

第三回科学委員会細胞組織加工製品専門部会

日時 平成24年12月26日(水)

16:00～

場所 PMDA会議室1～5(6階)

<開会>

○内海本部長 それでは時間になりましたが、まだ中村先生が車の渋滞に巻き込まれて遅くなるということなので、始めさせていただきます。第三回科学委員会細胞組織加工製品専門部会を開催したいと思います。本日は年末のお忙しい中、多数の先生方に御出席いただきまして誠にありがとうございます。また、本日は既に皆さま方はニュースでも御承知のように、今月ノーベル賞の授賞式があり、今日ここにお出でいただいています高橋和利先生も大変な 1 週間であったと思います。

本日はこの専門部会。それから専門部会の後に、PMDA 内部の研修会を行います。そこで高橋和利先生にお話をいただくことになっています。本日 18 時半からの講演会につきましては、厚生労働省の方にもお伝えしたところ、非常に高い関心をお持ちで、総務課長を始め 20 数名の方がお出でになると聞いております。今日はこの専門部会でも情報の御提供をいただくということで、高橋先生、本当にお忙しい中恐縮ですがよろしく願いいたします。

もう一つですが、以前より先生方にお話していただきましたように、この専門部会は先生方と PMDA の審査、あるいは関係の者たちが一緒に交わって意見交換をしていく。ラウンドテーブルディスカッションをしようということでお話をしておりました。それで本日そういう

ふうにしようと思って中でお話をしておりましたが、次々回ぐらいからそうしたいということですのでとりあえずは、この科学委員会を支援させていただいています審査等改本部の私ども 2 人が、こちらのほうに今日は着席させていただきました。次回からはもう少し交わった感じで進むと思います。そういうことで、社会から非常にこの科学委員会は注目を浴びておりますので、是非今日も活発な御議論をお願いできたらと思います。

これからの進行につきましては、部会長の中畑先生によるしくお願い申し上げます。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○中畑部会長 それではまず、事務局のほうから委員の出席状況の報告と、資料の確認をお願いします。

○吉田事務局長 それではまず、委員の出席状況から申し上げます。当専門部会ですが、先ほどもございましたが中村委員が遅れておりまして、現在のところ 14 名の委員のうち、12 名が御出席という状況でございます。また、佐藤陽治臨時委員にも御出席いただいているところでございます。更には、科学委員会のほうから入村委員、山本照子委員にも御出席いただいているところでございます。

次に配付資料の確認をさせていただきます。いちばん上に座席

表がございまして、そのあとに資料の取扱区分表がございします。

本日は全ての資料が「その他」ということになりますので、本日の資料は全てお持ち帰りいただいて結構でございます。続きまして議事次第の1枚紙。それから資料目録があります。そのあとに資料1という1枚紙。専門部会の議論の進め方についての資料でございます。それから資料2として、「再生医療製品等の情報提供に関するホームページの改修について」という資料があるかと思ひます。3枚紙の資料です。それから参考資料として、薬事法の改正に関する資料をお付けしております。2枚からなる資料です。最後に名簿でございます。裏表でございます。資料については以上ですが、不足等がございましたらお申し出いただければと思ひますがよろしゅうございしますでしょうか。では、以上でございます。

<議題1：再生医療製品関係にかかる基礎的事項について（iPS細胞の品質評価）>

○中畑部会長 よろしいでしょうか。それでは、議題1について議論をしたいと思ひます。前回の専門部会で、細胞組織加工製品として既に承認された事例について、どのような視点で実際の審査が行われたか。PMDAのほうから具体的な承認審査内容等について御説明をいただきました。また、それについて様々なディスカッションをさせていただき

ました。一方で前回の専門部会のあと、この専門部会で検討すべき議題候補を各委員に募りまして、多くの御提案をいただきました。そこで先生方からお寄せいただいた議題案を、岡野副部会長と私で検討し、整理させていただいて、論点を抽出して資料 1 として今回まとめさせていただきましたので、これについては後ほど議題 2 として議論をさせていただきたいと思います。

その前に、再生医療製品関係の基礎的事項を各委員で共有するために、本日は高橋和利委員から iPS 細胞の品質評価について御説明をいただいて、今後の議論に繋げていきたいと思います。なお、高橋委員からはプレゼンテーションの内容に、未発表のデータが含まれていると聞いております。したがって、プレゼン資料の配付資料はございません。また、本議題の議事録は全て非公表とすることにして、議論を進めたいと思いますがいかがでしょうか。

(異議なし)

○中畑部会長 よろしいでしょうか。それでは、そういう形で進めたいと思います。高橋先生にはこの会が終わったあと御説明の会があるということで、2 回も講演していただくことになりますが、よろしくお願いします。

○高橋委員 はい。

○中畑部会長 それでは最初に、高橋先生から iPS 細胞の品質評価についてプレゼンテーションしていただきます。よろしくお願いします。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

織加工製品の安全性確保の在り方ということで、これは最も重要な問題ではないかということですが、その際、細胞組織加工製品のリスクには予見可能なものと不可能なものとの二つあるのではないかということです。その中でも予見可能なものは、限りなくリスクを取り除くということは当然進めるべき道であろうということで、その辺りの議論が必要ではないかということです。

また、細胞組織加工製品の品質・安全性確保に関して、主な検討事項とその論点を洗い出して、進化させて議論したほうがいいのではないかということで、先ほど少し先走りしたところがありますが、2「検討事項とその論点」で、1として、造腫瘍性試験について徹底的に議論すべきではないかということです。造腫瘍性試験について議論する内容としては、どういった細胞を用いて、*in vivo*で造腫瘍性を見るということを考えると、用いる細胞の種類や免疫不全動物の種類、大型動物を用いた試験が必要なかどうか、実際に移植する部位へその細胞を移植することが必要なのか、あるいはそれを引き継ぐとか、移植する細胞数をどのぐらいにするのか、観察期間など、なかなか難しいですが、こういったことが議論になるのではないかということです。

また、細胞の種類によって差別化することが考えられる。例えば、体性幹細胞を用いた移植とES細胞を用いた場合、iPS由来の細胞を

用いた場合ということで、差別化が必要なのかどうかという議論も必要ではないかということです。それから、*in vitro* の試験が必要なかどうか。

○岡野副部長 soft agar colony formation 等ですね。

○中畑部会長 そういった従来一部造腫瘍性を見る試験として行われてきたいろいろな試験は本当に意味があるのか、あるいは必須なのかどうかという議論も必要ではないかということです。造腫瘍性については後から出てきますので。

2として「分化能チェック」です。特にESやiPSを使った再生医療となると、直接そういった細胞を移植するわけではないので、分化能をいかにしてチェックして、実際に移植したい細胞にちゃんと分化しているかどうかをどうやってチェックするか。期待した分化が得られたか、*in vitro* で検証する。期待しない分化が起こらないことをちゃんとチェックする必要があると。また、*in vivo* での分化能チェックを、こういった動物を使ってやる必要があるのかという議論が必要ではないかということです。細胞の種類によって分化能チェックも変わってくるのではないかという議論も必要ではないかということです。

3として「品質の恒常性担保の方法」です。これは岡野先生から特に最近上がってきた問題ですので、これについては岡野先生から

御説明いただきたいと思います。

○岡野副部長 品質恒常性確保の方法ということで、いわゆる最終製品の同一性をどのように担保できるかということでありまして、特にロットを形成しうるものと、ある程度管理しやすいわけですが、例えばオートグラフトのような、毎度用時調製のものに関しては、同一性をどのように担保するかというのは、きわめて重要な問題になろうかと思えます。先ほどの高橋先生のお話の細胞表面抗原とか、遺伝子発現、その他、当然その辺が重要な項目になろうかと思えます。例えば、同一ロットを構成しますが、最近アメリカでやっているステムセル社による胎児由来の神経幹細胞に関しては、CD133、CD24 の陽性率、陰性率、その辺を手がかりに同一性を評価しているということがございます。

ただ、細胞の種類による差別化は必要かどうかといったことに関しては、先ほどの御議論のとおり、特に iPS 細胞については、どのようなところを考えるべきかということで、これも ES 及び iPS に関しては、特に最終製品に関しては、多能性幹細胞そのままを移植するわけではありませんので、それを分化誘導した細胞それぞれに関してどのようなクオリティにあるかといったことを、どう検討するか。

それから、最終製品の保存法、輸送法、投与方法も重要な

practical な観点になろうかと思っています。多くの場合、製品、例えばジェロン社の治験を考えますと、ヒト ES 細胞由来のオリゴデンドロサイト、progenitor cell というのは、凍った製品としてバイアルとして出てきて、これが最終製品なのですが、凍ったものを患者さんに投与するわけではありませんで、それを一旦融解する必要があります。融解するのはそれぞれの医療現場ということになるわけですが、融解した場合 100% 全部細胞が死んでいた場合、ありえないわけですよ。融解方法その他それぞれによって、バイアビリティが変わってきてしまう場合、同じ製品を違う医療機関で投与しているから、同じ医療機関でも毎回医療の行為のたびに変わってしまうのは、非常に良くない。どのように保存して、どのように融解すべきか。輸送法に関しては凍っていれば凍ったまま運ぶということでもいいのですが、保存したものを実際投与するところまでのプロセスについてどうするかということ、やはり検討しないと、実際の医療現場では混乱を招くと考えています。投与する直前に死細胞がどれだけ入っているかというのを FACS の Calibur でチェックすべきかどうかとか、その他のところがポイントになってくるところかなと。難しいことを言いますと、ある特定の医療機関でしかできないということがありうるかもしれませんが、それはもしそうだったらそれはそれで、

最初にルールづくりをしておくべきだということで、結構この問題は現場では大事なのですが、FDA の審査では余り言われていないのですが、実は大事ではないかと最近言われてきたことなので、一度御議論いただきたいなと思います。以上です。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。

その次の毒性試験ですが、従来実施されてきた項目の整理と、新たに必要な項目を提案したらどうかと。分化させて得た細胞の安全性試験は目的とする分化した細胞の果たすべき機能以外の、例えばある細胞を移植した後、とんでもないある特殊なサイトカインだけが分泌されて、体の中で悪い作用をしたということも起こるのではないですか。そういったことをどこまでチェックをするかということが必要ではないかと。この辺はまた御議論いただきたいと思えます。

あと、一般的な安全性ということで、当然細菌とかマイコプラズマ、あるいはウイルス等の一般的なコンタミネーションがないかどうかということに加えて、この問題の整理と試験方法をまず整理すると。それから、原材料について確認すべき項目、製品を製造するための操作過程で確認する項目というのを、きっちり項目別に整理をすべきではないかと。

それから、iPS 細胞の特異的な治験が必要なものがあるかどうか。

ほかの細胞と違った iPS 細胞は、ここだけは必ずチェックをする。

今もちょっと議論がありました、それをきっちり整理して議論するということで。

3 番目の「その他」の検討項目として、実際に自家培養、自家移植の製品なのか、あるいは他家移植、特に他家移植でたくさんの患者さんに投与するというような事例とは別に考えたほうがいいのではないかという議論もありますので、その辺のことについて 1 回整理をする必要があるだろうと。

○岡野副部長 これは品質恒常性の管理と非常に関係しているのです。

○中畑部長 そうですね。

○岡野副部長 特に自家移植の場合、用時調製の調製が失敗しているのか、うまくいっているのか、何か見極める判断基準ぐらいいないと、どうにもならないと思いますので、そこは検討する必要があると思います。

○中畑部長 あと 2 番目として CPC の施設基準のようなものが必要ではないかという議論があるわけですが、先ほどの高橋先生の御説明では、同じ部屋では別のドナーの iPS は作らない。別の iPS は別々の部屋で作ると。一つの部屋の中でコロニーがいくつが出てきて、そのクローンはそれぞれインキュベーターを分けて管理をするということもございましたが、その辺の問題をどうするのかということも。施

設基準というのは、余りにも厳しくすると、CiRA のこの施設でしか扱ってはいけないということになることになりませんが、逆にそのほうがいいという御意見もあろうかと思imasuので、その辺の議論も。

○岡野副部長 CiRA で守れない基準を作った我が国ではやれないということに実際なりますので、CiRA で practical にやっていける、practical な基準を作っていないとどうにもならないと思imasu。

○中畑部長 そうですね。そういった意味もあって、PMDA の先生方にも、今まで30人近く CiRA の中にある FiT (Facility for iPS Cell Therapy) を見ていただいて、いろいろな御意見をいただくという形で、既に見学会等も行っておりますので、それを是非生かしてこの辺を進めていきたいと思imasu。

3番目が細胞組織加工製品を使用する際の免疫抑制剤の使用後影響と。これについても何か議論をする必要があるのではないかといいうようなことがあります。ここに上がっている以外で今後これについてはもっと議論したほうがいいのではないかといいうことがあります。もし、今の時点でも結構ですし、また、今後のこの専門部会での議論の中で上がってきたことを取り上げるということでもいいと思imasuが、今日の時点でこの点は必ず議論は必要ではないかといいいうことがあります。挙げさせていただきたいと思imasuが、いかがでしょうか。

○岡野副部長 先ほど議論に出ていますように、多能性幹細胞の場合は、ES にせよ、iPS にせよ若干ポイントは違いますが、一旦何らかの細胞に分化誘導して、それを最終製品として移植ということになるかと思っておりますので、多能性幹細胞の段階としてのストックを作る段階での基準と、それを最終分化させて、移植する医療機関での基準と、分けて基準は考えなければいけないと思っております。iPS 細胞に対して特殊なことがあるとすると、多能性幹細胞についてもそういうことがあるとすれば、そこが非常に重要な点かと考えます。

○中畑部長 それは非常に大事な点で、ES にしても iPS 細胞にしても、作ってここでのストックを作る段階でのいろいろな問題と、それを実際に SHIPPING して、それぞれ再生医療を行う医療機関での、そこからほしい各細胞へ分化させて、そこで恐らくセルバンクを作る、神経であれば神経幹細胞なり神経前駆細胞の一つのマスターセルバンクを作るということになりますので、そこでの基準と両方に分けて考えなければいけないということになりますので、それも非常に重要な点で、当然議論をしなければいけないと思っておりますが。

○佐藤臨時委員 先ほど、造腫瘍性試験についての 3) のところで *in vitro* の試験ということで修正されたのですが、*in vivo* の試験は必要かということも議論したほうがいいのかとは思っております。というのは、例えば EMA が承認しているコンドロセレクトという軟骨細胞に関して

は *in vivo* の試験はしていないのです。例えばそういった分化した軟骨細胞のようなものに関して、EMA は *in vivo* の試験は要らないということなのです。どういうケースでは要らないと言えるのかというようなことも、やはり議論しておいたほうがいいと思います。

○榛村委員 多分、今のに関連すると思うのですが、最終産物も基本としている細胞を移植した際に、それが完全に分化しきって、それ以上増殖しなくていい組織と、あるいは移植したあとに増殖することを前提とする組織と二つあると思うのです。それによっても安全性が変わってくるのではないかと思います。個人的にはどちらも扱っているのですが、最終的に増殖しなくて、抗代謝薬剤を投与してでも止めてしまってもいいような細胞と、移植して組織幹細胞として、ある程度機能してほしいと思う組織によって違う基準があってくれたほうが、こちらとしてはやりやすいと思うのですが。

○中畑部会長 非常に重要なことで、増殖力を持っている細胞というのは、やはりその使用管理リスクというのは必ずあると思いますので、いろいろな方法でのチェックをするということは必要ですが、全く増殖力を失った細胞で、実際に移植が行われている場合は、また基準が違ったほうが良いと思います。

○岡野副部会長 結局、今、榛村先生がおっしゃったとおりでして、増殖能を失っ

た細胞を移植する場合は、増殖能力を持った細胞がどれだけ混入しているかどうかということが基本的に問題になるわけですよ。一方、造血幹細胞とか、神経幹細胞のように増殖能力を持った細胞を移植しなければならない場合は、その細胞自身の造腫瘍性というのはかなり intensive にやらざるを得ないというのは重要ではないかと思います。

○佐藤臨時委員 そういった場合、例えばその増殖能と単純に言っているのか、それは不死化ではないのか、そういったことを少しこの辺で議論していただくというのではないかと思います。

○岡野副部長 おっしゃるとおりで、これは恐らくチェックポイントでして、それぞれの細胞の種類によって事情が異なってきますので、それぞれの各論に落としていくとき、チェックポイントを更に細胞の種類によっては付け加えていくという、そういう方針での議論のたたき台と考えているわけです。

○中畑部長 ほかにはいかがでしょうか。

○森尾委員 「その他の検討事項」のところの細胞調製施設の施設基準は、恐らくその細胞加工人員の認定をどうするかとかを含めて、非常に安全性や品質管理で重要な部分だと思いますが、恐らく誰もやりたがらない部分かなと思うのですが、再生医療学会などでもそういう議論があるのですよね。いくつかのところでは走っている議論

とすり合わせをしながら進めていけばいいなど。これは要望事項です。

○岡野副部長 再生医療学会では、実際、具体的な数値が議論されているというわけではなくて、やはりこれをどうするかということこそPMDA と話し合いながら決めようというところですので、これから対話が始まるというところですよ。アメリカのように実施例を見ながら、判例があとからだんだんできてくるという感じになるのではないですかね。ある程度のミニマムなところは押さえなければいけないのですが。

○森尾委員 施設を入れるのであれば、恐らく加工人員のことも話さざるを得ないかなという気はしますが、どうでしょうか。

○中畑部長 日本には細胞を取り扱う専門職はないわけですが、実際には本当の意味では、細胞加工専門に特化したような人材というのが必要で、またそういった職種も必要ではないかということも言われていますので、そういったものを逆に要請していく、教育をしていくという姿勢というのもこれから打ち出していかなければいけないと思いますので、その辺も含めた議論になってくるのではないかと思います。CPC というと単なるハード面の問題だけではなくて、ソフト面も非常に重要ですので、当然そこで扱う標準作業手順書を作るわけですが、その内容等について、どこまで必要かという議論も必要だと思います。

いますが。

○岡野副部長 ここは一つ御提案ですが、文科省の再生医療実現化ハイウェイのほうで、神戸の先端医療振興財団の松山さんあたりは、非常にいろいろな御検討を進めていらっしゃいますので、場合によっては参考人としてプレゼンをしていただくと。

○中畑部会長 そうですね。

○岡野副部長 それをある程度の目安にするというのはいいことではないかと思
います。

○中畑部会長 グッドアイデアだと思います。ほかにはいかがでしょうか。

○山本（照）委員 「その他の検討事項」のところかもしれませんが、例えば自家移植と他家移植の移植はそれが生体によって、人工合成物との複合的なもので、この場で議論されていくものかどうか。自家移植とか他家移植の領域に近いと思うのですが、人工的な人工合成物と細胞、そういった生体の由来のものとの、そういう製品も考えたときに、その細胞の問題を考える必要があると思うのですが、こういうところの、対応へのところで、やはり関係してくるのかなと思うのですが。

○中畑部会長 そうですね。実際、再生医療では細胞だけではなくて、細胞にプラスしていろいろなマテリアルを使って、その上で増殖させた細胞、あるいは分化させた細胞を移植するということもありますので、そ

ういったマテリアルな問題も議論する必要があるという御意見だと思っておりますが、これは細胞組織加工製品専門部会ですので、その加工の段階では使う材料ということになってきますので、その辺も1回議論をする必要があると思っております。榛村先生、その辺りはどうですか、いろいろやられていて。

○榛村委員 細胞だけというのはやはり難しいと思っております。scaffold と細胞を別々にしてしまうと、最後にまた統合するのが非常に難しくなってしまうのではないかと気はしますので、scaffold も含めた議論もしたほうがいいのではないかとと思っております。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。「その他」のところにその項目を設けたいと思っております。ほかには。

○榛村委員 多分ここの委員の範疇ではないと思うのですが、アドバイザーとして何らかの形でコストのことを計算する必要があるのかなと。ここで議論していくとどんどんコストが上がってしまっていて、結局最終的に応用できない、実現できないのではないかと危惧している面があるので、ある程度どこかコストとの妥協が必要、あるいはそれを参考にするためにも計算できる人、あるいは組織があったほうがいいのかと。ここの委員の範疇ではないのですが、どこかでそういった検討も必要かなと思っております。

○内海本部長 今回の御意見は、科学委員会でどういう方々で構成するかというとき

に議論になったのです。この会はかなり、ある面特化していく、そういう議論が必要なのではないかと。場合によって、この科学委員会を別の形か枠を広げるか、今のお話になってくると、社会倫理のようなことまで当然入ってくるわけです。ですから、どこかで線を決めるのが一つと、幸いここには専門部会が、先ほどの山本先生の御指摘を聞くと、マテリアルの話になってきますので、これはほかの専門部会ともリンクしながら、それが、それぞれ専門部会があった上に、親委員会でも議論を展開できますので、少し整理をして議論を深めていくには何が必要かというのも、親委員会を3月にやることにしていますので、そこで議論をしていきながら、また来年度どうやっていくかというところで御検討いただきたいと思いますが、いかがでしょう。それはあくまでも親委員会で御議論いただくことだと思えます。

○佐藤臨時委員 内海先生が「整理して」というようなことをおっしゃったのですが、「議論の進め方」の一番最初の○のところで、リスクについてのお話があって、そのときに一番重要なのは製品に対してどのようなリスク分析を行っていくのかということがとても重要だと思うのですが、やはり整理していくときに、細胞組織製品に関するリスク分析はどうあるべきなのかということも含めて、高い位置というか、広い目線というか、そういったところで、リスク分析

の仕方も議論していただければと思います。

○内海本部長 それは全くそのとおりでして、そのときのリスク分析の考え方は、サイエンティフィックにどう詰めるかというのが、これから私たちに課せられていることだと思うのです。数値化できるものをどのように数値化しながら、なおかつこれはよく外からも批判があるのですが、逆に私もお話をするので、どのように前向きにものをクリエイティブしていくかというところを前提にしながら議論を進めていく必要があるだろうと。後ろ向きに考えると、いくらでも考えられるのですが、そうではない答えを見つける。今日の高橋先生のお話で非常に感銘を受けたのは、私もいろいろ開発に近いことをやっていて、どのように考え方を前向きにしていくかというのが、やはりこの科学委員会での知恵の出しようでありますし、そのときには統計の松井先生の考え方というのも、非常に必要になっていくのだろうなど。ですから、そのときにここではサイエンティフィックなスタンディングポイントからどう考えるかというのを、まず大事にするというのがあるのかなと。その中には当然リスクというのが非常に大きなウェイトとして出てくると。そのような考え方を私はしているのですが、ここで皆様方と一緒に御議論しながら、何が必要かを進めていくことが大事かなと思います。

○中畑部会長 いまの問題で何か御意見ございますか。一度機会があったら、全体

をプロの目から見て、いろいろなアドバイスを頂くということも必要ではないかと思います。そういったことも場合によっては議論の中に入ってくるのではないかと思います。

○岡野副部長 あと、恐らく iPS の場合、いきなり薬事法適応の治験というよりは、ヒト幹指針を介して多くの研究者がいますので、ヒト幹指針とはあまりにも乖離したルールにならないようにというのをマクロに見ていくということは大事だと思いますし、そこはむしろ PMDA の方々とか厚労省の方からの御意見をいただくとか、大事だと思うのですよね。少し気になりますのが、薬事法の改正というのがありまして、どこまで踏み込むかというのが。

○中畑部長 あとでちょっと何か。

○岡野副部長 それにもよるのですけれども。薬事法があるが故にこうやらざるを得ないという大前提というのがあるじゃないですか、PMDA というのは。そこが変わるとちょっと当然変わってくるわけで。どこまで変わるものか認識して議論をしたいなという気がしますので、分かる範囲でいいですから。

○中畑部長 ちょっとまたあとで。

○岡野副部長 本部長から出てくると思いますので。

○中畑部長 まだほかにございますか。今日の議論の中で。

○中村委員 ちょっと素人というか、臨床の立場から。今日、細胞レベルの話をお

伺いしまして、通常、我々が臨床開発、臨床試験を行っていくときは、まずプライマリーエンドポイントがあって、アドバース・イベントがあるのです。先ほどのリスクアナリシスという考えと共通するところがあるのですが、この場合、細胞レベルに落とし込んだ場合、プライマリーエンドポイントというのは一体何なのか。正常に機能する細胞を何パーセントの割合で作りに出せるかということなら、それはそうかな。でもほかの考え方があるのだとか。それから、アドバース・イベントとは何なのだろうか。もちろん癌化は最も応用がない。しかしそのほかに様々なアドバース・イベントがある。そういうようなやはりリスクアナリシスが出てくるのは後からだという考えがあるのですが、徐々にそういう分類といいますか、そういう立場からのイベントのいろいろなクラシフィケーションをするようなことも、是非バイオスタティックスの方に、これは平行して進められるといいのかなと思いました。全くややクリニカルなレベルでなのですが、そういった方向があれば、また。

○中畑部会長 非常に貴重な御意見、ありがとうございます。最終的には移植という形までいけば、そのときはやはり患者さんに起こるアドバース・イベントとかそういうことになるとは思いますが、例えば iPS 細胞からほしい細胞に分化させるときにも、そういった考え方が必要ではないかという、統計学的にしっかりとその辺を評価するようなこ

とを、ある程度考える必要があるのではないかという御意見かと思
いますので、それも非常に貴重な御意見だと思しますので、今後ま
た検討をこちらでもしてみたいと思います。ほかにはいかがでしょ
うか。本日の議題を踏まえ、第四回の議題は、先ほどからも出てま
いりましたが、造腫瘍性について議論をしたいと思ひます。その際、
間野先生に腫瘍原性試験について話題提供していただきたいと思ひ
ますが、先生、勝手に決めてしまってよろしいですか。

○間野委員 何分ぐらいプレゼンすればよろしいですか。

○中畑部会長 20分ぐらいで。

○間野委員 分かりました。

○中畑部会長 すみません、勝手に決めて。了解が出ましたので、是非よろしくお
願ひします。

○岡野副部会長 先生、現行で行われている soft agar colony formation って一体
何を見ているのかとか、そこら辺から分かりやすくやっていただ
くと。

○間野委員 わかりました。

○岡野副部会長 その限界と今後の展望とか、ここは大事なところではないかと思
ひます。

○中畑部会長 また別の角度から、造腫瘍性は非常に大事な問題ですので、プレゼ
ンしていただけるような方がいたら話を聞きたいという気持ちがあ

るわけですが、どなたかこの場でこの先生にちょっと意見を聞きたいというような御提案はございますでしょうか。

○岡野副部長 そうですね。CPC のところもありますけれども、やはり一度先端医療振興財団の松山さんにお話を伺いたいなと思います。

○中畑部会長 そうですね。今回のところで聞くか、あるいは今回は別の先生に。

○岡野副部長 絶対に大枠的になるのですよね、彼は。

○中畑部会長 そうですね。次回はむしろ造腫瘍性に特化したほうがいいのではないかとこの気もするのですが。

○岡野副部長 そうですね。

○中畑部会長 その次ぐらいに松山先生に一度全体の。実際に高橋先生の網膜色素変成に対する iPS から誘導した網膜色素細胞を使った移植を考えられて、ずっと進めてきておられますので、その辺も含めて一回松山先生に、非常に全体に造詣の深い先生ですので、話を聞くという機会を設けたいと思います。また、次回、造腫瘍性ということに限って、またこの人も是非呼んでほしいという方がおられましたら、また後で結構ですので、御提案いただきたいと思います。いずれにしても、間野先生には承諾を得られたということでもよろしくお願いいたします。

<議題3：その他>

○中畑 部会長　それでは、この辺にして、わずかになりましたので議題 3「その他」で PMDA の最近の取組みについて、PMDA から御紹介をいただきたいと思えます。

○坂本再生医療製品等審査部長　それでは、資料 2 をお願いいたします。PMDA ではこれまでもホームページで情報提供を行ってきたところですが、今般、再生医療製品等の情報提供に関してホームページの改修を行いましたので、御紹介をさせていただきます。

1 ページにホームページアドレスがありますが、その部分を抜き出したもので、アクセスの仕方 1 にありますように、トップ画面から、現在はトピックス、あるいは新着情報のところに、再生医療製品関連情報及び遺伝子治療関連情報を掲載、あるいはカルタヘナ関連情報を更新したということで、ここをクリックしていただくと、その階層に入ります。2 ページでは、ホームページのトップページの「承認審査業務」をクリックしていただいて、承認審査業務の情報を出していただいても入れるということをお示ししています。

今、載せている再生医療の関連の情報については、公表資料、基準等、承認申請等における品質及び安全性の確保に関する通知等を載せております。4 ページには通知に関連する参照されている通知、下の方には製造管理、品質管理の関係情報などを整理しています。

5 ページには製品開発において参考となる資料も載せております。

6 ページには ICH のガイドラインとして、生物薬品の品質、規格及び試験方法があり、最後には厚生労働省関係のリンクを載せています。

7 ページ、遺伝子治療関連の情報についても整理をしています。こちらでは基準等のところでは指針を載せていますし、リンクとしては遺伝子関係の情報のあるところへリンクを貼っています。

8 ページはカルタヘナ法の関係、生物多様性関係で、これまでもホームページに載せていたものですが、再生医療、遺伝子治療などを整理した際、併せて内容をアップデートしておりますので、ここでもご紹介させていただいております。カルタヘナ法関連情報、政令に関するものや、最後のところでは、その他の関連情報として関連資料が入手しやすいような形で整理をしました。今後はこちらのほうに必要に応じて関連の情報を追加して、ホームページで情報が取りやすいような形で整理を続けていきたいと思っております。紙で見ますとなかなか見にくいとは思いますが、通知等が必要なときには、このホームページを御活用いただければと思っております。説明は以上でございます。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。非常に膨大な資料をホームページに載せていただいて、機会があったら是非。全てに目を通すというのはなかなか難しいですが、参考にさせていただきたいと思っております。これについては何か御質問はございますでしょうか。

それでは、次の参考資料について簡単に御説明いただきたいと思
います。

○吉田事務局長 先ほど薬事法の改正の動きについてというお話がございましたが、
参考資料に基づきまして、簡単に御説明させていただきます。こ
の資料はつい先ほど別の会議で厚生労働省から御説明いただいた
内容そのものです。薬事法の改正ということで、薬害肝炎の報告
書の動きを受けた安全対策の強化、あるいは一方で医療機器、あ
るいは再生医療製品の実用化推進への関心が高まっている。その
ような背景を受けて薬事法の改正の検討をしているということです。

内容は安全対策の強化、あるいは医療機器、再生医療製品の特
性を踏まえた規制の構築ということで、次の通常国会に薬事法改
正法案を提出するよう、厚生労働省の中で検討を行っております。

5つの柱があります。①目的、規定の見直し、関係者の責務等
の明確化、②は添付文書の位置づけの明確化ということで、添付
文書の内容を常に最新の知見に基づいたものにすること、あるいは
届出を義務づけるといったような内容を法定化することを検討
しています。③は、医療機器の特性、すなわち非常に短いサイク
ルで改善・改良が行われるという医療機器の特性を踏まえた規制
の見直しを行うということです。④はまさにこの専門部会の関係

ですが、再生医療製品の特性を踏まえた承認審査、市販後安全対策の在り方ということです。

この内容については裏面のスライド 4 で、再生医療に係る薬事法改正の方向性をお示ししています。大きく 3 つの柱立てをしています。一つは現在も、ものによって医薬品、あるいは医療機器の分類があり得るということですが、それとは別に再生医療製品を独立に扱うというような形にしようということが一つ大きなところではあります。二つ目は再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度を考えるということで、ヒトの細胞を用いますので、個人差があります。そういう限りにおいて品質が不均一となるような再生医療製品については、従来のような承認のあり方ではなかなか難しいということで、次のページのスライド 5 を御覧いただければと思いますが、従来のようなものでやれば、治験の段階で有効性、安全性を十分確認した後で承認とされていますが、もちろん安全性の確保は当然のことですが、データの収集とか評価に従来のような形でやると時間がかかりますので、有効性が推定されれば、一定の条件、これは使い方や施設などについての条件、更には期限を付けた形で特別な早期の承認制度を設ける。その後、市販された後に、有効性、安全性を検証し、改めて承認をする、あるいは取り消す、失効する場合もあるのしょうけれども、そう

いった形で患者のアクセスを早くするという制度を考えているという事です。

加えて、市販後の安全性・倫理性の確保ということで、患者にリスクを説明し、同意を得、使用対象者に関する事項の記録・保存とか、市販後の安全対策も充実を図りたいというようなことを考えています。

そのほかにもいわゆる違法ドラッグに関する規制の強化もありますが、大きくこういった五つの柱について、まだ現段階で検討中ということで今後変更は当然ありますけれども、現在厚生労働省で検討しているということです。もちろん、PMDAとも技術的なところで逐次すり合わせをしながら、検討を進めているという状況です。以上です。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。前回の本専門部会で、専門部会を定期開催する場合の先生方の都合の良い曜日をアンケートしていただきましたが、その結果について御説明いただけますか。

○吉田事務局長 委員の皆様方の御予定を伺い、それを整理しましたところ、月曜日の午後と、木曜日の午後が皆様方から頂いた回答の中では最も都合が合いそうだという結果になっています。本日、澤委員が御欠席ですので、その辺りはまた事務局からメールで最終確認を行わせていただきたいと思いますと思っておりますが、現段階で、今申し上げ

た月曜の午後、あるいは木曜の午後、どうしても都合が悪いという方がおられましたら、この場でもお申し出おただければと思いますし、また後ほどメールでもご返信いただければと思います。

○中畑部会長 月、木が挙がっていますが、岡野先生、月曜日がずっと毎週駄目だということ。

○岡野副部会長 月に2回は駄目ですね、教授会で。

○中畑部会長 僕も木曜日、月2回は必ず教授会で駄目ですので。

○岡野副部会長 双方ということ。

○吉田事務局長 隙間をぬって。

○中畑部会長 その辺はまた一つの試案を御提案したいと思います。それは次回に。

○岡野副部会長 会議が入っていない月曜だったら何の問題もないのですが。

○中畑部会長 今日はほぼ時間になってしまいましたので、本部会の議事はここまですべて終了したいと思います。今後の予定等について事務局から御連絡はございますか。

○吉田事務局長 連絡事項が2点ございます。まず次回の第四回の細胞組織加工製品の部会ですが、あらかじめ日程調整をさせていただいていますが、来年の2月6日(水)の午前10時から12時まで予定しています。

もう1点ですが、これは何度もお話がありましたが、本日このあと18時半から19時半まで、14階の会議室におきまして、先ほ

ど御講演いただきました CiRA の高橋委員による iPS 細胞の品質評価についての御講演をいただきたいと思いますので、御参加いただきます先生におかれましては移動をお願いいたします。また私どものほうでお部屋の方に御案内させていただきたいと思います。以上でございます。

<閉会>

○中畑 部会長 それでは、本日の専門部会を終わりにしたいと思います。ご協力いただきましてありがとうございました。非常に実りの多い議論ができたと思います。また 2 月に間野先生、プレッシャーをかけるように申し訳ありませんが、よろしく願います。では、どうもありがとうございました。