

第97回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和6年8月22日(木)
16:00～
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97回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発政策課

○ 日時

令和6年8月22日(木) 16:00～

○ 場所

オランダヒルズ森タワー(24階) (Web開催)

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 荒戸委員 梅澤委員 小野寺委員 掛江委員 川上委員
紀ノ岡委員 後藤委員 佐原委員 鈴木委員 世古委員 大門委員 高田委員 田島委員
鶴若委員 戸口田委員 長村委員 花井委員 林委員 松山委員 村上委員

【事務局】

医政局研究開発政策課 長谷川課長
医政局研究開発政策課 杉原室長 (Web参加)
医政局研究開発政策課 右近専門官
医政局研究開発政策課 細谷専門官
医政局研究開発政策課 森田主査

【議題】

1. 政省令等の改正について (公開) 【審議事項】
2. 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について (非公開)
 - ① 医療法人健康みらいRD歯科クリニック (研究・新規) 【審議事項】
「他家歯髄幹細胞による根管治療後の歯髄再生治療」
 - ② 東海大学医学部附属病院 (研究・新規) 【審議事項】
「変形性膝関節症を対象とした次世代同種軟骨細胞シート(NACS)の安全性を評価する臨床研究」
 - ③ 慶應義塾大学病院 (研究・変更) 【審議事項】
「特発性周辺部角膜潰瘍及びcGVHDに伴う角膜潰瘍に対するヒト脂肪由来間葉系幹細胞の安全性を検討する探索的試験」

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) 定刻になりましたので、ただいまから「第 97 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。今回も引き続き一部 Web 開催とさせていただきます。本日の議題については前半の議題は公開、後半の議題は非公開とさせていただきます。傍聴の皆様におかれましては、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、部会の定数 26 名に対し、現時点で 19 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。

続いて、本会議における委員の先生方の出入りについて御報告申し上げます。後藤委員が 16 時 40 分頃入室される旨、荒戸委員が 1 時間遅れて入室される旨、長村委員が 17 時頃に退室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。

続いて、事務局の人事異動について御報告いたします。8 月 1 日付けで着任いたしました、医政局研究開発政策課課長の長谷川より、御挨拶をさせていただきます。

○医政局研究開発政策課課長(長谷川) 8 月 1 日付けで、着任いたしました長谷川です。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) 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、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 0-1 議事次第、資料 0-2 委員名簿、資料 1-1「再生医療等安全性確保法改正について」、資料 1-2「再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討」、資料 1-3「法改正及び「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とりまとめ」を踏まえた対応」、資料 1-4「Q&A 改正等について」、資料 2-1-1～2-1-62「新規申請(RD 歯科クリニック)」、資料 2-2-1～2-2-29「新規申請(東海大学医学部付属病院)」、資料 2-3-1～2-3-13「変更申請(慶應義塾大学病院)」、参考資料 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の流れ」、参考資料 2「Web 会議の際の留意事項(ご発言の際の挙手機能について)」。不足等がありましたら、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、参考資料の 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、よろしくお願い致します。

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 部会長の福井です。本日もどうぞよろしくお願いいたします。早速、議題に入らせていただきます。議題 1、政省令等の改正についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) それでは資料 1-1 を御覧ください。スライドの 2 枚目ですが、先般の通常国会において成立し公布された再生医療等安全性確保法と臨床研究法の改正法の概要となります。スライド 3 枚目ですが、今般の法の改正により、細胞加工物を用いない遺伝子治療(in vivo 遺伝子治療)等が法の対象となりました。また、改正の 2 点目としてスライド 4 枚目ですが、認定再生医療等委員会の設置者に対する立入検査、欠格事由が新たに規定をされました。

次にスライド 5 枚目となりますが、医薬品等の適応外使用について薬事承認済みの用法等による場合とリスクが同程度以下の場合には臨床研究法の特定臨床研究及び再生医療等安全性確保法の対象から除外することが規定されたところです。スライド 6 枚目は、令和 4 年 6 月に公表された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取りまとめの概要です。枠で囲まれている部分が主な法改正事項に関連する箇所でした。

これらを踏まえて、今後の進め方についてですが、令和 4 年 6 月の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取りまとめに盛り込まれた事項ですが、法改正において検討が生じた事項等について、その記載に沿って本部会で議論を行い、結論が得られたものについては必要に応じて厚生労働省において関係法令等の作業を進めることとしたいと考えております。具体的に、本部会で御議論させていただきたい点としては記載のとおりです。

次のページですが、今後のスケジュールに関してです。先ほど提示いたしました論点の最後の 2 つ。関連する様式等の見直しと認定再生医療等委員会における利益相反等への対応については、9 月以降の再生医療等評価部会での御議論とさせていただき、本日の部会においてはそれ以外の項目について御議論を頂ければと考えております。また、これらの検討課題の対応方針について本部会で御了承を得られた場合には、政省令等の改正案についてはパブリックコメントを行い、年内を目処に公布を目指したいと考えております。また法の施行については、令和 7 年 6 月 15 日までの政令で定める日となりますので、それまでの期間を周知期間とさせていただければと考えております。全体像については、事務局から以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。引き続き、資料 1-2、再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討です。こちらは政省令等の改正事項の中で法の適用除外範囲についての論点に関して、特別研究班より御発表いただきたいと思います。研究代表者の岡田先生より、恐縮ですけれども御説明をお願いいたします。

○岡田先生 承知しました。どうぞ、よろしく願いいたします。日本再生医療学会常務理事を務めております、大阪大学の岡田でございます。既に紹介させていただきました特別研究班で再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討を行いましたので、報告させていただきます。

資料を共有させていただきます。こちらに書かれております研究班メンバーで、去る 6 月、7 月に有識者の方々をお招きしまして、現状をヒアリングしまして検討をいたしまし

た。特に現時点で適応外使用の可能性が考えられる再生医療等製品として「CAR-T 療法」、がんに対する「ウイルス療法」、「テムセル」についてヒアリングを実施しまして、適応外使用の可能性とリスク等について検討しました。

こちらが「CAR-T 療法」の検討になっております。我々のほうで調査をしましたけれども、世界においてごく少数ですが慢性リンパ性白血病に対する適応外使用の報告は認められましたが、情報が乏しく、その有効性・安全性については正確な情報を把握することが難しかったという状況でした。また、我が国におきまして小児科領域の先生方に意見を聞いたところ、少なくとも適応外使用の例はほぼないという現状が把握されました。将来的には、理論上、現在適応となっている疾患以外の血液腫瘍に対しても効果を示す可能性は十分考慮されており、それらの疾患への適応外使用や、適応拡大の動きが出てくる可能性は十分予想されるということです。また、固形腫瘍に対しても開発が進められているという話をしましたが、こちらについてはターゲットになる蛋白遺伝子等が正常組織にも発現していることが多く、副作用コントロールがなかなか難しいということで、今すぐにこれが開発されて臨床の場に出てくることは現状ではなさそうということです。また、非腫瘍性疾患につきまして、CD19 を標的とした CAR-T 療法が、全身性エリテマトーデスや全身性強皮症などの膠原病患者で少数例実施されているという報告がありました。自己免疫疾患の領域でこのような CAR-T 療法が使用されるようになる可能性はあると考えられます。

SLE などに対する CAR-T 療法の安全性に関しましては、グレード 2 のサイトカイン放出症候群の報告などがありますが、血液がんで使用されている範囲で想定を超えるような合併症ではなかったという報告を見つけることができます。また、CAR-T 療法に関しましては、規格外製品は問題になっております。こちらについては、薬事の制度部会で議論されているということです。

こういった状況につきまして、想定されるリスクや考え方につきまして、疾患や患者の状況によってリスクに対する解釈は異なる可能性が指摘されました。ですので、命に関わる患者とそうでない患者の場合の治療で生じる有害事象も違ってくる可能性があり、必ずしも CAR-T 療法だから全部同じと考えるのはなかなか難しいというのが、結論として出てきた御意見でした。ただ、こういった中で CAR-T 療法しか治療法がないという患者さんに対して、治療法が制限されることがないように注意していただきたいという御意見もありました。

続きまして、ウイルス療法についてです。製品名 G47Δ の適応外使用についてです。開発者のグループで、去勢抵抗性再燃前立腺がん、進行性嗅神経芽細胞腫、進行性悪性胸膜中皮腫に対して臨床試験が実施されているということで、この製品に関しては適応拡大に対する研究開発は進められている状況で、適応外使用は十分あり得るという状況です。具体的にそのほかの適応外使用で、要は臨床で使いたいという使用例については、現在調べた限りでは報告が認められませんでした。また、本品に関しましては国内でのみ承認されている薬剤ですので、海外の事例は残念ながらないという形なので、逆に国内からこうい

った事例を発見していく必要があることが分かってきた。

デリタクトに関しましても、基本的に脳を対象にした製品という形になっておりますけれども、ほかの臓器に投与した場合に脳以上の副作用が出る可能性はあるのかというところで、HSV-1 の性質を考えると比較的少ないのではないかという意見がありました。その一方で、リスクの捉え方については、疾患の種類や重症度によって変わらしまして、治療によって得られるベネフィットも変わることが想定されたときに、何でも使っていていいという話にはできないというのが意見の大枠を占めています。また、こちらに関しても適応外使用の基準を制限しすぎるあまりに、患者の治療にとって不利益になるようなことはあってはいけない、その点を考慮していただきたいということです。

最後に、テムセルです。テムセルに関しましては、2015年に急性GVHDに対して承認されて以降、現在まで約700名が投与されているということです。ただ、急性GVHDに対する作用機序としましては、炎症性サイトカインの産生制御が免疫抑制性のサイトカインの産生等が考慮されていますが、専門家の間でもどれが一番効いているのかについては、まだはっきりしていないというのが現状だということです。テムセルに限らず間葉系幹細胞製剤に関しましては、慢性GVHD、脳梗塞、表皮水疱症、新型コロナ肺炎、脊髄小脳変性症など、いろいろな疾患に投与が考慮されているという形です。現時点では、臨床試験において明確な有効性を示すものは、国内ではそれほど多くないという状況です。また、テムセルに関しまして、難治性皮膚潰瘍患者を対象とした第1相試験が、適応拡大に向けた取組が実際に進められているということで、現状として今後やはり適応外使用が出てくる可能性があるということです。また、海外においてProchymalという製品がカナダで承認されておりますが、これに関して明確な適応外使用例は、調査した中でははっきりしたものは見つけることはできませんでしたが、過去に急性心筋梗塞に対するランダム化比較試験が実施され、明確な有効性を示す結果が得られなかったという報告は、我々のほうで確認しました。

この流れで、やはり特にテムセルを含む間葉系幹細胞に関しましては、対象疾患、対象臓器、投与経路、投与量が、いろいろな形で実施される可能性がありまして、こういったものが違うことによって作用機序が異なる可能性が考慮されます。適応疾患に類似した疾患での製品の作用機序というのは、同一と考慮できるものについては適応外使用として法の対象外として考慮できるかもしれませんが、そうでない場合については、やはり慎重な議論が必要だろうという意見でした。

一応、投与経路や投与部位が変わらない場合というのは、一般的な医薬品と同じように考えることができるのではないかという意見もありましたが、比較的安全性が高いからといって、安易にどのような疾患にも投与していいという話にはできないという意見と、追加投与や投与回数の変更という観点の適応外使用については、情報蓄積の上、議論の余地は十分あるという意見でまとまりました。

以上の議論の結論から、検討結果としまして研究班からの意見は、今回の議論の対象と

なった CAR-T 療法、ウイルス療法、テムセルについて、それぞれの製品において適応拡大の動きが活発化しておりまして、将来的に適応外使用とされる可能性は十分考慮されますが、現時点では実例というのはほとんどないという状況です。再生医療等製品ですので、一般的な医薬品の適応外使用と異なって投与分野、投与経路の際によるリスクは異なり、特有のリスクの考え方は存在するので、やはり再生医療等製品の適応外使用に対する安確法の適用除外範囲については、今後再生医療等製品に特有のリスクを踏まえたエビデンスを蓄積した上で、慎重に判断していく必要があると考えました。研究班からの報告は以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。3 つの治療法につきまして間葉系幹細胞のテムセル、CAR-T、ウイルス療法についての国内、あるいは世界の最新の動向についてまとめていただき、検討の結果、2 点まとめていただきました。ありがとうございます。それでは、ただいまの岡田先生からの説明につきまして、委員の先生方から何か御質問がございましたらお願いいたします。御質問なり、コメントなりいかがでしょうか。よろしいですか。最新の状況について、これだけまとめるのは大変な作業だったと思うのですが。長村先生。

○長村委員 はい、東大医研の長村です。

○福井部会長 お願いします。

○長村委員 おまとめ御苦労さまです。CAR-T に関しては EU で自己免疫疾患、SLE に対して結構進んでやられていて、効果があるというふうに今年の輸血学会のシンポジウムで話を聞いたのですが、割りと近い将来には実例として上がってくるのかなと思いましたが、方向性としてはいかがでしょうか。

○岡田先生 国内の免疫疾患を取り扱う先生方の間でも、かなり興味は出ている状況でしたので、近い将来に、こういった分野の開発は日本で始まる可能性というのは十分有り得る意見でした。

○長村委員 分かりました。

○福井部会長 ありがとうございます。林先生、どうぞ。

○林委員 ありがとうございます。近畿大学腫瘍内科の林です。おまとめいただきありがとうございます。私から CAR-T に関して、やはり固形がん領域で岡田先生がお調べいただいたように、適用が得られそうなものは今のところないとは思いますが、中国などではかなり盛んに固形がんに対する研究、試験がされており、中国では結構使われるようになっているのではないかなというところは推測されますので、やはり注視が必要なのかなというところで、岡田先生の今回の検討結果に非常に同意するということになります。また、今後ともよろしくお願いします。

○岡田先生 御意見ありがとうございます。研究班でもその辺りは指摘されており、日本で今すぐほかの疾患に対して使おうという動きそのものはないそうですが、今後は十分有り得るし、また CAR-T 療法自体の治療法プロトコルというもの、そのものを見直していく、要はプライマリーに近い段階に上げていく考え方もあるといった御意見もありました。

○林委員 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。そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。もしないようでしたら、岡田先生ありがとうございます。

○岡田先生 ありがとうございます。

○福井部会長 引き続き、事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) ありがとうございます。続いて資料 1-3 を御覧ください。今後の各項目の対応に関しまして、具体的な内容を御説明いたします。まず、スライド 4 枚目を御覧ください。in vivo 遺伝子治療の具体的範囲について、改正後の再生医療等安全性確保法において、政令で定めることとされておりました。

スライド 5 枚目に、取りまとめの内容を記載しております。in vivo 遺伝子治療を含めた技術や遺伝子治療技術とリスクが近似する技術についても、法の対象範囲とすべきとされておりました。

これらを受けて、スライドの 6 枚目に記載しております in vivo 遺伝子治療と遺伝子治療等の関連技術を、核酸等を用いる医療技術の範囲としてはどうかというふうに考えております。いわゆる核酸医薬に当たるものを用いる技術は、法の対象外となります。また、受精胚に培養等の加工を行う生殖補助医療等についても法の適用除外となることが明確となるように記載することとしてはどうかというふうに考えております。

スライド 7 枚目が、対象となる技術をまとめた図となっております。

次に、改正後の再生医療等安全性確保法におけるワクチンの取扱いについてです。お示ししている資料は、8 月 8 日に厚生科学審議会感染症部会で先に御議論いただいた際の資料となります。本件ですが、in vivo 遺伝子治療等や遺伝子治療等の関連技術には、人の疾病の予防を目的とする核酸等を用いたワクチンが含まれ、当該ワクチンのうち薬事承認を受けていないものについては、その接種に当たり、法に基づき提供計画の提出等が義務付けられることとなります。他方、ワクチンについては、公衆衛生上、感染症対策として迅速な使用が求められるものが想定されます。令和 4 年度 6 月の取りまとめでは、日本未承認であるが、外国で承認されている感染症の予防を目的としたワクチンについては、公衆衛生施策上必要なものは、再生医療等安全性確保法上、個別に除くという点で、おおむね意見が一致したとされております。

スライド 9 枚目にお示ししているとおり、具体的な考え方としては再生医療等安全性確保法等の適用から除外するワクチンは、医薬品の品質、有効性及び安全性を確保する上で、我が国と同等の水準にあると認められる医薬品の製造販売の承認の制度又はこれに相当する制度を有している国、いわゆる「同等水準国」において承認を受けたものに限定することとしてはどうかと考えております。すなわちアメリカ、イギリス、カナダ、ドイツ、フランスのいずれかにおいて承認を受けたワクチンであり、当該承認に係る用法・用量により用いられるワクチンに限定することとしてはどうかとしております。ワクチンの選定に当たっては、感染症部会及び再生医療等評価部会において検証を行い、その結果を踏まえ

行うこととしてはどうかと考えており、また本仕組みの基本的となる考え方及び運用方法については、政令に規定しつつ、具体的なワクチンの名称については通知等において定めることとしてはどうかと考えております。

続いて、in vivo 遺伝子治療の追加を踏まえた認定再生医療等委員会の構成要件について御説明いたします。スライド 11 枚目を御覧ください。今般の法改正により、in vivo 遺伝子治療の認定再生医療等委員会による審査体制を整理する必要があります。現行の再生医療等安全性確保法において、ex vivo 遺伝子治療を行うとする場合は、遺伝子治療等臨床研究に関する指針に定める審査体制と同等の体制を備える認定再生医療等委員会において、審査を受けることを求めています。

スライド 12 枚目でお示ししているとおり、取りまとめにおいて in vivo 遺伝子治療及び ex vivo 遺伝子治療の審査には、専門家の参画を認定再生医療等委員会の委員の構成要件として明記することが求められること。委員会には、「組換え DNA 技術を用いたウイルスベクター製造等の組換え生物の取扱いについて識見を有する者」及び「遺伝子治療の人への影響について十分な科学的知見及び識見を有する者」の参画を求めることが述べられています。

これを受けて、スライド 13 枚目のとおり ex vivo 遺伝子治療も含めて、遺伝子治療に係る計画の審査体制を省令に明記すること。その内容については、先に述べた二者を審査体制に参画させることを規定してはどうかと考えております。

続いて、核酸等を製造する特定細胞加工物等製造施設の基準及び届出について御説明いたします。スライド 15 枚目でお示ししているとおり、現行の再生医療等安全性確保法において、特定細胞加工物を製造する施設については、許可を受ける又は届出を行うことが義務付けられております。今般の法改正により、核酸等を製造する施設についても、特定細胞加工物等製造施設として同様の義務が課され、許可の取得ではなく届出を行うこととなる範囲の詳細については、厚生労働省令で定めることとなっております。また、製造所や CPC、医療機関において現行の要件に加え、追加的に求める要件はないということが取りまとめられておりました。

これを受けて、スライド 16 枚目のとおり、核酸等の製造について、許可ではなく届出により製造が可能となる場合については、それぞれ適切に製造するための設備等がほかの法令の手続により担保されているか否かを踏まえ、再生医療等製品の製造許可を受けた製造所において製造する場合、医薬品のうち、生物学的製剤等の製造所において製造する場合としてはどうかと考えております。また、核酸等を製造する特定細胞加工物等製造施設の構造設備の基準等については、細胞加工物を製造する特定細胞加工物等製造施設と同一としてはどうかと考えております。

次に、再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲についてです。現行の再生医療等安全性確保法では、再生医療等製品等の適応外使用は一律に法の適用対象となります。今般の改正により、人の生命及び健康へのリスクが薬事承認済みの用法等による場

合と同程度以下のものは、法の対象から除外することとされ、その具体的な範囲は省令で規定することとされておりました。そのような中、先ほど特別研究班の岡田先生より御説明いただいた研究班の報告事項も踏まえ、対応の方向性をスライド 19 枚目にお示しております。現段階において、再生医療等製品等の適応外使用において、承認内の用法・用量等と同程度に有効かつ安全に提供可能な治療として、エビデンスが確立されているものはないことから、リスクの低い再生医療等製品等の適応外使用に対する法の適用除外範囲について、現段階では省令に規定を置かないこととし、今後の研究開発の状況に応じ、将来的に適用除外基準を本部会において議論を行うこととしてはどうかと考えております。

続いて、研究実施に係る手続を行う主体の適正化について御説明いたします。スライド 21 枚目を御覧ください。現行の再生医療等安全性確保法においては、再生医療等研究として行う場合において、研究実施に係る手続は、再生医療等の提供を行う医療機関の管理者が行うこととされております。一方で、臨床研究法ではこれらの手続は研究の実施責任者の責務となっております。これを受けて、研究実施に係る手続について、現在医療機関の管理者が行うこととされている手続のうち標記の項目について、研究の実施責任者が行うこととしてはどうかと考えております。また、第 3 種再生医療等の研究については、実施責任者を置くことが義務とされていないところですが、第 3 種再生医療等についても、実施責任者を置くことが可能である旨を法令上で明確化を行うこととしてはどうかと考えております。事務局からは以上となります。

○福井部会長 ありがとうございます。非常に大量の情報を説明されました。論点の(1)④の再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲について、結論としましては 19 ページの所になるのでしょうか。この 2 点、現在のところエビデンスが確立されているものはないということで、したがって省令に適用除外範囲について規定を置かない、将来的にはそのことについてまた議論を行うという結論になっていますが、委員の先生方から、この(1)④について御質問、御意見はございますでしょうか。よろしいですか。先ほどの議論のところでも内容的にはエビデンスが明確に確立されているものはないということでしたので、対応策としては 2 つ目の○の文書になります。もし、ほかに御意見がないようでしたら、その方向でまとめていきたいと思っておりますので、岡田先生は、この時点でもしよろしければ御退席いただいても構いません。本当にありがとうございました。

○岡田先生 ありがとうございます。では失礼いたします。

(岡田先生退席)

○福井部会長 次に、論点(1)①の *in vivo* 遺伝子治療の具体的範囲につきまして、何か御質問、御意見等はございますでしょうか。6 ページでしたか。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) はい。

○福井部会長 かなり大量の情報が説明されましたので、ちょっと理解が難しいところはあるかも分かりませんが、よろしいでしょうか。山口先生から何かございませんでしょうか。

○山口部会長代理 中身はそれで結構だと思うのですが、6 ページの対応の方向性で、受精胚の生殖補助医療については適用外とされています。これはもうそのとおりでよろしいかと思うのですが、逆に受精胚のほうでゲノム編集適用についての議論をされていて、その場合に、ゲノム編集を禁止すべきであるとして、諸外国と同様、法律で禁止すべきだという意見もあります。その一方で、遺伝子医療臨床研究指針の中ですでに禁止されているので、その禁止規定を使うことが重要だということで、多分、国会でも議論になったと思います。だからそういう意味で、そちらのほうは逆に in vivo 遺伝子治療のほうで書かれている部分があって、別のところでも使われている生殖補助医療、その点は考慮いただければと思います。

○福井部会長 よろしくお願ひします。そのほかいかがでしょうか。

次に、論点の(1)②in vivo 遺伝子治療の追加を踏まえた認定再生医療等委員会の構成要件についてです。御質問、御意見がありましたら御発言いただければと思います。いかがでしょうか。遺伝子治療に係る計画の審査体制を省令に明記するという方向性ではいかがかということです。そして以下のもの、「組換え DNA 技術を用いたウイルスベクター製造等の組換え生物の取扱いについて識見を有する者」と「遺伝子治療の人への影響について十分な科学的知見及び識見を有する者」の二者に必ず参画してもらい、そのような方向性になっています。長村先生、どうぞ。

○長村委員 長村です。これは認定再生医療等委員会でのいいのでしょうか。特定認定再生委員会でのいいのでしょうか。割と現場としては区別して運用されています。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) 長村先生、ありがとうございます。こちら文言上の認定再生医療等委員会というのは、どちらも特定認定も認定再生医療等委員会も含む形になりますが、実務上、遺伝子治療がどういうところに審査されるかというところを踏まえて、特定認定及び認定委員会どちらもどのように参画させていくかを、今後、方向性として検討していきたいと考えております。ですので、審査を行われる体制についてはこの二者を含むような形で省令上位置付けるという方向性で考えております。

○長村委員 了解しました。これは基本的には第1種ですか。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) 現状、(1)の①の所で述べさせていただいた技術に関しましては、基本的には第1種に該当すると考えております。

○長村委員 多分両方持っているような委員会は、構成員を区別されていますので、ちょっとその辺を配慮していただければと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはありますでしょうか。御意見、御質問、よろしいですか。もしないようでしたら、論点の(1)③核酸等を製造する特定細胞加工物等製造施設の基準及び届出についてです。御質問、御意見等ありましたらよろしくお願ひいたします。紀ノ岡先生、どうぞ。

○紀ノ岡委員 大阪大学の紀ノ岡です。よろしくお願ひします。ここのところで書いてることについては恐らく問題はないのですが、一番下の所に書かれている「細胞加工物を

製造する特定細胞加工物等製造施設それと同一としてはどうか」ということに対して、これまで、CPC と言われているところは運用上、無菌という言葉についてよく考えられてきたと思います。今回の場合は環境への汚染並びに操作者へのリスクを考えて、ベクター製産などでは、さらに封じ込めという表現が別途必要になってくると思います。この省令で書くことではないのですけれども、どこか下位の文書で注意事項や Q&A が必要かと思います。あくまでも意見で修正することではないと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。いかがでしょうか。

○山口部会長代理 紀ノ岡先生、御指摘ありがとうございます。多分、ウイルスベクターを使うときには封じ込めが必要になるかと思うのですけれども、もう一方で、ウイルスベクターを使うときは、多分カルタヘナの第 2 種の適用は受けると思うので、そこでの封じ込めというのがカルタヘナの専門家の審査を受けないといけないので、そこで見ていただくところもあるのかなと思いました。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。事務局からございますか。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) ありがとうございます。操作者の健康被害等に関しましては、我々も何らかの形で運用上取り組んでいく必要があると考えておりまして、そうした形で対応させていただければと考えております。

○福井部会長 それは文章化する方向で考えるということによろしいですか。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) はい、そのように考えています。

○福井部会長 それではそのように考えていただくと。松山先生、どうぞ。

○松山委員 ありがとうございます。今の紀ノ岡先生おっしゃった流れというのは非常に正しくて、2 種、オートで作っている場合と、封じ込めの必要な 1 種、あるいは *in vivo* 遺伝子治療製剤というのはかなり製造の仕方が違うので、余りガチガチやると、私たちの考えている作り方と別のもう少しいい作り方があったときに、その技術的な進展を止めてしまうので、余りガチガチに書き込まずに、Q&A という紀ノ岡先生の考え方は私も 100% アグリーです。

そこで参考になるのが WHO の封じ込めのガイダンスがありますし、それを翻訳したものが感染研からも出ていますので、それを参考にしてはどうかということで、Q&A にやっただくと、要はフィロソフィーがある中で、それを十二分に考えて、遺伝子用の CPC を作っていただくことになると思いますので、そのようにしていただくのが、よりベターなのではないかと。紀ノ岡先生に良い御助言を頂いたと思います。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。事務局からよろしいですか。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) 御意見ありがとうございます。その点も踏まえまして、Q&A 等の文章として考えていきたいと思えます。

○福井部会長 ありがとうございます。長村先生、どうぞ。

○長村委員 東大科研の長村です。度々すみません。文言だけのことで、本質ではないのですけれど、特定細胞加工物等製造施設という名前が実はなくて、安確法のほうの施設の

名称が細胞培養加工施設というようになっています。将来的には少し考えられたほうがいいのかと思っています。法制局に出す文言は細胞培養加工施設という文言に。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) ありがとうございます。その点に関しまして、一般の法改正のほうで、核酸等の製造施設と細胞加工物等の製造施設をまとめて、特定細胞加工物等製造施設という形で、改正法において定義されているというような整理になっております。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。そのほかいかがでしょうか。よろしいですか。もし御意見がないようでしたら。

○山口部会長代理 ちょっと前に戻ってよろしいですか。

○福井部会長 どうぞ。

○山口部会長代理 すみません、組換えワクチンの所について、1点確認というか、このような体制でやられるというのは非常に結構だと思うのですが、この2つのところで承認を受けたものが使えるという話になるのですが、実際、組換えワクチンで、エボラのワクチンとかそういうものは増殖性を持ったワクチンだったりするので、多分、普通にクリニックで使われたりすると、カルタヘナはきちんと対応していただかないといけないところがあると思うので、その辺は1つ制限を付けないといけないところになってくるのかなと思いました。以上です。

○福井部会長 その点について、配慮していただくということでもよろしいでしょうか。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) こちらはワクチンの除外という対象になったとしても、カルタヘナ法に係るものについては変わらず対象となりますので、そのような形で整理されているかと思います。

○福井部会長 そのほかいかがでしょうか。もしほかに御意見がないようでしたら、次に、論点の(2)その他の所で、研究実施に係る手続を行う主体の適正化についてです。御質問、御意見がありましたらよろしく願いいたします。よろしいですか。ここに対応の方向性が書かれています。もしほかに御意見がないようでしたら、次に進みたいと思います。事務局より、更に御説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) 続きまして、資料1-4を御覧ください。再生法のQ&Aについて御議論させていただければと思います。まず1点目ですが、先進医療に係る再生医療等提供計画の審査についてです。こちらは、第93回の再生医療等評価部会で部会の委員より御発言があったところで、先進医療技術部会・先進医療会議で指摘・修正があった事項について、現行では再度、認定再生医療等委員会での修正事項に関する審査を要しているところですが、軽微な変更の範囲であれば先進医療の審査後の認定再生医療等委員会での審査を簡便な審査とすることは可能か、という趣旨で御意見がありました。

臨床研究法においては既にQ&Aで先進医療に係る審査の後の計画は、認定臨床研究審査委員会で簡便な審査等で差し支えないという記載がなされていることも参考に、再生医療等安全性確保法においても、先進医療に係る審議で変更された再生医療等提供計画につ

いては、軽微な変更の範囲であれば、簡便な審査が可能であることを明確化させる Q&A を新設してはどうかと考えております。

2 点目としては、医師の減員に係る再生医療等提供計画の審査についてです。再生医療等安全性確保法下で提供される再生医療等提供計画については、医師・歯科医師が減員になる際には、安全性に関わる事項として認定再生医療等委員会での提供計画の変更に係る審査が求められるところ、現行の Q&A では医療機関の管理者がその減員の内容が再生医療等の実施に係る安全性に関わらないと判断した場合には、その判断理由を添付した上で、「軽微な計画の変更」として委員会に通知することでも差し支えないとされているところ

です。一方で、実態として客観的には安全性に関わるのではないかと推察されるような医師等の減員があったにも関わらず、「軽微な計画の変更」として認定再生医療等委員会へ通知がなされているケースがありました。

第 88 回の再生医療等評価部会においては部会委員より、医師の変更に係る計画変更の説明に当たっては、この変更による再生医療等提供計画への支障がないことが具体的に説明され、委員会や部会で確認されることが重要であるという旨の御発言もあり、事務局としても、今後の審査について参考にしたいとの議論がなされたところです。

このような議論を踏まえ対応案として、当概 Q&A において、医師の減員は基本的には再生医療等の安全性に影響を与えうる計画の変更であること、その上で医療機関の管理者が軽微な変更と判断する場合においては、様式第 3 にその具体的な判断理由を明記することとし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 ありがとうございます。ただいま説明された件につきまして、何か御質問、御意見等ございましたらよろしくお願ひいたします。いかがでしょうか。このスライドにあるのが対応の方向性ということになります。よろしいでしょうか。もしほかにないようでしたら、45 分ほど時間がかかりましたが、これまで政省令等の改正につきまして、本部会として了解するというところにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。次の議題につきまして事務局から説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課専門官(右近) 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いたします。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 URL から再度入出をお願いいたします。入出確認等に 5 分ほど時間を頂きますので、御了承いただきますと幸いです。

○福井部会長 よろしくお願ひします。

○福井部会長 ありがとうございます。再度の入室の手続、ありがとうございます。それでは、議事を進めたいと思います。議題 2-1、医療法人健康みらい RD 歯科クリニック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と資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課主査(森田) 本件については、利益相反の取扱いに関する規程に基づき、不参加となる委員はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は「他家歯髄幹細胞による根管治療後の歯髄再生治療」です。本件は、第 95 回再生医療等評価部会において審議され、継続審議となったものです。資料は資料 2-1-1 から資料 2-1-62 となっております。

事前に御質問を頂きました委員の先生方、誠にありがとうございました。事前質問に対しては申請者から適切に回答を頂き、資料 2-1-61 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お願ひいたします。事務局からは以上です。

○福井部会長 それでは、提供計画の説明のために申請者の先生方入室していただきます。関係の 3 名の先生方、実施責任者の中島美砂子先生、久保秀樹先生、三木成一郎先生の 3 名の方々です。どうぞ、入室の確認をお願いします。

(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、10 分程度で説明をお願いできればと思います。よろしくお願ひします。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 よろしくお願ひします。RD 歯科クリニックの中島美砂子です。6 月 14 日の御審議並びに貴重な御意見を頂きまして本当にありがとうございました。本日は御意見に対する計画の変更点に対して、順に御説明させていただきます。個別の図書の変更点の説明は割愛させていただきます。

まず、ドナーとして抜去される乳歯の歯根は、吸収により歯髄が露出して、口腔内細菌に汚染されているということなどから、適切でないため除外すべきという御意見を頂きました。したがって、臨床研究における感染リスクを最小限にするために、また、小児は 2 回の血液検査で、ウイルス検査をすることに対する精神的・肉体的な負担が大きいことから、乳歯は対象から除外しました。これに伴い、ドナーの抜歯時の年齢を 7 歳以上から 18 歳以上に変更しました。また、代諾者からの同意・署名の欄を削除して、アセントの説明を削除しました。

次に、仮封材の脱離は有害事象として評価すべきという御意見に対しては、仮封材脱離、患歯の破折、急性上気道炎、肺炎、インフルエンザなどの感染症についても、有害事象として取り扱うことにしました。それらも含めまして、有害事象の因果関係の評価の過程で、重症度の判定や細胞移植に起因するものかどうかを、レシピエントの状態、行動、既往歴、併存疾患、併用薬、併用療法、治療と有害事象の発生との時間的關係などを勘案して判定しまして、症例報告書に記載することにします。

またウイルス試験を、NAT 法などを用いた血液検査で 2 回実施することにします。血液検査の 1 回目は抜歯時前日または当日に行い、2 回目は HTLV のウインドウ・ピリオドを考慮して、抜去後 75 日以上経過後に行います。血液検査は抜歯を行う歯科医院が近隣の医療機関に委託して、契約している臨床検査会社の BML で検査していただきます。検査結果は、医療機関から抜歯した医院に送られて、適格性の判定書として個人情報を除いて、

す。何か申請者の先生方への追加の御質問なり、御指摘がありましたら、よろしくお願ひします。松山先生、最初にお願ひします。

○松山委員 先生がベーシックリサーチから始められて、長い時間を掛けて最後に自分の手で患者さんに届けようとする姿勢に、非常に感銘を受けております。今回のウイルスに関して、HIV や HBV などいろいろ調べていらっしゃると思うのですが、歯に関しては、例えば水痘ウイルスのようなものが先行感染していないのか。要するに、三叉神経の支配領域にあることによって、かなり特殊なウイルスを否定する必要性がないのかどうか。もし、ないという科学的な根拠、あるいはそういう報告がないということをお願ひして先生が御存じであれば、教えていただければ有り難いと思ひます。お願ひします。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 歯に特異的なウイルスに関してのデータとしては、私のほうで持ち合わせてなく、その報告も聞いたことがありません。それが、どのように再生治療に影響を及ぼすかも、それが細胞にくっついてそのまま増えていくかどうかというのもちょっと分かりませんので、もう一度機会を頂いて調べることをしたいと思ひます。

ただ、この再生医療の安全確保法で規定されているウイルスの種類の方法ですということ、基本的にはそのように考えております。

○松山委員 ありがとうございます。実は、先生のお作りになった細胞は、結構 MSC から距離が遠くて、XXXXXXXXXXが発現しているというように見させていただいたので、恐らく神経堤由来の幹細胞なのか、神経に近い細胞だと。そうすると、帯状疱疹のウイルスが結構潜伏感染している可能性もないのかと思ひています。それがもしないということになれば、従前の血液系で伝播するようなウイルスのみのチェックでよろしいのではないかと思ひました。

特段頭の片隅に入れていただければよくて、これを持って帰って再検討してくださいというわけではないので、御安心いただければと思ひます。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 患者様の既往歴を聞くときには、しっかりその辺りも追いかけておきたいと思ひます。ありがとうございます。

○福井部会長 小野寺先生、その後、佐原先生お願ひします。

○小野寺委員 日本歯科医師会の小野寺です。事前の質問にもいろいろお答えいただいて、大変感謝しております。3点ほどお聞きいたします。まず1点目なのですが、今回ドナーから乳歯を除外したということで、そうすると事前に聞いていた症例が■あるということなのですが、では永久歯に限定すると大体何症例ぐらいになって、また結果として、成功率などはどうであったのかを教えていただければと思ひます。それが1点目です。

2点目は、移植先の年齢等いろいろあるのですが、症例の歯髓を見ると結構大きい歯髓だということを感じました。やはり、移植元の歯髓の大きさは、加齢とともにどんどん細くなって小さくなったりすると思うのです。それに関しては、特にどのぐらいの歯髓腔の大きさ、大きければいいのか、小さければいいのかというような基準のようなものがあれ

ば教えていただければと思います。

3 点目なのですが、そもそもの話なのですが、もともと歯の移植というのは自家移植では、今は OK で一般的に行われていることなのですが、他家移植については拒絶反応が強いので今はもうほとんど誰もやっていないという状況だと思うのです。歯髄に関して、今回は他家移植でやるという試みなのですが、そのような拒絶反応について、そんなにうまくいくのかという素朴な疑問があるのですが、その点についてももし知見があれば教えてください。以上です。

○福井部会長 中島先生、よろしくお願いします。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 まず、乳歯を使った歯髄幹細胞を移植した自家の例としては、今は■症例移植しておりますが、乳歯由来の細胞を移植した例というのは、私の記憶ですと■ぐらいであったと思います。非常に少ないです。

それから 2 番目に、高齢とともに歯髄腔が小さくなって、歯髄腔が小さくなることと歯髄再生にどう関わるかということなのですが、高齢になると確かに年齢とともに歯髄再生は悪くなるのですが、歯髄腔が小さいからということではなくて、高齢の年齢ということと関係しているので、歯髄腔の大きさという歯の種類によっては非常に若くても細い根管はありますから、そういうことは関係ないと思います。年齢とともに、一般的に全身的にだんだん再生能力が衰えていくということと同じことになります。それに対しては、一応私のほうで対策は立てていることはあります。

3 番目に、自家の移植は OK で、他家移植に問題があるのではないかということなのですが、実際問題私が調べた人の間葉系幹細胞の局所移植の例ですと、この細胞に起因した有害事象は■例ぐらいのうちで細胞に起因したものではないということでした。それから、私どもでイヌの歯髄再生治療を他家の細胞を使ってかなりたくさんこれまで行っておりましたが、1 例も有害事象がありませんでしたので、歯に対して拒絶反応などの問題が生じることは、確率的には非常に低いと考えています。以上です。

○小野寺委員 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。それでは、佐原先生、お願いします。

○佐原委員 日本医師会の佐原です。本質的な問題ではないので恐縮なのですが、説明の中でショック時にエピペンを使われるとあったように思ったのですが、基本的にエピペンはアナフィラキシーを発症した患者さんが自ら注射するための器具で、医療機関で使われるものではないと思っているのですが、もし使われるのであればアドレナリンシリンジというのがありますし、そちらの方がいいのかと思いました。以上です。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 ありがとうございます。一応、私のほうではエピペンを使うことを考えておりましたが、先ほど御紹介いただいたもののほうがもし使い勝手が良いようでしたら、そちらに変えたいと思っております。

○佐原委員 使い勝手というよりも、医療機関で使うとすればという意味です。そこは、ちょっと確認していただければと思います。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 松山先生、どうぞ。

○松山委員 今の点で、歯科クリニックで、いわゆるアドレナリン投与というものを歯科医師が行っていかどうか、法令上の解釈は難しいと思います。そこを少し議論しなければいけなくて、平成 15 年の健康局総務課長補佐覚書というものがあって、それが医療行為と歯科行為の峻別をした覚書で、結果的にそれが通知になっているわけではないのですが、いわゆる医者が行うような行為を歯科医師はできない。一方で、歯科医師が行う行為を医師はできないという切り分けになっているはずなのです。この部分が、緊急避難的にいいのかどうかの解釈が難しいので、医政局の中で情報収集をしていただかないといけないのではないかと、今気づきました。佐原先生のコメントで、法令上にやっていいことと、やってはいけないことというのがあるので、ここは厚労省に調査をしていただきたいのですが、いかがでしょうか。

○福井部会長 事務局、お願いします。

○医政局研究開発政策課主査(森田) 事務局です。松山先生、ありがとうございます。御指摘の点については、今回は歯科診療の延長上のことですが、一応所掌している所が医政局の歯科保健課になりますので、我々のほうで確認させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○松山委員 恐らく所掌は総務課になるかと思うので、両方ともに合議をかけておいていただければと思います。

○福井部会長 そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。山口先生、お願いします。

○山口部会長代理 いろいろな試験法、特にウイルスや感染因子の改正を頂き、ありがとうございました。おおむね、これで妥当かと思いつつ、1 点マイコプラズマ否定試験については確認をされるということで、細胞によってマイコプラズマの抽出効率が違いますので、それは是非確認をしていただければと思います。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 はい、是非行います。ありがとうございました。

○山口部会長代理 よろしくお願いします。

○福井部会長 ほかには、いかがでしょうか。よろしいですか。ただいまのアドレナリンのことを含めて、ウイルスの確認などもあり、この時点では座長預かりということでもよろしいですか。それとも、もうこのままお認めするということでもよろしいですか。すみません、申請者の先生方にまず退室していただくということで、その後結論を出したいと思います。恐縮です。

○医療法人健康みらい RD 歯科クリニック中島先生 ありがとうございます。失礼いたします。

(申請者退室)

○部会長 それでは、ただいまの説明について御意見、御質問等、委員の先生方から伺います。すみません、私のほうがちょっと先走ってやってしまいました。いかがでしょうか。幾つか確認してほしいという御意見もありましたが。

○委員 よろしいでしょうか。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 先ほど、■■■
ですが、確かに私も気になるのですが、例えば今、肝炎ウイルスで一番発症頻度が高いのは、E型肝炎なのですね。CやBよりもEのほうがものすごく多くなっており、特に大都市はすごくE型の抗体病成立が高いのです。ただ、このような影響もあってもっと対象を広げないといけないと言ってしまうのか、それともE型肝炎はタイプ3ですと、多くの人が無症候、そんなにひどくないと。ですから、タイプ4になると重症化する可能性があるのです、そういった意味では4は割と北海道に限定されており、あとは特に地域があるのですが、全ての一過性のウイルスの感染を調べろという話ではなく、その辺りの■■■先生の御意見も聞きたいのです。

○委員 今の所は、かなり私も気になっているのですが、実は薬事の規定で明確にBとかCと書かれていて、それ以外のものはやらなくていいかのような文章になっているところが最大のネックで、まさかEがここまで出てくるとはというのがあって、JBの先生も含めて話をしても、やはり何らかのアクションを起こさなければいけないのではないかなというのがあります。

ただ、そのこのところを、ではやってくださいという形にするのか、あるいは例えば承認するけれども、ただし条件としてここに記載以外のウイルスに関しても、配慮した上で実施するというような形で手当をしておくのか、いずれか対応できるのかと思っております。

余り科学的にウイルスのことを知らない人たちが生物由来原料基準を書いているので、しかも皆余り論文を読んでいないので、今は何がトレンドとして新しいウイルスが出てきたかというのを分からずに、10年前の知識でレギュレーションを書いてしまっているのです、ただ、それを今変えろというわけにいかないですから、できることとして最大限はそこかとは思っています。私の落とし所については、そのようなところかと思えます。

この部分は、レシピエントへの利益というものをどうお考えになるかというのは、委員の先生方の御意見を伺えれば有り難いです。以上です。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、どうぞ。

○委員 先日、欠席したのかと思って見ていたのですが、1つ■■■先生にお尋ねしたいのですが、今どきなぜHIVはPCRをかけられないのかがちょっとよく分からない感じです。TaqManか何かやったら確実と思うのですが、ここで抗体検査にこだわっているのかというのを■■■先生に教えていただきたいです。

それから、説明同意は2段階になっているのですね。ここで参加協力をやったら、施設で詳細の同意文書がまた出てきて、同意するとなっていて、何となく研究の被験者になる

から同意してくださいと、いつもある同意の仕方とは流れが違っているような。これも語感の問題なのですが、何となくそこがすっきりしないという印象を持っていて、それがどうかというのは気になった点でした。以上です。質問と感想みたいになってしまいました。すみません。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 ■■■先生がおっしゃるように、E型肝炎については、もう日赤がルーティンで個別 NAT をやっているぐらいなので、本来はできるだろうと思うのです。ただ、今これを求めると、一般的に日赤はもう十分な検討をされた上で導入していること、また抗体陽性率は高いのですが、ゲノム陽性はそんなに高くないのです。ですから、その辺りはどうかというのは少し悩ましいところです。ただ、その代わりとっては何ですが、例えばドナーにいろいろ問診をするというのは有りだと思ふのです。生食をしていないかというようなものです。結構ヨーロッパなどでは、レバーペーストなどで感染しているのではないかと。そういうことがあります。ですから、そのような所の補完的な問診などをやるのも1つ手かなと。

ただ、もう1つ自信がないのは、歯髄にどれだけウイルスがいろいろ循環するかということについては全く情報がなくて、ただ血液循環しているとバイレミアを起こすウイルスというのは入ってくる可能性がある、それ以上のことは私も言えないです。

○委員 それから、HIVをPCRにしない理由は何なのですか。

○委員 E型肝炎はPCRでももちろん得られて、陽性の場合には大体 10^3 ぐらいです。

○委員 HIV-2のほうですが。

○委員 HIVは、今回 NAT だけでなく抗体検査もされていますので、抗体検査でかなり捉えられるのではないかと気がするのですが。

○委員 普通にPCRのほうが安全な気がしているのですが。

○委員 PCRでHIV-1はDetectionできますが、HIV-2はその配列の違いからDetectionできない可能性がありますし、Mutationがあるともものすごく感度が落ちるので、むしろ日赤なども抗体検査とNATを併用してやると、割とカバー率が高いということかと思ひます。

○委員 併用するということですね。ありがとうございます。

○部会長 ありがとうございます。

○事務局 すみません、今の点について、HIV-1は計画上NAT法を使うことになっております。以上です。

○部会長 そのほか、いかがでしょうか。■■■先生、どうぞ。

○委員 今の議論を聞いていて、■■■先生にお伺いしたいのですが、科学的に差が出るということと患者さんにとってメリットがあるということは、かなり違うと私は思っているのです。そのときに、科学的に差が出るけれども、患者さんにとってメリットがある医療であるかどうかという視点のトレードオフと、それから今回B型肝炎やC型肝炎などでウイルスに関して分からないことが若干あるというところのトレードオフで、どう考えてい

ったらいいのかということ、もう少し学生の頃に真面目に歯学系の勉強をしておけばよかったですと思うのですが、先生の御意見をお伺いできれば非常に有り難いと思うのですが。

○委員 ■■■です。確かに、そう問い詰められると私もちょっと困るところがあるのですが、基本的には我々が臨床をやっている患者さんのメリットになるということと天秤をかけて考えていくので、やはり感染症に関しても、ある程度可及的に無菌にする、可及的にそういうリスクを減らすということは考えますが、絶対ということはずないと思われるので、ある程度のリスクを考えながら進めていくというのが実際の臨床だと思います。

ただ、これはちょっとここで話していいかどうか分からないのですが、今回の歯科の治療法に関しては、実はいろいろな大学の先生やアカデミアの先生にいろいろとアンテナを広げたのですが、実はどこの大学でもほとんどこういう治療法をやっているという話が全く入ってこないのです。ですから、感染どうのこうのという話については、いろいろとやられているとは思いますが、治療法の確立として本当に大丈夫なのかというのは、まだ少し疑問があるのかと思っています。すみません、こんな話しかできないのですが。

○部会長 ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。事務局から何かありますか。■■■先生、どうぞ。

○委員 先ほど御指摘があった説明同意文書なのですが、私もよく分からなかったです。1回説明して同意を前にもらって、また説明して後でもらうという形でよろしいのでしょうか。2回説明するという、そういうことでしょうか。すみません、先ほど聞けばよかったのですが。普通でしたら、始まる前の説明同意文書があって同意して、その説明の後にまた違う説明をして同意するのが通例だと思うのですが。そこの点が確認できればと思った次第です。

○部会長 事務局で確認できますか。

○事務局 ■■■先生、ありがとうございます。事前審査前の同意文書と、細胞移植前の同意文書が2つあるという御指摘かと思えます。御指摘の点としては、どちらか一方でいいのではないかといった話でしょうか。すみません、確認させていただければと思います。

○委員 どちらか一方でいいというわけではなく、念のために同意書を2通頂いて2回とすることで心変わりをしないかを確認するという趣旨なのか。2通ある趣旨が分かりません。何らかの理由で2通必要だということであれば必要なのだと思うので、その説明の仕方を含めて確認いただければと思います。

○事務局 承知しました。そちらの点については、事務局で申請者に確認させていただきたいと思えます。その後に、先生にお伝えさせていただければと思います。

○部会長 よろしくお願ひします。■■■先生、どうぞ。

○委員 今の点なのですが、やはりこの文書が、例えば患者さんが参加したときのいろいろな注意点の話と、研究に協力しているというお願いの話が混ざっていて、先ほど治療法としてどうかというのはありましたが、通常は例えば期待であってもこういう利益がある可能性があるけれどもエビデンスはないですよというのがあり、デメリットとしてリスク

が説明され、お願いしますと。その後に、この研究に参加する場合は、こういうことがありますよということで、割ときちんと分けて書いてあって、患者がどこに同意しているかということが分かりやすいような構造に同意文書はなっているのですが、今回の同意文書はその構造が崩れているので、何か必要十分なことは書いてあるようにも思えるのだけれども、しかしながらこのパラグラフが一体何を同意しているか分からないような曖昧な感じになってしまっているのが気になりますね。先ほど私も聞こうかと思いましたが、文書の書き方問題のような話になってしまうので、ですから2段階というのは結局実施施設でもう1回確認するかということですので、そこは事務局で確認していただいて、こういう場合はどういう形になるかということと、やはり一本化して明確に何に同意して、リスクが何で、期待されるメリットがこれで、この期待はこういう先行研究があるから、こういう推論をしたら期待されるという構造に、同意文書の構造を見直したほうがいいのではないかという印象というか、見直すべきではないかと思いました。以上です。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、どうぞ。

○委員 私も、最初の同意文書と2番目の同意文書の齟齬があったときにどうするのだろうと思ったのです。最初は同意していいと思ったけれども、2回目は同意しないといった場合に、今、■■■先生がおっしゃったように、何に対して同意したかという関連が不明確になると思います。そういう意味では本当に同意したと言えるのかというのは、私も疑問であるということです。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、どうぞ。

○委員 同意文書は、やはり最も本質的なところで、理解できないように書いてあるというのはよくないと。しかも、今回■■■先生がおっしゃるように、全く一般的な医療ではないし、研究だからということはあると思いますが、一般的な医療になっていくのかどうかというのも、若干よく分からないというところがあり、やはり丁寧に書いていただくほうがいいと思います。ここは、もう少し分かりやすく。分かりやすくといったら、本人たち、やはり、医師、歯科医師の立場からいうと分かりやすいということと、患者さんから見て分かりやすいというのは全然違う話なのです。ですから、今、■■■先生がおっしゃったようなロジックというものを使って、もう1回修正してくださいと。私どもに回答するのではなくて、修正してくださいと。

それから、加えて今回ドナーサイドの説明同意文書と、レシピエントサイドの説明同意文書があって、恐らくドナーサイドもドナースクリーニングするためのエンロールの同意文書と、それで永久歯を抜いて提供するときの同意文書と2つ必要なはずで、都合4通の説明同意文書が必ずあるはずなのです。そのところで、本人たちがどこまで整合性が取れているのかは分からないので、今の所をもう少し、こうこうこうすればもう少し分かりやすくなりますというアドバイスに近い形で、この部分をお返ししたらいかがでしょうか。提案です。

○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。よろしいですか。今、

■■■■先生が正にまとめられました。詰める点が幾つかありますので、特に同意文書については御指摘を踏まえて、修正をお願いするということで、その上で再生医療等提供基準に適合していると認めるかどうかを決定したいと思っておりますので、今回は座長預かりにさせていただきたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。また、相談させていただく点があるかと思っておりますので、委員の先生方にはそのときにはよろしくお願いたします。

それでは、議題 2-2、東海大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画に移ります。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と、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) ■■■■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定に基づき、恐れ入りますが、御退室願います。

(■■■■委員 退室)

それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は「変形性膝関節症を対象とした次世代同種軟骨細胞シート(NACS)の安全性を評価する臨床研究」です。資料は資料 2-2-1 から資料 2-2-29 となっております。事前に御質問を頂きました委員の先生方、誠にありがとうございました。事前質問に対しては、申請者から適切に回答を頂き、資料 2-2-28 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、よろしくお願いたします。事務局からは以上です。

○部会長 それでは、提供計画の説明のため、申請者の先生方入室いただきます。関係の 3 名の先生方ですが、実施責任者の■■■■先生、■■■■先生、■■■■先生の 3 名でございます。入られましたか。それでは申請者の先生方から 10 分程度で御説明をお願いいたします。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 ありがとうございます。東海大整形外科の■■■■です。この画面からは准教授の■■■■と、別画面からは■■■■さんが入っております。

それでは、発表させていただきます。画面を共有させていただきます。画面は見えていますでしょうか。

○部会長 はい、見えています。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 それでは、よろしくお願いいたします。「変形性膝関節症を対象とした次世代同種軟骨細胞シート(NACS)の安全性を評価する臨床研究」について説明させていただきます。私たちは変形性膝関節症の再生治療にターゲットを絞っております。

このように外傷性の軟骨欠損、あるいは離断性骨軟骨炎ですと、周りに正常な軟骨が残っておりますが、変形性膝関節症ですと、このように全体的に擦り減って、正常な軟骨が無い状態です。このような正常な軟骨が残っているところには、このように同種の軟骨チップ、これは海外で売られているものですが、こうやって敷き詰めたりですとか、あるいは骨膜でパッチ状にしたり、コラーゲン膜で覆ったりと、日本でも再生医療等製品がありますけれども、こういった治療法が可能で。

一方で、このように全体が擦り減った軟骨に対してどうやって治療するかというと、やはり同じ材形では無理なので、私どもは細胞シートに着目しております。これがアンメットメディカルニーズとっております。

我々は自己の細胞シートで既に臨床研究を経て、先進医療まで行っておりますが、今回、申請しているのは同種の軟骨細胞シートでして、こちらも臨床研究で既に 10 例の患者さんに移植をしているものです。この治療法は、O 脚を矯正する高位脛骨骨切り術という、アライメント矯正をする手術がありますが、それと同時に、細胞シートを骨髄刺激とともに移植するというようなやり方で行っているものです。

これは今まで東海大で実施してきた臨床研究です。自己細胞シートは今、臨床研究を経て、先進医療 B として実施しているところです。同種細胞シートが先行研究であるのですけれども、今回の臨床研究では、この同種細胞シートと同一の評価項目で安全性の評価を実施しようとするものです。

これは AMED の委託調査で、NTT データ経営研究所がまとめたものです。横軸に軟骨の重症度、縦軸に治療法、外科的な治療や保存療法などがありますけれども、私どもはこの変形性膝関節症の中でも、手術が必要なぐらい重症度の高位脛骨骨切り術と同じ適合の患者さんに併用して、この手術に併用して細胞シートを移植するというやり方で今まで行ってまいりました。

これまで行ってきた細胞シートで、自分の細胞ですと、健常部を犠牲にしなくてはならないですとか、作成できる細胞シートの数にばらつきがある、また高齢者では少し細胞の出来が悪いというものがありますし、同種の細胞シートですと、手培養で培養するために、手術ごとにコスト面の課題があります。

今回、XXXXXXXXXXとともに、次世代同種軟骨細胞シートというものを開発しようとしておりますけれども、これを用いることで、凍結保存してある細胞を使用するため、軟骨を臨床研究では採取しなくていいということ、安全面と有効性が既に評価されたドナー細胞を使用するという事です。自動培養装置による作製が可能になりますので、コストの削減が期待できるということが分かります。

臨床研究の概要です。これは先行する同種細胞シートの臨床研究とほぼ同様です。赤字になっているのは、当初 80 歳未満と、先進医療で実施している自己の細胞シートが 80 歳未満でしたので、80 歳としていましたが、委員の先生からの御指摘を受け、対象年齢を先行する臨床研究と同じに変更しようと思っております。また今回、統計的な解析等はありません。4 例しかありませんので。そのときに副次的評価項目としても、安全性として非重篤な有害事象の種類、発生頻度、割合というものを委員の先生方からのご指摘で加えております。

概要です。ドナー細胞は既に臨床研究でストックして、品質安全性に関する適合性試験を実施して、全項目で適合判定となった細胞を使います。前の先行研究と比べて凍結保存の期間が違うというものです。NACS の作製は、XXXXXXXXXXの自動培養装置を用いて作製

します。移植は高位脛骨骨切り術と併用して移植を行います。これも先行する臨床研究と同じものです。

経過観察項目等です。すみません、こちらにも誤字がありまして、プラマイ 8 週となっておりますけれども、ここは 1 週と 2 週の間違いです。申し訳ございません。評価項目はこれまでの臨床研究と全く同一のもので評価するという立て付けになっております。

先行研究との違いです。ここのドナー細胞は、既に臨床研究で用いたものを今回用います。凍結保存期間が違うということです。手培養ではなく、今回、自動培養装置で細胞シートをたくさん作ります。これは■■■■さんの自動培養装置の■■■■を使って行います。大量培養の自動化を実現したもので、完全閉鎖系で消耗品による無菌環境の確保ができたものです。NACS の大量製造に関しては、培養容器を東海大と■■■■さんの共同研究で開発しております。従来の手技培養と同等の特性と有効性を示すことを非臨床試験で確認しております。こちらは後で示します。

NACS とこれまでの同種細胞シートの特性比較です。細胞シートを構成する細胞数あるいは培養液に差はありません。発現する細胞表面マーカー等も差はありません。厚さも変わらず、軟骨の再生に重要な細胞シートが分泌します TGF β 1 の産生量にも違いはありません。各種染色も特に大きな違いはありません。動物モデルでの有効性評価に関しては、大学では実施せずに、第三者機関のメディフォードに依頼して実施しております。

この群間は、ディフェクト群と NACS の接着輸送群と剥離輸送群、そして従来と同種細胞シート群となっております。この接着輸送というのは、培養容器に接着した状態で運んだもの。こちらは剥離して細胞シートにして運んだものです。こちらは信頼性保証証明書になっております。

結果です。修復組織は、硝子様の軟骨で再生しているのが分かります。従来法と比べ、Upcell と書いてあるのが従来と同種軟骨細胞シートですけれども、特に大きな差がないということが分かっており、ディフェクト群と有意差をもって修復効果が高いと、組織学的なスコアで確認されております。

今回この NACS による変形性膝関節症の臨床研究を行うことで、同種細胞シートと同様の安全性、有効性の評価をさせていただきます。これによって、作業者のスキルに依存しない安定した製造、大量製造による低コスト化、受託機関への製造委託が容易になると考えます。同種細胞シートの安定供給が実現できれば、今後、長期保存法の確立とともに、展開が容易になると思っております。

少し先行研究のことを紹介させていただきます。こちらは先の第一種再生医療等提供計画で行ったものですが、多指症由来の患者さんの細胞をストックしておいて、品質と安全性を評価して異種同所性移植モデルで有効性も評価したものを凍結保存します。それをこの治療を受けられる患者さんが入院予定日になったところから逆算して約 3 週間前から培養を開始して、細胞シートを作製し、この高位脛骨骨切り術とともに移植するという臨床研究を先行研究で実施しております。

これは多指症の患者さんですけれども、赤ちゃんのこの指は、まだ関節の形成がきちんとなっていないけれども、こちらが指で、こちらが足ですけれども、成人と比べると、この部分から取った軟骨は、骨になるか軟骨になるかという非常に安全な細胞であると考えております。

先の臨床研究のときに、安全性評価を成育医療センターの■■■先生、あるいは■■■研究所との共同研究で安全性について確認しております。多指症由来細胞は、パッセージ 12 までアレイ CGH でコピーナンバーバリエーションの異常や、あるいは G バンドで異常を認めませんが、変形性膝関節症の人工関節のときに取った軟骨ですと、このようにトリソミーやアレイ CGH でも、こういった異常なバンドが出るのが分かっております。これも先の臨床研究のときですけれども、NOG マウスの皮下に移植して腫瘍化しないことも分かっております。こちらはルシフェラーゼを強発現するラットから発光する細胞シートを複製して、移植して経時的に 21 か月フォローしたものですけれども、他臓器へ転移しないことが分かっております。

臨床研究の先ほどの結果です。10 例に移植して、3 年間のフォローアップを完了しているところです。20cm² 以上の大きな軟骨欠損にも適用可能ということが分かっております。発表は以上になります。どうぞよろしくお願いたします。

○部会長 ありがとうございます。それでは委員の皆様、ビデオをオンにさせていただいた上で、質疑応答に移りたいと思います。委員の先生方から申請者の先生方に追加の御質問、あるいは御指摘等がありましたら挙手機能を使って意思表示をお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。■■■先生、どうぞ。

○委員 御説明、ありがとうございます。提供者が 0 歳から 5 歳になっております。いろいろ見てみますと、多指症の手術をするのが 1 歳頃から 2 歳ぐらいまでということで、今回、5 歳とした理由が何かあれば教えていただければと思います。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 ありがとうございます。先の臨床研究のときにそのように書かせていただいて、今回、新たに細胞を確保するというのではなくて、先の先行研究で既にストックされている細胞を使わせていただくということで、一応、このような表現にさせていただきます。お答えになっておりますでしょうか。

○委員 ありがとうございます。実際、1 歳とか 2 歳で 5 歳というお子さんは少ないという理解でよろしいでしょうか。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 そうですね。少ないですね。大体 1 歳まで、1 歳前後という患者さんが圧倒的に多いです。

○委員 ありがとうございます。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 ありがとうございます。

○部会長 それでは、■■■先生どうぞ。

○委員 ありがとうございます。今、■■■先生がおっしゃったのと同じ所で、多指症のお子様から手術時に廃棄する軟骨を頂いて培養すると。培養して既にストックしたものを、

今回この研究において原料として CPC で受け入れて、初めて再生医療法下に入ってくるという形になるという解釈だと思います。

一方で、従前の臨床研究が行われたから大丈夫というわけではなくて、そのときから期間がたっているので、実際に受入基準を作っておかないといけないかなと思うのですけれども、そここのところをまず 1 点目教えていたきたいのですが。

○部会長 ■■■先生。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 すみません、ちょっと音声途中で途切れてしまっ

て。

○部会長 では、■■■先生、もう一度。

○委員 ありがとうございます。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 申し訳ないです。

○委員 先行研究で作られた軟骨細胞を原料として、この研究で受け入れて CPC で製造していくという臨床研究であるという形で理解いたしました。そうすると、実際、この臨床研究の中でしっかり見ていくところは、原料を受け入れて以降、下流という形になると思うのですけれども。委員会で原料の適切性を評価されることになるのだらうと思います。この適切性として臨床研究で OK だったというところから、期間が一定程度空いているので、ストックの期間で細胞が変性していないかどうかということも受入れとして何らかの形で基準を設定しているか、あるいは、それに対して特定認定のほうで議論しているかと思うのですけれども、その点はいかがでしょうか。

ウイルスに関しては、多分、先行研究の上で徹底的に解析されているので大丈夫だと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 ありがとうございます。■■■先生が御指摘のとおりだと思います。臨床研究で適合性は安定しておりますけれども、おっしゃるとおり保存の期間が異なっておりますので、やはり、そこはしっかり見ていかないといけないと思っております。

ただ、臨床研究を実施するときに規格を設けておりますので、その部分でしっかり見ていくということです。規格自体は先の臨床研究と大きく変わるものではありません。

○委員 ありがとうございます。もし、将来的に薬事を目指すのであれば、この部分で先行させて保存安定性試験をやって追いかけてロットのほうで使っていくとかという考え方があると思うので、そここのところは頭の片隅に入れていただければ有り難いです。

あと、もう 1 点、先生、統計解析の部分が何箇所か出ているのですけれども、必ずどの解析手法でやったかというのをやっていただかないと、その解析手法が正しいかということが判断できないです。

実は、再生医療の領域で誤った統計解析が行われている論文がかなり多くて、特に 3 群を越える場合、通常の t 検定ではできないのですが、t 検定で行っているような論文もかなりあります。それから、本に出されるときには必ず、どの統計解析手法が使われたのか

して採りました。2024年になると、7年だから8歳ぐらいになっているということになると、同意はあるとしても、アセントはいるのかなと思ったのですが、その点は御検討されたのでしょうか。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 正直、今回のものは前回、臨床研究で採ったそのものの細胞を使うということですし、提供されたドナーの方の年齢のところまでは、正直、まだ7、8歳でアセント取ったほうがいいのかないところでは、ちょっと分かりかねたのですが、まだ、そこはやっておりません。

○委員 分かりました。6歳ぐらいから説明するという事になっていますのでそこまで必要ではありません。ただ、既に細胞を採られているのと、多分、多指症だったということについて親御さんに説明されていない可能性もあるかと思えます。ちょっとその点が気になったということをお願いさせていただきました。ありがとうございます。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 ありがとうございます。先生のお話ですと、もし親御さんに同意を得て説明したほうがいいのかないというものであれば、お子さんに説明したほうがよいということによろしいでしょうか。

○委員 はい。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 分かりました。その辺、ちょっと検討させていただきます。

○部会長 ありがとうございます。■■■■先生、どうぞ。

○委員 聞こえますでしょうか。

○部会長 はい。

○委員 ■■■■先生どうも、素晴らしい研究、非常に期待していますので頑張ってくださいと思います。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 ありがとうございます。

○委員 ただ、今回、安全性を見るということで重篤な有害事象の発生が評価項目で上がっているのですが、今回の試験の場合、具体的にはどのようなものを重篤な有害事象と想定されていますでしょうか。

○東海大学医学部附属病院■■■■先生 重篤な有害事象について、今回、今までの先行研究では、重篤な有害事象になったのは同時期に高位脛骨骨切り術というものを行っているのですが、そちらのほうで深部静脈血栓症や仮性動脈瘤、そういったものが先行研究では認められております。

細胞シート自体の移植で重篤な有害事象というものは、これまで先行研究、自己の先進医療も含めて手術に起因するものはあっても、細胞シート移植に起因するものはないので、今回、余りそのところは細胞シート移植では想定していません。むしろ、同時にやる高位脛骨骨切り術のほうの有害事象が出るかもしれないというところで考えております。

○委員 例えば、シートの逸脱によるコンドロマトーシスの発生とか、例えばグレードが著しく進行してしまったとか、そういうのは余り想定されていないということですか。

○東海大学医学部附属病院 ■■■先生 そうですね。今までの臨床研究では全部で我々36例、自己と同種を経験しておりますけれども、細胞シートがはがれた人の関節内で何かいわゆる遊離体（関節ネズミ）みたいな、そういったことは起きないので、そういったところは想定はしていませんけれども。プレゼンで出し忘れていましたけれども、我々、免疫抑制剤は使っておりませんので、抗HLA抗体が陽性になる患者さんがいらっしゃるのです、そういった患者さんは慎重にフォローしているというところなんです。特に臨床で抗HLA抗体が陽性になったからといって、臨床成績に差は認めておりませんが、慎重にフォローしているというところなんです。

○委員 ある程度、想定される有害事象を記載していただいたほうが、万が一起きたときにそれが本当に想定されたものかどうか、該当しないとかということがはっきりするので、よろしいのではないかと思います次第です。

○東海大学医学部附属病院 ■■■先生 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。

○委員 以上です。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 ■■■の■■■です。ありがとうございます。事前の質問で提出させていただいたもの以外で、少しお聞かせいただきたいのですけれども。今回、自動培養装置を使われるということで、今、提出されている衛生管理基準書、製造管理基準書の中には自動装置の案件が書かれていないという形になっており、教えていただきたいのは衛生管理基準で何回か培養を繰り返すことになると思うのですが、そのことの清掃について、また環境モニタリングについて通常の清浄度管理区域とは違うことなのか、どのようにモニタリングされるのかということをお聞きしたいなと思います。お願いします。

○東海大学医学部附属病院 ■■■先生 自動培養装置は日立の機械を入れるのですけれども、CPC内にクリーンブースで覆った状態で設置を予定しております。

○東海大学医学部附属病院 ■■■先生 流路系は全て、培養を繰り返す場合は流路の部分は全部ディスポーザルで取り替える形になっております。こういうことでよろしいでしょうか。

○■■■委員 まず、クリーンブースは、クリーンルームの中、清浄度管理区域の中に設置され、培養装置がその中に存在していると思います。いわゆる、よく言うグレードBの中に自動機が入れているのかなと思ったのですけれども、それでよろしかったでしょうか。

○東海大学医学部附属病院 ■■■先生 そのとおりです。

○■■■委員 その中で清浄度管理区域のグレードBの中の、いわゆる環境モニタリングの活動について衛生管理基準書の中では、いろいろモニタリングの基準が書かれております。その中に装置に対するモニタリングというものは書かれていなかったのです、その点をお聞きしたいなと思っております。もし、そこがまだお考えにならなかったら、どこで環境

モニタリングをする、又は清浄度管理区域の中で、更にもしかしたらブースを設置しているようでしたら、いわゆる、かなり高い清浄度になるので、環境モニタリングは不要であるとか、そういうようなことを考えていただきたいと思いました。今、もともとの文書の中では培養装置に対する環境モニタリングについて書かれておりません。あと、その清掃について書かれていないというところを少しお考えいただくと、より分かりやすくなるのかなと思いました。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 貴重な御指摘をありがとうございます。この点、■■■さん何か御発言ありますか。

○■■■様 ■■■です。培養装置の開発元です。先ほど■■■先生から御説明がありましたように、培養の環境自体はガンマ線滅菌で細胞が接する部分は無菌化していて、完全に閉鎖系なのでいいのですが、その環境については今回新しくクリーンブースを設置して、その環境がどうなるか、例えば装置から出てくるパーティクルとか、そういうモニタリングのことを先生は御指摘いただいているものと思います。すみません、そこについてはまだ、今回の環境でどうなるかというのはデータが取れていないので、これを事前にデータを取るといような方向にすべきであるということと合っておりますでしょうか。

○委員 ■■■ですけれども、少し分かりにくいかもしれないのですが、例えば、同じような部屋の所にインキュベーターの取扱いというのがあると思うのですね。その中では、環境モニタリングは当然しませんが、どうやって清掃するかという基準を考えてインキュベーターを置いている。同じような形で設備に対して、今回の自動培養装置のときにも少し文書化されたほうがいいのではないかと考えて発言させていただきました。以上です。

○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。今、■■■先生の御指摘でようやく全体像が分かってきました。■■■の機器の場合、完全クローズで、ディスポーザルでガンマ線滅菌しているから大丈夫だという話だと思いますが。これ、継代していくときも接合で完全クローズのままで行けるのか、開放系が1か所あるのかどうか、それによってかなり考え方が違うのだろうと。

加えて、先ほどの発じんとかを含めてパーティクルのカウントをしていないというのは、そういう機械ですぐ作ろうというのはどうかなというところもあるので、そこは是非ともデータを取っていただいていたほうがいだろうと思います。もし、可能であれば。特に完全クローズでディスポーザルの部分、完全クローズなのかどうか、継代によっても全く完全クローズの状態、閉鎖系というのは変わらないのかどうかということをお教えいただいてもよろしいでしょうか。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 継代と解凍工程はあるのですけれども、そちらについては今までどおりにCPCの中で安全キャビネットの中で行う形になっていて、ある程度増やしたものを自動培養装置に入れることになっていて、自動培養装置に入れた後は、継

代工程はありません。

○委員 すみません、CPC の中で同じクリーン度の高い部屋の中で、安キャビを置いて継代をしたりすると、それから、そこに今回は■■■さんの開発された機器があるという形だと、やはりモーターの発じんとかを見ておかないとどうかなとは思いますが、私の考え方がもし間違いであれば反論していただいて、そうでなければ■■■先生の御意見を参考にさせていただければ有り難いと思います。以上です。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 ありがとうございます。参考にさせていただきます。ありがとうございます。

○委員 すみません、■■■です。発言してよろしいでしょうか。

○部会長 はい、どうぞ。

○委員 誤解のないようにしていただきたいのです。過度な清浄度管理を行うことではなくて、適切な管理ができていくというような形でモニタリングするということが一番大切になります。多分、この衛生管理基準書の中のレイアウトを見ていると、その中に更に装置が入っているのですが、念のためにクリーンブースを入れられている、そのクリーンブースもいるかどうか僕も疑問なのですが、いわゆるグレードBの部屋に入れている装置に対して過度にする必要はなくて、その部屋の中の清浄度管理がパーティクルのモニタリングをすることによって、通常のとおりであるということを示せばよいのだと思います。

一方で、掃除をするということは新たな装置が入ってくるので、清掃をするという考え方については、文書がもしなければ装置をどのように掃除するかということは必要かなと思います。それは先ほど申し上げましたように、繰り返しになりますが、インキュベーターを掃除するのと何ら変わらないような形で掃除の仕方は必要かなと思っております。以上です。

○東海大学医学部附属病院■■■先生 ありがとうございます。

○部会長 ありがとうございます。そのほかは、いかがでしょうか。よろしいですか。もし、ほかに御意見がないようでしたら、適合性の確認について委員の先生方と審議を行いますので、申請者の3名の先生方はどうぞ御退室をお願いいたします。ありがとうございました。

(申請者退室)

○部会長 それでは、ただいまの。

○委員 すみません、■■■です。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 申請者が退室してからちょっとお伺いしたくて、今、手を上げたのですが、よろしいですか。

○部会長 はい、どうぞ。

○委員 ■■■先生が御指摘された点で、ちょっと気になっているというか。子どもさんで、

1歳2歳の幼い時に多指症の切除術を受けられた方が、仮にある程度学齢期になって何か直接介入する場合に、アセントを得る年齢となっているとしても、過去の手術で廃棄するものを研究に提供した、親の同意で提供していることについて、遡って改めて検体を使うときに、患者本人のアセントを再度取得することをマストとするのが適切なのかなというところが、若干引っかかってしまいました。今、オンタイムに介入するのであれば、学齢期であればきちんと御本人に説明することは納得なのです。ただ、昔の赤ちゃんのときの話ですし、しかも廃棄するものだったということもあって、ちょっと気になってしまったので、ほかの先生方から御意見も伺えたらと思いました。以上でございます。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 私もそこは迷うところなのですが、ただ、もう1つ別の疑問があります。今回、採ったのが2017年か2018年ということだと、採ったときは0歳とか1歳だったかもしれませんが、対象になっているのは、年齢が今、1歳の子が8歳になっています。その場合、採った細胞の年齢が0~5歳という表記でいいのかということがよく分かりません。アセントを取れとまでは、私もちょっと迷ったのですが、いろいろ事情があって別にそこまでいらないと思うのですが、細胞が、採ったときは0歳だったときのものを使うということで、0歳5歳でいいのかだけ、どなたか教えていただければと思いました。

○部会長 いかがでしょうか。■■■先生。

○委員 ありがとうございます。基本的に医療契約、■■■先生のほうが御存じの話だと思いますが、手術した時点での多分説明同意なので、恐らく1~5歳、大体夏休みに患者さんが提供されることが多いと思いますが、その時点の年齢という形で今回はいいのではないかと思います。アセントの件に関しては、アセントを取るほうが丁寧かと私は個人的には思います。ただ一方で、多指症があったということを患者さん本人が知らないで済む権利があるべきではないかと考えます。社会というのはバイアスがかかっているもので、多指症であったこと、患者さんは本当に知りたいのかどうか。いわゆる、ビーチャム・チルドレスの生命倫理の4原則の中の、あるべき論、当為論だと思うんですけども。ここのところは全く何も考えずに申請者がやって、こういう結論になっていると思いますが、議論していただければもっと有り難かったかなと。これはもしかしたら、採取した段階で、成育医療センターでもうちょっと深く議論すべきだったのかもしれないですね。今となつてはそういう考え方もあると。トータルで、考え方は幾つかあって、知らせないほうがいいのではないかと。遺伝性疾患とかでもないわけですし、知らせなくてもいいのではないかと、そのほうが患者さん・ドナーにメリットがあるのではないかとという考え方と、むしろ、患者さんから離脱したものであるから、本来であれば、所有権は彼らに、患者さんとして紐付いているから、説明したほうが丁寧ではないかとという考え方とあって、その両論の中で、今回の場合はケースバイケースで、どちらのほうがいいのかという議論になります。本来であれば委員会の中ですべき話ではなくて、特定認定の中でしていただく話かと思います。以上です。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。この後、■■■先生をお願いします。

○委員 ありがとうございます。今回の使い方というのは、患者さんの情報自体を紐付ける必要がないもの、検体だけの提供だと思えます。ですので、全く切り離して、所有権放棄でストアされている検体をお使いになると。そうした場合、常に取得元に戻ってという形になると、非常に煩雑ということもありますし、あと、患者様が何年もたって外来を受診しているかという、恐らくしていないだろうということもあって、アセントの再取得に関しては、私は本件のセンター内の審議には入っていないので詳細は分かりませんが、議論した上で再同意前提ではない形で御提供いただいているものではないかと思えます。

あと、■■■先生が最初におっしゃった件ですが、その検体が0～5歳の間に取得されたものだからといって、対象としてそういう記載をするのは確かに誤解を招くので、ストアされている検体で、採取時、何歳から何歳のものという形で、事実を則して記載していただくよう、事務局から御指導いただきたらと思えました。以上でございます。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、どうぞ。

○委員 私も後半部分についてはそういう記載のほうが、誤解がないと思えます。私も、おっしゃるように、多指症であることを親が隠していて、それを暴くようなことをする必要はないと思えます。ただ、紐付きについては、親御さんに、新たに使うということについての同意は得るとのことなので、この細胞が誰のかが紐付いているのではないかと考えて、聞いてはいたのです。その上で総合的に判断して、多指症だから周知したほうが良いということも、そもそもどうなのかと思わなくもないので、今回はそのところは余り突っ込まなくてもいいと思えます。先ほど■■■先生がおっしゃったように、後半の部分、年齢については書き直していただくことで、今回はいいという判断をしております。以上です。

○部会長 ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。もしないようでしたら、ただいまの点と■■■先生が指摘された点について、もう少し詰めていったほうが良いのではないかと思われますが。■■■先生、どうぞ。

○委員 今回、製造管理基準書の中に自動培養装置が書かれていなくて、実は見落としていたので、先ほどのような質問になっています。自動培養装置の大きな装置などで、クリーンブースの中で更に大きな装置が入っていると、やはりリスクになると思えます。それと、掃除の仕方は運用する上ですごく大切なので、先ほどのような回りくどい質問になりましたが、質問させていただきました。解決としては、書いていただきたらそれで十分だと思います。リスクに対しては余りないものだと思いますが、ただ、書いていないものを運用すると危ないことが起こるので、書いて運用してもらうのが一番の趣旨だと思って発言させていただきました。以上です。

○部会長 ありがとうございます。そのほか、よろしいでしょうか。いずれにしても、ただいまのアセントの問題についても、どのような考え方があって、それで、具体的にどうすることも含めて、少し修正の可能性がありますので、本日のところは座長預かりとし

て、詰める作業をさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

長くなって恐縮ですが、最後の議題 2-3、慶應義塾大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より資料の説明をお願いします。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) 梅澤委員と長村委員は、利益相反取扱いに関する規定第4条の検討不参加の基準の規定に基づき、恐れ入りますが、御退室願います。

(梅澤委員及び長村委員 退室)

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は「特発性周辺部角膜潰瘍及びcGVHDに伴う角膜潰瘍に対するヒト脂肪由来間葉系幹細胞の安全性を検討する探索的試験」です。本件は第78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す。資料は資料2-3-1から資料2-3-13となっております。変更点については資料2-3-13を御覧ください。今回の主な変更点は、再生医療等を行う医師又は歯科医師の変更、特定細胞加工物の使用期限の延長となっております。事前に頂いた質問に対しては適切に御対応いただいております。資料は2-3-11を御参照ください。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、御質問等がありましたらよろしく願います。いかがでしょうか。よろしいですか。ただいまの、第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認については、本部会として了解したことにしたいと思います。ありがとうございます。以上で本日の議題を全て終了いたします。ほかに何か御発言される先生はおられますか。久しぶりにこんなに長い時間、いろいろ御議論いただきました。本当にありがとうございました。それでは、事務局より何か連絡事項があればお願いします。

○医政局研究開発政策課専門官(細谷) 次回の開催については改めて調整の上、委員の皆様方に日程、場所等について御連絡申し上げます。事務局からは以上です。

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