

第67回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和3年10月20日(水)
14:00～
場所 東京都港区虎ノ門1-1-3
磯村ビル3階
開催形式 Web及び対面による会議

第67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3年10月20日(水) 14:00～

○ 場所

東京都港区虎ノ門1-1-3 磯村ビル3階 (Web開催)

【委員】

山口部会長代理 新井委員 荒戸委員 伊藤委員 宇佐美委員 内田委員 梅澤委員
岡野委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員 大門委員 鶴若委員
戸口田委員 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 笹渕室長
医政局研究開発振興課 松岡専門官
医政局研究開発振興課 岡本補佐

○ 議題

○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東北大学病院 (新規・治療)

「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」

②東京医科歯科大学病院 (変更)

「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」

③慶應義塾大学病院 (変更)

「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」

○医政局研究開発振興課松岡専門官 事務局でございます。それでは定刻より少し早いですが、出席の先生方皆さま集まっていただきましたので、ただいまより第 67 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きます。委員の皆さまには御多忙の折、お集まりいただき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。

会議に先立ちまして、委員の先生方の本会議での出入りについて申し上げます。川上委員が 15 時頃に退席される旨を言付かっております。あらかじめ御了承いただけますと幸いです。また 9 月より再生医療等評価部会に新しく大門委員に御参加いただいておりますので、一言自己紹介をよろしく願いいたします。

○大門委員 聞こえておりますでしょうか。ありがとうございます。本部会構成員を拝命しました兵庫医科大学の大門と申します。生物統計学を専門としておりました、大阪大学の第一、第二特定認定再生医療等委員会にて審査業務にも従事しております。何分不慣れで大変御迷惑をおかけするかもしれませんが、どうぞよろしく願いいたします。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 ありがとうございます。以上あらかじめ御了承いただけますと幸いです。

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おりますが、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。資料の確認です。まず資料番号 00-1 議事次第となっております。00-2 委員名簿。資料 1-1-1~1-1-19 までは新規申請で東北大学病院。資料 1-2-1~1-2-26 までは変更申請で東京医科歯科大学病院、資料 1-3-1~1-3-10 までは変更申請で慶應義塾大学病院、また参考資料として Web 会議の際の留意事項が付いております。不足等ありましたらお知らせください。よろしいでしょうか。

それでは会議の開催前に Web 会議の実施に関する注意事項をお伝えいたします。Web 会議の際におきましては、円滑な議事進行のため ZOOM システムを利用した「挙手機能」により御発言の意思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「参考資料 Web 会議の際の留意事項」を参考にさせていただきますよう、よろしく願いいたします。それでは以降の議事運営につきましては、部会長代理の山口先生をお願いいたします。

○山口部会長代理 本日はどうもありがとうございます。それでは早速本日の議題に入らせていただきたいと思います。まず 1 件目が東北大学病院の第一種再生医療等提供計画、新規案件でございます。事務局より利益相反の取扱いに関する規定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松岡専門官 本計画に関しまして、利益相反の取扱いに関する規

定に基づき、検討に参加できない委員の先生方はいらっしゃいません。

それでは本件の概要を説明いたします。計画名は「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」です。保険収載された技術、特に同種死体膵島移植手術は既に研究として評価部会において了承されている技術であり、治療としても過去の評価部会で「適合」と判断されたものと同じプロトコールとして今回も実施されます。当該治療を審議する場合には、技術としての安全性、有効性の評価は既に終えていることから、「申請医療機関、細胞培養加工施設の質を確認し、施設として当該治療を実施する体制にあるか」という点について御確認いただきました。

資料は 1-1-1～1-1-19 となっております。事前に御質問いただきました委員の先生方には誠にありがとうございました。なお細胞培養加工施設における実施体制につきましては、事前に紀ノ岡委員に御確認いただきました。事前質問に対しては、申請者から適切に回答いただき、資料 1-1-18 にまとめておりますので、御覧いただければと思います。これらを踏まえまして活発な御討議のほどよろしく願いいたします。事務局から以上になります。

○山口部会長代理 ありがとうございます。それでは申請者の先生の入室をお願いいたします。東北大学病院の後藤先生、準備はよろしいでしょうか。

○東北大学病院 はい。

○山口部会長代理 準備がよろしければ 15 分程度で御説明をお願いできますでしょうか。もし可能であれば事前質問についても少し触れていただけるとありがたいと思っています。よろしく願いいたします。

○東北大学病院 分かりました。画面は見えてますでしょうか。

○山口部会長代理 大丈夫です。よろしく願いいたします

○東北大学病院 本日はお時間いただきましてありがとうございます。東北大学の後藤と申します。これより東北大学におけるインスリン依存性糖尿病に対する膵島移植についてプレゼンさせていただきます。このスライドは、膵島移植の流れを 1 枚に示したものになりますが、善意で頂きました脳死ドナー、あるいは心停止ドナーからの膵島から、膵島細胞を分離しまして、それを糖尿病の患者様へ移植をする。移植をすると言いましても、このスライド、この図に示しますように点滴の要領で治療を終了することができる、重症糖尿病に対する低侵襲、安全な細胞療法、それが膵島移植ということになります。

この操作の工程をもう少し細かく見てみますと、これは脳死ドナーから頂いた、私が左手に持っているのが十二指腸になるのですが、バックテーブルにてこの十二指腸と膵臓器を切り離すという作業をまず行います。その上でこの膵組織のみとした段階で、膵液を満たしている膵管に、特殊な酵素、コラゲナーゼを主体とする特殊な酵素を注入しまして、膵組織の分解、消化工程と呼んでいますが、それを行います。この膵組織は皆さんも御存じかと思いますが、この膵組織の 99%を占める外分泌組織というのは、膵管と交通がありますが、ターゲットにしている膵島細胞は膵管と交通がありませんので、この膵管から

注入した酵素によって、ターゲットにしていなかった外分泌酵素は溶けてしまいますけれども、ターゲットにしている膵島は残る。それが膵島分離の原理となります。

これは実際に人の組織を膵島分離している途中のサンプルですが、酵素がしっかりと働きますと、このように何個か見えている膵島だけの状態になりますが、酵素がまだ不十分ですと、こちらにありますように、このように不十分な状態というものもありますので、こういった状態をなくして、このような膵島だけの状態になるように時間を引き延ばしながら、膵組織の年齢、あるいは酵素の効き具合というものを微妙に判断しながら消化を行いますので、症例ごとに消化時間が異なってくるということになります。

そして膵組織がしっかりと溶けますと、膵管だけを残してこのような状態となりまして、細胞としてはまだ膵島と外分泌組織両方の細胞と一緒に混在するような状態となります。膵島は外分泌組織に比べますと、比重が 10.08 程度と若干軽目ですので、これを COBE2991 といいます。輸血などで使う比重遠心分離機、完全なクロズドシステムになっている比重遠心分離機を使って膵島と外分泌細胞を漉し分けるという操作を行います。

その上で糖尿病患者様の肝臓につながっている門脈という太い血管に膵島を注入することになりますが、実際お腹を開けるわけではなくて、超音波ガイド管下にカテーテルを挿入しまして、このように点滴の要領で、大体約 20 分程度の操作で行います。患者さんは門脈に細胞がいっぱい入っていくと重苦しい感じがあるので、セティーションを掛ける状態ですけれども、覚醒下で治療を行うことができるのが膵島移植の特徴です。

このスライドは臓器を移植する膵臓移植に比べて、膵島移植の長所だけを示したものになりますが、何といたしましてもやはり開腹手術が必要ない、そして全身麻酔が要らないということで、低侵襲であり、その上で安全性が高いということが大きな特徴です。また、臓器の膵臓移植に比べると、免疫抑制剤の量が少なく済みますし、万一の拒絶反応が起こったときにも再手術の必要はない。そして膵臓移植は心停止ドナーが使用できませんけれども、膵島移植の場合には活用できるということで、ドナーの有効利用もできるということ。また更にオンゴーイングでいろいろな研究が進んでいますが、臓器に比べると免疫寛容の導入が十分期待できるということも、膵島移植の大きな利点です。膵島移植は研究としては 1960 年代から始まっていたのですが、実臨床に登場してきたのはこの 2000 年にカナダのアルバータ大学が、エドモントンプロトコールという新しいプロトコールを『The New England Journal of Medicine』に報告しまして、7 人の患者全例が 1 年間にわたって、インスリンフリーの状態から I 型糖尿病から治癒できたということを報告しました。

ポイントは新しい免疫抑制剤の導入、新しい膵島分離法の開発、それまで常識であった長期培養をやめて、新鮮な状態で移植をしたということ。

一番の大きな改良点は、カナダはドナーが非常に豊富ですので、1 人の患者さんを治すのに 1 個の臓器を使うというそれまでの常識を大きく転換して、1 人の患者さんに 1 つの臓器では不十分である。2 つ目、そして 3 つ目と。完全に治るまでたくさんの臓器を使わ

せていただいたという、そこが一番大きなポイントになります。

この5年後に、このエドモントンプロトコールの長期成績が報告されましたが、移植された膵島細胞のグラフト機能は、血中C-peptideで表しますけれども、これは非常に良好なのですが、インスリンを必要としないインスリン離脱率といいます、これはどんどん成績が落ちていくということが判明しまして、このデータはある1点で拒絶反応が起きて機能が全部落ちてしまうということではなくて、移植されたグラフト機能が何らかの原因で徐々に枯渇していつていることを示すデータと考えられます。

そこで今度はミネソタのグループは2008年に、恐らく移植した直後の原始免疫、あるいは炎症反応でかなり細胞が痛むのではないかとということで、この導入剤としてより強力なサイモプログリンATGを使用いたしまして、抗炎症剤としてTNFアルファの阻害剤であるエタネルセプト、この2つを新たに導入するプログラムを出しまして、非常に良好な成績が報告されました。

それを受けまして、NIHがサポートする形で、ヨーロッパの3施設も含みまして、全10施設で世界的にphaseⅢのクリニカルトライアルが行われました。これをCITトライアルと呼んでいます。この試験が進行しまして、これは中間報告になりますが、5年間経った段階でも、膵島移植の成績が膵腎同時移植には及ばないのですが、膵臓単独移植とほぼ同等の成績になるということが中間報告されまして、最終報告としては2016年にDiabetes Careという学術専門誌に報告されましたけれども、ヘモグロビンA1cはしっかりと安定する、インスリンの必要量も激減すると。ただしインスリン離脱に関してはまだ若干課題があるということで、患者さんによりますが重症低血糖がひどい患者さんには十分有効な治療であるということが米国から報告されました。

これを受けまして、日本では日本膵・膵島移植研究会が認定する東北大学を含む当初6施設で、先進医療Bの制度を活用させていただいて、多施設臨床試験を行ってまいりました。途中で2014年だったと思いますが、再生医療新法ができて、そこの第一種にも組み入れられるということになって、両方の枠組みを受ける形で膵島移植は臨床研究が昨年まで進みまして、昨年2020年4月に、日本移植学会のサポートを受けまして、無事に保険収載となっております。保険適用で実際膵島移植を実施するためには、様々な条件が厚労省のほうから付けられたのですが、その中の1つは再生医療新法第一種を当面の間は堅持すること、通常保険収載になった場合には、これは外れるというのが一般慣例だと聞いていたのですが、これに関しては初めてのケースということもあって、しばらくの間は、この第一種の再生医療として実施してくださいということで、本日その許可を頂くために発表させていただいているという状況です。

東北大学における体制ですが、東北大学は全国でも最も多くの臓器を移植している施設ということで、移植に関しては非常に各科、設備が充実しております。総合外科のほうで臓器摘出、膵島分離、術後の管理、外来加療、糖尿病代謝科の方で患者様の登録、術後の管理、主に血糖のコントロール、外来での加療ということをやっただき、ATGはかな

り強力な免疫抑制剤で副作用も強いので、血液内科のほうで骨髄移植などを使っているグループにコンサルトする体制ができています。それから、臨床研究推進センター、CPC があるセンターで、私が再生医療ユニット長をしているのですが、そこで膵島分離や凍結保存、細胞の管理も行います。それから、移植は放射線部で行い、術後は術直後は ICU で大体 3 日間から 4 日間管理するということになります。薬剤部とも協力体制ができておりますし、レシピエントのコーディネーターは臓器移植医療部から、膵島分離に関しては専任スタッフを、私の教室のほうから出しているという状況です。

膵島移植の適応ですが、これは日本膵・膵島移植研究会のほうで決めているもので、膵島移植に関し同意がしっかり得られていること、年齢は 20 歳から 75 歳、若いお子さんの場合には、免疫抑制剤とのメリット、デメリットがあるということで二十歳という制限が付くのが膵島移植の特徴でもあります。それから、インスリン依存状態が 5 年を超えていること、高度の難治性インスリン分泌が低下していること、糖尿病の専門医の治療によっても血糖管理が困難であること。これは委員から御質問がありましたが、確かにポンプの向上によって大分数は減ってきているのですが、やはり重症低血糖発作の患者さんでどうしても治療ができない、コントロールできない患者さんというのが、ある一定程度の割合で存在し、ブリットル型の糖尿病と呼んでいますけれども、自律神経の失調症により、重度になりますと神経障害が出ますので、無自覚性の低血糖が出る方、こういったポンプでは対応できないような方というのが、膵島移植の適応になってまいります。

希にインスリン抗体が出る方、私も経験があるのですが、静脈的に投与しないとインスリンが効かないような重症の方もおられます、そういった方などが正に適応になってくるという状態です。除外基準としては、これもここに掲げておりますが、BMI 値が特に高い方、心機能に問題がある、肝機能、腎機能に問題がある方、アルコール依存症、薬物依存、感染症等ありますが、一般的に移植医療に相応しくない方というものも含めまして、膵島移植特有の条件も幾つか入っております。

レシピエントの選択基準は、脳死の場合と心停止の場合で異なりますけれども、地域性が心停止の場合は一刻を争う、臓器がどんどん傷んでいきますから、地域性が一番上にくるということで、それ以外は基本的には同じです。

脳死下の臓器の提供振り分けになりますが、これは年齢が 70 歳ということ、委員の方から御質問を頂いていたのですけれども、返答させていただきましましたように、膵島移植は臓器移植法に入らずに、日本組織移植学会のガイドラインで実施するということが決まっておりますので、そのガイドラインに従って 70 という数字が出てきています。趣旨としてはできるだけ機能が長く続くような、本当は若い方のドナーがほしいというのが世界の膵島移植の流れなのですが、日本ではなかなかそういった状況では、そもそもドナーが少ないので、若い方に限定できないということで、引き上げた状態で 70 という数字が出てきたと私は理解しております。臓器が出ますと、通常は日本では 1 個の臓器で治療は完結する膵臓移植が優先されるのですが、その膵臓も膵臓移植においても世界的に 40 歳以

上になると使わないのが世界の流れですが、日本では 60 歳程度までは膵臓移植にも使います。しかし 60 を超えるとさすがに現在は膵臓移植にも使わなくなってきているので、60 歳以上、あるいは BMI が 30 以上という、膵臓移植には不適な臓器が膵島移植に回ってくるという、そういう流れになっています。

本来であれば臓器移植法に担保されている 6 つの臓器をサポートするのが JOT の仕事なのですが、膵島移植はほかの組織移植と違って早い段階から動かないと臓器を有効に使えないので、現在では日本膵・膵島移植研究会と JOT が協力する形を取っていただいております。JOT の方から情報を頂いて、実際のコーディネートは日本組織移植学会の認定の組織移植コーディネーターが実際にコーディネートを行う。そこはちょっとまだ分かれている状態で進めております。

実際の膵臓から膵島を分離する作業は、東北大学の病院のすぐ裏手にできました臨床研究推進センターの 2 階に存在する、この CPC (Cell Processing Center) で行っております。東北大学の CPC は大きく 2 つに分かれておりまして、奥側のユニット 2 と言いますが、この部屋では膵島分離をする部屋、膵島の純化作業を行う部屋が存在し、2 つ作業を並行して実施できる、日本でも広さ的には有数の施設の CPC を東北大学では有しております。

移植膵島の基準、Product release criteria ですが、これも日本膵・膵島移植研究会で決められている基準に従って東北大学でも行っていきます。患者さん当たり体重 1 kg に対する膵島の量が 5,000IEQs ということで、60kg だと 30 万 IEQs 以上の膵島が取れたときに、移植になります。純度 30%以上、組織量 10CC 以下、cell viability70%以上、これは FDA/PI アッセイで判定しています。エンドトキシンが患者さんのプロキロ当たり 5 U 以下、60kg であれば 300 U 以下ということになります。そしてグラム染色陰性を確認した上で移植を行うということになります。免疫抑制プロトコールに関しましては、膵臓単独移植の場合には、導入剤で ATG を使いまして、その後も膵島単独移植では ATG でいくのですが、腎移植後の膵島移植の場合には、腎移植で使うことが保険適用になっているバシリキシマブ (シムレクト) を使うということになります。エタネルセプトは、CIT トライアルで有効だと報告されたのですが、保険適用ではないため今回は使用いたしません。したがって委員からも質問がありましたが、今回の移植では免疫抑制剤は全て保険適用内ということになります。

入院加療ですが術後数日は、先ほどお話しましたように ICU の協力を頂き、術後の出血がないかどうか、しばらくの間、念入りに観察します。そして血糖と免疫抑制剤の量に関しても、当面の間は頻回に測定する必要がありますので、ICU を使わせていただきます。それ以後は、4 日から 1 週間を目処に総合外科の病棟、東北大学病院の西 7 階病棟になりますが、そちらに患者さんには移っていただいて、血糖値は糖尿病内科、免疫抑制剤の量は総合外科のほうでコントロールしていく、両方で協力して調整させていただく流れになります。私のほうからは以上です。

○山口部会長代理 詳しい御説明ありがとうございました。分離の状況を見せていただいて、詳しいのは初めてのようになります。委員の皆様にはビデオオンにしていただければと思います。質疑応答に移りたいと思います。委員の先生より申請者の先生への追加の御質問、あるいは今日の質問の回答について、何かまた追加の質問等がありましたらお願いします。

○後藤委員 御説明ありがとうございました。説明文書では1回目と2回目とも免疫抑制剤が違ふということになっています。これは膵島移植は1回で終わる方がほとんどいなくて、全て2回目をやるというのがプロトコールになっているのでしょうか。そうしますと、1回目がどのぐらい膵腎機能が続く限り内服と書いてありますが、1回目が終わって、2回目をした場合には膵腎機能が続く限りでもその内服はやめて、違ふものを2回目以降はやるという御趣旨でしょうか。

○東北大学病院 御質問ありがとうございます。基本的に免疫抑制剤については、先ほどのプロトコールが複雑で分かりにくかったかもしれませんが、基本的には同じ免疫抑制剤をずっと使わせていただくのですが、腎移植後の場合だけ、腎移植後の移植のときの導入剤だけシムレクトを保険で使えるので使わせていただく。副作用がATGのほうが強いので、1回目に比べて2回目、3回目となりますと、最初の効能がかなり維持されているはずなので、膵島移植の効果も1回目に比べますと、2回目、3回目は少し入れるぐらいでいいだろうというところがあって、副作用が少ないシムレクトを保険で使えるので使わせていただくという流れです。

膵島単独移植、腎移植後でない患者さんは基本的には1回目も2回目も3回目も、導入剤も、その後に飲んでいただく維持剤も全部一緒になります。どのタイミングまで薬を続けるかという質問ですが、基本的にはインスリンが一応離脱するまで、実際、投入後の患者さんは血糖のコントロールができればいいという方が非常に多いのです。インスリンを3単位、4単位ぐらいやっても重症低血糖発作で意識消失がなくなればそれでいいという患者さんが非常に多いのですが、治療としてインスリンがなくなれば生活のQOLはかなり上がりますから、基本的にはインスリンが要らなくなるまで治療は続けるのが原則になっています。ただ患者さんが、自分はインスリンがまだ4単位ぐらい必要ですが、今の状態でいいから2回目、3回目の移植はもう受けたくないということがあれば、そこでももちろん終了になります。それがなければ、1回で治療してインスリンを離脱する方も欧米では良い臓器を使うので多いのですが、日本でも可能性はゼロではなくて、例えば、1回目で移植してインスリン離脱できてしまえば、そこで治療は終了になります。免疫抑制剤だけずっと続けていくという状況になって、そしてC-peptideで見ると、機能が落ちてくれば2回目受けましょうか、3回目受けましょうかということになります。

ケースによっては1回移植して、機能が一部しか出なくてまだ不十分であれば、2回目に同じ免疫抑制剤で移植を行う。そして、3回目もまた不十分であればまた移植を行って、それでも不十分であれば、今、後藤委員がおっしゃったように、免疫抑制剤をずっと飲み

ながら機能を維持し続けると。

ただし、公平性の観点から、1人の患者さんには3回まで、4回もやってしまいますと、本当に2人目、3人目までいくことはなくなってしまうので3回までというルールにしています。これも国によって4回までやっている国もありますが、日本では臓器が少ないということもあって、1人の患者さんへのチャンスは3回までとしております。以上です。

○後藤委員 プロトコルの記載については了解しました。私の読み方がまずいのかもしませんが、説明同意文書に今ご指摘のような点が書かれていない気がするのです。プロトコルを前提とすると、先ほどおっしゃった移植を前提とする方の同意文書と説明文書はまた別にあるという理解でよろしいですか。それとも、今回は全部移植を前提としない方なので、1つの同意文書で全部いけるという理解なのか。今の御説明が同意文書を読んだだけでは、このように何回もやるとか、そういう形が私は読み切れなかったのです。説明同意文書が十分ではないような気がするの、もしかしたら、私が見ているものが違うのでしょうか。1回目と2回目、2回目をやる時はこうですし、あと3回目までしかやらないということも説明同意文書には書いてあるという理解でよろしいですか。

○東北大学病院 ちょっとお待ち下さい。そのつもりで説明文書の作成はしているのですが、もしよろしければどの辺が不十分とか教えていただければと思います。説明文書は出したものがそのままだと思うのですが。

○後藤委員 事務局の方、これは1-1-6でいいのですよね。私が違うのを見ているのでしょうか。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 1-1-6で結構です。

○後藤委員 1-1-6ですが、免疫抑制剤については、例えば4ページに書いてありますが、2回目以降と言いますが、1回目と2回目、自分が移植される時に1回目と2回目がどういう基準で生じて、その2回目が全く違う薬剤を飲まなければいけないように、私には読めたので、その辺の記述が4ページの今の御説明が私には一致していないように聞こえたという趣旨です。

○東北大学病院 見ているのは一緒かと思いますが、説明文書の4ページでよろしいですね。

○後藤委員 はい、そうです。

○東北大学病院 これは委員から御指摘を受けまして、免疫抑制剤の選択、2回目以降の所に、腎移植後の脾臓移植のみで使用と腎移植後の脾臓移植以外で使用というのを一応分けて追加して書いたのですが、もしかしたら、それは反映されていないのですか。

○後藤委員 今のお話ですと、1回目と2回目はきちんと分けて書かれたということのことですね。あとは先ほど3回目までしかできませんよというのは、どの辺に書いてあるのか教えていただけると大変助かります。

○東北大学病院 それは書いていないと思います。それは確かに学会で決められているのですが、多くの患者さんはずっと臨床試験の段階からやっておりますので理解はしている

のですが、これは文書としては確かに3回までしかできませんというのは書いていなかったかもしれませんが、それは付け加えるようにいたします。

○後藤委員 ありがとうございます。

○山口部会長代理 1回目、2回目の所についてはよろしいわけですね。3回目の所が、学会の基準ではきちんとそうなっていますが、先生の文書の所にはそこは書いていないので、検討いただけるということではよろしいですか。

○東北大学病院 分かりました。

○後藤委員 今、2回目以降と書いてありますので、以降がどれまで続くのかが分からなかったものですから。

○東北大学病院 分かりました。

○後藤委員 1回目はこれで、どういう場合に2回目をやって、2回目の場合はこれ、しかし、3回目までしかいきませんというのを書いていただいたほう、分かりやすいと思います。

○東北大学病院 分かりました。

○山口部会長代理 ありがとうございます。掛江先生、よろしくお願ひします。

○掛江委員 後藤委員が既に御指摘くださった点は、私も気になっています。具体的には7ページの同意の撤回との関係で気になっていて、これはまず3回までできるというか、3回までしかできないということの記述が説明文書の中で余り明確でなかったの、1回目、2回目と言われても分からなかったのです。それと、この同意書で3回目までを包括的に同意を取ってしまうということで、途中で中止というのは1回目でやめるとか、2回目でやめるとか、そういうことを指しているのか。若しくは、こういう全体像としては3回までチャンスがある技術ですという説明をしておきながら、今回は1回目について同意を頂きますというお話で、かつ、この同意の撤回に関しては、1回目の手技で免疫抑制剤を始める前までであれば、いつでも同意の撤回ができるという意味なのか。いつでも中止することができますというのは、こういう介入が入るものについては、いつでもというわけにはなかなかいかない部分はあると思いますので、現実的にどこをどういうふうに先生方が想定して書かれている説明なのか、同意の撤回の辺りが特に分からなかったのを教えていただければと思います。

まとめますと、この同意は1回目だけなのか、3回目までセットなのかということと、2つ目の質問は、同意の撤回はどのタイミングまでを指しているのか、その2点を教えていただけますか。

○東北大学病院 まず1点目については、先生の趣旨で言いますとこれはセットになります。これは確かに昨年まで行われた臨床試験という形では、途中で患者さんに登録していただく以上、我々は研究費でやりますので、患者さんの意向は最大限尊重するのですが、約束した段階では、ある程度までやっていただく。つまり、1回ごとにしっかりとやっていただくという趣旨を私どもは持ってやっていたのですが、今回は治療になるのです。こ

これは完全に患者さん自身にも3割負担の保険でやっていただくことになりますので、本当に文字どおり、2つ目の質問に関連しますが、患者さんが1回目、2回目、3回目、我々はセットとして治療を提供しますが、1回目が終わったときに、よくなかったからもうやりたくない、あるいは2回目まで機能は出ているのに、免疫抑制剤は面倒だからやりたくないという患者さんが実際に欧米を含めてもこの治療ではあるのです。

ですから、これは3回をセットとして最初に承諾を取りますが、2回目が終わったときに、あるとき突然患者さんが面倒くさくなって来なくなってやめてしまうというのは本当にありますので、いつでも本当に文面どおりです。いつでも患者さんがやめたいと思えば、それは治療ですから患者さんの選択でやめていただけるという、そのままになりますので、こちらとして研究があるのでそれは困ります、約束をした以上ここまでやってくださいということは一切ないのです。ですから、文面どおりと御理解いただければと思います。

○掛江委員 そうしますと、これを撤回した場合に費用がどうなるのかについて、御説明はどうされるのかというのが追加の質問です。それと、これは些末な点ですが、「この治療を受けることを拒否することも自由です」とお書きになられていますが、「拒否」ではなくて、「この治療を選択しないのも自由」ですくらいのほうが適当かなと。先生方がそんなに強くお勧めになって、それを拒否するかどうか迫っているということではないと思いますので、そこは気になりました。1点目の質問は、費用を途中でやめたらどうなるのかとか、費用だけではなく、やめた場合はどうなるのかという辺りを教えていただけますか。

○東北大学病院 やめた場合、治療を選択しなかった場合、先生がおっしゃるように、その記述のほうが正しいと思いますが、治療を選択されなかった場合、通常の1型糖尿病の患者さんが行っているインスリン治療に戻るだけになりますので、保険を使ってのインスリン治療になって、いずれも保険治療になります。例えば、膵臓移植をその後選択する、膵島移植ではなく膵臓移植を選ばれる場合には、またそちらに登録をするということになります。そちらも保険適用なので、いずれも保険の範囲内でやる内容が変わるだけで、治療費もちろん変わりますが、実際のところは別の委員の先生からも御指摘いただいているように、これの実費は高額な治療ですが、高額療養費制度が使えるので、膵臓移植にしても、膵島移植にしても、実は収入に応じて月7万円ぐらい払うというところは変わらない。インスリン治療に戻った場合には、それが1万円から2万円までがくっと下がるということで、いずれも保険治療内でのやり繰りになりますから、費用としては若干上下はありますが、マックスが高額療養費制度の範囲の中で動くという流れになります。

○掛江委員 1回目、あるいは2回目で治療をやめられても身体的に医学上の不利益は、治療効果が得られない以外の不利益というのは特にないという理解でよろしいですか。

○東北大学病院 それは、免疫抑制剤のリスクは説明書にしっかり書かせていただきましたが、治療をやめられた段階で免疫抑制剤は止まりますので、それ以降に関してはリスクは止まりますが、治療をしている間に飲まれた免疫抑制剤のリスクは当然その期間に応じ

で残るということになります。ただ、それ以外のことはやめた段階で、それ以後のリスクはなくなるということになります。

○掛江委員 ありがとうございます。もしできれば、そういった辺りも説明文書に記載していただけるといいかなと思いました。

○東北大学病院 分かりました。

○山口部会長代理 後藤委員、まだ追加の質問ですか。

○後藤委員 今の点ですが、3回のパッケージということですが、3回のパッケージでの実施ということがどうしても同意文書の中には読み取れません。念のため伺いますが、1回目と2回目はやることは一緒ということですか。

○東北大学病院 はい、一緒です。

○後藤委員 1回目はこういうことをやって、2回目はこういうことをやって、3回目はこういうことをやるというパッケージであれば、それについて全部御説明いただいと、3回目までの同意ということにはちょっとなりにくいのかなと思います。3回のパッケージだということを、途中の離脱は可能だと今御説明がありましたので分かったのですが、3回のパッケージでそれについて今回同意をしてほしいということが分かるような説明同意文書にしていただかないと、何に同意したのか分からない状況かなと思いますので御検討いただければと思います。

○東北大学病院 分かりました。先ほどの質問と関連するかと思いますが、我々の今の段階では2回目以降という形の記載になっているのを、3回までがあり得るということと、その3回を1セットとして治療させていただくということで説明書を作ればいいですね。

○後藤委員 1回目と2回目と3回目のやることは一緒かどうかもお願いいたします。例えば1回目と2回目のやり方が違うということはないので、1回目で経験したことを2回目も3回目もやりますということも分かるような形にしていただければと思います。

○山口部会長代理 ありがとうございます。東北大学病院の後藤先生、今の質疑のやり取りは、臍島症研究会の中にもフィードバックしていただけると、多分、共通した形でやっていると理解していますので、その辺を修正していただけるのならフィードバックしていただきますと有り難いです。

○後藤委員 前にも臍島移植の話がありましたよね。同じようなことを言ったような記憶があったものですから、先生がおっしゃるようになっていただけますと大変有り難いです。

○岡野委員 私としては、今御指摘になった点は大変大事ですが、やはり、臍島移植は既に保険適用になった治療法で、そもそもこの会に掛けること自身、なかなか不思議な点もありまして、実際、患者さんは待っておりますので、1日も早く医療に入りたいというのが、多分、申請者、先生方の本音だと思います。もちろん、先生のおっしゃったことは大事ですが、私は余り申請者に過度に負担をかけたくないと個人的には思っております。御検討いただけたら有り難いです。

○東北大学病院 岡野先生、ありがとうございます。

○山口部会長代理 研究会で統一していただければ、ただ、今回、東北大学の先生方が申請していただきましたが、ほかにもまだ申請があるかと思しますので、そのところはまだ議論にならないのではないかと思います。

○岡野委員 研究会であるフォーマットを作っただけであれば、今後はそれを使っただけであれば、今回みたいに毎回皆さん労力を使ってディスカッションしなくて済むということになりますので、今回はそこだけやっていただいて、あとは長崎大学の人とか東京医療センターとか信州大学、多くの人がやろうとしていると思います。ですから、もうこれ以上申請者や患者さんに私は負担をかけたくないと思っています。今回は御尽力いただいて、理想的なフォーマットを作っただけで、次回以降はこのフォームでいくというのが誰にとってもいいのではないかと思います。以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。ほかによろしいですか。

○花井委員 今、議論になったので、ぎくしゃくした感じは感じていたのですが、研究の同意と、これは治療のインフォームド・コンセントの話なので、インフォームド・コンセントの書きぶりと言いますか、文書の感じはあると思うのです。そこを厳密に言いますと、研究同意みたいな形ですが、インフォームド・コンセント用の文書と研究用の文書は違うということで、必要な情報はこれでも書いてあると思いますが、何となく主治医の先生が患者さんに、これからこういう治療ですよと説明している文書ではないですか。その割には相当固いことは確かなので、必要情報を載せることはどちらも必要ですが、それでインフォームド・コンセント用と研究用では若干フォーマットが違う。これは保険収載されていますので、要はインフォームド・コンセントなので、そういう感じの文書になっていけばいいかなと思いました。ありがとうございます。

○岡野委員 まさに花井委員のおっしゃるとおりで、恐らく、今回、ICの雛形、この委員会の生命倫理に詳しい先生が全部御納得しているものを、添付フォーマットさえ作っただけであれば、次回以降ほかの髷島移植の先生方がそれを使うことにすれば、今回、御尽力いただく甲斐があると思いますので、是非、それを使っただけで。これは私が理事長をやっている再生医療学会でもかなり江口先生から提案されています。あと日本学術会議の再生医療移植部会を昨日やりまして、まさにこういうような議論をしたところですので、是非、そのようにして、いろいろなことを倫理の方も理解して、そして患者さんも困らなく、そして臨床医にも負担がかからないように是非そのようにしていただきたいと思っています。そういうことに関するシンポジウムを実は年内に開こうということで、日本学術会議で昨日話していますので申し添えていきたいと思っています。以上です。

○山口部会長代理 ありがとうございます。活発な議論を頂きました。ほかにありますか。大丈夫ですか。私から1点だけ、ウイルス検査についても、これは多分前に統一していただいたように思っています。これはやっておられることは多分同じだと思いますが、フォーマットをこのときも是非統一していただいたら、その辺は疑義が少ないかなと思いますので、是非、よろしく願います。よろしければ、質疑はここまでとしたいと思

ますが、よろしいですね。東北大学病院の後藤先生、御説明、どうもありがとうございました。

○東北大学病院 どうもありがとうございました。

(申請者のオフライン化を確認)

○部会長代理 それでは適合性確認に移りたいと思います。同意文書について、臨床研究から今度は治療に移ってきたということで、実際、書きぶりが変わってきているところもあります。前は保険適用ではなかったのですが、今は保険適用になって、実際に幾つか上がってきておりますので、そういうような意味で、できるだけ統一された形で書いていただくのが、申請者にも、患者さんにも十分理解できる形になるのかと思います。それについて何かコメント、この点についてというのは、今の■■■■委員と■■■■委員から頂いた質問については、適切に対応していただけたらと思いますが、それについての話と、それ以外の話について何かありますか。多分、今の御指摘いただいた内容で訂正していただいて、今日は座長の代理で私はやっておりますが、座長から■■■■委員や■■■■委員に確認していただくような形で、これで統一できていれば、逆に言えば、今後その辺については適切な申請が、より分かりやすい申請になるかと思うので、その点だけを確認して、適合性が確認できたということにしたいと思いますが、よろしいですか。

○委員 私はいいと思います。

○部会長代理 ありがとうございます。それでは、東北大学については、適合性確認が取れたことにさせていただけると思います。

次の課題は、東京医科歯科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及び資料の説明をお願いします。

○事務局 本計画に関しまして、利益相反の取扱いに関する規程に基づき、検討に参加できない委員の方はいらっしゃいません。

計画名は、「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。本件は第 14 回再生医療等評価部会において審議され、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あり、提供計画本体に変更はありません。

資料は、1-2-1 から 26 となっております。変更点については、資料 1-2-25 (変更概要シート) を御覧ください。現在、供覧させていただいております。具体的には、実施期間の延長、研究参加施設の追加、人員の変更になっております。事前に御質問いただきました委員の先生方には、御礼申し上げます。

御質問に対する申請者の回答は、現在供覧しておりますが、資料 1-2-26 を御覧ください。被験者登録が計画どおりに済まなかった理由について、項番 1 ですが質問がありました。こちらについては、プロトコル、新型コロナウイルス感染症の影響、候補者の全身状態変化など、様々な要因があったと御回答いただいております。

登録期間については、追加で確認させていただいたところ、今回の変更をもって今後本

研究は中止として、新たな研究として再度申請予定と御回答いただいております。今後、本研究では、Step1 の 3 例を目指して登録を進めるとのことです。事務局からは以上です。
○部会長代理 ありがとうございます。ただいま御説明を頂きましたが、御意見あるいは追加の質問等がありますか。皆様、ビデオオンにしていると思いますが、挙手機能をもって何か追加の御質問等がありますか。実際、期間延長をされるのは 3 か月だけで、これだけ長いことやっていて、後 3 か月なので、多分登録はかなり困難かと思っております。ただ、今回 3 か月延長して、もし、それでうまくエンロールできなかつたら、これは一応ここで締めて、新たな研究として申請されることなので、そういう方針ということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

多分何となく予算との関係があるのかなと、私などは思ってしまったのですが、そういうのもあるのだろうと思いつつ、申請者の方はこれ以上はやらないと。要するに、3 か月延長して、その中でエンロールできなかつたら諦めますということですので、それ以上のことはこちらから言うこともないかという気がします。この期間の延長等については、お認めいただけるようであれば、ここでは変更申請については承認とさせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

それでは、皆様、変更申請については、御承認いただいたことにさせていただければと思います。

続いて、議題 1-3、慶應義塾大学病院の第一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、報告及び資料の説明をお願いします。

○岡本室長補佐 利益相反の取扱いに関する規程に基づきご退室いただくのは、岡野委員のみになります。以上です。

(岡野委員のオフライン化を確認)

○事務局

資料を供覧させていただきます。本研究計画名は、「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」で、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となります。資料は 1-3-1 から 10 となっております。変更点に関しましては、1-3-8 (変更概要シート) を御覧ください。ただいま供覧しております。

変更点は大きなものとして、移植用細胞の凍結保存期間を 30 か月間から 36 か月間に変更したことになります。これについては、保存安定性の試験結果に基づき、有効期間を延長し、現時点までの有効期間を記載したことになっております。それ以外については、人事異動等の変更のみとなっております。

こちらに関しまして、事前の質問を頂いております。実施症例数については、3 月末時点で 0 件とありますが、現在までの実施症例数を教えてください。また、現在まで 0 件の場合は、その理由を教えてくださいということで、御質問いただいております。こちらに

については、10月10日時点でもまだ0件でした。2020年12月1日から臨床研究を開始しておりますが、症例が集まらなかった理由としましては、大きくはコロナの影響だということのようです。また、2021年9月から患者募集を再開しており、すぐに1名の患者さんの紹介を頂いておりますが、その患者さんは、XXXXXXXXXX、登録に至らなかったということですが、今後も症例の紹介は進めるということです。それ以外に関しましては、こちらにお示ししますものとなっております。以上です。

○部会長代理 今、御説明いただきましたが、御意見、御質問等がありますか。こちらも新規登録件数が0件なので、なかなか議論が難しいかと思うのですが。質問というか、意見、問合せがあったということで、今後も続けていきたいということです。これは、先ほどの件もありますが、おそらくコロナがそこへ大きな影響を与えているだろうと思っております。何か御質問あるいはコメント等がありますか。

保存期間の延長は、これはリアルタイムで測定して、その時点で適合しているということで、延長されているのだと答えを頂いておりますので、このような特定細胞加工物の凍結保存ものについては、普通やられることかと思えます。御質問等がなければ、今言った凍結期間の延長等の変更について、あと人事についても、適合しているとお認めしてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。慶應義塾大学についても、変更について適合しているとお認めしたいと思えます。よろしく願います。それでは、本日の案件は全てですが、岡野先生のお戻りは丈夫でしょうか。

(岡野委員のオンライン化を確認)

○事務局 はい。

○山口部会長代理 大丈夫ですか、はい。本日は1件の新規申請と2件の変更申請を審議しましたが、本日の部会の議論については、これで終了としたいと思えますが、最後に事務局から願います。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 事務局です。部会長代理の山口先生に1点だけ確認させていただければと思えます。最初の新規治療の申請の東北大学病院の件ですが、こちらは委員、申請者のほうに修正事項を御依頼して、その説明同意文書ですが、その確認は、XXXX委員、XXXX委員、部会長、部会長代理、この4名の先生方で御確認いただくということよろしいですか。

○山口部会長代理 そうしたいと思えますが、よろしいでしょうか。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 承知しました。ありがとうございます。次回の開催については、改めて調整の上、委員の皆様方に、また日程、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す。

○山口部会長代理 それでは、本日はどうもありがとうございました。これにて閉会とさせていただきます。