1 再生医療等提供計画に関するもの、研究計画書等(研究の場合、「研究計画書」。治療の場合「再生医療等の詳細を記した書類」)、特定細

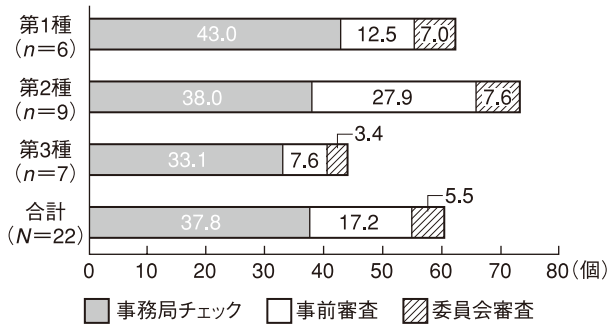


図2 再生医療等の分類別の平均質問数

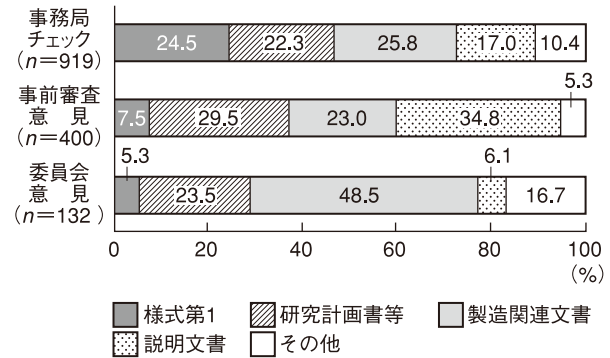


図3 審査段階における質問の分類

胞加工物概要書等の製造に関する文書、再生医療等を受ける者らへの説明文書、その他に分類した結果を図3に示す。事務局チェックでは、記載事項の確認を行うこともあり、様式第1再生医療等提供計画に対する質問が他の段階に比べて多かった。事前審査では、説明文書に対する質問が他の段階に比べて多く、委員会審査後の意見としては製造関連文書に対する質問が他の段階に比べて多かった。

(特定) 認定再生医療等委員会の 問題点、課題

1 審査における科学的妥当性等の判断について

(特定) 認定再生医療等委員会は、再生医療安全性確保法の再生医療等提供基準に照らし審査を行い、その提供の適否および提供にあたって留意すべき事項について意見を述べる事が求められている。再生医療等提供基準では、医師または歯科医師が再生医療等を行う際には、その安全性および妥当性について、科学的文献その他関連する情報または十分な実験の結果に基づき、倫理的および科学的観点から十分検討することが求められている。また、事務連絡⁴⁾にて、特に、再生医療等の提供を「研究」ではなく「治療」として実施しようとする場合、患者本人の利益として、有効性が安全性におけるリスクを上回ることが十分予想される科学的な根拠を示す必要がある。そして、(特定) 認定再生医療等委員会はそれらが妥当であるかの判断が求められる。しかし、再生医療の安全性および有効性に関するエビデンスは蓄積過程であり、再生医療等の有効性が安全性におけるリスクを上回ることが十分予測されるなどの科学的妥当性の判断が困難である。そこで、当委員会では、科学的文献だけでなく、過去の自験例等も含む安全性・有効性のデータの提示や、エビデンス構築のために治療後のフォローアップおよびデータ収集等の方法を定めることを求めている。また、説明文書にリスクとベネフィットについて、科学的文献等を引用するなどして、正確に情報を開示

し、患者が適切に治療を選択できるよう配慮を求めていることとしている。

2 再生医療等に関する研究の審査について

研究として再生医療等が実施される場合は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」⁵⁾(統合指針)の対象外とされている。ただし、課長通知⁶⁾にて、統合指針における研究者等の利益相反の管理と、モニタリングおよび監査の実施に係る規定については、留意することが望ましいとの考えが示されている。当委員会でも、この通知に基づき、研究の場合は、提供機関において利益相反の管理が適正に行われていることを示す文書の提出と、モニタリング(必要に応じて監査)の実施を求めている。しかし、再生医療等安全性確保法等は、統合指針で25項目規定されている研究計画書の記載事項が全くないこと、インフォームドコンセントにおける説明事項が統合指針の21項目と比較し10項目と少ないこと、重篤な有害事象の規定がないことなど、統合指針に比べ、研究に対する規定が少なく、それぞれの研究者がヘルシンキ宣言、統合指針など自ら選択した遵守する諸規則に基づいて実施されている。再生医療等に関する研究の標準的な規定が示されていないことより、研究の質のばらつきが生じ、研究を行ったにもかかわらず適切なエビデンスが創出されないことも懸念される。そこで、当委員会では、研究対象者の保護、データの信頼性の確保のため、研究計画書、説明文書、重篤な有害事象の取り扱い等については、統合指針に準拠することも求めている。

3 電子申請システムの必要性について

現在、当委員会への申請は、専用の研究支援クラウドに申請書類をアップロードすることで行っている。再生医療安全性確保法にて審査が求められている書類は種類、量ともに多いこと、外部の医療機関からの審査が多いこと、機密性の高い文書であることより、郵送や電子

メールへの添付等ではなく、クラウドサービスを選択している。しかし、申請書類が大量でクラウドサービスを使用しても容量がオーバーする場合があること、資料の種類が多く、事務局チェック、事前審査、委員会などの過程の版管理が煩雑であることなどから、電子申請による、申請・審査・管理のシステムの構築が必要であると考えている。しかし、治験や臨床研究と比べ少ない案件数に対して、構築費、サーバ管理代などが高額であり電子申請システムの導入は難しい。そこで、現在、複数施設で協同してシステム構築することを検討中である。

4 委員会運営費用について

(特定)認定再生医療等委員会は、あらかじめ認定時に審査料の算定基準を厚生労働省に提出したうえで、審査料を徴収している。しかし、特定認定再生医療等委員会は、審査対象の医療機関と利害関係のない委員が過半数であることが成立要件であり、外部委員が多く、旅費、謝金がかかること、ヒト幹細胞を用いる臨床研究からの乗せ替えがなくなり案件が減少傾向であること、議事録速記の委託、クラウドの経費がかかることなどにより、当初設定した審査料収入では、委員会の運営経費がまかなえない事態となっている。そこで、新規審査料の大幅値上げとともに、年に1回提出が求められている再生医療等提供状況定期報告ごとに審査料を徴収するよう変更した。また、今後は、遠方の委員はWEB会議での参加も検討していく予定である。

5 委員の利益相反の管理について

当委員会では、審査の中立性、公平性および透明性の確保を確保するため、委員の利益相反の取り扱いを定めている。具体的な取り決めは、委員本人あるいは親族が提供計画の作成に密接に関与している場合や、スポンサー、使用する医薬品等の製造販売業者および競合企業等の役員または常勤職員である場合は、審議議決時は退席することや、申請者または競合企業等からの寄付金、契約金等の金額に応じて議決あるいは審議議決時に退席することなどである。しかし、たとえば *ex vivo* 遺伝子治療を含む再生医療等提供計画を審査する大阪大学第二特定認定再生医療等委員会では、遺伝子治療の専門家が限られていることから、委員が分担研究者である場合や、遺伝子治療に関連する企業と共同研究などを行っている場合が多く、関係性の判断を厳しくしすぎると定足数が不

足する事態も想定される。そのため、一定の基準で退席等の対応を定めたうえで、必要に応じて、利益相反の内容を個別に判断し、審議議決に参加できることも特例として定めている。このように、利益相反の管理と専門家の確保のバランスをとりながらの運営が必要である。

ま と め

大阪大学では、再生医療等安全性確保法の施行に合わせて、3つの(特定)認定再生医療等委員会を設置し、大阪大学医学部附属病院にて再生医療等を審査する体制を整備した。(特定)認定再生医療等委員会の審査の手順を定め、認定取得後から2016年11月までに、26件の新規申請の審査を行った。審査結果は条件なく適切となった案件はなく、すべて条件付きまたは継続であった。新規申請は、第1種はすべて「研究」、第3種はすべて「治療」であった。また、全体の84.6%が外部の医療機関からの申請であった。申請から意見書発行までの平均日数は全体で105.4日であった。申請書類の多さや、審査の過程における、事務局、事前審査の委員、委員会からの質問が全体平均60.5個であり、回答や修正に要する時間がかかることや、条件付き承認、継続審査であることが審査日数を多くしていると考えられた。再生医療等安全性確保法が施行され約2年経過したが、審査および実施体制にも課題があり、体制のさらなる整備が必要であることがわかった。

文 献

- 1) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成25年法律第85号)
- 2) 「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(平成26年10月31日医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 3) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(厚生労働省令第110号)
- 4) 再生医療等を治療として行う際の妥当性の考え方について(平成28年7月28日事務連絡)
- 5) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)
- 6) 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき研究を実施するに当たり留意すべき事項について(平成27年9月15日医政研発0915第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)