

第36回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 平成31年1月16日(水)

13:15～

場所 中央合同庁舎第5号館専用第21会議室(17階)

医政局 研究開発振興課

○日時

平成31年1月16日（水） 13：15～15：15

○場所

中央合同庁舎第5号館専用第21会議室（17階）

○出席者

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 荒戸委員 伊藤委員 梅澤委員 大澤委員 岡野委員
掛江委員 後藤委員 田島委員 鶴若委員 戸口田委員 飛松委員 前川委員 松山委員
南委員 矢守委員

【事務局】

医政局研究開発振興課	伯野課長
医政局研究開発振興課	竹内室長補佐
医政局研究開発振興課	藤原専門官
大臣官房厚生科学課	広瀬企画官
大臣官房厚生科学課	藤巻課長補佐
大臣官房厚生科学課	平課長補佐

○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等について（公開）
- 2 遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正に係る報告について（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）

○伯野課長 定刻になりましたので、ただいまより第 36 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。傍聴の皆様方におかれましては、事前にホームページ等で周知させていただいている注意事項をお守りいただきますようお願い申し上げます。本日は、部会の定数 25 名に対しまして現時点で 15 名の委員の方に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。会議資料はタブレットに格納させていただいておりますので、タブレットを御覧いただければと思います。上のほうから次第、座席表、委員名簿がありまして、資料 1、資料 2-1、資料 2-2、資料 3-1-1 から資料 3-27 まで、資料 3-2-1 から資料 3-2-4 まで、資料 3-3-1 から資料 3-3-6 まで、最後に参考資料がホルダーとしてあるかと存じますが、資料の不足等はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、円滑な議事進行のため、頭撮りはここまでとさせていただきますので、カメラの方々はよろしくようお願い申し上げます。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 それでは、議事次第にありますように、本日は 3 つの議題が用意されております。議事の 1 に入りたいと思います。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。事務局より説明をお願いします。

○広瀬企画官 議題 1 の九州大学の遺伝子治療等臨床研究の終了報告について御説明いたします。資料 1 を御覧ください。1 ページ目を御覧いただければと思いますが、研究課題名は、神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子 hPEDF)遺伝子搭載第 3 世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究です。

4 ページ目の「研究の目的及び意義」の項目を御覧ください。上から 9 行目付近になりますが、この研究は有効な治療法が確立されていない遺伝性疾患である網膜色素変性患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター(SIV-hPEDF)の網膜下投与に対する安全性を明らかにすることを目的としております。4 ページ下段に実施方法についての項目がありますので御覧いただければと思います。ここに、1)から 3)の患者さんに対して、局所麻酔下に SIV-hPEDF を注入するという臨床研究です。

続きまして 5 ページ目の「研究結果の概要及び考察」の項目を御覧いただければと思います。本研究は、平成 24 年 8 月に承認され、その後 5 例に投与されております。2 段落目に有害事象の考察についてありますが、全身的な安全性に関して重篤な副作用は認めていません。また、観察された異常所見についても、本臨床研究との関連が強く疑われるものはありませんでした。

3 段落目に眼所見の安全性に関する考察がありますが、1 例において臨床研究薬投与後

に、網膜剥離手術を実施した症例があり、本件については投与部位の網膜色素上皮細胞のポンプ機能が著しく低下していたことが原因であることが推察され、投与部の網膜色素上皮細胞の状態評価を行い、投与部位の選定を行うことで対応しております。また、1例で黄斑部視機能低下を認めていますが、投与時の硝子体手術の影響が考えられるため、手術時に使用する光源暴露時間の短縮や黄斑部の視機能低下症例を除外する必要性などが検討されています。

4段落目に体内のウイルスベクター数値と推移がありますが、1例において投与後6時間のサンプル涙液からベクター由来核酸配列が検出されましたが、その後は検出されておられません。以上から5症例24か月の観察期間において、臨床研究薬の性質そのものに大きな安全性上の問題はないと考え、一定の安全性が確認されたと考察しています。

なお、治療タンパク質であります PEDF が眼内で発現していることは確認されたものの、視機能に関する明らかな有効性は確認できませんでした。しかしながら、本研究は安全性を確認することを目的とした臨床研究であり、エントリーした被験者が全て進行した症例であったことが、この結果に影響していると考察しています。

6ページ目に移っていただいて、今後の研究計画になりますが、平成30年度内に医師主導治験を開始する予定とのことです。

4ページに戻っていただいて、研究施設の倫理審査委員会のコメントがありますが、今回、低用量で一定の安全性が確認されたが、続く医師主導治験でも、引き続き治療法の安全性を確認することというふうにしております。厚生労働省の遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会でも、本終了報告について御確認を頂き、了承を頂いております。説明は以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの説明について御意見、御質問等ございますでしょうか。結論的には、当初の計画どおり研究が行われて、安全性についてはほぼ確実ではないかということでした。ただ、効果については目に見えた有効性は今のところ確認されていないということだそうです。これについてはよろしいでしょうか。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本報告については、本部会として了承するという事にさせていただきます。ありがとうございます。

議事2に移りたいと思います。遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正に係る報告についてです。事務局より説明をお願いします。

○広瀬企画官 お手元の資料2-1を御覧いただければと思います。「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正について」ですが、昨年3月に本部会において御報告させていただきました遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正について、改めて御報告をさせていただきます。

本指針の改正の目的ですが、昨今、ゲノム編集技術の急速な進歩に伴い、これまで指針の中で定義されていた遺伝子治療の定義、これまでは遺伝子又は遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与することという定義でしたが、これにゲノム編集技術を用いたものも含

める必要が出てきました。そのため、今回の改正の目的の1つ目がゲノム編集技術を用いた遺伝子治療等臨床研究の適正な実施を確保するために定義を変更して、これらの技術も指針の対象としたことです。

2つ目の目的といたしましては、遺伝子治療等臨床研究が昨年4月に施行されました臨床研究法の規制もかかることから、本指針の中で臨床研究法が規定する項目との整合性を取ることや指針の上乗せ部分を明確化するなどの整備をすることが必要であるということで、指針の全部改正を行っております。

これまでの改正作業の経緯を見返しますと、昨年3月7日までに改正案としてパブリックコメントを一度実施しており、それを受けて3月12日の見直しに関する専門委員会で審議をいたしました。昨年4月1日の施行予定で準備を進めておりましたが、臨床研究法施行に伴う改正作業が十分でないということから施行時期を延期することとして、第27回の再生医療等評価部会で御報告をさせていただきました。それ以降、少々お時間を頂きましたが、事務的な改正作業を行ってきて、昨年12月28日から2回目のパブリックコメントを開始しております。

改正の概要について簡潔に御説明させていただきます。1つ目に遺伝子治療等の定義について、ゲノム編集技術を用いた研究も含まれるように変更を行いました。2つ目に臨床研究法に定める遺伝子治療等臨床研究を実施する際、遵守すべき項目を明確化するために、条文を3章構成に変更いたしました。第1章は総則、第2章では臨床研究法で規制されない臨床研究において遵守すべき事項をまとめ、第3章では遺伝子治療等臨床研究が臨床研究法に定められる臨床研究に該当する場合、臨床研究法の規定に加えて、本指針で上乗せで遵守すべき事項をまとめております。

少し細かく概要を御説明いたしますので、資料2-2を御覧いただければと思います。この概要をもちましてパブリックコメントを実施しております。主な改正の内容について御説明させていただきます。まず、2.改正の内容の(1)総則ですが、用語の定義について、②の遺伝子治療等の定義にゲノム編集技術に関する記載を追加しております。②③に関しては、条文の適正化を図る改正としております。④の最終産物の定義に関しては、ゲノム編集技術に関連して改正を行っております。⑤に関しては、臨床研究法における疾病等と整合を図るために、重篤な有害事象の定義を改正いたしました。

次ページの適用範囲に関しては、臨床研究法に定める臨床研究に該当する部分は、第2章は適用とならず、第3章のみを指針上上乗せの部分として見てもらえるように改正をいたしました。生殖細胞等の遺伝的改変の禁止では、生殖細胞又は胚を対象とした遺伝子治療等臨床研究の禁止を明確化しております。

続きまして、情報の公開に関しては、臨床研究法の手続と同じデータベースに登録してもらうように改正をしております。

次の(2)になりますが、臨床研究法の規制対象とならない遺伝子治療等臨床研究を実施するに当たって、遵守すべき項目のうち主なものを記載しております。研究責任者の責務

の項目ですが、指針では研究機関の長の責務となっている項目については、臨床研究法の手続と同じにするために、研究責任者の責務として改正した点が、その下の①から⑨の項目となっております。

3 ページの下のほうになりますが、総括責任者の責務も臨床研究における内容、責任者の責務と合わせるために本項目を追加したものです。次に、研究機関の長の責務についても同様に、臨床研究法との整合を取るために追記をしております。

4 ページ目に移っていただきまして、研究計画書の記載事項に関しては、ゲノム編集技術を定義に追加したことによる改正となっております。次の厚生労働大臣の意見に関しても、ゲノム編集技術を定義に追加したことによる改正になります。その次、遺伝子治療等臨床研究に係る試料及び情報等の保管に関しては、臨床研究法施行規則との整合性を取るために改正された項目です。

続きまして(3)の関係、改正指針の第3章に相当するところになりますが、臨床研究法による規制のほかに、改正指針の上乗せとして遵守すべき内容をざっくりと説明させていただきます。有害事象発生時の手続、試料及び情報の保管期間を10年間とすること、海外への試料・情報提供する場合の手続、厚生労働大臣への意見を求める手続の4点となります。臨床研究法では有害事象という定義ではなく、疾病等という、因果関係がはっきりしている事象のみの報告に限定されていますが、本指針では全ての有害事象を報告対象としています。

また、臨床研究法では厚生労働大臣へは報告する手続となっておりますが、意見を求めたり研究の実施の可否について、厚生科学審議会への意見を聴いたりする手続は入っておりません。一方で倫理審査委員会に関しては、臨床研究法で定める認定臨床研究審査委員会は本指針の倫理審査委員会の要件を満たしますので、2つの倫理審査委員会での審査が必要ということではありません。

順に説明をさせていただきます。4 ページの下のほうからになります。研究機関の長の責務というところですが、こちらも臨床研究法の手続を合わせて改正を行いつつ、厚生労働大臣への意見を求める手続が上乗せとなっております。

続きまして5 ページ、研究計画書に関する手続に関してですが、①は厚生労働大臣の意見を聴く手続、②③は有害事象の発生に関する手続が上乗せとなっております。研究計画書の記載事項に関しては、これもゲノム編集技術を含めたことによる改正となっています。6 ページ目の倫理審査委員会の設置等の項目ですが、この上乗せ部分になっているのは審査資料の保管が10年間であるということです。次のインフォームドコンセントを受けるとしての手続等に関しては、海外への試料・情報等を提供する場合の手続が上乗せとなりますので記載しております。

次に7 ページになりますが、厚生労働大臣の意見の項目では、臨床研究法では報告となっている部分に、指針として追加すべき手続を上乗せとして記載しております。

8 ページ目の重篤な有害事象等に係る厚生労働大臣の意見の所ですが、この項目全体が

上乗せで遵守すべき項目となります。臨床研究法では因果関係があるとはっきりしている疾病等を報告の対象としていますが、指針では因果関係の有る無しにかかわらず重篤な有害事象について対応するものとしております。

最後、9 ページの試料及び情報等の保管に関してですが、当該被験者に最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等について、10 年を経過する日までの間保管するというのが指針で定める上乗せの規定となっております。以上が改正の概要の説明となります。

大変恐縮ですが、資料 2-1 の 4 ポツ目、2 ページ目の最後、4 の今後の予定を御覧いただければと思います。現在行われておりますパブリックコメントに対する御意見は 1 月 26 日までとなっております。本日、再生医療等評価部会で御報告をさせていただきました。見直しに関する専門委員会へは改正作業の途中で御報告をさせていただいております。今後、条文全体の審査を行って、2 月には告示を予定しております。説明は以上となります。

○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、御質問等お願いいたします。

○松山委員 資料 2-2、用語の定義、第二で、遺伝子治療の定義は疾病の治療又は予防を目的としているということで、いわゆるエンハンスメントみたいな、予防でも治療でもないもの。今、そういう遺伝子があるかどうか分かりませんが、例えばムキムキのスポーツマンをつくるとか、そういうものに関してはこれに入らないのかどうか。これが 1 点目です。

もう 1 つは、いわゆる生殖細胞とか受精胚に関しての遺伝子改変というものが結構話題になっていて、(i)(ii)(iii)の多分(ii)に該当するだろうと思いますが、そうすると、この「人」という部分の中に受精胚が含まれると解釈してよろしいのでしょうか。

○広瀬企画官 お答えいたします。まず 1 点目ですが、やはり用語の定義自体は、疾病の治療又は予防を目的とした以下のいずれかに該当する行為ということですので、優れた人をつくるとかいうものは、この臨床研究の定義、遺伝子治療等臨床研究の定義には入らないということになります。

2 点目の生殖細胞又は胚ですが、この胚は受精胚が入りますので、受精胚に対して遺伝子治療等臨床研究の禁止がゲノム編集も含めてこの指針上明確に禁止されたということになるかと思えます。

○山口部会長代理 事務局の回答はそのとおりで結構だと思いますが、ちょっと追加で発言します。もともと、遺伝子治療は治療と予防と両方あったのですが、もう 1 つあったのがラベル、標識、どこに分布するかという話のものもあったのですが、結局ほとんど行われなかったというのが 1 件だけありました。実質、もう行われないうらう。

それから、遺伝子ドーピングのことが非常に気になるのですが、それを研究としてやられた場合には、ここに持ってくるけれども多分承認はされないだろうというように私自身は思っております。もし、それを違法にやろうとすると、多分もう 1 つ別の所での制御に

なるのではないかという気がいたします。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○岡野委員 体内動態について、ローゼンバーグのところでは1つ論文が出ていますが、結構今までのMRIとか、既存のPETプローブでディテクションできない細胞をディテクションするためには、学術的にはかなり優れた方法になりますけれども、それはまたもうちょっと基礎研究が進んでからということになるのでしょうか。

○山口部会長代理 出していただければそういう評価もしたいと思うのですが、現実、今まで出てこなかったというトーンだけなのです。岡野先生もおっしゃるように、今後そういうところが必要になってくればもちろん、臨床研究としてやられる場合には審査をすることになると思います。目的には書いていなかったとしても。

○福井部会長 外国ではもう既にかかなりやられていて、日本では出てこないということですか。

○山口部会長代理 外国でも1例しかございません。

○福井部会長 そうですか。ほかにはいかがでしょうか。それでは、この遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正に係る報告については本部会として了解したということで進めさせていただきたいと思います。

次に議事3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、一般の傍聴の方は御退室願います。

○竹内室長補佐 部会閉会後のブリーフィングに参加することを希望される方は、審議終了後に御案内いたしますので、会議室前での待機をお願いします。

では、本日はこれで閉会とします。ありがとうございました。

(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】

慶應義塾大学病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「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」

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】

自治医科大学附属病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究」

(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】

「重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死ドナー又は心停止ドナーからの膵島移植」