

第49回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和2年5月20日(水)

13:00～

開催方式 Web会議

医政局 研究開発振興課

○日時

令和2年5月20日（水）13:00～15:00

○開催方式

Web 会議

○出席者

【委員】

山口部会長代理 荒戸委員 伊藤委員 宇佐美委員 梅澤委員 岡野委員 掛江委員 川上委員
紀ノ岡委員 木下委員 後藤委員 高橋委員 田島委員 鶴若委員 飛松委員 花井委員 平川委員
前川委員 松山委員 山中委員

【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 佐々木 室長補佐
医政局研究開発振興課 井本 専門官
大臣官房厚生科学課 黒羽 企画官

○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)
- 2 遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告等について (公開)
- 3 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)
- 4 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の一部を改正する省令（案）」に関する意見募集（パブリックコメント）結果について (公開)
- 5 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)

○事務局 それでは、定刻になりましたので、ただいまより第 49 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。今回はコロナ対策の観点から Web 開催とさせていただいておりますため、一般傍聴はございません。委員の先生の皆さま方には、ご多忙の折、お集まりいただきまして御礼を申し上げます。

本日は部会の定数 24 名に対しまして、現時点で 19 名の委員の先生方にご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、ご報告申し上げます。

なお、本日は福井部会長がご欠席のため、山口部会長代理に議事の運営をお願いしております。

本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料につきましては、事前に先生方へ電子ファイルとしてお送りしておりますので、そちらをご用意いただければと思います。なお、会議中にもお送りした資料を適宜お示しする予定でございますので、そちらの資料もご覧いただければと考えております。

それでは、以降の議事運営につきましては、山口部会長代理にお願いできればと思います。山口先生、お願いいたします。

○山口部会長代理 お願いいたします。福井先生が急用なために、私のほうが代理とさせていただきます。

それでは、議題 1 の第一種再生医療等提供計画の提供基準の適合確認です。高橋先生、申し訳ございませんが、「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条第 5 項の規程に基づき、ご退出をいただければと思います。先ほどもう退出されたかと思います。

それでは議題 1、神戸アイセンター病院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まずお願いいたします。

○事務局 はい。本件は神戸アイセンター病院による臨床研究でございます。再生医療等の名称は、「網膜色素変性に対する同種 iPS 細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究」です。資料は資料番号 3-1-1～3-1-21 となっております。資料 3-1-21 に関しては、部会委員事前質問と、それらに対する申請者からの回答となっております。

事務局からは以上でございます。

○山口部会長代理 ありがとうございます。それでは、まず申請者のほうから、本提供計画の概要と事前質問に対する回答を、15 分程度でご発表いただければと思います。説明のほうをよろしくお願いいたします。

○神戸アイセンター（平見） よろしく申し上げます。神戸アイセンター病院の平見と申します。本日はお時間をいただきまして、ありがとうございます。こちらのスライドに沿って説明をさせていただきます。

今回の申請させていただいた臨床研究は、網膜色素変性症に対する iPS 細胞由来の網膜シート移植となります。これまでわれわれは、加齢黄斑変性という病気に対して網膜色素上皮細胞の移植の治療というのを行ってまいりましたが、今回は対象が網膜色素変性という病気です。こちらは網膜の光を感じる細胞、すなわち視細胞が主に遺伝子が原因で変性するという病気になります。

加齢黄斑変性という病気は、視細胞に栄養を供給する色素上皮細胞、RPE という部分が変性する病気です。こちらに対して RPE の細胞を移植するという臨床研究をこれまでに行ってきたわけですが、

今回はその視細胞が直接変性して消失する病気であり、これに対しまして iPS 細胞から網膜の組織を分化させて移植して、ホストの網膜と接続することで、光を感じることができるかどうかというのが主題となります。

では、ここからは科学的な構成につきまして、万代のほうから説明させていただきます。

○神戸アイセンター（万代） 万代です、よろしくお願いします。

まず今回の臨床研究で用いる特定細胞加工物について、ご説明させていただきます。今回用いております基盤となる技術は、この自己組織化培養という技術でありまして、これは発生をなぞらえて分化して、発生段階を見た網膜を、オルガノイドを作製するという技術なんですけれども、過去の論文などでも報告させていただいておりますが、再現率がよく、ほぼ胎生日数相当の段階を経て、網膜が発生成熟してくるという現象を見ることができます。

こんなようなオルガノイドができてくるんですけれども、大きさに非常に均一なものが出てきてきて、例えばこれを長期置いておくと、どんどんどんどん大きくなるというようなことはありませんので、このオルガノイドというのは、その性質として、一定の大きさまでになると、今度はそこから成熟が進んでいくというようなものです。

このように網膜を分化しますと、この写真にもありますように、非常に特徴的な、連続上皮層といわれる、この明るい部分と暗い部分が層構造になった特徴的な構造を持つ網膜ができてきます。この構造的所見をもって胎児網膜相当のものというふうに規定しているんですけれども、こういう構造のものを実際に免疫染色してみますと、その発育段階に応じて、非常に網膜の発生段階と相関を持った染色を漏れなく確認をとることができるというこういう培養法に基づいて作製したものを我们用います。

これを用いて実際に使用するときの工程の管理としては、ここに示したような方法を用いていまして、網膜に誘導分化をかけた後に、モニタリングとして確かに網膜のほうに分化が進んでいるかどうかということをこれができることで網膜のほうにいつている培養系であることを確認しながら進めていって、最終的に、先ほど示しました、非常に特徴的な胎児網膜に似た形態を持つ組織ができてきたところで、そこを切り取って、移植用に用意したものの中の一部をさらに確認試験として用いて、確かにそれが網膜であるということを最終的に確認するという行っています。

ということで、ここに示しますのは、網膜マーカーおよび視細胞マーカーが十分に発現していまして、さらにここで除外項目というのを設けているんですけれども、これは研究を始めましたごくごく早期に、今ほど厳密に実際に選別をしない基準で行っていた頃に、何百例と過去に移植してきたときに、2例だけ、ちょっと網膜とは違う形態での増殖というか成熟を示したものがありまして、それをよく調べると、網膜の周辺組織であったり、脳のほうに行っている組織であるということが分かりましたので、そういうものを除くためのマーカーというものを除外項目として入れております。実際には今の基準で選別すると、こういうものが出てくることはないんですけれども、一応、念のために除外項目として加えておまして、それで実際にこの規格で過去に 100 例以上の iPS 由来網膜を移植して、実際に移植片全てが網膜に分化成熟するということも確認しております。そこから今回用いる網膜を切り取りまして、移植を行っております。

あと、ゲノムについても、規定の確認を行っております。

ということで、次にこのような臨床研究を行うに先立って、その有効性に関する妥当性というものもざっと話させていただきます。

今回対象としますのは、先ほど説明しましたように、この視細胞という光を受け取る細胞がなくなってしまう病気ですので、その他の部分は残っていて、さらに視神経につながる細胞も残っているんですけども、この視細胞がなくなったところに、今、オルガノイドから用意した網膜組織を移植することによって、実際にシナプスといわれる神経の接合がホストとグラフトとの間に確認できるかどうか。それから、移植した後に、実際に光に当たったときに、ホストのほうの視神経の細胞がちゃんと光に反応するかどうか。それが実際に、視機能に相当する何らかの効果が得られるかどうかというものを行動変化で確認するという動物実験を経て、今回の臨床研究を行っております。

マウスでは同種移植、それから、ヒト由来組織は実際にラットやマウスやサルといったいろんな動物に移植して、今言った3点について検証を行いました。

で、ヒトの、ESでもiPSでも同じなんですけれども、用意した網膜組織が変性網膜のホストに移植しますと、確かにきれいに視細胞が成熟してくるということ。それから、移植した後に、ホストのほうの網膜の細胞と、シナプスという神経の接合マーカーを発現した状態で、この移植した視細胞が確かに接合して生着するという事。

それから移植した後に、ホストのほうの視神経の細胞が、この図は丸1個が1個体を表すんですけども、移植しないものに比べて移植したものではこのように確かに反応するという事。これもiPS由来の細胞ですけども、移植していないものに比べて移植をすると、青で示しているのは反応している細胞の数なんですけれども、確かにホストの神経細胞が光で反応するようになるということを観察しています。

さらに加えて、移植した後のマウスで、光をシグナルとして電気ショックを回避するといった学習の訓練をしますと、見えているマウスでは確かに学習効果が得られて、移植をしたマウスでは4割ぐらいのマウスで、こういった光に対する危険回避行動ができるようになるといったことを、これまでに示してきました。これに基づいて、分化した組織を、こういった、視細胞がなくなった患者さんに移植することによって、何らかの光反応が回復できるのではないかとこのことを目標にしています。

大事な安全性試験についてですけども、このように造腫瘍試験を行いまして、52週間の観察を経て、特に移植片由来の腫瘍形成というものは認めておりません。また、今回オルガノイドを用いまして、最終成熟でないものを、前駆細胞の塊のようなものを移植するんですけども、移植後、成熟しまして分裂している細胞というのは、経時的に[]発育段階に即して実際に、ほぼ分裂細胞がなくなっていっているということも確認しています。先ほども申しましたように、今回の基準で、この造腫瘍性試験以外にも100例以上の眼に移植して機能検査などを見ていますけれども、特に腫瘍形成など認めてはおりません。

ということで、次に実際の臨床実施計画について説明してもらいます。

○神戸アイセンター（平見）ここに数分いただきまして、実際患者さんに実施する部分、臨床研究の計画について説明させていただきます。

実施症例数は2例を予定しております。患者さんは網膜色素変性症と診断されている方で、指定難病

の最重症 IV 度、矯正視力は 0.2 未満を一応基準としており、また、視野検査にて MD 値が-30dB というのは、本当に中心のごく一部、計測できるかどうかというぐらいの視野になります。

投与方法は手術にて、硝子体手術という、眼科で一般的にされている治療法で、その後、網膜切開を行って、網膜シートを網膜の下へ移植するという形になります。移植をするシートの枚数は 3 枚を目標としておりますが、手術の時点での状態によっては、合併症のリスクを避ける観点で、移植する枚数を減らす場合があります。

移植手術の模式図なんですけれども、こちら、作製した網膜シートを、視細胞が欠損している網膜の下へ移植するという形になります。これは眼底の模式図になりますけれども、この中心の黄斑部分の近く、黄斑部分が一番視細胞の数が元々多いところで、また、視神経の神経節細胞もたくさんある部分ですので、そこに接続することを狙って、一番、黄斑部の少し離れた部分を想定していますけれども、その部分に、
移植をするというふうな手術を想定しております。

手術後は移植後 1 年間経過観察を行いまして、手術後 2 週間入院加療の予定です。退院後は月 1 回程度検査に来ていただきまして、移植後 1 年間の終了後、その後 3 年間は最低年に 1 度の追跡調査を行う予定にしております。

手術後は点眼の抗菌薬とステロイド、それから拒絶反応の抑制のために免疫抑制剤とステロイドの全身投与、それから局所のステロイドの眼球注射。これを予定しております。

評価項目なんですけれども、今回は、主要評価項目としては、まず網膜シート自体の評価ということで、網膜シートが移植後、網膜下で生着して網膜厚が増加するかどうか。それから安全性です。網膜シートに起因する有害事象の発生、免疫拒絶反応や移植組織の増殖を中心に見てまいります。

それから副次的評価項目としては、網膜シート移植術の治療全般、手術も含めた全般の安全性、有害事象の確認。それから有効性としまして視機能の評価。それから、非常に低視力の方の視機能評価、有効性評価に関する指標を探索するということも含めております。

主要評価項目なんですけれども、これは動物実験で得られた網膜の断層画像になりますけれども、移植前、変性を起こして薄くなっているこの部分に移植された網膜シートが、ここで厚みが増加しているのが見てとれます。構造的にも、やはり元々の網膜と区別して見られるということが分かっております。12 カ月を超えても、このように網膜の厚みが増加している。そういうふうな形も確認できており、組織を切片で確認することはできませんけれども、この断層撮影を患者さんに対しても行うことで、網膜組織のシートの生着ということが、このように組織学的に近い状況で確認できるのではないかと考えております。

また、被験者に対する倫理的配慮ですけれども、非常に低視力の方ですので、文章あるいはイラスト等による説明がなかなか難しいですから、言葉で十分説明した上で、後でまた確認もできるような形で、録音なども利用してきちんと説明をしまいたいと考えております。また、免疫抑制剤の投与などもありますので、その点についても配慮をしながら進めていきたいと考えております。

既存の治療法との比較なんですけれども、今まで網膜色素変性に対しては、エビデンスのある治療法というのはございませんでした。近年では遺伝子治療や人工網膜、細胞治療といったところは研究が進

んで、治験も一部でなされているものもありますが、まだ実用化されているものはないという状況です。

これが最後のスライドになりますけれども、今回、網膜色素変性患者へ幹細胞由来の立体網膜組織を移植するという事は世界で初めての臨床研究でありまして、主目的を安全性確認としております。

前臨床試験にて実践された、移植網膜細胞が成熟してホスト網膜とシナプスを形成して視機能を改善するといった効果を期待してはいますが、実際に移植網膜細胞の成熟であったり、シナプス形成といったものを組織学的に確認することはできないため、光を感じられるかといったような視機能の改善といったものが傍証となると考えております。

また、将来的なものですけれども、視細胞を移植することで残存錐体細胞への保護効果なども期待されており、付加的ではありますが、今後進行抑制効果なども考えられるかもしれません。

有効性については、今回は光を感じられるかといったところを主に計画しておりますが、治療の有効性については今後企業治験も計画されておりますので、そちらのほうへつなげていきたいと考えております。

われわれからの説明は以上になります。

○山口部会長代理 ありがとうございます。今回はWeb会議ですので、議論をする際に、あらかじめ事務局から、いろんないただいた意見を申請者の方にお送りさせていただいて、その回答を得ております。それで少し論点を整理した形で議論を進めてまいりたいと思います。それでは事務局から論点を整理していただいた説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 はい。事前の委員と申請者の質疑応答に基づきまして論点を整理しておりますので、資料3-1-21という番号のものをご確認いただければと思います。

本件における事前の質疑応答の論点といたしまして、まず網膜シートについて、それと2点目、細胞加工施設等について、そして3点目が研究計画について、というふうに分類いたしました。各論点における質疑応答につきましては、事前に委員の先生方にあらかじめご送付いたしまして、ご確認いただいているものでございます。

まず最初の論点であります網膜シートに関しては、移植の方法、有効性、品質、移植後の評価方法などについて議論されております。

移植方法については、まず移植部位として残存視細胞の近傍を選ぶということ、また、移植された網膜の有効性、そしてシートを大きくすることのリスクについてご回答いただいております。

網膜シートの品質については、胎児由来組織と同様の組織の特性指標を規定する方法、そしてさまざまな細胞を含んでいる網膜シートにおけるミュラー細胞などの含有量の規定について、また、網膜シートの製品としての品質の一貫性が担保されるということについて、ご回答いただいております。

移植後のシート生着の評価方法についてですが、OCTが主要な評価方法であり、視力などの機能的な評価については副次的な評価項目として評価をすること、また、OCTで移植部位が同定できない状態になった場合は生着不良と評価すること、ということが回答されております。

2番目の論点であります細胞加工施設等においては、培養期間設定の根拠特、定細胞加工物管理方法について、そして核型解析が実施不可能であった理由、純度試験の未分化iPS細胞のマーカーの選択理由と、その基準値について、そして造腫瘍性試験やウイルス不活化の基準など安全性について、に、そ

れぞれご回答いただいております。

最後の論点である研究計画につきましては、表記の指摘に対する申請書類の修正の他に、被験者の視力に配慮した同意取得時の環境整備、研究期間経過後のフォローアップ方法について、回答いただいております。

事務局からは以上でございます。

○山口部会長代理 ありがとうございます。今、論点を整理していただきました事務局の事前質問の質疑応答の整理、およびそのことにつきまして、申請者からの追加事項はございますでしょうか。神戸アイセンターの先生、今の質疑応答の整理につきまして、何か追加はございますでしょうか。

○神戸アイセンター（万代） 一応、お答えも半分含む形で、さっき話させていただいたんですけども、ご不明な点があれば聞いていただければと思います。

○山口部会長代理 分かりました、ありがとうございます。では、一応こういう整理していただいたやりとりは取れているというような話になるのかなと思います。

それでは、委員の先生方から申請者への追加質問、あるいは指摘事項等がございましたら、お願いいたします。発言される際はミュートを外して発言いただければと思います。

○木下委員 木下ですけれども、発言いいですか。

○山口部会長代理 よろしくお願ひいたします。

○木下委員 OCTによる主要評価のことなのですが、10%以上の網膜厚さの回復が見られれば良いが、3倍以上の厚さになると、それは逆に増殖して機能が失われているかもしれないというような説明になっています。これが primary endpoint になっていますけれども。入れた網膜シートが生着するということは見ているけれども、視機能に関しては、結局、視力で見るということでしょうか。ERG であるとか、何らかのもう少し客観的なデータは取られるのでしょうか。

○山口部会長代理 いかがでございましょうか。

○神戸アイセンター（平見） ご指摘の点なんですけれども、網膜電図との評価では、一般的に網膜色素変性症患者さんで検査をしますと、かなり早い段階で網膜電図などは記録ができないような状態になりますので、今回移植するような網膜細胞の量と申しますか、数、生着といったところでは、電気生理学的な反応が取れるほどのレスポンスがちょっと難しいかなと考えておりました。一応、探索的に検査をする予定ではあるんですけども、主要評価項目としては入れていないという状況です。

○木下委員 もう一つ、移植された部位は、半年ぐらいたってもうまく同定できるのでしょうか。OCT アンギオとか自発蛍光とか、何か別のものも傍証として取りながら、ここに移植したというのを同定するのでしょうか。単純な質問ですけれども、教えてほしいです。

○神戸アイセンター（平見） 今まで動物実験で移植後の組織の観察というのはしておりますけれども、やはり眼底写真と OCT が一番、その確認がしやすいかと考えております。眼底自発蛍光のほうは、今回評価項目と申しますか、検査項目の中には入っております、補助的に使っていく予定です。

それから OCT アンギオに関しては、日常診療で患者さんを撮るときには、かなり固視がよくないと撮像に時間がかかりますので、十分な画像が得られませんので、今回のような低視力の方だとかなり撮像が難しいと考えて、今回は検討項目に入っておりません。

○木下委員 分かりました。ありがとうございました。

○山口部会長代理 ありがとうございます。他にご質問。

○岡野委員 よろしいですか。

○山口部会長代理 よろしくをお願いします。

○岡野委員 移植する前にオルガノイドを作るという。基本的にオルガノイドは極性を持った管腔構造になるわけですが、それをシートにするわけですよね。そのシートにおいて、いわゆる視細胞が、いわゆる外節がある側と神経終末がある側という polarity があるはずなのですが、この polarity を間違えて移植すると、これ、ちょっとよくないと思うんですけども、このシートにしたとき、この polarity というのは十分、分かるのでしょうか。

○神戸アイセンター（万代） もちろん polarity は元々のオルガノイドであるわけなんですけれども、現状のところ、この視細胞のシートを移植すると、ロゼットといいまして、丸い形に実際にはなって生着する場合は、もうほぼほぼその形で生着するんですけども。そうすると、結局、裏を向けて移植しても、入った方向が裏であっても表であっても、結果としてそんなに変わらないというのはデータとして見ているんですが。

○岡野委員 じゃあ、外向きに神経終末が出ているということですか。

○神戸アイセンター（万代） 外向きというか、外節が本来、未分化な状態で入れるんです、未分化というか、だから外節はできていない状態で移植はするんですけども、外節が、従来の外節がある、できる方向に来るような方向で挿入するということです。

○岡野委員 なるほど。そうならば、局所 ERG の解析は、少しは、期待していたのですが、次のステップでということですよ。

○神戸アイセンター（万代） はい。

○岡野委員 他の何か方法で、やっぱり視機能の回復というのは。いろんなことが考えられると思うんですけども、結局視力とか、どうなんですか。

○神戸アイセンター（万代） なかなか数字にならないところで、段階的な視力とか視機能がありまして、多分、そこでの変化を捉えないといけないということになると思うんですけども、おそらく本来なら、視野で一番、拾えるとしたら拾えると思うんですが、この視野検査というのは、実際には固視がよくないと正確には測れないというところがありまして。

なので、今回移植する枚数についても、XXXXXXXXXX 手技的なところも、今回の臨床試験については試験的な段階ではあるんですけども、例えば今回入れただけの範囲で、それが視野で必ずしも捉えられるかどうかというところが、やってみないと分からないということがあります。

なので、検査項目には入っているんですけども、どういうもので評価ができるかということも含めて、今回の臨床研究を行う予定です。

○岡野委員 そこら辺、探索的に研究されるということですか。

○神戸アイセンター（万代） そうですね。

○岡野委員 分かりました。それから、結局、ロゼットを形成すると、前ちょっと学会か何かでお伺いしたかもしれませんが、いわゆる網膜剥離状態に誘導するようなことにはならないのかとか、そこがちょっと。元々視力がいない方ですから、そのこと自体は問題になるのかとか。

結局、移植片が大きくなったことによって、移植細胞が生着していないところとの不均衡ができて、その物理的ひずみが何か悪いことしないかなというのが、そこはちょっと気になるところです。

○神戸アイセンター（万代） そうですね、視細胞がないところに挿入しますので、どう言ったらいいですかね、2次ニューロンに対しての環境は、その下に、要するに移植、挿入された視細胞組織があるほうが自然とといいますか、本来2次ニューロンというのは変性した網膜のように直接色素上皮にくっついているものではないので、本来くっついているものではないものからは離されるけれども、本来はくっついている相手であるものにより近いものが間に入りますので、そういう意味では、ホストの網膜の、そこにものを入れたことによる弊害というのは、基本、ないと思います。実際、2次ニューロンのほうは、移植後にアクティベートされるというか、突起を伸ばすというような現象は見ていますので。

あと、ロゼットになっている視細胞が、それはいわば剥離状態みたいなものではないかというのは、確かにちょっとそこはそういう面もあるんですけども、ただ、実際にその状態で機能が拾えていますので。例えば視細胞のビジュアルサイクルにしても、ミュラー細胞がいれば回るということは分かっていますので、部分的に、必ずしもロゼットであっては視機能は得られないということにはならないのかなと、これまでの実験結果からは考えています。

○岡野委員 となると、移植する細胞にというか、オルガノイドの中にもうミュラー細胞は出てきているということですか。それか移植した後、出てくるんですか。

○神戸アイセンター（万代） 移植した後、出てきます。

○岡野委員 なるほど。あと最後ですけれども、視覚機能回復のところでは検証されたのは、げっ歯類を中心とした、いわゆるストライプの認識ですよ。やはり霊長類で黄斑となりますと、より cone とかに依存しましたさまざまな機能ということは考えられるんですけども、生着した後でも結構なのですけども、rod 優位なのか cone 優位なのか、あるいは黄斑の特殊な機能を compensate、将来的にし得るものかどうか。そこら辺のちょっと展望をお話いただけますでしょうか。

○神戸アイセンター（万代） 展望ですか。でも、そこは霊長類モデルというか、ヒトで生着してみないとちょっと難しい、判断はつかないんですけども。

○岡野委員 ただ、retinal degeneration の霊長類モデルに移植しているのですけれども、データを示されたのは OCT だけだったので、もう少し視覚機能など、何かやっつけいらっしやらないかなと思ったんですけども。

○神戸アイセンター（万代） 実は、サルでは視野検査みたいなことはして、それはただ、将来的には中心の黄斑部の視細胞が残っているときに、その周辺に移植して、周辺の視野の回復というか、または真ん中に対する保護効果ということも念頭に置いていますので、サルのモデルでは、中心の視力は、視機能は残したままで、周辺にモデルを作って移植するというをしているんですが、それでは1匹でしかこれは確認できていないんですけども、若干視野の回復を示唆するような結果を得たりしています。

○神戸アイセンター（万代）　そうですか。多分、大丈夫です。これでだいたい[■]取れる感じになります。

○梅澤委員　承りました、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した。他にコメント・ご質問、ございますでしょうか。

私のほうから一点、先ほどのご質問にもあったのですけれども、長期にわたるときに、厚みが、一定に保たれているという点と、その厚みの維持が追えるかというお話がありましたけれども、非臨床の試験で、前臨床の試験で、年単位というのは、なかなかましてや難しいんですけれども、長期にわたったときも、厚みは維持されているという結果になっているのでしょうか。

○神戸アイセンター（万代）　サルでは最大2年以上の生着を確認しています。ここにある OCT 像のような状態で2年間見えています。

○山口部会長代理　分かりました。じゃあ、必ず長期にわたってその厚みが維持されているということは、確認済みだということによろしいわけですね。

○神戸アイセンター（万代）　はい。

○山口部会長代理　ありがとうございます。他にご質問ございませんでしょうか。品質のほうとか、よろしいでしょうか。

○山口部会長代理　前川先生、よろしく申し上げます。

○前川委員　2点あります。1点は、ウイルスの不活化の回答で、原材料が以下の①～③（①製造工程に検証されたウイルス不活化工程を含む、②使用されている生物由来原材料が高度精製品でありウイルス等の感染リスクが否定されていると考えられる、③医薬品、医療機器等に該当する）に該当しない生物由来の原材料は、25kGy 以上のガンマ線照射を行うと記載されています。恐らくこの申請計画の中で、事前に照射された血清を使われておると思いますが、特にこの過程において、いずれにも該当しない生物由来原材料というのは、いったいどういうものがあるのでしょうか。それが1つ目です。

○山口部会長代理　先にそちらだけのご回答というか、コメントをいただけますでしょうか。

○神戸アイセンター（桑原）　こちらは、回答のところ①～③に該当する場合というところで特記させていただいたんですけれども、これ以外の全てに関しまして、25kGy のガンマ線照射を行っています。なので、ここに入るものというのが、例えば、ウイルス不活化工程が確認されていないとか、医薬品医療機器でないとか、そういったものになります。

○前川委員　具体的にはどういうものなのかというのを知りたいんですけれども。

○神戸アイセンター（桑原）　血清とか[■]とか、そういった原材料になります。

○前川委員　じゃあ、照射された血清ではなく、使用される牛胎児血清について、新たに神戸のほうで照射をされるということでしょうか。

○神戸アイセンター（桑原）　はい。血清はガンマ線照射を行いまして、そちらを使っております。

○前川委員　新たに照射された血清を使っておられるわけですね。

○神戸アイセンター（桑原）　はい。

○前川委員　分かりました。それともう一つ、視力障害のある患者さんに対してのインフォームド・コンセントの実際がよく分からないのですが、頂いた患者さんへの説明文書資料は結構なボリュームがあ

りますが、これをすべて音読をされて説明されるのでしょうか。

○神戸アイセンター（平見） はい、そのように想定しておりますし、あとは、ほとんど一人で来られる患者さんはいらっしゃるなくて、付き添いの方が同伴で来られる方が多いので、その方と一緒に説明させていただいたり、あるいは先方の希望にもよりますけれども、録音なんかもさせていただいて、後からもう一度聞き直せるようにとか、そういったことも考えております。

○前川委員 資料 3-1-05 は結構な分量なんですけれども、患者さんが音読による説明を受けられて、すべて理解されることが可能でしょうか。ちょっと私、その辺が心配になるんですけれども。

○神戸アイセンター（平見） そうですね。分量としてはどうしても多くなりますけれども、場合によっては何度かに分けて説明を聞きに来ていただいたりとか、そういったことも考えておりますけれども、極力元の資料に近い状態のものを一度は聞いていただけるように、工夫はしていくつもりです。

○前川委員 そうですか、分かりました。ただ私、そう思って、この平易な表現というのが、簡略化された患者さんへの説明文書かと思って、ちょっと見たんですけれども、その中には免疫抑制に関することは書いていないので、その点をコメントさせていただきました。実際に資料 3-1-05 よりも、もっと要点だけを書いたようなものを音読して聞かせてあげるほうが、分かりやすいんじゃないかと思います。これはA4で30数ページ以上ありますが、これを音読で説明されて、すべてを理解するのはなかなか大変だろうと思うんですけれども。

○神戸アイセンター（平見） そうですね。もう少し簡略化したものもお渡しなり、説明させていただけるように準備したいと思います。

○前川委員 よろしくお願ひします。以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。他にご質問等、ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

一点だけ、簡単な確認なのでございますけれども、これはほとんどが分裂しない細胞ばかりなので、核型分析は実施不可能だったというふうなお話ですけれども、一部だけ投与後も少し増えるという説明が少しあったかと思うんですけれども、実際に核型分析をするのは、多分、ほとんど現実的ではないというような、そういう意味かなと思いましたが、それでよろしいでしょうか。

○神戸アイセンター（万代） そのとおりです。

○山口部会長代理 ありがとうございます。他にもしご質問がなければ審議に入りたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、どうもご説明ありがとうございました。一応、退出していただけますでしょうか。よろしくお願ひいたします。

○神戸アイセンター（万代） ありがとうございます。

○部会長代理 それでは、今回の提供計画について、再生医療等提供基準への適合性について審議を行いたいと思います。いくつか、特に適応のところでもいろいろ議論ができました。特にシートのところについても質問いただいたかと思うんですけれども、どなたかご発言いただければと思いますが。

○委員 ○○ですけれども。

○部会長代理 よろしくお願ひいたします。

○委員 眼科の立場から言えば、恐らく臨床治験を控えておられて、その前の安全性試験として、移植したシートが特に悪いことはしないと。そして、primary endpoint ではないですけれども、視機能的な改善が得られる可能性があるということ、subjective にも objective にも、何らかの形で取られればという観点だと思いますので、シートそのものの安全性が担保されている限りにおいては、この研究は進めていいのかなと思いました。

○部会長代理 ありがとうございます。先生、primary endpoint のところで安全性が主だというふうな話があったのですけれども、厚みのところも primary endpoint に入っていますよね。

○委員 はい。これが primary endpoint で、10%厚くなるというのは、視細胞層が、外節までできるのかどうか分かりませんが、それなりに生着するだけではなくて、一応 function しているんじゃないかなろうかという推定だと思います。で、3倍の厚さというのは fibroblastic になるか、何らかの EMT を起こして、生着というよりは、そこで、良性でしょうけれども、増殖しているということ推定をしておられますので、安全性の検討としては納得できていると思っています。

○部会長代理 分かりました。3倍とか、そういう基準がちょっとよく分からなかったものですから。

○委員 なぜ3倍かというのは、私も分からないのですが、マウスとかの動物実験から推定をされているんだと思います。

○部会長代理 一応、そういう推定をされているという。分かりました、ありがとうございます。他にいかがでしょうか。

○委員 よろしいですか。

○部会長代理 先生、よろしくをお願いします。

○委員 元々マウスの retinal degeneration model への移植の論文を、私、かなり密に読ませていただきましたが。その後、じゃあ霊長類を使って、霊長類といっても、げっ歯類と異なりまして、非常に視覚系が発達していますので、かなり霊長類特異的ないろんなことをやってくれるのかと思ったら、今回は OCT のデータだけであり、そこはがっかりしました。まあ、先生が、これで大丈夫と言われるのでしたら良いのですが、治験につながるのでしたら、もうちょっと機能的なことをやってほしいような気もいたします。どうなんですかね。

○部会長代理 いかがですか、先生。

○委員 これで終わるんだしたら。これ以上発展しないわけじゃなくて、次の臨床研究や治験が控えているので、何かもうちょっと欲しいかなという気がしたのですけれども。

○委員 そうですね。本当は局所 ERG をピンポイントに測定して、網膜色素変性なので、そもそも反応しないところなんだろうと思いますが、出来なくもないかなと思うのですけれども。けれども、現時点では、それは技術的に難しいんでしょう。

○委員 でも、ここでやらずにいきなり治験でやるというのも、長期的には行き詰まりそうな感じはします。もう少しいろいろな機能的な解析を、少し探索的にでもやっていただくというのがいいかなという気がするのですけれども。

○委員 そうですね。ですから、多分いろいろなデータを取られるだけ取ろうとはしていると思うのですが、そのことをここへ十分には書き込めないというところじゃないでしょうか。

○委員 少しメッセージとして、本来は、今回探索的で安全性をメインに見るといことはいいんですけども、やはり臨床研究ですから、多少は効果をどう判定するかというところも少し踏まえて、機能的なアッセイをしないと、やっぱり次につながらないと。

○委員 そうですね。

○委員 一発やれば終わりというような臨床研究をやっていると、わが国の再生医療は進まないと思います。もちろん、これを進めるのはいいのですが、多少機能的なアッセイは努力してほしいというのは、委員会のメッセージとして伝えることは可能なのですか、委員長。

○部会長代理 先生、今の先生の質問に関してなんですけれども、例えば先ほど先生がちょっと挙げていただきました ERG の試験とか、こういうのを予定されていますかとか、そういう質問だったら。別にそれが終わらないと駄目だという話にはならないと思うので、そういう質問ならいかがでしょうか。

○委員 先ほどの平見先生のお答えにも、そこはなかなか難しいが、トライはしてみるようなことを言っておられたので、是非やっていただきたいと思います。ERG のみならず他のことも含めて、できるだけ客観的なデータの集積を、視機能に関わることでやっていただきたいというメッセージです。

○委員 僕がちょっと気になったのは、多分、変性が網膜全体に広がっているような方が多分、対象になるわけですね。多分、移植した組織が生着するのは一部ですから、視機能が回復するにしても、まだら状に見えるのかとか、そこら辺がすごい気になるし、やっぱり次につなげる意味では、そこら辺は何かモニターするような、あるいは記載するようなことがあると、ベターかなという気がしました。

○部会長代理 ありがとうございます。その辺、これを進めるための前提というよりも、少なくともこういうことも将来検討してほしい、というようなメッセージで伝えるのは可能かなと思うのですが、いかがでしょうか。

○委員 ええ、将来的な発展を考えて、いろいろと機能的なアッセイを工夫していただきたいとか。

○部会長代理 はい、分かりました。

○委員 前向きに検討いただければ有り難いと思います。そこ（機能的なアッセイ）が要るんじゃないですか、やっぱり。

○部会長代理 ありがとうございます。他の面に関していかがでしょうか。今のところは非常によく分かりましたけれども。

○委員 コメントよろしいですか。

○部会長代理 はい、ありがとうございます。

○委員 眼科の先生方が併用療法、支持療法としてサイクロスポリンを今回お使いになります。内科の方々と連携しながらきちっと実施するというふうに記載されてはおります。きちっとその点をこの委員会から、連携を本当にきちっとやっていただければというふうな希望を付記していただければと思います。

○部会長代理 ありがとうございます。そこはぜひ伝えさせていただければというふうに思います。先生、何か追加でございますでしょうか。

○委員 この患者さんへの説明文書、先ほど、もう少し簡略化したものを作られるということだったので、ぜひよろしくお願ひしたいんですが、イラストとか図が、患者さんにとっては視力障害がある

○部会長代理　そうですね。

○委員　それぞれのオルガノイドは非常に均一にできていましたという。何をもって均一かというのが。

○部会長代理　正直申しますと、多分これ、オルガノイドとしては初めてのものではないかなと思うのです。

○委員　ですね。だからエンカレッジしたいんですけども、ここでそういう基準で通すと、みんな何となく崩しに、何もクライテリアなしでいいんだということになるのも、またちょっと困ったものかなと思っているのですけれども。

○部会長代理　先生、何度も振って申し訳ありませんけれども。こういうオルガノイドというふうに捉える捉え方というか、それを評価するというのは、そう簡単ではないというのはよく分かるのですけれども、これはある程度やむを得ないのかなというところもあるのでしょうか。

○委員　そうですね。ただ、何より生体の中で常に可視化されている部位なので、万が一腫瘍化のみならず何がしかおかしなことが生じたとき、それに対しては、レーザー治療を含めて対応することができるので、それが一番大きいんじゃないでしょうか。安全性としてはそれで担保できていると思います。前の網膜色素上皮移植のときも同じでしたけれども、その一歩進展した形と考えています。

○部会長代理　ありがとうございます。今までいただいたご意見ですと、どうしても次までにこの回答をいただいてというふうな感じになりにくいかなと思うのですけれども、全体として委員の先生方、これで今の雰囲気だと、ある程度答えというか返事をいただかないといけないかもしれませんけれども、もう一度審議をしないとけないかどうか、というところが微妙なところかなというふうに思っています。そこが多分、先生が気にされているところかなという気がするのです。私もちょっと、皆さんの意見が、これはこれでもいいじゃないかという話であれば、それはそれで進めていくのかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○委員　僕としては文書で回答していただければ十分だと思いますけれども。

○部会長代理　分かりました。それでは議決を採りたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

今までいろいろ意見をいただいていた点からすると、いくつか回答、あるいは追加のコメント。先ほど言いましたように、どう評価していくかと、あるいは追加の評価方法について、もう少し頑張っていたくないとか、サジェスションをするような形での評価。その辺を追加することで、いわば条件付きでこれは承認できるのだろうというふうなご意見だったというふうに理解しております。それでよろしいでしょうか。

○委員　〇〇ですけれども、もう一点質問させてください。

○部会長代理　どうぞ。

○委員　オルガノイドを作って、その一部を移植するという手技が、私、イメージとしてはよく分からないのですけれども。眼科の先生から、先生から見られても、それは大丈夫なんでしょうか。

○委員　可能だと思います。それは顕微鏡の下でやれば、 のオルガノイドから、一番いいところの を採ってくることは、それは十分安全にできると思います。

○委員　難しいということはないのですね。

○委員　それは、そんなに難しいことはないと思います。

○委員 分かりました。

○部会長代理 先ほど先生が質問されていたように、方向性についても、そこは大丈夫ということによるしいわけですか。

○委員 方向性についても、シートを切り出したところまでは大丈夫だと思うんです。だから、手術のときに。

○委員 そうなんです。そこはお答えしていただけなかったんです。

○委員 それは多分、一番最初に何で持っていくのか。そのサージカルのデバイスがあると思うんですけれども、デバイスの上に載せるときに apical-basal を決めて、そのまま入れて、中で回転しなければ、フリップしなければ、その方向でいくと思うんですけれども。

○部会長代理 分かりました。

○委員 よろしいでしょうか、〇〇です。

○部会長代理 先生、どうぞ。

○委員 今のところで、文章で書いていただければ。やっぱり裏と表は結構重要だと私は思っています。特にこういう立体の場合。この部分が、記述が薄かったというところがあって、〇〇先生や〇〇先生はちょっとご懸念かなと思うんです。

ただ、もう一回審議をやるかどうかというのは、いただいた文書を見てからでもいいと思っていて、今日、条件付き承認ではなく、ご返答いただいた上で、例えばメールベースの審議、あるいは部会長代理、部会長にお預かりという形でもよくて、今日、条件付き承認を出すのはちょっとどうかなというのを、今、議論を聞いていて思いました。私の感想です。

○部会長代理 ありがとうございます。

いかがでしょうか。今、先ほどの議論だと、ちょっとこのままいってしまいそうな雰囲気だったのですけれども、一応、回答を見て結論を出していただきたいというふうに思っています。もし、何かその回答で疑義がある場合には、皆さんにメールベースでまず意見を聞いて、必要であれば次回も考えられるというふうな形にしておいたほうがいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○委員 そのほうがいいと思います。

○部会長代理 先生、よろしいでしょうか。

○委員 結構です。

○部会長代理 分かりました。じゃあ、これは一応、大きな意見はなかったけれども、今のところを含めて回答をいただいて、回答をいただいた上で最終的な決を採るというような形にさせていただければというふうに思います。ありがとうございました。

○委員 ちょっといいですか。

○部会長代理 先生、どうぞ。

○委員 すいません、終わりかけで。それであるならば、先ほど先生からもいただいていたんですけれども、この手の臨床研究というのは、治療効果が二次的で、安全性を確認する first-in-human の研究は、どこまでいっても患者さんにメリットがあるかどうか分からないということでやられてはいるんですが、今回の場合、やっぱり図柄とかで説明できない場合に録音したりとか、先ほど言った簡易なもの

を作るとかいうこと。いろいろな手だては考えるという漠然とした言い方だったんですけども、そのプロセスについてちょっと具体的に、こうやって同意を取るみたいなことを、追加で説明をしてもらったほうがいいんじゃないかなとは思っています。

直感的には、リスク・ベネフィットから言えば、リスク。どちらかというとな研究寄りのデザインというか、そういうところがあるかと思うので。だから、いろいろ工夫しますということは、例えば工夫でいうと、やりとりをするんですね。でも、やりとりをすると、今度レトリックが入ると、逆にそれは中立性を損なうし。しかし、レトリックが入らないと理解はしにくいという。そういう二律背反な問題は避けがたい。常に IC の問題ではあるんですけども、今回の場合は、やっぱり視覚障害ということで、特段のプロセスについて、いろいろやるのではなくて、このような工夫をするというのもちょっと明確にして、新しい文書とともに示していただいたら、よりその辺もいいかなと思いました。以上です。

○部会長代理 貴重な意見、ありがとうございます。そのように、ぜひ、させていただければというふうに思います。ありがとうございます。その辺も事務局のほうから伝えていただければと思いますので。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。それでは、本件はそのようなことにさせていただければと思います。先生には戻っていただくことになるのかと思うのですけれども、事務局のほう、いかがでしょうか。

○事務局 承知しました。先生に今、戻っていただきます。

○部会長代理 先生が戻っていただいたら、議題 2 の遺伝子治療の臨床研究の報告のほうをさせていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○事務局 はい、今、戻っていただきました。

○部会長代理 よろしくお願ひいたします。続きまして議題 2、遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告に移ります。ご説明のほうを事務局のほうからお願いいたします。

○事務局 厚生科学課でございます。今回、2 件の重大事態等が発生した旨の報告を受けましたので、ご説明いたします。資料は 1-1 と 1-2 になります。まず 1-1 をご覧ください。

どちらも自治医科大学附属病院より、AADC 欠損症に対する AADC 遺伝子を組み込んだ 2 型アデノ随伴ウイルスベクターの遺伝子治療の臨床研究に関する報告でございます。まず資料 1-1 の 6 ページ目をご覧ください。

研究の目的及び意義の項目でございます。本研究は AADC 欠損患者に対しまして、AADC 遺伝子を組み込んだ 2 型アデノ随伴ウイルスベクターの遺伝子治療を実施し、その安全性を検証するとともに、運動症状を改善することを目的とするものでございます。

実施方法は、患者の線条体に両側 2 カ所ずつ、AADC 遺伝子を組み込んだ 2 型アデノ随伴ウイルスベクターを定位脳手術的に注入し、臨床症状、運動機能、認知機能、PET 等の評価を行い、安全性と治療効果を確認するものでございます。

重大事態等の内容でございますが、症例 1 は 2018 年 11 月に遺伝子治療を実施し、経過は良好でございました。2019 年 10 月中旬より鼻汁、その 5 日後より発熱、嘔吐（おうと）が出現いたしまして、翌日に活気低下を認めたため、総合病院へ搬送されたものでございます。

その後の対応状況でございますが、同日より入院管理を開始いたしまして、補液により活気は改善い

たしました。しかし、炎症反応の上昇および胸部レントゲンで浸潤影を認めたことから急性肺炎と診断され、絶食補液加療に加えて抗菌剤の投与等を行いました。その他、明らかな臓器障害や低血糖は認められず、入院翌日には解熱いたしましたことから食事を再開、その後も全身症状は良好であり、入院 6 日目には軽快退院となっております。退院後は症状の再燃もございませんでした。

資料の 5 ページ目、委員の意見の項目をご覧ください。今回生じました急性肺炎に伴う入院につきましては、専門委員を含めた安全・効果評価・適応判定部会および遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会において審議されておりますが、遺伝子治療との因果関係はないと判断されてございます。また、治療も適切に行われ、退院後の経過も問題がないため、本臨床研究の継続に影響はないと判断されてございます。

続きまして資料 1-2 をご覧ください。症例 2 につきましては、2017 年 8 月に遺伝子治療を実施し、経過は良好でございました。本児は側弯症を合併しておりまして、2019 年 8 月に、成長に合わせた側弯手術の固定ロッドの位置を調整する手術を実施してございます。手術の翌日に創部が便で汚染されたことから化膿し、膿瘍が形成されました。

その後の対応状況でございますが、手術 2 週間後に背部術創を 3cm ほど切開いたしまして、排膿、洗浄を行い、2 日間ドレーナージチューブを置いて、抗生物質を 4 日間静注いたしまして、さらに内服で計 2 週間投与いたしまして、軽快してございます。

2020 年 1 月時点では、本児に症状再燃はなく、元気に過ごしているということが確認されてございます。

5 ページ目の委員会の意見の項目をご覧ください。安全・効果評価・適応判定部会および遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会において審議されておりますが、遺伝子治療との因果関係はないと判断されてございます。また、治療も適切に行われており、退院後の経過も問題がないため、本臨床研究の継続に影響はないと判断されてございます。

説明は以上でございます。

○山口部会長代理 ご説明ありがとうございます。ただいまのご説明について、ご意見・ご質問等、ございますでしょうか。いかがでございましょうか。

両方とも委員会のほうでは、遺伝子治療とは関係のない有害事象であろうという判断をされ、臨床研究審査委員会のほうでも、その判断は妥当であるということになっているかと思えます。よろしいでしょうか。

じゃあ、報告については本部会です承するというにさせていただければと思います。ありがとうございます。

次は議題 3 で、第一種再生医療等提供計画の再生医療提供基準への適合性確認で、高知大学から申請されている件でございます。

次に、荒戸委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条第 5 項の規程に基づき、ご退室をお願いいたします。高橋委員はご退室の対象にはなりません。大阪大学第一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っていただくことを申し添えます。

申請者である高知大学は入室いただいていますでしょうか。

○高知大学（藤枝） 高知大の藤枝です。よろしくお願いいたします。

○山口部会長代理 ありがとうございます。それでは、さっそくではございますけれども、第一種再生医療等提供計画について、ごめんなさい、事務局のほうより、まず概要の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、ご説明させていただきます。

本件は高知大学による臨床研究でございます。再生医療等の名称につきましては、「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血単核球細胞輸血」および「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血有核細胞輸血」の2件となっております。

資料につきましては、単核球細胞輸血に関するものとしまして資料 3-2-1～23、有核細胞輸血に関するものとしまして、資料 3-3-1～22 となっております。また、資料 3-2-23 につきましては、2つの研究についての事前質問と、その回答をまとめてございます。

事務局からは以上でございます。

○山口部会長代理 ありがとうございます。それでは本提供計画の概要を、申請者である高知大学医学部附属病院のほうから、15分程度でご説明いただけますでしょうか。

○高知大学（藤枝） それでは、ご説明させていただきます。今日は説明の機会をつくっていただき、どうもありがとうございます。小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯細胞輸血の研究で、有核細胞と単核球細胞に分けて説明させていただきます。

これはなぜ分けましたかということ、分離方法が変わっておりまして、2016年3月まではFicoll法という方法で、見えますでしょうか、この部分に相当する単核球を採取してまいりました。それ以降、このHES法に変わったんですけれども、完全にHES法に変わったのが2018年4月からでございます。HES法は、このように顆粒球が入るといところがFicoll法とちょっと変わっております。なぜHES法にしたかといいますと、公的バンクも今やHES法になっておりまして、HES法のほうが細胞の分離の率がいいということで。

<Web モニタートラブル 01:36:37～01:38:42>

○高知大学（藤枝） すいません、では説明させていただきます。

今回Ficoll法とHES法という2つの方法で申請した理由は、2016年3月末まではFicoll法で採っておりました。この部分の Buffyコートと呼ばれる部分だけに単核球が混ざっております。この部分を採取しておりました。

2018年4月から今日に至るまでは、このHES法という方法で、違いは、HES法だと顆粒球というのが混ざるといのが、ちょっと違いがあります。今日においては、公的バンクも全てHES法に変わっておりますので、私どももHES法のほうに変えていっております。なぜHES法に変わったかということ、細胞の採れる率が高いということで、今日においてはHES法が採用されています。

HES法だと顆粒球が混ざりますが、ここに書いていますように、顆粒球は細胞の寿命が非常に短く、だいたい1日から2日で死滅するというので、実際に患者さんに投与するときは、このHES法で採った場合も顆粒球は混ざらないと。つまりFicoll法で採った単核球と同じ成分だけが、HES法においても患者さんの体の中に入るといことでもあります。

はじめにですが、脳性麻痺というのは、根本的な治療、特異的な治療はございませんで、今日におい

てはリハビリテーションなど、対症療法のみということでもあります。そういうことで、何かいい方法がないかということで探しておりましたら、特に諸外国におきまして、脳性麻痺の患者さんに臍帯血細胞輸血をすると有効であるという報告が出てまいりました。

ということで私どもも、2016年12月に厚生労働省に受理していただきまして、「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家（自分自身のという意味です）臍帯血単核球細胞輸血」の臨床研究を始めました。6例全例で投与が終わりまして、現在、3年間の経過観察中ですが、安全性には問題なく、運動改善能力も、リハビリ単独以上の改善が得られているということが観察されております。

しかしながら、わが国では自分自身の臍帯血を保存している例が少ないということもありまして、同種、特に同胞ですが、臍帯血を利用した治療法の開発を行いたいと思ひまして、今回申請させていただきました。

科学的妥当性の1番ですが、先行する臨床試験として中国から報告がありまして、その次がこの2つの、大学は一緒でして、韓国です。1つ目が、HLAの一致率が高いほど保存している同種の臍帯血が有効であったということと、同じく韓国の大学から、細胞数が多いほど運動能力の回復がよかったということが報告されました。この臍帯血輸血に関しましては、既に造血幹細胞移植分野においては、同胞間の臍帯血移植は広く行われておりまして、非血縁者と比べて急性のGVHDの発症とか重症度もひどくないといったことは、既に報告されております。

私どもは、基礎研究において脳性麻痺モデルをつくりまして、いろいろ実験してまいりました。この実験マウスモデルにヒト臍帯血を投与いたしますと、症状の改善と、脳性麻痺モデルが、本来、自身が持っているところの内在している神経幹細胞が障害部位に誘導していつていると。および、その神経幹細胞が増殖しているということを報告しました。

次ですが、妥当性で、品質に関しましては、ここに書いてありますように、細胞バンクは厚労省の認可を得た細胞バンクの細胞を利用します。ただ、お母さまの感染がないことを否定します。

それから保存している臍帯血のHLAが6座中4座以上一致。これは、先ほど報告しました先行研究で6座中4座以上一致しているほど、より効果が有効だったということもありまして、今回採用いたしました。

それから、保存している臍帯血に菌が入っていない、それからここに書いていますようなウイルスがいずれも陰性であるということも条件にしております。

それから、CD45陽性細胞数が 1×10^6 個以上、かつ生存率が60%以上です。この4番は、先行しました自家臍帯血の条件でもこの条件でやりましたので、今回もそれを踏襲します。

ちょっとビジーなスライドで申し訳ありません。ご家族の希望によりまして、かかりつけの産婦人科等で臍帯血を採取していただきまして、分離して、液体窒素で保存です。で、その臍帯血を使いたいというご家族からの申し出がありましたら、種々検査を行いまして、適合した場合に初めて対象者に輸血するという流れです。

これは有核もです。流れは一緒です。

今回の研究の目的ですが、安全性の評価でございます。それから、主要評価項目としましては、有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度および時期であります。

副次の目的といたしましては、効果ということで、発達と運動の評価および画像、脳波の投与前後での比較を行います。それから、投与しました臍帯血細胞の CD45 陽性細胞数と臨床症状の改善に相関があるかどうか。といったことを調べることを目的といたします。

副次評価項目は、いっぱい書いておりますが、ここは省きます。

単核球は、最初に説明いたしましたように、2016年3月までは Ficoll 法だったので、Ficoll 法で採れるところの単核球細胞の症例数が、いろいろな計算式でやりまして、少ないので、3例です。今日において、2018年4月以降は HES 法で採られる有核細胞数の数が増えてきていますので、いろいろ計算式をやりまして、5例というふうになりました。

登録期間はこのような期間です。観察期間は投与後 2 年間の予定であります。だから有核細胞数は 2018年4月からです。

失礼しました、もう一回説明します。Ficoll 法で採られるところの単核球細胞は、2016年3月末までが主で、それから、有核細胞、HES 法での方法は、2016年4月から段階的に始めまして、2018年4月以降は HES 法のみになっております。ということで、HES 法で採取されるところの有核細胞数のほうが多く症例があるということで、5例というふうにしております。

3番に移ります。対象者は1歳以上7歳未満の症例です。脳性麻痺の診断を受けている症例、それから中等以上の低酸素性虚血性脳症の診断を受けている症例を対象としております。それから、保存している臍帯血と受血者の HLA が 6 座中 4 座以上一致していること。それから、代諾者からの同意の得られている症例を対象とします。

ビジーなスライドで申し訳ございません。これは患者さんにまず受診していただき、HLA、血液検査、それからお母さまの感染症の検査等をまずやります。それで許可を得られますと、細胞バンクから保存している細胞の一部を送っていただきまして、HLA、それからウイルス感染、細菌感染がないかどうかのチェックをします。このデータが集まって、第1回目の症例検討委員会を行います。それでゴーサインが出ましたら、初めてエントリーできるというふういたします。

それで、約2週間前ぐらいに入院してきていただきまして、種々の検査を行います。これは受血者の検査です。さらに細胞を送っていただいて、細胞の中にやはり菌が入っていないかなどもチェックしまして、これらのデータがそろって、第2回目の症例検討委員会を行いまして、ここで OK が出て、初めて対象者に輸血をするという形であります。

輸血後は約6週間ほど入院していただきまして、その後は半年、1年後、2年後に観察入院をしていただく予定です。もちろん、その間の期間もメールや電話等で受血者のご家族との接触をもって状態を聞き、観察していく予定です。

これもビジーなスライドで申し訳ありません。先ほど口で言ったことの検査を、どのタイミングですかということを書いたものであります。

実際に臍帯血を投与する前後の予定を書いております。第2回目の症例検討委員会、これは-1と書いてありますが、-2~-1というのが正解ですが、症例委員会を開いてゴーサインが出ますと、実際に臍帯血を投与する約12時間前にシクロスポリンの点滴静注を行います。

で、当日のこの時間帯に、もう一度シクロスポリンの静注。それからハプトグロビンを1時間前に点

滴静注しまして、30分前にプレドニゾロンを静注します。それで同胞の臍帯血を、約1時間かけて投与を行います。その後もハプトグロビンを、ここに書いていますように、特に赤血球のA、B、O型の**major mismatch**の場合にはこういう投与量で、なおかつ尿潜血が2+以上認められた場合は、ハプトグロビンをさらに投与して、結局、尿の検査に関しましては、臍帯血投与後6時間までは観察していきます。

これは私どもの主に白血病の患者さんなので、**major mismatch**が起こった人の場合に、尿鮮血が出る場合がだいたい6時間以内に収まることが多いので、そういうことを基に、それから、当方の血液内科グループもそのようにしておりますので、それに準じて、投与後6時間は最低でも検尿をチェックしていきます。

投与翌日からはシクロスポリンを同じく投与します。

投与2日後にシクロスポリンの血中濃度を測り、内服に変えるんですが、ここで内服の量を調整します。

シクロスポリンに関しましては、計14日間の投与を予定しております。これはなぜ14日間かといいますと、先行している外国の臨床研究では、2週間投与という記載が複数認められましたので、今回もそれを採用いたしました。

倫理的配慮ですが、ここに書いていますとおりでございます。個々の説明は省きます。

最後に目標ということなんですが、2016年12月に許可を得て、2017年から自身の、自家の臍帯血輸血を行いまして、約1年で6症例、計画の6症例をエントリーすることができまして、予定としますと来年の3月までの3年間の観察期間中でございます。で、今年、同胞のこれが認められればいいな、というふうに考えております。

私からの説明は以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。今回も先ほどと同様に Web 審議のために、委員からの質問とそれに対する申請者からの回答について、事前に質疑応答を行っておりますので、事務局のほうから当該質疑応答について、ご説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。事前の質疑応答につきまして、論点整理したものをご用意させていただきましたので、資料3-2-23をご覧くださいと思います。今、画面を共有させていただきます。

本件における事前の質疑応答につきましては、7つの論点に分けて、分類してまとめております。その中で、資料の修正などにより反映済みの質疑などにつきましては除いた、主な質疑応答につきまして簡単にご説明申し上げます。

まず1. 2つの研究の違いにつきましては、先ほどご説明いただきましたけれども、研究で使用されております同胞の臍帯血が、原則2016年3月を境に Ficoll 法から HES 法で処理されるようになったという違いにより、それぞれのエントリーされる計画が異なるということや、それぞれの計画で用いられる細胞群の性質や有効性に同等性があると考えられることなどについて、ご回答いただいております。

次に2. 安全性・有効性につきましては、2017年より、同じく先ほどご紹介いただきました高知大学で実施されました、脳性麻痺に対する自家臍帯血輸血について、安全性と有効性が確認されたことをご回答いただいております。

3の細胞提供につきましては、異父兄弟の臍帯血も使用可能とすることや、民間の臍帯血バンク利用

者や脳性麻痺の発症率から計算すると、設定症例数が今回確保できると考えられること、また、本研究計画提出日までに保管された臍帯血を利用することとしておりまして、この研究のために新たに臍帯血を採取するとはない、ということなどをご回答いただいております。

最後に4の対象疾病につきましては、脳性麻痺の対象とする疾病の範囲をお答えいただきまして、また、疾病の表現につきましても、申請書類の中で統一いただいているということをご回答いただいております。

その他の質問事項につきましては、提出資料等に既に追記などをいただいておりますので、割愛させていただきます。

事務局からは以上になります。

○山口部会長代理 ありがとうございます。今、事務局のほうから説明いただきましたけれども、申請者のほうからこの説明について、追加の事項はございますでしょうか。

○高知大学（藤枝） 特にございません。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。それでは、委員のほうから申請者への追加質問や指摘事項がございましたら、よろしく願いいたします。まず松山先生からいきましょうか。お願いいたします。

○松山委員 申請者にお聞きしたいんですけども、きょうだいが、上のきょうだいの場合と下のきょうだいの場合を定めていないということが記載されています。そうすると、脳性小児麻痺の子を救うために挙児希望になるという可能性もあって、ここの倫理に関しては、どのようなご議論をなされたでしょうか。

○高知大学（藤枝） ご指摘のとおりです。私どもも今、それを一番悩んでおりまして。結論から先に申しますと、私どもがそれを最終的に、特に上のお子さまが脳性麻痺のときに、その子の治療のために第2子をもうけるかどうかということに関しては、ご家族の判断ということになりますので、私どももそこに関しては、そこまで踏み込めないというか、そのために挙児をすることはできないかなと思って、実はずっとそのあたりは悩んでおりまして、まだ正直言いますと、結論は出ていないというのが本当です。

ということで、親御さんにどう説明するかというと、こういう方法がありますと。それに関してどのような、もう一人子どもを産むかどうかということに関しては、家族の選択に任せるということになります。ただし、そのときに説明をするのが、下の子の臍帯血を利用することになりますので、下の子の臍帯血はなくなるということにもなりますよ、というところまでも説明した上で、ご家族というかご両親に決めていただくというのが、現在の流れであります。

ということで、倫理的なことに関しては、正直言いまして完全な回答を持っておりません。

○松山委員 この部分に関して特定認定再生医療等委員会で、通常であればかなり深い議論がなされていると思うので、その部分の議事録を見させていただいて、いったん引き取らせていただければありがたいと思っています。

○山口部会長代理 ありがとうございます。他に、どうぞ、高橋先生。

○高橋委員 特定認定のお話も出たんですけども、論理面についてはだいぶ話し合っ、これから臍帯血バンクに登録する細胞は使わないというふうに、今回の臨床研究はしたと思うので、先ほどの、

その先の答えかなと。

○高知大学（藤枝） 申し訳ないです、そのとおりです。今回の臨床研究に関しましては、既にバンクに預かっている症例のみで行います。

○高橋委員 はい。

○岡野委員 よろしいですか。

○山口部会長代理 どうぞ。

○岡野委員 これまで同胞の細胞を使った研究から stepwise に研究を進展されていまして、大変素晴らしいと思います。また、これまであまりいい治療法がなかった疾患ですので、ぜひ頑張ってくださいと思います。

○高知大学（藤枝） ありがとうございます。

○岡野委員 ちょっと見落としているかもしれませんが、私が。かなりこれは症例によって、虚血の程度とか低酸素の程度とかで、症状がかなり variable ですよね、症例ごとに。

○高知大学（藤枝） はい。

○岡野委員 臨床研究で、まずは安全性からということだと思わんですけれども、やはり有効性に関して何らかの定量的な評価。何をコントロールとして使って評価するかとか、あるいはMRIなどで白質を見るとか、そこら辺の定量的な評価とコントロールについて、少し教えていただけませんかでしょうか。

○高知大学（藤枝） ありがとうございます。今回は第I相ということもありましてコントロールがないので、どのように、特に運動面をどのように評価するかということなんですが、あの資料を渡せたらいいんですが。

○岡野委員 Historical control でもかなり variable だと思うので。

○高知大学（藤枝） それで、Russell 先生らが出している、これは世界的にも認められている、リハビリの世界では認められているのがありまして、年齢と運動障害度によって1年後とかの、どれぐらいの改善度が得られるか、スコアリングがあるんですけれども、その計算式がありまして、私どももそれで計算をした上で、どれぐらい改善しているかということを見ていこうと。すいません、今、資料を見せます。

○岡野委員 じゃあ、そのようなクライテリアが一応この領域というか、研究者のフィールドでは、これを皆さん、使っていらっしゃるという。

○高知大学（藤枝） そうですね。これは現在先行しているデューク大学も採用している評価方法なので、私どももそれを使おうと思っています。

○飛松委員 飛松ですけれども。

○山口部会長代理 よろしくお願ひします。

○飛松委員 安全性に関しては評価できると思うんですが、有効性に関しては難しいのではないかと。というのは、まず対象となる年齢層が1歳~7歳というふうになっていて、運動の発達は、実は脳の成熟を示しているわけなのでありまして、そういたしますと、それはだいたい3歳ぐらいまでかかるというふうにいわれています。そうすると、3歳以降の脳性麻痺の子どもの脳というのは、もう成熟が終わってしまっているわけなので、成熟途上の脳の変化というもの、運動の変化というものと、それ以降の

運動の変化というのは違うわけです。ですから対象を、もし本当に有効性を知りたいければ、成熟がまだ終わっていない段階での脳性麻痺の子どもにこの治療をするということが、本当に有効性を確かめることになる。

ところがもう一つは、先ほど岡野先生も言ったように、原因というか重症度がさまざまなので、それを一つの集団としてくくって有効性を確かめるということは、まだ症例ごとに全然違うので、それは難しいと思います。

研究に水を差す気はないので、有効性についての証明は難しいのではないのかなというのが、私の意見です。

○高知大学（藤枝） ありがとうございます。資料をお見せしたいんですが、ちょっとお待ちください。

例えばこれは自家、自分自身の臍帯血を投与した患者さんです。一番ひどい、寝たきりの子なんですが、約 1 カ月間はほとんど、この赤で示したのが、上のスコアがよければよいほど、例えばこれだと 100%全てできるという意味を示しています。臍帯血を投与するまで、ほとんど改善がなかったんですが、臍帯血をこの時点で投与して、こう伸び代が見られると。本来ならばここの。

○山口部会長代理 すいません、31 をちょっと大きくしていただけますでしょうか。

○高知大学（藤枝） ありがとうございます。1 カ月ほどは何も変わらないんですが、運動能力が。臍帯血を投与しますと、このように赤印の上の上がっていくと。ちなみに、この年齢だと平均がだいたい 0.85 のところを、患者さんの場合は 1.53 まで上がったというようなことも示しました。

それから障害度。この子たちは、何とか歩行器では歩けるんだけど、屋外は歩けないという子どもたちです。先ほど先生がおっしゃられましたように、年齢の低いほど、やはり改善度は大きいです。この世界では 7 歳を過ぎると、ほとんど改善が見られないということが普通にいわれておりますが、この 6.7 歳でエントリーしたお子さんは、このように、ある程度改善が見られるということでありまして。やはり低年齢にほうが、先ほど先生がおっしゃったように、非常に改善はいいです。このように、ほとんど改善のない、リハビリとほぼあまり変わらない子もいます。それから、こういった人もいらっしゃいます。

先ほどの、アメリカのデューク大学が採用しているやつです。年齢と障害度によって 1 年後にどれぐらい改善するかという、実際の予測値と実測値の差を求めた図です。こちらの青いボックスが、細胞の投与量が多いほどリハビリ単独よりも有意に改善したという群なんですが、IQR が -0.4~4.5 です。この赤で示しているのが自家臍帯血の例の群の、予測値からどれぐらい上回っているかというのをプロットしております。ほぼデューク大学グループの有意に改善が認められたという群とほぼ同じ、匹敵するぐらいの改善度は得られているかなというふうには思っております。

以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。他にご質問、ございますでしょうか。

○後藤委員 すいません、後藤ですけれども。

○山口部会長代理 よろしく申し上げます。

○後藤委員 ありがとうございます。一つ確認なのはすけれども、さっき高橋先生がおっしゃったように、既にある臍帯血しか使わない研究であるということでもよろしいんですね。

○高知大学（藤枝） 今回はそうなのですが。

○後藤委員 わかりました。将来的なことは先ほどご説明があったので理解しています。

もう一点ののですけれども、こちらはご質問なんです。きょうだいの臍帯血を全て使われるという話ですね。きょうだいは、先ほどの関係で、人に使われるということよりは、自分が何かあったときに使うために保存している。これをきょうだいが使ってしまうと、その後自分に何かあったときに使えなくなる。

○高知大学（藤枝） はい。

○後藤委員 私のすごく素人の質問で申し訳ないのですけれども、これは全部使わないといけないものなんでしょうか。臍帯血の保存の量とか、あと、例えばそれを増やして何とかするとか、そういうことはそもそもできないのか、今回はやらないのか。その点についてちょっと伺えればと思います。

○高知大学（藤枝） ありがとうございます。先行研究、あくまで自家臍帯血の話ですが、自家臍帯血と、同胞もありましたね。現在、先行研究の人たちの多くの結論が、投与細胞数が多ければ多いほどよいと報告されています。具体的に言いますと、体重 kg 当たり 2×10^7 個以上入れると、より臨床改善がいいというのは、ほぼコンセンサスが得られつつあるんですけれども、私どもが自家臍帯血でやった 6 例では、この後ろの数字が体重 kg 当たりの細胞の個数なんですけど、6 例と少ないので結論は言えませんが、少なくとも私どもの自家臍帯血では、投与細胞数と改善度はあまり有意な相関が見られなかったというのがあります。

ということで、話を戻しますと、投与細胞数が体重当たり多ければ多いほどいいというのが流れですので、できるだけ、やはり多くの細胞を入れたいなというのが希望としてありまして。となると、保存してある臍帯血を全部使いたいなというふうに、現時点では考えております。

先生が言われますように、細胞数を増やすような操作ができて、保存する細胞数を増やすことができれば、これに越したことはないんですが、現時点ではまだそこまでいっていないというところが現実です。

○後藤委員 今のご説明ですと、今までの自家のご研究だと、あまり増えても影響ないということでしたら、今回提供者であるきょうだいのために少し取っておくということというのは、お考えにならなかったのか。取っておいても、その数が少なければ取っておく意味がないのかという点は、いかがでしょう。

○高知大学（藤枝） なるほど、細胞数が少ない場合には、じゃあ保存している細胞数が少ないから残しておく価値はないかどうかというと、ちょっとそれは別問題でして。投与される側だけの話をすると、細胞数が多ければ多いほうがいいんだろうなというふうな、先行研究ではそうなっています。

ただし、私どもの少ない 6 症例では、そこまでの結論は至っていないという現実がありますので、じゃあどうするかということになると、やはり投与できる細胞数は全て使いたいというのが一つと、この自家のときの保存している細胞数は決して、ご覧になっていただければ分かりますように、最大でも 2.5 で、あとはほとんど 2.0 未満なんです。ということもありまして、恐らく想像するに、今保存してある臍帯血の細胞数は決して多くないだろう。体重 kg 当たりにすると多くないだろうなというふうに推測しますので、全て投与したいなというふうに思っております。

○山口部会長代理 ありがとうございます。確認なのですがすけれども、投与目的細胞数としては、CD45 陽性細胞が、このプロ kg 当たりの細胞数としては、そういう設定になっているのでしょうか。それと関連して、その中のどの細胞が有効なのかということについては、何らかの先行研究、あるいは先生方の研究で示唆されるようなものはございますでしょうか。

○高知大学（藤枝） 投与基準のところ、CD45 陽性細胞が 1.2×10^6 個以上という項目を付けております。これは、日本の公的バンクに保存されている臍帯血細胞の数は、だいたい最低が 1.2×10^6 という記載がありましたので、それに準じてそういう基準にしました。

それで、私どもがやった経験、この6例しかありませんけれども、どの細胞数が、特に CD34 といわれるところの血液、幹細胞、および CD45 陽性の細胞との臨床効果の相関はございませんでした。

○山口部会長代理 ありがとうございます。それ以外にございませんでしょうか。

○梅澤委員 世界で行われているということは理解しました。わが国でも、例えば東京慈恵会医科大学とか大阪市立大学とか、もしやっているようであれば教えてください。

○高知大学（藤枝） 大阪市立大のグループが新生児にやっております。ただし、それは自家臍帯血でございます。

○山口部会長代理 ありがとうございます。

[Redacted content]

○飛松委員 飛松です。

○山口部会長代理 どうぞ。

○飛松委員 2件、言わせてください。先ほどの治療の有効性のところに関して、2歳で歩行器歩行をしているような子どもは全然軽いお子さんたちで、その後、独歩が可能になる。普通とは言いませんが、杖なしで歩けるようになる可能性というのは十分あります。

もう一つは、先ほどの同胞の臍帯血を全部使ってしまうことについてですが、お答えが、そうしたいと言っているだけであって、その倫理的な妥当性に関してのご返答はいただけなかったというふうに理解しています。

以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。時間がかかなり超過してしまいましたので、質問のところはこの辺で打ち切らせてもらってもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。申請者の方は、一度退出していただけますでしょうか。これから議論をさせていただければというふうに思います。

○高知大学（藤枝） ありがとうございます。

○部会長代理 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。今回はかなりいろいろ疑義が残っているままのような、印象を持ったんですけれども、先生方、何かちょっとご意見があれば、感想でももちろん構わないんですけれども、いただけますでしょうか。

○委員 よろしいですか。

○部会長代理 どうぞ、お願いします。

○委員 すいません、先ほど先生もおっしゃっていたのですけれども、つまり、Aという子どもにはいっぱいあげたほうがいいけれども、Bという子どもには残しておいたほうがいいわけです。そこについてどれだけの考慮をされたのか、今回のご説明で私には分からなかったんです。ですから、その点について、さきほど先生もおっしゃいましたけれども、何が効いているので、その中でどのぐらいの量を使うと、どのぐらいの効果があるのか。その点についてかなり慎重にやっていかないといけない。同胞という自分以外の臍帯血を使う場合全部使っているかどうか倫理的に私は大きな疑問があります。

同胞が大きくなって、例えば成人で判断能力がある場合にはいいのかもしれないですが、それでもか

なりプレッシャー、家族のためにというプレッシャーがありますし、同胞が小さい子の場合には、はっきり言って、親に相反する2つの判断をさせるという、とても過酷な状況になるので、その点については科学的に妥当な結論を、ご説明をもうちょっといただきたいと思います。

○部会長代理 ありがとうございます。多分、造血幹細胞移植だと、分けて投与するというのはほとんど行えないので、多分、そういうことはあるのだろうと思うんですけども、ただ、小さな子と、ある程度7歳ぐらいになった大きな子と、多分、造血幹細胞のときの必要量というのは変わってきちゃうんです。その辺も含めて、ちょっと回答は十分じゃなかったなという気が、印象は持っております。

○委員 コメントよろしいでしょうか。

○部会長代理 どうぞ、よろしくお願いします。

○委員 倫理のことで、兄を救うために例えば下の子どもを挙児希望するというものは、倫理的にあり得る話でもあると思っていて。この部分はノーというわけでは、僕はないと思うんですけども、もうちょっとしっかりと、特定認定の委員会のほうで議論していただきたかったなというのが、これもまた感想です。

以上です。ありがとうございました。

○部会長代理 ありがとうございます。あと、これは先行研究が自己なので、免疫抑制剤を使っていないと思うのです。今回初めて免疫抑制剤を使うことについて、臨床の先生方から何かご意見。要するに、先行研究と同じような雰囲気の説明されているのですけれども、リスクは随分違ってくると思うんですね。その辺についてはいかがでしょうか。

○委員 ちょっといいですか。

○部会長代理 どうぞ、お願いします。

○委員 ちょっと神経の研究をしているもので。この臍帯血自身が結局脳の細胞に分化するわけではないので、この手のいわゆる栄養効果のものに関しては、他家移植でも間葉系幹細胞でもよくあるんですけども、免疫抑制剤を使わないというプロトコルは結構多いんです。なぜそれをそちらが選ばなかったかという、ちょっと rationale というのは、やっぱり欲しいと思うんです。やっぱり免疫抑制剤を使うことのリスクはあると思います。使わないと生着は落ちるかもしれないけれども、そもそもこれ、生着してずっと存在するものではないから使わなくてもいいというのは、かなりFDAなんかでもよくいわれていることなので、使うことはちょっと私も違和感を感じていたんですけども。

○部会長代理 ありがとうございます。この一応質問は返してもよろしいでしょうか。

○委員 そうですね。先生も何も言わなかったもので、そうなのかなと。

○部会長代理 どなたかから質問していただけないかなと思っていたのです。ありがとうございます。

○委員 いいでしょうか。

○部会長代理 どうぞ。

○委員 今、先生が言われたことを、ちょっと言おうと思っていたんですけども。これは、やっぱり理論的な背景をもうちょっと説明していただいたほうがいいんじゃないかということ。

それからもう一つ、ドナーの臍帯血を用いることに関しての同意文書があるのですが、代諾者と書いていて、2人書いてあるんですけども、これは恐らくご両親のことを想定されていると思いますが、親権がドナーと患者さんと違うときはどうなるのかなと思います。

○部会長代理 そうですね、そこは一度やりとりの中で少しあったんですけども、離婚されていた場合とか、そういうのも含めて。

○委員 その辺のこの代諾者の資格とか、はっきりしておいたほうが、後で問題にならないと思うのですが。

○部会長代理 分かりました、ありがとうございます。その辺もちょっと含めて、質問を返させていただきます。

今、全てまとめると時間がなくなってしまうんですけども、かなり重大な疑義がいっぱいあるような気がするので、その辺をまとめさせていただいて、向こうにお送りさせていただいて、その回答をもってもう一度、再度審議をしたほうがいいような気がするんですけども、それでよろしいでしょうか。まとめた後、これが抜けているよというようなことがあれば、委員の先生方からまたさらに追記していただければというふうに思います。よろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。では、そのようにさせていただければと思います。事務局のほう、よろしいでしょうか。あと10分ほどで終わるかと思うので、ちょっと延びてしまいますけれども、2題、議論をさせていただければと思うのですけれども。〇〇委員が今、退出されているのですけれども、戻ってきていただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○事務局 はい、今、戻ってきていただいていたかと思います。

○山口部会長代理 じゃあよろしいでしょうか、ちょっとだけ延ばして申し訳ございません。法施行に関連する改正に関するパブリックコメントについてということで、議題4の再生医療等の法施行に関するパブリックコメントの回答について、説明をお願いいたします。

○事務局 それでは議題4についてご説明させていただきます。再生医療等安全性確保法の省令改正案に関するパブリックコメントの結果につきまして、ご説明申し上げます。資料2-1~2-3をお手元にご用意ください。こちらでもお示ししております。

本省令改正案は、前回の第48回再生医療等評価部会におきましてご議論いただき、改正内容につきましてご了解いただいているものでございます。その後、本改正案につきましてはパブリックコメントを実施いたしましたので、あらためてこれまでの経過も含めてご説明申し上げます。

まず資料2-1、画面にありますけれども、こちらをご覧ください。1ポツの背景にありますように、本部会におきまして、昨年7月より再生医療等に係る施策全般の見直しに関しまして検

討をいただいておりますが、12月の中間整理におきまして、背景の2丸目にありますように、ゲノム編集技術について早急に第一種再生医療等技術に分類すべきというようにされております。

これを踏まえまして、2ポツの改正省令案の1丸目にありますように、第一種再生医療等技術につきまして、「遺伝子を改変する操作を行った細胞又は当該細胞に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術を追加する」とされまして、その下に記載しております、法施行規則の第2条第2項につきまして、傍線部の記載を追記する、「若しくは改変する」という、この記載を追記する改正案を前回の部会におきましてご了承いただいております。

当該省令改正の公布・施行につきましては、3ポツの施行期日等にありますように、本年6月ごろを予定しておりますが、その施行・公布に当たり、事前にパブリックコメントを今回実施しております。

その概要につきまして2-2をご覧くださいと思います。1ポツ、パブリックコメントに実施概要の1丸目にありますように、本パブリックコメントにつきましては本年3月4日から4月2日にかけて実施いたしまして、1件のご意見をいただいております。具体的には、一番下に記載しておりますように、賛成であるというようなご意見をいただいております。

最後に資料2-3をご覧くださいと思います。こちらは省令改正案につきまして、厚生労働大臣から厚生科学審議会にご意見を伺っている諮問・付議書でございまして、前回の部会での了承やパブリックコメントを踏まえまして、本省令改正について差し支えないかどうか、本部会であらためてご確認いただければと考えております。

事務局からは以上でございます。

○山口部会長代理 ありがとうございます。前回の部会で改正案について、一度この部会で了承していただいているのですけれども、パブリックコメントを行いましても異論なしということで、前の議論からすれば、このまま進めていただくということになるかと思うんですけれども、何か追加でご意見・ご質問等、ございますでしょうか。

○岡野委員 ちょっといいですか。

○山口部会長代理 どうぞ。

○岡野委員 質問なんですけれども、1枚目に戻していただいているいいですか。今の2枚戻っていただいているいいですか。

○事務局 こちらでございますか。

○岡野委員 そうです。この「一方、ゲノム編集の大半については……」、これはいわゆるCRISPR/Cas9でインデルとか入れるやつは第三種でいいということになりますけれども、あらためて考えて、本当にいいんでしょうか。

○事務局 すいません、こちらの技術について現在含まれていないので、早急に第一種に分類すべきではないかというような指摘をいただいていると。

○岡野委員 そういうことですか。現状では第三種になってしまうが、第一種で考えるべきだということですか、言いたいのは。

○事務局 はい、さようでございます。

○岡野委員 これ、すごい誤解を招くので。ものすごい混乱していたんですけれども、分かりました。

○事務局 資料の作りが悪かったようで、申し訳ございません。

○岡野委員 すごい大胆だなと思ってしまいましたけれども、分かりました。

○山口部会長代理 よろしいでしょうか。ここのときの説明があれかと思うのですけれども、第一種にしようということでございます。

○岡野委員 分かりました。ちょっとこれは。

○山口部会長代理 よろしいでしょうか。

○岡野委員 はい。

○山口部会長代理 じゃあ、改正内容に問題がないということで、進めさせていただければというふうに思います。

○岡野委員 ちょっとこの文章は直されたほうがいいと思います。

○山口部会長代理 分かりました。確認をさせていただいて、もし誤解を招くようだったら、事務局と私のほうで詰めさせていただければと思います。よろしいでしょうか。

○岡野委員 はい。

○山口部会長代理 次の議題に移らせていただきます。議題 5-1 ということで、大阪大学附属病院の第一種再生医療等提供計画です。これは適合の確認で、高橋委員はご退出の対象ではございませんけれども、第一特定委員会において、当該委員会において本件の審査に関わられたということで、事務局のほうから概要の説明をお願いいたします。

○事務局 本件は第 37 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ございます。再生医療等の名称は、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家 iPS 細胞由来角膜上皮細胞シートの first-in-human 臨床研究です。資料は資料番号 3-4-1～19 となっております。

主な変更点につきましては、まず資料 3-4-14 (変更概要シート) をご覧ください。該当箇所としまして実施計画書、こちらは資料番号でいうと 3-4-6 (改訂版研究計画書) となります第 63 ページ、および同意説明書、資料番号 3-4-16 (マスキングなし改訂版同意説明文書) 第 227～229 ページおよび 237 ページ。こちらにおいて、投薬規定の変更がございます。

具体的には、全ての被験者に対するステロイド、抗生剤の使用、また免疫抑制剤 [] 投与の適応となった被験者への、この [] の投与について、その種類、投与量、投与期間を、被験者の状態によって適切に投与できるように修正したこと。また、新たに [] 原疾患の治療のために、 [] とは異なる免疫抑制剤を使用する場合があることについての記載を追加しております。

もう一点、実施計画書、資料 3-4-6、第 69 ページ、および同意説明書、資料 3-4-16、第 231～232 ページにおいて、リンパ球混合試験の際の採血量の変更がありまして、その理由として、採血ごとにリンパ球の回収率に幅があること、 [] などが挙げられております。

その他に関しては、細胞加工施設の名称変更に伴うもの、また、管理者である病院長の変更など、軽微な変更にとどまっております。

本件に関する事前質問としては、資料番号 3-4-19 に事前の質問と回答がございます。まず変更による患者への安全性の影響について質問があり、それに対して申請者からの回答といたしましては、免疫抑制剤の変更については現在の実臨床に合わせた変更であり、
また、副作用の発生については十分な診察および検査を行い、慎重に観察する。という回答が提出されております。

その他の質問といたしましては、免疫抑制剤
使用についての記載についての質問に対しまして、当該部分の文言削除が行われております。

以上でございます。

○部会長代理 ありがとうございます。何か今の説明について、ご意見・ご質問等、ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今の変更について、お認めいただくということでもよろしいでしょうか。

はい、じゃあそういうことにさせていただければと思います。あと最後 1 件でございますので、よろしく願いいたします。

続きまして議題 5-2、名古屋大学附属病院の第一種再生医療等提供計画でございます。荒戸委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条第 5 項の規程に基づき、ご退室をお願いいたします。私は、退室の対象ではないのですけれども、阪大第二特定認定委員会の委員として本件の審査に加わったことを申し添えます。

それでは、よろしいでしょうか。それでは、事務局より概要の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。本件は第 25 回再生医療等評価部会でご審議いただき、適合等について認められた再生医療等提供計画の変更でございます。名称につきましては、「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」でございます。

資料は 3-5-1～14 まででございます。主な変更点につきまして、今お示ししております 3-5-13 をご覧いただければというように思います。

こちらは表の下半分に主な変更点を記載しております。まず最初の変更点といたしましては、1 行目に記載しております研究実施計画書における、アフエレーシス前の除外基準の有熱者および感染症の基準の変更でございます。具体的には、有熱者の体温を 37.2 度から、予防接種における発熱と定義されている 37.5 度に修正しており、また、感染症基準といたしまして使用していた血清 CRP 値につきまして、活動性感染症の指標として特異度が高くないため、除外としております。

その他の変更点といたしましては、説明・同意文書におきまして、サイトカイン放出症候群に対する治療薬として、新規申請の際に適応外治療であったアクテムラ、こちらが追加承認されたことに伴う記載の変更と、本件以外の CAR-T 製剤が昨年保険適応となった旨の記載を追記してございます。

本件の質問事項につきましては 1 件のご質問をいただいております。具体的には、今回の変更により安全性にどのような影響があるかについてご質問いただいております。申請者からは、アフエレーシス前に患者の感染について適切に判断できる基準に見直しているため、患者の安全性については同等以上と考えている旨、ご回答いただいております。

事務局からは以上でございます。

○部会長代理 ありがとうございます。ただいまの名古屋大学のご説明について、何かご意見・ご質問等、ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、本部会としては、この報告についてご了承いただいたということにさせていただければというふうに思いますが、よろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

以上で予定されていた本日の議題は全て終了しました。その他、事務局のほうから何かございますでしょうか。

○事務局 次回の開催につきましては、あらためて調整の上、委員の皆さま方に日程・場所等についてご連絡申し上げます。

事務局からは以上でございます。

○部会長代理 それでは、本日少し延びてしまいまして申し訳ございません、不手際で。本日はどうも皆さま、ありがとうございます。失礼いたします。

○一同 ありがとうございました。