

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とりまとめ

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

令和3年11月17日

内容

| | |
|---|----|
| I. はじめに | 3 |
| II. 検討項目の現状 | 3 |
| 1. 遺伝子治療（主に <i>in vivo</i> 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み | 3 |
| 2. 再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲の見直し 等 | 4 |
| III. 検討結果 | 4 |
| 1. 遺伝子治療（主に <i>in vivo</i> 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み | 4 |
| 2. 再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲の見直し | 8 |
| IV. とりまとめ | 12 |
| 1. 遺伝子治療（主に <i>in vivo</i> 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み | 12 |
| 2. 再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲の見直し | 13 |
| 参考資料 | 15 |
| 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 開催経緯 | |
| 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 構成員名簿 | |

I. はじめに

再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号。以下「再生医療等安全性確保法」という。）附則第 2 条においては、法施行後 5 年以内に、法の施行の状況、再生医療等を取り巻く状況の変化等を勘案し、法の規定に検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとされている。

このため、厚生科学審議会再生医療等評価部会は、令和元年 7 月から検討を開始し、再生医療等の施策全般の見直しに関する議論を重ねるとともに、関係団体からのヒアリングを実施し、同年 12 月 25 日に中間整理（以下「中間整理」という。）を公表した。

中間整理を踏まえ、更なる検討が必要な事項について、専門的な見地から検討を行うため、令和 2 年 4 月に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設置するとともに、「医療技術等の変化への対応」に係る 2 つの特別研究「*in vivo* 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」、「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・法の適用除外の見直しに資する研究」を行った。本とりまとめ（案）は、特別研究班の最終報告を受けたワーキンググループの検討結果をとりまとめたものである。

II. 検討項目の現状

1. 遺伝子治療（主に *in vivo* 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み

再生医療等安全性確保法は細胞加工物を用いる医療技術を対象としており、遺伝子工学的改変を行った細胞を体内に投与する *ex vivo* 遺伝子治療については、臨床研究、自由診療のいずれの場合も法が適用される。一方、遺伝子工学的改変を行ったウイルス等を直接体内に投与する *in vivo* 遺伝子治療については、臨床研究として行われる場合は臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）及び遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成 31 年厚生労働省告示第 48 号）の対象となるが、自由診療として行われる場合は特段の法的枠組みは設けられていない。平成 30 年度に実施した調査事業において、インターネットの公開情報だけでも 63 の医療機関ががんに対する *in vivo* 遺伝子治療の提供を標榜しており、法の適用を受けない *in vivo* 遺伝子治療の自由診療が実臨床において実施されている可能性が明らかとなった。*in vivo* 遺伝子治療については、*ex vivo* 遺伝子治療と同様に、安全面や倫理面の課題、後世代への遺伝的影響、治療に用いるウイルスベクター等による生物多様性への影響等の課題があると考えられており、中間整理では、*in vivo* 遺伝子治療を安全に提供しながら開発・普及を推進していくためにも、自由診療も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であるとされた。

特別研究「*in vivo* 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」では、このような *in vivo* 遺伝子治療の規制構築に向けて、想定されるリスクやそのリスクを低減するために必要な対策を明らかにし、その対策に合致した規制構築に向けたあり方を提言することを目的としている。再生医療等安全性確保法において、

ex vivo 遺伝子治療と合わせて *in vivo* 遺伝子治療も対象とすることとした場合、*in vivo* 遺伝子治療は細胞加工物を用いる医療技術ではないため、同法の枠組みを単純に活用することは困難である。このため、まずは *in vivo* 遺伝子治療に対する法的枠組みを検討する上で必要となる、対象とする技術の範囲、当該医療の提供にあたって求められる手続、使用するウイルスベクター等の安全性確保対策などの具体的な内容について、遺伝子治療の専門的な見地を踏まえた調査を行い、自由診療として行われる場合を含め、その法的枠組みのあり方に関して検討を行った。

2. 再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲の見直し 等

再生医療等安全性確保法では、再生医療等技術をリスクに応じて第1種再生医療等技術、第2種再生医療等技術、第3種再生医療等技術と分類し、再生医療等提供基準の遵守や再生医療等提供計画の提出など、リスクに応じた手続を課している。具体的には、第1種再生医療等技術としては、胚性幹細胞（ES細胞）や人工多能性幹細胞（iPS細胞）、遺伝子を導入又は改変する操作を行った細胞、投与を受ける者以外のヒトの細胞（他家細胞）に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術と定め、第2種再生医療等技術としては、培養した幹細胞・細胞や、細胞の相同利用ではないものをを用いる医療技術と定め、第3種再生医療等技術としては、多血小板血漿（PRP）を用いた医療技術（相同利用のもの）など、第1種・2種以外の再生医療等医療技術と定めている。

中間整理では、医療技術の進展に伴う再生医療等を取り巻く状況の変化等を勘案し、現在の再生医療等技術のリスク分類が適切であるか、法の適用除外範囲や各リスク階層の手続が適切であるかについて、当該技術のリスクと手続に係る負担等を比較衡量しつつ、専門的な見地から検討すべきである、との提言がなされた。

特別研究「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」では、上記の提言を受け、再生医療等技術のリスク分類・法の適用範囲の見直しについて、得られている知見や法の運用状況に照らし、（1）再生医療等安全性確保法の適用範囲及び手続の見直し、（2）再生医療等技術としての分類の見直し、並びに（3）新規医療技術（エクソソームを含む細胞外小胞）への対応の3点について検討を行った。

Ⅲ. 検討結果

1. 遺伝子治療（主に *in vivo* 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み

（1）法の対象とする遺伝子治療技術の範囲

in vivo 遺伝子治療及び *ex vivo* 遺伝子治療として再生医療等安全性確保法の対象とすべき範囲について、特別研究班で検討が行われた。ゲノム編集では、多様なモダリティが用いられるのと同時に、ゲノム編集の技術が遺伝子改変だけでなく遺伝子発現制御にまで及ぶ。その検討範囲については、現時点では未だ技術的に想定される範囲にとどまるものであっても技術開発が急速に進

んでいることを考慮し、その進歩を先取りした技術までが含められた。

遺伝子治療・関連技術として検討する技術を「最終的にタンパク質等の発現もしくは発現制御を行うこと」を目的としている技術と定義した上で、どのようなモダリティ（縦軸：細胞への導入方法）でどのような種類の技術（横軸）を用いて、それを行うのかという視点に基づいて分類が行われた（図1）。

遺伝子治療等臨床研究に関する指針では、モダリティに関わらず、「遺伝子の導入又は改変を行う技術」が「遺伝子治療等」技術として定義されている（遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること、特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること、遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること）。したがって、関連技術であっても、ウイルスベクター、プラスミド又は遺伝子組換え細菌ベクターを用いる技術については、すべからく「遺伝子導入」技術に該当するため、「遺伝子治療等」技術となる（図1）。一方、上記に該当しない「関連技術」には、ゲノム編集技術を応用した技術（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）のほか、様々な技術が含まれており、それぞれの技術において想定されるリスクも様々であることから、「関連技術」のうち、どこまでを法の範囲内とするかについて検討が行われた。

「関連技術」のうち、「ゲノム編集技術を応用した技術」（図1）については、技術的・リスク的な観点から「遺伝子治療等（遺伝子の導入・改変を行う技術）技術」に近いと整理された。「ゲノム編集技術を応用した技術」以外（図1、図2）については、技術群としての明確な切り分けが困難であると整理された。以上のことから、「ゲノム編集技術を応用した技術」（図1、図2）までを法の対象とするという結論が導かれた。また、「関連技術」の中には、今後の技術的革新に伴って急速に普及する技術も含まれうることから、技術やリスクが遺伝子治療と近似するものを迅速に法の対象に含めることができるような仕組みを検討する必要があると結論づけられた。

ワーキンググループにおいては、はじめに、遺伝子治療等臨床研究指針で定義する「遺伝子治療等」技術に加え、特別研究班において「関連技術」のうち「ゲノム編集技術を応用した技術」は技術やリスクが遺伝子治療と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について議論が行われた。特別研究班の結論が支持され、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」技術を法の範囲に含める。「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とされた。

次に、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、現状で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について議論が行われた。特別研究班の結論が支持され、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べきであるとされた。

(2) 細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方

法的枠組みをどのように構築すべきかについて検討するため、①細胞医療 (*ex vivo* 以外)、②*ex vivo* 遺伝子治療、③*in vivo* 遺伝子治療においてそれぞれ想定されるリスクの比較が特別研究班で行われた。

②と③にはがん化、導入する遺伝子の発現産物やウイルスベクターそのものの抗原性、ゲノム編集酵素の免疫原性などの免疫毒性リスクという、遺伝子の導入又は改変を行う技術に伴う共通のリスクがあることが確認された。がん化リスクには投与を受けた患者に対する長期フォローアップ、抗原性にはウイルス検査・安全な原材料の使用、免疫毒性にはモニタリングの重要性が指摘された。

③には、②には存在しない特有のリスクとして、生殖細胞の遺伝子改変、使用するウイルスベクターの排出による第三者への伝播、ウイルスベクターに対する免疫応答が指摘された。これらのリスクを回避する基本的方策として、特定の組織・臓器への局所投与、ゲノム編集酵素の組織特異的発現などの技術活用が示唆された。

これらの検討から、特別研究班では、細胞医療と遺伝子治療に対する法的枠組みとして、2つの考え方が提案された。

- | |
|---|
| 案1. ②③を「遺伝子治療」として同一の枠組みで管理 案2. ①②は現行のまま、③のみ新たに枠組みを整備 |
|---|

案1については、海外における遺伝子治療の定義とのずれがなく、②③の両者に共通するリスクから同一の枠組みで管理するメリットがあるものの、現状わが国において細胞医療として管理することに馴染んでいる②を切り出すことへの懸念が示された。他方、案2については、最終的な投与物におけるリスクの考え方で分けており、科学的な安全性の観点から望ましいという意見、現在の枠組みを変えずに③を加えるだけであり、法の運用上影響が少ないのではないかという意見が出された。特別研究班としては、案2を支持する意見が多かった。

ワーキンググループにおいても、わが国の現行の枠組みを踏まえた案2を支持する意見が多く出された。その結果、従来の「細胞医療 (①+②)」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こととされた。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ることも考えてはどうか、とされた。

(3) 遺伝子治療の提供に求められる手続

遺伝子治療の提供に求められる手続について、現行の再生医療等安全性確保法において細胞医療に求められる手続のスキームを参考に、*ex vivo* 遺伝子治療及び *in vivo* 遺伝子治療の審査を実施する委員会の構成要件、患者への投与

後のフォローアップ体制、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱業者に求められる要件について、特別研究班で検討が行われた。これらに加えて遺伝子治療においては、遺伝子組換えウイルスを扱う際の生物多様性への影響について、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号。以下「カルタヘナ法」という。）の規制がかかるため、再生医療等安全性確保法とカルタヘナ法で求められる手続の関係性についても検討が行われた。

委員会の構成要件については、*in vivo* 遺伝子治療及びこ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構成要件として明記することの必要性が指摘された。患者への投与後のフォローアップ体制については、染色体等への影響が懸念される場合には、遺伝子治療を提供する対象患者やそのリスクの程度に応じて、15年以上の長期経過観察が必要となる場合もあることが指摘された。ウイルスベクター製造所においては、カルタヘナ法により第2種使用等の拡散防止措置に関する確認申請が必要であり、細胞への遺伝子導入を行う細胞培養加工施設においても、従来の細胞製造の要件に加えて拡散防止措置が必要な工程が含まれる場合がある。ウイルスベクターを使用する医療機関においては、カルタヘナ法により第1種使用規程の承認申請が求められることが確認された。また、自由診療として提供される *in vivo* 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の手続については、重複を避け一体的に審査することが望ましいとされた。

ワーキンググループにおいては、委員会の構成要件について、特別研究班の提案が支持され、「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、と整理された。患者への投与後のフォローアップ体制については、特別研究班の提案に対する異論はなかった。自由診療として提供される *in vivo* 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の手続についても異論はなく、重複を避け一体的な審査とするとされた。

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どうかについて議論が行われた。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¹、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²で定められている。このよう

¹ 同法施行規則第89条に細胞培養加工施設の構造、作業所、作業室、作業管理区域、清浄度管理区域、無菌操作等区域、貯蔵設備、試験検査の具体的基準が示されている。

² 同法施行規則第91条から第110条に品質リスクマネジメント、製造部門及び品質部門、施設管理者、職員、特定細胞加工物標準書、手順書等、特定細胞加工物の内容に応じた構造設備、製造管理、品質管

に、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。

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どうかについても議論が行われた。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。

なお、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第 42 条で定める構造設備や、同法第 44 条で定める製造管理や品質管理のうち、特に遵守すべき事項を分かりやすく明示してほしいという意見があった。

2. 再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲の見直し

(1) 法の適用範囲及び手続の見直し

1) 法の適用除外

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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「薬機法」という。）に基づき承認・認証を取得した医療機器で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範囲から除外することが可能かどうかについて、法施行からの 5 年間に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 PRP を用いた技術を足がかりに、特別研究班で検討が行われた。

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ついては、同法に調製工程と用法用量が規定され、品質、有効性及び安全性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。このため、薬機法に基づき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、とりわけ現状、安全性に関する知見が集積していると判断できる技術（第 3 種 PRP 技術）について、再生医療等安全性確保法の適用範囲から除外することが妥当であると結論づけられた。

ワーキンググループにおいては、特別研究班による上記の結論が紹介され、これらについて異論はなかった。再生医療等安全性確保法のこれまでの施行状況から、技術としての安全性が担保され、かつ、細胞培養加工物作製のプロセスと投与目的まで含めて別の法的枠組みでその安全性・妥当性が担保されてい

理、特定細胞加工物の取扱い、検証又は確認、特定細胞加工物の品質の照査、変更の管理、逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、重大事態報告等、教育訓練、文書及び記録の管理の具体的事項が示されている。

る医療機器を用いる場合には、法の適用除外を検討することが可能であると結論づけられた。

2) リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続の見直し

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、1)と同様に、法施行からの5年間に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PRPを用いた技術を足がかりに、特別研究班で検討が行われた。

薬機法下で適応症を含まず承認等が取得された医療機器で調製された細胞加工物の移植について、例えば適応症を取得していない血液成分分離キットを用いて調整されたPRP移植技術を再生医療等安全性確保法の適用外とした場合には、血液成分分離以外の工程が薬機法と再生医療等安全性確保法のいずれも適用されないことから、安全性確保が不十分になるとの懸念が示された。また、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、例えばPRP調製については、血液成分分離以外の工程に加え、血液成分分離工程に関しても法の適用を受けないこととなる。以上のことから、これらの場合には、再生医療等安全性確保法の適用範囲から除外することは望ましくないと結論づけられた。一方、これらの再生医療等技術についても、現状のリスク分類や医療機器の承認・認証レベルを踏まえ、将来的に、安全性・妥当性に関する科学的知見が集積すれば、再生医療等安全性確保法で求められる手続の見直し等についての検討が可能ではないかと付言された。

ワーキンググループにおいては、特別研究班による上記の結論が紹介され、これらについて異論はなかった。現状は法の適用範囲から除外するに至っていないものの、現行のリスク分類に基づく技術・投与物としての安全性や、医療機器のレベル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、科学的知見が集積した場合には手続の見直しを検討してはどうかとされた。PRPについては多く調製が行われているため、科学的知見をいかに集積していくか、引き続き検討が必要とされた。

(2) 再生医療等技術としての分類の見直し

1) 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

他家細胞を用いた再生医療等技術については、現状、第1種再生医療等技術として定義されているが、自家由来の細胞を用いる技術と比べ、製品開発につなげやすく普及性に富んでいることから、より迅速な実用化に対するニーズが存在する。第1種再生医療等技術の定義を念頭に、再生医療等を取り巻く状況の変化等を確認した上で、リスク分類の見直しや運用の見直しが妥当であるかについて、特別研究班で検討が行われた。中でも、既に再生医療等製品（JCRファーマ株式会社：テムセルHS®）が製造販売承認されている他家間葉系幹細胞（以下「他家MSC（Mesenchymal Stem Cell）」という。）を利用した再生医療等技術について、安全性が科学的に担保できるかどうか検討が行われた。

他家MSCについては、上記のテムセルHS®以外にも、海外では承認を得ている製品が数製品知られており、一部のMSCや対象疾患については科学的知見が

集積されてきている。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、ほとんどが探索相 (Phase 1, Phase 1/2, Phase 2) に該当するものだった。また、再生医療等安全性確保法の下で実施されている臨床研究は、3件にとどまっている。このように、「他家 MSC を利用した技術」のリスク分類の見直しに関して十分な科学的知見が集積したとまでは言えないため、引き続き、第1種再生医療等技術として位置づけることが望ましく、将来的に、リスク分類に関する科学的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結論づけられた。

また、再生医療等安全性確保法の下で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ているが、これらの治療は、保険収載に至る過程で技術としての安全性・有効性が確認されていると考えられるため、国の審査等の手続の合理化が可能かどうか、検討が必要とされた。これについて、特別研究班では、製造販売承認の過程で作製プロセスや技術としての安全性・有効性が確認されたものや、保険収載に至る過程で技術としての安全性・有効性が確認されたもののように、他の評価系において一定の評価がされているものについては、その評価の度合いに応じ、国の審査等の手続の合理化が可能かどうか、検討が必要とされた。

ワーキンググループにおいては、特別研究班による上記の結論が紹介され、これらについて異論はなかった。他家 MSC を利用した技術においても、一部は個別の製品化プロセスで科学的知見が集積されているが、「他家 MSC を利用した技術」のリスク分類の見直しに関して十分な科学的知見が集積したとまでは言えないため、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とされた。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。また、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、国の審査等の手続の合理化について検討すべきであるとされた。

一方で、具体的にどのような内容の科学的知見を集積すべきか、特定の細胞加工物自体のリスク分類を見直すのか、それとも個別の細胞培養加工施設で作製された細胞加工物毎にそれぞれリスク分類を見直すのかといった論点が出された。この点については、一般的な科学的知見が集積したとしても、細胞加工物の製造方法を踏まえ、個別にウイルス安全性等の安全性が確保されている必要があるのではないかという意見が出された。具体的な科学的知見を集積し、個別の細胞培養加工施設における細胞の適格性確保の実績や、その細胞加工物の安全性についての実績が蓄積されることで、改めて検討が可能となるのではないかという意見が出された。

2) 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のあり方について、特別研究班で議論を行った。現行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 (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関しては対象患者、対象疾患、対象臓器ごとに異なり、それらについて十分な科学的知見が集積しているわけではない。将来的に、再生医療等技術のリスク分類に関する科学的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結論づけられた。

ワーキンググループにおいては、特別研究班による上記の結論が紹介され、これらについて異論はなかった。将来的に、再生医療等技術のリスク分類に関する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とされた。

一方で、どのような内容の科学的知見を、データの信頼性を担保した上で、どのように集め、どのように透明性をもって公表するのかといった論点が出された。また、昨今の技術革新により、構造体を有する細胞加工物、iPS細胞からオルガノイドを作製したりする技術も開発されているが、このような構造体を作製する新たな技術については、現状のリスク分類において考慮されておらず、リスクの視点、審査の視点等から引き続き検討が必要とされた。

(3) 新規医療技術(エクソソームを含む細胞外小胞)への対応

法施行から5年以上が経過し、科学技術の進歩によって施行当時は想定していなかった新しい技術が普及してきている。エクソソームを含む細胞外小胞(以下「エクソソーム等」という。)を利用した技術については、現状の再生医療等技術と類似すると考えられるため、再生医療等安全性確保法の対象とすべきかについて、特別研究班で検討が行われた。その結果、エクソソーム等そのものは、「細胞加工物」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り、また、細胞外小胞としてのエクソソーム等について、ある程度は定義づけできるかもしれないが、最終的なヒトへの投与の際の投与物としての概念(内容物の品質、作成プロセス等)が現状において確定的に定義づけできるわけではないと結論づけられた。さらに、エクソソーム等の有用性について国内外の臨床研究・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、ほとんどが探索相(Phase 1, Phase 1/2, Phase 2)に該当するものだった。このことから、エクソソーム等そのものを治療手段として用いることについては、国内外で臨床研究・治験が緒についたばかりであって、十分な科学的知見が集積したとまでは言えないため、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法の対象とするのは困難であると結論づけられた。

厚生労働省において、欧米諸国を中心に諸外国における規制の状況について調査を実施したところ、どの調査対象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、各規制当局において既存の法的枠組みを当てはめて対応がなされている現状が明らかとなった。

ワーキンググループにおいては、上記の特別研究班による結論、厚生労働省

による調査結果が紹介され、これらを踏まえ、エクソソーム等の再生医療等安全性確保法上の取扱いについて議論が行われた。その結果、エクソソーム等については、細胞断片として整理することとし、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、法の対象とはしないが、今後の医療技術の進展を踏まえ、必要に応じ検討するとされた。

IV. とりまとめ

1. 遺伝子治療（主に *in vivo* 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

2. 再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲の見直し

(1) 法の適用除外

- PRP 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。

(2) リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続の見直し

- 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時点では行わない。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。

(3) 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

- 他家MSC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、国の審査等の手続の合理化について検討する。

(4) 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。

(5) 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。

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*）

| ① 遺伝子を導入する技術 | + | ② ③ 遺伝子を改変する技術 | 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 | |
| | | | 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 | | | | |
| | | | モダリティ (細胞 への導 入方 法) | mRNA | ヒストン修飾 等 | RNA編集 | 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) | | | | |
| | | | | 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 in vivo遺伝子治療の規制構築に向けた研究班最終報告書、表1 (一部改変)

図1. 遺伝子治療及び関連技術の分類

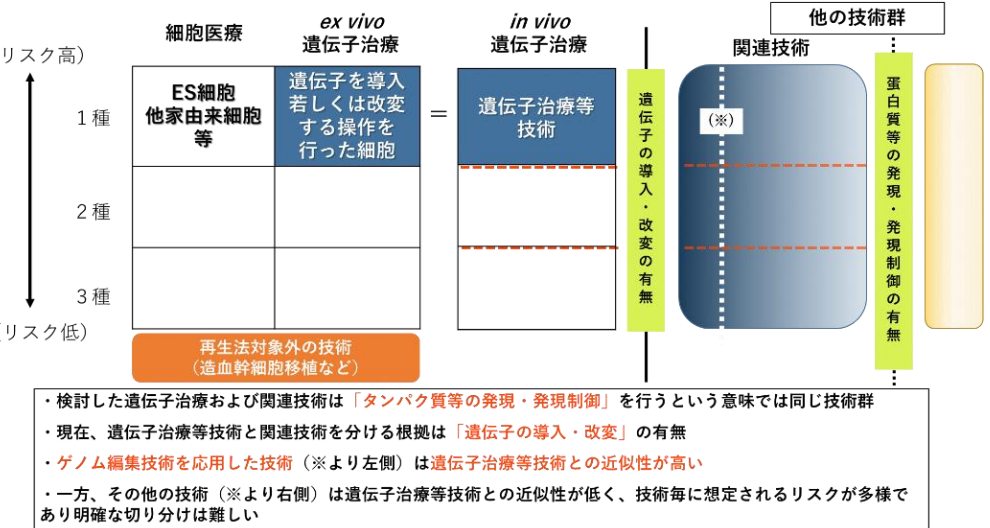


図2. 法の対象範囲となる遺伝子治療・関連技術

(参考資料)

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 開催経緯

第1回 2020年（令和2年）4月22日

- ・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の座長選出について
- ・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の検討事項等について

第2回 2021年（令和3年）1月18日

- ・特別研究班「in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究」の中間報告について
- ・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・法の適用除外の見直しに資する研究」の中間報告について

第3回 2021年（令和3年）6月2日

- ・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
- ・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・法の適用除外の見直しに資する研究」の最終報告について

第4回 2021年（令和3年）8月20日

- ・遺伝子治療（主に in vivo 遺伝子治療を想定）に対する法的枠組み
- ・再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲
- ・その他

第5回 2021年（令和3年）10月8日

- ・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における検討結果のとりまとめ

(参考資料)

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
構成員名簿

| 氏名 | 所属・役職 |
|--------------------|---|
| おかだ きよし 岡田 潔 | (日本再生医療学会 推薦) 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授 |
| くろだ とおる 黒田 享 | (再生医療イノベーションフォーラム 推薦) 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング信頼性保証部 部長 |
| さとう ようじ 佐藤 陽治 | 国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品部 部長 |
| たしま ゆうこ 田島 優子 | さわやか法律事務所 弁護士 |
| なかほら たか 中原 貴 | (公益社団法人日本歯科医師会 推薦) 日本歯科大学生命歯学部発生・再生医科学講座 教授 |
| はない じゅうご 花井 十伍 | 特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権 理事 |
| ふくい つぐや 福井 次矢 | 京都大学 名誉教授 |
| まつやま あきふみ 松山 晃文 | 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター 次世代 創薬創生センター長 |
| まるやま よしあき 丸山 良亮 | (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 推薦) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部 審査役 |
| やまぐち てるひで 山口 照英 | 日本薬科大学 客員教授 |

(50 音順、敬称略)