

第47回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和2年2月19日(水)

10:00～

場所 TKP新橋カンファレンスセンターホール

14G(14階)

医政局 研究開発振興課

○日時

令和2年2月19日（水）10:00～11:00

○場所

TKP 新橋カンファレンスセンター ホール 14G（14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 梅澤委員 岡野委員 掛江委員
木下委員 後藤委員 高田委員 飛松委員 平川委員 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 藤原専門官

○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について（非公開）

○医政局研究開発振興課藤原専門官 定刻になりましたので、ただいまから第 47 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。伯野が前の仕事で若干遅れております。大変失礼いたしました。

傍聴の皆様方にお知らせいたします。傍聴に当たって、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くださるようお願いいたします。委員の皆様には、御多忙の折、お集まりいただき御礼申し上げます。本日は部会の定員数 24 名に対しまして、現時点で 14 名の委員の先生方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会令第 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。

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されています。資料 00-1 が議事次第、資料 00-2 が座席表、資料 00-3 が委員名簿です。資料 1-1 は変更申請で慶應義塾大学病院、資料 1-2 は変更申請で千葉大学医学部附属病院、資料 1-3 は変更申請で広島大学病院、資料 1-4 は変更申請で東京医科歯科大学医学部附属病院、資料 1-5 は変更申請で愛知医科大学病院、そして参考法令等が入っています。不足等がございましたらお知らせください。よろしいでしょうか。

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、御協力をお願いいたします。

それでは、以降の議事運営については、福井部会長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、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が 5 件ございますので、どうぞよろしくお願いいたします。最初に、1 番目の慶應義塾大学病院の変更申請です。審議は非公開となりますので、一般の傍聴の方は御退室をお願いいたします。それから、岡野先生も、利益相反の取扱いに関する規程第 4 条第 1 項の規定に基づいて、御退室となります。

○医政局研究開発振興課藤原専門官 部会閉会後のブリーフィングに参加することを希望される方は、審議終了後に御案内いたしますので、会議室前での待機をお願いいたします。

○福井部会長 それでは、事務局より説明をお願いいたします。

○事務局 まず、本日扱う 5 つの提供計画について、省令改正に伴う変更とそれ以外について、概要をまとめたものを机上配布しております。こちらは事務局で作成しておりますもので、適宜御参照いただけましたら幸いです。

省令改正以外の変更点については、通常は部会報告が必要ない軽微な変更も含まれておりますが、これは今回の省令改正に伴う申請者の事務手続をなるべく軽減させるため、今回の省令改正に伴う変更に関し、同時に報告をさせていただいております。今回の省令改正対応が終了しましたら、軽微変更については通常どおり、この部会での報告はありませんので、御理解ください。本日、変更届の提出者からの説明はございません。

それでは慶應義塾大学の研究に関してです。本件は第 36 回及び第 37 回の再生医療等評価部会で審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。再生医療等の名称は「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞

を用いた再生医療」です。資料 1-1-1 から資料 1-1-21 までとなっておりますので、お手元のタブレットを御利用ください。資料 1-1-1 の変更概要に、事務局で概要をまとめていますので、御参照ください。

本研究は、現時点で予定症例数は 4 例で、現在まで実施されておられません。今回の省令改正以外の変更については、人事異動に伴うヒトの変更と、省令改正に伴い研究終了時に総括報告書の提出が求められるようになりましたので、総括報告書の作成期間の確保を理由に、実施予定期間を 3 か月延長しております。対応している申請書類については、資料 1-1-1 の変更概要に記載しておりますので、御確認ください。

個別の変更点については、資料 1-1-2 の様式 2 及び資料 1-1-3 に新旧対照表が入っておりますので、御覧ください。昨年 4 月に施行された省令改正に伴う対応を行った様式第 1 に関する追加や修正項目について記載されています。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、御質問等はございますでしょうか。特に問題がないと考えますが、再生医療等提供基準に適合しているという判断とさせていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、そのようにいたします。

岡野先生にお入りいただきありがとうございます。

続きまして、議事の 1-2 の千葉大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画の変更申請について、事務局より説明をお願いします。

○事務局 本件は第 11 回再生医療等評価部会で審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。再生医療等の名称は、「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。資料はお手元のタブレットの資料 1-2-1 から資料 1-2-19 となっております。

資料 1-2-1 の変更概要に、概要をまとめておりますので、御参照ください。本研究は予定症例数が 3 例、現在まで 1 例実施されております。省令改正以外の変更に関しては、人事異動に伴うヒトの変更と、再生医療等の提供後 240 週の予後調査を行い、試験終了後の状態把握に観察終了後最大 5 年間行うことを具体的に明示されているものです。対応している申請書類については、資料 1-2-1 の変更概要を御確認ください。個別の変更点に関しては、資料 1-2-2 の様式 2 及び資料 1-2-3 の新旧対照表を御覧ください。こちらも昨年 4 月に施行された省令改正に伴う対応を行った様式第 1 に関する追加や修正項目について記載されております。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 ただいまの説明について、御意見、御質問等はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。本件につきましても、特にこれ以上ディスカッションする点はないように思いますので、再生医療等提供基準に適合していると認めたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、そのようにいたします。

続きまして、議事の 1-3 の広島大学の第一種再生医療等提供計画の変更申請についてで

す。事務局より説明をお願いします。

○事務局 本件は、第4回再生医療等評価部会で審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。再生医療等の名称は、「感染症予防を目的とした肝臓移植におけるドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー(NK)細胞を用いた術後免疫賦活療法の臨床応用」です。資料はお手元のタブレットの資料1-3-1から資料1-3-18となっています。資料1-3-1の変更概要に概要をまとめておりますので、御参照ください。

本研究は予定症例数は37例で、現在まで18例に実施されております。今回の省令改正以外の変更に関しては、人事異動に伴うヒトの変更と、研究期間及び症例登録期間の延長となっています。期間の延長については、被験者の登録状況が芳しくないことから、予定症例数達成のために延長をしております。対応している申請書類については、資料1-3-1の変更概要を御確認ください。ほか、個別の変更点については、資料1-3-2の様式2及び資料1-3-6の新旧対照表を御覧ください。様式第1に関する追加や修正項目について記載されております。本件に関する事前質問はございませんでした。事務局からは以上となります。

○部会長 主な変更は、被験者登録状況が芳しくないことから、予定症例数達成のために延長ということの変更です。この点につきましてはよろしいでしょうか。お認めいただいたということで、再生医療等提供基準に適合していると判断いたしたいと思っております。ありがとうございます。

それでは、議事の1-4の東京医科歯科大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画の変更申請です。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14回再生医療等評価部会で審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。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。資料はお手元のタブレットの資料1-4-1から資料1-4-14となっています。資料1-4-1の変更概要に概要をまとめていますので、御参照ください。

本研究は予定症例数は18例で、現在まで3例に実施され、うち2例は中止、1例が完了しています。省令改正以外の変更に関しては、人事異動に伴うヒトの変更と、細胞の採取は東京医科歯科大学で行うということをも明記したこととなっています。対応している申請書類については、資料1-4-1の変更概要を御確認ください。個別の変更点に関しては、資料1-4-2の様式2及び資料1-4-6の新旧対照表を御覧ください。様式第1に関する追加や修正項目について記載されております。

本件に関する事前質問を頂いております。資料1-4-14となっています。事前に頂いた質問としては、「中止件数が2件ということですが、どのような理由により中止となった症例でしょうか」という御質問を頂いております。

それに対する回答は、現在までに合計 3 例に細胞治療を施行いたしました。1 例目と 3 例目の 2 例で脱落となりました。2 例とも、DLT 観察期間(最終投与後 45 日まで)に GVHD 以外の理由でステロイドを体重当たり 0.5mg 以上に増量したため、DLT としての GVHD の評価ができないと判断し、脱落症例となっております。事務局からは以上です。

○部会長 いかがでしょうか。ただいまの説明について、御意見、御質問等はございませんでしょうか。事前質問についてのお答えも頂いております、これも含めましていかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○委員 事前質問させていただきましたのは、これは近親者からウイルス特異的な CTL を誘導するという事なので、もしそれがなかなかうまくいかないのであれば、それを考え直さないといけないので、その点を含めて、質問させていただきました。実際には、CTL そのものはちゃんと作れているようです。ただ、この説明にあるように、ステロイドを増量したために GVHD の評価はできないということなのですが、このために CTL による有害事象そのものが本当に評価できない、これは第 I 相なので安全性なので、そちらはひょっとしたら評価できるのかもしれませんが、医科歯科大としては、GVHD の主にリミッティングドーズを決めたいということなので、そこはそれでもやむを得ないのかなと思っております。以上です。

○部会長 よろしいでしょうか。研究開始日が 2016 年 9 月でして、なかなか症例登録が難しいですね。目標を達成するには随分時間がかかって大変だと思います。今回の変更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ということで、よろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、そのようにいたします。

それでは、最後の議事になりますが、1-5 の愛知医科大学の第一種再生医療等提供計画の変更申請について、事務局より概要の説明をお願いいたします。

○事務局 本件は第 30 回再生医療等評価部会で審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。再生医療等の名称は、「脂肪組織由来間葉系ストローマ細胞を使用した臍帯血移植時における新規生着促進療法の安全性に関する臨床研究」です。資料はお手元のタブレットの資料 1-5-1 から資料 1-5-21 となっております。資料 1-5-1 の変更概要に概要をまとめておりますので、御参照ください。

本研究の予定症例数は 18 例で、現在までに 2 例が実施されております。省令改正に伴う変更を含め、全ての個別変更については、資料 1-5-2 の様式 2 及び資料 1-5-6 の新旧対照表、資料 1-5-7 のその他の新旧対照表に記載がありますので、御覧ください。

省令改正の対応以外の変更点について、委員の先生から幾つか事前質問を頂いている変更点もございますので、後ほど説明させていただきます。順不同となり恐縮ですが、先に事前質問のなかった変更点の御説明をさせていただきます。実施予定被験者を、それぞれのグループ 3 つにおいて、3 から 6 名というように整理されております。これについては、もともと 1 コホート当たり 3 症例で、安全性に疑いのある場合には症例を最大 3 症例を追加して、慎重に検討するという事に計画がなっておりました。この点について、審査を

行っている特定認定再生医療等委員会から、「実際に施行する可能性のある症例数を記載すべき」というような御指摘を受けて、記載整備を3から6症例というように変更しております。

続いて、ドナーの対象年齢の下限を16歳から成人を対象にするため、20歳というように変更されています。

そして、レシピエントの選択基準について、原病が寛解中であることとなっていました。ここに、「ただし骨髄異形成症候群に関しては、疾病の特性上寛解になることはまれであるため、骨髄中の芽球が有核細胞の10%未満であり、かつ末梢血における芽球が5%未満の場合には適格とする」と追記されております。理由としては、骨髄異形成症候群患者も本研究の対象としていますが、寛解となるということがまれなため、例外事項として記載の追記をされているということです。

続いて、事前質問と併せて、変更部分の御説明をさせていただきます。資料1-5-21の事前質問への回答を御覧ください。1つ目は、研究期間の延長について、患者の健康状態を長期間に把握することを目的に今回アンケート調査を追加されておまして、研究期間と観察期間の延長がされています。こちらについての事前質問は、「今まで移植した症例数を説明するとともに、延長した期間までに予定症例数を収集可能と考えた理由を説明してください」というものです。

そちらに対しての回答は、承認されてから第1例目を実施するまでに、1年弱かかっております。これは統計解析を依頼していた先生が退職され、後任の方が決まるまで時間が必要であったこと、患者への安全性の確保のために骨髄内輸注の実地訓練をしっかりとやってから、臨床試験を開始したいと考えられたこと、さらには投与前に細胞の樹立保存が必要だったこと等により、時間がかかったというように回答いただいております。ただ、現在は愛知医科大学では造血幹細胞移植センターが発足し、臍帯血移植の症例数を増やしていく予定と伺っております。加えて、先ほど御説明しました、アンケートを追加されております。この旨を特定認定再生医療等委員会に御相談されたところ、上記の理由に加え、「何人かのアンケートの調査まで施行できる期間まで延長してはどうか」という御提案を頂いて、修正されているということになっています。

続きまして、ドナー登録の除外基準の追加をされております。今回の脂肪由来幹細胞のドナーに関して、今回、「悪性疾患に罹患している」という文言を追加しており、過去に悪性疾患を持っていた患者から採取可能な規定となっております。この点について、「悪性疾患の治療において、遺伝子異常を引き起こす可能性がある治療を受けていた場合、その影響が残っている可能性があり得るのでは。過去の治療歴を含めて説明をしていただけますでしょうか」という事前質問を頂いております。

そちらに対して、愛知医科大学では、一度除外基準の文言を「悪性腫瘍に罹患している(悪性腫瘍の遠隔転移の既往があった方、主治医が悪性腫瘍再発の可能性があると考えている方も含む)」というように記載整備をされました。しかし、今回の事前質問に対し、

化学療法を追加する場合は、腫瘍が広範囲に拡大している場合がほとんどで、この表現で化学療法の使用歴があるドナーを除外できると考えておりましたが、御懸念はごもっともで、別の表現に再修正いたしますということで、新たな文言を頂いております。除外基準としては、悪性疾患に罹患している（悪性腫瘍の遠隔転移の既往があった方、遺伝子変異を引き起こす可能性のある抗腫瘍剤「アルキル化剤等の使用歴がある方、主治医が悪性腫瘍再発の可能性があると考える方も含む）」と修正されるとの回答を頂いております。

3 番目ですが、レシピエントの年齢上限を 65 歳から 70 歳に変更しております。ここに関して「科学的根拠を示してください」という事前質問を頂いております。

それについての回答は、医学技術の進歩により、臓器合併症がなければ造血幹細胞移植の適応は拡大されてきており、70 歳の方でも移植を受けていただくことは可能となりました。本研究においては、通常の臍帯血移植に加えて、脂肪組織由来間葉系ストローマ細胞を骨髄内投与するという負荷がかかるわけですが、それを局所投与した場合には、血中に拡散せずに局所にとどまること、投与細胞浮遊液は 2.5 から 5mL であり、循環動態への負荷が極めて少ないこと、腸骨骨髄腔内の容積は若年でも老齢でも変わらないこと、さらには骨髄由来間葉系ストローマ細胞製剤であるテムセル HS 注は静脈内投与にもかかわらず年齢制限はないこと、これにより主要臓器に負担を掛ける可能性は少ないと考え、変更されております。

続きまして、4 番目の事前質問と回答を御説明させていただきます。特定細胞加工物の規格に、今回追加をされております。細胞保存液の濃度を 100 万個/mL だったものを、100 から 500 万個/mL と変更されております。これについては、「高濃度になった場合、品質的な指標は異常がなくても生物活性に影響がないか検討はされたのでしょうか」と、事前質問を頂いております。

それについての回答は、高濃度で保存された細胞における造血維持能力は、低濃度のものと比べて遜色ないことを確認済みであり、論文投稿中という回答を頂いております。

5 番目にも、この変更に関して、更に質問を頂いております。「凍結保存液の細胞濃度について幅が持たれていますが、これにより投与細胞濃度についても変更されていないということよろしいですか」という事前質問を頂いております。

これにつきましても、本研究ではコホート 1、コホート 2、コホート 3 と脂肪組織由来間葉系ストローマ細胞の投与数を上げていき、安全性を検証いたします。細胞の保存濃度が 1 掛ける 10^6 個/mL のままですと、コホート 2、若しくはコホート 3 の場合に患者の体格が大きい場合には、保存細胞パックを解凍して、調整を行うことが必要となってきます。そうなりますと、善意で提供いただいた細胞に無駄が生じる可能性があること、操作が複数回となるため、コンタミ等の危険性が増します。そのため、1bag を解凍すれば、大概のレシピエントの方に対応できるよう、凍結細胞濃度に幅を持たせてあります。投与細胞濃度等の変更を目的としたものではなく、細胞資源の効率化と患者安全性確保を目的としたものと御理解いただけますと助かります。このような回答を頂いております。

最後に6番の事前質問と回答を御紹介します。こちらも特定細胞加工物の規格に追加されているものです。染色体検査を参考値として追記されております。事前質問で述べた悪性疾患の治療において、遺伝子異常を引き起こす可能性のある治療を受けていた場合に、その影響が残っている可能性があり得るのではという指摘を踏まえまして、「複数の細胞で染色体異常が見られた場合にも、安全性上問題がないと説明ができますでしょうか」という事前質問を頂いております。

これにつきましては、参考値とありますが、参考とするだけでどのような結果が出ても投与するという意味ではなく、細胞の形態や増殖能に加えて、染色体検査結果を参考として、総合的に投与の是非を判断するという意味になっております。しかし、表現が不適切と愛知医科大学病院は考えられ、その後、より具体的な表現として、悪性腫瘍に関連性がある染色体異常「癌抑制遺伝子の欠失等」、臨床的意義が不明な染色体異常でも複合的に検出される場合には、投与しないと修正されています。ここにある「複合的に」という意味については、「1つの分裂細胞に複数の染色体異常があった」、「複数個の細胞に染色体異常が認められた」のどちらも含まれています。これまでの基礎研究においては、脂肪組織由来ストローマ細胞の染色体検査において、異常が指摘されたことはございませんので、「染色体異常が認められた場合には、そのドナー由来の樹立細胞は使用しない」という表現に変更してもよいと考えております。どちらにすべきか、どうぞ御指示ください。このような回答を頂いております。長くなりましたが、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いて、御意見、御質問等をよろしくお願いいたします。特に最後は、こちらからのリコメンデーションが必要のような文章になっておりますが、いかがでしょうか。

○委員 まず、1番の所からですが、多くの研究の場合には、アンケートの分は観察研究のほうに切り分けてコストが安くなるようにやっていると。だから、彼らがそれを分かって、こういう書き方にしているのか、あるいは、本当にアンケートのところまできちんと監査・モニタリングをやって、がちがちのもので出したいからやっているのか、お金が掛かると、その研究そのものが途中でドロップアウトしてしまうので、向こうのほうにお問合せいただくほうがいいのかと私は思います。

それから、3番のレシピエント上限のところは70歳、これが造血幹細胞の適用が広がってきたので、これを一定程度アクセプトなのかと思います。今回、投与するのが髄腔内で、直接血管内に投与しているのと同じで、名大病院の山本先生がされているのは前立腺だったと記憶していますし、それから、東大の形成外科でされているのは、乳房再建で血管内に直接投与ではないので、これは漏れてこない。実は漏れてこないわけではなくて、毒性が発揮されるほど血管内に細胞が入らないのは本当に正しい説明になるのですが、ちょっとこの説明もされると、むしろどうかなと思ってしまうので、後半の部分は、むしろ、ざっくりと削られるほうが回答としてはスムーズかなと思います。最後の部分は、先生方に、まず御意見をと思います。

○部会長 ありがとうございます。いかがでしょうか。

○委員 余り重要な指摘ではないのですが、この回答の質問の2の回答の補足の所で、これは固形がんが脂肪組織に転移したという事例は寡聞にして知らないということですが、決して少なくないどころか多いので、これは間違っているということです。また、抗がん剤による二次発がんについても、これも抗がん剤や放射線における二次発がんというのは、一般的な上皮性のがんに比べて肉腫が相対的に多くなっているというのは事実としてありますので、ほとんどであることは間違いないのですが、ちょっと答えとして余り適切ではない。それから、脂肪組織はうんぬんと書いてありますが、この補足は審議会の紙としては適切な答えではないですし、また、削ったところで、影響もないので削っておいてくださいというのが私の希望です。

○事務局 承知しました。

○部会長 それでは、その部分については、そういうことでよろしいでしょうか。

○委員 3番の所ですが、変更理由ですけれども、医学技術の進歩による造血幹細胞の適応が拡大され、70歳以上の移植を受けていただくことが可能となりましたとありますが、じゃあ、申請時はそうではなかったのかという単純な疑問です。1年半でこれだけ変わることはとても思えませんので、そもそも研究計画が65歳だと、どうしてこううまくいかないのかと、そこら辺の記載がないと私はすごい違和感を感じるのですよね。だから、70歳まで対象としないと、なかなか症例が集まらないとか、それで、一応、70歳までも大丈夫だと思われるという理由、そういう書き方をしていただかないと、1年半の間に、大きく状況が変わったのなら、こういう書き方でもいいですけれども、ちょっと違うような気がしますね。

○部会長 ありがとうございます。ほかはいかがでしょう。

○委員 2番目の質問を私がさせていただいたのですが、やはり気になるのは、がんのサバイバーの方が登録されること自体最近いろいろな分野で出てきているのでいいのだと思いますが、やはり遺伝子異常を起こすような治療された方というのは、やはりそれなりにリスクはあると思うので、申請者の方がアルキル化剤等の、ここだけの除外でいいのかどうか、ちょっとその辺は先生、先ほどいろいろ説明いただいたので、その辺の制限だけでいいのかどうか、御指摘いただくと有り難いと思います。

○部会長 いかがでしょうか。何回か変えてきておりますが、一言何か言っていただかないと、進まない雰囲気になっていきますので。

○委員 私は分かりません。申し訳ございません。

○委員 先ほど放射線のこともおっしゃられたので、そういうのも入れておいたほうがいいのかどうかということです。

○委員 放射線は間違なく入れておいたほうがいいと思います。放射線による二次がんでは肉腫が増えるというのは事実としてありますので、それは入れてよろしいかと思います。

○委員 ありがとうございます。

○部会長 もう一回その部分については、考慮していただくということでしょうか。文言を整理していただくということで。ほかはいかがでしょうか。

○委員 5番のところは非常にストレートに書いておられるのだと思いますが、「操作が複数回となるため、コンタミ等の危険性が増す」とか、あるいは、細胞資源の効率化ということは分かるのですが、この研究をする主旨と、その論点が、若干違うように思います。そもそも特定細胞加工物を製造するときに、何回プロセスをしたとしてもコンタミはないというようにあるべきですので、書きようは変えたほうがいいのかと思います。

○部会長 ほかにいかがでしょうか。

○委員 先ほど申請者のほうから質問があるということで、最後の6番ですが、多分、申請者が最初のほうに、参考値としたいというのは、測定上の異常が見えることも、やはり染色体検査であるので、そういうことを懸念されているのかと思いますけれども、そこはそれでちゃんとエクスキューズを書いておけばいいわけで、提案されている染色体異常が認められた場合には、そのドナー由来の樹立細胞は使用しないという表現を使って、かつ、例えば測定上に異常が認められている場合は、ちゃんと排除できるようなことであればいいのかという気がしますので、この最後の表現でよろしいのではないかなという気がいたします。

○部会長 いかがでしょうか。

○委員 なかなか評価委員会で、こちらにしたほうがいいのかというのは言いにくいところもあって、あとは、向こうのディシジョンだと思うのですが、山口先生がおっしゃったような言い方だと、それは1つ、アクセプトもあるし、もう1つは、核型異常があったところで、常に腫瘍化につながるかどうかというのは、正直言って、全く分からないところであると。だから、ここはインフォームド・コンセントの話で、こういう異常があっても使えますということをインフォームド・コンセントをされているのであれば、そう使えますと。だから、使うという形で出してくるのだったら、ICに手を入れていないと、それは妙な話なので、それはこういうサジェスションがあったので、提案者のほうからどちらがいいかというのを御提案くださいというお返しの仕方が一番なのかなと思います。

○委員 私もそれで結構だと思います。

○委員 私も全く同じ意見でございます。染色体異常が認められた場合においても、きちんとした科学的根拠が明示されていて、それがICに記述されているのであれば、私は全く問題がないという理解です。これは決して、例えば、幾つかの再生医療等製品でも、染色体の完璧な正常ではないというものに関しても、添付文書等できちんと説明がされて、それが社会に認められて、現在も投与されているというのが現状ですので、私は、両委員の御意見に賛同いたします。

○部会長 ありがとうございます。ほかはよろしいでしょうか。これはインフォームド・コンセントのチェックも、もう一回必要になるということでしょうか、ただいまのような趣旨で述べるとすると。

○委員 もし使わないということであれば、多分いじる必要性はないのですが、それでも、例えば核型異常が出て使おうというのなら IC をいじらないといけないので、使うのか、使わないのかというのを申請者に判断してもらって、使わないのだったら現状のまま、使うのだったら IC も手を入れてください、どちらがいいですか。それで、再度申請していただいた上で部会で議論いただくという話かなと思います。

○委員 私も全く同じ意見です。やはりそれは結構重要なことで、どっちに申請者がしたいのかというのが先にありませんと、こちらは、それを評価することになりますので、もちろん、どちらにする、オプションを書きいただいても結構なのですが、それをどっちにしたいか申請者が決めていただかないと評価しようがないという感じですので、全く同じ感じでは。

○部会長 ありがとうございます。

○委員 意見としては、先生方の御意見に賛同しますが、使わない場合はどうするかということが余り明確に書かれていないように思うのです。恐らく中止というか、そもそもオルタナティブとしては、普通の臍帯血移植を実施しますとは書いてあるのですが、これが、もしドナーさんの細胞側の理由で使えなくなった場合にはどうするのかというところの説明がないように思ったのですが、そこはどうなのでしょう。

○委員 脂肪を形成外科手術から入手する場合、毎週のようにサンプルが得られるので、例えば、2、3回やって、核型のきれいなものが1ライン取れたら、それを使うということで、それは多分、患者さんに投与する前段階の話なので、恐らくこの申請書に載ってこなくても大丈夫なのではないかと。例えば iPS でラインを作るときも、最初から iPS を作るのではなくて、良いラインを選んでストックして、提供されて、その前段階の話になるので、多分、その所は載っていないですよ、申請書に。だから、余りそこは、ガリガリ言わなくても大丈夫かなと。

○委員 ありがとうございます。理解できました。それと、これはただの素人質問ですが、このようにエビデンスが十分でないものについて、それを根拠に投与を控えるというプロトコルにするということですが、それがもう既にスタートしている研究で、後からそのように変えるというところが、何となく腑に落ちないのですけれども。しかも、その場合に、ドナーさんに「あなたの細胞は使えませんでした」という御説明をされるという、そういうことなのですよ。そういった考え方に何となく引っかかるものがあるのですが、そこはそういったやり方を申請者らが選択したのだから構わないという判断になるのでしょうか。これは専門家の先生方に御意見を伺えたらと思うのですけれども。

○委員 エビデンスがないものをどう捉えるかというのは哲学的な話で、例えば、核型異常に腫瘍がんの変異に関してミューテーションがあったら、100%駄目かということ、駄目という根拠が実はないのです。一方で、では、使っていないかどうかというのは、その気持ち悪さの程度で、その程度が例えばミューテーションであれば、Cosmic Cancer census Tier 1 に載っているのだったら、レポートがあるからどう考えようかという議論になっ

て、その場合、IC という考え方ももしかしたらあるかもしれないし、100%何かあったから、じゃあ、駄目とかどうか分からない。ただ、やはり研究要素が強いので、こういうものをモニタリングしておくのはすごく大事で、何かあって患者さんにトラブルがあったら反省しましょうということは大事ではないのかなと。だから、法律の立て付け上は、実は医療法、医師法の特別法という形で安全性確保法になっているので、本来であれば医療として、ベストのものを提供しましょうというのが理想ではあるけれども、一方で、医療というのは、必ずリスクが伴う 100%のものではないということがあって、その捉えどころの中で、やはり IC にいかざるを得ないのかなと思っています。

ドナーさんの件に関しては、ドナーさんに核型異常があったかどうか、お伝えするかどうかというのは余りないのではないかなと思っています。一般的にシーケンスをする場合には、例えばインシデントファインディングがあった場合はどうするかという御議論があるけれども、多分、これ、シーケンスしているわけではないし、MSC に関してはカルチャーの方で結構、核型異常が起きるといのはよく知られている話なので、それはもともとの患者さんにあったというわけではなくて、恐らく培養のプロセス、単離のプロセスで結構取ってくるときに、脂肪は吸引したときにストレスがかかっているんで、培養過程のものをやると核型異常は入りますから、だから、これ自身は、もう患者さん本体ではないので、御報告する必要性はないのではないかと。

それから、最後に、あなたの脂肪は使いませんでした、あるいは、使いましたということをお伝えするかどうかというのは、むしろ、患者さんが自分の細胞を使われたのだったら、じゃあ、利益くださいという話にはねてくる話で、余りリコメンドしないのではないかと私は思っています。

○委員 事務局に質問ですが、事前のやり取りの中で、ドナーさん用の説明文書において、結果についての話を追加するとかしないとかというお話が、申請者のほうからあったような記憶があるのですが、今日のタブレット資料にはないのですけれども。

○事務局 現状、申請者の対応が間に合っておりませんので、今、この資料の中にはありません。

○委員 ということは、今、あるもので議論ということですね。事前に1回お話を伺ったときに、ドナーさんについては、そういったことは書いていなかったんで、追加したいみたいな御意見を申請者がおっしゃっているというのを伺ったような記憶があるのですが、その辺は。

○事務局 具体的な文言がまだきていませんので、届きましたら、展開させていただきます。

○委員 申請者のほうは、何かドナーさんにフィードバックすることを考えているようなお話が、チラッと事前の質問のやり取りの中で出てきていたので、それだと、先生の御指摘のところと齟齬が生じるかなと、ちょっと気になったので御質問させていただきました。

○部会長 ありがとうございます。

○委員 最近出席できていないので、的外れになるかもしれませんが、今の点です。この研究は、既に動いているということでよろしいのでしょうか。確かに、ドナーさんの説明文書に関して、「脂肪組織提供後について」に関して、「使います」という形になっていて、それは私も気になるころではあります。ただ、今回の変更申請についてですが、もう既に研究として動いているとすれば、この同意文書でドナーとしての提供がなされているということになるのか、それとも、先ほど人が全然集まらないのでということで、1回もやっていないというのであれば、ここで気付いたので少し直すというのも可能性としてあるのかなと思うのですが、そこら辺はいかがなのでしょう。

○事務局 患者さんで、2例の投与の実施はされているという状況です。

○委員 この文書に従ってドナーさんにコンセントをもらって、ドナーさんに対しても脂肪をもらって、それから作ったものを投与しているという事例が既にあるということですよ。

変更申請があった場合に、変更申請の内容を検討するに当たって、検討で見付かった新たな問題点を、どの辺まで修正していいのかというのがよく分かりません。時間が過ぎていけば、私たちも経験値が上がってくるので、これは、この前とちょっと違うなというのがあったときに、そこら辺を、もちろん、より適切な治療というか、医療のためには、どんどん修正するというのも必要なことなのですが、ここでどのぐらいまで修正をするということを考えるべきなのでしょう。

○部会長 原則的に変更した場合には、それに伴って変更が必要になるところというのが一般的だと思いますけれども。

○委員 そうですよ、ですから、ドナーさんへの説明が、もし、この変更に伴って必要であれば、より適切な形で変更していただくことになるという理解でよろしいでしょうか。

○部会長 と理解しておりますので。

○委員 ありがとうございます。

○部会長 ほかはいかがでしょう。いずれにしてももう一回議論していただかないと、全体的な結論に至らないように思います。

○委員 もし、もう一回出していただけるなら、もうちょっと私は言いたいことがあります。やはり私自身ももうちょっときちんと指摘すべきだったのかなと思いますが、2番の指摘に対することとか、3番の70歳として合理的である理由のADSCを局所投与したときには、血中に拡散せず局所にとどまること、そして、乳房の例や泌尿器科の先生とのパーソナルコミュニケーションとか、合理的、科学的な根拠として、ちょっと理解しにくいということ。それから、4番の検討されていますかという質問のお答えは、確認済みではなく、できましたら、論文のどこに何が書いてある、論文投稿中であれば、我々、見ようがないので、確認していますと言われても、どう確認したのかを、もう一回お出しただけなのであれば、お書きいただきたい。また、答え方を全体的に、もう一回御検討いただけないかということをお伝えいただければと思います。事務局、お願いします。

○部会長 私も何となく分かります、先生がおっしゃる理由は。少し読んでいて、すっきりしないところが何箇所もあるのも事実ですので。よろしいですか。ほかに何かありますでしょうか。

○委員 これ、もし、もう一回聞いていただけるなら、先ほどの3番の所で上限の話があるのですが、下限が、急に引き上げられているということについても、多分、全部のこの研究の全体像に関わる問題ではないかと思しますので、可能であれば、下限を上げ、上限を上げたという理由を加えていただけると助かります。

○部会長 それでは、そういう点も含めて、もう一回質問をということをお願いしたいと思いますが、よろしいでしょうか。たくさん御指摘を頂き、ありがとうございました。

それでは、第一種再生医療等提供計画の変更については、次回の部会で、もう一度確認の手续を取りたいと思しますので、よろしく願いいたします。

以上で、予定されていた議事が終了となります。事務局から何かありますか。

○事務局 熱心な御議論を頂きまして、ありがとうございました。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と場所等について御連絡を申し上げます。一応、候補日は3月2日(月)を考えております。また、調整させていただきます。事務局からは以上でございます。

○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。