

[https://medical-](https://medical-tribune.co.jp/rensai/2019/0520520164/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag190521&mkt_tok=eyJpIjoiTURjeU5EUTFOVGhtTkdVeSIsInQiOiJpdj9vYUIMTWNEb1ZCVU1nR2NXaGZCMkJKVnkj3enIxZCtweE1YdFARVlhUN3RjZEx2eXJFQ1ZIS29Hdm9DTFZyeXdXclRUM3hibkpNV1wvdjlcXC9Q01iMXI0WXUwaXh3UzNDMU1yUTBVb1NqRmhBbnpTZ3ZOZHdSYkEyOXIwNkdsIn0%3D)

[tribune.co.jp/rensai/2019/0520520164/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag190521&mkt_tok=eyJpIjoiTURjeU5EUTFOVGhtTkdVeSIsInQiOiJpdj9vYUIMTWNEb1ZCVU1nR2NXaGZCMkJKVnkj3enIxZCtweE1YdFARVlhUN3RjZEx2eXJFQ1ZIS29Hdm9DTFZyeXdXclRUM3hibkpNV1wvdjlcXC9Q01iMXI0WXUwaXh3UzNDMU1yUTBVb1NqRmhBbnpTZ3ZOZHdSYkEyOXIwNkdsIn0%3D](https://medical-tribune.co.jp/rensai/2019/0520520164/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag190521&mkt_tok=eyJpIjoiTURjeU5EUTFOVGhtTkdVeSIsInQiOiJpdj9vYUIMTWNEb1ZCVU1nR2NXaGZCMkJKVnkj3enIxZCtweE1YdFARVlhUN3RjZEx2eXJFQ1ZIS29Hdm9DTFZyeXdXclRUM3hibkpNV1wvdjlcXC9Q01iMXI0WXUwaXh3UzNDMU1yUTBVb1NqRmhBbnpTZ3ZOZHdSYkEyOXIwNkdsIn0%3D)

メディカルトリビューン 2019 年 05 月 20 日

Nature に対する厚労省の苦しすぎる反論ステミラックの早期承認問題で

東京脳神経センター 整形外科・脊椎外科部長 川口浩

反論の背景：酷評された日本の再生医療等製品の承認制度

今回紹介するのは、脊髄損傷治療薬「ステミラック注」の早期承認を酷評した今年（2019 年）1 月 30 日付 Nature の Editorial（誌説）および News in Focus（今週の焦点）に対する、厚生労働省による反論の correspondence（投書）である。投稿者は、同省医薬・生活衛生局局長の宮本真司氏である。

Nature の誌説は、ステミラックの承認を俎上に載せて、日本の再生医療等製品の迅速審査・早期承認制度を「premature and unfair（未熟で不公正）」と批判したものである（関連記事「予見された日本の再生医療の"最悪の事態"」）。

NHK スペシャル」という日本を代表するドキュメンタリー番組が、令和時代の幕開けを飾る企画として「寝たきりからの復活～密着！驚異の再生医療～」を放送してしまった）。

番組では、ほとんどの脊髄損傷は自然に改善していく疾患であるにもかかわらず、あたかも不治の病のように扱われており、臨床現場において患者さんやご家族の混乱を招きかねない。当然、番組の内容にはなんの学術性もない。そもそも学術論文にもなっていない、かつ対照群もないわずか 13 例の治療群のみの結果で承認された治療法に、学術性を求めること自体が無理である。2 人の脊髄損傷患者さんと家族のヒューマンドキュメンタリーにすぎないが、多くの国民が感動したに違いないし、小心者の私などは「万が一、私の反論記事を読まれたら、あの患者さんたちとご家族はどう思うだろう」と心を痛めてしまった。それに加えて、専門家の「天動説から地動説に変わった」というコメントまでブツ込む念の入れようで、フィクション番組の域に達していた。

厚労省による反論のポイント

厚労省による反論のポイントは、以下の 4 点である。

- ① Nature が求めている、double-blinded（二重盲検法）によるランダム化比較試験（RCT）を行うこと、すなわち骨髄穿刺・体外培養まで行うステミラックとそっくりのシャム治療を対照群として設定することは難しく、倫理的に問題がある。
- ② ステミラックの安全性、効能、品質が早期承認に値する根拠は医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査報告書に明記されている
- ③ あくまで「期限付き承認」であるので、7 年間の市販後調査によって、効能・副作用を公正に審査することができる
- ④ 日本の公的保険制度（national health insurance）では患者に大きな経済負担を強いることはない

私の考察 1：市販後調査で厳格・慎重かつ客観的な検証は困難

Nature 1 月 30 日付記事に対しては、日本再生医療学会も公式サイトで英文の声明を発表している。PMDA の反論との違いは、再生医療等製品の「早期承認制度」一般に関するもので、ステミラックの文字は全く入っていない点である。そして、その内容のほとんどが Nature に肯定的な印象、さらにはステミラックが市販後の体制も決まっていない状態で見切り発車したことを暗に批判している印象を

受ける。「論文の公開などにより治験デザインとデータの解釈の妥当性に関して科学的議論を経た上で、有効性が合理的に推定できることが重要です。すなわち、議論のために必要な可能な限りの情報開示が必要であることについては、Nature 誌と同意見です」「Nature 誌が指摘する通り、我が国の再生医療等製品の承認制度には従来の医薬品の承認手続きとは大きく異なる部分があります」などの記述が並んでいる。私としては対照群の構築の方法論に異論はあるが、学会の真摯な姿勢には敬意を表す。

さて、厚労省の反論ポイント①については、Nature のチョンボであったという感が否めない。事実、double-blinded という言葉は、編集者がまとめたであろう News in Focus のみに登場し、学者が書いた Editorial には出てこない。確かに、「対照群」としてステミラックとそっくりのシャム治療を施した厳密な double-blinded は設定が難しく、倫理的にも問題がある。

しかしながら、double-blinded ではなく現状の標準治療、すなわちステミラック非治療の脊髄損傷患者を「対照群」としてオープンラベル RCT を行うことは可能である。事実、ステミラックの審査報告書において、PMDA は「標準治療を実施した場合の経過に関する比較可能な対照データを取得しておくべきであった」(p.19) と事後になって指摘している。治験前相談での合意もないままに申請され、承認したことになる。

この審査報告書では苦肉の策で、標準治療を行った過去の海外のデータと比較してその優位性を示しているが、両者の間の統計学的な解析は行われていない(たった 13 例では無理かも知れないが)ため、なんの説得力もない。同報告書は、試験デザインの稚拙さと審査の不合理性を露呈している。自身のことを棚に上げて他人のチョンボをここぞとばかりに責め立てるのは、どんなものだろうか。

また、日本再生医療学会の声明もこの RCT の批判に触れており、「患者数が少ない疾患では、投与群と非投与群を比較し、統計的に有効性を確認するための治験参加者数を揃えることが難しく、莫大な時間を必要としてしまう」と述べている。しかしながら、これはステミラックを対象とした意見ではない。日本には脊髄損傷患者が既に 10 万人以上おり、さらに毎年約 5,000 人の新規発生患者がいる(日本における脊髄損傷疫学調査)。脊髄損傷は決して希少疾患とは言えず、この声明は他の再生治療法に関するものである。

②の反論であるが、宮本氏は本当にステミラックの審査報告書がグローバルスタンダードのレベルで通用すると思っているのか。日本の早期承認基準がいかに甘いかを理解しているのか。欧米の迅速審査・早期承認制度の基準は日本と比べものにならないくらいに厳しい。

例えば、米国の脊髄損傷に対する幹細胞注射である OPC1 の審査過程と比べてみても、PMDA の基準がグローバルスタンダードである「学術性・厳密性を損なわない早期承認」といかに乖離しているかは明白である。

③の反論に至っては、自爆している。「早期承認」の最大の問題点は、その後の臨床試験が実臨床現場(リアルワールド)に丸投げされ、市販後調査によって行われることである。しかしながら、実臨床現場には、従来の厳格なステップを踏んだ検証的臨床試験が可能な土壌が不十分であることは、世界共通の問題である。Nature は「いったん承認された製品に、制限を加えるのは容易でない。また、患者が医療費を負担する臨床になればプラセボ効果が出やすくなる」と指摘している。

ステミラックも「期限付きの早期承認」である。これから市販後調査が行われて、7 年後に本承認の採否が決まるという非常にデリケートな時期である。従来の検証的臨床試験であれば、第Ⅱ相、第Ⅲ相という、最も厳格性が求められる段階である。市販後調査において、これに匹敵するレベルの厳格・慎重かつ客観的な検証が、医師にも患者にも求められることは言うまでもない。

にも関わらず、この時期に、「N スペ」を初めとする多くの一般メディア報道を通じて、ステミラックの効果を肯定する偏向的・扇情的・主観的な情報が流されている。前述のように、市販後調査は「ステミラック群」と「対照群」とのオープンラベル(被験者も医師もステミラック治療の有無をあらかじめ

め知っている) 比較試験となる。しかしながら、既に報道が市販後調査における被験者や医師を含む国民に先入観を与えており、調査結果自体が誤誘導されることは避けられない。もはや公正で客観的な検証は不可能であり、無効で危険な治療法が日本中に拡散し、公的医療費が浪費される可能性がある。これが「情報操作」だとしたら、図らずも「早期承認」の致命的欠点を露呈するばかりか、その存続をも脅かす暴挙である。そもそも、情報操作なら、改正医薬品医療機器等法律(薬機法)に抵触しないのであろうか。また、「N スペ」は放送倫理・番組向上機構(BPO)の審議対象とならないのか。

④の反論は、いかにもキャリア官僚の発言である。宮本氏が誇る national health insurance は国民の血税から拠出されている。国民に経済負担を強いている、という意識はないのか。「納税は国民の義務で、もらった金をどう使おうと文句を言うな」という日本の官僚のスタンスが垣間見える。「ブレない佐川氏」の証人喚問を彷彿とさせる。

私の考察 2 : 整形外科は「お手軽診療科」としてなめられているのか

私には根本的な 2 つの疑問がある。

第一は、この反論は PMDA を含む厚労省の総意なのだろうか。宮本氏の個人的見解ではないのか。PMDA のメンバーは本当に、「あの程度の臨床試験で、ステミラックの安全性、効能、品質が早期承認に値する」と判断し、ことによるとあのような情報操作を行っておきながら、「7 年間の市販後調査によって効能・副作用も公正に審査することが出来る」と思っているのだろうか。

ステミラックは臨床試験が学術論文として公刊されていない状態で承認された。Nature はその理由として「当局が宣伝に使われるのを防ぐためにデータの公表を抑制している」と「ある厚労省の代表」が回答した、と述べている。しかし、これはありえないと思う。少なくとも私が専門委員をしていた(プレガバリンの件で暴れてクビになったが)ころの PMDA の現場で真摯に審査に当たっていた担当職員たちは、積極的に論文化を推進していた。「ある厚労省の代表」の独善的な詭弁が、日本の医療行政に対する国際的な誤解を招いてしまったことを危惧する。官邸、医師会、経産省など外圧の方を向いている本省組と、国民の方を向いて汗を流している現場組との間には、明らかな齟齬を感じる。国民の健康を預かる省庁でこのようなダブルスタンダードが存在するとすれば大きな問題である。

この「厚労省二枚舌」説については、後日、本連載で取り上げたい。

第二は、ステミラックを開発した札幌医科大学の医師は整形外科医ではなく脳外科医である、という点である。従来、脳梗塞をターゲットにしており、こちらについては現在、症例数 110 例のプラセボ対照二重盲検 RCT (第Ⅲ相試験) が進行中と聞いている。

脳梗塞についてはルールにのっとりた検証の臨床試験を着実に進めているのに、なぜ、これを飛び越して、脊髄損傷についてこのようなリスクなフライングをしたのか。なぜ、論文にもならない未熟な段階で、国際的な酷評を浴びながら、荒唐無稽な詭弁を反論と称して公開し世界中に恥をさらし、かつ(ことによると)国家規模でメディア操作まで駆使して、ムリクリ市場に出そうとするのか。Nature の言う「役に立たない製品が日本中にあふれ、莫大な国民医療費が無駄遣いされる」ことのリスク管理の意識はあるのか。場合によっては、本丸の脳梗塞にまでミソが付く気がするのだが。

プレガバリンのときのように、またまた整形外科が企業、他科、行政から「お手軽診療科」としてなめられている、「ナントカ詐欺の格好の餌食のお金持ちの認知症老人」と見なされた結果だとすると、看過できる問題ではない。

患者や国民を守る医療を達成するためには、「産・官・学」のチームワークが必須である。今回の「産」は、製品を未熟なまま市場に放り出すことによって莫大な開発費の削減に成功しているばかりか、自らの収入が少ないから患者と国民の負担を増やせ、と不服申し立てまで行っているような企業である。「官」はダブルスタンダードのダークサイドの噂はいろいろ耳にするが、詳細は知る由もないし、ここで書くとヤバイ。

いずれにしても、そのベクトルは患者や国民には向いていない。すなわち、今、患者と国民を守ることができるのは「学」しかない。「学」の中では、日本再生医療学会が真摯に声明を出した姿勢には敬意を表すが、残念ながらステミラックの承認については、疑義があるためか言及を避けている。

弱い犬ほどよく吠える。私は一応「学」の一員として、件の「N スペ」放送の3週間前に、NHK公式サイトの「視聴者の声」に下記の要望を出した（やることが小っちゃいのは認めるが、精一杯の抵抗である）。

「東京脳神経センターの整形外科・脊椎外科の川口と申します。5月4日のNHKスペシャルにて、脊髄損傷治療薬ステミラックの報道があるとお聞きしました。同内容については、4月13日の「おはよう日本」でも拝見しましたが、脊椎外科医の観点からは、学術性・客観性に乏しい、主観的・扇情的な内容という印象を受けました。ステミラックのPMDAの早期承認については、Nature誌でも厳しい批判が出ており、これを含めた私の意見は、朝日新聞のウェブサイト「論座」(WEBRONZA)で述べたので、ご一読いただければ幸いです。「おはよう日本」の問題点は、脊髄損傷が不治の病のように扱われた点です。脊髄損傷は、完全麻痺の一部を除けば、現行の治療で徐々にではあっても一定レベルまで自然に改善していく疾患です。現行治療との比較がない状況でのステミラック注の効能や副作用については、学術的に立証されていないと考えます。NHKスペシャルでも同様の報道がなされれば、患者さんやご家族の不安を煽り、公的医療費の無駄使いに繋がることを懸念します。別件になりますが、日本臨床神経生理学会が最近、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)について、3月13日の御社の放送に関して注意喚起声明を出していることはご存知かと思えます。5月4日のNHKスペシャルについても、整形外科学会や脊椎脊髄病学会など関連学会における公正で十分な検証の上、学術的根拠に基づいて放送されることを希望いたします」

私のようなチンピラ医者が一人で喚いてもなんの効果もないことは、NHKスペシャルの内容がこの要望をマル無視であったことから明白である。ボールは脊髄損傷の患者を守る責任のある「関連学会」に投げられた、ということである。

米国民権運動のマーティン・ルーサー・キング牧師の残した言葉は「I have a dream」だけではない。「最大の悲劇は、闇の子(白人)の圧制や残酷さではなく、光の子(黒人)の沈黙である。人は『発言する』ことのみならず『発言しない』ことにも責任を持たなければならない。悪に抵抗しない人は、実は悪に協力している」。

http://www.saitama-med.jrc.or.jp/oshirase/pdf/jikohoukoku_2.pdf

未滅菌の器材が手術に使用された事故について

令和元年5月26日

さいたま赤十字病院 院長安藤昭彦

平成30年10月26日に当院で行われた一部の手術で、未滅菌の器材が使用されました。この度の事故により、被害に遭われた患者様およびご家族には、多大なるご心痛とご負担お掛けし、大変申し訳なく心よりお詫び申し上げます。

また、当院の患者の皆様ならびに関係の皆様にもご心配をおかけし、重ねてお詫び申し上げます。このようなことが二度とないよう再発防止の徹底に努めてまいります。

事故の状況について、下記の通りお知らせします。

1. 事故発生までの経過

10月25日夜、清拭法など器材に応じた消毒を施した後、さらに洗浄乾燥し最終段階として行うべき滅菌処理のための高圧蒸気滅菌器のスタートボタンを押し忘れ、翌日に滅菌が完了しているものと思込み取り出してしまいました。これらの器材が未滅菌であることに気づかないまま、

10月26日の一部の手術に使用してしまいました。同日14時頃、高圧蒸気滅菌器の運転記録がなかったことからこの事実が発覚いたしました。

2. 対象患者様は、7名であることが特定されました。

3. 対象物品は、開創器など16品です。

4. 原因

(1) 高圧蒸気滅菌器の作動スイッチの入れ忘れがありました。

(2) 滅菌完了と思い込み、確認をしないまま、高圧蒸気滅菌器から器材を、手術室に移動しました。

(3) 手術室内に於いて、滅菌バッグの滅菌済インジケーターを確認せず、使用してしまいました。

5. 対応

(1) 使用予定であった未滅菌器材をただちに回収し、再滅菌を行い、その後の手術には滅菌済器材が適切に使用されました。

(2) 10月26日対象物品を前回使用したと思われる患者様について、肝炎ウイルス、梅毒、HIV等の感染症の有無を調査し、これらに罹患していないことが判り器材を介する感染症の可能性がほぼ無いことを確認しました。

(3) 10月26日夕刻から10月27日朝に、関係した各科診療責任者により、患者様、ご家族へ未滅菌器材を使用してしまったことについて謝罪し、今後の感染症発生に最大限の注意・対応することを説明しました。

(4) 10月26日日本赤十字社本社へ報告を行いました。

(5) 10月29日さいたま市保健所へ届出し、報告を行いました。

<https://www.sccchr.jp/cms/wp-content/uploads/2019/05/20190527-Fiber-Release.pdf>

ファイバースコープの消毒液交換の不備に関するお詫び

2019年5月27日

静岡県立静岡がんセンター

当院で使用している鼻咽腔・喉頭用ファイバースコープのうち、一部の観察用のファイバースコープ（送水や吸引の管路や鉗子孔のないもの。以下、スコープ）について、洗浄・消毒の際、消毒不良であったスコープを一定期間、患者さんに使用していたという事態が発生しておりました。調査・検証の結果、医療機器の管理が現場で不明瞭であったこと、および手作業で行う一部の機器の取り扱いが不明確であったことが主な原因と考えております。患者さんをはじめ、関係者の皆様にご心配をおかけしましたことについて、お詫び申し上げます。

このスコープは頭頸部外科外来の患者さんに対して鼻や喉の奥の状態を詳しく観察するための器具で、使用毎に洗浄・消毒を行うものです。

洗浄・消毒の手順は、

② 流水下で、酵素洗剤を用いて付着した汚れ（血液・体液・蛋白）を除去する。

② 中性洗剤で洗浄し、流水で十分に洗い流す。

③ 5分間消毒液に浸漬し、流水によりすすぐ。

④ 水分を拭き取ったのち乾燥させるという手順で行っています。

通常は上記③の消毒の段階で、全自動洗浄器を2台用いています。患者さんの多い日（火、金曜日）には1台の手作業で行う消毒用容器を追加して対応していました。今回、この追加して使用した1台について、消毒液をおよそ2年間交換せずに使い続けていたために消毒不良が発生いたしました。昨年7月、院内の医療機器の管理・点検を行う際に消毒液が交換されていないことに気づき、直ちに使用を中止し、医療機器の現場管理体制およびマニュアルの見直しを行うとともに、外

部委員を含む調査委員会で消毒不良の影響についても検討を重ねました。

使用した消毒液は、使用開始後有効とされる 14 日間で大幅を超えており、洗浄水の混入や有効成分の揮発による消毒液の濃度低下により、消毒液としての効果は得られていませんでした。一方、このスコープは鉗子孔のないタイプの単純な洗浄しやすい構造であり、消毒液に漬ける前と後の洗浄過程ではマニュアル通りに洗浄されていたことから、洗浄は十分に行われていたと判断しております。文献に基づいた感染リスクの検証では最も感染力の高い肝炎ウイルスでも、過去の文献から約 1,000 万分の 1 と推定されます。また、これまでのところ耳鼻咽喉科領域ではファイバースコープを介した感染事故は学会などで報告されていません。これらを総合的に判断し、病原体の感染リスクは非常に低いと判断しております。

患者さんに影響を及ぼす感染リスクは極めて低いものの、このような事態を招いたことを厳粛に受け止め、公表することになりました。今後はこのようなことが起きないように再発防止に努め、最善適切な医療を提供できるよう、職員一丸となって努力して参ります。

<https://www.scchr.jp/cms/wp-content/uploads/2019/05/54d5b783538e232007a068430ce13685.pdf>

(資料編)

静岡県立静岡がんセンターRMQC 室 (医療の質・安全管理室)

http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/kenkou_anzen/stop/kaisai.html

「6・26 国際麻薬乱用撲滅デー」都民の集い

「6・26 国際麻薬乱用撲滅デー」
都民の集いを開催します!

日時	令和元年6月23日(日曜日)午後1時30分から
場所	東京ドームシティ ラクーアガーデンステージ 1階イベント広場

ダメ。ゼッタイ。 NO

(公財) 麻薬・覚せい剤乱用防止センター

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjtc/57/6/57_6_478/pdf-char/ja

高頻度抗原 KANNO に対する同種抗体の血清学的性状と臨床的意義

福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部

Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 57. No. 6 57 (6) : 478—483, 2011

抗 KANNO は 1991 年に福島医大病院で遭遇した高頻度抗原に対する抗体で、既知の抗体にはその反応性が一致するものが無かった。発端者に因み、この抗体を抗 KANNO、対応抗原を KANNO 抗原と名付けた。KANNO 抗原発見に関わった福島医大病院 2 症例と山形県および宮城県赤十字血液センターで同定した抗 KANNO 12 例、計 14 例について反応性、臨床的意義を検討した。