

第37回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 平成31年2月18日(月)

10:00～

場所 中央合同庁舎5号館共用第8会議室(11階)

医政局 研究開発振興課

○日時

平成31年2月18日（月）10:00～12:00

○場所

中央合同庁舎5号館 共用第8会議室（11階）

○出席者

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 荒戸委員 梅澤委員 岡野委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 田島委員 鶴若委員 飛松委員 花井委員 前川委員 松山委員 山中委員 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

○議題

- 1 部会長選出及び部会長代理の指名について (公開)
- 2 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)
- 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伯野課長 定刻になりましたので、ただ今から「第 37 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。委員の皆様方におかれましては、御多忙の中をお集まりいただき、誠にありがとうございます。厚生労働省医政局研究開発振興課長の伯野でございます。平成 31 年 2 月、厚生科学審議会の本委員でございます福井前部会長の改選がございましたので、改めて部会長選出までの間、議事進行役を務めさせていただきますのでよろしくお願いいたします。

本日は、部会の定数 23 名に対し、現時点で 16 名の委員の方々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。

続いて、委員の異動について御報告申し上げます。これまで御尽力いただいております大澤眞木子先生、南砂先生の 2 名が任期満了となっております。

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しております。タブレットを御確認いただければと思います。一番上から 001 議事次第、002 座席表、003 委員名簿、資料 1 が厚生科学審議会令、資料 2-1 から資料 2-7 まであるかと思えます。その後、資料 3-1-1 から資料 3-1-4 までございまして、資料 3-2-1 から資料 3-2-14 までございます。更に下に行ってくださいまして、資料 3-3-1 から資料 3-3-5 までございまして、その後、資料 3-4-1 から資料 3-4-13 まであるかと思えます。その更に下に、参考法令等というフォルダがございまして、更に下に、参考資料として大阪大学と慶應大学それぞれのフォルダがあるかと存じます。資料の不足等ございませんでしょうか、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

円滑な議事進行のため、撮影(頭撮り)はここまでとさせていただきますので、御協力のほどよろしくお願い申し上げます。

それでは早速、審議事項の議題 1 に入ります。議題 1 は、部会長の選出及び部会長代理の指名についてでございます。資料 1 を御覧いただければと思います。厚生科学審議会令第 6 条の第 3 項に「部会に部会長を置き、当該部会に属する委員の互選により選任する」と規定されております。平成 31 年 2 月に審議会委員の改選がありまして、改めて部会長の選出をお願いしたいと思えます。選出の方法は委員の互選という形になっておりますのでお諮りしたいと思えます。委員のどなたか、御推薦いただけますでしょうか。

○川上委員 これまで部会長をお務めいただいております福井委員に、部会長をまたお務めいただくのがよいのではないかと思ひまして、御推薦申し上げます。

○伯野課長 ありがとうございます。ただ今、川上委員から福井委員に部会長をお願いしたいとの御発言がありましたがいかがでしょうか。

(異議なし)

○伯野課長 ありがとうございます。それでは、御異議ないかと存じますので、福井委員に本部会の部会長をお願いしたいと存じます。福井委員は部会長席への移動をお願いいたします。

それでは部会長、改めて一言御挨拶をお願いできますでしょうか。

○福井部会長 ただ今、引き続き部会長を仰せ付けられました。委員の皆様の御協力を得て円滑な運営に努めてまいりたいと存じます。

非常に難しい案件もしばしば上がってまいりますし、先生方のリーズナブルな科学的、倫理的、場合によれば社会的な視点からの御議論をお願いしたいと思います。多くの方々の意見を集約しないと、いろいろなところでストップが掛かるかもしれませんので、御議論をよろしくをお願いしたいと思います。

できるだけ問題なく、研究を速やかに進める方向で議論が進めばというように個人的には思っております。どうぞよろしくをお願いします。

○伯野課長 ありがとうございます。それでは、引き続き、先ほどの資料1の審議会令第六条第5項の規定におきまして、「部会長に事故があるときは、当該部会に属する委員又は臨時委員のうちから部会長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」という項目がございます。これに基づき、福井部会長に部会長代理の指名をお願いしたいと思います。

○福井部会長 山口先生をお願いしたいと思います、どうぞよろしくをお願いします。

(異議なし)

○伯野課長 それでは山口先生、移動をお願いできればと思います。山口先生からも一言お願いできますでしょうか。

○山口部会長代理 ありがとうございます。今、福井部会長より御指名いただきました山口でございます。福井先生もおっしゃるように、円滑な審議と再生医療研究の推進に向けて、できる限り部会長をしっかりサポートさせていただければと思います。どうぞよろしくをお願いいたします。

○伯野課長 ありがとうございます。それでは、以降の議事運営に関し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、本日の議事に入らせていただきます。お手元の議事次第にございますように、本日は案件が多いようですので速やかな御議論をお願いできればと思います。御発言のときには資料の番号とページを最初におっしゃっていただきますようお願いいたします。

議事 2、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。

○大臣官房厚生科学課広瀬企画官 厚生科学課でございます。今回は1件の重大事態等報告、それから3件の終了報告がございます。

まず、自治医科大学からの重大事態等報告について御説明をさせていただきます。資料2-1を御覧ください。研究名称は「AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究」でございます。5ページ目の研究の目的及び意義の項目を御覧いただければと思いますが、AADC欠損症は神経伝達物質を合成する酵素の欠損症で、AADCをコードする遺伝子の変異によっ

て酵素の働きが障害されることが原因とされております。カテコラミン等の合成が障害されることにより、乳幼児期に重度の運動障害を発症する疾患でございます。本臨床研究は AADC 欠損症の患者さんの大脳の前脚質に AADC 遺伝子を組み込んだ 2 型アデノ随伴ウイルスベクターを注入し、その安全性と治療効果を確認することを目的としているものでございます。

5 ページの下段、重大事態等の内容及びその原因の項目を御覧ください。2016 年に遺伝子治療を実施された 20 代の男性の患者さんでございます。AADC 欠損症に伴い、経口摂取、嚥下が困難な状況で、9 歳のときから経鼻経管栄養で経過をされておりました。

遺伝子治療後は摂食も可能な状態になっていましたが、全量経口摂取には時間が掛かること、それから体の動きとかも増えておりました。安全かつ管理が簡易である胃ろうの造設を決められて、遺伝子治療実施から 2 年後の 2018 年 11 月に胃ろう造設手術を実施されました。術後の経過は良好であり、問題なく退院となっております。

4 ページ目にお戻りいただければと思います。施設の倫理審査委員会の見解の項目を御覧ください。AADC 欠損症に伴う経口摂取、嚥下困難により経管栄養が必要な状態で、安全かつ管理が簡単な胃ろうの造設を行ったものであり、患者の状態を良好に向かわせることが期待できると考えられる。適切な対応を行っており、遺伝子治療臨床研究の実施・継続に影響を与えるものではない、との見解でございます。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報告について御確認いただき、施設の倫理審査委員会の見解に異論はない、という結果でございました。

続きまして、資料 2-2 を御用意いただければと思います。こちらは、岡山大学の「前立腺がんに対する REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究」の終了報告でございます。

6 ページを御覧いただければと思います。下から 5 行目ぐらいのところからになりますけれども、REIC/Dkk-3 遺伝子は岡山大学で発見されたがん抑制遺伝子で、細胞アポトーシスを司る遺伝子と考えられています。種々のがん細胞で発現が低下しており、これらのがん細胞に REIC/Dkk-3 遺伝子を過剰発現させると、がん細胞選択的にアポトーシスが誘導されるというものです。

前臨床試験で REIC/Dkk-3 遺伝子の局所投与の有用性が明らかにされておりました。本研究では、安全性の検討、治療効果の観察を目的に、今回、A 群として内分泌療法抵抗性の再燃前立腺がん患者と、B 群として外科的切除の適応があるハイリスク初発限局性前立腺がん患者を対象として、アデノウイルスベクターにより、REIC/Dkk-3 遺伝子を腫瘍内あるいは転移巣に直接投与する遺伝子治療臨床研究を実施したものでございます。

10 ページの下の所になりますが、「研究結果の概要及び考察」を御覧いただければと思います。A 群 7 症例、B 群 18 症例、合計 25 例に実施をされております。両群ともに安全に施行可能であり、また有効性についても、A 群については 7 例中 1 例に部分奏効と判断されています。B 群については 18 例中 3 例で部分奏効と判断され、病理標本ではベクタ

一投与量に依存して、投与部位のがん細胞死を認め、外科的切除の抵抗のあるハイリスク初発限局性前立腺がんに投与することが臨床的に有用である可能性が示唆されたと考察しております。本報告につきまして、施設の倫理審査委員会、厚生労働省の遺伝子治療臨床研究に関する倫理審査委員会でも終了について特に問題ないということです。

次に資料 2-3 を御覧いただければと思います。こちらは岡山大学の「頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究」でございます。報告書 5 ページに「研究の目的及び意義」の項目がございますので御覧ください。Telomelysin は、ヒトアデノウイルス 5 型を骨格とし、テロメラーゼ活性依存性のがん細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルスでございます。ヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くのがん細胞で増殖し、抗腫瘍活性を有するものでございます。

本研究では外科的切除により、根治不能な進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍(頭頸部がん、食道がん、肺がん等)を対象に Telomelysin を局所投与し、同時に局所放射線治療を行った際の安全性の検討と治療効果の観察を目的としています。研究の内容といたしましては、低・中・高容量の 3 群で麻酔下に腫瘍内に直接注入するとともに放射線療法を行うものでございます。

5 ページの研究の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。低・中容量群で安全性が確認され、高容量群においても大きな有害事象はなく第 13 例目の投与を終了しています。

6 ページの一番下のほうから 7 ページに掛けてですが、高容量群の臨床効果は CR2 例、PR1 例という結果でございました。一方で、Telomelysin に対する企業治験が開始されており、本臨床研究で認められた安全性・有効性に基つき計画され、まもなく第 I 相臨床試験が終了する予定であり、この後、他施設共同の「局所進行食道がん患者を対象とした Telomelysin・放射線併用療法による第 II 相試験」を計画しております。治験申請を行うための準備中とのことでございます。

この終了報告に関しましても、施設内の倫理審査委員会及び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問題ないとのことでございます。

最後ですが、資料 2-4 を御覧いただければと思います。こちらは成育医療研究センターの遺伝子治療臨床研究終了報告でございます。研究名称は「慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」でございます。慢性肉芽腫症は活性酸素を作るために必要な酵素が働かないために発症する原発性の免疫不全症でございます。生体内に進入した病原体を殺菌できず、生後間もないころから感染症を繰り返し、また身体のいたるところに肉芽腫ができ、正常細胞を圧迫し臓器を障害いたします。原因として、X 染色体の CYBB 遺伝子変異が多いと言われております。

治療法としては、抗菌剤などの投与による感染制御となりますが、根治療法は造血幹細胞移植となります。しかしながら、患者さんが感染症を繰り返していることや HLA 一致の

問題などから、根治療法の選択が困難な状況でございます。

本研究は、感染症や HLA の問題等で造血幹細胞移植の実施が困難な CYBB 遺伝子変異を持つ慢性肉芽腫症の患者さんを対象に、レトロウイルスベクターを用いて CYBB 遺伝子を慢性肉芽腫症造血幹細胞に導入し、患者に戻すというものでございます。

報告書 5 ページの研究結果の概要及び考察を御覧ください。1 例目として、2014 年(平成 26)年に遺伝子治療が実施されています。これまで心筋感染症等を繰り返していた患者さんです。遺伝子治療後、リンパ節炎や縦隔膿瘍など感染症の改善を認めております。しかし、2017 年 3 月(遺伝子治療から 2 年 8 か月後)に、末梢血に芽球を認め、骨髄形成症候群(MDS)の診断に至りました。本患者は同年 7 月、父親をドナーとした造血幹細胞移植(POST CY)を受け、現在 MDS の発症を認めず、また原疾患であります慢性肉芽腫症は完治しております。

今回の MDS 発症について、ウイルスベクターががん原遺伝子(MECOM)近傍に挿入されたこと、CYBB の領域に GtoA の変異を認めていることなどが考察されています。一方、MECOM への挿入は MECOM 発現を増強するものの、直ちに MDS の病態を呈していないこと、Blast 以外の細胞にもベクター挿入を認めていることなどから、MDS 発症には second hit があつた可能性を考察しております。造血幹細胞移植については、HLA 不適合移植において重度の GVHD を抑制する post CY 移植が開発され、本法により、この患者さんは移植 1 年を超えて寛解状態にあり、通常の日常生活を送れるまでに回復しております。

なお、本 MDS 発症について、当時速やかに遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会、それからこの再生医療等評価部会に報告され、MDS 発生の機序に関する化学的解明を継続して行うこと、他の遺伝子治療臨床研究実施施設に本件の情報提供を指示しております。

6 ページの「今後の研究計画」の項目を御覧ください。今回、MDS という有害事象が発生したものの、遺伝子治療により重症感染症は改善し、造血幹細胞移植を受けるまでその病状は改善いたしました。この点から、遺伝子治療がより安全な造血幹細胞移植へのブリッジングの役割を果たしたことは否定し難い一方、レンチウイルスベクターを持った遺伝子治療が開発され、安全性・有効性が確認されつつあること等を考慮し、本遺伝子治療臨床研究を終了するというようにしております。

施設の倫理審査委員会及び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は、患者さんの今後の経過フォローアップを求めた上で終了を認めております。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。ただ今の説明につきまして御意見・御質問等ございましたらお願いします。いかがでしょうか。特に問題がないようでしたら本部会として了解する、ということにしたいと思っておりますが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、それではそのようにさせていただきます。

議事 3-1 に移ります。「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」でございます。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。

(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・継続申請について、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】

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新規申請について、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。

(2) 【再生医療等提供機関】

大阪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】

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家 iPS 細胞由来角膜上皮細胞シートの first-in-human 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。

(3) 【再生医療等提供機関】

大阪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】

「重症心筋症に対するヒト iPS 細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発」

(4) 【再生医療等提供機関】

広島大学病院

【提供しようとする再生医療等の名称】

「感染症予防を目的とした肝臓移植におけるドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー(NK)細胞を用いた術後免疫賦活療法の臨床応用」