

1-1. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

【論点】現状の遺伝子治療等臨床研究指針で定義される「遺伝子治療等」技術に加え、「関連技術」のうち、研究班において「ゲノム編集技術を応用した技術」は技術とリスクが近似するとされたことを踏まえ、法の範囲をどのようにすべきか。

【議論】現行の遺伝子治療臨床研究指針では、「遺伝子の導入又は改変を行う技術」が「遺伝子治療等」技術と定義されており、*in vivo*遺伝子治療を含む。法改正の対象として、同指針の対象とする「遺伝子治療等」とともに、「関連技術」として、遺伝子の導入又は改変を行わないが、タンパク質の発現もしくは発現制御を行う技術について検討を行った。

「遺伝子治療等」の*in vivo*遺伝子治療については法の規制がかかっていないため、法の対象とする。また、「関連技術」は、技術の種類として①「ゲノム編集技術を応用した技術」、②「RNA関連技術」、③「翻訳に作用する技術」、④「その他」に分類できる。このうち、①「ゲノム編集技術を応用した技術」は、「遺伝子治療等」技術との近似性が高く、これに準じた同等の「未知のリスクを有する技術」に該当し、法の対象とすることが妥当である。それ以外は、「遺伝子治療等」技術との近似性が低く、技術毎に想定されるリスクが様々で、技術群として明確な切り分けが困難であり法の対象に含めることは妥当ではない。



とりまとめ

遺伝子治療等臨床研究指針で定義する*in vivo*遺伝子治療を含めた「遺伝子治療等」技術について再生医療等安全性確保法の範囲に含める。「関連技術」については、「遺伝子治療等」技術とリスクが近似する「ゲノム編集技術を応用した技術」を法の対象範囲とする。

*in vivo*遺伝子治療に対する規制の検討 ワーキンググループとりまとめ 1-2

1-2. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

【論点】 遺伝子治療および関連技術の昨今の急速な技術進歩を踏まえ、現状は想定されていない未知の関連技術で「遺伝子治療等」技術とリスクが近似するものに対し、迅速に対応することについてどう考えるか。

【議論】 ①「ゲノム編集技術を応用した技術」以外の「関連技術」、すなわち②「RNA関連技術」、③「翻訳に作用する技術」、④「その他」は、「遺伝子治療等」技術との近似性が低く、技術毎に想定されるリスクが多様で、技術群としての明確な切り分けは難しい。

「関連技術」は、遺伝子の細胞への導入方法（モダリティ：「mRNA」「ゲノム編集関連タンパク質」「mRNA以外の核酸」「その他」）によっても細分化される。このような「関連技術」の中には、今般の技術的革新に伴い今後急速に普及する技術も含まれることから、「遺伝子治療等」技術と技術的に近似し、リスクも同等と考えられる技術を迅速に法の対象範囲に含められるような仕組みが必要である。



とりまとめ

今後の遺伝子治療及び関連技術の急速な進歩を見据え、技術やリスクが近似するものに対しても、迅速に対応できる法体系とすることができないか検討する。

遺伝子治療技術・関連技術のイメージ図

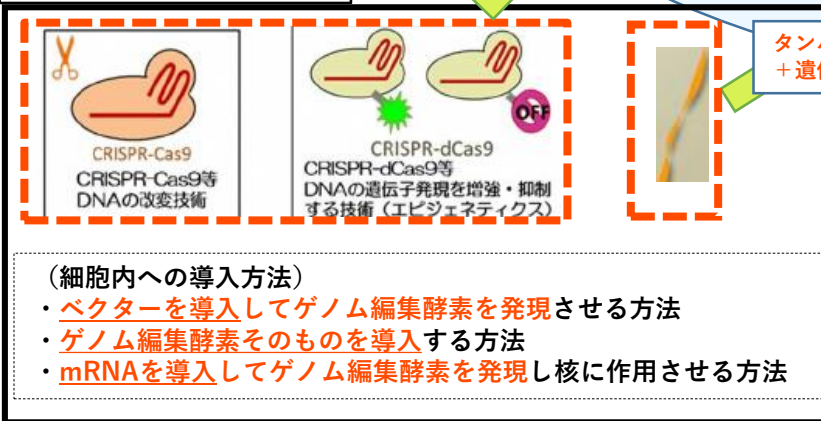
遺伝子治療等の定義（遺伝子治療等臨床研究指針）

- ① 遺伝子又は遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の導入：*in/ex vivo*）
- ② 特定の塩基配列を標的としてヒトの遺伝子を改変すること（遺伝子の改変：*in vivo*）
- ③ 遺伝子を改変した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の改変：*ex vivo*）

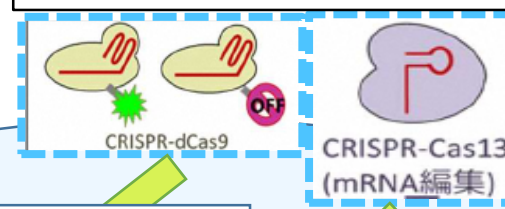
① 遺伝子導入技術



②, ③ 遺伝子改変技術



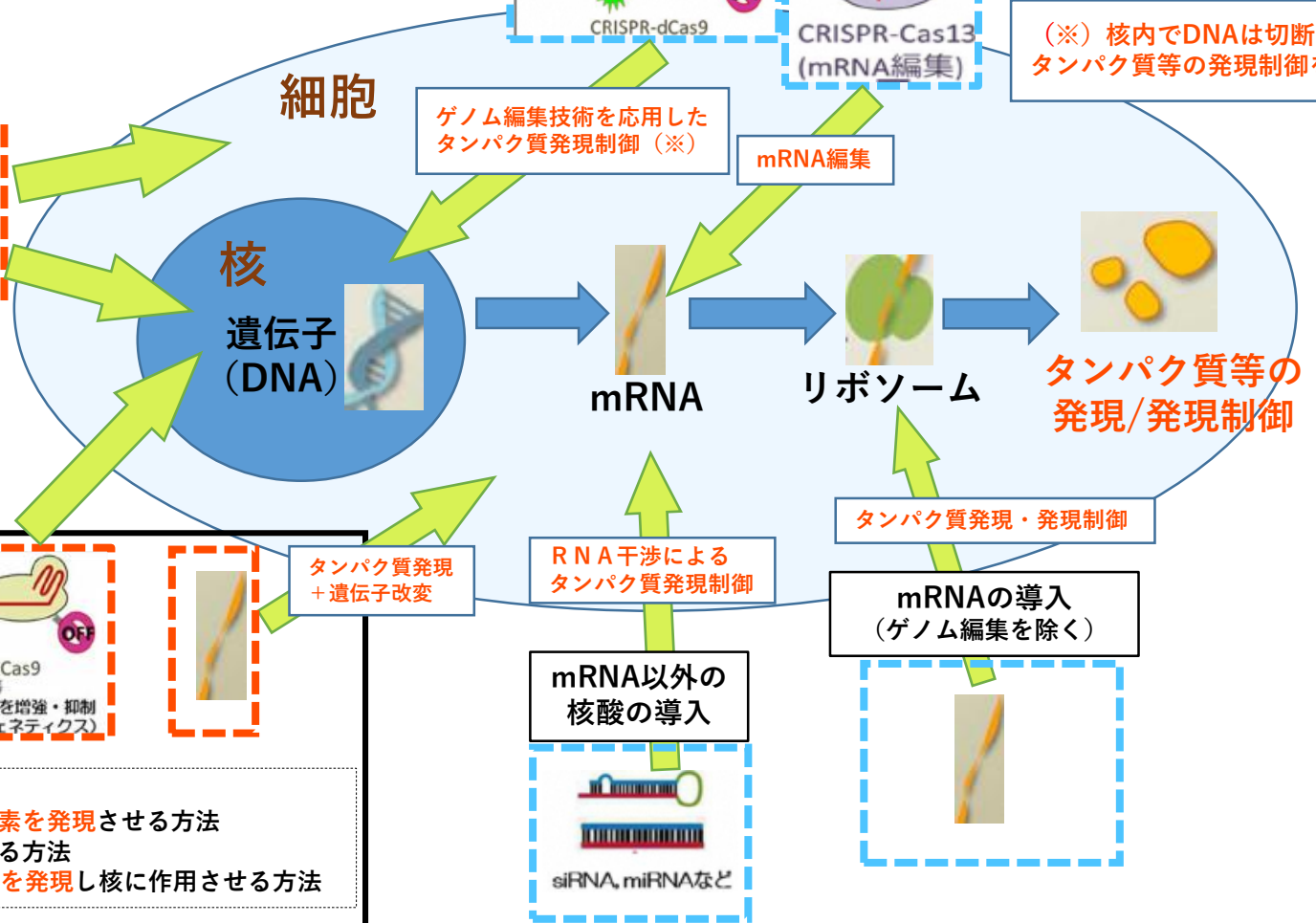
ゲノム編集酵素を使用した技術



遺伝子の導入・改変
(指針の範囲)

その他関連技術

(※) 核内でDNAは切断せずに
タンパク質等の発現制御を行う技術



遺伝子治療および関連技術の分類

遺伝子治療等の定義（遺伝子治療臨床研究指針）

- ① 遺伝子又は遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の導入：*in/ex vivo*）
- ② 特定の塩基配列を標的としてヒトの遺伝子を改変すること（遺伝子の改変：*in vivo*）
- ③ 遺伝子を改変した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の改変：*ex vivo*）

関連技術の分類		技術の種類			
		ゲノム編集技術 を応用した 技術(※)	mRNAに直接 作用する技術	リボソーム に直接作用 する技術	その他
モダリティ (細胞 への導 入方法)	ウイルスベクター・ プラスミド・遺伝子組み 換え細菌ベクター	すべて遺伝子導入技術に該当			
	mRNA	/		mRNAワク チン	
	ゲノム編集関連タンパク 質（Cas 9 タンパク +sgRNA複合体など）	ヒストン修飾 等	RNA編集		
	mRNA以外の核酸	/	siRNA, miRNA, アンチ センス核酸		デコイ核酸
	その他(今後実用化が想 定されるモダリティを含 む)				ステロイド ホルモン



最終的に
タンパク質等の
 ・ **発現**
 ・ **発現制御**
のいずれかを行う
技術

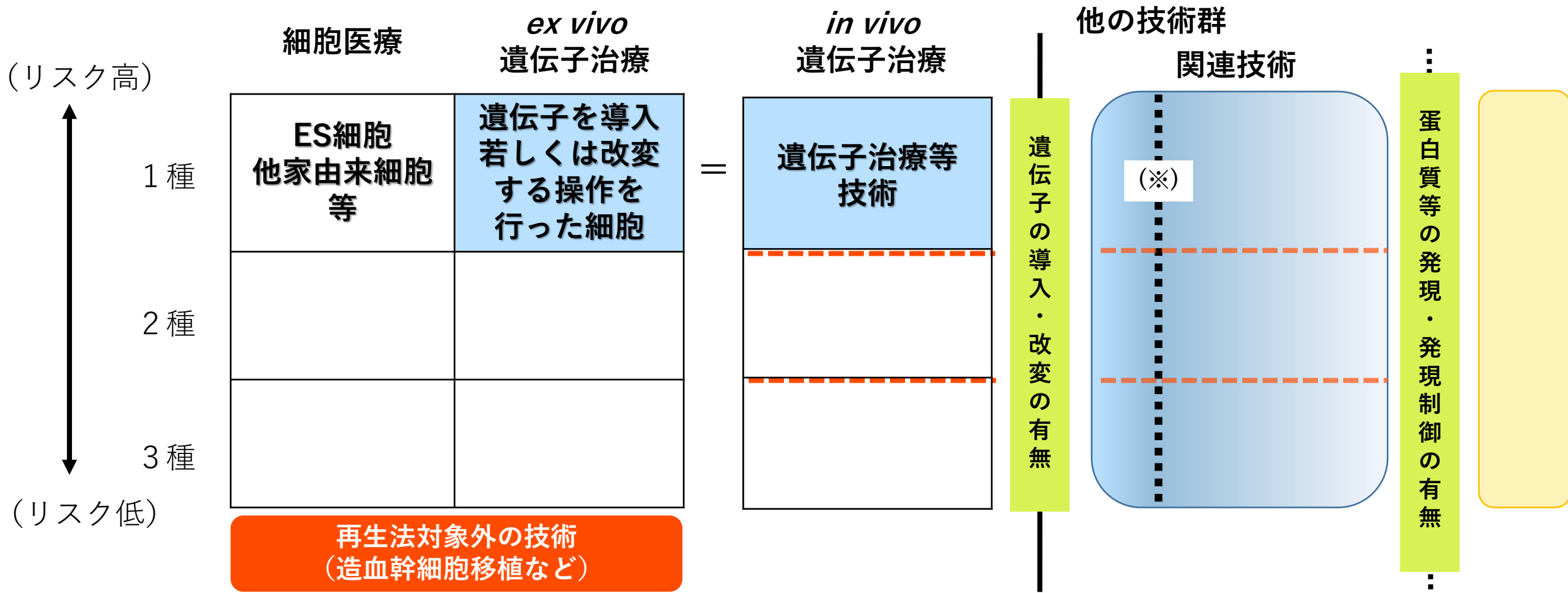
表内に記載の関連技術は現状該当するものを例示している

(※) DNAの改変を行わず核内で目的塩基配列（染色体DNA）に結合することで発現調節を行う技術

/ 理論上（現状）考えられない
 今後技術として考えられるが、例示できるものとして現状考えられるものがない

/ 「遺伝子治療等」技術に近似性がある

法の対象範囲となる遺伝子治療・関連技術のイメージ



- ・ 検討した遺伝子治療および関連技術は「タンパク質等の発現・発現制御」を行うという意味では同じ技術群
- ・ 現在、遺伝子治療等技術と関連技術を分ける根拠は「遺伝子の導入・改変」の有無
- ・ ゲノム編集技術を応用した技術（※より左側）は遺伝子治療等技術との近似性が高い
- ・ 一方、その他の技術（※より右側）は遺伝子治療等技術との近似性が低く、技術毎に想定されるリスクが多様であり明確な切り分けは難しい

*in vivo*遺伝子治療に対する規制の検討 ワーキンググループとりまとめ 2

2. 細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方

【論点】 ①細胞医療 (*ex vivo*以外) と②*ex vivo* 遺伝子治療 に、法対象外である③*in vivo* 遺伝子治療 (臨床研究を除く自由診療) を加える場合、どのような法的枠組みで整理するのが望ましいか。

【議論】 「遺伝子治療」として②+③を同一の枠組みで整理する場合、②③のがん化、免疫原性、ベクターの増殖性ウイルスへの復帰変異といった共通するリスクを同一の枠組みで管理できるが、現状「細胞医療」(①+②)として管理されている②を切り出して新たな規制体系に入れる必要がある。さらにこれまで想定されていなかった遺伝子操作を行う細胞医療 (多能性幹細胞やダイレクト・リプログラミング) を①と②のどちらに整理するのが難しい。

現行の細胞医療 (①+②) に③を加えるという枠組みで整理する場合、現行の細胞医療の規制の枠組みを変える必要がなく影響が小さい。また、③は全身投与に伴う生体内分布や生殖細胞への影響、第三者への伝播リスクなど特有のリスクがあることを踏まえた手当ができる。一方で、今後、細胞医療においても③に近いリスクを抱える技術が存在するということが懸念されるが、その技術を想定した規制の枠組み (*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続きを課すなど) を予め設けることによって対応可能である。



とりまとめ

- 従来の「細胞医療 (*ex vivo*以外) + *ex vivo*遺伝子治療」の枠組みに加え、*in vivo* 遺伝子治療のリスクに着目した新たな法的枠組みを整備する。
- また、細胞医療にも*in vivo* 遺伝子治療に近いリスクを抱えた技術が今後出現する場合に備え、例えば、*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続きを課すなど、その技術を想定した法的枠組みをあらかじめ設けておくことも考えられる。

細胞医療と遺伝子治療の法的枠組み

		対象技術	研究	診療
再生医療等 ※「等」は細胞治療	遺伝子治療等 ※「等」は予防	①細胞 例：iPS細胞を心筋細胞に分化させヒトに移植	Ⅱ Ⅰ	再生医療等 安全性確保法
		②細胞・遺伝子 (<i>ex vivo</i> 遺伝子治療) 例：体外でリンパ球（細胞）に遺伝子改変を施し、ヒトに移植		
		③遺伝子 (<i>in vivo</i> 遺伝子治療) 例：ウイルスによって遺伝子を体内に導入し、タンパク質を発現させる		

*in vivo*遺伝子治療に対する規制の検討 ワーキンググループとりまとめ 3-1

3-1. 遺伝子治療の提供に求められる手続き

【論点】 遺伝子治療特有のベクターの安全性確保対策、特定認定再生医療等審査委員会の構成要件をもとにする、どのような審査体制がよいか。

【議論】 *in vivo* 遺伝子治療の審査を実施する委員会の要件および審査体制、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱い業者に求められる要件、患者への投与後のフォローアップ体制で求められる要件について検討を行った。

in vivo 遺伝子治療及びそれと同等のリスクを有する *ex vivo* 遺伝子治療の審査には、その品質や安全性の評価においてウイルスベクターや遺伝子治療の人への影響について識見を有する者の意見が重要な意味をもつことから、その専門家の参画を委員会構成要件として明記することが求められる。患者への投与後は、遺伝子治療後に染色体への影響が懸念される場合、長期経過観察が必要である。

また、遺伝子治療におけるウイルスベクター等の製造、管理、適用については遺伝子組換え技術としての要件が必要となり、CPCでは従来の細胞製造の要件に加えて封じ込めの対応が必要である。その製造や臨床適用ではカルタヘナ法に基づいた対応が求められる。カルタヘナ法の手続きについては、遺伝子治療の提供において求められる手続きと重複しない審査とするべきである。

とりまとめ

現行の再生医療等安全性確保法の手続を前提とし、審査を行う委員会、遺伝子治療を提供する医療機関、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱業者において、遺伝子治療の提供に必要な手続を求める。例えば、委員会には、「組換えDNA技術を用いたウイルスベクター製造等の組換え生物の取扱いについて識見を有する者」及び「遺伝子治療の人への影響について十分な科学的知見及び識見を有する者」の参画を求めるなどが考えられる。また、カルタヘナ法の手続については、重複を避け一体的な審査とする。

*in vivo*遺伝子治療に対する規制の検討 ワーキンググループとりまとめ 3-2

3-2. 遺伝子治療の提供に求められる手続き

【論点】 ウイルスベクター製造所や、細胞への遺伝子導入にウイルスベクターを使用する細胞培養加工施設において、カルタヘナ法に基づく拡散防止措置が必須であることを前提として、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件があるか。

また、ウイルスベクター等を使用する医療機関において、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件があるか。

【議論】 現行の再生医療等安全性確保法において、構造設備については法第42条、製造管理や品質管理といった特定細胞加工物製造事業者の遵守事項については法第44条で定められている。現行の再生医療等安全性確保法とカルタヘナ法の規定を検証した結果、両者を遵守すれば拡散防止措置等に不足はないことから、ウイルスベクター製造所や、細胞への遺伝子導入にウイルスベクターを使用する細胞培養加工施設において、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件はないことが確認された。

患者にウイルスベクターを投与するために医療機関内で遺伝子組換え生物等を取り扱う場合も、カルタヘナ法の遵守が求められることから、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件はないことが確認された。



とりまとめ

なお、ウイルスベクターの製造所や、細胞への遺伝子導入にウイルスベクターを使用する細胞培養加工施設、ウイルスベクター等を使用する医療機関において、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件はないことが確認された。

法の対象とする遺伝子治療技術の範囲

- 遺伝子治療等臨床研究指針で定義する *in vivo* 遺伝子治療を含めた「遺伝子治療等」技術について、再生医療等安全性確保法の範囲に含める。「関連技術」については、「遺伝子治療等」技術とリスクが近似する「ゲノム編集技術を応用した技術」を法の対象範囲とする。
- 今後の遺伝子治療及び関連技術の急速な進歩を見据え、技術やリスクが近似するものに対しても、迅速に対応できる法体系とすることができないか検討する。

細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方

- 従来の「細胞医療（*ex vivo*以外） + *ex vivo* 遺伝子治療」の枠組みに加え、*in vivo* 遺伝子治療のリスクに着目した新たな法的枠組みを整備する。
- また、細胞医療にも *in vivo* 遺伝子治療に近いリスクを抱えた技術が今後出現する場合に備え、例えば、*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続を課すなど、その技術を想定した法的枠組みをあらかじめ設けておくことも考えられる。

遺伝子治療の提供に求められる手続

- 現行の再生医療等安全性確保法の手続を前提とし、審査を行う委員会、遺伝子治療を提供する医療機関、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱業者において、遺伝子治療の提供に必要な手続を求める。例えば、委員会には、「組換えDNA技術を用いたウイルスベクター製造等の組換え生物の取扱いについて識見を有する者」及び「遺伝子治療の人への影響について十分な科学的知見及び識見を有する者」の参画を求めるなどが考えられる。また、カルタヘナ法の手続については、重複を避け一体的な審査とする。
- なお、ウイルスベクターの製造所や、細胞への遺伝子導入にウイルスベクターを使用する細胞培養加工施設、ウイルスベクター等を使用する医療機関において、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件はないことが確認された。

4. 再生法の適用除外について

【論点】 再生法のこれまでの施行状況から技術としての安全性が確認され、細胞培養加工物作成のプロセス・投与物の品質と投与目的まで含めて別の法的枠組でその安全性や妥当性が担保されている医療機器から作成される場合に、再生法の適用除外を検討する方向性は妥当か。

【議論】 再生法施行から最も多くの施設数と件数が報告され、知見が集積している多血小板血漿（PRP）を用いた第3種再生医療等技術について検討した。

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、薬機法）下で適応症を含む承認を取得した医療機器で調製された細胞加工物の移植にあっては、薬機法下で調製工程と用法用量が規定され、安全性、有効性、品質が十分に検証されている。また、製造販売承認後も製造企業による安全性情報の収集が実施され、安全性上の懸念が否定できない場合には市販後の使用成績調査が実施される。



とりまとめ

多血小板血漿を利用する第3種再生医療等技術について、薬機法に基づき適応症を含む承認を取得した医療機器をその適応範囲内で利用する場合には、再生医療等安全性確保法の適用範囲から除外する。

5. リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続きの見直しについて

【論点】 現行のリスク分類に基づく技術・投与物としての安全性、医療機器のレベル（認証・承認や適用疾患の有無）に応じた細胞培養加工物作製についての安全性を勘案しつつ、現状の細胞培養加工施設の届出で求めている手続について見直しを検討する方向性は妥当か。

【議論】 PRPを用いた第3種再生医療等技術について検討した。

適応症を含まず承認・認証を取得した医療機器で調製された細胞加工物や、医療機器（未承認医療機器を含む）を用いずに調製された細胞加工物の移植については、再生法の適用外とした場合には、規制を受けないこととなるため、安全性確保が不十分になる。

現状は、これらの技術について、法施行後に広く受容されることとなった科学的知見及び法運用により蓄積された安全性及び妥当性にかかるエビデンスは十分でない。



とりまとめ

リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続の見直しは現状は行わない。将来的に、安全性・妥当性に関する科学的知見が集積した段階で、再生医療等安全性確保法で求められる手続の見直しを検討する。

再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループとりまとめ 6

6. 他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類の見直しについて

【論点】 再生法施行下において、技術としての安全性・有効性に係る適切な科学的知見が集積したものについては、第1種再生医療等技術として求められる手続の見直しを検討することについてどう考えるか。

【議論】 既に再生医療等製品として認められた製品が存在する他家MSCについて検討した。

本邦で製造販売承認されているテムセルHS®以外にも、海外では数製品が承認を受けている。一方、国内外の臨床研究・治験の現状をClinicaltrials.gov及びWHOによるICTRPにおいて確認を行ったところ、485件の試験が登録されていたが、探索相（Phase 1, Phase 1/2, Phase 2）に該当するものが438件（90.3%）、検証相（Phase 2/3, Phase 3）に該当するものが47件（9.7%）とほとんどはまだ探索相に該当する臨床研究だった。また、再生法下で実施されている臨床研究は3件にとどまっている。

一方、他家細胞を用いた技術のうち、先進医療を経て保険収載された治療が新たに出てきた。これらについては、国の審査等の手続きの合理化について検討する。



とりまとめ

他家間葉系幹細胞を利用した技術については、引き続き、第1種再生医療等技術として位置づけることとする。将来的に、再生医療等安全性確保法の下で科学的知見が集積した段階で、第1種再生医療等技術として求められる手続の見直しを検討する。

他家細胞を用いた技術のうち、先進医療を経て保険収載された治療等については、国の審査等の手続きの合理化について検討する。

再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループとりまとめ 7

7. 再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討

【論点】 リスク分類の考え方の見直しについては、リスクの新たな視点となる科学的知見が集積した段階で改めて検討を行うことについてどう考えるか。

【議論】 現状の再生医療等技術のリスク分類の考え方の視点に加えて、新たな視点として、対象臓器（心血管系・中枢神経系・呼吸器系等のコアバッテリー、肝腎、その他臓器）、投与経路（髄注、静注、関節腔内、皮下等）等によってそのリスクが変わりうると考えられる。一方で、対象臓器や投与経路の組み合わせ等により、どの程度のリスクが現状存在し、また今後想定されるのか、という点においては対象患者、対象疾患、対象臓器ごとに異なり、それらについて十分な知見が集積しているわけではない。



とりまとめ

再生医療等技術のリスク分類については、将来的に科学的知見が集積した段階で、改めてリスク分類の考え方を検討する。

再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループとりまとめ 8

8. 新規医療技術（エクソソームを含む細胞外小胞）への対応

【論点】 特別研究班における科学的な検討や国内外の実態を踏まえ、エクソソーム等の再生法上の取り扱いについてどう考えるか。

【議論】 エクソソーム等は、その製造プロセスの多くの部分が再生法で定義される「細胞加工物」と類似の工程を経るが、エクソソーム等は「細胞加工物」というより、「細胞断片」として整理され、最終的なヒトへの投与物としての明確な定義付けが現状では困難である。

また、エクソソーム等の有用性についても国内外の臨床研究・治験の現状をClinicaltrials.gov及びWHOによるICTRPにおいて確認を行ったところ、24件の試験が登録されていたが、探索相に該当するものが22件（91.7%）、検証相に該当するものが2件（8.3%）とほとんどはまだ探索相に該当する臨床研究だった。

また、欧米においては、どの国もエクソソーム等による治療に対して法規制やガイドライン等は定めておらず、各規制当局は既存の法的枠組みを当てはめて対応している。

とりまとめ



エクソソーム等については、細胞断片として整理されるものであり、ヒトへの投与物としての明確な定義付けが困難であることや、諸外国における規制状況等も勘案し、現時点においては、エクソソーム等を再生医療等安全性確保法の対象とはしない。今後の医療技術の進展を踏まえ、必要に応じ検討する。

再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループとりまとめ 再掲

再生法の適用除外について

多血小板血漿を利用する第3種再生医療等技術について、薬機法に基づき適応症を含む承認を取得した医療機器をその適応範囲内で利用する場合においては、再生医療等安全性確保法の適用範囲から除外する。

リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続きの見直しについて

リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続きの見直しは現状は行わない。将来的に、安全性・妥当性に関する科学的知見が集積した段階で、再生医療等安全性確保法で求められる手続きの見直しを検討する。

他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類の見直しについて

他家間葉系幹細胞を利用した技術については、引き続き、第1種再生医療等技術として位置づけることとする。
将来的に、再生医療等安全性確保法の下で科学的知見が集積した段階で、第1種再生医療等技術として求められる手続きの見直しを検討する。

他家細胞を用いた技術のうち、先進医療を経て保険収載された治療等については、国の審査等の手続きの合理化について検討する。

再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討

再生医療等技術のリスク分類については、将来的に科学的知見が集積した段階で、改めてリスク分類の考え方を検討する。

新規医療技術（エクソソームを含む細胞外小胞）への対応

エクソソーム等については、細胞断片として整理されるものであり、ヒトへの投与物としての明確な定義づけが困難であることや、諸外国における規制状況等も勘案し、現時点においては、エクソソーム等を再生医療等安全性確保法の対象とはしない。今後の医療技術の進展を踏まえ、必要に応じ検討する。