

第30回厚生科学審議会再生医療等評価部会

日時 平成30年6月13日(水)

13:00～

場所 航空会館703会議室(7階)

医政局 研究開発振興課

○日時

平成30年6月13日（水）13:00～15:00

○場所

航空会館 703会議室（7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 掛江委員
木下委員 鈴木委員 高橋委員 手良向委員 戸口田委員 前川委員 松山委員 南委員
山口委員 矢守委員

【事務局】

医政局研究開発振興課 森光課長
大臣官房厚生科学課 広瀬企画官

○議題

- 1 遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について（公開）
- 2 「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）
- 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（非公開）

○医政局研究開発振興課森光課長 傍聴の皆様方にお知らせいたします。傍聴に当たりましては、既にお配りしております注意事項をお守りいただきますようお願いいたします。

ただいまから、「第 30 回厚生科学審議会再生医療等評価部会」を開催させていただきます。本日は、部会の定数 25 名に対しまして、現時点で 14 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、本日の会議資料の確認をお願いします。ページをおめくりいただきますと、配布資料一覧があります。議事次第、座席表、再生医療等評価部会委員名簿のほかに、資料 1 としまして自治医科大学遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書、それから、資料 2-1 と 2-2 で、ES 細胞シードストック作製品質審査ポイント(案)と、その修正の見え消し版があります。資料 3 は、1-1 から 1-4 が愛知医科大学から提出されました再生医療等提供計画書、第一種再生医療等提供計画書です。3-2-1 から 3-2-4 までは名古屋大学から提出されました提供計画の変更申請です。さらに、3-3-1 から 3-3-4 までは、また別に名古屋大学から提出されております再生医療等提供計画の変更届です。過不足等がございましたらお知らせくださいますようお願いいたします。よろしいでしょうか。それでは、以後の進行につきましては福井部会長をお願いいたします。

○福井部会長 本日の議題は 3 件ありまして、最初の 2 件が公開で、3 件目が非公開です。早速ですが議題に入らせていただきます。

議題 1「遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について」です。事務局から説明をお願いします。

○大臣官房厚生科学課広瀬研究企画官 お手元の資料 1 を御覧ください。自治医科大学附属病院から、AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究につきまして、遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告がありましたので御説明させていただきます。

5 ページを御覧ください。中ほどに「重大事態等の内容及びその原因」という欄がありますが、この患者様におかれましては、2017 年 12 月に臨床研究参加の同意を取得されたのち、治療前の検査をされておりました。1 月 23 日に、冬期ということもありまして、インフルエンザ A 型に罹患したとして近医に入院されたということです。実際、遺伝子治療の治療薬等の投与をしているわけではないのですが、計画としては始まっている段階ということもあり、入院という重大事態に相当するイベントが起きたことで報告を頂いているものですが、まだ実質の投与等を行われる前の段階ということでした。

4 ページにお戻りください。「倫理審査委員会の意見」がありますが、本事象につきましては遺伝子治療前に感染症に罹患し入院したという案件であり、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」第 2 の 25 にある(治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの)に該当するため、重大事態等の発生として報告するが、全身状態は安定しており、遺伝子治療実施時期を延長して実施することは妥当ということで、継続については可能であるという御判断です。

本件につきましては、遺伝子治療臨床研究審査委員会にも御確認いただいております。遺伝子治療という経験則がそれほど積み上がっていない先端医療では、これまでの経験で、その関連性を推し量ることができない有害事象もある可能性もある全ての重大な有害事象を報告してもらっていますが、今回は関連性が明確に否定されるようなケースということで、自治医科大学の倫理審査委員会の結論に異論はありませんとの御意見を頂いております。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きまして、御意見、御質問等がございますでしょうか。この件につきましては本部会として了解するというところで、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、議題 2「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)」に移ります。事務局から説明をお願いします。

○医政局研究開発振興課森光課長 本件は、3月の部会で梅澤先生から御説明いただきまして、御審議いただきました。その際、製品化を見据えて、薬機法など、そういう視点からも耐えられるようなものを目指すということでしたので、事務局から PMDA にもお尋ねしております。

資料 2-1 が、PMDA 等から頂きました意見を反映したのになっています。資料 2-2 が、修正箇所が分かるように見え消しになっている資料です。PMDA からの意見につきまして、少し説明させていただきます。

○事務局 PMDA から 1 点、確認事項を頂いております。資料 2-2 の 6 ページの 4 番で、「シードストック化されたヒト ES 細胞の特性・品質評価における審査のポイント」についての箇所です。ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針では、各種細胞特性指標の 1 つとして、DNA フィンガープリンティングも例示されているということですが、ここではあえて省略しているのかを確認したいということでした。梅澤先生からお答えいただくようお願いいたします。

○梅澤委員 御指摘ありがとうございます。また、前回御議論いただきまして、誠にありがとうございます。

それでは、資料 2-1 のほうが分かりやすいと思いますので、そちらで説明させていただきます。5 ページを御覧ください。下のほうに、4 として、「シードストック化されたヒト ES 細胞の特性・品質評価における審査のポイント」の所から 2 行飛びまして、「例えば、以下に示すような、各種細胞特性指標のうちから特定指標を同定してその基準を設定することが考えられる」として、チェック項目として幾つかあるとしています。御指摘は、その中で DNA フィンガープリンティングについてはいかがかということでした。

DNA フィンガープリンティングというのは、少し難しい言葉ですが、その細胞がもともとの ES 細胞であるといったようなことを示すものです。ですので、他の細胞に変わっていないかどうか、又は他の細胞が混入していないかが分かる手法です。現在は、そ

のような手法に関しましては DNA フィンガープリンティングとともに、一般的にはもう今は他の手法を用いている。例えばショートタンデムリピート等が行われているといったことから、ここでは例示ですので、ここからは DNA フィンガープリンティングの記載は今回は外させていただいて、それらの特性指標を適切な形で定めていただくということから、この時点におきましては、あえて入れていないということです。

○医政局研究開発振興課森光課長 ありがとうございます。山口先生やほかの方から、何か御意見等ございますか。

○山口委員 梅澤先生の言われているとおりでと思いますが、例えば STR でもいいのですが、同一性というか、確認試験的に使われますよね、STR などは。そういうものが例示にあると分かりやすいかなというのは、少しあったらと思うのです。多分、分かりやすさだけの問題ではないかという気がします。

○梅澤委員 御指摘ありがとうございます。細胞の同一性につきましての試験については、今、かなり幾つかのものがあるといったことから、どれを例示しようかなといったようなことで、それで、何かどんどん進んでいるようにも思えますので、極端なことまで言うと、ホールゲノムアナリシスまでいってしまうといったことから、現時点では、同一性を示すものの試験としては、同一性評価といったような入れ方はあるかなという。

○山口委員 STR などは、最初の頃の 1314 号など、あの辺のところを書いていたような気がするのです。ですから、確認試験的に、そういうものも。具体的な技術を挙げるとすると、梅澤先生がおっしゃるとおり、もうどんどん変わってしまうのですけれども、今ここで出されている中では同一性の項目がないことはないのですね。

○梅澤委員 ないですね。ここで今考えて、これで可能かということなのですが、同一性評価といった形でチェックで入れることを、もしここで御了解を得られるようであれば、同一性評価をチェック項目の 1 つとして DNA フィンガープリンティングの代わりに入れさせていただければと思います。

○福井部会長 ここに「形態学的評価」という言葉もありますし、今おっしゃったような、同一性の評価でチェック項目として入れるのは流れとしておかしくはないですね。

○松山委員 同一性だと、確かに ES はパッセージしても変わらない非常にいい細胞だと思いますが、同一性と全く同じというのは結構深い話になってしまうので、本来は取り違え防止ということが目的なので、ですから、同一性というキーワードにしても、この委員会の中で、取り違え防止というマインドだということを確認していただければありがたいです。それを確認しておけば「同一性」というワードでも大丈夫だし、キーワードが独り歩きしないようにしていただきたいと思います。

○高橋委員 ちょっとずれますが、パッセージしても変わらないと言われたのですが、出回っている ES は大分変異が入っていることはよく知られている話で、やはり、iPS とそろえるべきではないかと思います。柴田リストとか、そういうものは、チェックを入れるのか入れないのか、とにかく、そろえたほうがいいと思いますが、いかがでしょうか。

○梅澤委員 御意見、ありがとうございます。元の細胞とドナーと同じ細胞であるといったようなことの評価をどのように記載するかの議論になると思います。山口委員からは、同一性評価ということでゲノム上で見たもの、松山委員からは、細胞が変わる可能性から言うとエピゲノムやメチル化の発現等での変化があり得てしまう、読み込めてしまうということも、同一性評価だとあり得るといったことから、取り違え防止としての評価として、適切な文言はありますでしょうか。

○山口委員 これは、ものすごく学術的な、確認試験という話がありますが、それは、そのものであるということなので、この場合に本当にそれが適切かどうか私にも分からなくて、むしろ「同一性の確認」というほうでよければいいのですが。高橋先生、iPS のときと合わせる必要があった場合には、それでどうなのでしょう。

○高橋委員 それについては、そんなに厳しく同一性のための検証というのはいしていません。ただ、遺伝子変異が腫瘍遺伝子に入っているかどうかだけが、かなり厳しくされている状況です。

○福井部会長 「同一性の確認試験」という言葉だとおかしいのですか。先生たちがおっしゃっていることと、まだずれが出てくるのでしょうか。

○山口委員 松山先生がおっしゃっているのは、それ以外のことにも読めてしまうことがちょっとあれだろうと。むしろ、同一性の確認で、元の細胞からちゃんと来ていることを確認する試験であるということが、ここで確認できていればいいのではないかと。私もそう思います。ですから、言葉を定義して、きちんとそうならなければいいのではないかという気がします。

○福井部会長 よろしいですか。

○松山委員 同一性といっても広い意味で、広義と狭義の意味があって、恐らく、取り違え防止という狭義の意味が今回の本質だろうと思います。その部分は、この委員会の解釈として、狭義の取り違え防止だということが議事録に残って認識されていれば問題ないだろうと思います。

○梅澤委員 ここでの議論は議事録として残りますよね。

○医政局研究開発振興課森光課長 はい。

○梅澤委員 それであれば明確ですので、私としては、「同一性評価」という記載にさせていただきます。

○福井部会長 高橋先生がおっしゃったことについては、よろしいでしょうか。今の回答で全て包含されておりますか。

○松山委員 恐らく福井班の話、福井班の報告書の話をしていただいていると思います。

○高橋委員 そうです、安全性のほうです。

○松山委員 あれは、多能性幹細胞という形になっているので、シードストックの評価に関してはこれでやって、どう使うかということに関しては福井班の通知が掛かってくると思うので、そこは、ここに記載されていなくても大丈夫なのではないかと私は思います。

○高橋委員 了解いたしました。

○福井部会長 よろしいですか。ありがとうございます。そのほかには何かありますか。それでは、ただいまの御意見を踏まえて、微調整を行ったものを、文言を含めて委員の先生方に最終的な確認をしていただいた上で、本部会として了解ということに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たいと思います。ありがとうございます。

議事 3 に移ります。3-1「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」です。審議は非公開となりますので、一般の傍聴の方は御退室願います。

○医政局研究開発振興課森光課長 閉会後のブリーフィングに参加を希望される方は御案内いたします。

(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新規申請について、再生医療等提供基準への適合性を次回以降の再生医療等評価部会において再確認することとした。

(1) 【再生医療等提供機関】

愛知医科大学病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「脂肪組織由来間葉系幹細胞を使用した臍帯血移植時における新規生着促進療法の安全性に関する臨床研究」

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。

(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」

(3) 【再生医療等提供機関】

福島県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】

「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」