

第73回 厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和4年2月17日(木)

17:00～

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73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4年2月17日(木) 17:00～

### ○ 場所

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 紀ノ岡委員 大門委員 高田委員 高橋委員  
田島委員 鶴若委員 戸口田委員 飛松委員 花井委員 前川委員 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 遠藤課長補佐  
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 岡本室長補佐

### ○ 議題

- 1) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令案に関する御意見の募集結果について
- 2) 再生医療等提供基準に関する諮問について
- 3) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行5年後の見直しに係る検討について
- 4) ヒトES細胞樹立計画(樹立計画変更申請)の指針への適合性確認について
  - ① 京都大学ウイルス・再生医科学研究所(樹立計画変更)  
「ヒトES細胞株の樹立と特性解析に関する研究」
  - ② 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所(樹立計画変更)  
「ヒトES細胞の樹立」
- 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
  - ① 藤田医科大学病院(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 地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立神戸アイセンター病院(新規・研究)

「網膜色素上皮（RPE）不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植」

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岡本室長補佐 定刻になりましたので、ただいまから第 73 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。今回も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。傍聴の皆様方におかれましては、会議の録音・録画は御遠慮いただきますようお願いいたします。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、部会定数 24 名に対し、現時点で 21 名の委員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 条に定められている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、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 18 時頃退席予定、前川委員も途中退席予定、鶴若委員が遅れての御参加と伺っております。あらかじめ御了承いただけますと幸いです。

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 00-1 が「議事次第」、00-2 が「委員名簿」、資料 1 が「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令案に関する御意見の募集結果について」、資料 2 が「付議・諮問書」、資料 3 が「再生医療等安全性確保法施行 5 年後の見直しに係る検討」、資料 4-1-1 が「ヒト ES 細胞の樹立に関する審査委員会における審査結果(京都大学ウイルス・再生医科学研究所)」、資料 4-1-2 が「樹立計画変更確認申請書(同研究所)」、資料 4-2-1 が「ヒト ES 細胞の樹立に関する審査委員会における審査結果(国立成育医療研究センター研究所)」、資料 4-2-2 が「樹立計画変更確認申請書(同研究所)」、資料 5-1-1～5-1-43 が「新規申請(藤田医科大学病院)」、資料 5-2-1～5-2-26 が新規申請(神戸アイセンター病院)」、資料 5-3-1～5-3-9 が「変更申請(慶應義塾大学病院)」、参考資料 1 が「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令案の概要」、参考資料 2 が「再生医療等安全性確保法施行 5 年後の見直しに係る検討の中間整理」、参考資料 3 が「認定再生医療等委員会の審査の視点(治療用)」、参考資料 4 が「認定再生医療等委員会の審査の視点(第三種がん免疫細胞治療用)」、参考資料 5 が「Web 会議の際の留意事項」となっております。重複等が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 会議の実施に関して注意事項をお伝えします。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、よろしくようお願いいたします。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 議事次第を御覧いただきますと、本日はやや多めの議題になっておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。それでは、議題 1)の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令案に関する御

意見の募集結果について」と、議題 2)の「再生医療等提供基準に関する諮問について」を、続けて事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課笹渕室長 まず資料 1「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令案に関する御意見の募集結果について」を説明いたします。資料を御覧ください。こちらの改正案については、12月の再生医療等評価部会において御説明したところです。そこでの議論を踏まえ、昨年12月23日から本年1月21日まで、行政手続法に基づく手続として、いわゆるパブリックコメントを実施いたしましたので、その結果について御報告いたします。結果は資料1のとおり、広く国民の皆様から御意見を募集したところ、寄せられた御意見はありませんでした。ですので、12月に御説明した内容で進めて参りました。資料1については以上です。

続いて資料2、「付議・諮問書」を御説明いたします。資料2を御覧ください。再生医療等安全性確保法第55条第3号には、「厚生労働大臣は、再生医療等提供基準を定め、又は変更するときは、あらかじめ厚生科学審議会の意見を聴かなければならない。」と規定されており、資料2のとおり、厚生労働大臣より厚生科学審議会へ諮問させていただき、厚生科学審議会から当部会へ付議されております。3ページ以降は、12月に御説明した内容を条文の形にしたものです。簡単に御説明しますと、令和4年4月1日時点の個人情報保護法との手続重複を避けるため、再生医療等提供基準において、重複する個人情報保護関係規定は削除するなどしております。再生医療等提供基準については、12月15日に開催した第70回部会においても御議論いただいたところですが、再生医療等安全性確保法第55条第3号の規定にのっとり、改めて御意見を伺いますので、御審議のほど、どうぞよろしくお願いいたします。以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について何か御質問、御意見はありますでしょうか。よろしいでしょうか。ないようでしたら「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令案に関する御意見の募集結果について」は、この内容で本部会として了解したということにいたします。

続いて、大臣より諮問のあった再生医療等提供基準について採決をするようにということです。こちらについても、提案のとおり変更するという御異議はありませんでしょうか。もし御異議があるようでしたら、挙手なり挙手ボタンを押していただければと思います。いかがでしょうか。よろしいですか。

(異議なし)

○福井部会長 それでは、ただいまの再生医療等提供基準については、提案のとおり変更することで差し支えない旨、厚生科学審議会令第7条第2項の規定により再生医療等評価部会として議決したいと思います。また、この議決については厚生科学審議会議長に報告することになっておりますので、御了解いただければと思います。

ありがとうございます。それでは、議題3)に入ります。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行5年後の見直しに係る検討について」です。事務局より説明をお願い

いたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 資料を共有いたします。再生医療等安全性確保法の5年後の見直しに係る検討として、本日は、資料の2ページにお示しするように、2.再生医療等の安全性及び科学的妥当性の確保についてご議論いただければと存じます。(1)は再生医療等の有効性の確認です。(2)の1つ目と2つ目の■の灰色の部分に関しては、2月2日の部会で審議いただきましたので、3つ目の■ですが、一度、再生医療等委員会で不適とされたにも関わらず、提供計画を是正せずに他の委員会を探す事案についてということになります。そして、(3)は認定再生医療等委員会の質の担保についてです。この3つの論点それぞれについて御意見を頂ければと思いますので、早速1つ目から始めます。

次のページにお示しするのは、令和元年12月に出した中間整理の内容です。こちらの再生医療等の有効性の確認について、現状と課題ということで書かれております。再生医療等を行う医師・歯科医師の責務として、「再生医療等の安全性及び妥当性について、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない」と規定しております。この「妥当性」の解釈については、「再生医療等を治療として行う際の妥当性の考え方について」において、「当該再生医療等の有効性が安全性におけるリスクを上回ることが十分予測されることを含む」としております。また、再生医療等提供計画においては、「提供する再生医療等の妥当性についての検討内容」を記載事項としており、具体的には根拠論文等を記載することとしております。

また、法施行規則第37条においては、医療機関が認定再生医療等委員会に対して行う定期報告事項の1つとして、「当該再生医療等の安全性及び科学的妥当性についての評価」を報告することを求めています。当該規定は、治療の妥当性を一定程度確認することを可能とするために、転帰・フォローアップしている患者の数等を記載させ、再生医療等委員会で確認することを想定したものです。しかしながら、当該規定の具体的な内容については、「再生医療等を治療として行う際の妥当性の考え方について」において、「当該再生医療等の有効性が安全性におけるリスクを上回ることについて、科学的な根拠を示す必要があること」と示しているだけであり、現状では治療の妥当性の判断をするには不十分な記載にとどまっている例もあるといったことが、現状の課題として挙げられております。

これまでの議論としては、こちらにも書かれておりますように、再生医療等の有効性について、何らかの形で必要なデータを収集し、フォローアップ・評価する仕組みが必要ではないかという点においては、おおむね意見が一致したとされております。その具体的な方法については、提供計画に有効性の評価方法を記載することを求めているかどうか、定期報告において、実施した再生医療等の有効性について、提供計画に記載した評価方法に沿った評価の記載を求めるなど、詳細に記載することを求めているかどうかといった御意見がありました。また、認定再生医療等委員会が適切に有効性を評価できるよう、有効性の評価に係るガイダンスを作成してはどうかとの意見もありました。

中間整理において記載されている主な議論の続きになりますが、これらの方法により有

効性を評価する対象については、全疾患を対象とするのではなく、まずは評価が可能な一部の疾患から始めてはどうか、治療と研究は分けて考えるべきではないかといった御意見があったというように記載されております。一方、上記に係る懸念・留意事項としては、対象疾患が様々であるため、有効性を評価する一定の基準を設けることは難しいのではないかと、認定再生医療等委員会に対するガイダンスについても、対象疾患や医療技術ごとに事情が異なるため、詳細なガイダンスを示すことは難しいのではないかと記載の御意見があったということでまとめております。

これらを踏まえ、中間整理の「今後の対応の方向性」です。提供された再生医療等の科学的妥当性に係るデータを収集し、一定程度確認を可能とする方策について検討すべきである。具体的には、科学的妥当性の評価方法を再生医療等提供計画の記載事項とすること、定期報告に記載する「科学的妥当性の評価」について、再生医療等提供計画に記載した評価方法に沿った評価の記載を求めるなど、記載すべき内容を明確化すること、定期報告に記載する「科学的妥当性の評価」を公表すること、科学的妥当性に係る情報についてレジストリへの登録を求めることなどの方策について検討すべきであるとされております。その際、対象とする疾患の範囲や、評価指標、患者の転帰の確認の方法等について、まずは研究事業等において検討を行った上で、その結果を踏まえ、本部会において検討すべきである。同時に、認定再生医療等委員会が再生医療等の有効性又は科学的妥当性を適切に評価できるよう、一定のガイダンスを示す等の方策をとることが可能かについて、まずは「認定再生医療等委員会の審査の質向上事業」において検討を行った上で、その結果を踏まえ、本部会において検討すべきであるといった形で、令和元年に中間整理がまとめられております。

その後の検討になりますけれども、先ほどの記載にもありましたように、令和元年・2年度厚生労働省委託事業として、「認定再生医療等委員会の審査の質向上事業」を行っております。昨年9月の第66回部会において、研究代表者の飛田先生をはじめ研究者の方々から御説明を頂いたところです。その中で、治療目的をもって行う再生医療等に対し、以下に掲げる提言を行い、「認定再生医療等委員会の審査の視点」の治療用を令和元年度に、第三種がん免疫細胞治療用を令和2年度に取りまとめていただいております。

その提言が5つあります。1つ目が、提供計画上、実施方法に応じた安全性及び有効性を見込みを確保することで、最後の5つ目が、提供された再生医療等の結果を評価する方法及び体制を確保することです。また、同審査の視点(治療用)においては、「ここで言う有効性とは、臨床試験における有効性の推定や検証といった際の有効性に限らず、治療によって患者個人に生じた効果、例えば定量的な評価項目として設定することが困難な整容的な変化や主観的な満足度等も含めることとする。」と定義しております。

その上で、翌年策定された「第三種がん免疫細胞治療用の審査の視点」では、提供計画を立てる時点で、可能な限りQOLを含め、効果に対する量的な評価項目が設定されていることが望ましいと記載されました。また、本事業において定期報告を受けた認定委員会が

提供計画内で設定した評価指標によって評価できるよう、定期報告書の様式の見直しについても言及されております。これは一部ではありますが、こういった形で質向上事業においても議論をしていただいております。

また、別の事業になりますけれども、再生医療実用化基盤整備促進事業という、AMEDで支援している事業においては、令和3年度に再生医療等適正性評価ワーキンググループを設置していただいております。本ワーキンググループは、再生医療等に関する安全性等のデータを集積し、当該データを評価する体制構築を行い、再生医療等の安全性確保だけでなく、妥当性を含めた評価の方法の構築と体制の確保を目的としているものになっております。

具体的には中間整理において、レジストリへの登録も言及されておりますが、現状、このワーキンググループにおいては、「膝の痛みに対する多血小板血漿治療」の報告データ数百例を「再生医療等データ登録システム(NRMD)」というデータベースに登録し、適正性(主に妥当性と安全性)を評価するための方策について検討しているところです。こういったデータがあれば、こういった評価ができるかということについて、検討を始めているところです。

7 ページ、今回の再生医療等の妥当性の評価に対する検討の方向性です。再生医療等提供計画の様式や、認定再生医療等委員会に対して行う定期報告の様式を見直し、提供計画に科学的妥当性の評価方法を記載事項として設けるとともに、定期報告における「科学的妥当性の評価」の欄には、当初の提供計画に記載した評価方法に沿って記載を求めているかどうかということです。中間整理にも同様の記載がありましたが、しっかりと提供計画を作る時点で、まずは評価方法について考えていただき、毎年行う定期報告においては、その評価方法に基づいて妥当性を評価いただき、委員会においても評価いただくという形式を求めていると考えております。

また、上記内容をどのように再生医療等委員会が確認すべきかについては、質向上事業の成果に基づいて、認定再生医療等委員会の審査に資するガイダンスを作成することで、認定再生医療等委員会において科学的妥当性を適切に評価できるような方策を考えたいとしております。

また、定期報告に記載する「科学的妥当性の評価」については、認定再生医療等委員会が審査後に公表する議事概要に適切に記載を求め、公表することとしてはどうかと考えております。現状も委員会が審査をした後、議事概要を公表することになっておりますので、先ほど述べたような妥当性の評価に関する部分についても、しっかりと議事概要に記載いただく。それに当たり、こういった形の議事概要の記載にすればいいかということについては、先ほど述べたような「認定再生医療等委員会の審査の質向上事業」のガイダンス等の中で、記載例も含めて周知していければと考えております。

最後に、再生医療実用化基盤整備促進事業における「再生医療等適正性評価ワーキンググループ」については、現状設置されたところですので、引き続き当ワーキンググループ

において、科学的妥当性に係る情報について、こういったデータが必要か、どうやって集めればよいのかといった方策について検討していければと考えているところです。今回の有効性の確認に対する今後の方向性ということで、お示しさせていただきました。事務局からは以上です。

○福井部会長 ただいま説明があった再生医療等の妥当性の評価について、皆様から御意見を伺いたいと思います。どうぞよろしくお願ひします。最終的には7ページにある「検討の方向性」について、これが妥当かどうかということになると思います。いかがでしょうか。事務局としてどれぐらいのタイムスパンで進めていくのか、現時点で想定しているところはありますか。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 昨年9月の第66回部会において、御発表いただいた質向上事業においては、今年度、来年度以降も継続していく予定です。そういった中でこのガイダンスについては順次進めていきたいと思っています。その進捗に関しては、まだ明言できませんが、なるべく早いところでとりまとめていきたいと考えております。また、今後、省令改正等を進めていく中で、様式改正についてはしっかりと着手していきたいと思っています。

○福井部会長 先生方、いかがでしょうか。渡辺先生、どうぞ。

○渡辺委員 日本医師会の渡辺です。今、事務局から御説明いただいた7ページの検討の方向性をお聞きして、今更こういうことを議論しなければいけないかというのが、正直な感想です。やはりこのぐらいのことはやっていただくのが当然ではないかと、医療者としては思うわけです。提供計画の中に評価方法を記すというのは、治療を行うにしても、それが実証できていることの根本になるわけですから、評価方法が定まらないような計画というのは、もともと計画に当たらないような気がします。当然、計画が妥当な評価方法かどうかというのは、これまでの事務方の説明にもありましたように、いろいろな再生医療の種類がありますので、評価方法をガイダンスで示すというのは、統一したものは恐らくできないと思います。その研究ごとに評価方法を見て、その評価方法が妥当かどうかを、認定再生医療等委員会が評価し、妥当であれば認証するという形にする。そのときに、ガイダンスというものを、今おっしゃったように必ず参考にしてほしいと、それは当たり前のことだと思うのです。

それと、妥当というか、きちんと議論されたかという議事概要ぐらいは当然、公表していただくという形が望ましいというよりも、本来あってしかるべきではないかと思ひます。だから、事務局の基本的な案に対しては全く賛成ですし、できるだけそれを実施していただいた上で、それがどのような効果というか、遵守された結果が出るかということ本部会でも今後、議論させていただくのが妥当ではないかと思ひました。以上です。

○福井部会長 事務局から、どうぞ。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 渡辺先生、大変貴重なお言葉をありがとうございました。1点だけ少し補足申し上げます。再生法の中には研究と治療とあって、研究のほ

うは先生がおっしゃるとおり、有効性の確認に関しては、従前より研究計画書に記載があったかと思えます。

一方、治療に関しては、むしろ安全性をしっかりと担保して、疾病があれば報告いただくということに重きを置いてきたというのが、今までかと思えます。妥当性に関しては、計画を始める時点で、それが妥当であるかどうかというのを、事前に研究論文等から引いて計画に記載いただき、それが妥当であるかについて委員会が確認することとなっております。今回追加するのは、実際に治療が始まった後に、妥当性についての評価も加えたほうがいいのではないかという御提案になります。全く先生のおっしゃるとおりだと思いますが、少し補足させていただきます。

○福井部会長 いかがでしょうか。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 渡辺先生のおっしゃったとおりにかと思っておりますし、事務局の提案のとおりにかと思えます。ただ、以前にも議論をしたのですけれども、文献だけで、こういう治療は効果があるというところが議論になっており、本当にそれだけでいいのかというのがありました。そういう視点で、この文献に出ているデータが、その提供によってきちんと達成されているかどうかを確認することが求められているということです。逆に言うと、医療提供をしているような所に、最終的にどういう報告書にするかというところの案文においても、そういう観点で書いていただいたほうがいいと思えます。

もう1つは、全てのデータは公表できないと思うのです。その場合にも、厚生局には、その議論が全て出されていると思うので、その辺については仕事として大変かもしれないのですけれども、記載ぶりの妥当性について、厚生局にもチェックしていただけるようなことができればいいかなと思いました。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。高橋先生、どうぞ。

○高橋委員 私も、渡辺先生がよくぞ言ってくださったと思えます。本当に、これが備えられてなかった最初がおかしかったのだと思えますので、是非、その方向で行っていただきたいと思えます。治療の部分では、そういうことでは甘すぎるのではないか、研究に比べて非常に差があるということを我々は何度も訴えてきました。やっとなんか、その底上げが行われるのかと思っております。その評価制度は、評価が大事なわけですけれども、多分、いろいろな不満や苦情が来ているクリニックなどもあるのではないかと思います。ですから評価と、そういう声がちゃんと表に出る、あるいは拾える仕組みを作っていただきたいと思えます。

○福井部会長 では事務局から、まとめてどうぞ。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 山口先生、高橋先生、ありがとうございます。まず、科学的妥当性の論文については、質向上事業のほうでも科学的評価がちゃんとされているかということも先生方に検証いただいて、そのチェックリストなどの御提案もありました。そういったところも踏まえながら、しっかりとガイダンス等でお示ししていくようにしていきたいと思えます。また、今回御提示させていただいた評価方法の確認というの

は、あくまでも委員会に出す定期報告ということで現状行われているところです。まずは何より委員会でしっかりと審査していただくというところが大事かと思っておりますので、その点だけ申し添えておきます。

○福井部会長 先ほどの説明の中にも、患者の主観的側面とか QOL への配慮をするようにというプロポーザルもありましたので、恐らくそういう点も重要視されると思います。渡辺先生、どうぞ。

○渡辺委員 今、山口委員がおっしゃった文献に関してですが、勉強不足なので教えていただきたいのです。経産省の DTC の議論のときにもあったのですが、文献を付けて妥当性を検討するというときに、その文献のレベルに関して意見を述べたことがあるのです。つまり、きちんと査読を受けたものなのか、いわゆる論文という定義が非常に曖昧なので、何でも雑誌に載っていればいいというわけではないのではないかと、私はそのときに意見を述べた覚えがあります。この場合も、論文という評価だけなのか、それとも先ほど申し上げたように、一定レベル以上のジャーナルに掲載されたものという制限があるのか、何でもいいのか。そこを教えていただければと思います。

○山口部会長代理 渡辺先生、この場合に 2 点あります。1 つは、余りないのですが、開発された、あるいは実施されているクリニックがその論文を出しているケースです。その場合は、先生がおっしゃっているとおりの話が通じるかと思えます。もう 1 件は、海外でこういうように MSC を使ってやって、こういう効果があるから日本でもできるというものです。そういうところで結局、その細胞が、海外の医療のところに出されているデータと、そのクリニックで出しているものが同等のものかという点も含めて、やはりきちんと評価すべきというのが、前の部会での議論だったということです。ですから、2 通りのケースがあるというように、私は理解しているのです。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。掛江先生、どうぞ。

○掛江委員 少し話がずれてしまうかもしれないのですが、今の御議論だと、結局、最終的には委員会でしっかりと審査をしていただくというのが落とし所になっているかと思うのです。ただ、以前に報告書を拝見したときに、きちんとやっている委員会はもちろんたくさんあることは確認していただいたと思うのですが、他方で、責務相反の関係があり、公正性がなかなか担保できないような関係性の下に運営されている委員会の存在が疑われるというような報告があったように思います。そういった点では、委員会できちんと審査していただくという落とし所だけでは不安が残るというか、あえて、そういう相反関係があるような体制をつくって運営していらっしゃる委員会で承認を受けている計画に対しては、何の規制効果もないのかなというところで不安に思ってしまった次第です。今、先生方が議論してくださった再生医療技術等の評価のところは非常に重要なので、それを委員会に任せるだけではなく、何とか公正に科学的妥当性が評価され担保される仕組みができないかというところを感じているのです。質問がうまくまとまらなくて、すみません。伝わりましたでしょうか。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 掛江先生がおっしゃるところは、正しく、むしろ根幹の部分かと思っております。委員会の質をいかに標準化して担保していくか、正にそこが何より大事なところだと思っております。後ほど委員会の質の担保というところもありますけれども、ガイダンス等をしっかりと示しながら、委員会の質向上事業の中で研修会なども行っておりますが、どういう形でアプローチできるかというのは引き続きしっかりと考えながら、標準化を図っていきたいというように思っております。

○掛江委員 ありがとうございます。是非、セットで、しっかりとした体制をつくっていただければと思います。よろしく申し上げます。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 ありがとうございます。

○福井部会長 7ページの上から4つ目の○の文章が、それに関わるのでしょうか。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 そうですね。質向上事業において、検討を継続していくというところも、今述べたとおりです。ありがとうございます。

○福井部会長 重要な検討事項だということですので、よろしく申し上げます。ほかにはいかがでしょうか。それでは、この再生医療等の妥当性の評価については、本部会として了承するということにしたいと思います。

(異議なし)

○福井部会長 ありがとうございます。それでは2つ目の論点について、事務局より説明をお願いします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 先生、ありがとうございます。資料を共有いたします。

2つ目の論点は、この表題から少しずれる内容ですが、「認定再生医療等委員会の変更について」です。令和元年の中間整理の内容ですが、まず、現状と課題です。「法施行規則第30条の2において、再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出した後に、審査を受ける認定再生医療等委員会を変更することを原則として禁止している。一方、再生医療等提供計画を提出する前に複数の認定再生医療等委員会の審査を受けることは禁止していない」となっております。

「これまでの主な議論」は、重複する部分もありますので、「今後の対応の方向性」で述べさせていただきます。「一度、認定再生医療等委員会において再生医療等を提供することが適切でない旨の意見を受けたにも関わらず、再生医療等提供計画を是正することなく他の認定再生医療等委員会の審査を再度受け、適の意見を受けることができる委員会を探すような事案について、対策の必要性を検討すべきである。ただし、認定再生医療等委員会を変更することに妥当性が認められる場合もあることから、変更を禁止するのではなく、不適の意見を述べた委員会での審議結果や委員会の変更に至った経緯を確認できるようにする方向で検討すべきである。また、その前提として、認定再生医療等委員会の質の向上を図るべきである。」という形で中間整理がまとめられております。

これを受けて、今後の検討の方向性ということで述べさせていただきます。繰り返しに

なりますが、審議を行う委員会が、これまでに不適の意見を述べた委員会での審議結果や委員会の変更に至った経緯を確認できることが重要です。その点を踏まえて、下記の対応策を考えております。

再生医療等提供基準チェックリストや、先ほどの委員会の質向上事業において、とりまとめを予定しているガイダンス等に、認定再生医療等委員会の変更に関するチェック項目を追加し、認定再生医療等委員会が計画の審査を行う際に、不適の意見を述べた委員会での審議結果や委員会の変更に至った経緯を確認できるようにする。

具体的には、再生医療等提供計画について、別の認定再生医療等委員会から不適の意見が既にあった場合、その意見書の提出を行うこと。また、委員会の変更に至った経緯の説明を行うと共に、不適の意見が出された箇所については是正がなされていること。若しくは、是正をしない場合には、その根拠について合理的な説明を行うことを求める。当初に出された提供計画においても、もしかしたら、別の所でも出されている可能性も踏まえつつ、委員会においては、そういう目も持ちながら審査に臨んでいただけるように、ガイダンス等で周知できればと考えているところです。以上です。

○福井部会長 それでは、ただいま説明のあった認定再生医療等委員会の変更について、先生方から御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

○岡野委員 よろしいでしょうか。

○福井部会長 岡野先生、どうぞ。

○岡野委員 ありがとうございます。前々から、ある委員会が非常に厳しい場合、通しやすい委員会に集中してそこばかり出てくるといって、我々の学会では委員会ショッピングと呼んでおりますが、その状況を何とか打開しなければいけないということです。

前の委員会でどういう議論があったのか、それから、確かに委員会を変えることはいいのです。審査する側も間違っている可能性がありますので。ただ、基本的に前の委員会で言われたことを対応する。しかし対応できない場合はどういうふうにするかということによって、単に委員会が、易しくなったから通ったということではなく、しかるべき質の向上があったから通るといって、どの委員会に出しても一貫して見られるようなシステムにする、配慮するということをしていきますので、今おっしゃった説明を守れば、一応、委員会を変えるということはやっていただいてもいいのではないかと考えております。

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

○掛江委員 ありがとうございます。今、岡野先生に言っていただいた内容に賛同しています。報告書をしっかり読ませていただいたときに、委員会ショッピングという認識では甘いのではないかと御指摘もあったと記憶しています。先ほど申し上げたことと関連するのですが、やはり、明らかに責務相反があることを承知の上で、審査体制上公正ではないつながりを持った形で、審査が緩いと言うか、そのまま通してくれる委員会をあっせんしているような、我々が想像していなかったようなつながりを持っている委員会および

申請者が存在するのではないかということが書いてあったような気がしました。

委員会ショッピングだけであれば、前の審査の経緯を確認して申請先変更の合理性が説明できるのであれば別の委員会に掛けていただくこともいいかと思います。ただ、それとはまた違う次元と言いますか、もう少し根の深い倫理的問題のご指摘については、できれば、もう少し踏み込んだ検討をしていただいたほうがいいのではないかと考えているところです。

○福井部会長 責務相反や利益相反をあらかじめ知ることのできる手続は、一般的に取られていないのでしょうか。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 委員会を認定するときには、委員と委員長との利害関係等についての確認はしっかりしております。現状、160 近くの委員会がございますが、本省ないし厚生局できちんと認定した委員会という認識でおります。また提供計画の審査の場面でも、提出した医療機関と委員との利害関係についても、確認を求めています。先生が御指摘の部分、また質向上事業でも指摘のあった部分については、今後も引き続き検討しつつ、おしなべて委員会の質向上を図る形で、その辺りを踏まえたガイダンス等の整備をしっかりやっていきたいと思っております。

○福井部会長 掛江先生、何かございますか。

○掛江委員 もちろん、しっかり検討していただくということで納得しておりますが、ガイダンスで示すだけでいいのかということに気がなっています。例えば、今般の報道にあったような責務相反の関係があるのではないかというような御指摘、それは推測記事だと思いますので、それを根拠にどうこう言うつもりはありません。ただ、報告書でそういう構造についての危惧を示しておられた箇所がありましたので、そちらのご指摘に基づき、そういうことがあるのかもしれないという前提に立ち、もしそういうことを見付かった場合の罰則や規制について踏み込んで検討していただく必要があるのかと考えているところです。

これは報告書でご指摘された可能性の部分をもとにした意見でしかないのですが、是非、また研究班に戻していただけてさらにご検討いただいてもいいかと思っております。しっかり調査し、改善していただき、社会の信頼を得られる形できちんとやっていらっしゃる委員会の方々の邪魔しないように、我々が信用できる体制を作っていただくような方策をとっていただければと思ったところです。

○福井部会長 ありがとうございます。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 ありがとうございます。後ほど少し出てまいります。現状も委員会に対する報告徴収などの行政措置の方法はございますので、必要があればしっかりと対応して検討してまいります。御指摘ありがとうございます。

○掛江委員 ありがとうございます。よろしくお願ひいたします。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。不適の意見を述べた委員会での審議結果や委員会の変更に至った経緯を確認できるようにするという論点につい

てはよろしいでしょうか。お認めいただいたということで進めたいと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、3 つ目の論点について、事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 ありがとうございます。それでは、3 つ目の論点ですが、委員会の質の担保です。こちらは中間整理(令和元年12月25日)において、現状と課題ということで記載されております。

委員会については、要件に適合しなくなった場合など、審査等業務の適切な実施を確保するために必要があると認める際には、法第32条に基づき、委員の改選などの必要な措置を厚生労働大臣が命じることができる。一方、認定再生医療等委員会に対する立入検査の規定や、欠格要件は定められていないところですが、臨床研究法の認定臨床研究審査委員会については定められています。

また、認定再生医療等委員会から国への定期的な状況報告を求める規定はなく、3年に一度の更新の際に、書面上で要件該当性を確認している。現在、認定再生医療等委員会の質向上を目的とした調査・研究事業である質向上事業が、厚生労働省事業にて実施されている。こういう形で、現状と課題についての記載があります。

「これまでの主な議論」として書かれているのは、認定再生医療等委員会の質に課題があるという点については概ね意見の一致をみたが、その方策については、審査等業務を行う際のガイダンスの設定、定期報告による確認、立入検査による抜き打ちの検査の実施等の様々な意見があった。また、委員会の質について、そもそも指標の設定が難しく評価が困難ではないかとの意見もあった。

上記の事項については、現在、質向上事業において、実態把握やガイダンスの内容の検討を行っていることから、その結果を踏まえた検討が必要ではないかとの意見があった。また、認定再生医療等委員会における審査の過程について、外部の者が把握できるよう、より詳細な議事録の公表を求めることや、公表を求める書類を追加することなども含め、対応の可否を検討すべきではないかというような意見があった。一方、公表を行う認定再生医療等委員会等の事務負担が過大にならないよう考慮すべきとの意見もあった。こういう議論がされております。

それを踏まえ、中間整理の「今後の対応の方向性」です。認定再生医療等委員会が適切に審査等業務を行うことができるよう、一定のガイダンスを示すことを検討すべきである。当該ガイダンス等においては、有効性や安全性の評価・論文利用の方法・細胞の管理の方法・PRPに係る審査のポイントなどを含めることを検討すべきである。その際、研究と治療の差異や、再生医療等技術ごとの差異も考慮すべきである。認定再生医療等委員会に対する定期報告や立入検査、欠格要件等の規定の必要性を検討すべきである。

上記の検討にあたっては、まず質向上事業において実態の把握やガイダンスの内容の検討を行った後に、その結果を踏まえ、本部会において検討を行うべきである。認定再生医

療等委員会における審査の過程を外部の者が、より詳細に把握できるよう、事務負担等にも配慮しつつ、対応を検討すべきであるという形で、対応の方向性が記載されております。

繰り返しになりますが、こちらに関しては令和元年・2年度質向上事業においては、認定再生医療等委員会が適切に審査等業務を行うことができるよう、研究と治療の差異や再生医療等技術ごとの差異も考慮し、「審査の視点(治療用)及び(第三種がん免疫細胞治療用)」を取りまとめていただいております。また、質向上事業に先立つ研究班において、「審査の視点(研究用)」が取りまとめられております。また、科学的エビデンスがあると判断した根拠として明示された科学的文献の適切性について、認定再生医療等委員会が審査できるような補助ツールとしての「科学的文献チェックリスト」についても検討がなされたところです。

これらを踏まえ、委員会の質の担保に対する検討の方向性です。これまでに質向上事業で作成してきた「審査の視点」やチェックリストなども包含し、審査等業務全体を網羅したガイダンスを今後も質向上事業で作成し、これを公表してはどうかと考えております。また、臨床研究法を参考に、委員会に対する立入検査、欠格事由については、新たに再生医療等安全性確保法にも規定を加えてはどうかと考えております。また、委員会の負担が増えることにも鑑み、委員会に対する定期報告については規定せず、引き続き、質向上事業における調査事業で実態の把握に努め、研修会や模擬審査なども検討しながら質向上に資する取組も継続してはどうかと考えております。

以下、立入検査の規定について「参考」として付けております。先ほど御紹介した委員会に対する報告の徴収は、法の第31条で規定しております。臨床研究法においては「報告徴収及び立入検査」として、立入検査も入っていることから、今回、再生法においても立入検査まで加えてはどうかと考えているところです。

また、欠格事由の規定についてですが、臨床研究法では、委員会に対して欠格事由が定義付けられております。再生法においては、特定細胞加工物の製造をしようとする者に対しては同様の欠格事由に準ずる規程がありますが委員会の申請者に対してはなかったもので、今回、加えてはどうかと考えております。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、先生方の御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。花井先生、どうぞ。

○花井委員 ありがとうございます。実は、先ほど掛江先生のおっしゃられていることが気になっています。今、質の向上というところでいろいろ検討していただいています。そもそも、外形(構成)要件と成立要件という議論があり、基準があり、例えば、そこで利害関係を有しない者が2名以上いなければいけないということなどを決めました。

そういう要件において、掛江先生は遠回しにおっしゃっていましたが、要は御手盛りで自由診療の事業的な診療を成立させるための、同じ、その事業の中に取り込まれているような委員会があるのではないかという疑惑だと思います。そういう委員会は、はじかなければいけないのです。

要件では、例えば、民間 CPC と利害関係を有する場合については、外形要件では決まっているのですよね。要するに、審査を出している機関との利害関係などは何名以上となっています。今の成立条件と、外形要件で、一定程度そこを見直すことによって、割と質の悪い委員会をはじくことができるかどうかということも検討していただきたい。

これはひどいなというような実態が分かれば、その実態に合わせて、いわゆる、成立要件、外形要件自体で、ある程度それを見直すなど、当時は、利害関係を有しない人は 2 名でいいのか、3 名以上ではないかという細かい議論もあったかと思います。今回は見直しということなので、外形要件、成立要件も見据えつつ、もしそれを変えたことによって、そういう非常に問題がある所をはじくことができるのであれば、そういう方法論も併せて検討いただいて、多分、全部がそうではなく、一部で、とんでもないような委員会が存在しているのではないかという疑惑は、私も払拭できていないところがあります。そういう要件との見合いという上でも検討していただけたらと思いました。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 花井先生、ありがとうございます。先生がおっしゃるとおり、現状、そういうものがある可能性はいろいろな所で御指摘があるかと思います。ただ、現状の法体系で、そういう所を除外できないのかということについては、しっかりと検討した上で、法体系の見直しをどこまでやるかについては持ち帰らせていただいて検討できればと思います。

○福井部会長 先生方が指摘された疑惑に関しては、それが正しいかどうかを調べるなり、もし何らかの対応が必要であればそれを行ってもらうことを考える必要があると思います。そういうことも含めて、委員会の質の担保をしてもらう方向で、更に議論を進めていただくということでもよろしいでしょうか。この委員会でそういう意見が強く出たということも踏まえて、検討していただくことにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。時間が押しておりますので、認定再生医療等委員会の質の担保については、本部会としては、この方向で了承した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 4) に入りたいと思います。ES 細胞の樹立に関する委員会からの報告です。事務局より、説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 先生、ありがとうございます。資料を共有します。本議題に関しては、今回は 2 件の変更申請がありました。いずれの変更も、本年 1 月 14 日に文部科学省の特定胚等研究専門委員会で承認された樹立計画の変更です。1 つ目の変更は、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の「ヒト ES 細胞の樹立と特性解析に関する研究」における変更申請で、資料 4-1 となっております。2 つ目の変更は、国立成育医療研究センター研究所の「ヒト ES 細胞の樹立」における変更申請で、資料 4-2 となっております。

1 つ目ですが、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の変更の内容は、4 点あります。

まず1つ目は、提供医療機関の削除です。慶應義塾大学病院から、担当医師の退職により提供医療機関として体制を維持することが困難であるとの申し出があったためとのことです。2つ目は、樹立機関の基準に関する説明における研修に関する記載の変更についてですが、教育研修計画の改正に伴う変更のためとのことです。3つ目の添付資料2の削除については、2017年の変更申請時に、計画内における引用を削除しており、内容と整合性をとるために削除するということです。4つ目、ヒト胚を取り扱う研究者2名の追加については、樹立計画の安定的な運営のためとのことです。

本件については、本部会のヒトES細胞の樹立に関する審査委員会において書面審査を行っております。その結果、委員全員から書面審査にて承認するとの結果を得ております。2名の委員より意見を頂きましたが、お手元の資料に記載のとおり回答を頂きました。了承を得ております。なお、本件に関しては、委員会細則第6条の規定に基づいて、委員長代理の梅澤先生に委員長としての職務を代行いただいております。

次に、2つ目の国立成育医療研究センター研究所の変更です。その内容はこちらにありますが、樹立計画の期間を5年間延長するものになります。今後も、国内外での研究に貴重なヒトES細胞株を分配し、また、技術的研修を提供する役割を担うことで研究の進展に貢献するための変更とのことです。本件についても、本部会のヒトES細胞の樹立に関する審査委員会において書面審査を行った結果、委員全員から書面審査にて承認するとの結果を得ております。1名の委員より意見を頂きましたが、記載のとおり申請者より回答を頂きました。了承を得ております。

以上、2件の変更申請につきましては、ヒトES細胞の樹立に関する審査委員会において指針に適合していることが確認されましたので、本部会においても御報告します。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの説明について、御意見、御質問等はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ただいまの「ヒトES細胞樹立計画」については、本部会においても了解したということにさせていただきます。

次の議題は非公開となりますので、傍聴の皆様はウェビナーから退室をお願いします。

(公開を終了)

○福井部会長 委員の皆様は、事前に御案内しておりますZoomミーティングのURLから再度の入室をお願いします。よろしいですか。

(全員が一旦退室)

(委員全員の入室を確認)

○福井部会長 お待たせしました。大変、お手数を掛けて恐縮です。それでは、議題5に入りたいと思います。議題5の中に3件あります。最初は、藤田医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についての報告及び資料の説明についてお願いします。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 福井先生、ありがとうございます。本件は、利益相

反の取扱いに関する規程第4条に基づいて、不参加となる委員はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要を説明したいと思います。資料を共有します。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術は既に研究として部会です承されている技術であり、治療としても過去の部会で「適合」と判断されたものと同じプロトコールで実施されております。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いております。

資料は、5-1-1～5-1-43 となっております。細胞培養加工施設の運用については、紀ノ岡委員より問題ないことを御確認いただいております。また、細胞調製の条件について、今、「資料 5-1-43」を供覧しておりますが、「全体として」という所に、申請者からの回答を頂いております。細胞調製の条件が一部異なっている点、すなわち、これまでの膵島移植の提供計画においては、膵島量が 5,000EQ/kg となっておりますが、この度は、3回の膵島移植で、10,000EQ/kg となっております、これについて専門的な見地から確認を終えております。

また、前回の膵島移植の審議において問題となった説明同意文書についてですが、第68回の部会で御確認いただいた説明同意文書のひな型に合わせていることを事務局で確認しております。事前に御質問いただいた委員の先生方には、誠にありがとうございます。事前質問に対しては、申請者から適切に回答を頂き、「資料 5-1-43」にまとめております。これらを踏まえまして、活発な御討議のほど、よろしく申し上げます。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、申請者の先生方に入室をお願いします。

(申請者の入室を確認)

○福井部会長 剣持先生と會田先生、よろしいでしょうか。

○藤田医科大学 よろしく申し上げます。聞こえているでしょうか。

○福井部会長 はい、聞こえております。それでは、約 12 分程度で御説明をお願いいたします。よろしく申し上げます。

○藤田医科大学 それでは共有させていただきます。見えているでしょうか。

○福井部会長 はい、見えています。

○藤田医科大学 本日は御審議よろしく申し上げます。実施責任者の剣持と申します。これは、もう御説明ですので、先生方、皆さんは聞いたことがあることだとは思いますが、少し繰り返してお話します。膵島移植は、御存じのように、1型糖尿病に対する治療法として非常に安全で、低侵襲な治療法です。同じ目的で膵臓移植がありますが、膵臓移植は臓器移植法の中で実施されて、インスリン離脱率は非常に高く、保険医療になっておりますが、合併症が非常に多いということとか、死亡リスクもあるということで侵襲の大きな治療法になります。それに対して、膵島移植は非常に低侵襲ですが、インスリン離脱率が

低いことと、実際の経験症例数がまだ多くないところがデメリットになります。

世界の動向を見ますと、2000年以前には、まだ臨床として確立されておりません、実験的医療のようになっており、1週間以上のインスリン離脱率が僅か12%、1年以上のインスリン離脱率が8.2%と、その当時の膵臓移植の成績と比べても遠く及ばないという成績でした。私は、この頃にアメリカに留学して膵島移植をやっていたのですが、そのとき、ここから得たことは、移植される膵島の数と純度、それから、Viabilityが重要だということが分かりました。また、移植後の免疫抑制法も工夫をしなければいけないという課題がありました。そこで、世界的にはいろいろなアプローチがされたのですが、御存じのように、2000年には、カナダのアルバータ大学でシャピロ教授がEdmonton protocolというのを確立して、ステロイドフリーの免疫抑制療法、それからレシピエントは、1回ではなくて2回から3回の追加移植をするということをして、7例全例がインスリンフリーになったという、かなり衝撃的な結果でした。この臨床研究から学んだことは、移植される膵島の数が、3回あるいは複数回で10,000EQ/kg/レシピエント体重がインスリン離脱の目安になるだろうということが分かりました。それから、ステロイドを使用しない免疫抑制法が、他の臓器移植と違って膵島移植には有効であることが得られました。

しかしながら、Edmonton protocolで世界的に多施設臨床研究をやった結果なのですが、確かに生着率は5年たっても80%という、生着主導で見ると非常にいいのですが、インスリン離脱率で見ると、年々、徐々に下がってきて、5年のインスリン離脱率は僅か7.5%ということになりまして、膵島移植の有効性はそれまでに比べてはるかに有効であったのですが、長期成績の改善が必要であることも分かりました。

それで、今度は、2005年にアメリカのミネソタ大学で、CITプロトコールと呼んでいますが、CITプロトコールというのが出てきました。これはどういうことかと言うと、初回移植の導入療法としてのサイモグロブリンというATGを使うことによってかなり成績が良くなるということで、これもCITプロトコールとして多施設共同研究をやった結果、プライマリーエンドポイントの達成率は、1年で88%、2年で71%と、かなり良い成績が得られました。長期成績を見ても、青がEdmontonで、ピンクがCITですが、最初の1年ぐらいの所は同じになります。しかし、これは長期成績ではなくて、短期成績がEdmonton protocolと同等であるということと、その後、Edmonton protocolは、先ほど示したように徐々にインスリン離脱率は下がってきますが、CITプロトコールは1年以降もほとんど一定に行きます。したがって、最新のところでは、5年のインスリン離脱率が60%前後ということで非常に良い成績になっています。この結果は、短期成績はEdmonton protocolを維持していながら、長期成績は劇的に改善させたということで、現在、世界の膵島移植の潮流はこれになっております。

これは本邦の臨床膵島移植の経過です。これは世界の臨床を見ながら、今、私が理事長をやっています膵島移植研究会、今は学会になりましたが、そこで進めてきました。最初は当然、Edmonton protocolが一番よかったのでEdmonton protocolを使用して行ってい

ます。18名に34回施行しています。その後、CITプロトコルが出てきまして、当然、良いほうに変えるということで、CIT-J003という多施設共同臨床試験が開始されています。その結果が非常に良かったということで、2020年4月に保険収載されたということです。

まず、ドナーの適応は、膵島移植は、日本では臓器移植ではなくて臓器組織移植の範疇に入りますので、日本組織移植学会のドナーの医学的適応をきちっと守ることになります。それから、ドナーのセクションですが、基本的には、脳死、心停止のドナーともに、臓器移植法の観点より膵臓移植に優先されます。ただ、コロナで少し減っていますが、最近では膵臓移植のドナー数が増加したことによって、膵臓移植が脳死ドナーから使用する率は大体50%ということで、半分は膵島移植に使えません。しかしながら、糖尿病が原疾患の場合は膵島にも使えませんが、高齢とか肥満ということで膵臓移植に用いられないものは膵島移植に回ってくるということで、JOTとも話をしまして、そういう可能性のあるときは、ダブル承諾と言って、両方の承諾を取るようなシステムをJOTとも構築しております。現在は、これで流れております。

分離に関しては、CIT-J003のアイソレーション・プロトコルに準じております。基本的には、Edmontonアイソレーション・テクニックで行っています。大事なことは、GMP準拠のCPCで行って膵島を生成することになります。

今度は、レシピエントがどのように登録されているかということです。我々の学会の中に適応検討委員会というのがありますので、その委員会と糖尿病学会の常置委員会の中で適応を決めております。簡単に言いますと、内因性のインスリンが非常に少ない、枯渇に近いところであって、血糖の管理が困難な症例になります。実際に適応はどのようにするかと言うと、主治医から適応検討委員会に、かなり大変なのですが、検査データを送って、最終的には、我々の施設内にある膵島移植班事務局の中に、適応ありの場合は登録されます。それでウェイティングリストに載ることになります。これは、JOTのような組織が組織移植にはないので、学会でやっております。実際にドナーが発生したときにどのようなレシピエントを選択するかという順番を決めております。心停止ドナーの場合は、地域性を重要視して、あとは血液型、あとEdmonton protocolから学びましたように、2回、3回目の移植によってインスリン離脱率が上がりますから、2回目、3回目までの移植が優先されます。ただし、脳死ドナーの場合は、地域性ではなくて全国の施設に行けますので、計画的にできますので、免疫地域性が最後になっていて、公平にレシピエントを選択する基準を作っております。

手技に関しては、これはもう、基本的にEdmonton protocolのときから同じですが、条件として、膵島収量というのがあります。これは、CITプロトコル、日本でやった臨床研究でも5,000IEQにしていますが、最近では、Edmontonも5,000ではないです。4,000あるいは3回で10,000EQ/kg。それから、イギリスの多施設共同研究でも、3,000ないしは3回で10,000というのが標準になっていますので、研究会の中で議論して、膵島量は

こういうことはいこうということで、我々の施設としては、これを採用しております。純度とか組織量、Viability というのは、CIT プロトコールと同様です。免疫抑制プロトコールも、非常に成績がよかった impressive protocol に準じます。サイモグロブリンを使うということです。2 回目、3 回目は、シムレクトという抗体製剤は 3 回使うと、複数回使うと allergic 反応が出る可能性があるのです、このようなことになっております。あとは、カルシニューリンインヒビターのセルセプトです。核酸阻害剤であるセルセプトを使います。

これは Edmonton protocol でやった日本の成績ですが、世界の成績とほぼ同じです。全症例で 5 年生着率は 22%、複数回やった場合でも 30% で、長期成績は悪いことになりません。その後、Edmonton protocol から CIT プロトコールに変えました。ただし、そのときは保険適用ではなかったのです、AMED も含めて、私たちの研究費で何とかやってきました。最終的には、先進医療(B)での結果がよかったということで保険収載になっております。その結果ですが、まだ最終報告書が今、出来たばかりなのですが、これは中間報告ということになります、海外のデータとほぼ一緒です。これが、日本の Edmonton protocol、これが CIT プロトコールです。今、5 年が 60% ぐらいになっておりますが、ほとんど同じということです。プライマリーエンドポイントも 75% を達成しております。現在、12 施設でやっておりますが、この中で既に、この会議で通っている施設もありますが、今は 12 施設でやっていることになります。

時間の関係で、これは皆様もよく御存じですが、一番大事なのは、施設要件として、私が研究会の会長として交渉していたときは、保険診療になったら外れると聞いていたのですが、最終的には再生医療新法にかかるということで、この基準を遵守するというので、今回、申請をさせていただいたということです。藤田医科大学では、倫理委員会、それから学会、それから各学会の施設認定を受けて、CPC も承認をされて、院内の特定認定再生医療等委員会も承認を受けております。

最後ですが、実際にやるとなると、ドナー対応から臍島分離、それから臍島移植、移植後管理という、いろいろな部門が関わるので、これに関しては、場所と、それから管轄、責任者がそれぞれ違ってきますので、実施担当の科も違ってきますので、各科に協力をお願いして協力体制を築いております。御審議のほど、よろしく申し上げます。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、委員の皆様からの質疑に移りたいと思います。委員の皆様から、申請者の先生方に追加の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。

もし、ないようでしたら、適合性確認について、部会の委員の間での審議を行いたいと思います。申請者の先生方は御退室をお願いしたいと思います。ありがとうございました。  
○藤田医科大学 ありがとうございます。よろしく申し上げます。

(申請者オフライン化を確認)

○部会長 よろしいですか。それでは、部会の委員の先生方の中での質疑応答、御意見が

ございましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。CPC も含めて確認していただいているということで、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てよろしいでしょうか。

(異議なし)

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、そのようにしたいと思います。

それでは、2 件目です。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します。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 高橋委員と岡野委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条の検討不参加の基準の規程に基づき、審議の際に御退室いただきます。

それでは、本件の概要を説明いたします。計画名は「網膜色素上皮 (RPE) 不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植」です。本件は新規申請となっておりますが、剤型の変更を伴うために新規申請となったもので、既に部会で承認されている「網膜色素上皮 (RPE) 不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植」の内容を一部変更した研究です。資料は、資料 5-2-1～5-2-26 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御礼申し上げます。

御質問に対する申請者の回答は、資料 5-2-26 を御覧ください。これらを踏まえ、活発な御討議のほど、よろしく願いいたします。

○福井部会長 それでは、申請者の先生方入室いただきます。神戸アイセンター病院から 7 名の先生方入室いただくことになっております。

(申請者の入室を確認)

○福井部会長 よろしいですか。それでは、申請者の先生方から 12 分程度で御説明をお願いします。よろしく願いいたします。

○神戸アイセンター病院 よろしく願いいたします。臨床研究責任者の神戸アイセンター病院の院長の栗本です。本日はお時間を頂きましてありがとうございます。申請の実務を担当しております前田より、概要について説明いたします。

○神戸アイセンター病院 共有いたします。見えておりますか。

○福井部会長 はい、見えています。

○神戸アイセンター病院 ありがとうございます。それでは説明いたします。実務を担当しております神戸アイセンター病院の前田です。よろしく願いいたします。研究の概要に基づいて、今回の変更点について説明いたします。説明資料 1 では、既に頂戴いたしました質問事項 1～5 をカバーする回答になるかと思えます。主には今回の剤型変更に伴いました安全性についてと、剤型変更に伴う細胞の特性への影響を、変更点を踏まえて説明させていただければと思っております。まず概要です。今回の新規申請の経緯ですが、既に第 1 症例目で移植をさせていただいており、細胞が漏出することによって細胞膜が形成されてしまって、それを除去するというところで有害事象として報告させていただきました。

そして、コロナ感染者の拡大のこともあり、その間に臨床研究を修復させていただいている間に、剤型変更をする機会があり、そこで更に、安全性と有効性を向上させた紐状に凝集させたものを投与するという方法を採用するに至りました。主な目的ですが、有効性と安全性の RPE 細胞移植の向上と、将来的な細胞加工の自動化による細胞加工物の品質及び生産性の効率化にもっと使わせていただくとことになります。

主な変更点ですが、剤型の変更、それに伴う移植後観察期間の変更、そして細胞個々に関しては清浄度管理区域の拡充に伴い、施設を fRR としました。また、LabDroid「まほろ」を使用するという点で、随時変更となっております。こちらの特徴ですが、赤字で示している所が変更点で、剤型が凝集紐に変更されています。あとは加工施設が fRR となっております。また術式ですが、今回は既に、こちらで実施しております網膜シートの移植後と同じように、移植後はシリコンオイルタンポナーデを行い、移植した細胞が漏れてこないようにするという方法をとっております。そのせいで、前回の懸濁液のときにお話させていただいた ██████████ 患者さんの負担が減っています。

計画後の実施についての科学的妥当性で、特定細胞加工物の品質、特性、細胞工程、製造工程に関する変更点ですが、作るものが細胞凝集紐に変更されています。施設の名前が変更になっているのと、あとは回復培養にロボットの「まほろ」を使用します。最終的な製造物は、凝集紐となっております。そこで出荷判定試験の所に、追加で外観試験というものを追加しております。ストックの細胞についての作製に関しては、変更はありません。

細胞加工物の品質、特性、製造工程の続きになりますが、細胞凝集紐の製造方法について簡単に示しております。既に万代らで発表させていただいた論文では、このような円形のモールドを使って製造していたのですが、今度はきちんと臨床応用でしっかり承認が取れております ██████████ という材質を使ったモールドを再設計し、こちらで形成を行っております。下のほうに出ている写真が、実際に作製された紐なのですが、このように紐状に凝集した RPE 細胞を製造できるようになっています。右側の写真で、実際に移植するためのデバイスに導入しようとしているところです。

移植方法なのですが、使用するデバイスは、移植する方法に伴って変更するという点になっております。実際に今回、申請させていただいたものに関しては、新しいデバイスを特定の会社に依頼して作っているものなのですが、現在の非臨床試験では、こちらではなくて既に市販されているカニューレで十分対応が可能ではないかと考えておりますので、そちらを優先的に使用する予定です。

術式に関しては、先ほどお話しとおおり、移植した後に、シリコンオイルタンポナーデをすることを予定しております。また移植媒体に関しては、前回使用している ██████████ ██████████ に加えて、 ██████████ を使用する予定です。あと、投与量なのですが、今回は細胞を最大  $4.0 \times 10^5$  までと、非臨床の結果からさせていただいています。

剤型変更に伴い、搬送のキットなども調整をさせていただいております。保管条件なの

ですが、

これまでの臨床研究で得られた課題と対策ということですが、特に2番目で、前回懸濁液のときは、  
ということでは十分対応ができるのではないかと考えていたのですが、やはり今回漏出をしてしまったということで、  
改めて新規申請にさせていただいたという経緯があります。

今回の研究なのですが、剤型に関しては更に追加をさせていただいて、紐状のものを移植するということです。対象患者さんは特に変わっていません。

こちらの凝集紐の特性について説明させていただければと思います。一番上の写真なのですが、これは紐を培養皿に播種した後の、細胞がどのように広がっていくかという写真を示しております。

。そして、下の左側の写真ですが、紐の断面図を網膜色素上皮マーカーで発現がどのようになっているかを、局在と分布について調べたものです。こちらで出ている色素上皮のマーカーが発現しているのが確認されています。それから凝集紐の液性因子分布なのですが、こちらは VEGF、PEDF とも分泌が確認されており、そんなに差はないのかなということで、特性は十分確保されているのではないかと理解しております。

実際に猿モデルを使って移植をした写真がこちらです。左側の写真ですが、移植後の眼底写真になりますが、1か月後でもしっかり生着を示しているのが観察できるということです。右側ですが、こちらは移植後の網膜光干渉断層計(OCT)を使って観測をしたのですが、2週間後に網膜下の凝集塊として入っておりますが、1か月後、3か月後になりますと伸展して網膜下に広がっているという結果が得られています。また、その直上にあります視細胞に関しても、周辺部と比較しても特に厚さは変わらず、凝集塊が入っても特に宿主網膜のほうには、安全性という意味で問題ないと理解しています。実際に、こちらが網膜の組織切片、病理切片になるのですが、移植細胞の直上の視細胞に関しては特に影響はなく、また移植細胞も単相の色素上皮質となって広がっていることが観察されてお

ります。一応、規格試験で使われている評価項目は変更ありませんので、割愛いたします。

臨床研究実施計画の概要に移ります。今回の手術方法では、前は局所麻酔だけだったのですが、今回は局所麻酔がどうしても困難な患者さんも今後想定されてくるとわれ、全身麻酔下の実施も追記させていただいております。細胞数は先ほどお話ししました非臨床の結果から、[REDACTED]。そこで、シリコンタンポナーデを紐が出てこないように押さえるという意味で、追記させていただいております。

前回の併用薬なのですが、[REDACTED]点眼薬と記載させていただいたのですが、やはりアレルギーもありますので、そちらを書いております。評価項目ですが、細胞懸濁液ではなくて凝集紐の移植の有効性ということ、[REDACTED]

[REDACTED]。残りの部分に関して変更はありません。説明資料1に関しては以上です。

○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。部会の先生方から申請者の先生方に追加の御質問、あるいは御指摘がありましたらお願いいたします。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 御説明ありがとうございます。何回か質問させていただいて、しつこくて申し訳ありませんでした。先生の御説明では、剤型の違いと書かれていたのですが、恐らく培養方法そのものが違いますので、いわゆる加工工程に違いがある、別の加工と捉えたほうがいいのだろうなと思っておりました。一番気になったのが、スライド21で見せていただいた VEGF や PEDF 等の Growth factor 等の分泌が培養法と今回の方法で差異がないというか、少しは見られるかもしれないのですが、そのようなところで理解できるのであれば、特性的には差異がないと説明していただけるのなら、了解いたしました。以上です。

○神戸アイセンター病院 どうもありがとうございます。

○福井部会長 よろしいでしょうか。ほかにはいかがでしょうか。荒戸先生、お先にどうぞ。

○荒戸委員 発表ありがとうございました。今の発表の中にもあったのですが、これは紐何本という単位で移植するにもかかわらず、紐当たりの細胞数は出荷試験では規定しないというお話だったのですが、間違いなく一定量が移植できるということが担保できるのかなと思いました。紐という形状になっていれば、一定数の細胞がそこに入っていると考えるとよろしいのでしょうか。その点を教えていただきたく思います。

○神戸アイセンター病院 そうですね。目で見た紐の長さや細胞数は、ある程度相関するものですので、目で確認して大体1本分が入ったら、その1本分辺りの細胞数のばらつきは大体見えていますので、一定量は入ったと確認できるかと思っております。

○荒戸委員 その場合、今のところ何回ぐらいやって、ばらつきの程度が大丈夫というようなデータはお持ちでしょうか。

○神戸アイセンター病院

○荒戸委員 分かりました。ありがとうございます。

○神戸アイセンター病院 補足ですが、それを、紐ができているかをしっかり調べるために、今回は外観検査を入れさせていただきました。先ほど、万代が説明しましたとおり、溝の所に黒い紐ができているかを確認して、それで我々としては問題ないというものだけ移植するとしておりますので、そこをしっかりと見させていただこうと思っております。

○福井部会長 紀ノ岡先生、どうぞ。

○紀ノ岡委員 細胞加工について少し質問させていただきます。

○神戸アイセンター病院 大変申し訳ございません。紀ノ岡先生、今の説明資料は質問 1～5 までの所で、紀ノ岡先生から頂いた質問に関しては説明資料 2 があるのですが、もしよろしければそちらを簡単に説明させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○紀ノ岡委員 座長、いかがでしょうか。

○福井部会長 どうぞ。

○神戸アイセンター病院 よろしいですか。ありがとうございます。とても助かります。紀ノ岡先生から質問を頂きました 7 と 8 に回答する所を取りまとめさせていただきました。まずは、このような自動化の機械を入れることによって清掃のところや、菌性、気流の乱れが発生するというので、無菌性の保証というのがどうなのだろうかという御質問を頂いていたかと思えます。まずは、今回使う LabDroid の「まほろ」なのですが、使っているモーターの数が非常に少なくて清掃もしやすいような感じになっておりますので、そういうところの利点を生かしていければと考えております。

実際のデータも示させていただきますが、「まほろ」が入っているのが水色のスペースになります。こちらがグレード A のスペースになります。そのスペースの外観が実際この写真を見ていただくとイメージがしやすいかなと思います。このようなブースの中に「まほろ」が入っており、その中で作業をしています。この作業ですが、Day3～Day11 の間の培地交換の所のみで使わせていただいております、この培地交換を「まほろ」が行っている Day3～Day11 に関しては人の出入りは、非常事態以外なしとさせていただいております。

あとは環境モニタリングの話をしていただければと思います。先ほどの繰り返しになりますが、作業中はロボブースの中に、人は出入りしません。事前にモニタリングをさせていただいております。もし万が一、人が入る場合には、GNF の環境モニタリングを実施することにさせていただいております。ポイントなのですが、このように落下菌、浮遊菌に関して、ブース内に観測点を設置させていただいている他に、その周囲のスペースにも設置しております。実際こちらのデータなのですが、セル内に関しては落下菌、浮遊菌ともゼロとなっております。その他の部位に関しても、一応こちらで設定した規格は規格内に収まっており、ラーニングカーブを踏まえてだんだん状況がよくなってきて、今年に入ってからには特に問題なく作業は進行しているところです。

あとは、「まほろ」ブース環境モニタリングという測定ポイントなのですが、こちらは写真を拡大しておりますが、「まほろ」の手腕の所、ちょうどつかむ所を拡大したものになっています。こういう所をモニタリングしているところです。実際にモニタリングの付着菌(スタンプ)でモニタリングをしているのですが、こちらに関してもラーニングカーブで大分状況がよくなってきているところです。

スワブに関しても、このように手腕の所を重点的にしております。「まほろ」の稼働時のバックアップの体制なのですが、常に作業時は何かトラブルがあるといけませんので、監視員を付けて正常に動作をしているかを確認しています。これは単独での作業はしないようにしています。もし何か影響した場合は、プレートを除外して計測できるようにしようと考えています。以上です。大変失礼いたしました。

○福井部会長 ありがとうございます。紀ノ岡先生、お願いします。

○紀ノ岡委員 御丁寧な御説明をありがとうございます。恐らく、このロボットでの加工と人の加工の違いで、よく比べられるのは、終了後に安全キャビネットの中を全て出すか出さないかということがポイントになると思って、私は見させていただきました。なぜ安全キャビネットの中のもの全て出して清掃してからまた入れるのかというと、まず残留物が残らないようにするため、それを除去するため。それと、改めて消毒して入れるという形で、人の手の操作による場合はそういう形にならざるを得ないのだということで、よく皆さんがされていると思います。

一方で、ロボットの場合は、ロボットが動かしている間は外から入るものは、一番の汚染物が人なので、それに対しては多分もうないであろうということで、先ほどお見せいただいたように、人が加わる場合と機械だけの場合で区別されているのだと把握しました。ということは、逆に言うと、ロボットの「まほろ」の所の部屋に対して、人が入っているときの後なのですが、今度終わったときに、どう清掃するかがポイントになると思います。ですから、その点を質問させていただいて、書いていることに対しては、すごく納得しています。その中で、今回の場合は、基本的には再生医療法なので、消毒という処理によって丁寧に清浄することによって、次工程を始めることになると思うのです。それについては、すごく丁寧に清掃するという言葉でしかないのですが、恐らく実践の中ではかなりノウハウをもってやらないとリスクは存在するのかなというのが正直なところです。

もう一つ御質問させていただいたのは、これは1つの製品を、ロットで作る場合はこれでいいのですが、これが複数ロットになる場合は更に今度はどうやって管理するかというときに問題が起こるので、あくまでも今回の場合は1つのバッチのみで占有する場合に限ってという形で、私は納得させていただいているのが現状です。そういうことで御理解いただけると、すごく私はいいい形になっているのではないかと感じて感心しております。以上です。

○神戸アイセンター病院 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。ほ

かに御意見はないようですので、申請者の先生方、及び岡野委員には御退室をお願いいたします。どうもありがとうございました。

(申請者、岡野委員 退室)

○部会長 よろしいでしょうか。それでは、ただいまの第一種再生医療等提供計画について、適合していると認めてよいかどうかを御議論いただきたいと思います。何か御意見はありますか。■■■■先生、よろしいですか。回答もきちんと文書で示していただいているようですが。

○委員 先ほど少し発言させていただいたのが、清掃のときに1つの製品だけを作る場合に限ってということがポイントだと思っておりますので、それを今、先方にも御了承いただいたと思っております。

○部会長 ありがとうございます。■■■■先生、どうぞ。

○委員 申請者の先生方と何度かやり取りをしたのですが、申請者の方は多分これは剤型変更だという認識が割と強かったのです。多分、最後の2日間、ラインの中に細胞を培養して紐状にしているので、多分培養条件が違うというのは、今回の申請は新規申請になっているので、私はそれで構わないと思うのですが、やはり新規申請と考えるのが正しいだろうと思います。それから、スライド21でしたか、要するにVAGFとか幾つか量的な差異がみえているわけです。もちろん今回は新規申請なので、その有効性をきちんと評価していただければいいのだろうと思っております。以上です。

○部会長 ありがとうございます。■■■■先生、どうぞ。

○委員 少しだけ確認をしたいのですが、一応、新規申請になっているということは、前の計画も残る形になると思うのです。そちらについては、1例をフォローするような形で、それ以降は行わないということで、中止届なのか終了届なのか、そういうものを出していただく必要があると思うのですが、そういうことではないのでしょうか。

○事務局 今後は、そのような対応になると思います。

○部会長 それでは、そのように。

○事務局 中止届を出す。

○部会長 はい、中止届を出していただいて、これを新規にという手続になるということですか。よろしいでしょうか。

○委員 はい、分かりました。

○福井部会長 ありがとうございます。もし、ほかに御意見がないようでしたら、ディスカッションを踏まえ、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にしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、最後の適合性確認の事案です。議題5-3、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についての報告、そして資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 岡野委員は「利益相反の取扱いに関する規程」に

基づき、引き続き御退室いただきます。

それでは本件の概要を説明いたします。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」となっております。主な変更点は、第 1 症例登録日の追加、及び検査スケジュールの記載整備、協力医療機関の村山医療センターの研究責任医師の交代、慶應大学での疾病等報告書等の書式変更による添付資料の差し換え及び軽微な文言修正となっております。こちらについての事前の御質問はありませんでした。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。ただいまの説明について、御意見、御質問等がありますか。よろしいでしょうか。

それでは特に問題ないようですので、ただいまの第一種再生医療等提供計画については、再生医療等提供基準に適合していると、認めるという判断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。以上で、本日の議題を全て終了といたします。事務局から何かありますか。

○医政局研究開発振興課岡本室長補佐 次回の開催については、改めて調整の上、委員の皆様方に、日程及び場所等について御連絡申し上げます。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。

○福井部会長 ありがとうございました。