

第27回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 平成30年3月28日(水)

14:00～

場所 中央合同庁舎5号館専用第22会議室(18階)

医政局 研究開発振興課

○日時

平成30年3月28日（水）14:00～16:00

○場所

中央合同庁舎5号館専用第22会議室（18階）

○出席者

【委員】

福井部会長 中村部会長代理 荒戸委員 今村委員 梅澤委員 大澤委員 岡野委員  
掛江委員 紀ノ岡委員 木下委員 高橋委員 田島委員 柘植委員 手良向委員 花井委員  
前川委員 松山委員 南委員 山口委員 山中委員 矢守委員

【事務局】

医政局研究開発振興課 森光課長  
医政局研究開発振興課 福田室長補佐  
大臣官房厚生科学課 下川企画官

○議題

- 1 遺伝子治療等臨床研究について（公開）
- 2 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の改正(案)について（公開）
- 3 「特定認定再生医療等委員会におけるヒト ES 細胞を用いる再生医療等提供計画のヒト ES 細胞シードストック作製における品質評価の審査のポイント（案）」について（公開）
- 4 第一種再生医療等提供計画(変更)の再生医療等提供基準への適合性確認（非公開）
- 5 その他（非公開）

○森光課長 傍聴の皆様にお知らせをいたします。傍聴にあたりましては、既にお配りしております注意事項をお守りくださるようお願いいたします。

それでは定刻になりましたので、ただいまから第27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。本日は、部会の定数25名に対しまして、現時点で18名の委員の先生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、本日の会議資料の確認をお願いいたします。資料が束になっておりますがめくっていただきまして、配布資料一覧と確認をしていただければと思います。資料1-1、これは東京大学医科学研究所からの研究計画申請書等です。資料1-2、愛媛大学からの研究計画変更申請書になります。資料2が、再生医療等安全性確保法施行規則の改正方針ということで、カラーのパワーポイントの図が入っております。資料3-1が、特定認定再生医療等委員会におけるヒトES細胞を用いる再生医療等提供計画のヒトES細胞シードストック作製における品質評価の審査のポイント(案)になっております。資料3-2が、再生医療等評価部会委員からの事前質問になります。資料3-3が、再生医療イノベーションフォーラムからの意見です。資料4-1-1から資料4-1-4までが、京都府立医科大学からの変更申請に伴う提供計画等々になります。資料4-2-1から資料4-2-4が、名古屋大学からの第一種再生医療等提供計画の変更申請の資料になります。資料4-3-1から資料4-3-2が、同じく名古屋大学から出されております第一種再生医療等提供計画の中止届と、その参考資料となっております。資料5が、東京医科歯科大学の新旧対比表ということで、前回、議論していただいたものの資料となっております。以上です。過不足等がございましたらお知らせいただきますようお願いいたします。

それでは円滑な議事進行のため、撮影等については御遠慮いただきます。以降の進行につきましては福井部会長にお願いします。よろしくようお願いいたします。

○福井部会長 それでは、どうぞよろしくようお願いいたします。5つの議題が用意されております。最初に議題の1、遺伝子治療等臨床研究について、実施施設からの報告についてです。事務局より説明をお願いします。

○下川研究企画官 資料の1-1を御覧ください。東京大学医科学研究所附属病院から遺伝子治療臨床研究計画申請書の提出がありました。資料1-1の2ページ目を御覧ください。研究の課題名は、進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究です。対象疾患は、手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫です。ベクターの種類は、G47Δで、このベクターは、これまで既に進行性膠芽腫、それから前立腺がん、進行性嗅神経細胞腫を対象として実施されている臨床研究で使用されているものと全く同じものになります。用法・用量は、局所麻酔下に、留置針を用いて胸腔穿刺を行い、胸腔内に $1 \times 10^9$ pfuのG47Δを投与し、第1回投与後4週間の間隔をおいて、第2回の投与を同様に行う。完全奏功(CR)もしくは進行(PD)

と判定されず、投与が可能であれば4週間±1週間の間隔で同じ用量の投与を繰り返す。ただし、投与回数は6回を上限としております。研究実施期間は、5年で、目標症例数は6例となっております。これまで同じウイルスベクターを用いた進行性膠芽腫、前立腺がん、進行性嗅神経細胞腫を対象とした遺伝子治療臨床研究において重篤な有害事象は観察されておりません。この申請につきまして、3ページに記載しておりますが、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の有識者の先生方に御意見を伺っております。

4ページを御覧ください。御意見を伺った結果、新規性はないと判断されております。新規性がないと判断された理由は、今回用いられるG47Δは、既に承認されている進行性膠芽腫、前立腺がん、進行性嗅神経細胞腫に対する遺伝子治療臨床研究で用いられているということ。それから対象疾患については、既に承認されているがん(腫瘍)という範疇に含まれるとともに、G47Δの作用機序である腫瘍内でのみ増殖し、腫瘍細胞を溶解させる点に関しては同等の疾患とみなせるということ。それから、ウイルス投与方法については、既に承認されている遺伝子治療臨床研究とは経路や回数が異なることから安全性に留意して実施する必要はあるものの、既に実施されている進行性膠芽腫患者に対する脳内投与と比較しても難易度は高くないと考えられること。そのほか、個別の審査を必要とするような事項を含んでないということで、実施機関での承認が得られていれば、臨床研究を開始して差し支えないと考えられるということが挙げられております。

また、G47Δを用いた最初の臨床研究である進行性膠芽腫に対する審査以降、過去の前立腺がん等の臨床研究に対する審査においても新規性なしと判断されております。新規性がないと判断された場合は審議会に諮らず、事務的に研究計画の承認を行うこととなっております。本申請については、既に事務局から申請者に対して申請結果については回答済みで、報告事項という形で御説明をさせていただいております。今回の遺伝子上臨床研究の実施に伴いまして、カルタヘナ法の第一種使用規程の承認申請書も提出されております。

89ページを御覧ください。第一種使用規程につきましては、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会におきまして審査されております。

審査結果が次の90ページにまとめられております。①他の微生物を減少させる性質、②病原性、③有害物質の産生性、④核酸を水平伝達する性質について評価されております。G47Δを第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生じるおそれがないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断されておりますことを御報告いたします。

資料1-2についても続けて御説明させていただきます。資料1-1の終わりが108ページでして、108ページの次のページが資料1-2です。

愛媛大学医学部附属病院から遺伝子治療臨床研究計画変更申請書の提出がありました。研究課題名は、慢性動脈閉塞症を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療です。

11ページを御覧ください。変更内容は、4月1日に定年退職に伴って総括責任者が変

更になるということと、臨床研究分担医師が、人事異動によって病院内の所属が変更になるというものです。そのほか、次の 12 ページには、その他、軽微な記載整備の変更がございました。

それから、この資料にはございませんけれども、遺伝子治療臨床研究に関する指針の改正につきまして併せて御報告いたします。前回の本部会におきまして、3 月中に持ち回り審議をお願いすると申し上げたのですが、現在、告示の案文を作成中ですので、作業が終了次第、改めて御審議をお願いするところとさせていただきたいと思っております。説明は以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの 3 点につきまして、御質問、御意見等ございましたらお願いいたします。

最初の点につきましては、東京大学の件ですが、このような手続きを一回一回取って、新規性がないという判断をこちらでする必要がある事案なのでしょうか。

○下川研究企画官 新規性の判断に関しましては、有識者の意見を聞いて、新規性があるということになると審議会に諮って審議会で審議を行うことになっております。今回の場合は、有識者として審査委員会の先生方に御意見を伺った結果、過去の他の効能についても同様ですけれども新規性がないという判断でしたので、部会には審議という形ではなく御報告という形でさせていただいております。

○福井部会長 つまり、1 ページに、G47Δについては新規性なしと判断されている事例が、もう既に 3 例ございます。全く同じ手続きをしているように見えるものですから。それでもこのような手順は必要だということですね。

○下川研究企画官 御報告は、どんな場合でもさせていただいております。

○山口委員 新規性の本来の判断の規準というのは、非常に軽微なものを新規性の判断の基準としているのですけれども、実質、今回のようなケースでは、対象疾患があるということは「新規性あり」なのですね。新規性の判断としては、基本的な判断基準としては「有り」なのですけれども、先ほど少し事務局で説明していただいたように、これまでいろんな蓄積からみて、がんであるからというだけではないのですけれども、これから幾つかの臨床試験の研究の結果も踏まえて、実質的に新規性なしと判断していいというのが専門委員の判断なのです。一応、それも確認した上で、御報告させていただきたいということになります。

○福井部会長 分かりました。ほかにはいかがでしょうか。それでは、遺伝子治療と臨床研究に関する実施施設からのこれらの報告につきましては、本部会として了解することといたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事の 2 に移りたいと思っております。再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の改正案について、まず、事務局から説明をお願いいたします。

○福田室長補佐 よろしく申し上げます。まず、資料 2 を御参照ください。また、卓上のファイルは、これまで部会で報告させていただいた再生医療等提供基準や、認定再生医療

等委員会など、これまでの報告の資料に関して、必要に応じて御参照いただければと思います。

では早速、資料 2 の説明をいたします。1 ページ目の上段に関しては、毎回、お示ししている施行規則の改正についての背景、目的を、もう一度お示ししております。その下のスケジュール案は、臨床研究法に関して、ようやく今度の 4 月 1 日に施行という予定となっております。

2 ページです。これまで御説明したものの、そのほかということで説明する項目として、1 つ目は、定期報告に関して、2 つ目は、提供計画に関する事項、3 つ目は、経過措置について、本日、説明したいと思います。

2 ページの下になりますが、まずは定期報告について説明いたします。定期報告に関しては、1 つ提供機関から委員会への定期報告、2 つ目としては、提供機関から国への定期報告と、この 2 通りが存在しております。下の表で示しているのは、提供機関から委員会への定期報告の項目に関してです。左側の黄色で示しているほうが臨床研究法で示されている項目になります。右側の図で示しているものが、再生医療法の改正案として挙げているものです。赤字で書いてある所が臨床研究法と比べて追加を検討している項目になります。

1 つ目は、不適合の事案に関しての報告を加えようというものです。重大な不適合事案が発生した場合には委員会のほうに報告いただくという別の規定もありますが、先日の部会で、こちらは必ずしも重大と限らないということになり、定期報告として、それらが発生した場合には御報告いただくという項目になります。

もう 1 つ、赤字で書いてあるものは、COY の管理状況に関して、定期報告で御報告を頂こうということで、項目の追加を考えております。

また、その上の項目に関しては、これまで再生医療法では、終了した場合に、終了した日を報告いただくという形で項目を設けておりましたが、これは後ほど説明するところになります。終了という概念を新たに規定しようと考えておりますので、こちらに関しては定期報告から削除したいと考えております。

また、下のポイントの上から 2 番目になりますが、国への定期報告ということに関しては、臨床研究法施行規則と同様に提供計画に記載された委員会の名称、再生医療等を受けた者の数、さらに再生医療等の継続の適否について、委員会のほうで意見を言いただくこととなりますので、そちらも含めたものを報告いただくという形で、臨床研究法に合わせていただこうと考えております。

3 ページの上段に関しては、今、説明したものを絵として示したものになります。医療機関から委員会へということで、報告いただく項目、赤字の所が追加させていただこうと考えている所です。また、委員会のほうで再生医療等の継続の適否について医療機関に伝えていただく、また医療機関から国に関しては、先ほど申した項目について御報告いただくという形を考えております。

次は 3 ページの下になりますが、計画に関して幾つかの項目を御報告したいと思います。

まず、研究の進捗状況という形で示しております。次の4ページを御参照いただきます。こちらは以前の部会のほうで報告したように、研究に関しては提供計画を提出いただくことで、4ページの下、WHOの登録する24項目を含んだものを提供計画として提出いただくことで、臨床研究法で整備され、データベースに合流させることを考えている状況になります。そのWHOの登録項目の中に、ピンク色で示している「進捗状況」という項目があります。こちらに関して説明したいと思います。

3ページの下へ戻ります。スライド番号では6になります。ポイントの一番下に書いてありますが、「研究の進捗状況」は、こちらに示すように、募集前から研究終了まで5段階という形で分けております。これが研究の状況が進むにつれて、研究者の方から「変更していただきたい」ということになっております。臨床研究法においては、変更届という形で対応いただくことになっているのですが、再生医療法においては、「軽微な変更」というところで扱わせていただくことで対応していきたいと考えております。ただ、こちらで示しているように、施行規則のほうで記載を追加するというのではなく、通知のほうで研究の進捗状況に関しては、軽微な変更として扱うという旨を、皆さんに提示したいと考えております。

次に、5ページの説明になります。こちらは先ほど、定期報告の所で簡単に説明しましたが、もともと現行の再生医療法においては、終了の定義というものがありません。中止届、あるいは先ほどの定期報告という形で示していただいております。この度、臨床研究法の施行に伴い、臨床研究法では終了の概念というものが示されております。それは下で示すように、研究においては総括報告書の概要を提出したときということになりますので、再生医療法でも研究においては同様に総括報告書の概要は提出されたときを終了と考えたいと思います。

また、再生医療法においては、研究だけではなく、治療もありますので、こちらに関しては再生医療等の提供後、安全性確保等のための適当な観察期間を経過した後に、終了としての届出を出していただくという形で終了とさせていただこうと考えております。

次は5ページの下、委員会の変更の原則禁止という形で示しております。こちらは臨床研究法で示されているものを、そのまま追加したいと考えておりますが、これに関しては、もともと認定再生医療等委員会で審査等業務を継続して行うことも求めておりましたが、今回の改正において、医療機関に対しても、提供計画を国のほうに届け出いただいた後は、当該計画に記載されている委員会で継続審議をしていただきたいということを求めるものになります。ただ、その審査をしていただいていた委員会が廃止、あるいはその他のやむを得ない事情があった場合は除くという形になります。以上のことを計画に関して修正、あるいは変更という形で考えております。

一旦、こちらで切らせていただいて、御質問等ありましたらお願いいたします。

○福井部会長 ただいまの所まで、御質問、御意見がありましたらお願いします。

○山口委員 確認なのですが、今、終了の概念が、研究と医療提供では異なるということ

で、HSCの ex.vivo の遺伝子治療では、フォローアップが特に15年とか、そういうフォローアップもしていますので、そういう意味では、適当なところで一旦切らないと、詰まるどころが研究が継続した形になって、それはそれで私はいいかと思うのですが。

今度は医療提供のほうで、適当な観察期間は安全性を評価した上でやるということだと思いますが、もしこれが提供の場合は、本来は論文とか書かないだろうという前提だと思います。こういう報告を書いたときは、どうなるのですか。

○森光課長 医療において、定期報告、これは実は臨床研究法でも議論していただきましたけれども、定期報告の際に、例えばその間に、御自分で何らかのまとめができれば、それはいいのですけれども、その間に、例えば同じような療法をして、国内での何らかの成績が出たとか、それから国外でこういう報告が出ているというようなものを集めていただいた上で、それをもって、その提供額及びその計画について変更する必要があるかとか、やめる必要があるかということは、医療であっても、それから臨床研究であっても議論はしていただいて、それで次に、中止ではなくて、そのまま継続を可とするということを考えております。

医療においても、その時点時点での知見、これをまとめていただいて、その延長を審議していただくという、これを定期の報告と、定期報告の審査の際にやっていただくということを考えておりますので、医療においても、そのときに何かまとめたものがあるのであれば、そこで出していただいて、議論していただければと思っております。

○山口委員 安全性を含めて評価できていればいいという。

○森光課長 はい、そのとおりです。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは続けて説明をお願いします。

○福田室長補佐 続いて、経過措置について説明いたします。6 ページの上、まず経過措置を考えるに当たり、大きく2つに関して検討しました。1つ目に関しては、認定再生医療等委員会について、2つ目に関しては、再生医療等提供計画についてということで、お示ししたいと思えます。

まず、1.委員会に関してになりますが、こちらに関してはポイントの所で示したように、経過措置の期間は設けずに、施行日までの期間中に、改正施行規則に対応した体制整備等の変更申請を行っていただく。また、施行日までの期間中は、現行の提供計画に関しては、現行の施行規則に基づいて審査を行っていただく形を考えております。2.提供計画に関しては、施行日以降、経過措置の期間(おおむね1年程度)を設けて、その期間中に改正施行規則に対応した提供計画の変更届を提出していただくことを考えております。

6 ページの下のほうになりますが、委員会について、もう少し詳しく説明したいと思えます。まず、先ほど申しましたように、委員会に関しては、施行日までに新しい改正施行規則に対応した体制整備を行っていただき、その上で変更申請を行っていただくことを考えております。表で示しているのは、体制整備等を行うに当たり、主な変更事項として考

えられるものをピックアップしているものになります。

スケジュールとしては、2018年の夏頃の公布を予定しております。施行日に関しては、その前に約3か月間の期間を設け、その期間に、先ほど申しましたように、委員会の体制変更のための準備をしていただき、その上で申請をしていただく。それによって認定ができるという状況まで準備していただいたら施行日に認定するという形にして、施行日以降は委員会が新体制になっていることを検討しております。その上で、施行日以降に、先ほども申した提供計画に関しては、約1年の経過措置期間を設け、新たなものに変更していただくことを考えております。

次に7ページの上、提供計画についてお伝えしたいと思います。提供計画に関しては、大きく治療と研究に分けられます。7ページの上には、治療区分に関して示しておりますが、まず右側に示しているのが経過措置として設けずともいいだろうと考えている項目を挙げております。例えば、下に書いている不適合の管理や、委員会の意見への対応は、今回新たに基準として設ける予定の項目になりますが、これらの事柄が起きた後の対応となりますので、経過措置は必要ないのだろうと考えております。

一方で左側の経過措置を必要と考えている項目に関しては、1つ目として、説明同意文書は、この度の改正により、施行規則上に必要な項目として追加することを考えております。それに対応できていない説明同意文書に関しては、修正を頂く必要があります。2つ目に関しては、これまでサンプルの保管については規定しておりましたが、この度の改正においては、保管期間終了後の取扱い、廃棄や今後の研究等の利活用などに関しても記載を頂こうと考えておりますので、そちらを追加していただくということです。3つ目に関しては、これまで努力義務となっていた苦情及び問合せへの対応ということで、義務に変更しようと考えておりますので、これまで準備ができていなかった提供機関に関しては、この経過措置期間中に対応を行っていただくことを経過措置として考えております。実際にその下、ポイントで示したように、治療に関しては、現在、約3,500計画が提出されておりますので、これらの変更を約1年の間に、委員会で審査していただくという形になろうかと思っております。

もう1つ、ポイントとして書いている所に関しては、研究も同様になるのですが、今後、改正の施行規則下においては基本的には1号業務、これは提供計画の審査業務ということになりますけれども、新規計画の際においては、技術専門員を、特に再生医療等の対象疾患の専門家を含めて、必須という形で評価書を要求いただくという形にしております。変更届の際に関しては、原則、委員会が必要に応じてと考えた場合ということにさせていただいているのですが、この経過措置期間中に現行の提供計画から変更していただく、この経過措置中の対応に関しては、新規の計画の審査に準じて、対象疾患の専門家の評価書だけは、要求していただきたいと考えております。

次に7ページの下、こちらは研究に関してとなります。右側の経過措置を設けない項目に関しては、治療のほうと同様になります。経過措置を設けるほうの項目に関しては、上

から3つは、先ほどの治療区分と同様になります。

それ以下について説明しますが、まず人員と書いているのは、以前に基準の所で説明しましたが、研究を行う場合には、研究倫理に関しての教育・訓練を受けておかなければならないという要件を加えるので、そちらの対応ができていない場合には、e-ラーニング等を含め、教育研修を受けていただくという形の項目になります。

また、その下、共同研究を行う場合には、代表管理者を置いていただくことを考えておりますので、そちらの記載の追加をしていただくということ。

さらに、新設する項目として、モニタリング監査、あるいは利益相反というようなものを考えておりますので、そちらの対応を加えていただく。あるいは先ほども説明の中で出てきましたが、WHOの24項目を含めた情報の公表というところ、これは現在の様式第1のほうの回収も行い、追加で記載を頂くことを考えております。また、今回の改正により、研究終了時には総括報告書というものを用意いただくことも考えておりますので、主な項目として挙げております。研究に関しては、現在、約100件強、150弱の研究が提出されておりますので、この1年間で、対応は十分可能ではないかと考えております。

最後、8ページになりますが、研究は、この経過措置期間中の進捗状況としては、主にこれら4段階に分けられるのではないかと考えており、示しております。1番目の段階としては、症例登録の終了までの段階、2番目としては、観察期間終了までの期間、3番目としては、データ固定、解析といった期間、最後の段階は、研究終了までで、論文等を提出いただくような期間という形で、大きく4段階に分けて示しております。

一方で、このポイントの2つ目として書いておりますが、この経過措置期間中に研究が終了した場合に関しては、現行どおり中止届を提出することで対応いただくことも良しとして、総括報告書の概要などの提出を必ずしも求めないということも書いております。

先ほど申した研究の進捗状況の4段階に関しては、8ページの下のほうに示しています。必ずしも進捗状況により、全ての変更に関して対応いただかなくても構わないのではないかと示しております。

例えば、症例登録が既に終了している2段階から先の②③④段階においては、例えば説明同意文書に関しては、既に対象者の患者様に説明がされていることになりますので、改めて変更する必要はないのではないかと。ただし、サンプルの保管後の廃棄等が生じるような場合、例えばPRPのように保管も行わないというものを別として、保管後の対応ということも追加でやる場合には、対象者の患者さんが通院している場合、あるいは既に観察期間が終わっている場合においては、わざわざ対象者の方を呼び戻すことはせずとも、例えば通知、あるいは何らかの方法で公表いただくことで対応していただいても構わないという形です。これは#の記号を付けております。

また、モニタリング・監査の対応は、4番目のデータも固定解析が終わったというような状況においては、こちらのほうは要求しないということ。COYに関しては、いずれの段階においても対応を頂きたい。あるいは情報の公表に関しても、対応を頂きたいという形

で、主な所をポイントとして示しているものが、8 ページです。

以上において、最初にも申しましたように、提供基準、委員会について、残りのところを本日、お伝えしたところで、一旦、再生施行規則の改正についての御報告を区切らせていただきたいと思いますと考えております。以上になります。

○福井部会長 いかがでしょうか。臨床研究法と整合性を図るためのいろいろな項目についての説明は、これで3回にわたって説明していただきました。いかがでしょうか、先生方の御意見を伺えればと思いますが。このような方針で詰めていっていただくということで、よろしいでしょうか。掛江先生、何かありませんか。いいですか。それでは、本部会としては、ただいま説明していただいた点につきましては、本部会として了解するというところで進めさせていただきます。ありがとうございます。今後の予定はどうなるのでしょうか。

○森光課長 この部会で御議論、御指摘していただいた内容を踏まえまして、今後、再生医療等安全性確保法に関する法律の施行規則の改正につきまして、パブリック・コメントを実施したいと思っています。なお、パブリック・コメント用の資料ができましたら、先生方にはあらかじめパブリック・コメント前に御連絡はさせていただきたいと思っています。よろしく願いいたします。

○福井部会長 それでは、議事3に移りたいと思います。「特定認定再生医療等委員会におけるヒトES細胞を用いる再生医療等提供計画のヒトES細胞、シードストック作製における品質評価の審査のポイント(案)について」です。梅澤委員より説明をお願いいたします。

○梅澤委員 まず、これがどのような背景で、案として再生医療等評価部会に出させていたかです。再生医療に用いる原料として、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)という細胞があります。その樹立に関する基準として、ヒトES細胞の樹立に関する指針が再生医療等評価部会においても御審議されたところであり、平成26年文部科学省、厚生労働省の告示として発出されたところです。そこで、私どもがAMEDの事業として、こちらの認定再生医療等委員会におけるヒトES細胞を用いる再生医療等提供計画を申請者が出してきたときに、委員の方々がヒトES細胞のシードストック作製における品質評価をどのように審査したらいいかというポイントを報告書としてまとめたところです。厚労省における安全性確保法の規定に基づき、そのヒトES細胞シードストックにおける品質、及び安全性の確保が目的となるところです。

具体的な内容については、太字の所を御覧いただければと思います。1ページの真ん中辺りの1.製造方法、原材料及び製造関連物質に求められる安全性等の審査のポイント。4ページの下から7行目、2.細胞のシードストック化に求められる安全性等の審査のポイント。5ページの3.ES細胞の特性評価における審査のポイント等を記載したところです。事務局から、再生医療等評価部会の委員の方々に、事前の指摘をお読みいただき、事前の指摘を頂いたところです。

また、次の資料 3-3 においては、再生医療イノベーションフォーラムという産業界の団体からも意見を頂戴しているところです。ここでは、再生医療等評価部会の委員の先生方から頂戴した事前の質問について、御返事のお時間を頂ければと思います。よろしくお願いいたします。

質問番号 1. 「サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイル感染」については、必要に応じて検査により否定されていることについてです。ウエストナイルウイルス感染を調べる必要性は、どのようにお考えでしょうかというポイントです。こちらは、質問 3 においても同様の質問が来ているところです。ウエストナイルウイルス感染、ヘルペスウイルス感染の必要性は、どのようにお考えでしょうかという御指摘です。御質問を頂きましてありがとうございます。

まず、ウエストナイルウイルス感染を調べる必要性といったものは、ウエストナイルウイルス感染といったものについて、我が国においてヒト ES 細胞が樹立されるといった観点からは、もうほとんどこのウエストナイルウイルス感染を調べる必要性は、私はないと考えております。一方、関連する似たような指針等を見ていきますと、やはり関連する指針や審査のポイント等を見ていくと、こちらに、まだウエストナイルウイルス感染が入っているということです。ES 細胞についてはどうかと考えると、ES 細胞については、もうほとんどないのではないかというのが、この委員の方の御質問は本当に適切だと感じております。可能であれば、私としては外したいところなのですが、周りの法案と合わせるとどうかといったところを、検討させていただければと思います。また、ヘルペスウイルス感染については、同様に今回の御質問に当たり、様々な関連するところを見てきましたが、ドナーの方のウイルス感染について入ることは完全に否定はできないのですが、関連する法案に記載されていないといったようなことから、こちらについては記載する必要はなく、合わせたほうがいいのかと考えております。

2 番目の御質問です。少し分かりづらいのですが、赤字の所をお読みください。製造関連物質の潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を行うことが考えられるという御指摘に対しての御質問です。現時点では、放射線処理以外のこれらのウイルス不活化効果は、ほとんど認められていません。むしろ、S/D 処理のような化学処理のほうが不活可能があるとされていますが、そのような処理をした血清が ES 細胞に使えるかどうかは不明だという御指摘を頂戴しております。

これは、御指摘のとおりと考えております。こちらについては、赤字である加熱処理、フィルター処理、紫外線処理については削除して、「放射線処理等を行うことが考えられる」としたいと、私は考えております。化学処理については、実際にそれが使用できるかどうかについては、御指摘のとおり不明ですので、先ほどの放射線処理「等」の所で読めるようにしたいと思っております。

続いて、質問 3 です。下から 6 行目です。ドナーのウイルス検査が行われていても、作

製した ES 細胞に感染性ウイルスが混入している可能性はあり得る。私も、そのとおりだと思います。できれば、インヴィトロウイルスアッセイ (Vero 細胞、MRC-5 細胞などを用いて) のような広汎な感染性ウイルスを検出できる方法を適用するべきだと思います。

私が考えるに、これは実際に申請者の方が、再生医療等評価部会に上げる前に行う認定再生医療等委員会の段階においては、必ず検査が行われるとっております。ただ、この審査のポイント自体が、シードストックと言いまして、ロットを形成するバンクというか、作るかどうかは分からないのですが、申請者の方が作る前の段階のところなので、実際にはこの試験をやることになることは、もう必須だと、私はするべきであると思います。私自身は全く同意です。一方、この審査のポイントの中では、その前の段階ですので入れていないということです。以上、御質問に対するお答えをさせていただきました。

○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、御質問等がありますか。

○山口委員 梅澤先生のおっしゃるとおりかなと思います。特にウエストナイルについては、もともと作ったときに海外から細胞を導入してという話があったので入れたのだと思います。ですから、日本で ES 細胞を樹立する限りにおいては、ウエストナイルを例として挙げる意味は余りないような気がいたします。

それから、2 番目の不活化処理の話ですが、……法で再生医療に用いる血清の基準のようなものが作られております。その中の例に、今おっしゃった放射線処理などがあります。少し pasteurization もあるのですが、ほとんど余りやられていませんので、放射線処理等の「等」で、ほとんど括ってしまっていないのではないかと私も思いました。

最後のインヴィトロウイルスアッセイは、もう出荷試験というか、実際に分化させたときにきちんとやるのであれば、そういう判断で結構だと思いました。

○高橋委員 ウイルスのことに関しては、どういう世界戦略を取っていくかで決まるのかなと思っております。今、私たちの技術を世界に持っていくときに、そこで決まっているルールに従っているかどうかで、使えるか使えないかがあります。ですので、この場合は ES 細胞を国内だけで使うものにするのか、あるいは向こうの基準に合わせて、ウエストナイルは多分それで出てきているのだと思いますので、ウエストナイルをするのか。あるいは FDA にも、これで日本には全然ないウイルスなので OK だと認めさせるか、この 3 つの選択だと思っております。今ですと、国内だけで使う ES になるという感じになっていません。

○梅澤委員 そういう意味です。これは、こちらの樹立指針にも関わってくるのですが、将来の話だけにさせていただきたいのですが、将来には当然、海外でも使用可能な日が来ると。今では禁止されておりますので。

○高橋委員 ですから、それは向こうのルールを変更してもらい、あるいは許容してもらい方向に行くということでしょうか。

○梅澤委員 そういう感覚と、もう一つは、海外に行くときには、必要最小限が審査のポ

イントとして記載されていますので、それを申請者が加えてウエストナイルについても、その情報を得ていくといったような観点があればいいのかなと思います。現実的には、やはり高橋委員がおっしゃるように、審査のポイントには入らなくても ES を樹立していったシードストックを作製していく工程では、ウエストナイルについては最初からやっていく必要はあるかなとは思いますが。なぜかという、海外も意識すると。

一方で、国内における審査のポイントの観点からすると、削除をすることが可能ではないかということ、ちょっとお願いしたいと思えます。

○高橋委員 私は、どちらかという、それを削除して、FDA に認めさせるという方法を選択したいと思うのです。今の時点では、多分ドナー提供の審査の段階で、それが入っていないと、多分向こうでは使われなくて、IPS もそこが問題になっていますので、よく考えないといけないかなと思います。

それから ES に関しては、世界では主流なのに遅れているという意見がある中で、そこまで全部考えてやったほうがいいのかとは思いますが。

○松山委員 梅澤先生にお尋ねしたいのですが、これはウエストナイル、サイトメガロ、EB ウイルスも含め、感染症の検査をすることになっています。ウイルス細胞や受精胚に、こういうウイルスが感染する、あるいは感染して expand するものなののでしょうか。あるいは、全くしないというエビデンスがあるのであれば、それはレギュレーションに対するサイエンス勝利であって、こういうのはざっくり落としていって、日本が、こういうナンセンスな検査というものを、世界に先駆けて否認としていくと。これは、やはり我々が発信できることだと思います。もし、そういうデータがあるのでしたら出していただきたいですし、ないのであれば、むしろそういう所でレギュラトリーサイエンスでは、AMED に落としていただければ有難いです。現在はどうかを教えてくださいと思います。

○梅澤委員 まず、科学的に、ヒト ES 細胞に、HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルスが感染できるといったような事実はありません。それは事実です。一方、精液の中や、卵を取得する段階において、ドナーの方からのという可能性があります。ただ入ったとしても、感染はしません。ですので、そこは考え方になるというか、製造工程の中で、ES を増殖させる工程の中では感染しないわけですので、そこにおいては全く問題がないということになります。ですので、そこは少し難しいところなのですが、そこまで進めるところまでは書けなかったということです。考え方としては、松山委員がおっしゃるとおり、ES から検出できるわけがないというのが、私の感覚です。ただ、このポイントの中には入れる必要があるのではないかと考えております。

○松山委員 1314 の別添 1 は、まだ生きていると思うのですが、あれに関しては、B とか C をあらかじめドナーチェックをすれば、以降、下流は感染していないという合理性が確認できるわけです。そもそも、ES 細胞であれ、iPS 細胞であれ、1314 の別添 1 にのっつるのであれば、これはもしかしたらレギュレーション上、過剰なのかもしれないという感覚に立って申し上げました。

ただ、ここはエビデンスが十分でないということと、世界のレギュレーションと横並びというのも必要なので、今後はもうレギュラトリーサイエンスとして、是非とも御指導いただければと思います。

○梅澤委員 ドナーの感染症に関する情報が得られない場合もあるのではないかとということも、少し懸念の1つでした。御質問ありがとうございます。

○福井部会長 今の点でも結構ですが、ほかにはいかがでしょうか。

○山口委員 海外のことで、正直言って把握できていないところがあるのですが。例えばFDAが血液製剤を取っているウイルスに関する考え方を考えれば、地域特性などを含めて、例えば自家のどこを調べればいいのかとか、全て自家は絶対調べないといけない、あるいはウエストナイルを全て調べないといけないという話には、多分なっていないと思います。ですから、そういう意味で、松山委員がおっしゃったように、日本でまるでウエストナイルが流行していない、日本から採取したときにウエストナイルが必要があるというのは、逆に言うと過剰な要求になってしまう気がしました。

○梅澤委員 少し検討させていただいてもよろしいですか。

○掛江委員 教えていただきたいのですが、梅澤委員の発言に、「ドナーの感染情報が得られない場合もあるので」というようなことをおっしゃったように思います。そういう感染情報が得られないような方たちの受精胚からも、ESを樹立していくことを予定されているということでしょうか。

○梅澤委員 感染していることが分かっている場合は、行いません。というのが、基本的な考え方です。実際は行われていないのではないかなと思います。

○掛江委員 もともと、ドナースクリーニングの際に、感染していないことを確認しているので、ということなのか、それが確認できない場合もあるので、受精胚レベルできちんと確認しなければいけないのかが、素人的によく分からなかったのですが。

○梅澤委員 まず、問診と検査で感染が基本的に否定されているということは、極めて一番大事なところですよ。また、サイトメガロウイルスやEB感染等については、必要に応じて検査をしていくところです。また、既往歴や問診等で、梅毒や悪性腫瘍や血液疾患といったものも、お尋ねするという記録は大事かなと思っております。ですので、そういった記録をきちんと検出できる場合は、きちんと検出すると。そういう情報が完全に得られない場合も、生殖医療の工程の中で得られない場合について、樹立が行われる場合もあるということです。そういったときには、ストックを作っていく行程の中で検査をしていく必要があるだろうといったことが、ここの審査のポイントとして記載しました。生殖医療として完結していますので、そこには全く介入しません。そこに介入することは、ないということになります。

○花井委員 素人なので分からないのですが、樹立するに当たって上流をかつちりやろうと思ったら、例えば血液が合っていると。血液の場合は、ウインドウ期などを全部見て、そのときに後から安全検査をすとか、がちがちに上流をやれば、ある程度下流はよくで

きるというコンセプトと、上流はそこそこでやると、今度は下流でも先ほどの検査を省略できないということが変わってくると思うのです。山口先生に教えていただきたいのですが、血液感覚から言うと、割りと上流は緩い感じがします。もちろん、細胞自体には感染しないということと、細胞自体には感染しなくても、素人的に言えばくっついたらどうなるのかみたいなことの想像が付きまします。そういったリスクを、どういう形で統制していいかというところに、少しちぐはぐ感があります。上流がかっちりしていなければ途中で何回もチェック項目を付けなければいけなくなり、そこでコストも増大するとか、その辺りをどう考えたらいいかが、素人的には理解しにくいのですが、教えていただけますか。

○山口委員 先ほどの掛江先生とも関連するのですが、得られない場合というのが、ちょうど今、花井先生がおっしゃったウインドウ期にかかっているときは、もう一度再検査してもらうことを結構求めたりすることがあるわけです。そのときは、もちろんネガティブなのですが、ひょっとしたらウインドウ期で検出できていないかもしれません。そうすると、例えば 2、3 か月後に来てもらうという話になるのです。ただ、これも検査の感度によって、今、日赤がやっている検出数の感度ですと、HIV などは数日でウインドウ期が終わってしまい、ウインドウ期はほとんど考えなくても済むようになってしまいます。そうすると、非常に高感度の検査をすれば、そこでほとんどのウインドウ期のものを外せます。ただし、当然検査をしていない、あるいは対象になっていないものであれば、そのことを、作ってあげた細胞で見ないといけないという話になるかなという気がします。

○前川委員 輸血のほうの感覚でいきますと、この HBV、HCV、HIV、HTLV は検査していますが、E 型肝炎ウイルス (HEV)、パルボなどに関してはどこまでスクリーニングするか検討中です。ですが、恐らく、ヒト ES 細胞に感染は多分ないとは思っています。ただ HEV などのウイルスは、これは多分、HEV などが ES 細胞に感染するというエビデンスはどこかにあるのですか。

○\_\_\_ HEV です。

○\_\_\_ HEV。

○\_\_\_ HEV です。

○前川委員 例えば北海道などの献血は、E 型の肝炎ウイルスを全部スクリーニングしているのです。ですから、多分、恐らく ES 細胞に感染するようなことはないとは思いますが。

○山口委員 よろしいでしょうか。今、HEV の北海道の検出頻度と言うか、大体 2,000 ドナーに対して 1 件、HEV 陽性が出ています。ただし、出ているほとんどが  $10^3$  という非常にロー抗体量です。ただ、たまに  $10^7$  という非常に高抗体量のケースもあります。あとは、E 型肝炎というのは人類共通感染症ですが、肝臓でなければほとんど増えませんが、そういう意味では、ES の所で、これはもう梅澤先生に聞かないと分からない。

○梅澤委員 多分、ないでしょう。

○山口委員 ……とは思えないです。

○福井部会長 E型については余り必要でないというお話でよろしいでしょうか。

○梅澤委員 私は全く知識を持ち合わせていないので。

○\_\_\_ E……Cのではないの。

○山口委員 E型肝炎が北海道だけで蓄積している理由は、E型肝炎では、Genotype3と4という……、国内ではないのですが、1と2があるのです。Genotypeの3と4の中の4が割と病原性が高いと言われています。そういう意味では、それはしかもほとんど北海道にしかなくて、国内にはGenotype3、本州には3しかない、ほとんど3です、0ではないのですが。3に関しては、一応、病原性はほとんど認められていないのです。ですので、本州では試行的には、その対応をやっていないことになっております。ただ、これは、普通の交通事故とかそういう人の話で、免疫抑制剤を打たれた人はGenotype3でも慢性化することがちょっと言われています。

○梅澤委員 関連指針又は上位指針の中に、これらHEVという記載がないもので、もしHEVが必要となると、ESについては必要という観点から書かざるを得ないとなりますので、あえて加えるといったところ、ESだからといったようなところはないかというのが私の感覚です。

○福井部会長 そうですね。岡野委員どうぞ。

○岡野委員 一応、ファームからの意見ということですので、恐らくこれは、当然ファームですから産業利用を考えた意見を言っていると思うのです。そうしますと、再生医療の安全確保に関する法律のみならず、いわゆる薬機法での審査に十分耐えうるクオリティというものについて意見が出たと思うのです。薬機法では、体細胞の話ですが、やはり、ドナーでの感染情報というのは最終産物のみならず必要となるのですが、これはどこまでPMDA的に求めるのですか。矢守先生にお伺いしたいと思うのですが。やはり、それに合致しないと、これはヒトES細胞のストックをせっかく作って、大変大事なことだと思うのですが、臨床研究のみならず、やはり薬機法的にも耐えられるクオリティのものを作るのは大事だと思うのです。その観点からどこまでやればいいのかというのは、もしPMDA的なコメントを頂けるのでしたら有り難いと思うのです。

○矢守委員 その点に関しては、事前に中の意見をまとめていないので、ちょっと時間を頂いて検討させていただきます。

○岡野委員 是非。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○紀ノ岡委員 今の岡野先生と同じです。まずこれは、再生医療の新法の中での範疇ですと書かれていて、ストックを作る側は公的なものなのか私的なところまで含めたものなのか、それと研究用だけなのか、治療まで含めるのかという範疇をどのようにお考えになられているのかによって、ウイルスの他にも変わるのではないかと考えているのですが、いかがでしょうか。

○梅澤委員 御質問ありがとうございます。まず治療、及び研究、いずれも含むのかとい

う御指摘ありがとうございます。安全性確保法の中で、認定再生医療等委員会で審査されるものは全て含めると御理解いただいて結構です。そう考えて作成しております。前半の質問は。

○紀ノ岡委員 これは、ストックを作るのが公的なのという表現がいいのか分からないのですが、要は、樹立機関が、病院でもプライベートでもいいのかというのは、ほかの倫理指針のほうは分かっていないのですが、この文書だけを読むと、どこでも誰でも作れるという書き方ですが、ほかの上位で、何か。

○梅澤委員 分かりました。そちらにつきましては、ヒト ES 細胞の樹立に関する指針で規定されておりますので。

○紀ノ岡委員 法的根拠になったのでしょうか。指針として出されていて、研究の上でという意識でずっと読んでいたのですが、治療のためのというイメージではなかったもので、そこは。

○梅澤委員 いえ、平成 26 年に告示された指針においては治療も可能になっております。

○紀ノ岡委員 了解しました。

○梅澤委員 ありがとうございます。

○紀ノ岡委員 その指針にかなっているものであれば、公的であろうがプライベートであろうが、よいという範疇になると。

○梅澤委員 プライベートというのは。分かりました。

○紀ノ岡委員 病院等の。

○梅澤委員 ヒト ES 細胞は、こちらの樹立指針に関する指針の中に入っていたと思います。いずれの分配する、基本的に、私の理解では所有という考え方がないので、感覚的には公的、なのかどうかはちょっと言い方は分からないのですが、公的のようなものというのが私の理解です。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。それでは、幾つか御意見が出ておりますし、梅澤委員から部分的に訂正の御意向を示された箇所もありますので、先生のほうで修正されたものを、改めて委員の先生方に確認していただくという手順を取らせていただくということで、その手続も含めまして本部会として了解したということによろしいでしょうか。そのようにさせていただきたいと思います。梅澤先生、それによろしいでしょうか。

○梅澤委員 ありがとうございます。

○福井部会長 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。

それでは議事 4 に移りたいと思います。「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」です。審議は非公開となりますので、一般の傍聴の方は、恐縮ですが御退室をお願いします。

(非公開部分の議事概要については以下のとおり)

○議事：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

以下の第一種再生医療等提供計画の変更について、再生医療等提供基準に適合していることを確認した。

(1) 【再生医療等提供機関】

京都府立医科大学附属病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験」

(2) 【再生医療等提供機関】

名古屋大学医学部附属病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「同種造血幹細胞移植後のエプスタインバーウイルス (EBV) 関連リンパ球増殖症に対する第三者由来抗原特異的細胞傷害性 T 細胞療法」

以下の第一種再生医療等提供計画の中止について、再生医療等提供基準に適合していることを確認した。

(3) 【再生医療等提供機関】

名古屋大学医学部附属病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「同種造血幹細胞移植後の抗ウイルス剤抵抗性サイトメガロウイルス (CMV) 感染に対する第三者由来抗原特異的細胞傷害性 T 細胞療法」