

第81回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 令和4年10月19日(水)

10:00～

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81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

### ○ 日時

令和4年10月19日(水) 10:00～

### ○ 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 内田委員 梅澤委員  
掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員 大門委員 高田委員 高橋委員 鶴若委員  
飛松委員 花井委員 松山委員 渡辺委員

### 【事務局】

医政局研究開発政策 荒木課長  
医政局研究開発政策 佐野室長  
医政局研究開発政策 岡本室長補佐  
医政局研究開発政策 横溝専門官

### ○ 議題

1) 遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件(概要)案について  
(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

① 千葉大学医学部附属病院(研究・新規)(審議事項)

「再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法及び自家DC/Gal併用療法の忍容性、安全性及び有効性に関する第I相試験」

② 千葉大学医学部附属病院(研究・変更)(審議事項)

「家族性(又は先天性)LCAT欠損症患者に対するLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞(CGT-HPA/LCAT)の自家移植による遺伝子治療」

③ 慶應義塾大学病院(研究・変更)(審議事項)

「亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」

④ 名古屋大学医学部附属病院(研究・変更)(審議事項)

「CD19陽性急性リンパ性白血病に対するpiggyBacトランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞療法」

- ⑤ 東北大学病院（治療・変更）（報告事項）  
「インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植」

○医政局研究開発政策課横溝専門官 おはようございます。ただいまから、「第 81 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。委員の皆様におかれましては、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 24 名に対し、現時点で 18 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。また、本会議における委員の出入りについて御報告申し上げます。川上委員より少々遅れて御参加いただけるとの御連絡を頂いております。

続いて、事務局より、人事異動について御報告をさせていただきます。10 月 1 日付けで着任いたしました再生医療等研究推進室室長の佐野より、御挨拶させていただきます。

○医政局研究開発政策課佐野室長 10 月 1 日をもちまして、笹淵の後任として着任いたしました佐野と申します。よろしくお願ひ申し上げます。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 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、そちらを御参照ください。配付資料、資料 0-1 は議事次第、0-2 は委員名簿、資料 1 は遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件(概要)案について(厚生科学課)、資料 2-1-1～2-1-24 は新規申請(千葉大学医学部附属病院)、資料 2-2-1～2-2-9 は変更申請(千葉大学医学部附属病院)、資料 2-3-1～2-3-12 は変更申請(慶應義塾大学病院)、資料 2-4-1～2-4-17 は変更申請(名古屋大学医学部附属病院)、資料 2-5-1～2-5-4 は変更申請(東北大学病院)、参考資料 1 は遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部改正に係る方向性(取りまとめ)、参考資料 2 は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の流れ、参考資料 3 は Web 会議の際の留意事項となっております。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御意思を表明いただくよう、お願ひ申し上げます。挙手機能の利用方法については、会議資料の参考資料 3 を御参照いただきますよう、お願ひ申し上げます。

それでは、以降の議事運営については、部会長の福井先生にお願ひ申し上げます。よろしくお願ひいたします。

○福井部会長 おはようございます。今日もどうぞよろしくお願ひします。本日の議題は、大きく分けて 2 つあります。最初は、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件について。2 つ目が、いつも行っております適合性確認です。適合性確認の中に新規が 1 件、変更が 4 件ありますので、どうぞよろしくお願ひします。

それでは、早速ですが、本日の議題に入らせていただきます。最初の遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件についてです。厚生労働省厚生科学課より、御説明をお願ひします。

○厚生科学課竹石課長補佐 おはようございます。厚生労働省厚生科学課の竹石と申します。本日は、よろしくお願いいたします。私から、議題 1 に関する説明をさせていただきます。資料を御覧ください。背景ですが、デジタル社会の形成を図るための関係法律の整備に関する法律により個人情報の保護に関する法律(以下「個人情報法」。)の一部が改正されたことを踏まえ、遺伝子治療等臨床研究に関する指針について、個人情報法の改正内容を踏まえた個人情報の取扱いの在り方等の検討を行う必要があることから、遺伝子治療等臨床研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門委員会において検討をしてまいりました。

参考資料 1 を御覧ください。こちらは、同専門委員会での検討事項の取りまとめになっております。別途、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針についても、文科省・厚労省・経産省の 3 省合同の委員会での検討を進めており、そちらとの整合性を図りながら、遺伝子治療等臨床研究の特徴を考慮した御検討を頂いております。指針の改正に係る検討事項のそれぞれの項目に関して、論点と見直しの方向性について御議論いただいておりますが、こちらは事前に資料を配布していることもあり、時間も考慮し、説明は省略させていただきたいと思っております。

戻りまして、今回御審議いただきたいのは、こちらの資料 1、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件の概要案となります。本資料は、先ほどの参考資料 1、専門委員会での議論の取りまとめを踏まえて、遺伝子指針の改正箇所を抜粋した概要資料となっております。本資料の位置付けは、今回、御審議いただき、御了承いただいた後には、パブリックコメントに付すものとなります。パブリックコメントを開始し、頂いた御意見に対する回答を取りまとめ、実際の指針の改定案を作成した上で、今後再度本部会にて御議論を頂くことを考えております。

改正点は、大きく 2 つです。1. インフォームド・コンセントのあり方に係る見直しと、2. 外国の研究機関に試料・情報を提供する場合の取扱いに係る見直しとなります。

まず 1 つ、インフォームド・コンセントのあり方に係る見直しに関しては、3 点あります。特にオプトアウト等のあり方についてになります。(1)被験者等が容易に知り得る状態に置くべき事項、つまりオプトアウトの掲載場所に関するルールの策定、ホームページ上での周知等を推進するため、研究機関の長の責務にオプトアウトの適切な実施を確保すべきである旨を明記すること。(2)被験者等から同意を受ける時点では特定されなかった研究を行う場合のオプトアウトが想定される場合は、研究計画書及びインフォームド・コンセントの説明事項に、新たな研究又は試料・情報の提供先の情報の確認方法(例えば、電子メールや文書による通知、ホームページの URL、電話番号等)を追加すること。(3)オプトアウトの際に、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置くべき事項として、第三者提供の開始予定日を追加すること。

続いて 2 つ。外国の研究機関に試料・情報を提供する場合の取扱いに係る見直しに関して、こちらは 2 点あります。(1)インフォームド・コンセントを受ける際の説明事項に、

外国にある第三者へ試料・情報を提供する場合の情報提供について加えること。(2)外国にある者に対して試料・情報を提供する場合については、被験者等からその提供について同意を取得する場合だけでなく、オプトアウトによる場合であっても、試料・情報の提供先の国の名称等に関する情報提供を行うこととすること。改正点は以上です。

経過措置として、現行指針の規定によって実施中の研究については、個人情報保護関連法令及びガイドラインの規定が遵守される場合に限り、なお従前の例によることができることとさせていただければと思います。また、前述のとおり、別途、生命・医学系指針においても、3省合同の委員会での検討を進めている最中です。そちらとの整合性も図りながら検討を行っているため、今後、生命・医学系指針の対応を踏まえた軽微な文言修正等がありえます。

施行期日ですが、個人情報法の施行と同日の令和5年4月1日としたいと思っております。こちらの概要をパブリックコメントにかけるなど、指針の改正に向けた必要な手続きを進めてまいります。至らない説明で大変恐縮ではありますが、何か御質問、コメント等がありましたら、お願いできればと思います。御審議のほど、よろしくお願いたします。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの御説明について御意見、御質問等がありましたら、よろしくお願いたします。いかがでしょうか。高橋先生、どうぞ。

○高橋委員 読み込めてなくて、書いてあるのかもしれないのですが、質問です。私たちは今、眼科の遺伝子治療が、治験が終わって出てくるところで、遺伝子診断のガイドラインを作ったりもしているのですが、この中で遺伝子診断に関して触れられているところがあるのか。なぜ聞いているのかというと、治療の場合は遺伝子診断も非常に確度の高いもので臨床検査になっていないといけないとあって、慌ててセットアップしましたので、診断のところがいい加減だといけないと思い、そのようなものに触れているところはありますでしょうか。

○福井部会長 ありがとうございます。厚生科学課からはいかがでしょうか。

○厚生科学課竹石課長補佐 高橋先生、御質問ありがとうございます。厚生科学課です。御質問を頂いた件ですが、当指針では診断に関しては適用とは考えておりません。こちらに関しては生命・医学系指針で読めると考えております。

○高橋委員 分かりました。

○福井部会長 よろしいでしょうか。

○高橋委員 そちらは医学系指針で、遺伝子診断も治療や臨床に行く場合は、かなりしっかりしていないといけないという感じになるのでしょうか。普通の研究と考え方が違うと思うのですが、いかがでしょうか。

○福井部会長 山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 高橋先生、御質問ありがとうございます。高橋先生が御心配されているのは、治験に入っていくときにその診断がきちんとしたものではないといけないという

ころではないかと思えます。これに関しては、治験計画書の中で十分議論された上で、診断の妥当性についても評価されるべきものと理解しております。

○高橋委員 治験というか、臨床研究の場合もということですね。

○山口部会長代理 臨床研究の場合は、ゲノム指針も絡んでくると思うのです。それについては、遺伝子治療臨床研究指針のほうだけではなく、ゲノム遺伝子も含めて整合性を取っていく必要があるのだろうと思っております。

○高橋委員 治験はそこがきっちりしているので、臨床研究も審査のときに気にしなければいけないところかと思えます。

○山口部会長代理 はい。

○高橋委員 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。そのほかは、いかがでしょうか。松山委員、どうぞ。

○松山委員 この指針の一部を改定した以外に、例えばサンプルを海外に持っていく場合、外為法が掛かったりする可能性があると思うのです。指針を改正したときに、指針の改正に関してはこうだけれども、そのほかの法令に掛かることもありますよということは、できれば周知していただければいいと思えます。よろしく願いいたします。

○福井部会長 厚生科学課から今のコメントについて、何かありますか。

○厚生科学課竹石課長補佐 厚生科学課です。松山先生、御意見ありがとうございます。頂いた御意見をこちらで検討させていただきたいと思えますので、引き続きよろしく願いいたします。

○松山委員 よろしく願いいたします。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。よろしいでしょうか。それでは、ただいまの遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件については、本部会として了解することといたします。ありがとうございます。それでは、以後の議題について、事務局からお願いします。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 事務局です。それでは次以降の議題に関しては非公開となりますので、傍聴の皆様においては、ウェビナーから退室をお願いいたします。

(公開を終了)

○医政局研究開発政策課横溝専門官 委員の皆様においては、事前に御案内しておりますミーティングの URL 並びに今チャットでも御案内がありました URL から再度、入室をお願いいたします。入室の確認等に 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。皆様よろしく願いいたします。

(委員全員の入室を確認)

○福井部会長 それでは、再度、開始したいと思います。無事に再入室していただき、ありがとうございます。それでは、議題 2 の最初の案件です。千葉大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画の審議に入りたいと思えます。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します。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 福井先生、ありがとうございます。事務局です。本件につきましては、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。計画名は、再発・進行頭頸部がん患者を対象とした、iPS-NKT 細胞動注療法及び自家 DC/Ga1 併用療法の忍容性、安全性及び有効性に関する第 I 相試験です。資料は、2-1-1～2-1-24 となっております。事前の御質問を頂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した。事前質問と申請者からの回答については、資料 2-1-24 にまとめてございます。これらを踏まえまして、活発な御討議のほど、よろしくお願い申し上げます。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。それでは、申請者の先生方入室していただきます。ちょっとお待ちください。

(申請者入室)

○福井部会長 全員入られていますね。よろしいですか。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 はい、お願いいたします。

○福井部会長 それでは、飯沼先生以下 6 名の申請者の先生方が入られていると思います。皆様、ビデオをオンにしていただければと思います。12 分程度で御説明をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) よろしくお願いします。音声は聞こえておりますでしょうか。

○福井部会長 聞こえています。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) では、画面を共有させていただきます。今、スライドショーが見えておりますでしょうか。

○福井部会長 見えています。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) では、よろしくお願い致します。私は、千葉大学の耳鼻科の飯沼と申します。研究の責任医師をさせていただいております。千葉大学からは黒川が分担医師として同席しております。細胞の製造に関わっております理化学研究所から、古関、深澤、山口、大越の 4 名が同席させていただいております。今回、御審議いただきますのは、再発・進行頭頸部がん患者を対象とした、iPS-NKT 細胞動注療法及び自家 DC/Ga1 併用療法の忍容性、安全性及び有効性に関する第 I 相試験です。まず、この標題にもありますように、NKT 細胞と DC と樹状細胞というものが出てきますので、そちらの説明からさせていただきます。

まず、NKT 細胞に関してです。スライドの右上にありますように、T 細胞の一種の細胞です。こちらは、人類共通の受容体、抗原受容体というものを持っておりまして、T 細胞の中でもかなり特殊な細胞になります。通常、T 細胞ですと、がんを倒したり、ウイルスを認識する、細菌を認識する、あとは花粉を認識して花粉症を起こすなど様々な抗原、原



因物質を認識しますが、NKT 細胞というものは、共通の受容体、ただ 1 つの受容体を持つために多様な認識というものはしません。ただ、一度活性化しますと、これはがんに対してかなり強い、直接的にがんを倒すという作用を持っていたり、また、インターフェロン $\gamma$ というサイトカインを出しまして、NK 細胞や T 細胞を活性化して間接的に、アジュバント効果と言いますが、がんを倒すという幅広い抗がん作用、細胞障害の活性を持っております。

そして、NKT 細胞を活性化するのが DC、樹状細胞になります。これは抗原提示細胞ですので、花粉だったりウイルスだったり又はがんの抗原、これらを提示して NKT 細胞を活性化することができます。この NKT 細胞は、受容体が単一のように、これも CD1d という受容体、これの抗原を認識する。これは基本的に糖脂質を認識するのですが、これが  $\alpha$  GalCer という、以前発見されました NKT 細胞をかなり活性化することができる、このような糖脂質を提示させて NKT 細胞を活性化することができるということが分かっており、我々は研究を進めてきました。

この  $\alpha$  GalCer をくっつけた樹状細胞、これを DC/Gal と呼んでおります。今回の免疫療法のメリットとしては、通常、T 細胞ですと、受容体が合わないと活性化されないというデメリットはありますが、NKT 細胞の場合は、受容体が人類共通でもありますので、他家の NKT 細胞を使用することができます。これがメリットの 1 つになります。そこで我々千葉大学では、以前より、NKT 細胞を応用する臨床試験というものを進めてきました。これは、以前行われた肺がんを対象としたものですが、新規の二次治療を確立するという目的で、この場合は、DC/Gal を静脈的に投与し、その生存率を見たものです。コントロールとしては 17 か月程度ということでしたが、この試験では 21 か月、4 か月以上を超える生存期間が延長されるという期待がされました。

また、ほかには、頭頸部がんに対して試験を行ってきました。これはちょっと症例数が少ないのですが、DC/Gal を鼻粘膜下に打ち、その 1 週間後に自家の、自分の細胞から培養した NKT 細胞を打つという試験を行いました。奏効率はかなり高く、PR ですが、ある一定の効果を得られたと考えております。ただし、この試験を踏まえ、もちろんこれだけではなく幾つか臨床試験を行ってくる中で、問題点も見えてきました。それは、自家の NKT 細胞療法を行うことに関して、まず、がんの存在下、がん患者さんの採血、血液を使いますので、これらにより、もう既に免疫能が低下している患者さんでは、特に NKT 細胞が少ない。通常でも少ない上に、更に免疫が低下している患者さんでは、より NKT 細胞が少ない。それらに関して、更に増殖能です。要するに、投与する場合、自家療法ですと、培養して増やす。一定数の NKT 細胞を投与したいのですが、増殖能が低いために、適応がかなり限定されてしまう。ですので、先ほども症例数がちょっと少なくなっていたという問題点があります。また、患者さんから採取した細胞を使うために、培養を最初からして投与量も足りない、様々な問題点が出てくるということが分かりました。

そこで、それを解決するための方策として、NKT 細胞を iPS 細胞化の技術を使うことに

よって増殖することができる。それを理化学研究所で、iPS-NKT 細胞の開発が行われ、その iPS-NKT 細胞は、通常の NKT 細胞と変わらず、若しくはそれを超えるようなサイトカインの産生能であったり、あとは、こちらはその実験ですが、頭頸部がんの細胞株を使い、iPS-NKT 細胞を投与すると、その腫瘍の増大を抑えられることが確認されました。そのために、この細胞を使用して、現在、治験が行われています。

これが細胞のフローの図になります。一般の方から採血をして、それを一旦、NKT 細胞を初期化する。これが iPS の初期化因子を投与したものです。それをマスターセルバンクとして再分化し、ここで iPS 細胞由来の NKT 細胞というものを作ってストックをしておく。これを最終的に純化培養しまして、千葉大学に持ってきて、その腫瘍の栄養動脈へ投与するという、このような治験を行っております。これが治験の概要なのですが、治験の製品としては iPS-NKT 細胞。これは第 I 相試験ですので、その用量制限の毒性を見るための、安全性を見るための試験となります。この試験では、基本的には iPS-NKT 細胞に腫瘍の抑制効果があるということが分かっておりますが、そもそも、この iPS-NKT 細胞に関しては、世界初の治験ということになりますので、安全性を見るということに重きを置き治験を行っております。第 1 用量が終わりました、現在は第 2 用量を行っている途中です。ただし、一番最初のスライドでもありましたように、DC/Ga1 を使用した NKT 細胞の活性化という部分は、やはり NKT 細胞の抗腫瘍効果としてはかなり期待できる部分がありますので、この治験と併行して、その併用試験を行えないか、その有効性はどうかということを検討してきました。

その結果として、免疫不全マウスに樹立した PDX モデル、ちょっと肺がんにはなってしまうのですが、細胞株よりはよりヒトに近い、よりヒトのがんに近いものになりますので、かなり強力な腫瘍増殖能があります。これに対して、人の PBMC、アジュバント効果です、それを期待して、PBMC の存在下で、DC/Ga1 と iPS-NKT 細胞、こちらで一応打っておりますが、その効果を確かめたところ、併用したところで腫瘍の増殖能をかなり抑えることが分かりました。この試験をもって、やはり、それぞれ単独で投与されるよりも併用したほうが、より強い有効性が期待できるのではないかとということで、今回の併用試験を計画したわけです。これが併用試験の概要になります。

今回は、2 種類の特定細胞化合物を使用します。iPS-NKT 細胞と、以前から臨床試験で応用しております自家の DC/Ga1 を使用します。除外基準としては、これも治験と同じなのですが、やはり重症以上の肺疾患や重大な心疾患を有する患者さんなどは除外しております。今回の主要評価項目としては、治験同様に用量制限毒性を見るということにしておりますし、副次評価項目として、有害事象の発生率や安全性、また、有効性を検討する予定でおります。

これが試験のスケジュールになります。投与量は単一用量です。セルジンガー法により、iPS-NKT 細胞を腫瘍に直接投与するという。また、DC/Ga1 の投与を事前にしておきます。これは、以前の臨床試験から、それが頸部リンパ節へ移行する時期を考えて、DC/Ga1

を最初に投与しまして、その5日後に iPS-NKT 細胞を腫瘍の栄養動脈へ投与するという計画を立てております。今回は、目標症例数は2~6名で、千葉大学の1施設で行う予定でおります。試験実施体制ですが、これに関しては治験とほぼ同様です。千葉大学では、しっかりと ARO の機能もありますし、iPS-NKT 細胞は治験と同様、理化学研究所で作製いただきまして、DC/Gal は、当方の医学部の未来開拓センターという CPC で作成する予定になっております。これも以前から変わっておりません。

これが最後のスライドになります。今回、なぜ治験と臨床試験という形で行うかというところで、この違いを最後に表でまとめました。右が治験、左が今回申請しております併用療法です。もちろん、治験と試験は法規制も違いますし、用いる細胞、今回、これを組み合わせるといことは世界初となります。今回は単一用量、治験では3用量を検討しておりますが、今回は1用量の検討になります。また、投与回数は両方1回ずつになりまして、がん種も、今回は様々な組織系のがん細胞に対応できるであろうということで、扁平上皮がん以外も含む頭頸部の悪性腫瘍となります。また、今回の試験を行って企業との共同研究を目指すということで、今回は企業はついておりません。このような違いがございます。以上になります。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは質疑応答に移りたいと思います。委員の先生方から申請者の先生方に、追加の御質問がございましたらお願いいたします。松山先生、どうぞ。

○松山委員 ありがとうございます。非常に分かりやすい説明で、非常に腑に落ちました。まず最初のスライドで、 $\alpha$  GalCer をローディングした DC と NKT をコカルチャーすることで活性化されるという話で非常によく分かったのですが、in vivo で活性化する場合ではなくて、ex vivo で活性化する場合もあって、もし ex vivo での活性が十分であれば、DC の併用によるリスクを減らせると思うのですが、今回、 $\alpha$  GalCerDC と NKT を患者さんに投与して、in vivo で活性化を行うほうが望ましいと恐らく考えられたと思うのですが、そこに何かスペキュレーションがあれば教えていただければと思います。

○理化学研究所(古関) 理化学研究所の古関ですけれども、この点につきましては私から答えてよろしいでしょうか。

○福井部会長 はい、どうぞ。よろしく申し上げます。

○理化学研究所(古関) ありがとうございます。私どもは、その部分も検討してまいりました。特に in vitro でのアクチベーションの場合、非常に急激に、いわゆる activation cell death が NKT 細胞のほうに進むということを見いだしています。この NKT 細胞自体はアジュバント効果ですので、先ほど飯沼が示した図でも、患者さんの中に導入後1週間から2週間掛けて作用して、その後もう NKT は他家ですのでいなくなるということが分かっています。in vitro で活性化してしまいますと、最初の1日目ぐらいにもう急激な活性化が起きて、後はどんどん死んでいくという状況を見ています。アクチベーター細胞を導入したとき、1週間、2週間、体の中でその細胞を維持するのが難しいのではないかと

と考えました。それで、やはり in vivo での樹状細胞と NKT 細胞のコンジュゲーションと  
いいますかエンゲージメントが必要なのではないかと考え、今のような形で進めていると  
ころです。以上です。

○福井部会長 松山委員、よろしいでしょうか。

○松山委員 ありがとうございます。しっかりとロジックがあって、やはり 2 剤併用とい  
うのはかなりリスクが上がるのところ、2 剤併用であるからこそ被験者にもメリットが予想  
されるという考え方で、非常に合理的で納得いたしました。ありがとうございます。

○理化学研究所(古関) ありがとうございます。

○福井部会長 それ以外にいかがでしょうか。高橋先生、どうぞ。

○高橋委員 すばらしいデータを見せていただきまして、併用が非常に効果があるとい  
うのを納得しました。むしろこれを標準治療にするために出口がすごい気になるのですけれ  
ども、1 つは細胞が理研で作られるということで、今治験されている企業のと違うので、  
そこが出口的に大丈夫かなというのと、もう 1 つはこれがうまくいった後、先進医療から  
保険収載というパターンもあると思いますが、治験で両方というのはちょっと難しいと思  
うので、その辺をどうお考えかというのを教えてください。

○福井部会長 いかがでしょうか。

○千葉大学医学部附属病院(黒川) 御質問いただきありがとうございます。千葉大学の黒  
川と申します。本件は私のほうから説明させていただきたいと思います。御指摘いただい  
た将来の出口戦略というのは非常に重要でして、現在治験で行われているものについては  
企業様についていただいてフォローいただいているところなのですが、今回の DC/Ga1 と  
の併用療法については、その出口、製造販売に向けてサポートいただける企業というのが、  
現時点でまだ確定していない、決まっていないという状況です。そういう点も踏まえて今  
回、この再生医療等法下で臨床研究をさせていただくことによって、ある程度のデータを  
示して企業との連携につなげていければということで、私どもは考えています。以上です。

○高橋委員 日本ならではの治療の作り方で、海外にもアピールできるかなと思いました。

○千葉大学医学部附属病院(黒川) ありがとうございます。

○理化学研究所(古関) 理研の古関です。一言だけ私からもコメントさせていただいてよ  
ろしいですか。

○福井部会長 どうぞ。

○理化学研究所(古関) 高橋先生、コメントどうもありがとうございます。私たちがこれ  
を臨床研究でやらなければいけないと思っていたもう 1 つの大事な理由というのは、  
DC/Ga1Cer のほうが、樹状細胞のほうが自家なので、なかなか製剤化しづらい。その製剤  
化したものと製剤化しづらいもので臨床研究を行わなければいけないということで、治験  
という枠組みではなく、こういう枠組みを選びました。

ただ、なぜそうしたかということ、樹状細胞が他家だと駄目なのではないのではないかと  
勝手に思い込んでいたところと、樹状細胞療法自体の効果がある程度認められていたとい

うことで、こういう道筋を今は取っているのですけれども、樹状細胞のほうが他家でも、少なくともジェノでも大丈夫だということが動物実験から分かってきました。もしかすると次のフェーズとしては、iPS 由来の樹状細胞、その段階に至れば恐らく治験として進めていくことが可能になっていくのではないかと。ですので、今は自家ですけれども、この次のフェーズとしては、この iPS 樹状細胞と iPS-NKT 細胞のコンビネーションにいけば、そのときは本当に効果のある治療で、しかも工業生産できる治療にできるのではないかと考えています。どうもありがとうございます。

○高橋委員 分かりました。

○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。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 非常に興味深い御発表をありがとうございました。2 点ほど教えてください。最初のほうでナチュラルキラーT セルの試験で、カプランマイヤーでかなりディレイしてから効果が非常に明確になってきていると私は解釈してしまったのです。恐らくがん免疫療法として、このような効果が見られるのが一般的な考え方ではないかと思うのですけれども、まず、その点についてはいかがでしょうか。それから、この試験はうまくいかなかった場合は 2 例で終わるのでしょうかけれども、6 例した後、治験のほうに進むのかどうか。今の目標だとすると、ただ DC を考慮されているのかもしれないけれども、もしがん免疫療法的な要素があるのだとしたら、その辺はどのようにお考えになるのかなと思いました。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) 御質問ありがとうございます。先ほど御指摘にあったように、肺がんの静脈注射の DC 療法では、やはり遅れてかなりの差が出ています。この試験ではちょっと症例数とパワーの点が足りなかった部分があるので、有意差がぎりぎりつかなかった部分があるのですけれども、これも免疫細胞療法ならではの、やはり特に DC を使っているという点ですね。ゆっくりと生存期間に差が出てくる。ロングテールといえるのかどうかは、長期で見ていないので分からないのですけれども、御指摘のとおりだと考えています。

もう 1 点は、先ほど古関から話がありましたように、私たちも出口戦略はかなりずっと議論を重ねていまして、自家の DC/Gal は以前より臨床試験で使用してきてはいるのですが、GalCer には KRN7000 というしっかりとした製品があるにはあるのですけれども、それが薬機法でどう引っ掛かるのかとか、その法律関係がいろいろ複雑でして、やはりどこかで治験をして持っていきたいと考えているのです。それはやはり、今回の併用試験での結果も加味して今後の戦略を考えたい、そのための試験になります。

○山口部会長代理 はい、分かりました、ありがとうございます。多分あのデータがもしパワーがあれば、かなり説得力があるかなと、ちょっと思いました。以上です。

○福井部会長 掛江先生、どうぞ。

○掛江委員 ありがとうございます。ちょっと教えてください。この試験は、説明文書のタイトルに「忍容性、安全性及び有効性に関する第 I 相試験」と付いているのですけれど

も、いわゆる第 I 相試験として有効性を見るのではなく主に安全性や忍容性を見るようなデザインというよりは、ある程度治療効果、有効性も見るデザインになっているのか、将来的に臨床で使うときと同様に効果を最大化するような使い方を、そういうデザインになっているのか。すみません、うまく質問を言えないのですけれども。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) ややこしくてすみません。今回は、基本的には忍容性を見るという試験になります。忍容性、安全性及び有効性と書いていますが、忍容性を見ることを主眼と置きまして、有効性に関しましては探索的に見るという形にしています。なので、RECIST や、生存期間まではもちろん全然見ない試験なので、腫瘍の縮小効果を少数ですが確認させていただいて、今後につなげるという試験になっています。基本的には忍容性を見るというところまでです。そこが主要評価項目です。

○掛江委員 ありがとうございます。説明文書の内容を拝見するとそのように理解できたのですけれども、タイトルにこういうふうに書かれていたので、どのぐらい治療として有効性が期待できるデザインとして計画されているものなのかと。一方、第 I 相試験としては忍容性を見るのが主眼なので、治療効果が最大化するようなデザインにはなっていないという理解になるのか、ちょっとその辺りが混乱してしまいました。治療としても副次的に有効性を評価するということと、治療としても効果が期待されるプロトコルとして被験者に提供するというのではニュアンスが異なる。被験者にとって治療的な視点から中途半端なプロトコルではなくて、治療としても申し分のないフルのプロトコルになっていると理解すればよろしいですか。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) 先ほどの出口戦略でありましたように、忍容性をもろろ見ることが主眼なのですけれども、やはり有効性についても探索的に評価しないと、次につなげるための企業にも説得力は増しません。なので、有効性に関しては探索的に見るという形で付随して、もちろん I 相試験になりますので、ちょっとタイトルがあれだったかもしれないのですけれども、基本は忍容性を見るという、おっしゃっているとおりの理解で大丈夫だと思います。

○掛江委員 ありがとうございます。すみません、質問の仕方が悪くて。ご説明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。そのほかいかがでしょうか。よろしいですか。もし、このコンビネーションの第 I 相試験の話をしてしまうと、今現在千葉大学でオンゴーイングで進んでいる臨床研究に参加している患者さんがこちらの研究に入りたいという意向を示すことにはなりませんか。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) 試験を対象としている患者さんがということですか。

○福井部会長 ええ、余りサイエンティフィックな質問でなくて恐縮ですけれども。

○千葉大学医学部附属病院(飯沼) それは可能だと考えています。それは御希望次第になります。

○福井部会長 ありがとうございます。そのほかよろしいですか、委員の先生方。後藤先

生、どうぞ。

○後藤委員 既に質問に対するお答えとしてあるところなのですが、同意文書の中に除外基準として避妊に関する所があると思います。なぜ除外するのかの理由について同意文書に新しく書き加えるという御説明はあったのですけれども、そもそも適切な避妊法を取ってほしいから除外するという理解でいいのか。もしそうであれば、今回研究への参加をお願いするときに、避妊の方法について適切な対応を期待できる方というような書きぶりのほうが望ましい気がします。同意文書の書き方にとっても唐突感があったものですから。今回、一定のセクシャルな問題について介入する理由としては、避妊法の選択を一定の範囲で制限するという趣旨なのかどうか、改めて確認させてください。

○福井部会長 いかがでしょうか。

○千葉大学医学部附属病院(黒川) 御質問いただき、ありがとうございます。黒川から回答いたします。こちらの説明同意文書に記載しました避妊に関する記載というのは、抗腫瘍剤、抗悪性腫瘍剤の治験では一般的に記載されている文言とあっていまして、今回の私どもの併用療法でも、忍容性に関する検討というのはしっかり確立しているわけではないということで、今回の治験では妊娠を希望される方とか、避妊を遵守できないような事情のある方については、残念ながら臨床研究には参加いただかないほうがいだろうということで、この除外基準を設けています。その上で避妊の手法を幾つか書いているのは、こちらで治験の書きぶりに準じて、国内で利用できる避妊法がどういうものがあるのかというのをしっかり提示することで、より確実に避妊できる可能性が高まるかなというところで記載をしたので、特にセクシャルなところを唐突に感じられたのかもしれないですが、そういった事情です。

○後藤委員 分かりました。流れとしては分かるのですけれども、例えばこの文書だけ見ると、よりの確な忍容性判断のために除外するということだと思えるのですけれども、趣旨は分かりましたので、よりインパクトが少ないような書きぶりもあるのではと思った次第です。ただ確認したかっただけです。ありがとうございます。

○千葉大学医学部附属病院(黒川) 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。

○山口部会長代理 細かい話で恐縮です。使われる抗体のウイルス安全性の中で、MMV を PCR で検査して抗体の安全性を評価するいうところがあったかと思うのですが、多分使用される抗体の精製工程のウイルスクリアランスを評価したほうがもっと適切ではないかと思ったのです。その辺についてはいかがでしょうか。何度も質問のやり取りをさせていただいたことなのですが、MMV の PCR での検査だけで抗体の安全性の代表例にするというのは、余り適切ではないのかなと逆にちょっと心配しているのです。以上です。

○理化学研究所 それに関しては理化学研究所からお答えします。抗体のクリアランスですが、これは非常に少量しか作らなかったもので、十分なウイルス試験が行えないというのが、もともと PMDA との間で論点になっていました。それで同じようなカラムでやったと

きのウイルスのクリアランスというのが4程度という微妙なところでして、5ぐらいあれば十分だったのですけれども、4程度なので、それから逃れるかもしれないウイルスに関して一応調べてくれというので、MMVを1つ選んで、それが出てくるかどうかと調べたのが1つ。

それからもう1つは、そもそもマウスのウイルスで、ヒトには感染しないので、安全性についてはそれほど問題がないのですけれども、マウスのレトロウイルスに関してはヒトに感染するおそれがあるというので、それを使った細胞のところでマウスのレトロウイルスに関する試験をやることで、どちらかという後ろ向きに抗体が安全であったというような試験をしています。

○山口部会長代理 多分、量的な問題で試験が難しいというのはよく理解できるのですけれども、恐らく log reduction factor (LRF)として5にいかない、4だからという話なのですけれども、多分LRFが4いけば、割と頑健性のある工程であり、基本的には頑健性のある工程を2つ重ねるのが一番基本的なウイルスクリアランスの工程ですので、必要に応じて、これそのものでスパイク実験をやらないといけないと言われるかと。ちょっとその辺はPMDAと要相談かもしれませんけれども、いわゆるプロテインA工程、酸処理工程、陰イオン交換カラム工程を加えれば、すぐ10の10乗ぐらいはできますので、そういう評価をちゃんと推定されるのも1つの手かなと思いました。以上です。

○福井部会長 先生、御意見ということでよろしいですか。ありがとうございます。そのほかよろしいですか。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の審議を行います。申請者の先生方は御退出いただく必要がありますので、よろしく願いいたします。

(申請者退出)

○部会長 ありがとうございます。ただいまの質疑応答を含めて、いかがでしょうか。

■先生、どうぞ。

○■委員 先生方にお伺いしたいのですが、今回のこの試験については、先ほど質問させて頂いた通り説明文書のタイトルが少し引っ掛かっているのですが、「安全性及び有効性に関する」という言葉を入れていても違和感がないプロトコルであると理解すればよろしいでしょうか。私自身は若干違和感を感じたものですから、そこだけこだわってしまったのです。

○部会長 二次的に見るという意味では書いてあるものもあるように思うのですが、いかがでしょうか。

○■委員 多分、第I相をやるときに、安全性を評価したときに、副次項目として有効性の評価というよりも推定の指標となるものを見ているということ自体はあり得るのかなと。ただ、それで今回の例数でそういうことが分かるのかという話とは、全く別のような気がいたします。

○■委員 すみません、こだわりは、ただ単にそういう言葉がタイトルに入ると、患者



さんは非常に期待をされるのかなと思うのです。ただ評価項目として副次的に評価しているという事実とはまた別に、その期待に応えられるプロトコルであるという前提があるのであればこれでもいいかなと思うのですが、そこはどうかなのかなというのが医学的によく分からなかったのです。

○ 委員 よろしいでしょうか。多分題名だけで判断されるのであれば、それは先生御心配のとおりだと思うのですが、IC のときは中身をきちんと説明しないといけないので、そこも含めての。ただ、有効性の言葉が入っていると駄目と言われると、そうでもないのかなというのが私の印象です。問題は、被験者へどうやって伝えるかだと思うのです。それについては、申請者にそのような誤解のないようにというコメントはあり得るのかなと。付いたら駄目かと言われると、そこはそうでもないかなというのが私の意見です。

○ 部会長 先生、先にどうぞ。この点についてですね。

○ 委員 この案件は、NKT が既に iPS 由来のものが治験に入っているということと、DC も以前からされているので、安全性だけというのとはもう一歩進んでいるように感じました。印象です。

○ 部会長 忍容性のほうにフォーカスが合っているということは、恐らく第 I 相試験という言葉が入っているので、それで共通の認識を持てるのではないかなとは思ったのですが。

○ 委員 今回の関連で、二次治療でもあるしと思って、今回はこれでよろしいかなとは思ったのですが、先生がこだわっているのは、私も常にいろいろな局面で思っていて、例えばいわゆる治験、臨床研究、試験の目的の説明で、NKT 細胞を腫瘍に栄養を送っている動脈に直接投与した際の安全性及び効果を確認すると書いてあるのです。これは一定の基準というのではないと思うのですが、そもそも薬事で考えるところは、効能・効果と害作用が比較衡量されて安全性という概念なのですよね。そうすると、安全性と効果は普通に並べればこれでいいと思うのですが。ですから、もし患者に分かりやすいということになると、そこはいつも分かるような。つまり、安全性という概念そのものが難しい。要するに、本当は危険性を調べているのです。けれども、それを安全性という概念で通常薬事でも整理しているので、そこに効能・効果とのバランスが常に入ってくるので、そこがいつも悩ましいところではあると思います。

今回の場合ですと、厳密に言うと投与した際の忍容性、安全性を確認しますという所に 1 回丸を付けてから、併せてこれまでのことから効果も副次的に見ますというような文章を修正するということもあり得るかなと思うのです。これは、説明をする段階でそういうニュアンスだったらそれでいいと思うのですが。ただ、各案件ごとに、いわゆる I 相であっても、それから再生医療等製品は推定で承認されるという、薬事上の推定と確認も、実は概念上は薬事上分かれているのですが、実際に推定と確認のグラデーションは、やはり PMDA の中で結構難しいところなのです。ですから、それを患者が理解するのはなかなか難しいところもあるので、今回はこれでいいかなとは思ったのですが。単に安全性を確認

するという所にきちんと丸を付けてから効果のことを書くようにすると、I 相試験としてのニュアンスがより伝わりやすいかなと思いました。今回は修正すべきとまでは強くは思わないのですが、やはりそういうことの積み重ねかなと思っています。以上です。

○部会長 ありがとうございます。そのような御意見もあったということで、あえて絶対にここを変更してくださいというようにはもっていかないということで。

○委員 まあ細かいですが。しかし、概念的に考えると、そこは結構論点が幾つかあるのです。薬事との、いわゆる有効性の推定と確認とか、再生医療等製品における一定程度の薬事上の文言整理が概念としてあるので、ある程度そこに倣った形で臨床研究も行われるのかなと理解しています。

○部会長 ありがとうございます。先生、どうぞ。

○委員 この件で、遺伝子変異を最終製品に見ていないというところでコメントさせていただきました。8 週間ぐらいでデータが出てくるのではないかという話を政策課から頂いているのですが、いわゆる通知の所で COSMIC と Shibatalist のもの。上流にある iPS の株に関しては見ているのだけれども、最終製品ではまだ 1 回も見えてなくて、製造工程が本当に頑健かどうかは見られていないというところがあると。その状況が出てきて問題ないということであれば OK だと思うのですが。申請者も検査してくださるということなので、今すぐ OK というわけにいかないのではないかと。もしよろしければ、状況を担当官から御説明いただければと思います。

○事務局 先生、御指摘いただきありがとうございます。正に先生がおっしゃったとおりで、造腫瘍性の遺伝子変異に関しては申請者に確認し、検査を行いたいという意向であることはおっしゃっておりました。先生がおっしゃっていたとおり、その結果が出るのに 8~12 週で結果が分かると思いますというコメントを頂いておりました。ですので、そのような解析はするという意向であることは実態です。

その上で先生方に御意見を頂きたいのは、現状はその意向であるけれども、結果を待ってから適と出すかというところは御意見があると存じますので、御議論いただけたら有り難く存じます。以上です。

○委員 よろしいでしょうか。特に CAR-T も実は体内動態が 2 峰性になっていて、長期生着するクローンがあるというのが、キムリアの審査報告書などを見ていれば明確なのです。今回の NKT-iPS に関しても、1 年以上長期生着するということですので、かなりプロミッシングだと思います。一方で、長期生着して、かつ活性化されて分裂していく過程でミューテーションが蓄積されていったら、やはりちょっと気になるころがあつて、そういう私のマインドをここでお伝えさせていただきます。よろしく願いいたします。

○部会長 解析データを出してもらってから、適合していると認めるかどうかを決めるというステップのほうがよろしいでしょうか。

○委員 すみません、もう 1 回だけ言わせてください。今のところはいろいろな考え方があって、先生方がもし OK という形であれば、「承認する、ただし」と、ただし付き

の形にするパターン。これは、■■■■先生の RPE の最初のときに、こういう形で文書が発出されていたと思います。一方で、こうこうこういうことが分かって OK であれば承認するという形の書き方もあります。

もう1つは、例えば提供制限期間の90日というものは、申請者と話をして30日ぐらい延ばすということは、以前の部会で御審議させていただいたときに、提供制限を少し延ばしていただいたということが現実的にあると思いますので、そういう形で対応するか、3つぐらいパターンがあるのかなと思っています。あとは行政的な御判断と、部会長を含めて皆様方の御判断であろうかなと思います。以上です。ありがとうございました。

○事務局 ありがとうございます。取り急ぎルールに関しては、提供制限期間を延長することはできますので、十分な結果が出てから判断すべきという御意見を頂けましたら、それに対応させていただければと思います。

○部会長 その方向がよろしいですか。それでは、提供制限期間の延長を考えるとということでもよろしいですか。

○事務局 ルール上は可能です。あとは、■■■■先生の御議論を頂いてと思いますが。

○部会長 ■■■■先生、もしよろしければ。

○■■■■委員 ありがとうございます。私の質問等はここまでで、あとは他の先生方、よろしくお願いたします。

○部会長 ありがとうございます。では■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 今のことと全く関係なくはないと思うのですが、監査の手順について、2か月以内に提出しますということがやり取りの中で文書としてあったのですが、これは別に出せば、今日承認して後で出していいという手順でいいのかというのを、事務局に確認したいのが1つです。

もう1つ事務局に確認したいのが、先ほど少し議論させていただいた避妊方法について、新しい文書を出しているとなっているのですが、それについては事務局などで確認されているのでしょうか。ちょっと私が探せなかったもので、もしかしたらその中に入っているかもしれませんが、きちんと修正されて、それでいいという確認が取れているということでもよろしいでしょうか。2つ確認させてください。

○事務局 まず1点目の監査の手順に関しては、監査が申請までに必ずできていなければいけないという法令上の文言にはなっていないということもありますので、そこで出していなければ駄目ですと言えないところが現状かとは考えております。ですので、出させていただいたところで提供計画に関して適切に対応いただくということは必要かとは思っております。以上が、監査の方法に関する見解です。

○■■■■委員 では、今回は別に承認しても問題ないということですね。ありがとうございます。

○事務局 監査の手順に関しては、そのように考えております。一方で避妊に関しては正に指摘を事務局からもさせていただいた点を踏まえて、他の法律との関係もありましたの

で、議論を頂いたということで理解をしております。その中で研究者から、この部分だけは残す、ないしはこういう所のコンセプトは残すという修正を頂いているとは理解はしております。一方で、この部分で果たして本当に説明として適切であるかということに関しては、専門家の先生方の御意見も頂きながら、最終的な判断とさせていただければと思っております。指摘内容については対応いただいたとは思っておりますが、最終的に適切かどうかの判断に関しては先生方の御意見を頂きたいと思っております。

○ 委員 すみません、その文書というのは、もう既に送ってもらって、どこかにあるという理解なのか、というところだけ確認させてください。

○ 事務局 私の理解ですと、例えば説明同意文書で申し上げますと、資料 2-1 の 05 の 8 ページの部分です。共有いたします。少々お待ちください。

○ 委員 送っていただいたものがそれだという理解でよろしいのでしょうか。

○ 事務局 基本的には、更新を頂いたものをアップロードいただいているという状況ではあります。

○ 委員 分かりました。

○ 事務局 すみません。今、PDF で御案内いたします。

○ 委員 この下か何かだったと思います。

○ 事務局 はい、ここですね。妊娠可能な女性に関する所のコメントが変わっていて、既に不妊手術を受けた方並びに閉経後の女性という所と、医師の指導の下に禁欲に同意しない方は除くというような表現に改めたと同っております。こちらが最新版の資料となっております。

○ 委員 分かりました。以前の研究にもあったと思うのですが、完全な禁欲とかそういう話で、避妊方法だけではないような気がしていたものですから。はい、分かりました。きちんと趣旨を反映した表現になっているということで理解しました。ありがとうございました。

○ 事務局 ありがとうございました。

○ 部会長 ありがとうございます。 先生、どうぞ。

○ 委員 これは先ほどの効果の話に関してのコメントで、どうしようもないと思うのですが。いつも感じるのは、ここで有効性をうたってはいけないということを非常に厳しく言うわけですが、一方で、この評価部会で承認する治療はあたかも効くような勘違いをして広まっているところもありますので、そちらを、自由診療の規制をきちんとしていくというのはいずれは考えていただきたいと思いました。

○ 部会長 ありがとうございます。 先生、どうぞ。

○ 委員 皆さんに御意見を伺いたいなと思ったのは、先ほど最後のほうに抗体に関するウイルスクリアランスのことをコメントさせていただきました。というのは、先ほど申請者からも説明がありましたが、少量しかないからウイルスクリアランスができていないので、 のだろうと思うのです。PMDA は、10 の 9 乗から 10 の

10 乗のウイルスクリアランスをもって、一般的に生物由来原料基準に適合と考えておられると思うのです。この部会では、正直言って試験そのものを、そこまで余り求めていなかったのではないかなと思ってはいます。

ただし、実際に使う工程を評価して、いわゆるプロテイン A、酸処理、それからイオン交換クロマトで生成されてきたものでウイルスクリアランスをやると、大体 10 の 10 乗ぐらいは十分いくはずなのです。そういう評価で、最近は原料についての懸念が多いものだから、そういう考え方でいいのだらうと思ってはいるのですが、PMDA が求めているほどウイルスクリアランスの試験を実施していないと駄目だという話でもないかなと思っております。そういう考えでよろしいですねということをお聞きしたいのと、先ほどコメントした所については、申請者にそのような説明ができるようにしてほしいなと思いました。以上です。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○■■■委員 正に■■■先生がおっしゃるとおりで、やはり PMDA でかなりしっかり見ているところ、一方で部会を通ったもので本当に大丈夫かという御懸念があるのは、事実だと思います。

特定認定委員会で生物由来原料基準をほぼ見ていないと思われるところもあり、いろいろと体性幹細胞をやっている所でも、全くウイルスクリアランスを確認していないものが培養に使われているというような案件もあります。それらを何らかの形で国の委員会に上がってくる前にしっかりと見ていただけるような体制を構築しておかないと、我々は 90 日しか提供制限期間がないので、できれば特定認定委員会のほうでしっかりと生物由来原料基準的なものを見てもらうか、政策課にそれに準じた通知のような、あるいはノーティフィケーションを出していただくかを御検討いただければいいのかなと思います。以上です。

○■■■委員 ちなみに私たちが 1 例目をやったときは、in vitro 試験まで全部、何千万もするものもやりました。今、in vitro はさすがに要らないかなという話をしていますが、何らかのチェックは要るのだと思います。

○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。事前の質問も非常にたくさん頂いて、それらのやり取りを含めて、本日の質疑応答でも何点か重要なポイントがあると思います。ただいまの時点で、この計画について適合していると認めた上で幾つかのコメントを一緒に出すと、その回答を見た上で私たちのレベルで決めていいのか、もう 1 回この会議に掛けたほうがいいのかの判断をしていただいたほうがいいのかと思います。事務局から何かありますか。

○事務局 事務局より補足いたします。今、■■■先生がまとめてくださったとおりで、もう 1 回審議をすべきか、ないしはこういう条件が整っていることを確認してから行うことを条件としてというようなまとめをするかなど、この方向性に関して今回の部会の中で御意見を頂けると有り難いと考えております。

○部会長 私の考えですが、もう1回この部会に上げていただいたほうがいいのではないかと思います。今、たくさんの御意見も出てきましたので、その意見を踏まえて、文言をより適切なものに変えていただけるかもしれません。特に遺伝子変異の解析の件についても、もう1回きちんと回答を頂いたほうがいいのではないかと思いますので、そのようにしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

○事務局 先生の御意向として、もう一度というところも承知いたしました。一方で、申請者にもう一度申請を上げていただく際に、どの点のことにに関して委員からのどのような指摘があったので対応してほしいということをもとめさせていただきたいと思います。今、委員の先生方の中で、この点に関しては特に御議論いただきたいことに関して、可能であればこの点に関しては次回御議論いただきたいことを今この場で挙げていただければと、スムーズな審議に進めるかと思っておりますので、皆様の御発言を頂けましたら有り難く存じます。

○部会長 最後にこれだけという、明確な御指摘をいただければということですが、どうでしょうか。また同じこととお話していただくわけにはいきませんので。避妊についても、■■■■先生、もう少し。

○■■■■委員 今日承認するならそれでもいいかなと思ったのですが、もしもう1回されるのであれば、文言について確認していただきたいと思います。あとは、■■■■先生や■■■■先生に御指摘いただいた、より根本的な安全性に関する疑義についても、御審議いただけるとよいと思います。

○部会長 それから有効性の言葉も、忍容性、安全性と同じような重み付けで解釈されないような工夫をお願いするというのもフィードバックしたいと思っております。ウイルスのクリアランスのことについても。

○■■■■委員 どのような説明がいいかというのを、後でメールベースでコメントを出させてもらってもいいですか。そうしたほうが、多分申請者のほうも分かりやすいかなと思っておりますので。

○事務局 分かりました。

○部会長 それでは、そのような方針でよろしいでしょうか。

○事務局 ■■■■先生が切り出してくださった、正に造腫瘍性に関して、考えを改めて述べていただきたいと。その議論があったところで、先生方にまたディスカッションを頂けたらと思っておりますので、造腫瘍性に関しての考え方も述べてくださいということでお伝えしたいと思っております。

今、先生方に挙げていただきました4点、避妊に関して、有効性の文言に関して、ウイルスクリアランスに関して。こちらは、■■■■先生からコメントいただいた上で展開いたします。そして、造腫瘍性の遺伝子変異に関する議論を深めていただくということで、継続のところ委員から意見がありましたということで展開を考えております。

○部会長 今、4点まとめていただきましたが、それ以外に委員の先生方から、もう一度

明確にしてほしいという所はありませんでしょうか。よろしいですか。それでは、そのようにいたします。次回の部会において再度確認できるようにお願いいたします。ありがとうございます。

それでは、議題 2-2、千葉大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画について、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、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 事務局です。まず、利益相反の取扱いに関する規程第4条の検討不参加の規程に基づき、新井委員におかれましては、恐れ入りますが御退室をお願いいたします。

(新井委員退室)

○医政局研究開発政策課横溝専門官 承りました。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、「家族性(又は先天性)LCAT 欠損症患者に対する LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞 (CGT-HPAC-LCAT) の自家移植による遺伝子治療」です。本件は、第 11 回再生医療等評価部会において審議いただき、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に関する変更です。資料は資料 2-2-1～2-2-9 です。変更点については、資料 2-2-8 の変更概要シートを御覧ください。今回の変更点に関しては、人事異動に伴う統計解析の担当者の変更と、研究者の役職の変更がありました。事前に行った質問に対しては適切に御回答いただいております、資料 2-2-9 にまとめております。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。ただいまの説明について、御意見、御質問等がございましたら、よろしくをお願いいたします。よろしいでしょうか。もし御意見等がないようでしたら、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といたします。ありがとうございます。

(新井委員入室)

それでは、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についてです。利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否、資料の説明について、事務局からお願いいたします。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 事務局です。本件に関しては、利益相反の取扱いに関する規程に基づいて、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、「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」です。本件は、第 37 回再生医療等評価部会において審議いただき、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に関する変更です。資料は資料 2-3-1～2-3-12 です。変更点については、資料 2-3-11 の変更概要シートを御覧ください。今回行った変更は、研究期間の延長と手順書の変更です。事前に行った御質問に関しては、申請者より適切に御回答いただいております。資料 2-3-12 にまとめておりますので、そちらを御覧ください。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、御質問等がございましたら、よろしく願いいたします。試験期間の延長が大きな変更点だと思いますが、お認めいただくということに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、再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。ありがとうございます。

続いて、議題 2-4、名古屋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、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 利益相反の取扱いに関する規程第 4 条の検討不参加の基準の規程に基づき、川上委員におかれましては、大変恐れ入りますが、御退室をお願い申し上げます。

(川上委員退室)

○医政局研究開発政策課横溝専門官 それでは、資料を共有させていただきます。計画名は、「CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞療法」です。本件は、第 25 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に関する変更です。資料は資料 2-4-1～2-4-17 です。変更点については、資料 2-4-16 の変更概要シートとなっております。今回の変更点に関しては、誤記の修正及び再生医療等を行う医師の職名、医師の変更ということで承っております。こちらに関して事前に行った質問に対して、申請者より適切な回答を頂いているという状況でして、資料 2-4-17 にまとめさせていただいております。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。ただいまの説明について、御意見、御質問等がございましたら、よろしく願いいたします。特に問題ないと考えます。ただいまの第一種再生医療等提供計画については、再生医療等提供基準に適合していると認めることとしたいと思いますが、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ます。

(川上委員入室)

それでは、最後の案件です。議題 2-5、東北大学病院の第一種再生医療等提供計画についての報告です。事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 本件は報告事項です。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。本件は、第 67 回再生医療等評価部会において審議いただき、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に関する変更です。資料を共有いたします。今回、資料に関しては、資料 2-5-1～2-5-4 とさせていただいており、並びに参考資料 2 として、再生医療等提供基準の適合性の審査に関する資料を御案内しております。変更点に関しては、再生医療等を行う医師の変更、2 名削除、3 名追加と、CPC の名称変更ということで承っておりました。本件については、第 78



回再生医療等評価部会で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す。特例審査の詳細については、参考資料 2 を御覧ください。事前に委員の先生方に御意見を伺って、委員の先生方から特に御質問等を頂くことはありませんでした。その旨を踏まえて、部会長及び部会長代理の先生方に御報告し、9 月 12 日付けで短縮通知を發出しております。

なお、本件の審査に関しては、利益相反の取扱いに関する規程第 4 条に基づいて、不参加となった先生はいらっしゃらなかったことも、併せて申し添えさせていただきます。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、御質問等がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。人事異動のことと、大学病院の組織改組のことでしたので、山口先生と相談して、このような対応を取らせていただきました。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。ほかに何か委員の先生方から御意見がございましたら、■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 資料の中に、申請者の方から再生医療の内容をできるだけ平易な表現で記した書類というのが添付されています。私はいつもそこから読んで全体を理解するのに利用します。非常に分かりやすいのです。内容をできるだけ平易な表現で記した書類が、ページ数が 1 ページのものもあれば、スライドの打ち出しファイルのものもあれば、5 枚から 10 枚ぐらいの書類もあって、もし本審議会の部会から、たたき台のような、このぐらいの分量で、このぐらいの図で文字数というのを何となくやっていただけると、私としては有り難いです。よろしくどうぞお願いいたします。

○福井部会長 是非、御意見を伺えればと思うのですが、■■■■先生、この点についてでしょうか。

○■■■■委員 いいえ、違います。全体についての話です。

○福井部会長 では、どうぞ先に発言をお願いいたします。

○■■■■委員 先ほど発言しようか迷ったのですが、■■■■先生が先ほどの新規案件で懸念した件です。日本語の問題なのですが、疫学とか HIV の領域では、例えば men have sex to men ということで、セクシュアリティも含めてちゃんとした行為、つまり、現象そのものを定義してやっているのです。ところが、こういう臨床研究の場では妙に古典的というか、疫学では現象をちゃんと言うという感じになっていて、概念もそうなっているので、ただ、この場合は本当はセクシュアリティによって違うわけですね。だから、時代が変わってきたので、いずれかの機会で誰かがうまい書きぶりを。つまり、いわゆる献血のスクリーニングでは、問診票問題でいろいろやったわけですね、それは差別に当たるのか当たらないのかとかね。そういう状況なので、今の時代からすると、やはりそういうことも配慮して、何か適切な案文というか、ひな形のようなものがあつたらいいかなと思いました。意見です。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 最初の千葉大学の件ですが、研究プロトコルを見ていたら、研究実施体制が確認できなかったのも、もし事務局でお気づきでしたら入れていただければよかったですかなと思いました。以上です。

○福井部会長 そうでしたか。すみません。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 確認させていただきます。

○福井部会長 確認いたします。■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 今、■■■■先生がおっしゃったことは本当にそのとおりで、私の言語化できなかった違和感というのはそこから来ていると思いますので、今回どうするかは別として今後この部会としても検討していければと思っています。

○福井部会長 ■■■■先生、どうぞ。

○■■■■委員 今のセクシュアリティの話なのですが、確かに説明同意文書というのは、今までやってきた臨床研究をコピーで、何も考えずに私たちは説明同意文書を書くパターンが多いと。ただ、世の中はLGBTQの議論も出てきていますし、旧来のものと世間の感覚がかなり変わってきているというところがあります。AMEDでは、再生医療のネットワークプログラムで東大医科研の武藤先生のチームが倫理支援とかをしておられるので、状況はどうなっているのだということを政策課のほうからお尋ねいただければ、まずはいいのではないかなと思います。

2点目です。■■■■先生がおっしゃった簡単説明文書なのですが、確かにおっしゃるとおりで、ばらばらだということはそのとおりで、誰に対して説明するものなのか、審議会の資料として我々が簡単に理解するためのものなのか、あるいは行政のレベルなのか、被験者なのか、一般に広く国民に対して御理解いただくものなのか。ここら辺は立法化の過程でどうなっていたのかということ、できれば政策課のほうでお考えいただいた上で、この会議で議論する必要性はまだないと思うのですが、過去がどうなったのか、どうあるべきかというのを検討していただけたら、ひな形を作るにしても方向性が見えていくと思いますので、ちょっと頭の片隅に入れていただければいいのかなと思います。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。最後に、■■■■先生の御指摘された点について、御意見を伺おうと思っておりました。■■■■先生にきれいにまとめていただいて、ありがとうございます。確かに、誰に向けての文書なのかということが非常に重要ではないかと私も本当に思ったのですが、いかがでしょうか。そういうところから少し詰めていただくと。山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 ■■■■先生の御指摘は、正しくそのとおりで、■■■■先生がおっしゃったように、誰に対するということ、私自身はこの審議会で審議するときに、いろいろなバックグラウンドの先生方がいらっやっやっ、社会科学の先生もいらっやっやっやっ。そういう場合に、再生医療というところにファミリアでない先生もいらっやっやっやっと思うので、議論する前に共通認識という形で分かりやすい説明を付けるとされてい

るのかと。ただ、外へ向けてももちろんあると思うので、その辺については分かりやすい説明を、できるだけ共通認識できるような形のことを記載していただくのがいいのかなと私自身は思いました。以上です。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 事務局です。先生、ありがとうございました。

■■■先生、■■■先生におかれましても御意見を頂き、ありがとうございます。事務局で確認させていただきたいと思います。時代的な経緯等がありますので、その点を含めて確認させていただきたいと思っております。

○福井部会長 その上で、どれぐらいの長さのどういう内容でという御意見を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは、本日の会議はこれで終わりいたしますが、事務局より何かありましたらどうぞ、お願いいたします。

○医政局研究開発政策課横溝専門官 次回の開催については、改めて調整させていただいて、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思います。事務局からは以上です。

○福井部会長 本日は、活発な御議論をありがとうございました。これで閉会いたします。ありがとうございます。