2017 年 6 月 7 日　第１９回厚生科学審議会　再生医療等評価部会　議事録

医政局　研究開発振興課

○日時
平成２９年6月7日（水）１４：００～１６：００

○場所
中央合同庁舎５号館　厚生労働省専用第２１会議室（１７階）

○出席者
【委員】

福井部会長	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	小林委員
高橋委員	田島委員	戸口田委員	中村委員	花井委員
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
医政局研究開発振興課　本間専門官
大臣官房厚生科学課　下川研究企画官

○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
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
３　報告事項及びその他

○議事
○森光課長
傍聴の皆様にお知らせいたします。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にお願いいたします。
　定刻を少し過ぎましたけれども、ただいまから第 19 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 名に対して、現時点で 17 名の委員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。
　本日の会議資料の確認をさせていただきます。第 19 回厚生科学審議会再生医療等評価部

会ということで、議事次第以降綴られているものについて御確認をいただきたいと思います。議事次第、配布資料一覧、座席表、名簿。資料 1 から資料 2-1、資料 2-2、資料 2-3、資料 2-4。福島県立医科大学から提出されている資料 3-1、資料 3-2。資料 4-1 はプレスリリース資料となります。資料 4-2、資料 4-3。資料 5 です。この綴りとは別に、この会の前にあったヒト ES 細胞の樹立に関する審査委員会のほうで審議になった、ヒト ES 細胞樹立計画の指針への適合性確認の関係の資料ということで、当日配布資料の丸 1 から丸 5。文部科学省のほうで作成された、ヒト ES 細胞の樹立計画変更申請の概要及び特定胚等研究専門委員会における審査経過についてという 2 枚の資料が机の上に配られていると思いますので、御確認ください。不足等がありましたら事務局までお申し付けください。

円滑な議事進行のために、撮影はここまでとさせていただきます。以降の議事進行については福井部会長にお願いいたします。なお議事 1、議事 2 と書かせていただいておりますが、議事 2 の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確認のほうから議事を進めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

（―非公開議事につき、省略―）

○福井部会長

次は議題 1 でよろしいですか。

○森光課長

ヒト ES 細胞樹立に関する委員会からの報告。報告事項のほうに移らせていただきます。今回は結構報告事項がありますので、そちらを先にやらせていただきます。

○福井部会長

それでは議題 3 の報告事項及びその他についてをお願いいたします。ヒト ES 細胞の樹立に関する委員会からの報告について、事務局から説明をお願いします。

○本間専門官

机上に当日配布資料として丸 1 から丸 5、そして文部科学省からの資料を配布させていただきましたので、そちらを御確認ください。当日配布資料丸 1 の設置の趣旨にある、ヒト ES 細胞樹立に関する指針になります。こちらは平成 26 年に総合科学技術会議生命倫理調査委員会において、ヒト ES 細胞の利用について、基礎的なものから臨床利用へ範囲を確大する方向を示されたことを受けて、今まで基礎的研究に限定されていた文部科学省の指針が見直され、平成 26 年に臨床応用が可能になっており、文部科学省と厚生労働省の共管として策定された指針になります。

この再生医療等評価部会の第 4 回の部会において、このヒト ES 細胞樹立に関する指針の評価等を行う目的で、ヒト ES 細胞樹立に関する審査委員会を設置することの承認を頂いております。この委員会においては、2 にある委員会の検討事項として、ヒト ES 細胞の樹立計画についての指針への適合性の評価を行い、その結果を再生医療の部会において報告することとなっております。当日配布資料丸 1 の裏を御覧ください。委員として、戸口田先生を委員長、梅澤先生を委員長代理として、合計 9 名の先生方にお願いし、この委員

会をさせていただいております。
当日配布資料丸 2 を御覧ください。今回この委員会のほうに、京都大学から、ヒト ES 細胞樹立計画の変更の申請が提出され、審議を行ってまいりました。当日配布資料丸 2 の 3 ページを御覧ください。今回の変更の内容としては、臨床応用可能なヒト ES 細胞樹立を行えるように、新規の提供機関として足立病院を追加したこと、また足立病院が追加されたことによるインフォームド・コンセントに関する説明であったり、提供医療機関に関する説明、そして提供医療機関の倫理委員会に関する説明等が追加されたことが樹立計画の変更点になります。
当日配布資料丸 3 が樹立計画書、当日配布資料丸 4 が新規提供病院での説明文書等のヒト授精胚取扱いに関する資料。当日配布資料丸 5 が、委員会においての事前質問と、それに対する回答です。4 月に第 1 回審議を行い、先ほど第 2 回ということで審議を行っていただきました。当日配布資料丸 5 にあるとおり、質問に対しては適切に提出者のほうから回答がなされた状況です。
文部科学省からの報告事項ということで、文部科学省の審査状況の説明がありました。ヒト ES 細胞樹立計画変更申請の概要及び特定胚等研究専門委員会における審査過程ということになります。別添という形で、樹立計画書が記載されております。一番最後のページに、青文字で書いてある文章を追加するということで、文部科学省のほうでは承認という形になっております。こちらの内容も、我々厚労省としての委員会においても、文部科学省の変更も踏まえて承認という形になっておりますので、そのような内容を今回この再生医療等評価部会で御報告させていただきました。以上です。
〇福井部会長
この委員会の委員もされている先生方もたくさんいらっしゃいます。委員会の委員でない先生方にとっても、ただいまの説明で全て分かりましたでしょうか。もしよろしければ、戸口田先生も含め、どういうところがポイントで、先ほどの委員会でディスカッションをされたか、もう少し補っていただけますか。
〇戸口田委員
私は利害関係がありますので、梅澤先生からお願いいたします。
〇福井部会長
そうですね、梅澤先生お願いいたします。
〇梅澤委員
私から簡単に御説明させていただきます。今回、再生医療評価部会の下で、ES 細胞の樹立に関する審査委員会を開催いたしました。ヒト ES 細胞の樹立に関する指針への適合性を審査する委員会として審査委員会が開催されました。今回、厚労省としては初めての委員会となります。平成 26 年、文部科学省、厚生労働省から指針が新たに発出されました。京都大学から申請があり、今回、初めての審査になったということです。
ES 細胞は、当初、研究に限る形で樹立が認められてきたところです。平成 26 年度の変更

においては、医療においても使用可能なヒト ES 細胞の樹立に関する指針となっているわけです。それで京都大学は将来、医療及び研究に資する ES 細胞の樹立を申請したところから、インフォームド・コンセント等の変更並びに、提供医療機関の追加が行われました。そのような観点からの審査が行われ、適合が確認されたという次第です。
○福井部会長
突然にお願いして申し訳ありません。委員の先生方、何か御質問がありましたらお願いいたします。ないようでしたら、ヒト ES 細胞の樹立に関する委員会からの報告に関して、この部会としては、了解したということにさせていただきますが、よろしいでしょうか。
○岡野委員
これは我が国にとって非常に重要な細胞になると思います。研究の進捗とか、また樹立した後、他機関へ提供することが可能になるかとか、公的バンクに入れるかとか、そこら辺の情報はどうなのでしょうか、分かる範囲で教えていただきたいのです。
○福井部会長
いかがでしょうか。先ほどの委員会で、その点について確認されましたでしょうか。
○梅澤委員
今後の分配等については、「分配及び使用に関する指針」に関わるところですので、今回は、樹立に関する指針への適合性に関する議論が行われたところです。分配をしたい機関が申請を上げていくということになります。
○岡野委員
議論には出なかったということですね。
○梅澤委員
はい。
○岡野委員
分かりました。
○福井部会長
よろしいでしょうか。ほかにないようでしたら、本部会として、御報告を伺って了解ということにしたいと思います。ありがとうございます。
　それでは、再生医療等安全性確保法に基づく緊急命令等に関して、事務局から説明をお願いします。
（―非公開議事につき、省略―）
○福井部会長
議題 1「遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの申請等について」です。事務局より説明をお願いします。
○下川研究企画官
本日、4 件の重大事態等報告があります。資料 1 を御覧ください。まず、千葉大学医学部附属病院からの重大事態等報告の 2 件について、御説明いたします。有害事象名は 2 件と

も、原疾患である悪性中皮腫の増悪によると考えられる被験者の死亡です。4 ページの「研究の目的及び意義」の 8 行目を御覧ください。この研究は、切除不能悪性胸膜中皮腫を対象として、NK4 遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを胸腔内に投与し、安全性及び抗腫瘍効果を検討することを目標として行う研究です。
5 ページの「重大事態等の内容及びその原因」の欄です。平成 25 年 8 月に悪性胸膜中皮腫と診断され、化学療法を経た後、平成 27 年 12 月に千葉大でウイルスベクターを投与されています。6 ページを御覧ください。血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、腎機能障害、間質性肺炎、心電図異常のいずれもなく、アデノウイルスベクター排泄が陰性であることを複数回確認し、投与 8 日後に退院されています。1 か月後の CT スキャンで SD、その後の経過観察で PD が確認され、その後に化学療法を行っていましたが、対側肺に転移病変が出現し、がん性リンパ管症、呼吸不全が急速に進行し、アデノウイルスベクター投与から 15 か月後にお亡くなりになっています。

重大事態と本臨床研究との関連性について千葉大としては、アデノウイルス投与による有害事象は、いずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後 15 か月後に亡くなられており、病状も悪性中皮腫の自然経過から矛盾はないと思われ、当該被験者の死亡と本臨床研究との因果関係は関連なしと判断されるとしております。

次に、もう 1 つ千葉大から、同じ臨床研究の重大事態等報告があります。11 ページの「重大事態等の内容及びその原因」の一番下の部分です。平成 27 年 11 月に上皮型中皮腫と診断され、2 か月後の平成 28 年 1 月に胸腔内にアデノウイルスベクターを投与しています。血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常、疼痛の増強のいずれもなく、アデノウイルスベクター排泄が陰性であることを複数回確認し、投与 6 日後に退院されております。
12 ページです。投与 1 か月後の平成 28 年 2 月の胸部 CT では SD、その後に胸水の再度貯留を来し PD となり、化学療法を行っています。アデノウイルス投与から 13 か月後に病状が進行し、呼吸不全のため平成 29 年 2 月に緊急入院し、その後緩和医療を行っていたところ、平成 29 年 3 月 21 日から意識レベルが低下し、翌 3 月 22 日にお亡くなりになっています。

重大事態と本臨床研究との関連性について、千葉大としてはアデノウイルス投与による有害事象はいずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後 14 か月後に亡くなられており、病状も悪性中皮腫の自然経過から矛盾はないと思われ、当該被験者の死亡と本臨床研究との因果関係は関連なしと判断されるとしております。

次に、13 ページの大阪大学医学部附属病院からの重大事態等報告について御説明いたします。有害事象名は子宮平滑筋肉腫です。18 ページの「研究の目的及び意義」を御覧ください。この研究は、代替治療が困難な慢性動脈閉塞性患者を対象に HGF 遺伝子が組み込

まれた AMG0001 を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時の疼痛、潰瘍の治療効果、安全性を探索的に検討することを目的としています。
19 ページの「重大事態等の発生時期」を御覧ください。今回の重大事態等報告は、大阪大学の実施している臨床研究によるものではないのですが、AMG0001 と同じ成分で、アンジェス社が実施している末梢性虚血患者に対する海外治験において、FIGO ステージ 1B、子宮平滑筋肉腫の事象が発生したため、報告されたものです。
次に、「重大事態等内容及びその原因」を御覧ください。63 歳の末梢性虚血の白人女性において、投与期間中に閉経後の膣出血等が生じたため子宮内膜の病理検査を行ったところ、子宮平滑筋肉腫と診断されたものです。20 ページの上から 6 行目を御覧ください。アンジェス社の意見では、当該重大事態情報の発現時期から考察し、AMG0001 と当該重大事態情報との因果関係は極めて低いと考えているものの、現時点では明確に否定できるだけの情報は整っていないため、保守的に考えた結果、因果関係を関連ありとしております。
「その後の対応状況」の 6 行目です。現在、他の国内外の AMG0001 を使用した臨床試験においても因果関係が否定できない悪性腫瘍発現を、6 例 7 件で認めたことを実施計画書、試験物概要書及び同意説明書で説明しております。ただ、これらについて、AMG0001 との関連性は低いと判断されています。このため、今回の重大事態等報告は既存の情報のリスクを上回るものではなく、被験者のリスク解除も同意説明文書で行われていることから、倫理審査委員会において、この臨床研究について継続可との判断が行われております。
次に 21 ページです。九州大学病院からの重大事態等報告について御説明いたします。有害事象名は、患者による睡眠導入剤大量服用による意識障害です。24 ページの「研究の目的及び意義」の 2 段落目を御覧ください。この研究は、いまだ有効な治療法が確立されていない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を網膜下投与すること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。
25 ページの「重大事態等の内容及びその原因」を御覧ください。2013 年 7 月に右眼に臨床研究薬を投与しています。26 ページですが、その後、投与部下方に剥離拡大や右膝受傷、後発白内障のイベントがあった以外の問題は起きておりませんでしたが、投与から 3 年経った 2016 年の 7 月 12 日来院時には、軽い鬱病の診断にて近医よりジェイゾロフトを処方されていると聴取しています。2017 年 2 月 21 日は、笑顔はなくネガティブな発言が続くとなっています。次のページです。昨年 10 月末より、鬱病の内服薬がパキシルに変更になっています。2017 年 3 月 21 日には、前日に入眠導入剤のブロチゾラムを 60 錠ほど内服し、意識障害となったとのことで、救急搬送されていますが、採血、頭部 CT、MRI、胸写でも異常はなく、入院の翌日には普通の状態に戻り、3 月 23 日には退院されております。この入眠導入剤の大量服用の有害事象については、倫理審査委員会において、重大事

態と本臨床研究との因果関係は乏しいと判断されています。
　今御説明した 4 件の重大事態報告について、本部会へ御報告する前に、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の委員の方々に御確認いただいており、報告者の経過について、ご意見はございませんでした。御説明は以上です。
○福井部会長
ただいまの説明について、御意見、御質問等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。数字だけを聞いていると心配になるのが、20 ページの悪性腫瘍発現が 7 件中 6 例で認められたというのは、これだけを見ると大丈夫かと思うのですが。
○下川研究企画官
7 件中 6 例という意味ではありませんで、6 人の患者に 7 つの腫瘍が見付かったということです。
○福井部会長
6 人の患者で。
○下川研究企画官
6 例の患者で、合計 7 つの腫瘍という意味です。被験者数はもっと多くて、170 例です。
○福井部会長
分かりました。
○松山委員
実際の被験者の対照群と比べると、発がん率が異様に高いのではないかという感覚を持つのです。手元にデータがあるわけではないので、感覚でしか申し上げていないのですが、そこはしっかり調べておいたほうがいいのではないかと。
○福井部会長
これは、もともと血管の病気がある方が対象ですよね。それで、悪性腫瘍がこれだけ出ていると、大丈夫かなと思ってしまいます。
○山口委員
HGF そのものが血管促進をするということで、がんのときの促進作用があるのではないかということです。ただ、そのようなリスクはもちろん 1 つあるという、その前提のような話に全部つながってくると思うのです。ただ、松山先生がおっしゃるように、この数というのは海外の話が中心になっていますので、実際にどのぐらいだったのかというのは我々も評価はしていません。今回のケースも、完全に否定できないというのは HGF の作用から見て、完全に否定できないという意味での結論というか、推定が完全に否定はできないという話です。そういう意味では、発症頻度については、治験のほうで得られている数値ですので、申請の場合に治験のデータで PMDA が評価するのではないかと思います。
○荒戸委員
今の件ですが、事務局を通して、投与からがんの発現までをリストにしていただいたのですが、すぐには正確な数値は出ないのですが、3 か月で発症している方も半数くらいい

て、残りが1年半とか2年ぐらいたって発症しているというような数値であったように記憶しています。
○福井部会長
いずれにしても、注意深く見ていただくということだと思いますが、よろしいでしょうか。ほかに何かありますか。
○花井委員
今の件ですが、PMDAに報告があって、この説明はメーカーが否定できるだけの情報は整っていない。保守的に考えた結果、因果関係を関連ありとしているというのは、何となくメーカーらしい説明ですが、これはインフォームドコンセントに記述を足さないとまずいのではないですか。薬事できちんと報告が上がって、こういうことがあったということを、今後の症例には。そもそも因果関係は低いというところで、6例7件というところはリスクとして説明している。このリスクを全然上回っていないというのは、追加情報として説明を付け加えたほうがいいように思うのですが、いかがですか。
○下川研究企画官
頂いた御意見については、申請者に伝えたいと思います。
○福井部会長
ここでこのような意見が出たということをお伝えいただきたいと思います。
○松山委員
申請者だけではなくて、当該プロトコルを評価している委員会に、「本当にこれでいいのですか」ということを深く、プロフェッショナルの目で見てもらうべきだと思います。
○福井部会長
よろしいでしょうか。ほかにはございますか。
○岡野委員
確認ですが、この臨床研究で何らかの対照群は置いていないのですか。この実薬ではなくて、偽薬投与群とか、そちらには発症はないとか、そのようなデザインにはなっていないのですか。
○下川研究企画官
これは対照群は置いていないです。
○山口委員
臨床研究のほうで審査したものは対照群が置いていないのですが、海外のほうは、治験でやられている部分に関して対照群の設定は分かりません。
○岡野委員
もし、プラセボ群でこのような腫瘍が全くなくて、実薬群だけで起きているとなったら、類推はできますよね。そういう情報があったら役に立つかもしれませんね。私も花井委員と同様で、ICに今後リクルートする場合は、示さないといけないのではないかということを大阪大学の委員会にフィードバックしてもいいのではないかと思います。

〇福井部会長
そのようにしていただくということで、よろしいでしょうか。この報告、遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの申請等については、本部会とし了解し、このような意見を伝えていただくということでお願いしたいと思います。
　以上で予定されていた議事が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か。
〇森光課長
次回の開催については、改めて調整の上、委員の皆様方に日程と場所等について御連絡させていただきます。候補日は、7 月 5 日(水)となっております。事務局からは以上です。
〇福井部会長
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。

（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
議事概要：

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】
地方独立行政法人神戸市民病院機構　神戸市立医療センター中央市民病院
【提供しようとする再生医療等の名称】
滲出型加齢黄斑変性（AMD）に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮（RPE）細胞懸濁液移植に関する臨床研究

（２）
【再生医療等提供機関】
公立大学法人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

議事：報告事項及びその他
議事概要：
プレスリリースに従い、再生医療等安全性確保法の違反事案への対応について、事務局よ

り報告がされた。

※ 備考
「ヒト ES 細胞の樹立に関する審査委員会からの報告」の議事について、平成 29 年 6 月 7 日時点では審議を非公開としていましたが、今般、個別利害に関する事項が解消されたため、当該箇所の議事録を全て公開しています。