

第57回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和3年1月20日(水)

10:00～

場所 中央合同庁舎第5号館省議室(9階)

第57回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発振興課

○日時

令和3年1月20日(水) 10:00～

○場所

中央合同庁舎第5号館省議室(9階)

【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 梅澤委員
岡野委員 川上委員 掛江委員 紀ノ岡委員 後藤委員 田島委員 戸口田委員
鶴若委員 飛松委員 花井委員 松山委員 渡辺委員

【事務局】

医政局研究開発振興課 笠松 課長
医政局研究開発振興課 井原 室長
医政局研究開発振興課 井本 専門官

○議題

1 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について(新規)

○医政局研究開発振興課井本専門官 ただいまから第 57 回厚生科学審議会再生医療等評価部会を開催いたします。今回もコロナ対策の観点から、一部 Web 開催とさせていただいているため、一般傍聴はございません。委員の皆様方には御多忙の折、お集まりいただきまして御礼を申し上げます。

本日は部会の定数 24 名に対しまして、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。

会議に先立ちまして、委員の先生方の本会議の出入りについて御報告申し上げます。岡野先生は会議のため、11 時頃に退席予定となっております。以上、あらかじめ御了承いただけると幸いです。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料は現地御参加の先生方はタブレットに格納しておりまして、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、そちらを御用意いただければと存じます。

配布資料、資料 00-1「議事次第」、資料 00-2「委員名簿」、資料 1-1 から資料 1-26 が新規継続の神戸アイセンター病院のもの、参考資料として「Web 会議の際の留意事項」です。以上でございます。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、会議の開催前に、今回も 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、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。また、可能な限り、御発言以外の際にも常時カメラはオンにさせていただきますと、幸いです。挙手機能の利用方法につきましては、先ほど御案内しました参考資料「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、お願いいたします。

それでは、以降の議事運営については福井部会長をお願いいたします。

○福井部会長 おはようございます。どうぞよろしくをお願いいたします。本日は議題が 1 つ挙がっております。その後、余り時間は取らないと思いますが、事務局から報告がございますので、よろしくをお願いいたします。

それでは、議題 1「神戸アイセンター病院の第一種再生医療等提供計画」です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規定に基づく参加の可否についての報告と、資料の説明についてお願いいたします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 今回の案件に関しましては、利益相反の取扱いに関する規定に基づき御参加できない委員はいらっしゃいません。

本件の説明をさせていただきます。再生医療等の名称は、「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植」です。資料は資料 1-1 から資料 1-26 となっております。資料 1-26 については、前回の評価部会で先生方より承った御質問と、その回答を含めまして、事前の質疑応答をまとめております。

前回の評価部会後から今回までの論点としては、患者への同意説明方法について、免疫

抑制剤の使用について、患者のフォローアップについて、CPC について、これらについて事前に質疑応答がございまして、資料 1-26 において、部会後追加意見として、黄色のセルで表示しております。これらの点につきまして、この後、申請施設から御説明いただく予定となっております。事務局からは以上でございます。

○福井部会長 それでは、申請者である神戸アイセンターから、15 分程度で説明をお願いしたいと思います。なお、本評価部会の審議内容は非公開となっております。申請者の先生方におかれましては、恐縮ですが、その点について十分な御配慮を頂きますようお願いいたします。それでは、御説明をお願いいたします。

○神戸アイセンター病院 おはようございます。研究実施責任者のクリモトです。本日はお時間を頂きありがとうございます。

それでは、前回の部会及びそれ以降に頂いた御指摘事項について、実務を担当しておりますマエダより説明させていただきます。

○神戸アイセンター病院 マエダです。よろしく申し上げます。事務局から御連絡いただきましたとおり、資料 1-26「事前質疑応答 神戸アイセンター病院 20210112」を基に説明させていただきます。黄色のハイライト部分を御覧いただければと思います。画面にも投映してありますが、文字が小さいので、お手元の資料を御覧いただいたほうがよろしいかと思っております。よろしく申し上げます。

それでは、部会後追加意見 1 になります。こちらは患者説明についてですが、読み上げます。患者選択基準において、視力、視野の加減が示されておらず、視力が相当低下した患者も含まれるようなプロトコールになっていることから、申請機関は既に実施している臨床研究で使用しているような読上げ用の説明同意文書の作成が必要ではないでしょうかという御指摘を頂きました。

御指摘に従いまして、読上げ用の説明文書を作成いたしました。各ページの右下に、追加した音声コードをユニボイスというスマートフォン若しくはタブレット対応の無料アプリケーションで読上げ可能です。また、本文中に追加している図に関しても、文章で分かりやすく説明させていただいておりますので、患者様にお分かりいただけるのではないかと考えております。こちらに関しては以上となります。

次の質問にまいります。免疫抑制剤になります。部会後追加意見 2、「免疫抑制剤の全身投与が行われることから、移植医療に詳しい内科や移植外科医などの関与等が必要ではないでしょうか」という御指摘を頂きました。

まず、回答といたしまして、研究計画書の 1.2 版の 29 ページの上段、10.2、併用治療・支持治療の下りに、免疫抑制剤やステロイド全身投与、又は内科などと連携しながら実施すると記載させていただいております。実際に、現在進行中の視細胞移植臨床研究では、神戸市立医療センター中央市民病院の総合内科の支援を頂きながら進めていただいております。今回は、それに……いただいております。

更に、説明同意文書に以下のような追記をさせていただきます。こうした副作用

の対策として、胃薬、抗菌剤、骨粗鬆症の予防薬などを使用して、副作用を最小減にとどめるように留意し、免疫拒絶反応や免疫抑制剤の副作用に詳しい内科医などと連携し、全身の状態を確認しながら薬を使用していく、こちらを追記させていただき、患者様に理解を深めるようにさせていただきました。

次に、部会後追加意見 3-1 となります。HLA が一致している患者への移植については、基本的にはステロイド投与ですが、拒絶反応の有無によって免疫抑制剤の使用の可能性があるのであれば、患者説明において分かりやすいようにフローチャートなどで、患者への免疫抑制剤の使用方法を示していくべきではないでしょうかということでした。

こちらの御指摘に従いまして、患者に分かりやすいように、HLA が一致した場合と一致しない場合での、免疫抑制剤とステロイド投与の方法について、同意説明文書、20 ページになります「手術について」にて個別に説明し、また、29 ページの免疫抑制剤による有害事象を、免疫抑制剤とステロイドの有害事象とし、個別に説明させていただいております。以下、赤い所が、既に 1.4 版で修正・追記させていただいているところです。追加した内容としましては、免疫抑制剤、免疫拒絶反応を抑えるための治療として、拒絶反応を抑えるために移植後一定期間、免疫抑制するお薬、免疫抑制剤、ステロイドを使用します。移植する細胞の HLA と患者御本人の HLA が一致している場合と一致していない場合では、使用するお薬が異なります。HLA が一致していない場合は免疫抑制剤、シクロスポリンを半年間内服します。HLA が一致している場合、移植後 2 か月から 1 年まで、2 か月ごとに計 6 回、眼（眼球の外側である白眼部分または眼球内）にステロイドを投与します。HLA が一致している場合でも一致していない場合でも、拒絶反応が疑われた場合は、追加で免疫抑制剤やステロイドの投与を行うことがあることも追記させていただいております。

また、29 ページの「説明」という箇所は、免疫抑制剤としてステロイドとシクロスポリンを同じパラグラフで説明していたのですが、そこは分けまして、修正後を御覧ください。免疫抑制剤、ステロイドによる有害事象として、拒絶反応を抑えるために使用する薬剤には様々な副作用がございますというくだりで、免疫抑制剤、シクロスポリンということで、シクロスポリンの副作用について、ここで説明をさせていただき、ここには記載はありませんが、下段のほうに別途ステロイドの副作用の説明をさせていただいております。……いただくことで……考えます。

次の追加意見にまいります。部会後追加意見 3-2 です。説明同意文書 22 ページの表、説明同意文書で、HLA 適合と不適合の場合に分けて対応くださっているの、分かりやすくなっているとお誉めの言葉を頂きました。そこで、ただ、免疫抑制剤とステロイドについては、状況によって長くなったり追加されたりということで、それについての言及が表にあるとよいと思いました。例えば点線で長くなる場合があることを示す。実線の下に長くなる場合があると書く。この表だと、ほかの項目との関係で確定的だと捉えられる可能性があるの、そうならないようお願いいたしますということです。まず、こちらのほうのお話をさせていただければと思います。

仰せのとおり、免疫抑制剤とステロイドについては、状況によって長くなったり追加する場面が想定されますが、こちらは拒絶反応が疑われた場合となります。そこで本研究では、拒絶反応を抑制するために適切な免疫抑制剤とステロイド投与のプロトコルを準備しておりますが、それでも拒絶反応が起こる可能性は否定できません。しかしながら、拒絶反応は移植後のどの時点で起こって、その拒絶反応に対する治療の期間の予測は困難であることを踏まえて、御指摘に関する点を患者に理解いただくため、追加説明として以下のように追記いたしました。また、22 ページの表は、この研究で参加いただく全ての患者に実施する検査のスケジュールを説明させていただくことを目的に作成しましたので、拒絶反応や有害事象が発生した場合には、別途文章によって患者に理解いただくように提案させていただくことを予定しております。

修正後ですが、こちらに赤字で記載しております。HLA が一致している場合でも一致していない場合でも、拒絶反応が疑われた場合は、拒絶反応が抑えられ安定した状態であることが確認されるまで、追加で免疫抑制剤やステロイドの投与を行うことがありますというように追記しております。

次に、2 つ目の質問ですが、説明同意文書 29 ページ、免疫抑制剤だけ、ステロイドだけの副作用は書いてありますが、HLA 適合の場合に両剤を使うことがあると思います。両剤併用の副作用はないのでしょうか。また、HLA 不適合の場合にはステロイドは使わないということによいのでしょうかという御指摘でございました。

こちらの御質問に対する回答ですが、修正させていただきました。修正後の回答は赤字の所で御覧ください。免疫抑制剤、シクロスポリンを移植後半年間内服します。万が一、副作用などの理由で免疫抑制剤の内服を続けることが困難となった場合は、ステロイドの点滴・内服、又は眼への投与(HLA が一致している場合を参照)ということ、変更する場合がありますというように、この場合について説明させていただいております。免疫抑制剤の御説明に対しては、以上となります。

次にまいります。患者へのフォローアップということで御指摘を頂いております。部会後追加意見 4 です。最初の照会では安全性を主に質問しておりましたが、有効性についても、長期フォローアップで評価することは有用な気がします。前回の有効性についてタカハシ先生からの回答で、今回の被験者には長期的に視力が低下していくために、視力の低下を防ぐ効果は4年間のフォローアップで評価できるとの御回答を頂いたように思います。もしそうであれば、RPE の生着のみならず、視力の悪化を防止するということを評価項目に入れておくことが望ましいように思います。結果としてそうなったというよりも、視力悪化防止についても、有効性指標として認めるという御指摘を頂きました。

こちらに対する回答としては、この研究の目的である iPS 細胞由来の RPE 移植の有効性がより高い適応疾患の同定をしていく、あと有効性評価のプロトコルの導入を検証していくということもあり、また、目標被験者数を 50 症例と多くそろえてございます。そのような設定を踏まえまして、1 年間という観察期間を置いてあります。この機会に検証が

可能と思われる使用評価項目としまして、RPE の生着を設定しております。また、視機能回復については、1 年間の観察期間では評価が困難な可能性がございますが、視機能についても積極的に拾っていくように、有効性評価として研究計画書の 21 ページ、6.2 の副次評価項目の所に、以下のような記載をしております。例えば網膜視感度を調べるマイクロペリメトリとしましては、被験期間でもいずれの検査において悪化が見られる、また未治療で 2 つ以上の検査で悪化している場合には有効とするということで、被験期間における視力の維持も有効性として評価できるという書きぶりになっております。また、視力についても、未治療眼が悪化している場合には、治療眼の維持、又は未治療眼による軽度の悪化を有効とすると記載しておりますので、こちらを用いることで有効性を積極的に拾っていくと考えております。患者フォローアップについては以上となります。

CPC についてです。部会後追加意見 5 です。fRRM における衛生管理の面について、今回は 1 度に更衣できる人数を 1 名と考えております。しかし、数名が同時に更衣室に入室する場合は、その人数の上限と、その根拠を御教示いただけるとよいと思います。一方、今後異なる特定細胞加工物を fRRM で同時に製造する際には、一次更衣室のみで、かつ更衣と脱衣を同じ部屋でやるということから、クロスコンタミネーションのリスクの懸念が残っており、入退室後・手洗い・更衣手順書の改善が必要と思います。例えば人数制限、入退室は同時に行わないこと、退室した後に次に入室するまでの緩衝時間などを手順書内に記載いただければよいかと存じますという御指摘です。

こちらの御指摘を頂きまして、文書化しまして、記載させていただいたように改善しております。1 つ目は、更衣室において更衣できる人数は 1 人とし、入退室は同時に行ってはならないとしております。また、更衣室を退室した後に、続けて更衣室に入室する場合には、5 分以上間隔を空けて入室するとしております。また、これらの内容と、入退室・手洗い・更衣手順書 1.0 版に、追記と修正をさせていただいております。また、現状 fRRM で製造する特定細胞加工物は、色素上皮細胞の 1 品目のみであり、異なる特定細胞加工物を同時に製造することはないと考えておりますので、クロスコンタミネーションのリスクは避けることができると考えております。

これらを踏まえまして、追加の修正として、1 ページの 1 の作業員などの区分、2 の外来者とは、3 ページの外来者の入退室について、整合性の観点からの修正をしております。エが修正箇所となります。入退室・手洗い・更衣手順書 1.0 の 1 ページ目、2 入室制限があります。こちらの赤字で、6 番、fRRM の入退室の際、更衣室で更衣できる人数は 1 名とし、入退室は同時に行ってはならない。7、更衣室を退室した後に、次に更衣室へ入室する際は 5 分以上間隔を開けて入室する(ただし緊急時を除く)とさせていただいております。また、同文書の 2 ページ目です。2 に入退室手順、3 に fRRM への入室に以下の文章を追記しています。更衣室に入室し、更衣できる人数は 1 人とし、同時に複数名は更衣しない、入退室を同時に行わない、続けて細胞調製室に入退室する場合は、緊急時を除き 5 分以上の間隔を空けて個別に入室する。続いて 3 ページの退室手順に、fRRM からの退室に以下

の文章を追記しています。4、身に付けていたカバーオールを脱ぎ、フードを外し、それぞれを廃棄容器に入れる。更衣室で入室し、更衣できる人数は1人とし、同時に複数名が更衣しない。入退室は同時に行わない。続けて細胞調製室に入退室する場合は、緊急時を除き5分以上間隔を空けて更衣室に入室するというように、対策を立てさせていただきました。こちらからの説明は以上となります。

○福井部会長 評価部会からの意見に、大変丁寧に対応していただき、ありがとうございました。

質疑応答に移ります。部会の委員の先生方から、申請者への追加の御質問等がございましたら、挙手機能を使ってお願いしたいと思います。いかがでしょうか。紀ノ岡先生、何か御意見はございませんでしょうか。

○紀ノ岡委員 先ほどのCPCの手順書なのですが、今の御説明で問題ないと思います。ただ、軽微と言うか、これは後で事務的に処理していただければいいのかなと思っているのですが、御提出いただいた清掃・消毒作業手順書と、入退室・手洗い・更衣手順書に対しては、事務的に書類整備が必要な部分がありますのでご対応いただければと思います。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 御丁寧な回答をありがとうございました。患者フォローアップのところで回答いただきましたように、視力が低下しないということを1つの評価項目とされている、既に52週で確認されるということで、その部分はそのとおり了解いたしました。

ただ、この追加で質問させていただいたのは、4年間のフォローアップの中でも、それは見ていかれると、この間の高橋先生の御回答でもあったかと思うので、そのことを付け加えておいたほうがいいのかなと思っております。ただ、そこに書いてしまうと、それも評価になるので、研究期間そのものが延びてしまうということであれば、逆に了解いたします。

○神戸アイセンター病院 私たちも4年間の経過はしっかりと見ていくつもりでありまして、実は、この臨床研究と別の臨床研究を立てて、どういう患者に効くのが事前に分かるヒントがないとか、AIで解析したり、そういう経過をしっかりと見ていく臨床研究を別に立てますので、そちらで4年間しっかりと見ていくということになると思います。

○山口部会長代理 そうすると、私の申しましたところは、別の研究の評価としてやられるということで理解してよろしいでしょうか。

○神戸アイセンター病院 はい。あくまでも、この臨床研究に関しては1年で経過を見るという形です。

○山口部会長代理 では、患者そのものは、そのフォローアップの中で、今申したことも見られることは見られるということになりますか。

○神戸アイセンター病院 もちろん見ます。

○山口部会長代理 そのことをすごく気にしたのが、遺伝子治療でもちょっとやられておりまして、長期にわたるところを見ていただいているので、そのことも兼ねて、こ

ういう質問をさせていただきました。ありがとうございました。

○福井部会長 そのほかにはいかがでしょうか。岡野先生、どうぞ。

○岡野委員 免疫抑制のプロトコルは非常に分かりやすいフローチャートを作っていただきまして、ありがとうございます。

プロトコルを見直せばお書きになっていると思うのですが、確認までなのですが、特に最初に 1、2 例やって、様子を見て、次をリクルートというわけではなくて、連続的にやられるということでのいいのでしょうか。

○神戸アイセンター病院 実質 1 例をやった後に、数箇月様子を見るというか、規定はしておりませんが、そのように予定しております。

○岡野委員 それは、1 例目というのは、特に（HLA が）一致する場合とか一致しない場合とか、特に関係なく 1 例やってということでしょうか。

○神戸アイセンター病院 そうです。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、適合性確認についての審議に移りたいと思いますので、申請者の先生方には、御退室をお願いします。

それでは、評価部会の委員の間での、提供計画の再生医療等提供基準への適合性についての審議に移ります。何か御意見はございますか。■■■■先生が指摘された事務的な記載整備については確認するというにしたいと思いますが、それ以外には、特に変更をということにはなかったと思いますが。

○委員 さきほど指摘させていただいた事務的な記載について事務局から申請者に確認をお願いできればと思います。文書の番号は事務局でも確認しておりますでしょうか。

○事務局 はい。先ほど先生からご指摘いただいた清掃・消毒作業手順書と、入退室・手洗い・更衣手順書手順書は、部会資料 1-20 の 4 の「手順書」の 30 EC-FRRP SOP フォルダ一内に格納されております。

○委員 はい。内容自体は私は問題ないと思っておりますので、記載整備の部分だけお願いできればと思います。

○部会長 それでは、ここの部分については事務的に、■■■■先生がおっしゃったとおりに対応していただくということにしたいと思います。

○委員 お願いします。

○部会長 それ以外にはいかがでしょうか。よろしいですか。特に免疫抑制、ステロイドのことについても、非常に細かく対応していただいたと思います。この点についても、■■■■先生、認める方向でよろしいでしょうか。

○委員 結構です。

○部会長 それでは、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましては、再生医療等提供基準に条件付きで適合していると認めることにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(異議なし)

○福井部会長 ありがとうございます。

それでは、次に昨年の評価部会において、岡野先生から御提起いただきました、再生医療等評価部会後の委員会の審査の必要性について、事務局で整理しましたので、御報告をお願いします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 昨年の評価部会におきまして岡野先生から御提起いただきました、再生医療等評価部会後の委員会の審査の必要性について整理しましたので、御報告申し上げます。

当評価部会での指摘を踏まえて申請機関が提供計画等の修正を行う場合ですが、まず、再生医療等が提供された後の疾病等報告や定期報告に資するように、部会でどのような意見があったのか、部会での意見を踏まえてどのような変更を行うのかなどについて、特定認定再生医療等委員会に共有をしていただく。特定認定再生医療等委員会では、再生医療等安全性確保法第26条第1項第4号において、「再生医療等技術の安全性の確保等その他、再生医療等の適正な提供のため必要があると認めるとき」に委員会を開催することができるかとされておりますので、申請機関と委員会で、部会での指摘事項を共有した上で、これまでの委員会における当該計画の審査の内容を考慮し、改めての審査の必要があるかどうかを御判断いただくという形です。以上でございます。

○福井部会長 いかがでしょうか。こういう方針で対応してはどうかということです。岡野先生、よろしくをお願いします。

○岡野委員 ケースバイケースで、いろいろなコンテクストがあると思いますので、絶妙な文章だと思いました。これでよろしいかと思います。

○福井部会長 ほかにはございませんでしょうか。

○岡野委員 先日、松山委員から頂いた宿題で、間葉系細胞、静脈投与するときの安全性について、日本再生医療学会でも議論してほしいということで、一応ワーキンググループを作りまして、新潟大学の寺井教授を中心として作りまして、答申を福井先生と事務局にはお送りさせていただきましたので、必要に応じて公開していただければ結構ですので、また御参考にさせていただければと思っております。

○福井部会長 私も確かに受け取りました。目を通しましたので、必要に応じて事務局から。

○医政局研究開発振興課井本専門官 事務局でも承っておりますので、公開の仕方について検討させていただきまして、御相談させていただければと思っております。

○岡野委員 特にフィードバックがあると有り難いです。ここの部分はもっと注意しなければいけないのではないかと。

○福井部会長 対応いたします。

ほかには何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。最後に、事務局から何か連絡事項がございましたらをお願いします。

○医政局研究開発振興課井本専門官 次回の開催につきましても、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たいと存じます。

○福井部会長 それでは、本日はこれで閉会ということになります。ありがとうございました。