

第71回再生医療等評価部会	資料 3 - 1
令和4年1月20日	

日本遺伝子細胞治療学会及び日本ゲノム編集学会からのヒアリング

厚生労働省 医政局 研究開発振興課
再生医療等研究推進室

再生医療等安全性確保法施行5年後の見直しの検討に係る中間整理の概要

1. 医療技術等の変化への対応

(1) 細胞加工物を用いない遺伝子治療 (in vivo遺伝子治療) に対する規制の検討

- in vivo遺伝子治療について、何らかの法的枠組みを設ける方向で、具体的内容を速やかに検討すべき。
- 対象とする技術の範囲、当該医療の提供に当たって求める手続、使用するウイルスベクター等の安全性確保対策などについて議論を行うべき。

(2) 再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直し

- 薬事承認された医療機器を用いて製造される特定細胞加工物を用いた再生医療等技術について、手続を緩和することを検討すべき。
- 他家細胞を用いた医療技術を含め、その他の再生医療等技術のリスク分類や、法の適用除外範囲についても見直しを検討すべき。
- 保険収載された再生医療等技術について、手続を緩和することを検討すべき。

2. 再生医療等の安全性及び科学的妥当性の確保

(1) 再生医療等の有効性の確認

- 提供された再生医療等の科学的妥当性（有効性を含む。）に係るデータを収集し、一定程度確認を可能とする方策について、検討すべき。
- 具体的には、評価方法を提供計画の記載事項とすること、定期報告に記載する妥当性の評価についての記載整備、公表等について検討すべき。

(2) 再生医療等の安全性の担保・再生医療等を提供する医療機関や医師又は歯科医師の適正性の担保

- 細胞バンク等での細胞の保管の方法等について、一定の基準等を設定することが可能か検討すべき。
- 再生医療等を行う医師・歯科医師の専門的知識について、学会の認定医等の資格を有することをもって担保すべき。
- 一度再生医療等委員会で不適とされたにも関わらず、提供計画を是正せずに他の委員会を探す事案について、対策の必要性を検討すべき。

(3) 認定再生医療等委員会の質の担保

- 認定再生医療等委員会が適切に審査等業務を行うことができるよう、一定のガイダンスを示すことを検討すべき。
- 認定再生医療等委員会に対する定期報告や立入検査、欠格要件等の規定の必要性を検討すべき。

(4) 細胞培養加工施設 (CPC) の質の担保

- 特定細胞加工物のリスクに応じてCPCの構造基準を分けることや、低リスクのものは届出を不要とすることが妥当か検討すべき。
- 届出制のCPCの構造基準の遵守状況や、遵守事項の遵守状況について、まずは実態の把握等を行うことを検討すべき。

3. 再生医療等に係る研究の推進

(1) 法に基づく手続の緩和・改善

- 研究特有の手続については、手続の主体を医療機関の管理者ではなく、実施責任者とすることを検討すべき。
- 先進医療として行う場合の審査過程の簡略化等について、先進医療会議等において検討すべき。

(2) 再生医療等の拠点機関の設定

(3) 細胞の安定的な確保

- 細胞の安定的な確保に資する観点から、細胞バンク等において必要となる措置を明確化することを検討すべき。

in vivo 遺伝子治療に対する規制の検討：法の対象とする範囲 法に含む関連技術の範囲について

第69回部会でいただいたご意見

- 「日本遺伝子細胞治療学会、日本ゲノム編集学会、日本再生医療学会など様々なエキスパートから意見を貰って議論すべき」
- 「厳密にしすぎず、しかし漏れがなく、全てを包含するような文章を書くべき」
- 「一応の線引きは必要であり、ワーキンググループでとりまとめられた「ゲノム編集技術を応用した技術」までを対象範囲とするのがよいのではないか」
- 「法律はざっくり広めにしておき、施行規則や通知でしなやかに対応していくべき」

法改正に係るワーキンググループとりまとめ

- 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、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こととされた。
- また、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こととされた。

法の適用を受ける特定細胞加工物とin vivo遺伝子治療におけるリスク要因の比較

		第1種細胞加工物	ex-vivo 遺伝子治療	in vivo 遺伝子治療
特性とどのようなモダリティがあり得るか		<ul style="list-style-type: none"> ・iPS由来 ・ES由来 ・動物由来細胞 ・同種細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子導入した自己及び同種細胞（ウイルスベクターやプラスミドにより遺伝子導入） ・ウイルスベクターやプラスミド、mRNAやタンパク質を用いて遺伝子改変した自己及び同種細胞（遺伝子改変） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスベクター（腫瘍溶解性ウイルスを含む） ・細菌ベクター ・プラスミドベクター ・ゲノム編集に用いるmRNAやタンパク質等（ゲノム編集以外のmRNAは含まず）
安全性の考慮事項	共通	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス安全性（細胞） ウイルスに汚染された細胞由来 or 加工工程での汚染 ・がん化リスク（がん遺伝子の変異） 	<p>モダリティ共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス安全性（細胞） ウイルスに汚染された細胞由来 or 加工工程での汚染 ・がん化リスク（オン・オフターゲット変異やがん遺伝子の変異） ・免疫原性（発現タンパク質やゲノム編集酵素） <p>ウイルスベクターを用いた場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス安全性（ウイルスベクター） ・増殖性ウイルス（RCV）の病原性 	<p>モダリティ共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス安全性 ・がん化リスク（オン・オフターゲット変異やがん遺伝子の変異） ・免疫原性（発現タンパク質やゲノム編集酵素） <p>ウイルスベクターを用いた場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス安全性（ウイルスベクター、腫瘍溶解性ウイルス） ・増殖性ウイルス（RCV）の病原性（非増殖性ウイルスベクター）
	特有	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫応答（同種細胞；拒絶反応／GVHD） 		<ul style="list-style-type: none"> ・生殖細胞の遺伝的改変リスク ・排出に伴う第三者伝播リスク（ウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス） ・免疫毒性（ウイルスベクター等）
リスク対応	共通	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス検査、安全な原材料の使用 ・長期フォローアップ（がん化リスク） ・免疫毒性についてはモニタリング ・造腫瘍性試験（インビトロ、インビボ） ・iPS細胞・ES細胞では遺伝子変異の検査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス検査、安全な原材料の使用 ・長期フォローアップ（がん化リスク） ・免疫毒性についてはモニタリング ・造腫瘍性試験（インビトロ、インビボ） ・ゲノム編集：オフターゲットやオンターゲットの解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス検査、安全な原材料の使用 ・長期フォローアップ（がん化リスク） ・免疫毒性についてはモニタリング ・ゲノム編集：オフターゲットやオンターゲット変異の解析
	特有			<ul style="list-style-type: none"> ・増殖性ウイルス：バンクや製造過程での検査 ・ウイルス排出試験；臨床使用時の患者のモニタリング ・生殖細胞の変異リスク：生体内分布試験

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
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	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）			ヒストン修飾 等	
	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）