

第46回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和2年1月24日(金)

13:15～

場所 中央合同庁舎5号館専用第21会議室(17階)

医政局 研究開発振興課

○日時

令和2年1月24日（金）13:15～13:45

○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 宇佐美委員 梅澤委員 岡野委員 掛江委員
川上委員 紀ノ岡委員 木下委員 高橋委員 田島委員 鶴若委員 花井委員 前川委員
松山委員 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	黒羽企画官

○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 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（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、ただいまから「第46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。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。委員の皆様方におかれましては、御多忙の中、お集まりいただき、誠にありがとうございます。本日は部会の定数24名に対し、現時点で17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。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料はタブレットを御覧いただければと思います。上から00-1が議事次第、00-2が座席表、00-3が委員名簿、資料1が遺伝子治療等の報告で、自治医科大学から出ているものです。資料2-1～2-7は京都大学から出ている資料です。一番下に「参考法令等」のフォルダがあります。資料の不足等はありませんか。よろしいでしょうか。

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、よろしくお願いいたします。以降の議事運営に関しては、福井部会長をお願いいたします。

○福井部会長 それでは、議事次第を御覧ください。本日は議題が2つありますので、どうぞよろしくお願いいたします。早速、議事に入りたいと思います。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。まず、事務局より説明をお願いします。

○大臣官房厚生科学課黒羽企画官 それでは、資料1を御覧ください。自治医科大学附属病院よりAADC欠損症に対する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の遺伝子治療の臨床研究について、重大事態等が発生した旨の報告を受けました事案について御説明いたします。

資料1の5ページを御覧ください。「研究の目的及び意義」の項目ですが、本研究はAADC欠損症患者に対して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の遺伝子治療を実施し、その安全性を検証するとともに、運動症状を改善することを目的としたものです。実施方法は、患者の線条体に、両側2か所ずつ、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定位脳手術的に注入し、臨床症状、運動機能、認知機能、PET等の評価を行い、安全性と治療効果を確認するものです。

重大事態等の内容ですが、2018年11月に遺伝子治療を実施し、経過は良好となっております。その後、2019年9月に38℃の発熱、下痢が出現し、2日後から食事摂取も不良となったことから、かかりつけの医療機関を受診したところ、急性胃腸炎と診断され、下痢の回数も増え、活気低下も認められていたため、同日入院となったものです。

その後の対応状況は、入院後、補液を開始し、明らかな臓器障害や低血糖も認められず、症状が改善したことから、入院5日目には軽快退院となっております。退院後の胃腸炎症状は、再燃もありませんでした。

資料を戻り、4 ページ下のところ、倫理審査委員会の意見の項目を御覧ください。今回、生じた急性胃腸炎に伴う入院については、専門委員を含めた安全・効果評価・適応判定部会および遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会において審議されておりますが、遺伝子治療との因果関係はないと判断されております。また、治療も適切に行われており、退院後の経過も問題がないため、本臨床研究の実施・継続には影響はないと判断されております。事務局からの説明は以上です。

○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、御質問等ありますでしょうか。高橋委員どうぞ。

○高橋委員 これは多分、因果関係はないのだと思いますが、AAV のときは炎症反応を抑えるために免疫抑制剤やステロイドを投与する場合も多いと思うのですが、ステロイドや炎症を抑える治療はいつぐらいまでしていたのか分かりますでしょうか。

○大臣官房厚生科学課黒羽企画官 今、手元の資料では、その経過自体について判別するものはありませんので、後ほど調べて、またお答えしたいと思います。

○福井部会長 はい、どうぞ。

○山口部会長代理 多分、センダイウイルスだと免疫抑制剤を使わないといけないのですが、AAV は、多分、そんなに使わなくても済むケースが多いと思います。実際、この場合は AAV 投与から 10 か月たっていますので、多分、その影響は少ないと思います。

○高橋委員 多分、関係ないと思いますが、AAV の治験を見ていると、ステロイドをかなり大量に、目などは投与しております。

○山口部会長代理 はい。

○福井部会長 ほかに、いかがでしょうか。この倫理審査委員会の意見を、この部会として認めるということで、了解したということよろしいでしょうか。はい、それでは、そのようにさせていただきます。

それでは、議題 2)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。京都大学医学部附属病院からです。ここからは、非公開となりますので、一般の傍聴の方は、恐縮ですが、御退出をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課竹内室長補佐 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については、審議終了後に御案内いたしますので、会議室前で御待機をお願いいたします。

(一般傍聴者の退室)

○福井部会長 それでは、本提供計画について事務局より概要の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発振興課竹内室長補佐 本件は、京都大学医学部附属病院による臨床研究で、前回継続審議となった案件です。資料は、お手元のタブレットの「資料 2-1」～「資料 2-7」までとなっておりますので、適宜、御確認をお願いいたします。事務局からは以上です。

○福井部会長 それでは、申請者の先生方にお入りいただきます。

(京都大学入室)

○福井部会長 よろしいでしょうか。それでは、本提供計画の概要と事前質問に対する回答を、恐縮ですが 15 分程度でお願いいたします。

○京都大学医学部附属病院 京都大学の松田です。事前に頂いた御指摘事項に対する回答を準備してまいりました。資料 2-3 に沿って御説明いたします。資料 2-4 に実施計画書、資料 2-5 に説明同意文書がありますので適宜、御参照いただければと思います。

まず、御指摘事項 1 は「腫瘍の発生」のリスクを含め、長期的なリスクの発生が有り得るのであれば、長期的なフォローアップと、その間に発生した健康被害の補償について、あらかじめ対応を考えていく必要があります。現在、予定されている対応方法について包括的事項の内容を踏まえて記載整備をお願いいたしますという御指摘を頂きました。

回答になりますが、現在、長期的なフォローアップ期間を対象とする補償保険の設定がないため、本臨床研究期間終了後は、補償保険による補償ではなく、最善の医療の提供となります。その旨が明確となりますように、研究計画書の 52 ページの 17-3「健康被害の補償等」に「研究期間の終了後も含む」の文言を追記いたしました。再生医療等の安全性の確保に関する法律に対応した補償保険を保険会社数社が設定しておりますが、継続して行う観察研究を対象とした保険は現在のところありませんでした。

また、観察研究に移行した場合は、再生医療等臨床研究に対する補償保険の保険責任期間であってもカバーできないこととなります。現在、保険会社に、この研究終了後のフォローアップ期間が対象となる保険の設定、若しくは、本研究の補償期間の延長を検討していただいております。回答が得られましたら、本臨床研究での対応を再検討する予定としております。

2 番目は、記載されている保険、健康被害の補償等の内容が研究期間内に限定されているものであれば、そのことが分かるように記載の整備をお願いいたしますという御指摘を頂きました。研究計画書 52 ページの 17-3「健康被害の補償等」に以下を追記しております。

「なお、本研究が加入する補償保険の保険責任期間は、研究開始時から研究終了後 1 年間である」と、また、指摘事項 1 にも回答しておりますが、保険責任期間終了後の健康被害は対象外となりますので、現時点での対応は最善の医療の提供となります。そのことが明確となりますように、52 ページの 17-3「健康被害の補償等」に「研究期間終了後も含む」の文言を追記しております。

3 番目ですが、研究終了後の被験者情報の把握については、継続して観察研究を実施し、定期的なフォローが行われることになっておりますが、このことについて、できるだけ詳細な記載をとということでした。現在、臨床的に行われております自家培養軟骨移植後患者についても、少なくとも、1 年ごとに症状の有無、X 線撮影を行っており、状況に応じて MRI 撮影を追加しております。

本研究の性質を考えると、少なくとも 1 年に一度は X 線と MRI 検査を、5 年間の観察研究後にも永続的に行うことが望ましく、必要に応じて経過観察を短縮する等の対応を要

すると考えます。

したがって、32 ページの 9-1「試験期間」に以下を追記いたします。「観察研究は、少なくとも 1 年ごとに症状の有無、局所単純 X 線撮影、必要に応じて MRI 撮影を行うこととし、別途、研究計画を立てる」という記載にいたしました。

○京都大学医学部附属病院 御質問 4 は、京都大学の妻木から返答いたします。全ての移植細胞について、全ゲノム検査を行うとの御発言もありましたので、その旨を研究計画書に記載していただけますでしょうかという御指摘がありました。これに対して、実施計画書の 19 ページの 3-11「規格……」に以下を追記いたしました。「本研究で患者に移植する軟骨は、参考試験として全ゲノム解析を行う。なお、全ゲノム解析の結果は移植後に判明する。」標準書の 11 ページの 5-2「品質試験一覧」の参考試験 2、23 ページの 6-4「最終製品の参考試験」及び、27 ページの 12-5「品質試験法」の欄に、全ゲノム解析試験を実施する旨を追記いたしました。概要書も同様に修正いたしました。こちらは 42 ページと 47 ページです。

○京都大学附属病院(松田) 続きまして、説明同意文書に関する御指摘について、御回答させていただきます。まず 5 番目ですが、「腫瘍の発生リスクがどの程度あるのか、端的に分かりやすい記載をお願いします」という御指摘と、6 番には「腫瘍の発生についての説明については、軟骨細胞からの腫瘍の発生の可能性が低いという情報についても記載があってもよいのではないか」という御指摘です。8 番は、「腫瘍の発生のリスクが完全に排除できないのであれば、長期間にわたる安全性を確認するために長期的フォローアップの必要性がある旨も記載をしたほうがよいのではないか」というサジェスションを頂きました。

その回答については、5 番の所にまとめて書いております。説明同意文書は 5 ページの記載を修正いたします。読ませていただきます。「iPS 細胞を体の特定の細胞に変えると、もはや奇形腫は作りません。また、動物の膝関節に相当数の iPS 細胞を移植しても腫瘍を作らないことを確認しております。作成された iPS 細胞由来軟骨の中に、奇形腫を作り得るほどの iPS 細胞が残っていないことを確認しており、移植直前にも再確認して移植に用います。もう 1 つ(奇形腫に加えて、もう 1 つという意味)は、軟骨細胞から腫瘍が発生する可能性が低いことが知られているものの、培養を長期間行う中で、腫瘍をつくるような細胞に変異してしまう可能性を完全には否定できないことです。これまでに iPS 細胞由来軟骨を動物に移植して 1 年以上観察してきましたが、腫瘍ができた例はありませんでした。また、相当な荷重を掛けた状態でも移植部位に生着して、修復軟骨組織になることを確認しました。これらの結果から、人を対象とする段階に至る安全性は確保されていると判断しました。一方、この技術は近年に開発されたものであり、まだまだ長期間にわたる安全性は確認できていません。そのため、長期にフォローアップさせていただきたいと考えており、この研究終了後も、追跡調査研究の参加をお願いいたします」。このようにしております。

続きまして、7 番ですが「健康被害の補償について、研究計画書の内容と齟齬がないよう、また研究期間内、研究終了後のそれぞれについても、対応の内容が明確に分かるように記載を」ということでした。補償保険による補償の期間は、指摘事項 1 に回答しているように、研究期間中となりますので、「研究期間中に」というように記載しております。また、3)に補償と賠償についての説明を追記しております。

続いて、9 番ですが、「本臨床研究終了後は続けて観察研究に参加し、フォローアップが行われるという記載と、そのことについて詳しい説明を」ということでした。説明同意文書の 9 ページの 5)「追跡調査研究について」に、以下の追記をいたしました。「追跡調査研究では、少なくとも 1 年ごとに、問診、X 線、MRI 検査などを行い、長期的に健康状態を確認する予定です。もし、手術をした膝に不具合を生じた場合は適宜受診が可能で、詳細は追跡調査研究の説明文書に基づき説明します。追跡調査にも参加いただける場合には、別途御同意を頂きます。追跡調査研究終了後も可能な限り、当院にて経過観察の診察・検査を受けていただくようお願いします。また、本臨床研究終了後、継続して行う観察研究と、さらにその後のフォローアップを明確にするために項目名を「追跡調査について」から「追跡調査研究について」に修正いたしました」。

○京都大学附属病院(妻木) 10 番目ですが、標準書に対して、培養中に異物があつたときに、それが外来性あるいは内在性のものかということをも明らかにすることに対する対応です。標準書 15 ページの④「洗浄・重填工程の操作管理」の項目に記載の「乳白色でない軟骨粒子又は異物を認めた場合は、250 μ L チップ付アスピレーションピペットで吸引除去する」の表記を以下のように修正しました。「乳白色でない軟骨粒子を認めた場合、250 μ L チップ付アスピレーションピペットで吸引除去する。万が一、異物(プラスチック片や毛髪等)を認めた場合は出荷停止とし、その混入の原因を究明する」。ここで「プラスチック片や毛髪等」という異物を書いています、これは「等」とありまして、これはプラスチック片に限らず、内在性の変性物も含めて、異物が見付かった場合は、その原因を究明いたします。

最後の 11 番目の製造管理基準書及び標準書についての御質問で、iPS から軟骨の製造が、細胞調製室の中でどの部屋で行われるかについてですが、お答えとして、標準書 4 ページの「FiT で製造」という表記を、「FiT2 の細胞調製室で製造」に修正しました。同様に、24 ページの 8「表示」の(7)製造場所欄の表記を「京都大学 iPS 細胞研究所細胞調製施設、FiT2 の細胞調製室」に修正しました。概要書も同様に修正しました。こちらは 48 ページになります。なお、製造管理基準書は、我々軟骨プロジェクトのみの基準書ではなく、FiT 共通基準書のため修正せず、標準書及び概要書で製造場所が分かるようにしました。

それから、軟骨の製造に関しては、安全キャビネットがあるクラス 1 番の部屋の細胞調製室で行います。こちらは製造管理基準書 9 ページの図 1 にある FiT2 の製造区域を参照願います。以上です。

○京都大学附属病院(松田) 次のページを御覧ください。12番目は「その他」です。「混合診療になっていないかを保険局医療課に問合せを行い、確認するように」ということでした。保険局医療課に問い合わせまして、近畿厚生局に問い合わせるように指示があり、近畿厚生局から回答を得たものを含めて、本日回答させていただきます。

本研究においては同種 iPS 細胞由来軟骨移植手術にかかる費用、実施計画書に規定している検査・観察等にかかる費用は研究費負担といたします。また、規定外の日に、例えば風邪などの研究に起因しない疾病のために医療の提供を受け、費用が発生した場合は保険医療診療とし、患者には治療費、健康保険による給付を除いた自己負担分を支払っていただくこととしております。この計画については、近畿厚生局に確認し、「風邪などの診療は本研究とは一連の医療とは言えず、保険診療と保険外診療を併用することにはならないため、混合診療にはならない」という回答を得ることができました。

併せて、実施計画書、説明文書を修正しております。実施計画書 52 ページの 17 の 2 「本研究に関する費用と被験者の負担について」です。本研究の実施に関する全ての費用は研究費と旭化成株式会社から提供された資金で負担します。なお、本研究の実施期間中であっても、この臨床研究の対象疾病以外の疾病について診療を行った場合の費用は、被験者が自己負担分を支払う。説明文書 18 ページの 16 「臨床研究にかかる費用」については、「この臨床研究の実施に関する全ての費用は研究費と旭化成株式会社から提供された資金で負担します。なお、この臨床研究実施期間中であっても、この臨床研究の対象疾病以外の疾病について診療を受けた場合の費用については、あなたの自己負担分をお支払いいただきます」とさせていただきます。

最後に、その他です。御指摘いただいた事項ではありませんが、修正したい所がありましたので、付け加えています。再生医療等提供計画書様式第 1 の 5 番「細胞提供者及び再生医療等を受ける者に対する健康被害の補償の方法」についてです。再生医療等を受ける者についての補償内容の記載については、支払額は被験者等が知っていればいい情報であり、公開する必要はないと考えられますので、右のように修正いたします。また、加入する保険の名称が「再生医療等研究保険」に改称されておりますので、合わせて修正いたします。この右が修正箇所ですが、その保険の名前と金額を削除させていただきました。私どもからの説明は以上です。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの御説明につきまして、提出者の先生方に対して、委員の先生方から御質問がございましたらお願いいたします。前回のいろいろな御質問に対して、一つ一つ丁寧にお答えいただいていると思います。内容について何か疑問に思われる点はございますか。

○委員 指摘事項 7 の補償と賠償についての説明の追記を受けて、説明同意文書、資料 2-5 の 21 ページの所に、補償と賠償の説明を追記していただいております。この内容について、「補償については、臨床研究の計画書あるいは医師、医療機関などに過失等がなくてもうんぬん」となっておりますし、賠償についても同様の記述がありますが、日本語と

して意味が通じにくいもので、しかも、冒頭の「臨床研究の計画書あるいは」というのは、記載の必要がないと思いますので、補償については無過失責任、賠償については過失責任であることが分ければよいということで、ここは削除されてはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○京都大学附属病院(松田) ありがとうございます。分かりにくい書き方になって申し訳ございません。患者にとって、そこまで必要のない情報という、補償と賠償ということを、あえてここで説明することもないということであれば、これは省かせていただきます。

○委員 この全体を省くということではなくて、補償と賠償の御説明はここに入れていただきたいのですが、冒頭の「臨床研究の計画書あるいは」という所は、両方とも削除していただくのが正確な記載になるかというように考えています。

○京都大学附属病院(松田) 申し訳ございません。そこは省かせていただきます。ありがとうございます。

○部会長 掛江先生、どうですか。

○委員 計画書が過失をとという文章は誤りですので、田島先生が御指摘くださった通りに修正していただければと思います。

○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、適合性確認についての審議を行いますので、申請者の先生方は御退室をお願いいたします。

(京都大学退室)

○部会長 それでは、ただいまの提供計画の再生医療等提供基準への適合性についての審議ということになります。御意見等がございましたらお願いいたします。

○委員 iPS の使用リスクについての記述の仕方で、あくまで First-in-Human までの安全確認のことを言ったと思うのですが、非常に整然としたテキストになって、これは分かりやすくなったと思うので、説明同意文書のリスクの表現については、これでよろしいのではないかと思います。

○部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○委員 長期フォローアップについて、いろいろ書きぶりを変えていただくお願いをしておりましたが、今回は非常に適切に修正していただいたので、よろしいかと存じます。

○部会長代理 今回はすごく丁寧に回答していただいたと思っていまして、質問させていただいた 10 の所も、初めは多分、そういうことを想定せずにはばっと書いてしまっていたのだと思うのです。不純物が入った時のことです。例えば再生医療等製品でも、不純物が入ったら、その原因究明というのはものすごく大切な話で、だからそういうところは認識しておいてくださいねという意図で言ったのですが、それは適切に書いていただいているような気がいたします。

○部会長 ほかにはいかがでしょうか。

○委員 この間、私が言った腫瘍の所は、腫瘍のリスクと、ひとまとめにせずに、本当にお手本のように、非常に正確に書いていただいたと思います。

○部会長 それでは、ただいまの提供計画につきましては、再生医療等提供基準に適合していると認めるということによろしいでしょうか。

(異議なし)

○部会長 それでは、そのようにさせていただきます。以上で予定されていた議事は全て終了いたしました。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○事務局 特にございません。次回の開催につきましては、改めて調整させていただきます。ありがとうございます。

○部会長 それでは、本日はこれで閉会といたします。ありがとうございました。