

再生・細胞医療・遺伝子治療分野に関連する 規制・制度について

令和3年12月3日

厚生労働省

6. 今後の対応の方向性

(4) 規制・制度【厚】

- ・条件及び期限付き承認についての予見可能性の確保や、臨床研究関連の指針の在り方について検討する。
- ・臨床研究及び治療として、**ex vivo**遺伝子治療、**in vivo**遺伝子治療を実施する際の手続き等に関しては、再生医療法の見直しの中でその枠組みを検討する。
- ・カルタヘナ法、生物由来原料基準等の運用状況の検証と改善事項の整理を行い、対応策を検討し、具体的な対応を進める。
- ・本領域は臨床試験実施に際して比較試験等の実施が困難である場合が多いことから、リアルワールドデータなど関連情報収集の仕組みを利活用する。

1. 再生医療等安全性確保法の見直しに係る検討状況について
2. カルタヘナ法運用の課題対応

再生医療の実用化を促進する制度的枠組み

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律【議員立法】平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】

【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

製造販売

薬事法改正法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】

【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるように、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

迅速性

安全性

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

多くの製品を、より早く

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の概要

趣 旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

内 容

1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生労働省令で第1種：iPS細胞等、第2種：体性幹細胞等、第3種：体細胞等と規定。

2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
 - 第2種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
 - 第3種再生医療等 提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
- ※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。
※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

4. 特定細胞加工物の製造の許可等

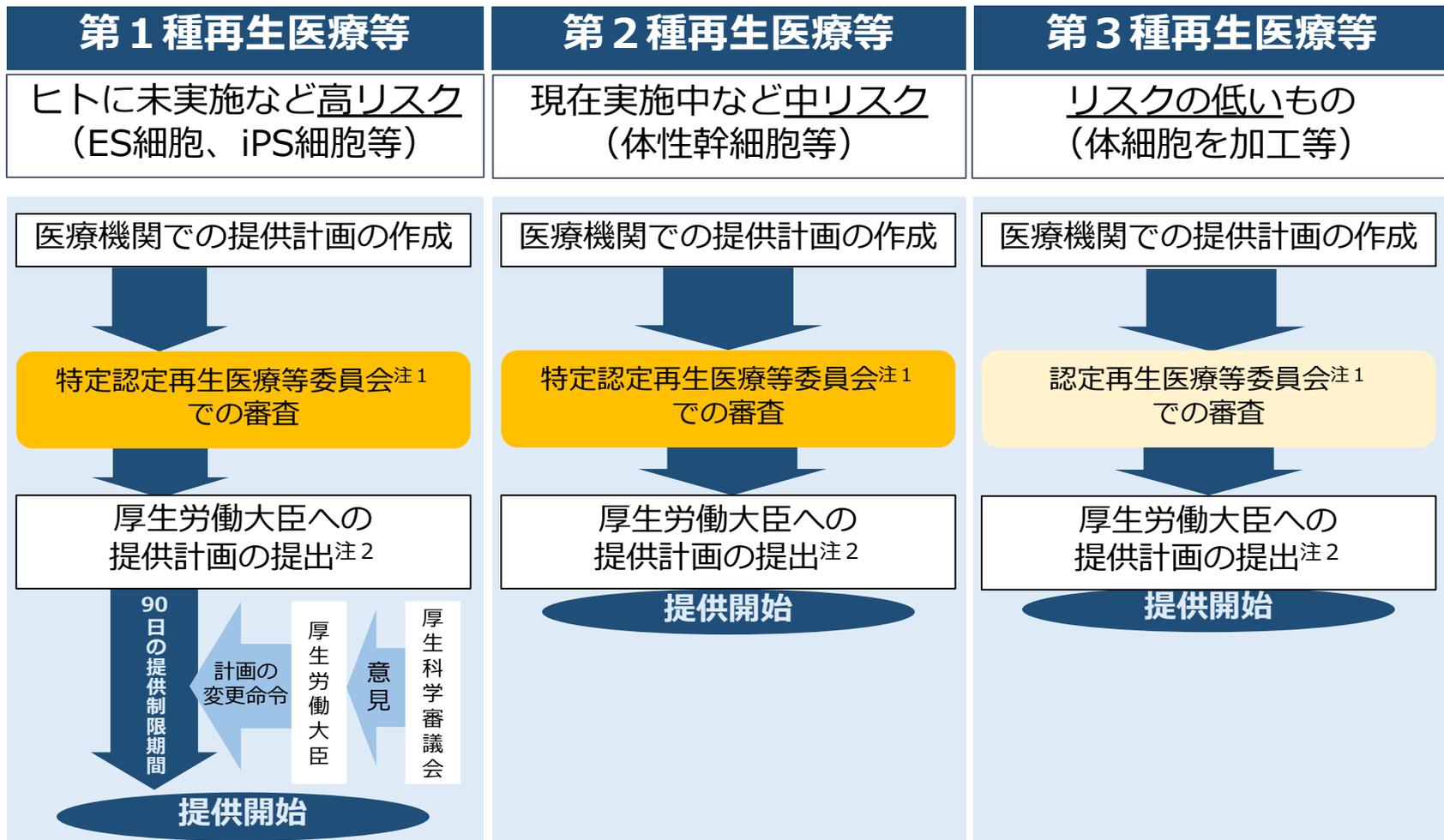
- 特定細胞加工物の製造を許可制（医療機関等の場合には届出）とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

施行期日等

施行期日：平成26年11月25日（公布日：平成25年11月27日）

附則第2条：法の施行後5年以内に、この法律の規定に検討を加え、所要の措置を講ずる。

リスクに応じた再生医療等安全性確保法の手続



(注1) 「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手続を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

遺伝子治療等とは

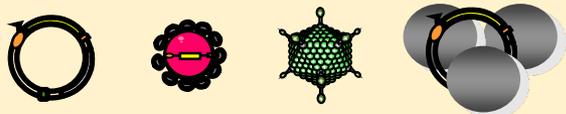
定義 「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的とした次のいずれかに該当する行為をいう。

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること。

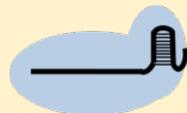
※「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」より抜粋

遺伝子治療薬の直接投与 (*in vivo*遺伝子治療)

- 遺伝子導入
ウイルスベクター
プラスミド (Naked DNA)
プラスミド/リポソーム
増殖性組換えウイルス等



- タンパク質、RNAなどの遺伝子改変
ゲノム編集技術等



臨床研究法による手続

(※臨床研究として行う場合のみ)

+

遺伝子治療等臨床研究に関する指針による手続

(※臨床研究として行う場合のみ)

遺伝子導入細胞の投与 (*ex vivo*遺伝子治療)

標的細胞を取り出す
(自己、同種)

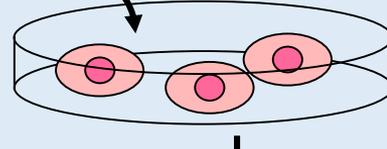
標的細胞
(造血幹細胞、T細胞等)



(ベクター、ゲノム編集など)

体外培養・増幅

遺伝子導入・改変



投与

遺伝子導入細胞

再生医療等安全性確保法による手続

(※臨床研究として行う場合、治療として行う場合の両方)

再生医療・遺伝子治療等に関する規制の体系図

		対象技術	研究	診療
再生医療等 ※「等」は細胞治療		細胞 例：iPS細胞を心筋細胞に分化させ、人に移植	再生医療等 安全性確保法	
		細胞・遺伝子 (ex vivo遺伝子治療) 例：体外でリンパ球（細胞）に遺伝子改変を施し、人に移植		
	遺伝子治療等 ※「等」は予防	遺伝子 (in vivo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	遺伝子治療等 臨床研究指針 ・ 臨床研究法	規制なし

※ 遺伝子組換え生物等を使用する場合、生物多様性への対応の観点から、カルタヘナ法が適用される。

再生医療等安全性確保法施行5年後の見直しに係る検討スケジュール

令和元年7月 第40回 再生医療等評価部会

- 再生医療等安全性確保法施行後5年を目途とした検討を開始

8月 第41回 再生医療等評価部会

- 関係団体からのヒアリング（日本再生医療学会、日本遺伝子細胞治療学会、再生医療イノベーションフォーラム）
- 認定再生医療等委員会における審査の質向上事業の活動報告

12月 第45回 再生医療等評価部会

- 再生医療等安全性確保法の施行後5年の見直しに係る検討の中間整理についての議論

12月25日 中間整理 公表

令和2年4月 第一回 法見直しに係るワーキンググループ

- ①遺伝子治療（主にin vivo）に対する法的枠組み ②再生医療等技術のリスク分類 の二点について特別研究班二班を立ち上げて検討し、ワーキンググループで取りまとめることを議論、了承

6月 特別研究班で検討開始、法律施行規則の一部を改正する省令（遺伝子改変技術の追加）

- ①遺伝子治療（主にin vivo）に対する法的枠組み ②再生医療等技術のリスク分類・適用除外範囲等

令和3年1月18日 第二回 法見直しに係るワーキンググループ

- ①②に係る特別研究班の中間報告の概要と論点整理について議論、議論の内容をもとに引き続き研究班で検討

6月2日 第三回 法見直しに係るワーキンググループ

- ①②に係る特別研究班の最終報告について議論

6月10日 超党派「再生医療を推進する議員の会総会」

8月20日 第四回 法見直しに係るワーキンググループ

10月8日 法見直しに係るワーキンググループとりまとめ

12月以降随時 再生医療等評価部会において議論

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。

【令和2年度厚生科学特別研究事業（～令和3年3月）】 in vivo遺伝子治療の規制構築に向けた研究

（研究の背景）

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遺伝子治療は、臨床研究として行う場合は臨床研究法及び遺伝子治療等臨床研究に関する指針の対象となっているが、診療として行われる場合には特段の規制がかかっていない。

in vivo遺伝子治療は、ex vivo 遺伝子治療（遺伝子工学的改変を行った細胞を体内に投与する遺伝子治療）と同様に、安全面や倫理面の課題、後世への遺伝的影響、治療に用いるウイルス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、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、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との提言（※）がなされている。

※厚生科学審議会再生医療等評価部会：再生医療等安全性確保法施行5年後の見直しに係る検討の中間整理（2019年12月25日）

		対象技術	研究	診療
再生医療等 ※「等」は細胞治療	細胞	細胞 例：iPS細胞を心筋細胞に分化させ、人に移植	再生医療等 安全性確保法	
		細胞・遺伝子 (ex vivo遺伝子治療) 例：体外でリンパ球（細胞）に遺伝子改変を施し、人に移植		
	遺伝子 (in vivo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	遺伝子治療等 臨床研究指針 ・ 臨床研究法	規制なし	
	遺伝子治療等 ※「等」は予防			

（研究概要）

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についても意見が出されているところではあるが、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できないことには留意する必要がある。そのため、まずはin vivo遺伝子治療の規制を検討する上で必要となる、①対象とする技術の範囲、②使用するウイルスベクター等の安全性確保対策等の具体的な内容について、③当該医療の提供にあたって求められる手続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、診療として行われる場合を含め、その規制の在り方に関して研究する。

【研究代表者（◎）・分担者】（敬称略）

金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所 山口 照英（◎）、国立医薬品食品衛生研究所 佐藤 陽治、内田 恵理子
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 掛江 直子、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 藤原 康宏、櫻井 陽
国立大学法人大阪大学大学院工学研究科 紀ノ岡 正博、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 黒田 享

*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

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。

今後の方向性

- 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とりまとめを踏まえて、再生医療等評価部会において、引き続き議論を続けていく

1. 再生医療等安全性確保法の見直しに係る検討状況について
2. カルタヘナ法運用の課題対応

1 第1種使用規程承認の審査について①

【課題1】第1種使用規程承認申請の事前相談に要する期間及び任意化

- 事前相談に期間を要するのではないか。
- 事前相談を受けることが義務化されていると言われていたが、事前相談を任意とできないか。



- 申請前の事前相談は、PMDAの正式な業務として申請予定者（企業やアカデミア）の予見性確保と効率化を図ることを目的に平成31年度に設定されたものであるが、申請予定者へ義務づけられておらず、任意である。
- 令和2年度に第1種使用規程を承認した8件のうち2件は事前相談を実施したが、6件は事前相談を実施していない。
- 申請者は本来の医薬品の研究開発とは分野の異なる環境影響評価の実績が少なく、専門協議における専門家の指摘等に対応する資料作成が難しいことから、現状、PMDAが申請前に助言やドラフト確認しながら申請書や添付資料を準備させている。
- 申請書が提出されてから大臣承認までの行政側タイムクロックは6ヶ月を目標としている。



【対応方針】以下の方向で検討する。

- 申請前のドラフト確認を廃止し、申請後に申請書等のチェックを実施する。
その際、申請以降のタイムクロックによる時間管理を実施する。
- 申請者の期間短縮に資する第1種使用規程申請書のひな型や記載要領の更なる充実化を図る。

1 第1種使用規程承認の審査について②

【課題2】 開発段階に応じた第1種使用規程の厚生労働大臣承認の実施

- 欧州では治験開始前・薬事承認後と段階的にデータを求めて環境影響評価を実施しているが、日本では治験開始前に薬事承認後を見越したフルパッケージデータを求められる。欧州と同様に開発段階に応じた審査を実施できないか。
- 治験開始前に必要となるヒトのウイルス排出データを治験中にデータ取得できるよう緩和できないか。

【対応状況】

<開発段階に応じた審査>

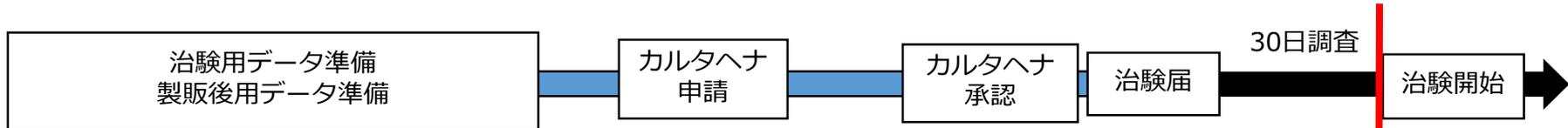
- 従来、我が国の運用では、申請者の氏名・住所変更以外の変更は認めておらず、治験開始前の段階から承認後の実生産規模を見越したフルパッケージの申請が必要であった。
- 今般、本年6月に事実上の一部変更手続きを明確化したところ、今後、申請者は、治験に際して必要最小限のデータで第1種使用規程承認を受けた後、治験を実施しながら必要なデータを段階的に準備することが可能である。（令和3年6月4日付け薬生薬審発0604第2号・薬生機審発0604第1号にて対応済み）
- また、治験届を提出する前に第1種使用規程承認を受ける必要があったが、治験開始までに承認を受ければよいこととした。（令和3年9月30日付け薬生発0930第6号にて対応済み）

<ウイルス排出データの緩和>

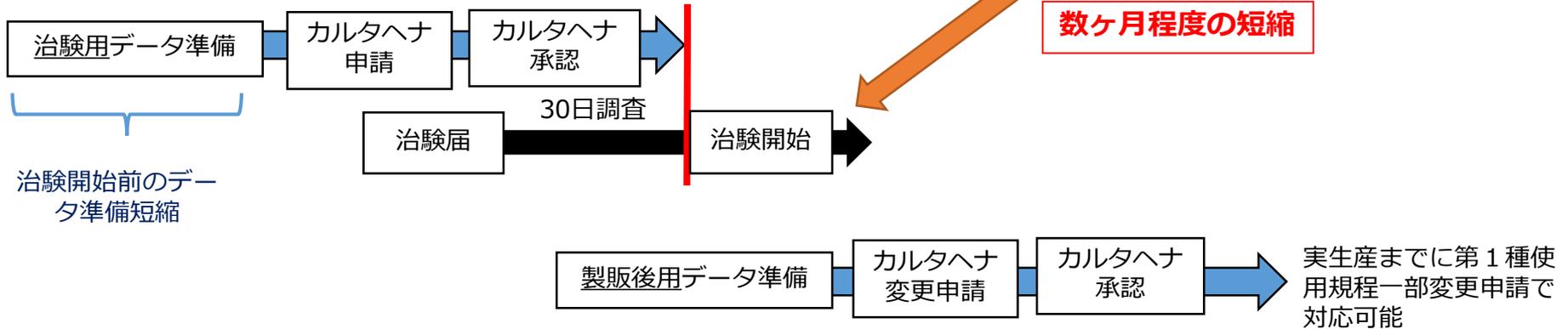
- 具体的に欧州でどのような運用がなされているのか、産業界等にもご協力いただきながら情報収集を行い、治験中のデータ収集について検討したい。

1 第1種使用規程承認の審査について②

●フルパッケージ申請／直列方式



○段階的申請／並列方式



製販後用の第1種使用規程承認は、治験・薬事承認審査と並行して取得することで良い。

注：段階的申請は令和3年6月4日通知、並列方式は令和3年9月30日通知で措置済。

2 第2種使用等確認の審査について

【課題3】 文部科学省との第2種使用等確認審査の重複排除

- 研究目的で製造された文部科学大臣が既に第2種使用等確認した製品について、同じ製造場所、製造方法、製造量等であれば、産業目的で製造する場合の厚生労働大臣による別途の第2種使用等確認を不要にできないか。

【対応状況】

- 文部科学省との第2種使用等確認審査の重複排除について検討し、以下のとおり整理した。
 - 治験薬等について、研究開発2種省令（※）に定められた拡散防止措置又は文部科学大臣の確認を受けた拡散防止措置を執って製造する場合は、改めて厚生労働大臣の第2種使用等確認を受ける必要はない。
 - ただし、開発が進み製造場所や製造スケールを変更して治験薬等を製造する場合や、製造販売のための製品を製造する場合には、製造を開始する前に厚生労働大臣の第2種使用等確認を受ける必要がある。
- 上記について、令和3年11月25日付け薬生発1125第1号及び事務連絡（Q&A）で明確化した。

※ 「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」（平成16年1月29日文部科学省・環境省令第1号）

- 臨床研究及び治療として、**ex vivo**遺伝子治療、**in vivo**遺伝子治療を実施する際の手続き等に関しては、現在再生医療法の見直しの中でその枠組みを検討中。
- 医薬品等に関するカルタヘナ法の審査については、更なる効率化のための運用改善を引き続き検討する。