

第三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6月2日(水)

14:00～

開催方式 Web会議

医政局 研究開発振興課

○日時

令和3年6月2日（水）14:00～16:00

○開催方式

Web 会議

○出席者

【構成員】

福井座長 黒田構成員 佐藤構成員 田島構成員 中原構成員 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 岡本 室長補佐
医政局研究開発振興課 松岡 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」の最終報告について
- 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」の最終報告について

○事務局

それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第三回「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。今回は、コロナ対策の観点から、一部 Web 開催とさせていただいております。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いただ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、御多忙の折、お集まりいただきまして御礼を申し上げます。

本日の構成員の御参加ですが、花井委員が欠席、岡田委員から参加が難しいと先ほど御連絡を頂いております。

会議に先立ち、事務局の人事異動に当たり、御挨拶をさせていただきます。本日、司会を務めさせていただいております私は、4 月より着任いたしました岡本と申します。よろしくようお願いいたします。また、お隣は 5 月より着任いたしました松岡専門官です。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料は、会場で御参加の先生方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御案内しておりますので、そちらを御用意ください。配布資料の確認です。資料 0-1 が議事次第、資料 0-2 がワーキンググループ構成員名簿、資料 1-1 が、特別研究班「in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」最終報告書、資料 1-2 は、そちらに関する概要と論点整理です。資料 2-1 は、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」最終報告書、資料 2-2 が参考資料 1 となりますが、一般社団法人日本再生医療学会より「同種間葉系幹細胞、体細胞のリスク分類に関する検討(案)」を頂いております。資料 2-3 は、特別研究班の報告書に関する概要と論点整理です。不足等がございましたら、お知らせください。よろしいでしょうか。

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 会議の際においては、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」により御発言の意思を表明していただくようお願いいたします。挙手機能の利用方法については、会議資料「参考資料 Web 会議の際の留意事項」を参考にさせていただきますようよろしくお願いいたします。また、委員の皆様をこちらでも確認させていただくため、構成員の皆様におかれましては、議論の際にはビデオをオンにいただければと存じます。よろしくお願いいたします。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、御協力をお願いいたします。

以降の議事運営については、座長の福井先生をお願いいたします。

○福井座長

それでは、どうぞよろしくお願いいたします。早速、議事に入らせていただきます。本日は 2 つの議題が用意されておりますが、両方とも特別研究班の最終報告について、構成員の先生方の御意見を伺いたいというものです。議題 1 は、特別研究班「in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」で取りまとめられた最終報告について御議論いただきたい

と思います。まず、特別研究班代表の山口先生より、資料 1-1 の最終報告について御説明いただき、その後、事務局から資料 1-2 を使って説明していただいた上で、構成員の先生方からいろいろ御意見を伺いたいと思います。それでは山口先生、資料 1-1 を使っての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 を使って説明させていただきたいと思います。途中で資料 1-2 も少し参考にさせていただきながら説明させていただければと思います。今回は中間報告ということで、検討の経過について御報告させていただきました。今日提出させていただいております資料 1-1 が、その最終報告です。前回の所をなぞるような形で進めさせていただきたいと思います。まず序論です。序論に関しては、特にこの研究班で重要なポイントは、*ex vivo* 遺伝子治療については法の範囲に入っているけれども、*in vivo* 遺伝子治療については法の範囲に入っておらず、臨床研究に関しては、大臣告示の指針に基づいた実施が求められているところです。

in vivo 遺伝子治療の自由診療に関しては、法も適用されませんし、臨床研究の指針も適用されないということで、これについては *ex vivo* 遺伝子治療と同様に、安全性や倫理面の課題とか、後世代への遺伝的影響、治療に用いるウイルス等による第三者への伝播の防止等に関して、やはり法に基づいた規制をするべきではないかということを含めて令和元年度の部会で取りまとめられております。従って、この取りまとめに基づいてこの研究班が組織されました。今のは序論の最後のほうになりますが、*in vivo* 遺伝子治療の規制を検討する上で必要となる、対象とする技術の範囲をどこまでにするか。いわゆる遺伝子治療臨床研究指針の遺伝子治療の定義というのがありますが、その範囲だけでいいのか、その辺も含めて検討させていただきました。まず、対象とする範囲に関して、技術の範囲をどこまでにするか、提供に当たって求められる手続等を含めて審査を行うべきかとかを含めてですが、その辺について検討させていただきました。

2 は、遺伝子治療を法で規制する場合の対象範囲です。検討の大枠としては、*in vivo* 遺伝子治療技術として整理するため、*ex vivo* 遺伝子治療技術やそれ以外の第 1 種再生医療等に該当する特定細胞加工物を対象として、それぞれのリスクの比較というのをさせていただきました。安全性確保においては、近年開発が進んでいるゲノム編集技術が遺伝子治療臨床研究では、遺伝子治療の範囲として明確に定義されております。ですから、ゲノム編集技術も含めて、さらに、ゲノム編集技術というのは急速に進歩してきており、開発が進んでいて、その範囲というのが非常に広がってきております。その技術範囲の広がりを含めて、遺伝子治療臨床研究の研究指針の範囲と、それから更に広げたところの技術まで含めて検討させていただきました。

具体的検討は、(2)をご参照ください。ゲノム編集技術を含めて遺伝子治療技術に関しては、目的タンパク質の発現や発現制御という視点から類似した技術が幾つか考えられております。そこで *in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療として規制すべき範囲について

て検討を行いました。「関連技術」の範囲として、ちょっと飛びますが表 1 を御覧になりながら見ていただければと思います。表 1 には、少し分かりにくいかもしれませんが、まず横に書いてあるのは遺伝子を導入する技術、これが昔の遺伝子治療臨床研究指針で言われていた「ヒトに遺伝子を導入する技術や遺伝子を導入した細胞をヒトに導入する」技術です。海外も当初は、遺伝子を導入する技術として定義しておりました。それから、ゲノム編集が入ってきたことにより、遺伝子を改変する技術、この場合には、遺伝子を導入する場合には、普通は一般的にウイルスベクターかプラスミドを用いますが、それ以外の方法によってもゲノム編集では遺伝子を改変することができます。ですから、1 の「遺伝子導入」技術プラス「遺伝子を改変する技術」というのが従来の遺伝子治療臨床研究指針の範囲です。

ただし、それ以外の技術に関して、例えば、今ですと「mRNA」を用いて、あるいは、タンパク質を導入して遺伝子を改変するだけではなくて、遺伝子の改変は伴わないのですが、遺伝子の周辺のヒストンのアセチル化とか、そういう遺伝子以外の改変を行うような技術。あるいは、Cas と転写因子を結合して、特定の遺伝子部位だけに転写制御をする技術というものがあります。この辺は、後で述べますように、遺伝子治療関連技術と考えてもいいのですが、一方でこういう転写制御するというのは、例えばアンチセンスを含めて核酸医薬とか、そういうものでも転写制御を行うということはやられております。ただし、ゲノム編集を利用した場合、特徴的なのは目的とした所だけの遺伝子の転写制御を行うというところがやはり特徴であると。使われる技術も、普通使われるのは今言いましたように、タンパク質導入によってゲノム編集の派生した技術と考えられるような技術があります。そういうようなことも含めて、技術の範囲というのを少し拡大して議論を進めさせていただきました。

それから、後に出てきます「in vivo 遺伝子治療」として法の規制に含めるべき技術の範囲として、そこに○が書いてあります。現状の指針に含まれない関連技術のうち、今申しましたような様々な転写制御に関する技術があります。この関連技術に関しても、どのような関連技術が実際に存在するのかに関しては、資料 1-2 に含まれるイメージ図を見ながら説明させていただきたいと思います。5 ページですね。よろしいでしょうか。ここの中に様々な技術があります。ですから、それを全て説明するのは難しいのですが、遺伝子を導入して、ほとんどが核内で行われるわけですけれども、核内に導入して転写制御とか遺伝子の発現を行ったり、あるいは、導入して発現を行ったり遺伝子の改変を行ったりする以外に、そこにありますようにリボソームに作用するタンパク質の翻訳過程に作用するような核酸医薬というものは、タンパク質発現制御はするのですけれども、やはり明確に従来の核酸医薬としてなっているだろうと。

あと、発現制御する技術としては、例えばターゲットとする遺伝子に Cas を結合させて、かつその転写だけを促進するような技術というのが含まれてくるかと思います。次のスライドをお願いいたします。ここの中で、第 1 種とされているのは、先ほど申しましたよ

うに従来の再生医療で細胞を用いた治療、ES 細胞、iPS 細胞あるいは幹細胞等を用いた治療で同種幹細胞を用いた治療と、そのほかに ex vivo 遺伝子治療。もう 1 つは、もしこれを対峙する形で考えた場合に、in vivo 遺伝子治療というのがなるわけですが、さらに、ここまでの範囲、要するに一般的に ex vivo 遺伝子治療も in vivo 遺伝子治療も、遺伝子治療という範囲には括れるわけです。それ以外の範囲として、ここの右側の「関連技術」の中の破線で書かれている左側になる所、この辺が今申しましたような遺伝子の改変は行わないのですが、遺伝子の発現制御を行う技術。要するに、ただ単に核酸医薬ではなくて、ゲノム編集技術等を応用した技術を用いてタンパク質の発現制御を行うような技術を遺伝子治療関連技術、特にゲノム編集関連技術と言ってもいいのかもしれませんが、そのような技術というように整理させていただきました。

ただ、遺伝子治療臨床研究指針では、ここの部分というのは明確にはなっておりません。むしろ、ここの真ん中の太い遺伝子導入・改変の有無の左側というのは、in vivo も ex vivo も明確に遺伝子治療と定義されているのですが、右側と破線によって区切られている技術というのは、そこら辺が明確にはなっていません。指針の改訂を行った際には、現時点ではどれだけのリスクがあるか分からないので、そこの中に含めるか含めないかも含めてグレーのゾーンに残しておいたという経緯があります。ただ、法律で議論する場合には、少なくともこの範囲をきちんと整理してリスクを考えた上で、法の範囲に含めるかどうかというものを考えるべきではないかということで研究班では議論をさせていただきました。

その右側の技術に関しては、先ほど言いましたように転写因子とか、アンチセンスとか miRNA とか、そういうものが含まれるわけですが、これらについては明確に核酸医薬、あるいはそういう医薬品として定義がきちんとされております。そういうものについては、この中の関連する技術の範囲には含めなくていいのではないかというのが研究班の結論です。したがって、この範囲については破線と実線の間のみを関連技術として定義して、これを法律の範囲に含めるかどうかということについて部会で最終的には結論を頂きたいと思っておりますが、我々としては、この部分も将来どのように変わってくるかが分かりませんので、その辺については一応、関連技術の定義として法の範囲に適用するかどうかを検討すべきだという結論に達しました。

さらに、資料 1-1 の 3 番です。細胞治療と遺伝子治療の規制の枠組みについて議論させていただきました。遺伝子を導入、あるいは遺伝子を改変するいずれの操作においても、遺伝子送達に伴うリスク、がん化、あるいは望ましくない改変、導入というものが行われるリスクがあります。また、ここの関連技術に関しても、まだまだ技術的に必ずしも明確なリスクが定義あるいは検出されていないケースもあります。例えば、オフターゲットとかオンターゲットに関しても、まだまだその評価法が開発の途中です。したがって、安全性に関する点については、今後の研究でも明らかになってくるということがあって、その辺も含めて規制の枠組みを捉えるべきではないかというような結論に達しました。

ex vivo 遺伝子治療、in vivo 遺伝子治療に共通するものというのはどういう技術がある

かということで、今まで特に *ex vivo* 遺伝子治療でがんができております。したがって、そういう変異というのは、やはり遺伝子を導入したり、あるいは改変したときに出てくる。これは *in vivo* であれ *ex vivo* であれ同じようなリスクがあるということで、そのために遺伝子治療では、特定の遺伝子治療に関しては特に長期のフォローアップ、短期でもありますが、長期フォローアップが必要だとされております。

したがって、*ex vivo* 遺伝子治療と *in vivo* 遺伝子治療というのは、非常に共通したところがあります。これについてまとめましたのが表 2 です。表 2 ですが、これは少しモダリティごとに分けたりしております。特に着目していただきたいのは、例えばウイルスベクターを用いた場合には、細胞で作ったときのウイルス安全性であったり、ゲノムを触ったことによるゲノムの改変リスク、オンターゲットやオフターゲット、あるいはがん化の変異で、これに関しては *ex vivo* 遺伝子治療も使うモダリティによって程度の差はあるのですが、基本的にそういうリスクはあると考えられるわけです。

細胞を用いる場合は 2 つにわけられます。まず、自己細胞を用いた場合には、本来、再生医療では自己細胞を用いた場合は、免疫原性の問題というのは余り着目されないというか、リスクは非常に低いと考えられるわけですが、遺伝子治療については、遺伝子を導入した遺伝子由来の免疫原性というのがあります。そういうこともあって、それともう 1 つは、ベクターを通じたことによって特定の免疫反応が惹起されるということが最近、非常によく分かってきております。そういうことも含めて、ここに書いてありますウイルス安全性、がん化リスク、免疫原性のリスクというものが、*ex vivo* であれ *in vivo* であれ共通して存在するということになります。

もう 1 つは、*in vivo* 遺伝子治療に特に着目されるリスクとしては、遺伝子の挿入変異、この真ん中に「含む」と書いてありますが、生殖細胞の遺伝子改変リスク、これは *in vivo* で患者の体内に投与することによって目的外、特に生殖細胞の改変のリスクがあります。それから、もう 1 つはウイルスベクターを使った場合です。ゲノム編集でもウイルスベクターは使われますが、そういう場合に排出に伴う第三者伝播のリスクです。特にウイルスベクター等では、ウイルスベクターそのものに対する免疫原性があります。それに対する対応策としては、ウイルス検査や長期フォローアップ、免疫毒性に関するモニタリングとか、そういうことを解析し、早期に有害事象を検出して対応を取ることが求められてきております。

今の所の結論というか、この中で注視して分かってきたことは、*in vivo* であれ *ex vivo* であれ共通のリスクというのが非常に多いと。むしろ差異があるのは、使われるベクターによる差異が大きい。例えば *ex vivo* では、特にレトロやレンチウイルスという挿入機能を持ったベクターが使われるわけですが、*in vivo* では使われないというわけではないのですけれども、ほとんど使われません。というのは、どこに挿入されるかが十分制御できないことから変異のリスクが大きいものと考えられるために使われていないだけです。ただ、共通して言えるのは、やはり程度の差異はあるものの挿入変異のリスクがあるという

ところが大きなポイントかと思えます。

一方、in vivo 遺伝子治療では、それに加えたリスクがあるだろうということで、先ほどこちよっと簡単に触れましたが、生殖細胞への改変リスクとか、あるいは第三者への伝播のリスク、そういうところが非常に重要になって、リスク対応策としては臨床適用後の長期フォローアップということが非常に重要になるということです。

これらのことを踏まえて、研究班として、結論としたのは、案 1 と案 2 とどういう枠組みがいいかというのを提案させていただきました。案 1 はどういう枠組みがいいかということで、ex vivo と in vivo を「遺伝子治療」として同一の枠組みで管理することが望ましいのではないかと、これが 1 つの考え方です。もう 1 つは、細胞治療というのは ex vivo を含んでもいいだろうと。従来 ex vivo というのは再生医療として非常になじんできているので、ex vivo の細胞治療という制度は再生医療等法の中に含めて、in vivo 遺伝子治療のみを新たな規制として枠組みを作ったほうがいいのではないかとという考えです。

ここに関しては、様々な意見がありました。その次の所に書いてありますが、それぞれデメリットとメリットがあります。ex vivo と再生医療を 1 つにして in vivo を別の枠組みにすると、従来の枠組みを変えることなく in vivo だけを含むことができるので、非常に規制がしやすいのではないかとという意見もありました。ただし、海外では in vivo、ex vivo も遺伝子治療として定義されておりますので、そういう海外とのずれはあるだろうけれども、逆に言えば、日本でどこまでなじんでいるかというところが委員の意見としての大勢を占めていました。私などは、どちらかというところ in vivo、ex vivo を皆一緒にしてほしいような気もしたのですが、皆さんはどちらかというところ、今までの体制にプラス in vivo 遺伝子治療のほうが分かりやすいのではないかとという意見がありました。ただし、これに関しては研究班でこういうような方向というよりは、むしろワーキンググループ、更には再生医療等評価部会でその結論に最終的に至っていただければと考えております。

もう 1 つ大事なポイントがあります。今までは、どちらかというところ in vivo 遺伝子治療と ex vivo 遺伝子治療は、その方法や遺伝子治療臨床研究指針に沿って行っている方々に対する考え方を分かりやすくしたところがありますが、遺伝子治療を医療提供でやっている方の場合には、今まで規制が掛かっておりません。そこをどうしていくかという考え方があって、それについては 4. ですが、遺伝子治療の提供に求められる手続ということで、この今まで何ら規制がなかった部分をどのように定義、あるいは規制していくかという部分で議論をさせていただきました。細胞治療に求められる手続のスキームに関しては、参考資料 2 があるのですが、特に、自由診療で、もし in vivo 遺伝子治療を提供する場合には、カルタヘナ法の手続というのが非常に重要になってきます。これは、ウイルスベクターを使う限り必ず適用しないとはいけませんし、もう 1 つは、今まで臨床研究であっても遺伝子治療の場合には、カルタヘナ法の第 2 種という製造するところというのは厚労省としては審査をしておりませんでした。

というのは、どこが審査するかというところ、開発段階なので、研究ということで文科省が

審査しておりました。ただし今回、例えば医療提供ということになってくると、文科省は審査してくれません。そうすると、どこが審査をするかということも 1 つの課題になってきます。ですから、この辺も含めて、医療提供のところについてカルタヘナ法だけではなくて、どのような審査をするべきか考える必要があるということです。

それから、もう 1 つちょっと遡るのですが、審査をどういう方々がするかということです。これに関しては製造、今 P2 と言いましたが、取扱いとかそういうのを含めて P2 の施設で遺伝子治療というのを取り扱ったりする必要があります。今までの再生医療の場合は、CPC という、陰圧にして外に出さないというのではなくて、菌が入ってこないような施設でやるわけですが、CPC プラス P2 の、陰圧にしてウイルスを外に出さないような施設でやらないといけないので、そのような体制も含めて、製造の中のそういうことも含めて製造を管理するということが求められます。さらに、それについてどういう方が審査するべきか。特に遺伝子治療の場合は、組換え DNA とか、あるいは遺伝子治療について非常に見識のある方々が委員会として委員審査をするべきではないかということまで結論に至っております。

最後にということでもまとめておりますが、今申しましたことをまとめただけです。本研究では、in vivo 遺伝子治療の安全性を確保するために求められる要件としては、細胞治療、ex vivo と比較しながら検討しましたが、安全性確保のポイントに関しては、in vivo と ex vivo というのは比較的類似したところがある。ただ、in vivo に関してはプラスアルファのところ为先ほど言ったように幾つかあります。その辺も含めて、最終的には規制をどうするべきかと、その規制の中のどういうところにリスクがあり、どういう対応を今しているかということについては、この中で整理させていただいたつもりです。ですから、この辺を踏まえて最終的にどういう規制の枠組みが出来上がるかによって、実際に、今言いましたようにリスク評価とか、その辺を規制の中にはめ込んでいただければ適切な制御ができるのではないかと考えております。以上です。

○福井座長

山口先生、ありがとうございます。それでは事務局から資料 1-2 を使って報告書の概要と論点の提示といいますか、整理をお願いします。

○事務局

資料 1-2 を今供覧しております。これについて簡単に説明させていただきたいと思えます。まず、令和 3 年 1 月 18 日に行われた第 2 回ワーキングでの議論について、簡単に 3 点まとめております。1 ポツが法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について。2 ポツ目として、細胞医療①、それから ex vivo 遺伝子治療②、in vivo 遺伝子治療③、これらの法的枠組みの在り方について。3 ポツ目として遺伝子治療に求められる手続について。このことに関して議論しました。

まず 1 ポツ目ですけれども、遺伝子治療研究指針で定義されている「遺伝子治療等」に含まれない「関連技術」を含めて法の対象範囲を検討する方向性は妥当かということが議

論され、2 ポツ目に関しては先ほど山口先生が説明された、案Ⅰ、案Ⅱ、これはローマ数字で書いてありますけれども、②と③を遺伝子治療として同一の枠組みで管理することについてどう考えるかという点と、案Ⅱとして細胞医療①と②は現行のままで、③のみ分けて管理することについてどう考えるか。

3 ポツ目としては現行の再生法下で求められる手続を参考に、遺伝子治療特有の要件について引き続き具体的な検討を行う方向性は妥当か、ということを議論されています。

先ほど山口先生から御説明いただきましたけれども、特別研究班の最終報告の概要を、ここにも改めてまとめました。整理の意味でもう一度だけ御説明します。

1 ポツ目に関しては、「関連技術」のうち「ゲノム編集技術」を応用した技術については、技術的・リスク的な観点から「遺伝子治療等」技術に近いと考えられる。今後の遺伝子治療と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技術を範囲とするための柔軟な法体系とすることが望ましいということがまとめられています。

2 点目ですが、現状の再生法の運用への影響や科学的な観点、それらから「現行の細胞医療(ex vivo 遺伝子治療含む)と in vivo 遺伝子治療を分けて管理することが望ましい」という意見が多かったということです。さらに今後の技術進歩を見据え、in vivo 遺伝子治療と同等のリスクを有する細胞医療については同じ手続を求めるようにすべきであるということがまとめられました。

3 ポツ目ですけれども、遺伝子治療特有の手続として、ベクターの製造・管理・輸送における要件や、患者に投与後のフォローアップ体制の構築などを追加で求めるべきとされました。また、カルタヘナ法に係る手続と重複しないような審査体制の構築が求められています。

これらを踏まえ、本日のワーキンググループで御議論いただきたい論点について、それぞれまとめました。まず 1 ポツ目です。これは法の対象とする遺伝子治療技術の範囲ですけれども、現状の遺伝子治療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ということです。

2 つ目として、遺伝子治療及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「遺伝子治療等」技術であって、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。これらについて御議論いただければと思います。

次のスライドですが、これも山口先生のほうから御説明いただきましたけれども、遺伝子治療及び関連技術の分類を研究班の資料より引用し、当方で少し変更しています。最終的には蛋白質等の発現、発現制御のいずれかを行う技術ということですが、こちらの表にまとめられている関連技術の中でモダリティ、それから技術によって表が分けられていますけれども、こちらのゲノム編集技術を応用した技術、すなわち DNA の改変は行わず、核内で目的塩基配列に結合することで発現調節を行う技術、こちらの青く破線で囲っているところについて、どのように考えるか。

特に空欄の所と破線の部分について御説明しますと、斜線が引いてある所に関しては、理論上こういった技術は現在考えられていない。空欄に関しては、今後技術として考えられますけれども、例示できるものとして現状考えられるものがないという意味になります。

5 枚目ですけれども、先ほど山口先生に御説明いただいたとおりです。それを踏まえて、法の対象となる技術についてのイメージをこちらでまとめています。先ほども御説明いただいたとおりで、蛋白質の発現・発現制御の有無という所から左側、この関連技術、グラデーションを掛けたところですが、この破線の所、ちょうど今回ラインを引いてある所、※で示しておりますけれども、ゲノム編集技術を応用した技術ということになります。こちらより左側の領域が遺伝子治療等技術と近似性が高いということが示され、こちらの破線よりも右側の部分は遺伝子治療等技術との近似性は低く、技術ごと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ということがまとめられています。

次が 2 つ目の論点です。細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みについての在り方です。先ほどから申し上げています①の細胞医療、②の *ex vivo* 遺伝子治療、③の *in vivo* 遺伝子治療、これをどのように法的に整理するのかということですが、案として先ほども御説明いただきましたとおり、案Ⅰと案Ⅱがあります。案Ⅰは②と③を「遺伝子治療」として同一の枠組みで管理するというもので、案Ⅱのほうが①と②は現行のままで③のみ分けて考えて管理するというものです。

最初にⅠの特徴を申し上げます。こちらは②と③には共通したリスクがあり、特にがん化や生体内にない遺伝子産物発現の免疫原性、ベクターの増殖性ウイルスへの復帰変異などがあります。留意点として、現状の対象、今①+②ですけれども、そこから②を切り出す必要があるということがあります。また、報告書では手続の煩雑性が指摘されていますけれども、運用では遺伝子の専門家による審査が行われておりました。

これまでに想定されていなかった遺伝子操作を伴う細胞医療(多能性幹細胞やダイレクトリプログラミング)などをどのように整理するかが難しいというところが留意点とされています。

Ⅱですけれども、こちらは現行の①と②はそのまま、③のみ分けて管理する。特徴は、③は②にはない特有のリスクがあります。特に排出に伴う第三者への伝播、生殖細胞への遺伝子改変や免疫毒性が指摘されています。留意点としては、現在①と②においては、今後③に近いリスクを抱える技術が存在し得るということがあります。これを現行の法制度の中に図示したものがこの図になります。こちらの赤く囲った破線がⅠ案になり、Ⅱ案がこの黄色で囲んだ所になります。

最後の論点ですが、遺伝子治療に求められる手続の検討についてです。現在までに調べたところ、再生法下で行われた *ex vivo* 遺伝子治療の臨床研究は 3 件ございました。詳細はこちら、脚注に書いてあります。全て遺伝子の専門家が含まれる適切な特定認定再生医療等委員会での審査が運用上行われていました。これまで検討されてきた遺伝子治療特有の要件をもとにすると、どのような審査体制がよいか、これについて御議論いただければ

と思います。

こちら先ほど山口先生の報告書から引用しているものですが、その手続についてですが、特に認定再生医療等委員会においては遺伝子治療特有の審査体制の構築。要件としては、遺伝子治療の専門家等が必要であるということを書き込むかということ。それから細胞培養加工施設においては、ベクターの製造・管理・保管等。それから施設要件等が特別に必要なようになってくるであろう。また、医療機関においては、その治療の提供を行われた方々のフォローアップ体制の充実。御本人の健康であったり環境への影響。これについて見ていく必要があるだろうということが書かれています。

最後に、カルタヘナ法についての審査手続をまとめました。これは平成 28 年 7 月以降に申請された遺伝子治療に関して、このように書いてあるとおりで運用されていて、これまでは審議が再生医療等評価部会で行われていたのですが、現在は報告ということで済ませて臨床研究が早期に開始される体制が整えられているところです。資料については以上です。

○福井座長

ありがとうございます。それでは御議論いただきたいと思います。論点を 3 つ挙げていただいていますので、もしよろしければ、共有するスライドで 3 枚目になるのでしょうか。「法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について」、御意見を伺えればと思いますが、いかがでしょうか。先ほどの図もありましたが。佐藤先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○佐藤構成員

よろしいですか、国衛研の佐藤です。山口先生、御発表ありがとうございました。研究班でも議論したところなのですが、切り分けについては、私自身はゲノム編集技術の応用技術ぐらいまでは入れる。それ以上の、そこから先の図の右側にあるものについては、少し未知の領域が多すぎるという印象で、やはりゲノム編集技術の応用技術としてある程度具体的な例を挙げリスクやハザードを議論するという形にするのがよいのではないかと存じます。

未知なものは、リスクが想定されてもそのエビデンスもよく分からなければ、その評価法もよく分からないというところなので、それらが明らかになってから考えるほうがよろしいのではないかと存じます。以上です。

○福井座長

ありがとうございます。山口先生から何かありますか。

○山口構成員

ありがとうございます。コメントについて、多分どういう技術が含まれるかというのは、法よりも、法をどういうふうに説明するかというような、そういうものを多分厚生労働省のほうで出していただくのが一番いいのだろうと思います。なぜかと言うと、我々も遺伝子治療臨床研究指針を議論したときに、こうと定義ができるのなら非常に簡単なのですが、更に派生していこうとということ、それは多分、時代とともに変わっていくだろうと。現時点ではこういうものが考えられます。

先ほど説明した 2 つに関しても、ヒストンのアセチル化とか、あるいは Cas と転写因子をくっ付けて投与するとか、それは実際に行われていますので説明できるのですが、それより更に別の技術が出てきたときにも考えられると思いますので、それについてやはり、例としてはこれなのだけでも、それに関連するような技術も今後出てくるので、その辺も含めてそういう関連技術としたほうがいいのではないかと言う説明が一番いいのかなと思います。

これを法に入れるときに、具体的にはという所をそういうふうに説明していただくのがいいのかなと思っています。ありがとうございます。

○福井座長

いかがでしょうか。佐藤先生、更に挙手でしょうか。

○佐藤構成員

ありがとうございます。山口先生の御意見と基本的に私は同じです。多分文書の上位の文書、下位の文書という形で書き分けて、上位の文書である程度大ざっぱな定義という形で、例えばゲノム編集技術、応用技術を対象にするという形で書き込んでおいて、下位の通知のようなもので、ある程度フレキシブルに対応する形がよろしいのではないかと思います。恐らく山口先生もそういったことを想定されているのではないかと思います。

○福井座長

ほかにはいかがでしょうか。先ほどのスライド 4 のマトリックスですね、今、正に話をされていた。このマトリックス自体は多くの研究者の先生の間で、既に目にしているとか、又はコンセンサスが得られている図なのでしょうか。

○山口構成員

この次の次ですか、ここですね。ちょっと答えてよろしいですか。先生ありがとうございます。多分この所は最初から議論になりました。と言うのも、ここ全部を関連技術にすると、関連技術の中の右側のほうには、核酸医薬とかそういうものが入ってくるだろうと。そうすると、そこを全部入れてしまうと、いわゆる従来の核酸医薬として定義されているものを、こちらに引き入れてしまうようなことになってしまうので、明確に医薬品として定義がされているものについては除いていただろうと。

ただ、初めの頃に、例えば mRNA、今ワクチンでも使われていますけれども、そういう mRNA の蛋白質を発現するだけの技術というものが、遺伝子医療関連技術であるかどうかは、はじめ少し議論がありました。と言うのは、例えば mRNA だけが蛋白質発現するのであれば、恐らくもう遺伝子治療とは余り考えにくいだろうと。ただし、その中でも幾つか派生が出てきています。例えば mRNA を、自己増殖型の mRNA を使う場合には免疫活性化がすごく強いことが起こる。ただ、その辺に関して、ここはこうだからと書き切れなかったところがありました。今のところは点線の左側に考えて入れている、研究班の中でコンセンサスを得られているのはゲノム編集を使ったような技術で、しかも遺伝子発現制御を行うような技術は、一応入れておいていいのかと結論しています。

○事務局

若干事務局から補足します。スライド 4 になります。オレンジ色で縦軸がモダリティ、横軸が技術の種類で分類しているこの表自体は研究班での御議論をイメージ化していただいたものになりますので、これはどこかでオーソライズしているというものではないです。

その代わり、山口先生からも御発言がありましたけれども、黒字で書いてあるところは今、既に技術としてある程度開発が進んでいるものですが、例えば mRNA を使った「その他」、一番右側は「その他」になっていますので、何か mRNA を使って今は想定できないような技術が出てくれば、それが今の遺伝子指針と同じようなリスクがある技術だと言えるようになったときに、法改正しないと追いつけないような枠組みでないほうがいいのではないかというのは、研究班でも御意見がありましたので、スライド 3 の論点 2 つ目として、急速に技術が進歩していったときに遺伝子治療と技術が同一に近くて、リスクも近似するようなものを、迅速に規制の対象に入れられるようなことも検討してはどうかという御意見を頂いたというのが事務局の認識です。

○福井座長

ありがとうございます。いかがでしょうか。松山先生、お願いします。

○松山構成員

ちょっと事務局に御質問ということになります。4 ページ目のマトリックスで、非常に合理的でいいと思うのです。白い部分に関して、例えば法律から漏れて自由にできるようになるのか、あるいは研究であれば臨床研究法みたいな枠組みがあるし、本来である薬事法が引っ掛かってくると思うのですけれども、クリニックとかでこういうものを診療でやろうとした場合、どうやって規制をしていくのだろうかというところを教えていただければと思います。

○事務局

事務局です。いわゆる自由診療に対して規制というものが広く一般的かということ、そういうわけではありません。通常の医療法や医師法の範疇の中で適切にやっていただくということだと思っています。そういう意味で、再生医療に関しては細胞治療の特殊性とか、そういうのに鑑みて治療と研究を、一体的に手続をしていただいた上で診療をしていただくという規制の枠組みになっています。今後 *in vivo* を入れる、もしくは関連するものまで入れるということになったときには、そこは当然やっていただきますが、その他の治療に関しては、それ以外の形でしっかり適切にさせていただくということだと思っています。

○福井座長

ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。中原先生どうぞ。

○中原構成員

日本歯科大学の中原と申します。先ほど mRNA ワクチンの話が出まして、ワクチンと *in vivo* 遺伝子治療の考え方が、安全性とかりスクに関して同じものなのか異なるものなのかというところで、基本的なところを教えていただければと思います。

ワクチンを投与して、抗原が発現して、それに対する抗体が作られるという、そういったメカニズムというのが in vivo 遺伝子治療で導入された後の挙動と、根っこの部分は同じように素人には見えてしまうのですけれども、そういったところの安全性リスクの考え方というのは、どのように解釈できるものなのか、ちょっと教えていただけたらと思います。

○山口構成員

ありがとうございます。実は mRNA は昔、遺伝子治療に入れるべきかどうかというので、日米欧、FDA とかヨーロッパ医薬品庁と議論したことがあります。その時点では mRNA はもちろん遺伝子治療には含めないという結論だったのですけれども、今、mRNA がややこしくなってきたのは、mRNA を使ってゲノム編集ができてしまうので、そうすると、モダリティとしては mRNA を使うのだけれども、使うのは遺伝子改変のために使っているケース。これはもちろん遺伝子治療になります。

もう 1 つのややこしい話になってくるのは、mRNA を使った場合に感染防御の場合には遺伝子治療にならないのです。定義上感染防御というのは遺伝子治療の枠から外れています。ですから医薬品の場合にも、感染防御に関しては医薬品です。今、mRNA を再生医療で使うこともできるのですけれども、その場合は遺伝子治療等と「等」になっているのです。遺伝子治療のような蛋白質を発現するのですが、「のようなもの」なのです。ただ、そのところも遺伝子治療とは、特に定義上も区別しているところです。

では、それで全て mRNA は片付いているかというのと、先ほど言いましたように、mRNA の中でも更にいろいろ派生が出てきています。場合によって、mRNA は、増殖型を使う場合、アルファウイルスの増殖機構を使うのですけれども、そこに例えばアルファウイルスが感染したらどうなるのかという議論もあります。そういうことを考えると、将来その部分はペンディングで残しておいたほうがむしろいいのだろうと、私は個人的には思っています。

○中原構成員

ファイザーやモデルナは mRNA ワクチンで、アストラゼネカはウイルスベクターですか。そういったところの違いで副反応も違うようですので、長期的に見たときの影響というのが、ウイルスベクターと mRNA との違いを、これからまたデータの蓄積もあるとは思いますが、注視する必要があるのかなと感じていました。ありがとうございます。

○福井座長

ほかにはいかがでしょうか。時間のこともありますので、2 つ目の論点に移りたいと思います。「細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みの在り方について」、2 つの案が出されてきました。何か御意見がございましたら、お願いしたいと思います。事務局からどうぞ。

○事務局

本日、日本再生医療学会推薦の岡田構成員が出席の予定でしたが御欠席となりましたので、事前に in vivo 遺伝子治療における意見を頂いていますので、そちらを私のほうで読み上げさせていただきます。

「細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みの在り方について」ということに関して、御意見を頂いています。細胞医療(細胞治療と ex vivo 遺伝子治療)を in vivo 遺伝子治療と分けて管理することが妥当であると考えます。ex vivo 遺伝子治療においては、その遺伝子組換えにおいて、in vivo 遺伝子治療の多くで利用されるウイルスベクターを用いない方法が多数あることや、安全性においてはベクター等そのものの安全性よりも、ex vivo で遺伝子を組み換えられた細胞の安全性のほうが重要であることが多いものと想定されるからである。加えて、既に臨床での使用実績もある iPS 細胞も、遺伝子組換えが行われるという点では ex vivo 遺伝子治療とも呼べるものであるが、これまでの審査・評価の過程を踏まえると、in vivo 遺伝子治療とは科学的に注意すべき観点が異なり、このことから ex vivo 遺伝子治療と in vivo 遺伝子治療を同じ枠組みで取り扱うことは科学的に妥当とは考えにくい。ただし、例えば ex vivo 遺伝子治療において、今後細胞への遺伝子導入に自己増幅型のベクター等を用いるケースなどで、他者への伝播リスクが排除できない場合の審査においては、そのリスクを踏まえた取扱いを求める必要があると考えられる。

このように御意見を頂いています。以上です。

○福井座長

ありがとうございます。いかがでしょう、佐藤先生、先ほど挙手されていたと思いますが、お願いします。

○佐藤構成員

よろしいですか、ありがとうございます。私も①+②を1つに囲って、③を足すというほうが、我が国の現状からするとよろしいのではないかと存じます。と言いますのは、先ほどのメリット・デメリットの話の中にはなかったこととして、ex vivo と in vivo を合わせた形の新しい枠組みにしまうと、再生医療等安全性確保法だけでなく医薬品医療機器等法、いわゆる薬機法の枠組みとの整合性が取れなくなってしまうという問題があります。

薬機法のほうでは細胞の加工の中に遺伝子導入というのが含まれていますので、現在も ex vivo 遺伝子治療に使っている製品は、薬機法上では細胞加工製品になっているのです。なので、そこの整合性が取れなくなってくるというのが1つの懸念点です。もし、切り分けの仕方を、細胞のみを使っているものと ex vivo/in vivo 遺伝子治療に使うものという、遺伝子導入の有無で分けてしまうのであれば、薬機法も同時に整理しないといけないということを見据えながら作業をしなければならないのではないかと存じます。

ですので私としては、当面は①+②をひと括りにして、③を足すという形で運用しておいて、海外の規制との整合性やリスクの管理上の不都合というものが生じてきた段階で、改めて薬機法も改正することも見据えながら枠組みを変えていくというほうがよろしいのではないかと存じます。

○福井座長

いかがでしょうか。松山先生どうぞ。

○松山構成員

山口先生に御質問なのですけれども、頂いた資料 1-1 の 9 ページ目、班会議におき上記(案 2)を支持する意見が多かった。その後で「(案 1)は primary mode of action による考え方であり国際的な分類方法に近いが」という記載があるのですが、この primary mode of action についての考え方というものを、もうちょっと詳細に教えていただきたいと思っています。

○山口構成員

ちょっと書き振りがよくなかったかもしれないのですけれども、やはり遺伝子治療の場合には、遺伝子を改変、遺伝子を導入というところに着目していて、それが細胞の中に入れても生体の中に入れても、生体の中の細胞に当然入らないといけないわけです。外で細胞の中に入れてそれを戻すということで、ex vivo も in vivo も国際的にはみんな遺伝子治療の中に入っているわけです。そういう意味で、(案 1)はそういうところです。本当にそのとおりなのです。

ただ、先ほど佐藤委員がおっしゃっていましたが、細胞を使用しているというところ、細胞の評価というのが、最終産物がベクターなのか細胞なのかというところの違いはもちろんあるかと思えます。例えばベクターの中に不純物があったとして、細胞に投与して、その細胞の中で例えば 4~5 日培養して戻すということであれば、その不純物のリスクというのは非常に低くなる。そういう観点からすると、メインは、細胞かベクターかというのは少しずつ出てきています。

ついでによろしいでしょうか。岡田先生のコメントなのですけれども、今後遺伝子治療の導入に自己増幅型のベクターを用いた、こういうものが出てくると必ずしも分けきれない。例えばがんワクチンで使われる場合にワクシニアウイルスと細胞を導入して戻したら、これは増えますので、そういうクリニカルトリアルの中でもやられていますので、そういう場合は ex vivo だからと言って、どちらかという in vivo の治療と考えたほうが正確なのだろうと。

ここは多分逆に言うと、事務局がその in vivo、ex vivo を本当に分けてしまうのか、どういう制度を作った場合に一番合理的な制度になるのかというのは、むしろ法的なところをうまくしていただいたほうがいいのかと思っています。

○福井座長

松山先生、どうぞ。

○松山構成員

非常によく分かりました。今のところを何でお聞きしたかという、私も佐藤先生と全く同じ考えで、いわゆる in vivo ジーンセラピーのほうを分けておくほうが、現在の規制とか、私たち再生医療をやっている人間にとって非常にアフィニティが高いというかファミリアだということがある。

一方で、再生医療等法ができたときに、海外から『Nature』とかを使っているいろいろ叩か

れたという経緯があって、あれは単なる海外のひがみだと私は思っていますけれども。あ
あいうことに対して我々は理論武装する必要があって、どういう理論武装をしていけば我
々はこのレギュレーションが適正であると考えたかという、フィロソフィーな面で。

そういうところを①+②に決めた後、親委員会のほうでも御議論いただければというこ
とで御質問しました。以上です。

○福井座長

ありがとうございました。

○事務局

そういう意味では 1-2 のスライド 7 のⅡの留意点に報告書の内容も踏まえて書かせてい
ただいています。仮にⅡの枠組みを活用して、法律上の立付けをしたとしても、in vivo
で想定されるようなリスク、それを抱えるような技術が今後細胞治療であるとか ex vivo
の中で出てきたときには、しっかりと in vivo の考え方を活用したリスク管理ができるよ
うなスキームというのが、当然必要になるのだろうと思っています。

○福井座長

ありがとうございます。ほかにはよろしいですか。

それでは、3 つ目の論点についての御意見を伺いたいと思います。「遺伝子治療に求め
られる手続について」は、いかがでしょうか。すみません、それでは事務局から、また岡
田先生の御意見を。

○事務局

こちらでも岡田構成員から御意見を事前に頂いております。「遺伝子治療の提供において
求められる手続について」です。in vivo 遺伝子治療及びそれと同等のリスクを有する ex
vivo 遺伝子治療の審査では、その品質や安全性の評価において、ウイルスベクター等にお
ける知識を持つ遺伝子治療の専門家の意見も重要な意味を持つことが考えられることから、
特定認定再生医療等委員会へ遺伝子治療の専門家が参画することを、上記を取り扱う特定
認定再生医療等委員会の認定の必須条件に入れていくというのも一案と考えられる。また、
遺伝子治療における細胞培養加工施設について、特にウイルスベクターを製造する場合に
は、従来の再生医療等安全性確保法における施設要件に加え、ベクターを取り扱う際に必
要となる要件を求めるべきものと考えられる。

また、ウイルスベクターの取扱いにおいては、日本ではカルタヘナ法の遵守が必要とい
う運用方針が採用されていることから、カルタヘナ法準拠に関する審査が必要となってく
ることが想定される。ただ、ウイルスベクター以外にも遺伝子の組換えが可能な技術が増
加している現状では、どこで、どのように判断するのかといった手順等を含め、カルタヘ
ナ法の柔軟な運用が今後必要となってくると考えられるとともに、mRNA を用いるものなど、
現状ではカルタヘナ法の対象となっていない治療における適切な規制上の運用も検討する
必要があるのではないかと考えられる、との御意見をいただいております。以上です。

○福井座長

ありがとうございます。いかがでしょうか。松山先生、どうぞ。

○松山構成員

いつもながら岡田先生の手かれた文章というのは腑に落ちる文章で、私も全くアグリーです。ここで、いわゆる CPC と言われているものの施設要件というものがあるのですが、加えてアドオンにするのか、ベクターを作るところに関しても、むしろ別枠で検討しておいたほうがいいのかもしいかなとは思っています。

と言うのは、現状の、いわゆる細胞調整施設に関しては、感染症の検体は扱わない場合が圧倒的に多いので、中を陽圧にして外にウイルスを排出するというようなデザインで作られています。加えて陰圧でやっている場合にも、操作室よりも、ごみ捨てに出る EXIT の部屋のほうが一旦室圧を低くしているのですが、実はこの発想というのは WHO の BSL3、あるいは BSL4 の運用のところとは異なっている運用になっていて、ベクターを作る場合というのは、ちょっとそこも横で見ながら設計デザインを変えてあげないといけないと思っています。ですからアドオンではなくてベクター、特に外界に流出して人に感染するとか、動物に感染させるリスクがあるようなものに関しては全く別立ての発想で、1 つセクションを立てたほうがいいのかもしいかなと考えています。以上です。

○福井座長

ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。それでは山口先生。

○山口構成員

松山先生、ありがとうございました。多分プラスアルファしないといけないのと、それからもう 1 つは、先ほど岡田先生のコメントにもあったのですが、今、メッセージとかタンパク質を作る工程というのが、場合によっては P2 になる可能性もあるわけです。そういうことを考えると、製造の P2 の評価というのはどこがやるのかというのは、ちょっと考えておかないといけないだろうと思うのです。

研究のほうですと、臨床研究審査委員会でできるのですが、医療になったときにどこがやるのかというのは、やはり今後考えておいていただいて、特に産業利用という観点になるので、産業利用だと、普通は一般的には、例えば医薬品、医薬品だったらそれは PMDA に行くのですが、医薬品ではないのだけれども、先進医療の中で作るというときに、やはり受皿は厚労省しかないと思うのです。だから PMDA に審査してもらえるのか、それともちょっと拡大してしまうのか、臨床研究の審査のもの。そうしない限りは P2 の評価が一層大変になってくると思います。

○福井座長

ありがとうございます。松山先生、どうぞ。

○松山構成員

BSL2 のところまで含めて、やはり規制を考えなければいけないという発想、私はなかったので非常にありがとうございました。一方で、ちょっと厳しいことを申し上げているよ

うなのですが、余り厳しいことを言い過ぎると実際に作れる場所が少なくなってしまうと患者さんにメリットがなくなるということと、現状はきっちりとしたウイルスベクターを作る企業さんというのは、日本では、数社しかなくて、企業さんはお金を出せるからスピード感を持ってやってもらっているのですが、AMED で採択された研究費が 1 年半待ちとか 2 年待ちというウイルスがあって、研究が全く進まないという悲惨な状況になっている。これは多分 AMED のほうで、これから手当てされると思うのですが、過剰に厳しくなり過ぎないように、例えばスケールが小さいときはどうなのかとか、ラージスケールで、商業スケールでやるときはどうなのかというグレーディングみたいなものを入れていただいて、研究の加速につながるような規制を考えていただければ有り難いと思います。以上です。

○福井座長

ありがとうございます。それでは、ほかに御意見がないようでしたら、頂いた御意見を踏まえまして、事務局で整理していただくことをお願いしたいと思います。

それでは、議題 2 に移りたいと思います。議題 2 はもう 1 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」で取りまとめられた最終報告についての御議論をお願いしたいと思います。こちら、まず特別研究班の松山先生より、資料 2-1 の最終報告書について説明していただいた後、事務局より資料 2-3 を使って説明していただき、その後、構成員の先生方の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 2-1 についての説明を、どうぞお願いします。

○松山構成員

ありがとうございます。僭越ではございますが、資料 2-1 を使いまして御説明させていただきます。「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」ということで、福井先生の下でドラフティングさせていただきました。

最終報告書の概要が 1 ページにあります。再生医療等の安全性の確保等に関する法律の 1) 適用範囲、及び手続の見直し、2) リスク分類の見直し、並びに 3) 新規医療技術への対応。この 3 点について、この研究班では検討させていただきました。この検討のときに、この議論において、a) あるべき法規制、並びに b) 科学的な知見、そして c) 法運用により蓄積されたエビデンスの観点から、各々議論を進めましたことを申し添えさせていただきます。

2 ページ目になります。この最終報告に至るまでの経緯の中で、昨年 4 月から計 8 回にわたって班員の先生方にはお集まりいただいて御議論させていただきました。Ⅱ. 報告に向けた議論ですが、先ほどの 3 点、適用範囲、リスク分類の見直し、新規医療技術に関して検討しました。

まず、適用除外範囲及び手続の緩和についての検討ですが、やはり知見が必要ということで、いろいろ調査させていただきました。PRP を用いた技術というものが一番再生医療法下で行われている医療技術ということもありまして、これを俎上に上げて議論させてい

ただきました。

結論ですが、5 ページまで飛んでいただければと思います。5 ページの 2 行目、上記の議論から、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を適応疾患の治療のために移植する技術に関しては、現状、安全性についての知見が集積していると判断できる技術であれば、恐らく第 3 種の PRP 技術として、おおむね歯科、あるいは今後、医療機器として承認されるものですが、それに関しては再生医療等安全性確保法の適用範囲から除外することは妥当であろうということになりました。

ここで、クラスⅢで承認されているものに関しては適応症がありますので、除外して構わないだろうと。それは薬事法のほうで規制されますので。一方、クラスⅠ又はクラスⅡ、米国における 510(K)相当に関しては、安全性は一定程度検証されていると想定されますが、有効性、いわゆる妥当性の部分が十二分に確保されているかどうか不明であるということから、現状では法の適用から除外することは望ましくないのではないかという議論になりました。

ただ、その下のほうに行きまして、将来的に安全性・妥当性に関しましては、十分な情報が得られてくれば、再生医療等安全性確保法の適用から除外することを否定するものではなく、我々としては、やはり十二分な知見がまだ集積されていないので、その部分は十二分に安全性・妥当性に関する情報が集まった段階で、法の適用除外をするかどうか再度御議論いただきたいと。ですから、今のところは安全性及び妥当性に係るエビデンスがいまだに十分ではないということで結論させていただいております。

それでは 6 ページに進んでいただき、リスク分類についての検討です。この部分は、その下にあります①他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類と、②再生医療等技術の対象臓器・投与経路によるリスク評価、この 2 つについて議論させていただきました。①の他家細胞を用いた再生医療等技術のリスクに関してです。再生医療学会や企業団体は、より迅速に実用化するためにリスク分類や国の審査の運用を見直すように、国に要望されていると伺っております。再生医療学会のほうから、資料 2-2 になりますけれども、「同種間葉系幹細胞、体細胞のリスク分類に関する検討(案)」ということで御提言を頂いています。これも岡田先生から御説明いただいて俎上に載せて、今回議論をさせていただきました。

具体的にエビデンスということで考えます。ここで 7 ページ目の上のほうになりますけれども、国内外において多くの臨床研究・治験が開始され、有効性の確認の段階に進んでいるものが一定数存在して、テムセル HS 等、既に国内外で製造販売承認を受けている幅広い使用実績があるものもあります。ただ一方で、個別の製品においては、製品化のプロセスにおいて安全性や有効性についての知見が蓄積しているものもあります。

一方で、実は Clinical Trials.gov、あるいは WHO の ICTRP で、いわゆる再生医療、細胞治療という形で検索を掛けますと、485 件とかなりの件数が引っ掛かってくる。今年の 2 月の段階ですが、485 件の試験が登録されているのですが、いわゆる検証相に進んだもの

は全体の 9.7%、10%弱ということでありました。実際に再生医療学会様がこの検討案でおっしゃっておられるように、かなり皆さん、産業化も進んで検証が進んでいるのですが、「検証が終わってしっかりと有効ですね」と、同種の間葉系幹細胞は一般的におおむね安全で有効であるというエビデンスとまでは言えなくて、個々の技術に関して地道にデータが積み重なっているという状況ではないかと考えているところです。

8 ページになります。ですから、一部の MSC や対象疾患については科学的な知見が集積されているということですが、一般的に「他家 MSC を利用した技術」に関して十分な知見が集積したとまでは言えないのが現状であろうという議論をさせていただきました。ただ、この部分はいろいろ考え方があるところでして、また、親委員会のほうで御議論いただくのがよろしいのかと考えています。

次に、②の再生医療技術のリスク評価の見直しに関してですが、9 ページになります。やはり対象患者さん、対象疾患、対象臓器ごとにリスク、あるいは有効性というものがかなり異なるところがありまして、まだまだ十分な知見が集積しているわけではないというところがあります。ですから現在のところ、法の施行から現在までリスク分類の運用において、早急に見直しが必要なレベルでもないし、それを求められるような事案というものは今まで出てきていないということだろうと考えております。

そこで、今後ですが、再生医療等技術のリスク評価の見直しに資する知見が集積してきた段階で、改めて検討を行うことが望ましいと結論付けられました。ただ、ちょっとこれは申し訳ありません、報告書に書いているものではありませんが、この知見というものをどう蓄積していくかということは非常に重要で、再生医療学会様がナショナルコンソーシアムでデータのアーカイブ事業をされていると伺っておりますが、こういうところで我が国の再生医療のデータがしっかりと蓄積されて、つまびらかになり、安全性・有効性が、しっかりとエビデンスが示されるという段階にできれば、よりグレードを下げることが可能ではないかと考えておまして、私個人としても、あのフレームは非常に良いフレームワークなのでお勧めしたいと考えております。

最後に、新規医療技術への対応ということですが、これは 9 ページになりますが、現状の再生医療等技術と類似すると考えられる技術について、法の対象とするべきか本研究班において検討を行ったところです。特に具体的に、いわゆるエクソソームといわれる Extracellular Vesicles、以下、エクソソーム等とさせていただきます。アポトーシス小体なども含まれますが、エクソソームとさせていただきます。これを利用した技術がどうなのだと。今回の法の対象にならないかという議論があります。実際に COVID-19 に対して抗炎症作用があるのではないかという形で、かなりクリニカルトライアルが増えていて、昨年 11 月の段階では、いわゆるエクソソームのクリニカルトライアルが 9 件から 16 件しかなかったのですが、今年 2 月の段階で既に 40 件を超えていると。しかも増えたのはほとんど COVID-19 に対する経鼻的な投与という形になって、国際的な疾患の危機的な状況下において非常に注目されている技術であるというのは間違いないだろうと。

ただ一方で、エクソソームは定義が非常に流動的で、これは特別研究班の中でも紀ノ岡先生やいろいろな先生方とお話させていただきましたが、なかなか定義が難しい。

10 ページになりますが、日本再生医療学会によれば、「エクソソームは定義が流動的であり、精製の仕方により採取されるものも変化しうる。また、精製上エクソソームの定義を満たすものだけを採取することは困難である。また、品質評価においては厳密な評価基準が策定されておらず現時点で曖昧である」ということでありました。

いろいろ議論させていただきました、10 ページの最終段落になりますが、研究班においては、そもそもエクソソーム等は、法で定義している「細胞加工物に該当するのか」という点についてかなり議論されましたが、現状では法の対象である「細胞」という概念には当てはまらず、細胞断片として整理されるものであると結論付けられているところです。ですから現状、確定的にエクソソームの定義付けができるわけではないということもありまして、今後学会等を中心に、しっかりとした定義を付けていただいて、また俎上に上げていただければいいのかなと。やはり定義がないと、なかなか法規制は難しいということもあるので、これは再生医療学会等に非常に期待したいところです。

エクソソームの有効性や有用性、特に有効性に関して、いろいろ臨床研究が進んでいるというところですが、まだまだ、いわゆる Phase1 のものが圧倒的に多いです。実際 Phase2/3 に進行しているものが 11 ページになりますが、1 型糖尿病に対するエジプトでの臨床研究、並びに COVID-19 の ARDS に対するイランで行われている 1 例のみということで、残りは全部まだ Phase1/2 でした。このような最新の臨床研究、知見の状況を確認しても、どのような疾患に対して有用であるのか、どのような安全性上の配慮が必要なのか等について、現状では臨床的な科学的エビデンスが得られておらず、研究班においてこれ以上のアプローチはできませんでした。やはり知見が少なかったということが、我々にとって非常に辛いところではありましたことを御報告させていただきます。

一方で、エクソソームを利用した医療における安全性の懸念に関してなのですが、おおむねコンセンサスで、細胞で、例えば点滴静注した場合、肺塞栓、肺血栓症のリスクというのは非常によく知られていることです。特に昨今は、脂肪細胞で死亡例が出て、その理由が Tissue Factor の上昇、今どきの言葉で言えば IBMIR、Instant Blood-mediated Inflammatory Reaction で IBMIR、これが血栓を非常に惹起しているのではないかという議論があります。エクソソームに関しては、細胞よりも圧倒的に diameter が小さいということもありますし、少なくとも血栓を発症するかどうかという観点に関して、安全性上の懸念は著しく低いのではないかと、私個人では考えております。

研究班の中で議論されたのは、エクソソームで作るときに使用される血清などによって異種抗原に対する免疫反応とか、むしろそちらのほうが懸念されるのではないかということ。それから非常に crude な細胞の培養の上清を投与するということはいかかなものかという議論があったことは付言させていただこうと思います。

これらから新規医療技術の対応についてということですが、これらエクソソーム等につ

いて、有用性について臨床的な科学的エビデンスが得られている段階ではないことから、研究班では、現状のところは法の対象範囲を広げる必要性はないという結論を出したということです。

最終報告のまとめになりますが、同じことを繰り返します。適用範囲、及び手続の見直しについては、12 ページになりますが、第 3 種再生医療等技術の PRP 利用に関しては、薬機法下で適応症を含む承認を得られた医療機器を適応の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から除外することを提言させていただこうと考えております。

リスク分類の見直しに関しては、他家細胞を利用した技術において、安全性や有効性が一定程度確認された技術については、法で求める第 1 種再生医療等の手続の見直しに向けて議論することは可能ではないか。他家細胞だから 1 種ではなく 2 種だという議論ではなく、安全性や有効性が一定程度確認された個々の技術に関しては、見直しに向けて議論することは可能ではないかということです。

現行のリスク分類、対象疾患、投与方法等の見直しについては、見直しに資する知見が集積した段階で改めて検討を行うのが望ましいと考えておりました、これは是非とも、もしこの議事録が公開されるのであれば、再生医療学会が使っておられるデータのアーカイブ事業というものに積極的にデポジットしていただいて、将来的な再生医療の発展に向けて皆様に御協力いただきたいと。

3) 新規医療技術への対応ですが、現状のところエクソソーム等について、法の対象範囲に含める必要があると結論付けることはできませんでした。一方、自由診療における培養上清を用いた治療のリスクが懸念されることから、この辺はエクソソームのリスクを考える前に、この培養上清等を用いた治療、自由診療の診療実績や国外の規制との現状を是非とも把握していただければということで提言させていただきました。以上です。

○福井座長

ありがとうございました。事務局から資料 2-3 を使って報告書の概要の説明、論点の提示をお願いいたします。

○事務局

こちらに関しては松山先生に御説明いただきましたとおりですが、復習しながら説明させていただきます。

まず、前回のワーキンググループにおける議論ですが、法の適用除外については松山先生に御説明いただいたとおりで、多血小板血漿を利用する第 3 種技術で、薬機法による適応症まで承認を得た医療機器を、その適応範囲内で利用する場合に法の適用を除外することが可能ではないかというようにお話を頂いております。

また、リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続の見直しについては、上記以外の再生医療等技術ではリスク分類や科学的根拠、使用する医療機器のレベルに応じて法で求める手続の見直しの検討が可能であろうという話を頂いております。

その後の検討については、松山先生から提示いただいた 3 つの点です。1 つ目は、再生

医療等技術としての分類の見直しの中で、再生医療等安全性確保法において、第 1 種再生医療等技術として分類される「他家細胞を用いた技術」のうち、他家間葉系幹細胞を利用した技術については、これまでに得られた安全性や有効性の実績を考慮して、第 1 種として法で求められる手続の見直しが可能かどうかを検討されたということになります。また、現行の再生医療等技術のリスク分類の考え方について、再生法施行後の実施状況を考慮し、新たな視点を加えることが可能かどうかを検討していただきました。最後は、エクソソーム等についての検討を加えていただいたということになります。

それぞれについて、少しお話を進めさせていただきます。1 つ目は、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ということです。こちらについても御説明にありましたが、「他家細胞を用いた再生医療等技術」は、再生法において多能性幹細胞と同じ第 1 種のリスクを有する技術としての手続が求められています。一方で、他家細胞を用いた再生医療等技術のうち、法の施行後からこれまで、治験を経て製品化されたものや保険収載された技術も存在しまして、また、自己の細胞と比べて普及性に富み、製品開発の観点からも他家であれば実用化につなげやすい利点もあることから、学会や医療団体から再生法で求める手続の見直しの要望があり、検討を行ってきたということです。

検討に当たっては、技術としての安全性と科学的妥当性、細胞培養加工物及びそれを作製するプロセスの安全性と科学的妥当性を考慮し、他家間葉系幹細胞を中心に検討を行ったということになります。こちらについては、他家間葉系幹細胞に関連した数製品が実際に承認されておりまして、本邦では急性移植片対宿主病 (GVHD) を適応症とするテムセルが製造販売承認を受けております。

臨床研究・治験については、松山先生から御説明いただいたとおりで、485 件のうちの 9 割は探索相で、検証相に至っているものは 10% 弱であったということです。また、再生法下で実施された臨床研究は 3 件のみであったということになります。これを踏まえて、一部の MSC や対象疾患については、個別の製品化のプロセスにおいて科学的知見が集積されてはおりますが、「他家 MSC を利用した技術」に関して十分な知見が集積したとまでは言えないのが現状である。今後、適切に知見の蓄積がなされれば、リスク分類の見直しについて検討することは妥当であるということで、先ほどお話いただきました内容になりますが、繰り返させていただきます。

また、他家細胞を用いた技術のうち、臍島移植など、保険収載に至る過程で技術としての安全性や有効性が確認されたもの等においては、国の審査等の手続の合理化が可能かどうか検討してはどうかということも付言いただいております。

これを踏まえて、1 つ目の論点としては、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をどう考えるかということについて、議論いただければと思っております。

2 点目に関しても、松山先生に御説明いただいたとおりですが、再生医療等技術のリス

ク分類の考え方の検討ということになります。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、対象臓器や投与経路、対象患者の状態などを新たな視点として検討しましたが、それらの組合せなどにより、どの程度のリスクが現状で存在するかということについては十分な知見が集積しているわけではないという結論を頂いております。こういったことから、リスク分類については、再生医療等技術のリスク分類に資する知見が集積した段階で、改めてその考え方を検討するべきであると結論付けられております。

一方で、再生医療等技術のうち安全性のリスクが想定される技術については、関連学会等から安全性評価のガイダンス等を示すことの重要性について付言されておりました。

こちらが現状のフロー図です。1種、2種、3種と、細胞の特徴によって分けておりますが、今後、何かしらの知見が得られていく中で、投与方法、経路、対象臓器、患者状態、免疫機能についての知見から、low riskとなった場合には、そのリスクを下げることが検討可能かどうかというようなスキームをイメージしております。2点目として議論いただきたい論点として、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ということになります。

最後はエクソソーム等についてです。こちらは松山先生から御説明がありましたが、エクソソームを含む Extracellular Vesicles は、細胞から分泌される顆粒状小胞で、由来細胞の細胞膜成分や核酸、タンパク質等を含み、その特徴・生理的機能を反映していると想定され、様々な疾患に対する新規治療方法の候補として注目を集めております。また、エクソソーム等は細胞由来成分であり、その製造プロセスの多くの部分で、再生法で定義される「細胞加工物」と類似の工程を経るということから、再生法の「細胞加工物」に該当するのか、臨床的に使用されるに当たり、人への投与物として明確に定義できるのか、どのような安全性上の懸念を想定する必要があるのかということについて、検討を行っていただいております。

結果としては、松山先生に御報告いただきましたが、エクソソーム等は「細胞加工物」というより、「細胞断片」として整理されるだろうと。また、エクソソーム等には様々な物質が内包され、多様な使い方が想定されるが、内容物の性質やその作製プロセスなど、最終的な人への投与物としての明確な定義付けが現状では困難だろうと。また、エクソソーム等の臨床応用として、疾患の診断やドラッグデリバリーシステムとしての実用化に大きな期待が寄せられてはおりますが、国内外の臨床試験の現状から、まだ、治療手段としてその有用性について十分な科学的知見が集積しているとは言えない。安全性については、エクソソーム等そのもののリスクに関しては強く懸念されるものとは言えないということから、エクソソーム等について、科学的な観点からは、現状、新規医療技術として再生法の対象とするのは困難だろうということで、先ほど松山先生からお言葉を頂いたとおりであります。

エクソソーム等を含む「細胞培養加工の工程で作製される培養上清液」を用いた治療に

においては、エクソソーム等以外の細胞由来成分のリスクが懸念される場所ですので、国内外における診療実態や規制の現状を把握し、そのような技術の規制の在り方の検討をすることの重要性についても付言いただいております。こちらは国内外の実態、ないし規制の現状に関して厚労省でも調べましたので、後ほどお示しいたします。

こちらは、エクソソームの中に培養液由来成分も含まれるということを示したイメージではありますが、エクソソーム等には、細胞由来成分以外にも培養液成分が含まれるという理解になります。

こちらから厚労省で調べたものになりますが、現状、世界での研究開発の状況、エクソソームを論文ベースで見ますと、どんどん論文数は増えており、注目を集めているものであることは間違いなくと思います。我々のほうでも、臨床研究の状況を“exosome”をキーワードとして、これは広くキーワードとして取っただけで、研究班で調べていただいたような中身まで詳細に見たものではありませんが、我々の検討においても、ほとんどがPhase2までで、それ以降のものは少数だというのが現状かと思えます。

こちらは海外での規制の状況についてです。どの国も法規制やガイドライン等が定められておらず、各規制当局は既存の法的枠組みに当てはめて対応しているということが現状です。欧米では、エクソソーム等製品を、医薬品・生物学的製剤に分類して対応がなされています。主立って米国、欧州ないし国際細胞外小胞学会について調べておりますが、同様の意見となっております。米国においては、米国食品医薬品局(FDA)は、未認可のクリニックなどに関して、法規制はないのですが、警告レターや無題レターを数多く発出しているという現状があるようです。

こちらは最後になりますが、国内外での細胞培養上清療法を調べております。エクソソームとしての治療というより、現状、国内においては細胞培養上清ということで治療されているケースが多いので、こちらを Web ベースで検索を行いました。自由診療を行っているクリニックが多数出てきましたが、そのうち 121 医療機関について調査したところ、13 医療機関では培養上清に含まれる成分に「エクソソーム」と記載しているような状況でした。培養細胞は様々な細胞由来、間葉系幹細胞由来の上清液を使用しておりまして、投与方法としては点滴を半数ぐらいしているという現状があるようです。また、期待される効果としては、美肌や毛髪再生などの美容系が多い現状があるようです。米国では PRP 療法とエクソソーム治療を組み合わせ提供するクリニックも数箇所ございました。

また、こちらにはお示ししておりませんが、数名の国内外の有識者へのインタビューも行っておりますので、そちらを少し御紹介させていただきます。エクソソームの定義が曖昧である。また、有効性も作用機序が数多くあることを考えると解明が難しいというのは、研究班の御意見と同様かと思えます。目標臓器以外の細胞と融合する可能性があり、生体分布の把握が難しい。また、適切に毒性評価ができ、製造工程が信頼でき、かつ再現性があれば規制面でも許容されると考えるというような御意見もありました。エクソソームは分裂する細胞とは異なるため、その点で異所性組織を形成するリスクもなく、倫理的問題

も深刻ではないと考えている。治療薬として承認された製品は世界的に皆無だが、具体的な有害事象の報告は聞いていないというような意見もありました。こちらも研究班と同じような見解かと思えます。また、欧州では、無認可診療所に対しては国際学会が規制問題タスクフォースを作りまして、そこが中心となって調査を行い、消費者に向けた論文を発表するなどの活動をしているということです。エクソソームを生物学的製剤のように均一性という観点から規制することは難しく、細胞療法に似た複雑性があると認識しているというような御意見もございました。

こちらからの報告は以上になりますが、最後に御議論いただきたい論点としては、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扱いについてどう考えるかということをお議論いただければと思います。

○福井座長

ありがとうございました。それでは、ただいま御説明いただきましたように、報告書の内容、論点も3つ挙げていただいておりますので、構成員の先生方から御意見を承りたいと思います。1つ目の論点、「再生法下において、技術として適切な科学的知見が集積したものについて、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」、いかがでしょうか。

○佐藤構成員

1つ気になるのは、ここで挙げていただいた問題提起の中で、安全性あるいは有効性に係る科学的知見といったときに、特に安全性に関しては、もう少し具体的なイメージがあったほうがいいのではないかと思うところです。

例えば、細胞製品の安全性で特に重要なポイントは3つほどありまして、1つは感染因子の混入です。もう1つは免疫原性、そして造腫瘍性です。これらが細胞加工物において、ほかの医薬品にはない主な新しい懸念すべき事項かと存じます。この3点につき、どういった科学的知見がそろってきているのかということをお、それぞれ考える必要があるかと存じます。

次の論点になってしまうのかもしれないのですが、例えば間葉系幹細胞(MSC)のような場合ですと、造腫瘍性に関しては、それこそ世界中の臨床投与経験からして低いということが分かっています。それから、免疫原性については、例えばHLAなどの特性解析をすると、低いことの証拠を得ることができます。残るのは何かと言うと、感染因子の問題で、感染因子の問題というのは結局どこに落ちるかと言うと、製造管理と品質管理に落ちます。そうすると、安全性に関して重要なポイントにおいてどのくらい科学的知見が集積したかを、もう少し具体的に考えて、これとこれとこのポイントで見たときに、既に製造管理、品質管理というのはきちんとできており、そこで作られている製品なので、第1種ではなくて第2種の議論でいいのではないかと、というような説明の仕方になるのかなと存じます。

なので、科学的知見といったときに、もう少し具体的、かつどの範囲までエビデンスがあったらいいのかということをお明記した上で、第1種から第2種へのレベルダウンとい

うのは可能ではないかと存じます。

○福井座長

松山先生、お願いします。

○松山構成員

恐らく今の点であれば、いわゆる国の中央委員会まで上げずに委員会で見られるだろうということと同じだと思います。ただ、加えまして、一方、対象臓器をどうするかと。投与方法によっても、安全性・有効性はかなり変わってきて、特に安全性は変わってくるというところがあって、今の品質的な切り分けのところだけではなくて、実際の安確法というのは患者に入るところの規定で流通規制ではないので、その視点での議論を含めて、今後安全性についてデータを蓄積しないといけないと思います。

今、佐藤先生がおっしゃった感染性、免疫原性、造腫瘍性に関しては、恐らく国の委員会に上げなくても、しっかりした委員会であれば、いわゆる 2 種と同じものでも見られると私は思っております。しっかり作られているのであればです。そこまで国のほうで審査しなくても大丈夫だろうと思っています。

一方で、対象臓器とか投与方法などまで入ってくると、どうするかというのは別問題なのかなということで、意見とさせていただこうと思います。

○福井座長

ほかにはいかがでしょうか。

○佐藤構成員

私は松山先生の意見とは逆のイメージで、感染因子の問題、あるいは免疫原性の問題というのがあるからこそ、第 1 種という区分けがあって、投与方法、投与部位、投与期間などの問題というのは、例えば相同利用があるかないかという視点により分類され、すでに第 2 種として、要するに厚労省を介さなくても、少なくとも自己由来細胞に関しては特定認定再生医療等委員会の中だけで完結している議論です。むしろ第 1 種として議論すべき問題というのは、感染因子とか免疫原性ではないかと思ったのです。なので、ちょっと違うかなという印象はあります。

○松山構成員

国のほうの委員会で上がってきた提供計画を見ていると、結構いい加減にしか見てこないところがあると思っています。やはり質の問題もあって、法改正というのは現状動いている中でどうするかというところもあって、そちらのレベルが上がってくれば、当然 2 種を見る委員会のほうで 1 種まで見られるようになるし、技術だけではなくて、両方向の議論があるのだらうと思っています。

造腫瘍性に関しては、今、先生も含めていろいろな研究者が多くの研究費を取られていて、新しい知見や新しい評価技術が出てくると思いますので、それも反映していけば、そういうパッケージを基に 1 種から 2 種に落としていくことも可能だろうと私も思っています。ただ、報告例はあると思うので、どうするかというところかなと思っています。

○福井座長

丸山先生、どうぞ。

○丸山構成員

私がこの説明を聞いていて認識していたのは、知見が集積というのは、ある同じプロダクトで、1回1種で承認されたものが、違う疾患、違う投与方法で提供を行う場合は、また1種の手続きかもしれませんけれども、同じ投与方法の場合、例えば静脈投与の安全性は見てもらっていますし、品質も見てもらっているので、次のときにはレベルダウンすることを御提案されていたのかと思ったのですが、そういった話ではないのですか。同じ製品の中で2回目のものという意図ではないのでしょうか。

○松山構成員

正にその議論もありまして、見直しをするとしたらどういう形で見直していくかという議論の中で、他家MSCであれば全部2種にしましょうという議論から、一方、そうではなくて製造販売承認で本承認を受けたものであれば、有効性も安全性もかっちりとしているわけだから、ドラッグリポジショニング的に、例えば肝臓のものを脳梗塞に使うとかというのは、これはもしかしたら動物実験で投与の安全性も見られているから、1種で見る必要性はないかもしれない。多分グレーディングがあって、恐らく手続の見直しを検討することについては、私は皆さんアグリーだと思うのですが、どのレベルでどうするかというところの議論なのかと思っています。

○佐藤構成員

丸山先生の御意見に非常に近いのですが、集積した段階でという問題提起はされているのですが、この集積というのが一般論としての知識・知見なのか、個別の製造所についての知見なのかというところは、同床異夢的なところがあると思います。一般論として同種で間葉系ならば問題が報告されていないという理由で進めてしまいたいというお気持ちがある先生もいれば、もっと慎重に、せいぜい個別の製造所で品質管理・製造管理が同じものを、丸山先生がおっしゃったように違う適用でやるときは、物としての評価は厚労省まで上げる必要はないよねというぐらいの考え方もあります。こういうところの認識を共通化しておいたほうがよいかと思います。

ちなみに、丸山先生の前で申し上げるのも恥ずかしいのですが、医薬の世界では、製品の品質管理は製造施設ごとです。黒田先生もいらっしゃるので恥ずかしいのですが、細胞加工物の場合は品質の変動要因が多いし、未知の変動要因も多いと考えられますので、製造施設単位での評価は殊に重要とされます。ですから、やはり集積した知識・知見といった場合であっても、それは製造所に限った話ではないかというイメージを持っています。

○松山構成員

今、佐藤先生から薬事の話が出てきたのですが、結構ここが難しく、実際に再生医療等製品、同じように点滴静注するものが同じような作られ方で薬事にいっていたり、安確法の下で行ったりとか、そここのところのデマケも必要で、そこもどうすればいいのか非常

に悩ましいところで、いいアイデアがあれば是非ともお願いいたします。

○福井座長

ありがとうございました。ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、2 つ目の論点に移りたいと思います。「リスク分類の考え方の見直しについて、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」、いかがでしょうか。科学的知見も、どれぐらいの頻度で、どこでシステムマテックレビューをするのかにもよるとは思います。そういう仕組み作りがどうなのかということも言及されましたが。

○松山構成員

恐らく、どういう具体的な事項を科学的な知見として集積すればいいのかというのが、今のところホワッとしている状況で、集めたはいいが観察研究みたいに使いものにならないという状況になってしまうだろうと。それから、どういうシステムで集めて、透明性をもって国民にオープンにしていくかというところもあるのだろうと思います。

だから、しっかりとデザインが必要で、科学的知見が集積するという事は皆さん必要だと思っているのですが、現状は各病院とかからの有害事象報告は上がってきていますけれども、漏れているものが確実にあるはずだし、それから、自由診療でなくて臨床研究の中でしっかりとやっているのだったら、しっかりと論文を書いてもらってメタアナリシスできるようにしてもらったらいと思っています。仕組みと、どんな項目をどう集めていけばいいかということをお検討いただければいいのかなと。

一方で、自由診療の所は結構人がなくてやっているから、余り厳しくするとデータのコレクションがむしろできなくなってしまっていて、今までしっかりと報告してきた所が報告から漏れてしまうというリスクのほうがむしろ高いので、そこをうまくバランスを取りながら、専門医の先生方で一番臨床に近いのは再生医療学会かもしれないので、ここは佐藤先生が中心になってデータアーカイブされていると思うので、そこをどうやってみんなに使っていただくかということが重要かなと。もしワーキンググループから親委員会に報告を上げるとしたら、例えば再生医療学会がやっているデータアーカイブのシステムというものがあって、このようなものですねと。しかも AMED から研究費が出ていてオーソライズされているというところがあるので、これをどう使っていくかというところも 1 つ提案としてあってもいいのかなと私は思います。

○福井座長

ありがとうございます。佐藤先生、どうぞ。

○佐藤構成員

今、松山先生がおっしゃったことはひしひしと感じているところです。私は PMDA と再生医療学会のデータベースの構築を担当しておりまして、昨年度まで自由診療のデータの蓄積に関するフィージビリティスタディもやっておりました。

科学的知見の集積ということは、松山先生がおっしゃっていましたがけれども、総論は皆

さん賛成なのですが、具体的にどのようにデータの信頼性・真正性を担保して、客観的なデータを集積できるかというところを具体的に考えると、非常に難しいのです。特に自由診療の場合は。

信頼性を高めようとして監査などを入れますと、もちろん手間が掛かりますので、お医者が逃げていってしまうという問題があります。ですから、何かしらの動機付けのあるシステムが必要になってくると存じます。

知見の集積ということは非常に重要なことなので、それに付随して、松山先生がおっしゃったように、具体的な戦略で、どうすれば現実的な方法の中で真正性を担保したデータとして情報が集められるか、解析できるかというところを、何かしら提言できたらいいなと存じます。

○福井座長

ほかにはいかがでしょうか。

○山口構成員

多分、リスク分類の中ではメインに皆さんが変えていってほしいと思っているのは第1種で、国が見なくても第2種でやってほしいとか、やれるのではないかとか、そういうところは結構出てくるかなと思います。

先ほどのMSCに関しては、多分、今の時点ではあの結論しかないだろうと思うので、そこは非常に賛成しているのです。

ただ、もう一方で、ちょっと逆の話なのですが、普通に細胞を投与するのではなくて、最近はおルガノイドのような立体構造をもったようなものを作った場合に、例えば自己の場合だったら今は2種になってしまうのですが、本当にそれでいいのかというのは、みんなが全部駄目だと言っているわけではなくて、その中でリスクの高いものも出てくる。例えば血栓を形成してしまうとか、そういうこともあるかもしれません。要するに、構造物を作って入れるというのは、今まで細胞を入れているのとちょっと違ってくると思うのです。ただ、シートではなくて、しかもその中に血流を入れたりするというケースにおいて、もう少し慎重になってもいいのかなと。そういうリスク分類の中で、上にいくのも考える必要があるかなと思っています。

一番大きいのは、同種の場合はウイルス安全性がもともとは大きかったのだけれども、逆に言ったら、ウイルス安全性に関しては、ガイドラインでこれとこれをきちんと検査してOKなら、そのウイルスの部分はひょっとしたらリスク分類の中からも少し蓄積が必要かもしれません。その辺はできるかと思うのです。構造物など、そういうものに関する評価も今後検討していただけると有り難いと思いました。

○松山構成員

その点、十二分な検討ができなかったかもしれないと思います。と言うのは、おルガノイドのように新規の技術としてリスクが上がっていくようなものが、今、我々の手元にデータが全くありません。あくまでもイメージーションの状況なので、現状で、イメージネー

ションでリスクを上げていくというほうが、法的にはどうなのかなという感覚を持っています。

ただ、一方で、投与技術とか製造方法も変わってくる中で、技術というのは日進月歩なので、山口先生がおっしゃった議論というのはすごく大事だと思いますので、是非ともこういう議論があったということは、親委員会のほうにも御報告いただければと思います。

○福井座長

ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

最後の論点、「エクソソーム等の再生法上の取扱いについて」はいかがでしょうか。非常に定義が難しいというところから始まりました。

○佐藤構成員

エクソソームについては御報告いただいたように定義の問題、あるいは細胞か否かという考え方の切り分けの問題、分類の問題というのがあるかと存じます。

ただし、先ほどの科学的な知見の所でも申しましたが、細胞にまつわる製品の中で懸念しなければいけない事項として、ウイルス安全性と免疫原性、あるいは先ほど松山先生がおっしゃったような血栓の形成のような問題もございます。

腫瘍形成のリスクに関しては、エクソソームについては確かにないのですが、ウイルス安全性あるいは免疫原性、血栓形成などについては、リスクとしてはあり得るわけです。特に製造、細胞の加工に関していい加減なことをしてしまうと、感染症の伝播ということは起こり得る話です。

ですので、法律の対象にする、しないはともかく、現実問題として、医療の現場で使われているということからしますと、何かしらの手段で、通知なのか何なのかはよく分からないのですが、早めに注意喚起はしたほうがよろしいのではないかと存じます。今回の法律の改正の中に今の段階では入れることはできないかもしれませんが、議論の結果、やはり注意喚起はしておこうというような形は、何かしら取れるのではないかと存じます。

○福井座長

松山先生、どうぞ。

○松山構成員

エクソソームに関しては、中に入ってくる miRNA みたいなものをファンクションすると考えるリポソーム製剤に近い考え方と、もう 1 つはシグナルトランスダクションを行うようなレセプター等をトランスファーするという考え方があるって、実際、グリオブラストーマ由来のエクソソームに関しては、トランスファーすることによって悪性度を上げるという論文があります。

それから、miRNA 自身がファンクションするというよりも、リピットが入ることでカベオラとか、いわゆるドラムのタンパク質の組成を変えて、シグナルが変わって、マクロファージを M1 から M2 に変えるという議論も当然あります。

実はエクソソームに関して、miRNA で、いわゆる RNA 的な医薬品に近いような発想の考

え、dsのような考え方と、そうではなくて細胞のキャラクターそのものの、例えばレセプターを変えて、変えてしまうという考え方がある、どうなるのか分からない。加えて、エクソソームに関しては、私たちはMSCでエクソソームを経験、私も以前にやったことがあります、不死化させた細胞のMSCというのは、全然出してくるエクソソームのキャラクターが違っていたりして、そこら辺、MSCだから全部OKだというわけではなくて、どう作られたかということもすごく重要だし、まだ議論しなければいけないことはたくさんあります。ただ、少なくとも直径が小さいので、血栓のリスクは細胞等に比べたら圧倒的に低いのだろうなということは感覚的に思っている。だから、エクソソームに関してはイエス・ノーという形ではなくて、継続的に議論は続けていただきたいというのが私の個人的な考え方ではあります。

○福井座長

ほかにはいかがでしょうか。

○山口構成員

エクソソームについては、今のこの時点では再生医療とまでは言いにくいのだろうというのはよく理解できました。

もう1つ、今の御説明でもありましたように、医薬品的な要素というのは非常に強くて、今、開発の中では組換え細胞から作られたエクソソームというのも開発されているようで、これに関してPMDAの科学委員会がエクソソーム・EVに関する委員会を立ち上げますので、1年以上かかるかもしれませんが、その結論が。そういうことも含めて、今後検討していくということではないかと思いました。

○福井座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、本日は様々な御意見を頂きまして、今後、事務局で整理していただいた上で、また御議論いただく機会があると思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上で本日の議題は終了いたしました。事務局から何かありますか。

○事務局

先生方、ありがとうございました。次回の開催につきましては、改めて調整の上、構成員の皆様方に日程、場所等について御連絡申し上げます。

○福井座長

それでは、本日はこれで閉会といたします。活発な御議論、本当にありがとうございました。