

第76回 厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和4年4月27日(水)

15:00～

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76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4月27日(水) 15:00～

○ 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 後藤委員 高田委員 高橋委員
鶴若委員 戸口田委員 飛松委員 花井委員 前川委員 松山委員 渡辺委員

【事務局】

医政局研究開発振興課 笠松課長
医政局研究開発振興課 笹渕室長
医政局研究開発振興課 松岡専門官
医政局研究開発振興課 岡本室長補佐
医政局研究開発振興課 横溝室長補佐

○ 議題

- 1) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ(案)について
- 2) 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」
- 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 長崎大学病院(治療・新規)
「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」
 - ② 京都大学医学部附属病院(治療・変更)
「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」
 - ③ 広島大学病院(研究・変更)
「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第1相臨床試験」

④ 高知大学医学部附属病院（研究・変更）

「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血単核球細胞輸血－細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血単核球細胞を用いた輸血の安全性研究－」

⑤ 高知大学医学部附属病院（研究・変更）

「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血有核細胞輸血－細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血有核細胞を用いた輸血の安全性研究－」

○医政局研究開発振興課松岡専門官 定刻になりましたので、ただいまから第 76 回厚生科学審議会再生医療等評価部会を開催いたします。今回はコロナ対策の観点から、一部 Web 開催とさせていただきます。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申し上げます。本日は部会の定数 24 名に対して、現時点で 20 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。

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。梅澤委員が 15 分ほどの遅参、戸口田委員が 30 分ほどの遅参、高田委員、鶴若委員が 16 時頃、前川委員が 16 時 30 分頃、川上委員が 17 時前に退席予定と伺っております。以上、あらかじめ御了承いただけますと幸いです。

再生医療等評価部会事務局より、4 月 1 日付けで再生医療等研究推進室室長補佐として着任いたしました横溝から御挨拶を申し上げます。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 4 月 1 日付けで再生医療等研究推進室に着任いたしました横溝と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 会議の開催前に、Web 会議の実施に関する注意事項をお伝えいたします。Web 会議の際においては、円滑な議事進行のため、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、会議資料の参考資料「Web 会議の際の留意事項」を御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。

次に、会議資料について確認させていただきます。会場にいらっしゃる方々に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。配付資料 00-1 が議事次第、資料 00-2 が委員名簿、資料 1-1 が「再生医療等の安全性の確保法等に関する法律施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ(案)」、資料 1-2 が同概要、資料 2-1 「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」、資料 2-2 が樹立計画変更確認申請書、資料 3-1-1～3-1-35 が長崎大学の新規申請、資料 3-2-1～3-2-9 が京都大学の変更申請、資料 3-3-1～3-3-12 が広島大学の変更申請、資料 3-4-1～3-4-10 が高知大学の変更申請、資料 3-5-1～3-5-10 が高知大学の変更申請となっております。不足等が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、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 福井です。本日も大変お忙しいところ御参集いただき、ありがとうございます。

早速ですが、議題に入らせていただきます。議題 1、再生医療等の安全性の確保法等に関する法律施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ(案)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 平成 26 年 11 月 25 日に施行された再生医療等安全性確保法附則第 2 条においては、法施行後 5 年以内に、法の施行の状況、再生医療等を取り巻く状況の変化等を勘案し、法の規定に検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとされております。そのため、本部会においては、令和元年 7 月から、関係団体からのヒアリング等も実施しながら議論を重ねてきました。本日は、本部会の議論を事務局でとりまとめた文書を資料 1-1 として用意させていただきました。これに基づき、資料 1-2 の本とりまとめの概要をもとに御説明させていただきます。

それでは、資料を共有させていただきます。資料 1-2 の 2 ページ目からですが、先ほど申し上げたとおり、令和元年 7 月から検討を開始し、12 月に中間整理を公表いたしました。その後、遺伝子治療、主に *in vivo* 遺伝子治療に対する法的枠組みと、再生医療等技術のリスク分類の 2 点についての特別研究班を立ち上げ、これらについて、主にワーキンググループにおいて計 5 回御議論いただき、10 月にとりまとめを行いました。そのとりまとめについては、昨年 12 月にこちらの部会において報告したところですが、それ以外の中間整理における項目についても本部会において御議論いただき、3 月の部会にて一通りの議論を終えたところです。それをもってとりまとめたものが、今回のとりまとめになります。こちらについて御報告させていただきます。

こちらは、それぞれの概要ということですが、資料 1-1 を御覧いただくとお分かりになりますが、基本的には中間整理において議論いただいた内容について、その後の議論及び今後の方向性という形でとりまとめを記載しています。ここに抜き出したのは、今後の方向性の部分になります。これまでの部会において、こういう方向で検討してはどうかと提示させていただき、先生方に御議論いただいた内容についてとりまとめたものですので、文言としては、文末の「どうか」という語句が「すべき」という形に変わっていますが、内容については、おおむね今まで先生方に御議論いただいた内容と同じものとなっております。多少長いのですが、1 つずつ御説明していきたいと思っております。

1. 医療技術等の変化への対応です。(1)細胞加工物を用いない遺伝子治療(*in vivo* 遺伝子治療)に対する規制の検討ですが、1 つ目の括弧、法の対象範囲とする遺伝子治療技術の範囲については、1 つ目、遺伝子治療技術については、遺伝子治療等臨床研究指針で定義する *in vivo* 遺伝子治療を含めた技術を法の範囲に含めるべき。2 つ目、今後の遺伝子治療及び関連技術の急速な進歩を見据え、技術やリスクが近似するものに対しても、迅速に対応できる法体系とすべき。3 つ目、関連技術については、遺伝子治療技術とリスクが近似する「ゲノム編集技術を応用した技術」を法の対象範囲とすべき。4 つ目、mRNA を利用する技術については、法の対象範囲とするかどうか、技術とリスクの観点から、今後ワーキンググループ等で検討すべき。こういった内容となっております。

2 つ目の括弧ですが、細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方についてです。1 つ目は、従来の「細胞医療(*ex vivo* 以外)+*ex vivo* 遺伝子治療」の枠組みに加え、*in vivo*

遺伝子治療の法的枠組みを整備すべき。2つ目、また、細胞医療にも *in vivo* 遺伝子治療に近いリスクを抱えた技術が今後出現する場合に備え、例えば、*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続を課すなど、その技術を想定した法的枠組みをあらかじめ設けておくことも考えられる。

3つ目の括弧ですが、こちらは手続の話です。1つ目は、現行の再生法の手続を前提とし、審査を行う委員会、遺伝子治療を提供する医療機関、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱業者において、遺伝子治療の提供に必要な手続を求めるべき。2つ目は、ウイルスベクターの製造所や、細胞への遺伝子導入にウイルスベクターを使用する CPC、ウイルスベクター等を使用する医療機関において、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件はないが、作業者の健康管理等については、医療機関を含めたウイルスベクター製造所への注意喚起を Q&A 等で対応すべきとされています。

その後、ワクチンの扱いと疾病等報告についてもこちらの部会において御議論いただいています。ワクチンの扱いについては、1つ目として、*in vivo* 遺伝子治療のうち、疾病の予防を目的とするものについても、再生法の対象とすべき。2つ目として、遺伝子治療・関連技術を用いたワクチンが、医薬品医療機器等法で医薬品として承認された場合、再生医療等製品と同様に再生法の対象としないこととすべき。また、ワクチンの治験についても、同様に対象としないこととすべき。3つ目としては、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法上、個別に除外することとすべきとしています。

最後、疾病等報告については、遺伝子治療を再生法の対象にするにあたり、遺伝子治療の提供後に発生した事象の報告については、報告の実効性、現行法や他法との整合性等を踏まえ、再生法で規定される疾病等とすべきとしています。以上が *in vivo* 遺伝子治療に対する規制の検討についてです。

次のスライドはリスク分類についての話です。(i)のゲノム編集技術については、既に省令改正によってゲノム編集技術についても再生法に入れるとされているところですが、そういったゲノム編集技術を応用した技術をはじめとする関連技術も含め、委員会における審査の際の考え方等の具体的なリスクの評価方法について検討すべき。(ii)のその他の再生医療等技術についてですが、リスク分類の全般については、知見が集積した段階で改めて検討すべきとしています。

特に検討を行うべき再生医療等技術については、1つ目は、医薬品医療機器等法に基づき適応症を含む承認を取得した医療機器をその適応範囲内で利用する場合においては、再生法の適用範囲から除外すべきとしています。また、保険収載された第1種再生医療等技術については、部会においては報告のみとすると、そういったとりまとめをしていたところ。3つ目においては、他家間葉系幹細胞を利用した医療技術については、引き続き第1種再生医療等技術として位置づけることとする。将来的に、再生法の下で科学的知見が集積した段階で、第1種再生医療等技術として求められる手続の見直しを検討すべき。

また、既に承認されている同種由来再生医療等製品の適応外使用等の部会審査については、保険収載されたものと同様の手続緩和について検討すべきと、このような形でとりまとめています。また、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づ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、必要に応じ検討すべきと、そういった形でとりまとめています。ここまでが、今までワーキンググループで検討してきた *in vivo* 遺伝子治療とリスク分類についてのとりまとめということでございます。

以降は、2. 再生医療等の安全性及び科学的妥当性の確保という部分と、3. 再生医療等に係る研究の推進という部分になります。(1) 再生医療等の科学的妥当性の確認に関しては、まずは、提供計画の様式や、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て、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るべきとしています。2 つ目に関してですが、上記内容をどのように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委員会の審査に資するガイドラインを作成すると、そういった方向性について記載しています。

(2) は、主に細胞の保管について、それから医師、歯科医師の要件について、委員会の変更についてということです。細胞の保管については、管理基準(案)を踏まえ、細胞の保管を行う機関における細胞の保管基準等について定めるべきとしています。医師、歯科医師の要件については、再生医療等の提供体制の中には、再生医療等及び対象疾患・全身管理に関する関連学会の認定医等に相当する知識を有する者、生命倫理や再生医療等安全性確保法に関する知識を有する者を含むことを明確化すべきとしています。委員会の変更に関しては、提供基準チェックリストやガイドライン等で、その次に審査を行う際に、今までの不適の意見を述べた委員会での審議結果についても確認できるようにすべきと、そういう形にしています。

(3) 委員会の質の担保についてです。ガイドラインを作成することで質向上を図っていくべきということや、再生医療等委員会に対する定期報告については、委員会の事務負担等も踏まえ規定しないが、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、質向上に資する取組も継続すべきとしています。それから臨床研究法も参考に、委員会に対する立入検査及び欠格事由については新たに再生法にも規定を加えるべきとしています。また、こちらは中間整理にはなかった内容ですが、2月17日の部会において御意見を頂いたことも踏まえまして、認定再生医療等委員会における利益相反の関係を確認でき、適切な措置が講じられるような対応について検討すべきということを入れています。

(4) ですが、CPCの質の担保についてです。CPCの構造基準や手続については、将来的に再生法の下で科学的知見が集積した段階で、改めて検討すべき。また、引き続き届出制及

び許可制の CPC に対する実態把握のための調査を続けるべきとしています。

最後のページ、3. 再生医療等に係る研究の推進です。まず、法に基づく手続の緩和・改善です。手続の責任主体については、再生医療等を研究として行う場合、研究特有の手続については、当該研究の実施責任者において行うこととすべきとしています。先進医療の手続についてですが、先進医療として臨床研究を実施する場合(一定の要件を満たした医療機関からの提出、かつ、一定の要件を満たした委員会の審査を経た場合)における先進医療技術審査部会及び先進医療会議の審査過程の簡略化について、まずは先進医療技術審査部会で検討すべきとしています。先日、こちらの部会が開かれて、我々の提案について適として承認いただいたところですので、今後、先進医療会議で議論が進む予定になっています。そちらの会議の結論が出たところで、本部会においてもまた御報告させていただくことになるかと思えます。

2 つ目ですが、先進医療として実施する臨床研究において、認定再生医療等委員会における審査の後、先進医療技術審査部会又は先進医療会議において研究計画書等に変更があった場合、当該変更に係る認定再生医療等委員会の審査等業務については、事後的に認定再生医療等委員会へ報告することとすべきとされています。

(2)の拠点機関の設定については、再生医療実用化基盤整備促進事業の中で設定された拠点機関を中心に多機関連携を支援することとし、拠点機関の数や各機関の役割については、状況に応じて関係者間での調整のうえ、適切に設定すべき。遺伝子治療を牽引する拠点機関の設定についても検討すべき。こういった御意見をとりまとめとして入れています。

(3)の細胞の安定的な確保については、流通に係る基盤の構築や原料の品質管理に係る基準の策定に向けて、引き続き経産省をはじめ関係省庁等と連携し、検討を進めていくべき。こういった形でとりまとめています。

長きにわたり先生方にも御議論いただいた内容となります。事務局からの御報告は以上です。よろしくお願いたします。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、今御説明していただいた本件見直しに係るとりまとめ(案)について、御質問、御意見等がございましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。今までディスカッションしてきたことをまとめていただいた形になっております。幾つか利益相反のことが新たに加わっています。すぐに施行できることもあれば、引き続き検討すべきという内容もあります。検討すべき事柄については、余り時間を置かずに取り掛かっていただきたいと思います。よろしいでしょうか。もし御意見がないようでしたら、本件については了承したということで、手続を進めさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、議題 2 に移ります。ヒト ES 細胞樹立計画に関する審査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 資料 2 を共有させていただきます。この度、1 件の変更申請がありました。京都大学ウイルス・再生医科学研究所の「ヒト ES 細胞株の樹

立と特性解析に関する研究」における変更申請です。

変更内容は、樹立責任者の退職に伴う交代となっています。今回の変更申請について、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意見を付さずに承認するとの結果を得ており、指針に適合していることが確認されていますので、ここにおいて御報告いたします。以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について、御意見、御質問等はございますか。ないようですので、ただいまのヒト ES 細胞樹立計画の変更については、本部会においても了解したということにいたします。ありがとうございます。

それでは、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の退室をお願いいたします。

(傍聴人退室)

○福井部会長 よろしいですか。事務局からアナウンスはありますか。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 委員の皆様におかれましては、事前に御案内しております Zoom ミーティングの URL がありますので、そちらから再度、御入室をお願いいたします。入室確認に 5 分ほどお時間を頂きますので、御了承いただけますと幸いです。

(委員再入室)

○福井部会長 それでは再開いたします。議題 3 に入ります。第 1 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を 5 件お願いいたします。最初の案件が、長崎大学病院の第 1 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定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します。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 資料を共有させていただきます。長崎大学病院の提供計画について御説明いたします。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、不参加となる委員の先生方はいらっしゃいません。

本件の概要を説明いたします。計画名は「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」です。資料は 3-1-1 から 3-1-35 です。事前に御質問いただきました委員の先生方におかれましては、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いただいております。資料 3-1-35 にまとめております。これらを踏まえて活発な御議論を頂きたいと思っております。それでは、申請者から御説明いただきたいと思います。

○福井部会長 申請者の先生方に入室いただきます。

(申請者入室)

○長崎大学病院 長崎大学の今村です。よろしく申し上げます。足立と長井が同席しています。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、約 12 分で御説明をお願いしたいと思います。

○長崎大学病院 画面で資料を共有させていただきます。インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植ということで御説明いたします。

まず、膵臓と膵島ということで少し説明させていただきます。膵臓は十二指腸とともに後腹膜臓器として存在し、主に外分泌機能と内分泌機能を有します。膵臓を構成する細胞集団として膵島というものがありますが、これはインスリンを分泌するβ細胞とグルカゴンを分泌するα細胞を主なものとし、膵臓内に1,000~3,000個の細胞集団として存在するとされます。

ここで、1型糖尿病について説明いたします。これは先ほどの膵島の中にあるインスリンを分泌するβ細胞が自己免疫や特発性に破壊されて、インスリンの分泌能が廃絶する病気です。これは現在の治療では、インスリンの注射で対症療法という形で治療を行っておりますが、根治療法は移植療法のみとされております。根治治療である移植に関しては、現在のところ膵臓移植という臓器移植と、膵島移植という今回説明いたします細胞移植があります。膵臓移植のほうは臓器移植であるため全身麻酔下で開腹して行う手技で、体への負担が大きく、その一方で膵島移植は細胞移植でありますので、経皮的な処置で移植を行うことが可能です。

膵臓移植について簡単に説明を行います。これは我が国の脳死膵臓移植実施体制ですけれども、現在は18の認定施設があり、長崎大学は2016年に認定を受けて開始しております。これは膵臓移植の概要になりますが、先ほど申し上げたように臓器移植という形ですので、膵臓と十二指腸付きの膵臓を腹腔内に移植して、血管吻合を行うという手術を行います。このときに腎移植も同時に行いますので、手術時間や出血量は5ページに提示しているようなものとなります。当科ではこれまでに7例施行しております、1例で膵臓がグラフトロスという形になっておりますが、ほかは腎臓は問題なく生着しております。当科ではこのような成績になっております。

次に、今回の膵島移植に関してです。これは膵島移植を示した概念図ですけれども、脳死又は心臓死のドナーから頂いた膵臓から、先ほどの膵島のみを分離、抽出し、点滴バッグに入れて、それを経皮経肝的にレシピエント側の門脈へ注入するというものになります。

具体的な膵島移植の手順というのは、こちらの写真に示すような手順で行われます。脳死・心臓死のドナーから摘出された膵臓の中に消化酵素を循環させ、それを機械的、物理的に消化します。それを単離・純化し、膵島のみを抽出した後に点滴バッグ内に入れます。こちらは、皮膚を通して肝臓の門脈という血管に針を通し、点滴の要領で経門脈的に移植をするという流れになっております。これは移植の概念図です。移植をした膵島は肝臓の中の門脈を通り、肝臓の末梢の末端の血管の中で生着をしていき、インスリン分泌をしていくという働きになります。

我が国での膵島移植の実施環境につきましては、1997年に日本膵・膵島移植研究会に膵島移植班が結成され、それから活動を開始しております。2003年に国内初の実施例、その後、2007年までに心停止下で実施されておりました。2012年に多施設共同の臨床試験が先進医療として開始され、2014年からは再生医療等安全性確保法で第1種再生医療に分類され、その後、臨床試験の結果を受けて、2020年4月から膵島移植は保険収載と

なっております。

現在の膵島移植の実施体制ですが、こちらは日本膵・膵島移植研究会の認定を受けた施設で行われております。このように全国を 11 ブロックに分けまして、それぞれに事務局を置き、案件が発生したときには連携して膵島移植を行うという体制でやっております。

こちらは 2013 年の報告になりますが、本邦での膵島移植の成績です。2013 年時点での生着率は、移植後 1 年で 72%、5 年で 22.2%ということで、決して満足のいく生着率とはいえない結果でした。その後、プロトコル、免疫抑制剤等の種類の工夫を重ねまして、先進医療 B による多施設共同膵島移植臨床研究試験で解析を行ったところ、新しいプロトコルで行った群では、4 年での生着率が 80%と良好な結果を示しております。この多施設共同臨床試験の結果で良好な成績を得たことから、有効中止・先進医療の取下げということになり、その後に保険収載という流れに結び付いております。

一方で膵島移植の適応基準については、こちらに挙げている内容で、適応委員会で適応の認定をされた方に対して行うこととなっております。また、分離された膵島そのものについても移植基準がありまして、膵島の量や純度、組織量、Viability といったものについても、基準を満たす必要があります。膵島移植は細胞移植であるため、膵島移植後に免疫抑制剤の内服が必要となりますが、内服の内容についても、こちらに挙げていますように、本邦の保険適用の薬剤状況も踏まえたプロトコルが作成され、それに従って行われております。

長崎大学における膵島移植に関しては、1970 年代から自家片の膵島移植を始め、これまでに海外のアルバータ大学と交流を行いながら、膵島移植の実験臨床についていろいろと研究を行ってまいりました。カナダのアルバータ大学は膵島移植で非常に有名な大学ですが、こちらの先生方とも協力し、現在も引き続き臨床基礎実験を継続しているところです。

長崎大学の臨床膵島移植の実施に向けては、まだまだクリアすべきハードルがあるのも事実ですけれども、今回の再生医療等の提供計画の承認を含めて準備を進めております。より低侵襲の治療である膵島移植に関して、研究と臨床をともに行うべく、日々準備を行っているところになります。以上です。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す。それでは、委員の先生方、ビデオをオンにさせていただきたいと思っております。質疑応答に移ります。委員の先生方から、申請者の先生方、今村先生をはじめ 3 名の先生方に、何か追加の御質問等はございますでしょうか。梅澤先生、どうぞ。

○梅澤委員 御丁寧な御説明をありがとうございます。2 点質問いたします。投与した膵島が、門脈、類洞を通過して肝実質の中に入るのかどうかは 1 つ目の質問です。

2 つ目の質問は、免疫抑制剤の増量によって生存率が上がって、実際にどのぐらいまでインスリンを投与しなくてよいかを御教示いただければと思っております。

○長崎大学病院 まず、1 点目に関して、類洞の中まで行くかという点ですけれども、門脈から末梢のほうに行くと類洞となると、どんどん道が狭くなっていくというイメージな

のですが、膵島のサイズというのは目に見えるぐらい大きなサイズなので、門脈の末梢で引っ掛かって止まってしまいます。なので、膵洞のほうに行くことは基本的にはございません。

2点目に関しては、長期で見ていくと、免疫抑制剤でももちろん反応を抑えないといけませんが、免疫抑制剤のために膵島がやられていくこともありますし、あとは、単回の移植ではインスリンが必要なくなるということはあまりないのが現状です。ですから、2回、3回と移植をしていくというのが膵島移植の1つのスタイルになります。

C-ペプチド、あとは、もちろん血糖値の推移、御本人が低血糖での意識消失が減るといった、自覚症状がなくなってくるというのが1つの評価項目になるかなと思います。御質問ありがとうございました。

○梅澤委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。私から似たような質問なのですが、生着するということと、インスリンがどのぐらい不要になるのかというような臨床上のQOLとの関連はいかがでしょうか。必ずしも、ドラッグフリーになるとは限らないというように当初に聞いたように思いますが、いかがでしょうか。

○長崎大学病院 御質問ありがとうございます。御指摘のとおりで、症例によるのですが、2回、3回と複数回の移植を要する方もいらっしゃいます。ただ、例えば1回に取れる膵島の量が多ければ多いほど、ないしはレシピエントの状態によって、1回でインスリンを使わなくてもいいという状態に達する方もいらっしゃいますので、そこは個々の状態によるところがあるのは事実です。

○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。岡野先生、どうぞ。

○岡野委員 大変分かりやすい御説明をありがとうございます。これは実際の膵島と違って、肝臓にあるということですが、肝臓では糖新生が行われているので、局所のグルコース濃度が膵臓とは異なる可能性があります。そうすると、グルコースがグルコーストランスポーター2でしたか、β細胞の中に入って行って、インスリンの分泌が促進されるという、そこが大分違うような気がします。

また、グルカゴンに関しても、肝臓の細胞が経門脈的に行くのではなくて、すぐそばに、パラクライン的に肝臓の細胞が存在するということで、若干膵臓にあるときと違って、コントロールが少し違う可能性があります。そこら辺はどのようにモジュレーションされていくとか、その辺はプラクティカルにどのように考えていらっしゃるのでしょうか。どうしても移植となると、肝臓のほうが生着が、プラクティカルにそうならざるを得ないとは思いますが、その辺のちょっとした生理学的なところが違うと思いますが、いかがでしょうか。

○長崎大学病院 ありがとうございます。現在の膵島移植のやり方として、門脈内注入からの門脈末梢での生着という方法が、世界的にも基本的にされているのが、まず1点です。

先ほど御質問いただきましたグルカゴンとか、ほかのホルモンとの兼ね合いになります

けれども、一応私の知っている臨床範囲内で、例えばそれによって逆にグルカゴンの分泌能の過多が起こったりといった事象というのは、臨床上何かクリティカルに出てきた、ないしは問題になるということは、私の知っている範囲内ではございません。

○岡野委員 海外では、例えば ES 細胞由来のランゲルハンス島はカプセル化して皮下にという、それよりは、大分膵臓に近い環境だとは思いますが、そこら辺は比較されたようなスタディとか考察はされているのでしょうか。

○長崎大学病院 ほかの場所の移植として、カプセルの移植、皮下の移植、お腹の中に直接入れたりとか、いろいろなトライアルというのはなされておりますけれども、実際に一番臨床効果として高くなったのは門脈内の移植で、ほかのところは、移植をしてもすぐに免疫反応で駄目になってしまったりとか、あと、カプセル化すると結局細胞には血管新生が必要になりますので、カプセルであると血流の問題で長期生着ができなかったとか、そういったことで、アルバータ大学でも臨床でトライアルされていましたが、なかなか肝臓以外ではうまくいっていないのだろうなというのが現状です。

○岡野委員 これは先生の御研究から少し外れるかもしれませんが、多能性幹細胞から作ったランゲルハンス島なども、ゆくゆくは肝臓のほうがいいのですかね。

○長崎大学病院 私の意見としては、今のところ肝臓を凌駕する場所というのが見付かっていないので、やはり肝臓の中にはなるのかなと思います。ただ、そのときに免疫抑制剤を必要とするのか、抗原フリーの細胞ができましたら、なおそれがいいのかなと思います。

○岡野委員 分かりました。今、免疫反応の話が出ましたけれども、長期的にどれだけ免疫学的な細胞のアタックが起きているか、生着が起きているかというのは、先ほど梅澤委員からあった C-ペプチドの量とか、そういうことで判断されていくのでしょうか。

○長崎大学病院 今、新しいプロトコルで 1 年、3 年、5 年と生着率の検討がされているところなのですが、経年的に見ると下がるということは、もちろん細胞なので免疫抑制剤の毒性による細胞障害で減ってくる、あとは門脈の中に入れると、血流との兼ね合いで、細胞が障害されてなくなっていくという形で、ほかの臓器、肝臓の移植などでもどんどん線維化が進むのと同じで、細胞レベルになると、よりそういう障害も受けやすく、ずっと同じレベルでとどまることというのは難しいだろうなというのがあります。

○岡野委員 移植するときにスキファールドとかそういったものをやると、よりよくなる可能性はありますよね、将来的にね。

○長崎大学病院 そうですね。スキファールドに関してもいろいろな研究がありますが、これもスキファールド内に血管構築をどのようにするかというのが課題になっておりますので、そういったところがクリアできれば、例えば皮下に移植するといったことも可能なのかなということは、研究レベルではされています。

○岡野委員 ありがとうございます。

○福井部会長 後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 詳しい説明をありがとうございました。やっとなんか移植というのはこうやる

のだということが分かりました。ありがとうございました。1点伺いたいのですが、既に修正するというお話にはなっているのですが、この部会でもずっと臍島移植については、説明文書について統一的なものをお願いすることを考えてきているのですが、今回の統一的なものが最初に使われなかったというのは、何か御事情があるのでしょうか。今後も同じようなところで同じようなやり取りが継続していくのを、どうしたら避けられるのかといった観点でお伺いさせていただければと思います。

○長崎大学病院 説明文書の内容ということになるのでしょうか。

○後藤委員 そうです。説明文書については、様々にこちらでも何回も議論をして、説明書、同意文書のひな形を日本臍島移植研究会にも共有されているということになっているのですが、その情報が伝わらなかったのか、特別なプロトコルでやるので説明文書については参考にされなかったのか、その点について伺いたいという趣旨でございます。

○長崎大学病院 私が臍・臍島移植学会から文書のひな形のことを聞いていなかったのも、それで齟齬というか、相違があったのだと思います。後からほかの施設にお聞きしたら、そういうひな形文書は既にあるということだったので、私の対応が遅れたのも1つあるかなと思います。

○後藤委員 分かりました。では、参加される所が聞いていないということもあり得るという理解でよろしいでしょうか。

○長崎大学病院 臍・臍島移植研究会、学会のほうの事務局ともやり取りがあるので、そのことについては向こうの事務局ともお話をさせていただいて、向こうのほうから全体に通達はされているそうなので大丈夫なのかなとは思っています。

○後藤委員 分かりました。どうもありがとうございました。

○福井部会長 ほかにいかがでしょうか。紀ノ岡先生、どうぞ。

○紀ノ岡委員 私の場合は細胞加工のほうなのですが、質問を既にさせていただいていて、御回答いただいているのですが、環境モニタリングについてということで、少し頻度が少ないかなということで御議論させていただいておりました。結論としては、作業後の付着菌についてはやっただけという認識で御回答いただいたのですが、それでよろしかったでしょうか。

○長崎大学病院 長崎大学病院の長井でございます。細胞加工に関する担当をしております。今、御質問いただき、あるいはこれまでの質疑応答の中でいろいろ御指摘いただいた件、本当にありがとうございました。我々としましては、作業時のモニタリングについて、当方のCPCの運営状況等に鑑みて、作業側側のモニタリングを行うという対策をとることとし、指あるいは作業衣の部分の付着菌をモニタリングするという対策をとることといたしました。現在、手順書等の改定を進めているところです。

○紀ノ岡委員 ありがとうございます。以上です。

○福井部会長 ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。ほかに御意見がないようでしたら、適合性確認について委員の間での審議を行いますので、今村先生をはじめ、

申請者の先生方は、恐縮ですが御退室ということになります。よろしく申し上げます。

○長崎大学病院 本日はどうもありがとうございました。

○福井部会長 お疲れさまでした。

(申請者退室)

○部会長 それでは、適合性確認についての御議論をお願いいたします。いかがでしょうか。いろいろな御質問にも適切に答えられているようですし、ただいまのディスカッションをベースに、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。ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきます。

それでは、2 件目に移ります。京都大学医学部附属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。

○医政局研究開発振興課松岡専門官 本件については、戸口田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席いただけますようお願いいたします。

(戸口田委員退席)

○医政局研究開発振興課松岡専門官 それでは、再び資料を共有させていただきます。こちらの京都大学様も同じく、インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植の件でございます。この度、京都大学様から頂いた変更申請の内容のサマリーです。既にお示ししてあるとおり、資料 3-2-8 を御覧いただければと思います。京都大学様においては、現在このプロトコル下において 1 症例を実施されているということで、この度は 3 点について変更がありました。

こちらが変更の概要でして、院内における細胞培養施設の移転、並びにそれに基づきまして、衛生管理基準書及び製造管理基準書の改訂となっています。なお、こちらの CPC に関して紀ノ岡先生に事前に見ていただき、質問についても適切に御回答いただいております。回答は資料の 3-2-9 に記載しております。事務局からは以上です。

○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をお願いいたします。よろしいでしょうか。■■■■先生、どうぞ。

○委員 適合かどうかという意味でいうと、大丈夫でしたということです。質問させていただいた内容なのですが、新しい CPC においては、恐らく将来の ex vivo の遺伝子治療等を考えた部屋と、通常の細胞培養加工室とに部屋が区別されていて、指摘事項としては、今回の場合はこの部屋ですねという形で部屋の指定をしていただいたという経緯になります。施設全体としては何も問題はありませんでした。以上です。

○部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは、ただいまの■■■■先生の御発言も踏まえまして、本件、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っております。ありがとうございます。

(戸口田委員入室)

○福井部会長 それでは、3 件目に移ります。広島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。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 事務局です。今回は、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の先生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。資料を共有いたします。計画名は「難治性皮膚潰瘍患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞療法の安全性に関する第 1 相臨床試験」です。本件は、第 62 回及び 65 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。提供計画本体には変更はありません。資料は 3-3-1～3-3-12 です。

変更点については、資料 3-3-11 の変更概要シートを御覧ください。今回、人員体制の変更と観察及び評価項目の新設が行われました。事前に事務局より行った質問と、それに対する回答は資料 3-3-12 となります。事務局からは以上です。

○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。人事面のことと、そして質問に対しても適切に答えられていると考えますが、よろしいでしょうか。ただいまの第一種再生医療等提供計画について、提供基準に適合していると認めて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ます。ありがとうございます。

続きまして、4 件目、高知大学医学部附属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と資料の説明をお願いします。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 事務局です。今回は、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の先生はいらっしゃいません。

資料の共有をいたします。計画名は「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血単核球細胞輸血－細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血単核球細胞を用いた輸血の安全性研究－」です。本件は、第 49 回、51 回、52 回、53 回の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提供計画の変更です。提供計画本体に変更はありません。資料は 3-4-1～3-4-10 です。

変更点については、資料 3-4-9 の変更概要シートを御参照ください。今回の変更点は実施期間の延長となっています。事前に事務局より行いました質問と、そちらに対する回答は資料 3-4-10 を御参照ください。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明について、御質問、御意見等がありましたらよろしく願います。いかがでしょうか。登録症例数がなかなか最初の計画どおり進んでいないということで、かなり少ないですね。いかがでしょうか。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は、提供基準に適合しているとさせていただきたいと思っております。ありがとうございます。

最後の案件です。高知大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局から、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否と、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 事務局です。今回は、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の先生はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要を御説明します。資料を共有いたします。計画名ですが、先ほどの研究は単核球でしたが、こちらは「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血有核細胞輸血－細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血有核細胞を用いた輸血の安全性研究－」です。本件は、第49回、51回、52回、53回の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提供計画です。今回はその変更でして、提供計画本体には変更はありません。

資料に関しては、資料3-5-1～3-5-10となっています。変更点については、資料3-5-9の変更概要シートを御参照ください。今回の変更点は、先ほどと同様で実施期間の延長です。事前に事務局より行いました質問と、それに対する回答は資料3-5-10を御参照ください。事務局からは以上です。

○部会長 ありがとうございます。先月、2022年3月31日までの登録期間だったのですが、予定症例数が5例に達せず、4例にとどまっているということで、登録期間を延長したいということです。何か御質問、御意見等がありましたらよろしく御願いいたします。よろしいでしょうか。登録期間の延長ですので、ただいまの第一種再生医療等提供計画についても提供基準に適合していると認めるということで、御了承いただきたいと思っております。ありがとうございます。

以上で本日の議題は全て終了となります。事務局から何かありますでしょうか。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 ありがとうございます。事務局です。次回の開催については改めて調整の上、委員の皆様方に日程、場所等について御連絡申し上げます。現段階での候補日としては令和4年5月26日を考えております。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。最後になりましたが、委員の先生方から、何か御意見、御質問なり、これだけは言いたかったということがありましたら、少しだけ時間があります。よろしいでしょうか。梅澤先生、どうぞ。

○梅澤委員 事務局が変わったのですかね。頑張ってもらっちゃって一生懸命にやってるかなと思っています。どうもありがとうございます。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 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。今回、横溝先生が新しく加わりました。

○医政局研究開発振興課横溝室長補佐 横溝でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはありませんでしょうか。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。