

平成24年度第4回科学委員会細胞組織加工製品専門部会

日時 平成25年2月6日(水)

10:00～

場所 PMDA会議室21～25(14階)

<開会>

○内海本部長 皆様、おはようございます。雪のため、交通事情が大変悪い中をお集まりいただきまして、ありがとうございます。時間になりましたので第4回の科学委員会細胞組織加工製品専門部会を開催いたします。御承知のように、いろいろな報道からこの専門部会に関係することが幾つか話題になっております。1つは政権が自民党に代わって、新しい戦略の中で、「成長による富の創出」ということが大きく掲げられておりますが、再生医療や医療におけるイノベーションが大きな軸になっていることを、田村厚生労働大臣が記者会見等でおっしゃっています。

また、第3回の専門部会后、CiRAの高橋和利先生にここでプレゼンテーションをしていただいた後で、PMDAの内部研修会でも御講演をしていただきました。非常に多数の方々が参加され、総計180名と聞いております。終わった後に職員から印象を聞きましたところ、非常に感激した、これからもこの科学委員会のホットな話題を、是非聞きたいという話がありました。これについては、部会長に御相談しながら進めていきたいと思えます。そして、非常に新しいところでは、本日、御講演をいただく間野先生が新しい遺伝子を発見されまして、ALKに続いて次の新薬が出てくるのではないかと期待しております。内資と外資を分けてはいけないのですが、日本の企業から新薬が出るということになれば、今の政権にとっての方向と非常に合うだろうと思えます。

このようにこの部会を取り巻く環境は非常に前向きで、しかも、外からこの部会に対して期待するところは非常に大きいものがあります。本日も活発な議論をしていただきながら、新し

い考え方あるいはこの部会から情報発信できればと強く願っております。よろしく願いいたします。以後の進行については、中畑部会長をお願いいたします。

<出席状況確認及び配布資料確認>

○中畑部会長 まず、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いいたします。

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から御報告いたします。当細胞組織加工製品専門部会は、14名の委員のうち、12名に御出席いただいております。また、佐藤陽治臨時委員にも御出席いただいております。さらに、科学委員会から入村委員、山本委員に御出席いただいております。

次に、配布資料の確認をいたします。一番上に座席表、この座席表では高橋委員が出席となっておりますが、急遽、欠席ですので訂正をお願いいたします。また、取扱区分表というのがあるかと思いますが、本日の資料は全て「その他」ですので、お持ち帰りいただいて結構です。それから議事次第、資料目録とありますが、資料目録を御覧いただきながら説明いたします。

資料1は、専門部会の議論の進め方に関する前回部会での提案・意見等です。資料2は、前回部会の資料1を再度出させていただいております。資料3は当部会に関連する主な審議会・検討会等に関する資料です。資料4は間野先生からのもので、「発がんメカニズムとその検証法」という3枚から成る資料です。資料5は「外部有識者の招聘に関するルール作りの提案」、資料6は「原薬等登録原簿(MF)に関する通知の一部改正について」、いずれも1枚紙の資料です。そのほか参考資料として、

こちらにも以前使用した資料ですけれども、「専門部会のアウトプットイメージについて」というものです。配布資料は以上ですが、過不足等があればお申し出ください。

<議題1：細胞組織加工製品専門部会の議論の進め方について（その2）>

○中畑部会長 それでは、議題1について議論を進めたいと思います。前回の専門部会では、再生医療製品関係に係る基礎的事項についてということで、今も御紹介がありましたように、iPS細胞の品質評価に関するプレゼンテーションを高橋委員にお願いいたしました。その後、品質に関して意見交換を行い、委員の皆様方から御提案いただいた意見をまとめてお示しして、今後の議論の進め方について検討を行ったわけです。資料1は、前回の意見交換の際にいただいたコメントを整理したものです。ここには造腫瘍性試験関連とCPCの施設基準関連、そのほか追加提案といったことが挙げられております。

資料3を御覧いただくと、これまでも委員からコメントをいただいているように、当専門部会のほかに、今、細胞組織加工製品関連の話題がいろいろなところで挙がっておりますので、ここではそれらを整理して挙げております。当部会のほかにこういった委員会、特に厚生労働省関係の委員会が挙がっているわけですけれども、そこでも議論が続いております。本部会の委員の中にも、こちらに挙がっている再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会、ヒト幹の見直しの委員会、再生医療製品患者登録システムの在り方に関する検討会など幾つかの委員会、あるいは経済産業省関係の委員会、文部科学省の生命倫理関係の委員会などに参加されている先生方も多いかと思いま

すが、こういった検討も横でにらみながら、今後の検討を進めていきたいと考えております。

本日はこれら資料 1～3 を用いて、造腫瘍性以外で当部会がどのようなことを議題として取り上げていったらいいかということ、最初に議論したいと思っております。この後に造腫瘍性をやりますけれども、それ以外の議題としてどういったものを進めていけばいいか、ざっくばらんに先生方の御意見を述べていただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。前回もちょっと挙がっていた、CPC の施設基準をどうするかといった問題もどこかで話さなければいけないと思っておりますし、そのほか検討するようなことがあればお願いいたします。ほかの委員会などで多少問題になっているのは、細胞を取り扱う人のことです。CPC を運営したり、あるいはその中で細胞を取り扱う人の教育とか、場合によっては一定の資格を付与するようなことも議論として挙がっていますが、その辺はどうでしょうか。森尾先生から何か御意見があればお願いいたします。

○森尾委員 これからの重要な課題だと思っております、どのような形で認可制にするのか、あるいは資格にするのかといった大きな議論がある中で、実質的には教育システムをどう作っていくかということと、立ち位置はちょっと変わるのでありますが、学生や大学院生の教育をどうしていくかということを含めて、何となく意見を交換できる場があればいいかなと思うのです。これから再生医療や細胞治療が発展していく中で、そのインフラとして若い世代の意識、知識、教育ということが非常に重要ですので、こうした大きな立場から検討できる機会があってもいいかなと考えております。

○澤委員 私は再生医療学会で臨床研究ガイドライン委員会をさせていただいて

いるのですが、この数年、再生医療学会では施設基準と培養技術士についての基準、若しくは資格をある程度設定すべきだろうということ提言してきました。そして、学会自身としても、例えば人工臓器学会が体外循環技術認定士の認定を行っていて、国家資格ではないのですけれども、公に認められた認定として施設基準に加えられたりして、例えば心臓血管外科の基幹施設の認定の中に含まれたりしているわけです。現在、この考え方は私ども再生医療学会のみならず、培養に関係する学会の皆様方も同じ御意見です。再生医療という分野においては、再生医療学会が音頭を取らせていただきながらも、培養という基準で言えば、関連学会協議会の形で、そうした技術の認定については学会が力を合わせてやらせていただいて、それを国のほうでも援用していただければいいのではないかと。今、このような考え方でいろいろな委員会でも提言させていただいておりますし、今後、学会としてもそれを実行していくつもりです。

○中畑部会長 非常に貴重な御意見です。今、厚生労働省には再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会というのがあって、場合によっては法律になる可能性もあるということで、今議論が進んでいるわけです。そういったところで、具体的にはまだ挙がってきておりませんが、実際に細胞を取り扱う人の資格みたいなものや、それを見るかどうかといったことは、恐らく今後議論にはなってくるのではないかと思います。そのようなものをにらみながら、今後議論を深めていく、澤先生、そのようなことでよろしいでしょうか。

○澤委員 結構です。

○中畑部会長 こういった問題も、今後の議論の中に入ってくるということです。そのほか、是非、これは部会として取り上げて議論すべきだと

いう内容があると思いますけれども、いかがでしょうか。

○坂本再生医療製品等審査部長 今、議論になりました培養の資格認定等のお話ですけれども、最近、同じプロトコールで調製された細胞であっても、作る場所が違ったり、場合によっては、同じ場所でも作る方が違ったりすると、質が結構違うというようなことをお聞きすることがありまして、その要素がどこにあるのかとか、そういった要因のようなものの特定などはどのぐらいなされているのでしょうか。審査等では品質が恒常的になっているか、どういった点を確認すべきかということがありまして、今そういった検討というのはどのぐらいなされているのか、何らかの知見があれば、教えていただけると有り難いです。

○中畑部会長 結局、作った細胞の品質をどう評価しているかということと直接関係すると思うのですが、恐らく製品によって違うとは思いますが、澤先生から何かありますか。

○澤委員 臨床研究での経験でしかないですし、臨床研究でも、結局は出荷時の最低限のレベルは確保して、それ以下は使用しないということで、クオリティコントロールをするしかないです。純度と細胞数、あとはいろいろなマーカーで検索して、それを我々が培養している治療法、今、企業でやられていますけれども、企業は更に高いレベルで基準を作っています。培養する人が違えば、違うというレベルの話で我々はやっているわけではないですし、基本的には常にコンスタントな培養基準ができてからでないと、治療には入っていないのです。

今のお話をお聞きすると、素人と言うとあれですけれども、始めたばかりの研究者にバラバラにやらせると、確かに、培養する人とか場所であることがあるかもしれない。一番困ることとして、例え

ば FCS を添加しているときに、FCS のロットが変わるとコロットと変わるとか、そういうのは時々あるのです。それは手ではなくて、添加するものの生物由来のものでブレというのはあるかも知れませんが、それ以外でというのは、余程レベルが低い話かなと思ってしまったので、余り答になっていないかもしれませんがけれども、そのレベルではないレベルでクオリティコントロールをきっちりやって、誰がやっても同じレベルになるように臨床研究もやっているつもりですし、治験でもやっています。逆に言うと、上手な人がやっていたとしても、ブレることも中にはありますから、そうしたロットの違いなども検出しないといけないので、その辺は非常に注意をしております。臨床研究のレベルでは、そのようなものではないかなと思っております。

○末盛委員 京大再生研の末盛と申します。今、澤先生が言われたように、結局、技術的な個人差というのは一定のレベルでは当然あり得ますけれども、それは最終製品の QC のところでカバーすべき問題で、人が代わった、あるいは試薬のロットが変わったときに、歩留が落ちるようなことはあり得るかもしれないですが、最終製品の品質管理基準が正しく設定されていれば、個々人の技術の差というのは十分吸収し得る問題かなと考えております。これは ES とか iPS のバンクを作るところでも同じような問題は生じますけれども、それはリリースするロットあるいはバッチの基準を作るところで吸収できるし、すべき問題と考えております。

○中畑部会長 その辺は定量化できるものもあるし、なかなかできないものもあるし、その中から幾つか、例えば今日議論する造腫瘍性がどうかとか、あるいは無菌性の担保などは今までの基準でもある程度できると思うのです。定量的にきっちり測れるものと、そう

でないものがあると思うので、できるだけ定量的に基準をしっかりと定められるようなものは定めていく。また、その中にどのような項目が入ってくるかということも、具体的にどのような項目をその中に設定するかといったところまでいくかどうか分かりませんが、一応議論の中には入ってくるのではないかと思います。もちろん、ES細胞やiPS細胞の場合はそこで作られた、造腫瘍性以外にしっかりと分化して、目的とする細胞が十分得られるかどうか、その辺をどのような形で評価していくか。その辺りは岡野先生がずっとやられていますので、御意見があればお願いいたします。

○岡野副部長 この間、高橋先生がおっしゃったような karyotype とか、もとの細胞と比べてエクソーム配列での塩基置換がどれだけあるかなど、そこら辺は最終標品、あるいは iPS 細胞としての中間産物でありますけれども、クオリティチェックが大事だというのはもちろんです。一方、ハードの基準をどこまでするかというのは、ノウハウがまだよく分かっていないところがありますから、余りにも非現実的な値をここで定めてしまったら、日本国中、どこのものも使えないということになってしまったら現実的ではないので、これは提案ですけれども、何をチェックしなければいけないかというチェック項目だけでも出しておく。

例えば管理システムがあるか、ダストがどれぐらいになっているか、温度コントロールができているか、そこら辺の幾つかのチェック項目を基準にして、それぞれの申請ごとにそれを見て行って、これはちょっとというように、審査しやすいようにしておく。例えばダストはもっと低くなければいけ

ないとか、それはプロスペクティブにやっていかないと分からないし、コホートスタディをやっていかないと分からないようなところに関しては、何年やっても決まらないし、無理だと思います。今、達成不可能な基準を定めてしまうとなかなか難しいので、項目をきっちりやっていく。

培養技術士も、ある程度トレーニングされているということにしないと、実技試験をやらせるとか、そんなわけにはいかないのです。我々が目の前で見て、「あっ、駄目」とか、そういうわけにもいかないのです。学会等々である程度のトレーニングを受けているということで、先ほど澤先生が言われたような、非常に低い次元の失敗をしているような人ではなくて、ある程度トレーニングをした人が関与しているとか、再生医療学会が認定したような人が実際にメンバーに入っているとか、その程度にしておかないと、次になかなか進まない。やはり、大事なものは最終製品のチェックだと思うのですが、最低限そこら辺のチェック項目を設けて、最終製品でかなり厳密にやるということはどうでしょうか。

○澤委員 正にそのとおりで、岡野先生は再生医療学会の理事ですので一緒にやっていただきたい、人ごとのようにおっしゃらずに、是非一緒にやっていただきたい、むしろ岡野先生にやっていただくかと、今、急に決意したのです。逆に、今ルールがないものですから、ハードルが非常に高いのです。これを言うと怒られるかもしれませんが、骨髄移植の免疫抑制下に投与する細胞と、我々の心臓というのは清潔は必要ですが、オープンエアーの中で、手術室はクラス1万と言いながら、人がちょっと歩くと、すぐ10万になるようなレベルなのです。結局クラス100で大事に培養しても、蓋を開けた途

端に 1 万、若しくは 10 万近いところで貼るわけですから、どこまで要るかという、今、岡野先生が言われたように、今のレベルは求め過ぎていると思うのです。それを企業の方や PMDA の方も、どこまでというのは、多分誰も分からないと思うし、分からない分だけできるだけ高いレベルで安全に、安全にと、極めて高い培養基準に、私どもでも基準がちょっと高過ぎるかなと思っているぐらいなのです。

本当に岡野先生がおっしゃったとおりで、下を決めるのは非常に難しいのですけれども、少なくとも minimum requirement をどう考えるか。それは contamination と造腫瘍性とか、取り違いといった辺りをどれだけ確保できるかということと、追跡調査がどれだけできるか、その辺りをどれだけきっちり決めるかが大事なかなと。それをどこかで決めないと、いつまで経っても最高水準を求める培養になってしまいます。培養技術のコンテストをやっているわけではないのですけれども、どうもそちらに走っているように思うのです。

○岡野副部長 定性的なチェック項目を設けることが大事だと思うのです。今、定量的なことを言っても無理です。

○澤委員 岡野先生、是非よろしく願います。ということで、同じ考えです。

○入村委員 知らないの伺いたいのですけれども、この領域はロボット技術は、今どこまで進んでいるのでしょうか。

○中畑部長 一応 NEDO のプロジェクトも走ってしまして、特に ES 細胞や iPS 細胞、あるいは mesenchymal stem cell (間葉系幹細胞) を使って、人の手を介さないで、ロボットでそれを増やすということ、幾つかの企業あるいは企業グループが参画して、国もそれを支援して、今、進んではおります。ロボットで作った製品をヒトに投

与するといふところにいくまでには、まだもう少し時間がかかるとは思いますが、一応着実に進んではいるという状況です。

○榛村委員 資格の件で、日本人は資格が好きですから人気が出る職種になるといいとは思いますが、資格で縛ってしまって、逆に人材不足、人手不足になってしまうのも、若干危惧されるところです。段階的と言いますか、その検討が必要ではないかということを一言申し添えます。

○岡野副部長 それを再生医療学会でと言ったら、ますます再生医療学会に入らなければいけないことになってしまいますから、そうではなくて、やはり然るべきトレーニングを受けてとか、それもある程度のことしか言えないのではないかと。そうでなかったら、厚生労働省が腹をくくって、国家試験でも作っていかないと、そうはやってられないのだとしたら、ある程度は。榛村先生が言われたように、やり手が誰もいないというのが一番怖いことなので。

○中畑部長 アメリカに比べて、日本はそれを取り扱う技術者の数も質も非常に低いとよく言われます。特に、ES細胞を扱えるような人の人口が非常に少ない、それが1つの問題点だということもよく言われるのですが、できるだけ幅広く、全体の質を上げるとともに、そこに関与できる人口を増やしていくことも必要だと思います。資格を余り厳しくし過ぎると、それが1つの問題になりますので、先ほどからあるように、最初は裾野を広げるような方向がいいのではないかと気がします。その辺は議論の中で、どのような形で織り込むか。最終的にはこれをまとめて1つのものにして出すわけですが、その中にどう織り込むか、また別のときにでも御相談したいと思います。そのほか、

こういう問題も取り扱ったほうがいいのではないか、という何か新しい視点というのがありますでしょうか。

○佐藤臨時委員 アメリカもヨーロッパもまだ直面したことがない問題で、日本が解決しなければいけない問題として、例えば HLA の 3 座ホモのストックを作ったときの製品の同等性といったことは、どのように評価すればいいかということがあると思うのです。どうということかと言いますと、普通のバイオテクノロジー応用製品の場合ですと、例えば、抗体薬やタンパク質製剤などの場合は、製造するときに使われる細胞株、要するに細胞基材というものですが、それが違くと、違う製品と捉えられることが一般的です。

ただ、今回日本がやろうとしている iPS 細胞というものは、原材料となる株自体がそれぞれ違っているわけですので、それを 1 つの製品と見るのか、あるいは生物製剤的に、要するにバイオ後続品のような形で見ていくべきなのか、そういったところについて考えておかなければいけない。そのことはアメリカもヨーロッパもまだ考えていないことですけれども、日本が世界の先陣を切って iPS 細胞を使った医療を行っていかうとするときに、絶対に解決しなければいけない問題であるわけです。例えば、今、議論の中であったような最終製品の規格でチェックする、それでオーケー、それを 1 つの製品として見る形で合理的と考えるのか、そうではなくて、いちいち見なければいけない形になるのか。そういったところについては、ある程度科学的な議論をしていく必要があるのではないかと思っております。

○中畑部会長 それも非常に大事な点です。今、世界的に行われているものとし

て、間葉系幹細胞を使った再生、あるいは骨髄移植などでは GVH を抑えるために免疫抑制に使う場合もあるのですけれども、マスターセルバンクを作った場合、1 人の人から作っているのか、あるいは何人かを一緒にして作っているのか、その辺は確かではありませんけれども、そこから更にワーキングセルバンクという形で増やして、患者さんに使う。そのときに、例えば 1 人の人から作った mesenchymal stem cell とほかの人から作った mesenchymal stem cell は、恐らく FDA などでも同じ製品として扱って審査しているのではないかと思うのです。今後はその辺も調べていく必要があります。例えば iPS の場合は個人の違いというのもありますし、クローンの違いもあって、それをどこまで 1 つの製品として扱っていくかということは、しっかり議論しなければいけない問題だと思いますので、それはいつか議論をするという形で記録していきたいと思います。

○岡野副部長 大変大事な問題で、極論すると、HLA ホモ 3 座と、これとは別の HLA のタイプは違う製品とみなすかどうかとか、もっと極論するならば、1 個 1 個のクローンごとにやるとか、それから出るロット差をどうするか。やっているときりがないと思いますので、どこで定めるかは議論しなければいけないところだと思っています。非常に heterogeneous な間葉系幹細胞でさえ、ある程度製品として認めていくためには、やはり細胞表面抗原で、CD271 が何パーセント以上とか、そういうことをパスするものをもって同一のものとみなして、合格としていくというのは 1 つの考え方だと思います。非常に組合せの多い HLA のタイプごとに、毎度審査が出てくるのもちょっと厳しいかなと思いますので、そこで同一とみなされる科学的根拠があるものに関

して認めていくという方向しか。

○佐藤臨時委員 確かに、ロジックを作っておかないと。

○岡野副部長 そのロジックが十分満たされる作業をやっているのであればいい、ということにすることが落とし所ではないかと思っているのです。

○澤委員 最終製品である程度レギュレートするというのはどうなのでしょう。もちろん、最初のところもそうかもしれないけれども、限りなくやり切らないといけないとしたら、最終製品でもう一度最終チェックをしてという。

○佐藤臨時委員 個人的にはそうなのですが、極論で単純に、安易に流れると、別製品という話に逆になってしまうので、それでいいのだという形で、こういう理由だからこれでいいと言っていないと、逆に、単純に考えていくと、思考停止のまま安易にいくと、別製品という形になってしまうのです。やはり、それは科学的に考えてそちらのほうが妥当だということを説明できるようにしておかないといけないというのはあると思います。

○中畑部長 PMDA にお願ひですが、今、日本では「ケミカルリサーチ」、あるいはアメリカの「オサイリス」などが出していると思うのですが、mesenchymal stem cell を使った再生医療あるいは免疫抑制が、恐らく何人かの人から採った骨髄を使って、そこから mesenchymal stem cell の 1 つの素を作っていると思うのですが、それがどう扱われているのかということ、ちょっと調べていただけますか。もし、分かっていたら教えてください。

○審査員 まだ開発中の品目ですので、全てを出すことはできないと思いますが、調べられる範囲で調べてみたいと思います。

○岡野副部長 今、申し上げたように、一般的には細胞表面抗原等々での何パーセント、何パーセント以上というのと非常にメジャーな遺伝子の発現のある・なし等々で、十分同一性であることが認められたものに関しては、やはり 1 つの製品として認可しているというのが FDA の今までのパターンと認識しております。これ以上はちょっと、秘密を保持しなければいけない義務がありますので、ここままで勘弁していただきたいのですが、考え方としては一応そんなところです。

○中畑部会長 非常に難しい問題でもありますけれども、一応、製品の同等性をどう担保するのか、あるいはどのように区別するのかということは、原材料の段階でのチェック項目や最終製品としてのチェック項目といったものを含めての議論を、是非したいと思いません。

○岡野副部長 既に明らかになっているものに関しては、StemCells, Inc.。胎児由来の幹細胞ですけれども、CD133 と CD24 でそれぞれ何パーセント以上というところで胎児由来と。胎児のドナーは非常に heterogeneous ですが、そこには言及せず、細胞表面抗原のパターンでこういう製品だということで同一性を図っているのです。これはホームページにも出ていることですから、一応そのような考え方になるのではないかと理解しております。

○中畑部会長 これは何回か後のところで、必ず 1 回は議論しなくてはならない問題だと思います。そのほか、いかがでしょうか。

○末盛委員 全部一緒に話していると、話が非常にややこしくなってしまうのですが、治療の形態ですね。移植にしても、1 対 1 自己なのか、1 対 1 他家なのか、他家でも 1 対数例なのか、あるいは ES、iPS で想

定されるように、最終的には 1 対非常に多くなのか。それによっても、当然やるべきこと、見るべきことは変わってきますので、やはり利用の形態というのを分析した上でそれぞれのリスク、あるいは安全性評価をやらないと、1 本で通すわけには、当然いかないだろうとは思いますが。

○中畑部会長　そうですね。自家で使うのか、他家で使うのかというのは大きな違いですし、それに付随していろいろな問題がまた別に出てきますので。

○岡野副部会長　おっしゃるとおりです。今のところ認可されているものとして、J-TEC のものは自家ですが、それ以上に他家のものが今後は製品として出てくる可能性があるということと、それまでなかった iPS 細胞技術のような非常に特殊な技術を使ったものが出てくると。恐らく、この科学委員会のミッションとして、そのような技術的に新しいところについての基本的な考え方をどうするかということは非常に大事だと思います。全ての場合について想定してやることは難しいと思いますが、高橋さんもいますし、少なくとも iPS 細胞標品についてどうするかという決着をつけておくことが、この委員会のミッションではないかと思っております。

○中畑部会長　今後議論する項目として、今 3 つか 4 つ挙がってきておりますけれども。

○澤委員　再生医療と一言で言っても、いろいろな臓器があって、重症度、疾患特質性というのは非常に異なります。そこで常に議論になるのは、ダブルアームできっちりやるのが理想ですが、できるか、できないかというレベルが極限まで来たときです。やはり、ダブルアームでないと、という議論でいくよりは、シングルアームでもきっ

ちりやれる方法を考えるなり、承認の在り方も条件付きかどうかは別として、早期承認の後の、むしろ遠隔成績とかレジストリなどといった形で、安全性と有効性を評価していく。オーファンという形で入れるかどうかはまた別ですけれども、ほとんどがオーファンのようなものも入りますし、日本ではオーファンの考え方が数の違いでいろいろあるので、その辺りの具体的な審査の進め方については、多分 PMDA の方も大変苦勞されているということから、やはり議論していただけたらと思います。

○中畑部会長 前々回でしたか、PMDAの方が今までの審査を1つの例として出されて、ちょっと驚いたのですけれども、非常に少ない症例数でも、一応認可したというのがありますし、今、議論にあった、早期に承認をして、フォローアップを重視していくといった姿勢も、現在は打ち出されてきているということもありましたので、PMDAとしてもそういった方向に今までも向かってきているのではないかと思うのです。その辺について、何かあればお願いいたします。

○坂本再生医療製品等審査部長 まさに御指摘のように、ざっくばらんに本音で語れば、いい臨床試験成績があればあるほど、審査側はありがたい、むしろそこははっきり申し上げておいた方がいいのではないかと思います。ただし、現実的にはブラインドスタディができないようなものについては、事前相談等で状況を説明していただければ、事前にプロトコールを詰めることも可能だと思います。シングルアームでという話をいきなり議論し始めるのはどうかとは思いますが、比較が何もできない臨床試験成績というのは評価の際に難しい状況になりますので、その辺をどのように考えて、こうであれば臨床試験成績が評価できるのではとか、その試験を

実施した後にどのようなエビデンスが出せるかといったところについて、事前に相談がよくできた形であれば、そういうやり方もあると思いますし、おっしゃったようにオーファンのようなものについては、イレギュラーと言うと言葉がよくないですけども、そのときできる範囲でのデータでということはあると思います。しかしながら、ただ、やれそうなのにやらないといったようなお話になってきますと、審査側としても、なぜですかという質問をせざるを得なくなることもありますので、その辺は事前によく整理していただいて、これが一番効果的にエビデンスを出せるといったところが相談等で事前に議論できれば、それがある意味での理想型かなと思います。

○間野委員 今の領域に関して、がんの世界でも大きく変わりつつあって、まさに澤先生が言われた方向に動いております。例えば、ALK の阻害剤でも、米国ではフェーズ 1、2 のデータだけで、フェーズ 3 のデータは一切なしで承認されました。FDA の人と話したことがあるのですが、一般の抗がん剤の奏効率は大体 1 割から 2 割なので、奏効率が 5 割以上で、かつ副作用に致命的なものがない場合には、是非承認したいということでした。

ただ澤先生もご指摘のように、フェーズ 1、2 での承認の最大のウィークポイントは、大きなコホートでの副作用プロファイルが分からないということなので、薬剤承認後にそれをフォローアップしようとしています。ただ、それも余り大規模になると、製薬会社に大きな負担になっているのも事実です。しかし旧来の治療成績が極めて悪い場合で、かつ重篤な副作用がないことがわかった薬剤候補は、できるだけ早く承認しようという方向で FDA は動いていると言っていました。

○澤委員 全く賛成で、その方向だと思っておりますし、PMDAの方々も、近頃はそのような考え方で弾力的にやってくださっていることに感謝しております。臨床研究をどれだけ活用していただけるか、臨床研究をやる側もレベルの高いことを今やろうとしておりますので、それをしっかりやりながらつながるようにして、できるだけ治験申請の承認、若しくは最終的な承認にも参考になれるような、若しくは参考にしていただけるようお願いしたいなど、それは我々アカデミアの努力だと思っております。今、ヒト幹指針が極めて高い、ヒト幹のほうが高いといううわさもありますが、間野先生が言われた方向が、やはり世界の方向かなと思います。

○日下部再生医療製品等審査部審査役 今、澤先生から御指摘がありましたとおり、PMDAの薬事戦略相談などでも、臨床研究のデータを薬事申請にそのまま持っていきたいとおっしゃる先生方がたくさんいらっしゃいます。私どもも、リソースの効率的な運用というのは非常に大事なところだと思いますので、開発の段階から、PMDAのいろいろな相談制度を使っていただいて、そうしたデータを使えるような方向に持っていくことができるように協力させていただければと思っております。

○松井委員 先ほどの話と関係するのですけれども、前回の資料の再生医療に関する薬事法の改正の方向性というところで、今まで議論されているような方向でやっていこうということが書いてあったと思うのです。具体的な有効性が推定されれば、安全性の確認を前提としつつ、条件、期限付で特別に早期承認を与えるということで、市販後の綿密なモニタリングなどをやっていくことになっていますので、その方向性で動いているということでもいいわけです。今後はその中での早期の承認というのはどのような条件で考えたらいい

いか、安全性の基準と品質チェックなどの話が重要だと思うのですが、有効性のエンドポイントなども含めて、まず、その基準について議論し、市販後のモニタリングの体制をどうしていくかに関しても議論していく形になると思います。安全性や品質管理など一連の検討が終わった後に、そういった全体での審査の基準等に関して議論していくのではないかと思います。

○坂本再生医療製品等審査部長 法律改正のお話になりますと、PMDA は直接にはタッチしておりませんので、前回、厚生労働省が公表している資料を御紹介させていただきましたが、そのような方向で動いていることを我々としても伺っているという状況です。それ以上の細かい説明はこの場ではなかなか難しい状況ですが、前回御説明した方向で作業をされていると聞いております。

○中畑部会長 いろいろ御意見がありました。整理をしまして、今後の議論の中に下ろしたいと思います。

<議題2：発がんメカニズムとその検証法>

○中畑部会長 今回は造腫瘍性試験について、間野先生にお話をいただくわけですが、この前挙がってきた中で、分化能のチェックとか、先ほど少し議論のあった品質の恒常性の確保の方向、毒性試験をどこまでやるか、一般的な安全性、自家と他家の問題などいろいろ議論がありましたので、その中から話題を絞り込んで、次回以後に議論を進めていきたいと思います。今回は前回挙がっていました造腫瘍性について、既に議論は始まっておりますけれども、その中の造腫瘍性の試験について、間野委員にプレゼンテーションを御快諾いただきました。本日は間野先生から「発がんメカニズムとその検証法」というタイトルでプレゼンをお

願いたいと思います。その後、造腫瘍性に関する議論を深めていきたいと思いますので、間野先生、よろしく願います。

○間野委員 間野でございます。よろしくお願いいたします。今日は、再生医療における副作用としての腫瘍発生に関して、できるだけ役に立つ形でのプレゼンテーションを考えています。

サイドエフェクトとしての腫瘍発生というのはものすごく大きな問題で、本日のスライドの後の方でも話しますが、遺伝子治療の副作用として白血病が生じたことで、遺伝子治療というフィールド自体が大きなダメージを受けたというのが今の状況です。しかし例えば、悪性黒色腫の薬を使ったら扁平上皮がんができたと言っても、それは極端なダメージにはなりません。なぜなら、もともとの病気の多くが致死的だからです。だけれども、遺伝子治療で、もともと死にいたるような病気ではないもので致死的な副作用が出ると、その領域全体にとって大変大きな問題になります。せっかく日本の iPS を中心とした再生医療を広げるためにも、致死的な副作用というのはデリケートに考えなくてはいけない。そうかと言って、もちろん尻込みをする必要はないのですが、その時点でのベストサイエンスで検証することが必要だろうと思います。

今、多くの方々が思っている「造腫瘍能チェック」というのは、早期の発がんの可能性を予測しているだけで、晩発性の発がんに関しては、何も情報を与えません。ですので、実はそれがとても大事なのだということを今日は理解していただきたい。それをどのように定量的に把握できるのかを理解していただきたいと思います。

スライドを御覧ください。Hallmarks of Cancer、がんの目印ということで、がんには様々な特徴があります。細胞がずっと増え続けるとか、あるいはゲノムの不安定性とか、血管新生とか、免疫システムから逸脱しているとか、がんを特徴づけるものとして様々な特徴があります。

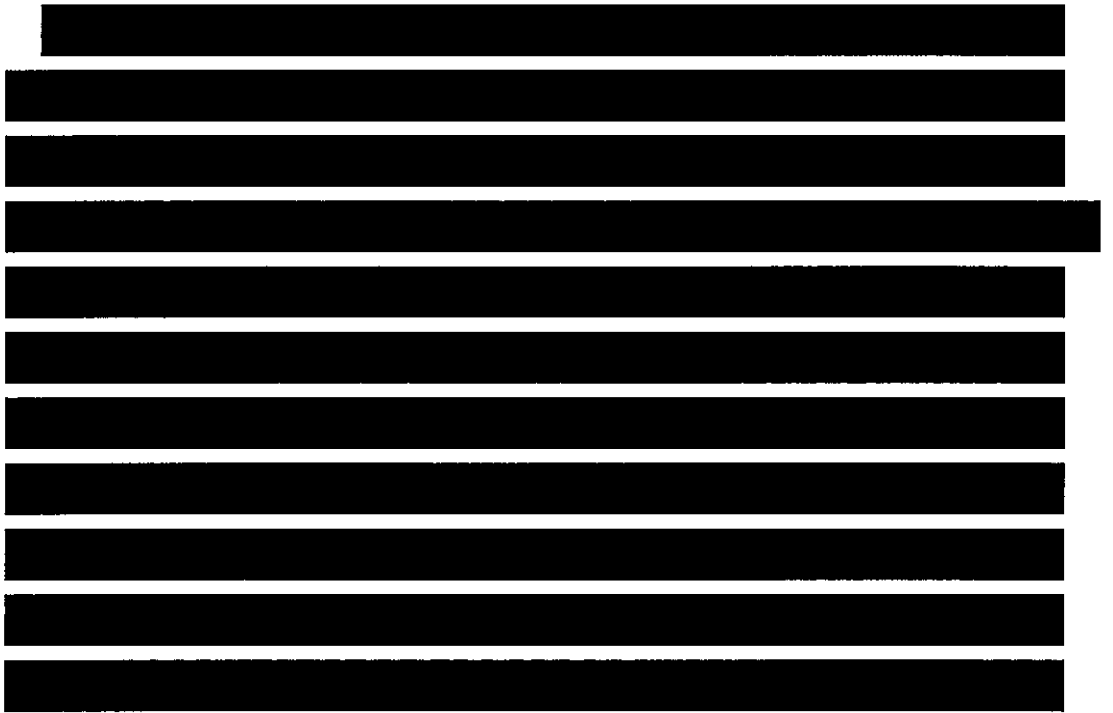
しかし、がんを起こす強い駆動力になると思うのは、これは私の勝手な意見ですが、恐らくこの2つです。

1つは、継続的な細胞増殖を誘導する遺伝子異常。それこそまさに iPS で入れる遺伝子たちです。2番目は、ゲノムの不安定性だと思います。本日の後の方のスライドでお話しますが、ゲノムの不安定性がなぜがんにとって大事かということ、がんの細胞クローンの進化を許すのです。生体内でより適切なクローンが次々とセレクションされることを可能にする一番大きな駆動力はゲノムの不安定性です。

我々は、母親と父親由来の染色体がペアになって1つの細胞が生まれるわけですが、そのときに、例えば99%が死ぬような種だと、もうあっという間にそのような生物は淘汰されますね、次の子供を作るまでに死んでしまうから。でも、がんは構わないのです。がんは1,000個生まれた中の999個は死んでも別に構わないのです。そのうちの1個が、例えば酸素が足りないとか、血管が少ないとか、酸性になってしまう、というような飢餓を乗り越えることができれば、がんが勝てるわけです。1,000倍になるのなどは、2の10乗で1,000倍を超えてしまいます。ですから、がんにとってはゲノムの不安定性を獲得するのはものすごく重要なポイントで、進化の駆動力を得ることになります。臨床の場で実際に出会う白血病、胃がん、大腸がんなど、全てゲノムの不安定性を獲得

していると考えていただいてもよいと思います。

ゲノムの不安定性がなぜ大事か。それは、先ほど申し上げた晩発性の発がんに寄与するからです。ゲノムの不安定性を獲得してしまうと晩発性のがんの発症率が上がるのです。もう少し定量的に議論すると、我々のゲノムの染色体は、 3×10^9 bp、30億塩基対ぐらいあります。正常な細胞が分裂するとどれぐらいの変異が起きるかという、1分裂あたり大体数個です。ですから、 1×10^{-9} ぐらいが我々のゲノムの error rate です。たった3個起きる変異がたまたまヒトのタンパクをコードする遺伝子上に起きて、それがたまたま細胞増殖に関わる遺伝子上に起きて、しかも、たまたま常にスイッチオンにするような変異になる可能性は天文学的に少ない。だから、我々人間は大体寿命を全うできるわけです。そのような不幸が起きる確率は細胞分裂が増えれば増えるほど上がりますから、我々は高齢になるとがんを発症する確率がだんだん上がってくるのです。



[REDACTED]

例えば、がんのゲノムを普通にシーケンスすると、体細胞変異は1がん細胞当たり数万個も見つかります。例えば3万個とすると、 3×10^4 ですから、我々のゲノムが 3×10^9 塩基対だとすると、 1×10^{-5} というのががんのゲノムの error rate なのです。つまり、10万個に1個というのががんのゲノムの変異率です。一方、10億個に1個が我々の正常な細胞のゲノムのエラー変異率です。

でも、がんのゲノムに起きた3万個の変異のうち、タンパクをコードする遺伝子上に起きた変異はぐっと減ります。なぜならば、申し上げたように、ゲノムの領域の中ではタンパクをコードする遺伝子というのは1.3%ぐらいの領域しか占めませんから。その中でアミノ酸を変えるものは更に減るので、1がん細胞当たりの

アミノ酸置換の数は 50~200 個ぐらいと考えるだけであればよいと思います。もちろんこれはがんによって違って、例えば小児の腫瘍などはがんの発症まで時間が余りありませんから、アミノ酸置換は非常に少なく、10 個以下ぐらいしかないのです。我々成人のがんは、がん種によりますが、例えば前立腺がんなどは変異が多いですし、皮膚がんなども多いです。しかし大体 50~200 個ぐらいが我々のがんに存在するアミノ酸を置換する変異の数です。それが、ゲノムの不安定性を使って次々とセレクションされて、それらの変異が溜まっていくわけです。そういうものががんの形だと考えていただければよい。

がんは、臨床の場で発見された後も次々と変異を蓄積して、その後、例えばアドリアマイシン治療をしても、より耐性なクローンが増えてくるとか、グリベックをやっても、やがてそれに耐性になるクローンが増えてくるということを次々と繰り返しながら進化していくというのが、がんの全体像のようなものだと考えていただければよいと思います。

まとめますと、遺伝子治療のときのトラブルを繰り返さないためにも、副作用としてのがんの発生を、少なくともその時点のベストのサイエンスでブロックする必要がある。本日お話する造腫瘍能アッセイで調べられることは、ごく早期の発がんだけで、長い目で見た、本来なら 72 歳になって発症するがんが 36 歳で発症してしまうといったことに重要なのはゲノムの不安定性です。iPS のエクソンの error rate がどれぐらいなのかというのは、実はすごく重要だということを御理解いただきたいと思います。ですから、iPS の経時的なエクソンシーケンスでの error rate の変化は見る必要があるのではないかと思います。

それはそれとして、ごく早期での発がんに関与するかどうかをどのような形でアッセイするかについて幾つか方法を御紹介したいと思います。

1つは、focus formation assay。Focusというのはこのような巣ですが、線維芽細胞を使った focus を作らせるアッセイというテクノロジーです。今日は幾つかテクノロジーを御紹介しますが、それぞれ感度が良いものもあれば悪いものもあり、感度は常に特異性とトレードオフです。この focus formation assay というのはすごく高感度なのですが、逆に偽陽性も多いというアッセイ系です。

線維芽細胞 (fibroblast) を培養皿で飼っていると、全体がこのように一杯になればこれ以上細胞は増えることができません。これを接触阻害 (contact inhibition) と言います。細胞表面にあるインテグリン分子からのネガティブフィードバックがかかって、細胞がそれ以上増えなくなっているのです。ところが、ここにがんを起こす遺伝子が入ると contact inhibition が消失して、全体が一杯になっても増殖をやめないで、そのまま増え続ける。でも、横には増える場所がないので上に増えて培養皿の中に何箇所か小さな塊が出きます。このような巣をスクリーニングするのが形質転換アッセイ、focus formation assay で、ここにはきつとがん遺伝子が入っているだろうと考えられるのです。

アッセイに2週間ぐらいかかります。感度は高いです。なぜ高いかということ、観察期間を延ばせば延ばすほど弱いがん遺伝子を見付けることができるからです。しかし同時にコントロールの正常細胞でも、所々形質転換してしまいます。大体2~3週間がアッセイ期間になります。感度は高いが、偽陽性もだんだん増えてくる

というのが、線維芽細胞を使った focus formation assay の特徴です。

もう少し感度を下げる代わりに特異度を上げようというのが、軟寒天培地での細胞増殖のアッセイです。これも線維芽細胞を使います。線維芽細胞というのは、extracellular matrix に細胞の足をペタッと付けて安定して増えることができますが足場がないと生きていけない。軟寒天培地の中に細胞を入れると足場がありませんから、正常な細胞は増えることができません。ところがその細胞にがん遺伝子が入ると、軟寒天の中でも細胞はぐんぐん増え続けることができます。つまり、足場からの細胞を支持するようなシグナルが入らなくても増えることが可能になります。これを足場非依存性増殖、anchorage-independent growth と言います。これも観察期間は 2~3 週間で、感度は先ほどの focus formation に比べるとぐっと減ります。

Focus formation は正常細胞でも必ずやがてはコロニーが出てきますが、anchorage-independent growth の場合には正常ではまず増えませんが、偽陽性は極めて低い。一方、当然のことながら感度も少し減って、弱いがん遺伝子だと見付からないこともあります。これが軟寒天培地を使った培養アッセイです。感度は中ぐらい、けれども、偽陽性は極めて少ない。

3 番目の方法は、ヌードマウスに植える造腫瘍能アッセイというやり方です。実はこれは接触阻害の消失や足場非依存性増殖の両方を見ています。例えば、線維芽細胞を免疫不全ネズミの皮下に植えてやると、がん遺伝子が入った場合だけ、このように皮下腫瘍を作ります。

この方法は感度が結構高いので偽陽性が多いのです。なぜそうか

というと、観察期間をいくらでも延ばすことができるから。2~3か月も見ていると正常細胞でもやがて腫瘍を作ってきます。したがって多くの場合は1か月ぐらいの観察期間で測定します。

実際にやってみると、これらの実験系のあいだで感度が随分違います。ヌードマウスと一番最初の focus formation は大体同じぐらいの感度で、非常に弱いがん遺伝子も見付けることができます。しかし、偽陽性がある。一方、先ほどの2番目にお話した軟寒天培地のアッセイは、感度が中ぐらいになる代わりに偽陽性がほとんどないという状況になります。その代わりに弱いがん遺伝子は見付けることができない。

4番目の方法が、恐らく一番特異性が高いアッセイ系です。例えば、成長因子、増殖因子があると増えることができるような細胞株を使って、そこにがん遺伝子を入れたときに、成長因子がなくなっても増えることができるかを検証する実験です。これは感度が極めて低い。増殖因子がなくても増えるということを代替できるようながん遺伝子は、ごく限られています。例えば、ヒトのがん遺伝子で一番よく知られているのは Ras ですが、がん化 Ras を入れても成長因子非依存性には増えません。Ras では全部を代替できないわけです。これができるがん遺伝子は、がん遺伝子の中でも非常に強いものでないとできないのです。ですから、一般的ながん遺伝子のスクリーニングには向きません。けれども、強いがん遺伝子を取るには非常に有効です。成長因子要求性を解除、つまり、成長因子が提供するシグナルのほぼ全部を代替することができるようながん遺伝子をスクリーニングするテクノロジーです。これは感度は極めて低い、むしろ低過ぎるぐらいです。がん遺伝子であってもこれで陽性にならないものの方が多いのです。

この図は EML4-ALK の例です。IL-3 というサイトカインがないと増えていけない BAF3 細胞は、IL-3 存在下では普通に増殖しますが、ないと、3 日ぐらいで全滅して死んでしまいます。でも、EML4-ALK というがん遺伝子を入れると、このように、IL-3 がある状態と同じぐらいのスピードで増えていきます。IL-3 が与えることのできるシグナルのほぼ全てを 1 個のがん遺伝子がリプレースすることができるというアッセイなのです。

以上のものが、がん遺伝子が直接入ったかどうかを検出するテクノロジーですが、それでは不十分だということを少しお話したいと思います。少し見にくいのでプリントを御覧いただいた方がよいかもかもしれません。膵臓がんがどのような形で進展するのかを計算したような論文が出ています。膵臓がんの中を、いろいろなセクションに分けて、それぞれのセクションを独立に全エクソシーケンスをする。そこで見付かったアミノ酸置換が腫瘍の中のいろいろな場所で違うのです。それは先ほど申し上げた、全てのがんのゲノムは不安定であって、次々とランダムな体細胞変異が起き続けていることを反映しています。

そこから逆に、起きたアミノ酸置換がどのような系統樹でできてきたのかをシミュレーションすることができます。少し見にくい図ですが、正常な膵臓の膵管上皮に多分最初の変異が起きる。それだけでは、がんにはならず、例えば、死ににくくなるとか、細胞増殖がスイッチオンされるということが起きるのです。でも、それはがんにはなれなくて、ここで多くのものがそのまま死んでしまうのです。そこで、たまたまゲノムの不安定性を獲得するか、次に死ににくくなるような遺伝子変異がたまたま起きたものが、がんへの進化の一步をたどり始めるのです。

ここに「Parental clone」と書いてある、これが初めてがんになった細胞が誕生したときです。それまでに大体 10 年ぐらいは経っているだろうということ、この論文は示唆しています。我々が実際に病院で患者さんのがんを見たときは、臨床的に早期というのは、治癒できるから臨床的に早期ですが、がんのクローナルエボリューションから考えると、もう末期なのです。外科手術で全摘できるから早期と言っているだけのことであって、何 mm とか 1 cm になった時点で、それは悪性細胞クローンのチャンピオンが出現してきているのですから、クローナルエボリューションの立場で考えれば、それはターミナルながん細胞たちです。一番最初の parental clone、がんの形質を備えたクローンができたことは現在のどんなに高感度のテクノロジーを使っても見付けることはできません。この時点では 1 細胞ですから、そこから更に次々といろいろなランダムな変異がまた無限に起き続けて、より強いものが選択されていきます。実際に人間の目で見てもがんではないかと分かるまでに更に 7 年などがかかって、恐らく 20 年ぐらいでがんができてきている。その時点で、実際にはまだ多くのがんは臨床では見付かりませんから、更に新たな変異が起きて、例えば転移をするような能力を持ったクローンが出て初めて発見される。ですから、20~30 年ぐらいかけて、がんは発症してくるのです。

これを駆動している、ドライビングしている力は、先ほど申し上げたように、ゲノムの不安定性なのです。 [REDACTED]

50 個とか 200 個のアミノ酸置換があると申し上げましたが、その中で本当にがんを強くドライブするものは恐らく十個以下ぐらいしかないのでしょうけれども、その中のどれかを iPS の遺伝子挿入が果たしてしまうと、普通の年齢よりも早い年齢でがんが発症するだろうと考えられます。

右の図は同じようなことを乳がんで行った別のグループのデータです。これも見にくいのでプリントを御覧ください。次々といろいろなクローンが出ては消え、出ては消えして、その中で少しでも増殖能力の高い細胞クローンがセレクションされ、やがてがんが見付かったときの、腫瘍の中でのクローンの分布割合を示した図です。我々が臨床で見る腫瘍も実はこのようなヘテロなクローンの集まりです。そこで例えばアドリアマイシンを使うと、よりレジスタントな、ごく僅かしか存在しないサブクローンが立ち上がってきて他のものが消える。そのようなことを実際の臨床の場では見る形になるのです。

右の図は同じようなことを乳がんで行った別のグループのデータです。これも見にくいのでプリントを御覧ください。次々といろいろなクローンが出ては消え、出ては消えして、その中で少しでも増殖能力の高い細胞クローンがセレクションされ、やがてがんが見付かったときの、腫瘍の中でのクローンの分布割合を示した図です。我々が臨床で見る腫瘍も実はこのようなヘテロなクローンの集まりです。そこで例えばアドリアマイシンを使うと、よりレジスタントな、ごく僅かしか存在しないサブクローンが立ち上がってきて他のものが消える。そのようなことを実際の臨床の場では見る形になるのです。

ゲノムの不安定性を獲得するとか、あるいは、がん遺伝子を導入してしまうというのは、必ずやがんの発症をドライブします。ですから、この前のときにお話したような、

今、申し上げた、後期の発がんのためにはゲノムの error rate などのことが重要だという 1 つのデータです。X 染色体連鎖重症複合免疫不全症、X-SCID という、ヒトの遺伝性疾患があります。小児科の先生はもちろん専門ですが、IL-2 というサイトカインの受容体遺伝子の先天異常によって免疫不全になった子供がいます。その方たちに、壊れている IL-2 レセプターの γ 鎖を、レトロウイルスを使って入れようという遺伝子治療が行われました。患者さんの血液から比較的未分化な細胞を取り出して、そこに正常な IL-2 レセプター γ 鎖をレトロウイルスを使って遺伝子導入します。そうすると 10 名中 9 名が奏効して、輝かしい治療成績だったのです。ところが、それから 3 年後に、9 名のうち 2 人の患者さんに T 細胞性白血病が生じたのです。大問題で、これで遺伝子治療というフィールド自体が大打撃を受けたトラブルでした。

レトロウイルスはホストのゲノムに組み込まれますから、恐らく組み込んだ所に重要な遺伝子があるだろうと考えて調べたところ、予想どおり、この 2 人の患者さんのウイルスが入った箇所は同じでした。つまり、クローナルセレクションがかかっているのです。

組み込まれること自体はランダムに起きますが、いざ腫瘍になったときには、その中で特定の所に組み込まれたものが共通に出てきたのです。実際これは、LM02 という遺伝子の近傍にレトロウイルスが組み込まれて、LM02 の発現が誘導されて、それが 1 個のがん化ヒットになったわけです。もともと免疫不全だったので免疫力が低下していますから、免疫によるサーベイランスも落ちている状態で LM02 が入ったこと、それから、IL-2 レセプターが入るとこれももちろん増殖を誘導しますから、その 2 つが入ったことが 2 ヒットとなって、本来何十年もかかるがんが短い期間で発症したのです。

ここで気を付けないといけないのは、発症までに 3 年かかっていることです。つまり、遺伝子導入をしてから数か月後に発症したわけではなくて、3 年かけて発症しているのです。それは何を意味するのか。それは、他の付加変異が起きて初めて白血病が発症したことを示唆します。LM02 が入ったことと γ チェーンが入ったことに加えて、残りの変異が溜まるまで、3 年かかったわけです。

このようなことは、先ほどの造腫瘍能アッセイでは見付けることは不可能です。先ほどの造腫瘍能アッセイはもちろん必要ですが、それでは決して十分ではないということを明瞭に物語っています。ですから、こうはならないということが、その時点のベストサイエンスで担保できないといけないのです。

ただ、1 つ良いことは、これはレトロウイルスなので必ずホストに組み込まれるのです。今使われている iPS は transient に遺伝子を導入するだけですから、ゲノムに遺伝子が組み込まれる確率はレトロウイルスに比べれば遥かに低い。それでも、哺乳類細胞にプラスミドを導入すると、恐らく 10^4 に 1 個ぐらいの割合でホ

ストのゲノムに入りますから、iPS 細胞にそれが入っていないと
いうことを証明することはとても重要だろうと思います。

もう 1 つの重篤な副作用の例で、細胞の増殖に関係する BRAF と
いう酵素の例をお話しします。メラノーマ、悪性黒色腫の約半数
で、BRAF という酵素が活性型になるようなアミノ酸変異が生じて
いることが分かりました。600 番目のバリンがグルタミン酸に変
わるという変異がメラノーマの半分ぐらいで存在するのです。こ
の悪性黒色腫に BRAF の阻害剤を使うと奏効率が 7 割ぐらいになり
ますから、すばらしい治療効果です。ところがその臨床試験にお
いて、扁平上皮がんが 21% という高頻度で発症することがわかり
ました。

こうして発症した扁平上皮がん 6 割に、驚くべきことに、Ras の
活性型変異が存在していたのです。詳細は省きますが、実はこの
Ras の活性型変異は、BRAF 阻害剤が生み出したものではなくて、
もともと患者さんの皮膚に一定の頻度で存在しているものだった
のです。何を意味しているかということ、私たちの体には、恐らく
ここにいらっしゃる中で 50 歳以上の方は全員どこかに Ras は活性
化している細胞があるのです。でも、我々の多くは人生の中で皮
膚の扁平上皮が発症しないままで天寿を全うすることができます。
それは、付加変異が溜まってこないから。それぐらいがんはなり
にくいものなのです。ところが、BRAF 阻害剤で BRAF 活性がプロ
ックされてしまうと、ネガティブフィードバックループが消えて、
BRAF 以外の RAF ファミリーが活性化されてしまうのです。その結
果、皮膚の中にたまたま Ras の変異が入っているものは、そこに
がん化ヒットが起きることになって扁平上皮がんになってしまう
のです。もちろん全部ががんになるわけではなくて、扁平上皮が

んもあるし、扁平上皮の良性腫瘍になる方もいらっしゃいます。良性であれ悪性であれ、起きた腫瘍の過半数は Ras の活性型変異があります。

最後のスライドです。ヒトにおける多くのがん種は、恐らく数個から 20 個程の増殖に強く寄与する遺伝子変異が溜まって生じます。少し分かりにくいかもしれませんが、ヒトのがんのゲノムに起きるアミノ酸置換は 50~200 個ぐらいですが、それらはクローナルにセレクションされてきたものなので、ある程度はがん形質に寄与するのでしょうかけれども、実際にダイレクトに発がん原因になるものはそのごく一部です。恐らく 10 個以下が、それぞれのがんにおいてダイレクトに発がんに関与していると思われる。

各遺伝子変異の増殖への寄与率も様々です。それが数十年かけて、膵臓がんのようにサイレントな臓器に起きるがんであっても、計算によると 30 年かかります。がんのたねから進化して臨床で見る

がんになるまでに数十年かかっているのです。ですから、どんながんであれ、早期であってもそれはもう、ゲノム異常としては進化チャンピオンなのです。

[REDACTED]

○中畑部会長 ありがとうございました。それでは、いろいろ御質問はあろうかと思いますがいかがでしょうか。

○豊田委員 非常にためになる講演をありがとうございました。ちょっとお聞きしたいのですが、特に晩発性の件に関してですが、今の造腫瘍性の試験というのは、主にいわゆる細胞の能力というか、細胞が持つポテンシャルが中心になるのですが、実際、そのものに関して、いわゆる個体レベルのがんですと、細胞の能力プラス環境というのが非常に大きい。むしろ、環境のほうが大きいと思うのですが、今回、こういう変異率で晩発性が起こるということでお話があったのですが、それと個体が持つ環境との関係はどういう感じになりますか。

○間野委員 例えば、腫瘍の周りの fibroblast や、あるいは腫瘍の周りの免疫細胞が、一部のがんにおいては必須なものもあるのです。それは、そういう環境に最もフィットするような細胞クローンがセレクションされるのです。セレクションされるときに、がん側のゲノム変異で、例えば、特定のサイトカインを発現するようなクローンができて、それが周りの免疫細胞を自分の所に集めてきて、そこから炎症性サイトカインが出て、自分のがん細胞の NF- κ B が活性化されるとか、そういう相互作用が起きるのですが、それはいつもがん側の進化に得なものがセレクションされていきます。

先生がおっしゃるように、造腫瘍能アッセイでは、それを見ることはできません。本当にそれを見たければ、やはり動物での自然発症実験しかないと思うのです。例えば、サルとかブタとか、そういう大型動物で iPS を使って 2 年とか 3 年の期間で、それがやがて腫瘍ができるかどうかということをチェックするというのが、恐らく必須になると思います。ただ、そのベースにあるメカニズムは、今日お話したことそのもので、クローンなセレクション、そのときの環境で、得になるようなクローナルがセレクションされて、fibroblast と相互作用するわけです。つまりそういう特性を持った細胞クローンがセレクションされているので、ドライビングフォースはがん側にあります。しかし、おっしゃるとおり、それを今日お話したような系で発生できなくて、大型動物を使ったような実験が必要になるのです。

○豊田委員 iPS なり、ES なりというのは、自家、あるいは免疫がないような形で入れるというのが前提としてあると思います。一方で、ES とか iPS もそうですが、他家で入れる場合免疫抑制剤が必要になってくる。一般的に、初期のがんの段階では免疫に引っかかって、そのがんが消失する。iPS はそういうリスクがあれば、逆に他家で入れてしまって、いざというときに免疫抑制剤を外してしまって潰すという方法も無きにしもあらずです。一方で免疫抑制剤を使って免疫が抑制されると、自家に入れるときと比べて、逆にがんになる可能性が高くなる。その辺の免疫が抑えられた場合の、不安定性の細胞の増殖の発症率との関連性は分かっているのですか。

○間野委員 それも重要なのですよね。本当のことは誰も分かりませんが、私は免疫抑制というのは、先ほどの何個もあるヒットの 1 つに十分なると思います。というのは、多くの腫瘍は、ホストの免疫アタックか

ら自分を守るために、制御性 T 細胞を自分の周りに集めて、免疫攻撃が自分に働かないようにしているのです。そのような免疫をブロックする PDI 抗体とか PDL1 抗体というのが有効であることが示されましたが、取りも直さず、免疫系から逃げることが十分な 1 ヒットになっていることを意味していると思います。

○岡野副部長 今の点は非常に大事で、そもそも iPS 細胞ストックというのは他家移植を前提としていますが、免疫抑制が限りなく少なくなくて済むように、HLA の 3 座ホモということで、他家移植ですが、比較的ホストに近いものを選ぶ。その場合、何を優先して検討するかというのは、かなり慎重な議論があると思いますし、iPS 細胞そのものを治療に使うわけではなくて、iPS 細胞を分化させた細胞を使うと。その分化した細胞において MHC がどの程度発現しているかというのも、細胞によって違いますので、かなりそこは難しい議論になりますが、いかがでしょうか。

○間野委員 実際に、例えば白血病の治療で骨髄移植をやって、ものすごく強い免疫抑制を使っているわけですが、それ自体で多くの場合にはがんにはならないわけで、必ずしもアロで免疫抑制を使うからといって、がんになるとは限らないわけです。しかし、先ほど申し上げたように、恐らく、きっと 1 ヒットにはなります。それ以外のヒットが減るようにすることが何よりも大事です。

たとえばごく僅かでも、MYC 遺伝子が入った細胞がいれば、すごく強い 1 ヒットになるかもしれません。したがって iPS 樹立で導入するような遺伝子がゲノムに組み込まれないことは、その時点での最も高感度なテクノロジーで排除する必要があると思います。

○岡野副部長 そうすると、シーケンシングしている細胞のポピュレーションが一体何かというのはすごく大事ですよ。ですから、当

然 1 個の細胞からシークエンシングしているわけではないので、X フォーム解析すると、同時に超高感度の PCR がかなり intensive する必要があると。

○間野委員 次世代シークエンサーの error rate というのは大体 1% です。その 1% のエラーは、ほとんどランダムですが、その中の更に 1% は繰り返し生じるエラーです。つまり、シークエンサーで使うポリメラーゼなどで、特定の配列にエラーが入りやすい。まとめると、100 倍の更に 100 倍なので、 10^4 に 1 個は繰り返し生じるエラーが出るわけです。ということは、1 万個以下の細胞に存在するマイナーなクローンというのは見付け難いのです。次世代シークエンサー自体の error rate が 1 万個に 1 個ですから、それより更に少ない変異というのは、次世代シークエンサーのエラーなのか、もともとちゃんと変異が生じている細胞がいるのか区別できないわけです。

○岡野副部長 今、我々は論文を投稿しているところですが、やはりリプログラミング程度と、それが標的となる遺伝子には P53 のように、ゲノムの安定性に関わる遺伝子が非常に多いと。

○間野委員 そうですね。

○岡野副部長 ですから、多分、iPS 細胞の初期のパッセージをする間にリプログラミングが進むという話をしていますよね。かなり、幾つかのパッセージしたところで何点か調べていかないと、なかなかそこは判定が難しいと思うのです。

○間野委員 そうですね。

○岡野副部長 大型動物を使って 2、3 年ということですが、大型動物を使う場合、やはり、最終標品を、その場合 xenotransplantation になりますよね。その場合、免疫抑制をずっと動物にかけて

2、3年、動物がもつかという問題も出てくると。

最近は言わないのですが、大型動物で同じようにして、プリパレーションした細胞で、要するにゼノではなくて、アロでやれとか、いろいろなことを昔はFDAが言っていたようですが、その辺はどう考えたらいいのでしょうか。結局、動物実験を使う限りにおいて、臨床試験における免疫学的環境というのは再現できないから、いつも悩ましいと思うのですが。

○間野委員 私は専門家ではないのでよく分からないのですが、行政側からすると要求されるかもしれませんね。

[REDACTED]

○中畑部会長 高橋先生は、残念ながら体調を崩されて今日は来られていないのですが。

その辺は非常に重要な問題ですので、iPS細胞は、高橋先生がこの間言われたように、最初はレトロを使ったりして遺伝子導入をしていたのですが、今はプラスミドを使って、遺伝子に組み込まれないように、間野先生が言われるように、プラスミドを使ってやったとしても、ごく僅かは遺伝子に組み込まれる可能性があるかと。

高橋先生が言われるように、一応、iPSは1つの細胞に恐らく

由来するだろうということで、それは多くの方も言われていますので、そうすると、1個の細胞がずっと継続的に増えていくということで、その過程をしっかりとチェックして、そこに危険な部位に組み込まれたクローンがないかどうかということの詳細に検討していくと。詳細に検討する技術として、今、次世代シーケンサーでやるだけでは不十分だということで、それにプラスして、もっとチェックをするような新しい手法をそこに加えるべきだと。

○間野委員 もし本当に単一クローン由来だったら、一番最初のファウンディングクローンの特徴は、全ての細胞クローンに引き継がれるでしょうから、シーケンサーでやっても別に大丈夫なような気がします。

○岡野副部長 1回は、私はサブクロニングがいると思うのです。最初にできてきたiPS細胞のコロニー、実はオリゴクローンなんだという論文もありますから、この間質問しましたが。少なくとも、サブクロニングして、そこには残ってないと。サブクロニングしたものにおいて、プラスミドが残ってないというのは、調べる点で大事ではないかと思います。

○間野委員 それはすごく重要だと思います。

○中畑部長 もう1つは、先ほどのゲノム不安定性ということが、iPSでパラセムナにしても、幾つかの因子を導入したということに伴って起こる現象と、もう1つは、培養していくことに付随して起こるゲノムの不安定性ということで、それを区別しないといけないと思います。もし、培養に伴って起こるゲノムの不安定性が、短期は大丈夫でも、長期のがんに関係するということになると、そこはどうチェックをしていくか。これはiPSに限らず、ESでも、あるいは体性幹細胞でも培養するわけですので、実際、体

性幹細胞でも、間葉系幹細胞で継代を重ねると、染色体に異常が起こるといふものは、論文としては10年も前から出ているわけですので、その問題をどう区別して、今後やっていくかということですか。それについて、先生はいかがでしょうか。

○間野委員 恐らく、先ほどの間葉系幹細胞の染色体異常がセレクションされてくる件も、それが *de novo* で生じたという人たちと、もともとマイナーなポピュレーションにいたのが、培養環境下に適したものがセレクションされてきただけではないかという議論になったと思うので、なかなか結論の得られない問題になる気がします。

[REDACTED]

○入村委員 議論を整理するという意味も含めて御質問です。まず1点は、ゲノムの不安定性というものは、簡単に定量することができるか。できたら、その方法を開発して、それを使うのは非常に大事なような気がするのが1点です。

2点目は、iPS細胞はどうも不安定であることは確からしいですが、この不安定であることは、ゲノムの不安定性に基づくのかどうか。そこはどの程度分かっているのか。つまり、iPSはフェノタイプとして不安定であることはもう明らかです。

○岡野副部長 そこは私は今論文を書いています、当初のリプログラミングは、非常に完全に近い iPS 細胞はゲノムとしても安定で、不完全なものは、コピーナンバー、バリエーションがどんどん出てくる。ですから、もともとの iPS 細胞のクオリティーは

どれぐらいのものか、というのを調べるのはすごく大事なところだと思います。

iPS 細胞だけではなくて、ポイントは、特定の細胞に誘導したときの CNV が現れてくる可能性があります。最終標品としてのゲノムというのは、やはり、どこかに入れて。

○間野委員 何で CNV が出るのですか。

○岡野副部長 1 つは、多能性を維持するために、Nanog の領域のコピー数が上がるとか。

○間野委員 特定の箇所でしょうか。

○岡野副部長 特定の所です。がん抑制遺伝子に、こういう CNV が起きた場合は百発百中で当然腫瘍は出ますよね。それはクローンによっては、そういうことは実際起きます。

それが起きないクローンもあると。ですから、そこはきちんと、それこそ現在の科学で調べられる範囲は調べなければいけないですよ。

それと長期にわたる免疫不全動物、あるいは大型動物における腫瘍原性を見ると。やはり、併用するのは重要ではないかと思っていますのですが。

○間野委員 ゲノムの不安定性というのは、様々な形で起きて、一番定量しやすいのは配列変異率だと思うのです。後もう 2 つあって、1 つは染色体の構造異常です。転座をしたり、切れたり。もう 1 つは、エピゲノムの異常が多いのです。メチル化が。しかし、それは異常なのか、分化に伴うものなのかということが、この系の場合には非常に難しくなりますから、少なくとも、測定が比較的簡単な変異率は確認するのが望ましいと思います。やはり、染色体の転座についても核型を最初はチェックしたほうが良いような気がしま

すが。

○岡野副部長 ホールゲノム。

○間野委員 全部のことをやる必要はないけれども、今回これから人に配って臨床応用するということをするためのプロジェクトの1つとして、iPSのゲノムの不安定性を検証するプロジェクトという形で、例えば、10ラインとか20ラインについて、3ポイントか4ポイントでのフルゲノムを読んでもいいかもしれません。

○岡野副部長 それは東大の辻先生も結構おっしゃっているところで、やはり、エクソーム解析に比べて100倍の情報量があると。例えば、発がんに必要なエンハンサー領域のミュートーションはどうするのですかと。全部についてやれというわけではないですが、最初はどの程度起きるのかというのは、治療用に使えるようなキャンディデートの細胞が出てきたときに、まさにそれは調べてもらって、今の科学の段階では大丈夫だというお墨付きがあったら、それは進めていく形になるのではないですか。

○間野委員 恐らく配列変異率と、染色体の構造異常というのは、どうも違う因子が働いているみたいなので、やはり、最初はトライアルプロジェクトとして、全ゲノムと全エクソン解析の両方をやったほうがいいかもしれません。

○中畑部長 実際、iPS細胞ストックがもうじき作り始められるでしょうから、そこで今日のようなことも折り込んで、最初に作られるのはトライアルという形で、実際の臨床にはいかないと思います。そこでどういったことがチェックされるべきかというようなことも、その中で。

一応、できるだけ検討するように伝えておきますので、また

いろいろ問合せがあると思いますので、よろしく申し上げます。

ほかに御質問はありますか。

○森尾委員 大変勉強になりました。今の話は iPS の話で、体性幹細胞ではないと理解してよければというのは 1 つの願いです。エクソームとホールゲノムということがあったので、そのことが 1 つです。

あと、iPS からの最終製品にしても、1 つのミューテーションがあるといけないという議論になると、どのぐらいの細胞をインプットして検査するかという話がきつと出てくると思うのですが、その点に関しての御意見は、error ratio を考えると、1 万個を調べればいいのか、どうかということですが。

○間野委員 全エクソンを 1 万倍の重複度で読むというのは、なかなか難しいので、やはり数千倍の重複度で読むのが現実的かもしれません。

○森尾委員 先生としては、むしろ error ratio とかミューテーションレートのほうが大切だろうという考え方なのですね。

○間野委員 そうです。数学的にどこのエンハンサーにミューテーションが入るとがんが起きやすいかなんて分からないわけですから、それを議論するよりは、例えば、iPS ゲノムの変異率と正常細胞ゲノムの変異率が統計的に有意に差があるのかを確認するということにならざるを得ないと思います。

○岡野副部長 本当にクローナルだったらホールゲノムで、トランスジーンの断片でも分かりますよね。

○間野委員 本当にクローナルだったらいいと思います。

- 岡野副部長　ですから、1回はホールゲノムでやったほうがいいですよ。
- 森尾委員　もう1つが長期的な影響ということで、例えば、個体差です。もともと p53 のヘテロがどの程度の頻度か分からないのですが、ATM のヘテロのミューテーションのヘテロというのは、必ず 100 人とか 200 人に 1 人いらっしゃいますので、そういうのをドナー選択に影響をさせるべきかどうかということに関しておうかがいできればと思います。ちょっとややこしい議論になってしまい申し訳ないですが、どういうふうに、どのぐらいリスクが上がると考えられますか。
- 間野委員　それはないほうがいいですが、どうなのですかね。BRCA1 が壊れている人の乳がんと卵巣がんの発症率は高いですから、要するに、危険度がどれくらい上がるかですよ。
- 森尾委員　言わないほうがよかったかもしれませんね。
- 中畑部長　なかなか、今日、この問題を一定の方向に行くのは難しいものです。
- 佐藤臨時委員　今の森尾先生のお話で、今日は造腫瘍性のお話なので、造腫瘍性のリスクをどうやって下げるかというお話でしたが、医療全体として見た場合に、例えば、今現在、可能な科学的な技術で評価するというのがあって、それ以上のものは評価できないわけです。がんが発生してしまった場合のマネジメントをどうするかということでカバーすることが大事です。要するに、多分、がんのリスクをゼロにしなければいけないというお話ではなくて、今の現在の科学で可能な範囲内でそれは提言すべきであって、その中で残っているリスクに関しては、何かリスクマネジメントのシステムを作っておかなければいけないというところが、多分大事ではないかと私は考えます。

今日のお話はもちろん造腫瘍性のお話なので、それをどうやって下げるかということですが、リスクマネジメントの考え方がないと、いつまでも下げるだけの話になってしまって、エンドレスになってしまう危険性があるので、その辺は注意しておかないといけないと思います。

○中畑部会長 ちなみに今、将来 iPS を使ってあるいは ES を使って、再生医療を目指している先生方や皆さん、もし万が一、一応動物実験などもやって、今の科学でいろいろなことをやって、その上で患者さんに投与して、それでももし腫瘍ができた場合は、それに対してどう対処するののかも、最初から皆さんいろいろなことを考えられていますので、当然。ここの中での議論にそれを入れるかどうか。

○岡野副部会長 今日は恐らくプロスペクティブにがんができるかどうか、どこまで現在の科学でできるかどうかというところで、それで予見できないがんも当然、がんではなくて、良性腫瘍かもしれないし、その場合どうするかというのは、それぞれの臓器や病気によって全然違いますので、その場合に関する方策をきっちりやるということを、申請に当たってのルール化とか。例えば、それぞれ個々の問題については申請ごとに考えていくことにしたらどうでしょうか。

○中畑部会長 岡野先生に非常に有益なお話をいただいて、今日は全て結論を出すところまでいきませんので、この問題は次回、あるいは次々回ぐらいに、高橋先生も交えて議論を続けて、恐らく夏ぐらいまでにはある一定の方向と結論を出さないといけないと思いますので、あと数回の間には議論を煮詰めていきたいと思います。

< 議題 3 : その他 >

○中畑部会長 議題 3、「その他」外部有識者の招聘に関するルール作りの提案について、資料 5 を御覧いただきたいと思います。当専門部会でも、外部の有識者に専門部会で話をしてもらいたいという意見が出まして、具体的に個人名も挙がっていました。例えば、前回、特に CPC に関する問題などは松山先生に聞いたらどうかというお話がありました。科学委員会では、専門的議論を深めるために、外部有識者が適宜意見交換できるのは非常に重要であると考えられます。一方、一定のルールに基づいて、招聘する必要があると思います。

そこで、資料 5 を御覧いただきたいと思います。「外部有識者の招聘について」という欄があります。ある一定のルールに基づいて、特に利害関係の問題は非常に大きな問題ですので、ある一定のルールに基づいて招聘するという事で、親委員会で一応議論をしていただきたいということで提案をしたいと思っています。資料 5 の趣旨で何かコメントがありましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田事務局長 事務局から少し補足させていただきます。今、部会長の御指摘のとおり、資料 5 については、基本的には親委員会のほうでルールを決めてほしいという部会からの御提案です。その中で、下のほうに「事務局として考えられる選定要件」というものが書いてあります。簡単に申し上げて 3 つ書いております。1 つ目は「医薬品、医療機器に関し優れた学識経験を有し、公正かつ適切な判断が可能な者である」。2 つ目は「秘密保持等を当然厳守できる人である」。3 つ目は「利益相反のことについて、回答を提出していただける方」。こういう

形にしたいと思っております。

ただ、最後の「ただし書」にも書いてありますが、場合によっては、製薬関係等の企業に直接雇用されている方を、外部の方としてお招きすることもあるかと思えます。その方の場合には、直接雇用されていますので、当然、その方の年間報酬額というのは求める必要はないのではないかと、という事務局としての整理です。いずれにしても、こういったものを親委員会でルールとして決めていただければどうかということだと思います。

○中畑部会長 何か御質問はございますか。

○岡野副部会長 ものすごいエキスパートがある製薬企業に雇用されている方でも、その方の御意見が非常に大事な場合は、やはり、アメリカなどでは最初からディスクローズして、自分はこうこう、こういう会社の Equity を持っているとか、最初に言って、その人の意見を聞く。そのような透明性を図ることをルールにすればよろしいのではないかと思います。今回、この委員を選ぶとき、ほかにも、ここにもと全員選んでいるとキリがないわけです。例えば、レギュラートリーサイドで主要か、どうするかとかいう人は特化です。今、具体的に松山さんとか、もっともっとお入りいただきたい方はいらっしゃるのですが、少なくともこのメンバーでいくということになりましたが、いろいろな方がいらっしゃいますので、広く意見を聞くために、そのような透明性を図るということはどうでしょうか。それを是非親委員会とか内海本部長に決めていただければと思います。

○中畑部会長 貴重な御意見をありがとうございました。ほかにはいかがでしょう

うか。いずれにしても、3月18日に親委員会が開かれますので、その議題として取り上げていただくという方向で、できるだけ外部の方でも有益な情報が得られる方をお呼びして、ここの部会としての方向を決めていきたいと思っておりますので、そういう方向にさせていただきます。本日の専門部会の議事はここまでとします。ほかに事務局から何か御連絡がありましたら、よろしく申し上げます。

○坂本再生医療製品等審査部長 先生、資料6をお配りさせていただいておりますので、ごく簡単に御説明をさせていただければと思います。資料6は、原薬等登録原簿というものに関する資料です。「ドラッグマスターファイル」、「MF」と略されておりますが、関係の通知が昨年の暮れに一部改正されております。ポイントだけ御説明いたします。上の方のスライドの※のところにありますように、培地や培地添加物等が登録の対象になるということです。下の方にありますように、培地等に関しては、これまでノウハウ等があるということで、その情報がなかなか開発者側に入らなかったこともあるように聞いておりますが、そういう場合には、直接審査側に培地等の情報を登録していただいて、審査等に活用するということです。これは既にある制度ですが、そういう制度の対象として、培地等が入ることになったということです。

最後に書いてありますように、今まで医薬品関係のご経験の少ない方が、培地等の関係者には多いようですので、最後のところに「相談にも応じる予定」と書いておりますが、既にもう相談に応じておりますので、使っている個別の培地成分等の情報が入らないが、審査側には開示できるということであれば、こちらの方で相談や対応ができると思っておりますので、よろしく願いいたします。簡単に御

説明いたしました。もし御不明な点などがありましたら、当部まで問合せしていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。何か御質問はございますか。培地もパテントを持っていて、問合せもなかなか明らかにしてくれないことが多いのですが。

○岡野副部会長 培地と iPS はトランスフェクションの agent なのです。成分を明らかにしない所が結構多くて、何とかのヒストンとか、何から取ったヒストンとか、さっぱり分からないので、教えろと言っても、絶対に教えなくて。そういうのもあり得るということですよ。

○坂本再生医療製品等審査部長 審査側にも教えないと言われると困ってしまうのですが、審査側には出せるが、ほかの会社等には出さないというようなものであれば、この制度を活用可能ですので、個別に御相談に来ていただいたほうが早いかなと思いますので、もしそういうことがありましたら、こちらに相談に行くよという話をいただければと思います。

○吉田事務局長 後は事務局からです。連絡事項の前に、議題 2 の関係での取扱いについての御提案です。先ほどの間野先生のお話の中でも、何度も前回の高橋先生のお話を引用されております。その内容というのは、いわゆる未公表のデータも含めた内容の部分もあるかなと思います。あるいはその後の議論の中でも、かなり未公表の部分のデータの発言もあったかなと思いますので、最終的な議事録を公開するときには、部分的にマスキングするのか、全体をマスキングするのか、その辺は少し御意見をいただきながら整理させていただいた上で、公表の手続きをとらせていただきたいと思います。そういった形によろしゅう

ございますか。それでは、そんな形でやらせていただきたいと思います。

次回、第5回の部会の日程については、前回各先生方の御都合をいろいろお聞きしたところ、月曜日の午後か木曜日の午後かという感じだったかと思うのですが、例えば、月曜日の午後辺りで、確か岡野副部会長が月のうちでどこかは悪いのだけれどもというようなお話がございましたので、よろしければ、月曜日の午後辺りを軸に、日程をある程度固めさせていただけると。

○岡野副部会長 2週に1回は駄目ですから。

○吉田事務局長 基本的には月曜日の午後を中心に調整させていただきますが、その辺りはまたメール等で御連絡させていただきます。以上です。

<閉会>

○中畑部会長 それでは本日の専門部会はここまでとさせていただきます。どうもありがとうございました。