

第 9 5 回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時	令和 6 年 6 月 1 4 日 (金)
	1 6 : 0 0 ~
場所	オランダヒルズ森タワー 2 4 階
開催形式	W e b 及び対面による会議

第95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6年6月14日(金) 16:00～

○ 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 荒戸委員 伊藤委員 内田委員 梅澤委員 岡野委員
小野寺委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員 鈴木委員 世古委員
大門委員 高田委員 鶴若委員 長村委員 花井委員 林委員 松山委員 村上委員
渡辺委員

【事務局】

医政局研究開発政策課 中田課長
医政局研究開発政策課 佐野室長
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. 細胞外小胞等について【報告事項】
2. 再生医療等提供計画に係る疾病等報告について【報告事項】
3. 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について
 - ① 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
(研究・新規・継続審査)【審議事項】
「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する先進医療」
 - ② 北海道大学病院 (治療・新規)【審議事項】
「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」
 - ③ 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」
 - ④ 慶應義塾大学病院 (研究・変更)【報告事項】

「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」

○右近専門官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから「第 95 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。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、お集りいただきまして御礼申し上げます。本日は、部会の定数 26 名に対しまして、現時点で 21 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。

続きまして、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。花井委員が 17 時頃、鈴木委員が 17 時以降に入室される御予定で、また渡辺委員と岡野委員が部会後半で御退室される旨、言付かっております。また、研究開発政策課課長は公務のため、途中で退室いたします。改め御了承いただけますと幸いです。

続きまして、委員の就任について御報告いたします。5 月 20 日付けで、PMDA の新井前委員に代わりまして、新たに鈴木委員が就任されました。今回、鈴木委員は部会後半での御参加予定ですので、御挨拶は次回以降の部会を予定しております。

○佐野室長 すみません。議事に入る前に、皆様に御報告と御礼を一言、再生医療等研究推進室長の佐野から申し上げたいと思います。先週、「再生医療等安全性確保法」の改正案につきましては無事、国会を通過いたしまして本日交付されております。これも偏に、先生方の多大なる御尽力のお陰だと思っております。厚く御礼申し上げます。

引き続き、法改正に伴った政省令の改正等につきましても、先生方に様々、御相談させていただくこともあるかと思いますが、引き続きよろしくお願いいたします。

○右近専門官 よろしく申し上げます。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、Web 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 が議事次第、資料 0-2 が委員名簿、資料 1-1～1-2 が「細胞外小胞等について」、資料 2-1～2-4 が「再生医療等提供計画に係る疾病等報告について」、資料 3-1-1～3-1-13 が新規申請（神戸市立神戸アイセンター病院）、資料 3-2-1～3-2-28 が新規申請（北海道大学病院）、資料 3-3-1～3-3-58 が新規申請（医療法人健康みらい RD 歯科クリニック）、資料 3-4-1～3-4-6 が変更申請（慶應義塾大学病院）、参考資料 1 が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 が Web 会議の際の留意事項です。不足等ござい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、よろしくお願いいたします。それでは、以降の議事運命につきましては、部会長の福

井先生をお願いします。

○福井部会長 本日は、報告事項及び審議事項とも多くて恐縮ですが、どうぞよろしくお願いいたします。最初に、議題 1「細胞外小胞等について」です。まず、「細胞外小胞等の臨床応用に関するガイドライン」に係る報告について、日本再生医療学会の岡野先生より説明をお願いいたします。

○岡野委員 では、よろしくお願いします。画面を共有させていただきます。見えていますか。

○福井部会長 はい、見えています。

○岡野委員 では、始めさせていただきます。日本再生医療学会理事長の岡野栄之です。なお、私はこの 4 月から、3 月末に慶應義塾大学医学部を定年退職いたしまして、4 からは慶應義塾大学の再生医療リサーチセンターのセンター長を務めております。

本日は、「細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンス」ということでお話をさせていただきます。また、ガイドラインという名前を付けて、それに資する内容としようと思いますが、これは余りにも、まだまだ考えるところがありまして、まずは参考的なコンセプト、努力目標、そして概念的な点を中心としてまとめさせていただいておりますことを御了解いただければと思います。

まずは、エクソソームとは何か。これは前回もお話いたしました、昨年 11 月にもお話いたしました、細胞外小胞 (Extracellular Vesicles) とは、細胞が分泌する物質で、細胞の再生を促す成長因子や細胞間の情報伝達物質を持つエクソソームなどが含まれています。多くが、この脂質二重層に取り囲まれたもので、細胞間コミュニケーションに重要な役割を担っておりまして、様々な疾患への治療的応用、あるいはバイオマーカーとしての応用が期待されております。

この細胞外小胞の治療及びその関連技術が急速に進展しておりまして、PubMed CLOUDでも非常に論文数が増えています。それから、米国の Clinical Trials.gov に登録された EV 関係の臨床研究は、Phase2 が 1 件、Phase3 が 4 件とあり恐らく、かなり承認に近いところまで来ているという段階ですが、我が国の EV 治療は自由診療がほとんどでありまして、改正されたとは言え、安確法の対象となっていないため、実際の実施の数の把握は困難であるという段階であります。しかし、また安確法の今度の見直しのときには何らかの手を打つ必要があるということで、日本再生医療学会としましても検討させていただいた次第です。ビジネス的にも非常に注目されておりまして、2035 年まで 45 億ドルに達するという予測があります。これは、言ってみれば怪しいものだからやめろではなくて、しっかりと取り組んで安全かつ有効性のあるエクソソーム治療をやるべく導くことが重要であるということです。

米国であります、Phase2/3、Late Phase のものですが、Phase2/3、Phase3 は、ARDS に対するものが非常に承認に近い段階までできております。これは細胞から由来するいわゆる天然型だけではなくて、キャリアとして様々な修飾や薬拡散を搭載する改変型も登場し

ております。これはデザイナー型のエクソソームと言われていまして、特に、ここに RNA とか遺伝子を導入して、遺伝子治療の一環として、これを使うことも可能であるということで、今、開発が進んでおります。

その場合、いわゆるリポド・ナノパーティクルに入れた、いわゆるモデルナのようなワクチンと、どう区別化されるかというところが、今後、非常に重要な点かと思っています。そこで、この間葉系幹細胞や iPS 細胞など、細胞を使ったものが今は安確法の対象となっておりますが、これらが分泌する細胞外小胞、あるいは、まだ由来が分からない細胞外小胞を用いた治療法の開発が今行われていますが、これを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の基礎研究が重要で、ここで Proof of Concept を取得するのみならず、作用機構 (Mode of action) を確立することが必要であると考えています。それに基づきまして、適切な治験デザインの Phase1、2a 試験ですから、dose ですとか、エクソソームの中身をどう検証するかとか、様々な点を含めた治験デザインが必要となります。これらを用いまして、安全で有効なものだったら早期承認して、海外輸出可能な再生医療等製品として、商品化していくかということは必要だろうということで、そのための努力目標、コンセプトについてまとめてみました。

一方、問題点ですが、世界的にクリニックで安易な投与が非常に問題視されていまして、この「Stem Cell Research & Therapy」にまとめられました「Gray zone、Uncovering the gray zone」という、すごい名前のタイトルの論文ですが、クリニック等での安易な使用は大変リスクがあり、この分野の信用を失ってしまうと。それから、このエクソソームを用いた、非常にグレーなビジネスは、患者さんが騙されたり、より大きなリスクを負うことを防ぐために、各国の規制機関による、厳格な規制と監視が必要であるということを書いてありますが、いまだに各国で、このエクソソームを用いた医療の然るべきガイドライン、ましてや法律がまだできてないわけです。

そこでエクソソームの調整、治療に関する考え方ということで、この再生医療学会として、ワーキンググループを作りまして、考え方をまとめようとしたわけです。

最初の立場としましては、このエクソソームというのはどういうものかということ、まとめたポジションペーパーの論文を出してきました。エクソソームの実際の治療に向けて一体何をすることが必要かということで今回、改めて議論をいたしまして、今回、エクソソームの臨床ガイダンスに関する臨床応用ガイダンスということで、それを策定するワーキンググループを作成いたしました。メンバーとしましては、新潟大学の寺井先生が委員長でございまして、委員としては順天堂大学の阿曾沼先生、東京医大の落合先生、彼はエクソソームの学会の理事長も務めておられる非常に高名な先生であります。また、再生医療学会で、培養工程と規制等にお詳しい紀ノ岡先生、そして皆さん御存じの国衛研の佐藤先生、それから京都大学の高橋先生、そして順天堂大学の飛田先生、そしてエクソソームのバイオロジーに非常に詳しく世界的な研究者である星野先生、そして新潟大学で寺井先生と一緒にやっという土屋先生が書記として、そして各種規制に詳しい岡

田潔先生、そして厚労省の医政局の研究開発政策課の方にもオブザーバーとして入っていただきまして、12月6日にこれを設置いたしました。このワーキンググループにおきましては、現在の状況も踏まえまして、安全な細胞外小胞治療の臨床応用のチェック項目を作りました。また、細胞のソースも踏まえた品質評価をするものです。更には、Extracellular Vesiclesの治療効果、検討のために必要な適切なMode of action、そしてFunctional Assayの検証に必要な項目を考えまして、このリスク・プロファイリング、製造工程品質チェック項目、そして効果検証、これらについての検討を行いました。

この検討結果を、『細胞外小胞の臨床応用に関するガイダンス』のファースト・エディションとしまして、2024年4月30日に公開いたしました。

これについての概要を荒々に説明させていただきます。まず、リスク・プロファイリング、そして調整製造工程品質、そしてEV調整物のチェック項目並びに効果検証について検討させていただきました。このリスク・プロファイリングに関しましては、このリスク・プロファイリングの「概要と方法」の所にかきましたように、現在の確認されている項目としましては、EVは安確法の対象外であります。したがって、薬事未承認のEVを提供する医師又は歯科医師が、本ガイダンスに示すように、臨床投与されますEVの品質及びリスクのプロファイリングに関して自ら十分に理解した上で、EVを用いることの科学的妥当性と、患者への安全性の確保に努めなければならないということです。ですから、まだ法的な縛りはありませんので、努力目標、これらを推奨するという形にさせていただいております。推奨項目としては何をすべきかということですが、リスクと危険因子の特定、並びにこれらを低減させるための検討はEVの開発早期から実施すべきであると、これが大事なところです。

一般にEVの調整物のリスクは、薬機法の下で開発されるバイオ医薬品と大きく変わることはないという認識です。特定のリスクに関与する可能性のある危険因子や様々な段階、例えば最終製品としてのEV調整物の特性や調整、そして原料調達、そして調整工程、輸送、保管、非臨床評価、そして臨床投与法、臨床適用現場でのEV調整の機器の取扱いなどに存在している可能性があると考えております。

また、もう1つの推奨項目としまして、EV治療のリスクマネジメントにおいて、有害事象発生時の、原因究明のための検体及び調整、投与記録を保管することが重要だと考えております。

それから、製造品質における重要項目ですが、推奨することとして、原料及び材料の段階から一貫して、工程中の無菌操作並びに種々の成分の混入防止を必要とします。製造によって用いられる細胞の状態が変化しやすく、その細胞から放出されますEVの品質、有効性、安全性も調整工程によって大きく影響を受けるため、工程の管理が重要である。また、EVが調整物の品質、有効性、安全性の確保のためや、安確法下の再生医療提供基準及び薬機法下の再生医療等製品(細胞加工製品の品質管理、製造管理)に準じた品質管理及び調整管理を実施するべきであると、このように述べさせていただきました。

また、EV のチェック項目及び検証事項は全部お話している時間はありませんので、重要なところだけ申し上げますが、この推奨事項としましては、安全性及び対象疾患に対して、有効性と関連があると推定される EV 調整物の特性、例えば特定のペプチド、特定の mRNA が入っているとか、そういうことですが、これを品質特性として調整工程及び構築時、若しくは調整製造時の適切な段階で解析を行うべきであります。

疾患に対する有効性への該当性が適用される in vitro の力価評価系及び非臨床 in vivo の評価系を確立するべきである。これは、なかなかアンビシャスであります。これらをやっていかないと多分、安全性と有効性の確認や確保は難しいと我々は考えております。

そして、モデル生物に投与された投与状況において、一定の割合が標的となる細胞器官や臓器へ届くことが証明されていくことが望ましい。in vitro、in vivo の EV の投与量と安全性の効果は十分検証されるべきであると考えていまして、一応これはポンチ絵ですが、細胞選定の段階から投与に至るまでの一貫した品質管理というものが大事と考えております。そして回収性、精製過程ということで様々なクライテリアに基づきまして、これを評価していく。そして、これを一定の期間保管するということに関しましては、その方法についてしっかりと適用して、規制に関して科学的妥当性と患者への安全確保が大事で、このようなことをやっていくということが大事ではないかと考えております。これは COI に関するものであります。

以上ですが、かなり努力目標として、かなりアンビシャスで、実際のクリニックが全部自力でやるというのは、なかなか難しいということは、我々も認識しております。ただし、やはりこれを法律として認めていくためには、様々なプロセスというものを踏まえて、しっかりとレギュレーションしていくということが、今後、再生医療の安全性と有効性、そしてその分野における信頼を確保し、更には国際的競争力を付けていくためには重要なものではないかと考えております。これを全部守らなければどうこうするということは、再生医療学会でやっておりませんが、こういうことを目標にやっていこうということです。実際に、もしこれを安確法に関わるような文章を、近い将来の法律改正のときに入れるならば、もう少しプラクティカルに何をすべきかということは、再度、また別のメンバーの委員会を開催しまして作っていくことが必要であると認識していることを申し添えておきたいと思います。以上でございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの岡野先生の御説明について、委員の先生方から何か御質問等がありましたらお願いします。松山先生、どうぞ。

○松山委員 岡野先生、ありがとうございます。学会主体になっていて、ここまでやっていただけて深く感謝しています。先生が理事長になってからサイエンスベースで物事が動いているので、学会員の 1 人として非常にうれしく思います。

○岡野委員 ありがとうございます。

○松山委員 実際、EV に関しては今現在は薬事法の下で医薬品の取扱いということ、それから、もし、病院内で作るのであれば臨床研究法に入るので、恐らく、法律がレギュレ

ーションされているわけではありません。一方で、患者さんにいいものを早くお届けするという再生医療推進の観点から考えると、どうすればいいかという観点で、学会がきっちりとした EV を作る、そのレギュレーションを作ってという観点での御提案であったと理解しています。

EV に関して、まだまだ、実は品質規格だけではなくて、作られてから無菌性を担保して患者さんにお届けするための迅速法も開発されていなかったり、EV はどうしてもエンベロープウイルスとかなり似ているところがあったり、やらなければいけない基盤的なレギュラトリーの部分がまだまだ不十分だと思っていますので、ここも学会主体でも構わないので、御提案を頂いて、どんな技術が必要かということを検討いただければ、よりすばらしい再生医療が日本の国民に届けられるのではないかなと思って本日拝聴しました。どうもありがとうございます。

○岡野委員 ありがとうございます。もちろん薬機法及び臨床研究法で守られている部分もありますが、それ以外の投与をされるのは実際しばしば行われていますので、何らかの形で規制ということを考えなければいけないというのは間違いないと思っています。

今後の技術ではありますが、やはり、先日、米国の Mayo クリニックに行って、相当すごい機器を見てきましたが、シングルエクソソームはまだ無理なのですが、シングルセルが出しているエクソソームを全部解析できるすごい機器等があり、そういったエクソソームの中身というものが、どういうようにキャラクタライズしていくかと、それが患者さんに投与すべきアリコットの中での一部を解析して、それらの有効な成分が入っているか、逆に言うと、悪玉の炎症を惹起するようなマイクロ RNA などが入ってきたら、これは本当に全く問題外ですので、そういったことをしっかりとチェックしていくといったことを、まず知らない方が今、投与しているという形が、そこがまず問題なので。やはり、そこら辺をちゃんと啓蒙していくことが大事かなと思っています。まだまだ、とてもプラクティカルガイドラインになっていないので、まだまだ道半ばと思っていただければ幸いです。

○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。それでは、私から質問ですが、このようなガイダンスを作られて、関係者、関係グループ、次のステップとして何か、どういう人たちがこういうステップを次に踏むべきだということはございますか。

○岡野委員 大分、いろいろな方から御意見を頂きましたので、それを踏まえて、もっとプラクティカルなものにしていきたいなと思っています。もちろん開発課とも話をしながら、実際のマニュアルというわけではないですけど、ガイドラインにするためにはどうしたらいいかというところは、もうちょっと考えなければいけないところだと思っていますけれども。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、本件は報告事項ですので、ほかにはないようでしたら次に進みます。岡野先生、どうもありがとうございました。

○岡野委員 ありがとうございました。

○福井部会長 続いて、今年度の厚生労働科学特別研究事業、再生医療等安全性確保法におけるリスク分類の見直しに資する調査研究についての報告です。研究代表者の岡田先生より、御説明をお願いいたします。

(岡田先生 入室)

○岡田先生 本日はどうぞよろしくお願いいたします。そちらの声は聞こえていたのですが、ウェビナーでの参加になっていたみたいで、パネリストでの参加ではなかったので、こちらから発言の調整ができない状況で、大変失礼いたしました。

○福井部会長 よろしく申し上げます。

○岡田先生 スライドを共有させていただきます。今、画面のスライドは見えておりますか。

○福井部会長 見えています。

○岡田先生 では、よろしくお願いいたします。再生医療等安全性確保法におけるリスク分類の見直しに資する調査研究という形で、令和6年度厚生科学特別研究事業として細胞外小胞等に対する調査についてということで、本日、発表させていただきます。私は研究代表者を務めております再生医療学会の岡田でございます。本日はどうぞよろしくお願いいたします。

再生医療等安全性確保法に関する検討のまとめの概要という所です。一部を抜き出した所で、オレンジの四角で囲んでいます。

説明させていただきます。こちら、再生医療確保法施行5年後の見直しに係る検討の取りまとめの概要から抜粋させていただいております。

こちらで、ちょうど令和2年に部会長である福井先生が研究代表者を務められたリスク分類の調査研究のデザイン化を取りまとめて、この部会で見直しを頂いたものですが、この中で、エクソソーム等は細胞断片として整理されるものであり、ヒトへの投与物としての明確な定義付けが困難であることや、諸外国における規制状況等も勘案し、現時点においては、エクソソーム等を再生医療等安全性確保法の対象とはせず、今後の医療技術の進展を踏まえ、必要に応じて検討すべきという話になっていました。ただ、ただいま岡野先生からの御発表がありましたとおり、エクソソームに関する検討というのはかなり進んでおります。

次のスライドです。エクソソームに対する定義や考え方の現状というのが、ちょうど、前回検討させていただいたのは令和2年で、現在では、令和5年のPMDAの科学委員会から、エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤に関する報告書というものがあり、この中で、かなりエクソソームというものに対して具体的な概念が示されるようになってきました。これは、ちょうど令和2年に検討したときには、まだきちんとした概念が文書としてはないというところでしたが、この4年の間の変化で、そういった概念というのが、ある程度、具体的に出てきたということが現状として変わってきたと考えております。

また、再生医療学会のほうから岡野先生を中心に御検討いただきまして、再生医療等のリスク分類の適用範囲での見直しに関する提言として、こちらではエクソソーム等を、特にその健全な治療を行うために、法の見直しの中で、一度、再検討をする必要があるのではないかと提言も出させていただいている次第です。

先ほど、岡野先生のほうから御説明がありました細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンスというものを再生医療学会から出させていただいたところです。こういった中で、エクソソームに関しては、前回議論したときからかなり状況は変わってきているということもあって再び、再検討をする必要が出てきているのではないかとというのが現状です。

これを踏まえ、令和6年度再生医療等安全性確保法におけるリスク分類の見直しに資する調査研究という中で、研究全体の目的をここに書いておりますが、リスク分類の変更あるいは法からの適用除外、更に、新たな再生医療技術が出現した際のリスク分類の判定方法等に係る基準について、再生医療関連領域の研究状況等を踏まえて調査研究を行うものであると理解していますが、この中で、研究班のほうを組ませていただき、エクソソーム等に関しても、現状を、より具体的に調査し、有識者の先生方にヒアリングを行って、現状をまとめた上で、もし、その法の中で見直しが必要な状況であるのであれば、それを提言していくという形で特別研究事業を1年間させていただこうと考えております。

第1回に関しては、早速、6月11日の火曜日に実施させていただき、この中では一応、目線合わせ、今後、何を見直していくのかということについて議論させていただいたところです。今後、この分野に関して、より議論を深めて、こちらの部会のほうに報告を上げられるような報告書を作成していきたいと考えておりますので、何とぞ御指導のほうをよろしくお願いいたします。私からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの岡田先生の御説明について、御質問等がありましたらよろしくお願いいたします。

○佐野室長 すみません。再生医療等研究推進室長の佐野です。岡野先生、岡田先生、ありがとうございます。岡野先生のほうからは、アカデミアの立場として、現在実施されているようなエクソソームに対するガイダンスを出していただいたというように認識しております。

また、岡田先生には、厚労科研のほうで、今年度、リスク分類の見直しをしていくという中で、最終的にどのような規制で、こういったエクソソームや細胞外小胞等について、どのような規制が適切かということについても議論をしながら、我々としても、学会様のほうや各種アカデミアの先生方とも議論をしていきながら、規制の在り方については検討をしていきたいなと思っているところです。現状としては、我々からお話できることは以上かなと思います。私からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。松山先生、挙手されておりますでしょうか。

○松山委員 岡野先生の前でもよろしいでしょうか。

○福井部会長 はい、先生が先に挙げておられていたようですので、お願いします。

○松山委員 ありがとうございます。令和2年のときの報告と比較して、やっぱり、テクノロジーもサイエンスもかなり進んできて、何らかの手当を取らないといけないのではないかという問題意識というのは私も認識しております。ただ、エクソソーム自体が、まだ、本当によく分からなくて、私はAMEDの規制調和事業のプログラムオフィサーをさせてもらっているのですが、なかなかステークホルダーごとの「エクソソームとは何ぞや」という、その定義が全くできていない状況で、そこら辺からも、もうちょっと検討していただきたいと思っています。

それから、先ほど岡野先生がおっしゃられたように、従来であるエクソソームは抗炎症の、例えば吸入に使うというようなことぐらいしか出口ないのかなと、みんな考えていましたけれども、例えば、ワクチンに使われるようなドラッグデリバリーシステムのような使われ方をしていくときに、本来、薬事法でみるべきものが、アンダーグラウンドで行われるという、国民の公衆衛生上のリスクというものが甚だしく出てきている状況下で、では、それをどうやってグリップしていくかという考え方であるのであれば、エクソソームというのをリスク分類に取り入れていくという、安確法の中に入れていくというのは、国民にとって正しい方向性であろうと考えています。そこも含めて、是非とも岡田先生に御検討いただきたいということです。

それから、ClinicalTrials.govで詳細に読んでいただきたい。恐らく学会さんで調べた中で、半分ぐらいはエクソソームをインターベーションとしているものではなくて、エクソソームを検査でのエンドポイントに設定しているものを引っ掛けていると思うので、そこは全部、一つ一つ丁寧に見ていただくほうが多分いいだろうと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。岡野先生、どうぞ。

○岡野委員 ありがとうございます。当然、今度、遺伝子治療も安確法に入ってくると、今日、岡田先生が少し触れられていましたように、ゲノム編集の問題は当然出てくるかと思うのですけれど。御存じのとおり、CRISPR Therapeutics社の鎌状赤血球貧血症に対するex vivo Gene Therapyですけれど、ついに承認されたということがあり、いよいよ日本も考えなければいけない状況に入ってきていると思います。また、CAR-Tと並行して、ゲノム編集で使う技術というのもどんどん始まりつつありますが、この中で、いわゆるex vivo Gene Therapyとin vivo Gene Therapy、それから単に、ノックアウトにより遺伝子破壊するやつと、ノックインのような高度なやつ、ここら辺に関して、やはりちょっと同じゲノム編集として、ひとくくりにできないぐらい、リスクと難易度が違うのですけれど。ここら辺は、どういうように整理されているとか、どんな感じなのでしょう。

○福井部会長 岡田先生にでしょうか。

○岡野委員 はい、岡田先生にです。

○岡田先生 先生が今、御指摘の部分についてですが、実は有識者の先生、岡野先生に御紹介いただいた先生方を含めて、ゲノム編集の専門の先生方に御意見を頂きながら現状というものを調査したいというように考えております。これから調査をしていって、その現

状というものをしっかり把握して、その上で、国民にとって何が一番重要なのかというところを忘れないようにして枠組みというものを検討していきたいというように考えているところです。

○岡野委員 多分、ex vivo Gene Therapy 等々で、ちょっと今、アメリカで承認されているからいけいけどんどんになっているような感じがあるのですが、考えなくてはいけないのは、例えば、Cas9 タンパク質が発現し過ぎると、これ、ずっとまた、一旦、いい細胞が取れたかもしれませんが、ずっとそれがまたゲノム DNA を攻撃し続けるから、段々劣化が起きるはずなのですね。そういうところを本当はしっかり考えなくてはいけないなと思っていますけれども。そこはまた、いろいろなところで議論させていただければと思います。

○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。松山先生、どうぞ。

○松山委員 もう一回、大変申し訳ありません。知識も非常に豊富な有識者の先生方にお集まりいただいているということですので、このリスク分類のときに、何がリスクなのかということをしかりと明記していただいて、それを整理してオープンにさせていただくと、後々、例えば、この審議会の中で審査するときに、やっぱりリスクではないところを審査してもそれは meaning ではなくて、リスクの部分審査するという意味で meaning だと。加えて、何がリスクかということを考えることによって、恐らく、エクソソームは、最初は一種で上がってくることになると思うのですけれども、どういう形で、その特定認定のほうで審査していくのか。やっぱり特定認定の質の問題というのは、方向性を示していないという僕らの問題もあるのかなというところがあります。非常に有益な研究になると思いますので、岡田先生にしかできないお仕事だと思いますので、是非ともお導きいただければと思います。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。まだまだ不確定のことがたくさんあり、定義も微妙に難しいところもありますので、引き続き検討をしていただければと思います。

○岡田先生 分かりました。

○福井部会長 よろしいでしょうか、ほかに。どうもありがとうございました。これで、最初の議題 1、細胞外小胞等についての報告は終わりといたします。

○森田主査 それでは、次の議題は非公開となります。傍聴の皆様は、ウェビナーからの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 ミーティングの URL から再度入室をお願いいたします。入室確認に少々お時間を頂きますので、御了承いただけますと幸いです。

(傍聴者 退室)

○福井部会長 よろしいですか。それでは、全員入られたようですので、最初に報告事項でございます。議題 2「再生医療等提供計画に係る疾病等報告について」を事務局より説明をお願いいたします。

（議題 2「再生医療等提供計画に係る疾病等報告について」の議事概要については以下のとおり）

〈報告の概要〉

事務局から、平成 28 年度から令和 5 年度までに提出があった「疾病等報告」の件数（資料 2-1）及び令和 5 年度の疾病等報告の概要とその後の対応について報告を行った。

〈審議の概要（委員からの主な意見）〉

○委員 再生医療の特殊性を考慮した長期的なフォローアップが重要であると感じる。特に、治験に参加している患者が他の医療機関を受診する際に「治験カード」を提示することで治験に参加している、もしくは参加していたことを医療者に知らせるように、再生医療を受けていることを医療者に知らせる方法や制度等を導入することにより、患者の安全性を確保することができると考える。

○委員 遺伝子治療におけるロングタームフォローアップの例として、ウイルスベクターのリスクに応じたモニタリング期間の設定や FDA の広範なモニタリングの考え方を参考に、再生医療においても安全性のフォローアップ期間の設定が必要であると思う。

○福井部会長 それでは、議題 3 に入ります。1 番目は審議事項になります。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いたします。

○森田主査 岡野委員と長村委員は「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、御退室をお願いいたします。

（岡野委員及び長村委員のオフライン化を確認）

○森田主査 それでは、本件の概要を御説明します。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 細胞凝集紐移植に関する先進医療」です。本件は第 89 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となっています。資料は資料 3-1-1～資料 3-1-13 となっています。

本計画ですが、第 89 回再生医療等評価部会において、現在、並行して実施されている研究計画です。「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」の中で、RPE 細胞凝集紐の移植が実施された 3 名の患者さんの、予定された 52 週の観察期間を終えたため、その有効性・安全性に係るデータをおまとめいただき、計画の再提出がなされたものと認識しています。事前に行った質問に対する御回答については、資料 3-1-11 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。それでは、提供計画の説明のため、申請者の方々に入室いただきます。関係の 8 名の先生方に御参加いただきます。よろしくお願いします。

（申請者の入室を確認）

○福井部会長 それでは、申請者の側から約 10 分くらいで御説明をお願いいたします。

○神戸市立神戸アイセンター病院栗本様 RPE 不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する先進医療を御審議いただきましてありがとうございます。前回、昨年 11 月になりますが、頂戴しました宿題などに対しまして、研究センター副センター長の平見よりプレゼンさせていただきます。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 資料を共有させていただきます。事前に提出している資料に従って説明させていただきます。少し時間が経過していますので、まず研究の概要について簡単に御説明させていただきます。対象とする疾患ですが、眼球の網膜の光を感じる部分である視細胞の維持、メンテナンスに働いている網膜色素上皮（RPE）細胞というものがあります。こちらが障害されて失われることで、視細胞の働きが低下して視力あるいは視野といった視機能が低下する RPE 不全症という疾患を対象としています。ほとんどは、今のところ確立した治療法がない疾患で、多くは難病に分類されています。こちらの疾患に対して、iPS 細胞から作製した RPE 細胞を紐状に凝集させたものを網膜下に手術で注入しまして、移植された RPE 細胞が視細胞の維持に働くという研究となります。

評価を予定しているのは、移植された iPS 細胞由来 RPE 細胞が生着することで、疾患を生じている RPE の異常な面積が減少するということの評価を予定にしています。主要評価を 24 週で予定していきまして、副次的評価としては、その他、経過中あるいは 52 週時点での、同じく RPE 異常領域面積に加えて、網膜感度、QOL、それから投与する RPE 細胞と移植手術の安全性を評価予定にしています。

前回、審査の際に御指摘いただきました、現在実施中の臨床研究における症例での 1 年間の経過で、安全性を報告するようという指摘を頂いていますので、それに沿ってデータを共有させていただきます。

RPE 細胞の生着に関しては、3 症例実施しており、3 か月、6 か月、12 か月の時点で計測しています。いずれも移植部位の RPE の障害領域は、移植をされていない部分、赤で示しているコントロール部分に対して、縦軸の上のほうが異常面積が減少しているということ、細胞が生着しているということになりますが、3 症例ともにいずれの時点でも、コントロール部位と比較して RPE 細胞の生着が見られました。

網膜感度についてですが、測定領域全体の感度の合計では、移植眼、それから非移植眼ともに移植前と比較して改善は見られず、一部悪化している傾向も見られた症例もありました。ところが、比較的視機能は残されていて網膜感度が残存している 1 症例目に関しては、水色で示した移植部位に近い部位で比較的視機能が残存している部位の経過を見ますと、若干の改善が見られている部位もありました。後ほど出しますが、自覚症状も、この患者さんの場合は、若干この感度が上昇した部位と一致して、自覚的にも感度が上がっているようなことが聞かれています。

もう 1 つの検査で、FST と言いまして、全視野に対する光刺激の測定ですが、これも 1 例目の比較的視機能が残っている症例に関して、若干ですけれども上昇傾向、非移植眼に

してもそうなのですけれども、網膜感度の検査と比べて、こちらが上がっているのがどうしてなのかというところまでは、若干、視機能に関しては一貫性のあるデータではないのですが、かなり視機能が低下していた他の2症例でも改善というのは見られていません。

視力の経過ですが。

○森田主査 今、スライドが落ちてしまったようなのですが。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 では、戻って説明させていただきます。こちらの網膜感度に関しては、見えていましたでしょうか。

○森田主査 今のスライドは見えていません。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 もう一度、共有を。今は、スライドは見えていますか。

○森田主査 はい、共有されています。ありがとうございます。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 網膜感度については、この視機能が残存している部位で、部分的に改善傾向が見られたということです。

続きまして、こちらの全視野に対する光刺激の測定では、若干の改善が推定されますが、2症例では、もともとの視機能は低く、変化は見られていません。

視力ですが、こちら移植眼の視力改善は見られませんでした。非移植眼、移植を受けていないほうの眼では、原疾患の進行によると思われる視力低下が見られています。もともとの視機能が悪い症例では、なかなか視機能の評価が難しいというふうに考えています。こちらが自覚症状となりまして、2症例が改善していきまして、最初に網膜感度が上昇した1例目の患者さんに関して、QOL、それから自覚的な症状の改善が得られています。

有害事象に関してですが、3症例のそれぞれを合計した有害事象、これを眼に関するものとそれ以外のものに分けて表示しています。このうち黄斑浮腫と黄斑前膜に関して、次のスライドで少し説明させていただきます。

一番最近に経過観察を終えた3症例目になるのですが、術後、黄斑部に近い所、移植部位とちょっと離れた部位になるのですが、そこに黄斑浮腫が認められまして、これは術後炎症によるものと考えまして、局所のステロイド注射を行って、黄斑浮腫は回復しています。

こちらが、これまでの懸濁液の臨床研究で見られたような細胞の播種による網膜前膜の浮腫ではないというデータになります。移植部位では移植後半年で網膜内にメラニンを含むRPE細胞、赤い部分ですが、このメラニンを含む部分がピンク色に写るPS-OCTというものを使って撮像しますと、浮腫を起こしている黄斑部分は全部真っ黒で形成されており、メラニンはそこに含まれていないということで、移植細胞由来ではないというふうに判断しています。

こちらは、今回の3症例を含めた、それ以前の懸濁液のRPE移植の臨床研究を合わせた症例のリストになります。現在のところ、予期されていないような重篤な有害事象というのは見られてないということになります。

さらに、こちらは海外で既に臨床試験が行われている RPE 細胞の移植の報告との有害事象の比較となります。件数に関しては症例数の違いもあるのですが、ほかのグループで行われている移植の治療に関しては、手術に伴うと思われる様々な有害事象が報告されています。それと比較して、我々の臨床研究では、発現率は低いと考えています。

以上ですが、3 例で、これまで 1 年間の経過観察を終えて、いずれの症例でも移植された RPE 細胞は網膜下への生着が認められ、RPE の異常領域面積は減少しています。網膜感度などの視機能は、移植前の視機能が不良の症例において改善は見られませんでした。一部測定可能な症例では、原疾患の進行で、この網膜感度が低下していますが、移植を受けた部分の付近では網膜感度の上昇が観察されました。その症例では、自覚症状の改善も得られています。現在のところ、移植細胞に由来する、あるいは手術による重篤な有害事象は認められておらず、ほかのグループで実施されている RPE 細胞移植よりも手術に関連した有害事象は少ないと考えており、今後、学会、論文等でこのデータも報告していく予定にしています。

これらを踏まえまして、提出させていただいた計画及び同意説明文書の変更点についてですが、実施計画書については、これまでの 3 症例の臨床研究の実績を踏まえた経過の記載を変更させていただいており、また投与量についても御指摘がありました部分ですので、これは今回の計画では投与量を増やしていくというのではなく、改めて安全性が確認された時点で変更予定としています。

同意説明文書に関しては、視力に限らず視機能の全体に関する記載に変更しておりまして、悪化する可能性ということについても丁寧に記載を加えています。

最後ですが、これは今回の事前質問に対しての変更、修正になりますが、実施計画書に関しては、統計解析の解析方法を明確に記載させていただいています。同意説明文書に関しても、記載の不十分な部分について、これまでの実績を踏まえた記載に修正させていただきました。以上です。よろしくお願いいたします。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは委員の先生方には、ビデオをオンにさせていただいて、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へ追加の御質問、御指摘等がありましたらよろしくお願いいたします。事前質問についても、先ほど対応の説明を頂いたところです。いかがでしょうか。内田先生、どうぞ、お願いします。

○内田委員 御発表どうもありがとうございました。これまでの 3 例なのですが、1 症例目の 02 の方はもとの視機能が比較的不良ではなかったとのことで、その場合には、ある程度改善効果が認められているようですが、残りの 2 名の移植前の視機能が不良の症例では、改善は見られなかったとまとめられています。このような視機能が不良の症例も今回の対象には入っているのでしょうか。それとも除外という対応が取られているのでしょうか。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 御質問ありがとうございます。現在やっています臨床研究については、比較的視機能の悪い方を組み入れる基準にしているのですが、今

回の結果を踏まえて、長期的に見たときに視機能の改善が得られないというところまではまだ分からないのですが、恐らく視機能が比較的残されている方で、それを保護するという効果を期待するほうが、より良いのではないかと考えて、今回、提出している計画では、より視機能が残っている方を対象にするような組み入れ基準にしています。

○内田委員 分かりました。初めから、ほとんど期待ができないのに高額な治療費を支払うことになるのはどうかと思いましたので、是非、その方向でよろしく願いいたします。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 ありがとうございます。

○福井部会長 そのほかいかがでしょうか。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。質問事項に対する回答に関しては、適切にお答えいただいていたかと思います。一番気になるのは、この対象になる患者さんが過剰な期待にならないような説明をしておかないといけないのかなと思っています。視力の回復というのは、なかなか難しいところだろうと思います。前の研究のときでも、視力の回復ではなくて、むしろ維持で、それを確認するには、年の単位で比較の評価が必要だということをお答えいただいていたかと思います。ですから、患者さんが効果を実感されるにはかなりの時間が掛かると思うので、その辺の説明を患者さんにきちんとしておかないといけないのかなと思っています。

もう 1 つ気になるのが、RPE の投与部位の悪化が改善されているというところと、視力の視機能というところにどう結び付くのかなと、この辺の説明で患者さんが理解できるかというのは、かなり難しいかなと思います。この辺について、もしコメントを頂ければ有り難いのですが。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 実際に診察してしまして、こういった治療を求めてくる患者さんというのは、やはり徐々に視機能が何らかの形で低下していることを実感している患者ということになります。その方に対して、回復とまではいかないまでも現状維持という意味で、現状は治療がない疾患ですので、今後もう何もしなければ、やはり徐々に視機能が障害されていくことは避けられない一方で、こういった治療を試みることで現状維持される可能性があるという説明を進めていきたいと考えています。

○山口部会長代理 ありがとうございます。ですから、そういう点も少し記載していただくというのかなと思った次第です。1 年だけで、前回のものは見ておられず、恐らくその年の単位で希望的に、片一方が悪化していくけれども、治療眼のほうについては悪化が見られない可能性があるかと、そのようなことかなと思いましたが。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 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 ありがとうございます。今回、紐状移植のデータが出てきていて、予想される範囲だったのだらうなと思います。有効性というのではなくて、私は有害事象のほうでお聞きしたいのですが、細胞懸濁液ではデメリットが大きいから紐状にしたという背景があると思いますが、その辺りの比較上、特段、有害事象が増えているということはないこ

とを確認させてください。お願いします。

○神戸市立神戸アイセンター病院平見様 やはり懸濁液を行った中で、一番問題になったのは、細胞が恐らく眼球の硝子体腔に散布されることによって、黄斑前膜や黄斑浮腫といった有害事象が観察されていたということ。あと、それに対する治療が必要であったというところなのですが、現状の3例ではありますが、今のところ細胞に由来するような重篤な有害事象というものは観察されていませんし、1例で起こった黄斑浮腫についても細胞由来ではないというところを確認しています。

○松山委員 ありがとうございます。よかったです。

○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。それでは、ほかに御意見がないようでしたら、適合性確認について審議を行います。申請者の先生方はどうぞ、御退室をお願いいたします。

(申請者のオフライン化を確認)

○部会長 それでは、ただいまのディスカッションを踏まえまして、委員の先生方から御意見、御質問等はありませんか。適合性確認について、何か御意見はありませんか。よろしいですか。患者さんへの説明のことについて。■■■■先生、どうぞ。

○委員 ありがとうございます。多分、これはなかなか患者さんの、要するに高額医療になるというのは本当はこの議論ではないはずなのですが、あとはそっちのほうにいくので、患者さんが過剰に期待しないということも非常に重要なポイントかなと思っています。今までの説明を頂いたところで、むしろ悪化を防ぐというところが、かなり重要なポイントだと思うのですが、それを本当に患者さんが自覚するとすれば年の単位、以前に■■■■先生もそうおっしゃっていましたが、そういうところもきちんと説明していただくということが非常に重要なかなと私は思いました。あとは先生方が、そこは大丈夫であればいいのではないかという話であれば同意をします。

○部会長 いかがでしょうか。もし、よろしければ、■■■■先生が今おっしゃった点について、研究者の先生方ともう1回、相談させていただいて。では、事務局から。

○事務局 事務局、■■■■です。事務局からですが、2023年11月10日の評価部会で同じような御指摘を頂いたところですが、現在、20ページの同意説明文書の6項目、予期される利益の所に追記されています。期待される効果が発揮されない場合は、視機能の回復や維持が困難となり悪化する可能性がありますということが記載されていますが、こちらの記載では不十分という御指摘でしょうか。それとも、さらに追加すべき事項があるというところでしょうか。まず、そちらを少し明確にさせていただけますと、我々としても有り難いかなと思うところなのですが。

○委員 ここには、「半年以上」と書かれているでしょう。

○事務局 「半年以上掛かる」というように書かれています。

○委員 私は、半年だから駄目だと言っているわけではないのです。長期にならないと実感する可能性は、今のところ、前の■■■■先生は、年の単位で評価しないといけないですよ

ねと。

○事務局 その説明と半年が少しずれて、オーダーがずれているのではないかと。そちらについては、我々のほうから少し御指摘させていただこうかなとは思っています。

○部会長 それでは、事務局と。■■■先生、どうぞ。

○委員 ありがとうございます。この前よりは、かなり否定的なことも多く書かれているのですが、■■■先生の御心配をもう少し反映させるとすれば、不利益のところまでいかなないと読んでいて出てこないのではなくて、最初の文に何か追記ができると、もしかしたら無理かもしれないけれども、期待しながら読んで、やはり無理なのだなということが確認できるという文章の構造にしたほうが良いという御提案かと伺っていました。最初の段階、説明同意文書の1ページや2ページなど、その辺りで、少し追記をするという方向性を検討していただいてはいかがでしょうかという提案です。

○部会長 ありがとうございます。もしよろしければ、今の■■■先生の御意見に従って調整して、それから、この会議でもう1回報告するという形にもってきたほうが良いのでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。すみません、同意説明文書の構造上、先生がおっしゃるところに記載できるかどうかというところが、かなり悩しいところもあります。ただ、先生がおっしゃられることというのは、ごもっともかなというところもありますので、本質的な議論では少しないのかなというところもあり、この同意説明文書の利益の所の書き方については、我々と■■■先生と■■■先生と少し御相談させていただいた上で、■■■先生にまた御報告させていただくという形でいかがでしょうか。

○委員 私は結構です。

○委員 例えば4ページや5ページぐらいの所に、この研究の目的という箇所があります。そこに若干、追記をするというのは可能なのではないかと思います。患者さんに過度な期待を持たせるべきではないという■■■先生のお話もありましたので、例えばなかなか改善しないけれども、これを目指すといった書きぶりというのはあるのではと思いました。今の御提案に賛成です。

○事務局 ありがとうございます。先生の御意見については、我々から申請者に伝えさせていただきまして、そちらで適切に対応させていただければと思います。それをもって、座長、座長代理の先生方と適切に御判断させていただきたいと思っています。

その中で、もし何かありましたら、再度という形になるかと思いますが、一旦はそういった形で対応させていただければと思います。よろしくお願いします。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 ありがとうございます。私も■■■先生の御提案に賛成で、■■■先生が今おっしゃったとおり、4ページの目的の「細胞を移植することで網膜の病気を治療し、どのような状態の患者さんに」うんぬんを書いてあります。「移植の効果があるのかを調べていくことを主な目的としています」と書いてあって、確かに■■■先生が最初に御指摘くださっ

た部分、御指摘の内容と若干この書きぶりとして、「治療し」と書かれてしまうと、これを受けることによって明らかに治療効果が期待できるものと思って読み進まれるだろうなと思いました。その際に、■■■■先生が御指摘されたように、不利益の所をそれほど注意深く読まなかった場合に、やはり過度な期待をしてしまうのかなというふうなところは気になります。もちろん今回、予期される利益の所の後半の追記された文章があるので、きちんと全ての文章を御理解されれば、もちろん誤解なくとは思いますが、これだけの長い文書を全て誤解なく理解をするというのはなかなか難しいものだと思うので、そういった意味では、■■■■先生から御指摘のあった辺りの対応というのは、かなり積極的に御検討いただきたいなと思った次第です。以上です。

○部会長 ありがとうございます。正に、その方向で、事務局とまず申請者の方々と相談をしていただいて、そこで、また報告はするということでよろしいですか。こちらのほうで。

○事務局 はい。

○部会長 そのように扱わせていただきたいと思います。そのほかに、いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。それでは、そのような扱いとさせていただきます。

それでは、議題3の2番目の審議事項です。北海道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と資料の説明をお願いいたします。

○森田主査 荒戸委員と伊藤委員は「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、御退室をお願いします。

(荒戸委員及び伊藤委員のオフライン化を確認)

○森田主査 それでは、本件の該要を御説明いたします。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。資料は、資料3-2-1～資料3-2-28です。事前に御質問を頂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。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3-2-27にまとめております。これらを踏まえ、活発な御討議をよろしくお願いいたします。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、申請者の先生方に入室いただきます。関係の3名の先生方に御参加をお願いいたします。

(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、恐縮ですが、10分程度で説明をよろしくお願いいたします。

○北海道大学渡辺様 皆様、聞こえてますでしょうか。本日はお時間を頂きまして、ありがとうございます。北海道大学の渡辺正明でございます。それでは早速、概要について御説明をさせていただきます。スライドを共有させていただきます。

我々からは、インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植を計画しており、これにつ

いて評価いただきたいと思います。我々が計画しているこの治療法は、インスリン依存性の糖尿病、「1 型糖尿病」と申しまして、タイプ 1DM と申しますが、この患者さんを対象疾患の患者さんとしております。新規患者さんは、世界では年間 10 万人程度が発症するということが分かっており、近年では特に小児でこの 1 型糖尿病の患者さんが増えているという現状があります。

インスリン依存性糖尿病の患者さんに対してはインスリンが必要となりますが、治療戦略としては、インスリンを投与するという戦略、それからインスリンを分泌する膵臓や組織を移植するという 2 つの柱があります。移植医療という観点から申しますと、亡くなった方から臓器の提供を受ける、ドナーさんから摘出されたインスリンを分泌する膵臓を取り出して膵臓そのものを移植する膵臓移植、それから今回我々が計画している膵臓からインスリンを分泌する膵島を分離、単離して、それを患者さんに移植する膵島移植、この 2 つの方法があります。

この膵島移植は、古くは 50 年ほど前、1974 年、世界で初めて臨床でこの膵島移植が行われました。長らくその成績は不良であったのですが、2000 年に報告された、いわゆる Edmonton protocol と呼ばれるプロトコルがあります。こちらのプロトコルでは、使用する免疫抑制剤を工夫し、十分量の膵島を患者さんに移植をするということで、移植後の成功率が 100% になったという画期的な報告でした。この 2000 年の Edmonton protocol 以降、膵島移植が通常の臨床治療として世界中で行われるに至りました。

膵島移植実施に向けては、本邦ではスライドに示させていただいたような歴史があります。先ほど 1974 年に世界で初めて、2000 年に大きなターニングポイントとなる報告がなされたと示させていただきましたが、その後、日本では先進医療として、この膵島移植の有効性と安全性が検討され、2020 年 4 月に臨床の膵島移植が保険適用となり、通常の医療として実施が認められるに至りました。

本邦における膵島移植の安全性と有効性に関しては、日本膵・膵島移植学会が報告しております成績を共覧いたします。複数回の膵島移植を行うことで、患者さんは血糖のコントロールが良好になり、スライドの右側に、臓器を移植する膵臓移植の成績を示させていただきましたが、膵臓単独で移植するのとほぼ同等の成績が膵島移植で得られることが分かっております。

現在、2020 年 4 月に保険適用となったことから、日本の中で多くの施設が膵島分離、移植認定施設として認定をされています。この認定は膵・膵島移植学会が認定を行っており、我々北海道大学も膵・膵島移植学会から膵島分離、移植施設として認定を受けております。

ここから、計画している同種膵島移植の概要について御説明をいたします。亡くなった患者さんから提供された膵臓を、提供病院において摘出し、その膵臓を北海道大学病院へ搬送いたします。そのまま北海道大学病院の CPC にて、膵臓の中に含まれる膵島を単離・純化を行い、患者さんの肝臓の中に門脈という血管があるのですが、そこに経皮経肝的に、

皮膚の上から挿入されたカテーテルを通して、単離・純化された膵島を点滴の要領で移植をいたします。その後、免疫抑制剤を使用する必要等がありますので、患者さんは、北海道大学病院にて、引き続き移植後の管理として入院して治療を継続いたします。

治療の対象の適応基準としましては、日本膵・膵島移植学会が膵島移植の適応基準を定めており、我々の施設でもこの適応基準に則って適応となる患者さんを選択することになります。適格基準としては、スライドに示しますように、1～5 までの適格基準があります。

除外基準としては、ここに示しておりますが、活動性の感染症や悪性腫瘍などは免疫抑制剤を使用するという観点から、除外基準に定められています。

移植される細胞、移植されるのは膵島になりますが、その品質管理について御説明いたします。詳細については非常に複雑なステップを踏むことになりますが、使用する酵素について少し御説明をさせていただきます。原則として、広く臨床での実績のある Liberase という酵素を使うことにしておりますが、実はこの酵素の安定的な供給が滞るという事態がありまして、今回の計画の中では Liberase を原則的には使用するのですが、それがどうしても使えない場合には、スライドに示したように、安全性の確立されている collagenase を使用するという計画にしております。

単離された膵島の組織量、バイアビリティ、純度、エンドトキシン定量、グラム染色の結果をもって、分離・生成された膵島が移植するに適するかどうかという判断を行った後に、患者さんに移植するという流れです。繰り返しになりますが、単離・生成された膵島は、患者さんの肝臓内に留置されたカテーテルを通して点滴の要領で移植をします。その間、当然、患者さんの状態をしっかりモニターし、起こり得る出血や腹腔内感染等がないことを、移植のときにはモニターしながら移植を行います。移植後、免疫抑制剤や血糖の管理が必要になりますので、引き続き、北海道大学病院にて、患者さんは入院を継続して治療を行うことになります。

実施機関は北海道大学病院になります。私が膵島移植に関しては経験がありまして、今回、計画を立てさせていただいております。門脈の中にカテーテルを留置することが必要な技術になりますが、この点に関しても、放射線科医師の協力の下、安全に施行できると判断をしております。治療の体制としては、私が膵島の分離、移植後の免疫抑制を担当いたしますが、当然、糖尿病内科や放射線科の医師も、この治療に関わり、膵島分離・純度のところで CPC のスタッフの方の協力も頂きながらこの治療を行ってまいります。計画の概要については以上です。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。それでは、委員の先生方、ビデオをオンにしてください。質疑応答に移りたいと思います。委員の先生方から、申請者の先生方への追加の御質問、御指摘等がありましたら挙手をお願いいたします。後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 御説明ありがとうございました。1 点、伺いたいののですが。今、提供者の方は死後の提供と伺ったのですが、生前からの意思ではなく、つまり、代諾者しかいないと

いう理解でいいのか、それとも、生きてらっしゃるときに提供しますという患者さんも含まれるのかについて確認させていただければと思います。

○北海道大学渡辺様 ありがとうございます。今回、計画しております腓臓は、おっしゃるとおり、亡くなった方からの提供を受けての腓臓になります。臓器移植法の範疇にも腓臓は入りますが、その場合には、生前、いわゆるドナーカードというところや、JOT(日本臓器移植ネットワーク)のホームページ上で生前の意思を表明することもできますが、実際は、現在、そういう表示がなくても御遺族の方の同意が得られれば、そういった方から臓器の提供が可能となっております。ですので、質問の答えとしましては、どちらも可能になると思います。生前に快諾をされている方からも、御家族の快諾が得られた方からも臓器の提供は頂けるということになると思います。

○後藤委員 分かりました。では、一応、臓器移植法の適用があるという理解でよろしいのでしょうか。

○北海道大学渡辺様 はい。少し複雑なのですが。

○後藤委員 そうですね。

○北海道大学渡辺様 いわゆる腓島は、法律の中での、いわゆる臓器移植法の範疇には、実は入っておりません。

○後藤委員 そうですね。

○北海道大学渡辺様 組織移植学会の中で行われているというところが少し複雑なのですが、実際は、腓島移植を行うことを目的とした腓臓を摘出する場合には、日本組織移植学会のガイドラインに則って御家族にも説明をして、同意を頂いて提供していただくという流れになります。

○後藤委員 分かりました。ありがとうございます。今回は、それもきちんとやられるということでよろしいでしょうか。

○北海道大学渡辺様 おっしゃるとおりです。

○後藤委員 分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 そのほかはいかがでしょうか。山口先生、お願いします。

○山口部会長代理 御説明、ありがとうございます。腓島の投与量に関して、3回で10,000EQ/kgという形で出されていると思いますが、これは、投与量の下限值というのがありますでしょうか。

○北海道大学渡辺様 ありがとうございます。事前にも少し御指摘をいただいたところですが、2020年4月に保険適用になるに当たり、安全性と有効性のベースになった先進医療では、おっしゃるように5,000EQ/kg以上を投与の下限としておりました。

ただ、過去の世界の報告を見ますと、良好な成績を収めるには、3回の合計が10,000EQ/kgを超えていれば良好な成績が得られるという報告があります。今回、規格として1回の投与を5,000EQ/kgというところを選択してしまうと、少しでもそれに満たないと移植ができないということにもなりかねないということで、我々の計画の中では、過

去の成績に照らして、3回の移植で10,000EQ/kgを超えるところを目標として設定をいたしました。そういう計画にしております。

○山口部会長代理 ありがとうございます。そうすると、先ほど御質問させていただいたもう1つのポイントは、10,000EQ/kgを下限值として設定してよろしいのか、あるいは、そうではなく目標値であって、下限値はもっと低い可能性もあるということでしょうか。

○北海道大学渡辺様 おっしゃるとおりです。可能性としてはあると思います。当然、その報告でも、10,000に達しなくても有効な治療成績が得られた患者さんもいらっしゃる。その辺りは、例えば2回行って、最後の3回目で、数は少ないけれども、これを入れれば患者さんの利益につながるなという判断がなされれば投与をする可能性はあるということですね。

○山口部会長代理 私が気になるのは、例えば、5,000でも3回でいいという話にはならないということはどうなのでしょう。いわゆる、極端に少ないケースはありませんよということ、ちょっとだけ確認させていただきませんか。

○北海道大学渡辺様 少ない膵臓だと移植をしませんということですか。

○山口部会長代理 いいえ、少なくともこれ以上は投与しますというのではないということです。要するに、例えば10,000に行かないけれども8,000までは行くのだとか、そういうのはありますか。

○北海道大学渡辺様 あり得ると思います。例えば、2回移植を行って3回目に幾つ入るかによって、10,000EQ/kgにはちょっと届かないよなということはあるかと思っています。

○山口部会長代理 そうすると、例えば、最低限の目標値を8,000と設定されれば、それでいけるということになるのですけれども、そういう考え方ではないということですか。

○北海道大学渡辺様 難しいところではあるのですが、下限を決めると、患者さんによっては2回でもものすごく良好な成績が得られて3回目が必要ない方もいらっしゃる、2回やってかなりいいところまで行って、もう少しでも入ると更によくなるねという方もいらっしゃるというところがあります。ですので、今回、1回の投与する量としての規格として設定する必要がありますので、そういったところで、数ということの規定してしまうと、そういった、ほんの少しの可能性も患者さんの恩恵にならないという、そういう可能性を考慮しての計画です。

○福井部会長 3回やるというのは、もう決まっていることでしょうか。

○北海道大学渡辺様 そうです。日本の今のルールでは3回を原則にしておりますが、例えば、1回の移植、若しくは2回の移植でインスリンを使う必要がありませんねということまで行った患者さんに関しては、それ以降の移植を行えませんということもあり得ます。

○福井部会長 松山先生、どうぞ。

○松山委員 ありがとうございます。膵臓提供してくださるドナーへの敬意をもって、少

し御質問したいのですが。ドナーが出た場合、例えば2回既に投与されている患者さんと、まだ1回も投与されていない患者さんと、どちらに投与するのだというデシジョンメイクをしなければいけないのだと思います。

○北海道大学渡辺様 2回投与されている患者さんを優先でやります。

○松山委員 そういう形になるのですか。

○北海道大学渡辺様 はい。

○松山委員 了解しました、ありがとうございます。

○福井部会長 そのほかはいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、適合性確認について審議を行います。申請者の先生方、ありがとうございます。どうぞ、御退出をお願いします。

○北海道大学渡辺様 お時間を頂き、ありがとうございます。

(申請者のオフライン化を確認)

○部会長 それでは、適合性確認についての審議をお願いしたいと思います。ただいまの説明についての御意見、御質問を含め、どうぞ、御発言いただければと思います。■■■■先生、どうぞ。

○委員 別に今の説明に問題があるというわけではないのですが、形式の問題で、膝島移植のガイドラインをドナーに説明するという形であれば、それが説明同意文書という名前で書かれないと、ガイドラインという形で何か別途のものとして書かれているように思えます。説明同意文書であるという形の提示をタイトルでしていただくと有り難いと思います。これは事務局に申し上げたほうがいいのかということです。

○部会長 事務局のほうはいかがでしょう。

○事務局 事務局の■■■■です。■■■■先生、すみません、ガイドラインというと、資料の何番でしょうか。

○委員 25番です。25番のガイドラインというところで、それが今の御説明だと、ドナーの御遺族に対する説明同意文書という形になっているのです。私は、同意などの文書を中心にしていますので、少し分かりにくかったということを申し上げたいだけです。

○事務局 御指摘の点はよく分かりましたので、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○部会長 ■■■■先生、どうぞ。

○委員 今回、投与量がガイドラインより少なくなっているのですが、多くの患者さんに投与したいという気持ちはよく分かるのです。ですから、投与量を少なくしたとしても、例えば、2回で、3,000、3,000で、6,000を入れて十分な効果があったのであれば、それを担保するとか、そういうふうにしないと、何か担保が何もないというのは少しどうかと思いました。ですから、そういうところさえ担保していただければ、僕はいいいのかなと。

ただ、一番極端な例をいえば、2,000、2,000でいって、最後に2,000しか投与できな

かったとしたら 6,000 で、しかも効果がなかったとしたら、患者さんにとってはデメリットがあると思うのです。やはり、その辺はどこか担保していただくような体制を取っていただいたほうが、先生方にそういうことをお願いをすれば、例えば、8,000 で十分であったら、それはそれで十分だと思いますので。

○事務局 ■先生、ありがとうございます。我々も少し、先生がおっしゃられるところというのは論点としてあるのかなと思っていまして、現状の申請者のプロトコルでしたら、0 が 3 回で終わってしまうというところもあるかと思います。その辺りの議論は少し必要になってくるのかなと感じていたところでした。コメントです。

○部会長 ■先生、どうぞ。

○委員 先ほどの ■先生の御指摘の点が、すみません、私はちょっと理解できていないので、教えていただければと思います。ドナーの御遺族に対する説明は、資料 3-2-11 の説明文書でされるのですよね。今、資料 3-2-25 のガイドラインに基づいてと言われただけなのかなと。説明自体は、先ほど申し上げた 15 の説明文書を使われるので、通常どおりかなと思ったのですが。すみません、私が ■先生の御指摘の趣旨をよく理解できてなかったもので、教えていただければと。

○委員 すみません、多分、私が 11 というのを見落としていたのかもしれませんが。すみません、私が 11 を探せなかったので、大丈夫です。御指摘、ありがとうございました。

○委員 ありがとうございます。

○部会長 よろしいですか。そのほか、いかがでしょうか。ありがとうございます。それでは、基本的には、この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ことによろしいのでしょうか。それとも、事務局で確認していただいたほうがいいのかと思います。

○事務局 何か追加で必要であれば、部会長のほうから再審査という御意見を頂ければと思います。一旦、部会長預かりとさせていただいて、その回答次第で、部会長預かりのままにさせていただくか、もう一度審議いただくかいうようにとさせていただければと思います。

○部会長 ということで、幾つか御指摘があった点については確認をして、ここでは座長預かりとさせていただいて、また、ここでの議論が必要と判断した場合には、また議論をお願いするということ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。ありがとうございます。

(荒戸委員及び伊藤委員のオンライン化を確認)

○福井部会長 それでは、議題 3-③に移りたいと思います。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。

○森田主査 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。資料は、資料 3-3-1～資料 3-3-58 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には誠にありがとうございました。事前質問に対しては、申請者から適切に御回答を頂き、資料 3-3-57 にまとめております。これらを踏まえて活発な御討議のほど、よろしくお願いいたします。事務局からは以上でございます。

○福井部会長 それでは、提供計画の説明のために、申請者の先生方に入室いただきます。関係の 3 名の先生方に御参加をお願いいたします。

(申請者の入室を確認)

○福井部会長 それでは、申請者の先生方から約 10 分以内で御説明をお願いいたします。中島先生、久保先生、三木先生のほうから説明をどうぞよろしくお願いいたします。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 RD 歯科クリニックの中島です。本日は御審査のほど、よろしくお願いいたします。

提供しました再生医療等提供計画の概要に関しまして、このような 6 項目を順に御説明させていただきます。まず、体制に関しましては、私どもは歯髄再生治療を専門に行う個人クリニックですけれども、業務委託契約を結び、ドナーから抜去しました不用歯を特定細胞加工物製造事業者に送っていただく抜歯歯科医院 3 軒と、また、弊院に患者紹介をしていただくレシピエント紹介歯科医院 4 軒に御協力いただきます。さらに、救急医療提供病院としましては、神戸市立医療センターにお願いし、臨床検査施設としては近隣のクリニックに検査委託をします。また、開発業務委託機関と業務委託契約をしまして、登録センター・データセンターを設置していただき、プロジェクトマネジメント、データマネジメント、モニタリング、監査、統計解析などの業務を行っていただきます。

次に、臨床研究の概要です。現在、抜髄及び感染根管治療の患者数は、年間総数約 1,100 万人ですが、現行の自家歯髄再生治療は両方の疾患に広く適応でき、昨年 12 月までに実施された 10 例の成功率は 100%となっております。しかしながら、自家移植の問題点として、45 歳以上では患者さん自身からの不用歯の確保が困難で、対象から外れる患者さんはかなりの割合となっております。一方、治療目的で抜歯される不用歯は年間約 500 万本にも上り、これらの不用歯を細胞源にして不用歯の無い患者さんも対象に含めて多くの国民に歯髄再生治療を届けたいと思っています。

これまで他家間葉系幹細胞を局所移植した約 600 例におきまして、細胞に起因する重篤な有害事象は報告されていませんが、他家歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療の報告はごく僅かです。したがって、本研究では、10 症例で他家歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療の安全性の評価を行うことを目的とし、併せて、有効性の推定を行いたいと思っております。

臨床研究の流れは、ドナーは、抜歯歯科医院にて通常の抜歯治療を受診される患者さんに御協力いただき、同意取得の後、抜去歯の提供していただきます。他家歯髄幹細胞の製造法は、先行する自家細胞移植による歯髄再生治療と基本的に同じですけれども、異なる

のはウイルス否定検査を行うことです。一方、レシピエントは、レシピエント候補を紹介した医院から歯髄再生治療に適した患歯をお持ちの方を御紹介いただきます。弊院で同意説明をして、選択及び除外基準をクリアしていることを事前診察、既往歴にて確認し、同意を取得します。

事前根管治療を実施して除菌後、移植日を決定し、血液、尿検査、感染症否定検査を受けていただき、問題がなければ移植の同意を再度いただき、レシピエント登録します。その後、登録センターで、ドナー様から提供された歯髄幹細胞を割り当て、レシピエントに歯髄幹細胞を移植して経過を観察します。全部で10症例を行います。

次に、使用する細胞加工物に対してです。まず、加工法ですけれども、抜去された不用歯は、輸送容器に入れて0～10℃で、製造事業所のアエラスバイオ社に発送されます。製造事業者は抜去歯から歯髄組織を取り出し、歯髄幹細胞を培養して、3～5代目で凍結保管します。凍結後に品質、安全性、ウイルス否定検査を行い、出荷前には更に品質検査を行い、出荷可否記録を弊院に提示していただき、承認します。そして、製造事業者は、移植日に合わせて凍結細胞を弊院に発送します。

他家移植が安全であるという根拠は、添付資料5、6に示しますように、文献の先行例を根拠にしています。今回の研究内容と同じ歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療は、2例3歯にとどまりますが、歯髄幹細胞を用いた歯科分野での移植は12例、また、その他の間葉系幹細胞を用いた歯髄再生治療は20例報告されております。更に、間葉系幹細胞を用いた他組織への局所移植も550例あり、いずれのケースでも細胞移植に起因する重篤な有害事象は認められませんので、一定レベルの安全性があるというように判断しました。

次に、倫理的配慮に関してです。ドナーは、抜歯歯科医院において、通常の歯科治療として不用歯を抜歯される方の中から、御自身の自由意思で本研究に協力していただける方になります。ドナーはいつでも同意を撤回できますが、細胞が移植される前までに制限させていただきます。同意取得時には感染症に対して十分に問診し、抜歯後も感染障害が生じた場合には必ず抜歯歯科医院に連絡するようにお願いします。ドナー候補者が未成年の場合は、成人の親族らの代諾を得ますが、16歳以上18歳未満では、本人からも同意を得ます。7歳以上16歳未満では、文書又は口頭によるアセントを得ます。

レシピエントは、紹介歯科医院に根管治療で来院された18歳以上の患者様の中から適応基準に合致し、研究の参加に御理解、御同意いただいた方になります。レシピエントは、弊院に転院していただき、添付資料4を用いて文書及び口頭で説明し、更に十分に御理解いただいた上で、あくまでも患者様の自由意思で研究への参加を決めていただきます。なお、同意いただいた後でも、検査結果などで、参加いただけない場合があることを御了承いただきます。また、レシピエントは、いつでも同意を撤回していただけるようにします。

次に、レシピエントの有害事象の発生の予防と、対処法に関して御説明します。予想される有害事象としては、移植による感染症、拒絶反応、臨床検査値異常、細胞加工における病原微生物や異物混入による炎症反応や感染症及び移植時の混合薬剤による副作用があ

ります。ただし、仮封材脱離や破折など、日常生活で歯に発生する好ましくない症状は有害事象としては扱いません。有害事象の発生の予防法としては、ドナー及びレシピエントの選択基準、除外基準を遵守して有害事象が生じないような人を選定すること。予想される副作用を通知し、レシピエントに注意を促すこと。ウイルス否定検査を含む細胞の安全性を検査で確保すること。ドナーの遅発性感染症発生時における安全性疑義が生じた場合には、確実な対応をすることが挙げられます。有害事象の発生時には、弊院で適切な対処を行い、必要に応じてレシピエントを救急病院へ送って、医師の的確な診断と治療、原因究明に御協力いただきます。また、有害事象が回復するまで観察を継続します。原因究明の結果、細胞移植による有害事象の場合は、他のレシピエントに同様に生じていないかを調査します。

次に、臨床研究の評価法です。主要評価項目としては、バイタルサイン、臨床検査値、口腔内所見、局所所見を評価します。有害事象は常時トレースします。細胞移植の安全性は統計学的にデータ処理をした後に、個別及び総合的に臨床の観点から評価して判定を行います。

安全性の確認法は、全症例を5例ずつの2つのコホートに分けて、各症例を1か月ごとずらして細胞移植を行い、安全性を慎重に見極めます。第1コホートの最後の細胞移植が済んだ後、3か月の間隔を空けて、第三者評価委員会で症例ごとの安全性の判定の妥当性判断を行っていただいた後に、第2コホートに着手します。細胞移植に起因する入院や侵襲性の治療を有するような重篤な有害事象が発生した場合は中止します。第2コホートの患者さんも、1か月ごとに移植していきます。なお、レシピエントの観察期間は12か月以上、最長18か月としています。

最後に、臨床研究の範囲で治療が安全であると判断する基準は、細胞移植に起因する重篤な有害事象が発生しなかった場合、あるいは発生しても、全く問題なく回復した場合及びグレード3以上の有害事象の発生などの中止基準のいずれも発生せず、本臨床研究が中止されなかった場合となります。

更に、本臨床研究では症例ごとに有効性を判定して、全てのレシピエントの観察検査が終了した後に、第三者評価委員会の判断と判定を経て、治療の有効性の推定を行います。その判定は、副次評価項目として挙げる歯髓の生死判定、MRI検査、局所所見、CBCT検査により総合的に行います。

以上で、事前に提出したスライドの説明は終わりますが、事前に頂いた質問を再考した結果、ウイルス否定試験に関し、ウインドウ・ピリオドを考慮し、ドナーの血液検査を行いたいと思います。すなわち、ウインドウ・ピリオドの開始点の抜歯日でのウイルス否定は、問診及び特定細胞加工物のウイルス否定検査で行います。それから、更に抜歯40日後をウインドウ・ピリオドの終点として、ドナーの採血を実施し、ウイルス否定検査を実施します。この方法は、ウインドウ・ピリオドを考慮した適切な検査方法と考えます。説明は以上で終わります。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは委員の先生方にはビデオをオンにさせていただいて、申請者の先生方への質疑応答に移りたいと思います。委員の先生方から追加の御質問や御意見がございましたら、よろしくお願いします。小野寺先生、どうぞ。

○小野寺委員 御丁寧な御説明を誠にありがとうございました。自家移植、他家移植があると思いますけれども、基本的なことを幾つか伺いたいので教えていただきたいのですが。まず、基本的に歯髄を根管の中に入れて培養させて増やすということなのですが、そのときに根尖孔というのはどういう取扱いをするのですか。基本的に歯根が完成した歯を対象にしてやると思うのですが、根尖孔がもともと、通常はかなり細いと思われるので、そこから栄養が行かないと歯髄が死んでしまうのではないかと、一般的には思うのですが、その辺はどうなのでしょう。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 根尖孔は、通常の根管治療では、大体 25 番で拡大して穿通させて根充しますけれども、私どもは若干、多めに 30 とか 35 で根尖を穿通させて、血管が入る、神経が入る道、そして根管の中に歯髄を作るような幹細胞が入ってくるように、そういう穴を少し、若干ですけれども、大きく穿通させます。若干です。

○小野寺委員 ありがとうございます。私は昔、エンドにいたので、すごく気になるところなのですが、人工的に根尖を壊すということは、もし、その歯を再治療するときに、通常の感染根管治療が予後不良になるのかなということが考えられますが。そこら辺はどのようにお考えでしょうか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 歯髄再生治療というのは、根管の中に象牙質を添加させ、外側はセメント質を添加させますので、いずれにしろ大きく拡大してしまっても、その部分は添加によって狭窄していきますので、全然問題はありません。

○小野寺委員 ありがとうございます。続きまして、事前に 44 番の所で伺ったのですが、感染症の話です。ドナーの歯で、永久歯ですと分かるのですが、乳歯の場合は抜去すると、基本的に歯根が吸収していて歯髄が露出しているような状態で抜歯されると思うのですが、それを無菌的に持っていくというのは非常に難しいような気がするのですが、その点についてはどうなのでしょう。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 その点につきましては、もう既に輸送の SOP を作っておりまして、実際、症例はそれを輸送して細胞加工のほうで増殖させて、その後に品質を見るということはもう終わっておりまして、何の問題もなくできるようなシステムを作っております。乳歯、永久歯でかわりはありません。

○小野寺委員 仮封を行って様子を見るように伺ったのですが、基本的に仮封というのは絶対漏えいするものだとは私は思っているのですが、その所からの漏えいによる歯髄の感染というのはどのような感じなのでしょう。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 今は、漏えいしにくいような [REDACTED] を使いまして、ほとんど漏えいすることがなく、たとえ、上の仮封材が取れても漏えいしません。

○小野寺委員 所詮仮封材ですので、仮封材が取れてしまったというケースはあるのかなと思いますけれども、その場合は、その時点で治療は中止に。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 仮封材というのが移植後の仮封材なのか、根管治療の事前の治療のことなのかということはあるのですが、事前治療であれば、それはもう一回しっかり根管治療すればいいし、移植後に取り替えても、XXXXXXXXXXがありまして、そこでしっかりシールしているので、漏えいということに対しては、もちろん上のレジンが取れた場合は、また、XXXXXXXXXXの上にシールすればいいということです。あるいは仮歯を入れたらいいので、その点は余り心配ないと思っています。割れることはあります。もし歯が割れてしまったら駄目なのですが。

○小野寺委員 ありがとうございます。あと 2 つ聞かせてください。1 つは、一通りの治療が終わった後、咬合させるかどうかという判断は大体どれぐらいを考えていらっしゃるのですか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 大体 12 か月で最終補綴をするように考えています。その前に一応、ある程度の咬合はしますけれども、最終補綴は 12 か月です。

○小野寺委員 咬合をさせた後の手術の成功率はどのくらいだったのか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 それは問題ないというレベルで、今、XXXX例しているうちで、XXXX例ぐらいは修復して、別に問題はありません。

○小野寺委員 ありがとうございます。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 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。先に、山口先生から。

○山口部会長代理 御説明ありがとうございます。ウインドウ期について、特に、今度と同種になりますので、感染症の点が幾つか気になることがございまして御質問させていただきます。ウインドウ期を考慮されるようになったということは非常に有り難いと思っております。その一方で、例えば NAT を採用されておりますけれども、その NAT について、血液製剤の NAT ガイドラインを引用されて、そこで担保がされているというように書かれているのですが、実際に使われているキットというのは、NAT ガイドラインに沿っていない部分があります。

というのは、NAT ガイドラインでは、アッセイするときに必ず抽出操作まで含めて評価をしなければいけないのに、これは、XXXXXXXXXXのキットなのですが、抽出操作での感度への影響は評価せず、アッセイのときの感度だけ評価できるものになっております。要するに、PCR のときの感度だけ決めているのですね。そうすると、抽出操作における十分な回収はできているかということが評価されていないことになります。特に、RNA ウイルスというのは、抽出操作によってすごく感度が落ちることがあるので。そうすると、ウイルスの検出感度が非常に悪くなってしまう可能性がありますので、この辺は少し考えていただかないといけないかなと。

それから、NAT 試験とか、そういうのも含めてなのなのですが、ウイルスというのは

否定試験ではございませんので、その検出感度は必ずありますし、その NAT ガイドラインでも 100IU、HBV とかと言っているのは、それ以下であればやむを得ないというところで、この感度が十分でなければ、例えば日赤でも、今のアッセイ法の一番良い感度のものを導入して、初めて輸血後の感染症というのは劇的に減ったのですけれども、その感染感度が十分でない場合には、それは抜けてしまう可能性がありますし、特に B 型肝炎に関しては、今はオカルトキャリアというのがあって、いろいろな感度でアッセイできない、NAT でできなくて、NAT に併せて B 型肝炎に対するコア抗体を同時に調べるとか、そういうのを組み合わせ、その感染の防御をしているわけなのです。この辺を考えていただく必要がございます。必ずしも薬事に沿った試験をしないといけないというお話ではないのですけれども、感度が十分ではない場合には、すり抜けを引き起こしてしまうというのが非常に重要なポイントになるかと思います。

その点で言えば、マイコプラズマについても、[REDACTED]が非常に簡便な方法だというのは理解しているのですが、しかも、アッセイを培養上清でやっておられますけれども、マイコプラズマというのは、ほとんどが細胞にくっ付いて、5%ぐらいしか上清にいませんので、例えば [REDACTED]の感度が 100CFU でしたら、全体として 2,000CFU ぐらいのものすごく感度の悪いアッセイでやっているということになりますので、その辺は全て、少し考え直していただいたほうがいいのかと思います。以上です。

○福井部会長 よろしいですか、今の点につきまして。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 [REDACTED]につきましては、そちらのほうに記載したものが [REDACTED]というものです。一応、検出下限が 50CFU で、[REDACTED]の場合はそれよりも 10 倍から 100 倍上清で取っても見られるということで、私どもは [REDACTED]で行いたいと思っております。

○山口部会長代理 上清でやると感度が悪くなるということを御説明したつもりなのです。要するに、ほとんどのマイコプラズマというのは細胞にくっ付いていまして、上清にはほとんど出てこないわけですね、5%ぐらいしか出てこない。そうすると、今の先生がおっしゃった感度というのは、更に 20 倍ぐらい悪い感度になってしまう可能性があるということです。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 では、もう 1 つ、ウイルスのほうなのですけれども、先生がおっしゃっていることについて、採血した血液に対してのウイルスの検出方法ですよね。

○山口部会長代理 もちろん採血した血液でやられるというのは、それはどこでやるかというのは先生方がお決めいただけたらいいと思いますが、そのアッセイ法が十分な感度を担保しているということは、ちゃんと説明していただきたいと思います。ですから、場合によっては、今、アッセイされているウイルスというのは、ほとんどがこの培養条件で増えることのないウイルスですので、先ほどの御質問の回答の中で、例えば量が少ないから最終製品でということを書いていたかと思いますが、場合によっては、

培養開始直後ぐらいに、上清が例えば 1ml あれば 100 μ L は使えばいいわけで、そういうアッセイ法は、割と製造の上流でやったほうが、逆に感度が高くなるというようには思いますが。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 私どもは細胞産物ではなくて、細胞加工が終わった後に、つまり、抜歯してから 40 日後に血液を使ってウイルス検査をしようと思ったのですけれども、それでも駄目ということですか。

○山口部会長代理 それは、1 つは、ウインドウ期を排除する意味では、それは非常に適切な方法だと理解しております。ですが、先ほど言いましたように、アッセイが十分な感度を持っていないと、ウインドウ期のところをアッセイしても、そのアッセイが十分であるかということをし少しお聞きしたかった次第です。

○福井部会長 それでは、アッセイの感度のことについては、また後ほど相談していただくということですか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 よろしく申し上げます。ありがとうございます。

○福井部会長 それでは掛江先生、その後、松山先生に申し上げます。

○掛江委員 2 点質問させてください。1 点目は、今日の御説明の中で、感染のリスクへの対応として、ドナーから採血をされるとおっしゃったように聞こえたのです。その点を確認させてください。ドナーから採血をするのかしないのか。するのであれば説明文書の書きぶりが、大分変わってくるのではないかとということと、どういう流れでされるのかということもあるかと思いました。

もう 1 点が、本日の御説明の資料の 9 ページの「倫理的配慮」の所です。「レシピエントは、移植後でも同意撤回可能」と書いてあるのですけれども、移植後の同意撤回というのはどういう状況を想定しているのか、そもそもどうフォローされるのか、その辺りを教えていただければと思います。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 最初にドナーの採血に関しては、抜歯して 40 日後にドナーの血液を採らせていただいて、ウインドウ・ピリオドが終了と考えて、その段階で血液検査をすることにしております。

もう 1 つのレシピエントの撤回の場合、一応患者に対して説明させていただくのは、患者がそうしたいとおっしゃるのだったら、もちろんそうせざるを得ないのですけれども、その際には、根の中に詰まっている歯髄あるいは細胞を除去して、そこに人工物を入れるという従来法に変わります。そういうことで歯髄再生治療ではない通常の方法に変えることはできるのですけれども、その変えられる理由を一応お話して、そこはきちんと理解いただいた上でさせていただくつもりです。

○掛江委員 今の御説明の内容は、資料 3-3-5 では、どちらにどのように書いてありますか。あと、ドナーの件、採血の件は、40 日後にもう一度来院していただいて、そこで採血をお願いするということですか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 そういうようにウインドウ・ピリオドの終了期

に、もしかして抜歯したときには検出できなかったウイルスがあるかもしれないので、念のためということで、40 日後のところでのウインドウ期の終了期でやらせていただくというように説明をお願いします。

○掛江委員 それは、今の文章には入っていないわけですね。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 同意書の添付には入っておりません。

○掛江委員 入ってないですね。抜いて捨ててしまう歯を無償で提供してくださいというように読めば、納得のできる説明文書だと思ったのですが。抜いて捨ててしまう歯をくださいということだけではなくて、40 日後にまた来て採血させてくださいと。わざわざ来ていただくかもしれないけれども、それも無償ということですか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 血液の感染症検査は、無償でさせていただきます。

○掛江委員 その血液検査のほうの費用は、先生方がお持ちになるということですね。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 はい、そうです。

○福井部会長 時間のこともありますので、端的にお願いできればと思います。

○掛江委員 すみません。ありがとうございます。

○福井部会長 松山先生、どうぞ。その後に、世古先生、後藤先生をお願いします。

○松山委員 今回で全部議論できるわけではなく、大変申し訳ありませんが、多分、あと 2 回か 3 回ぐらいお話を伺わないと、決着が着かないのではないかという感覚で聞いていました。有害事象のところで、仮封材の脱離を入れないということだったのですが、これは入れないとまずいのではないかという感覚があります。基本的に本プロトコルは有害事象の把握に関して、かなり甘い設定になっていると思います。全く問題なく回復した場合には臨床研究を進めると言っているのですが、「全く問題なく」というのは非常に文学的な表現で、これはやはり臨床ベースでしっかり書いていただく必要があろうかと思います。

それから、MSC だから安全だというのは大きな間違いです。世界的に見れば、MSC であっても、アナフィラキシーのレポートがあります。歯科クリニックの中に AED の設置と、少なくともトレーニングは体制としてマストであろうと思います。

それから、先ほど歯科の専門の先生から御説明がありましたけれども、乳歯の場合、歯髄が露出しているということなので、やはりウイルスのウインドウのことを考えると、今回、乳歯はやめたほうがいいのではないかと感じました。質問に対していろいろ御回答を頂いているのですが、こちらとしては質問の内容から意図が外れていることがかなり多いので、再度、問合せをさせていただこうと思います。以上です。

○福井部会長 世古先生、どうぞ。

○世古委員 長くなって恐縮ですが、今、有害事象の話が出ましたので、私からは 2 点質問させていただきたいと思っています。まず、有害事象のほうから質問させてください。質問と回答をまとめたくださった資料の中の 35 番です。これは私自身の質問ではないのですが、その回答として、「副作用との切分け可能な範囲で」ということが書いて

あります。この切分けを一体どういうようにするのかということが明確になっていないところが、ちょっと気になりました。

もう1点は有害事象とは関係のないことで、研究のデザインに関することです。今回は安全性の評価という点も非常に重要だと思っているわけです。免疫寛容についても、資料の中で少し御説明くださっているのですが、やはり症例ごとの検討が非常に重要かと思っております。症例と症例の間隔が1か月と設定されているのですが、この1か月という期間をどのような根拠で決められたのかを教えていただきたいと思います。以上です。

○福井部会長 中島先生のほうから、端的に答えられる範囲でお願いできればと思います。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 1か月で決めたのは、副作用などが出た場合は数日で出てくるだろうということと、そして多分、幹細胞を移植した場合でも1か月以内にとるように考えて設定したのです。

○福井部会長 よろしいですか。ありがとうございます。後藤先生、お願いします。その後、長村先生からお願いします。

○後藤委員 私のほうからは、捨てる歯だということもあるのですが、採血をするのであれば7歳から対象にしていっていいということで、例えば7～17歳を除くと、どのぐらい先生の御研究に影響があるかということをお聞かせいただければよろしいでしょうか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 乳歯と永久歯の歯髄幹細胞の本質的な歯髄再生能は変わらないので、得られるドナーの数という点だけは、影響を与えるかと思えます。乳歯のほうが永久歯よりも多いので、そういうところはあるのですが、矯正の便宜抜歯もありますので、そういうところですね。

○後藤委員 分かりました。今でなくてもいいので、できれば、どのぐらいの割合で変わるのかを。例えば、乳歯が7割とか6割とかいうイメージでお考えということでしょうか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 本数としては乳歯のほうが3、4倍多いのですが、永久歯よりもですね。

○後藤委員 分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 長村先生、どうぞ。

○長村委員 東大医科研の長村です。御説明、ありがとうございます。私からは2点あります。最初に見たときには気付かなかったのですが、これは[REDACTED]を混合して入れるということでしょうか。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 そうです。

○長村委員 その科学的な妥当性はいかがでしょうか。その説明をお願いしたいということがあります。

それから、もう1点ですが、やはり体制は、先生だけが代表で責任医師ということで、

そのほかの先生方が全員、非常勤歯科医師等なので、やはり有害事象があったときの体制が確立されていないのではないかと思います。1 点目はちょっと時間が掛かるかと思うので、次回までに追加していただければと思います。

○健康みらい RD 歯科クリニック中島様 分かりました。

○福井部会長 よろしいですか。すみません。大分時間を取ってしまって恐縮ですが、それでも、再生医療の適合性について話をいたしますので、申請者の先生方には御退室をお願いしたいと思います。

(申請者のオフライン化を確認)

○部会長 それでは、本件の適合性確認についての御議論を頂きたいのですが、これは継続でよろしいでしょうか。ただいま頂いたいろいろな御意見に対して、申請者の先生方と相談した上で、次回なり、その次になるかもしれませんが、また御議論いただきたいと思います。

○委員 継続はそれでいいのですが、今回、ショックだったことが 1 点ありますので、それだけは報告しておきたいと思います。ウイルスのアッセイ法で、XXXXXXXXXXのアッセイ法を使っておられるのです。そのアッセイ法が血液製剤の NAT ガイドラインに適合していると、ちゃんと書いていただいているのですが、血液製剤の NAT ガイドラインでは、WHO が決めた国際 IU 単位でそれぞれ感度を出していて、その感度を出すときには必ず抽出法の評価をやらないといけないのに、それが全くされていない。しかも、これで一番気になったのが、XXXXXXXXXXがそういうものを出しているというところ自体が、もう一度、XXXXXXXXXXに駄目出ししないといけない話なのです。血液製剤では、我々は国内標準品を製造して、それを使ってメーカーはみんな抽出から感度を担保しているのです。XXXXXXXXXXは再生医療用として、そういうものを出していること自体がショックでした。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。いずれにしても継続審議ということで、よろしくをお願いします。

それでは、最後の議題です。3-④慶應義塾大学病院の「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。事務局より、資料の説明をお願いいたします。

○森田主査 こちらは報告事項です。それでは、本件の概要を説明いたします。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な試験です。資料は、資料 3-4-1～6 となっております。本件は、事前に御了承いただいた「特例審査」による審査とさせていただきました。特例審査の詳細については、参考資料 1 を御覧ください。

委員からは特段の御意見、御質問はありませんでした。部会長及び部会長代理に御報告の上、5 月 13 日付けで短縮通知を発出しております。なお、「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条に基づいて、長村委員におかれましては、今回の審査には御参加いただい

ておりません。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御意見、御質問等がありますか。何となく駆け足みたいになってしまって恐縮ですけれども、もしないようでしたら、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、本部会として了解することにさせていただきます。ありがとうございます。こんなに会が延長したのは初めてで、マネジメントがうまくできなくて本当に恐縮です。以上で、本日の議題は全て終了となります。

○委員 申し訳ございません。時間がないところで1点だけ、先ほどの脾臓移植の件です。私が間違えていたのですが、ガイドラインに沿ってやっているということを説明同意文書に書く必要があるのではないかと、■■■■先生とお話して気づきました。今まで同じプロトコルで、同じ形でやってきており、学会でガイドラインを出してやっているということを説明同意文書に書いたほうがいいのではないかと思ったので、それだけ申し上げておきたいと思います。

○福井部会長 ありがとうございます。それも確認するようにします。それでは、以上で本日の議論は終了ということでよろしいでしょうか。ほかに何か御発言はありますか。よろしいですか。事務局より何かありますか。

○森田主査 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や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 本日の会議は、これで閉会といたします。本当にありがとうございました。