

第 9 8 回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和 6 年 9 月 2 0 日 (金)

1 4 : 0 0 ~

場所 オランダヒルズ森タワー 2 4 階

開催形式 W e b 及び対面による会議

第98回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発政策課

○ 日時

和6年9月20日(金) 14:00～

○ 場所

オランダヒルズ森タワー(24階)(Web開催)

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 荒戸委員 上野委員 内田委員 梅澤委員 岡野委員
小野寺委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員 佐原委員 鈴木委員
世古委員 大門委員 高田委員 田島委員 戸口田委員 長村委員 花井委員 林委員
松山委員 村上委員

【事務局】

医政局研究開発政策課 杉原室長
医政局研究開発政策課 細谷専門官
医政局研究開発政策課 森田主査

【議題】

1. 政省令等の改正について(公開)【審議事項】
2. 再生医療等安全性確保法の適用となる異種移植の実施について(公開)【審議事項】
3. 厚生労働科学特別研究事業「遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等
安全性確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究」の報告
(公開)【報告事項】
4. 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)
 - ① 愛知医科大学病院(研究・変更)【審議事項】
「脂肪組織由来間葉系ストローマ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」
 - ② 東京医科歯科大学病院(研究・変更)【審議事項】
「第三者由来の複数ウイルスに対する抗原特異的T細胞を用いた造血細胞移植後の
治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法」

○医政局研究開発政策課森田主査 定刻になりましたので、ただいまから「第 98 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。今回も、引き続き一部 Web 開催とさせていただきます。傍聴の皆様におかれましては、会議の録音・録画は御遠慮いただきますようお願いいたします。

委員の皆様には、御多忙の折、お集まりいただき御礼を申し上げます。本日は、部会の定数 27 名に対し、現時点で 21 名の委員に御出席を頂いております。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、本会議における委員の先生方の出入りについて報告いたします。花井委員、高田委員が少々遅れての参加と承っております。後藤委員が 15 時頃に入室される旨、鈴木委員が 15 時半頃に退室される旨、言付かっております。あらかじめ御了承いただけますと幸いです。

続いて、委員の就任について報告いたします。8 月 23 日付けで、新たに上野さやか委員が就任されましたので、上野委員に一言御挨拶を承りたく存じます。

○上野委員 この度、新たに委員を拝命いたしました、弁護士の上野さやかと申します。TMI 総合法律事務所という所で勤めており、普段は特許やバイオ産業のお客様に多くアドバイスをしております。勤務 17 年目になります。今回が初めての参加になりますが、どうぞよろしくお願いいたします。

○医政局研究開発政策課森田主査 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、Web 参加の先生方におかれましては、事前に電子ファイルとして御案内をしておりますので、そちらを御用意ください。配布資料の確認をいたします。資料 0-1：議事次第、資料 0-2：委員名簿、資料 1-1：政省令等の改正について、資料 2-1：再生医療等安全性確保法の適用となる異種移植の実施について、資料 3-1：「令和 5 年度異種移植報告書」、資料 3-2：「異種移植の実施に伴う異種移植片由来感染症のリスク管理に関するガイドライン(案)」、資料 3-3：「令和 5 年度厚生科学特別研究事業の報告について」、資料 4-1-1～4-1-20：変更申請(愛知医科大学病院)、資料 4-2-1～4-2-22：変更申請(東京医科歯科大学)、参考資料 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の流れ、参考資料 2：Web 会議の際の留意事項です。不足等ありましたら、お知らせください。よろしいでしょうか。

それでは、会議の開催前に Web 会議の実施に関して注意事項をお伝えいたします。Web 会議の際には、円滑な議事進行のために、Zoom システムを利用した「挙手機能」により、御発言の意思を表明していただくようお願いいたします。挙手機能の利用方法については、会議資料「参考資料 Web 会議の際の留意事項」を参照いただきますようよろしくお願いいたします。

それでは、以降の議事運営については、部会長の福井先生をお願いいたします。

○福井部会長 本日も、どうぞよろしくお願いいたします。早速、本日の議題に入ります。議題 1「政省令等の改正について」です。事務局より説明をお願いします。

○医政局研究開発政策課細谷専門官　こちらは、前回の部会から論点として残っておりまして２点、関連する様式等の見直しと認定再生医療等委員会への利益相反等への対応について説明いたします。

資料 1-1 を御覧ください。まず関連する様式等の見直しについてです。スライドの 3 枚目ですが、「再生医療等安全性確保法施行 5 年後の見直しに係る検討の取りまとめ」においては、再生医療等提供計画や定期報告に係る様式について科学的妥当性の評価方法を設けるべきこと等が示されておりました。それを踏まえて、スライドの 4 枚目の対応の方向性ですが、再生医療等提供計画においては「提供する再生医療等の妥当性についての検討内容」の欄に、当該再生医療等の科学的妥当性の評価項目(有効性の見込みを含む)について具体的に記載することを求めることとしてはどうかと考えております。

また、定期報告については、同様に「再生医療等の科学的妥当性についての評価」の欄に、再生医療等提供計画の「提供する再生医療等の妥当性についての検討内容」に記載される科学的妥当性の評価項目を踏まえた記載を行うことを求めることとしてはどうかと考えております。さらに、「認定再生医療等委員会の適切な審査等業務のためのガイダンス」での具体的な評価項目については、「認定再生医療等委員会の審査の質向上事業」において引き続き検討を進めた上で、本部会に報告を行うこととしてはどうかと考えております。

続いて、認定再生医療等委員会における利益相反等の対応についてです。スライド 6 枚目ですが、背景として、令和 2 年度の「認定再生医療等委員会の審査の質向上事業」の報告書において、再生医療等の提供を計画している医療機関と認定再生医療等委員会の双方に便宜を供与することによる利益相反が疑われる事例が報告されており、特に以下の 2 つのパターンが想定されております。具体的には、再生医療等の提供を計画している医療機関に対して、再生医療等提供計画の作成の支援等を行う企業が、委員会の運営の支援も行っていると推定されるケース、また再生医療等の提供を計画している医療機関に対して細胞を提供する又は/かつ共同研究を行う細胞培養加工事業者が、当該医療機関の再生医療等提供計画の作成や委員会への申請の支援等を行うとともに、当該委員会の設置・運営等の支援も行っていると推定されるケースです。このような利益相反関係が適切に管理されずに、その利益相反の存在により適正な審査がなされなくなってしまう懸念があるという指摘と認識しておりますので、この点について対応が必要と考えております。

スライド 7 枚目です。現行法令においては、認定再生医療等委員会の審査等業務やその記録の保存の要件として、以下の省令が定められております。一方で、委員会の設置運営等に関与しつつ、審査対象となる再生医療等提供計画に対し役務(計画の作成・委員会への申請支援等)を提供している第三者の利益相反関係に係る法令上の取扱いが明確に規定されていない状況でした。その上で、スライドの 8 枚目が対応の方向性となります。適正かつ公正な審査が行われることが担保されるよう、業務委託等により委員会の設置運営等に関与する者、以下、「委員会運営支援者」としますが、審査対象となる再生医療等提供計画の作成支援等の役務を提供する者と同一性を有している場合の利益相反について適正

な管理を進めるため、以下の取扱いとすることとしてはどうかと考えております。1 つ目に、審査対象となる再生医療等提供計画に関する役務を提供している委員会運営支援者と利害関係がある委員は、当該計画の審査等業務に参加してはならないこととする、2 つ目に、再生医療等提供計画に作成支援等の役務を受けたことの有無やその内容等を明記させる、3 つ目に、立入検査等の実効性を担保する観点から、委員会の設置者に対し、各審査等業務における委員の利害関係等の確認に要した書類や委員会運営支援者の関与に係る記録を適切に保管させること等を義務づける、最後に、委員会運営支援者が審査対象となる再生医療等提供計画に関する役務を提供している場合に、特に利益相反が疑われる事例の具体例について「認定再生医療等委員会の審査の質向上事業」において検討を行い、その結果を周知するとしてはどうかと考えております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について、御質問等がありましたらよろしくお願いいたします。2 つの項目です。様式等の見直し、それから利益相反のことですが、いかがでしょうか。かなり理にかなったことが提唱されているようには思いますが、よろしいでしょうか。もし何も御意見がないようでしたら、ただいまの「政省令等の改正について」は、事務局から報告を受けた内容で本部会として了解することといたします。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、議題 2 に移ります。「再生医療等安全性確保法の適用となる異種移植の実施について」です。事務局より説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課森田主査 資料 2-1、スライドの 1 枚目を御覧ください。再生医療等安全性確保法における異種移植の考え方については、法律の第 2 条において、動物の細胞に培養その他の加工を施したものについても細胞加工物であると定義していることから、動物由来細胞の細胞加工物を用いた異種移植については、最もリスクの高い第一種の再生医療等技術に該当し、再生医療等安全性確保法の「再生医療等技術」にあたると考えております。

スライドの 2 枚目を御覧ください。異種移植のこれまでの検討状況についてです。国内における異種移植について、以下に示す 2 つの通知に基づき実施することを求めてまいりました。2022 年に、米国で世界で初めて、遺伝子改変を行ったブタ心臓のヒトへの移植が実施され、その後、ブタの腎臓や肝臓など世界で遺伝子改変動物を用いた異種移植が報告されております。国内においても、海外で開発された遺伝子改変動物の技術供与を受けるなど、臨床研究における異種移植の実施に向けた動きがあることを承知しております。厚生労働省の対応状況としては、厚生労働科学特別研究で異種臓器移植について専門家による検討を重ねていただくとともに、第 86 回厚生科学審議会再生医療等評価部会で頂いた御意見を参考にしながら、省内においても検討を重ねてまいりました。これらの検討を踏まえて、異種臓器移植を含む異種移植については細胞加工物にあたるため、再生医療等安全性確保法の規制の対象になると考えております。そのため、再生医療等安全性確保法に基づき異種移植を行う場合の適切な実施体制を整理する必要があると考えております。

スライドの 3 枚目を御覧ください。こちらは、令和 5 年度の厚生労働科学特別研究の概要を示しております。詳細については、この後、研究代表者の山口先生より御報告を頂きます。

スライドの 4 枚目を御覧ください。ここからが、委員の先生方に御審議を頂きたい所となります。まず、異種移植の実施に係る体制について、対応の方向性としては、遺伝子改変を行った異種移植が国内で実施されることを想定し、追加的リスクに適切に対応することができるよう、必要な実施体制や審査体制、手続等において、通知にてしっかりと整理することとしてはどうかと考えております。具体的には、通知において、研究班のガイドライン等を踏まえ、再生医療等安全性確保法のもとで実施する上で追加的に実施すべき事項を規定したいと考えております。併せて、省令等において、臓器等を採取するドナー動物の適格性を担保するための措置を行うこととしてはどうかと考えております。措置の具体については、ドナー動物についての記録の入手や保存等を想定しております。

最後に、スライドの 5 枚目を御覧ください。異種移植の実施に関する審査の流れ、審査体制についてです。異種移植に特有の論点については、非常に多岐にわたる高い専門性が必要となります。そのため、再生医療等評価部会で御審議を頂く前に、赤枠で示すような予備的な評価の場で、スライドの下部に示すような専門家による議論と評価を行っていただき、適正な審査ができる体制を整えていきたいと考えております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について、いかがでしょうか。御質問等ありましたら、よろしく願います。佐原先生、どうぞ。

○佐原委員 日本医師会の佐原です。異種移植のブタ心臓のヒトへの移植の件なのですが、3 か月ぐらいでこの患者さんは亡くなられたと伺いました。かなり重症な方に行われた移植だと思うのですが、この方は異種移植による拒絶反応で亡くなったのか、あるいは元の病気が悪化して亡くなったのかということは分かるでしょうか。ブタの心臓が本当に今、現実的に移植できる状態にあるのかどうかを伺いたいと思って質問させていただきました。

○福井部会長 事務局からいかがですか、または山口先生。

○山口部会長代理 御質問ありがとうございました。検討班の山口です。今の御質問の点なのですが、正確なところは分かりません。ただ、患者さんは移植をしなければ、もうすぐ死ぬであろうという患者さんに適用されたものです。ですから、FDA もアンメット・メディカル・ニーズとして限定的に承認したという経緯があります。ただ、リジェクションが起きたのか、それとも、もう 1 つ言われているのは、ブタ由来サイトメガロウイルスの感染があり、それも 1 か月ぐらいから出てきており、その 2 つが重なっている可能性もありますし、どちらが主というのは、なかなか正確なところは言えないと思います。以上です。

○佐原委員 そうすると、一応 1 度はブタの心臓が機能して、しばらく落ち着いた状態があったということなのでしょうか。

○山口部会長代理　そうですね。その次のときも、そういう理解です。

○佐原委員　はい、分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長　岡野先生、どうぞ。

○岡野委員　今のお話のブタの場合では、恐らく免疫原性を低くするような遺伝子改変が行われていると思うのですが、一方、今後移植による治療効果を高めるようなトランスジェンを導入している、あるいはヒト型の何か有用なサイトカインを発現する肝臓の細胞、あるいはヒトの凝固因子を発現するような肝臓の細胞を血友病の方に移植するということが考えられる話だとは思いますが、いろいろなリスクというのは、ここに書いていない分類のものもないわけではないと思うのですが、もう少し一般的な遺伝子治療や細胞治療、分子生物学に詳しい人というのは、ここだとどの分類になるのでしょうか。その辺りを教えていただければ幸いです。

○福井部会長　いかがでしょうか。

○山口部会長代理　岡野先生、ありがとうございます。多分、遺伝子改変というのは非常にキーポイントになると思うのです。実際に今、eGenesis がやっているのが 10 個の遺伝子を改変しております。それ以上のケースもあるようです。10 個もやると、従来の遺伝子改変ではなく、多分ゲノム編集を使わない限りはできなくて、そのようなやり方が一般的になるのではないかと思います。

○岡野委員　それはそうと思いますが、質問のポイントとしては、こういった遺伝子改変した異種移植に伴うリスクとベネフィットというのは、ここのイ)〜ル)までのカテゴリーに入っていないような話もかなりあると思うのです。そういうものは、その他非常に重要なリスク、あるいはベネフィットに関する議論ができるようなカテゴリーの体制としておいたほうが良いような気がするのですが。その他必要に応じてとか、そういうことはないのでしょうか。

○山口部会長代理　すみません、私が十分に説明できませんでした。今申しましたように、従来の遺伝子改変だけではなくて、ゲノム編集というのは非常に重要なポイントになるので、そのゲノム編集を行ったときに必ずしも狙ったとおりにできないかもしれませんし、そういう審査のできる委員会のメンバーで審査をしていただくというのが、先ほど少し事務局から前さばきのような形で御紹介いただきました。そういった観点で、認定委員会でもそういう方に参画してもらおうということが想定されるかと思っています。それが、我々の研究報告の中で書かせていただいた内容です。

○福井部会長　上野先生、どうぞ。

○上野委員　少し基礎的なことを聞いてしまうかもしれないのですが、この予備的な評価の場を設けるという審査体制について、異種移植に特有の論点について事前に議論を行うというコンセプトは理解していて、よろしいと思うのですが、仕組みとして、この予備的な評価の場は、要は異種移植というものに、より特有の専門性を持った先生方がメンバーに入って議論をされるという、メンバーに特有な方を加えるという側面と、この予備的評

価の場で、例えばここはもっとこうしたほうがいいのではないですかというようなことが出てきたときに、差し戻すような形で計画をまた変えていただいて、それをまた審査に乗せるというような、プロセス的な予備的なステップの面と両方あるということによろしいのでしょうか。

○医政局研究開発政策課森田主査 先生のおっしゃるとおりで、基本的には予備的な評価の場で、その評価を頂いたことを再生医療等評価部会に報告いただくという形を考えております。その中で、部会からこの計画をこのように変えたほうがいいという指示がある場合には、計画の変更も含めて検討いただくことになるかと思っています。

○上野委員 御説明ありがとうございます。

○福井部会長 松山先生、どうぞ。

○松山委員 今、岡野先生がおっしゃったことは、結構重要な視点だと私自身感じました。理由は、臓器移植、異種移植を行った後に、低分子化合物による免疫抑制剤だけではなくて、順天堂大学が行っているような細胞治療で免疫を抑える、あるいは、どうしてもサイトメガロはなかなか検出できないので、サイトメガロを抑えるような CAR-T セラピーのようなものをコンビネーションで行うとか、恐らく移植と再生医療と今後フュージョンしてくるのではないかという発想で、岡野先生はそのようなことをお考えになって御質問されたかと思うのですが、岡野先生、私の理解で正しいのでしょうか。

○岡野委員 正しくそのとおりです。

○松山委員 ありがとうございます。そうすると、このイ)〜ル)までの専門家の中でどこまで評価できるかと岡野先生が懸念を抱かれるというのは、それなりに合理的であるだろうと感じました。その部分を追加されるか、あるいはあくまでも臓器移植の部分だけにここで予備で特化して、岡野先生も私どもも所属しております再生医療等評価部会で、そういうコンビネーションをしっかりと見ていくのか、ここは仕組みをどうしていくか、特に、そういう部分はかなり深いディスカッションになると思うので、事前審査にしてもいいのかとも思うのですが、また、山口先生と事務局で御検討いただければ、5年後、10年後の異種移植の姿をイメージしたときに、より適切な審査体制になるのかという感じで考えました。以上です。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。今の点について、何か御意見はありますか。よろしいですか。

○医政局研究開発政策課森田主査 頂いた御意見を踏まえて検討してまいります。

○福井部会長 そのほか、いかがでしょうか。

○岡野委員 よろしいですか。

○福井部会長 どうぞ。

○岡野委員 結局、今の時点の研究やサイエンスでは、予測できないようなことが起きた場合、その専門性を持った方を、その他必要に応じて審査に参画できるとかいうことを付けておいたほうがいいのではないのでしょうか。先ほど申し上げたのは、そういうことなの

です。

○福井部会長 松山先生、岡野先生がおっしゃったことを踏まえて、事務局で対応を考えていただいて、それをまた次回にでも先生方から御意見を伺うというステップを1つ入れたいと思いますが、よろしいでしょうか。事務局、よろしいですか。そのほか、何かありますか。ないようでしたら、ただいまの再生医療等安全性確保法の適用となる異種移植の実施については、御指摘があった点について、事務局で対応と検討をして、次回またプロポーザルを出していただきたいと思います。そのようにさせていただきますと思います。ありがとうございます。

続いて、議題3「厚生労働科学特別研究事業「遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等安全確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究」の報告」です。山口先生より説明をお願いいたします。

○山口部会長代理 福井先生、ありがとうございました。今、ここに出していただいております課題について、先ほど事務局から御紹介がありましたように令和4年にも検討班をやっています。令和4年の厚生科研費では異種移植に関する新たな課題について、どのような課題があるのか、あるいは、その対応策を検討した上で海外の規制当局の動き、FDAのスタンスなども併せて報告させていただきました。この令和4年度の成果を踏まえて、更に今年度は、「遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する安確法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究」という形でやりました。

1～3にありますように、遺伝子改変された異種臓器においては、ウイルス安全対策を中心に異種移植に伴う感染症の伝播・発症リスクや、その伝播・発症リスクに対してどのような対応策が考えられるか、その対応について検討いたしました。その成果を踏まえて既に異種移植に関する指針が出されていますが、その指針についてどのように改訂すべきかを検討しました。先ほど事務局から御報告がありましたように、異種臓器移植に関しては安確法の適用を受けることから、その調査対象となる製造面での範囲をどこまで含めるか。製造面も含めて、どのような評価、どのような審査をするべきか。その審査のときに、先ほど岡野先生、松山先生から議論いただきましたように、審査委員の要件について、どのような審査委員がその審査を行うべきか。主にこの辺について議論を行いました。

この安確法の適用を受けることから、その審査対象となる製造工程の範囲、これは後から述べますように非常に複雑な工程を経ることが想定されますので、その工程全体をどのように審査するかその在り方や国での審査が当然必要になることから、先ほど言いましたように予備的審査も含めて、異種移植に特化した審査体制の整備について議論しました。

開発中の遺伝子改変を行った異種臓器の具体的事例を集め、その事例に応じて製造工程全般を含めた技術の範囲について、こういった技術が求められているか。こういった技術が実施されそうなのか調査しました。その上で、異種臓器の臨床適用において求められる手続、そして医療機関や認定委員会、あるいは国等の審査の在り方について、どうあるべきかについて検討を行いました。

これは、異種移植として考えられるものをスキームを漫画化したのですが、先ほど申しました異種移植における感染症の旧指針は、主として一番上に書いている免疫隔離膜に入れた、例えば膵島細胞移植を想定して書いています。一方、臓器等を移植しようとする、当然、免疫拒絶への対応としてゲノム改変を行わないといけないわけで、そのゲノム改変のやり方が幾つあるだろうと考えて、それぞれの工程ごとに、どういう評価をするべきかという観点で議論を行いました。

もう1つ、異種移植に関しては先ほど申しましたブタ由来の膵島細胞、そして、遺伝子改変されたクローン胚を用いた臓器移植、その他にブタの子宮から臓器を取り出して、また患者の胎児に移植することも想定されているようです。こういう場合、この1や3と違ひまして、多分、母体の管理という特別な配慮も必要になってくると思っています。ただ、実際にどこまで評価をするべきかについては今後の課題と思っています。

今、申しましたように今年度は、主として遺伝子改変を行った異種臓器移植の技術の範囲ということで、どういう工程があるかここに並べています。製造工程としては、クローン胚の作製、もう1つが、それと並行して、そのクローン胚を移植する借腹ブタの作製、借腹ブタへのクローン胚の移植、クローン仔豚の子宮からの摘出と移植という工程になるかと思います。

それぞれの工程を枠に組んでみますが、別々の工程が全てそろって初めてその移植が成立するという複雑な工程になります。しかも最終的には、左下に書いていますようにドナーブタから臓器を取り出して移植をするところが、多分、安確法における加工の部分になると推定されると思います。それ以外の所も、当然、評価をしないといけないのですけれども、言わば1次原料、2次原料、3次原料という考え方も成立するかと思います。その原料を作るところも適切に管理され、評価される必要があります。その点も含めて議論を行いました。

すなわち、現行の「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」についてもこれらの複雑な製法をふまえて議論を行いました。旧指針では、ここに書いてありますように膵島移植、異種細胞との共培養、あるいはヒト細胞・組織の体外での動物体内への還流による製造も想定されていきました。下から4行目に書いていますように異種臓器移植も、これまた違う技術だと考えて検討を進めてきました。

先ほどの漫画でふれていましたように、遺伝子改変された異種臓器移植技術の範囲として、クローン胚の作製、借腹の作製工程は複雑な工程が必要で、その工程を誰が、どういうふうに評価をするか。その細胞加工の工程とそれぞれの原材料の調製工程を整理する必要があります。その全てが管理されなければならないのですが、それぞれの工程の中で、例えば遺伝子改変動物の育成でトランスジェニック動物の作製・管理は、20年ほど前にFDAや日本でやった、トランスジェニック動物を用いたバイオ医薬品管理の技術がここで使えるのではないかと。もう1つは、最後に書きましたように、遺伝子改変に伴う新たな感染症伝播リスク、従来の感染症リスクと遺伝子改変を行ったときに新たに惹起される、あ

るいは今まで想定できないような感染症リスクがないかについて議論しました。

遺伝子改変された異種臓器移植の実施に際して求められる手続として、どういう手続が必要か。医療機関において、例えば臨床適用の審査において参画すべき専門家がどのようなものであるか。国における審査ではどのような審査が必要か。審査の専門性としてはどのような専門性が必要か。そのような点について議論しました。

これは審査の体制を示したものです。医療機関の審査委員会において審査をしていただき、その審査を経てまとめられた計画書等を認定再生医療等委員会、基本的には特定認定再生医療等委員会になるかと思いますが、そこで審査をしていただく。その上で、先ほどお話がありました国の異種移植専門の審査委員会で前さばきの形で審査し、その中で改良すべき点、問合せ等を行っていただき、その評価を付けて、ここの再生医療等評価部会で議論していただく手続が最も望ましいと研究班では考えました。

認定再生医療等委員会に参画が求められる専門委員としては、対象疾患に係る臨床専門医、トランスジェニック動物の作製やその評価の専門家、遺伝子治療や遺伝子治療の臨床適用に関する専門的な知識や経験を十分有している専門家、こういった専門家の参画が必要であることを結論としました。

国における異種移植の審査体制としては、遺伝子編集技術の専門家、もちろんゲノム編集も遺伝子治療の1つですけれども、近年、ゲノム編集技術が非常に進歩していますので遺伝子編集技術の専門家、その有用性とリスクについても評価をしていただく必要がある。先ほど免疫制御をどのようにするかというお話がありましたが、異種移植免疫の専門家、それからトランスジェニック動物ということで動物工場の専門家、人獣共通感染症や微生物学を熟知した感染症の専門家、ドナー動物種の畜産学と感染症を熟知した獣医師、あるいは投与されている患者のことも考えれば、院内疫学又は感染防止対策の専門家等も必要です。そのほかにも下に書きました専門家として、患者へのインフォームド・コンセント、投与後の患者への協力依頼などがありますので、倫理や法律の専門家も必要であると思いました。

このような審査体制による審査で承認を経て、実際に今度は開発に際して、先ほど申しました、異種移植の実施に伴う異種移植片由来感染症のリスク管理に関するガイドライン(案)に基づいた対策が必要とさせていただきました。平成 28 年に策定されました異種移植における感染症の指針の改訂版として、我々が提案させていただいたものです。この中で特徴としては、ブタ由来臓器の移植においては様々な拒絶反応を制御するために、先ほど言いました 10 個ぐらいの遺伝子改変、それ以上に改変しているケースもありますが、そういうものに遺伝子改変したブタを用いる必要があります、その点を踏まえた考え方を提示させていただきました。遺伝子改変として超急性拒絶に関する Gal エピトープのノックアウトしたブタを用いることによってかなり進歩したわけですが、それ以外にヒトも補体制御因子などが導入されています。このような Gal エピトープのノックアウトやヒト補体制御因子の導入は、動物に内在する感染因子、特にエンベロープウイルスに対しては、

その感染指向性を変化させる可能性が非常に高いと考えられています。かつ、Gal エピトープというのは、本来、霊長類の中での種の壁を形成すると言われていて、こういう改変が、種の壁を超えた人獣共通感染症を引き起こすリスクも内包しているのではないかという議論をしていました。

以上、公衆衛生学的な観点から、こういう種の壁を超えた感染のリスクが想定されたとした対策を議論いたしました。そのような感染が起きると言えるわけではないのですが、リスクとしては内包されていることを前提に、異種移植片によって発生する可能性のある公衆衛生のリスクに対応するために、どのような検査を行うべきか。そして、移植後の長期にわたるモニタリングが必要になってくるだろうということを想定して、公衆衛生を含めた安全性確保に資することでのガイドラインを考えました。

このような懸念点について図を描いてみたのですが、Gal エピトープというのは旧世界ザルとヒト霊長類が持っていないエピトープで、非常に強い免疫応答性を持っています。一方で、新世界ザル等では Gal エピトープを持っているために南米でしか生存していないこと、アフリカでは Gal エピトープを持っているサルは絶滅したと考えられています。この Gal エピトープを喪失しなかった旧世界ザルは、感染症の選択圧でエリミネートされたと考えられています。そういう意味では Gal エピトープの有無は大きな種の壁を形成しているところなんです。このために異種移植ではロックアウトしないと、移植に使えないところがあるとされています。したがって、この点についての議論もさせていただきました。

次に、異種移植チームの構成としては、これは主として感染症対策の観点からだけの話ですけれども、次に挙げる専門家ということで、人獣共通感染症や免疫抑制下における感染症を熟知した専門家、動物種の畜産学と感染症の専門家、微生物的検査・診断の専門家、それにプラス、図示したように遺伝子改変を行った動物由来の移植片を用いる場合には、遺伝子改変によって生じる新たな感染症リスクについて評価可能な専門家が参画すべきだろうと考えました。

異種移植提供機関の管理者が設置する委員会の構成として、どういうことを考えるべきか、どういう点を議論すべきかについて。委員会の構成としては、先ほど言いましたように感染症の専門家として感染症の基礎医学、臨床感染症学、検査学、疫学、それと公衆衛生行政の専門家も必要です。あと、ドナー動物のスクリーニングの頻度とか、感染症の検査や潜伏期間中の隔離の考え方、そういうことを十分に評価できる専門家が必要であろうという結論です。

異種移植提供計画の内容としては、ドナー動物のコロニー又は閉鎖系の集団についての品質管理に関する事項、ドナー動物個体の品質管理・スクリーニングに関する事項、異種移植片のスクリーニングに関する事項、移植患者の IC とか、その後、どのような協力を依頼するべきかという内容についての事項、移植後の患者のモニタリング、これは移植をした後に患者個人だけでなく、患者の家族等にも影響を及ぼす可能性がある点。その辺を踏まえて移植を受けた患者が日常的に注意すべきことなども含めて、計画の中に含めるべ

きだろうとしました。

移植患者への説明事項としては、このページと次のページに書いていますけれども、移植患者に十分な情報を提供する観点から、ドナー動物に由来することが知られている病原体の感染の可能性のみならず、未知ウイルスを含めた迷入ウイルスの感染があり得るということに対応して、感染の有無について定期的に検査をする必要があること。しかも、その検査に対して協力を頂かないといけないという点、それから、万が一、その感染因子が伝播してしまったときの病態が全く未知である点についても了解を頂く必要がある。しかも、長期にわたって感染症の発症、特にそのウイルスが長期にわたって初めて感染が顕在化する場合がありますので、そういう場合を含めて感染症の発症をモニタリングすることに協力を頂くことが必要です。そして、先ほど言いましたように種を超えた感染症伝播のリスクの危険性がある可能性があり、万が一、その感染が起きたときのために日常的な退院後の必要な情報について提供すること。さらに、モニタリングのためには患者の検体も含めて保管し、万が一、感染の徴候が現れたら、その検査をするために、そういうことへの協力をお願いするという点も必要になるかと思っています。こういう未知未経験のリスクがあること、そのリスクが公衆衛生のリスクにつながる可能性があることから、十分な対策への協力を是非お願いしたいといけない。そういう観点でまとめています。

ここからはドナー動物の要件についてです。ドナー動物は、野生動物は移植片を使えないわけですが、閉鎖環境で飼育・生産された明確な管理がなされた動物から用いる必要があること。そのためにドナー動物に感染する危険性のある感染因子をできる限り有しないコロニー、あるいは閉鎖系の集団から得る必要があること。ドナー動物において、このようなリストの病原体が検出されないことを確認する必要があること、こういう検査を経た動物を「Designated Pathogen Free (DPF)」と定義されます。

ドナー動物に関して、既に旧指針でも、DPF ということによってドナー動物の適格性を評価することが言われていますけれども、これだけで十分ではなく、例えばブタにおいても新たな感染因子としてサーコ 3 とか、様々なウイルスが新たに発見されてきています。こういう背景から、DPF で記載された感染因子の検査で十分とみなせるわけではなく、感染因子の新たな動向にも着目して、必要に応じて追加の検査も考えていく必要があるだろうということ。

ドナースクリーニングとして、例えばどのような試験を行うかという考え方に関しては、ドナー動物の母集団、ドナー動物や異種移植片に関する感染因子のスクリーニングとしては、ICH という国際的な医薬品承認申請のハーモナイゼーションでバイオ医薬品に関して作られているウイルス検査に関するガイドラインがあります。ICH Q5A、R2 ですが、その最新のものを参照しながら検査をするべきではないか。その上で、ここに書いてありますように、移植片からの試料をドナー動物に潜在する可能性のある一連のウイルスを検出できるような指標細胞との共培養、in vitro バイオアッセイと言いますが、そのような試験により、内在性レトロウイルスを含めてヒトに感染する可能性のある異種動物由

来ウイルスの検査を検討すべきではないか。これは FDA も同じような考え方をしています。ただこれさえやればいいという話ではなく、ウイルスアッセイというのは 1 つの方法だけでやれるわけではなく、このような共培養に加えて、逆転写酵素活性や電顕、免疫学的手法や遺伝子工学的手法なども併用しながら、多面的な解析・評価を行うことで安全性を確保すべきだという考え方をまとめました。

異種移植片の採取・加工・スクリーニングについて。採取に関しては先ほど申しましたけれども、そういう検査を行うことと、このような事前のアクティブなスクリーニングだけでなく、移植後のスクリーニングが非常に重要になってきます。例えば移植前に感染症に関するスクリーニングを実際にしないといけないわけですが、同時に移植片について、あるいは移植後の患者の検体も含めて適切に保管し、何らかの感染の徴候が見られた場合に、その保管検体を用いて検査が実施できるようにすること。こういう受動的スクリーニングについても考え方をまとめました。

移植後の感染対策・感染因子監視としては、先ほど言いましたように感染因子によって引き起こされる可能性のある感染症について、移植後に定期的に調べること。そして、もし何らかの感染をうたがわせる徴候があったら保管している様々な検体も含めてアッセイをすることが求められる。

最後のスライドですが、異種移植というのは国際的な情報共有が必要であろうということを提案させていただきました。これは最初のほうに書いています。異種移植に関しては移植患者やその家族等の第三者のみならず、公衆衛生に関わる感染症が発生するリスクがあることから、2011 年に WHO が異種移植における要件を公表しています。したがって、移植に伴う感染症リスクに関して海外での移植を受けることを含めて国際的な情報共有が必要であり、したがって、異種移植に関係する者は、国際的な情報共有に積極的に関わり、どのような対策が必要か、国内のみならず海外との情報共有をしていただきたいと書いています。私から以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。全く新しい分野のことでもありますし、大変難しい問題も抱えていると思いますが、ただいまの説明について、全体を通して何か御質問、あるいはコメントでも結構ですけれども、頂ければと思います。いかがでしょうか。このテーマについて、何か国際的なそういう話合いの場というのはあるのですか。

○山口部会長代理 よろしいですか。

○福井部会長 はい。

○山口部会長代理 先ほど申しましたように、WHO がそういう動きをしてはいるのですが、その後、WHO が主導して、本当は国際的なこういう枠組みを作ってほしいのですが、これに関しては情報が得られておりません。FDA は積極的に、主として米国内ですが、様々な場で異種移植に対する考え方を、先ほどいろいろ参考にさせていただいたものもあり、例えば FDA の講演内容とか、そういうところから情報を得ております。ただ、EMA は割と、EMA というのは欧州医薬品庁ですが、移植に対しては比較的冷淡なような気がいたしてお

ります。

○福井部会長 ありがとうございます。いかがでしょうか。

○岡野委員 よろしいですか。

○福井部会長 岡野先生、どうぞ。

○岡野委員 非常にチャレンジングで難しい点もあるかと思います。特に、核酸性のものであれば、やはりまだ何とかなる可能性はありますが、プリオンのような感染性タンパク性粒子とか、しかも未知のものとかだったら、サイエンスそのものが進まないとなかなか難しい点がありますよね。その状況を鑑みて、いつゴーサインを出すかというのがなかなか難しいですよ。

○福井部会長 そうですね。

○岡野委員 そういう難しい状況にあるということだけは、認識しておいたほうがいいような気がするのですよね。

○福井部会長 ありがとうございます。何か事務局から、先に山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 プリオンの問題は、非常に悩ましい問題なのですが、今、逆に現在BSEは、ほとんどシーズしてしまったのではないかと。FDAなどは、国別の渡航制限とかというのはほとんど全部なくしてしまっていてきており、日本も多分、議論されているのではないかなという気がいたしております。ただ、岡野先生がおっしゃるように、もしプリオンがここで介在してしまったら、大変なことになります。今、ブタでプリオンが感染したという情報はないので、さすがにウシは使えないと思いますので、その辺が切れ目かなという気がしています。もう1つ、プリオン以外にも重合体病は感染したという情報もありますので、その辺については私も何とも言えないところです。

○岡野委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。長村先生、どうぞ。

○長村委員 東大医科研の長村です。いろいろ勉強させていただいています。1つ、動物工場というのが既に海外にはあるのでしょうかという質問です。昔、医科研でも米ワクチンをやるときに、稲を、研究室の中で水田を作っていたりということがあって、こういう外と交わらないように、感染しないように室内で工場のようなものを作らなければいけないのかなと。そういうのが実は海外にはあって、まだ日本にはないのか。日本にないと、いずれにしてもこういう制度を整えておかないと、皆さん、どうしようもないということで海外に飛び出していく患者さんもいらっしゃると思って、この制度の導入を考えるのは、そういう。すみません、工場について質問させていただきました。

○福井部会長 いかがでしょうか。

○山口部会長代理 今、長村先生がおっしゃられたのは、多分、組換えブタを使う限りにおいては、カルタヘナの対象になりますので、閉鎖空間での飼育になると思います。ただ、もう1つの側面としては、先ほどの感染症の観点からいくと、当然、閉鎖空間でないと思えないと思います。多分、両面があるのだらうと思います。カルタヘナの対応と感染症対

策ということから閉鎖された空間、多分海外、eGenesis などすごい工場を造って、何百億という金を掛けてそういった飼育施設で製造されていると聞いております。

○長村委員 日本には、まだそういう候補もないのですか。

○医政局研究開発政策課森田主査 事務局です。日本国内においても、そういったことを検討されている企業があるということは認識しております。

○長村委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。最後に、事務局から何かございますか。

○医政局研究開発政策課森田主査 特にございません。

○福井部会長 よろしいですか。それでは、遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する議題や論点等の整理のための調査研究について、山口先生から御報告いただきました。ただいま頂いた御意見も踏まえて、事務局で今後も検討を続けていただければと思います。山口先生、どうもありがとうございました。

それでは、公開のことがございますので、事務局からアナウンスをお願いいたします。

○医政局研究開発政策課森田主査 次の議題は非公開となりますので、傍聴の皆様は、ウェビナーからの退室をお願いいたします。委員の皆様は、事前に御案内しております Zoom ミーティングの URL から、再度の入室をお願いいたします。入室確認に 5 分ほどお時間を頂きますので、御了承いただけますと幸いです。

○福井部会長 いつもお手を掛けますが、よろしくをお願いいたします。

(傍聴人 退室)

(委員全員の入室を確認)

○福井部会長 それでは、再度入室いただきありがとうございます。議題 4-1 に移ります。愛知医科大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、「利益相反の取扱いに関する規程」に基づく参加の可否についての報告と、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課細谷専門官 松山委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条の検討不参加の基準の規定に基づき、恐れ入りますが御退室をお願いいたします。

(松山委員のオフライン化を確認)

○医政局研究開発政策課細谷専門官 それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は、「脂肪組織由来間葉系ストローマ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」です。本件は、第 31 回再生医療等評価部会において審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。資料は 4-1-1 から 4-1-20 です。変更点については、資料 4-1-19 の変更概要シートを御覧ください。今回の主な変更点は、医療機関の管理者等の変更や細胞輸送条件の変更です。事前の委員からの御質問については、適切に御回答いただいております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。皆様、ビデオをオンにいただければと思いま

す。ただいまの説明について、御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。特に問題ないようにも思いますが、よろしいですか。もしないようでしたら、ただいまの「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性確認」については、本部会として了解するということにいたします。ありがとうございます。

続いて、議題 4-2 の東京医科歯科大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課細谷専門官 長村委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条の検討不参加の基準の規定に基づき、恐れ入りますが御退室をお願いいたします。

(長村委員のオフライン化を確認)

○医政局研究開発政策課細谷専門官 松山委員は入られておりますか。少々お待ちください。

(松山委員のオンライン化を確認)

○医政局研究開発政策課細谷専門官 大変お待たせいたしました。それでは、議題 4—2 について、引き続き事務局より説明させていただきます。本件の概要を御説明いたします。計画名は、「第三者由来の複数ウイルスに対する抗原特異的 T 細胞を用いた造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法」です。本件ですが、第 87 回再生医療等評価部会において審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。資料は、資料 4-2-1 から 4-2-22 です。変更点については、資料 4-2-21(変更概要シート)を御覧ください。

今回の主な変更点は、研究参加施設や再生医療等を行う医師の追加、また細胞加工物の品質検査の変更や品質検査に用いる細胞の凍結保存方法の変更等です。事前に頂いた質問には適切に御回答いただいています。事務局からは以上です。

○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、御質問等がございましたらよろしくお願いいたします。いかがでしょうか。医師の追加、品質検査の変更、細胞の凍結保存方法の変更等で、内容的には特に問題ないのではないかと判断されているようです。いかがでしょうか。よろしいですか。もしないようでしたら、ただいまの「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性確認」については、本部会として了解したという形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。

以上で本日の議題は全て終了ということになりますが、ほかに何か先生方からございませんか。よろしいですか。本日の会議の最後に、事務局から何か連絡事項はございますか。

○医政局研究開発政策課細谷専門官 最後に、次回の開催については、改めて調整の上、委員の皆様は日程、場所等について御連絡申し上げます。事務局からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。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。