

第38回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 平成31年3月5日(火)

13:15～

場所 三田共用会議所第3特別会議室(3階)

医政局 研究開発振興課

○日時

平成31年3月5日（火）13:15～15:15

○場所

三田共用会議所 第3特別会議室（3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 岡野委員 掛江委員 紀ノ岡委員 高橋委員 田島委員 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 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」の告示について (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、ただいまより第 38 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、御多忙の中お集まりいただき、誠にありがとうございます。

傍聴の皆様方におかれましては、傍聴に当たり、事前にホームページなど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 23 名に対して、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。

続いて、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。まず、001 が次第、002 が座席表、003 が委員名簿です。その後に、資料 1-1 から資料 1-3、資料 2、資料 3-1 から資料 3-13 まであります。その後に参考法令等と参考資料(大阪大学)というフォルダがあるかと存じますが、資料の不足等ありましたらお知らせいただければと思います。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、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、本日の議事に入りたいと思います。お手元の議事次第にありますように、本日は議題を 3 つ用意しております。議事 1 は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 今回は 2 件の遺伝子治療等臨床研究の終了報告があります。はじめに資料 1-1 を御覧ください。1 件目は、岡山大学の前立腺癌に対する IL-12 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になります。

4 ページの研究の目的及び意義の欄を御覧ください。本研究は内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌を対象とし、アデノウイルスベクターにより IL-12 遺伝子を直接癌細胞に導入する遺伝子治療臨床研究です。その下の a)、b)、c)にありますように、安全性の検討、免疫学的反応の検討、治療効果の観察を目的としております。

6 ページです。上段の前から続くページになりますが、対象疾患及びその選定理由欄の下から 10 行目付近になります。IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの前立腺癌に対する有効性については、マウスの実験において、1)局所前立腺腫瘍の発生抑制、2)肺転移・骨転移の抑制の効果、3)生存期間の延長効果を認め、転移病巣の治療を目的とした IL-12 遺伝子の局所投与の有用性を認めております。その下に実施方法の欄がありますので御覧ください。下に投与量がありますが、投与量は 6 段階に分け、IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺局所及び遠隔転移病変へ 1~2 か所、直接投与するもので、28 日ごとに 3 回の投与を行います。

続いて、資料 1-2 を御覧ください。1 ページは実施状況です。こちらに一覧がありますが、本研究ではレベル 1~3 に対してそれぞれ 3 例、レベル 4 に 1 例、合計 10 例の投与が実施されております。

2 ページは、3. 安全性の評価です。投与レベル 3 までは軽微な有害事象の発生に対し自然寛解しています。また、レベル 4 では、発熱、トランスアミナーゼ上昇などを認め解熱鎮痛剤や肝保護剤投与で改善しております。以上の結果から、本研究では、レベル 3 までは安全に投与可能と考察しています。

次に、4. 有効性の評価です。ベクター投与レベル 4 において PSA の低下、画像上の一部奏効所見を認め、総合評価にて一部奏効と判断しております。

3 ページ以降が免疫学的評価になります。8 ページの 6. の総合評価にありますように、血清中のサイトカイン上昇や末梢血フローサイトメトリーにおける免疫担当細胞の注入ごとの変化を認めていますが、投与量との明らかな相関および、有効性・有害事象との相関も認めなかったと考察しております。

資料 1-1 の 9 ページにお戻りいただき、一番上の欄の最後の 3 行になりますが、本研究は 2011 年以降、症例の登録はなく、その他の様々な有効な治療が開発されている経緯から、本研究は終了とのことです。

4 ページにお戻りいただき、中ほどの所に機関の倫理審査委員会の見解があります。研究の概要経過及び成果について報告の上、終了を了承とのことです。また、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、終了に関する了承をいただいております。

次の報告に移ります。資料 1-3 を御覧ください。こちらは、岡山大学からの悪性胸膜中皮腫に対する 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になります。この REIC/DKK-3 遺伝子は、岡山大学で発見された癌抑制遺伝子で、細胞アポトーシスを司る遺伝子と考えられております。種々の癌細胞で発現が低下しており、これらの癌細胞に REIC/DKK-3 遺伝子を過剰発現させると、癌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。

4 ページの対象疾患及びその選定理由の欄を御覧ください。REIC タンパクは、ヒト悪性胸膜中皮腫の 90% 以上の症例において発現が抑制されており、局所投与により、局所腫瘍発現抑制、生存期間の延長効果、遠隔病巣の発育抑制が認められるとのことです。一つ上の欄の「研究の目的及び意義」の欄を御覧ください。本研究は、難治性悪性胸膜中皮腫患者を対象に、REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクターを胸水または局所病巣内に直接投与し、質的、量的安全性を確認するとともに、副次的に治療効果の判定を行うことを目的とするものです。

5 ページの研究結果の概要及び考察の欄を御覧ください。本研究においては、悪性胸膜中皮腫の 2 例の患者さんに、レベル 1 のアデノウイルスベクターが投与されております。具体的には、7 ページ以降が別紙になっていますが、8 ページを御覧ください。3. の有害事象の記載において、ウイルスベクターに関連する有害事象は 2 例とも認められなかったとのことです。また、一番下の行以降に、6. の臨床効果という欄がありますが、2 例とも腫瘍縮小効果は認めておらず、7. に病理学的な治療効果としては、腫瘍細胞の変性や壊死など、治療に伴う所見は明らかではなかったとのことです。

5 ページにお戻りいただき、研究結果の概要及び考察の欄にありますように、転帰としては、2 例とも原病の悪化により死亡されております。その下に、今後の研究計画の欄があります。杏林製薬株式会社より第二世代製剤 Ad-SGE-REIC の企業治験が開始されており、第一世代である本 Ad-REIC 製剤については、研究終了とのことでした。

また、4 ページの上段に、機関の倫理審査委員会の意見がありますが、研究結果の概要の経過及び成果について報告の上、終了を了承とのことでした。また、厚生労働省の遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会においても終了に関する了承をいただいております。報告は以上となります。

○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。

○高橋委員 1 つだけ、お伺いします。この第二世代の杏林製薬の治験というのは、この臨床研究との関連は、これが発展したものなのか、関係ないものなのか、どちらでしょうか。分かっていたら教えてください。

○福井部会長 よろしいですか。山口先生から。

○山口部会長代理 治験になると思いますので、情報はここには開示されないとは思いますが、恐らく、第二世代ですので、発現量を亢進するような設計変更が行われているのだろうと推察できます。もう 1 つは、このような遺伝子治療というのは、効果が十分でない場合には設計変更をすることが多いので、そのような前提の下に、多分、次をやるのだろうと思います。

○高橋委員 聞きたかったのは、その内容ではなくて、この臨床研究が活かされたのかどうかということを知りたいのです。

○山口部会長代理 おっしゃるような、ほかの例ではドーズエスカレーションをスキップできたなど、そのような例はあります。これは 2 例しかやっていないので、多分、そのスキップはできていないのではないかという気がします。

○高橋委員 杏林製薬とつながっているのですか。

○山口部会長代理 はい、つながっているはずですよ。

○高橋委員 ありがとうございます。

○福井部会長 これは、少なくとも安全性は確認されたという結論を踏まえて、次にいくということになります。

○山口部会長代理 そうですね。ですから、ベクターの設計としては基本的には安全だろうと、あとはもう少し発現量を亢進すればいいのかと、多分、そういうところを考察されているのだろうと思います。

○高橋委員 つながっていればよいと思います。全然別に出て来たのかなと思いました。

○山口部会長代理 はい。

○高橋委員 そこだけ、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。ほかにはいかがでしょうか。ないようでしたら、

この「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」は、2件とも本部会として了解する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、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」の告示についてです。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 遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正について御報告いたします。第36回再生医療等評価部会において、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の改正の概要等について御報告をいたしました。本指針の改正の目的は、ゲノム編集技術の進歩を踏まえ、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療等臨床研究の適切な実施を確保するため、また、臨床研究法の施行に伴い、臨床研究法との整合性を取ることを目的としたものです。改正しました新しい指針が平成31年2月28日付けで告示されましたことを御報告いたします。告示本文については、資料2に示しております。その内容の説明は割愛いたします。以上です。

○福井部会長 ただいまの説明について、御質問、御意見等ありますでしょうか。

○梅澤委員 内容ではないのですが、資料2で大臣のお名前の所までは縦書きで、その後が横書きとなっているのですが、これは実際はどのように告示がなされているのでしょうか。

○大臣官房厚生科学課広瀬企画官 これは恐らく、この画面に右に倒した状態で縦書きに書かれているものの横に、実は横になってしまったという長い本文が付くような形で告示されている状態になっているかと思います。見方としては、正に、その大臣の名前が縦になる位置で、本体の文書がずっと続いていくという形になります。

○福井部会長 よろしいでしょうか。

○大臣官房厚生科学課広瀬企画官 これは、なかなか難しいのですが、その指針の本文が横書きになっておりますので、それを告示すると、このような組合せになってしまうという状況です。

○梅澤委員 例えば、これを告示すると、厚労省が出している指針のPDFもこのような感じが出るという理解でよろしいでしょうか。

○大臣官房厚生科学課広瀬企画官 いえいえ。

○梅澤委員 確かに、指針そのものが横書きは読みやすいという印象なのですが、従書きと横書きが一緒になっているのは軽い違和感があって、それだけです。

○大臣官房厚生科学課広瀬企画官 厚労省からは、この告示に合わせて、施行通知みたいなものを出しており、その通知の後ろに本体、この遺伝子治療臨床研究等に関する指針から下が別添で付くような形で、多分、掲示されていると思います。念のため、ホームページを確認しております。ホームページは横書きで、きちんと掲載されていると思います。

○梅澤委員 大臣のほう。

○大臣官房厚生科学課広瀬企画官 厚労省には、恐らく、その指針の前段の柱書きのような所は削られて、指針の中身だけが施行通知の後ろに指針として示されている形で掲示さ

れていると思います。

○梅澤委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の告示について」も本部会として了解したいと思います。ありがとうございます。

(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、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】

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」