

第50回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和2年6月11日(木)

13:00～

場所 航空会館B101

医政局 研究開発振興課

○日時

令和2年6月11日（木）13:00～15:00

○場所

航空会館 B101 地下1階 東京都港区新橋 1-18-1

○出席者

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 新井委員 梅澤委員 岡野委員 川上委員 掛江委員
木下委員 後藤委員 高田委員 田島委員 花井委員 平川委員 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

○議題

- 1-1 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）
- 1-2 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について（非公開）
- 2 第一種再生医療等提供計画の中間評価に係る報告（非公開）
- 3 再生医療等提供計画に関する定期報告について（公開）
- 4 再生医療等提供計画に関する疾病等報告について（非公開）

○佐々木室長補佐 定刻になりましたので、ただいまから、「第 50 回厚生科学審議会再生医療等評価部会」を開催したいと思います。委員の皆様には、御多忙の折、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 15 名の委員の方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会令第 7 条に定められております定足数に達していることを御報告申し上げます。また、今回の部会から新たに医薬品医療機器総合機構の理事でおられます新井洋由先生に御参画いただいております。新井先生から一言、お願いします。

○新井委員 今日から初めてこの会議に参加させていただきます。もともとは東大の薬学の教授だったのですが、こちらに来ておりまして、PMDA の立場として参加させていただきます。よろしく申し上げます。

○佐々木室長補佐 ありがとうございます。続きまして、本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料はタブレットに格納してございます。配布資料を確認させていただきます。トップページにありますファイルブラウザを開いていただきまして、そのマイプライベートファイルに資料が格納されています。資料といたしましては、00-1 が議事次第、00-2 が座席表、00-3 が委員名簿、そして参考法令などがございまして、実際の資料である資料 1-1-1～1-1-26 が神戸アイセンター病院の資料、資料 1-2-1～1-2-29 が慶應義塾大学の資料、資料 2-1～2-6 が大阪大学の資料、資料 3 が定期報告の資料、資料 4-1～4-4 が疾病報告に係る資料です。もし不足等がございましたらお知らせいただければと思います。

それでは、以降の議事運営につきましては、福井部会長にお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○福井部会長 よろしくお願いたします。前回、お休みしまして失礼いたしました。議事次第を御覧いただきますと本日は 4 件ございますが、大部分の時間を最初の神戸アイセンター、慶應義塾大学からの新規案件に使うことになると思いますので、よろしくお願いたします。最初に、神戸アイセンター病院からの適合性確認についてです。前回、ディスカッションされまして、そのときに承認するかどうか悩まれたような文章もございましたけれども、本日はいろいろな質問などにもお答えいただいているようですので、それらについての検討をお願いしたいと思います。それでは、最初に、事務局より概要の説明をお願いいたします。

○佐々木室長補佐 ありがとうございます。本件につきましては、神戸アイセンター病院による臨床研究で、前回、継続審議となった案件です。再生医療等の名称につきましては、「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、先ほど申し上げた資料 1-1-1 から資料 1-1-26 となっています。資料 1-1-24 につきましては、前回評価部会での質疑応答、また、資料 1-1-25 につきましては、前回評価部会以降の質疑応答をまとめてございます。事務局からは以上です。

○福井部会長 それでは、申請者の方々にお入りいただきます。

それでは始めたいと思います。本提供計画の概要と事前質問に対する回答を、恐縮ですがけれども 10 分程度でプレゼンテーションをお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○神戸アイセンター病院 もう一度、概略からということですね。

○福井部会長 簡単で結構ですので、お願いします。

○神戸アイセンター病院 そうしましたら、資料 1-1-23 の説明資料というのがありますので、前回同様に簡単に、おさらいというか説明させていただきます。今回の研究の概要ですけれども、網膜色素変性という網膜の視細胞が変性して消失する疾患に対しまして、iPS 細胞から作製しました網膜の組織を移植する、視細胞自体の補充をするという臨床研究になります。

これまで行ってきました iPS 細胞を使った網膜の再生医療と異なる点は、これまでは色素上皮細胞と言いまして、視細胞の光を感じる細胞の維持、メンテナンスを行う細胞を、これまでは移植して視細胞の保護という効果を狙っていたものですが、今回は光を感じる視細胞そのものを移植して神経回路につながって、視機能が改善する可能性があるかどうかというのを見る研究ということになります。

そうしましたら、科学的妥当性に関しては、万代のほうから説明をさせていただきたいと思います。

○神戸アイセンター病院 9 ページ、10 ページで前臨床研究のまとめにいきますけれども、視細胞がなくなる病気です。このように視細胞が網膜の中の次にある細胞とつながって、この神経節細胞、赤く囲まれた視神経の細胞を発火させることによって物が見えているので、ここで視細胞あるいは網膜組織を移植することによって、実際にシナプスと呼ばれる神経の接合ができるかどうかということと、移植した後でこの視神経の細胞が実際に反応するかどうか、プラス行動試験ということで前臨床研究を行っています。

神経ネットワークの再建ですので、詳細な検討はマウスの同種移植で行って、似たような傾向がヒトの組織をいろいろな動物にまで移植しても見られることをもって、ヒトにおける臨床研究を行うという形をとっています。移植した後の成熟と、今申しましたシナプスの形成、それから視神経の細胞の反応と視能検査ということで行っていますが、12 ページにありますように、移植後にきれいに成熟した視細胞ができてくるということ。

それから、その次の 13 ページにありますように、実際にホストと移植した視細胞の神経細胞同士がちゃんとつながるということ。それから移植後に、移植していない動物の眼では見られないような反応が、ちゃんと視神経の細胞で光に対する反応、回復が見られるということも確認しまして、あと、マウス・マウス同種では行動検査も見ています。ヒトの組織をサルに移植したものでは、視野検査を、トレーニングしたりして大変なので数はこなせていないのですが、1 眼で視野の回復といったものは観察したりしています。

あと、安全性に関しましても造腫瘍性試験を行いまして、移植片由来の腫瘍形成といったものは見られていません。網膜の前駆細胞を移植するのですが、発生に伴って増殖細胞

というものが経時的に減っていくということも確認しています。

○神戸アイセンター病院 そうしましたら、臨床研究の実際、患者さんに対する部分について引き続き説明いたします。スライドの 15 枚目になります。対象は網膜色素変性の患者さんで、矯正視力 0.2 未満、これは指定難病の最重症になります。ハンフリー視野検査で Mean Deviation、MD 値が-30dB 未満というのは、視野がかなり狭窄して、中心しか残っていない患者さんということになります。

移植手術は、その次のスライドになりますが、視細胞が失われた網膜下に iPS 細胞から作った網膜シートを手術で移植します。サイズは [REDACTED] で、このように眼底の中では、およそこの図に示したように中心付近に最大 3 枚、シートを移植する手術になります。

経過観察ですけれども、1 年間予定しております、1 年間で評価は、網膜シートが生着して拒絶あるいは過剰増殖を起こさないことを確認すること。それから、副次的評価項目として、移植手術に伴う合併症などが無いこと。あとは視機能評価というのを評価する予定にしております。

18 枚目のスライドですが、これは移植片の生着の評価です。OCT という光学的に網膜の断層撮影をする検査機械で、移植部位の網膜厚、網膜シートの性状について観察していきます。厚み、大きさなども評価して行って、拒絶反応による組織の破壊、消失あるいは種瘍形成化などによる増殖が起こらないことを確認していきます。

患者さんに対する配慮ですけれども、視機能が非常に悪い方、実際には光が分かるかどうかぐらいの方が、恐らく対象になると考えていますので事前の説明など、それから通院に関する御負担などについては十分配慮してまいります。それから、同種移植ということで、他人の iPS 細胞から作製した網膜シートですから、免疫拒絶反応に対して免疫抑制剤の投与を行う予定にしています。そういった全身状態に関しても内科との連携で進めていきたいと考えております。

最後に、既存の治療法との比較ですけれども、これまで根本的原因の治療法というのはありませんでした。遺伝子治療や人工網膜などは研究段階ですけれども、今回、初めて組織化した網膜シートを移植して、神経回路につながるかどうかを見る予定にしております。今後、治験なども踏まえてまた進めていきたいと考えている、そういう内容となります。概要については以上ですが、このまま前回の追加の。

○福井部会長 いろいろ御質問があったと思いますので、それに対する回答をお願いしたいと思います。

○神戸アイセンター病院 そうしましたら、追加で出させていただいた資料は修正を加えています。1-1-5 ですね、同意文書の修正と、追加で 1-1-6、同意文書の電子コードが入っているもの、それと 1-1-7 の事前説明文書、それから一番下の 1-1-26、音声コード原稿というのがあります。論点整理の 1-1-25 の資料に沿って説明をさせていただきたいと思いません。

1 つ目に有効性について、機能的な評価というのも主要評価項目に加えてはいかがかと

いう御指摘を頂いておりますが、非常に低視力の方でして、光が分かるかどうかぐらいの方の場合は、なかなか電気生理学的な検査、いわゆる眼科で行われるような検査では、現状、なかなか反応が十分拾えるというところまでは難しいと考えております。あと、視機能の検査として、患者さん自身が自覚的に見えるかどうかというのは多数検査を予定していますが、客観的な検査というのは探索的に行うということで、多局所 ERG、局所 ERG、網膜電図ですね、それから瞳孔の反応、対光反応が増大するか否かといったところを予定しております。主要評価項目に関しては、やはり視機能検査の場合は検出不可能であって結果が得られなかった場合に、研究自体の妥当性が否定されるという状態は避けたいので、今回は解剖学的に移植したシートが、増殖あるいは消失しないという客観的な評価を主要評価項目としていて、視機能については検出できれば有効であると言えますのですが、検出できなかった場合にも研究自体が妥当ではないという証明にはならないと考えていますので、副次的評価というふうに設定しております。これが1つ目の回答になります。

安全性ですが、シクロスポリンの併用については、御指摘のとおり副作用等々については説明文書に記入していたのですが、それに対する対処の記載が十分でなかったので、当院、アイセンター病院は眼科単科の病院ですけれども、研究協力機関として総合病院の神戸市立医療センター中央市民病院の内科と連携して、そういった何らかの有害事象なりが起こった場合の対応をさせていただく旨を追加して記載しております。

同意説明文書については、内容についてかなりボリュームが多くて、患者さん側の負担になるのではないかとといった御指摘は頂いたのですが、ここは各項目について丁寧に説明をさせていただく必要があると考えましたので、説明の前に、このようなボリュームで説明をする予定ですといったところで、大まかな分量を先に認識してもらおうという意味で追加でお出しした 1-1-6 の事前説明文書を作成しました。その後、フルボリュームの同意説明文書というのを読み上げて説明を聞いていただく予定にしております。

それから、イラストを含めたオーディオの原稿といった所ですが、これは Uni-Voice という日本視覚障がい情報普及支援協会という所から出ているアプリがありまして、スマートフォンなどにインストールして使うアプリです。この同意文書、後で追加で出させていただいた同意文書のほうで、1-1-6 ですね、この各ページに大きめの音声コードを付けさせていただいております。これは、この文書をそのまま読み上げているわけではないのですが、もう1つ、1-1-26 の原稿のひらがな打ちのテキストファイルがありますけれども、それをコード化したものがここにコードとして入っていて、これをかざすと読み上げてくれるという仕組みでやっています。これを使っていれば患者さんも、いつでも読み上げてもらえると、あとでページごとに確認していただくこともできるという対応をとっています。イラスト部分に関して、イラストをテキストで説明したものがこのコードとなって入っております。というのが、同意文書の御指摘に関わる回答として準備させていただいたものになります。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。申請者の先生方への御質問を委員の先生方から受

け付けたいと思いますが、いかがでしょうか。梅澤先生、どうぞ。

○梅澤委員 シクロスポリンに関する適切な回答、ありがとうございます。病院の中に内科の先生はいらっしゃらないということであったとしても、きちっと近くの病院の内科の先生と連携を取るということですので、是非、その方向でよろしくお願いいたします。あと、具体的に眼科の病気でシクロスポリンとかステロイドの全身投与を6か月する御病気というのはあるのですか。もし慣れていけばそれで大丈夫でしょうし、そうでなければ連携をしっかりとお願い申し上げます。

○神戸アイセンター病院 一般的に角膜移植であったりとか、それから、ぶどう膜炎の自己免疫疾患といったものではシクロスポリンなど、そのほかの免疫抑制剤、ステロイドを使った治療というのは長期にわたって受けておられる患者さんもいまして、眼科におけるそういった疾患の専門のドクターはアイセンターにいますので、一緒に診ていく予定にしております。

○梅澤委員 承りました。ありがとうございます。もう1点、短い質問です。■の特定細胞化合物をRPEの上に張るということで、今までRPE等で移植しているのに慣れていらっしゃるのでしょうか。RPEの上にペタッと張るイメージですか。向きを気をつけながら張るというイメージですか。そこに網膜はもう存在していないので、存在していない所に張るというイメージなのか、又は、もうちょっと違うイメージなのか、簡単に教えてください。

○神戸アイセンター病院 網膜剥離を起こしますと、網膜と色素上皮の間にスペースができるのですが、その中に流し込むというイメージです。水を引かせるので、引かせてあげるとその間に固定されるという形です。

○梅澤委員 プクッと剥がれてしまっているところで。

○神戸アイセンター病院 まず剥がして。

○梅澤委員 剥がして。

○神戸アイセンター病院 そこに入れる形です。

○梅澤委員 入れて、そして剥がした網膜を、また元へ戻す感じで。

○神戸アイセンター病院 そうですね、水をそっと抜くと、そのまま網膜がくっつきます。

○梅澤委員 張り付けて、そこにはレーザー治療とかはするのですか。

○神戸アイセンター病院 レーザーはしなくても、くっつくことは分かっていますので。

○梅澤委員 分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。それ以外に、岡野先生、どうぞ。

○岡野委員 視機能検査につきまして、探索的項目ですけど、入れていただいたということで、結論から言いますと納得いたしました。元より、これがポジティブに出ないからといって研究が失敗だと我々は言っているわけではなくて、世界で初めての移植で機能回復うんぬんというのは学問的に可能な、特段、すごい機械を使うわけではないですから、日常的に臨床で使っているものですから、検討しておかないと、次の段階に進むときのベー

スにならないし、再生医療をサイエンスとして進める上では、国際的に発信するためにはそういうデータが、やっていませんというのと、ポジティブに出なかったとでは全然意味が違うと思うので、是非、これをやっていただければと思っています。別にその結果は問いませんけれども、やることと、しっかりそれをやって結果を出していただくということは次のステップを考えると大事だと思いますので、是非、副次項目で結構ですから御検討いただければと思っています。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。先に掛江先生から。

○掛江委員 すみません。同意説明についての御回答の所について質問させていただきたいのですが、そもそもこの委員会からの意見として、もう少し簡略化した説明があったほうがいいのではないかとということがあり、それに対して、簡単な事前説明文書を作成してくださったと理解して拝見したのですが、これ、事前説明文書の説明文書の内容自体をサマライズしたものではなくて、これから長い説明をしますよという前置きをしているだけのものですね。これはサマライズしたものではなくて、前置きの文書にされたところに何か意図があるのかどうかということ伺わせていただければと思います。

○神戸アイセンター病院 簡略化しますと、どうしても恣意的に入っていない所とかがあって、長くなっても全部説明することが必要なのではないかと私たちは考えましたので、そういう形を取らせていただいています。

○掛江委員 恐らく一般的に、ときどきあるのは、短い簡単なサマライズした説明文書があって、詳しい説明文書があって、両方を使ってきちんと御理解いただくということになるのですが、つまり簡単な要約版も作っておきましょうみたいなのがよくあるパターンです。今回はそれではなくて、あくまでも前置き文書にとどめられたというのは、どうなのかなと。必ず詳しい説明文書を御理解いただくプロセスはあるのですが、それでも簡略化したものは作らないほうがいいのかという御判断だったということですか。

○神戸アイセンター病院 作らないほうがいいのかは考えていないのですが、どこも重要なので、簡略化というのが、この研究に関わる中で相談させていただいたので、余り簡単にしてしまって研究の意図を十分伝え切れるのかなというのが、最終的に疑問が残るところで今回はそういう形で、一応、回答させていただきました。

○掛江委員 分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 全部説明すると何分ぐらいかかりそうな内容なのでしょうか。

○神戸アイセンター病院 読み上げを聞いていただくだけだと、30分ぐらいで終わるのですけれども。

○福井部会長 30分くらい。

○神戸アイセンター病院 ただ、アプリで読み上げると、スピードは患者さんの聞きたいスピードで聞いていただくことになりますので。

○福井部会長 分かりました。

○神戸アイセンター病院 1つ付け加えておきますと、見えない患者さんですので、耳か

らの情報を得ることにはすごく慣れておられて、普段からすごい情報量を耳から聞いたりするので、私たちが聞いて大変ではないかと思うよりは、多分、私たちが読むように聞いていただけるかなと思っています。

○掛江委員 今回、読み上げのほうも拝見して、図や写真の説明も読み上げ原稿に入っていて、ちゃんと説明を口頭でしてくださることは確認しておりますので、非常に丁寧な対応をしていただいているというのは理解しているのですが、なぜ説明文書の要約版を作らなかったのかなというところだけ、ちょっと引っかかりましたので質問させていただきました。ありがとうございます。

○福井部会長 木下先生、どうぞ。

○木下委員 ちょっと教えていただきたいのですが、プライマリーエンドポイントが OCT による網膜の厚さですね。二次元的なところはしっかりと把握できるのでしょうか。最初に入れたシートが場合によっては大きくなる、あるいは小さくなるというところ、それから、3枚のシートを入れた場合にオーバーラップしたりということもあり得ると思うのです。最終的な生着はいいのですが、機能解析に行く前のところとして構造的にしっかりと、これはうまくいったなというか、そういうところが把握できる二次元的なところの把握はどういうふうになるのか、興味があって聞かせていただきたいと思います。

○神戸アイセンター病院 移植片のサイズというのは、二次元的には眼底写真、自発蛍光の写真を使って、眼底写真での評価、サイズを測るところになりますので、厚み情報に関しては OCT を使ったものといったことです。

○神戸アイセンター病院 今、OCT 情報を三次元に起こして XY での位置も分かりますので、実際には OCT で見たほうが、ここまであるというのはきっちり分かるので。

○木下委員 明確に分かるわけですね。

○神戸アイセンター病院 と思います。

○木下委員 オーバーラップはどうですか。

○神戸アイセンター病院 オーバーラップも、OCT 情報と眼底情報を組み合わせたら、この部分は重なっているというのは分かると思います。

○木下委員 分かりました。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。今回、これは確か 2、3 個のオルガノイド的なものを入れるという話だと思いますが、将来的に視機能を非常によくするためには、どれくらいのもを移植することになりそうなのでしょうか。

○神戸アイセンター病院 広ければ広いほど検出はしやすくなると思います。なので、例えば視野で何度ぐらい見えたら、本人がはっきり見えるようになったと自覚するかと言うと、面積的に言えば例えば今のシートが ■■■ 枚ぐらい入ると、盲点と同じぐらいのサイズになります。

○福井部会長 そうですか。

○神戸アイセンター病院 なので、それに相当した範囲での対応になってくると思います

ので、数が入れば、なるべくたくさん入れられたほうがということになります。

○福井部会長 ありがとうございます。花井委員、どうぞ。

○花井委員 説明の所で、マウスで4割という具体的数字が入っていますね。素人で分からないのですが、マウスに移植したときの面積とヒトの場合との比率は大きく差があって、マウスの場合のほうが多ければ、4割という数字が過剰な期待をもたらすのではないかと思います。その辺はマウスでは4割だけれども、ヒトでは全く分かりませんという説明だと、ネズミでは4割なんだからヒトでも4割を基準に利益を得る可能性として受け取ると思いますが、4割という数字は面積のことも含めて妥当なのですかね。マウスでは4割だけれどもヒトではというのは、どうしても比較対象として聞いてしまうと思います。

○神戸アイセンター病院 一応、今回の投与量では、はっきり認識できない可能性もあるということは踏まえて説明していますので。

○花井委員 マウスの場合は今回、ヒトより面積はかなり広く移植したということはあるのですか。

○神戸アイセンター病院 相対的には、マウスにとってのほうが広い範囲で移植した形での結果を見ていることになります。

○花井委員 そうですね。そうすると、4割という数字が独り歩きするかもしれないなとちょっと思いました。

○福井部会長 よろしいですか。ほかにはございませんか。それでは、ないようでしたら、適合性確認についての審議を行いますので、申請者の先生方は御退室をお願いしたいと思います。

それでは、ただいまの提供計画の再生医療等提供基準への適合性についての審議をお願いしたいと思います。御意見等がございましたらお願いいたします。■■■先生、どうぞ。

○委員 適合性という意味で適合していると思っておりますので、どこまで求めるかという話で、先ほど御質問させていただいた同意説明文書が非常に長し、難しいのではないかとこの前回の指摘、この指摘をしたのは私ではないので、質問された先生はこの回答で満足されたのかどうか気になっているのと、一般的には簡略化したもの、要約版を作ってほしいというのはよくあるリクエストで、要約版を作ることは可能だと思いますけれども、それができないとおっしゃることについて、そうですかというふうを受け止めればいいのか、若しくは要約版を作ってくれないと適切なICが取れないとすべきなのかというところは、先生方の御意見を伺えればと思ったところです。

○部会長 いかがでしょうか、ただいまの御意見、■■■先生、どうぞ。

○委員 確かに私も■■■先生がおっしゃるように、特に目の見えていない方に耳だけだと思っていたのですが、今日の説明を聞いたときに、目の見えていない方は耳からの情報というのはすごくきちんとされているという話があり、特に私たちは図を見ればすぐ分かるのと違う点かと。その図のイメージがちゃんと目の見えていない方も伝わるのであれば、その30分という時間を場合によってはゆっくり再生していただいたりすればいいのかなと

思ったのですが、■■■先生、この辺、目の見えていない方のイメージの作り方というのは健常の目を持っている人間では分からないところがあると思いますが、先ほど説明いただいたような話であれば私は納得できるような気がしたのです。

○委員 自分がその分野の必ずしも専門ではなくて、眼科医だというだけですけれども、ただ、低視力のロービジョンの人の他の感覚、それは非常に敏感になっている。センシティブになっているので、十分に聴覚で、あるいはそれでイメージすることはできているのではないかと想像します。

○委員 ありがとうございます。

○部会長 30分が長いかどうかという話と、少し主観的なところもございますし、ただいまのような御意見を踏まえて、これについてもこの部会では認めるという方向でどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○委員 いずれにしろこの30分なり、事前説明文書には40分程度と書いてあるのですが、30分なり40分なり必ず見ていただくというか説明を聞いて理解していただく必要があるもので、それについては図や写真についてまで読み上げでの説明をきちんと入れてくださっているもので、全く問題を感じていないのです。ただ単に前回指摘の中に、簡略化したものが必要なのではないかという御指摘があったので、そこについて対応をしてくださいますのか、対応してないけど説明に際してきちんと理解していただける状況を作っていたので良しとするか、そのどちらかだなと。私も今、先生方の御意見を伺いながら、後者のほうで説明文書をフルバージョンでも十分御理解いただけるのかなと理解していますが。

○部会長 それでは、後者のほうでよろしいでしょうか。それ以外の点につきましては、■■■委員、どうぞ。

○委員 すごく気になっていて、というのは、えらく少なく移植するんだと直感的には感じるのです。これではそんなに改善しないのではないかみたいなイメージに対して、説明で、もちろん、治療効果は期待できるものではないと書いてありますけれども、実際には移植後、マウスの約4割が光を分かるようになったという結果を得ていますが、ヒトでは初めての試みになると横並びで書かれると、4割の意味が、同じようなことをして4割だったらいいのですが、さっきの面積比で全然違うようなおっしゃり方だったとすると、この4割という数字を出すこと自体が、強いバイアスを生むのではないかと。相当うまくいっているという印象がある。もし4割というか、使うのであればマウスの場合は条件は異なり、移植細胞もかなり多くやった場合は4割ですけどと書かないと、何となく期待度が上がる数字だなと思ったのですが、先生方の御意見は如何でしょうか。

○部会長 いかがですか。マウスの目は人間の目より小さいですね。同じような、■■■ぐらいのものを入れるとしても、随分、割合で考えると違ってくるのかなと。■■■先生、何かございますか。

○委員 おっしゃるとおりだと思います。ただ、例えば視力というのは中心窩という網膜の真ん中の本当に1mmもない所、そこをほとんど使っているんで、それ以外の所は明るい、

暗い、あるいは物が動くということが認識できる程度です。このシートが黄斑の耳側、横の所から入れるとおっしゃっているので、視細胞がもしも生きていたとしたら、少なくとも光の感度は上がるはずだと、多分、申請者はそういうふうを考えていると思います。ですから、サイズが小さいのは手術的な手技に関わるところで、そここのところの安全性を担保してやれるのが、今、このサイズだろうと。もちろん、これがうまくいくなら、手術手技をもう少し変えていけば更に大きいものを入れることはできるように発展するのかなと聞いていました。

○部会長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。それでは、ただいまの御意見を全部総合しまして、今回の第一種再生医療等提供計画につきましては。

○委員 1点だけ、■■■■先生が質問されたERGの話ですが、彼らはうまくいかなかったときに駄目と判断ということをおっしゃっていました。あれって、ひょっとしたらプライマリーにしたらプライマリーの判断があると思いますけれども、別にセカンダリーだったらいいような気がします。その辺としての意図です。

○委員 それでいいと私は申し上げたつもりですけど、どう考えても次へのステップを考えると、やらないというのは、私は生理学者ですけど、とにかく探索的項目を副次項目に入れていただいたということで私は納得いたしました。

○委員 そしたら結構です。

○部会長 一応、やるというふうにおっしゃったということで。

○委員 まあ、そうなんですけど。

○委員 口頭でも言われていますし、ここにも書かれています。

○委員 何か非常に否定的だったのです。どういうニュアンスか、やはり対面で会わないと駄目ですね、これね。

○部会長 先生の御意見は通ったと理解していますので、先ほどのやり取りで。

○委員 はい、そうです。

○部会長 ということで、全体的に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にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○委員 もちろん、そうなのですが、この項目をやってネガティブだと、臨床試験が否定されるからやらないという後ろ向きな姿だと、再生医療としてウェルカムでなくて、探索的に幾つかネガティブかもしれないけど、次に進むためにやるという姿勢は見せてほしいというので発言させていただいたということです。

○部会長 それでは認めるということで、よろしいでしょうか。

○委員 はい、認めます。

○福井部会長 それでは、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。次に、議題 1-2 に移りたいと思います。慶應義塾大学からの「第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認」です。事務局より概要の説明をお願いします。

○井本専門官 本件は慶應義塾大学による臨床研究です。再生医療等の名称は「難治性皮

膚潰瘍を対象とした間葉系幹細胞株由来血小板様細胞 (ASCL-PLC) の探索的臨床試験」です。資料 1-2-1 から資料 1-2-29 となっています。資料 1-2-29 は部会委員の先生方からの事前質問と、それらに対する申請者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。

○福井部会長 それでは、申請者の方々にお入りいただきます。

○岡野委員 ちょっと待ってください。通常、COI について、毎回それはアナウンスしていただいております。私は同じ機関ですが、COI なしということで出席していただくということによろしいでしょうか。

○井本専門官 失礼いたしました。そのとおりでございます。

○岡野委員 アナウンスしていただいているものと私は理解していますので、今日はアナウンスがなかったということで追加させていただきました。

○福井部会長 御出席でいいということですか。大丈夫ですね。

○井本専門官 大丈夫です。

○岡野委員 通常、それを最初にアナウンスしていただいているので。

○福井部会長 では、そういうことで。申請者の方々にお入りいただきます。

お座りください。本提供計画の概要について、時間が短くて申し訳ないのですが、20 分程度で説明をお願いします。その後に質疑応答をさせていただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○慶應義塾大学 慶應義塾大学外科の尾原でございます。よろしくお願いたします。本日は、難治性皮膚潰瘍を対象とした間葉系幹細胞株由来血小板様細胞、通称 ASCL-PLC の探索的臨床試験について御説明申し上げます。

2 ページ目を御覧ください。本臨床研究の目的です。動脈性の虚血性潰瘍や静脈うっ滞性潰瘍などの [REDACTED] 難治性皮膚潰瘍が認められる患者様に対して、ユニークな特性を有する特定細胞加工物である間葉系幹細胞株由来血小板様細胞 (ASCL-PLC) を塗布、反復投与いたしまして、安全性及び有効性を探索的に評価することです。

3 ページ目を御覧ください。本研究の背景を御説明申し上げます。釈迦に説法で申し訳ないのですが、皮膚は血液で栄養されている組織でして、皮膚潰瘍は御覧の写真のように様々なものがございます。 [REDACTED]

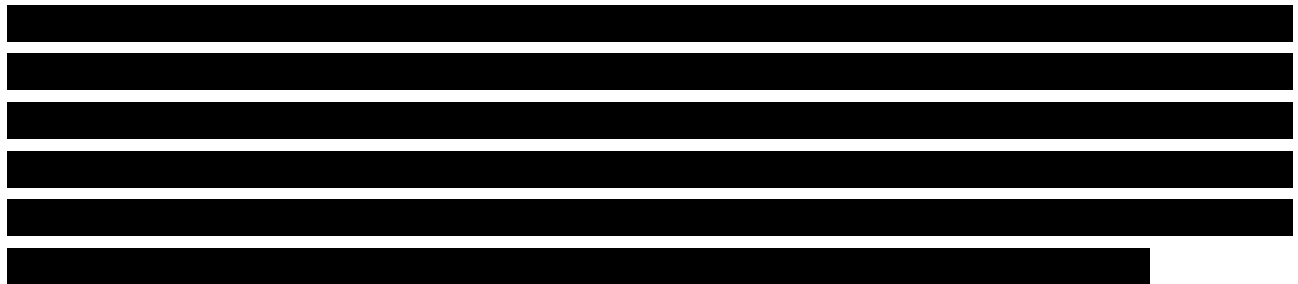
4 ページ目を御覧ください。その中でも、難治性皮膚潰瘍という用語は我々も用いておりますが、実はこれは世界的に決まった定義はございません。しかしながら、臨床現場では一般的に、「標準治療を 1 か月間施行しても治癒しない潰瘍」というように認識しております。糖尿病性を含む動脈性、あるいは静脈性などの脈管疾患に起因するものがほとんどでございます。

5 ページ目を御覧ください。次に、これらの皮膚潰瘍に対する、いわゆる我々血管外科医が申し上げている標準治療について、簡単に御説明いたします。まず、虚血性皮膚潰瘍ですが、併存疾患のコントロール、血圧ですとか、糖尿病のコントロール、禁煙など、こ

れと抗血小板剤などの薬物療法、これに加えて難治性潰瘍の場合には、早急な血行再建術が求められております。その血行再建術ですが、御覧のように、バルーンやステントを用いた、いわゆるカテーテル治療、血管内治療と、外科的なバイパス術が行われております。当科では、これは内科的治療、カテーテル治療、バイパス術も我々血管外科医が全て行っております。

6 ページ目を御覧ください。一方、静脈うっ滞性皮膚潰瘍の標準治療です。主に、御覧の写真のように、局所圧迫療法が行われております。この局所圧迫療法ですが、私がたまたまと言いますか、静脈学会の外保連の委員として 5 年間申請を続けまして、幸い、本年度、この圧迫療法が保険収載を認められました。ですが、それまでは一般的に、日常臨床では圧迫療法をしています、その手技料も含めまして、今まで算定されていなかったということです。

7 ページ目を御覧ください。とは言うものの、この標準治療を行っても、様々な問題があるがゆえの難治性皮膚潰瘍なのですが、虚血性潰瘍では外科的バイパス術の半年後の治癒率は 50%、血管内治療、カテーテル治療ですが、カテーテル治療の 1 年後の治癒率は 70%でありまして、静脈のうっ滞性潰瘍では 50%以上の症例で、1 年以上の治療期間を要すると文献的にも報告されております。つまり、これらの標準治療を一生懸命行っても、完全治癒までには半年から 1 年程度の長期間を要してしまうということが、臨床上大きな問題となっています。



続いて、9 ページ目を御覧ください。また、この潰瘍ですが、先ほどの標準治療を行った上で、今、供覧いたしました陰圧療法以外に局所療法、軟膏を用いることも多々ございます。これらの軟膏はたくさんの種類がございますが、こちらには代表的なものを添付させていただきました。ヨード系の軟膏が主に使われることが多いのですが、これらの軟膏は湿潤環境の維持、抗菌作用、デブリードマン作用を期待して塗布するものですが、この軟膏そのものが肉芽形成を促進するというものではございません。一方、この左端のプロスタンディン軟膏ですとか、よく用いられているフィブラストスプレーですが、これも日常臨床で、あらゆる潰瘍で使うこともあるのですが、販売から 20 年たって、非常に安全に使われてはいるのですが、我々が診ている難治性皮膚潰瘍に非常に効くという明確なエビデンスは、残念ながらないのが現状です。

10 ページ目を御覧ください。さらに、これらの皮膚潰瘍なのですが、半数以上が虚血性潰瘍では 3 年間で 43.9%に再発、うっ滞性潰瘍でも 57%が再発ということで、治癒しても

半数が再発してしまうということが、臨床現場では問題になっております。

11 ページを御覧ください。つまり、難治性皮膚潰瘍は様々な標準治療を行っても、治癒までに長時間を要し、高率に潰瘍が再発するという問題を抱えており、現在の標準治療と組み合わせて潰瘍治癒を促進する新たな治療が求められております。

12 ページを御覧ください。そこで、今、補助療法とさせていただきますが、どういうものがあるかということで、再生医療が注目されてはおりますが、本邦ではその中で、先生方も御存じかと思いますが、HGF 遺伝子による血管新生療法が、本年度に期限付承認を得まして、我々も大変興味をもって期待しております、[REDACTED] 13 ページになります。そして、現在様々な細胞療法が臨床研究として試みられております。

14 ページを御覧ください。我々、先ほど申し上げましたように、いろいろな治療法をやっているのですが、何とか潰瘍を早く治したいということで、いろいろな補助療法を模索しております、我々もこの再生医療は昔から注目しております。自家末梢血単核球細胞移植は 2004 年度から臨床研究しております、その後、G-CSF 動員の自家末梢血単核球細胞移植治療の研究にも参加させていただきました。[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

続きまして 15 ページを御覧ください。一方、私自身、経験はございませんが、自己多血小板、PRP 療法の研究も盛んに行われています。実際、私の患者さんでも、ほかの施設で PRP 療法を受けていらっしゃる患者さんがいまして、すごく効いているという患者さんも結構いらっしゃいます。ただ、いまだ明確なエビデンスはございませんで、様々な精製法がありまして、統一規格がないということも問題の 1 つでございます。

16 ページを御覧ください。非常にビジーなスライドで申し訳ございませんが、こちらは難治性潰瘍に対する細胞療法の実施状況です。いろいろな施設で、いろいろな療法が試されておりますが、現時点では、本邦で上市されたものはございません。

17 ページを御覧ください。以上、背景を説明させていただきましたが、我々、血管外科医としていろいろな治療を試みてきましたが、現段階で新規治療に求められるものとしては、標準治療の妨げにならない、それから、細胞採取などの患者さんの負担が少なく、安全性が高い、そして、治療時に患者さんの痛み、苦痛が少ないこと。何よりも簡便性で、簡便に繰り返し投与可能であるということが、日常臨床では非常に求められているのではないかと思います。私見もございまして、そのように考えております。

18 ページを御覧ください。そこで、今回、私たちが用います ASCL-PLC について、簡単に御説明申し上げます。この脂肪組織由来間葉系幹細胞株、ASCL-PLC ですが、ヘテロな細胞集団である脂肪細胞由来の幹細胞のうち、成熟脂肪細胞への分化能を持つ細胞のみを精製し、樹立したもので、均一な性質を持つ間葉系幹細胞集団ということが言えます。

19 ページを御覧ください。この ASCL-PLC は、血小板分化に必要な遺伝子群を内在しております、遺伝子導入や培地中へのサイトカインの添加なしに、無血清培養条件下で血小

板様細胞、ASCL-PLC へ分化するのが特徴でございます。

20 ページを御覧ください。この ASCL-PLC の臨床応用における利点は、凍結可能な同種(他家)細胞であり、廃棄された脂肪細胞を基に製造するため、患者さん、組織提供ドナーともに、自家細胞と比較して身体的負担がなく、細胞の品質、安全性を確認した後に患者さんに投与でき、大量調製が可能なことです。また、遺伝子導入が不要で、安定・大量・シンプルな製造法であるため、高い安全性を有し、患者さんへの侵襲が少なく、簡便に投与可能と考えております。以上より、ASCL-PLC は難治性潰瘍の治療に適した細胞なのではないかと、私は期待しております。

続きまして、21 ページを御覧ください。この ASCL-PLC は、今回 First-in-Human なのですが、既に非臨床試験、動物実験において、その効果と安全性、手応えを確認しております。

22 ページを御覧ください。前述の PRP 療法と比較しましても、御覧のように様々な有意性が想定され、規格統一、大量調製可能、凍結保存可能などの特性により、薬事承認、そして将来的には潰瘍に対する標準治療を目指すことができると考えております。

23 ページを御覧ください。こちらは研究実施計画のサマリーとなります。

対象患者さんは、難治性皮膚潰瘍が認められる患者さんで、予定症例数は 10 例です。

被験者の組入れですが、First-in-Human を十分に考慮した組入れを考えております。

本試験のフローとしては、患者さんの同意取得後、スクリーニングを行いまして登録します。

24 ページ目を御覧ください。主要評価項目は、安全性評価ですが、同時に潰瘍縮小率、疼痛スコア、皮膚組織灌流圧、レーザードプラ血流計、ABI 値など、こちらは普段我々が日常臨床で行っている血流評価方法ですが、これらなどを用いまして、有効性も評価いたします。First-in-Human 試験である本臨床研究にて、安全性の評価を十分に行い、かつ探索的に可能な限りのデータを収集することで、より有用な次相以降の医師主導型治験を計画し、本品の実用化へつなげたいと考えております。

25 ページ目です。こちらは最後のページで、研究実施体制です。実施施設は慶應義塾大学病院の 1 施設で、私、尾原と、同席しております松原健太郎とで、主に研究を担当いたします。ASCL-PLC の細胞調製、調達は、同席の松原由美子特任准教授と、もう一人、宇留

賀医師が担当いたしまして、臨床研究推進センターの笠間特任准教授さんのバックアップと、AdipoSeeds 社の資金提供を得て、本研究を遂行していきたいと考えております。私の発表は以上です。御清聴ありがとうございました。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○福井部会長 質疑応答の前に、委員からの事前質問、それに対する申請者の先生方からの回答を頂いておりますので、事務局より説明をお願いいたします。

○井本専門官 事前の質疑応答に基づきまして論点を整理しております。資料 1-2-29 を御覧ください。本件において事前に整理した論点として、まず 1 点、細胞加工施設における細胞加工について、主に安全性について。2 番目として、説明同意文書について、3 番目として研究計画について、4 番目として、細胞加工物である ASCL-PLC について。以上の 4 つに分類いたしました。特に、最後の論点である ASCL-PLC については、この資料の 2 ページ目から 3 ページ目までにわたって記載しておりますが、多くの御質問を承っております。

具体的に申しますと、ASCL-PLC を用いる意義、特に血小板や脂肪由来間葉系幹細胞に対する ASCL-PLC の有意性がどうかということ、また ASCL-PLC の株化の確認方法、あと免疫応答による有害事象の有無について、染色体解析方法について、細胞特性について、品質の均一性について、市販の医薬品であるベーシック FGF や試薬である VFGF など、ここに含まれている創傷治癒因子との違いについて。これらについて、事前に御議論いただいております。事務局からは以上です。

○福井部会長 それでは、申請者の先生方に対する御質問がございましたら、委員の先生方からお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

[Redacted content]

[REDACTED]

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○松山委員 1つ教えてください。今回、血小板様の細胞という形になっていて、グロースファクターに関しては、かなり出ていると。これは非常にプロミッシングだと思います。一方で、止血機能的なものはあるのでしょうか。血小板様細胞とおっしゃっているので、一般の人に血小板と言うと、止血機能があるという認識をされていると思うのですが、そこから辺について、もし何か情報がありましたら。

○慶應義塾大学 おっしゃるとおり止血というのは、私たちは、今は体の外で止血をしますが、輸血の場合は体の中で止血をするということになります。それを考えましても、もちろん輸血への開発というのもしておりまして、止血機能というのは、添付させていただいた資料の10の、再生医療等に用いる細胞に関する研究を記載した書類の最後に参考文献

として、2019年ブラッドで出させていただいたものがありまして、その中で止血機能をお示しさせていただいております。

[Redacted content]

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは、適合性確認についての審議を行いたいと思いますので、申請者の先生方、どうぞ御退室をお願いします。

それでは、本提供計画の再生医療等提供基準への適合性についての審議をお願いいたします。御意見等がございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。■■■■先生、先ほどのディスカッションからいかがでしょうか。

[Redacted content]

最後に、これまでの 1、2 例目の移植後の評価について、発表資料 11 ページに記載してあります。1 例目は昨年 7 月、2 例目は昨年 11 月に移植術が施行され、御覧の観察スケジュールで評価されております。 [REDACTED]

本報告に関して事前に先生方より承った御意見として、今後登録される患者様、3 例目、4 例目の [REDACTED] の方への同意説明についてどのように行うのかという点について御確認がありました。こちらに対する申請者の回答として、同意説明文書に本治療プロトコールについて既に記載がしてあり、今後の 2 症例については、 [REDACTED] について十分に説明した上で同意を得る予定であるという旨の回答を頂いております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について御意見、御質問等はございませんか。

○事務局 もう少し具体的な証拠というか。

○委員 写真で大丈夫ということで、そこは [REDACTED] 先生にお聞きしないといけないと思っているので。

○部会長 先生、何かフォローをお願いいたします。

○委員 [REDACTED] 先生がおっしゃるとおり、写真を撮っていただければ眼表面なので、 [REDACTED] [REDACTED] ことが分かるのかなと思います。私の質問は、ちょっと誤解というか自分で忘れてしまっているのかもしれないのですが、確か眼類天疱瘡とか、そういう疾患を対象としていて、その原疾患を抑えるためにというので [REDACTED] [REDACTED] を使用するようなことが書いてあったと思うのです。 [REDACTED] はある意味で免疫抑制剤だと思うのですが、それをこの手術のためではなくて原疾患の炎症の再燃を抑えるために使用するようなことが前のときに書いてあったように思うのです。ですから、拒絶反応が起こっても起こらなくてもすばらしい成績だからいいのですが、免疫抑制剤を使っていないということになり得るのかどうか分からないなど。誤解かも知れないのですが、 [REDACTED] を使っていないのだったら全く免疫抑制剤なしということになるのですが、確か何かそのようなところがあったような気がしています。

○部会長 それはまた確認をお願いできますか。

○事務局 申請者のほうに確認をさせていただきます。ちなみになのですが、一応確認したところ、[REDACTED]という形ですので、その辺は今後、登録される症例を含めて。

○委員 前々回か何かに出てきた患者説明文書の同意文書の所に、[REDACTED]を使うことが原疾患うんぬんと書いてあったので、それにはちょっとコメントしたのですが、それは原疾患だけだと、免疫抑制剤という意味ではないというような回答が返ってきたと思うのですけれどね。そこだけちょっと明確にしておかれたほうがいいのかと思います。

○委員 要するに、併用薬を全部挙げていただければ済むだけの話なので、そうしていただければいいのではないかなと。

○部会長 よろしいですか。

○事務局 申請者のほうに確認いたします。

○部会長 確認をお願いしたいと思います。それ以外にはいかがですか。

○委員 内容的には、[REDACTED]

○部会長 説明文書をバージョンアップするという、そういうことですか。

○委員 はい。要するに、ここまでで2例目は終わっているので、今度は3例目以降のバージョンという形にしたほうが分かりやすいのかなと。

○事務局 分かりました。その旨も申請者のほうに伝えておこうと思います。

○部会長 それ以外にはいかがでしょうか。

○委員 説明文書をバージョンアップするというと、やはり大阪大学の特定認定再生医療委員会で認めたものをここに掛けるというか、手続的にはそうだと理解していますが。

○委員 ただ、場合によってはここでいけた答えがOKであれば、もちろん特定認定で了解して、それはちょっと事務局的には分からないのですが、了解しないといけない。

○委員 ちょっと技術的なところを確かめていただければと思うのですけれどね。

○部会長 それは、こういう場合はこうするという書き方になっているから、既にこういう場合という幾つものチョイスがある中の幾つかは要らなくなるという、そういうイメージです。付け加えるというよりも省いていい部分があるのではないかとはいえます。それもまた承認の手続を通す必要があるということでしょうか。

○委員 そうですね。

- 部会長 ■■■先生がおっしゃる意味は、そういったことではないかと。
- 事務局 実は、前回の部会で■■■先生がおっしゃったように、大阪大学が変更申請で出されているのですが、再生医療等の提供に関して安全性に関わるものであれば部会で変更申請という形で上げていただく形になりますし、もし安全性に影響がない場合は軽微な申請として手続を進める形になりますので、今回に関して言うと、安全性に影響があるかどうかも含めて事前に御相談させていただいた上でという形になると思います。
- 部会長 いかがでしょうか。この場合はこうだと。このスライドの12枚目ですと、3つに分かれている中の、これからは一番左のルートでいいと、恐らくそういう説明でいいのではないかとこの御意見だと思います。
- 委員 文章を変えてしまうときにどうするかというのは、ちょっと分からないですね。
- 委員 多分、私は差し戻さなくてもいいのだろうと思ってはいるのですが。
- 委員 そうしてほしいですね。
- 委員 分かりました。
- 委員 確認までです。
- 部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。幾つか確認だけお願いしたいと思いますが、基本的には今後の治療プロトコルをこのまま実施ということは了承ということで、このプロジェクトについてはよろしいでしょうか。では、そのようにさせていただきたいと思いますので、御意見が出た所については確認だけ事務局、どうぞよろしくお願いいたします。
- 事務局 はい。
- 委員 説明文書のバージョンアップは、確認ではなくてお願いというか、指示事項にはならないのですか。私も今回、特に5月18日付けの説明文書を拝見して、申請者の変えた個所は変えていらっしゃるのに、被験者さんにとってプラスになるような変更の部分はされていないというのは非常に気になるところで。説明文書のバージョンアップは条件というか継続の際の、条件という失礼なのですが、お願い事項では。
- 委員 そのほうが親切でしょうという話なのですよ。
- 委員 かなと。日付が最初の被験者の方が終わった日付の説明文書なのに、その情報が反映されていないというのは非常に不親切だなというところは感じました。
- 部会長 それとも、少し変わったものを見ていただくということにしますか。必要ですか。何名かの先生方に一応確かめてもらうということをしたほうがよろしいでしょうか。
- 委員 場合によっては■■■先生に確認していただければ、私はそれでいいと思っているのですが。
- 部会長 もしよろしければ見させていただいて、問題がありそうでしたら相談いたしますので。
- 事務局 そのような形で進めさせていただきます。
- 部会長 では、そのようにさせていただきたいと思います。ほかにはよろしいでしょう

か。それでは、基本的には本部会にて了承して、このプロトコールの実施を続けていただくということにしたいと思います。ありがとうございます。

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

○井本専門官 こちらに関して資料 3、定期報告と書いてあるフォルダーを開いていただき、資料 3 を御覧ください。本報告は、平成 31 年 4 月 1 日から令和 2 年 3 月 31 日までに提出がありました 2,984 件の定期報告を取りまとめた内容となっております。この取りまとめの概要については、法第 21 条第 2 項に基づき、厚生労働大臣により公表されることとなっております。3 ページを御覧いただくと、こちらはリスク分類ごとの定期報告件数となっております、第一種が 14 件、第二種が 248 件、第三種が 2,722 件となっております。

4 ページは、都道府県別の定期報告件数となっておりますが、東京都が最も多く、続いて大阪府、神奈川県、愛知県、福岡県、千葉県となっております。5 ページは研究のみの件数を示しておりますが、こちらも東京都が最も多く、京都府、神奈川県、福岡県、先ほどと同様の分布を示しております。6 ページは治療のみの件数でして、こちらも 4、5 ページと同様の傾向となっております。

7 ページは、再生医療等を受けた人の数を都道府県別で示しております。定期報告件数の分布と同様で、東京都を筆頭に大阪府、福岡、神奈川、愛知、埼玉県等で数が多くなっています。8 ページは研究のみの件数ですが、やはり東京都の件数がほかと比較してもかなり多くなっております。9 ページは治療のみの件数ですが、東京都をはじめ大阪、福岡、神奈川県等において件数が多くなっております。

続いて 10 ページを御覧ください。こちらは延べ投与件数を示しておりますが、7 ページにありました再生医療等を受けた人の数と同様の分布となっており、次の 11 ページの研究のみの件数、12 ページの治療のみの件数でも示しておりますけれども、全て同様の傾向が見られております。定期報告の取りまとめの概要については以上でして、本部会報告後に公表させていただく予定です。

○福井部会長 ただいまの説明について何か御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。

○松山委員 8 ページと 11 ページなのですが、例えば 8 ページであれば、再生医療を受けた者の数が研究のみで大阪がゼロになっているのですけれども、これは正しいのですか。再生医療で研究というと大阪はかなり拠点だと思うのですが、ゼロというのは合わないのかなという気がするのですけれども、上がってきたものを集計するとこうなっているということですか。

○事務局 今、この期間中に報告があったものについて上げているような形になっており、今回報告があったものを取りまとめたらこういうデータになっていて、提出のタイミングとかによって左右される形になります。

○松山委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは、再生医療等提供計画に関する定期報告については、本部会として了解したということにさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

では、議題 4 に移ります。「再生医療等提供計画に関する疾病等報告について」です。事務局より説明をお願いいたします。

○佐々木室長補佐 それでは、疾病等報告について御説明申し上げます。資料 4-1 を御覧ください。本報告については、平成 28 年度から本年 5 月末までに提出があった疾病等報告を取りまとめた内容となっております。

この疾病等報告については、再生医療等の提供に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡等について提供機関の管理者がそれらを知ったときには、規定で定める期間までに認定再生医療等委員会の意見を聴いた後に、厚生労働大臣へ提出することとなっております。

今回の資料の本編については、上段の部分が「研究」、下段が「治療」の報告の取りまとめとなっております。左側に該当する条文と、その内容を記載しております。

具体的な疾病報告の件数ですが、まず昨年度までに既に御報告しております平成 30 年度までの疾病報告については、研究が 3 年間で 31 件、治療が 3 年間で 4 件の計 35 件の報告となっております。その後の報告状況ですが、昨年度については、上の表の研究については、第一種の死亡が 1 件、入院又は入院期間の延長が第一種で 1 件、第三種で 2 件ありました。また、下の表の治療については、第二種の死亡が 1 件、入院又は入院期間の延長が 2 件ありました。また、今年度 5 月末までの時点においても、第二種の治療において入院又は入院期間の延長が 1 件報告されております。そのため昨年度と今年度では、全体として 8 件の疾病報告がありました。

これらの報告の詳細については、資料 4-4 にまとめております。こちらは個人情報の保護に支障を及ぼすようなおそれや、知的財産・法人の権利利益が不当に侵害されるようなおそれがあることを考慮しまして、非公開としております。昨年度に報告された 8 件それぞれの再生医療名と疾病報告の概要、疾病報告後の対応等について概要としてこちらにまとめております。

最後に、資料 4-2 を御覧いただければと思えます。こちらは第 41 回の再生医療等評価部会で御了解いただいたものですが、疾病報告に対する対応を記載しております。2. の②を御覧いただければと思えますが、厚生労働省が疾病等の報告を受けた後、まずは部会長及び部会長代理に御報告を行い、その対応を御相談させていただくこととなっております。今回報告されました 8 件についても、全て部会長及び部会長代理に御報告、御相談させていただいているものです。また、必要がある際には、部会長が部会を召集し、調査、審議を行うことができるという流れになっております。

また、次ページの⑥にありますように、部会の調査審議対象とならなかったものも含めまして、年 1 回この本部会で疾病等報告の状況について御報告させていただくこととして

おりまして、本年度 2 回目のこの度の部会で御報告させていただいた次第です。

この度、部会長、部会長代理に疾病等報告を御報告、御相談させていただいた際に、個別の疾病報告について、疾病に対する再生医療提供機関の事後対応も含めまして、ほかの再生医療提供機関にもフィードバックするほうがいいものもあるのではないかとというような御意見を頂いております。

そういった書類については、先ほども申し上げましたけれども、個人情報の保護や法人の権利利益を不当に侵害されることのないように慎重に対応する必要があるとも考えておりますので、そのフィードバックの出し方、在り方を含めて検討しつつ、また御報告、御相談できればと考えております。事務局からは以上でございます。

○部会長 ただいまの説明について、何か御質問、御意見はありませんでしょうか。

○委員 ちょっと多めにコメントさせていただきます。菌血症、セプシスを起こしてしまった症例というものと、関節で、多分細菌性の関節炎が起こした場合、恐らく固着して、もう歩けなくなる、かなり重篤な副作用。これは有害事象だと思いますが、安全性を確認された段階で治療提供を再開とされていますが、例えば、滅菌検査を全然やっていないとか、かなりちょっとやばい。もともと PMDA の査察を受けて承認されているはずなのだけでも、それ自身が守られているかどうかを見てあげないと、同じことが確実に起こるのではないかと思います。これは [REDACTED]、[REDACTED] の話ですが、それと、下から 3 番目の [REDACTED]、これはどうかと。肺硬塞の場合は右側の胸部誘導を取らないと肺硬塞のリスク、あるいは肺塞栓症のリスクというのは見えないし、これを見ていると、SpO2 だけでももしかしたらフォローしているかもしれませんが、肺塞栓症の SpO2 の低下は通常はしないので、初期、頻呼吸で見られることが圧倒的に多いですから、この部分はこういう事案があって、こうしたらよかったのではないかと、肺塞栓症に関してはこういう患者さんの観察をしなければいけないのではないかとというのは、何らかの形でアラートを出すべきではないかと思っています。これはもしかしたら再生医療学会から出していただいたほうがいい案件かもしれない、事務連絡で我々が出すよりは。

それから、下の 2 つですが、これは二種ではないかなと実は思うのです。というのは、樹状細胞とがん細胞が融合していると書いてあって、融合している場合はミニマムマニピュレーションを超えるので、これは多分三種ではないような気がするのですが、いかがでしょうか。これは中の詳細を見てみないと分からないのですが、いわゆる DC 細胞、樹状細胞だけを投与するのであれば三種だと思いますが、がんの細胞を培養なりして、例えばセンダイウィルスなどを使って樹状細胞との細胞融合を行っているのであれば、科学的には合理的ですけれども、恐らく細胞のキャラクターが変わっているので、これは三種ではないと思います。だからそのところを見ていただいて、この特定認定委員会が三種でいいと言ったのであれば、再度教育をすべきだと思います。以上です。

○部会長 2 例目については確かに、ちゃんとした心電図を撮っていなかったり、地元に戻って治療を受けているのですが、そのときのいろいろなデータを見せてもらえないかと

お願いをしたのですけれども、出してくれないとのこと。ですから、よく判断できないところがあるのですが、少なくともこういう検査が必要ではないかということも含めて、ほかの施設にもアラートは出しましょうという方針を■■■■先生と事務局と一緒に決めたケースではあります。最初の所の関節の事例はどうでしたか。

○委員 関節の点も疑ったのですが、本当は、例えば培養して、本当にそうであったかどうかを確認したかったのですが、要するに、その検体も残っていなかったということで、完全な解明まではいかなかった。やはりそういうリスクがあるということで、こういうリスクがあるということ自体が、やはり公表するほうがいいのではないかと私自身も■■■■先生と相談しながら思いました。

○委員 関節痛に PRP を打ってから 3 か月後の発症なので、そうなってヒアルロン酸を打って、むしろそれで、その表皮のブドウ球菌とかそういうものが入ったのだろうと。だから、再生医療の提供自身は問題ないのではないかと実は思うのですが、ただ、手技的には関節内にもものを投与するのと同じ手技で起こっているんで、それなりに、特に関節の場合には関節炎を起こしたら非常に悲惨なことになるので、注意喚起は必要かと思えます。

○委員 ちょっと■■■■の話だけ確認ですが、■■■■の 2 つですけれども、私、その認定の委員をやっているんで、■■■■厚生局に出して、一応、三種でいいという話だったようです。私はちょっと疑問に思ったのですけれども。

○委員 了解しました。

○部会長 ■■■■先生、どうぞ。

○委員 先ほどの■■■■先生の御回答に対する質問です。検体が残っていない状況というのはありなのですか。

○委員 例えば投与時に、その投与検体を残しておくようにという話が、一応、書かれています。そのときはそれがなかったということで。

○委員 残しておかなければいけないわけですね。

○委員 どこまで残せるかというのは、それぞれの状況によるので、できればそれは残しておいてほしいというのは加えましたけれども、そのときには残っていなかったということ。

○委員 これ、再生法上は残しておかなければいけないのではなかったでしたか。残していなくてもいいのでしたか。

○委員 投与したものというか、何かのサンプルを残すというのはあるのですが、投与したサンプルを無菌試験用に残しておくという、そこまでは明確になっていないと私は思います。

○部会長 事務局で分かりますか。

○事務局 施行規則上で今後、有害事象が起きたときに、当然振り返り、どういう細胞だったのかというのが必要なんで、必ず全部残せない場合もありますので、必要に応じて残すという形になっております。

○委員 必要に応じて。

○事務局 すみません、もう一度条文を改めて確認して、改めてお伝えいたします。

○部会長 ありがとうございます。

○委員 今、[] 委員がおっしゃった肺塞栓症の疑いがあるときにどういう処理をしなければいけないというのは、今後周知したほうがいいですね。コロナ肺炎と間葉系幹細胞はすごい世界的に注目されて、恐らく日本でもそういう臨床研究とか治験が始まると思いますので、そのときのスタンダードの対応というのは、当然コロナ肺炎だろうが何だろうが肺塞栓の危険性などあって、それは考えなければいけないことなのですから、そういう場合にどうしたらいいかというのは周知しておいたほうがいいですね、これは。

○部会長 周知する方向で、是非。

○事務局 改めて申し上げます。細胞の保管、試料の保管については、再生医療法施行規則第16条において、そのまま文章を申し上げます。再生医療等の提供を行う医療機関の管理者は、再生医療等を受ける者が感染症を発症した場合等の原因究明のため、細胞提供者又は細胞を採取した動物の細胞の一部等の適当な試料について採取を行った日から一定期間保管しなければならない。ただし、保管しないこと又は保管できないことについて、採取した細胞が微量である場合、その他合理的な理由がある場合についてはこの限りではないという形になっております。

○委員 それはこの限りではないに該当するかどうかというのは確認していただいているのでしょうか。

○委員 だから、場合によっては検体の保管が結構たくさんになる可能性があるのですね。例えばPRPをやっている所などは。

○委員 そうですね。

○委員 そうすると、それを全部残せという話になると大変なことになるかもしれないのです。ただ、本来は、やはり求めたほうが私はいと思います、絶対求めないといけない話にはなっていないような気がする。

○委員 今の法律の書きぶりだと、全部保存するとたくさんになってしまうから大変だから残さないというのは、それは合理的な理由にはならないような気がする、今回のケース検体が残っていないことについて、それが妥当であるケースなのかどうか、法に照らして妥当なのかどうかというのは、関連で確認していただけたらいいのかなと感じたのですけれども。

○事務局 今回の [] について、全て全量使用しなければいけなかったかどうかということですが、その点についてはまた確認させていただきます。

また、先ほど [] については、肺塞栓のリスクがあったものですが、これは一旦 [] で注射されて、症状が消失、ある程度改善されてから一度御帰宅されて、それが [] ではなく [] であったということで、 [] で再度、夜になって嘔吐の症状が出てきたので、近医を受診されて、そこで肺塞栓という診断ではなかったのです。

事象は本件は 1 件のみであることということで、因果関係は不明とされたのですが、■■■■先生と■■■■先生に相談させていただいた上で、事務局のほうから、細胞が残っていれば、それを無菌検査に出すという話になりまして、一応こちらに関しては細胞が残っていたので、それを第三者機関に提出しまして、無菌性が確認されて、その結果を基に認定委員会のほうで、再開可能であるという判断となっております。

○部会長 それでは、検体の残りについては、調べてもらうということによろしいですか。

○事務局 先ほど頂いた御質問については、試料等の保管と廃棄の方法については、説明同意文書上に記載するようになっております。

○部会長 そうですか。

○委員 毎回思うのですが、結局、特に二種、三種については認定委員会が頼りになるわけですよね。通常、再生医療との因果関係がなければ、研究だったら原疾患だとか、継続して構わないという話ですが、治療行為がほとんどなわけですよね、三種とか。そうすると、結局医療として再生医療の細胞だけではなくて、例えば副作用が起こるときの対応状況がまずかったということも、やはり再生医療の継続に係る重要な論点に、本来は実際的にはそうならなければおかしいと思いますけれども、そこの何かが、やはり委員会の、これも教育とか、そういう話になるのですが、でも、日常の医療行為として行っていて、細胞の、もちろん保管もどうするのかということも委員会でちゃんとしていただくのですが、再生医療を行うための環境として、やはり患者さんの安全を守るいろいろなものがあるわけですよね。先ほどの検査はちゃんとできるのかとか、何かあったときに対応ができるのかとか、そういうところについて不備があったときには、単純に再生医療と因果関係がないから継続していいとか、そういうようなディシジョンをしてもらってしまうと困るのではないかと思います。だから、何となく研究のリサーチ倫理委員会だと、そういうプロトコルでこれが因果関係があるかどうかとか、副作用はどうなのかということなのですが、これは医療行為も含むの委員会なのでそのところはちょっと、やはり委員会の機能として、そこは明確に多分、今なっていないのではないかと思います。そういうのを今後どこでやるのか分かりませんが、研修でやるのか、若しくは、つまり、強制的に法律でどうのということではなくて、委員会の質が重要になってくるので、そういう観点でも委員会の質向上を考える必要があるように思いました。

○事務局 ありがとうございます。基本的に医院での医療行為についての質とか、そういうことはある程度医師、医療機関としての質の担保という点では、再生医療法とはまた別の観点にはなるかもしれませんが、ただ、委員会の質向上という点については、そういった点も含めて現状、質向上については検討しているところですので、今、頂いた御意見も踏まえてどういったことが返答できるか、また委員会の質向上の検討を考えていきたいと思っております。

○部会長 疾病報告を伺っていて、幾つか問題がありそうなのは事実のように私も感じました。クオリティについて、引き続き検討をお願いしたいと思いますし、疾病報告につい

て、私たちだけでどうも処理できそうにないケースについては、外部の方々、委員の方々にもまた相談したいと思いますので、その折には是非御協力をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

○委員 今、■■■■先生がおっしゃった点について、私も、よくよく御意見を伺ったら、正にそうだなと。治療なのだからというところがありますよね。例えばですが、今の現状の法律の縛りでは難しいのだと思いますが、今後の可能性として例えば先進医療みたいに、こういう施設でこういう施設要件を満たしている所でなければやってはいけませんとか、治療として提供するのだから、最低限このぐらいのスペックを持った施設でやってくださいというような条件付けをすとか、そういう方法は取れないのか、どうなのか。

○事務局 今いただいた御指摘のように再生医療を行うに当たっての人員とか、設備、施設要件というのは、再生医療等提供基準においてしっかり議論しているところだとは思いますが、ただ、そういうことをした上でも、やはりこういった疾病というのは一定程度は起こり得るものなのかなとは思っておりますので、それをいかにリスクがある中でそのリスクを伝えて、リスクコミュニケーションをして、そのリスクに備えるかという点については、また考えていきたいとは思っております。

○福井部会長 よろしければ、今日はこれで議事は終わりたいと思います。事務局から何かありますでしょうか。

○佐々木室長補佐 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申し上げます。事務局からは以上でございます。

○福井部会長 本日はこれで閉会といたします。ありがとうございました。