

第4回科学委員会

日時 平成25年8月20日(火)

16:00～

場所 PMDA会議室1～5(6階)

< 開会 >

○入村委員長 それでは、定刻になりましたので、第四回科学委員会を開催します。

本日はお忙しい中、また、本当に暑い中を御出席賜りまして、ありがとうございます。まずは事務局のほうから、委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

< 委員出席状況確認及び配付資料確認 >

○吉田事務局長 委員の出席状況から御報告申し上げます。本科学委員会でございます

ますが、16名の委員のうち、ただいま11名に御出席いただいております。赤池先生と森先生は御出席の予定でございますが、若干遅れているようです。現在、過半数の11名の委員が御出席ですので、設置規程第7条の規程に基づいて、委員会の成立をご報告致します。

引き続きまして、PMDAの人事異動について御紹介させていただきます。理事(技監)の北條泰輔です。技術総括・安全担当です。次に、理事の重藤和弘です。総合調整・救済担当です。それから、総括調整役の松岡正樹です。

続きまして、配布資料の確認をさせていただきます。お手元のほうに、座席表、資料取扱区分表があるかと思います。それから、議事次第、資料目録がありまして、その後、資料1ということで、これまでの専門部会の活動状況についての資料です。資料2としまして、「細

胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ(案)」です。参考資料 1、科学委員会の名簿です。参考資料 2 は科学委員会の設置規程です。参考資料 3 としまして、専門部会の規程です。なお、本日の資料ですが、取扱いが全て「その他」の区分ですので、お持ち帰りいただいて結構です。不足等がありましたら事務局のほうにお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。では、以上でございます。

○入村委員長 実はまだ 1 つ配布物がありまして、『Nature Medicine』の PERSPECTIVE は最近出たものだそうですが、こちらも御確認ください。

本日は、まず議題 1 として、前回の親委員会後の専門部会の進捗状況を報告していただいて、質疑・意見交換を行いたいと思います。その後、先ほどの資料にもありましたが、細胞組織加工製品専門部会において、造腫瘍性に関する議論がまとめられていますので、これは報告という形で科学委員会から PMDA に提出するものですので、質疑・意見交換を行いたいと思います。よろしいですか。

<議題 1：科学委員会専門部会の活動報告について>

○入村委員長 議題 1 に関してですが、医薬品・バイオ製品専門部会、医療機器専門部会、細胞組織加工製品専門部会の順に、各専門部会長からそれぞれ現状報告をいただいた後に質疑を行いたいと思います。まず医薬品・バイオ製品専門部会、これはほとんどが合同開催の形で行っていま

す。山本部会長、よろしく申し上げます。

○山本副委員長　それでは報告させていただきます。資料1を御覧ください。入村先生から御紹介があったように、当面は医薬品専門部会とバイオ製品専門部会は、合同で専門部会を開催させていただいています。平成25年1月、5月、7月に第3回、第4回、第5回と、3回の活動をしました。検討状況としては、資料に書いてありますように、まず個別化医療というのが一番大きなテーマであろうということで、個別化医療について議論を進めました。特に今回は抗がん剤を中心に議論をしたということで、その専門家のお二人にプレゼンいただきながら個別化医療のあり方の議論を始めました。まだ結論までには達しておりませんが、議論を始めたということです。

次に、臨床評価に活用されるバイオマーカー・エンドポイントはどう考えたらいいかについて、議論していこうということになりまして、がん、慢性炎症、希少性疾患をターゲットにしました。特に今回は、慢性疾患のほうは関節リウマチを1つのモデルとして、がんと関節リウマチについて、それぞれ専門家の方に、バイオマーカーをどう考えるか、エンドポイントをどう考えるかということをプレゼン、それから、議論しました。大体そういうことです。

もう1つは、3ポツの所、「抗がん剤の非臨床薬理試験の取扱いについて」ということで、これはなかなか難しいのですが、例えば、元

々肺がんをターゲットにして開発を進めてきた抗がん薬が乳がんにも効果があることが途中で分かって、乳がんの方の開発を進めた場合、肺がんについての非臨床薬理試験のデータはあるのですが、乳がんについてはないですね。そこで戻って、非臨床薬理試験のデータが必要なのかどうかについては、なるべく早く結論を出そうということで、現在、ワーキンググループで議論をさせていただいています。以上です。

○入村委員長 山本先生、ありがとうございました。ちょっとだけ追加報告すると、3番目の「抗がん剤の非臨床試験」という議題は、審査の御担当の方々から、こういうことに関して是非議論をして、御助言をいただきたいという形で出てきたものでして、それにワーキンググループを作って議論しているのが現状です。ということで、ただいまの山本先生の御報告に関して、先生方から何か御質問あるいはコメントはありませんか。特にこの委員会で御議論に参加されている先生は、もし何か追加等があれば是非お願いしたいのですが。たった今来られた森先生はがんが御専門で、松田先生も医薬品とバイオの専門部会には参加されています。何か追加とかコメントはありますか。

○松田委員 別にありません。

○入村委員長 ありがとうございました。もしないようでしたら、医療機器専門部会について松本部会長にお願いしたいと思います。よろしいですか。お願いします。

○松本委員 最近の医療機器専門部会の活動状況について申し上げます。開催日は1月25日、6月12日と、3回目と4回目をやりまして、ほかの専門部会と比べると回数が少ないですが、皆さんお忙しいので日程が取れないということがあります。

検討の状況ですが、医療機器は個々の製品特性に極めて大きな差がありますので、まずはできる限り共通するような課題から議論しようということで始めております。当面はここに示している3課題について議論を進めていくことになっております。1つ目はコンビネーションプロダクトの開発の考え方で、薬剤を併用してということになるわけですが、日本と海外での申請区分の考え方が異なるというような指摘も受けておりますので、鄭先生から、具体的な例を基に、考え方、課題等について、私見を含め、話題提供をいただきました。引き続きその辺りのことを議論していくことになっております。

それから、医療機器は全く新しい物と、ある物の改良版ということで、後発医療機器の範囲の考え方も整理しようということで、申請区分の考え方が分かりやすくなるように、具体的な事例を基にケースを溜めて、申請がやりやすくなるような整理をしていこうと考えております。それから、アメリカなどではレジストリを構築してトレーサビリティを高めていることもあるわけですが、どのような医療機器に対してレジストリを構築すべきかも含め、まずはレジストリを構築する

際の課題を整理していくことになっているわけです。御報告としては大体そんなことだと思いますが、楠岡先生、佐治先生、もし何かあれば付け加えてください。

○入村委員長 よろしいですか。ありがとうございます。副会長は特にコメントなしということで。ほかに何かありますか。岩本先生もよろしいですか。

○岩本委員 よろしいです。

○入村委員長 それでは3番目、細胞組織加工製品専門部会について、中畑部会長、お願いします。報告書については後ほど議論します。まずは、活動状況の御報告ということで御説明をお願いします。

○中畑委員 それでは、細胞組織加工製品専門部会の最近の活動状況について御報告を申し上げます。お手元にありますように、かなり頻繁に専門部会を開いていて、7月16日に第7回を開いております。どんなことを検討したかですが、造腫瘍性についてずっと議論が行われてきました。

検討状況を簡単に説明しますと、細胞組織加工製品の品質及び安全性の確保のあり方に対する議論から始めようということになって、具体的には造腫瘍性と、それから、CPC、細胞をかなり安全に無菌的に加工する cell processing center の要件等について議論することにしました。その中でも特に今、造腫瘍性について議論を深めています。これまで iPS 細胞の品質評価について、iPS 細胞の生みの親の1人で

ある高橋委員から話題提供がありまして、iPS 細胞を作製する際に導入する遺伝子の特性、及びその遺伝子導入方法等について説明がなされました。特に初期の導入方法、あるいは用いた導入遺伝子に比べると今はかなり改善されてきて、安全性が高まっているとの御説明がなされてきました。また、その造腫瘍性については、がん研究の専門家としての間野委員から話題提供がありまして、特に発がん性の議論の中で、ゲノムの不安定性も非常に重要であるということから、晩発性の影響をどのように考えるかについてかなり細かい話題が提供されて、それについて議論が行われました。さらに、造腫瘍性の議論につきましては、佐藤臨時委員、及び、外部有識者として松山先生、国立がんセンターの柴田先生、それから、遺伝子治療という立場から、日本医大の島田先生から話題提供がありまして、それについて意見を取りまとめています。この造腫瘍性については、ほぼ現時点でのまとめという形に至りましたので、後ほど報告します。以上でございます。

○入村委員長 ありがとうございます。ただいまの御報告について、この専門部会の委員の先生方、あるいは他の先生、もちろん科学委員会の先生方、何かコメントや追加はありますか。今日、岡野先生は御欠席で、いつもたくさん御意見のある先生がいらっしゃらないのですが、もしよろしければ、こういう御報告を伺ったということで。議題 1 に関してはこういうふうになってまいります。

今日、この後は議題 2 で、細胞組織加工製品専門部会からの報告書の御提案があるわけですが、ほかの 3 つの専門部会に関して、今後こういう、似たような報告書を提案していく可能性がかなりある。そういう方向でまとめることがあると思います。特に、医薬品・バイオの方は、先ほどのワーキンググループからの報告がおそらく近々出てくることが期待されているという状況にあります。その他の、個別化医療、あるいはこれに深く関連して、コンパニオン診断薬という問題、そういうものに関して、何らかの形で報告が作られてくるものと考えております。

一方、医療機器のほうは、何か出てくる可能性についてはお考えいただくということで、よろしく申し上げます。もし何か御意見、その他、ありませんでしたら、議題 1 に関してはこの辺りで終わりにして、議題 2 について議論しようと思います。

< 議題 2 : iPS 細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめについて >

○入村委員長 細胞組織加工製品専門部会において取りまとめられた造腫瘍性、特に、その対象は iPS 細胞と iPS 細胞由来の細胞になると思いますが、これらの細胞の持つ造腫瘍性についての報告書です。これに関して御説明いただいて、審議したいと思います。中畑先生、御説明をよろし

くお願いします。予定より少し早く進行したので、時間が十分あります。よろしくお願いします。

○中畑委員 先ほど御説明いたしましたように、7回に亘ってずっと iPS 細胞を中心に、特に造腫瘍性を中心にして議論を行ってきました。一部を読みますと、PMDA の科学委員会細胞組織加工製品専門部会では、iPS 細胞等の安全性に関する懸念事項である造腫瘍性について科学的見地から議論を重ね、取りまとめを行いました。一般にも、iPS 細胞は造腫瘍性があるのではないかということで、危惧するような議論も今までに幾つかありましたので、それについて科学的な見地から、今回一定の議論を重ねて取りまとめを行ったということです。科学的にどのようなことが懸念されるかを整理し、それについて現時点で取り得る最大限のベストサイエンスに基づいた懸念事項をどう払拭していくかについて議論が重ねられました。

造腫瘍性(tumorigenicity)とは、動物に移植された細胞集団が増殖することによって、悪性又は良性の腫瘍を形成する能力を造腫瘍性といいます。ヒトの iPS 細胞や、ヒトの ES 細胞は、本来良性の腫瘍ですけれども、奇形腫、いろいろな三胚葉に分化していくということと、もともとの細胞が非常に自己複製能が高いこともあり、奇形腫を形成するという、本来の細胞そのものの特性を持っています。この点が、従来行われてきたヒトの体細胞を用いたいろいろな医療、あるいは体

性幹細胞とは大きく異なることになります。こういった多能性幹細胞（iPS細胞・ES細胞）に由来する細胞組織加工製品においては、未分化な多能性幹細胞の残留・混入があれば、当然その細胞は先ほどお話ししたような奇形腫を作ることになりますので、腫瘍が形成されるおそれがあります。

また、その最終製品の造腫瘍性の評価と、そういった意味で適切な管理が非常に重要な課題になってまいります。注意しなければならないのは、この細胞組織加工製品の安全性を担保するためには、造腫瘍性に焦点を当てて今回は議論したわけですが、そのときには未分化な細胞が残存しているという問題が1つ。それから、iPS作製、あるいはES細胞でもそうですが、その作製過程、あるいは分化させて最終製品を作る過程に起こり得る新たな造腫瘍性を獲得することに対する様々な検討が必要だということで議論が重ねられました。その2つに分けていくことになります。すなわち、未分化な多能性幹細胞が最終製品に残存してしまっているということと、最終製品を加工する過程に生ずる新たな造腫瘍性を持った細胞が出現してこないかどうかという2つを整理していくことになります。

2番目にある、細胞組織加工製品における造腫瘍性ということで、それを整理していくわけですが、細胞組織加工製品の由来細胞の種類、体細胞から作ったのか、あるいは体性幹細胞から作ったものなのか、

あるいは iPS 細胞等の多能性幹細胞から作ったものなのか、そういった由来の種類も違ったり、あるいは最終製品に用いる細胞の数、あるいは自分の細胞を使うのか、あるいは同種、他人からのものを使うのか、あるいは次のページにある HLA ホモ接合型の同種のもの、この場合は HLA ホモの、例えば移植に特に大事な A と B と DR という、普通はその 6 座を、お母さんからもらった HLA と、お父さんからもらったものと両方で合計 6 座を合わせて使うことが必要になりますが、時々 HLA ホモの、お父さんからもらった HLA と、お母さんからもらった HLA が同じ HLA だというホモの方がいらっしゃいますので、その場合はより広いヒトにその細胞が用いられることになります。特に、HLA ホモの iPS 細胞の場合には非常に多くの方にそれが使われる可能性があるということで、より慎重に議論する必要があることになりました。

細胞組織加工製品の利用の仕方については、細胞を懸濁した最終製品を懸濁してそのまま使う場合とか、あるいは細胞シートにして使うとか、また適用する、その移植する部位とか経路とか、あるいは免疫抑制剤を使うのか使わないのか、あるいは患者さんの病状に合わせていろいろな医療が行われますけれども、その緊急性等様々なケースが想定されます。そういった多様性に基づいて、造腫瘍性も評価されるべきだろうということが考えられます。

実際にこういった考え方は、米国や欧州等の規制当局、あるいは厚

労省のガイドラインにもそういう方向は見て取れるわけですが、公的なガイドラインは現在までに存在しておりません。今回お手元にお配りしました『Nature Medicine』に、特に pluripotent stem cell の therapy で、tumorigenicity をどう考えるかということの論文が出ております。ちょうどタイミングよく本専門部会でも、これについての見解をまとめることができました。

この細胞組織加工製品の造腫瘍性を評価する上で、製造に用いるものになる幹細胞の造腫瘍性と、最終製品の造腫瘍性との相関、因果関係はまだ不明なところがありますので、それを一応整理して考えていく必要があるだろうと。区別してそれを見ていくことになります。

3 番目にあるのは、iPS 細胞等に由来する細胞組織加工製品における未分化細胞の造腫瘍性細胞の混入及び造腫瘍性の評価です。先ほどお話したように、iPS 細胞とか ES 細胞は、もともと本来その細胞の持っている多分化能を示す奇形腫を作る性質がありますので、最終製品にそれが混在する場合は、当然造腫瘍性を持つことになりますので、それをいかにして排除していくかについて 3 番で議論をしております。

造腫瘍性を持つおそれのある未分化細胞を評価する試験系として、もともと未分化な多能性幹細胞が持っているのですが、マーカーがありますので、それを指標にして、細胞表面抗原でフローサイトメトリーを使って、そういう細胞を排除する。あるいは最終製品を使って、

定量的な RT-PCR 等を用いて、その未分化細胞に発現している遺伝子を定量的にチェックする。そういう方法によって、未分化多能性幹細胞の混入をどこまで落とせるかを見ていくわけです。そういうことで、完全にゼロということを表示するのは難しいこともありますし、定量性でどこまで少ない細胞を detect できるかという問題もあります。

また新たな方法として、最終的に患者さんに投与される予定の最終製品をもう一回、未分化な細胞に適した条件で培養し、そこで新たに例えば iPS 細胞とか ES 細胞のコロニーが出てこないかということを行う、新しい検査法の確立が必要だろうということです。これについては一部検討が行われておりますけれども、それも非常に有用な方法であると考えられます。

一般に ES 細胞とか iPS 細胞というのは、ある特殊な未分化の状態を維持する培養方法と、分化させて最終製品を作製する過程での培養方法はちょっと異なっておりますので、一旦最終製品を作る分化方法で、分化させた細胞を未分化の条件で培養するような条件に戻してみても、また新たに元の細胞が出現しないかをチェックする方法です。こういう様々な方法を使って、未分化の細胞が存在しないことを見ていきます。

一方、iPS 細胞から最終製品を作ってくる過程で、その形質転換によって新たな造腫瘍性を持った細胞が出現してくる可能性についてど

う考えていくか。そこには幾つかの方法があります。軟寒天コロニーは従来行われてきた方法ですが、あるいはそのフォーカス形成試験とか、成長因子非依存性の増殖アッセイとか、ヌードマウスへ移植するとか、最近では非常に感度の高い方法として、日本で開発された NOG マウス、これは NOD/SCID のマウスに、更に IL-2 レセプター  $\gamma$  鎖をノックアウトしたマウスを掛け合わせて作った NOG マウスです。アメリカでは、ジャクソンで NSG マウスという、これも同じですがヒトの細胞が、あるいは腫瘍細胞でもそうですけれども、非常に生着しやすいマウスとして知られています。こういう非常に敏感な系で detect する方法を、今後新たに標準的な方法として開発する必要があると考えられます。こういったことでチェックをしていくことになります。最終的にそのカットオフ値をどうするかということについても、今後議論していく必要があるだろうと。

4 番目にあるのは、iPS 細胞等に由来する細胞組織加工製品の製造に用いるヒト(同種)由来 iPS 細胞の造腫瘍性の評価と管理ということです。これは先ほどお話をした、特に HLA ホモの iPS 細胞ストックの問題がありますが、その場合は自家で用いる場合には、自分の iPS 細胞は自分だけに用いられますので非常に限定された使用方法になります。特に、iPS 細胞ストックの場合は非常に多くのヒトに用いられることになりますので、よりいろいろな問題を慎重に検討する必要があるこ

とになります。海外でも、最近ではヒト iPS 細胞コレクションのストックが樹立されつつありますので、我が国でも京都大学の CiRA を中心に、現在は日赤、あるいは臍帯血バンク等の協力もあり、この iPS 細胞コレクションのストックが樹立されつつありますので、これについても一定の見解を示す必要があるということで、特にこれについては慎重に議論する必要があると考えられます。

最終製品の造腫瘍性の評価は先ほどお話したように、最終製品の造腫瘍性に由来する iPS 細胞コレクションにおける個々の iPS 細胞の造腫瘍性と、最終製品に至る分化過程、分化誘導のプロセスに依存する、その 2 つを分けて考えていくことになりますので、それぞれ固有の iPS 細胞が作られてくるわけですので、それを最終製品で、最終的に評価するときに、もとになった iPS 細胞ストックそのものが持つリスクと、最終製品の分化過程で起こってくるリスク等を整理して考えていくことになります。

そこで、iPS 細胞は、最初はレトロウイルスベクターという、遺伝子に組み込まれるベクターを使って遺伝子を導入していたわけですが、最近ではエピソーマル・プラスミドベクターという、遺伝子にできるだけ組み込まれないようなベクターを使って遺伝子導入が行われております。あるいは、導入する遺伝子についても、最初は c-Myc と呼ばれるような、がん遺伝子が用いられていましたが、最近で

は、それは用いないというような、様々な改良が行われております。

特に、レトロウイルスベクターから、プラスミドベクターに変えたということについては非常に画期的なことでした。エピソーマルベクターといえども、非常に僅かに遺伝子が導入される可能性は否定できないこともあったり、あるいは導入した遺伝子の全体が組み込まれるだけではなくて、その断片であっても、それが組み込まれることによって様々なリスクが生じないかと、非常に多面的に検討する必要があるだろうということになってまいりました。その辺については、いかにしてそういうことを定量的にきっちりリスクのない細胞として評価するかということについて議論が様々行われました。

エピソーマルベクターを用いた場合でも、その組み込まれているものがないかどうかということきちんと評価するような系が作られるべきだということで、非常に定量的な PCR でそれが組み込まれていないことを評価する。それから、プラスミドの断片であっても、それが挿入されていることによって、新たな様々なリスクが増すということで、それをいかにしてプラスミドの断片でさえも組み込まれていないことを評価するために、アレイとか全ゲノムシーケンスとか、最近では濃縮トラップという各ゲノムの断片と想定されるものを全部濃縮してシーケンスする、というような様々な方法が開発されてきていますので、そういうものを更に開発して、プラスミドの断片でさえも

組み込まれていないような iPS 細胞を選んでいくことが必要だろうという事になってまいりました。

iPS 細胞を挿入した遺伝子がそこに存在しないととも染色体異常がそこに生じていないかとか、核型の異常がないかどうかとか、全エクソンの塩基配列に異常がないかどうか等を確認することも必要だということで、その辺の合意が得られてまいりました。特にがん研究者の立場から、発がんに関与する可能性が非常に高いとされている遺伝子については、そういった遺伝子の変異がないかどうかということをしつかりチェックする必要があるだろうということで、表 1 に示すような、非常にたくさんのがん関連遺伝子、がん遺伝子、あるいはがん抑制遺伝子も含みますけれども、これについては間野先生と、外部有識者の柴田先生の挙げていただいた、少なくともここに挙げたような、がん関連遺伝子は全て iPS 細胞についてチェックをする必要があるだろうということになってまいりました。

もう 1 つの問題は、特にがんには「ゲノムの不安定性」が非常に関係している。全てのがんというのは、ゲノムの不安定性を獲得して、そのゲノムの不安定性ががん細胞にとっての 1 つの駆動力になっているということで、それをしつかりチェックをして、ゲノムの不安定性が新たに獲得されていないかどうかをチェックする必要があるだろうということになってまいりました。そのために、iPS 細胞を樹立する

もともになった細胞、それから iPS 細胞を樹立して継代を重ねて、継代ごとにそのゲノムが不安定性を増さないかどうかということをしつかりチェックする。継代ごとに細胞の全エクソンを比較し、ゲノムの不安定性が増していかないかどうかをチェックしていくことも提案されて議論されました。

そういう形で、特に臨床に用いられるヒト iPS 細胞ストックの造腫瘍性について、1 つは導入した遺伝子が、そのゲノムの中に取り込まれていないかどうかをチェックする。プラスミドの断片であっても、それが遺伝子に組み込まれることにより、その周囲の遺伝子に様々な影響を及ぼして造腫瘍性に関係することがありますので、そういうことがないかどうかもチェックをする。がん遺伝子、あるいはがん抑制遺伝子として既に知られているような、特にリスクの高いものについては、そういう遺伝子の異常が起こっていないかどうかをしつかりチェックをする。ゲノムの不安定性が増していないかどうかをしつかりチェックする。そういう様々なことをチェックし、最終製品としてのリスクを最大限軽減するような方向に行くべきだということになってまいりました。

「おわりに」にあるように、本専門部会では今回、細胞組織加工製品の開発において懸念されるリスクとして造腫瘍性を取り上げ、特に iPS 細胞に焦点を絞って議論を行いました。その結果、現段階での造

腫瘍性リスクに関する知識及びその評価方法について一定の整理がされました。本専門部会において、iPS 細胞等に由来する細胞組織加工製品の造腫瘍性について、そのリスクをゼロにすることは現在の科学技術では困難であること、一方で疾患というリスク及びその時間的経過によって増大するリスクを抱えた患者さんから細胞組織加工製品の实用化が期待されていることによって、明確なコンセンサスが得られておりますので、そのことを承知した上で、現時点で活用可能な手段を合理的な範囲で活用し、できるだけリスクを減らすように努力する。本報告書では、このような観点で現時点での見解をまとめたものです。

iPS 細胞等に由来する細胞組織加工製品については、分化誘導過程での造腫瘍性の増強の有無や、エピジェネティックな要因による造腫瘍性等、今回は議論していない課題も存在しますので、今後の議論が必要と考えられます。また、臨床適用される最終製品は多様な形態を取ることが想定され、その特性を踏まえて適用すべき試験を適切に選択した上で、臨床適用においてはできるだけ長期フォローアップを行うことが考えられます。

こういった細胞組織加工製品の開発は日進月歩であり、先端的な分野であるほど、誰もが未経験であるために、品質や安全性確保は困難となります。その克服には既存の評価技術の活用を図るとともに、新規評価方法の開発を継続的に推進する努力が必要です。本専門部会で

は、今後も細胞組織加工製品の品質、有効性及び安全性をいかに評価するかについて、最新の知識を収集し、かつ英知を集めて議論を尽くしながら、現時点で利用可能な科学技術の可能性と限界について、科学的コンセンサスを醸成する努力を継続していく所存です。こういうことで、表1にあるようながん遺伝子、あるいはがん抑制遺伝子は少なくともチェックすべき遺伝子として、ここに挙げているようなものをチェックする必要があるだろうということです。

あとは参考までに、本専門部会の委員を参考資料として挙げております。それから開催した日時、どんなことが議論されたかということも8ページと9ページに記載しております。稚拙な説明で申し訳ありませんでしたが、大体以上です。

○入村委員長 中畑先生、本当に詳しい、分かりよい説明をありがとうございました。私もちゃんと理解していないかもしれないのですが、とにかく一番肝心のポイントは、iPS細胞と、それから分化して作った製品というか、実際に使う細胞という2つのもので違うということ。あとは、造腫瘍性のチェックというのは、今までに分かっている知識に基づいた遺伝子の発現なり mutation なりをくまなく調べる必要がある一方で、造腫瘍性を実際にアッセイしていくことができるので、それもやらなければいけない。もう1つはゲノムの不安定性という厄介な問題があって、それもできる限り調べていく必要がある。

非常に簡単に理解すると、そういうことになったかと思うのです。  
細かい文言に関しても、あるいはこういう所は少し変えたほうがいい  
のではないかといういろいろな御意見もあるかもしれませんが、是  
非お伺いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。この専門部会の  
メンバーで、いつもおられた方はここにはいらっしゃらないですよ。  
山本先生がいつもいらっしゃいましたか。何か御意見はありますか。

○山本(照)委員 これは、いろいろな専門の先生にいろいろ講義していただいて、  
皆さんで勉強しながらここまで来たと思うのです。このところで、  
造腫瘍性に関する安全性、というのが iPS 細胞の適用には基本的にあ  
って、その中で、特に必要性のところである、ということにずっと重  
きを置いておられたということは意識しています。なかなか難しい部  
分があって、まだまだ実際はこれからもいろいろな進歩がここに入っ  
てくると思うのですが、現在の状況の中で、いろいろな有識者の先生  
方も含めてかなり深めて議論されたと思いました。

○入村委員長 専門という意味では森先生から、がんの臨床家としての御意見を伺  
えたらと思います。

○森委員 全然専門家ではないのですけれども、私たちがやってきたことの1つ  
は、がん細胞に iPS 遺伝子を4つ入れ込むと、むしろ非常におとなし  
くなって造腫瘍性をなくすということを逆にずっとやってきていて、  
がんが出来やすいということのほか、がんが出来にくいという現象

も実際には起こり得るのではないかと考えています。

それから全然関係ない話で申し訳ないのですが、ここに書かれていることはすごく分かりやすく勉強になるのですが、「ゲノムの不安定性」という言葉の中には、DNAのコピーナンバーの原因、ロスという所が重点的で、エピジェネティックスという所は余り含まれていないという認識でいいのですか。

○中畑委員　そうです。途中にもありましたように、エピジェネティックスについての考え方については、今後の検討課題ということになっています。もともと iPS 細胞そのものは、ゲノムの異常は修復できませんけれども、エピゲノムはキャンセルして、生まれたての細胞に戻すといった特徴があります。ただ、本当の厳密な意味で、もとの細胞から iPS を作ったときに、エピゲノムが完全にキャンセル、どこまでキャンセルされているかということ、個々のラインについて調べるところまでは現在行っていません。現象としては、エピゲノムはキャンセルされるけれども、完全にはキャンセルされないで一部残ってしまうリスクというか、そういう性質があります。もともと皮膚から作った場合は、どうしても神経になりやすい、外胚葉系になりやすいとか、あるいは血液から作った場合は中胚葉系に、全体に分化するのですが、少し過去のエピゲノムの状況が一部残ってしまうこともあります。それも、ラインによって結構違うということもありますので、その辺

はまだ完全に評価するところまではいっておりませんので、それは今後の課題ということになっております。

○森委員 表 1 にあるがん関連遺伝子も、mutation なり、いろいろなことを調べることはもちろん重要だと思うのですが、むしろこれの発現のコントロール、エピジェネティクスを調べることのほうが、もっとそのウエイトは大きいかと思いついてお聞きしていました。その辺を網羅的に見られるような方法の開発ができれば非常にいいかなという漠然とした印象です。

○入村委員長 いかがなのでしょう、がんにおける遺伝子の signature がつい最近、結構話題になってきています。そうすると、ここに挙げられたがん関連遺伝子で、こういうものに変異が入るとがんになりやすい、ないしは、こういうものに変異が入っているような遺伝子をもともと持っている個体があるわけです。そういうものがたまたま iPS を作製するとき、そういう個体から由来するものになってしまうと問題が生ずる可能性があるという辺りが、そもそもチェックをしようということなのかと思うのですが、そういうことですよね。

○中畑委員 そうですね、その問題は「おわりに」のちょっと前の段落に述べてあります。最終的には、iPS 細胞のストックというのはある個人からいただくわけですので、その個人がもともと持っている遺伝子の異常というのは、各個人みんな持っているわけです。そういうことをどこま

で個人の情報としてここで明らかにしていくかということは結構難しい問題です。iPS 細胞そのものの初期化、遺伝子を導入することによって起こってきた異常というのは非常に捉えやすいわけです。もともと iPS 細胞ストックに細胞を提供してくれた個人の持っているゲノムの異常をどう評価して今後やっていくかということは、結構社会的な問題にも関係しますので、より慎重に議論していく必要があるだろうということになります。その辺の取扱い方をどう扱っていくかについても、今後更に議論を深める必要があるかと思えます。

明らかに、例えば p53 の異常をもともと持っている Li-Fraumeni 症候群という家系がありますけれども、そういった細胞の場合はよりリスクが高くなりますので、そういう細胞は使えないということは当然のことですけれども、そこまで至らないようなものでも、もともと個人が持っている異常をどう評価するかということも今後非常に慎重に議論する必要があると思えます。その辺についても、「おわりに」の前の段落で少し述べておりますので、後でお読みいただきたいと思えます。

○入村委員長 他に何かコメント、御質問はありますか。

○楠岡委員 全くの専門外からなのですが、非常に多くの議論を 5 ページ余りの所にまとめていただいたと思うのです。中畑先生が「おわりに」の直前についておっしゃられた点や、入村先生が先ほどおっしゃられたよう

な、いわゆるまとめみたいな、もう少し condense されたものを付けたほうが分かりやすいといえますか、まずそこを見てから全体を読むと、どういう流れの話になっているかが理解しやすいと思います。何かそういうものを付けていただくほうがいいような気がします。私も読ませていただいたのですが、専門外で全部は理解していませんが、そういうのがあったほうが分かりやすいような気がいたしました。全くの素人の意見で恐縮ですけれども、述べさせていただきました。

○入村委員長 これは、報告書としての案に少し加筆なりをすることをある程度考えた上で、本日は全体としてこういう内容のものを科学委員会から、医薬品医療機器総合機構に提出することに関しては、科学委員会でお認めいただいた上で、そういう修正を少し加えることを御提案いただくという形で進めるのがよろしいかと思うのですけれども、そういうことでよろしいですか。他にコメントや御質問はありませんか。

○松田委員 私も全然門外漢ですが、先ほどエピジェネティクスな問題は今後議論していかなければいけないことだというのがありました。それにもう 1 つ付け加えて、最近では non-coding RNA がたくさんみつかりますので、それも一言入れていただくと、エピジェネティクスな要因と、non-coding RNA の機能とか変異ということが今後重要になるのではないかと思います。

○入村委員長 これは、「おわりに」の下から約 10 行目辺りに、今回議論してい

ない課題ということが書いてある直前の「エピジェネティックな要因による造腫瘍性等」と書いてある所に、non-coding RNA というのも今回は議論していない課題であるから、それも加えておいたらよいのではないかという御提案ですね。

○山本副委員長 「おわりに」の2段落目に書いてあるとおり、「リスクをゼロにすることは現在の科学技術では困難である」ということは間違いのないと思うのです。しかしながら、疾患というリスクを抱えていらっしゃる患者さんに対する要望というのがある、ということの併記をしているわけです。ということは、絶対的な判断はあり得ないということで、相対的な判断であるということですね。

この答申というのは、PMDA でこれから実際に審査をしなければいけない職員の方々に対する答申の意味もあるわけです。ですから、可能であるならば、これは相対的な判断であるということの意味を含めると、やはり諸外国での動きとか、社会の中での立ち位置を現時点ではどうだと。時代とともに変わると思うのですけれども、それを少し入れていただいたほうが、判断としては非常によくなるのではないかという気がするのですが、どうでしょうか。

○入村委員長 それは、どの辺に入れていこうということでしょうか。

○山本副委員長 それをどこに入れるかは私も分かりません。

○入村委員長 山本先生の御意見は、この報告書は造腫瘍性に関することを比較的

純粹に議論しているのだけれども、実際の応用に関して言えば、そもそも応用しようとする対象疾患がどの程度重篤なもの、あるいは緊急性を要するものかということが、安全性の判断のときに非常に重要であるという側面のことをおっしゃっているわけですね。

○山本副委員長 個々のどこの臓器ということに限定するのではなくて、それは疾患の重篤さにもよりますので、それを全部ここで網羅することは難しいにしても、iPS 全体のテクノロジーを、ヒトの疾患に応用することについては、いろいろな立場の方がいるわけで、それを推進しようという立場から批判する立場まであるわけです。そのところを、なるべく国民のコンセンサスを得られる所で線を引かないと絶対に進まないわけです。それは間違いないことなのですが、その中で、なるべくコンセンサスを得られる、多くの方が納得するであろうという所の線はどんな所なのかはまだ今のところ未知なので、そのところについては、アメリカが進んでいるとは言いませんけれども、世界的にはこういう所にあって、我々はこう考えるというようなところを落とし込めたらいいと思うのですが、どうでしょうか。

○中畑委員 実際の iPS を使った、特にここにある再生医療というか、細胞組織加工製品として使っていくということでは、まだ外国でも使われた例はありませんので、日本がその先陣を切っていく形になります。そういう意味で、特に造腫瘍性ということをかなり真剣に議論をして、むし

ろこれを世界に発信していくという形で今回こういうまとめを作りました。我々も、英訳も行っていますが、そういう形で世界へ発信していくという形で、日本からそれを作り上げていく。そのための一番土台になる資料という形です。

今も御意見がありましたように、リスクがゼロということは、医療の上ではあり得ない、どんな医療であってもリスクがゼロということはないのだけれども、限りなくゼロに近付けるような努力をしていく。現時点でできるベストサイエンスで、できるだけゼロにするような努力をしていく姿勢が大事だということで、それをここでは強こうたっているわけです。いろいろな面から見ていって、できるだけリスクを少なくするような努力をしていくという形で、ここではいろいろな角度から評価をしていったわけです。外国と比較するということは、現在はできません。

○山本副委員長 よく分かりました。それならそれで、そういう所を強調して分かるように、これは世界で最初の指針なのだとということをきちんと書いていただくと、そうなのだとすることが分かると思うので、よろしいと思います。

○中畑委員 はい、分かりました。

○入村委員長 いろいろな御意見が出たのですが、結局のところ先ほどの non-coding RNA にしても、エピジェネティックな要因等という「等」の

中に入れていいのかなとか、そのように考えると、せっかくここまで出来たものですので、この状態のもので変更はなくて、これをどのように使うかということで説明をしていく上で、利用していくときに今出た御意見を参考にさせていただきながらということで、これを原案のまま了承ということにしてしまってもいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○赤池委員 もちろん原案のままでも結構だろうと思うのですけれども、山本先生がおっしゃったことと同じことを私も感じております。正に今の部分です。この説明を伺って、私は門外漢でありながら非常によく理解できました。ここに書いてあることは、本当に科学的に、公平に適正なことが記載されていると思います。ただ、今の文章の所で、「そのリスクをゼロにすることは現在の科学では困難であること、また一方で疾患というリスク及び」云々ということで、これで終わってしまって、しかもこの文章はいずれ世界にも発信されますし、またいろいろな方が当然国内でも見ることを考えた場合に、「困難であること」で止まってしまうと、読み方によっては誤解をされるのかなということが少し気になりました。

その点で、「困難ではあること」は、どういう表現がいいのか分かりませんが、その前に非常に詳細に書かれておりますように、このような検討を重ねていくことによって、そのリスクを限りなく低く

できるということも期待されるとか、そのようにネガティブの先に、ちょっとポジティブな表現を加えて、その上で更に need があるというようにつなげたほうが、いろいろな見方をされて、少しネガティブな見方をされた場合でも誤解が生じにくいかと思いますが、その点はいかがでしょう。

○中畑委員 非常に貴重な提案をありがとうございます。そういう方向へちょっと検討させていただきます。

○入村委員長 これを、この形で PMDA に提出するのか、その際にこれはこれで、こういう意見があったということを加えた上で出すのか、ないしはここはこのように訂正しますという、かなりきちんとした文言を考えて、その文言を付けた上で出すのかという、そのどこかに決着をしたほうがいいと思うのです。

○内海本部長 貴重な御意見をいろいろありがとうございます。伺っていて、4 つほどの御意見に分かれるかと思えます。楠岡先生からは、もう少しまとめたものも用意してはどうかと。私ども改革本部がお手伝いをしていの中で、中畑部会長ともそういう話は出てきました。ただ、詳細な議論をコンパクトにまとめていますので、このエッセンスを作るにはまた一段の努力が必要です。そこで、この会で報告書を承認していただいて、その後でそのような扱いをどうするかということになるかと思うのです。

それから活用の仕方です。山本先生、赤池先生から御意見が出ました。何度もここで議論をしていただいた結論は、基本的には iPS 細胞等を使って、最終製品が日本、あるいは世界の医療に使うってほしいという意図が皆さんあって、こういう表現が出てきました。その中で先ほど専門部会長からもお話がありましたが、今後、英語に翻訳することを含め、あるいは科学委員会の先生方が外で御発表される等々の中で、いろいろな形でコメントを追加しながら意図が活きてくるものだろうと思います。

どうしても必要なものがもしあれば、この報告書は報告書とし、別途附帯事項ですか、あるいは今後の扱い方について本日の御意見を十分捉えて活用していくかどうかについて御議論をお願いできればと思います。また、山本先生の活用の扱いは、後ほど私どもの考え方を申し上げたいと思います。

本日の段階の報告書で終わりではなくて、各先生方がこの報告書をどのように社会に、あるいは世界に伝えていくかというところになるだろうと思います。扱い方について、本日の報告書はこの形でお認めいただければ、更に別のことを追加するなり、扱いについて部会長に御一任いただくという形ではいかがでしょうか。

○入村委員長 赤池先生の御意見の、もうちょっとポジティブなほうがいいのではないかというのはかなり重大な問題なのです。中畑先生や、この専門

部会でまとめてきたニュアンスは、そこには全く分からない問題もあるので何とも言えない、でも、やはり進めるのだというニュアンスですよね、違いますか。そのニュアンスは微妙で、私が言うともずいのかもしれないのですけれども。

○中畑委員 私自身は、どんな医療でもリスクはあるので、そのリスクをある程度患者さん自身が十分配慮した上で、どういう医療を選ぶかということになってくるのではないかという立場でずっと来ています。リスクがあるということを覆い隠すのではなくて、むしろリスクがあることを示して、それを実際に患者さんが、そういうリスクがありながら、そういう医療を選んでいくという形に恐らくならないかと思っています。我々としては、そのリスクをできるだけ小さくするような努力を今までやってきたし、今後もそれをやっていくという、その精神はずっと貫かなければいけないという立場です。

○入村委員長 そういう報告書であると。

○中畑委員 結構安全で行け行けドンドンという形の報告書にはしたくないというのが正直な気持ちです。

○赤池委員 もちろんそこは十分に理解しているつもりです。また、どのように取り扱うかということについても、当然これは専門部会長の先生方に一任し、内容も含めてですけれども、取り扱われたらそれで結構だろうと思います。ただ、もし可能ならばという範囲の中でですけれども、

このような内容はしっかりと情報発信をして、多くの方に示すことが重要かなと。

私が申し上げたのも、決して中畑先生がおっしゃったような内容を覆い隠すというのではなくて、それに少し希望的なものの表現として付け加えてもいいのかなという1つの感想です。もちろん採択されなくても結構です。逆に、もし使われる患者さんから見たときに、そういう方にまで広げてこれを示すかどうかということも含めてですので、非常に fuzzy なところはもちろんあります。ですから、飽くまで if ということで、もし広く世間に示すということであれば、患者さんが見る可能性もありという条件付きでお話することですけれども、その場合には短いフレーズでもいいので、そこに少しそういった、更に努力を重ねていくといった、ちょっと明るい内容が入ってもいいのかなという意味で申し上げました。

○入村委員長 先ほど、これに附帯意見を付けてということもあったのと同時に、この委員会の議事録はそのまま公開されるので、今回皆さんがおっしゃったことは全部出て行った上で、これが世の中に出ていくことになるかと思っておりますので、今の非常に白熱したというか、いろいろな御意見はそのまま伝えることができます。本当に有意義かつ非常に重要な御意見がたくさんあったので、これは大変良い議論ができたと思えます。

その上で、内海本部長が言われたように、これはこれとして出していくということによろしいですか。

○佐藤委員 もちろんこの報告書はこれで構わないと思うのですが、先ほど楠岡先生がおっしゃられた、サマリーを作るというのは、これからこういう報告書がたくさん出てくると思うのです。よくエグゼクティブサマリーを1ページぐらいにまとめたものが表紙に付いていることが多いと思います。それがあつたほうが、やはり専門外の私たちにとっては分かりやすいと思いますので、今後出てくる報告書については、エグゼクティブサマリーを作って、一緒に報告書として出すという形でいくようにされてはいかがでしょうか。

○内海本部長 ありがとうございます。その点も、中畑部会長をはじめとして議論させていただきました。ただ、今回は最初の報告書ですので、これからはその点について、形式的なことも含め、良い方向に持っていかれたらと思います。これからもよろしく願いたします。

○入村委員長 他に御意見やコメントはありますか。もしないようでしたら、この段階で科学委員会の委員全員の了承が得られたということで、科学委員会としてPMDAに提出するという段取りにさせていただきたいと思えます。PMDAにおかれましては、科学的見地からの議論をまとめたものですので、今後の業務に十分活用していただけたらうれしいというのが、科学委員会からの希望です。

○内海本部長 どうもありがとうございます。本日、いろいろな御意見をいただきました。先ほど急遽机上配布させていただきましたが、『Nature Medicine』に PERSPECTIVE が 8 月 6 日にオンラインに出ました。投稿は 4 月 26 日ですが、細胞組織加工製品専門部会では昨年からずうっと御議論いただいて、このような形にまとまりました。

本日、中畑先生はおっしゃらなかったのですが、専門部会で行われた議論の経過の中で、委員以外の外部有識者の先生方も交えて御意見を伺いながら、非常に慎重にこの報告書を取りまとめていただきました。そういう意味では、この細胞組織加工製品専門部会の中畑部会長、そして岡野副部会長をはじめ、専門部会の先生方に、PMDA を代表して心から御礼申し上げます。どうもありがとうございました。

本日は大変活発な御議論をいただきました。その中で基本的にはいただいた御意見を伺う限りでは、この報告書について、これを前向きにどのように活用するかということ。患者様方にとって、どのような明るい医療につながるかという御意見だったろうと思います。本科学委員会の議事録は前からお話を申し上げておりますように、全て公開になります。そういう意味では、本日の御意見は全部活かされてくるだろうと思います。本日、先生方からいただいた問題点、本報告書をどのように PMDA の業務に活用するかという問題点、それからエピジェネティック以外の問題点等々もあること。医療現場で悩んでいる

方々に、いかに伝えていくか等々について御意見をいただきました。

本報告書と、この『Nature Medicine』の PERSPECTIVE を読み比べますと、本日おまとめいただいた報告書は、最終製品にする時の問題点まで含んでおります。是非私ども PMDA の今後の業務に活用させていただくと同時に、関係する方々にどのように有効に使っていただくかについては、部会長をはじめ、皆様と議論しながら進めさせていただきます。

先ほど中畑部会長からもお話がありましたが、報告書を英語に翻訳することを進めています。アメリカの方から PERSPECTIVE の形で出たばかりですが、そう遠くない段階で、世界に対して、私ども PMDA としては、科学委員会でこれだけ科学的な議論をしてきたということ、きちんと情報提供していきたいと思います。また、これから他の専門部会からも同じような報告書が出てくると思いますが、またここで御議論いただいて、積極的に活用していきたいと思います。

本日は長時間にわたり、この科学委員会で御議論いただき、報告書をおまとめいただきましたことに対して、改めて厚く御礼を申し上げます。どうもありがとうございました。

< 閉会 >

○入村委員長 本日の議題に関してはここまでです。事務局から何か連絡事項があ

りますか。

○吉田事務局長 次回の親委員会は10月30日(水)の5時半から開催させていただきます。次々回については年末を予定しておりますので、そちらの日程調整にも御協力をお願いいたします。

○入村委員長 本日の科学委員会は、ここで終了とさせていただきます。皆様ありがとうございました。