令和７年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

再生医療に関連した新技術領域に関するリスク評価および妥当性評価のための総合的研究

研究代表者　岡田　潔　日本再生医療学会　常務理事

研究趣旨：

本研究では、細胞の分泌物を法の対象とする場合の論点整理とリスク分類の考え方、再生医療等のリスク評価の考え方（バクテリオファージ、mRNA を用いた自家細胞)、妥当性評価指標の基礎調査（妥当性評価指標の考え方・指標案)、特定核酸等の計画記載事項の検討について議論を行った。EV（細胞外小胞）及び培養上清は、未承認・未検証のまま臨床使用されるリスクを踏まえ、再生医療等安全性確保法の対象として位置付け、制度的に把握・監督できる枠組みが必要であると考えられた。あわせて、細胞由来の細胞以外のもの（EV を含む）であって、製造工程に感染因子の不活化・除去工程が含まれない加工物を法律の対象とすることが妥当であるとされた。これらのリスク分類においては、感染性などの共通リスクと、由来細胞差といったモダリティ固有リスクを統合的に評価する視点が重要である。また、再生医療等のリスク評価は、①製品・技術に由来する薬事的リスクと②医療提供に伴うリスクの二層構造で整理し、固定的区分ではなく連続的な評価概念を導入することが望ましい。さらに、分類と審査内容、安全性試験、実施体制、フォローアップを一体的に設計する必要がある。加えて、バクテリオファージ療法や mRNA を用いた自家細胞療法については、現行制度上の位置付けが不明確であり、既存枠組みを参照しつつ固有の評価軸を追加する必要がある。PRP や保険収載技術についても、品質や実施体制のばらつきを踏まえ、適用除外の是非や新たなカテゴリー設定を含めた再整理が求められる。自由診療領域では、安全性・有効性の検証不足や情報の非対称性が課題であり、安全性情報の蓄積、品質管理、科学的根拠、実施体制、情報透明性を指標とした客観的評価枠組みの整備が重要である。さらに、特定核酸等を用いる再生医療では、設計情報、製造・品質管理、安全性評価、医療提供体制の記載充実と、関連法制度との整合性確保が求められる。

研究分担者：

右近裕一朗　大阪大学大学院医学系研究科・大阪大学医学部附属病院・
　　産学連携・クロスイノベーションイニシアティブ・講師
梅澤明弘　　国立研究開発法人　国立成育医療研究センター　研究所・所長
紀ノ岡正博　国立大学法人　大阪大学大学院工学研究科　生物工学専攻・教授
許斐健二　　慶應義塾大学・医学部・教授
佐藤陽治　　国立医薬品食品衛生研究所　副所長
寺井崇二　　新潟大学大学院　消化器内科学分野・教授
飛田護邦　　順天堂大学　革新的医療技術開発研究センター・先任准教授
丸山良亮　　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・部長
森尾友宏　　東京科学大学・理事・副学長（国際担当）
森田貴義　　奈良県立医科大学　リウマチセンター・准教授
八代嘉美　　藤田医科大学　橋渡し研究支援人材統合教育・育成センター・教授
山口照英　　日本薬科大学　薬学部・客員教授
渡部正利喜　株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング・戦略企画室・室長

A. 研究の背景・目的

本調査では、細胞の分泌物を法の対象とする場合の論点整理とリスク分類の考え方、再生医療等のリスク評価の考え方（バクテリオファージ、mRNA を用いた自家細胞)、妥当性評価指標の基礎調査（妥当性評価指標の考え方・指標案)、特定核酸等の計画記載事項の検討について議論を行う。

再生医療等技術は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、「法」という。）においては、令和６年度に成立したその改正法の附則において、改正法施行後 2 年を目途に、細胞の分泌物を用いる先端的な医療技術に関して、法又はその他の法律の適用の在り方を検討する規定が設けられており、法が施行される。本年において、喫緊に検討する必要がある。昨年度実施された特別研究における検討では、エクソソームを含む細胞外小胞を用いた医療について、特定細胞加工物を用いた再生医療等と類似したリスクが存在することが示唆された。上記の点は、再生医療の自由診療に関する報道において、社会でも認知される状況になっており、対応策としてさらに具体的に検討していく必要がある。そこで本研究では、細胞の分泌物について、法の適用とした場合の論点の整理と、リスク分類の考え方について検討を行うことを目的とする。法のリスク分類の考え方は、リスク評価の方法論が確立しておらず、新規技術の内在するリスクについて比較検討を行うことが難しい。そのため、再生医療等技術のリスク評価手法を検討し、リスク分類の変更あるいは法からの適用除外、さらには新

たな再生医療等技術が出現した際のリスク分類の判定方法等を検討する。本リスク評価の手法に基づき、法の適応となっていない関連する技術であるバクテリオファージや現在第三種再生医療等技術に位置づけられている mRNA を用いた自家細胞を用いた医療技術のリスク評価も暫定的に施行する。更に、現在自由診療で実施されている再生医療の中には、その提供の妥当性の観点で十分に評価がなされていないケースや患者が受けようと考える再生医療がどの程度妥当なものであるのか客観的に理解することが困難なケースもあることが指摘されている。このため、提供される再生医療等について、その安全性、有効性及び倫理的妥当性の観点から客観的に把握可能な指標の作成に向けた基礎的調査と指標の考え方を作成する。最後に、令和 7 年 5 月 31 日より新たに法の対象となった特定核酸等を用いた再生医療等については、その計画において記載が必要な事項についての多くが遺伝子治療等臨床研究に関する指針を基礎として作成されているが、これらの事項の内容については新たな技術の進展を踏まえた更新が必要となっていることから、更新すべき事項の検討を実施する。

B. 研究方法

再生医療等安全性確保法におけるリスク分類および妥当性の検討について、1）細胞の分泌物を再生法の規制下とする場合の論点整理、リスク分類の考え方、2）再生法におけるリスク分類のためのリスク評価の具体的考え方の整理、3）自由診療で提供される再生医療等の妥当性に関する指標（案）の作成、4）特定核酸等を用いる医療における計画において記載を求める事項の整理を実施する。

1. については、細胞外小胞（EVs)、培養上清、サイトカイン等の概念整理を既存ガイドラインに基づき行い、法適用範囲およびリスク分類の考え方を既存報告書も参照して検討する。あわせて専門家ヒアリング（数回）および分担者間の議論を通じて、由来細胞や遺伝子改変の有無に応じたリスク評価を行い、分類の妥当性（既存枠組みまたは新規区分の必要性）を検討する。

2. については、他分野（食品等）のリスク分類手法を外部機関から収集・比較し、専門家ヒアリングを踏まえて再生医療におけるリスク評価方法論（感染症・免疫原性・造腫瘍性等）のたたき台を整理する。

さらに当該枠組みに基づき関連技術（バクテリオファージ、mRNA 細胞療法等）の暫定評価および現行分類・規制上の課題（PRP 等を含む）を整理し、適用範囲や新規分類の要否を検討する。

3. については、自由診療で提供される再生医療の実態について医師等へのヒアリングを実施し、安全性・有効性・倫理的妥当性に関する現状把握を行う。その結果を基に、患者が再生医療の妥当性を客観的に理解するための評価指標の考え方を整理し、具体案を作成する。

4. については、特定核酸等を用いた再生医療等に関する記載事項について、遺伝子治療等臨床研究指針と再生医療等安全性確保法を比較し、更新が必要な項目を整理する。その結果を踏まえ改定の方向性を検討し、カルタヘナ法関連文書も含めた改定案を作成する。

C. 研究結果

1. エクソソーム研究および現状の課題について

研究者の発表内容①

1）エクソソーム研究の歴史

・1957 年に藻類の Multivesicular body (MVB)が報告され、1996 年に B 細胞由来エクソソームの抗原提示能を示した。細胞間コミュニケーションの概念が提唱され、2010 年にエクソソーム RNA の機能性が実証された。
・2012 年に国際細胞外小胞学会（ISEV）が設立され、2014 年に日本細胞外小胞学会（JSEV）が発足した。近年は中国の技術革新が著しい。
・近年では、バイオマーカー、コンパニオン診断薬、ワクチン、DDS、コスメティクス分野など多様である。植物やバクテリア由来のエクソソームにも注目が集まり、産業化が急加速している。

2）臨床開発の現状と社会的課題

・細胞外小胞（EV）を用いた臨床研究は急増しており、昨年時点で約 67 件、本年は 100 件に近づいているとされるが、先駆的な米国・中国・オーストリアでも薬事承認は未だ困難な状況である。
・診断応用については EV によるリキッドバイオプシーが実用化に近く、尿中エクソソームを利用した前立腺がん診断用 IVD は既に承認されている。
・現時点で GMP 準拠可能な自動 EV 製造装置は限られており、多くは海外製であるが国産装置も登場してきている。
・DDS としてのエンジニアリング EV も急速に発展しているが、毒性面など慎重な評価が必要である。

3）法規制整備に対する提言

・科学的根拠に乏しい高額な「エクソソーム治療」を掲げる自由診療が増加しており、科学としてのエクソソームの社会的信用を損なう恐れがある。
・培養上清や凍結乾燥品を EV と称して投与する事例があり、副作用リスクの可能性が懸念される。
・エクソソームや EV を製品として発展させるためには、法規制の整備が不可欠である。

研究班での議論内容①

・製品化にあたっては Quality by Design（QbD）の適用が有効であり、品質向上、特許戦略やビジネスモデルの工夫も重要である。
・EV は適切に精製すれば有害事象の可能性は低下させることが可能であるが、クリニックで投与されている内容の実態を把握できていないという点に問題がある。
・エクソソームについては、粒子数、直径分布、ゼータ電位、表面マーカー（CD9、CD63 など）などを基準とすることで一定の定義が行える。
・EV に含まれる成分については、質量分析を用いれば解析可能である。
・EV そのものを安全性という観点だけで見ていくと、EV 自体の特性が大きな問題ではない。供与物やそれ以外の不要なものが混入しうるという製造過程の部分が安全性の確保に重要である。

研究者の発表内容②

1）間葉系間質細胞（MSC）と EV

・MSC の効果は投与タイミング、細胞数、疾患の状態、製造の安定性に依存すると考えられるため、適切な臨床試験デザインが極めて重要である。QbD の導入による品質設計が求められる。
・MSC 由来の EV の有用性が注目されており、様々な疾患で実用化を目指されている。
・EV の市場は年率 30%超で拡大しており、2025 年に約 2 億 9,940 万 USD、2032 年には約 19 億 6,110 万 USD 規模に達すると予測されている。しかし、治験は第 II/III 相が複数進行中であるが、薬事承認は得られていない。

2）社会的課題と国内外での動向

・日本再生医療学会（JSRM）は 2021 年に「エクソソーム等の調製・治療に対する考え方」をまとめ、PMDA は 2023 年に「EV 治療用製剤に関する報告書」を公表した。
・2024 年 4 月には JSRM が「細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンス」を公表し、疾患別
ファンクショナルアッセイやリスクプロファイリングを推奨した。
・2024 年 7 月には厚労省がエクソソーム試薬に係る監視指導についての通知を行った。

研究班での議論内容②

・EV の研究や臨床応用においては、MSC を臨床研究に用いる場合と同様に、製造過程におけるルールや標準化が重要である。
・EV 以外の培養上清などについても定義は困難であるが、培養プロセス基準の未整備といった課題があり、エクソソームだけに規制を限定するのは適切ではない。

・科学的に有効性が期待されるエクソソーム製剤の開発とそうでないものをいかに規制するかが課題である。

2. 再生医療等における EV 製造と品質について

研究者からの発表内容①

1）細胞加工物類似技術製造に関する基本観点

・無菌性については細胞加工物の無菌製造と同レベルが考慮される。
・EV も細胞と同様に CQA（重要品質特性）が不明瞭で、「工程の安定化」と「品質の明確化」を両輪で進める必要がある。
・EV においても人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の誤分化のように、一度乱れ始めると戻りにくい発散型の性質があるため、QbD の導入が重要である。

2）EV 製造プロセスの全体像と要素技術

・原料細胞選抜→（解凍）増幅培養→懸濁培養（必要に応じ EV 生成培養）→上清回収→EV 分離・精製→（外因充填の可能性）→分注・保管の製造過程。過程ごとに課題が存在する。
・臨床応用に向けたスケールアップについても、各スケールアップ段階ごとに技術的課題が残る。
・EV の規格の定義付けが明確でなく、それをもとに分析技術が先導しなければ、製造側の CQA が確定しない。

3）製造工程からみた提言

・機能設計の前倒し、分析技術の強化、ポテンシーアッセイの確立が最優先課題である。
・CQA の明確化と標準化に向け、QbD / プロセス解析技術（PAT）に基づく開発ドキュメント（Quality Target Product Profile（QTPP）→CQA→Critical Process Parameter（CPP）/ Design Space (DS)→変更管理）を段階的に整備する必要がある。

研究班での議論内容①

・QbD は細胞製品においても実装が難しく、EV では MoA が未確定で、ポテンシーアッセイも未確立であるため、現段階での CQA の運用は困難である。一方、細胞レベルの QbD であれば適用余地があり、その段階で得られる EV の安定性を間接的に評価するアプローチが現実的である。
・臨床応用に重要なのは分析技術の精緻化であり、機能評価およびポテンシーアッセイを高い再現性で確立できるかが鍵である。

研究者からの発表内容②

１）AMED 研究班における取組の概要

・AMED「医薬品等規制調和・評価研究事業」研究班の取組として、特性解析法の開発（構造・物性・生物活性)、MSC 由来 EV の特性指標探索、薬理・動態評価、および天然型 EV（細胞が自然に分泌するもの、意図的な改変を行っていないもの）の品質確保ガイドライン案を策定した。
・EV は由来・組成・粒径が多様で不均一であり、培養条件・精製法により品質が変動する。上流は初代／不死化／株化細胞が想定され、下流は TFF（Tangential Flow Filtration）を中心に純度要求・コストに応じた組合せ最適化が必要である。
・臨床試験の約 8 割超は天然型（MSC 由来が最多）で、改変型は約 2 割弱である。

２）製造工程における課題と品質管理

・細胞老化、がん原性（不死化・株化)、ウイルス安全性が製造工程における課題として考えられる。
・QTPP から CQA の管理戦略の基本線は、ICH Q9 をベースに考えられる。

３)製造工程における合意形成の要点

・EV は分析・ウイルス安全性・老化／不死化の影響といった未確定因子が多く、製造工程の標準化には特性解析の強化が前提となる。
・天然型を先行整備し、改変型は用途（DDS 等）に応じて原薬／中間体／添加物としての扱いを整理しつつ、品質管理の差分を明確化する。
・MoA の解明度に応じてポテンシーアッセイの設計を段階設定し、管理戦略をより進んだ QbD を適応するものとし、製造方法の変更耐性を柔軟にする。

研究班での議論内容②

・EV の特性解析技術および目的成分のみを取得する製造技術はいずれも開発途上である。現状で最も不足しているのは有効性の実証である。
・一般的な工程内ウイルスクリアランス（ICH Q5A 準拠）は EV には適用しづらく、バンクをウイルスフリーとすることが手段の一つである。
・低分子で実装される厳密な QbD と同等の適用は現実的ではなく、EV ではより緩やかな枠組みでリスクベース管理を進めるのが妥当である。
・EV の抽出・精製では特定成分のみの抽出や不純物・ウイルス等の除去が難しく、ゆえに原料の品質管理および工程内試験・品質管理の重要度が相対的に高い。

3. 現在の再生医療の取り組みと現状について

研究者からの発表内容①

１）再生医療等安全性確保法を取り巻く状況

・安全性確保法は第 1 種・第 2 種・第 3 種に区分され、第 2 種約 2,000 件、第 3 種約 4,000 件、第 1 種は極めて少数で運用されている。第 2 種・第 3 種の運用には課題が残り、無届け投与等の不適切事例が報道されてきた。
・特定認定再生医療等委員会の実効性に関し、独立公正性・専門性・科学的根拠・広告適正化の不足が指摘される事例が存在する。
・実地インスペクションの明確化・実施が抑止力として有効である。また、製造施設関係者の審査出席・インタビュー・提供実績確認を求め、製造手順・品質管理・設備構造について改めて適切な審査が行われるべきである。
・例えば、認定再生医療等委員会では審査基準を明確化し、委員会審査業務と細胞培養加工の審査部門を分離するなど、培養工程の安全性を確認する体制を強化する方策を検討すべきである。技術の妥当性、細胞加工物の妥当性、提供後評価の妥当性、実用上の有用性と安全性の実証については確認をする必要がある。
・エクソソームに限らず培養上清等も含め、最終製品規格・特性解析、原材料品質管理、製造工程管理を再生医療等安全性確保法の提供基準にならって実施すべきであり、運用体制（監視・監督）自体も強化すべきである。

２）データベース（REAP）による検証型診療（※１）

※１）JSRM が 2024 年に YOKOHAMA 宣言で提唱したものであり、政府の見解ではない。

・2024 年の日本再生医療学会の YOKOHAMA 宣言では、妥当性のない医療を念頭に置き、「検証を伴う再生医療」を明確化し、無検証診療と区別して有効性・安全性の検証の必要性について発信された。
・再生医療等のデータベース事業として、NRMD-PMS（薬機法）、NRMD-CR（臨床研究）と REAP（自由診療）が整備されており、これらを活用して検証型診療を推進するべきと考える。

３）再生医療等安全性確保法に対する 5 つの提言

・特定認定再生医療等委員会の審査・監督を強化し、独立公正性・科学的根拠・関与医師の専門性の確認の徹底が必要である。
・重篤な有害事象について徹底検証を行い、当該施設だけでなく同様の治療を実施する他施設にも検査命令等、治療のチェック体制の見直しの検討が必要である。
・製造・加工施設やクリニックの監督を強化し、無予告の抜き打ちサイトビジット等の実地インスペクションを導入して抑止力を高めるような考えも重要である。

・REAP 等のデータベース登録を徹底し、検証型診療を推進して自由診療でも安全性・有効性・科学的根拠を積み上げて進めてほしい。
・エクソソーム等の生物・人由来で直接投与される製剤の適用範囲を安全性確保法内に拡大し、製造・品質管理のチェックを制度的に担保すべきと考える。

研究班での議論内容①
・医療・製造・関連法規を横断的に理解する人材育成が追いついていない。大学・ベンチャー・CDMO を含む体系的な育成枠組みを早急に整備する必要がある。
・エクソソーム、培養上清もレベルの高い製造工程と品質管理で運用すべきである。再生医療等安全性確保法の製造工程に関するレギュレーションを見直し、対象範囲の拡大と実地の精査体制を強化すべきである。
・再生医療等安全性確保法では「投与時の品質」が GCTP/GQP/GVP で担保されず、製造施設の「出荷時品質」に依存している点が大きな問題である。

研究者からの発表内容②
1）自家培養表皮（ジェイス）について
・日本では 1985 年に自家培養表皮が患者に使用され、自家培養表皮「ジェイス」は再生医療等製品として現在承認されている。
・品質保証体制としては、受入検査・工程内試験・出荷試験を段階配置し、全項目合格品のみを出荷している。
・自由診療下の応用例として、瘢痕治療に「培養表皮」を提供する取り組みが進行している。
・製品は長期保存要件や査察対応体制を含め、GCTP での運用を継続する。製造施設は GCTP 査察を定期的に受審しており、2007–2023 年に医薬品・医療機器枠で計 9 回、安確法枠で計 2 回の査察実績がある。

2）EV の規制的枠組み・法的位置づけ
・再生医療等安全性確保法の見直しで核酸が対象に組み込まれる方向が示され、EV に含まれる miRNA 等との関係を踏まえ、対象範囲の早期整理が必要である。細胞外小胞を用いる技術は現状で安確法の対象外であるが、取り扱いの方向性を早急に議論すべきである。
・EV を再生医療等安全性確保法で扱う場合、薬機法の医薬品との整合性にねじれが生じ得るため、制度間の役割分担の設計が必要である。
・EV を再生医療等安全性確保法で扱う場合、特定認定再生医療等委員会に EV の正確な理解と審査能力を担保する体制強化が不可欠である。
・製造方法の基準が定まれば産業的機会になり得るが、承認前提のないまま最小要件（製造・品質管理）の合意が不足している。

研究班での議論内容②

・他家 EV については培養医薬品の考え方（Q5A）で一定の安全性確保が可能と考える一方、自家 EV はリスク評価がより複雑である。EV は議論と前例が未成熟であるため、既存の前例を参照しつつ制度に組み入れる設計が必要である。
・EV については、法的枠組みに位置づけて実態把握とリスク調査を可能にすべきである。
・企業の観点から、有効性・安全性評価が確立されている状態となれば、再生医療等安全性確保法への包含もより考慮されやすい。
・企業の観点からは EV 製剤を日本で適切に進めるには、評価系とクライテリアを共有する必要があり、これらが未検証の EV 治療は勧められない。
・投与直前の製品状態を正確に把握しうる評価系の確立が規格化と規制の前提になる。
・細胞由来で細胞以外、かつ製造工程に感染因子の不活化・除去工程を含まない製品を横断的に規制対象とする定義が実務的である。

4. 再生医療等安全性確保法におけるリスク分類検討のための国内外調査

○調査の概要

１）調査の目的

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成二十五年法律第八十五号)」附則（令和六年法律第五十一号）抄第二条に基づき、現行のリスク分類（第一種～第三種）の再評価のため、近年の技術的進展（エクソソーム、遺伝子治療、ファージ、その他の先端的医療技術を含む）や国際的動向を踏まえ、国内外におけるリスク分類の手法・基準・運用実例を調査・整理することを目的とする。

２）調査の内容

①国内調査

・国内の学会・研究機関・規制当局における再生医療等（エクソソーム、遺伝子治療、ファージ、その他の先端的医療技術を含む）に係る薬事的リスク（一般毒性、感染症、造腫瘍性、免疫原性、生殖細胞への組み込みリスク、オフターゲット効果、オンターゲット毒性など）及び医療提供上のリスク（侵襲性、医療行為に伴うリスク、投与部位による差等）に基づく議論やリスク分類提案等の動向調査。
・他分野（医薬品・医療機器、化学物質、化粧品等）における、法令に基づくリスク分類制度の調査とそのアルゴリズム作成過程の整理

②国外調査

・各国（米国、欧州、アジア主要国等）の再生医療、遺伝子治療、細胞外小胞（エクソソーム等）及びバクテリオファージ療法に関する安全性リスクの評価手法（薬事的リスク

及び医療提供上のリスクを含む)、リスク評価基準及びリスク評価に基づくリスク層別化手法の情報収集・整理。
・関連分野（医薬品・医療機器、化粧品等）及び他分野（化学物質、環境等）におけるリスク評価の国際規格やガイドライン（ATMP、WHO、Codex 等）に基づく枠組みにおけるリスク評価（薬事的リスク等を含む）およびリスク層別化手法の情報収集・整理

○調査結果

１）総合評価・示唆

日本の現行分類では EV やファージ療法の固有リスクに対応できないため、国際的枠組みとのリンク明示・制度整備が急務

安確法を他分野の評価制度と連動させて国際整合性を高めることで、技術進展に対応可能な包括的リスク評価体系を構築すべき

①日本の現行の第一種～第三種分類は、細胞治療・遺伝子治療では国際整合しているが、EV・ファージでは明確に制度空白がある
・細胞・組織加工製品の日本のリスク評価制度は米国と同等に成熟度が高く、他国制度との整合性も取れている。遺伝子治療も日本のリスク評価制度は世界最高水準
・これに対し、細胞外小胞(EV) のリスク評価制度は未整備な面が多く、バクテリオファージ療法についても日本は制度空白が多い状況

②技術進展が早い「EV・ファージ」に対して日本の現制度では適用が困難な可能性があり、国際的基準との整合性確立・整備が急務
・EV は「試験項目整備度」、「リスク整理」、「リスク層別化」、「他分野からの補完」のいずれの評価指標も低位にあり、未整備な面が多い
・バクテリオファージ療法は他国もリスク評価整備が未熟だが、米欧では既存の医薬品/生物製剤規制等の枠組みの中で位置付け・運用が検討されているのに対し、日本はリスク評価制度が明示されていない状況
・現状の分類枠(第一種～第三種)だけでは、EV・ファージの固有リスク(複製性、宿主特異性、ウイルス様粒子、安全性薬理の検証不足等)が扱えない可能性があり、ATMP(欧州)、21 CFR 1271(米国)等の国際的補完枠との「リンク」を日本側で明示する必要がある

③日本は「試験項目の整備度」は高水準だが他分野との接続が米欧に比べ弱く、現制度の更なる整備や他分野からの補完が必要
・遺伝子治療における日本の「試験項目の整備度」は米欧の同水準で高いが、細胞・組織加工製品では米欧に比べてやや整備度が不十分な状況
・国際的には、GMO 評価(遺伝子組換え生物)、化学物質評価(REACH 等)、生態系影響評価(環境リスク評価)が ATMP/遺伝子治療と連動しているのに対し、日本ではこれが再生医療安確法と直結していないため、安確法の更なる整備や他分野からの補完等による対応が必要

④各国のリスク評価制度の「分類ロジック」の違いが、日本のリスク分類検討に反映できる可能性を示唆

・各国のリスク分類の考え方が以下のように異なり、これらを参考に各再生医療技術の日本におけるリスク分類を検討する必要がある

米国：製品規制中心(医療提供リスクは州法)で、「試験項目整備度」「リスク整理」「他分野からの補完」は充実している一方、「リスク層別化」は簡素化傾向

欧州：ATMP・GMO 体系を基準として統合。「他分野からの補完」に長けており、リスク定義・層別化の制度化に強み

中国：製品分類が明確化されており(第 I~III 類)、「試験項目整備度」「リスク整理・層別化」は整備されている一方、「他分野からの補完」は限定的

２）安全リスク評価手法の整備度

古典的安全性項目は既に国際的に標準化されている一方、モダリティ固有リスクは「推定」と「ケースバイケース」の状況

遺伝子治療はベクター別に最も細分化が進んでおり、遺伝子治療の枠組みを他モダリティ(特に EV・ファージの制度空白が大)へどう展開するかが、今回のリスク分類アルゴリズム設計の大きな論点と思料

ア）全体像

全体として「既存の医薬品・生物製剤の枠組み＋一部のモダリティ固有要素を継ぎ足した暫定的な体系」という状況

・「一般毒性・感染性・エンドトキシン」などの古典的項目は、細胞・組織加工製品でほぼ世界共通に枠組みが存在

・一方、オフターゲット/オンターゲット毒性、侵襲性、安全性薬理、特殊安全性などの「モダリティ固有リスク・高次リスク」は制度としての標準化がまだ途上

イ）モダリティ別特徴

①細胞・組織加工製品：古典的安全性試験は概ね揃っており、最も「制度としての骨格ができている」領域

・「単回毒性・反復毒性・感染性・エンドトキシン」は日米欧中台韓で整備済。一方、生殖毒性、安全性薬理、発癌性、遺伝毒性、特殊安全性、オフターゲット/オンターゲット毒性、侵襲性等は未整備な面が多く、リスク概念としては共有されているものの、試験項目としての定型化は限定的

②EV：モダリティとしての専用枠組みはほぼ未整備で、既存生物製剤・細胞製品のガイドラインを暗黙に準用している状況

・リスク評価手法表で、ほぼ全項目が△（推定）か－（記載なし）で占められており、「既存枠組みを技術的に読み替えている段階」

・しかし、感染性試験やエンドトキシン試験は日米台でガイドライン推奨、オンターゲット毒性は米国でガイドライン明記となっており、米国はエクソソームに対して、比較的早期から「標的組織への作用」を明示的に意識している構図

③遺伝子治療：日本は他国・地域と比べてリスク評価制度が最高水準の領域

・一般毒性・反復毒性・免疫原性・細胞性免疫反応・再投与時免疫記憶・ベクターゲノムの持続性/排出性など多くの項目で日本の整備状況が最良だが、生殖毒性・遺伝毒性・エピゲノム変化リスク・侵襲性への対応が未完であること、米欧は AAV、レンチウイルス、アデノウイルス、プラスミド等のベクター別安全性評価が明示的に列挙されていること、の 2 点への対応が望まれる

④バクテリオファージ：現時点では「独立したモダリティとしての安全性試験体系はほぼ存在しない」状態

・唯一、米国の「その他試験・評価軸」が「ガイドラインから推定」となっているのみで、ほとんどのリスク評価項目で「記載なし」となっており、既存のウイルスベクターや生物製剤の枠組みを技術的に準用しうる、というレベルの推定にとどまっていると思料

ウ）国・地域別特徴

①日・米・欧：古典的評価項目で「ガイドライン明記」が集中

・感染性試験・エンドトキシン試験など、品質・安全性の基本部分は日米欧で「ガイドライン明記」が揃っており、特に細胞・組織加工製品や日本の遺伝子治療でその傾向が顕著で、「リスク評価の共通基盤」が確認できる

②米国：新しい概念的リスクへの明示的対応が比較的手厚い傾向

・EV のオンターゲット毒性での「ガイドライン明記」や、遺伝子治療の項目の多くが「ガイドライン推奨」となっていることなどを踏まえると、「ベクター別・モダリティ別のリスク要素を明示的に試験設計に落とし込む」方向性が強い傾向が見られる

③欧州：リスクベース＆ケースバイケース色が強い傾向

・反復投与毒性や発癌性などで「ガイドラインから推定」や「ケースバイケース」が目立つ一方、遺伝子治療のベクター別評価や分布・薬物動態では「ガイドライン推奨」が多い傾向にあり、「枠組みは明確だが、適用の度合いは製品別にチューニング」というリスクベースアプローチの特徴

④中・台・韓：基本項目はキャッチアップしつつも、モダリティ固有部分はまだ未整備な項目が多い状況

・細胞製品の一般毒性・反復毒性、遺伝子治療の主な安全性試験は「ガイドライン推奨」へ進展しつつある一方、EV・ファージなどでは「記載なし」が多く、制度整備の成熟度に濃淡が見られる

エ）リスク分類検討への示唆

①「共通コア」と「モダリティ固有」の切り分け

・感染性・エンドトキシン・一般毒性など、日米欧で「ガイドライン明記/推奨」が揃う項目は、全モダリティ共通の「コア安全性評価」として位置づけが可能

・一方、ベクター別安全性(遺伝子治療)、オン/オフターゲット毒性(EV・遺伝子治療)、挿入部位・エピゲノム(遺伝子治療)、溶原化・水平伝播(ファージ)などは、モダリティ固有の追加評価軸として、リスク層別のアルゴリズムに組み込む余地有

②「ガイドライン明記が並ぶ項目」と「ガイドラインから推定・ケースバイケース・記載なしが多い項目」の扱い

・「ガイドライン明記/推奨」が多い項目：国際的にコンセンサスが形成されている領域として、第一種～第三種の判定ロジックに比較的ストレートに組み込みやすい

・「ガイドラインから推定・ケースバイケース・記載なし」が多い項目：技術進展が早く、今後ガイドラインの改訂・追加が想定される「変動領域」として、現行法では「附帯的な考慮要素」や「専門家審査に委ねる条件付き項目」として扱う整理が必要

③バクテリオファージの位置づけの明確化

・現状、主要各国でほぼ「記載なし」であることから、国際的にも「まだ制度化されていない＝自国での枠組み設計の余地が大きい」モダリティ

・再生医療等安確法の見直しでは、細胞・遺伝子治療の枠組みのどこまでを準用し、どの部分をファージ固有の評価軸(溶原化、水平遺伝子伝達、非標的菌影響など)として新規に整理するか、政策的に意思決定すべき

④国際整合性の観点

・感染性・エンドトキシン・一般毒性などの基本項目については、既に日米欧で整合性が高く、リスク層別の見直しでも、国際整合性を担保しやすい部分

・一方、EV・ファージなどで各国の記載レベルが大きく異なる点は、「将来の国際調和やガイドライン改訂を見据えた暫定的な位置付け」として、柔軟性を残した設計が必要

3）薬事的リスク/医療提供上リスクの評価

高リスク定義は明確だが中・低リスクは未整備であり、承認から市販後までの層別対応も限定的なため、今後は細胞製品等の規制が充実しているモダリティを参考に、高リスク基準を軸として中・低リスクを条件設計することが国際的な鍵

ア）全体像

リスク評価基準の層別化はされているものの中・低リスク定義は曖昧。また層別化でも「運用」までの記載が不十分

・リスク評価基準：各国とも基準の枠組みは制定済で、高リスクの定義は明確なものが多いが、中・低リスクの基準が曖昧で、「具体的にどのような製品を中リスク・低リスクに落とし込むか」はガイドライン上ではあまり定まっておらず、実務上の裁量に委ねられている状況

・リスク層別化手法：層別化自体は制定されているものの、各国で内容の差は大きい。米国は層別化数は少ないが高リスク・低リスク製品の審査・審査プロセス・期間・求められる安全性試験等が整備されており、実務運用としての層別がかなり具体的であるのに対し、日本は「第一種～第三種」と層は多く、細胞製品の定義等は十分なものの、その

他のモダリティに関する記載や高・中・低リスクごとの審査・審査期間・安全性試験に関する具体的な記載が不十分

イ）リスク評価基準

①リスク分類数・臨床試験分類：枠組みはほぼ「モダリティ非依存」

・リスク分類数：

日欧は3分類を明確に規定し、細胞製品・遺伝子治療に関する記載は充実。米国は2分類(高リスク・それ以外)で、形式上の層数は少ないものの、実務はリスクベースで連続的に運用されていると解釈可。中台韓は「製品特性に応じて分類」とされており、層数を確定することよりも製品ごとの評価に重心がある状況

・臨床試験分類：

日米欧台韓はPhase I~III(台湾はPhase I~IV)の枠組みがモダリティ非依存で制定されており、中国は「第一類・第二類・第三類(革新的医薬品～後続品)」の分類に細胞治療が乗る構造で、いずれの国も臨床試験フェーズは基本的にモダリティ非依存で共通

②高・中・低リスク定義：高リスクのみが比較的明確化

・高リスク定義

細胞・組織加工製品：

日米中韓で「高度な操作」「長期生着」「全身的影響」など、高リスクとして扱うべき条件は比較的明確

EV：

日米韓においてEV(エクソソーム)を高リスク枠に位置付ける動きはあるものの、規制・ガイドライン制定が追い付いていない状況

遺伝子治療：

韓国がやや進んでおり、各国で実務上は「高リスク」として扱われているものの、条文レベルで「高リスク」を明示している国はまだ限定的

バクテリオファージ：ファージについては「高リスクか否か」すら明文化されていない状態であり、制度としての位置付けが空白

・中・低リスク定義

細胞製品で中韓がややリードしているが、日米欧は記載が不十分。遺伝子治療・EV・ファージは各国とも中リスクカテゴリそのものが十分に記載されていない状況。高リスク側は各国である程度定義されているものの、中・低リスクの線引きは明文化が薄く、制度としての実体は国・モダリティによって大きく異なる

③セルバンク・CMC・ドナー選別等の規制：品質・供給側の「ハード」面の枠組みは進展

細胞・組織加工製品：

日米欧中台韓いずれもセルバンク管理、CMC要件、ドナー選別・採取に関する規制は整備済

EV：

日米韓において生物製剤・バイオ医薬品の延長として、品質・製造の規制枠組みに組み込まれつつある状況

遺伝子治療：
規制はあるが「遺伝子治療専用」として明確化されているかは国によりばらつきが大きい
バクテリオファージ：
生物製剤・ワクチン等の既存ルールを準用しているレベルに留まる
④リスク分類アルゴリズム設計
・高リスクの定義は国際的にも共通部分が大きいが、中・低リスクは「明文化された定義」ではなく「除外条件」「縮小要件」として設計する余地が大きい可能性がある。すなわち、アルゴリズム上は「高リスク要件を満たさない場合」、「一定の条件(非全身投与・短期間投与・自家由来等)を満たす場合」など、「高リスクからの距離」で中・低リスクを規定する考え方が現実的な可能性が示唆される
・またモダリティ別では、細胞製品は規程が十分であるのに対して、EV やファージはリスク階層はあるがリスク定義等の記載が不十分
・よって今後の制度設計で「どの条件を満たせば高リスク・中リスクとするか」を先行的に提示できれば、国際的にも参照されやすいポジションを取り得る可能性がある
ウ）リスク層別化手法
①高・中・低リスクごとの「運用」の違い
高リスク：米国が最も記載が充実しており、審査・プロセス・期間・求められる安全性試験や承認プロセス面が明確。それに対し、日韓は概念はあるものの具体的な記載が不十分で、欧中台は高リスクの記載はあるがプロセスや期間への落とし込みは限定的
中リスク：米国は中リスクそのものをレイヤーとして明示しておらず、日欧韓は中リスクの存在は意識されているものの、制度としての線引きはグレー。中国は形式上審査期間差で層別化しているものの、中リスクの定義や試験要件との連動は薄い
低リスク：米国は高リスク程ではないが細胞製品・遺伝子治療で審査及び承認プロセスが低リスク製品にも反映。その他の各国は低リスクの具体像が曖昧であったり、低リスクを明確に層別化した運用が見えない状況
②リスク分類と承認・市販後の関係
・米韓は層が高いほど審査の厳格化や市販後調査(PMS)の強化など、リスク層とライフサイクル全体がきちんと紐付いているのに対し、日欧はリスクベースで強化・緩和する対応はあるものの、各層に対する審査期間・PMS 負荷の記載が限定的。中台は市販後や再評価との連動についての記載が希薄
③今回のリスク分類見直しへの活用
・各国とも現状では審査プロセス・期間・必要試験・PMS・再審査との関係を層別ごとに明示した体系にはなっていないことから、見直しでは「層別＝承認～市販後の扱いの違い」まで一体で設計することが、日本独自の改善ポイントになり得る

・特に高リスク制度のベンチマークは米韓の運用モデルだが、中・低リスクは各国とも独立して定義している例は少なく、「高リスクからの段階的緩和」として設計するのが現実的
・モダリティ別で見ると、細胞・遺伝子治療は層別と運用のリンクがある程度見える一方、EV・ファージは各国ともどの層にどのような制度化を行うかが未定義であり、今後の見直しで「どの条件なら第 1 種・第 2 種・第 3 種か」を先行整理できれば、日本発のロールモデルを提示することが可能となる

4）関連分野・他分野におけるリスク評価・補完

ア）全体像

関連分野では医薬品分野と ATMP が体系的な基盤、環境リスクは唯一欧州が明文化された参照先

・関連分野との比較：再生医療等に関する安全性リスク評価は再生医療専用の制度のみで完結しているわけではなく、医薬品・医療機器・化粧品・ATMP(先進医療医薬品)等の関連分野の枠組みに強く依存して成立
・他分野との比較：化学物質・環境リスク枠組みは既存制度の「借用」段階であり、手法や試験の考え方は既存の化学物質規制や環境影響評価制度の中に明確に存在するものの、再生医療の化学物質(培地成分、添加剤、残留溶媒など)として、専用に書き分けているわけではなく「技術的読み替えで対応している」状況

イ）関連分野におけるリスク評価

①医薬品分野：「実質的な共通基盤」として機能

・再生医療の医薬品分野では、日米欧を中心にリスク評価手法そのものが明記されているケースが多く、WHO や ICH ガイドラインも参照・準用。これは、再生医療の安全性評価が医薬品規制の枠組みを拡張・読み替える形で運用されていることを示している一方、EV・ファージ等の医薬品制度を前提とした評価が困難な技術・モダリティについては、制度的な空白が生じている状況
・医療機器分野：補助的・限定的な参照枠組み
医療機器分野では、細胞・遺伝子治療に関してリスク評価手法等が一部明記されているものの、WHO や ICH との体系的な連携は弱い。評価の中心は製造管理や装置としての安全性にあり、生体内動態や長期影響といった再生医療固有のリスク評価を担う枠組みにはなっていないことから、医療機器分野は、再生医療リスク評価の「主軸」ではなく、限定的な補完領域と位置付けられる

③化粧品分野：再生医療リスク評価の参考の位置付け
化粧品分野においては日米欧でも再生医療に特有のリスク評価手法はほぼ記載されておらず、中台でも治療的リスクではなく、化粧品成分としての安全性評価に関する記載のみ。このことから、化粧品分野は、再生医療の安全性リスクを評価する制度としてはほぼ機能しておらず、非治療・低侵襲を前提とした「参考的」の位置付け

④ATMP：最も成熟した参照モデル

ATMP については、日米欧で概念・分類・リスク評価手法が明確に整理されており、再生医療特有のリスクを医薬品制度に内包。製品特性・作用様式に基づくリスクベース評価を実現している点で、関連分野の中で最も完成度が高い枠組みと評価。一方、中台韓では、ATMP に関する整理はされているものの、制度としては部分的導入に留まる

ウ）他分野におけるリスク評価

①再生医療の「環境」リスク：欧州が一歩リード

・環境拡散試験：欧州は遺伝子治療製品や遺伝子組換え生物(GMO)医薬品の環境リスク評価ガイドラインがあり、再生医療製品を環境中への拡散・残存の観点から評価する枠組みが欧州では明示的に位置付けられている状況

・微生物叢影響試験：ヒトや環境のマイクロバイオームへの影響を考慮する視点に関して、欧州が最も明記度合いが高く、他国は既存の微生物・抗菌薬の考え方を技術的に援用している段階

②制度見直しに向けた示唆

・「再生医療専用の環境リスク枠組み」は、まだ国際的にも未成熟であり、化学物質・環境影響評価の手法は既に確立しているが、再生医療(特に細胞・遺伝子・ファージ等)に特化した形で整理しているのは、実質的に欧州の一部ガイドラインのみ。日本を含むその他各国は既存の化学物質・GMO・医薬品環境評価の枠組みを横展開・流用している状況で、欧州の「環境拡散・微生物叢」の考え方は、日本が取り込みやすい先行事例の 1 つと思料

・前述の A. 試験項目(メニュー)整備度～C.リスク評価基準及びリスク評価に基づくリスク層別化手法は主に「製品安全性・臨床リスク・層別審査」にフォーカスしているのに対して、「環境・化学物質リスク」は現行リスク分類の外縁にある横断的評価軸であり、日本の現行の「第一種～第三種」の枠組みの中では、まだ十分に織り込まれていない評価軸。今後の見直しで「どこまで踏み込むか」を政策判断できる、余白の大きい領域と思料

エ）制度未整備国・分野への対応

細胞・遺伝子治療は整備済、エクソソームは既存枠への準用、ファージは制度空白～構築途上という三層構造となっており、この構造はリスク分類見直しの「技術成熟度レイヤー」として適用可能

①細胞・組織加工製品：各国で「整備済」

日米欧は「整備済」で、中台韓も「ガイダンス整備済」と明記されており、少なくとも制度設計レベルでは包括的なリスク評価スキームが一通り揃っているモダリティ。細胞製品は安全性試験・CMC・リスク層別・医療提供リスクなど、全評価軸の「ベースライン」として参照可

②EV：各国とも「他制度への読み替え」または「様子見」

「明確な制度化はまだで、国際動向を見ながら暫定運用」型(日米欧韓)と「既存 ATMP/再生医療枠組みに吸収する」型(中台)に大別でき、どの国も独立した包括的リスク評価制度までは到達していない状況

③遺伝子治療：包括的スキームはほぼ整備済、ただし一部の国で長期フォローアップの「運用ギャップ」が残存

日米欧中はいずれも「整備済」で、台湾は法令として「長期モニタリング枠組み」が明確に規定。韓国は制度としては整備されているものの、「長期フォローアップ・モニタリングの強化が一般化・義務化されておらず運用上の課題」というコメントが付いており、制度と現場運用のギャップが問題意識として顕在化

④バクテリオファージ：「構築途上」

米国は「既存の医薬品／生物製剤規制の枠組みの中で位置付け・運用が検討」となっており、まだ「検討中」レベルで専用の包括制度はない状況。欧州は「獣医では専用 GL が整備、ヒト用では品質 GL がドラフト段階という『構築途上』」で、獣医領域が先行し、ヒト用はドラフト段階という、まさに制度構築の途中。中台韓はいずれも「記載なし」で、現時点では再生医療・医薬品枠での位置付け自体が明記されていない状況。よって未だ「包括的リスク評価制度なし」のモダリティで、現状は既存抗菌薬・生物製剤の枠に暫定的に乗せるか、そもそも制度外として扱われている

○質疑・議論

・今後の検討対象については EV のみならず、バクテリオファージやマイクロバイオームも考慮される。
・EV については、投与部位・投与経路に加え投与後にどのような生体反応があるかという観点が、今後のリスク分類評価に重要である。
・製品固有のリスクや医療提供に伴うリスクに加えて、製造工程そのものに由来するリスクも重要である
・EV は医療用用途だけでなく、化粧品・美容領域との境界管理も重要である。
・EV のリスク分類については、別途議論の必要が生じる。
・培養上清やセクレトームも EV と併せて制度の中で扱う必要性が高い。

5. 遺伝子治療、ファージ療法、mRNA を用いた治療について

研究者からの発表内容

1）遺伝子治療

・日本の遺伝子治療は「遺伝子治療臨床研究指針」（我が国で最初に発出された臨床研究指針）に基づく臨床研究から始まり、これまで約 40 件の研究実績がある。この指針はこれまで複数回の改定が行われ、後述するゲノム編集技術の実用化に対応するための改定などが行われている。最新の指針において、研究申請に際しての審査項目のみならず提出すべきデータなどが示されている。さらに、in vivo 遺伝子治療が安確法の適用を受けるように改定がなされたが、in vivo 遺伝子治療の申請において求められるデータにおいても本指針を参考にできるものとなっている。

・従来はウイルスベクターやプラスミドによる遺伝子導入が中心だった。その後、ゲノム編集技術の発展により、遺伝子導入から特定の遺伝子の改変を目指すものへと技術的潮流が広がっている。現在、ゲノム編集技術については、二本鎖切断を伴う編集だけでなく、塩基置換、エピゲノム制御など多様な手法が登場している。さらに海外では、N-of-1（単一被験者臨床試験）という概念で、特定のゲノム変異を持つ一人の患者のためにゲノム編集技術が臨床適用されており、その技術範囲が大きく広がってきている。
・ex-vivo 遺伝子治療において汎用されていたレンチウイルス／レトロウイルスでは、染色体への組込みに伴う造腫瘍性の懸念があり、さらにこれらのベクターを in vivo 遺伝子治療として用いるには造腫瘍性のみならず生殖細胞への影響が懸念されてきた。このためにレンチウイルス／レトロウイルスを in vivo 遺伝子治療に用いるハードルは非常に高いものになっている。またゲノム編集技術も遺伝子切断に伴う on-target 変異や目的外の配列を切断する off-target 作用による染色体異常のリスクがあり、十分な安全性を確保するには高い標的指向性が求められている。さらにゲノム編集においても、非相同組換え、転座、p53 関連リスクなどの安全性上の課題がある。
・現在最も多く in vivo 遺伝子治療で利用されているベクターはアデノ随伴ウイルスベクター（AAV）である。AAV は病原性がなく非常に安全性の高いベクターとして開発が進められてきた。ただ近年、臨床効果のさらなる向上を目指して非常に高用量の AAV ベクターが用いられるようになってきている。しかし、このような高用量の AAV の臨床適用で、肝毒性、神経毒性、サイトカインストームなどの有害事象が報告されている。複数の有害事象を惹起する要因が指摘されているが、まだ十分に解決されているわけではない。
・in vivo 遺伝子治療の開発を進めていくためには、以上のような複数の課題があるとされている。こういった点も含めて in vivo 遺伝子治療の評価では、導入遺伝子の構築、発現エレメント、ベクター設計、製造法、管理法の明確化が必要である。ゲノム編集では、改変手法そのものに加え、使用する mRNA やタンパク質の合成・製造法の提出が求められる。また、ベクターの特性、感染性因子、力価、生物活性などの解析が求められる。

2）バクテリオファージ療法

・バクテリオファージ療法は、現時点では安確法上の位置づけが明確ではない。
・PMDA は、ファージ製品開発に関する留意事項を公表しており、欧州でもコンセプトペーパーや動物用ガイドラインなどの整備が進んでいる。
・ファージ療法は、溶菌サイクルを利用することが基本である。製剤としては、単一ファージだけでなく、複数ファージのカクテル製剤が想定され、各ファージについて、特性解析が必要となる。
・製造はセルバンクやシードロットを基本とするが、ファージと対象細菌との組み合わせが非常に重要であり、緊急性の高い重症症例への適用では院内調製型も想定される。

・微生物純度、汚染確認、力価、生物学的試験などの評価が必要で、特に宿主細菌由来のエンドトキシンや発熱物質の評価が重要である。溶菌に伴って LPS などが放出されるため、免疫原性・免疫毒性評価が重要な検討項目となる。投与量や投与設計の最適化が大きな課題である。

3）mRNA

・mRNA は、ゲノム編集のためのツールとしてだけでなく、がん免疫療法などの治療手段そのものとしても利用されている。従来のウイルス／プラスミドに加えて、mRNA やタンパク質を用いた遺伝子改変技術が発展してきた。こうした流れのなかで mRNA は安確法の対象となった。
・FDA や EU では、in vitro 転写由来 mRNA を遺伝子治療に含める考え方が示されている。日本では薬機法上、mRNA は遺伝子発現治療製品と位置付けられている。
・mRNA では、テンプレート由来 DNA の残存による挿入変異リスクが議論されている。mRNA 自体はゲノムに恒久的に組み込まれないことが一般的だが、製造・純度管理の観点から残留 DNA 評価が重要となる。
・in vivo 転写反応により製造した mRNA で提出すべき情報については遺伝子治療臨床研究指針の別表１， ２、別表１の別添などに詳しく例示されている。さらにゲノム編集以外にも mRNA を導入して目的タンパク質を発現させる in vivo 技術開発も進められている。例えばmRNA を用いた in vivo CART 誘導もその一つであるが、このようなゲノム編集以外の mRNA 利用技術においても in vivo 転写反応を用いて製造する場合に求められる情報についてはゲノム編集の場合と同様と考えられる。
・一方、in vivo 転写反応によらず、neo-antigen としてがん細胞や腫瘍組織から抽出した mRNA を用いた開発も進められている。このような生体より抽出したmRNA を特定核酸等として用いる場合の求められるデータについても例示することが必要になってくる。
・ゲノム編集用途では、mRNA やタンパク質の合成法・製造法の提示が求められることが想定される。ワクチン開発で蓄積された知見を、mRNA 製品の品質・安全性評価に活用することが期待されている。

研究班での議論内容

・ゲノム改変、特にゲノム編集では ex vivo と in vivo の両方のアプローチが可能であるが、現時点で ex vivo と in vivo のどちらがヒトへの応用へ適切かを科学的に明確に結論づけることは難しい。
・バクテリオファージは細胞内感染菌を対象とした研究も進んでおり、遺伝子改変によって細胞内や核内侵入を可能にするものもある。その場合は安全性上の課題は大きい。リスク・ベネフィットの観点から検討する必要がある。

・肝毒性は当初 AAV 抗原に対するクロスプレゼンテーションが原因と考えられていたが、近年は製造時に用いるプラスミド由来配列の混在の可能性も指摘されている。活性が高く純度の高い AAV を製造することが重要である。

6. 自由診療における科学的及び倫理的妥当性とは

研究者からの発表内容

1）自由診療における課題

・自由診療では、妥当性の評価が不十分なケースや情報の非対称性が存在し、患者が合理的判断を行いにくい。
・再生医療の増加やエビデンスのばらつき、期待値の上昇により問題が顕在化。
・実際の有害事象（敗血症事例等）もあり、社会的関心と規制上の検討ニーズが高まっている。

2）妥当性の基本構造

・妥当性は「便益がリスクを上回ると合理的に予測できる状態」と整理できる。
・評価は、法的適合性・科学的妥当性・倫理的妥当性の三層構造で捉える必要がある。
・特に自由診療では各層の水準がばらつくため、整理と可視化が求められている。

3）科学的妥当性

・科学的妥当性は、同一細胞・同一疾患における臨床研究データなどの科学的根拠に基づき評価される。
・細胞品質、製造方法、治療技術、評価方法の妥当性を総合的に確認することが重要である。
・再生医療は個別性や長期予後の不確実性が高く、評価基準の設定が難しいという課題がある。

4）倫理的妥当性

・倫理的妥当性は、自律尊重・無危害・善行・公正といった医療倫理の原則に基づいて判断される。
・具体的には、説明の十分性、誇張のない情報提供、費用の正当性、標準治療との比較などが重要となる。
・今後は、科学的妥当性とあわせてグラデーションとして可視化し、判断主体や最低基準の整理が求められる。
・自由診療における妥当性の確保は、制度的基準の設定や委員会審査のみならず、医師が個々の患者に対して科学的根拠に基づいた合理的説明と判断をどの程度尽くすかという専門職としての責務にも依存する。

研究班での議論内容

・過去 10 年程度は、研究内容と治療内容の厳密な一致までは必ずしも求められてこなかった。委員会も手探りで妥当性を判断しており、ガイダンス整備前は議論が十分でなかった可能性がある。現在は、研究だから緩いという考え方ではなく、治療と同様の基準＋追加要件で整理されている。
・法的適合性は明確な基準に基づき判断されるため、比較的ブレが少ない一方、科学的妥当性は解釈の幅があり、委員会ごとに判断のばらつきが生じ得る。妥当性は「有効性がリスクを上回ること」と「患者利益」を含む総合評価であり、グラデーションとして捉える必要がある。
・委員会は書類審査が中心で、実際の運用遵守までは十分に担保できないという限界がある。対応として、定期報告や治療後データの評価など、承認後のフォローアップ強化が重要。提供者教育、情報公開、制度設計（仮免許的運用など）を含め、運用面の新たな枠組みが必要とされている。
・現在のガイダンスには「推奨」「望ましい」といった記載が多く、拘束力に限界がある。重要論点としては、有効性の根拠、安全性データ、品質・製造の妥当性、実施体制などが挙げられる。どこまでを法的義務として組み込むかは、柔軟性とのバランスを含め今後の検討課題である。

D. 考察

本調査においては、再生医療等安全性確保法におけるリスク分類の見直しに資することを目的として、エクソソーム（EV)、遺伝子治療、バクテリオファージ療法、mRNA 等の新規技術を含む再生医療等の安全性リスクおよび医療提供上のリスク、国内外の規制動向、ならびに自由診療における科学的・倫理的妥当性について、それぞれの専門家・有識者を交えて研究班にて調査および議論を実施した。あわせて、既存のリスク分類（第一種〜第三種）の適用可能性および限界について、国際的枠組みとの比較を通じて検討を行った。

リスク分類に関しては、現行の制度は細胞・遺伝子治療といった従来技術においては一定の整備が進んでいる一方で、EV やバクテリオファージといった新規モダリティについては、制度上の位置付けが明確でない、もしくは既存枠組みの準用にとどまっている状況が明らかとなった。特に、EV については定義や品質規格、作用機序（MoA）が未確定であること、また自由診療において科学的根拠が十分でないまま投与されている実態が存在することから、制度的な把握および監督の必要性が強く指摘された。バクテリオファージ療法についても、諸外国においては既存の生物製剤等の枠組みの中で運用が検討されているものの、独立した評価体系は未整備であり、我が国においても制度空白が認められる状況であった。

今後のリスク分類および制度設計においては、感染性や毒性といった共通コアリスクと、モダリティ固有のリスクを切り分けた上で、それらを統合的に評価する枠組みの構築が求められる。また、リスク分類は固定的な区分ではなく、エビデンスの蓄積状況やリスクの程度に応じた連続的（グラデーション）な評価として再設計することが望ましい。さらに、審査段階のみならず、提供後のフォローアップやデータ収集を含めた一体的な運用体制の整備、ならびに国際的な評価枠組みとの整合性確保が重要であると考えられる。

加えて、妥当性評価の観点からは、「便益がリスクを上回ると合理的に予測できる状態」という基本概念のもと、科学的妥当性および倫理的妥当性を統合的に評価する枠組みを構築し、その内容を国民に分かりやすく提示することが求められる。また、再生医療等の安全性および妥当性の確保は、制度的枠組みによる担保のみならず、医師・医療機関の専門的判断および倫理的責任に基づく適切な医療提供の実践に依存する側面が大きい。したがって、制度整備と並行して、提供者側の教育や安全文化の醸成を進めることが重要であると考えられる。これにより、情報の非対称性の是正と社会的信頼の確保を図りつつ、再生医療の健全な発展と患者保護の両立に資する制度の確立が期待される。

総括研究としてのとりまとめ

〇細胞の分泌物を法の対象とする場合の論点整理とリスク分類の考え方について

・EV（細胞外小胞）及び培養上清は再生医療等安全性確保法の対象とすべきである。EVについては、国内外での臨床応用の取り組みが進展している。また、最終的な人への投与物としての一定の定義付けが可能である。一方で EV や培養上清が、人へ直接投与されうる現状を鑑みて、未承認・未検証のまま医療提供されるリスク（有効性・安全性・科学的根拠の担保不足）を制度的に把握・監督できる枠組みが必要である。また、培養上清を EV と称して投与する事例が指摘されており、安全性上の懸念が社会的に顕在化している。よって、細胞由来の細胞以外のもの（EV を含む）であって、製造工程に感染因子の不活化・除去工程が含まれない加工物を法律の対象とすることが妥当である。さらに、EV は適切に精製すれば有害事象リスクを低下させ得る一方、実際にクリニックで何が投与されているか実態把握ができていない点が問題であり、法的枠組みに位置づけて実態把握とリスク調査を可能にすべきである。EV 及び培養上清の安全な提供及び普及の促進が望まれる。

・これらの技術の製造管理については未だ詳細な検討が必要である。EV は、重要品質特性（CQA）や作用機序の未確定、対象疾患ごとのポテンシーアッセイ未確立等により、現段階での品質規格・管理戦略の確立が難しいという状況である。Quality by Design/プロセス解析技術に基づく開発ドキュメント（Quality Target Product Profile → CQA → Critical Process Parameter / Design Space →変更管理）を段階的に整備する必要がある。特性解析・機能評価・ポテンシーアッセイの高再現性確立の詳細検討を要する。

・リスク分類の考え方については、共通リスクとモダリティ固有リスクを組み合わせて評価する必要があると考えられた。共通リスクとしては、感染性、エンドトキシン、一般毒性、無菌性、製造管理、投与経路や投与部位に伴う医療提供上のリスクなどが挙げられる。一方、EV 固有の論点としては、由来細胞ごとのリスク差、目的成分と不要成分の分離困難性、体内分布や標的組織への作用、反復投与時の影響、さらに遺伝子導入・改変技術を伴う場合の追加的リスクなどが重要である。特に、由来細胞別のリスク差や、遺伝子改変を受けた細胞由来 EV については、現行区分のどこに位置付けるか慎重な検討が必要であり、場合によっては既存分類の補足基準や新たなカテゴリー設定も含めた議論が求められる。

○再生医療等のリスク評価の考え方とリスク分類毎の措置について

・リスク分類の考え方については、新たな観点を整理する必要性が示唆された。現行のリスク分類（第一種～第三種）は、制度設計上の必要性から構築されてきた側面が強く、体系的・明示的なリスク評価方法論が十分に整理されていないことが課題として認識された。まず、リスク評価の基本構造として、再生医療等においては以下の二層構造で整理することが適当と考えられた。すなわち、①製品・技術そのものに由来する薬事的リスク（感染症、免疫原性、造腫瘍性、遺伝子改変に伴う影響等）と、②医療提供に伴うリスク（侵襲性、投与経路、患者状態、実施体制等）である。これらを統合的に評価することにより、より実態に即したリスク評価が可能となる。リスク分類の考え方としては、従来のような固定的区分ではなく、リスクの程度に応じた連続的（グラデーション）な評価概念を導入する必要性が示唆された。特に高リスクの定義は比較的明確である一方、中・低リスクの定義は不明確であることから、「高リスク要件を満たすか否か」および「リスク低減条件（自家由来、局所投与、短期作用等)」を基準とした段階的整理が現実的であると考えられる。さらに、現行制度では、分類と措置の関係が必ずしも明確でなく、審査の厳格さや市販後フォローアップとの連動が十分でない点が課題として挙げられた。そのため、リスク分類は単なる区分ではなく、審査内容、要求される安全性試験、実施体制、フォローアップの強度等と一体的に設計されるべきであると考えられる。

・バクテリオファージを用いた医療技術や、mRNA を用いた自家の細胞療法について暫定的な評価を行った。バクテリオファージ療法については、溶菌作用、宿主特異性、免疫反応、エンドトキシン放出等の特有のリスクを有し、現行制度上の位置付けは不明確であるため、既存の生物製剤・遺伝子治療の枠組みを参考としつつ、固有の評価軸を追加する必要性が示された。また、mRNA を用いた自家細胞療法については、現在第三種に分類されているが、遺伝子発現制御という性質を踏まえると、製造工程や残留物（DNA 等）に起因するリスクを含めた再評価の必要性が指摘された。

・保険収載された再生医療等技術や多血小板血しょう（PRP）について課題が抽出された。保険収載された再生医療等技術や PRP に関しては、費用負担、実施体制、品質管理のばらつきなどの問題が抽出された。これらの技術については、リスクの程度と社会的受容性のバランスを踏まえ、法の適用除外とするか、既存分類内での再整理を行うか、新たなリスクカテゴリーを設けるかといった観点から検討が必要である。また、これらの技術について仮に法の適用除外とする場合であっても、有害事象の報告や実施状況の把握等、一定の情報収集および実態把握が可能となる枠組みを維持することが重要である。

○自由診療で提供される再生医療等の妥当性に関する指標について

・既存の再生医療等安全性確保法における課題点が抽出された。安全性・有効性・倫理的妥当性が十分に検証されていないまま提供されている可能性のあるケースや、患者がその妥当性を適切に判断することが困難なケースが存在することが指摘された。特に自由診療では、保険診療と異なり統一的な評価基準や情報提供の枠組みが十分に整備されておらず、情報の非対称性が大きな課題となっている。現行制度運用の課題として、(1)認定再生医療等委員会の実効性、(２)実地監査の必要性、(３)重篤な有害事象の徹底検証、(４)データベース（自由診療を含む）を用いた臨床情報の蓄積が必要、(５)医療機関における品質管理が担保されていない（投与時の品質が GXP で担保されず出荷時品質に依存)、といった課題点が挙げられた。

・安全性、有効性、倫理的妥当性の現状について客観的に理解できるための指標の考え方の整理を行った。妥当性指標のたたき台として①安全性情報の蓄積状況（有害事象の報告、長期フォローアップの有無等）②品質・製造管理の妥当性（医療機関における品質管理の有無等）③科学的根拠の水準（臨床研究段階、エビデンスの有無等）④実施体制の適切性（医師の専門性、施設基準、委員会審査等）⑤情報提供の透明性（リスク説明、代替治療の提示、誇大広告等）があげられた。

○特定核酸等を用いる再生医療の計画において記載を求める事項について

・現行の記載内容では十分に対応できない領域が存在することが明らかとなった。
具体的には、①遺伝子治療臨床研究では対象としていなかった特定核酸等の設計・特性に関する情報の充実、また②製造および品質管理に関する記載の整備③非臨床・臨床安全性評価に関する項目の整理④医療提供における管理体制についても追記が必要な可能性が高い。また、カルタヘナ法との関係整理も重要な論点であると考えられ、整合性に応じて改定の必要性が挙げられた。これらの事項について別資料で添付した。またファージを用いた開発やその臨床適用における考慮事項について、どこまで核酸医薬等として包含されるべきかについてもさらに検討が必要とされた。