

第45回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和元年12月11日(水)

13:15～

場所 中央合同庁舎5号館専用第21会議室(17階)

医政局 研究開発振興課

○日時

令和元年12月11日（水）13:15～15:15

○場所

中央合同庁舎5号館 専用第21会議室（17階）

○出席者

**【委員】**

福井部会長 山口部会長代理 荒戸委員 宇佐美委員 岡野委員 掛江委員 川上委員  
紀ノ岡委員 木下委員 高田委員 高橋委員 田島委員 戸口田委員 花井委員 平川委員  
前川委員 松山委員 山中委員 矢守委員

**【事務局】**

医政局研究開発振興課	伯野課長
医政局研究開発振興課	大江課長補佐
医政局研究開発振興課	竹内室長補佐
医政局研究開発振興課	藤原専門官

○議題

- 1 再生医療等安全性確保法施行後5年を目処とした検討について（公開）
- 2 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（非公開）

○伯野医政局研究開発振興課長 定刻になりましたので、ただいまから「第 45 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。傍聴の皆様方におかれましては、傍聴に当たっては、事前にホームページなどで周知させていただいている注意事項をお守りいただきますようお願い申し上げます。委員の皆様方におかれましては、御多忙の中をお集まりいただき、誠にありがとうございます。本日は部会の定数 24 名に対しまして、現時点で 18 名の委員の方々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。

今日の会議資料の確認をお願いいたします。タブレットの会議資料を御覧いただきまして、上から 00-1 が議事次第、00-2 が座席表、00-3 が委員名簿、資料 1-1 が 5 年後の見直しに係る検討の中間整理(案)、資料 1-2 が参考資料。資料 2-1 が京都大学附属病院(新規申請)、資料 2-2 が大阪大学附属病院(変更申請)、資料 2-3 が信州大学附属病院(変更)、資料 2-4 が名古屋大学附属病院の EBV(変更)、資料 2-5 が名古屋大学附属病院の CAR-T(変更)、資料 2-6 が福島県立医大附属病院(変更)、資料 2-7 が京都府立医科大学附属病院(変更)、資料 2-8 が東京医科歯科大学附属病院(変更)。一番下に「参考法令等」のフォルダがあると思います。不足等はありませんか。よろしいでしょうか。

それでは、円滑な議事進行のため、撮影(頭撮り)はここまでとさせていただきますので、メディアの方々、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。以後の議事運営につきましては、福井部会長をお願いいたします。

○福井部会長 よろしくをお願いいたします。本日の議事次第を御覧いただきますと、2 つの議題がございます、2 つ目の提供基準への適合性確認が 8 件あります。できるだけ 2 時間で終わりたいと思いますので、簡潔に御発言いただければ有り難いです。最初の議事の 1「再生医療等安全性確保法施行後 5 年を目処とした検討について」です。事務局より説明をお願いします。

○大江医政局研究開発振興課課長補佐 事務局です。資料 1-1 について説明いたします。これまでの本部会の議論を事務局で中間的に整理した資料となります。これに基づいて今回は御議論いただきたいと思います。また、資料 1-2 として再生医療法関係の様々なデータ集等を参考資料集として付けていますので適宜御参照ください。では、資料 1-1 に沿って、御時間もないので簡潔に説明させていただきます。最初に表紙がありまして、2 ページに目次があります。全体の構造ですが、Ⅰ「はじめに」、Ⅱ「基本的な考え方」、Ⅲ以降に、この部会でこれまで御議論いただいた検討項目ごとにこれまでの議論を整理した形で示しております。3 ページ目以降が、「はじめに」と「基本的な考え方」の部分ですが、「はじめに」の所はあくまで事実関係について書いているだけで、再生医療法の附則第 2 条検討規定に基づいて、法施行後 5 年の見直しについて議論したことが書いてあります。続いて、基本的な議論の視点のようなものを大きく 3 つ示しております。1 つ目は、医療技術等の変化への対応です。具体的には、最近、遺伝子治療やゲノム編集技術が発展していますので、そういうものにどう対応すべきか、といった視点から御議論いただきました。

2 つ目は、再生医療等の安全性及び科学的妥当性の確保です。例えば、臍帯血の事案等について再生医療等の安全性が正に疑われるような事案などもありましたので、どういう形で安全性を担保していくかといった視点から御議論いただきました。3 つ目が、再生医療等に係る研究の推進です。主に研究ですが、再生医療等を今後、発展させていく上で、どういうことが必要かといった視点から御議論いただきました。以上、3 つの視点を基本的な考え方としてまとめております。

続いて、5 ページ以降が各検討項目になります。前回の本部会の議論でもいただいた資料をベースに構成しております。詳細な説明は省略いたしますが、最初の項目だけ簡単に、全体の構成の復習も兼ねて説明いたします。(1) in vivo 遺伝子治療に対する規制の検討です。①現状と課題は、現行の法制度がどうなっているか、どういった課題があるのかについてまとめております。ここでは、自由診療で行う in vivo 遺伝子治療について規制がないということを書いております。続いて②に、これまでの主な議論を整理させていただきました。最初に、in vivo 遺伝子治療については、診療として行われる場合を含め、何らかの法的枠組みを設けるべきという点では、おおむね意見が一致したことを書いてあります。続いて、本部会で出てきた様々な意見を掲載させていただき、その上で、今後の具体的な内容については専門家による議論が必要という点でおおむね意見が一致した旨記載しております。③では、現時点での対応の方向性についてまとめております。in vivo 遺伝子治療については、診療として行われる場合も含め、何らかの法的枠組みを設ける方向で検討すべきである。具体的な中身については遺伝子治療の専門的な見地から、速やかに議論を行っていくべきであると書いております。(2)以降も同じような構成で、論点ごとに現状と課題、これまで出た主な意見、今後の対応の方向性をまとめております。

ここからの説明は省略しますが、10 ページまでは、1 つ目の医療技術等の変化への対応に関する論点です。17 ページまでが安全性及び科学的妥当性の確保に関する論点。そして 18 ページ以降は、研究の推進に関する論点について、それぞれ主な議論と今後の対応の方向性について、現時点の状況を事務局で整理しております。

最後、23 ページにⅣ「おわりに」として、今後どうするかという点をまとめています。1 つ目の○は、本中間整理を踏まえ、厚労省において新たな調査等を行うことも含め、検討を進めるとともに、現行の制度の運用の改善等で対応できることについては早急に取り組むべきとしています。2 つ目の○は、in vivo 遺伝子治療に対する法的枠組みや、リスク分類の見直しについては、専門家から構成されるワーキンググループを設置して、引き続き議論を進める。そして最後に、上記の検討を踏まえて、今後も当部会において議論を進めていくという形でまとめさせていただきました。以上が、事務局の説明になります。この資料に基づいて自由に御議論いただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの資料の説明を踏まえ、先生方の御質問、御意見を伺いたいと思います、いかがでしょうか。

○松山委員 資料 1-1 の 16 ページの②ですが、これまでの主な議論の 4 つ目の○に、「審

査等業務の議事録だけではなく、審査等業務の対象となった書類も公表することでうんぬん」という形で御提案させていただいています。これは理想ではあるのですが、実際に事務局や医療機関の負担がすごく多く、そもそもそれが出てきたところで私たちが今回の対象としている質の低い委員会の人たちがしっかり見てくれるかということ、そうではなくて、真面目にやっている人がばかを見るような運用はいかかなものかということ私をちょっと考え直しまして、この部分を、もし可能であれば、委員会の審査においてどのような意見があって、どのような回答をしたのか、審議のやり取りが分かるように詳細に議事録を記載してもらうことを求めてはどうかという形で。要するに、議事録がしっかりと、どのような審議がなされたかという一番大事な審査の部分の透明性を確保されるという形で修正していただければ非常に有り難いと思います。よろしくお願ひします。

○福井部会長　いかがでしょうか。事務局から何かありますか。議事録にプラスアルファの手を加えることがどれぐらい大変な作業になるのかはちょっとよく分かりませんが、何かありますでしょうか。

○伯野課長　CRBにお伺いすると、やはり資料の中には知的財産のようなところもあって、具体的に公表するとなると、我々も毎回やっているのですが、黒塗りにして公表するという作業が当然、発生します。その手間が相応にかかるというお話を伺っております。

○福井部会長　結論的にはどういう方向で。高橋先生どうぞ。今のテーマについて、よろしいですか。

○高橋委員　いいえ。

○福井部会長　松山先生、今の事務局の説明に加えて、更に何か御意見はありますか。

○松山委員　今、正におっしゃった所で、負担をかけすぎて、真面目にやっている所に負荷をかけるのはよくなくて、クオリティーの低いところをどうするかというときに、私の最初の意見は本末転倒だったかなというところですよ。

○福井部会長　掛江委員どうぞ。

○掛江委員　うろ覚えですが、今の箇所は前回に松山先生が御指摘されたときには、議事録だけを見ても分からないのでということで、しかもインフォームドコンセントの説明文書は当然公開されていると。そうすると、説明文書が公開されているということは、そのもとになったプロトコルの主な内容が説明文書を通して公表されているわけですから、プロトコルも公開して頂いても問題ないのではと。プロトコルと説明文書の間で齟齬があってはいけないということについては議事録だけでは確認できないので、当然審議のときに使ったプロトコル等を見せていただけるようにするのは大事ではないかというお話だったと思うのです。プロトコルの中の知財に関する部分は恐らくそんなにたくさんあるわけではないと思うので、そこは公開しない方向に今、舵を切り直すことが妥当なのかと思ったのですけれども。

○松山委員　今の部分ですが、提出した何百ページにわたる資料があって、この記載の形で字面で読むとその資料を全部黒塗りにしてうんぬんという話になってしまうのですね。

そうではなくて、プロトコルの概要とかは、例えば委員会の中で出していただく分には全く問題はなくて、当然分かりやすく事務局が委員会の中で提示したものをアドオンしてもらえれば有り難い。要は、きっちりと審査できているかが一番大事で、そのために詳細なところまでが必要ですか、それはコスパが悪すぎるという話なので、そのところは事務局でうまく、コスパが一番いい落としどころを探してくださるのかなと思っています。だから全く問題意識は掛江先生と一緒にです。

○福井部会長 現在のこの案の文言を変える必要があるようでしたら、具体的に言っていたら有り難いです。

○掛江委員 これですべての書類を公表すると読めてしまうのであれば、例えば厚労省の書式にある提供計画の、提供計画書というのですかね、様式何号等を公開するみたいな形で、少し限定的に、少なくともこれがあれば研究の概要がきちんと分かるというものを明示していただく形にされてはどうかと思います。

○福井部会長 その方向で事務局は考えられますか。

○伯野課長 先ほど先生のお話では、全部の資料を公表してもらおうかどうかというのは、大して手間がかからないといった御趣旨だったかもしれませんが、1個1個黒塗りにするかをチェックする作業は、正直申し上げて一定の手間がかかります。負担をかけることになります。その上で、もともとの公表することによる効果とのバランスだと思っています。決して、ただ単に手間がかかるからやりたくないという訳ではなくて、何を目的にそれを全部公表させるかというところなのかと考えていて、松山先生等にお話を聞く限りだと、その当時の発言では、ほかの委員会がそれを見て、こういう判断をしたというのが、より勉強できて、それぞれの委員会の質の向上になるという目的というように伺いましたのが、また、質が低い委員会の質をどうやって上げるかという議論の中でそうした御意見だったかと伺っております。一方で、そうした質の低い委員会が、ホームページに公表することによって自ら自分のスキルアップのために勉強をするかという課題はあるのかなということで、そのメリットと手間との関係かなというようには思っております。ただ、決して全面的に否定しているわけではなく、それは当然メリットがあってやるべきというところであれば、手間は当然かかるのですが、そこはしっかりやっていただくということだと思います。

○花井委員 コンセプトは分かるのですが、実際どうするかという問題が困るということですね。1つは議事録を読み下して何が議論されているかが分からなければどうしようもないのでということがあります。そうすると議事録だけではなくて、議事の対象となった論点分かるような書面を書いたとして、私もそう思ったのですが、よくよく考えてみると、こんな重要な問題があるのに全く議論していないではないかということ指摘するためには、やはりその部分を見なければいけないこともあり、その辺の書きぶりとしては、おっしゃられたとおり議事録を基本的にはきちんとしろというところはちょっと重きを置くことにすると、その議事録にやはり議事録を読み下して評価できる程度のものがな

いと駄目なので、そういう書きぶりだと実務上困るのですかね。確かに1回ごとに、どれを出せばいいのかとなるのですが、そこのところはちょっと事務局で何か知恵を絞ってもらえないのではないのでしょうか。

○伯野課長 どういうことができるかをしっかり検討していきたいと思います。文言は少し整理をしなくてはいけないと思いますが、御趣旨に沿う形でどういうことができるかは当然検討をしたいと思います。

○花井委員 議事録を検討するのに必要な書面については合わせて提出すべしと書くのがよいかと思います。

○伯野課長 はい。

○掛江委員 しつこくて申し訳ないですけども、今、花井委員も御指摘されたとおり、その議事録に結局何も議論をしていないという記録が残っていたということを確認するためには、やはりプロトコルか提供計画書的なものがなければならぬのではないかと思います。例えば様式第1(第27条関係)という書類がありますけれども、それをまずは基本に、オリジナルのプロトコルを公表しろということではなくて、提供計画の、本省の「様式の1」などみたいにさせていただくと、その中に研究計画のメインの部分は書き込まれるはずなので、可能であればそういう形がいいのではないかと思います。もちろん実務的なところの負担は私には分からないので、事務局でバランスを勘案して御判断いただくことで結構ですが、そこは強くお願いしたいと感じているところです。

○紀ノ岡委員 まず、今おっしゃっている委員会の議事録の中で対象となるのは研究も含めた議論なのか、研究のほうは臨床研究法で、もう既に書く内容が決まっているのですが、だからあえて加える必要はないのではないかと思います。治療に関する話が見えないところがありますというように私は解釈しているのですが、そうではないのですか。そうすると今は議事録の書き方が悪いだけであって、議事録にプラスアルファするのは本当に必要なのかは、ちょっと分からないですけども。

○事務局 研究においては、全ての審査が終わって、厚生労働大臣に提出されたものについては、JRCTというシステムでその計画等々を公表することになっております。一方、治療については、その辺りの資料は公表されていない運用になっており、現状は主に議事録が公開されるだけの運用になっております。

○紀ノ岡委員 臨床研究に関わる話は、本来はもうカバーされているという認識がまずあっての話の議論でよろしいのですよね。

○福井部会長 私も最初はそのように理解していましたがけれども。

○松山委員 おおむね、その理解は正しくて、提供計画の中で研究でなくて行われている所が多すぎて、これはいかがなものかと。それをどうするかと、だからそれが一番重要です。ただ一方で、研究でもしっかり審議されてないとこれはないことはないのですが、だからフォーカスは主に研究でない部分だけど、研究の部分は、真っ新かという多分、そうではないのだろうなという問題意識は持っています。

○伯野課長 正確に伝わっているかどうかですが、研究のほうは、おっしゃるとおり出ているのですが、最終的に通ってから始める段階のものが出ています。ですので、通らなかったものについては JRCT に登録されないので公開されていないというのが実態かと思えます。

○紀ノ岡委員 今問題になっているのは、通ってしまうものに対して、それがきちんと適合しているかどうか、要は妥当かどうか議論されているところを委員会ではできていますかということをチェックしたいという話だったので、臨床研究が通った時点で公開されることになっているので、要はそれを防ぐためにまず公開をしましょうという方向で御議論されているのだと思うのですが、臨床研究については通ったものについては公開されているという認識で、そこに何か上乘せをしてというのは結構御負担ではないのかなと思っています。治療に対しては今のお話はそのままだと思っているので、治療についてはまだ何も、もう少しきちんと議事録に残してほしいというのが委員会に対する要求だと思っていますが、それでよろしいのですか。

○福井部会長 そのように私は理解していたのですが、いかがでしょうか。

○掛江委員 紀ノ岡先生がおっしゃっているとおりだと思うのですが、ただ、治療のほうであっても再生医療の場合には提供計画を出しますよね。それがなければ結局、説明文書だけを見てもその提供計画がどのようなものか、本当に正しく説明されているのかが分からないですし、議事録を見ても当然同じことが言えると思います。というところで、私は提供計画は研究、治療に関わらず両方ともに必要で、新たに公開しろという意味ではなくて臨床研究法のほうでプロトコルを公開されているのであれば、もうそれで十分なので、新たにする必要がないのではないかと思うのですが、そこは整理していただければ構わないと思っています。

あと、最初に松山先生がこの御指摘をされたときに、委員会が勉強をするためにという文脈だったというように思いますし、今の議論の流れも同様であったと思うのです。勉強のためにというよりも、正に外部チェックのために必要なものであると思いますし、その勉強・質の担保のところでは、委員会が勉強できないできるとかという話以前にきちんとチェックしていくことが必要ではないかという議論があったと思うので、そういった意味でも、ここは是非、外部からチェックできるようにきちんと提供計画が分かる資料が何らかの形で、少なくとも1つは出てこないといけないのではないのかなと考えた次第です。

○福井部会長 その方向でいくのでしょうか。松山先生、今の御意見についてどうですか。

○松山委員 詳細はどこまで、どういう形で出すかというところ、多分ワーキングとかで揉んでもらうとして、勉強に加えて、それから外部チェックは非常に大事なことだと思うので、本質は掛江先生に100%アグリーです。

○福井部会長 これもワーキンググループの対象にはなっていないのでしょうか。

○伯野課長 現時点ではワーキングの対象にはなっておりませんが、そうした専門的な御議論も必要ということであれば議論の中に入れてもいいのかなと思います。これはただ、

目的とメリットと負担の兼ね合いだと思いますので、こちらでもどういったことができるのかを整理させていただいて、文言は部会長と整理させていただければと思いますが、中身については、かちっとこれだけという形にはせずに、文言は幅広く読めるようにさせていただいて、かつ、中身については具体的にしっかりと議論したいと思っています。

○福井部会長 それではその方向で、もう少し議論していただくということをお願いしたいと思いますので、よろしくをお願いします。それ以外の箇所についてはいかがでしょうか。

○高橋委員 コメントですけれども、17 ページの細胞加工施設の担保の所ですが、リスク分類によらず一律の基準となっているので、今後ワーキングされると思うのですが、あと第一種、第二種、第三種の分け方ももう一回考えられると思うのですが、そのときに開発してすごく思うのは、リスクといったときに、何かお化けみたいなリスクを皆さんは想定されるので、具体的な、どういう大きさのどれぐらいの頻度のリスクが起こるのかを考えた上で議論していただきたいと。そうしますと、一種でも網膜と大量の細胞のものでは全然違うので、そういう実態に合った議論をしていただかないと、余計な過剰なことになるかと思っていますのでよろしくをお願いいたします。

○福井部会長 リスクを具体的に、想定した上でということ。

○高橋委員 はい、そうですね。例えば遺伝子の変異にしてもそうですね。どういうリスクが起こるからどこまでしないといけないという議論がなくて、リスクがあるからという話になってしまうので、それはどうしても過剰で、時間とお金が掛かるようになるのだなというのが分かってきていますので、よろしくをお願いします。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○掛江委員 11 ページの有効性の確認について、何度か長期的なフォローアップをお願いしたいと申し上げてきたつもりなのですが、言葉足らずだったためか記載がございませんので、追記をお願いしたいと思っています。再生医療のもともとの法律の制定の趣旨として、細胞に未知のリスクがあるということが非常に大きな規制理由の1つになっていたと思います。そういうことを考えますと、やはり長期的なフォローアップを行うことは非常に重要で、望ましいのではないかと考えている次第です。ですので、11 ページの②の、これまでの主な議論の所に、その旨追記をしていただけないかなと。例えば、「再生医療の提供終了後においても、必要に応じて医療機関等においてフォローアップがしっかり行われるようにしてはどうか」とか、そうした感じの発言をさせていただいたことを残していただけないかと思っていますのですが。

○福井部会長 これは11 ページの一番下の所になりますね。

○掛江委員 記載の場所は事務局にお任せしますが、大きい○の所でも、若しくは一番最後の○の留意点とか、そういうところの小さいポツ（・）でも結構だと思います。

○福井部会長 分かりました。事務局と相談したいと思っています。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。よろしければ、幾つか文言の整理がございますし、それからワーキングを立ち上げることも含めまして、この中間整理(案)につきましては、基本的には御了

解いただきたいと思います。文言の最終的な整理につきましては、私と事務局とで責任を持って詰めたいと思いますので、どうぞ御了解いただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは議事の 2 の 1 に移ります。「第一種再生医療等提供計画の提供基準への適合性確認」です。ここからは非公開となりますので、恐縮ですが、一般の傍聴の方は御退室をお願いします。

(傍聴者退室)

○福井部会長 よろしいですか。それでは、議事 2-1 の京都大学の第一種再生医療等提供計画について事務局より概要の説明をお願いします。

○竹内医政局研究開発振興課室長補佐 事務局でございます。本件は、京都大学医学部附属病院による臨床研究となっております。再生医療等の名称は、「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」です。資料は、お手元タブレットの 2-1-1 から 2-1-19、あと、動画資料が 2 つございます。2-1-19 に関しましてはフォルダの形になっておりますが、こちらは事前質問に対する回答とともに、追加で提出された資料が格納されております。この資料は、事前に皆様に御配布させていただいた資料と同じものとなっております。また、申請者からの説明資料と、あと、事前質問に対する回答に伴いまして修正が加えられた資料がございますので、机上に紙で配布させていただいております。適宜、御確認をお願いいたします。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。それでは申請者の先生方にお入りいただきます。松田先生、栗山先生、妻木先生、島先生でよろしいでしょうか。本提供計画の概要と、事前質問に対する回答を申請者の先生方から、時間が短いかも分かりませんが 20 分程度でお願いしたいと思います。

○京都大学医学部附属病院 よろしくをお願いいたします。お手元の資料で説明させていただきます。最初の被験物の移植物については、iPS 細胞研究所の私、妻木が、その後、臨床研究につきましては、整形外科の松田先生から説明を行います。こちらの資料は右下に、ちょっと字が小さいですが番号が振ってあります。これはスライド番号で、それで御説明させていただきたいと思います。

2 枚目にプロジェクト概要としまして、私たちはストックの iPS 細胞から軟骨細胞を分化誘導して、それを更に軟骨組織にして膝関節軟骨損傷の患者さんに移植します。

○福井部会長 申し訳ありませんが、資料 2-1 のどれに相当するか確認したいと思いますので。

○京都大学医学部附属病院 iPad の。

○福井部会長 2-1 の、1 から 19 までございまして、タブレットで見ているものですから、番号を確認できれば有り難いのですけれども。これは配布ではないですよ。

○京都大学医学部附属病院 申し訳ありません。よろしいでしょうか。

○福井部会長 よろしく申し上げます。

○京都大学医学部附属病院 よろしくお願ひします。お手元の資料の各スライドの右下に、小さいですけども番号を書かせていただひていただきますので、こちらの番号で2番目のスライドです。

私たちは、ストックの iPS 細胞から軟骨細胞を誘導して、それを更に軟骨組織にして膝関節軟骨損傷を持った患者さんに移植します。その安全性と有効性を明らかにするのが本研究の目的です。

3 枚目に膝関節内の関節鏡の写真を載せています。左の写真は正常な関節軟骨表面で、表面がこのように白く滑らかです。右のほうは損傷した軟骨で、このように軟骨の所に穴が開いて、下のピンク色のものは、骨が見えているような状態です。軟骨はこのように、損傷を受けると治らないような修復能の乏しい組織です。

その理由としまして、4 枚目ですが軟骨の構造に由来すると考えられています。軟骨は、軟骨細胞とそれを囲む豊富な細胞外マトリックスから成ります。この左の写真の組織像でマトリックスは特殊な染色で赤く染まっています。軟骨細胞とマトリックスは持ちつ持たれつの関係で、軟骨細胞がマトリックスを作る。一方、マトリックスは軟骨細胞に環境を提供していますので、マトリックスがないと、軟骨細胞は軟骨細胞でいられなくて変質してしまいます。損傷を受けると細胞のみならずマトリックスも失いますので、一旦、損傷を受けると治りにくいという、どちらか片方があっても治らないというような状況です。

5 枚目のスライドです。関節軟骨損傷欠損を再生する 2 つの機序を書かせていただきました。骨の上に軟骨があつて、そこに欠損があると、今のところ、再生細胞治療は、欠損部に軟骨細胞なり間葉系幹細胞を移植するような治療です。これはマトリックスを伴わない細胞だけの移植ですので、これではなかなか軟骨はできません、移植した細胞は変質しますし。機序としては、移植した細胞から因子が分泌されて、それが患者さん(ホスト)のプロジェニター細胞を刺激して修復組織をつくるということが言われています。一方、我々が目指しますのは欠損部に軟骨組織を移植するという事です。マトリックスと細胞から成る組織をあらかじめ作っておいて、それを欠損部に移植して、移植物が修復組織を構成するというような治療法を目指したいと思っています。

その下の 6 枚目のスライドは自家軟骨細胞移植(ACI)の説明です。関節軟骨の所に損傷がありますと、余り荷重がかからない辺縁の所、この赤く小さく書いた所ですが、そこから少しだけ軟骨組織を取って、コラーゲンの消化酵素でマトリックスを分解して細胞だけを取り出して数を増やして移植するというものです。この過程で軟骨細胞が変質してしまいますので、これで作られる修復組織は、どうしても正常軟骨ではなくて、scar tissue のような線維性の組織になります。一般には、この移植をするときに、欠損部を骨膜で覆いまして、その骨膜の下に細胞を移植するということが行われています。事前質問に関わりますが、自家軟骨細胞移植において、骨膜の有り無しで治療成績に特に差はないというような報告がされています。

7 枚目のスライドは、ウマを用いて行われた自家軟骨細胞移植です。ウマの関節面に穴

を掘って、そこに自家軟骨細胞移植をしますと、修復組織では埋まるのですが、この修復組織は軟骨ではありません。軟骨ですと、Ⅱ型コラーゲンがマトリックスに豊富にあるのですが、この修復組織内にはⅡ型コラーゲンの免疫染色がネガティブで、染まっていなくて存在しないので軟骨では治っていないという状況です。ですから臨床成績は、ある程度の成績が得られますが、正常軟骨で治っていないので、やがてメカニカルな機能に劣って成績が低下してくるという限界があります。それを我々は iPS 細胞から作った軟骨で治そうと考えています。

次の 8 枚目のスライドが iPS 細胞から軟骨を作る方法です。軟骨分化培地の中にスタチンを入れているのですが、これは分化初期から入れています。これは質問 14 番に対する答えになります。まず、iPS 細胞から軟骨細胞を誘導して、続いて、誘導した細胞自体にマトリックスを作らせて軟骨の組織にします。右下のように、できたものは組織学上、軟骨のような組織になっています。

お手元の iPad の動画を見てください。一番上のほうに動画資料 1 と動画資料 2 があります。まず、動画資料 2 を御覧ください。これが iPS 細胞が作った軟骨を撮影したものです。こういう白い固まりで、一個一個は直径 2~3mm で、水に入れて振ったような像が出てくると思います。1 個取り出してピンセットで摘もうとすると、ツルツと滑って摘めないというようなもので、ある程度の硬さがあります。ただ、この硬さは、体内の軟骨に比べると柔らかいです。手答のレベル、きちんと力学試験をしたわけではないのですが、体内の正常軟骨と比べると、まだ柔らかい状態です。

次は、9 枚目のスライドです。これは移植の方法を説明したものです。左側の写真がミニブタの膝を取り出したものですが、関節の表面に穴を掘った状態です。

続きまして、iPad 上の動画資料 1 を御覧ください。一番上のほうです。動画資料 1、ミニブタ膝関節軟骨と書いてあるほうです。こちらに iPS 細胞から作った軟骨を必要な数だけ詰めます。あとは、フィブリン糊で固定するというような手術方法を考えております。ただ、また 10 枚目のスライドに戻っていただいて、移植した後、安定性が悪い場合には骨膜で覆うということを考えています。

次、10 枚目のスライドです。この iPS 細胞由来軟骨は、MRI で同定、identify できることを一応、確認しています。ミニブタに移植した後も、この黒矢印で示したように分かりますので、患者さんに移植した場合も、このように評価できると考えています。

11 枚目のスライドはミニブタに移植した組織像です。これは 1 か月後の写真で、移植した軟骨はミニブタのホストの軟骨と、その下の骨と融合を始めています。骨膜で覆う場合は関節表面を骨膜で覆うことになりまして、骨膜に対する栄養は、恐らく関節液のほうから利用されると考えています。このミニブタを実験に用いているのですが、体重が、大体 25kg ぐらいで、この体重には支えられるだけの力学的強度があると考えております。力学的強化については今後行っていく予定ですが、ミニブタの体重を支え得るということで強度を得ていると考えています。

その下の 12 枚目のスライドは同種移植に対する検討です。軟骨は免疫原性が低いと考えられています。その理由としては、軟骨細胞がマトリックスに囲まれて、軟骨組織が無血管であることがあります。なのでこれを移植しても、患者さんの、ホストの血球細胞、リンパ球とか、樹状細胞とか、免疫担当細胞が移植した軟骨の軟骨細胞に接しないので免疫反応が起きにくいということが理由として考えられています。なので海外では、軟骨の同種移植が HLA を合わせずに、免疫抑制剤を使わずに行われています。我々が作った iPS 細胞由来の軟骨も、リンパ球混合試験を行いましてもリンパ球の増殖は刺激しませんでした。左下の図です。この軟骨が悪性化した場合はどうかということを考えますと、右下は軟骨の悪性腫瘍である軟骨肉腫の組織像ですが、軟骨肉腫は多くの腫瘍と同じように、悪性化しますと細胞密度が高くて、なおかつ、軟骨ですが血管が当然、栄養血管が新生してきます。ですから、このような状況ですと、ホストの免疫が細胞に対して働き得る状況になるというように推測します。

続きまして、13 枚目のスライドに製造フローを書いています。このような製造方法と工程内検査、出荷検査を行いまして、iPS 細胞を作るときに使ったエピソーマルベクターのプラスミドの残存については、ストックの iPS 細胞の段階で陰性ということが示されています。我々のほうでは、出荷検査 1 のところで、この残存プラスミド試験を行います。陰性の場合には出荷して移植ということを行います。

続きまして、14 枚目が安全性試験です。安全性と品質については PMDA 相談を行いまして、そちらで合意した試験内容を行いました。造腫瘍性については、ヌードラットに移植して lifelong、15 か月間観察しまして腫瘍を認めませんでした。

続きまして、15 枚目のスライドが製造体制です。我々は iPS 細胞研究所の細胞調整施設 (FiT) で製造を行います。我々の研究室で製造しますが、この製造チームは FiT の体制の中に組み込まれます。FiT では製造と品質の部分に分かれていまして、それぞれに軟骨のプロジェクトの製造チームと品質チームが所属して製造と品質検査を行います。製造物については以上です。それでは松田先生に交代します。

○京都大学医学部附属病院 整形外科の松田と申します。私から臨床研究の概要を御説明させていただきます。

16 枚目のスライドを御覧ください。目的は、膝関節軟骨損傷患者を対象にいたしまして、同種 iPS 細胞から分化誘導した軟骨組織を損傷部位に移植することによる安全性と有効性の評価です。試験デザインは、単施設、非盲検、非対照試験となっております。主要評価項目は、有害事象の発現頻度と程度、腫瘍化の有無、副次評価項目として有効性の評価、これは Lysholm スコアと K00S の改善度、MRI 及び生検による修復組織の評価を行う予定です。目標症例数は 4 例、観察期間は 12 か月となっております。

次の 17 枚目を御覧ください。臨床研究の適応と用法です。適応疾患は、膝関節軟骨損傷、大きさは、1~5cm<sup>2</sup> となっております。適応は 20~70 歳ということで、これは適応の年齢がかなり広いのではないかという御質問を受けました。1 つは、疾患が外傷性の性質を

持つために若年者を適応に含む必要があるということと、あと、年齢が比較的高い人も含まれていますが、60 歳代の患者さんでも限局性の軟骨損傷を生じることがしばしばありますので、含めております。しかし、周囲の軟骨が広い範囲で傷んでいる場合は、適応となる  $5\text{cm}^2$  を超えますので、そのような症例は含まないということにしております。修復機序は、移植後に生着してリモデリング変化を受けるということ、期待される効果は、関節軟骨構造の機能の回復としております。

使用方法としては、最初に関節内視鏡を行いまして軟骨損傷を確認します。その次に、関節を実際に切開して損傷部を見まして、郭清して、欠損後の形を整えます。その後に、先ほどビデオでもお示しいたしましたような試験物を関節軟骨欠損部が埋まる程度に敷き詰め、できるだけフィブリン糊で固定しようと思っております。しかし、手術のときに安定性が得られないと判断したときは、安全に骨膜で被覆するということも考えております。HLA のミスマッチで免疫抑制剤を使用しない予定です。

術後のリハビリテーションですが、術後早期におきましては、移植片に過度な負荷が関わらない程度の筋力の維持訓練を行うこと、術後 3 か月間までは、膝関節の可動域回復と筋力維持のみにとどめ、強い負荷のかかる運動は禁止することにさせていただきます。説明文書の 8 ページを少し改訂いたしました。

続きまして、18 枚目を御覧ください。これは説明文書の同意書についてです。特に腫瘍の発生、安全性に関する記載のことについて御質問いただきましたので、まずこの説明文書の 3 番目、特定細胞加工物についてです。腫瘍化について患者さんに十分説明する必要がございますので、iPS に伴い発生し得る腫瘍は、この奇形腫と呼ばれるものが 1 つあるということを書かせていただきました。もう 1 つは、培養を長期間行う上で腫瘍を作るような細胞に変異してしまう可能性を完全に否定できないということも書いております。これまでの実験などにおきましては、iPS 細胞由来軟骨は腫瘍を作らないことを確認しております。臨床研究の目的を明確に記すようにという御指示もございました。説明文書に「本研究の目的は安全性を確かめること」と明記させていただいております。

予想される利益と不利益の所に、腫瘍の発生のことを改めて書いております。ここには、移植した iPS 細胞由来軟骨が膝の中で増えて腫瘍を形成する可能性があるということ、そして、大きくなれば痛みや腫れなどが生じる可能性がある、その場合はその腫瘍を取り出す必要があるということに記載しております。もし悪性腫瘍が発生した場合は、ほかの部位に転移する可能性があることも記しております。しかしながら、現在まで動物実験では腫瘍ができた例はないということも、併せて記させていただいております。

最後、19 枚目になります。現在、軟骨損傷に使われているジャックの比較についてという御指摘が幾つかございました。ジャックの現在の適応は欠損部の面積が  $4\text{cm}^2$  以上で、本研究では  $1\sim 5\text{cm}^2$  としております。したがって、 $4\sim 5\text{cm}^2$  だけが対象として重複しているに過ぎません。したがって、適正な厳密な比較は困難です。しかし、ジャックは日本で唯一、臨床応用されている関節軟骨の細胞治療で、試験時の臨床成績データが公

開されており。対象は異なりますが、唯一の比較し得る細胞治療方法として存在するジャックと比較できるように本臨床研究の検査項目を設定いたしました。そのような意味を踏まえまして、実施計画書の 24 ページ、40 ページを改訂いたしました。

クエスチョン 17、効果判定のスコアリングについてです。現在、膝関節の術後のスコアリングシステムは多様なものがございます。私たちは、その中で K00S と Lysholm という 2 種類を選びました。その理由といたしましては、K00S というのは、症状、日常生活、スポーツ活動、生活の質まで包括的に幅広い範囲で評価できるもので、臨床研究などで最も用いられているものです。KOS というのも同じ特徴を持っておりますが、より評価項目の多い K00S を採用しました。Lysholm も膝外傷の膝機能評価としてよく用いられているもので、K00S に含まれない膝崩れなどについても詳しく評価するため、補完的な意味を含めて採用しています。共に患者回答型の主観的な評価ですので、既に定義されている臨床的に意義のある差 (minimally important clinical difference) を考慮に入れて評価したいと考えております。

クエスチョン 20、平易な表現の資料には自家軟骨細胞移植について記載を加えております。

最後、異物を移植してしまったときの安全性についてです。これは、症状及び X 線、CT、MRI などの画像所見を合わせて評価を行い、必要に応じて関節鏡視下又は開創をして異物を除去するとともに必要な処置を加えたいと考えております。以上です。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。ただいまの御説明につきまして提出者の先生方に御質問がございましたら、お願いします。前川委員、どうぞ。

○前川委員 資料 2-1-4 の実施計画書の 41 ページをご覧ください。そのページの「腫瘍化の有無」という所に、術後 2 週と 3 か月、4 か月、12 か月を比較して 2 倍以上になったときに腫瘍化ありと判定され、2 倍以下のときは腫瘍化がなかったと記載されているのですが、この 2 倍を基準とするということの根拠はどの辺にあるのでしょうか。

○京都大学医学部附属病院 ありがとうございます。これをどれだけ大きくしたら腫瘍化があるかないかという基準は非常に難しく、我々もディスカッションしたのですが、今までの動物実験で前臨床試験で行われたときに 2 倍を超える大きさになったのはほとんどなかったということが 1 つです。それが 1 つの根拠になります。あと、我々が臨床で見るときに、実際にジャックなどの軟骨を移植したときに、一部、術後に膨化することが出ます。120~130% ぐらいは臨床的に見られることです。したがって、150% ぐらいであれば余り危険なことは含まれていない可能性がありますので、あとは 2 倍としたことがあります。

○前川委員 2 倍とされた根拠は経験的なものでしょうか。

○京都大学医学部附属病院 はい。2 倍以下が全く腫瘍がないと判定するわけではありませんが、2 倍以上はかなり危ないと思っているのですが、2 倍以下でも少しずつ大きくな

ってくるとか、骨のほうを浸潤して大きくなるとか、浸潤性の病巣が MRI で確認できたら、やはり生検してすぐに対応しようと思っております。

○前川委員 2倍というのは、面積ではなく、体積というか、立体的な構造で2倍になったらということですか。

○京都大学医学部附属病院 そうです。

○前川委員 それと、いろいろな指標があって、私は整形外科ではないのでよく分かりませんが K00S と Lysholm 以外に、MRI 検査などで効果を調べられますよね。恐らく、それを総合的に判断されると思うのですが、その総合的にということが、実際にはどのようにされるのか、特にこういうスコアリングシステムは患者さんの主観的な判断も入ってくるので判定がなかなか難しいかと思うのですが、実際にはどういうふうにされるのでしょうか。

○京都大学医学部附属病院 ありがとうございます。これは4例という症例がありますが、統計的に処理をするというのは難しいということが1つあります。先生が御指摘になったように主観的な回答ですので、例えば、複数回書いたら答えがぶれるとか。やはり、主観的な調査であれば、ある程度の差を付けて改善しないと改善したとは言えないという臨床的な定義が今できております、K00S とか Lysholm とか。だから、たとえ症例数が少なくても臨床的に有意な、例えば10点だったら10点差をもって改善したら、これは改善しているというように、臨床的なスコアリング上は考えたいと考えております。MRI はまた別に、MRI で形状的にどうかということを別に評価したいと。それぞれ別に評価するということが今回は、なるかと思えます。

○前川委員 それぞれを別に評価するというのは、例えばどちらが重要だとか、そのようなことではないのですね。

○京都大学医学部附属病院 そうです。

○前川委員 我々の感覚では、特に血液疾患の場合は、例えば遺伝子レベルが減ったとか増えたとか、そういうことで判断できるのですが、この場合は、そういうスコアリングシステムの評価と、MRI の評価。逆に言えば、MRI の評価で軟骨が十分あるというときには、必ずこういうスコアリングシステムも良くなっていると考えていいのですか。

○京都大学医学部附属病院 いや、そこは、やはり必ずしも比例しないところがあると思えますので、両方必要だと思えます。

○前川委員 分かりました。ありがとうございました。

○福井部会長 前川先生の最初の御質問について、素人の質問で申し訳ないのですが、腫瘍化の判断は大きさだけに基づく判断なのか、組織所見、組織像は関係ないのですか。

○京都大学医学部附属病院 最終的には組織像になるかと思えます。その生検するというタイミングは、何もなければ1年後にしているのですが、やはり、かなり大きくなるというようなときは早めに生検が必要になると思えます。あと、移植した軟骨の MRI で見える

のは、恐らく、水分がかなり含まれている組織ですので、T1 と T2 が high、いわゆる普通の骨軟部腫瘍の intensity として、そこに病巣があると思います。だから、腫瘍化したときに MRI で intensity が変わって腫瘍化しているかどうかという判断はなかなか難しいのではないかと、放射線科のドクターとディスカッションしていたときにありました。しかし、周囲の健全な軟骨を越えるとか、下にある健全な軟骨下骨を越えて浸潤するとか、そのように浸潤性の高いときは、やはり腫瘍化を考えて途中で生検しようと考えております。○福井部会長 ほかには。岡野委員、先にどうぞ。

○岡野委員 ちょうど私が気にしていたことを、今、回答にも少し出てきていましたけれども。MRI の T2 強調画像でホストとグラフトが区別できるということですが、大分、やはりその軟骨細胞が周りにフィッティングしてくると、なかなか見極めが付かなくなるような気がするのです。だから、結局、グラフト由来の細胞がどれだけ大きくなったのかという判定はなかなか難しいと思うのですけれども、ちょっとその点。いわゆる、これは移植後の安全性において非常に重要な指標となると思いますので、どのように考えていらっしゃるのか、先ほどの回答とも関連すると思いますが、ちょっと教えていただければと思います。

○京都大学医学部附属病院 まず 1 つが、MRI は術後早期に、2 週間のときに撮るようにしています。そこで移植した場所を三次元的に同定して、そこから浸潤していくかどうかというところを目安にしていきたいと思っています。ただ、そこは確かに、軟骨組織同士の所の浸潤性は評価が難しい可能性は十分あるかと思っています。ただ、経時的に見ていくことが 1 つの頼りになるところかなと思っています。

○岡野委員 いつまで T2 が high でいるかどうかというのは分からないですね。

○京都大学医学部附属病院 それは、ちょっと分からないところです。

○岡野委員 それと、細胞調整なのですから、1 人に約 1 億、細胞数で換算すると 1 億個ということですが、1 回の製造で何人分ぐらい作って、そのうち、移植前の QC というのはどの段階でやられているのか、そこら辺のフローについて教えていただいてもいいですか。

○京都大学医学部附属病院 お手元の資料の 13 枚目のスライドに製造フローと出荷検査等を記載しております。1 回の製造で 5cm<sup>2</sup> が最大なのですが、3 人から 4 人分の収量があると考えています。ただ、やはり製造後の収量のほうはばらつきがあると。ただ、最低 1 人分は製造できるという、1 人以上のところは規格値になっております。

○岡野委員 これは、製造したらすぐに移植しないとまずいですか。

○京都大学医学部附属病院 製造が 12 週から 17 週を移植製品の出荷期間としています。ですので、12 週から 17 週の間は安全性試験を含めて、全て、12 週と 17 週のサンプルを造腫瘍性試験、毒性試験を行っておりまして、12 週から 17 週の間が出荷の期間です。出荷のときには、メディウムを洗って出荷する。その期間としては、3 日間が有効になります。

- 岡野委員 そうすると、やはり、ほぼ用時調整ということになりますか。
- 京都大学医学部附属病院 そうですね、分化期間がかなり、12週と長いので。分化を始めまして12週から17週の5週間が手術ができる。その間に手術を入れていただくという。
- 岡野委員 そうすると、毎度毎度、用時調整をすると毎回の細胞の出来、不出来というのがあるところで判断しなければいけないということですか。
- 京都大学医学部附属病院 はい。
- 岡野委員 どこまで踏み込んだQCを、出荷判定基準とか、そこら辺はどうなっているのですか。
- 京都大学医学部附属病院 軟骨マーカーです。軟骨マーカーの遺伝子発現、それから細胞外マトリックスのグリコサミノグリカンの定量、それとあとは軟骨組織ができますので組織医学的な染色で評価しております。それに基準値を設けて、一定値より上の場合、一定値をクリアしたものを出荷というようにしております。
- 岡野委員 腫瘍原性等は1回やって、それと同等のものが出たという判断をして出荷するかどうかを決めるということですね。
- 京都大学医学部附属病院 すみません、最初のところが。
- 岡野委員 腫瘍化するかどうかというのは、毎度毎度は、多分、無理ですよ。
- 京都大学医学部附属病院 そうです、腫瘍化。
- 岡野委員 1回やって、それを確認して、それと同等なクオリティの細胞が調整されたと判断するような結果になったら臨床的にゴーサインということですか。
- 京都大学医学部附属病院 そうです。あと、iPS細胞のコンタミについては、LIN28のRNAの発現量で上限値を定めております。それは出荷検査に入っています。
- 岡野委員 はい。
- 福井部会長 先に山口先生から。
- 山口部会長代理 事前質問をして、幾つか回答を頂いているので、そのことについて更に質問したいと思います。先ほど映像というか画像を見させていただいて、思っていたよりもよく分かりましたが、幾つかの粒が出来上がるということだと思っております。質問させていただいたのは、これらの粒の弾性は医療材料の特性を持っているかと思っております。要するに、医療材料として下肢などに入れるときに、弾性というものが測定されているのです。御回答としては、POCとしてはちゃんとやっていますというのは、もちろんよく分かるのですが、出荷試験として弾性を測る必要がないのかというのが気になりました。恒常的に何回やっても、この程度の弾性は取れているということであれば不要かと思うのですが、今の1回で1つの製品が作られるということになると、医療材料としての弾性の試験というのがあってもいいのではないかと思った次第です。
- 京都大学医学部附属病院 我々は軟骨をつくっているのですが、移植する段階での軟骨は生体の軟骨に比べると、まだかなり柔らかくて、それだけで体重を支られるものではあ

りません。ですので対象とする疾患も、限局した関節軟骨欠損ということで、移植後に成熟して、正常の軟骨程度の粘弾性を獲得することを期待しております。

○山口部会長代理 もちろん粘弾性でいいと思うのです。

○京都大学医学部附属病院 粘弾性試験を毎回検査するというのは、やはり難しいところがあります。ですので、出荷、移植後に正常な弾性を獲得するという考えで行っています。

○山口部会長代理 移植後というのは、取られるわけですか。

○京都大学医学部附属病院 いや、移植後は取らないです。

○山口部会長代理 もちろんそうですね。

○京都大学医学部附属病院 そういう意味での評価は、今回は入れていないです。

○山口部会長代理 分かりました。もう1つは、ここは多分、念のための評価ということで、培養中に異物が出たときには洗浄するという話があります。それは多分ないと私は理解するのですが、もし異物があれば、何が入ったかというのをちゃんと解析しないといけないのではないか、そのほうが先ではないかと。要するに、もし異物が見つかったケースがあった場合は、洗浄の前に、工程の中でそういう物が入ってしまう、何が入ったのかという意味での解析が、まず優先されるべきではないかと思った次第です。当然、それが軟骨の組織の中に入ってしまう可能性もありますから。

○京都大学医学部附属病院 製造中に異物が入る場合ですね。異物が発見された場合には、その異物が入った理由、原因を突きとめるということです。

○山口部会長代理 解析を行って、もしリスクのあるようなものであれば、もちろん投与できないだろうと思います。例えば、軟骨の断片が少し変形したような物というようにちゃんと説明が付けば、もちろん洗浄という操作でいいのです。その辺の解析をした上での話ではないかと思いました。

○京都大学医学部附属病院 もし異物があれば、やはり移植にはならないです。洗浄と言っているのは、いわゆるメディウム成分を先浄するという意味です。

○高橋委員 先ほどの岡野委員の話に関連する造腫瘍の話です。これはいろいろな所で言っても、いつも無視されるのですけれども、怖いのは iPS 細胞のコンタミではないのです。iPS 細胞はすぐに分化してしまいますから残らないし、残っても良性腫瘍です。一番怖いのは多分、その組織に分化しつつ、途中で止まっている悪性のもではないかと思うので、それをチェックする項目があるのかということです。皆さんは、LIN28 を「iPS のマーカー」と言うのですけれども、私はむしろ、これは未分化なマーカーでもありますので、LIN28 はそういう捉え方をさせていただくというのではないかというのが1つのサジェスションです。そうした場合に、0.1%以下という出荷判定になっていますけれども、がんの細胞などはパーセントではなくて、1,000 個入ると腫瘍をつくらと言われていています。1億のうちの0.1%だとかなり高いので、数値を見ても、もうちょっと基準を下げられるのではないかと思うのです。いかがでしょうか。

○京都大学医学部附属病院 LIN28 が未分化 iPS 細胞のマーカーであるということ。

○高橋委員 そこで「iPS のマーカー」と言うと、みんなが誤解してしまうのです。多分「未分化細胞の」と言っていたほうがいいのではないかと思います。

○京都大学医学部附属病院 いわゆる悪性化した細胞ですね。トランスフォーメーションした細胞については、PMDA とも面談をしました。その中で、いわゆる HeLa 細胞をコントロールし、HeLa 細胞をヌードラットの膝に移植して、何万個までだったら腫瘍をつくらないという試験をした上で、その数以下の細胞だったら腫瘍が起こらないという考えの下での試験を PMDA に提案したのですが、それは必要ないと言われました。ですから、そちらのほうも行ってはいるのですが、出荷試験の判断のほうには使っておりません。

我々は出荷のところで組織切片をつくりますので、いわゆる悪性の細胞があれば、組織切片を1枚見るだけで全部の細胞を見るわけではありませんから、もしその中に悪性腫瘍を示唆するような組織像があった場合は、核の異形成があると判断します。そういうことが、今の出荷のときに見る方法となっています。

○高橋委員 今言われたように、組織は全部見られないものもあります。何個以上だと腫瘍をつくるということはされなかったということですが、もしされたら。大体皆さんは、1,000 個あると腫瘍になるというのが1つのデータとしてあるのです。もっと多くても大丈夫というのであればそれを検証されて、その数以下になるというパーセントにされたらいいのではないかと思います。

○京都大学医学部附属病院 HeLa 細胞をヌードラットに移植しました。10 万個入れたら腫瘍ができたのですが、1 万個ではできなかつた。ですから HeLa レベルの悪性度の腫瘍だったら、1 億 5,000 万個のうち 1 万個まではいいと判断できるのですが、必ずしも HeLa と同等の悪性腫瘍ができるとは限りませんので、PMDA の相談の中では採用されなかつたという経緯があります。

○高橋委員 PMDA の判断が絶対ではないのですが、軟骨の部位に入れて 10 万個までは大丈夫というデータですか。

○京都大学医学部附属病院 膝の関節内です。

○高橋委員 そうしたら、この 0.1%というのは、計算したら 10 万個になるのでしょうか。

○京都大学医学部附属病院 その 0.1%というのは、未分化細胞の割合なのです。それに iPS 細胞を移植した場合は、100 万個でも奇形腫ができなかつたので。

○高橋委員 しかし、いつ遺伝子変異が起こるか分からないので、出荷試験のときに悪性腫瘍細胞が 10 万個以下であるというデータが出荷試験の中にあるかということです。

○京都大学医学部附属病院 それはいいです。悪性腫瘍のマーカーがありませんので、それをやる手段がないということです。

○高橋委員 LIN28 で、ある程度はできると思っているのですが。そうすると、軟骨で、一番恐れる腫瘍は何ですか。

○京都大学医学部附属病院 軟骨からは軟骨肉腫です。

○高橋委員 そのマーカーは多分、LIN28 は出しているのではないかと思います。ですから軟骨肉腫を除外する項目が要ると思います。それはLIN28で大体できると思うというサジェスションです。

○京都大学医学部附属病院 分かりました。

○高橋委員 iPS を除かないといけないということだけに固執するのではなく一番恐れる腫瘍のマーカーを除外しないと駄目ではないかと思うのです。

○京都大学医学部附属病院 それをLIN28で、でき得るということですか。

○高橋委員 はい。軟骨肉腫が出すかどうかを調べられたら、多分出すのではないですか。

○京都大学医学部附属病院 分かりました。

○福井部会長 ほかにありますか。

○岡野委員 今の話は、軟骨の腫瘍でLINとTAが出ているという仮定に基づいたお話ですので、それはやはりエビデンスがないと何とも言えないような気がするのです。そこは発生過程に置いている軟骨前駆細胞等々で発現しているような未分化マーカーで、成熟したら消えるような遺伝子というのが、むしろふさわしいような気がするのです。一方、移植の段階で増殖中の細胞はどれぐらいであるべきかという、そこら辺の所見はお持ちですか。

○京都大学医学部附属病院 移植する細胞に対しては、BrdU ラベリングを行ったのですが、ほとんどラベルはされません。マトリックスを作って形質、軟骨のマトリックスの中に三次元的に存在するという事は、もはや増殖しない。

○岡野委員 BRDU ラベリング、BRDU が本当に浸透したかどうかというのは、Ki67 等々。かなり大きいですね。

○京都大学医学部附属病院 Ki67 も行いました。Ki67 はBRDU のように、クリアにプラスかマイナスかという判断が難しいということもあるのですが、やはり染色はされないということでした。BRDU はマウスなどの動物に注射しても、骨の中の成長軟骨に増殖するとラベルされますので、それは浸透していると考えています。

○岡野委員 あと、移植した細胞が骨化するかどうかとか、いつまで軟骨でいられるかどうか、そこら辺に関してはどうですか。

○京都大学医学部附属病院 この軟骨は、スキッドマウスの皮下に移植すると骨化します。いわゆる内軟骨性骨化を起こします。iPS からなので、胎児の軟骨に相当すると考えています。ただ、これは造腫瘍性試験ですけれども、ヌードラットの関節軟骨に移植した場合は、15 か月ライフロングで見たところ軟骨は残っていて、あとは下の骨と癒合しないといけないのですけれども、そこは骨に癒合しています。ですから下の骨の所は、骨になっているというように考えています。

○岡野委員 正常組織に近いような形ですね。

○京都大学医学部附属病院 近くなって、移植した先での環境で制御されているというように考えています。

○戸口田委員 私は骨軟骨腫瘍の専門家なので、少し申し上げます。古今東西、関節軟骨から軟骨肉腫ができたという報告はないです。関節軟骨は、極めて形質転換しにくい細胞であることは間違いないです。もちろん、移植した細胞がどうなるかというのは別問題かもしれませんが。しかし環境としては、極めてそういうことが起こりにくい環境であると思います。これはコメントです。

そして、質問が1つあります。ジャックと、この方法の大きな違いは、ジャックは大きな塊を移植する方法ですが、この方法は小さい塊を移植することによって適合しやすくするのです。ただし、一方で危惧されるのは、ぽろっと落ちてしまう、つまり関節遊離体のようなものができないかということです。できた場合に、それが増殖しますと、コンドロマトーシスのような状況になります。そのチェックをされて、もしあったときには、どうされるのかというのが質問です。

○京都大学医学部附属病院 軟骨片が落ちて大きくなったら、やはり関節ねずみのようになって、動かすのが不自由になると思いますので、それがないように、手術のときには安定性を確認し、ちょっと不安なときは骨膜で貼ろうと思っています。それが仮に落ちてきたら、そこでMRIや診察で軟骨片を確認し、患者さんには申し訳ないのですが、必要であれば関節鏡視下で、軟骨片が大きくなる前に取り除くという処置が必要になると思います。

○松山委員 実際に患者さんに投与するときに、遺伝子変異がないものを投与するのがベターであるのは間違いないところなので、今後、複数ロットを作って投与されるときにゲノム評価をするのかどうか、また、出てしまったときにどうするのか。

実は私自身は出たからといってノーというわけではないと思っています。やはりいろいろな先生がおっしゃるとおり、モニタリングはしておくべきではないかという話と、出たら患者さんに説明しないといけないし、我々はやはりプロフェッショナルなので、科学者として「この遺伝子変異は、特段問題はないですよ」と言わなければいけないというスタンスがあると思っています。そここのところはどういう審査をなされたのか、これから未来形として、実際に患者さんに投与されるサンプルに関してはゲノム評価をされるのかどうか。

最終サンプルを投与する直前は無理だと思うので、その直前、12~17週は余り増えないので、例えば12週の時点でやっておいて、問題がなければその間投与していいというやり方の工夫もあると思っています。実際に大阪大学の角膜に関しては、移植するより前に評価をしておられます。最終製品の最終日にやらなければいけないわけではないと私は思っていますけれども、そこはどのようなプロトコルを組まれているのかを教えてください。

○京都大学医学部附属病院 移植物の全ゲノム検査については、出荷検査の中で行うようには書いていないのですが、先生がおっしゃるように、これまでのiPS細胞由来の移植物の経緯を考えて、我々のほうも移植物に対して全ゲノム検査を行いたいと思います。ただ、

12~17 週で前もってというよりは、移植物そのものを検査します。ただ、結果が出るのは2週間から1か月先になりますので移植した後になってしまうのですけれども、参考試験という形で、全ゲノム検査を行うということに変えたいと思います。

○木下委員 戸口田先生の話に近いと思うのですけれども、手術時に骨膜を追加するかどうかというチョイスは、オペのときに決めるのでしょうか。

○京都大学医学部附属病院 基本的には、そのように考えています。ただ、今の我々の経験値から言いますと、ジャックは4cm<sup>2</sup>以上で骨膜を貼っているのです。ということは、結局4cm<sup>2</sup>以上、我々の適応では、4から5のときは骨膜を貼るということが、どうしても必要になるというように術前でも考えております。

○木下委員 骨膜の追加がプラスであれマイナスであれ、2つの治療に関わることが臨床研究のプロシージャとして混ざっているのは如何かなと思います。これだけ貴重な治療法を行って最終の結果が出たときに、骨膜があることが良いのか悪いのかがわかりかねます。この研究は安全性を見るのが主体だと思うのですが、サイズが小さくても全ての例に骨膜を使うというように、プロシージャのなかの一つにされるのが、後で解析するときの良いのではないかと感じました。素人なのに申し訳ないです。

もう1つは、indirect evidenceを得る目的で12か月の最終の関節鏡検査でバイオプシーをされますよね。この方法はHLAミスマッチなので、何らかの形で取ってきた所に何がしかの細胞があれば、これがcytokine releaseではなくて、移入した細胞が存在していることに意義があるというのであれば、HLAは後でチェックできますよね。微量であっても、DNAなので、何らかの形で移入した細胞が存在していることがダイレクトエビデンスとして示され、非常に意味があるのではないかと感じた次第です。

○京都大学医学部附属病院 バイオプシー検査において、移植した細胞なのか、あるいは患者さんの細胞なのかについては極力同定できるように行いたいと思います。ただ、必ずそれが可能なかどうかは、一度やってみないと分からないというところです。

○木下委員 そうですね。

○福井部会長 プロシージャのことについては、よろしいですか。1つにしたほうが、解析がやりやすいのではないかと木下先生の御意見ですが。

○京都大学医学部附属病院 この治療は、患者さんから軟骨を前もって取る必要のない、骨膜を取る必要のない低侵襲を目指しておりますので、できればフィブリン糊で治療を完成させたいという思いから、まずしています。脱落の危険性というのは、先ほどの話にもありますように、避けなければならないということで非常に大きくて、術中で「これはこのままだと問題」というときは貼るというオプションを設けたというところです。

○紀ノ岡委員 製造における無菌の操作について、少し御質問させていただきたいと思います。事前の質問で言うと、今回は懸濁培養装置を使うということで、運用のところの回答は、私が満足している状態ではないので少し質問させていただきたいと思います。FiTの中で、ハンズで渡されている13ページのフローが一番分かりやすいと思います。最初、

未分化の iPS 細胞のディッシュでの培養から懸濁培養を経て、その後に分分化誘導して行っているという中で、製造の計画の中のレイアウトを見させていただくと、安全キャビネットを有するいわゆる CPC と、アイソレーターを有する CPC の両方、どちらも使えますという表現になっているのです。実際に本当にこれが使われる場合は、両方だと逆に結構難しいことをおっしゃっているので、そうではないと思っているのです。どこの場所で製造されるかというのが、もし今あれば教えていただきたいのです。

○京都大学医学部附属病院 安全キャビネットの CPC でしか作れないし、本番でもそうです。

○紀ノ岡委員 やはりそうですね。分かりました。安全キャビネットだったら、ちゃんと運用できるということがすぐに分かります。だから、これは修正するだけでいいと思うのです。要は FiT 中のアイソレーターの部屋は、ストックを造られている所はあるかもしれないのですが、それ以後は安全キャビネットで一度保管したものから、その後のリスタート以降は多分、安全キャビネットという解釈でいいと思うのです。そういうように部屋をちゃんと明記しないと、運用上は難しいと思うのです。今の話ですごく納得したので、書き方だけ気を付けていただければと思います。

○京都大学医学部附属病院 分かりました。ありがとうございます。

○紀ノ岡委員 それは事務局確認のレベルで大丈夫だと思います。もう 1 点は、今日、このフローを見て、少し御質問させていただきたいのですが、出荷の基準についてです。先ほどの御説明だと、12~17 週にかけて出荷するというお話をされています。製造の観点だと普通、この日にちは変動しないと思っているのです。何かの基準をもって変動されているのか、患者さんの手術の日に合わせて変動したのか、どちらの場合になるのですか。

○京都大学医学部附属病院 分化開始後、12~17 週のものを出荷できるようにしております。特性解析のほうでは安全性試験、毒性試験も含めて、12 週と 17 週のサンプルについて行って、それぞれ同等で、安全だという検査を経て、この 12~17 週の間というように幅を持たせたのは、この間に手術を入れやすいようにという考え方です。

○紀ノ岡委員 品質的には同等なものが、12~17 週に掛けて成熟の度合は変わらないと。その結果、日程は患者さんの手術の日程に合わせることができたという解釈でよろしいですか。

○京都大学医学部附属病院 はい。

○紀ノ岡委員 分かりました。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○花井委員 説明同意文書で、いつも悩むのです。「腫瘍の発生」というのを読んだときに、どのくらいリスクがあるかというのは端的には分からないわけです。ヒトでやろうという決断をした時点で、それはほぼ大丈夫だろうという判断がされていると思うのです。問題は、今回の患者同意文書の 12 ページの「腫瘍の発生」です。最初はリスクだけ書いてあって、最後に「いわゆる iPS 細胞由来軟骨を動物へ移植して 1 年以上観察してきまし

たが、腫瘍ができた例はありませんでした」という、尚書き以下のこの2行を追加する理由は、やはりある種、安心感を与えるための2行なのです。

ところが先の専門的なディスカッションの中で、腫瘍リスクというのはいろいろな形で研究され、排除されてきているわけです。それを全部説明するのかといたら、そうではないと思うのです。問題は、尚書きの2行が、ある程度被験者に安心感を与えるというか、判断の基準として、専門家としては心配していないということを伝える文章としてはちょっと。この2行を付け加えるのであれば、もう少し何か必要なのではないのでしょうか。

例えば普通だと、動物というのは何匹かと思うと思うのです。ですから、それを非臨床で、これだけの数の動物実験で起こらなかったとするのか、もう1つは先ほど言ったメーカー等、iPS細胞移植に関する様々な腫瘍化リスクは、こういうことで取り除いているけれどもとか、一応ある程度の安全性を確認しましたという説明を付け加えるのであれば、この2行は余りにも取って付けたようです。

若しくは全くなしにして、そもそもそれはブラックボックスのリスクだと。それが分かった上で判断しなさいと言うのかという、ちょっと投げ出された感じがするのです。確かに全くのブラックボックスで、可能性はありますよ、観察しますよと後ろに書いてあるわけです。だったらこの尚書きの2行は、もうちょっと。動物実験はそもそも何例あるのですか。確認です。

○京都大学医学部附属病院 ヌードラットで、移植したものが44匹です。12週のを22匹、17週のを22匹、移植しないものを22匹の検査です。

○花井委員 説明文書で、その程度のものであれば、もし動物実験の、つまり非臨床の結果をもって一応ある種の安全性の確認をしたという趣旨の表現が後ろの2行であるのならば、その数もあえて書いてしまったらどうかと思うのです。もしそれだけで、げっ歯類でやって大丈夫と言うのは雑だということであれば、様々なリスクについては、このようなことで取り除いていますぐらいのことは書いてもいいかと思いました。だからといって、どう理解するかというのはあるのですけれども、これについては分からないですね。

しかし一定程度でそんなに専門的でなければ、恐らく素人も判断に使うと思うのです。私も素人として、分からないながらも聞いて、高橋先生のやり取りを聞いたら、結構安全性が確立されているのかなと、パッとってしまうのです。そういうところも含めてやはり。意外に患者さんも分かるのではないかと思うのですが、この2行はどちらにも触れていないで中途半端なので、もうちょっと書き込んだほうがいいかと思いました。

○京都大学医学部附属病院 分かりました。匹数を含めて、もう少し詳しく書くように検討したいと思います。

○福井部会長 造腫瘍性について、松山先生から何かありますか。

○松山委員 造腫瘍性に関しては、かなりきっちり調べられていると思います。例えば、iPSが1,000個とおっしゃったのですけれども、今は10個でもiPSが残っているとテラトーマに。それは異種でやっているからで、マウスとマウスでやるときは10個でつくるの

ですけれども、恐らくあの塊の中に 10 個も iPS はないはずなので、トータルの中で 10 個あったとしても特段の問題はないだろうと。

それと同じことが多分、形質転換細胞にも言えるはずだと思います。ドーズに関して、今回は観察期間が 12 か月になっているのですが、これでは絶対に検出できないと思っています。むしろ研究期間が終わった後の観察期間の長期フォローアップをしっかりといただくという対応しか、多分ないのでしょうか。実は、これは前川平先生に教えていただいたのですが、実際に全身の皮膚を培養した培養皮膚の移植で、世界で 1 例だけ腫瘍のケースレポートがあります。移植した後で、体の 5 か所に、12 年半から 13 年 1 か月の間に、扁平上皮癌が出てきたことがあります。恐らく細胞移植に関しては、通常観察期間の間では腫瘍というのは見られないだろうと思っています。むしろ、その後の観察期間でのフォローアップが大事なだろうという感覚で見えております。

○高橋委員 私が言ったのは、この件の造腫瘍は全く問題ないと思いますけれども、造腫瘍に関する考え方が基本的におかしいのではと思うので、また後でディスカッションさせていただきたいと思います。それと、軟骨は腫瘍がほとんどないというのが非常に重要なインフォメーションなので、それは同意書に書かれたら安心されるかもしれないですね。

○山口部会長代理 今、松山委員がおっしゃったところですが、例えば遺伝子治療でも長期にわたって、15 年後に白血病が起きているので、長期にわたる安全性はまだ見られていないのです。そこはやはり大事なポイントだと思うのです。そういう意味では、長期フォローアップが非常に大切だと思います。安心感を与えるというところは、別にそれで構わないのですけれども、長期にわたった安全性がまだ確認できていないというところは、1 つのポイントではないかという気がいたします。

○掛江委員 健康被害の補償のことと、今、先生方が御議論されていた腫瘍化のリスクの説明の妥当性の質問と、長期の安全性の評価という 3 つを教えてくださいたいと思います。まず、健康被害の補償については説明文書の 18 ページに、17 として記載があります。

「この研究期間中にあなたが万が一、死亡や後遺障害が生じた場合、この臨床研究に起因するものと判断されれば補償を受けることができます」という記載ですが、例えば腫瘍が発生した方がおられたとします。この研究期間というのが実は非常に短く、観察期間も含めて 12 か月で設定しておられますよね。1 年を超えてこれに起因する腫瘍が発生した場合に、それで死亡なされた、若しくはそれによって後遺障害があったら。後遺障害の定義も、腫瘍が発生して何度も再発してというようになったときに、それを「後遺障害」と言うかどうかとか、その辺も分からなかったのですが、そういったことがあった場合に、12 か月の期間を超えての補償は受けられないというように理解すべきものなのか。プロトコルのほうも拝見したのですけれども、52 ページに補償の細かい記載がなかったので、そこを教えてくださいたいと思っています。

○京都大学医学部附属病院 今回の補償に関しては、研究観察期間内ということになってしまいます。その後、やはりロングタームのフォローアップも必要ですので、この研究期

間が終わった後にも、観察期間を新たに立ち上げる予定にしています。患者さんにも全て入っていただきます。それは最低5年で、また延長していく可能性もあります。その際、保険に入ることによってまた対応できるのではないかと、今のところは考えていますが、今回はこの期間中ということになります。

○掛江委員 2つ目は、今の御回答に関連するのですが、腫瘍化のリスクの説明のところは、先ほど花井委員が御指摘された、1年間動物で見てきて安全だった、「安全だった」とは書いていませんけれども、腫瘍ができたという事実はありませんでしたという記載が説明文書の12ページにあります。しかし、この書き方をしてしまうと、長期フォローの必要性が余り伝わらないのではないのでしょうか。

あと、もう1つの質問である長期の安全性の評価についても、併せて御質問させていただきます。結局、今御回答くださったように、1年終了後は別の研究として観察研究を5年間なさるといいますが。そうであるならば、どのようなフォローをどのくらいのインターバルでなさるのかというプランの説明が欲しいように思います。iPSの、こういったヒトに介入する臨床研究で、長期的なフォローアップというか、この安全性の評価が妥当であるか、ちょっと疑問です。別の研究ということで、説明文書にもさらっとお書きになっているのですけれども。そうであるならば、全く別の同意を新たに取られて開始されるというお考えですか。

○京都大学医学部附属病院 同意は、また別に必要だと思っています。

○掛江委員 分かりました。そうしますと、様式第1に再生医療の提供計画として、「再生医療等の提供終了後の措置の内容(疾病等の発生)についての適当な期間の追跡調査、効果についての検証の内容」という欄があります。小さいページ数で言うと21ページ、紙のほうだと23ページです。先生方が安全性を長期に観ていこうとされていることはよく分かるのです。5年間の観察研究を別途行い、それが終わった後も定期的に外来で見られるということが、確かに書いてあるのですけれども、具体的な内容、何を見ていられるのかというのが分からないのです。

あと、効果についての検証の内容というのも、この項目に入っているのですが、例えば今日配っていただいた、患者さまの主観的なアンケートのような評価を継続的に取られて効果を見ていくとか、何かそういった具体的なことが書いてあれば、ここから読み取れるのですが、何をもって疾病等、特に腫瘍化の発生のフォローをされるのか、効果の検証をされるのかが分からなかったのです。私がきちんと理解していないのかと思うので、その辺りがもし分かれば教えていただければと思います。

○京都大学医学部附属病院 ジャックなどを含めた通常の軟骨移植のときも、年に1回はスコアを付けて、MRIを撮るようにしております。ただ、この場合は特別なケースなので、半年に1回ほどのMRIが必要かと考えております。まだ5年間のプロトコルを立てているわけではないのですが、今のところ考えているのは半年に1回、画像評価と臨床評価を行っていき、何かあれば、もちろんその途中で見ていくことになると思います。

○高橋委員 長期観察に話が流れているのですが、先ほども言ったのですが、リスクの大きさを本当に考えてということになりますと、色素上皮と一緒に、軟骨が分裂せずに原発腫瘍がないということが非常に重要です。後から出てくる腫瘍というのは、細胞分裂によってミューテーションが起こって、突然 13 年たって起こってくることであって、皮膚や白血病は出ますけれども、多分、軟骨や RPE は出ないのです。ですから、そういうもの今まで同じ足かせを掛けないほうがいいと思います。これは非常に安全な治療であると考えております。そこまで言ってしまうと駄目かもしれませんが、そういうメリハリのある考え方をこの会から出していったほうがいかと。

○掛江委員 この委員会で足かせをしようとしているとか、一律に規制を掛けようという意味ではなくて、今、申請者の先生方がどうお考えなのかを伺っているのです。申請者自らがこの後 5 年間の観察研究と、その後の定期的な外来受診を促すということを書いておられたので伺った次第です。

○松山委員 全く科学的なことではなくて、医療保険に関係することです。説明文書と同意文書の 18 ページに、「16. 臨床研究にかかる費用について」とあります。「iPS 軟骨の製造移植に伴う費用及び検査実施日の費用は、研究費と旭化成株式会社から提供する仕組みで負担します」とあります。これは非常に合理的ですが、「しかし、それ以外の費用は保険適用を使用し、あなたの自己負担分をお支払いいただきます」というのは、いわゆる保険外併用療法に当たらないのですかということ。これは先進医療で、まだ認められているわけではないので、そこがちょっと気になったのです。

具体的に言うと、手術に掛かる費用に関しては恐らく持たれると思うのですが、入院期間の入院費のようなものとか、実際にこの手術によってリハビリが発生するので、リハビリの費用を誰が支弁するかというのが私の懸念点です。ただ、ここは恐らく、この委員会で認めたからといって、医療法上イエスかノーかと言える状況ではない。これは多分医療課の所掌なので、そちらにお問合せしていただくことですが、ここは整理する必要性があるかと思えます。

1 つのプランとしては、「しかし」以降の 2 行を取りあえず落としておいて、医療課と御相談して、実際にどこまでとするかと。例えば、風邪をひいたというのを研究費から出すというのは、さすがにおかしな話です。そのところは局が変わってしまうのですが、できれば保険の支払いに関しても御相談をして落としていただくと、今のところはうまく丸くおさめられるのかなと。これは後ほど、また事務局からもお願いすることかと思えます。

○福井部会長 ほかにいかがでしょうか。時間も随分たってしまいましたので、本日はそこまでの審議として、適合性確認の話合いに移りたいと思います。申請者の先生方はこの時点で御退室ということになります。どうもありがとうございました。

(京都大学退室)

○部会長 よろしいでしょうか。それでは、ただ今の京都大学の計画につきまして、適合

性の確認をしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○委員 ほかの第一種全てですが、特に iPS に関して、今、それこそ福井先生の福井班で、ゲノムをどうのように調べるかを非常に議論しているところです。ここでいろいろなコメントが出て、申請者は「それを調べるようにします」と口頭でお答えになるのですが、それがどれだけ履行されるかどうかにに関して、徹底されていないところを非常に危惧しています。ここで議論して、そのようにするという事は、やはり研究計画書の一部を修正していただくと。きちんと書き加えて、書き加えたものを我々が確認してやるというようにしないと。ここだけ「はい、やりました」で、逃げていたら意味がないですからね。そこは是非、研究計画書に今日、何らかのリバイスが必要というところは書き加えていただいて、それを改めて承認するというようにしなければいけないのではないかと思います。今回も含めて、そうあるべきだと思います。

○部会長 その点以外にも幾つか御意見が出まして、やはり微妙に直していただいたほうがよいところがあったように思います。いずれにしましても、次回の部会で、今回の議論を踏まえて、変更した部分については確かめるということでもよろしいでしょうか。

○委員 すみません、やはり大事なことなので、むしろ私が間違っているのかどうか、御意見をいただきたいと思っています。

やはり PMDA もおかしくて、iPS のコンタミばかりを言うのですが、本当に危険な原発腫瘍のマーカーが入っていないというのがずっとあると思います。ですので、委員が言われたように原発腫瘍が混ざっていないという、これは多分大丈夫なのですが、そういう考え方をこちらから出さないと、PMDA も世界中も、iPS さえ混ざっていなかったら大丈夫みたいな、リスクの大きさから言うと、そちらよりも未分化細胞のほうが危ないと思います。幾ら言っても、理解していただけないので間違っているのかどうかを教えていただきたいのですが。

○部会長 委員、いかがですか。

○委員 おっしゃる通りだと思います。分化法さえよければ未分化形質のコンタミもほぼ関係があります。ただ、スパイクキング、スパイクテストといっても 10% 近く入れても腫瘍化しないし、意味がないのではない。

○委員 だから、iPS 細胞のスパイクテストは要らないんですよ。

○委員 やはり軟骨に分化しかかった細胞が腫瘍化するかどうか。委員のおっしゃる通りなのですが、ただ今回は多能性幹細胞が人工的に作った細胞ですから、原発性腫瘍がないからといって絶対に安全だという保証になりませんので、そこは腫瘍原性試験をやるということで多角的に見ないと駄目だと思います。

○委員 その通りだと思います。ならば、軟骨肉腫はどこからできるのかというと骨髄からできるのです。骨髄にある未分化の細胞が軟骨肉腫の原因の細胞、これは明らかで、残念ながら軟骨肉腫のマーカーは非常におとなしい腫瘍なので、Stem cells marker はほとんど出ていない。未分化も含めて。

ですから、そういうものが実際に移植する前の細胞で起きているかどうかを調べるのがなかなか難しいのは、つまり軟骨肉腫特異的マーカーが発現しているかどうかというの  
はかなり難しいと思います。

○委員 特異でなくても、先ほどの LIN28 はかなり出ているのではないかなど。未分化の細胞には出ているのではと。

○委員 未分化の細胞が本当に軟骨細胞の原因、「用意、ドン」の細胞かどうかというのが。間葉系幹細胞になると、もう出ていないですよ、LIN28 は。でも、間葉系幹細胞が多分、恐らく軟骨肉腫の起源細胞です。だから、間葉系幹細胞を移植してしまうと、ひょっとしたら、ずっと先に何か起きるかもしれないという議論はあり得ると思います。

○委員 結局、骨端板にある軟骨前駆細胞、増殖能のある前駆細胞ってあるではないですか、IGF-1 に反応して。あのようなものは普段、正常発生過程だと腫瘍化しないものですが、人工的に作っているがゆえに、そういったような細胞が異常増殖するかもしれないというのが今回、こういった *in vitro* で作っている手法の考えなければいけないところなのではないか。

軟骨腫瘍のマーカーというよりは、非常に若い軟骨前駆細胞のマーカーでポジティブで増殖しているような細胞がないかどうかを調べるのも大事なかなと思います。それは未分解 iPS の混入よりよほど大事だと思っています。

○委員 ちょっと、それを質していかないと、このまま行くと iPS だけチェックしてというのが PMDA の態度なので。

○委員 それは福井先生の班で。

○部会長 まとまるかどうか分かりませんが。

○委員 iPS しか、デテクションできるものがないので、現状、そこにフォーカスを絞っていますが、結局目的外形質転換細胞というものは何かが分からないので、マーカーも分からなくて、さあ、どうしようかということで、これはむしろリバーズ TR で、何か起こったときに見ていくしか現実的にはないのだろう。ただ、できないことをできないのを過剰にやり過ぎると駄目ですから、そこは見ないですよ、多分、片目をつぶって審査をしていて、だから、iPS のコンタミが過剰に審査されているように見えているのだろうと私は感じています。

それともう一点、今回の軟骨に関しても本当に軟骨になっているのかどうかというのは実は評価されているわけではないのです。軟骨用の基質に包まれた、軟骨用の形態を持った細胞になっているけれども、それが本当に MAC 的な軟骨の細胞なのかということ実は分かっていないところがある。そういうものであれば、恐らく iMAC と全く同じキャラクターを持っているのだったら形質転換細胞は起きないのでしょうと言っても構わないと思うのだけれども、そこまで我々のサイエンスレベルが追い付いていないので、現状は何か見ないといけないよねということになっている。だから、今後 10 年、20 年たって、できたものが完璧に人の身体の中の軟骨と一緒に、アイデンティカルですということが言えるの

であれば、恐らく造腫瘍という議論は不毛だったねという議論に多分なっていくのだろうというコメントです。

○委員 今の先生方の議論は、移植前というか、事前のスクリーニングの造腫瘍チェックですよね。結局、先ほど委員が一度コメントされた、軟骨は安全だから一律に掛けるのはおかしいという。すみません、言葉が正確でないと思いますけれども、そういうものがあったと思います。

私が確認したいのは、この委員会としてこの軟骨細胞若しくは軟骨に移植するという行為については非常に安全性が高いので、長期的なフォローアップをそれほどがっつりしなくても大丈夫だろうというような見解があるのであれば、もちろんそれはそれでそういったトーンで説明文書がきちんと書かれればいいと思います。もし申請者らが、そうお考えで、そういう認識でフォローアップをするつもりであるということであればそういうトーンで書いていただければいいと思います。

今日お話を伺った範囲、それから説明文書を読ませていただいた範囲では、1年見て大丈夫そうだよと言いつつも、やはり一応心配だから5年間フォローアップしましょうね、その後も定期的に見ていきましょうねとおっしゃっている。でも、その5年間のフォローアップに関してはフォローアップが予定としてあるということが全くきちんと書かれていない。なので、本当にきちんと見ようと思っているのであれば、この後5年間のまた別の観察研究を予定しているので、それにも併せて参加していただける人に、今回は参加していただきたいときちんとお願いをするべきなのであって、プロトコルが決まっていないからとかその研究を申請していないからという理由だけで、併せて予定している5年間の観察研究の説明が全くないというのは、どのぐらい長期リスクを見ようと思っているのか、見なければいけないと思っているのか、若しくは軟骨なのでそんなに注意する必要がないので一応観察する程度とでも思っているのか、その辺が全く素人には判断が付きなかつたものですから。そこはスタンスをはっきりしていただいて、サイエンティフィックなスタンスをはっきりしていただいて、それに合った説明文書にさせていただかないと読まれた患者様も混乱されるし、その場その場で都合よく解釈してしまうのは不適切なのではないかなと考えます。

○部会長 でも、文章にははっきりと「5年間の観察研究を行う」と書いてあります。確かに、その内容まで、安全性と有効性を、何を以って評価するかというのは確かに書いていないのですが、一応「やる」というようには書いてあるので、これはこれでいいのではないかと思います。

○委員 やるとは書いてありますけれども、でも本当にこの長い説明文書の中の一文ですし、それが今、通常は1年に一度だけれども半年に一度の予定ですと、口頭でおっしゃっていましたが、半年に一度来院していただくような形でということぐらいは説明しておかないと、それだったら遠方からなので無理だという方もおられるかもしれない。そういった意味では、この長い説明文書の中で、この一文でしか書いていないということは

私はどうなのかなと感じたところです。

○部会長 委員がおっしゃることもよく分かるのですが、一方では非常に分からないこともたくさんあって、不安に思っている先生方も多くて、先生が思っているような文章だけになるかどうか分かりませんが、今の意見をまとめていただいて、もう一回、何箇所か内容の変更をお願いするところがあると思いますのでそれを見て判断していただけないでしょうか。

○委員 今の委員の発言は読み下すと分からないので、先ほどのリスクのところ、いわゆる想定されるリスクの部分のところに、ここではむしろ「研究」とせずに「追加調査を実施します」とさらっと書いているわけです。

同意する段階で、例えば先ほどの補償の話と関係すると思うのですが、終わったからバイバイと。どうなるか、こちらは責任を取りません、知りませんなんていう気はさらさらないと分かっているのですが、同意文書の中では必ずしもそう書いていないというのもあるって、ちゃんとやろうとしているのであれば、それが分かるように、調査研究に協力してもらうので、その間は……の予定ですとか、ベタにそのまま書いておけば読み下した時に「そうか」と分かると思います。何か、それが伝わるような文章になっていないところがやはり問題なので、そこは先ほどの使用発生リスクの書きぶりのところを修正するついでに「その他」の最後のところに書いてある部分も、ここにがつつり書いてあれば読み下して長期的にずっと見てもらえて、しかもリスクがないかどうかチェックするということになるのではないかと思います。そういうところ、計画書とこれがちぐはぐな感じになっているところが委員のような意見は、私も全くそうだなと思います。

○委員 フォローアップする理由は決して使用可能かだけを見るためではなくて、この病気自体が変形性関節症に移行していく病気ですのでそれを見るということがあります。ですので、もしもこのほうが変形性関節症になった時、それまで全部を補償するのかということは観測期間中ですよ、5年とか10年となってくれば自然経過でもなり得る可能性が十分あるような病気ですから、それは少し区別して考えないといけないかと思います。その点、今の時点で全てそれを決めてしまうというのは難しいかなと思います。

○委員 今の点についてなのですが、委員がおっしゃるのは当然で、ただ質問させていただいたのはプロトコルの健康被害のところにも補償の具体的な内容が全く定義されていないですし、5年間の観察期間という期間の中でもそういった原疾患の進行みたいなもの、再発なのか進行なのか分からないですが、そういったことについてどう扱うかということが全くないので、きちんと計画されて説明していただければ十分かなと。別に、補償が少なすぎるといような批判をしているつもりは全くないので、そこは適切に説明いただければと思います。

○委員 ちょっとすみません、しつこいですが、未分化マーカーで良くて、KI67が出ていないと言っておられたので、それだけでもいいと思うのです。とにかく、iPSだけ見ればいいというのとは違うということ。

○部会長 それは確認したいと思います、よろしいですか。

確認ですけれども、もし最初から更に5年の観察研究まで組み込んだ研究計画になったら途中での解析もできなくなるように思います。1年のところでの解析をして、それからプラスして5年フォローアップというのが一般的には多いのではないかと考えているのですが。そういうことも含めてまた考えていただくということをお願いします。

○委員 部会長のおっしゃる通りで、1年で切ることを問題視しているわけではなくて、ただ、ここに参加していただく非常に限られた被験者の方たちには、是非ともどうか、必ずその後の5年間の観察研究に併せて参加していただきたい、セットのような観察研究があるということを事前に伝えていただきたいということだけです。

○部会長 はい、分かりました。よろしいでしょうか。それでは、この件につきましては、次回、再度確認させていただくことにしたいと思います。どうもありがとうございました。

あと7件残っています。できましたらあと15分か20分、申し訳ないのですが延長させていただいて最後までいきたいと思います。どうぞよろしくをお願いします。よろしいでしょうか。

○事務局 事務局から一点だけ、机上配布させていただきました京都大学からの説明資料のほうは、会の最後に回収させていただきますので席上に残したまま、傍聴のほうも座席に残したままにしておいていただければと思います。よろしくをお願いします。

○部会長 はい、分かりました。ありがとうございました。それでは続きまして、議事2-2、大阪大学医学部付属病院の案件に移らせていただきます。紀ノ岡委員は利益相反の取扱いに関する規定第4条第1項の規定に基づき、御退室ということになります。

(紀ノ岡委員退室)

○部会長 事務局より概要の説明をお願いします。

○事務局 まず各案件については、それぞれ概要をお示しした書類を机上配布させていただいておりますので、適宜御参照いただけたらと思います。本件については、第38回の部会です承を頂いた再生医療等提供計画で、今回は変更の申請となっております。資料は資料2-2のフォルダに入っております、15個ファイルを準備しております。内容の主なものとしては、本年4月に施行された省令改正に伴った対応となっております。そのため様式第1に関する追加項目、修正項目が多々ありまして、それらについての記載が行われておりますが具体的には新旧対照表の資料2-2-5を御覧ください。このようにかなりの項目数にわたり、新規の追加項目、修正項目があります。これは省令改正に伴ったものですので、事務局からは主に省令改正対応以外の部分について説明させていただきたいと思っております。

資料の赤枠で囲まれている部分が該当します。まず、主なものとしては、12ページを御覧ください。赤枠の部分は幾つかありますが、細胞の提供を受ける医療機関の名称や、細胞提供者の選定方法の記載整備が行われていることが、記載されております。26ペー

ジ、かなり後半のほうですが、そこまでは省令改正対応となっております。こちらは特定細胞加工物投与の可否の決定方法の記載整備。27 ページ、疾病等の発生における報告体制の記載整備。31 ページ、補償内容の記載整備となっております、大きな変更ではありません。

資料 2-2-7 は実施計画書の変更点となっております。同じく赤枠が省令改正対応以外の変更点です。1 ページは用語の整理が行われていたり、2 ページは研究期間の変更に關する項目が挙げられております。2～11 ページまでは修正点がありますが、参考文献の追加や項目番号の整理がされております。12～14 ページにかけては、副次評価項目として設定されている角膜混濁の程度や角膜新生血管の程度の評価時期の変更に伴う修正が行われていると記載があります。14 ページ以降は記載整備、その他、業務手順書変更に伴う修正という形になっております。

資料 2-2-9 については、研究実施体制について、役職等の変更についてのみ記載されておりますので割愛させていただきます。

資料 2-2-11 は、説明同意文書に関する項目です。2 ページ、4 ページは、実施計画書の変更に伴った修正と記載整備となっておりますが、これらが主な変更点となっております。

その他、資料 2-2-13、2-2-15 の個人情報に関する規程、モニタリング手順書の変更は記載整備のみとなっておりますので、ここも割愛させていただきます。本件に関する事前質問はありませんでした。事務局からは以上です。

○部会長 ただいまの説明について、御意見や御質問等ありますか。よろしいですか。

○委員 今回、省令改正に伴って変更した軽微のものとしては、さっさとやるべきだと思っておりますが、大分それに加えていろいろなプロトコールがさり気なく、変わってたりするのですよね。どこまでここを深掘りしていいかというのは、なかなか。はいそうですね。と言っていいかどうかというのは。委員も阪大の委員会で、これを。

○委員 今の最初を聞き逃して、どこの部分ですか。

○委員 全体で省令改正に伴うものでしたら、書類上だけなので、はい、はい、そうですね。ということで、さっさといくのですが、結構、プロトコールなども、さり気なく変えていますよね。

○委員 そうですね。阪大のときは一つ一つ割と、ポイントは絞って検討、ディスカッションはしております。

○委員 そうですね。そこが大事で。今、パッと出されて、はい、そうですねとは、なかなか判断は難しいですね。

○委員 議事録は入っていますかね。

○事務局 議事録に関しては入っています。

○委員 あのときのポイントは例えば、利益相反の話が結構あり、データの取り扱いをチェックしました。

○事務局 資料 2-2-2 が委員会の審査の記録、議事録となっております。

○委員 利益相反というのは、会社が出てきたということで、ここを結構重点的にやりました。あと1か所重要なポイントがあったのですが、ほかは本当に軽微なものばかりでした。

○部会長 よろしいですか。もしほかがないようでしたら、ただいまの計画変更については、提供基準に適合しているということで進めたいと思いますが、よろしいですか。それでは、そのようにさせていただきます。

(紀ノ内委員入室)

○部会長 それでは、議事2-3に移ります。信州大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画です。荒戸委員、山中委員、川上委員は利益相反の取扱いに関する規定に基づきまして、御退室となります。

(荒戸委員、山中委員、川上委員退室)

○部会長 それでは事務局より概要の説明をお願いします。

○事務局 本件は第9回の再生医療等評価部会で審議された案件となっております。今回は変更申請として提出されております。資料は資料2-3のホルダーに入っております。1~14までファイルとして準備させていただいております。

主な変更点については資料2-3-5を御覧ください。先ほどと同様、省令改正に伴い、様式第1の追加項目、修正項目がありまして、それらに対する記載整備が行われております。省令改正の対応以外の変更点としては、同じく赤枠で囲っております。1ページは、人の異動。この資料におきましてはここだけという形になっております。

資料2-3-7、実施計画書の新旧対照表を御覧ください。こちらも省令改正対応以外のものを御紹介します。1~4ページ、及び6ページにかけて、先ほどと同様に人の異動に関する項目や記載整備が幾つか行われている内容です。

資料2-3-9、こちらが説明同意文書の新旧対照表となっております。こちらも1ページにあるように、参加人数に関する記載と追記が行われているということと、ほかは先ほどの実施計画書と同様に記載整備が各所で行われているという内容になっております。

資料2-3-11は特定細胞加工物の概要書ですが、こちらは人の異動による変更のみが記載されています。資料2-3-13、モニタリングの手順書に関しても、これは記載整備のみとなっておりますので説明は割愛させていただきます。本件に関する事前質問もありませんでした。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。駆け足になってしまって申し訳ありませんが、ただいまの説明について御意見、御質問等はありませんか。よろしいですか。それでは、ただいまの計画の変更については提供基準に適合しているということで進めさせていただきます。ありがとうございます。それでは荒戸委員、山中委員、川上委員に入室させていただきます。

(荒戸委員、川上委員入室)

○事務局 山中先生が先に御退席されたということだけ、事務局から御報告させていただきます。

○部会長 そうですか。それでは議事 2-4 に移ります。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についてです。事務局より概要の説明をお願いします。

○事務局 本件は第 5 回の再生医療等評価部会で審議されておられます。今件も変更申請となっております。資料は資料 2-4 のホルダーの中に格納しておきまして、1~13 までを準備しております。まず主な変更点は資料 2-4-1、様式第 2 に記載のある内容となっております。4 ページ、赤枠で 1 か所囲まれている部分があり、実施体制の変更になります。救急医療に関する内容で、中断ぐらいになりますが、外科系の ICU 病床数、救急・内科系 ICU 病床数が変更になったというところで、情報の更新が行われております。このほかは省令改正に伴う変更点となっております。

資料 2-4-7、多くは誤記修正となっておりますが、実施計画書の中の 1 ページ、試験期間の延長に関する項目があります。「平成 32 年 3 月 31 日まで」というところを「令和 4 年 3 月 31 日まで」という形に修正されております。

資料 2-4-9、説明同意文書のドナー用のものです。ここの 1 ページも試験期間の延長が記載されてある他は、主には記載整備という形になっております。

資料 2-4-11、患者さん用の説明同意文書については、先ほどのドナー用のものと同じ内容の変更が行われております。

資料 2-4-13 はアセント文書になっておりますが、こちらは問合せ・苦情の受付先の変更が行われているのみとなっております。本件に関する事前質問もありませんでした。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明についてはいかがですか。御質問、御意見はありませんか。この案件についても、提供基準に適合しているということでしょうか。

○委員 期間の延長について、その理由は専門の先生方が妥当であるということであれば全く気にしないのですが、そこは確認いただけているのでしょうか。

○部会長 一応、事前質問はなかったということですが。

○委員 今の書類には変更の理由がなかったのか、この期間の延長の期間は 1 年延ばしたということですか。平成 32 年から令和 4 年ということ、すみません、今換算できないのですが。1 年か 2 年、2 年延ばしているのですよね。2 年延ばしたということ、その 2 年を延ばすのが妥当であるかどうかということも含めて、問題がないようであれば全く構わないのですが。

○部会長 いかがでしょうか。ちょっと気が付きませんでした。平成 32 年を令和 4 年と変えているのは確か、確かに延びていますね。

○委員 事務局のほうで、この期間延長の理由は聞いていらっしゃるのですか。

○事務局 確認はできておりませんので、した上で、また委員の先生に情報提供させていただき、御判断いただくということでしょうか。

○部会長 よろしいですか。

○委員 すみません、お願いします。

○部会長 すみません、気が付きませんでした。それ以外の所についてはよろしいですか。ありがとうございます。それでは、ただいまの点はペンディングにはなりますが、基本的にはこの計画が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。

それでは議事 2-5、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。また荒戸委員、川上委員は、規程に基づきまして御退室となります。行ったり来たりで申し訳ありません。

(荒戸委員、川上委員退室)

○部会長 それでは事務局より概要の説明をお願いします。

○事務局 本件は第 25 回の再生医療等評価部会で審議されておられます。こちらでも変更申請となっております。資料は資料 2-5 のホルダーの中に格納させていただいております。資料 2-5-1～資料 2-5-9 までとなっております。まず資料 2-5-5 を御覧ください。こちらでも省令改正対応以外の変更点について説明させていただきます。8 ページ、赤枠の部分がありまして、先ほどの名古屋大学と同じですので、内容は同様です。救急医療に関する内容の変更が一部行われております。これ以外の所は全て省令改正対応という形になっております。

資料 5-2-7 は実施計画書の内容です。これは省令改正に伴って記載整備が必要になった部分がありまして、プロトコールの一部で記載の修正が行われております。

資料 2-5-9 は説明同意文書に関して、これも省令改正に伴って必要な記載整備が発生したということと、実施計画書の修正も併せて行われておりますので、それに伴った記載整備が行われている内容となっております。本件に関する事前質問はありませんでした。事務局からは以上です。

○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、御質問等ありませんか。よろしいですか。ないようでしたら、ただいまの提供計画の変更については、提供基準に適合していると認めることとします。ありがとうございます。それでは、荒戸委員に入室していただきます。

(荒戸委員入室)

○部会長 それでは議事 2-6 に移ります。福島県立医科大学附属病院の第一種再生医療等提供計画です。山中委員、川上委員は、やはり規程に基づき御退室となります。

それでは、事務局より概要の説明をお願いします。

○事務局 本件は第 5 回の再生医療等評価部会で審議されており、変更申請です。資料 2-6 のホルダーに格納しておりまして、1～9 まで資料を準備しております。主な変更点は 2-6-5 を御覧ください。前半部分が、省令改正に伴った変更となっております。後半の横スライドになっているところから省令改正に該当しない変更点が記載されております。5 ページ以降を御参照ください。主な内容としては記載整備が主なものとなりますが、共同研究も含めた人の異動がありまして、それに関する修正、変更が行われております。6 ペー

ジの少し下辺りになりますが、共同研究機関から千葉東病院が削除されたという情報が載っております。

資料 2-6-7 は実施計画書になります。1 ページ、利益相反管理、試験に関する費用に対する追記が行われております。また、こちらも共同研究機関から千葉東病院が削除されているという記載があります。

資料 2-6-9 は説明同意文書になります。先ほどと同様、費用負担に関する項目と利益相反に関する追記、千葉東病院の削除に関する項目が記載されております。これらが主な変更点となっております。本件に対する事前質問はありませんでした。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明についてはいかがですか。何か御質問や御意見はありますか。それでは、この計画の変更についても提供基準に適合しているということで進めさせていただきます。それでは、川上委員の入室をお願いします。

(川上委員入室)

○部会長 それでは議事 2-7 に移ります。京都府立医科大学附属病院の第一種再生医療等提供計画です。木下委員は規程に基づきまして御退室となります。事務局より概要の説明をお願いします。

(木下委員退室)

○事務局 本件は第 3 回の再生医療等評価部会で審議されており、変更申請となっております。資料 2-7 のホルダーに格納させていただいております。変更点については資料 2-7-6 を御覧ください。主な変更点としては、1~2 ページに記載があるように、まずはシェーマの記載整備と製品の品質の各項目の基準の一部変更や記載整備・誤記修正、試験方法の変更などが項目として挙げられております。3 ページ、人の異動について記載がありません。それらが主な変更点という形になっております。

資料 2-7-8 は説明同意文書になります。先ほどの人の異動に関する変更と、年号等の記載整備が行われているという内容になっております。

資料 2-7-10 は特定細胞加工物概要書の変更点です。1 ページは、試験の概要の参加人数の修正、ヒト角膜内皮細胞の移植の内容に関する一部記載の変更、同じく 1 ページ、併用禁止療法の項目の削除等が行われております。2 ページ、副次評価項目の項目追加と評価時期の一部修正が記載されております。これらが主な変更点となっております。

資料 2-7-12 は特定細胞加工物標準書になりますが、かなり細かい項目も多々ありますが、実施計画書での変更点に関する事項、又はその他の記載整備となっております。4 ページは出荷試験に関する一部記載の変更がありまして、これらが主な変更点となっております。本件に関する事前質問もありませんでした。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明についてはいかがですか。結構、細かい所がいろいろ変わっているのですね。数字も変わっていますし。

○委員 プロトコールの変更の部分に関して、きちんと理由が記載されていないので評価

が難しいと思います。変更理由とその変更が妥当であるということの判断を申請機関から提出していただいているほうがよろしいのではないかと感じております。

○部会長 これを提出するに当たって、ここに来る前に、どこかの会議体には掛かっているのですか。

○事務局 特定認定再生医療等委員会のほうで、変更申請を一度審査され、部会のほうに上がっているという形になっております。

○部会長 その議事録は全部付いているのですか。

○事務局 各フォルダの中に格納しております、この中では資料 2-7-2 がそれに該当します。委員会の意見書と議事録となっております。

○部会長 そこには変更の理由については書いていないのですか。

○事務局 議事録の中には部分的には検討された項目に対して委員会の意見が載っているという形にはなっております。

○部会長 部分的には書いてありますね。

○委員 例えば、期間延長とか、そういったことについては、この議事録には一切記載がないので、全てについてきちんと議論の経緯が書かれているわけではないように思います。

○部会長 確かに「試験期間の延長」という文言はありますが、その理由は書いていないのですが。どうでしょうか、それについて理由を付してもらうという手順を取りますか。委員、いかがですか。

○委員 何件か付いている場合と付いていない場合があるのですが、これは書式が定まっていないというか、それは自由なのですよ。

○事務局 今回の例えば添付書類に関しては、様式第 1 の内容ではないので、様式第 2 で変更を行ったときにも、変更理由は明示されないこととなります。添付書類の変更があったことだけが載ってしまうこととなりますが、添付文書内の修正事項が様式第 1 の内容にも反映されているものに関しては、様式第 2 の中で理由が記載される形になるので、詳細がわかるという形になっております。

○委員 書式の問題になってしまっていますよね。本当は書式をちゃんと作っていただくと自然に特定認定委員会のほうも見やすくなるし、ここも見やすくなるという流れなのかなと思います。

○部会長 そうですね。事務局の仕事になりますが、書式を考えていただくということですね。

○委員 書式を変えるというのは、省令レベルになるのですか。

○事務局 特に様式第 2 に関しては、その書式を変えようと思いますと、確かに大きな変更になるかと思いますが、例えば部会に出す資料として、新旧対照表を作るときに変更理由を付けてくださいということを申請者にお願いするということは可能だと思っております。それに関しては運用の問題かなと思います。

○委員 本当は特定認定委員会もそういうふうにあるほうが楽なので、そこまでいくと通

知ではなくて、省令レベルになってくる可能性がある。

○事務局 そこは検討をさせていただきたいと思います。

○委員 そこまで広げるつもりはないのですが、一般論的にちゃんと出来上がるほうが本当は、この委員会だけではなくて、もう少し特定認定委員会の所もあるといいのではないかと思った次第です。

○部会長 そうですね。大変な作業にならない程度で、ここで議論する上で、フォーマットみたいなものがあるといいということだと思いますので、考えていただけますか。

○委員 チェックリストみたいな感じですか。

○部会長 そうですね。期間の延長は大体決まっていますよね。患者さんがリクルートできなかったとか、幾つか理由は決まっているので、そういうところを例えばチェックしてもらおうとか、確かに簡略化ができるところはあるかもしれません。この案件についてはどうしましょうか、出てくるまで待つということにしますか。もし、そうでしたら、何か項目を絞ったほうがいいと思います。本当に重要なものについては理由を書いてもらうことにするのか、どうしましょうか。

○委員 これは省令改正による変更を書面でざっと確認しているという分には特段問題ないと思いますが、その中で、委員が指摘されたように、さらっとプロトコルを変更してくるということについては、やはり許容するべきではなくて、そこは変更理由を確認する必要があります。軽微であったとしても、たかが期間の延長であったとしても、やはりそこはその期間の延長で妥当なのかどうかということも含めて、理由を説明する義務があると思うのです。

○部会長 それでは、その点について確かめてもらうということで。

○事務局 分かりました。申請者の方に京都府立に関しては新旧対照表に変更理由を付けたものを準備していただいて、部会の先生にまた確認していただくという流れでよろしいですか。

○部会長 それでよろしいですか。後ほど出てきた資料を先生方に見ていただくというステップを踏みたいと思いますが、よろしいですか。

○委員 次の医科歯科を見ますと、新旧対照表に変更理由点が書かれていますよね。これは非常に良いロールモデルではないかと思うのですが。

○部会長 それでは、ただいまの案件については、変更の理由についての簡単な表を作ってください、それを見ていただくということにします。それでは最後の 2-8 になります。木下委員の入室を確認していただきたいと思います。

(木下委員入室)

○部会長 それでは議事 2-8、東京医科歯科大学附属病院の第一種再生医療等提供計画について、概要の説明をお願いします。

○事務局 本件は第 14 回の部会で審議された案件で、同じく変更申請となっております。資料は資料 2-8 のホルダーに格納しております。主な変更点は資料 2-8-6 を御覧ください。

実施計画書のものになりますが、こちらも研究実施期間と登録期間の1年延長というところで、変更理由も付して提出していただいております。本件に関する事前の質問はありませんでした。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明についていかがですか。変更理由を非常に分かりやすく書いてくれています。何か御質問、御意見等ありませんか。それでは、この計画の変更については提供基準に適合しているということでお認めいただきたいと思っております。ありがとうございます。以上で、ようやく予定されていた議事が終了しましたが、その他、何か事務局から連絡事項はありますか。

○事務局 特にはありません。次回の開催については、改めて調整の上、委員の皆様方に日程、場所等について御連絡いたします。本日はありがとうございました。

○部会長 本日は本当に長い時間ありがとうございました。こんなに延びてしまって恐縮です。それではこれで閉会とします。