

第55回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和2年11月26日(木)

13:00～

場所 TKP新橋カンファレンスセンターホール

14A(14階)

## 第55回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発振興課

○日時

令和2年11月26日(木) 13:00～

○場所

TKP新橋カンファレンスセンターホール 14A(14階)

○出席者

### 【委員】

福井部会長 山口部会長代理 新井委員 荒戸委員 宇佐美委員 梅澤委員 掛江委員  
川上委員 木下委員 後藤委員 高田委員 高橋委員 田島委員 鶴若委員 飛松委員  
花井委員 前川委員 松山委員 渡辺委員

### 【事務局】

医政局研究開発振興課 笠松 課長  
医政局研究開発振興課 井原 室長  
医政局研究開発振興課 井本 専門官  
大臣官房厚生科学課 高江 企画官

○議題

- 1 遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告等について
- 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（新規・治療）
- 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（新規・治療）
- 4 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について（変更）
- 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（変更）
- 6 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（変更）
- 7 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（変更）

○医政局研究開発振興課井本専門官 それでは定刻になりましたので、ただいまから、第55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、一部Web開催とさせていただいているため、一般傍聴はございません。委員の皆様方には、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名に対して、現時点で16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。

まず、委員の先生方の本会議の出入りについて申し上げます。Webで御参加の川上先生は、本日14時50分までの御参加となっております。また、日本歯科医師会の宇佐美先生は、他の会議への出席のため中座されます。高田先生は20分ほど遅れての御参加となります。以上、あらかじめ御了承いただくと幸いです。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料はタブレットに格納してありますが、Web参加の先生方におかれましては、事前に電子ファイルとして御案内しておりますので、そちらを御用意ください。配布資料として、00-1、議事次第、00-2、委員名簿、資料1-1、1-2及び1-2別紙は、遺伝子治療と臨床研究に関する実施施設からの報告等についてです。資料2-1から2-17、新規の審議案件、国立国際医療研究センターのもの、資料3-1から3-20、新規の審議案件、福岡大学病院のもの、資料4-1から4-9、変更申請、京都府立医科大学病院のもの。資料5-1から5-6、変更申請、神戸アイセンター病院のもの、資料6-1から6-14、変更申請、慶應義塾大学病院のもの、資料7-1から7-14、変更申請、東京医科歯科大学医学部附属病院のもの。また、参考資料1として、Web会議の際の留意事項があります。不足等がありましたらお知らせください。特に問題はありますか。

それでは、会議の開催前に、Web会議の実施について改めて注意事項をお伝えいたします。Web会議の際においては、円滑な議事進行のため、ZOOMシステムを利用した「挙手機能」により御発言の意志を表明していただくようお願いいたします。挙手機能の利用方法については、会議資料の参考資料を御参照いただきますようよろしくお願いいたします。

それでは、以降の議事運営については、部会長の福井先生をお願いいたします。

○福井部会長 どうぞよろしくお願いいたします。議事次第は議題1)と2)があって、議題2)の中に①から⑥までになっておりますが、資料は通し番号になっているようです。2)の①が資料2、2)の②が資料3のように続きになっておりますので、よろしくお願いいたします。それでは、議題1)の遺伝子治療と臨床研究に関する実施施設からの報告についてです。厚生労働省厚生科学課より御報告をお願いいたします。

○大臣官房厚生科学課高江企画官 厚生科学課研究企画官です。御説明申し上げます。今回、1件の重大事態等の発生及び当該研究の終了報告がまいりましたため、2件について御説明いたします。前回、10月8日に開催された再生医療等評価部会に引き続き、千葉大学医学部附属病院より、切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床研究に関する報告です。まず、重大事態等報

告から始めさせていただきます。お手元の資料 1-01 の 4 ページ、研究の目的及び意義の項目を御覧ください。資料 1-01、重大事態等報告書と書いてあるファイルです。本研究ですが、切除不能で化学療法が無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対して、NK4 遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを胸腔内投与し、その安全性を検証するとともに、局所の抗腫瘍効果を評価することを目的とするものです。

実施方法ですけれども、5 ページに投与量を書いておりますが、患者を 3 群、3 用量に分けて、それぞれ NK4 遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを生食で溶解して胸腔内に投与するものです。評価項目としては、QOL、疼痛、Performance Status の評価を行い、その改善効果を検討するとされています。また、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析も行うとされています。

重大事態等の内容ですが、同じ資料の 5 ページの中段以降を御覧いただけますか。症例ですが、特記すべき既往歴はありません。70 歳代の男性です。明らかな石綿暴露歴は指摘されておりません。2016 年、平成 28 年 7 月に上皮型中皮腫の診断を受けましたが、壁側から臓側胸膜、肺門部リンパ節、横隔膜までびまん性に広がる病変を有していたということで、手術適応はないと判断されています。さらに、御本人、また御家族は、化学療法を拒否されて緩和医療を希望されましたが、本臨床研究の説明を受け、参加を希望されたという状況です。

2. の経過の所ですが、平成 28 年 10 月に、右胸水排水後、同側の胸腔内に経胸壁的にウイルスベクターを注入、遺伝子治療を実施しております。穿刺後は、同部位に鈍痛を生じましたが、数日以内に改善しています。治療後は、血液、唾液、尿からのアデノウイルスベクター検出の有無を複数回計測しましたが、治療翌日の血液検体に検出を認めたのみで、その他の検体種及び治療翌日以降の検体では検出できないことを確認しています。その後の経過も良好でして、治療後 28 日目の CT での効果判定は SD でした。

その後、本人の御意向でカルボプラチンとペメトレキセドの 2 剤での化学療法を計 6 クール実施しております。2017 年、平成 29 年 4 月に最終投与が終了して、CT での効果判定は PR でしたが、体力低下もあり、以降、外来で経過観察となっております。2018 年 1 月より呼吸苦が出現、両側の胸水貯留を認めましたが、全身状態不良のため化学療法は再開せず、同年 3 月に胸水ドレナージと胸膜癒着術を実施しています。以降は緩和医療となり、同年 5 月にお亡くなりになられたという経過です。

同じ資料の 3 ページ、倫理審査委員会の意見の項目を御覧いただけますか。今回生じた原疾患の進行によると考えられる死亡について、千葉大学医学部附属病院内の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いますが、遺伝子治療後のアデノウイルスの排泄は短期間のみで、研究期間中にその他、特段の有害事象は認めなかったということで、遺伝子治療との直接の因果関係はないと判断されています。

続いて、同研究の終了報告に移ります。資料 1-02 をお開きください。研究の目的及び意義、対象疾患、実施方法については先ほど御説明したとおりですので、割愛させていた

だきます。本研究においては、低用量 3 例、中用量 3 例、高用量 5 例の計 11 例が登録されています。1 例、臨床研究に登録したものの、直前に参加を拒否されて遺伝子治療を実施されていない例がありますので、全体としては 12 例ですが、実施されたのは 11 例です。臨床研究の観察期間は 1 か月ですが、その後もフォローアップは実施されているという状況です。

資料 1-2 の 7 ページを御覧ください。各症例に関する有害事象についてまとめられていますが、低用量、中用量では一過性の発熱と投与局所の痛み、中用量では 1 例のみ一過性の肝機能障害が生じていますけれども、すぐに改善が認められていますので、中用量までは安全性が高いと判断されています。一方、高用量群で特記すべき有害事象が 2 例あります。まず 7 ページの(4)を御覧ください。まず症例 9 ですが、腹腔内転移による腹水が出現して、腫瘍進展に伴うと推定される胸部の疼痛が増し、治療後 47 日後にお亡くなりになられております。本症例は、投与翌日に肝機能障害を認めています。その後改善していること、また肝機能改善後に腹水貯留が増してきたということから、主たる有害事象は悪性中皮腫の腹膜転移により惹起されたものであり、遺伝子治療との関連性は低いと判断されています。

続いて症例 12 ですが、遺伝子治療実施翌日に、発熱及びウイルスベクター投与側の胸部痛及び胸水が出現して、酸素飽和度も 88%まで低下を認めたということで、酸素投与が実施されています。翌日には解熱して、投与後 7 日目に胸水除去を行った後は、酸素飽和度も改善したため外来管理へ移行されています。血液学的検査では、CRP のみ一過性に上昇がありましたが、その他データに異常はなく、ウイルスも投与翌日の血液検体を用いた PCR 検査でのみ検出されましたけれども、その後、陰転化しています。尿、唾液検体では当日、翌日とも検出は認められていません。また、投与後 7 日目に除去した胸水からもウイルスの検出は認められていません。臨床経過から考察されていて、当該事象は残存していた正常胸膜に生じたウイルスによる一過性の胸膜炎によるものと判断されています。

本研究の登録症例数ですが、低用量群、中用量群、高用量群それぞれ最低 3 例として、各治療群 3 例において 1 例の重篤かつ被験薬との因果関係が否定できない有害事象が発生した場合には、更に 3 例追加して 6 例中 2 例以上の重篤かつ被験薬との因果関係が否定できない有害事象が発生した場合には、投与量の増加を行わないというプロトコルで行われていました。本研究では、高用量群 5 例中 Grade3 症例は 1 例のみでして、第 6 例目の結果の如何に関わらず安全性の評価が可能と判断されたことから、11 例で臨床研究を終了したということです。

続いて、8 ページの 8. 臨床的効果の(1)を御覧ください。疼痛・QOL・PS の評価ですが、こちらはウイルス投与による特段の改善はなかったと判断されています。胸部痛については vas を用いて、QOL については EORTC の QLQ-C30 を用いてそれぞれ投与後 4 週間までのフォローを行っておりますが、特段の改善の傾向は見られていません。Performance Status については、ECOG の Performance Status に準拠して判断を行っておりますが、症例

6、8、9の3症例については、時間経過とともに Performance Status の低下を認めていますが、この3例は治療実施後の生存期間が最も短かった3例ということで、原疾患の進行による死亡ということで判断がなされています。

続いて9ページ、9.の考察の欄を御覧ください。まず(1)、(2)ですが、これらの経過を受けて第1の評価項目である遺伝子治療の安全性については、高用量群についても唾液、尿検体からは如何なる時点においてもウイルスが検出されていないこと、血液についても、投与後6日目においては全例陰性であることから、胸腔内に投与されたアデノウイルスは血液中に移行し、一過性のウイルス血症は引き起こしますが、短期間で消失し、これによる肝障害は軽度であるということから、高用量までの症例ではウイルスの排泄について、血液のみ注意を払う必要があると考察して、(4)に書いてあるとおり、本研究におけるアデノウイルスベクターの胸腔内投与の最大量は  $1 \times 10^{12}$ vp と結論付けられています。

続いて(3)の臨床効果の欄を御覧ください。2つ目の研究目的である局所の抗腫瘍効果の検討についてですが、投与後4週間目ではほとんどの症例がSDですが、長期生存例を2例認めています。この2例については、過去の化学療法例の全生存期間についての文献報告、具体的には12.1~16.1か月です。これと比較して生存期間が長くなっていますが、それをもってアデノウイルスベクターの投与が関与したと判断できる根拠には乏しいという判断です。

最後です。資料1の4ページを御覧ください。4ページの倫理審査委員会の見解です。この研究終了報告書については、千葉大学附属病院内の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いますが、特段意見はなく承認ということです。

千葉大学から頂いた資料の御説明については以上ですが、今回、日付が平成31年3月31日付けということでして、再生医療等評価部会への報告が本日まで遅れてしまいましたことを、まずおわびを深く申し上げたいと思います。実は、昨年度、提出されておりました研究終了報告書の受理手続が厚生科学課の事務局の過誤で止まっていたことが原因です。この件を受けて、こちらといたしましてもダブルチェックの体制強化を行うとともに、各提出物についてきちんとラインで管理をすること。また、1人ではなく、人事異動等があってもきちんと管理ができる形で積極的に管理を行うとともに、リマインドを行う体制を取らせていただければと思っていることを併せて御報告申し上げます。本研究終了報告書の受理が遅れてしまったことに伴い、最終報告で生存例として挙げられている症例7がありますが、前回、10月8日の部会において重大事象等報告として挙げさせていただいたものとなっていて、ちょっと順番が前後してしまっていて申し訳ございません。

また、今回同時に御報告させていただきました症例10の重大事態報告について、こちらは患者の死亡が確認された後、速やかに千葉大学から当省に一報がありました。しかしその後、報告書自体の御提出を頂いていませんので、千葉大学としては提出したということで誤認してしまっていて、こちらでも提出の催促をきちんとできていなかったということで、ちょっと時間が経過しています。今回この終了報告書の点検を行う中で、重大事態等報告書

が未提出であったということが発覚したということがあり、ダブルでいろいろなミスがありまして大変申し訳ございません。事務局では、先ほどのような形でこういったことが起こらないような体制を作るとともに、千葉大学でも研究に関わる書類のダブルチェックを行う部署を平成 31 年から設けているということで、書類の提出漏れが起きない仕組みできちんと運用するという御報告を受けています。

なお、平成 31 年 4 月以降まで継続しております既存の遺伝子治療等の臨床研究については、全て臨床研究法の申請手続が必要となるところですが、この研究についてはそれに該当しないものです。報告書の日付を令和 2 年に改めていただくという形で、平成 31 年 4 月以降に死亡された症例の追加検討は可能になるかと思っはいるのですが、研究実施期間が平成 30 年 8 月まで、かつ臨床研究法への移行手続が不要であるということに鑑みて、提出日の日付を今回は修正せずに、平成 31 年 3 月 31 日付けの報告書によって御審議いただくことが適当であると考えています。長くなりましたが、事務局からの説明は以上です。よろしく御審議をお願いいたします。

○福井部会長 報告書の内容の話と、手続上の幾つかの不手際が重なったことについての 2 種類の説明がありましたが、何か委員の先生方から御質問、御意見等がございましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。先に渡辺先生、どうぞ。

○渡辺委員 ちょっとつまらないことを聞くのですが、これは時効というのはあるのですか。いつまで報告したらこういうところで審査しても意味がないというか、先ほどのように事例が逆になってしまったりすると、確かに記録を残すという意味では重大報告を今遅くてもやるべきだとは思いますが、後のほうの症例が先に出てきて、仮にこれは 2 年ぐらいたっていますけれども、もっと忘れていた場合はもういいという時期というのがあるのですか。それとも、何年たっても必ずやる意味があると考えられるのですか。

○大臣官房厚生科学課高江企画官 御質問ありがとうございます。あつてはならないという前提なので、ちょっとお答えしづらい部分もありますが、行政的な手続として、報告する義務があるものがある以上、時効という考え方は当てはめにくいのかなと。ただ、時点時点で実際に本当に意味があるのかという形はありますが、きちんとそれが分かった時点で通常の手続に乗って御説明をさせていただいて、御覧いただくことが適切かと考えています。

○福井部会長 掛江先生、よろしいですか。

○掛江委員 梅澤先生の手が挙がっています。

○福井部会長 そうですか。梅澤先生、どうぞ。

○梅澤委員 NK4 の一番懸念しなければいけないと思うことは、2 つかなと思います。まず作用点が HGF なので、肝機能が悪い局面が出てくるか、もう 1 つは、血管系を阻害する可能性が想定されるということ、この 2 つがまず作用点から想定される安全性ですね。もう 1 つベクター側で、アデノウイルスで胸膜炎が起こったというところの 2 つであったということです。この 12 例の安全性を見てみると、特に作用点に関して、またアデノウ

イルスベクターに関しても、肝機能障害や胸膜炎が起こったりしてはいますが、特に問題になるようなことはないのかなという印象を持ちました。そういう理解でいいのかなというのが私の感想です。以上です。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 梅澤先生、ありがとうございます。私たちは審査した立場から申しますと、そのとおりです。ただ、懸念点としてはそのとおりであったのですが、AdV ベクターは胸水の中に打つので、投与されたベクターが血管を通じて体全体に分布するかどうかというのは非常に気にしました。先ほどちょっと御説明がありましたように、胸水の中に打つ限りはほとんど血管内には出ないようです。ただ、もう1つ御意見がありましたように、ベクターの排出とか増殖性ウイルスが出てくるリスクとか、そういうのもありますので、何かそういうリスクがあって解析された結果がある場合には、時間が経過していてもほかの研究者に情報提供するという意味で、やはりちゃんと出していただくというのは必要だと思っております。

○福井部会長 この研究は、次の段階はどうなるのでしょうか。

○大臣官房厚生科学課高江企画官 資料 1-2 の 9 ページ、一番最後の所ですが、今後の研究計画という所があります。長期生存されている方の血清を用いて、ヒト悪性中皮腫細胞由来蛋白質に反応する抗体が生じているかどうかを、ウエスタンブロット法によって検討すると。これによって、悪性中皮腫に共通な腫瘍抗原の存在の有無を知ることが可能であると。ただ、化学療法を受けていらっしゃるというので、今回の遺伝子治療との直接的な因果関係を示すことはできないということが考えられていると報告されています。

○山口部会長代理 多分、福井先生は今後どういう開発をされていくのかという御質問かと思ったのですが、まだ臨床研究から治験に行くかどうかとか、そういうのは情報は全然いただいておりません。

○大臣官房厚生科学課高江企画官 まだちょっとその段階までは行っていません。ちょっと有効性が今回、明確に示されていないという結論がありましたので、まずは同薬剤と第1選択薬の併用で研究を更に続けられる形かなと思っております。

○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。もしないようでしたら、遺伝子治療と臨床研究に関する実施施設からの報告については、本部会として了解することとしたいと思えます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、議題 2)に移ります。国立国際医療研究センターの第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告及び資料の説明についてお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 本計画に関して、利益相反の取扱いに関する規程に基づき検討に御参加できない委員の先生は、おりません。申請者の国立国際医療研究センター様、オンラインとなっておりますか。

○国立国際医療研究センター はい。



○医政局研究開発振興課井本専門官 よろしくお願いたします。本件の概要を説明いたします。こちらは第5回再生医療等評価部会で審議され、適合性が確認されました多施設共同研究が保険収載されたことに伴い、新たに治療として計画が出されているものです。再生医療等の名称は、「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植術」です。資料は、資料 2-1～2-17 となっており、資料 2-17 については事前の質問と、その回答をまとめております。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、申請者の国立国際医療研究センターの先生方から、10分程度でプレゼンテーションをお願いいたします。なお、本評価部会の審議内容は非公開となっております。申請者の先生方におかれましては、その点について十分な御配慮を頂きますよう、お願いいたします。それでは、どうぞ、よろしくお願いたします。

○国立国際医療研究センター 国立国際医療研究センターの霜田と申します。よろしくお願いたします。画面を共有させていただきます。

皆様、御覧になっていきますでしょうか。

○福井部会長 はい、どうぞ。

○国立国際医療研究センター それでは始めます。この度、当センターでは第一種再生医療を治療として、同種死体膵島移植術を実施すべく、申請させていただきました。主に、1型糖尿病などのインスリン依存性糖尿病に対する同種死体膵島移植です。こちらが、全体像のシェーマとなっております。

血糖コントロールが難しい1型糖尿病の患者に対して、脳死ドナー、若しくは心停止ドナーから膵臓の提供を受け、その膵臓を細胞加工施設で膵島に加工いたします。その工程を、膵島分離と呼んでおります。そして、膵島分離された膵島を、患者の門脈にカテーテルを挿入して、そのカテーテルを通じて肝臓に移植するという治療となっております。この場合は他家移植になりますので、通常の臓器移植と同様に拒絶反応を防ぐために、免疫抑制剤を使用します。

治療目的は、重症低血糖の抑制と、血糖コントロールの改善です。複数回移植を受けた患者では、インスリン注射が不要になることも期待できます。

膵臓摘出から膵島分離、それから移植への流れを示しております。まず提供病院に赴き、膵臓を摘出いたします。これを特殊な保存液に浸漬しまして、当センターに輸送いたします。その後、当センターの細胞調整施設(CPC)と呼んでおりますけれども、そちらに搬入しまして、膵臓から膵消化、並びに純化を経まして、膵島を抽出いたします。その抽出した膵島を、無菌検査等を行って基準を満たした場合のみ、患者に移植いたします。

移植は、通常血管造影室で、放射線科医により門脈にカテーテルを挿入していただいて、そこに注入することで移植を行います。

こちらが、膵臓摘出中の写真になります。通常、他の腹部臓器等を摘出する際に、同時に膵臓も取る形になっていきます。

手術室の、無菌の清潔区域をバックテーブルと呼んでおりますけれども、そちらで余分な組織を除去しまして、主膵管にカテーテルを挿入し、臓器保存液を注入することによって、保存いたします。これをクーラーボックスに入れて冷却しつつ、当センターに輸送して、膵島分離を行います。こちらは、当センターのセル細胞調整室の写真になっております。

この中で、主に消化酵素、コラゲナーゼにより、膵臓をバラバラにして、そこからこのようなシステムを組んで、膵臓をバラバラにして、そこから膵島を抽出します。

こちらが、純化が終わった後の膵島が濃縮された組織になっております。これを、いろいろな検査を行い、基準を満たした場合のみ出荷いたします。

移植は、先ほど申し上げたように、患者に対して局所麻酔で門脈にカテーテルを挿入し、そこから門脈圧を測りつつ、膵島を点滴の要領で少しずつ注入していくという方法をとります。移植中は、門脈圧をモニタリングしながら、塞栓を起こさないように気を付けながら、移植を行っていきます。

膵島移植を受けた1型糖尿病患者の血糖値は、術前が非常に不安定なものが、移植後、膵島が完全に機能した場合は、健常人に近い安定した血糖値となります。この治療の目的である重症低血糖の抑制と、血糖コントロールの改善が達成されることが期待されます。

既に、他の施設からも幾つか申請があったと伺っておりますけれども、令和2年度から本治療が保険収載となりました。これは、日本膵島移植研究会で管理されており、現在の移植施設としては、当センターも含めて10数施設となっております。

免疫抑制剤については、国外、若しくは国内で行われたこれまでの臨床試験を基に、免疫抑制剤を使用します。この際、膵移植で認められている治療薬のみを使用する予定です。

当センターは、数年前からレシピエント登録をオープンにしており、現在のところ8名のレシピエント登録患者が在籍しております。アクティブな登録としては、恐らく西の京都大学と並んで、国内最大規模と考えられます。詳細値は、今、膵島移植研究会で集計中と伺っております。

当センターでは、第一種再生医療、当時は臨床研究として行っておりましたが、実施経験が3年前に1例あります。心停止ドナーからの膵臓から膵島を抽出して、それを1型糖尿病の患者に移植いたしました。移植による合併症は特になく、移植した膵島は生着し、現在のところ、この患者は免疫抑制剤を使いながら継続中です。まとめです。当センターでは、第一種再生医療を治療として、同種死体膵島移植術を実施したいと思い、申請しました。

保険診療による実施のための施設要件が、また別にあります。それを満たすまでは、実質は研究費なのですけれども、自費で行う予定です。要件充足後に、保険診療として開始する予定です。また、免疫抑制剤は、保険診療の範囲内で使用する予定となっております。

こちらは参考として、保険診療の施設要件を示しております。このうち、(1)に、過去5年間に2例以上の実績がある場合という基準があり、当施設ではこの5年間に1例行っ

ておりますので、もう1例をまず自費で行って、その後、保険で行う予定にしております。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。それでは、質疑応答に移ります。委員の皆様より、申請者の霜田先生への追加の御質問等がありましたら、挙手をお願いいたします。いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、私から伺います。先生のスライドの最後から3枚目ぐらいに、当センターでの実施経験の48歳の男性のケースが掲げられております。安全性は問題なかったと伺いましたけれども、血糖値のコントロールはいかがですか。

○国立国際医療研究センター この症例では、今は移植後3年半ほどになりますけれども、少ないながら血中のCペプチドが、いまだに陽性を保っており、術前に見られたような重症低血糖は3年半1度も起こさず、無自覚低血糖もほとんど起こらないというように、血糖コントロールの安定化は非常に達成できたと考えております。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがですか。木下先生、どうぞ。

○木下委員 知らない中ですので、失礼なことを聞くかもしれませんが、当初は保険診療ではないので、前回の京都大学の話聞かせていただいたときに、細胞調整量が何か基準があって、その調整量以上であれば使えるけれども、そこに満たない場合には使えないという話があったかと思うのですけれども。先生の1例目というか、今回のものは臨床研究として行われるわけですけれども、細胞調整量、あるいは細胞のクオリティに関わる何らかの基準が設定されていて、それとの関係はどのように考えられるのでしょうか。

○国立国際医療研究センター ありがとうございます。これまで日本では、先進医療も含めて、臨床研究として行われてきました。オールジャパンでやっていることもあって、移植基準については全て同一になっておりました。我々の施設もそうですし、京都大学の施設もそうですし、今後行おうとしている保険治療としての基準も、今のところ全ての施設で同一だと認識をしております。

移植組織量については、このページに少し書いてありますけれども、患者体重あたりのIEQという基準があります。これが、5,000IEQ/kg以上が、1つの基準になっております。我々の事例でも、ここに書いてありますように、約6,000IEQ/kgでしたので、基準を満たして移植することができました。

○木下委員 ですので、私の質問は、最初の1例目というのが保険ではなく、研究費で行うということですが、基準値は同じ所を目指しているのですよね。

○国立国際医療研究センター それは、同一です。

○木下委員 はい、ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 事前に設問をさせていただいたことの確認だけです。高純度のものと低純度のものを調整されるということで、回答の中であるように、できるだけたくさん

量を打つということで、まず高純度のものを打って、それから門脈圧が上がらない程度まで行って低純度のものを投与していくと。これは国内では、もう統一された。先ほどおっしゃった、プロトコルがこうなっているという理解でよろしいでしょうか。

○国立国際医療研究センター 申し訳ありません。後半が少し聞こえにくかったので、もう一度お願いできますか。

○山口部会長代理 はい。要するに、高純度と低純度のものを、先に高純度を打って、後から低純度のものを打つというのが、もう国内のプロトコルとしては確立された方法という理解でよろしいでしょうか。

○国立国際医療研究センター はい、そのとおりです。返答の中で申しましたけれども、膵島を 100%濃縮するというのが今の技術では難しく、どうしても他の組織、主には外分泌細胞なのですけれども、そちらが混ざる感じになります。それで、高純度のものと、より低い中純度のものが2バックできることが多いです。うまく純化ができた場合は1バックにまとめてしまうのですけれども、純化がそれほどでもなかった場合は2バックになります。

まず、危険性の少ない、組織量の少ない高純度のものから全量移植して、その後、門脈圧をモニタリングしながら少しずつ中純度を入れていって、門脈圧が上がらなければ、そのまま全て移植しますし、途中で門脈圧が基準を超えた場合は、そこで中止するという流れになっております。

○山口部会長 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 頂いている資料の中に、「移植のための膵臓提供について」という資料があるのですけれども、これはどのようなときに使われるのでしょうか。レシピエントに対する説明同意文書は他にあるのですけれども。「この5枚ものの資料は、どういうときに使われるのか、この資料の用途を御説明いただければと思います。

○国立国際医療研究センター 申し訳ありません。今、手元に全ての資料がなくて、すぐに見られないのですが。

○後藤委員 ああ、ないのですね。

○国立国際医療研究センター 恐らく、それはドナー、臓器提供者側への説明文書ではないかと。

○後藤委員 では、その臓器提供者側については、先ほど説明された登録をする際に説明する文書ということなのでしょうか。

○国立国際医療研究センター いえ。

○後藤委員 これです、すみません。

○国立国際医療研究センター こちらです。そうですね。

○後藤委員 2-14 です。

○国立国際医療研究センター こちらが、臓器提供者側。患者ではなくて、脳死、若しく

は心停止に陥ってしまった方への、御遺族といたしますか。

○後藤委員 御遺族の方に対する説明。

○国立国際医療研究センター 説明文書になっております。

○後藤委員 既にレシピエントとして登録されているので、そのときに臓器提供について説明した後、その後の手続では、何か同意をするとか、そういう手続は要らないという理解なのでしょうか。つまり、この説明文書には、誰に対して何を同意をするのかということが書いていなかったのも、もしかしたら飛ばされているのかなと思った次第です。承諾などの文書が付いていなかったのも、どういう形で行われるのかなと思ったのですが。

○国立国際医療研究センター 患者といたしますか、受ける側、レシピエント側に対しては、また別の。

○後藤委員 分かります。ではなくて、提供者側は、これだけで提供の意思が既に明らかだということでしょうか。

○国立国際医療研究センター いえ、提供者側にも、このような説明文書と同意書を、家族のサインですけれども、頂いております。その資料も提出していたと思いますけれども。

○後藤委員 すみません。私がそれを探せなくて申し訳ありません。これとは、また別ののでしょうか。

○福井部会長 入っていないですね。

○後藤委員 ちょっと私、見つからなかったものですから。これは、多分レシピエントに対する移植の説明同意文書かと。

○国立国際医療研究センター そうですね。ちょっと資料が膨大なので。

○後藤委員 そうですね。

○国立国際医療研究センター どこにあったか、すぐに分からないのですが。必ず、どこかにございます。

○後藤委員 必ずどこかにあるのでしたら、いいと思うのですけれども。事務局は確認されているのか分からないのですけれども、この文書の承諾書がなかったもので、どういう性格の文書なのかが少し気になっただけです。

○国立国際医療研究センター あとで、そちらの文書を調べて、どれがそれなのかを、また事務局に提示したいと思います。

○後藤委員 お手数をおかけします。、ありがとうございます。

○福井部会長 井原室長から、少し御意見があります。

○医政局研究開発振興課井原室長 霜田先生にも確認にはなるかもしれませんが。基本的に、臓器提供のカードを持っていた方が対象になると思いますので、臓器移植ネットワークなりのコーディネーターが入った形で、こういったことの御説明もして、一連の形で同意を取られたりされているのでしょうか。それとも、この膝島を単独で提供するドナーということで、どなたか別に説明をされているのでしょうか。私は、前者かなと思ったのですが。

○国立国際医療研究センター それについて、説明させていただきます。臍島移植は、今のところ臓器移植ではなくて、組織移植の範疇になっております。ですので、臓器移植ネットワークのコーディネーターが取る臓器提供としての承諾書とは別に、組織移植コーディネーターが組織移植の提供として、先ほどの説明文書を用いて説明した後に、今どこに入っているかすぐに出てこないのですが、同意書がありまして、そちらにサインを、組織移植として頂くことになっております。

○医政局研究開発振興課井原室長 そういう意味で、一緒に説明をされてということですか。

○国立国際医療研究センター なるべく一緒にしますけれども、基本的には臓器と組織は、また別に。

○医政局研究開発振興課井原室長 別々で取っているのですか。

○国立国際医療研究センター はい。ただ、家族の方の負担の軽減のために、なるべく同席して、同時にやる努力はしております。

○福井部会長 ありがとうございます。後藤先生がおっしゃった証拠書類については、すみません、私も気が付いたところがありませんので、これは後ほど確認していただくという条件で、審議を進めたいと思います。

○後藤委員 はい。今の御説明で大丈夫です。説明同意文書はあるし、同意はきちんと取っているというお話でしたので、資料的な不足ということで確認できれば、部会長に確認していただければと思います。

○福井部会長 後藤先生にも御確認いただきたいと思いますので、確認するという条件で今は審議を進めたいと思います。

○後藤委員 はい、お願いします。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。木下先生、どうぞ。

○木下委員 既に先生が答えています投与後のウイルスのチェックについては、多施設研究のときや、今の保険診療の中で決め事があるのでしょうか。あるいは、施設間によってHB ウイルスをチェックするのは分かるのですけれども、それ以外のウイルスは自主的研究になっているのか、あるいはリクワイアメントとしてサイトメガロや EB ウイルスもすることになっているのでしょうか。

○国立国際医療研究センター ウイルスのチェックについては、特に全体として、これを必ずやらなければならないと決められたものは、ないと認識しております。以前より、日本臍島移植研究会の中で、オールジャパンでほぼ同じプロトコルで行ってきた経緯があります。また、海外で実際に行われている臍島移植のウイルスチェックの方法なども加味して、私は他施設のことを全て知っているわけではありませんけれども、恐らくどの施設も同じようにしていると思います。

○木下委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。そ

れでは、適合性確認についての委員の間での審議に移ります。申請者の霜田先生は御退室をお願いいたします。ありがとうございました。

○国立国際医療研究センター ありがとうございました。この共有したものは、もう外れておりますか。

○福井部会長 はい。

○国立国際医療研究センター 分かりました。では、退室いたします。ありがとうございました。

(国立国際医療研究センター 退室)

○部会長 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行います。■■■■先生が御指摘になった点については、後ほど確認させていただきます。事務局からどうぞ。

○事務局 事務局から補足いたします。NCGM（国立国際医療研究センター）から頂いた資料の中には、■■■■先生がおっしゃった資料は入っていないのですが、次の審議の福岡大学の資料 3-15 に、こういった形の組織提供承諾書というものがあります。恐らく、同じようなものを使われるのではないかと思いますので、事務局のほうで NCGM に、このようなものがないかどうか、追加の提出をお願いしようと思っております。

○部会長 そのような条件の下で、適合性についての御意見を伺えればと思いますが。認めるということで、よろしいでしょうか。

○委員 ■■■■先生から御質問のあったウイルスのモニタリングのことについて、こちらも福岡大学も両方とも質問をさせていただいて、特に顕在化しにくいウイルスの増殖のモニタリングはどうするかというので、国際医療研究センターのほうは3つのウイルスをモニタリングされていて、福岡大学は1つしかしていなかったのです。それはなぜかと聞いたら、福岡大学のほうは後で議論になるかと思うのですけれども、決まった時期にやると書いてしまうと、もし時期がズレてしまうと逸脱になるのが怖いから、記載していないだけで、実際には同様にモニタリングされるという話なのです。そうであれば、何をモニタリングするかは決めていただいて、どの時期にやるかは、また別にフレキシブルに対応されてもいいのではないかとコメントを返させていただきます。

○部会長 そういうことは、例えば京都大学も入れて、横の連携をとって、最も適切なやり方を決めてもらうというのは、難しいのでしょうか。

○委員 そうして。ただ、時期を決めてしまうと、その時期にやらないと逸脱になってしまうので、時期の部分は少しフレキシブルにして、これとこれをモニタリングするというのが一番いいのかなと。

もう1つ、造血幹細胞移植もモニタリングをしているのですけれども、やはりこのウイルスはやるべきだというのは、幾つかあります。そういうのも、やはり免疫抑制剤を使う場合のリスクについては、同じように考えるべきかなと思いました。

○部会長 いろいろと不確定要素はあるのでしょうかけれども、やはりコンセンサスで最も

適切だと思われることを、本当はどの施設もできればいいのだろうと思いますけれども。そういう議論がありますが、いかがでしょうか。適合していると認めることで、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。

次は、議題 2) の②、通しでいうと資料の 3 番目、福岡大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告、及び資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 本計画に関しても利益相反の取扱いに関する規程に基づいて検討に御参加できない委員の先生はおられません。申請者である福岡大学病院様、皆さんオンラインとなっていますか。

○福岡大学病院 主任教授の小玉です。私は入っています。プレゼンターは、吉松にお願いしようと思っていますので、よろしくをお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 ありがとうございます。では、本件の概要の説明をさせていただきます。こちらと同じく第 5 回再生医療等評価部会で審議されまして、適合性が確認された多施設共同研究が保険収載されたことに伴い、治療として計画が出されているものです。名称は、「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」です。資料は 3-1~3-21 となっています。3-21 については、事前質問とその回答をまとめています。事務局からは以上です。

○福井部会長 それでは、申請者であります福岡大学病院吉松先生でしょうか、10 分程度でお願いいたします。なお、本評価部会の審議内容は非公開となっています。申請者の先生方におかれましては、その点について十分な御配慮を頂きますようお願いいたします。それでは、どうぞ、よろしくをお願いいたします。声が聞こえませんが。

○医政局研究開発振興課井本専門官 吉松先生、声が出ていないようです。

○福岡大学病院 いかがでしょうか。

○医政局研究開発振興課井本専門官 今、入っています。

○福岡大学病院 そうしたら、これで行わせていただきます。画面共有はできているでしょうか。

○医政局研究開発振興課井本専門官 はい、見えています。

○福岡大学病院 それでは、インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植ということで、福岡大学から私、吉松から説明をさせていただきたいと思います。

既に幾つかの施設から同じテーマでの申請がされているのではないかと思いますので、同じようなお話になるかと思いますが、御了承ください。

膵島移植ですが、こちらは脳死又は心停止後に提供された膵臓から分離された膵島を、血糖不安定性を有するインスリン依存性糖尿病患者に移植するような治療法です。ですので、適応は内因性のインスリン分泌能が著しく低下した症例で、内科的治療、糖尿病専門医によっても治療が困難な症例、そういった方々に移植される治療法です。



こちらシュエマにあるように、このように摘出した膵臓に向けて消化酵素、特殊な薬剤を入れて、細胞をばらばらにしていって、そこからインスリン分泌細胞である膵島のみを抽出していきます。こちら分離してきた膵島を、このような点滴バッグの中に入れて、実際にこのような絵にありますように、局所麻酔下に経皮経肝的に肝臓内の門脈に向けて針を刺して、そこにチューブを入れこのように点滴の中に浮かべた膵島を滴下するようにして移植するというものになります。

同じような臓器移植である膵臓移植と比べますと、こちらは局所麻酔で、このように安全かつ低侵襲に行われるということがお分かりいただけるかと思えます。実際に海外でも、1,000回以上の移植、この移植は1人の方に対して2回、3回と移植することがありますので、国内でも移植50回以上の移植が行われている治療です。

こちらは膵島移植の流れですが、このように提供病院でドナーから膵臓を摘出して、この時点では十二指腸や脾臓といった組織も付いてくるのですが、バックテーブルでそちらをトリミングして、膵臓のみの状態にして、このような特殊な保存液に漬けて搬送を行います。搬送された膵臓は、この場合は福岡大学の細胞調製室、セルプロセッシングセンターに届けられまして、こちらのほうで膵島分離を行っていきます。

ここで分離された膵島が、このようにレシピエントに移植されるというようになるのですが、この膵島分離、こういった過程が細胞加工に当たるということで、今回の第一種再生医療等に当たると考えられています。

こちらは我が国における膵島移植の歴史というか流れになるのですが、1997年に膵島移植班のワーキンググループが立ち上がりました。実際に京都大学で2004年に日本初の同種膵島移植が行われています。その後、2007年3月までの間に■名の患者様に対して、■回の移植が実際に行われています。その後、一時、使用している薬剤の精製過程の段階で、ウシの脳神経抽出物が使用されているのではないかということから、BSEの問題がありましたので、一時中断をしていました。しかしながら、その薬剤の問題点が解決され、その後、膵島移植が再開され、2013年3月には先進医療Bとして承認されまして、臨床試験が開始されています。2014年11月には、この再生医療等安全性確保法の施行ということで、第一種再生医療等としての承認を受け、臨床試験が行われていました。2019年3月までの時点で、実際に■名の患者さんに対して■回の移植が行われているのですが、このプライマリエンドポイントであった無自覚性低血糖発作の消失というものが十分に確認されたということで、早期有効中止となっています。こういった有効性の結果を得まして、2020年4月に同種死体膵島移植術が保険収載となったと理解をしています。

これまで先進医療多施設共同研究という形で行っていましたが、今後は個々の施設における診療へということに変わっていきますので、それぞれの施設でこの第一種再生医療等の申請が必要であるということで、我々のほうでも京都大学の特定認定再生医療等委員会の審査・承認を受けています。そして、本日のこの評価部会の審査に至っていると認識しています。

ここで我々の施設への膵島移植症例について、少しばかり紹介させていただければと思います。

こちらはレシピエントの適応基準です。レシピエントの適応基準は、非常に細かく決められており、実際に高度の内因性インスリン分泌低下が証明されているもの、そして糖尿病専門医による治療努力によっても血糖管理が困難である症例、除外基準としてもこのような肝機能障害や心不全、腎機能障害等がない症例ということで、実際にはさらに詳細に規程をされています。こういった適応基準を満たしている症例について、日本膵・膵島移植研究会の適応判定委員会に書類を提出して、その中で第三者的にしっかりと審査していただき、初めてレシピエントとして登録されるといった形を取っています。

[Redacted text block]

○福井部会長 はい、ありがとうございます。それでは、質疑応答に移りたいと思います。委員の先生方から、福岡大学病院の先生方への追加の御質問等がありましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。吉松先生の所には、もうレシピエントの方々は登録されているのでしょうか。

○福岡大学病院 はい、[Redacted text block]

○福井部会長 はい、ありがとうございます。後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 はい、御説明ありがとうございました。そちらの手元にはないかもしれないのですが、資料 3-5 です。レシピエントに対する説明同意文書で、もっと早く見て対応すべきだったと思うのですが、もしかしたらこの文書が途中なのではないかという感じがしました。この 5 の所の下っていただいて、その今出ている所もそうなのですが、3 ページの一番下の所で、第 1 回目の髯島移植というものがいらぬのではないかと思ったことと、その下なのですが、4 の次です。4 の次なのですが、この 5 の所がちょっと何も書いていなかったものですから、もしかしたら厚生労働省に送られる文書が途中の文書だったのかなと思ったのですが、それはいかがなのでしょう。

○福岡大学病院 すみません、まず 1 点目、答えやすいほうからお答えさせていただくの

ですが、5番の本人の個別の問題と対応という所は、これは自由記載ということで空白にしていますので、それぞれの症例において異なる内容などはこちらの余白に記載するようになります。

○後藤委員　そうですか、分かりました。そもそもないということですね。

○福岡大学病院　はい。お話を患者様としていきながら、記載をしていきながら情報を患者様と共有しながら記載する。わざと空白にして、自由度を持たせているような状況です。こちらは送るのを、修正記録が付いたような形での送り方、この赤字の状態です。修正自体は実際には終わっている状態で、これが全部、修正承認の状態になります。

○後藤委員　分かりました。

○福岡大学病院　ものとしては、基本的には完成をしているような状態です。

先ほど、御指摘を頂いた1回目の膝島移植という記載があるものは、これは御指摘のとおりに消し忘れです。そちらは私たちのほうで対応させていただいて、修正させていただきたいと思います。

○後藤委員　分かりました。

○福岡大学病院　すみません、ありがとうございます。

○後藤委員　あと自由記載の所であれば、ただ自由記載といっても何を書かれることを期待しているのか。例のようなものは、どんなことをお考えなのでしょう。

○福岡大学病院　一度、一番最初の頃の質疑応答で少し出させていただいたのですが、例えばこの移植を受ける上で、抗生物質などを使ったりするのですが、もともと抗生物質のアレルギーがある方、そういったような問題も抱えている方がいましたら、抗生剤を通常の使用から種類を変えて使わなければいけないなど、そういったこともあります。やはり患者様個別の抱えている状態というものがありますので、そういったことがあれば記載するというような形にしています。

○後藤委員　その記載の時期なのですが、ほかの所は既にフォーマットとしてあるのですが、5の所の記載で手書きか何かで記載して、それを確認して同意を頂くという形でしょうか。どういう形にされるか分からないのですが、手書きを含めて確定した説明文書として、それに対する同意をもらうというイメージでよろしいのでしょうか。

○福岡大学病院　そうです。実際には、患者様と対面しながら説明同意は行われていきますので、その中でやはり患者様が訴えられて、新たに発生してくるということというのはあるでしょうし、あらかじめ分かっているものであれば、先にドクターのほうを書いていくこともあります。その中で、書いて説明をしていきながら、ではこのように対応しましょうということを手書きで書いて、最後にこの同意書のサインをしていくというような流れになっていきます。

○後藤委員　そうしたら5の所は、四角か何かでくくって、ここは自由記載ですという形にされておかないと、何かこのままだとわかりにくいと思います。それほど症例がっぱ

いあるわけではないので、先生がされるのだと思いますが、今まで見た説明同意文書では、こういうことが余りなかったものですから、新しいバリエーションとして開発なさっているのかと思いますが、それが分かるような四角で囲まれるなど、そういう形をしたほうが説明同意文書として丁寧かなと思いました。

○福岡大学病院 御指摘ありがとうございます。そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○福井部会長 はい、それでは掛江先生、どうぞ。

○掛江委員 今の御回答についてですが、3 ページの一番下の 1 回目の膵島移植というのは、消し忘れではなくて表の一番上の 1 行目になるのではないですか。表の中段から、それ以降の膵島移植という所に対応する形の小見出しになっているものだと思うので、消し忘れではなくて必要なものだと思います。御確認ください。

○福岡大学病院 ちょっと待ってください。しっかり見させてもらっていいですか。

○掛江委員 はい。あと質問なのですが、基本がちょっと理解できていないところなので教えていただきたいのですが、先ほどバンクの話などもあったと思うのですが、1 回目と 2 回目は別のドナーさんの細胞を移植するという前提であるということなののでしょうか。バンクを準備されているということだったので、バンクがあるのであれば同じドナーさんからのものということもあるのかなと。ただ、医学的な効果として、1 回目でうまく血糖をコントロールできなかった方には、別の方のものを移植したほうがいいなどあるのかもしれないので、ちょっとその辺りを御説明頂けたら嬉しく思います。

また、2 回目の免疫抑制剤が、違う種類のものになっているということも、そういったところに起因するものなのか、MD ではないので御説明を頂けると非常に有り難いと思っ

ているのですが。もしバンキングして凍結保存というところが、そもそも前提にあるのであれば、これは解凍後の安全性の確認がもう既にできているということでしょうか。ちょっと加工物の概要書等を見せていただいたのですが、解凍後の検査なのかよく分からなかったものですから、その辺りも教えていただければと思っているのですが。

○福岡大学病院 膵島移植はかなり複雑な工程をたどっていて、いろいろな話が混じっていて、すみません。ドナーは、基本的には現在の状態では新鮮膵島移植ということで、1 回の移植では 1 名の方のドナーからの取りだされた膵島を移植しますので、混ぜて移植することは現時点ではないと考えてよいと思います。

凍結膵島の使用ということは、まだ現在は研究段階と言いますか、今後の課題というところですので、現時点ではまだ行われていません。そういったことも、今後考えられるというような感じの状況です。一応、膵島分離して移植の基準を満たさなかった場合には、現在は凍結保存をするようにしてはいますが、今後それを移植として使えるようになるかどうかというのは、まだまだ検討課題と考えていただいたらいいかと思います。

それから、免疫抑制剤の件ですが、こちらは御質問が2回目とどう違うのかでしたか。  
○掛江委員 はい。表の中では、1回で効果がなかった方に対する2回目以降の移植の場合に使う免疫抑制剤が、1回目と異なる抑制剤となっていましたので、その理由を教えてください。

○福岡大学病院 1つ抗胸腺免疫グロブリン製剤というのは、アレルギーなども少し強めに起きる可能性もありますので、2回目の場合は別のものを使用できるのであれば使用するという形で取っています。

○福岡大学病院 申し訳ありません。小玉です、共同研究者の者ですが、ちょっと追加の発言をさせていただいてよろしいでしょうか。

○福井部会長 はい、どうぞ。

○福岡大学病院 この免疫抑制剤の話なのですが、導入療法であるのはATGです。サイモグロブリンと書いていますが、結構強い副作用があり、先ほど言いましたように一番多い副作用がアナフィラキシーのショックになってしまいます。多少ともリスクが高く、強力な免疫抑制剤でリスクが高いことと、加えて先進医療のときに確立しましたプロトコルを少し引きずっています。原則、2回目というのはクインチですぐに行われるようなものが念頭に置かれています。そこまで強い免疫抑制効果を導入には必要ないのではないかとということで、バシリキシマブが入っている次第です。ただ、先ほど吉松から説明がありましたように、腎移植された方は保険適用でこれも使えるのですが、地ならしというか、軽い免疫抑制効果が体の中にあっただ中で行われる移植になりますので、十分これでも期待ができるということで、プロトコルが確立しています。それが少し薬が違うといったところだと思いますが、よろしいでしょうか。

○掛江委員 非常によく分かりました。ありがとうございました。

○福井部会長 それでは、先ほどの表の1回目の髙島移植という行は、4ページの最初の所の表とつながっていると考えてよろしいわけですか

○\_\_\_ そうですね、多分その可能性も。

○福岡大学病院 すみません、つながっています。

○福井部会長 はい、分かりました。

○\_\_\_ そうですね。

○福岡大学病院 ページの変わり目でこのようになっているようです。

○福井部会長 はい、そのようですね。

○福岡大学病院 はい、失礼しました。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。先ほど、後藤先生、手が挙がったままですが。

○後藤委員 ということは、今回は2回目をやる可能性があるが、1回目だけの同意文書という理解なのか、それとも2回目以降を含めた同意文書ということなののでしょうか。そうではなく、1回目をやると2回目やらなくてはいけなくなるので、前もって説明しているという御主旨でよろしいのでしょうか。

○福岡大学病院 いえ、2回目も必ず同意文書は改めて取るようになります。

○後藤委員 取りますよね。ただ、説明をされているのは2回目もある可能性があるのですが、念のため初めに御説明しますということなのではないでしょうか。

○福岡大学病院 あらかじめ膵島移植を受ける一番最初の段階で、膵島移植はもともと2回、3回と行うことでインスリンの使用量も軽減したり、十分な効果が発揮されるものですので、もともとはある程度複数回移植というものが前提になった治療になっています。それを説明した上で、行われます。その移植の都度、さらに追加でこの説明同意文書というものが発生してくるというような形ですので、その都度また新たな同意書を、移植手技に対してと言いますか、行われるような感じになると御理解頂いていいかと思えます。

○後藤委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは、委員の間の適合性。

○木下委員 福井先生、ちょっといいですか。先ほど投与後のウイルスの話が、HB ウイルスだけをチェックされるというところを、山口先生、すみませんが。

○山口部会長代理 多分、HB ウイルスだと事前質問させていただいた件を、今、木下先生から質問されたのですが、サイトメガだと ED ウイルスについてモニタリングをされるということによろしいのですよね。

○福岡大学病院 はい、します。

○山口部会長代理 どういうタイミングであるかについては、少しフレキシブルに考えていただくということによろしいのですよね。

○福岡大学病院 そうですね、実際に行いますが、臨床試験の頃は非常にタイトな日付で行っていましたが、現実的には例えば年末年始やゴールデンウィーク、三連休のようなどころを挟むと、特殊な検査が入っていますので、実際には我々はそれまでの間は人員を無理くり呼び出して対応するなどしていたのですが、その形では実際には継続的には行えませんので、今回こういった治療として保険診療としてできるようになりましたので、フレキシブルにさせていただきたいということで、こういった形で書かせていただいています。

○山口部会長代理 これはこれで回答はこれで結構なのですが、そういう状況はよく理解できますので、いわゆる膵島移植の全国的な組織の中で、こういうやり方をしようというのは、そういう統一された形で持っていくというのはなかなか難しいですか。タイミングなどは、少し別にして、どういうものはモニタリングする、どういうものはモニタリングはしなくてもいいなど、そういうことはちょっと基準化してもいいのかなと、ちょっと思ったのですが。

○福岡大学病院 恐らく膵島移植研究会の中で、皆で話し合っていく内容になっていくかなと思います。

○福井部会長 是非、そのようにしていただけないかなと、施設によってやはり違うことを行うというのは、少し我々が外から見ていて違和感がありますので、是非、お願いした

いと思います。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。オンラインでの先生方からもないようですので、それでは委員の間での適合性確認についての審議に移りたいと思いますので、申請者の先生方は御退室をお願いしたいと思います。

○福岡大学病院 ありがとうございます。

(福岡大学病院 退室)

○部会長 よろしいですか。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行いたいと思います。委員の先生方から御意見を頂ければ、■■■■先生。

○委員 これも確認なのですが、私が質問させていただいた凍結であるとかバンキングであるとか、そういったものは将来の話として今日プレゼンの中で少し触れられましたが、この提供計画には文字として全く入っていなかったと思うので、そこは別途検証された後、臨床で実施されるときはまた別途申請がなされる。つまり、今回の申請には含まれないという理解であっているか、確認をさせていただいて、よろしいでしょうか。事務局にお聞きしたらいいですか。

○事務局 発表にもありましたように、スライドで言いますと将来的展望という所でおっしゃられているところですので、先ほどの御回答にもあったように、あくまでも将来的な展望で今回の計画ではないという形になっています。

○部会長 ありがとうございます。■■■■先生、どうぞ。

○委員 はい、私も1つ目は同じ質問で、前の国立国際医療研究センターとの比較をするとそこでは同じ表を使って、同じような表で第1回目というか今回のものだけを書いているのですね。ですから、福岡の書き方だと、あたかも2回目が前提としているような書き方で、何について同意を取るのかということがわかりにくい気がしています。先ほどあったように、もし移植に入ってしまうと2回、3回があるということは、可能性としてあって、ですから2回、3回目のときは例えば免疫抑制剤も違うということ、あらかじめ説明しておくが、それに対して同意をするというのではないという同意の範囲が今回の福岡のほうがわかりにくいかなと思いました。丁寧に説明されているのにかえってわかりにくくなっているということが1点目です。

2点目なのですが、福岡ではないのですが、ドナーについての説明文書が福岡のほうがとてもしっかりしているのです。「家族の方へ」という表紙も付いています。できればどちらにせよ御確認いただくので、福岡の程度のもを先ほどの国立国際医療研究センターのドナーの説明同意文書にさせていただけるとよいのではと思いました。先ほど■■■■先生もおっしゃったように、同じことを違う施設でやるのに、余りにも説明のやり方に違いがあるのはいかがなものかという気がしましたので。これは福岡の大学ではないのですが、前の医療機関について、資料提供をもし福岡が同意するのであればさせていただいて、こういう形にさせていただけないかというアドバイスをしていただけると、嬉しいなと思います。

○部会長 はい、是非、そのようにしたいと思っています。同意説明書については、事務局も先ほどのコメントでもそのようにもう決心しているようです。



○事務局 私の質問の仕方が余りよくなかったです。基本、組織移植学会の資料に基づいて、恐らく臓器移植ネットワークの方と同じタイミングで御説明をして、御家族の御了承を得るとある程度決まったプロセスだと思いますので、その辺は伝えておきます。

○部会長 はい、ありがとうございます。それから、どうも大部分の方が回数から言いますと2回、これは移植しているようですね。これは2004年から2007年のデータでも、■名に対して■回移植をしているということですので、ほとんどの人が平均すると2回受けているようなところですので、確かに免疫抑制剤の使い方も、2回目まで丁寧に書いておくほうがいいのではないかなとは思いますが。先に■先生、どうぞ。

○委員 説明文書の件ですが、私自身は今回の福岡のほうが全体像が分かりやすいかなと、先生と逆の印象を受けています。今、■先生がおっしゃってくださったように、皆さん複数回が前提である、もともとそういう治療法ということをお伝えした上で、今回1回目の同意を頂く。ただ、1回目の同意というところが明示されていない点が、■先生は気になられたのかと思うのですが、結局、1回受けて2回目が必要になったが、運よく膵臓移植が受けられるようなタイミングだった方がいるのですかね。もしあればそちらに移行する、若しくは別の治療を選びますという形で、2回目以降の移植を選ばないということもできることを含めて全部、患者さんにそれぞれ選択の機会があると思うので、最初に全体の見通しを御説明いただいた上で、毎回丁寧に説明するという福岡大学さんの御回答は割と私自身はすんなり飲み込めたところです。

○部会長 ありがとうございます。■先生。

○委員 2回目のお話があったのですが、多分、私も正確に覚えていないのですが、サイモグロブリンはウサギなので2回目を打つときは、よっぽど慎重にやらないとアナフィラキシーが出てしまうので、やはりそういう複数回投与する場合には、違う免疫抑制剤を使ったりしないといけないので、そういう説明が多分必要になってくるのだらうと思います。もし気が付かずサイモグロブリンをもう一度打ってしまって、アナフィラキシーが出る可能性もあります。

○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。御意見、御質問等、木下先生、どうぞ。

○委員 今回の2つのことはいいのですが、前回のとき事務局もこの膵臓移植は、ここでどういう審査をするのかというそもそも論の話があったときに、基本的にCPCがちゃんといけているかどうかを重点的に見るのが、ここの役割だという整理だったと思います。今回の2つはいいのですが、今後またこれ多分6つ、7つと出てくると思いますので、その辺りの判断基準、全ておおむねいいのかもしれませんが、誰がどのようにしっかりと見ていただくかというか、その辺りのことを今一度確認されるといいかなと思いました。

○事務局 基本的には、■委員がおっしゃったとおり、技術の部分は基本的に保険の所でも見ていただけているので、ものを作る工程、そこがしっかりとできているのかというところを審査していただきたいというところになります。ただ、関連する書類全部、提出

していただいていますので、それぞれの専門の方々から頂いた御意見というのは基本的にはフィードバックはしたいと思いますが、適合しているかどうかという視点で議論する際には、主となるのは当然 CPC のところだというのは事務局の認識です。

○部会長 今回の2か所については、CPCについては十分見ていただいて、これは問題ないということでしたので、今回のディスカッションになっているわけですが、ほかには御意見はありませんか。どうぞ。

○委員 これは、事務局への質問なのかもしれませんが、非常に特殊だと思うのですが、今回のように腓島移植研究会というバックがあって、それぞれの施設プロトコルとして実施されていくというものについては、腓島移植研究会で先ほど■■■■先生が御説明をされた何をモニタリングすればいいかなど、まずプロトコルのミニマムリクワイヤメントのようなものをきちんと整理をしていただいて、そこは最低限共通にプロトコルに入れていただく必要がある事項について定めていただく。説明文書についても■■■■委員が御指摘されたように、細胞提供のほうは御遺族の方にどういう説明をされるべきかというところを、きちんと研究会において作っていただいて、それを共通で使っていただく、もちろん患者さんへの説明に関しては、施設ごとの部分も出てくると思うのですが、共通して提供できるものはより良いものを皆さんで検討していただくということをお願ひするということではできるのでしょうか。

○部会長 ありがとうございます。私が今からお話しようと思ったことを、全て■■■■先生がお話していただきましたので。

○事務局 腓島移植研究会にも確認をしますが、恐らく福岡大学と国際医療研究センターの計画の観察項目などを見る限りは、少なくとも同じ内容が書いてありますので、質問に対する答え方が先生によって微妙にニュアンスが違うというところはあるかと思いますが、少なくとも移植後1日目、7日目、その先定期的フォローアップする項目というのは、同じ内容が記載されています。その辺りは少なくとも、しっかりされているのだろうというのが私の認識です。

それから、ドナーに関しても繰り返しになりますが、亡くなられた方、提供の意志を持っていらっしゃる方のご家族に説明するというのは、誰もができるわけではなくて、組織移植学会のコーディネーターがされますので、一定の教育を受けた方がしっかり御説明をして、同意を頂いて、それから臓器の摘出が行われるというプロセスになっていますので、その辺りはしっかりしているという認識でいます。ただ、その辺りはできていますかという確認は、一応、腓島移植研究会にはお問合せをしてみたいと思います。

○部会長 CPCも含めて、結局、ガイドライン的なものを作っていただいて、それと今後とも申請が出てくると思いますが、それとどこが違うのかだけを見させてもらえればいいような、そういう形にすれば、より審査しやすいのではないかなと思いました。

基本的には、今回の提供計画についても、適合していると認めた上で、本日出ました意見をまた伝えて、必要であれば事務局、私、それから■■■■先生で確認させていただくとい

うことで進め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、そのようにさせていただきます。

それでは、議題 2) の③京都府立医科大学の提供計画に移りたいと思います。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告及び資料の説明についてお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 はい、木下委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条の検討参不参加の基準の規程に基づきまして、恐れ入りますが御退室いただきます。

(木下委員退室)

○医政局研究開発振興課井本専門官 それでは本件の概要を説明いたします。こちら第 3 回再生医療等評価部会で適合性を確認された提供計画の変更申請です。名称は「水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験」です。資料は 4-1～4-9 となっております。変更点については資料 4-9、(変更概要シート)を御覧ください。こちらの変更点は人事異動に伴う実施体制の変更となっております。数名の研究担当者の変更が実施されておまして、委員会での審査において、新たに追加された研究者の適格性や利益相反についての確認が行われ、問題なしと判断されております。本件に関して事前の質問は特に承っておりません。以上です。

○福井部会長 ただいまの説明につきまして、御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。オンラインの先生方の挙手はございませんので、ただいまの第一種再生医療等提供計画については再生医療等提供基準に適合していると認めることといたしたいと思っております。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させていただきます。木下先生に入ってください。

(木下委員入室)

○福井部会長 続きまして議題 2) の④神戸アイセンター病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より「利益相反の取扱いに関する規程」に基づく参加の可否についての報告及び資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 Web で御参加の高橋先生は利益相反の取扱いに関する規程第 4 条に基づきまして御退室いただきます。

(高橋委員退室)

○医政局研究開発振興課井本専門官 それでは本件の概要を説明いたします。第 50 回再生医療等評価部会で適合性が確認された提供計画の変更申請です。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 5-1～5-6 となっております。変更点について資料 5-6、(変更概要シート)を御覧ください。主な変更点は第 1 症例の登録、契約締結状況の変化に伴う変更などとなっております。本件に関しても事前の質問は特に承っておりません。以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について御意見、御質問等ございましたらお願いいたしま

す。よろしいでしょうか。オンラインで御参加の先生方も特に御意見、御質問等ございませんようですので、

ただいまの第一種再生医療等提供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ことといたします。ありがとうございました。

(高橋委員入室)

○福井部会長 それでは議題 2) の⑤、慶應義塾大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否の報告及び資料の説明についてお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 本件に関しまして利益相反の取扱いに関する規程に基づいて検討に参加できない先生はおられません。

本件の概要の説明でございますが、こちら第 50 回再生医療等評価部会で適合性が確認された提供計画の変更申請です。名称は「難治性皮膚潰瘍を対象とした間葉系幹細胞由来血小板様細胞 (ASCL-PLC) の探索的臨床研究」です。資料は 6-1～6-14 となっております。変更点については資料 6-14 (変更概要シート) を御覧ください。主な変更点といたしましては、研究分担者の追加とそれに伴う利益相反関係の確認に伴う関係書類の更新、また、データモニタリング委員会の体制が整備されたことに伴う記載の変更などとなっております。本件に関しても質問は特に承っておりません。以上です。

○福井部会長 ただいまの説明につきまして御意見、御質問等ございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それではただいまの第一種再生医療等提供計画につきましても再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。

最後の審議事項の議題 2) の⑥、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です。事務局より利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告及び資料の説明についてお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 掛江先生は御退室の対象にはなりません。東京医科歯科大学特定認定再生医療等委員会の委員として、当概委員会において本件の審査に関わっておられたことを申し添えます。

本件の概要の説明をいたします。第 14 回再生医療等評価部会で適合性が確認された提供計画の変更申請です。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 7-1～7-14 となっております。変更点については資料 7-14 (変更概要シート) を御覧ください。主な変更点は、研究実施期間の延長、実施施設の追加、製造管理作業手順における原材料や保存液の変更とそれに伴う手順の見直しとなっております。本件に関して事前の質問は承っておりません。以上です。

○部会長 ただいまの説明につきまして御意見、御質問等ございませんでしょうか。先生どうぞ。

○委員 すみません、些末な点ですが、資料 7-14 の変更概要シートのグレーの網がかかっている箇所、修正の理由の欄なのですが、「被験者登録状況が著しくなく、予定省症例数を達成するには」の箇所ですが、これ誤植が多くて、まず登録状況がおもわしくないのは分かるのですが、「著しくなく」というのは日本語としておかしいと思いますのと、予定「省」の省が余分ですので、「予定症例数を達成するには」に直していただいたほうがよろしいかと思いました。内容には全く異論はございません。

○事務局 先生、御指摘ありがとうございます。正にそのとおりでございますので、直させていただきます。失礼いたしました。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。オンラインの先生方よろしいでしょうか。御意見、御質問等はないようですので、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましても再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。

ありがとうございます。以上で本日の議題は全て終了となります。事務局から何かございますでしょうか。

○医政局研究開発振興課井本専門官 最後に委員の任期満了についての御報告でございます。第1回の評価部会から委員として御尽力いただいております木下先生が本日の部会を最後に任期満了となります。恐れ入りますが一言御挨拶お願いいたします。

○木下委員 お時間いただきましてありがとうございます。第1回目からですので永井良三先生、中村耕三先生に委員長、副委員長していただいたときから、今の福井委員長、山口副委員長、皆さんに大変お世話になりました。ありがとうございます。

最初は多分法律の前だったと思いますので、比較的整理するというぐらいのところから始まったのですが、どんどん役割が重くなってきて、再生医療等評価部会、大変な役割を果たしているんだなというふうに認識しておりました。その間でやはりものすごく勉強になりました。あまり勉強しない年齢になってきているのですが、多分野の先生方から本当にいろいろなこと教えていただいて、自分なりにも勉強して、その勉強というのはむしろ我々メディカルサイエンスをやってきたので、メディカルサイエンスとレギュラトリーサイエンスの所の微妙な違いとか、医療と行政の違いとか、違いというよりはそこの接点を克服して行って、いい医療を最終的には社会に還元できるのかなと、そういうふうに思っただけです。

今後も先生方には、是非社会の安全・安心の担保できる再生医療を提供できるような、そういう研究を推進、進めていただいて、かつ世界トップレベルの医療を発信する、そういう思いで皆さんやってきておられますので、それをある意味でサポートするような柔軟かつ厳格な審査を、今後も引き続き皆さんにさせていただけるようお願いいたします。御挨拶とさせていただきます。

今後もまたいろんな立場で御指導いただくことがあるかと思いますが、よろしくお願いたします。どうも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。私のほうがずっとゼロから勉強しているものです

から、木下先生から本当にたくさんのお話を学ばせていただきました。眼科の分野での研究もすごく発展しておりますし、この分野の先導的な役割も果たされておりますし、またこの委員会で、木下先生の御発言が非常に重要な役割を果たした場面もたくさんございました、心から御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

○医政局研究開発振興課井本専門官 事務局からも長きにわたって、評価部会において我が国の再生医療の発展に御尽力されましたことを、心から敬意と感謝申し上げます。誠にありがとうございました。

それでは事務局のほうから、次回の開催につきまし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予定でございます。事務局から以上でございます。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは本日はこれで閉会いたします。長い時間ありがとうございました。