

第78回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和4年6月24日(金)

10:00～

場所 オランダヒルズ森タワー24階

開催形式 Web会議

## 第78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4年6月24日(金) 10:00～

### ○ 場所

三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社24階中会議室(Web開催)

### 【委員】

福井部会長 山口部会長代理 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 紀ノ岡委員 後藤委員 高田委員 田島委員 鶴若委員 花井委員 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 笹渕室長  
医政局研究開発振興課 岡本室長補佐  
医政局研究開発振興課 横溝専門官

### ○ 議題

#### 【議題】

- 1) 遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について
- 2) 保険収載された再生医療等技術に係る再生医療等提供基準への適合性確認について
- 3) 再生医療等提供計画に係る定期報告について
- 4) 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
  - ① 慶應義塾大学病院（研究・新規）  
「特発性周辺部角膜潰瘍及びcGVHDに伴う角膜潰瘍に対するヒト脂肪由来間葉系幹細胞の安全性を検討する探索的試験」
  - ② 慶應義塾大学病院（研究・変更）  
「水疱性角膜症に対するiPS細胞由来角膜内皮代替細胞移植の安全性及び有効性を検討する探索的臨床研究」
  - ③ 千葉大学医学部附属病院（研究・変更）  
「家族性（又は先天性）LCAT欠損症患者に対するLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞（CGT-HPAC-LCAT）の自家移植による遺伝子治療」

④ 名古屋大学医学部附属病院（研究・変更）

「同種造血幹細胞移植後のエプスタインバーウイルス (EBV) 関連リンパ球増殖症に対する第三者由来抗原特異的細胞傷害性 T 細胞療法」

⑤ 名古屋大学医学部附属病院（研究・変更）

「CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞療法」

⑥ 学校法人福岡大学 福岡大学病院（治療・変更）

「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」

○医政局研究開発振興課横溝専門官 おはようございます。それでは定刻になりましたので、ただいまから第 78 回厚生科学審議会再生医療等評価部会を開催します。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きます。傍聴の皆様方におかれましては、会議の録音・録画は御遠慮いただきますようお願いいたします。委員の皆様には、御多忙の折、また朝早い中、お集まりいただき御礼を申し上げます。

本日は、部会の定数 24 名に対して、現時点で 16 名の委員の方に御出席を頂いています。厚生科学審議会令第 7 条に定められている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の出入りについて申し上げます。宇佐美委員と掛江委員が途中で退席される予定と伺っています。あらかじめ御了承いただきますと幸いです。

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いますが、Web 参加の方におかれましては事前に電子ファイルとして御案内申し上げます。そちらを御確認ください。配布資料を読み上げさせていただきます。資料 00-1、議事次第、00-2、委員名簿。資料 1、遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書。資料 2-1～2-2、保険収載された再生医療等技術に係る再生医療等提供基準への適合性確認について。資料 3、再生医療等提供計画に係る定期報告のとりまとめ。資料 4-1-1～4-1-23、こちらは新規申請の慶應義塾大学からのものです。資料 4-2-1～4-2-19、こちらが慶應義塾大学からの変更申請についてです。資料 4-3-1～4-3-8 が、千葉大学からの変更申請。資料 4-4-1～4-4-22 が、名古屋大学からの変更申請。資料 4-5-1～4-5-21 まだが、名古屋大学からの変更申請。そして、資料 4-6-1～4-6-10 が、福岡大学からの変更申請についての資料になります。また、参考資料として Web 会議の際の留意事項、御発言の際の挙手機能についても、資料として提示させていただきます。不足等がありましたら、お知らせください。よろしいでしょうか。

それでは、会議の開催前に、Web 会議の実施について注意事項をお伝えします。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いては、会議資料「参考資料 Web 会議の際の留意事項」を御参照いただきますようお願いいたします。

それでは、以降の議事運営については、部会長の福井先生をお願い申し上げます。

○福井部会長 おはようございます。お忙しいところ、本日も御参加いただきありがとうございます。本日の議題は 4 つありまして、4 つ目の議題の中に 6 つの案件があります。やや多めですので、てきぱきと進められれば有り難いです。

早速ですが、議題に入ります。議題の 1)の「遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について」です。事務局より説明をお願いいたします。

○厚生科学課高江企画官 事務局です。厚生科学課の研究企画官です。資料を共有させていただきます。今回の遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告として、自治医科大学の山形

先生から AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究における報告が上がってきています。

6 番の重大事態等の概要です。こちらは、ヒト芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症患者さんに対して、ヒト芳香族アミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を組み込みました 2 型のアデノ随伴ウイルスベクターの遺伝子治療を行うというものです。

重大事態等の内容です。こちらは 2022 年 1 月です。朝、いつもどおり食事はできていたのですが、夜間に発作があり、起床が遅くなり、余り御飯が食べられない状態でそのまま登校されたところ、SpO<sub>2</sub> が 90 前後で推移し、救急搬送されました。そこで低血糖と膵臓のアミラーゼが高いということで、入院されたというケースです。その後、低血糖の措置を行いまして退院がなされているということです。

こちらについて、5 番の倫理審査委員会の見解ですが、こちらは研究との因果関係は否定できるということで、原疾患によるものだと結論付けられています。なお、その後の対応状況としては、体調は改善されているということで、低血糖は今後も起こり得る事象であり、全身状態に十分に注意し、家族の皆様方にも低血糖のリスクと対応方法について説明をしたということです。こういった事象の報告が上がってきています。簡単ですが、御報告は以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について御意見、御質問等がありますでしょうか。梅澤先生、どうぞ。

○梅澤委員 御報告ありがとうございます。また、本患者さんについて、今回の重大事象に関しては現病によるものということを理解しました。この治療について、2 点教えてください。1 点目は、何例が現時点で行われているかです。2 点目は、この方に関しては治療が有効ではなかったという理解で、臨床チームは整理しているのか。以上です。

○福井部会長 厚生科学課では、いかがでしょうか。

○厚生科学課高江企画官 梅澤先生、御指摘ありがとうございます。申し訳ありません。今回、この報告についてということで、全体の計画について再度見直したところはありませんで、症例数について、すぐ御報告できないのですが、後ほど状況を調べまして、この症例の方にどれくらい効いているかも含めまして、先生に御報告させていただければと思います。申し訳ありません。

○梅澤委員 承りました。ありがとうございます。

○福井部会長 山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 梅澤先生、御指摘をありがとうございました。AADC 欠損症に関しては、この患者さんの詳しい情報については正確なところは言えないのですが、ほとんどが寝たきりの状態で、この患者さんは車椅子で登校もできていますので、一定の効果があつたと判断できるのかと思います。これまで多分、日本人は 6 人だったと思います。海外から日本に来て治療された方も含めると、ひょっとしたらトータルで 10 人ぐらいになるかなと思っています。正確な数字に関しては、後で厚生科学課に調べていただければいいのかなと思っています。

ちなみに、AADC 欠損症の同様の遺伝子治療が、つい最近、ヨーロッパで承認されたということは伺っています。そういう意味では、この AADC 欠損症に対する AAV を用いた治療というのは、それなりの効果があるのだろうという認識かと思います。以上です。

○梅澤委員 ありがとうございます。完璧なお答えを頂きました。厚生科学課様、これに追加のお答えは必要ありません。

○福井部会長 よろしいでしょうか。ほかには御意見、御質問はありませんでしょうか。分かりました。それでは、ただいまの報告については重大事象ということですが、研究そのものとは直接関係がないということで、報告を本部会として了解したということにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、議題の 2)に移りたいと思います。「保険収載された再生医療等技術に係る再生医療等提供基準への適合性確認について」です。事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 福井先生、ありがとうございます。本件ですが、先日、本部会においてとりまとめ頂きました再生医療等安全性確保法の見直しのとりまとめの中でも先生方に御承認いただいている内容として、保険収載された再生医療等技術については、事前に本部会委員と事務局により書類を確認し、指摘事項が修正されたことを確認した後、速やかに本部会長及び部会長代理に報告し、短縮通知の発出を行い、直近の部会開催において当該処理をした計画について報告すべきであるととりまとめをしています。また、追加で他家細胞を用いた医療技術、その他の再生医療等技術については、既に承認されている同種由来再生医療等製品の適応外使用等の部会審査については、保険収載された第一種再生医療等技術と同様の手続緩和の枠組みで対応可能か、個別の技術について事務局と本部会委員とでその都度判断し、手続緩和を検討すべきであるととりまとめたところです。

こちらについては、こちらの部会において第一種再生医療等技術の適合性確認を頂いていますが、そちらの運用に関しては、基本的には今から共有させていただきます第 1 回の部会での取決めにおいてまとめられた文書を基に、こちらで適合性の確認をお願いしているということになります。今、資料を共有させていただきましたが、こちらが第 1 回の再生医療等評価部会において取り決められた文書で、「再生医療等評価部会の設置について」です。こちらの、部会の検討事項という所において、(4)第一種再生医療等の再生医療等提供基準への適合性の確認が入っています。

では、実際に本部会において、第一種再生医療等提供計画をどのように適合性確認するかということに関しては、こちら黒字の部分は第 1 回の再生医療等評価部会で先生方にお認めいただいた文書ですが、この文書の中で、実際に第一種再生医療等提供計画をいかにこの審議会において適合性確認するかということを取り決めていきます。

少し読ませていただきますが、1、部会開催の決定。各委員の日程を確認の上、あらかじめ月に 1 回、開催予定日を確保する。当該予定日の 3 週間前までに、第一種再生医療等提供計画の提出があった場合には、部会の開催を決定し、各委員に通知する。

2、当日までの確認。提出された第一種再生医療等提供計画を各委員に事前送付し、各委員は内容を確認し、指摘事項があれば事務局に登録する。事務局は、計画提出者に指摘事項を連絡する。

3、こちらは部会当日になりますが、「新規申請の際には」と付け加えました。第1回においては、ほぼ新規申請を想定しての文書だったと思いますので、あえてこちらに「新規申請の際には」と追記させていただいています。新規申請の際には、計画提出者が出席し、提供を計画している第一種再生医療等について説明を行う。各委員は、再生医療等提供基準への適合性について疑問点、意見等があれば、計画提出者に確認する。計画提出者の退室後に、再生医療等提供基準への適合性について議論する。

そして、こちらが部会終了後の運用となっています。こういった流れの中で、先ほどお話しさせていただいた保険収載に関しては、5、特例審査という形で追記をさせていただければと考えています。こちらは、内容としては先ほどお話ししたものと同様ですが、「再生医療等評価部会の設置について」に基づき、部会において再生医療等提供基準への適合性の確認が行われた第一種再生医療等であり、保険収載された再生医療等技術を用いるものに係る提供計画については、事務局及び各委員の確認後、指摘事項があった場合は、事務局からその旨を計画提出者に伝達するとともに、事務局及び各委員において当該指摘事項が修正されたことを確認後、速やかに部会長及び部会長代理に報告し、短縮通知の発出を行う。また、当該処理をした計画については、直近の部会において、事務局より当該計画の概要等について報告をする。また、上記以外の既に承認された再生医療等製品の適応外使用等の部会審査についても、事務局及び各委員の確認により、上記と同様の対応を行うことが妥当と判断された計画においては、同様の対応を行うこととする。

こういった形で、とりまとめにおいて御承認いただいた内容を文書に落としした形にはなりますが、こうした審査の流れについて、本部会においても特例審査という形で御承認いただき、今後の運営においては、これに基づいて、実際にはメール審議をさせていただきながら報告のみとするような運用も可能であると、そういった形で運用させていただければと思っている次第です。また、変更において、かなり軽微なと言いますか、余り質問が出ないような内容もありますので、そういったものについても、その都度、先生方とも御相談させていただきつつ、こういった運用ができないかというところは少し検討できればとは思っています。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。ただいま説明がありました「保険収載された再生医療等技術に係る再生医療等提供基準への適合性確認について」の手順の変更を含めまして、先生方から御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。どなたか1人だけでも、御発言いただければ有り難いです。手続をできるだけ簡潔にできるところは簡潔にしたいということが背後にあります。事務局のこの案で私はいいのではないかと考えていますが、何か御発言いただければ有り難いのですが、よろしいですか。後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 私もこれでいいと思います。適正な手続の下、審理が行われるということが確保されていますし、問題はないと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。本部会として、この手続を了承したということで、次回以降進めさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは議題の 3)の「再生医療等提供計画に係る定期報告について」です。事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 ありがとうございます。資料を共有させていただきます。資料 3 ですが、本報告は、令和 3 年 4 月 1 日から令和 4 年 3 月 31 日までに提出がありました 3,721 件の定期報告を取りまとめた内容となっています。このとりまとめの概要については、法第 21 条第 2 項に基づき、厚生労働大臣により公表されることとなっています。

4 ページですが、上段左はリスク分類ごとの定期報告件数となっておりまして、第一種が 22 件、第二種が 699 件、第三種が 3,000 件となっています。上段真ん中については、研究の約半数が第三種、39%が第二種、16%が第一種となっているということです。上段右について、こちらは治療になりますが、82%が第三種、18%が第二種、0.1%が第一種となっています。下段はリスク分類ごとの治療と研究の割合を示しています。

こちらは、実際の定期報告の件数ですが、都道府県別の定期報告件数です。東京都が最も多く、続いて大阪府、福岡県、神奈川県等となっています。

6 ページ、7 ページについては、人口動態で調整した定期報告件数のグラフになっています。人口動態調整は、総務省の人口動態調査を参照し、対 10 万人の値を算出しています。

9 ページ目以降ですが、こちらからは患者の特定につながり得るものであって、人数、件数が 1 以下の場合、秘密保護の観点から当該結果を 2 未満と表示する措置を行っています。こちらについては、再生医療を受けた者の数(治療のみ)のものを示しています。結果としては、東京都が最多であり、続いて大阪府、福岡県、神奈川県となっています。次のページについては、投与件数(治療のみ)を示しています。その後、同様に研究についてを受けた者の数についての御報告と、投与件数についての御報告となっています。

定期報告のとりまとめの概要については以上です。本部会報告後に、正式版については公表させていただく予定としています。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いて、御意見、御質問等がありましたら、よろしく願いいたします。梅澤先生、どうぞ。

○梅澤委員 御丁寧な報告、ありがとうございます。2 点、短く、この数というのは、この 2、3 年の傾向としては減っているのでしょうか、増えているのでしょうか。全体の数といったところで、もし研究と治療でそういった情報が分かれば御教授ください。それから、2 点目は大した質問ではないのですが、「2 未満」と「1」はどう違うのか、ちょっと

私自身が分からなくなってしまうと、教えていただけたらと思います。以上です。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 梅澤先生、ありがとうございます。全体の件数としては、手元に昨年度のものを持ってきてはいるのですが、昨年が 3,899 件ですので、少し減っている状況ではあります。全体としては、第一種が今年 22 件ですが昨年は 16 件、第二種については今年が 699 件ですが昨年は 470 件と、第二種が少し増えてはいます。また、第三種は 3,000 件ですが昨年は 3,413 件ということで、第三種については少し減っていると、そういった傾向にあるようです。また、グラフ等々において第一種の治療というものも出てきていますが、こちらは、先生方に審議いただいています。臍島移植が実際にやられ始めたというところを反映しているものです。傾向としては、そういった形になっています。

また、基本的には 1 となっているものは、個別の者の数や投与件数というのは個別の患者様に行きつくことがないとも限らないので、2 未満として 1 というのが出てこないようにしています。ですので、0 と 1 については 2 未満としているところです。

○梅澤委員 ありがとうございます。御丁寧な回答をありがとうございます。

○福井部会長 よろしいでしょうか。恐らく、年次変化もどこかの時点で示してもらえればいいのではないかと思います。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 はい、分かりました。また来年度の御報告のときにでも、そのような形で御報告したいと思います。御指摘ありがとうございます。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。それでは、ただいまの定期報告については、部会として了解したということにしたいと思います。

それでは、次のステップに入りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 それでは、次の議題からは非公開となりますので、傍聴の皆様はウェビナーから退室をお願いいたします。委員の皆様は、事前に御案内しています Zoom ミーティングの URL から再度入室をお願いいたします。いつも先生方には御迷惑をお掛けしていますが、入室確認等で 5 分ほどお時間を頂きますので、御了承いただければと存じます。よろしくをお願いいたします。

○福井部会長 それでは 10 時半からにしましょうか。

(入室確認)

○福井部会長 再開いたします。議題の 4)に入ります。この中には 6 つの案件がございます。最初の慶應義塾大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 本件に関して、利益相反の取扱いに関する規程第 4 条に基づいて、不参加となる委員の先生はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要について御説明いたします。計画名は「特発性周辺部角膜潰瘍及

び cGVHD に伴う角膜潰瘍に対するヒト脂肪由来間葉系幹細胞の安全性を検討する探索的試験」です。資料は 4-1-1 から資料 4-1-23 となっております。

事前の質問を頂きました委員の先生方、誠にありがとうございました。頂きました事前の質問に関しては、申請者から適切な回答を頂いておりました、資料 4-1-22 としてまとめております。合計して 35 件ほどの事前の質問を頂いているという現状です。こちらに関して、申請者ともやり取りが無事に済んでいる状況です。こちらの状況を踏まえて、この後、申請者よりプレゼンテーションを行っていただき、御討議いただくという流れとなっております。活発な御討議を頂けましたらと存じます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○福井部会長 それでは、申請者の先生方入室をお願いいたします。

(申請者が Web 入室)

○福井部会長 申請者の先生方から、できましたら 12 分程度で説明をお願いいたします。

○慶應義塾大学(稲垣) 本日はお忙しい中ありがとうございます。研究課題名は、「特発性周辺部角膜潰瘍及び chronic GVHD を伴う角膜潰瘍に対するヒト脂肪由来間葉系幹細胞の安全性を検討する探索的試験」です。所属は慶應義塾大学眼科学教室です。資料は供覧いただいておりますでしょうか。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 こちらでは共有できていない状況です。共有いただくことはできますか。

○慶應義塾大学(稲垣) 共有できます。大変失礼いたしました。資料は御確認いただけますでしょうか。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 拝見できております。

○慶應義塾大学(稲垣) それでは、続けさせていただきます。こちらが、本試験の概要です。試験物は、ヒト(同種)由来間葉系幹細胞、そちらを記載の 2 疾患に投与いたします。単群、非盲検、非対照、単施設で 3 症例実施いたします。主要評価項目は安全性で、記載のとおりです。副次的評価項目は有効性となっております、詳細は記載のとおりです。

背景として、対象の 2 疾患について、まず概要を御説明申し上げます。上段に、特発性周辺部角膜潰瘍の前眼部、細隙灯写真を供覧しております。右はフルオレセイン染色で、角膜上皮障害部を染色しています。本疾患は、角膜組織に対する自己抗体を生じ、難治性角膜潰瘍を呈します。穿孔した場合の視力予後は非常に不良となっております。下段が、慢性移植片対宿主病(以下、cGVHD)に対する角膜潰瘍です。こちら、自己免疫疾患に類似した病態を呈しまして、角膜穿孔に至ります。こちらは、実際に私が病棟で経験した症例であります、緊急手術にて角膜移植が施行されております。

これらの免疫学的機序に関する角膜潰瘍は、自己免疫疾患と類似しまして、既存の治療では治療抵抗性であります。このようなことから、これらの問題を解決するために、新しいモダリティとして、間葉系幹細胞に着目いたしました。間葉系幹細胞は造腫瘍能が低く、免疫原性が低く、既に ready-to-use のバイアルが様々な治験で使用されております。間

葉系幹細胞による疾患治癒機構としては、2つの枠組みで臨床試験が実施されております。1つは、組織修復及び免疫調整機能を利用しまして、脳梗塞、肝硬変、クローン病などの治療が実施されております。一方で、細胞置換の効果を期待し、ゲルなどの生着を促進したような条件で、難治性骨疾患に対する応用が検討されつつあります。

我々は、その入手の簡便さ、ロート社での脂肪由来間葉系幹細胞が凍結バイアルで提供を受けられることから、今回の細胞源としてヒト(同種)脂肪由来間葉系幹細胞(以下、ADSC)を用いることにいたしました。

こちらは、組織受入れ、殺菌、静菌処理、そして組織分散し、培養工程を経て、凍結保存がなされます。品質管理試験、出荷判定を経て、出荷を行います。製造された細胞は、細胞特性解析を実施しております。国際細胞治療学会より提唱された間葉系幹細胞のクライテリアを満たしていることを確認しております。こちらは、グロットの評価結果を供覧しております。それぞれの項目、接着能、表面抗原、分化能を全て満たすことを複数ロットにて確認して、実施しております。

当該細胞を用いて、げっ歯類 GVHD 疾患モデルを用いました PoC 取得実験を実施いたしました。これらのモデルを作製後3週間に、本細胞 ADSC を投与しまして、経過観察を実施し、評価を行いました。上段は、角膜上皮欠損部が染色されるフルオレセイン染色を実施しております。左の非移植群と比較しますと、移植群では有意に上皮欠損が軽減、すなわち眼表面障害が改善しております。関連して、下段に角膜混濁スコアの結果を供覧いたします。左の非移植眼においては、中央部に血管新生を認め、また、混濁部位を同様に認めますけれども、移植群では透明治癒が多く、混濁スコアも有意に改善しております。

次に、眼局所に結膜下移植した細胞の体内動態を観察するために、移植細胞の *in vivo* バイオルミネッセンスを評価いたしました。こちらに結果をお示ししておりますが、移植細胞由来の発光シグナルは経時的に発光が減衰し、1週間でシグナルが消失いたしました。本方法の感度を補完するために、PCR による検査をしております。こちらは、ヒト特異的な Alu 配列を認識する Alu-PCR 法を実施しております。こちらは非常に感度が高いため、先ほどの体内動態試験と実施して、組み合わせしております。こちらが結果となっております。リアルタイム PCR 法では、ヒト由来の DNA は、投与1時間後に、眼球及び眼球周囲組織で検出されましたが、投与後7日では、いずれの組織からも検出されておられません。

以下のことから、ADSC は眼局所に分布し、1週間で消失する動態を把握しました。以下より、ADSC は眼局所に分布し、1週間で消失することを確認しております。こちらが判定のフローです。T0 で発光のシグナルを検出しています。そして、T1 以降で発光シグナルの減衰を確認し、かつ PCR で陰性ということを確認しております。

こちらに、ADSC の眼球結膜下投与による眼刺激性試験を実施した結果をお示しいたします。こちらは3つのドーズ、 $1 \times 10^7$  個 cells/mL、そして  $4 \times 10^7$  個 cells/mL、 $10 \times 10^7$  個 cells/mL と3群に分けて実施しております。こちらの  $1 \times 10^7$  個 cells/mL は刺激性なし、 $4 \times 10^7$  個 cells/mL はごく軽度の刺激性あり、 $10 \times 10^7$  個 cells/mL は軽度の刺激ありと評

価されました。また、一般状態及び体重に関しては、いずれの動物にも異常を認めませんでした。

こちらに、本臨床試験の対象患者をお示しいたします。主な選択基準としては、20歳以上、眼痛を伴う充血、流涙、羞明を呈する患者、そして既存の治療が奏効せず潰瘍の進行を認める患者。また、疾患としては上記2疾患、特発性周辺部角膜潰瘍、あるいはchronic GVHDに関する角膜潰瘍です。除外基準としては、供覧のとおりですが、予備審査の御意見を踏まえまして、最終項に、ペニシリン、アミノグルコシドなどの抗生物質に薬剤アレルギーの既往のある患者を追記、明記して整備しております。

研究実施体制は供覧のとおりです。慶應の臨床研究推進センター、慶應のCPC、試験物製造のロート社と緊密に連携を取っておりまして、ドライランあるいはウェットランの堅牢な実施体制を整えているところです。

こちらは、研究スケジュールの概要となっております。院内のガバナンス委員会の審査を経まして、現在、院内実施体制を整えております。もし可能であれば、2022年の7月中に被験者募集を開始できればと考えております。私からは以上です。

○福井部会長 委員の先生方からの質疑応答をお願いいたします。申請者の先生方に追加の御質問なりございましたらお願いいたします。あらかじめたくさん御指摘、御質問を頂きまして、非常に細かなところまで修正されている点があるのも事実ですが、いかがでしょうか。本日、この時点で何かございましたらお願いいたします。

○松山委員 非常に素晴らしい研究だと思いますので、患者さんのために頑張ってくださいと思います。

1つ御質問いたします。今回、非常に画期的な治療法であると思うのですが、従来の治療法として、どういうものがあつたのか。マインドとして、再生医療研究の場合、ベースになる非臨床研究というものが、コントロール群としてシャムオペを置いているので、何も介入しなかった場合は、臨床では実は再生細胞治療を行ったものと余り変わらないのではないかという議論があります。実際、既存の治療法と比較してどうなのかというのを、先生方にお伺いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○福井部会長 いかがでしょうか。先ほどの説明でしたら、経験した症例では角膜移植をしたというプレゼンテーションが最初の症例についてございましたが、稲垣先生のほうから、松山先生の御質問に対して。

○慶應義塾大学(榛村) 分担研究者の榛村と申します。私のほうが臨床経験が豊富なもので、代わりに回答させていただきます。

この周辺角膜潰瘍にせよ、GVHDに伴う角膜潰瘍にせよ、非常に予後が悪うございまして、既存治療法としては、ステロイド点眼による免疫抑制あるいは全身投与というものがございまして。ただ、それでも奏功がない場合は穿孔してしまいますので、その場合には角膜移植という手術をするしかなく、拒絶反応とか感染といった合併症も少なくないので、非常に予後が悪い、失明してもおかしくない疾患です。ですので、今回の方法で治せば

素晴らしいのではないかと考えております。

残念ながら、周辺部角膜潰瘍の動物モデルというものはありませんので、今回は GVHD の我々が持っている動物モデルで、前臨床試験を実施いたしました。答えになっていないでしょうか。

○松山委員 今回は、いわゆる investigational な探索型で安全性を評価するということが問題ないのですが、バックグラウンドとして、GVHD に対してどのように薬剤が投与されたかによって、予後はかなり変わると思うので、この探索型試験を検証型試験にステップアップする際には、バックグラウンドをどうやって消して、サイエンティフィックに正しいコントロールで評価していくかということ、是非とも御検討いただければと思います。

○慶應義塾大学(榛村) ありがとうございます。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。ほかに御意見がないようでしたら、適合性確認について、委員の間で審議を行いますので、申請者の先生方は御退室をお願いいたします。

(申請者が Web 退室)

○部会長 ただいまの第一種再生医療等提供計画につきまして、いかがでしょうか。お認めしてよろしいでしょうか。御意見がないようでしたら、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。

○■■■■委員 今回の計画とは直接関係がありませんが、今後の対応として若干気になることがあります。年齢について、全部適応が 20 歳以上になっています。ただ、ご存じのようにこの 4 月 1 日から成人年齢が 18 歳になったということで、今後、厚生労働省としてはどのような対応をなさるのか。成人年齢が 18 歳になったからといって特別な配慮する年齢を下げる必要は全くないのですけれども、20 歳という根拠がなくなる可能性があることについては検討する必要があると思います。なぜ 18 歳ではなくて 20 歳にするのかということについての説明を、今後求められる可能性があると思うのですが、その点について方向性としてどのようにお考えでしょうか。

○事務局 事務局です。■■■■先生、御意見を頂きありがとうございます。正におっしゃるところのところはあると思います。現時点では、まだお答えできる対応方針に関しては決まっていないと存じますが、今後、どのように対応していくかは検討させていただきたいと思っております。

○■■■■委員 ありがとうございます。

○部会長 診療現場でも、何となく不安があります。20 歳に行っていたことを直ちに 18 歳、19 歳の患者さんに行っているのか、不安感があるのも事実で、厚生労働省からガイダンスみたいなものがあると有り難いと、個人的には思っております。違う話で申し訳ありません。事務局、今の先生の御意見に対して、よろしく申し上げます。

○事務局 まず、18 歳、19 歳までにするのかについては、我々の再生法に基づく研究だ

けではなくて、ほかの研究にも関わるかと思しますので、関係各所とも方向性を確認しながら、いろいろな所の御意見を聞きつつになるかと思ひます。すみませんが、よろしくお願いいたします。

○委員 18 歳、19 歳の人たちに不利益にならないようにしていただければと思ひます。例えば 18 歳、19 歳で今まで除かれていたけれども、その人たちの利益になるので、含めるといふ方向性を模索していただければと思ひます。不利益と利益のバランスを見極めていただいて、御検討いただけると助かります。よろしくお願いいたします。

○福井部会長 それでは、議題の 4) の 2 つ目の事案に移りたいと思ひます。慶應義塾大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否の報告、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 事務局です。本件に関して、利益相反の取扱いに関する規程第 4 条に基づいて、不参加となる委員の先生方はいらっしゃいません。

本件の概要を説明いたします。計画名は、「水疱性角膜症に対する iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植の安全性及び有効性を検討する探索的臨床研究」です。本件は、第 63 回再生医療等評価部会において審議いただき、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画でありまして、そちらの変更となります。

資料は 4-2-1 から資料 4-2-19 です。変更点は、実施責任者の先生の変更、研究実施期間の延長、その他人員の変更等です。事前に御質問いただいた委員の先生方には御礼を申し上げます。事前の質問に対しては、申請者から適切な回答を頂いておりまして、今お示ししている資料 4-2-19 として、まとめさせていただいております。事務局からは以上です。

○部会長 ただいまの説明について、御意見、御質問等がありましたら、よろしくお願いいたします。頂いた事前の質問は 5 つほどございますが、それにも適切な対応をされているということです。よろしいでしょうか。ありがとうございます。ただいまの第一種再生医療等提供計画については、再生医療等提供基準に適合していると認めることにいたします。

次に、議題の 4) の 3 つ目です。千葉大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 本件は利益相反の取扱いに関する規程第 4 条に基づいて、不参加となる委員はいらっしゃいません。

本件の概要を御説明いたします。資料を共有いたします。計画名は、「家族性(又は先天性)LCAT 欠損症患者に対する LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植による遺伝子治療」です。本件は、第 11 回再生医療等評価部会において審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた計画の変更となります。

資料 4-3-1 から資料 4-3-7 となっております。変更点は、研究期間の延長、観察終了後

の措置に関する変更となっております。こちらの計画の延長については、登録症例のデータの解析のため、計画期間延長ということです。もう1つに関しても、適切に観察研究を実施するというので、それに基づく記載整備ということです。特に事前の御質問等はありませんでした。以上です。

○部会長 ただいまの説明について、何か御意見、御質問等がございますでしょうか。よろしいでしょうか。ただいまの第一種再生医療等提供計画の変更について、再生医療等提供基準に適合していると認めることにいたします。ありがとうございます。

続きまして、議題の4)の4つ目、名古屋大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 本件も、利益相反の取扱いに関する規程に基づいて、不参加となる委員はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要の御説明をいたします。資料を共有いたします。計画名は、「同種造血幹細胞移植後のエプスタインバーウイルス関連リンパ球増殖症に対する第三者由来抗原特異的細胞傷害性T細胞療法」となります。本件は、第5回の部会で審議されまして適合性確認しているものです。その変更となります。

資料は、資料4-4-1から資料4-4-22となっております。変更点につきましては、こちらのような形で人員の変更及び試薬の名称及び番号の変更となっております。こちらにつきましては事前質問を頂いておりまして、変更した各試薬について変更の理由を教えてくださいということですが、培地につきましては製品用量が変更になった、また、イムネース注35のIL-2については試薬販売中止になったということです。また、細胞凍結保護液のCP-1 High Gradeとか献血アルブミンについては、製品の番号なり会社に変更となったためということです。これらにつきまして、細胞加工物の製造の同等性については確認されているかということを確認していますが、培地及びサイトカインについては、同等の細胞が作られることの確認はしているということです。その他、保存剤とかアルブミンについては、基本的に組成等は同じで問題ないと考えているということで、こちらにつきましても委員の先生方、特に御質問を頂いた先生には承諾いただいているところです。以上となります。

○部会長 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。もし御意見がないようでしたら、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましても、提供基準に適合していると認めていただいたことにいたします。

議題の4)の5つ目、名古屋大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画です。同じように事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 本件につきましても、利益相反の取扱いに関する

規程第4条に基づいて、不参加となる委員はいらっしゃいません。それでは、本件の概要を御説明いたします。資料を共有いたします。こちらと同じく名古屋大学になりますが、計画名は、「CD19陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞療法」となっています。本件は、第25回の部会で審議されまして適合性確認したのですが、そちらの変更となります。

資料は、資料4-5-1から資料4-5-20となっています。変更点は、こちらも人員の変更と、あとは先ほどお示ししたような細胞保護剤のCP-1の変更ということです。こちらも特に委員からの事前の御質問はございませんでした。以上となります。

○部会長 ただいまの説明につきまして何か御意見、御質問等がございますか。変更点とは違いますが、当初、このCAR-Tが非常に安くできるのではないかと希望が大きかったと思いますが、現在、進み具合はどうなっていますか。何か事務局のほうで把握していることがございましたら。

○事務局 こちらの計画につきましては、現在、12例を症例予定している中、6例やられているということになります。前回の変更のときだったかと思いますが、■■■■先生から、効果はいかほどかという御質問を頂いていたところだったと思います。比較的よく効いているというお話は申請者から頂いているところですが、製品のキムリア等々も出ているところで、エントリーについてはなかなか大変だということは伝え聞いているところです。

○部会長 ありがとうございます。■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 福井先生の質問に追加のコメントというか紹介というか。今年、アメリカの遺伝子治療学会でCAR-Tの講演がいっぱいあったのですが、CAR-Tが、今、in vivo CAR-Tに移りつつあるというところです。piggyBacを用いるというのは遺伝子導入法としては安く済むだけなのですけれども、やはり細胞を扱うとすごくお金が掛かってしまいます。今、海外では結構、in vivoの中で作ってしまえば細胞の管理が要らなくなるということで、今後、かなりin vivo CAR-Tという方向に移っていくのかなと私などは思っています。以上です。

○部会長 ほかには何か御意見はございませんか。■■■■先生、何か御意見はございませんか。

○■■■■委員 私は、今の■■■■委員の御発言に大変に興味があります。vivoでファースト・イン・ヒューマンは行われたのですか、CAR-Tの。

○■■■■委員 ASGCTには出席していないので詳しいところまで把握はしていません。少なくとも非臨床のレベルでもちゃんとCAR-Tができるというのは実証され始めているというところです。以上です。

○■■■■委員 ありがとうございます。また、CAR-Tがあるから、キムリアがあるから、今回、なかなか患者さんの数のリクルートがいかないということですが、現実にはキムリアの場合、お子さんの場合、1歳以下のお子さんには投与できない、また、脳への浸潤があった場合、投与できないのです、適応外になってしまいますので。ですから、我が

国発のこのような治療が一般化して、患者さんの数は少ないですけれども、そういった患者さんにもお薬が届くというのは非常に有り難いことであることを、委員の方々に申し添えたいと思います。発言の機会をありがとうございます。

○部会長 ありがとうございます。違うテーマでの話になってしまいましたが、今回、提出されている変更に関しましては、提供基準に適合していると認めるということで進めたいと思います。ありがとうございます。

それでは、最後の案件になります。福岡大学病院の案件につきまして、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 事務局です。本件につきましても、利益相反の取扱いに関する規程第4条に基づいて、不参加となる委員の先生方はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要を御説明いたします。資料を共有いたします。計画名は、「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」です。本件は、第55回再生医療等評価部会において審議いただき、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画で、こちらの変更となっています。

資料は、資料4-6-1から資料4-6-10となっています。変更点は、分担医師の変更となっています。こちらは、人事異動に伴いまして減る先生が5名、追加となる先生が3名いらっしゃるということで、変更を頂いています。人数の変更や所属の変更等がございましたので、専門分野等が変わって大丈夫でしょうかという御質問をさせていただいていますが、テクニカルな部分で特に対応に問題はないですというところでお話を頂いています。そのほかに事前質問は頂いていないという状況で、今、あった質問に関して適切な御回答を頂いているという現状となります。事務局からは以上となります。

○部会長 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、本件につきましても、再生医療等提供基準に適合していると認めるということで進めていただきます。ありがとうございます。

全体的に再生医療関係の研究が、もう少し早く進まないかなと常に思っています。早く進めるために何ができるかですが、これはお金の話なのか、対象患者さんが少ないということなのか、もしそうであればネットワークをもっと大きくすれば患者さんのリクルートはもっと早くできるのか、どうなのか。いろいろ厚生行政の中でもあると思いますが、もう少しスピード感が出るといいなと、そのような感想を持っています。再生医療を更に発展させるために、こういうことができるのではないかとといった御意見がありましたら、よろしく願います。■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 ありがとうございます。時間があるということで、実は先ほどの間葉系細胞のところ同意文書を直していただき、あれで、一応、説明としてはいいと思っていますが、あの同意文書も、患者からしたら完全に分かりやすいかと微妙なのですが、説明としては、今回の修正でうまく説明はできていると思います。でも、被験者の方は分からないのではないかなというところは、ちょっと思いましたので、あのままの同意文書だ

と、げっ歯類にはすごくいい結果ではないですか、だからやってみますという以上でも以下でもないという説明になっていて、それが実態だと思いますが、そこまでまだ、科学的に未熟というか、新しい技術であるならば、同意文書にその辺のところも反映すべきかなと思いました。ありがとうございます。

○■■■■委員 今回の慶應大学の案件に関しては、ベースが GVHD で、脂肪にしる骨髓にしる、GVHD に対しては一定程度効果があるという論文であったり、WHO のレジストリとかを見ていても有効なので、少なくとも害になることはないだろうと考えて、余りがりがり言わなかった。これが、例えば GVHD がベースでない場合、例えばスティーブンス・ジョンソンとかだった場合、スティーブンス・ジョンソンに対して MSC が本当に有効かというのは明確なデータがないので、そういう場合には、もう少ししっかりとエビデンスを出してくださいということも申し上げることになったのだろうなど。今回はベースが GVHD で、GVHD に対して MSC は一般的に効果がある。しかも、骨髓はテムセルがあるし、脂肪に関しても、例えばロートさんは COVID の ARDS に対しても治験をやっているというところもあって、それなりに有効性を PMDA もアプルーブしているのだろうなどというところがあったので、エビデンスのところは余りがりがり言わなかったところがあります。

○部会長 ありがとうございます。今、■■■■先生がおっしゃったことは貴重なことだと思いますので、分かる範囲内でまとめておいてもらえると、今後、議論する上でいいのではないかと思います。■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 ■■■■先生、ありがとうございました。なるほどというふうに思いました。さきほどの■■■■先生のご意見もそうですけれども、私も今回、必要なことは全部書かれているけど、同意文書はもう少し書けるのではないかと思います。必要最低限のことは全部網羅されていたので、それでいいと思ったのですが、臍島移植のときもそうでしたけれども、■■■■先生のご指摘のようにこの医療がどういうものなのかというのが、どの説明同意文書でも同じような形で、最低限記載されていることが重要だと思います。私たちはちゃんと見ているつもりではあっても、今後、どんどん増えていくのであれば、雛形みたいなものをそれなりに作っておいて、最低限、これについては必ずないと、そもそも申請は受け付けません、といった対応をする必要もあるのではないかと思います。先ほど■■■■先生もおっしゃったように、今後、こういうことを進めていくときに、今、■■■■先生がおっしゃった御懸念を、余りストレートに文章化するのはなかなか難しいにしても、雛形のようなものを、臍島移植以外にも行うということは必要なことではないかと、今、議論を伺っていて思いました。以上です。

○部会長 ■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 今のところ、ありがとうございます。

先ほどの説明同意文書のところですが、実は今回の角膜の場合、ほとんど同意文書は見えないはずなのです。だから多分、読み聞かせをしていただかないといけないだろうと思っているので、もし追加で言うのだったら、説明同意文書を読めないことがあるから、そ

こはしっかりと読み聞かせをしてあげてくださいぐらいのサジェスチョンを、このケースに関してはやってあげてもいいのかなと思います。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。議題の3)で定期報告の取りまとめがございましたが、これは公表するのですよね。普通に考えて、ここまでに何千件も行われているので、どれだけ効果があったのか、一般の人からの問合せはないのでしょうか。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 効果については、認定再生医療等委員会のほうで議事録の概要を公表していますので、個別の医療機関の治療については、そちらで確認を都度していただくという形になってしまうかと思います。そこについては、先生方に部会において、今回、取りまとめいただきましたけれども、しっかりとした妥当性が見えるように、提供計画の様式を見直したり、定期報告の様式を見直したり、あとは質向上事業の中でしっかりとガイダンス等々を作りながら、議事概要もしっかり充実したものにさせていただく。そういった形で、ある程度取りまとめていっていただくことは必要かなと思っています。

○福井部会長 少なくとも治療というカテゴリーで行われているものもあるわけで、一般の人にアピールできるように、再生医療にはこういうカテゴリーがあって、このカテゴリーではこんなに効果があるという、何か説得力のあるデータが出ればいいなと思っています。ほかには何か御意見はございますか。よろしいですか。思っている以上に早く終わったものですから、いろいろ御意見を伺いました。ほかには御意見がないようでしたら、本日の議題は全て終了していただきますので、ここで閉会としたいと思います。事務局から何か連絡事項がございましたらお願いします。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 ありがとうございます。事務局です。次回の再生医療等評価部会の開催につきましては、改めて調整の上で委員の皆様方に日程、場所等について御連絡申し上げたいと思います。また、最後ですが、今月をもちまして我々研究開発振興課の課長である笠松が異動となりますので、笠松より御挨拶を申し上げたいと思います。

○医政局研究開発振興課笠松課長 研究開発振興課長の笠松です。この2年間、先生方には大変熱心に御議論いただき、ありがとうございました。私、今月28日をもって内閣府の健康医療戦略事務局に異動することになりました。この間、個別の案件について非常に丁寧に御議論いただくとともに、再生医療等安全性確保法をはじめとして法制度の見直しの議論をはじめとした在り方の議論についても、幅広い御意見を頂きながら深い議論を頂いたと思っています。誠にありがとうございます。新任地も再生医療をはじめとして研究開発に深く関わる所ですので、今の仕事と多少切り口は違ってまいりますけれども、引き続き、皆様方の御指導、御支援を頂ければ幸いです。今後とも再生医療部会の御議論、引き続き熱心な御議論を頂きますようお願い申し上げます。また、この2年間に感謝を申し上げます私の御挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

○医政局研究開発振興課横溝専門官 ありがとうございます。事務局からは以上となります。

○福井部会長 笠松課長には大変長い間、御苦労さまでした。今後とも、いろいろな場面で世話になることと思いますので、よろしく願いいたします。それでは、本日はこれで閉会といたします。ありがとうございます。