

第62回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和3年6月22日（火）
19:00～
場所 磯村ビル 3階
開催形式 Web会議

第62回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発振興課

○ 日時

令和3年6月22日(水) 19:00～

○ 場所

磯村ビル 3階 (Web開催)

【委員】

山口部会長代理 新井委員 荒戸委員 伊藤委員 宇佐美委員 内田委員
梅澤委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 高田委員 高橋委員 田島委員
戸口田委員 飛松委員 花井委員 前川委員 松山委員 渡辺委員

【事務局】

医政局研究開発振興課 笠松課長
医政局研究開発振興課 井原室長
医政局研究開発振興課 松岡専門官
医政局研究開発振興課 岡本補佐

○ 議題

1) 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について（非公開）

① 広島大学病院

「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第1相臨床試験」（新規・研究）

○医政局研究開発振興課井原室長 それでは、お待たせいたしました。委員の先生方の出欠確認が取れましたので、ただいまから「第62回厚生科学審議会再生医療等評価部会」を開催いたします。再生室長の井原でございます。

このたびは遅い時間からの会議にもかかわらず多くの先生方に御参画いただきまして誠にありがとうございます。

本日は1件のみの審議となりますが、適合性についての御審議のほど、何とぞよろしくお願いいたします。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 事務局のほうから申し上げます。

今回はコロナ対策の観点から、一部ウェブ開催とさせていただいておりますので、一般傍聴はございません。

委員の皆様には、御多忙の折、夜分にお集まりいただき誠に有礼を申し上げます。

最初に、本日の定員について確認いたします。本日は、定数24名に対しまして、現時点で18名の先生方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会第7条に定められております定足数に達していることを御報告申し上げます。

会議に先立ちまして、委員の先生方の本会議での出入りについて申し上げます。高橋委員の1名が遅れて参加される旨を言づかっておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いいたします。

会議資料はタブレットに格納しておりますが、ウェブ参加の先生方におかれましては事前に電子ファイルとして御案内させていただいておりますので、そちらを御確認いただければと思います。

資料番号00-1が議事次第となっております。資料番号00-2が委員名簿。そして、資料番号1～19が新規申請の広島大学の書類となっております。並びに参考資料といたしまして、ウェブ会議の際の留意事項（御発言の際の挙手機能について）をお配りしております。

不足等がございましたら、お知らせください。よろしいでしょうか。

（首肯する委員あり）

○医政局研究開発振興課松岡専門官 それでは、会議の開催前にウェブ会議の実施に関して注意事項をお伝えいたします。

ウェブ会議の際におきましては、円滑な議事進行のため、Zoomシステムを利用した挙手機能により御発言の意思を表明していただくようお願いいたします。挙手機能の利用方法につきましては、参考資料のウェブ会議の際の留意事項を参考にさせていただきますようお願い申し上げます。

また、審議事項における質疑応答、議決の際には、委員の皆様の御意思をこちらでも確認させていただくため、ビデオをオンにさせていただきたく存じます。よろしくお願いいたします。

それでは、これ以降の議事運営につきましては、部会長代理の山口先生をお願いいたします。

れた環境の中にあると考えております。私自身は血液内科医、特に造血細胞移植を専門としておりまして、本当にこのテムセルが使えることによって、今までは救命が困難であった多くのGVHDの患者さんたちが元気に退院している姿を目にして、やはりこの細胞の力のすごさを日々感じているところでございます。

本日御提案させていただきます再生医療等研究は、特に皮膚科領域におきまして私ども広島大学で非常に高度の熱傷の患者さんですとか、そういう難治性の皮膚潰瘍を有された患者さんをたくさん診療しているということがございまして、実はこの皮膚科領域におきまして難治性の潰瘍ですとか、それから、重症の傷に対する間葉系幹細胞の応用が国際的にも進んできている状況にございます。その中で、このテムセルという既に市販で使われている再生医療等製品を用いまして、主に難治性皮膚潰瘍の患者さんを対象といたしましたMSC療法の安全性に関するPhase I 試験を計画いたしました。

これから、その概要につきまして、共同研究者の皮膚科の田中より御発表させていただきますと思います。

○広島大学 私、広島大学病院皮膚科の田中暁生といたします。それでは、今から簡単に、スライドを準備しましたので、本研究に至った経緯についてプレゼンテーションをさせていただきます。

まず、画面を共有させていただきます。

それでは、始めさせていただきます。今回の研究のタイトルは「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第1相臨床試験」。実施責任者は、先ほど挨拶させていただきました一戸が担当しております。

まず、難治性皮膚潰瘍について簡単にお話をさせていただきます。

難治性皮膚潰瘍とは、ベースに、ここに示してありますような外傷/広範囲熱傷、糖尿病、末梢動脈疾患、遺伝性皮膚疾患、血管炎、放射線被曝など、様々な原因がありまして、それで皮膚潰瘍を生じている。それに対して治療を行っているにもかかわらず治りにくい、治らない皮膚潰瘍のことを難治性皮膚潰瘍といたします。

具体的には、このような糖尿病による足潰瘍、足壊疽、あるいは先天性表皮水疱症という遺伝性の皮膚疾患で、皮膚が形成されない、あるいはすぐに擦過、こすることによって水疱、びらんを形成してしまうような場合に、やはりなかなか治らない皮膚潰瘍は年余にわたる強い痛みを生じます。そして、それによって、あるいは潰瘍があることによって著しいQOLの低下を生じます。そして、その潰瘍部分から感染症を併発しますと重症感染症による死のリスクもあるわけです。

糖尿病による難治性潰瘍においては、本邦では糖尿病での潰瘍を持っている患者さんが46万人という報告もあります。そのうち、下肢切断に至るような患者さんは5万5000人ぐらいというふうに報告されています。あるいは末梢動脈疾患による難治性潰瘍は、岩手県の調査では10万人当たり3.7肢、下肢切断に至っている。日本の人口1億2000万人にちょっと単純計算しますと、4,400ぐらいの足が末梢動脈疾患の難治性潰瘍によって切断に至っ

ている計算になります。

先天性表皮水疱症は皮膚科の中では有名なのですけれども、まれな疾患ではあります。ただ、患者さんは生涯、全身の水疱とびらんを繰り返していきます。

私たち、広島大学病院皮膚科は広範囲熱傷の患者さんを数多く診ております。中国地方全域から患者さんがヘリコプターなどで運ばれてくることがあります。年間の患者数は大体30人程度で、手術件数は40回ぐらいとなっております。このような広範囲の熱傷に対しては、植皮手術を行っても全身状態の低下あるいは感染によって植皮片が脱落することがあります。上皮化が得られたとしても、創部の瘢痕により治療後のQOLが低下してしまうリスクがあります。

放射線皮膚潰瘍は、皆様、よく御存じかもしれませんが、放射線が当たることによって様々な細胞が障害を受けます。それによって幹細胞がやられてしまうこともあって、細胞数が減少してしまう、あるいは血管新生減少、血管の閉塞が起こりますと血流障害、また、サイトカイン・成長因子の異常とかというものがあって、潰瘍を生じてしまう。放射線皮膚潰瘍の問題点としては希少疾患で、あるいは確立された治療法がありません。皮膚に潰瘍があるだけでなく、その潰瘍の下の部分も障害を受けておりますので、植皮をしても、あるいは皮弁を行っても、その植皮・皮弁が壊死してしまう、脱落してしまうことがリスクとしてあります。

[REDACTED]

さて、難治性皮膚潰瘍の治療課題について、ちょっとお話しさせていただきます。基本的には、外用剤や被覆材など、あるいは潰瘍を上皮化させるようなベーシックFGFな


どを塗布したりして、組織修復のための治療が基本にあります。それと、やはり難治性皮膚潰瘍、潰瘍を生じるベースというものがありますので、それに対する治療も大事です。糖尿病があるのであればそっちのコントロールも大事ですし、血流改善のための治療も大事です。そういった治療をベースに行いながら、それでも良くならないのが難治性皮膚潰瘍ですから、それに対しては植皮術、皮弁術という皮膚欠損部に皮膚を覆う作業をしますが、それでも治らない、植皮が脱落してしまうことがあるのは先ほど御紹介したとおりです。

さて、それでは、間葉系幹細胞、今回の治療、難治性皮膚潰瘍に対してどのような効果が期待できるかというところなのですが、これはちょっと論文の総説から取ってきたシェーマになります。

この総説では、間葉系幹細胞を骨髄とか臍帯血、あるいは脂肪組織から取ってきて、培養して、それをセルセラピー、あるいはジーンセラピー、ティッシュエンジニアリングということで、その細胞を使って潰瘍部分に還元して上皮化を促そうということになります。セルセラピーは、潰瘍があれば、その部分に直接打ったり、筋肉内に注射したり、あるいはトピカルアプリケーションということで潰瘍部分に塗布する治療も考えられます。

実際に、この2015年から2020年までの報告を集積している総説では、Wounds & Ulcersというところが672と書いていますけれども、これまでの報告を集積すると672人の潰瘍患者、難治性皮膚潰瘍患者に投与している実績があります。そのほか、熱傷だったり、RTEBというものは重症型の先天性表皮水疱症。これが結構やられていまして、67名ということのようです。そのほか、乾癬、アトピー性皮膚炎という皮膚の炎症性疾患にもこういった治療が行われたというふうに総説では言われております。

ちょっと具体的に、この陽性の皮膚潰瘍とか下肢の虚血性潰瘍に対して自己骨髄由来の間葉系幹細胞の筋肉内投与を行って潰瘍の縮小を認めたという報告が2009年、2011年に出されています。あるいは熱傷潰瘍に対しても死体提供者の骨髄から採取した間葉系幹細胞を培養して熱傷表面に塗布して安全性と効果を確認したという報告もあります。その後、2つの臨床試験、介入と観察試験が行われているということがあります。

放射線皮膚障害に対する間葉系幹細胞の治療の可能性なのですが、マウスでは放射線を当てたマウスが間葉系幹細胞を移植することによって生存期間が明らかに延びたという報告もあり 、放射線直腸炎の患者さんに間葉系幹細胞を投与すると疼痛が軽減して、直腸からの出血が消失したと報告されています。あるいは放射線照射部位の皮膚潰瘍に対して、自己の骨髄由来になりますが、局注したという報告もあります。

このAというのは手術した後の傷なのですが、Bの図が手術して取った潰瘍の部分なのです。中心部の盛り上がっていたところが恐らく放射線照射皮膚潰瘍なのだと思います。これだけしっかりと正常な組織もつけて、切除して、Aを見たら分かるように、下の部分は筋肉が出ているような状態で、普通に考えればこれだけ取れば皮膚は植皮すれば

生着するわけです。なので、Dは自分の皮膚を植皮しているのですが、やはり時間がたつとEのように植皮片が黄色くなっています。植えたのだけれども、せっかく植えたのが壊死してしまっているということがあります。

このような患者さんに自分自身から取った、骨髄から取った間葉系幹細胞を潰瘍部分に注射して、人工の真皮をBは植えたのです。だから、自分の皮膚ではなくて人工の皮膚を植えたのです。それで、Dにありますように、その後、その部分に時々、間葉系幹細胞を注射すると、自分の皮膚を植えなくても、Fに見えますように、上皮化したと報告されています。

先天性表皮水疱症では、かなり間葉系幹細胞の治療が行われています。特に、これは他人の間葉系幹細胞を使った治療がなされています。それは静脈内投与であったり、局所投与、皮膚に注射するということです。この症例の報告は静脈内投与なのですが、背中の部分にある潰瘍。これは小さいときからなかなか上皮化しない潰瘍なのですけれども、静脈内投与することで8週間後、上皮化したことが報告されています。

なぜ、これを私が発表しているかということ、今回、本邦では間葉系幹細胞、先ほども一戸のほうから紹介があったと思うのですが、テムセルという薬剤と骨髄由来間葉系幹細胞がGVHDという疾患に承認されております。薬価収載されております。具体的にはこのような注射剤になっていて、これは健常者の骨髄から間葉系幹細胞を取って、それを培養して、このようなパックに詰まっている状態になって、点滴になっているということです。これは難治性皮膚潰瘍の一つである先天性表皮水疱症患者さんを対象とした臨床試験が本邦で実施された実績があります。

この結果については、公開はされていないのですけれども、確かに効果があって、安全性もあったということで、一応、承認を求めて申請はされたということなのですが、ちょっとそこは認められなかった経緯があるようです。皮膚潰瘍の周辺に皮下注射されて、公開はされていない情報ではありますが、効果があったと聞いております。

さて、今回の「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第1相臨床試験」なのですけれども、このようなエビデンス、あるいは臨床的な難治性潰瘍患者さんを救う手だてが少ない現状に対して、この骨髄系間葉系幹細胞を使った治療に対する挑戦ということになります。

研究の目的は、難治性皮膚潰瘍を対象として、テムセルの静脈内投与あるいは皮下投与の安全性を評価する。また、組織障害の進行を可及的速やかに回避し、最小限にとどめることができるか否かを探索的に評価するのが研究の目的になっております。

主要評価項目は有害事象になっております。副次評価項目として、その効果というところで、皮膚の疼痛を評価しております。そして、皮膚潰瘍の大きさや、その潰瘍の状態を評価するように設定しております。

選択基準なのですが、同意取得時の年齢が20歳以上であること。原因によらず、著しい肉芽形成不良または血流の低下・途絶が確認されており、通常の治療では再生を期待でき

ず、生命に危険を及ぼし得る難治性皮膚潰瘍を有する患者さん。そして、本研究の参加に関して患者本人より文書同意が得られている患者さんを対象としております。

試験デザインは簡単なシェーマで御紹介させていただきます。同意を取得して、スクリーニング検査、登録が行われた後、まず、静脈内投与を行います。この静脈内投与はテムセルがGVHDに投与されているプロトコルに従ったものになります。2週間ぐらいで効果がGVHDでは得られると言われておりますので、2週間の観察期間を経まして、その時点で皮膚潰瘍の状態が改善しているか、いないかで皮下投与を加えて行うかどうかというプロトコルを設定させていただいております。静脈内投与はGVHDの投与と同じような形で、4週までは週に2回のペースで、そこで効果が得られるようであれば週に1回のペースで、計12回になりますが、12回まで投与できる。

皮下投与は2週間後から投与を開始します。ただ、皮下投与は患者さんにかかなりの苦痛を強いる治療になりますので、患者さんの状態、皮下に打つことで強い痛みがありますので、そういった状態も含めて、患者さんの状態に合わせて、週に1回または2回投与する。その皮下投与を行う細胞数については、先ほど御紹介しました先天性表皮水疱症の実際に臨床試験で行われた実績を基に同じような投与の方法を細胞数だったり投与の場所だったりというものは同じようになっております。それで、静脈内投与と併用しますので、総投与量が静脈内投与の規定する細胞数を超えないように、要するに皮下投与を行った分は、その分、静脈内投与には差し引くような形で投与するような計画をしております。

簡単ではございますが、以上になります。

○山口部会長代理 御発表ありがとうございました。

それでは、ただいまの申請者の先生方の御説明について、御意見、御質問等があればお願いいたします。皆様、もうビデオがオンになっているかと思えますけれども、挙手機能ないしは手を挙げていただいても結構ですが、御質問、御意見等はございますでしょうか。

松山先生、よろしく申し上げます。

○松山委員

今回のメカニズムというか、モード・オブ・アクションに関して、恐らく表皮水疱症とかなり異なったパターンだと思いますが、抗炎症だけを考えておられるのか、あるいはそれ以外、例えば微小な肉芽形成とか、どんなモード・オブ・アクションだとお考えになっておられるでしょうか。

○広島大学 ありがとうございます。田中のほうからちょっと簡単に答えさせていただきます。

先生が言われるように、抗炎症というものは一つ大きく期待しているところです。難治性皮膚潰瘍においては血流途絶による炎症、あるいは熱傷、放射線障害においてもそういった炎症が二次的な組織破壊を生じるというところで、それを抑えるというのは私たちが一番期待しておるところです。

それで、松山先生がおっしゃられましたように、私たちがもう一つ期待しているのは、

やはり間葉系幹細胞を、アロにはなりませんけれども、炎症がある部分は自分の骨髄から間葉系幹細胞は炎症がある部分に遊走されることは幾つかのエビデンスで知られているところだと思います。そういったものを活性化する作用もやはり十分期待できると思うので、例えば放射線障害であれば組織障害が起こってしまって、普通であれば幹細胞がその部分は言うなればない状態であっても、それは骨髄から新たに間葉系幹細胞が遊走されて、マウスモデルの実験ではありますが、それが表皮成分にも分化し得ることは証明されておりますので、そういった血管の新生、組織の再生、皮膚の上皮化も期待し得るのではないかと。単に炎症を抑えるだけではないプラスアルファの効果を期待しているところでありませう。

ありがとうございます。

○松山委員 もう一点、XXXXXXXXXX他の臓器の症状もあれば、例えばセカンダリーエンドポイントのほうでウォッチングしていただければ、将来的に非常に国民にとっても資産になる、財産になるようなレポートになるのではないかとと思ひます。

よろしくお願ひいたします。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

○広島大学 私たちとしては、本研究に参加するような症例の場合には、どのタイミングで皮膚を植皮するのか、残念ながら患肢を切断しないといけないのか、あるいはちょっと重篤な方は顔面や胸部などその他の広範な皮膚も、皮膚潰瘍になっていくこともあると思ひますので、どのタイミングで手術をするのがいいのかというのは、注意しながら見る必要があると思ひております。どこかで植皮術あるいは皮弁術は行わないといけない状況も起こりうると考えております。

そのために、自分の皮膚から培養表皮を作ることは現在は幸い、そこまで難しくないという表現をしたのですが、可能な技術で、実際に熱傷などでは私たちはよく使ってやっておりますので、そういった準備も同時に進めていこうと思ひております。

貴重な御意見、ありがとうございます。

○広島大学 貴重な御意見、ありがとうございます。

○広島大学 ありがとうございます。

一戸のほうから若干補足させていただきます XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXあくまで皮膚潰瘍が今回の治療の目的にはなると思ひますけれども、やはり全身的なMSCの効果を併せて期待していきたいということも考えまして、デザインといたしまして併用する形にした次第でございます。

以上、補足です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

今の議論に追加で、ちょっと御質問させていただきたいのですけれども、皮膚幹細胞が残っているかどうかに関して、これはまだまだ分からないところだとは思いますが、もし結構残っているのであれば、例えばジェイスみたいなものも、先ほどちょっと御紹介されたのですが、適用はできるのかどうか。その辺も対象患者により検討を行うと理解してよろしいでしょうか。

○広島大学 研究の対象患者の病状により検討を行うという表現がまさにそのとおりでございます。ジェイスはやはり培養するまでに時間がかかりますので、実際に使うときにすぐ使えるものではないです。

ただ、どのくらいのタイミングで、どのくらいの範囲の手術が必要になるのかという点、ちょっとその予測もジェイスを準備するにおいては重要になってまいりますので、まだ、実際は患者さんのできるだけ症状のない部分から皮膚を取って、それをジェイスの会社のほうに送るのでございますけれども、その準備を含めタイミングを見計らって行うという考えです。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

ほかに御質問のある先生方は。

花井先生、先にお願ひいたします。

○花井委員 いや、僕は一番最後でいいです。細かい話なので、中身の話を先に。

○山口部会長代理 分かりました。

紀ノ岡先生、お願ひいたします。

○紀ノ岡委員 花井先生、すみません。では、お先に。

私もちょっと瑣末になってしまうのですが、実施計画書を見ると、タイトル等で重症熱傷等という、潰瘍に対してかなり広いと思います。もう少し絞っていただいたほうが良いかと思ひます。何か意図があつてこういう書き方になつたかどうか、少し教えていただければと思ひます。

○広島大学 ありがとうございます。こちらは一戸から回答させていただきます。

こちらは回答書にも記載させていただいたのですが、私どもといたしましては、初めに申し上げましたように、国際的にもこの間葉系幹細胞の臨床への応用が進んでいる中で、やはりさらにこの研究を発展させていきたいということがまず一つございます。

もう一つはやはり、

原疾患を限定しすぎると対象者が集まりづらく、先ほどのサイエンティフィックな意味でのこの領域の治療を発展させるという、より広い観点から、その中でも難治性の高い様々な病態を適応として含めていく。そういうデザインのほうが適切では

ないかということでこのような申請とさせていただきます。

○紀ノ岡委員 ありがとうございます。理解いたしました。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

では、花井先生、お願いします。

○花井委員 今のお話と若干関係あるのですが、基本的には重篤な患者さんを救おうということで、このテムセルを適応外で使うのだということなので、基本的に医療行為発ということだと思っております。そうするとやはり説明同意文書が、今、おっしゃられたような抽象化をするという観点とは別に、現在の症状という表現とか、あと、臨床研究を受けるとか、治療行為発であるような表現がまだ残っているので、同意文書に関しては臨床研究ですと記載したほうがいいのではないかと。

後ろにこの研究に参加すれば利益がこう、不利益がこうというふうに、通常の臨床研究の形の同意文書にしておいたほうがよいかと。これだと一部治療行為のような、現状の症状と書いてしまっていますから、そこはちょっと不整合なので、臨床研究の同意文書になったほうがよいかと思いました。

以上です。

○広島大学 ありがとうございます。

○山口部会長代理 よろしいでしょうか。

ほかの先生方、ございますか。

飛松先生、お願いいたします。

○飛松委員 飛松です。

今、同意書の話が出ましたが、労災の患者さんの場合には、この研究と、それから、労災での治療の関係をはっきりさせておかないと、後々、患者さんも混乱すると思っております。というのは、後遺症が残ったときに、その後遺症がこの治療による後遺症なのか、それとも、やはりもともと労災のそれですねということを明確にしておいてあげないと、将来の例えば義足・義肢を作るとか年金とかというところに響いてきますので、その辺を患者さんに十分説明することが必要だと思います。

以上です。

○広島大学 ありがとうございます。非常に重要な御指摘だと思いますので、患者様への御説明の際には十分配慮したいと思います。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

掛江委員、お願いします。

○掛江委員 これは素人質問で申し訳ないのですが、今、期待されている効果が、十分ではないにしろ、ある程度出た場合に、このプロトコルだと最大投与量というか、投与の終了が決まっているわけですね。プラスアルファで4週1回ずつの12回までですか。その終了時に、十分ではないけれども、かなり効果が見られて、副作用的なものもあまり見られ

なかったようなときにどうなるのか、治療効果が見込める臨床研究として継続できないのかというのがちょっと気になってしまって。要するに、プロトコルにないと再生医療を提供できないという法の壁があるということで、今、この研究プロトコルも立てていただいている背景があると思うのですが。プロトコル終了後の治療がどうなるのかというのが質問です。

あと、表皮水疱症でも投与されている、成果が出ているということだったと思うのですが、この今回のプロトコルの最大投与量はGVHDのプロトコルですね。それ以上投与すると明らかに良くないとか、何か研究結果等があるのかということと、表皮水疱症の方は繰り返し表皮の状態が悪くなれると思うのですが、繰り返し同じような治療をされるということ表皮水疱症の方たちではやっているのでしょうか。

○広島大学 表皮水疱症の件につきましては田中のほうからまた追加させていただきますが、恐らく、これは私どもの実際に、テムセルの本来の適応症であります急性移植片対宿主病も、これはある意味では皮膚とか消化管、肝臓の非常に強い炎症の病態なわけで、やはり有効な方の場合は恐らく現在定められている投与方法の中でこう考えられるということがほとんどございまして、それ以上、回数を重ねることによって累積して奏効率が高まってくることは経験的にないと考えております。

これは、既にテムセルは700人近くの患者さんに使われておりまして、やはりレスポンスが一定の時期に出てきた方々がベネフィットを受けることが考えられる。もちろん、この難治性皮膚潰瘍に関してどうであろうかという御指摘があるところと思うのですが、恐らく全身への効果がもし得られるとしますと、恐らくこの投与期間中に発揮されるであろうという推定の下にデザインしております。

一方で皮膚につきましては、プロトコルの中で有効性が確認された場合には、ある程度継続して投与ができるようなデザインにしておりまして、局所の投与につきましては、例えば少しずつ潰瘍が縮小してきていて、50%まで来たのだけれども、そこで終わりということではなくて、それ以降も奏効が確認できている場合には継続できるデザインにしております。

御説明になっておりましたでしょうか。

○掛江委員 はい。

○広島大学 水疱症の件につきましては、田中のほうから補足させていただきます。

○広島大学 田中です。

先天性表皮水疱症にテムセルが使われた実績があるということに関してですけれども、これにつきましてはずっと永続的にやられているという臨床試験のプロトコルではなくて、ある一定の効果だけで効果を見た。そして、安全性を見たというものでしたが、先生が言われるとおりの、これはある一定期間やれば先天性表皮水疱症の人は上皮化したら、そこは潰瘍にならないかということ、その効果はなくなってしまう。それは実際に投与した先生が体感しているところ。やはり数か月でまた、せっかく上皮化したところがびらん

になってしまうので、実際に臨床で使われるということになると、定期的に、その間隔はまだ誰も分からないというか、検証が必要などころではありますけれども、永続的に先天性表皮水疱症のような疾患では使わないといけないことになると思います。

ただ、放射線皮膚障害であったり全身熱傷であったりしますと、一時的な急性期を乗り切るといふ表現は正しくないですが、皮膚潰瘍が一旦上皮化して、またそこから悪くなることは可能性としてはあるかもしれないですけれども、先天性表皮水疱症のようなもともとの幹細胞に異常があるというところではなく、上皮化したり皮膚を移植して、それがつけば恐らくそれは生着してくれるというのは私たちの今までの難治性皮膚障害に対する手術も、ちゃんとつけばその後はついてくれるという実績がありますので、ある程度、そこまで永続的には必要ないだろうと思っております。

もうちょっと細かいことというか、プロトコル上、思いを込めたのは、実は実際に手術するときにはぜひ使いたいと思っております。やはり手術のタイミングでこういった間葉系幹細胞を局所に打ちたい。それでできるだけ、せつかく植皮した、皮弁を使ったというところを何とか生かすブーストになってほしいという思いがありまして、投与継続という表現にプロトコル上はなっておりますけれども、そこまで行けば何とかうまくいくのではないかなとはちょっと期待しております。

○掛江委員 ありがとうございます。

○山口部会長代理 杉山先生、よろしく願いいたします。

○広島大学 広島大学AROの杉山です。掛江先生、このたびは貴重な御意見をありがとうございます。

私は今回、JCRファーマとの窓口を担当させていただきまして、企業のほうからも前向きに協力いただいたところです。実際にどのような研究にするのかについては、たくさん議論を我々は尽くしてまいりました。当然、広島大学AROとして全力を挙げて支援している案件なのですけれども、やはり先生がおっしゃったことは我々も感じていることです。

では、この研究が途切れてしまったときにどうするのか。これはやはり継続的に関係者と議論し詰めていく必要があるのではないかと考えております。そして、後々、やはり先生方の御支援、いろいろな御意見をいただくことで迅速に治験に入っていくであるとか、そういったことも念頭に置いておりますので、ぜひこういったところで先生方から御支援をいただければ大変ありがたいと考えております。

以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

よろしければ、適合性確認に移りたいと思います。申請者の先生方、御説明ありがとうございました。一旦、退席していただければと思います。よろしく願いいたします。

○広島大学 ありがとうございます。失礼いたします。

(申請者退室)

○部会長代理 それでは、適合性確認の議論に移りたいと思います。 ■■■先生、お願いします。

○委員 ありがとうございます。

皮膚潰瘍の中で様々な種類がある中でモード・オブ・アクションが違うものを一緒にたに取り扱っていて、表皮水疱症と全く違うメカニズムのはずで、いわゆるGVHDの抗炎症を前面に出した説明のほうが恐らくよかったのではないかと思います。

それから、先ほども ■■■先生がおっしゃったように、本来であれば、もう少し原疾患を限定した形で上げるべきだけれども、個人情報のことがあるから上げていない。ただ、これをきっかけにしてずると、例えばほかの表皮水疱症にこれがPhase Iとして展開されることを是とするかということ、私は否というところがあります。もしこれが今、Phase Iという取扱いですが、InvestigationalからPivotalのほうに移るときにはかなりきっちりモード・オブ・アクションも含めて審査させていただく流れになるのではないかと考えています。

以上です。

○部会長代理 ありがとうございます。

多分、これは事務局からも説明していただければありがたいかなと思うのです。

○事務局 御指摘ありがとうございます。

部会での御指摘も踏まえまして、研究の位置づけ等を踏まえて必要なタイミングでその後の計画については再度こちらにお諮りしていただく形で広島大学にはお伝えしたいと思えます。

○部会長代理 ■■■先生、よろしいでしょうか。私もそのほうがいいのかと思っています。

○委員 ありがとうございます。

○部会長代理 ■■■先生、よろしくをお願いします。

○委員 ありがとうございます。

今の ■■■先生の御指摘に関連してなのですが、本来的にやはりサイエンスとしての適切性と患者さんのプライバシーの保護をこういう形で妥協というか、融合するのがいいのかなというのがちょっと引っかかかっていて、様々な原疾患を明示して対象に含めることについて、例えば患者様のプライバシー保護のために、この研究が終了するまで、この研究に関して公表しないとか、そういう別の対応というものは検討できないのでしょうか。今回はそういうルールがないので難しいのかと思うのですが。今回はとにかく今後、考えていけないものなのか。その辺がちょっと気になったのですけれども、事務局のほうではどのようにお考えでしょうか。

○事務局 基本的に公表を止めたとしても、その後、その研究デザインで公表すれば、その時点で明らかになってしまうので、公表のタイミングの問題ではないというのが事務局の考えでございます。

そういう意味で、申請施設としては熱傷なども含めた本当に広い計画の研究デザインと

して実際にできるか、幅広い形の臨床研究という形でプロトコルを考えたという理解でおります。

○部会長代理 ■■■先生、いかがでしょうか。

○委員 私はそれこそサイエンスの立場ではないので、サイエンスのご専門の先生方が、今回のプロトコルがサイエンティフィックに許容できるかというところかと思えます。恐らく広島大学でも慎重に検討して下さったと思えますし、素人目にはこういう枠組みもあるのかなと思って読ませていただいたのですけれども、ただ、いろいろお話を聞いていると、モード・オブ・アクションというか、ベースが異なる方が入るプロトコルになっているのかとも思いましたので、それが科学的に許容できる範囲かどうかのご判断かなと思いました。

私としては、事務局の今の御説明も理解できましたし、これを反対するというものではないのですが、うまく両立する方法があれば、そのほうがベターかなと感じただけなのです。

すみません。先の意見が曖昧でしたので、趣旨だけ改めて申し上げました。

○部会長代理 ありがとうございます。

ほかの先生方は。

■■■先生、いいですか。

○委員 私も、テムセルは表皮水疱症で開発されましたけれども、一回、PMDAの指摘により開発中止の判断がされていて、それはJCRのホームページ上でも完全に公開されていることなので、少なくとも同意説明文書にその情報は提供しておいたほうがいいのかと思っています。

一方で、■■■先生のお話にもありましたが、表皮水疱症とモード・オブ・アクションは違うということなので、そこにどの程度こだわって情報提供すべきなのか。私は仮にモード・オブ・アクションが違っていても、一旦、開発中止になったことは事実ですので、情報提供はしたほうがいいのかと思うのですけれども、その辺はどのようにお考えになるのか、■■■先生も含めて御意見をいただければと思います。

○部会長代理 ■■■先生、いかがでしょうか。

○委員 なぜ、あれがドロップアウトしたのか。阪大が臨床研究とかをやっていた頃には結構有効だという話を実は聞いていたので、どういう議論でああったのか、僕は分からないのですが、ただ、そこまで書くかどうか微妙だなというところもあって、説明同意文書でモード・オブ・アクションが違うから書き込むべきかどうかというのが、みんな悩んでいる段階でそれを書き込ませるかどうかというのはすごく、サイエンスではなくて倫理的な面でどうかというところも実はあります。

ただ、開発があって、開発が終了しているぐらいでは書いてもいいのかなとは思いますが。というのは、何で中断になっているのか、僕らは外界から分からないので、すみません。

○部会長代理 ありがとうございます。

申請者のほうから、[REDACTED] という回答をもらって出しています。

○事務局 そうです。今、ちょっと共有させていただきますが、基本的に多分、会社がオープンにしているのは、適応拡大は安全性を確保しつつ、有効例が多く得られたため、承認申請に至ったところまでは明確になっていて、その後、なぜ最終的な承認に至らなかったかというのは公表されていないので、恐らく患者様にお伝えできるのもそこまでののだろうと思います。

今、部会長代理が申し上げたのは、3行目以降ですけれども、開発が中止となった理由としては、[REDACTED] というのはあくまでも広島大学、研究者の推測になりますので、言えるのは2行目までということになると思います。

それを今回、研究に参加する方にお伝えする必要があるかどうか、同意文書を書き換える必要があるかどうかというのは御審議いただければと思います。

○部会長代理 ありがとうございます。

いかがでしょうか。多分、そのところは本当に公開できる話、公開できない話がございまして、そういう経緯だということなので、ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○委員 さきの同意文書を公開するにあたって、ちょっとややこしくならないように治療行為発ではなく研究として書くことで、患者さんの人権のバランスと、この法律の要請と安全性はバランスされているのかなということ、委員会の専門家の先生方がこれで一同責任を取るということであれば最善の選択肢なのではないかと思いました。

以上です。

○部会長代理 ありがとうございます。

多分、[REDACTED]先生がおっしゃったのはアンメットメディカルニーズからやむを得ない選択だろうということだと思いました。

[REDACTED]先生、お願いします。

○委員 通常、緊急治療みたいなものは、各病院のIRBで承認されれば、多分、病院の持ち出しになるのかもしれないですけれども、認められているような気がするのですが、再生医療ではそれはできないという何か縛りがあるのですか。ちょっとそこが分からなくて。

○事務局 適応外使用になりますので、再生医療等安全性確保法上は何らかの治療または研究という形を出していただく必要があります。

○部会長代理 ありがとうございます。

○伊藤委員 あと、プライバシーの問題について、ここでプロトコルとか同意説明文書の話がされていますけれども、これは研究として始めたとすると、最終的には論文として公表されることになって、論文にされた時点である患者さんにこの治療が行われたということが明らかになってしまうかと思うのですが、その点についてはどういうふうにお考えな

のですか。

○事務局 最終的に論文にするかどうかも含め、それは多分、患者様と御相談の上で御判断いただくことかなと思っております。

○部会長代理 ■■■先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

多分、関係なく論文にできるという話では、まだ今のところはないのではないかなと。

○委員 なっていないということなのですね。

○部会長代理 はい。

○委員 分かりました。

○部会長代理 よろしいでしょうか。

■■■先生、どうぞ。

○委員 自家培養表皮シートを使うという話が出てきたと思います。法律上の確認なのですが、表皮シートを使う場合、第二種での適合も必要かと思えます。ご確認ください。

○事務局 第二種をやる場合にも同じような配慮をすべきだということですか。

○委員 そうです。

○事務局 事務局でございます。

まだ申請していないはずですが。皮膚科の■■■先生が多分何度かお話ししたとおり、研究が開始された後、どのタイミングでどのぐらいの面積を実際にやり得るのかということも含めて検討するという認識でございます。ただ、その点はまた確認しておきます。

○部会長代理 ありがとうございます。

多分、採取から入ってしまうので、そこで採取をやっていたら違反になる可能性はあると僕も思っております。

■■■先生、どうぞ。

○委員 すみません。私、瑣末なことなのですが、よろしいですか。

○部会長代理 どうぞ。

○委員 すみません。では、ちょっと話がかわってしまって申し訳ないのですが、その場合自署は難しい、同意書に御自身で署名するのは難しいのではないかとあって、代筆、代書していただくことになるのだと思うのですが、そういう欄をつくっておくなり、同意についての説明が7番にあるので、そこに代書や代筆のことをちょっと書いていただいてもいいのかなと思いました。ですが、これも現場で運用していただくのでも問題ないのかもしれない、このあたりは■■■先生に伺ったほうがいいのかもわからないのですが、現場の運用でよければこのままでもいいのかなと、その点だけちょっと気になりました。

○部会長代理 ありがとうございます。その辺はちょっと善処していただくようにしたいかなと思えます。

ほかにいかがでしょうか。

先程から、議論になっていますように、テムセルそのものは再生医療等製品として承認

を受けていますので、少なくとも安全性は担保されているということだとは思いますが、その意味では投与される細胞加工物そのものに対してその懸念点はあまりないと思うのですけれども、先ほどから議論になっているアンメットメディカルニーズとしての研究としてやっていただく方向でよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○部会長代理 その方向で、先ほど幾つか広島大学のほうに伝えていただくコメントを幾つかいただいております。それについては適切に伝えていただいて、十分な確認を取って進めていただくようなことかなと思います。

もし事務局のほうから何かございましたらお願いします。

○事務局 再生室長でございます。

本日の御議論を一応確認させていただきますが、同意書に関しては、広島大学とやり取りをしている中で、臨床研究ですというのが分かる形に少し微修正をするという点と、研究としてさらに広げる場合にはしっかりと出し直しをする前提で、本日で適合性を確認していただいたというふうにお伝えするという理解でよろしいでしょうか。その前提でよろしければ、その上で適合性の確認をしていただきたいと思います。

○部会長代理 今、前提をちょっと確認していただきまして、私もそういう前提だと理解しております。

それでよければ、これは承認するということがよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○部会長代理 ありがとうございます。

そうしましたら、承認をいただいたということで、今の条件も含めて広島大学に伝えていただければと思います。ありがとうございます。

それでは、本日の議論は全て終了しました。

事務局のほうから。

○医政局研究開発振興課井原室長 本日はお忙しい中、長時間にわたりまして御議論いただきまして本当にありがとうございました。

○山口部会長代理 どうもありがとうございました。