

第2回再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループ

日時 令和3年1月18日(月)

10:00～

開催方式 Web会議

2021年1月18日 第2回再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループ 議事録

医政局 研究開発振興課

○日時

令和3年1月18日(月) 10:00～12:00

○開催方式

Web会議

**【構成員】**

福井座長 岡田構成員 黒田構成員 佐藤構成員 田島構成員 中原構成員 花井構成員  
松山構成員 丸山構成員 山口構成員

**【事務局】**

医政局研究開発振興課 笠松 課長  
医政局研究開発振興課 井原 室長  
医政局研究開発振興課 井本 専門官

○議題

- 1 特別研究班「in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」中間報告について
- 2 特別研究班「再生医療等安全性確保法における再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直しに資する研究」中間報告について
- 3 今後のワーキンググループのスケジュールについて

## ○事務局

それでは定刻になりましたので只今から第 2 回再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループを開催いたします。今回コロナ対策の観点から一部 Web 開催とさせて頂いております。傍聴の皆様方におかれましては、事前にホームページなどで周知させて頂いている注意事項をお守りくださるようお願いいたします。構成員の皆様には、ご多忙の折、お集まりいただき、御礼を申し上げます。

本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料は会場でご参加の先生にはお手元のタブレットに格納しておりますが、Web 参加の先生方におかれましては事前に電子ファイルとしてご案内しておりますので、そちらをご用意ください。

配布資料の確認でございます。資料 00-1：議事次第、002-2：構成員名簿、資料 1-1：in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究の中間報告書、1-2：in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究の中間報告書の概要と論点整理、2-1：再生医療等安全性確保法における再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直しに資する研究の中間報告書、2-2 が中間報告書の概要と論点整理、資料 3 が今後のワーキンググループのスケジュールについてとなっております。不足等ございましたら、お知らせください。よろしいでしょうか。

それでは会議の開催前に Web 会議の実施に関して注意事項をお伝えいたします。Web 会議の際におきまして円滑な議事進行のために Zoom システムを利用した「挙手機能」によりご発言の意志を表明して頂くようお願いいたします。挙手機能の利用方法につきましては、会議資料「参考資料 Web 会議の際の留意事項」をご参考にさせていただきますようお願いいたします。なお、撮影に関してはここまでとさせていただきますので、ご協力をお願いいたします。それでは以降の議事運営につきましては座長の福井先生をお願いいたします。

## ○福井座長

おはようございます。それではよろしくをお願いいたします。本日は 3 つの議題が用意されております。最初の 2 つでほとんどの時間を取ると思いますので、どうぞよろしくをお願いいたします。議題 1 が特別研究班「in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」でとりまとめられた中間報告についてでございます。まず特別研究班、代表の山口先生より資料 1-1 中間報告書について御説明頂いて、その後事務局から資料 1-2 を使って説明をして頂いた上で、構成員の先生方に御議論をお願いしたいと思います。それでは山口先生「in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究について御説明をお願いいたします。

## ○山口構成員

福井先生ありがとうございます。それでは資料 1-1 をご覧いただけますでしょうか。今、Web 上にも掲載させて頂いております。これに沿って説明をさせて頂ければと思います。今回、研究班では従来より ex vivo 遺伝子治療については再生医療等安全性確保法の細胞加工物を用いる規制の対象となっているために臨床研究・診療いずれにしても同法の規制がかかっておりますけれども、遺伝子導入や改変を目指し、ウイルスベクター等を用いた in vivo 遺伝子治療に関しては臨床研究に関しては、遺伝子治療臨床研究指針などの規制の対象に

なっておりますけれども、自由診療等については特段の規制はかかっておりません。こういうことを受けまして、*in vivo* 遺伝子治療の安全性を提供しながら開発・普及を推進していくためにも診療含めた何らかの法的枠組みを可及的速やかに設ける方向で検討すべきという提言が一昨年の12月25日に部会でまとめられております。この研究では *in vivo* 遺伝子治療の規制構築に向けてその想定されるリスクを明らかにすること共に、そのリスクに応じて、どのようなリスク低減策を用いられているか、そしてこの対象とすべき遺伝子治療の規制を検討する必要となる技術の範囲を明確化することなどについて検討を進めて参りました。この1ページ目に書かれているところでございます。次にその遺伝子治療をどのように法で規制すると考えた場合に、その規制の対象範囲について検討しましたのが1頁の下から2頁にかけてのところでございます。*in vivo* 遺伝子治療として用いられ技術の範囲を明確化するために *ex vivo* 遺伝子治療や他の関連する技術、例えばメッセンジャーRNAを含めた検討を行いました。この中には勿論、ゲノム編集を用いて遺伝子を改変する新しいモダリティを含めて検討を行って頂きました。次の2頁にいつていただけますでしょうか。2ポツの下のところ、真ん中あたりから具体的検討というのを記載させて頂いております。*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療で規制すべき範囲についての検討を行いました。これは遺伝子治療臨床研究指針で規定している遺伝子治療の範囲というのと、実際にどこまで関連する技術があるのかというのを検討したわけでございます。特にその2頁の下よりのところに書いていますように表1に示すよう整理できると考えられる訳です。この表1では *ex vivo*、*in vivo* それから様々な技術要件についてのまとめをテーブルさせて頂いたものがございます。お手元でございます、これから説明するときには適宜この部分を参照しながら見て頂ければという風に思います。まず元に戻って頂きまして2頁目の表1を横目に見て頂きながらして頂ければと思いますけれども、遺伝子治療に用いる技術についてはウイルスベクター、プラスミドを用いた従来の技術とさらにタンパク質、メッセンジャーRNAのみを用いて遺伝子改変操作を行うような技術がございます。このようなこの技術に関して従来の技術に加えてこのゲノム編集についても検討を進めていくということになりました。ところが、ゲノム編集に関してはこのところに少し書いておりますけれども、様々な新しい技術のためにどこまでの範囲をするかというところについては遺伝子治療臨床研究指針でも必ずしもというように範囲が決められておりません。特にエピジェネティックなゲノム編集に関してはその遺伝子を改変する部分とその遺伝子の周りのタンパク質を改変する部分というところで明確化になっていないところがございます。しかしその部分を規制するのであればその範囲として大きく網をかけたほうがいいのではないかという意見を頂いております。一方、その siRNA や miRNA 等核酸医薬に関しましてはこれはもう薬機法の中で遺伝子治療とは別のものというふうに規制されておりますのでこの研究班の中ではこれは遺伝子治療関連技術ではないというふうな整理をさせて頂いております。次にメッセンジャーRNA などがございます。これは3頁の上のほうにございますけれどもメッセンジャーRNA が今回コロナでもメッセンジャーRNA 技術が開発されておりますけれども、これについ

では使い方によってリスクが大きく変わってくる、ゲノム編集で用いる場合にはゲノム改変を行いますので遺伝子治療と同様のリスクが存在するだろうということと、もう一方でタンパク質を単に一次的に発現する場合にはリスクはかなり異なるのではないかという議論をさせて頂いております。もう一つ大きな関連としてはその 3 頁の下の方にございますけれども、腫瘍溶解性ウイルスということで日本ではまだ承認はされておられませんけれども、海外では腫瘍溶解性ウイルス製品が承認されております。こういうものは遺伝子改変された腫瘍溶解性ウイルスについては遺伝子治療臨床研究指針の適用範囲ではあるのですけれども、遺伝子改変されていない腫瘍溶解性ウイルスでは遺伝子治療となっております。ただし、遺伝子改変されていない腫瘍溶解性ウイルスについてもリスク、例えば病原性とか、副作用とか、第三者への伝播リスクに関しては遺伝子改変されている腫瘍溶解性ウイルスと同等となることからこれも規制の範囲で含めるべきではないかという意見もいただいております。3 頁から 5 頁にかけてですけれども、この部分で何を書いているかと言いますとそれぞれ *ex vivo* 遺伝子治療あるいは *in vivo* 遺伝子治療とのリスクをどのように比較するかということを検討して参りました。要するに *ex vivo* 遺伝子治療と *ex vivo* 遺伝子治療が同等のリスクがある、その対応も同等のものを求められるのであればこれは一括して規制すべきではないかという考え方に基づいて検討を進めて参りました。まず 3 ポツのほうでございますけれども、3 頁の下のほうになりますけれども、第一種の細胞加工物と *ex vivo* 遺伝子治療の細胞、そして *in vivo* 遺伝子治療を比較しながらまとめたものが 3 頁から 5 頁の上まで続いています。この中ではそれぞれのモダリティ、要するにどういう技術を使うかということと、もう一つはその技術によってどういう操作をするかということによって、これが縦軸と横軸の関係でそれぞれリスクが異なってくるだろうと、先程の例えばメッセンジャーRNA もそうです。メッセンジャーRNA をそのものだけに付随して全てのリスクがあるのではなくてメッセンジャーRNA をどのように使うかによってリスクが異なってくる、先程申しましたようにゲノム編集にメッセンジャーRNA を用いた場合にはゲノム改変が伴う例えば、癌化のリスクというのが存在するけれども、一過性のタンパク質の発現ではそういうリスクは少ないであろうと。このへんが 4 頁の上のほうに記載させて頂いております。もう一方、遺伝子発現の場合にはその発現されたタンパクの多くの場合に例えば、先天性疾患ではタンパク質そのものが抗原性になりうる場合がありますし、ウイルスベクターを使った場合、あるいはゲノム編集酵素そのものが一種蛋白でありますのでこういうことによる免疫変性が大きなリスクになりうるというふうを考えられます。それ以外にその 4 頁の真ん中あたりでございますけれども、*in vivo* 遺伝子治療では染色体への組み込みや遺伝子改変をしない場合でもリスクがございましてウイルスベクターを用いた場合には増殖性ウイルスであるリスクもございます。これは *ex vivo* と同様であると、先程申しましたように *in vivo* であろうと *ex vivo* であろうとこのへんのリスクに関しては同一にリスクが存在するのではないか。またゲノム編集技術についても同様のことが言えるというふう考えられております。特にゲノム編集技術に関してはオフターゲットまたはオンター

ゲット変異という様々な遺伝子へ傷をつけるというか、そのことによる癌化のリスクについてが想定されておりまして、そのリスクをどのように制御するかということが今課題になっているところがございます。で、このようなリスクに対応する様々な功策が取られています。ex vivo と in vivo 遺伝子治療で共通するものとしましては遺伝子改変に伴うリスクがありまして、このリスクによる変異を検出して必要に応じて変異細胞を除去する方策がとられています。こういうところについては、in vivo、ex vivo の共通のリスクであり、その辺の対応に関して対応をとっていく必要があるということになります。4番に関しましては、今申しました従来遺伝子導入技術であるモダリティのリスクに関して、ex vivo、in vivo そのものだけを遺伝子治療と比較して解析を行いました。5頁の上の方から、4ポツの真ん中あたりでございますけれども ex vivo 遺伝子治療の細胞の改変に関して用いるモダリティが異なっても、リスクは in vivo と共通していると考えられます。特に先程少し述べましたけれども、免疫原性に関しては自己細胞、多くの場合ではその ex vivo 遺伝子治療自己細胞を用いる場合でも発現するタンパク質が免疫原性を誘起する、それで遺伝子導入に用いる非自己蛋白の持続的な発現によって目的タンパク質に対する免疫のみならず、その遺伝子発現細胞に対する細胞性免疫も想定されておりまして、この辺がつい最近 AAV で様々な免疫原性に関連する重篤な副作用も報告されておりまして、技術として新しくなってくればくるほど様々なリスクが共通して出てくると考えられます。このへんに関しては in vivo、ex vivo でも共通のところがあるというふうに考えております。in vivo 遺伝子治療特有のリスクとしましてはその真ん中から下あたりにかけてまして、in vivo 遺伝子治療はベクター、例えば、ウイルスベクターをシステムック、全身投与を行いますとそのベクターによる生殖細胞の改変リスクやそのウイルスが排出されるリスクもあります。このへんが in vivo 遺伝子治療に特有に追加でフォローアップをしないといけないところになります。一番下のほうにこれまで特に重篤な副作用があるかということに関しては ex vivo 遺伝子治療で、血液の先天性疾患の遺伝子治療で白血病が発症したということも、これは ex vivo 遺伝子治療だからおきるのではなくて ex vivo 遺伝子治療の時にレンジやレトロを使った場合にはこういうことがおきてくると言えます。もし、こういうふうなことが in vivo でもそういう造血幹細胞にも、もし遺伝子がヒットした場合にはリスクとしては内包されてくるというふうに思われます。最後のほうでございますけれども、5ポツに書いておりますのは6ページのちょうど真ん中でございますけれども、こういうふうな新しい in vivo 遺伝子治療の規制に関しまして ex vivo と比較しまして、どのような審査を行う場合に専門性が必要性なのか、ベクターの製造、あるいは in vivo 遺伝子治療に用いるモダリティとしての、ウイルスベクターの評価が行えることが求められます。また、場合によってはたんぱく、メッセンジャーRNA のようなものがございますけれども、この評価にあたってどのような専門性が必要性なのか、あるいはその製造においてどのようなポイントに関して注意が必要であり、審査においては十分な評価を必要とするということで検討を進めました。遺伝子導入あるいは遺伝子改変といった先端技術の評価する委員会の構成要件に関しては

遺伝子治療を導入する従来の遺伝子治療ではウイルスベクターも製造や管理提供については遺伝子組み換え技術としての要件が当然必要になるだろうと。それでその下のほうに書いておりますけれども、細胞加工物では基本的に製造に関しては CPC というところが要件を非常に注意深く評価をしているわけですが、遺伝子治療のベクターをつくる場合には、あるいは遺伝子改変を行う場合には CPC の従来の適用の考え方に加えて、例えばウイルスを使う時にはそのウイルスの細胞導入に関して、あるいは人への導入に関してその導入場所についてできる限り陰圧管理を行うといった、要するにウイルスそのものが出さないという制御、すなわち用いるウイルスを外に出さないというような、そういう製造設備が求められるということになります。このへんが *in vivo* であれ、*ex vivo* であれ共通した評価事項、その他には審査事項になるかというふうに思われます。ですから、このへんについて、今後の *in vivo* をどのように規制するかによってはその委員会に求められる事項としては、このようなことを評価できる先生方に入って頂く必要があるのだろうと思います。私のほうから説明は以上でございます。

○福井座長

はい。山口先生ありがとうございました。それでは事務局から資料 1-2 を使って報告書の概要の説明と論点の提示をお願いいたします。

○事務局

はい。只今の報告書の内容を、概要として大きく 3 点に分けて、お話しさせていただきます。まず、遺伝子治療を法で規制する場合の対象範囲について現在の遺伝子治療臨床研究指針において遺伝子治療と定義されているものの他に、それと同等のリスクがあるような関連技術まで含めて検討を行うという方向性が示されております。こちら報告書でいうと 2 ポツで示されているところでございます。次に、報告書の 5 ポツで示されておりました遺伝子治療の提供において求められる手続きについて現行の再生医療等安全性確保法で求められている手続きを参考に遺伝子治療特有の要件である、先程もお話ありましたようにベクターの製造管理ですとか、委員会審査の際の構成要件などについて具体的な検討を継続していくという方向性が記されております。そして最後になりますけれども、こちら報告書でいうと 3 ポツ、4 ポツで示されておりますが、現在の細胞治療として再生医療等安全性確保法が適用されている *ex vivo* 遺伝子治療と、同法が適用されていない *in vivo* 遺伝子治療について、その共通するリスクや特有のリスク、*in vivo* の特有のリスク等からどのような法的枠組みで両者を管理する必要があるかについて検討が行われて、研究班では統一された結論を現時点では得られてはおりませんが、その規制の仕組みについては現行の再生医療等安全性確保法や遺伝子治療臨床研究指針を参考に検討する方向ということで示されております。以上、大きくこれらの 3 つの方向性が示されました。その上でそれぞれの方向性について、今回のワーキンググループで先生方のご意見を賜りたいと考えております。まず 1 点目、法の対象とする遺伝子治療技術の範囲の検討について、現行の指針で定義されている「遺伝子治療」に含まれていない関連技術・類縁技術を含めて法の対象を具体的に検

討する方向性について妥当かどうか、こちらこの 1-2 の資料で 4 頁目、参考資料 2 というところをご覧いただきたいと思います。こちらの図の中で青色で示されている①が現行の遺伝子治療の範囲でございまして、こちら遺伝子の導入・改変を行う技術などが該当し、報告書の表 1 において濃い青で例示されているような技術が当てはまります。ここが特別研究班においては検討の範囲を広げまして、指針の遺伝子治療等に含まれておりませんが先程お話にありましたように今般の技術革新において開発、実用化が急速に進んでいるような関連技術、例えば新型コロナウイルスに対するワクチンなどの mRNA を導入する関連技術なども含めて広く検討の範囲とする。こちらは図の中で②で示しているもの、オレンジ色の部分でございまして。それらのうちで現行の遺伝子治療の技術とリスクの同等性や技術の類似性などから今後の適用範囲を考慮していく。この図の③の部分で示しているところになりますが、このような検討・方向性について妥当であるかどうか、ご意見を頂きたいと思っております。そしてこの 2 点目の方向性につきましては、遺伝子治療に求められている手続きの検討について現行、再生医療等法で求められている手続き、こちらまた 5 頁目参考資料 3 で示しておりますが、これが現行の再生医療等安全性確保法で求められている手続きとなっております。これを基にここに遺伝子治療特有の要件を引き続き検討していくという方向性について御意見頂きたいと思えます。

続きまして、3 点目になりますけれども遺伝子治療としましての法的枠組みのあり方について ex vivo 以外の細胞治療、ex vivo 遺伝子治療、in vivo 遺伝子治療という 3 つの分け方ができる中で遺伝子治療としての共通のリスクがあることから ex vivo と in vivo を同一の枠組みで遺伝子治療として規制するという考え方と、もう一つ in vivo では特有のリスク、例えば、第三者への伝播リスクですとか、生殖細胞の影響などがあることから細胞治療として現行の再生法に含まれている ex vivo は現行の細胞治療としての管理のままとして、in vivo は特有の枠組みで診療を含めた規制を検討するという 2 つ、1 ポツ、2 ポツの二つの考え方について、特別研究班でも議論されてきたところでございますが、今回のワーキンググループではそれぞれの考え方について先生方のご専門の見地からご意見を賜りたいと考えております。事務局からは以上でございます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。それではただいまご説明がありました報告書の内容、それから論点も 3 つあげて頂いておりますけれども、構成員の先生方から是非ご意見を伺いたいと思います。どうぞ自由に挙手機能を使って意思表示していただければありがたいのですけれども、まず、最初の点にいきましょうか。定義上の遺伝子治療には含まれない関連技術・類縁技術を含めて法の対象範囲にするという方向性につきましていかがでしょうか。松山先生どうぞお願いいたします。

○松山構成員

ありがとうございます。今の部分なのですが、まさに遺伝子治療に含まれていないものであってもこれから出てくる技術が全く無法地帯に置かれることはいかなるものかと思いま

すので、類縁技術を含めて法の対象範囲とする方向性がまさに妥当ではないかと考えます。以上です。ありがとうございます。

○福井座長

はい、ありがとうございます。他の構成員の先生方いかがでしょうか。花井先生どうぞ。

○花井構成員

ありがとうございます。花井です。範囲については分からないですが、とどまるどころ患者さんのリスクが高いか低いかの問題になると思うので関連技術で同じ文脈の規制によって、カバーできるものであればあらかじめカバーするというのがよいかと思えます。私どもの血液病など既に遺伝子治療が始まっているのですがその説明を色々受けたとしても十分理解が難しく、非融合で融合率 0.01%だとか説明を受けますがその意味も分からないですが、それが 0.01 と言われるリストだと思えますがそういったことが一般的な知識でそのリスクを実感しにくいと思えます。やっぱり専門的立ち位置からこの技術は遺伝子治療とは言えないけれども入るといえるものはカバーして欲しいというのが患者の立場です。そして問題なのは法で規制するとなるとあまり定義づけると難しい。しかしある程度柔軟にすると曖昧になる、技術的な難しさというものはあるかもしれませんが、そこは工夫して頂いて是非柔軟な形で新技術のリスクを取り込めるようにしていただきたいと思えます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。元々のリスクがということが非常に重要な判断基準にはなると思えますが、いかがでしょうか。他の構成員の先生方、ご意見ございませんでしょうか。内容でしたらこの1点目について、あ、中原先生どうぞ。

○中原構成員

現状、歯科領域において遺伝子治療は、in vivo、ex vivo 共に行われているものはない状況ではありますが、今ご説明頂いた中でこれから開発が進んでくるような新しい技術についても積極的に議論の範囲に入れていく姿勢は必要じゃないかなと。現状再生医療で歯科は PRP が唯一関わっている状況ですが、これも法の中にいれた上でこれからの歯科の再生医療の発展に関わるようなソースにしたいというのがありますので、今の議論のように法の範囲に含めて検討するという事は賛成したいと考えております。

○福井座長

はい、ありがとうございます。他にないようでしたら今回の報告書の方針で妥当な方向ではないかということに第一点目はしたいと思えます。それでは二点目、手続きについて具体的な検討を引き続き行うということですが、これにつきましてはいかがでしょうか。資料の3がその説明に使われましたが、構成員の先生方から何かご意見・ご質問ございませんでしょうか。山口先生から何か付け加えることはございますか。

○山口構成員

結構です。これで。

○福井座長

はい。これもこの方向でということによろしいでしょうか。はい。それでは次に進みたいと思います。三つ目の細胞医療、ex vivo、in vivoの組み合わせについてのところですが、けれども2つの場合についてのご意見いただければと思いますが、いかがでしょうか。②+③の場合と、①+②とそれぞれについてそれなりの理由があると思いますが、これは皆様の多数決を取る話ではないと思いますので、何か先程の山口先生のご説明・それから事務局からの説明に加えてこういう観点で考えたらどうかということも含めまして何かご意見ございましたら、ありがたいのですけれども。松山先生、どうぞ。

○松山構成員

非常に難しいところで、①+②にしても②+③にしても両方とも一長一短があるところを皆さんが認識して悩んでおられるのだと思います。この議論において患者さんに投与されるというところを起点にして物事を考えていくという考えたと、技術の先進性を持って規制のしやすさという意味で考えていくという考えたとこの2点の考え方がまずあるだろうと思います。例えば患者さんに投与される起点だと何が投与されるか、細胞なのか、遺伝子なのか、ウイルスなのかというところを考えると①+②、実際細胞が薬剤で変化されてもあるいは遺伝子、マイクロアレイ mRNA やメッセンジャーで変化されるし、細胞が入るわけなので①+②という考え方ができる。加えてウイルスに関して③があればウイルスそのものが製剤になるわけですが、②になると細胞の中に残っているウイルス、ベクターっていうものは工程由来不純物という切り分けになるので考え方も変わってくるのかと。一方で技術から考えると①の細胞医療というのは非常にイメージーションがしやすい。例えば薬剤をいじった時としても細胞のキャラクターが変わるわけではないので非常に審査がしやすいというところがあるのですが、遺伝子が入ってくると一体何が起こってくるのかというところで十分なサイエンティフィックな検討が必要になってくるので、そう考えると②、③で足し算した方が審査はしやすいのかもしれない。この部分はワーキングの先生方の中でどういう切り口で審査していくのか、まずはご検討いただいてからお決めいただくというのはいかがでしょうか。

○福井座長

はい。ありがとうございます。山口先生ご意見ございますか。

○山口構成員

松山先生ありがとうございます。正しく松山先生の言われた通りのところかと思っております。というのも、これまで ex vivo 遺伝子治療に関しまして、例えばチェックリストの中にあるベクターのことが書かれていない。その点は遺伝子治療領域の方々から見ると最終的に投与するのは遺伝子導入された細胞ですが、その前に遺伝子導入に用いるベクターをどう制御するかというところが非常に重要だという考え方があるのです。既に ex vivo 遺伝子治療は既に再生医療等製品だということがあつてそのことも含めて班の中でも少し意見があつたところでございます。今ご提案頂いたようにそのへんを含めて、研究班の中で検討を進めていければと私自身思っております。ありがとうございます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。他にはいかがでしょうか。花井先生どうぞ。

○花井構成員

はい。何度もすみません。私は単純にワーキングが始まる前に概念で考えたら切り分けたほうがいいのかと実は思っていました。現場の患者の感覚でいうと言葉で今、再生医療等法、本来細胞治療を再生医療とつけたことによる混乱というものもあり、今私どもの疾病で遺伝子治療を行っているため色々な機会に患者への説明会を行っているのですが、遺伝という言葉が遺伝する遺伝とゲノムの話が混同している。特に血液病は遺伝子疾患なので、遺伝自体が治るという話とそうじゃなく核外に蛋白など何か作るのだという説明をいつも会でしていますが中々難しく、あまり概念にこだわることで逆に混乱が生じる時もあるので、これは法技術的というより現場的に考えるべきじゃないかという思いに至りまして、それで考えると今細胞に着目すると何のことはない遺伝子改変された細胞はやはり細胞であって、いわゆる *ex vivo* と細胞由来のものは今まで細胞規制していたところをもし外だしすれば再生医療等だったものが遺伝子が変わって、同じことをやろうとしているのが法改正前と法改正後で違う枠になるというのも現場で相当、移行混乱が起こると思うので、やっぱり細胞というものに着目して、これだけ制度を整備してきて理解が進んできたところなのでそれを活かす方法の方が実はやりやすいのではないかと直感的には思うように至りました。なので、私がこっちがいいというは憚られるのですが、今までの再生医療等法で積み上げてきた細胞に着目する、タンパク質に着目するという視点、プラスでゲノムに着目するという視点のほうがわかりやすいような気がしています。概念に引きずられて切り分けるより現場のもの感覚でやった方が患者としても理解しやすいのではないかと思います。

○福井座長

大変貴重なご意見をありがとうございます。パラダイムシフトが必要なほど非常に難しい話ではあると思いますが、他にはいかがでしょうか。よろしいですか。他のご意見がないようですので、それではいずれにしても本特別研究班については中間報告書でまとめられた方向性をもとに今頂いたご意見にも配慮して頂いて検討を続けて頂くということにしたいと思います。それでは議題2のほうに移りたいと思います。議題の2ではもう一つの特別研究班、再生医療等安全性確保法における再生医療等のリスク分類、法の適用除外範囲の見直しに資する研究でまとめられました中間報告書について御議論頂きたいと思います。こちらにつきましても特別研究班の松山先生より資料3の中間報告書についてご説明して頂いて、その後、事務局より資料4を使って説明して頂いてそのあと構成員の先生方に御議論をお願いしたいと思います。それでは、松山先生資料の2-1ですね。再生医療等安全性確保法における再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直しに資する研究についての説明をどうぞお願いいたします。

○松山委員

ありがとうございます。福井先生の班ではございますが、僭越でございます。松山のほう

からご説明をさせていただきます。中間報告書の概要でございますが、まず1頁目でございますように私ども本研究班では令和2年7月より再生医療等安全性確保法における法律の適用範囲および手続きの見直し、リスク分類の見直し、ならびに新規医療技術への対応の3点について検討をして参りました。これらの議論においてはあるべき法規制、科学的知見、並びに法医療より蓄積されたエビデンスを重視して検討することに致しました。そこで本件の中間報告書では第三種再生医療等技術の多血小板血漿、以下PRPと申しますが、PRP利用に関しまして薬機法下で適応症も含む承認を取得した医療機器を適用の範囲内で利用する場合には法の適用から除外することを提案させていただくことといたします。またそれ以外の再生医療等技術については現状リスク分類や科学的根拠、また使用する医療機器のクラス分類などに応じた再生医療法上の手続きの見直しの可能性についてまだ現在のところ議論を継続しているところでございます。それでは2ページ目に移らせていただきます。中間報告書に至る経緯、この部分は厚生労働省のほうから背景を説明して頂いたと思いますが、私どもの特別研究班では令和2年7月から4回にわたって有識者からのヒアリングを実施しながら研究班のメンバーの中で検討を進めて参った次第でございます。それでは報告に向けた議論でどのような議論が具体的にあったかということをお話させていただきます。今回、適用の範囲及び手続きの見直し、リスク分類の見直しならびに新規医療技術への対応の3点について検討して参りましたが、まず適用除外範囲および手続きの範囲についての検討について御説明させていただきます。薬機法下で承認を取得あるいは認証を受けている医療機器を用いて調製された細胞を移植する技術に関し、再生医療等安全性確保法の適用から除外することが可能かどうか、まずエビデンスレベルで調査をさせていただきました。まずPRPを用いた技術の国内外の状況でございます。これは厚生労働省様にお調べ頂いたものですが、所謂PRPに関する定期報告数でございますが、平成29年3月末に2141件、これらリスク分類では第一種が0.5%、第二種が2%、第三種が98%ということで、ほとんどが第三種でございます。そして第三種のPRP移植の提供のためとみられる届け出を行っている国内の医療施設は1743施設あり、うち半数以上が歯科であるということでございます。これは諸外国とは状況が違って、我が国ではPRPの移植率が半分も歯科領域が占めている。次に海外の状況を俯瞰したところでございます。3頁に移りますが、ClinicalTrials.govこれが世界の臨床研究のポータルサイトでございますが、こちらで検索しましたところ587試験が登録されてございまして、そのほとんどが整形外科領域、創傷治癒、皮膚潰瘍などですね。これに関する臨床研究の技術の比率が非常に高いというわけですね。医療の国内外の状況に基づきましてPRPを用いた再生医療等の提供が多く行われている歯科および整形外科領域を例示的に参考として議論を進めることといたしました。まず歯科領域におけるPRPを用いた技術ですがすでに数千を超える投与が実施されております。歯科領域のPRP療法の科学的な妥当性に関して、ただ一方でClinicalTrials.gov等の登録、臨床研究の終わった後のエビデンスの登録を含めての報告が中々芳しくなく、臨床研究または臨床試験によるエビデンスは今のところ十分に構築されているとは言えず、未検証と

ということになります。これは有効性、妥当性というところであります。一方で安全性に関しましては、安全性確保法の施行 5 年間で歯科領域の PRP 提供のところに重篤な有害事象および疾病等の報告はなされておらず、PRP に関して安全性上に大きな問題はないであろうということで一定程度推定されているところでございます。続きまして、整形外科領域における PRP を用いた治療の現状でございますが現在二種および三種の PRP 療法、整形外科領域で行われている医療施設でございますが、二種は 246 施設、三種は 353 施設でございます。海外では変形性膝関節症に対する PRP の臨床研究非常に患者数多くございますので、非常にターゲティングされているところでございますが、RCT…。日本で保険適用を認められているヒアルロン酸と比較しても高い有効性を示しているということで報告がなされており、米国整形外科学会のエビデンスレベルでは推奨ランクがヒアルロン酸より PRP のほうが数字が高いという事実もございます。また安全性に関してでございますが、これらの中に我が国でも疾病報告がなされており、化膿性関節炎の疾病の報告がなされております。ここが歯科領域と大きく違うところでございます。投与部位の違いが安全性により大きな影響を与えている可能性がある。特に深部にあつて、無菌領域ということがあつて、例えば表皮の細菌等を持ち込んで化膿性関節炎を起こしているということも可能性はあります。ですから、整形外科領域で提供される PRP 療法リスク評価は投与部位や手技の指標を加味して行うべきではないかという議論がされました。ただ、残念なところでございますが現在のところ部位ごとのリスク評価ができるほどエビデンスは蓄積されておりません。今後望ましい規制の在り方を検討するにあたり、投与部位を加味したリスク評価をすることが可能となるようエビデンスを今後確保法下で蓄積していくことが我々としては望ましいのではないかと考えているところでございます。これらのエビデンス、レポートを含めまして PRP 等を法の適用除外とすることについての検討となりました。今回、PRP を用いた技術のうち、リスク分類の最も低い第三種のものから法の適用除外となるかどうか検討を進めるべきという判断をさせて頂きました。ここで薬機法下で適用を含む承認を取得したクラス 3 以上の医療機器による調製で得られた PRP の場合、適応症を含まず承認認証を取得した医療機器による調製の場合、あるいは医療機器を用いない調製、要するに手で調製している場合ですがこの 3 パターンが検討の意志になるだろうと。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て加工物の移植する PRP に関しましては 5 頁目に進みますが薬機法下で適応症を含む承認を取得して適応疾患の治療のために移植する技術に関しては恐らく法の適用の範囲から除外することは適当であろうという結論に至っております。一方で、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 PRP の移植について議論がございます。多くの場合クラス 1 またはクラス 2、クラス 2 は米国における 510k 相当でございますが、これらは除外となりうるのだろうか。そこで具体例として、血液成分の分離キットを用いて分離させられた場合はどうだろうかという検討をさせて頂きました。そうしますと血液分離キットを用いて調製された PRP を安全性確保法の適用除外とした場合、血液成分以外の工程は薬機法からも規制を受けない、安全性確保法からも規制を受けないということにな

ってしまって、安全性確保の観点から懸念が表示されました。認証承認を取得していることから一定程度安全性を確保されていると想定されますが適応症は選定されていないということは有効性を検証されていないということではないかという懸念が出て参りました。ですから、あるべき規制の観点、要するに切れ目なく規制をするという観点から法の適用から除外することは望ましくない。適応症を含まない場合の承認された医療機器、承認されて製造された PRP に関しましては現在のエビデンスレベルでは法の適用から除外することは望ましくないという結論に至っております。最後に医療機器、これは未承認医療機器を含みますがこれを用いずに調製された細胞加工物 PRP でございますが、上述の議論と同じようにこれもまた科学的妥当性のエビデンスがないということから法の適用から除外することは望ましくないという結論に至っております。ただ現在のところ、これらに関しましては法の適用から除外することまったく否定しているわけではございません。エビデンスが少ないということを申し上げているだけです。ですから、今後法の改正後を含みまして、法改正後に非常に利用されるようになった科学的知見及び法医療により蓄積された安全性・妥当性に関わるエビデンスが未だ十分ではないわけですから、これが得られれば将来的に法の適用除外にしていくという道も残されていると私共は考えています。我々今回、特別研究班で進めましたここまでのところで以後は現状検討中のところでございます。以上、最後のページになりますが中間報告書のまとめになりますが、本中間報告書では第三種再生医療の医療技術の PRP 利用に関して薬機法下で適応症を含む承認を取得した医療機器を適用の範囲外・範囲内で要する場合には再生医療等安全性確保法の適用から除外することを提言致します。以上でございます。ありがとうございます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。それでは事務局から資料 2-2 を使って報告書の概要の説明と論点の提示をお願いいたします。

○事務局

はい。ただいまの内容を簡単に資料 2-2 のほうでまとめてございます。まず再生医療等安全性確保法の施行からの 5 年間で技術として最も多く提供された PRP を利用した技術について第三者に提供されたものについては有害事象や疾病報告等がないことから技術として一定の安全性が確認されていると考えることができます。また、適用疾患まで薬機法上の承認を得たもので作成された細胞加工物を利用する再生医療等技術においてその作製のプロセス、投与物としての安全性・有効性・品質については薬機法において十分に検証されていると考えられます。これらのことから適用疾患を含めて薬事法に向けた医療機器において作成された PRP がその承認の範囲内において第三種の技術として投与される場合においては投与物の作製プロセス、投与物の品質、そして技術としての安全性が確認されていることから再生法の適用から除外することが可能ではないかというのがまず 1 点。一方でそれに該当しない技術、例えば第二種として提供されている PRP 技術や PRP 以外の技術、また適用疾患を含めず臨床承認を受けた医療機器やそもそも臨床承認を得ていない用品を用いる

等、これらについてはエビデンスの蓄積がないことから現時点では法の適用除外とはならないものの、リスク分類や医療機器の臨床承認レベルに応じて再生法の求める手続きの見直しなどについて検討できるのではないかと、以上報告書の概要でございます。そこで今回のワーキンググループでは只今研究班からご提案がありました大きく 2 点の方向性について妥当かどうか先生方のご意見を伺えればと思っております。まず、法の適用から除外する技術についての考え方として、報告書でも述べられております 2 点。技術としてのこれまでの実績からの安全性と、別の法的枠組みで安全性などが担保されている医療機器を用いること、この 2 点をもって再生医療安全性確保法の適用から除外することについての方向性について、次に法の適用から除外するに至っていないものの現行の再生医療等技術のリスク分類や医療機器のレベルに応じて現状の再生医療等安全性確保法で求められている手続きの見直しなどを検討していくという方向性についてこの 2 点について御意見を頂ければと思います。以上でございます。

○福井座長

はい、ありがとうございます。それでは只今の説明を踏まえまして、構成員の先生方からご意見またはご質問頂ければと思っておりますがいかがでしょうか。花井先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○花井構成員

はい。何度もすみません。この方向でいいと思います。理由としましては、再生医療等法においてもベクターでも医薬のほうにいったものは医薬でちゃんと見るようになっていまして、再生医療等製品として開発されるものは医薬の方でちゃんと確保されているということで、ソリューション化されてそこでちゃんとプロダクトとしてなっているというこの方向性が一番良いと思いますので、前者の機器として疾病・安全性・有効性についてメーカーがちゃんと開発してそれを薬機で認めたものについては外していくというのは方向性としても正しいと思います。今後の話も書かれていますが、私たちの整形領域では人工関節の患者さんが多く、よくある一番悲惨なケースというのは感染です。人工関節を入れている患者さんがなると致命的な病態になる患者さんもあり、そういった安全性というのは対して再生医療だからではなく、一連の医療行為全体がどこかで感染リスクがあるということだと思いますが、やはりそういう意味ではある治療が薬事で一定程度有効性と、部位なども含めて今後メーカーがそういう方向性で開発したらいいのだという一つのメーカーに対してのメッセージにもなると思うのでいいと思います。なので、後者の今後のことについても疾病とか、整形でいえば部位ややり方などそういうことも含めてそれで規制するものではないですが、今ではリスクとしてありますのでそういうことが再生医療では起こらないような形で全体として安全性が確保される方向を見据えて検討頂ければと思います。

○福井座長

はい。ありがとうございます。他にございませんか。松山先生の説明にもありましたが、エビデンスがまだ不十分なテーマがまだいくつもあります。沢山行われている割にはちゃ

んとした科学的な研究に乗っかっていない場面が多いということだと思います。研究自体、手間暇もかかりますし大変なんでしょうけど、インセンティブを働かせてエビデンスを多く出せるような使い方になればと思っています。他にはよろしいでしょうか。山口先生どうぞ。

○山口構成員

今花井委員がおっしゃられたように、一点目に関しては製品としての承認ではなくて、使い方の承認だろうと思います。例えば、ここに使う時にはこの機器が承認されている等、手術医療技術みたいな形かと思いますがそれはそれで結構だろうと思います。2点目のエビデンスのないところに関してぜひ特別班の中で検討して頂きたい。エビデンスをどうやった時に蓄積できて、使える遺伝子として妥当であるかということを行先行してこういう風な考え方でやっていくというような例えば再生医療学会だと PRP に関しては検討されていると思いますので、その時にでてくる評価の方法など先導的に議論していただけるとありがたいと思いました。

○福井座長

はい。ありがとうございます。松山先生なにかご意見ございますか。

○松山構成員

ありがとうございます。エビデンスを構築するにあたって現実的に前向き研究というのは非常にコストが掛かって厳しいところがありますが、PRP 等に関しましては建設的に情報が集められるという優位性もありますので、何かいい枠組みがありましたら厚生労働省様のほうからもご提案頂ければと思います。で、これに関連して恐らく AMED から研究費がいくつか動いていると思いますので、そういうものを積極的に活用して反映できるように連携に努めて頂ければありがたいのかなと思います。

○福井座長

はい。ありがとうございます。他にはいかがでしょうか。中原先生、歯科領域では沢山使われておりますからどうぞご意見頂ければ。

○中原構成員

はい。ありがとうございます。先程の松山先生のご説明の通り、PRP を提供する医療施設の半数以上が歯科ということですが、そのほとんどが市中の歯科医院であり、歯科医師のほぼ9割が開業医の先生、あるいは開業の歯科医院に勤めている勤務医の先生でして、大学病院にいるのはほんの極一部になります。こうした市中の歯科医院を中心とした歯科の医療構造の中で、PRP は2000年以降、臨床が先行して治療が提供されてきました。そこへ5年ほど前に再生医療法が施行されたことで、突然法の規制の網がかかってきて歯科業界は混乱した部分がありましたが、その中でも先生方は色々対応しながら5・6年間過ぎてきており、班会議の中でも PRP に関して目立った有害事象は特に報告がないようです。先程の感染のリスクに関しても、歯科で使う場合の PRP というのは、口腔内のインプラントの治療や歯を抜いた後の骨の穴の部分に PRP を移植するというのが基本的な歯科の使い方になります

ので、そういった投与される移植部位である口腔内はどうやっても無菌的な環境ではないわけで、ある種細菌の巣窟のような環境に入れるのが歯科 PRP の使用法となります。その辺が整形外科領域で行われるような無菌的な投与方法とは、状況が大きく異なるというところがあります。ですけれども、実際、有害事象は法の施行後 5・6 年の間でも報告がなく、またそれ以前 10 年・20 年さかのぼってもそういった危険性・リスクはほぼ聞こえてきませんので、歯科の PRP についてはそういった感染リスクという心配はないかと。ただ法律的・社会的な今後の在り方という点では、歯科が再生医療法に関わる部分は現状 PRP しかない状況にありますので、PRP は安全だから歯科の PRP は再生医療法から外するという方向ではなくて、再生医療の法の中に歯科の PRP も収めた上で医科と歯科の両方で発展を遂げたいと考えております。そのような歯科 PRP の視点と、開業の歯科医院を中心とした歯科の特有な状況を踏まえた上で、今後の再生医療の在り方というところを議論できればと考えております。以上になります。ありがとうございます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。他はよろしいでしょうか。基本的には中間報告書でまとめられた方向性を基にさらに検討を続けるということにさせて頂いてよろしいでしょうか。はい。それではそのようにさせて頂きます。それでは議題の 3、今後のワーキンググループのスケジュールについて事務局から説明をお願いいたします。

○事務局

はい。今後の第 3 回以降のワーキンググループのスケジュールについてお話をさせて頂きます。まずは今回第二回のワーキンググループの議論の内容を両特別研究班で共有して頂いて、引き続きの検討課題がございますのでそれとともに年度末まで議論を継続して参ります。そして今回は中間報告書が出たタイミングの開催となりましたが、両特別研究班最終報告書がとりまとめられた段階で第三回のワーキンググループにおいて今回のような議論を行って頂く、そして第四回以降につきましてはその他必要な検討事項等の議論を行いまして、ワーキンググループとしての議論をとりまとめた上で再生医療等評価部会の報告を行っていくと、以上のようなスケジュールを考えております。以上でございます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。只今説明して頂いた今後のスケジュールにつきまして何か構成員の先生方からご質問等何かありますでしょうか。特にないようでしたら、以上で今回の議題は終了でございます。事務局から何か連絡事項ありますでしょうか。

○事務局

はい。只今説明ありましたように次回開催につきましては、あらためて調整の上構成員の皆様方に日程場所等についてご連絡致します。事務局からは以上でございます。

○福井座長

はい。ありがとうございます。本日はこれで閉会ということになります。