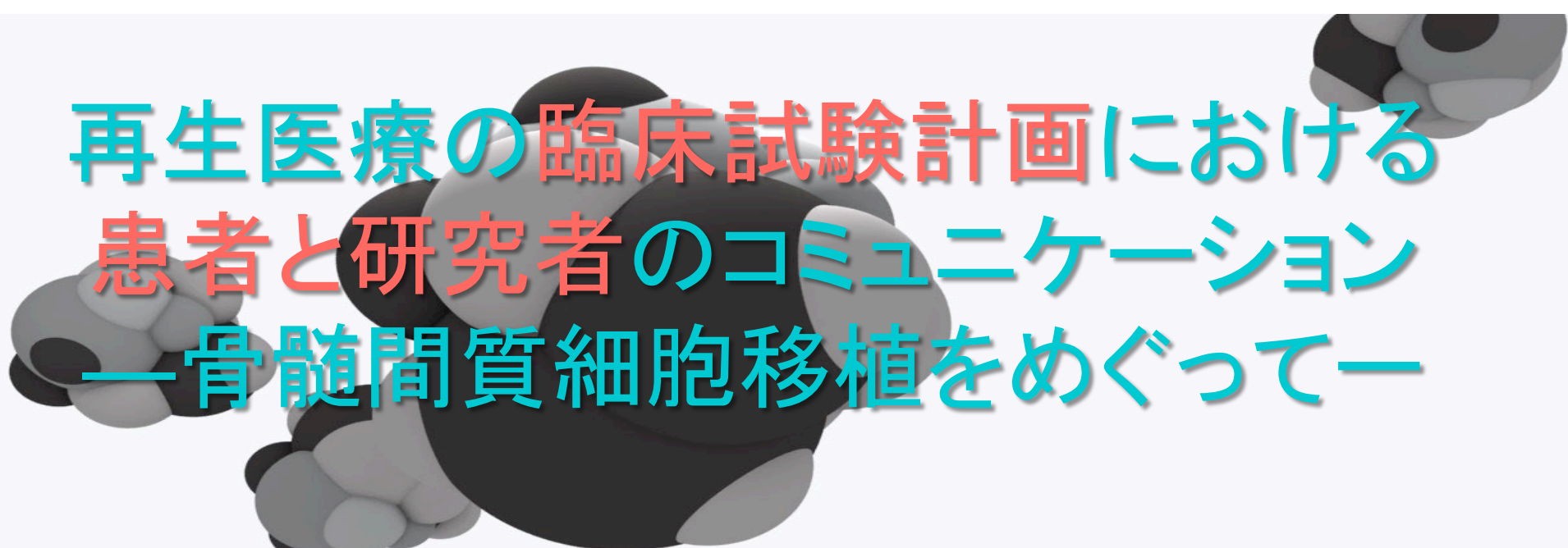
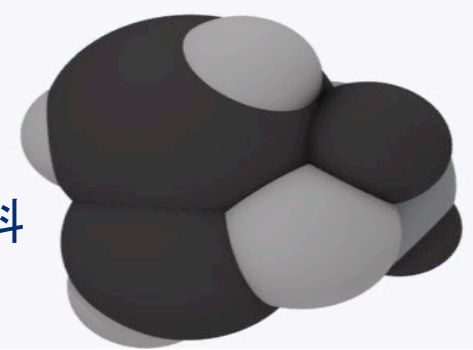




再生医療の臨床試験計画における 患者と研究者のコミュニケーション —骨髄間質細胞移植をめぐる—

2014 年1 月15 日 科学コミュニケーション研究会
第38 回関西支部勉強会 於:京都大学 iCeMS 本館

立命館大学大学院 先端総合学術研究科
一貫制博士課程 坂井 めぐみ



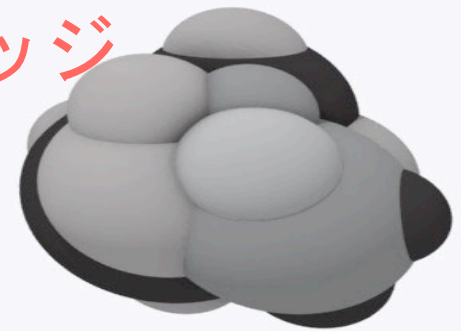
1 はじめに

- せきずい基金の臨床試験計画への関与
(2003年末～2005年)

→研究デザインの変更、患者の意見が取り入れられた「説明・同意文書」案の作成

- なぜこのようなことが可能になったのか？

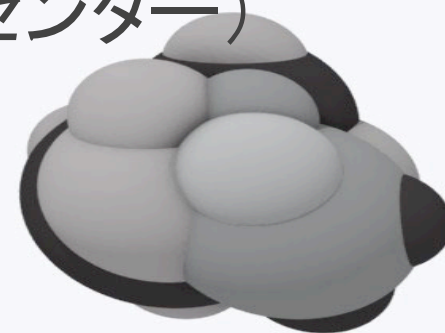
- 科学コミュニケーション、ローカルノレッジに注目して読み解く



2 せきずい基金について

- 正式名称: 特定非営利活動法人日本せきずい基金
- 1996年7月から活動開始
- 活動モデル: イギリス国際脊髄研究基金 (International Spinal Research Trust: ISRT)
- 設立の目的: ①せきずい損傷の医療研究の充実を図ること／②総合せきずいセンターの設立 (脊損センター)

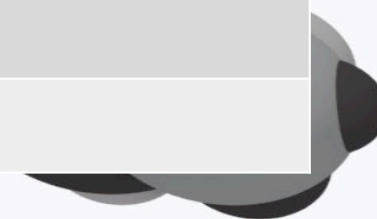
⇒脊髄損傷医療全般への問題意識



3 臨床試験計画へのせきずい基金の関与



時期	出来事
2003年12月10日	京都大学と関西医科大学が急性期脊髄損傷者を対象に臨床試験を開始予定（共同通信社）→骨髄間質細胞自家移植
2004年1月18日	せきずい基金と京大・関西医大との第1回懇談会開催
2004年10月16日	せきずい基金による一般公開セミナー開催
2004年11月8日	せきずい基金が「患者への説明・同意文書案」を添削
2004年12月	関西医科大学が臨床試験を倫理委員会に再申請
2005年7月1日	倫理委員会から再承認
2005年7月8日	せきずい基金と京大・関西医大との第2回懇談会開催
2006年	臨床試験の実施（35歳、男性）



4 第1回懇談会 (2004年1月18日)

4.1 質問表の作成

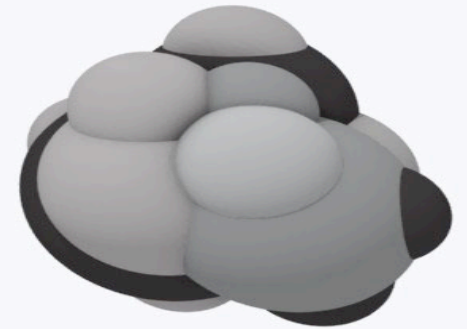
- 研究者に臨床試験実施前の話し合いを要望
- 主任研究者の鈴木らが書いた関係する英語論文翻訳
- 27項目の質問表を作成、関西医科大学に送付

骨髄間質細胞による臨床研究に関する懇談会	
2004年1月18日 日本セきずい基金事務局	
【質問事項】 (順不同、現在までに明らかになったことから)	
A. [患者の骨髄から骨髄間質細胞を分離→増殖→患者の脳脊髄液に注入する]	
Q1	骨髄液の採取量はどのくらいか。(骨髄移植の場合の採取量は患者の体重kgあたり15~20ml、体重が60kgならば600ml~900ml)
Q2	骨髄間質細胞の培養法の安全性について。
Q3	脳脊髄液への注入(腰からくも膜下腔?)は腰椎穿刺と同じだが、注入間質細胞のクリーン度や毒性によっては炎症を起こすことがあるか。(通常のクモ膜下麻酔・鎮痛の場合でも、髄膜炎やクモ膜下腔感染症がある。)
Q4	培養する場合のGMP(優良製造規範)レベルのクリーン度をクリアできるか、培養細胞を臨床で使用する場合、GMP準拠が必要なのか、望ましいのか、施設での培養は不可なのか?
B. [骨髄間質細胞を脳脊髄液中に注入しても神経系の細胞に分化しない]	
Q5	「液性の成分」とはどのようなものが想定されているのか。
Q6	「機能回復」をどのように判定するのか。
C. [移植細胞が時間と共に減少することで、悪変化、異常な分化の可能性がほとんどない]	
Q7	安全性に関してサルで確認した方法、内容について。
Q8	サルでの安全確認のエビデンスは? その輪郭がヒトにも妥当することの説明は?
Q9	免疫不全マウスに移植し、がん化しないこと、中枢神経系内で骨などの細胞に分化しないことを確認する必要があるか。[分化させない間質細胞のままでの注入でも、がん化や異常分化が有り得るのか?]
D. [少数の移植細胞が脊髄損傷部に進入する。これが機能回復の大きな要素かは不明]	
Q10	損傷レベルにより効果にどの程度の差が出ると予測されるか。
Q11	注入された間質細胞は、まず脳脊髄液の下降流に乗って遊走すると思われる。損傷部位直近への注入でないと、十分効果が現れないのでは? (腰部での注入では大部分がまず下位胸髄以下に遊走する?)
Q12	移植する場合と同様の規格に調整されたヒト骨髄細胞をサルやラットの脊髄損傷モデル動物に移植して治療効果を示すか。
Q13	実験モデル動物では鋭利な切断が多いが、実際の患者の脊髄は挫滅タイプ。効果の相違は?



4.2 3つの合意

- ① 安全性確保の観点から研究計画を見直し、倫理委員会に再申請
- ② IC関連文書にせきずい基金情報を記載
- ③ 一般向け公開セミナーの開催



- 双方向的なやり取りの成立？
- 何の枠組みもないところで起きた偶発的な事態
- 現在:「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

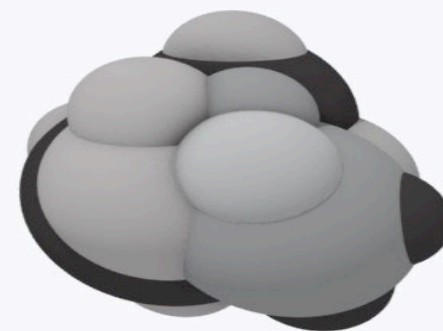


4.3 リスク認識に関する患者と研究者の相違

- せきずい基金:「治療効果をもたらす『液性の成分』とは」?
- 研究者:「その成分を特定することが現在の研究の方向」
- せきずい基金:「『機能回復』をどのように判定するのか」?
- 研究者:「さまざまな検査や評価尺度により機能回復度を判定していく予定」

(日本せきずい基金事務局2004a: 4)

⇒ 科学的妥当性に対する不安





部分的な再生の仕方によっては、仮に運動機能がある程度改善しても、強い異常疼痛や異常知覚、自律神経過反射が残ったり、強まらないかどうか。その場合「再生は絶対善」ではない。「望まれない再生」のような「中途半端な」再生はないかどうか。（日本せきずい基金事務局2004b: 13）

⇒ 研究者とせきずい基金のリスク認識の相違が先鋭化



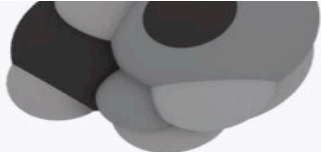
5 一般公開セミナー
:「骨髄由来細胞の移植に
よる脊髄損傷の治療」
(2004年10月16日)



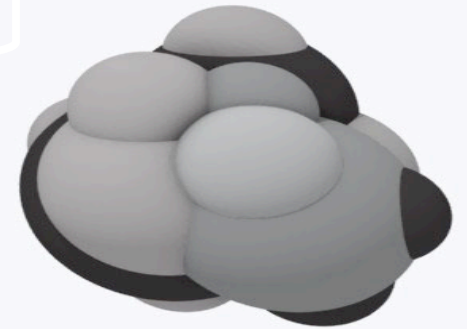
5.1 「厳密な」プロトコルの完成

- 細胞培養の場所確定（GMP基準）
- 第Ⅰ相、第Ⅱ相に該当
- 第1次登録後、「症例検討会」にて審議
- 有害事象の明記
- データセンター、効果安全評価委員会
- 対処法の記事化

⇒不確実性・リスクや対処法の明記を含む情報公開を



確定



5.2 ほかの医療専門家の視点



- ①神経幹細胞は腫瘍化するため骨髄間質細胞使用すること
→「腫瘍化という言葉が適切かどうか分か」らないが、「常に細胞数が増えているという所見で腫瘍化という言葉を使」った。
- ②脳脊髄液内に注入する方法を採ること
→低開発国でもできる「普遍的な方法を考えること」が重要。
- ③霊長類で実験していないこと
→京都大学の動物実験委員会に霊長類への実験申請、非承認。

(日本せきずい基金事務局2004c: 9-23)





- 研究者間の実験結果の捉え方や専門用語の使い方の違い
- 異なる角度からの視点の提供
- 研究上の争点
- 臨床試験への疑問



6 せきずい基金による
「説明・同意文書」の添削
(2004年10月下旬)

- 
- ・ 研究者:閲覧可能、「プロトコルは非常に苦労して作ったものですから、コピーをとったりファイルをお渡しすることは出来ません。」
 - ・ せきずい基金:「端的に言ってインフォームド・コンセントの際にこの臨床試験のコスト／ベネフィットを患者さんにどう説明するのでしょうか。具体的にどうおっしゃるのかを、うかがってみたいのですが。これをやる場合にこういう効果があってこういう危険性がありますということを冊子として示すのではないかと思いますけどどうなんでしょうか。」

⇒プロトコルの後半を「説明・同意文書」として患者に示す

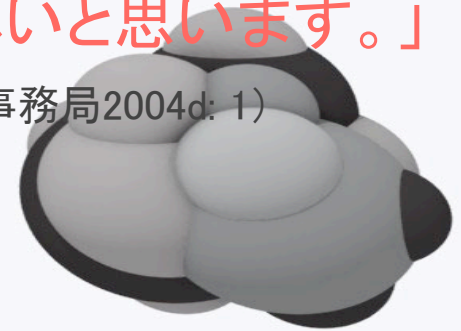
(日本せきずい基金事務局2004c: 27-28)



- ・「説明・同意文書」案:「注射と同様の簡単な注入操作によって移植」
- ・せきずい基金:「腰椎穿刺ではまれに副作用が生じると聞いて」いるため「『腰椎穿刺による(脊髄内)髄液への注入』と入れたほうが理解しやすい」
- ・「説明・同意文書」案:「細胞移植後に、一過性の頭痛が生じる可能性はある」
- ・せきずい基金:「注入による髄膜刺激症状や髄液の遺漏など、予測される原因を例示されてはいかがでしょうか。受傷2, 3週間目という時期は例えば膀胱カテーテルを使用している場合、殆ど細菌感染している時期だとされています。この説明書では予測される具体的な副作用が明記されておりましたが、プロトコルにもし予想される疾患名が記載されているのであれば、明記されることが好ましいと思います。」

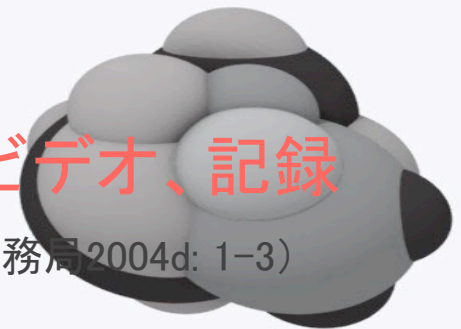
(日本せきずい基金事務局2004d: 1)

⇒ 正確な表現を求めるせきずい基金



- ・「説明・同意文書」案:「臨床試験期間中に何らかの健康被害が発生した場合、適切な治療が受けられます。健康被害に対する補償は致しません」
- ・せきずい基金:「臨床試験期間中」?、「1, 2年後に因果関係を示す健康被害が生じた際の対応」は?、保険診療?
- ・「説明・同意文書」案:「細胞移植の効果が不十分であることによって症状が悪化し、治療方法を変える必要がある場合」
- ・せきずい基金: その事態をイメージしにくい
- ・中止時の試料即時廃棄、「カルテ、検査結果、ビデオ、記録写真の保存期間」の明記

(日本せきずい基金事務局2004d: 1-3)

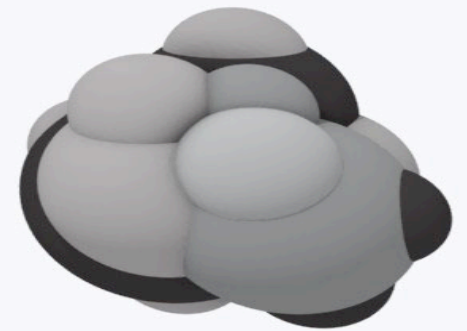


- 
- プロトコルの公開を求めるせきずい基金の粘り強い交渉
 - せきずい基金の「説明・同意文書」案への関与へ



7 第2回懇談会 (2005年7月8日)

- 新たな論点:「脊損センター」の設立
- 研究者とせきずい基金の、臨床試験におけるリハビリテーションの位置づけの違い



8 おわりに

- ①臨床試験の科学的根拠への懸念
- ②臨床試験に伴う脊髄再生のリスク評価
- ③臨床試験成果とリハビリテーションの一体的把握

⇒ ローカルノレッジ(=患者の知)

- ヒト幹指針施行(2006年～)

⇒患者団体に配慮、プロトコルや倫理委員会議事概要のウェブ公開

- 臨床試験への患者参画の重要性の認識

- 患者と研究者の対等性

- 患者の声をいかに担保するのか



主要参考資料

- 日本せきずい基金設立準備会，1996，「第1回・呼びかけ人ミーティング資料」．
〈せきずい基金渡部常任理事所蔵〉
- 日本せきずい基金事務局，2004a，「「骨髄間質細胞による脊髄再生のための臨床研究」に関する懇談会報告（概要）」．
- ———，2004b，『日本せきずい基金ニュース』，No.21，障害者団体定期刊行物協会．
- ———，2004c，「第4回脊髄再生研究促進市民セミナー「骨髄由来細胞の移植による脊髄損傷の治療」」．
- ———，2004d，「関西医大「患者説明書」へのコメント」．〈せきずい基金渡部常任理事所蔵〉
- ———，2005a，「関西医科大学における脊髄再生の臨床試験計画に関する懇談会資料」．
- ———，2005b，「脊髄再生の臨床試験計画に関する懇談会 報告」．

