

第58回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和3年2月17日(水)

14:00～

場所 湯島ファーストビル4階(Web開催)

第58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2月17日(水) 14:00～

○ 場所

湯島ファーストビル4階(Web開催)

【委員】

福井部会長 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 岡野委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員 高橋委員 戸口田委員
鶴若委員 花井委員 前川委員 松山委員 山中委員 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 井本 専門官

○ 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（変更申請）
- 2) ヒトES細胞樹立計画（計画変更書）の指針への適合性確認（樹立計画変更）
- 3) その他
 - ① 間葉系幹細胞等の経静脈内投与の安全な実施への提言案について（日本再生医療学会）
 - ② 令和元年度厚生労働省科学特別研究班事業（多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論に係る研究）の成果報告

○医政局研究開発振興課井本専門官 まだ入られておられない委員もおられますが、定刻になりましたので、ただいまから「第 58 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。今回もコロナ対策の観点から一部 Web 開催とさせていただいているため、一般傍聴はございません。委員の皆さまには御多忙の中、お集まりいただきまして誠にありがとうございます。御礼申し上げます。

本日は、部会の定数 24 名に対しまして、ただいま 18 名の委員の方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会令第 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、委員の先生方の出入りについてあらかじめ申し上げます。荒戸先生、内田先生は本日 14 時 45 分までの御参加でございます。前川先生は別の会議がありまして、入退室を繰り返されるということでございます。岡野先生は 15 時からの御参加の予定です。鶴若先生は 15 時半に退室される予定になっております。川上先生、新井先生も 15 時に退室される予定となっております。以上、簡単に御了承いただくと幸いです。

本日の会議資料の確認をお願いいたします。Web で御参加の先生におかれましては事前に電子ファイルで御案内をしておりますので、そちらをご用意いただければと思います。配布資料は、資料 00-1 は議事次第、00-2 は委員名簿です。資料 1-1～資料 1-13 は、変更申請の審議案件で、東京医科歯科大学医学部附属病院のものです。資料 2-1～2-2 は、ヒト ES 細胞の樹立に関する委員会からの報告です。資料 3-1 は、間葉系幹細胞等の経静脈内投与の安全な実施への提言案についてです。資料 3-2-1～3-2-4 は、令和元年度厚生労働省科学特別研究班事業の成果報告です。また参考資料として、Web 会議の際の留意事項を付けております。不足等ございましたらお知らせください。

それでは会議の開催前に、今回も Web 会議の実施に関しての注意事項をお伝えいたします。Web 会議の際においては、円滑な議事進行のために、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、先ほど御案内した「参考資料 Web 会議の際の留意事項」を御覧いただきますよう、よろしくをお願いいたします。

それでは、以降の議事運営におきましては、部会長の福井先生をお願いいたします。

○福井部会長 どうぞよろしくお願いいたします。本日は議題が 3 つ用意されておられて、3 つ目が 2 つのパートに分かれております。最初に議題 1、これは審議事項です。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です。事務局より、利益相反の取扱に関する規定に基づく参加の可否についての報告及び資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 掛江先生は御退出の対象にはなりませんが、東京医科歯科大学の特定認定再生医療等委員会の委員として、当該委員会において本件の審査に関わられておられたことを申し添えます。

それでは本件の概要の説明をいたします。こちらは、第 14 回の再生医療等評価部会で

適合性が確認された提供計画の変更申請です。再生医療等の名称は、「HLA 半合致以上の血縁ドナーから作成した複数ウイルスに対する抗原特異的 T 細胞を用いた造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法」です。資料は、資料 1-1～1-13 です。変更点につきましては、資料 1-13 の変更概要シートを御覧ください。主な変更点としましては、院内の審査体制の変更による関係文書の記載整備、ドナー担当施設の一本化に伴う搬送手順の見直し。また、モニタリング計画書の一部見直しに伴う記載整備となっております。本件につきましては、このモニタリング期間が 3 か月から 6 か月に延長した理由について、委員の先生から御確認がございましたので、それに対する申請施設からの回答を御紹介いたします。モニタリングというのが、こちらの研究は実施施設が複数ありまして、オフサイトでのモニタリングの期間を 3 か月ごとから 6 か月ごとに延長したというのが今回の変更です。理由としましては、もともと 18 例の登録を見越していたのですが、現在は脱落を含めて 3 例のみの登録で、少ないこと。もともと毎月の会議でモニタリングを担当するモニターを含めて情報共有をしっかりとやっているということ。またオフサイトモニタリングとしては 6 か月になりますけれども、実施施設でのオンサイトモニタリングは随時施行していて、実施しているということで、今回は 3 か月から 6 か月に延長したということです。事務局からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの説明につきまして、御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。それでは、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましては、再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。ありがとうございます。

議題の 2 に移ります。ES 細胞の樹立に関する審査委員会からの報告です。事務局から説明をお願いします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 御説明申し上げます。資料 2-2 の概要を御覧ください。こちらはヒト ES 細胞樹立に関する審査委員会の審査結果となります。昨年末に京都大学のウイルス・再生医科学研究所から、樹立計画に関する変更申請ということで申請がございました。申請の内容としましては、「ヒト ES 細胞の樹立計画に従事する研究者 2 名の削除」という変更です。こちらについて、あらかじめ委員会で梅澤先生を委員長代理として 7 名の委員の先生方に署名審査をしていただきまして、結果として承認となっております。うち 1 名の委員の方から御意見がございました。意見の内容としては、今回は退職による研究者の削除でしたけれども、後任を探すことになるということで、見つかった場合には、その研究者の登録で改めての変更申請が必要になってくるので、一括でやったらどうかというものでございました。施設からの回答としましては、やはり変更時には速やかな変更手続が必要となること、研究者も高い専門性や倫理性が必要とされること、また新たに登録したのちに研究者としての研修が必要であることから、削除から次の後任の登録までどうしても期間が空いてしまうので、手続としては、別々にやらざるを得ないという御回答を頂いております。この意見と御回答についても、委員長代理である梅澤先生

に確認を頂いた上で承認という形になっております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について、御質問等がございますでしょうか。特に問題はないと考えますが、よろしいでしょうか。それでは、ヒト ES 細胞の樹立に関する委員会からの報告につきましては、本部会で了解したということにいたします。

次は議題 3-1 です。

○医政局研究開発振興課井本専門官 すみません、資料 3-1 を説明していただく岡野先生はまだ入られておりませんので、入れ換えて 3-2 からという形でよろしいでしょうか。

○福井部会長 失礼しました。それでは、令和元年度厚生労働省科学特別研究班の成果報告です。まず、事務局より概要の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 本件は、昨年度、令和元年度の特別研究班事業「多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論に係る研究」の成果報告書です。資料 3-2-1～3-2-3 が報告書となります。3-2-4 は、平成 28 年に厚労省より発出した課長通知「特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等提供計画の造腫瘍性の審査のポイントについて」をお示しております。本報告書は、この時の通知で示した基準の改定を目的として行われた研究班の成果報告という位置づけとなります。事務局からの説明は以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。恐縮ですがけれども、本報告書の内容については、松山委員から御説明をお願いできますでしょうか。

○松山委員 了解いたしました。僭越でございますが、松山から御説明させていただきます。ありがとうございます。昨年度の厚生労働科研の特別研究で福井班としまして、多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論に関する研究を行いまして、今回その報告書を報告させていただいております。この班会議に関しまして、再生医療等評価部会の中でも、福井座長を含め、梅澤先生、岡野先生、掛江先生、後藤先生、並びに山口先生に御参加いただいているところです。報告書は資料 3-2-1 ですが、本日は資料 3-2-2 の「20200323 版」という、3 月 21 日版を横目で見させていただき、以前の通知との差異を御説明させていただくことで、この研究班の御報告に代えさせていただこうと思います。

3-2-2 を見つつ、3-2-3 を使って御説明させていただきます。以前の通知の所と若干異なる部分ですが、まず前文の所が若干変わっています。今回は全員が一致する最終結論には至らなかったという一文がございましたが、今回に関しては、いろいろな先生方を含め、かなり突っ込んだ建設的な議論をさせていただき、その部分が削除されております。ただ一方で、皆さんに合意していただきましたのは、「今後得られる基礎研究の成果、さらには臨床投与患者における注意深い観察、その検体解析で得られる知見を積み上げることにより、常に検証、修正されるべきである。」ということで、まだゴールに至っていない途上のものであるということ、再度明確にさせていただいたところです。

本文のほうに入ります。1. 原材料としての多能性幹細胞に求められる安全性等の評価のポイントに関しまして、(1) に関しては不変です。(2) は以前、例えば核型異常

(Conventional Karyotyping 又は G-Band)と記載があり、また腫瘍関連遺伝子(COSMIC Cancer Gene Census Tier 1+ Shibata list)のSNV/Indel及びコピー数異常(CNV)を含む構造異常とありましたが、この部分で2つの変更ポイントがございます。1つに関しては、COSMICのCancerのリストが、前回通知が出たときのものから今回御報告させていただいたときのものは変わっているということです。COSMICの腫瘍関連遺伝子に関するいろいろなScientific Findingというものが蓄積されまして、かなり関連性が深いだろうという「Tier 1」というものと、ミューテーションが入っているけれど、パッセンジャー・ミューテーションのように、そこまで関連性が強いかどうか分からないが、というクラス分けとして「Tier 2」というものに分けられました。そこで今回、COSMIC Cancer Gene Census+ Shibata listというものを、COSMIC Cancer Gene Census Tier 1+ Shibata listという形で例示させていただいております。

もう1点は、「なお」以下の所ですが、核型異常および腫瘍関連遺伝子のSNV/Indelと構造異常について、ヒトES細胞ではそのゲノムを標準ゲノムと比較して妥当性を検討し、ヒトES細胞以外のヒト多能性幹細胞では、ドナーゲノムと比較して妥当性を検討することとなっています。前回通知が出たとき、作成させていただきましたときには、レファレンスのゲノム情報を何に使うかというところまで、実は議論を深めることができなかったのですが、今回はESに関しては、やはりこの領域でトップランナーである梅澤先生からの御助言がございまして、加えましてiPS等に関しては山中先生からの御助言がございまして、レファレンス情報、ゲノム情報について、ヒトES細胞に関しては標準ゲノムと比較、そしてヒトES細胞以外のヒト多能性幹細胞では、ドナーのゲノムと比較して妥当性を検討することになりました。ここから比較をするのですが、その部分に変異があったからといって全てが異常であるかというところとそうではないということで、「さらに」以下の所になりますが、データベースの頻度から判断して、多型であるか変異であるか、アミノ酸置換を伴うか、タンパク質の機能として機能喪失、機能獲得、優性阻害が推定されるか、あるいはホモ接合体かヘテロ接合体であるかについても考慮すること、ということで、何か変異があったら全て駄目というわけではなくて、多型であるか、もし多型である場合には平常に近いわけですから、問題がないこととなりますので、もし何らかのデビエーションがあったとしても、これは問題がないのではないかという議論ができる形になっているところですが、次の注2)の部分ですが、ここの最後の部分もこのままとなっているところですが。

それから、腫瘍関連遺伝子に改訂があった場合、ここが今回、結構大きなディスカッションになった所です。COSMICのCensusサンガー研究所からリストを出されていますが、大幅な改訂が毎年4月と翌1月ぐらいい出されているところですが、今年はコロナがありましたので、4月の大改訂はなかったのですが、毎年非常に多くのScientific Findingが蓄積されることによって、Tier 1に新しい遺伝子がTier 2から昇ったり、あるいはTier 2に新規に遺伝子が入ったりということがあります。そこで変更された場合に、どのように

対応したらいいかをここに記載されております。腫瘍関連遺伝子に改訂があった場合の審査のポイントということですが、ここにありますとおり最新バージョンの腫瘍関連遺伝子リストに基づいて解析が行われ、複数の細胞株から選定された場合にあっては、当該リストに登録されている遺伝子の変異等が検出されない株が優先して選定されていることとなります。ただ、この部分でお伝えしなければいけないのは、例えば iPS の場合はかなりラインが多いので、こういうことは可能であろうということがありますが、ES 細胞等では、非常にラインが限られている場合、これは望ましいことではありますが、これはできないこともありますということは、平場の研究班の班会議で、こういう議論があり、このように合意したということ、ここで言及させていただければと思います。

次に進みます。今までのところは、いわゆるマスターセルバンク、ES 細胞とか iPS 細胞のような出発の細胞ということでの議論でしたが、2. の所は実際に患者に投与される細胞、細胞加工物、特定細胞加工物での評価のポイントになっています。ここで、(2) の最初の部分はこれでいいのですが、特に、新たに関連遺伝子のリストが追加された場合、追加された遺伝子の変異が確認され、既に臨床試験が進んでいる場合にはリスクの評価を行い対象者に情報提供することとあります。これは何を意味しているかということ、ES 細胞や iPS 細胞が、例えば京大再生研、あるいは成育医療センターから提供され、あるいは iPS 細胞が京都大学 CiRA 財団から提供された後、実際に患者に届けられるまでの間は何年もの期間が空きます。その間に新しく Tier 1 と Shibata list に遺伝子がリストアップされた場合、使えないのではないかという議論、それに関しては、いやいや、そうではないと。この部分で、新たに遺伝子が追加された場合にはしっかりと議論してくださいと。特に既に臨床研究が進んでいる場合にはリスク評価を行ってくださいと。実際に患者に新しいがん遺伝子がリストアップされて、その変異があったものに関しては新たに投与されていることを実際にお伝えしてくださいということです。やはり再生医療では、患者のオートノミーというものが非常に大事なので、こういう形でお伝えしてはいかかという形になっているところです。

次の段落を飛びまして、注 3) の所の最後ですが、「最終加工物の種類や、移植細胞数、移植部位、代替治療法の有無、リスクマネジメントプランの内容等により、利用可能な場合がある」と。要は、そのミュレーションがあったからといって 100% 使えないというわけではなく、それは最終加工物の種類、例えば完全に分化した細胞でもう増えないという細胞であったりとか、あるいは移植細胞数が圧倒的に多い場合には、もしかしたら何らかの異常が出るかもしれない。例えば移植部位が表皮である場合は、何かあった場合にすぐアクセスできるわけですし、代替治療法がない場合であれば、リスクベネフィットを考えたときに、もしかしたら投与可能という判断をする可能性もあると。そういう形で、リスクマネジメントのプランも含めて、内容等により利用可能な場合があるという形のイメージにさせていただいております。そこに記載しましたとおり、移植細胞が終末分化細胞か、移植細胞数が比較的少数か、移植部位がもともと腫瘍を起こしにくい環境であるのか、

移植後の経過観察か細胞観察が容易かどうかの観点から、しっかり特定認定委員会等で御議論いただければいいのではないかとということです。

次に(3)は、in vivo の造腫瘍性試験になるところです。新しく追加された所は、*が付いている所でもう少し下です。「原則として、患者に投与される最終加工物又はそれと同等の製品において、少なくとも1回実施すること」と。これに関して全く造腫瘍試験をしないで、特に多能性幹細胞由来の細胞加工物を投与するというものはいかかなものかという議論がありますが、何回も何回も繰り返すことが正しいのか、おそらく生物学的同等性や一貫性の観点から、これくらいの頻度であれば大丈夫ではないかという議論も当然ありますので、原則として1回はしてくださいという形で明示させていただいたところです。

(4)、(5)の次です。3.腫瘍関連遺伝子に変更があった場合の審査ポイントです。これは今回全く新しい所ですが、「1.及び2.において、腫瘍関連遺伝子(COSMIC Cancer Gene Census Tier 1+ Shibata list)を確認する必要性を規定したが、これらのリストは最新の知見に基づいて変更される場合がある。その場合、次に掲げる方法がとられていることを確認すること。」ということです。バージョンは新しくなっていくこと、常にこういう規制というものは生き物であることを明示させていただいております。(1)原則として、原材料としての多能性幹細胞及び最終加工物について、最新のバージョンのリストに基づいてゲノム解析が行われていること。その結果の取り扱いは、1.及び2.に従っていることです。これは、最新のバージョンのリストに基づいてゲノム解析が行われていること、要するに行われて、それを特定認定の中でしっかり揉まれているということが重要であるとなっています。(2)製造や特定認定再生医療等委員会では適合性の確認が完了した後に腫瘍関連遺伝子リストの更新があった場合も、原材料としての多能性幹細胞及び最終加工物について、最新のバージョンに基づいて再解析を行い、その結果に基づいて評価が行われていることです。これは、バージョンが新しくなった段階で、その特定認定再生医療等委員会の先生方、委員会の御負担になりますが、これはやはり患者さんのことが一番大事ですので、再解析が行われて、再度評価されているということを確認していただきたいということです。原材料としての多能性幹細胞を製造する機関から、最終加工物を使用する機関に対して、再解析に係る十分な情報が提供されていることです。例えば CiRA 財団あるいは再生科学研究所あるいは成育医療センターから再解析を行っていることに関して、常に特定認定委員会のほうに情報をアップデートしてお伝えしていただきたいというメッセージです。

(3)腫瘍関連遺伝子リストの更新によって新たな腫瘍関連遺伝子における変異が検出された場合であっても、既に患者へ投与された後である場合や、対象者への投与を予定して治療計画が立てられている場合など、再生医療等の提供を中止することによって対象者に与える影響が大きいと考えられる場合は、特定認定再生医療等委員会においてリスク・想定しうるベネフィットを十分に検討し、提供の可否を判断することとなっています。ですから、幸運なことに新規にバージョンアップされたもので再解析をして引っ掛からなかつ

た場合は、よしということになります。もしそこで何かデビエーションが出てきたときにどうするのか。やはり実際の患者に投与された後や、臨床計画が立案されて特定認定委員会あるいは厚生労働大臣から行って差し支えないという形で提供計画のホールドが行われなかった場合には影響が大きいということで、特定認定委員会で、その間の遺伝子、新しく変異があってデビエーションが見えてきた遺伝子のファンクション等についてしっかりと議論していただければということです。

次に、*特定認定再生医療等委員会において提供の可否が判断されることから、原材料としての多能性幹細胞を製造する機関では、多能性幹細胞に新たな腫瘍関連遺伝子の変異が検出された場合であっても、提供実績のある株については、直ちに回収は行わず、継続して提供できる体制が整っていることを確認する必要性があるとなっています。あるラインで、しっかりと議論がされていて、では新たなリストでデビエーションがあったからといって、例えば CiRA 財団あるいは成育医療センター、再生医療医科学研究所のほうから、これはもう出しませんという形ではなくて、しかも回収するというわけではなくて、そこは継続して提供できる体制が整っているということが、やはり患者にとっては正しい対応ではないかという議論をさせていただいたところです。

3の参考情報は、今度4の参考情報になっています。この部分は全く同じです。以上が、私、松山からの報告になります。

まとめますが、改定に向けての大きな要旨としては、まず1つ、Cancer Census 腫瘍関連リストの変更、改訂、特に COSMIC Census のバージョンアップに関する事。それから ES、iPS のリファレンスを明確に定義したこと。それからバージョンアップして、リストを新しい遺伝子に引っ掛かった場合の対応というものをしっかりと科学的に御議論いただき、特定認定委員会等で御議論いただければという形で報告書を取りまとめさせていただいたところです。以上でございます。ありがとうございました。

○福井部会長 ありがとうございます。大変詳しく御説明をいただきました。それでは、本報告書につきまして委員の皆様から御意見や御質問等がありましたらお願いいたします。最後に、特に3つのポイントが、というお話でした。高橋先生、お願いします。

○高橋委員 本当に机上の空論ではなく、現場のことがよく分かっているガイドラインにさせていただきまして本当に有り難いと思います。1つお聞きしたいのは、比べるリファレンスです。ESとiPSで違うというところが前から少し気にはなっていて、iPSの場合はドナーと違う場合だけチェックするのですが、ドナーのほうにも既に変異のある場合もあると思うので、どうしてESとiPSでリファレンスが違うのか、どういう議論があったのかを少しお教えいただけますでしょうか。

○松山委員 ありがとうございます。その点に関しては、いわゆる標準ゲノムといわれているものも、かなりスニップが多いということもあり、標準ゲノムがいいのだろうかという議論がありました。ただ、ESに関しては、例えばドナーとの比較ができないということで、現実的にまず、ESに関しては標準ゲノムをリファレンスにすることが正しいだろ

うという議論があったのです。次に、iPS に関しても、標準ゲノムで使うべきかという議論をしたのですが、実際に患者さんの末梢血から取られてきていて、その患者さんでは疾病が起こっていないという報告があります。特に iPS の場合は、成人の方から末梢血が取られていることが多いので、その場合、少なくとも先天異常とか、ジェネティカルな腫瘍というものは出ていないだろうということもありまして、標準ゲノムではなく、ドナーさんのものと比較するというものがよいのではないかと議論になったことです。以上です。

○福井部会長 よろしいでしょうか。

○高橋委員 追加ですが、ドナーの年齢が若い場合や、臍帯血には当てはまらないように思うのですが。

○松山委員 その場合も臍帯血に関しては、ちょっと患者さんが長期フォローされていて、例えば、実際に6歳とか7歳になったときに、その方が何か疾患を起こしたかどうかという情報を頂くことになっていると伺っておりますので、そういう情報が入った場合は、…CiRA財団のほうで適切に判断してくださるものと考えております。以上です。

○高橋委員 分かりました。ありがとうございました。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、渡辺先生どうぞ。

○渡辺委員 私より花井先生のほうが先ではなかったですか。

○福井部会長 そうですか。すみません。順番を間違いました。

○花井委員 別に大丈夫です。ちょっと分からないので、参考までに教えてほしいことなのですが。新たに腫瘍関連遺伝子(COSMIC Cancer Gene Census Tier 1 + Shibata list)がアップデートしたときに更新されて、すぐに患者に対してリスクが非常に増えたという話ではないので、状況に応じて評価をして、投与済みのものや、今もう既に走っていて研究がスタートしているものについても評価をして、そのスペックのまま進めるということがあるという説明というように承ったのです。

いわゆる、マスターセルに関しては、そういうものを使いましょうという話だと思うのですが。これを患者に説明をするときに、こういうリスクがあってこれは増えたけどこうですよという程度の説明で、いつも悩ましいのです。多分、いわゆるいろいろな疫学的な研究が積み重なっていて、その関係性について、ある程度の実証性があるからリストに載っていくと思うのですが、例えば具体的に、どういう説明をされるのですかね。単に、リストに増えましたけれど、そんな心配はありませんよという話なのか、これはこういう何%の関連性があると言われてるので、あなたは今後、膵臓がんリスクがほんの僅か上がっている可能性があるので今後は膵臓に注意してくださいね、みたいに踏み込むのかなどのは、現場レベルだとどういう感覚で受け止めたらいいのでしょうか。それがちょっと分からないので教えてください。

○松山委員 ありがとうございます。ここは研究班の中でというのではなく、松山の個人的なコメントという形でお聞きいただきたいのですが。恐らくインシデンタル・ファインディングと同じような扱いにしていくのではないのかなと考えます。患者さんの体の中で

インシデンタル・ファインディングがあって、たまたま見付かったときには多分御説明されると思います。倫理委員会のほうでかなり議論をして、どういう伝え方をしたらよいか、それは、どの程度のリスクになるのか、ハザードであるのかという重み付けを考えた上で委員会から御説明されると思うのです。実際に投与されて、体の中で生着しているiPS由来の細胞加工物を、もう既にその人の体の中の一部と考えると、例えばその中で変異があったときに、こうこうこういう可能性がありますというものは非常に、グレードがグレーの部分から限りなく白に近い部分まで温度差があると思うので、このところは、より患者さんに近いところで御議論をしていただき、特定認定委員会のほうから、こうこうこういうのはいかがですか、あるいは実際に医療提供をされている先生方から、臨床遺伝の先生方も含めて御検討をしてインシデンタル・ファインディングと同じように適切な御意見と御説明をしていただくのがよろしいのではないかと。やはり重み付けがあるので、一概に、こうこうですと、バシッとさえなくて。やはり倫理は生き物ですので、考えながら走りながらやっていくしかないのかなと。私の意見ですが、これで、お答えになっているのでしょうか。

○花井委員 ありがとうございます。私どもの所でも経験があるのですが、やはり遺伝と遺伝子という言葉が入ったときに受け止める不安感は相当いろいろあって、説明の仕方かなり知識のレベルによって受け止め方が変わるというのが恐らく実情としてあると思うので、今後どういう説明の仕方が一番伝わるかということはケースバイケースで考えていくことかなと了解しました。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは渡辺先生、どうぞ。

○渡辺委員 日本医師会の渡辺です。実は花井先生の質問と同じなのです。13 ページの(3)「リスク・想定しうるベネフィットを十分に検討し、提供の可否を判断する」という記載があります。今、松山委員がおっしゃられたのは、レベルに応じて対応をするという御表現をされたように思うのですが、この文章は情報を提供するか提供しないかを判断すると読み取れて、臨床的な意味、これはイメージでいう IC という考え方からすると、情報があれば、まず情報を説明し、リスクとベネフィットも説明をし尽くすというイメージで、この提供の可否の「否」というのを余り考えることはないのですが、可否という表現をされると、「提供しない」と。要するに、リストに載っているけれども、余り影響はないだろうから提供しないぞという判断を、本人の意思を無視して判断されるということになるように解釈されるため、ちょっとだけ違和感があります。本来であれば今、松山委員が個人的な見解とおっしゃられたように、リストに載っているけれども、これはどういう状況で判断をするという説明をし尽くすというほうが、何となく今の時流に合っている気がするのですが、その辺りのお考えを教えてくださいなと思うのですが。

○松山委員 大変申し訳ありません。渡辺先生がおっしゃるとおりでして、患者さんに伝えられないという選択肢はあり得ないと私も考えています。後は、どう伝えるか、どのような形で情報をシェアしていくかということが、まず大事です。実は、この提供の可否を判断

するというのは、再生医療と提供計画の部分の「提供」の部分で、患者さんに情報を提供するのではなく細胞を投与するかどうか、例えば何かデビエーションがあるような細胞加工物があるが、もしかしたら、さほどリスクは高くはないのではというときに特定認定委員会で継続して、この細胞を使って次の患者さんへ投与してよいのかと、こういう議論です。実は、このようにちょっと分かりにくかったかもしれませんので、できれば通知にする前に厚生労働省のほうで修文をしていただければと思います。私どもの意図としては、情報の提供ではなく、そういうものがあつたときに次の患者さんに提供していかどうか、その提供計画を継続していかどうかという形の考え方です。申し訳ありません。渡辺先生の御指摘で、ちょっと修正しなければいけない所が見えてきました。

○渡辺委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか、よろしいですか。それでは、ただいま御議論があつた点につきましては、事務局と相談をして微調整ということになりますでしょうか。井原室長、どうぞ。

○医政局研究開発振興課井原室長 井原です。1点だけ、この報告書自体は研究班でまとめていただいたものになります。研究班自体は既に終了していますので、報告書そのものを修正するというよりは、むしろ前回のように通知という形で現場で使っていただく先生方や医療機関に周知をしますので、その中で、しっかりこういうものを踏まえて、患者さんへの説明も含めて対応していただきたいという形で対応をすることを検討したいと思います。

○福井部会長 いずれにしましても、この報告書の成果については厚労省から周知していただくという図式になっておりますので、今、井原室長がおっしゃった方式でお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。岡野先生。

○岡野委員 松山先生、取りまとめをありがとうございました。いろいろ喧喧諤諤の議論になりましたが、何とか形になりました。これはやはり日本が iPS 細胞を使った再生医療を実践しているリーディングカントリーとして、国際的に情報発信をすることは非常に大事だと思いますので、是非これを、ピアレビュー付きの原著論文として御発表いただくことを強く期待しております。海外からどういう意見を頂くかというところもすごく大事ですし、そういった議論をする過程の中で、いろいろな人の再生医療に関わる方々の認識が深まっていくと思いますので、是非よろしくお願いしたいと思います。

○福井部会長 松山先生、仕事が増えましたが。

○松山委員 リモートで、しっかりと努めさせていただきますので、どうぞよろしく。

○福井部会長 発展が非常に早い分野ですので、もし論文にするとしてもかなり急ぐ必要があると思います。どうぞよろしくお願ひいたします。ほかには御意見はありますか。よろしいですか。それでは、先ほど申し上げましたが、この報告書の成果については、内容を厚労省から改めて周知するという手順が取られますので、どうぞ御了承を頂ければと思います。ありがとうございます。

それでは、岡野先生が参加されましたので、議題 3-1 の「間葉系幹細胞等の経静脈内投与の安全な実施への提言(案)」についてです。本件は、再生医療学会からの提案書が提出されておりますので、まず事務局から概要の説明をお願いします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 本件は、第 50 回の再生医療等評価部会におきまして、松山先生から御提案のありました間葉系幹細胞等を経静脈的に投与する際の安全性の確保という問題提起について、岡野先生より日本再生医療学会として御整理いただくという形でお引き受けいただいていたものが、この度、提案書として当評価部会に御提出いただいたものです。資料 3-1 を御覧いただきますと、こちら、幹細胞等を静注する際に想定される疾病、特に肺血栓塞栓症などの塞栓症を念頭に提供医療機関に求める患者説明、実施体制、投与物の安全性の確認などをチェックリスト化して御提示いただいております。事務局からの説明は、以上でございます。

○福井部会長 それでは本提案書について、学会での検討の内容などを含めまして、岡野先生から御説明を加えていただければ有り難いです。よろしくをお願いします。

○岡野委員 はい、了解いたしました。すみません、先ほど、ワクチン接種希望者に対するアンケートなどを募っていたら、いろいろ質問がきてしまいまして、会議の参加が遅れまして恐縮でございます。

画面共有をさせていただきますでしょうか。それとも皆さんは御覧になっているからいいですか。どうでしょうか。画面共有はできますか。

○医政局研究開発振興課井本専門官 こちらで画面共有をさせていただきます。

○岡野委員 では、そちらで。

○医政局研究開発振興課井本専門官 今、画面共有しておりますが、先生、御覧になられていますでしょうか。

○岡野委員 はい。では、2 ページ目ですね、掻い摘んでお話させていただきます。これは部会で、どういうコンテクストだったかちょっと覚えていませんが。去年の部会で、この幹細胞を使った再生医療で経静脈投与、これはコロナに対しまして間葉系幹細胞を使った臨床研究及び医師主導治験が世界的にも非常に多く行われるようになって、我が国でもこれが増える可能性があるということで、やはり部会として、少し考え方を、ある程度方向性を持って考えたほうがいいのではないかという御意見を頂きまして、確か松山先生からですね、再生医療学会で考えたほうがいいのではないかということで宿題を頂きまして、これは新潟大学の寺井先生ですか、肝硬変の患者さんに対しまして間葉系幹細胞を用いた治験をやっている先生でありますので、寺井先生を委員長としまして、今回まとめさせていただきます。間葉系幹細胞の経静脈投与への安全な実施への提言ということです。

かつて、これ、2010 年にクリニックで死亡例が出たということで、これは多くの方々が非常にナーバスになっておりますが、一方で、この治療法の需要もできてきた。では、これをどのようにしたらいいかということで、一定の考え方、これは 1 つのガイドラインにするのは、なかなか難しい点もありましたけれども、大体の考え方についてまとめさせ

ていただいております。

まずは構成、これを御熟読いただければいいと思いますけれども、まず患者さんへの説明として、インフォームド・コンセントについての考え方を最初に書かせていただいております。幹細胞の経静脈投与の実施について、実施責任者及び担当医師は患者さん本人あるいは代諾者に対して同意説明書に同意を得るわけですけれども、それにつきまして考え得る危険性をちゃんと説明しているかと。これは単に投与される患者さんだけではなくて、細胞を採取されるドナーに対しても、この危険性を十分文章で示しているかどうか。それから、塞栓症に対しての可能性について説明しているかどうか。患者さんに説明をしたことをカルテに記載しているかどうか。補償制度。それから、体調の変移や緊急事態について、いつでも対応できる連絡先が説明文書に記載されているかどうか。以前クリニックで起きたようなことが決して起こらない様にしようということでもあります。

これを実施するための推奨すべきポイントである基本的な実施施設の体制ですが、2 ページ目の一番下です。病院での場合は、院内の委員会などを設置されて責任体制を明確にすべきであるということ。それから、採取時の責任体制が明確にされているか。緊急時の連絡網が整備されているかどうか。これは再生医療学会が作ったので固有名詞が書いてありますが、日本再生医療学会や日本輸血・細胞治療学会の認定医や認定施設によって提供されていることが望ましい。あるいは、それに相当する方がいらっしゃるということでもよろしいかと思います。それから、実施体制の整備は、全部読み上げませんけれども、十分な経験を持つ医療スタッフによる監視体制が備わっているかどうか。かなりプラクティカルな話になりますが、採取時のドナーの容態急変に備えて心電図、酸素飽和度モニター、酸素供給システム、蘇生セット、救急医療品が整備されているかといったことを、医療機関の条件として書かせていただいております。それから、採取における手順書などがマニュアル化されているかどうか。患者さんに対しては治療計画について明確に説明しているかどうか。投与直後のバイタルサインや身体や血液は確認されているかどうか。それから、患者さんの帰宅後の症状、例えば肺塞栓症状、呼吸困難、手足のしびれなどについての具体的な説明がされているかどうか。それから、これらのいろいろな疾病が万が一出現した場合、緊急時の連絡先が明確になっているかどうか。24 時間以内で対応可能な連絡先を明確にする等々を記載しております。当然、クリニックで行われる場合、当日の緊急入院を含め、再生医療提供計画で届出を行った救急医療に対して、必要な設備の确实確保がされているかどうかということです。

実施時における注意点です。脂肪塞栓症に対し、まず採取においても採取時にパルスオキシメータで酸素飽和度をモニターする。酸素飽和度が 92% 以下になった場合は、酸素吸入を直ちに行い、採取は中止するという。それから、塞栓が疑われた場合は、採取後、胸部のレントゲン、CT、肺シンチグラフィ、血流スキャンなどを行うということです。

また、対象患者に対する事前のチェックポイントとしては、ドナーに対して血栓症の既往がないかどうか。もちろん HIV や肝炎ウイルスなどの感染症、重篤な基礎疾患等につい

て聞いております。

次に、3. 投与物の検討です。投与物に関しましては、細胞塞栓及び組織による塞栓症が問題となりますので、脂肪細胞の培養、特に継代を伴う場合は、プライマリーセルではありませんので、脂肪組織の混入は少ないと考えますが、実際には事例があります。だから、脂肪組織の混入があるかどうかということです。脂肪細胞を培養せずに投与する場合、これはかなり危険度が高まりますので、脂肪をどこまで取り除けるかについて検討する必要がありますということです。また、脂肪以外の細胞の場合、間葉系幹細胞やリンパ球などの凝集塊がないかどうかの確認が必要ということです。

その他チェックすべきポイントとしては、加工施設の体制の確認です。衛生管理がされているか、機器の点検管理がされているか、操作手順書が文書化されて確実に記録されているかどうかです。それから、加工物の確認です。容器の破損はないか、細胞数や細胞濃度・投与速度は妥当か、凝集についての評価です。あとは、ディテールになりますので少し省略させていただきますが、大事なことは、もし細胞加工した後に別の所に運ぶ場合は運送時の品質に対して確認されているかどうか。また、運送・運搬が適切に行われているかどうかを医師として確認する体制となっているかどうか。この辺は通常の特認認定ともかぶるところだと思います。

4. 投与に当たっての準備です。投与中は、市販の赤血球用輸血セット、微小凝集塊除去フィルターなどを用いることによって凝集除去に努めるということです。その下に、投与における注意事項、ディテールを書かせていただいております。

次に、①投与対象患者の事前チェックとして、これは押さえておいていただきたいということを箇条書きにさせていただきます。代表的なものを申し上げますと、肺塞栓症、心筋梗塞症、脳梗塞症などの血栓症の既往がないかどうか。凝固検査などにおいて問題がないかどうか。現時点で血栓症がないかどうか。冠動脈疾患や心疾患や肺疾患、肝疾患や神経疾患などがありません。それから、②投与実施時の体制として、一般的に、再生医療に詳しい医師、これは再生医療学会でまとめましたので固有名詞を書かせていただきましたけれども、日本再生医療学会の再生医療認定医などが対応しているかどうか。対象疾患に対して詳しい医師が担当しているかどうか。何よりも、投与における手順書などマニュアル化されているかどうか。提供する医療についてのリスク及び手順について定期的な研修を行っているかどうかということです。

5. 投与時、投与後の観察としてです。投与時として、バイタルに異常はないか、心電図異常はないか、心肺機能に異常はないか、発熱はないか。それから、投与後の確認事項としては、担当医及び関連担当者が複数人で、患者の安全な状態を確認する。何らかの有害事象などの発症を予測した場合は、緊急対応可能な機関に入院、対応する。翌日以降のチェック項目について書いています。

そして、細胞投与後、疾病等の発症がない場合も、後期合併症の発症を考え、1週間以内の再受診などの適切なスケジュールを決めて実施するとしております。

あとは参考資料ですが、このテーブルに関しては、脂肪塞栓症を疑わせる症状のことに
ついて書かせていただいています。呼吸促迫とか、外傷がないのに脳症状があるとか、い
わゆる点状発疹、マイナークライテリアとして頰脈とか、黄疸、発熱などを書いておりま
す。

なお、ここら辺りのことは、しっかりと審査で盛り込んでいただくということが望まし
いのではないかとということで提案させていただきました。これに関しまして、皆様の御意
見を頂きまして、これは別に指針にするわけではありませんが、我々としては、然るべき
ジャーナル等々で発表いたしまして、提言として進めていきたいと思えます。ただ、これ
は信頼度を高めるためにも皆様の御意見を頂きたいと考えている次第であります。審査の
それぞれの特定認定委員会等々での審査の上での参考にしていただければ有り難いと思っ
ています。以上でございます。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、本提案書提言案について、委員の先生
方から御意見、御質問等がありましたらお願いいたします。松山先生、どうぞ。

○松山委員 松山でございます。言い出しっぺで申し訳ありません。非常にクオリティの
高い提言をありがとうございます。やはり叡智を集められたプラクティカルなもので、あ
りありがとうございます。

前回、この話をさせていただいたときというのは、肺塞栓症、梗塞を起こされた患者さ
んについて、その後は全くフォローアップされず、クリニックのほうからも十二分な情報
が厚生労働省に上がってきていなくて、どう考えたらいいのだろうかということがありま
したので、再生医療学会の中で、何かこういう案件があったときは、速やかにしっかりと
厚生労働省に報告するとかということをもとめていただけたらいいのかなと思っています。

再生医療学会のほうで専門医とかもつくっておられます。私は循環器内科専門医なので、
しっかりと、それなりに診られるかなと思っているのですけれども、やはり何らかの形で
サーティフィケートが必要だと思いますので、是非とも適正な医療に向けて、岡野先生、
よろしくお願いいたします。

○岡野委員 厚生労働省への報告というのは、追記したいと思えます。ありがとうございます。

○福井部会長 厚生労働省のほうは大丈夫でしょうか、その仕組み自体は。

○医政局研究開発振興課井本専門官 是非ともお願いいたします。疾病等報告として、こ
ちらもすぐに把握したいところですので、よろしくお願いいたします。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。

○渡辺委員 日本医師会の渡辺でございます。内容に関しては、私はコメントできる立場
ではないので、非常に詳細な内容だと思いますし、学会や研究者の方が自立性を示すとい
う意味で、提言というのか、私からすると、もう少し指針でもよいのかなと思えますけれ
ども、大変いいことだと思いますが、気になる点が1点あります。3ページの上から3行
目の所に、「日本再生医療学会や日本輸血・細胞治療学会の認定医や認定施設により提供

されることが望ましい」と、非常におくゆかしく書いておられるのですけれども、関係、研究者はこれだけでいいのかなということと、つまり、情報提供する先はこれでいいのかということと、もう1つは、今、松山委員も少しおっしゃられたように、広くこういうことを知っておられたほうが、例えば臨床医は興味がないかもしれませんが、でも、こういう治療をしている場合は肺塞栓とかというときに、研究者の方よりも一般の診療医に行くこともあるわけですので、どの程度周知したらいいかというのを、せっかく作っていただくのであれば、再生医療学会にとどまらずに、広報することを少しお考えになっていただけるといいかなと思いました。

つまり、情報提供先を、例えばこれが再生医療学会の提言となった場合に、例えば日本医学会のほうにまで上げていって、そちらから出していただくとか、そのようなお考えはないのかなと思ってお聞きしたいのですけれども。

○岡野委員 ありがとうございます。正に、それで。これは一応、再生医療学会の中でまとめましたので、再生医療学会と、すぐ思い付く学会の名前しか書いてありませんので、正にこの場で、平場で御意見を頂いて付け加えていきたいと思っています。もちろん再生医療学会、日本医学会連合のメンバーですので、今度の2月26日に総会がありますので、これを出せるかどうか分かりませんが、そういったようなときにでも、あるいは再生医療のレジストレーションに関する小部会等々も日本医学会でありますし、日本医師会のほうでも、これを周知いただければ、然るべき知識を持った認定医と書かざるを得ないと思っていますので、これは。学会の内部の資料を、一応、厚生労働省に出ささせていただきますので、もちろんそれは一般的に知らせるときには固有名詞を外すか、あるいは、もう少し一般的な書き方とさせていただきます。周知徹底に関しては、いろいろな形で努力させていただきたいと思っていますので、いろいろと御指導、御鞭撻を頂きたいと思っています。どうぞよろしく願いいたします。

○渡辺委員 日本医師会で、できることはいたしますので、またアドバイスを頂ければと思います。

○岡野委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。松山先生、どうぞ。

○松山委員 今、渡辺委員がおっしゃったこと、正に正鵠を射ているところでございます。ただ、やはり一番リスクが高いのは、いわゆるメディカルツーリズムみたいな形で来られて、タッチ・アンド・ゴーで投与されて帰っておられると。特に西日本のほうで、そういうクリニックが多いという話も聞きますので、いかに、そういう人たちに、より適切な医療を提供してもらうのか、医者としてのオートノミー、専門性というのをどうやって、再度お持ちいただくのかは非常に重要だと思っていますので、ここは再生医療学会を中心に医学会の中で、より適切な医療を進めていただくために御議論いただければと思います。以上です。

○岡野委員 はい、分かりました。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。

○山口部会長代理 岡野先生、非常にいいものをまとめていただき、ありがとうございます。2点ほど教えていただければと思います。多分、ドナーとレシピエントという形で書き分けておられるのですけれども、恐らくドナーがレシピエントと同一の場合も、もちろんあるという前提で書いていただいているのだらうと思っております。

○岡野委員 皮下投与の場合も、という形で書いております。その場合も。

○山口部会長代理 クリニックなどの場合は自己由来の場合が非常に多いですので、そういうケースのことを少し、更に触れていただくといいのかなと思いました。特に自己の場合は感染症因子などについても、割とリスクがないという判断されがちなので、その辺も含めてですけれども、先ほどまとめていただいたリスクの点を十分に周知していただけると有り難いと思いました。

不純物について幾つかまとめていただいているかと思えます。脂肪塊とか、特に脂肪由来の間葉系幹細胞を採るときとか、血液細胞の混入とか、この辺の品質に関して、少しテーブルなどを使って説明していただけると分かりやすいのかなと思いました。

○岡野委員 自家細胞移植に関しまして、一応、4 ページ目の 77～84 行目まで書かせていただいておりますけれども、もう少し膨らませることも検討したいと思えます。ありがとうございます。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。花井先生、どうぞ。

○花井委員 素人が見ても大変分かりやすく、非常にいいものが出来ていると思ったのですけれども。教えていただきたいのは、自家で、クリニックでというお話がありましたけれども、例えば医薬品の添付文書も、もちろん皆さん専門家だからそれを読んで、そのとおりに使うのだけれども、やはり濃淡があって、絶対これを落としたり駄目だというのは赤枠になっているのではないですか、個人的に気付いたのは、例えば塞栓症を起こした事例は輸血用フィルターを使っていないのはあり得るのかなと。つまり、細胞塊とかをフィルタリングするというのは、あまねく、当たり前っぽく思っていたのですけれども、ここに書いてあるところを見ると、もしかしたらそれがなくて、脂肪細胞混入というリスクがあるとすれば、これはさすがに、というところを強調する見せ方みたいなものもあればいいのかなと思ったのですが、そういうものではないのですか。

○岡野委員 ありがとうございます。やってはいけない禁忌事項みたいなことはありますので。

○花井委員 そのような感じ。

○岡野委員 そちら辺は、もっともっと強調したいと思えます。今おっしゃったことは、恐らく輸血をやっているクリニクや医療従事者にとっては当たり前のことも、スペシャリティーが変わる診療科の先生にとっては、意外に知らないこともありますので、そちら辺を、もっともっと強調していかなければいけないと思っておりますので。

○花井委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。今のお話しについては、118、119 行辺りに凝集塊除去のことが書かれています。

○岡野委員 はい。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。特にないようでしたら、日本再生医療学会でおまとめいただいた提言案については、ほぼ、この内容でということになると思いますが、学会から幾つかのルートで周知していただくということをお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○岡野委員 はい、分かりました。どうもありがとうございました。

○福井部会長 ありがとうございます。本日は用意した議題は以上となります。委員の先生方から、今、何かコメントなり、御意見がありましたら時間を取りたいと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、最後に事務局から何かありましたらお願いします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 次回の開催については、改めて調整の上、先生方に日程、場所等について御連絡申し上げます。事務局からは以上でございます。

○福井部会長 それでは、本日はこれで閉会とします。ありがとうございました。