

第65回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和3年8月25日(水)
10:00～
場所 オランダヒルズ森タワー 24階
開催形式 Web及び対面による会議

第65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8月25日(水) 10:00～

○ 場所

オランダヒルズ森タワー 三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社
24階中会議室 (Web開催)

【委員】

福井部会長 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 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 松岡専門官
医政局研究開発振興課 岡本補佐

○ 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)

① 広島大学病院 (変更)

「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第1相臨床試験」

○医政局研究開発振興課松岡専門官 おはようございます。それでは、少し早いですが皆さんお集まりになりましたので、ただいまから「第 65 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 会議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 23 名に対しまして、現時点で 20 名の委員の先生方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会令第 7 条に定められて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、7 月 21 日付けで山中竹春委員が退任されましたことを御報告申し上げます。以上、あらかじめ御了承いただけると幸いです。

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。まず、資料 00-1 が議事次第となっております。00-2 が委員名簿、資料 1-1～1-10 が変更申請で、広島大学病院の資料となっております。また、参考資料 1 として、再生医療等安全性確保法に基づく疾病等報告等に対する対応(第 41 回部会決定)、参考資料 2 として、Web 会議の際の留意事項があります。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 会議の際においては、円滑な議事進行のために、Zoom システムの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、参考資料を御参考にしていただきますようお願いいたします。また、各審議事項における質疑応答、議決の際には、委員の皆様の意思をこちらでも確認させていただくため、ビデオをオンにさせていただきたく存じます。よろしくをお願いいたします。

それでは、以降の議事運営につきましては、部会長の福井先生をお願いいたします。

○福井部会長 おはようございます。それでは、本日の議題に入らせていただきます。本日の議事次第を御覧いただきますと、議題が 1 つでございます。議題 1. の広島大学病院の第一種再生医療等提供計画の提供基準への適合性確認につきまして、先生方に御議論をお願いしたいと思います。最初に事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく委員の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程」に基づき、検討に参加できない委員はいらっしゃいません。本件は第 62 回の再生医療等評価部会で審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更であり、計画名は「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第 1 相臨床試験」です。資料は先ほども申し上げましたが、資料 1-1 から資料 1-10 となっております。変更点につきましては資料 1-9(変更概要シート)を御参照ください。

それでは、資料を共有させていただきたいと思います。資料 1-9 の変更概要シートを、

今、共有させていただいております。この度の変更内容は基本的に定義の明確化や記載整備でありまして、提供計画自体に大きな変更はありません。主な変更点は、検査・観察項目の精密化、こちらは項番 1、2 にあります。それから、テムセル静脈投与後の皮下投与開始時における潰瘍縮小効果の評価方法、これは項番の 3 に書いてあります。また、原資料の定義の明確化となっております。

事前に頂いた質問とそれに対する回答については、資料 1-10 にまとめております。再生医療等の内容をできるだけ平易な表現を用いて記載したもの、2 ページ下から 6 行目において、「曲がりにくく」を「動かなくなったり、動かしづらく」に文言変更の御指摘がありました。これにつきましては既に修正対応をいただいております、この資料の 2 ページ目の下から数えて 5 行目の所ですけれども、「動かなくなったり、動かしづらく」という箇所に黄色の線を引いておりますが、そこでございます。以上が変更申請でございます。

なお、本研究計画につきましては、変更申請とは独立して疾病等報告がありましたので、これにつきましては情報共有をさせていただきたいと考えております。参考資料 1 を御覧いただければと思います。こちらは第 41 回の再生医療等評価部会で御了承いただいたもので、疾病等報告への対応になります。こちらの 2.②を御覧いただければと思います。厚生労働省が疾病等の報告を受けた場合、まずは部会長及び部会長代理に御報告し、その対応を相談いたします。今回報告された件も、この対応に従っております。必要がある場合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。

概要といたしましては、この度、難治性皮膚潰瘍の患者さんで 1 名、テムセルを 7 回静注、2 回皮下注をした時点におきまして、左大腿部の付け根に違和感が出現。CT 検査にて筋肉内の出血が判明。血液検査にて APTT の延長、血液凝固因子第 8 因子の低下が判明、後天性血友病 A と確定診断。直ちにテムセルを中止し、プレドニゾロンの内服を開始したところ、出血拡大はなく、全身状態は安定しているというものです。広島大学の特定認定再生医療等委員会に疾病等報告がなされ、提供計画の継続については適切と認めると判断されております。

こちらに対しまして、 委員より、「MSC による肝機能低下の可能性が危惧されるので、GPT や GOT 等の値を確認するように」との御意見を頂きましたので、研究者に回答を求めました。研究者より直ちに御返答いただきまして、「患者さんの肝機能低下は認めておらず、合成能の指標となる血清アルブミン値、PT 時間等は正常であり、また総ビリルビン値も正常である。GOT、GPT についても、薬剤性あるいは脂肪肝に伴うと推測される程度で落ち着いており、テムセル最終投与から 20 日経過時点での GOT が 19、GPT が 55」との回答が得られました。これらより、MSC が肝臓の毛細血管等で梗塞等を起こしている可能性は低いと考えられ、研究の継続は可と判断されております。疾病等報告とその対応状況については、以上でございます。

事務局からは以上でございます。よろしく願いいたします。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明につきまして、御意見・御質問等ござ

らは創傷の感染のために使われておりますけれども、それに対して、今回、血友病が生じたのではないかと研究者のほうでは解釈しております。

○部会長 ありがとうございます。

○委員 事実につきましては把握しましたけれども、継続うんぬんに関しては、もう少し議論したほうがいいと思います。もうちょっと議論させていただきます。ありがとうございました。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、どうぞ。

○委員 ありがとうございます。私としても■■■先生がおっしゃったことと同じ方向性で、ただ、今回の後天性血友病という診断は正しいのだろうと思いますが、MSC というのは、IBMIR(Instant blood-mediated inflammatory reaction)という現象がよくあるということが知られているので、この後天性血友病 A という診断が本当に正しいのかどうかというのは、ちょっともう一回、広島大学のほうに確認していただければと思います。IBMIR だとしたら、MSC が恐らく直接的に、今回、有害事象として発生させたものと思われるので、ちょっとそここのところの問合せをお願いいただければと思います。以上です。

○部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがですか。■■■先生、どうぞ。

○委員 細かい話なのですが、後天性血友病 A で PT 値は、APTT でないと、普通は PT 値が正常なのは第 8 因子の場合は…、ちょっと間違いなのかは、APTT も当然測っておられるのだけれど、PT 値と言われたのかという、ちょっと細かいのですが。

○事務局 APTT が延長しております。PT ではございません。

○委員 分かりました。ありがとうございます。

○事務局 それは確かめました。■■■先生への回答ですけれども、診断に関しましては、血液凝固第 8 因子活性の低下と、第 8 因子インヒビターの存在が証明されておまして、後天性血友病 A と確定診断をされています。

○委員 ありがとうございます。

○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。■■■先生、どうぞ。

○委員 もし、本研究を継続するという話になった場合のことなのだと思いますけれども、最初の同意文書が一部改正されていて、その併用薬というのが追加になっているのですよね。私の理解が十分ではないかもしれませんが、今回新たな併用薬を投与するということについての説明も加わって、表だけが何か変わりましたという御説明になっているのですが、それが具体的な内容の変更になっているのかどうかということが気になりました。

あともう 1 つですが、既に研究に入っている方がいらっしゃると思うのですが、その方たちはもう研究に参加していないということではなかったのでしょうか。今回新しい同意文書ができたときに、前の方はこの同意文書に基づいて研究に入られたということであれば、その後に重篤な有害事象が発生したので、同意文書を変えたという趣旨の説明をしていただきました。そのため、既に研究に参加された方について、その 2 つの同意文書の関係をどのように考えたらいいかというのを伺えればと思います。これは事

務局なのでしょうか。よろしくお願ひいたします。

○事務局 事務局でございます。この研究に関しましては5名の方が研究の対象となっておりますけれども、既に2名の方が研究に参加されておられまして、それは以前の同意書のほうで参加されておられます。変更された同意書のほうで新たに研究に参加される予定の方は現在いらっしゃいません。

○事務局 事務局から1点補足です。併用薬の意味に関して言うと、今回、疾病等報告が上がってきた原因としては、一緒に使っていた抗生剤が考えられましたので、その辺りもしっかりフォローしていきますという意味での文章の精緻化というふうに聞いております。

○委員 分かりました。今回の有害事象があったということですが、すでに参加していらっしゃる2人のうち1人の方に有害事象が発生した件については、もう1人の方にも御説明が適切にされているという理解でよろしいのでしょうか。

○事務局 その点は研究者のほうから御報告いただいております、説明のほうはされておられます。

○委員 分かりました。ありがとうございました。

○事務局 御議論いただきたいのは、疾病等報告に関しましては、当初こちらの部会で定めたとおり、部会長代理、部会長にも御相談して、手続としては進められていると。あと、計画を行っている広島大学のほうで原因分析等をした上で、計画としては継続でいいのではないかという前提の下で、今回、変更計画に関して、この部会に諮っているという状況でございます。

その前提となる疾病等報告の議論が不十分だということになれば、改めて広島大学に確認することになりますが、いろいろな検査をした上で、恐らくβ-ラクタム系が原因の後天性血友病Aだということ判断をされて、治療により改善しているの、疾病等報告としてはそれでよいということであれば、変更自体が適切かどうかというのを、今回、適合性を確認していただきたいというのが部会としての趣旨になります。

○部会長 ありがとうございます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。もし御意見がございませんようでしたら、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…。

○委員 すみません、戻って1点確認させてください。β-ラクタム系の抗生物質の投与というのは、これはこの臨床研究の計画の中に入っているのか、それとも患者さんの状況に応じてアドホックに投与されたものなのか、これが原因と考えているのだったら、その辺がいわゆるプロトコル上どう関わるかとかいうところは何らかの明記があるべきかと思うのです。その辺のところはどうでしょうか。

○事務局 事務局でございます。β-ラクタム系の抗生剤につきましては、最初入院された当初から皮膚の感染症がございまして、そちらに対して投与がされておられたということでございます。

○委員 なるほど。

○部会長 臨床には当然投与すると思いますけれども。

○委員 そうですね。

○部会長 計画上、明記されているかどうか。

○委員 この計画の一環ではないということですね。だから一般的治療として行われてきたということですね。だから、特にそれでプロトコルの変更は必要ないという理解でよろしいですね。そこだけちょっと確認したいのですが。

○部会長 恐らくそういう。

○事務局 研究として抗菌薬を投与するということとはございませんので、臨床的には既に最初から投与されていたというものでございます。なお、研究実施計画書に併用禁止薬は弱毒性ワクチン又は他の免疫抑制剤、併用禁止療法は特になし、と記載されております。

○委員 分かりました。

○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、今回の変更につきましては、再生医療等提供基準に適合していると認めることにしたいと思います。よろしいでしょうか。もし反対される委員がおられないようでしたら、そのようにしたいと思います。本日の議題は以上でございます。それでは最後に事務局から何か連絡はございますか。

○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。次回の開催につきましては、また改めて調整の上、委員の先生方には日程・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 ありがとうございます。本日はこれで閉会ということになります。ありがとうございました。