

第2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	資料2-1
令和3年1月18日	

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 中間報告

中間報告の概要

本特別研究班では、令和2年7月より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)の 1)適用範囲、および手続きの見直し、2)リスク分類の見直し、ならびに 3)新規医療技術への対応の3点について検討した。これらの議論においては、1)あるべき法規制、2)科学的知見、ならびに 3)法運用により蓄積されたエビデンスを重視した。

本中間報告では、第3種再生医療等技術の多血小板血漿(PRP)利用に関して、薬機法下で適応症を含む承認を取得した医療機器を適応の範囲内で利用する場合には、法の適用から除外することを提案する。また、それ以外の再生医療等技術については、現状のリスク分類や科学的根拠、また使用する医療機器のクラス分類などに応じた再生医療法上の諸手続きの見直しの可能性について、令和2年11月現在、議論を継続している。

I 中間報告に至る経緯

平成 26 年 11 月 25 日に施行された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、「法」又は「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。

令和元年 7 月から厚生科学審議会再生医療等評価部会で行われた、再生医療等安全性確保法施行後 5 年の見直しに向けた議論において、再生医療等の安全性の確保等を図りつつも再生医療等の普及の促進を図る観点から、法の対象とする医療技術の範囲を検討するとともに、個々の医療技術のリスクをどのように分類し、それぞれどのような手続を求めていくかについて、検討する必要がある、との提言がなされている。

上記の提言を受け、本特別研究班では、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、現在までに得られている知見や法の運用状況に照らし、法の見直しを適切に行うため、令和 2 年 7 月から計 4 回にわたって、有識者からのヒアリングを実施しながら、研究班のメンバー間で議論を重ねてきた。

II 報告にむけた議論

本特別研究班では、令和 2 年 7 月より再生医療等安全性確保法の 1)適用範囲、および手続きの見直し、2)リスク分類の見直し、ならびに 3)新規医療技術への対応の 3 点について検討してきた。

1)適用除外範囲および手続きの緩和についての検討

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(以下、薬機法)下で承認を取得あるいは認証を受けている医療機器を用いて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および件数が行われ、知見が集積している多血小板血漿(Platelet Rich Plasma: PRP)を用いた技術を足がかりに検討を行った。

【PRP を用いた技術の国内外の状況について】

まず、我が国における提供状況に関して渉猟する。PRP 提供に関する再生医療等安全性確保法下の定期報告総数は平成 29 年 3 月末時点で 2,141 件であった。再生医療等技術のリスク分類別の内訳は、第 1 種が 0.5% (内訳: 研究 38%、治療 62%) 第 2 種が 2% (内訳: 研究 100%)、第 3 種が 98% (内訳: 研究 2%、治療 98%) であり、大部分が第 3 種再生医療等技術における治療として提供されている。第 3 種の PRP 移植の提供のためとみられる届け出を行っている国内の医療施設数は令和 2 年 9 月 28 日時点で 1,743 施設あり、うち半数以上の施設が歯科である。

次いで海外の状況を俯瞰する。PRP に関連する論文は令和 2 年 9 月 23 日時点で 12,272 件

であり (PubMed 検索。基礎研究含む)、多種多様な疾患等に対する PRP の論文が報告されている。PRP を用いた臨床試験の実施状況は、ClinicalTrials.gov によれば 2020 年 9 月 23 日時点までに、587 試験が登録されており、整形外科領域、創傷治癒に関連する臨床試験の比率が高い。

以上の国内外の状況に基づき、PRP を用いた再生医療等の提供が多く行われている歯科及び整形外科領域を例示的に参考として議論を進めることとした。

【歯科領域における PRP を用いた治療の現状について】

歯科領域では、創傷治癒や疼痛緩和等を目的とし、抜歯、歯科インプラント、歯の移植、歯周外科治療の欠損部に PRP を移植されることが多い。また塩化カルシウム又は自己トロンビンと混合して移植するほか、自家骨若しくは人工骨又はアパタイト等と混合してから投与するケースが多い。歯科領域における PRP を用いた医療行為は国内で 2000 年頃から実施されており、再生医療等安全性確保法の施行後も数千を超える投与が実施されている。

歯科領域における PRP 療法の科学的妥当性に関し、臨床研究ポータルサイト (ClinicalTrials.gov) の登録・報告状況に鑑みると、臨床研究又は臨床試験によるエビデンスは十分に構築されておらず未検証といえる。したがって、歯科領域で提供される PRP 療法の有用性エビデンスの構築を促すための仕組みの在り方と、法体系内の当該仕組みの実現性については今後検討を要することを言及したい。

また、安全性に関しては、再生医療等安全性確保法の施行 5 年間で歯科領域の PRP 提供に伴う重篤な有害事象および疾病等は報告されておらず、PRP の安全性に大きな問題はないと一定程度は推定できる。

【整形外科領域における PRP を用いた治療の現状について】

整形外科領域では創傷治癒や疼痛緩和等を目的として PRP が投与されている。また、歯科領域とは異なり整形外科領域で提供される PRP は、調製方法に基づく成分濃度の差異により、主に LP-PRP (白血球の濃度が少ない PRP)、LR-PRP (白血球濃度が高い PRP)、APS (LR-PRP を脱水処理した PRP) に分類される。

我が国における整形外科領域での再生医療等提供に関し、第 2 種および第 3 種の PRP 療法の提供のためとみられる届出を行っている国内の医療施設数は令和 2 年 8 月時点でそれぞれ、246 施設、353 施設であった。整形外科領域の PRP は、肩、肘、膝、手、足といった関節及び筋、腱、靭帯といった軟部組織に対して投与されている。海外では変形性関節症に対する PRP の臨床研究として、様々なランダム化比較試験 (RCT) が行われている。多くの RCT において、日本で保険適用が認められているヒアルロン酸注射と比較して高い有効性を示したとされる。また、米国整形外科学会 (American Academy of Orthopedic Surgeons) による推奨ランクも、ヒアルロン酸より PRP で推奨度が高い。

また、安全性に関しては、整形外科領域の PRP 提供に伴う有害事象として、文献あるいは疾病報告等によれば、穿刺部位の疼痛や炎症、神経障害、反応性の関節炎、筋や腱の断裂、

化膿性関節炎の発症が報告されている。これらの有害事象を考慮すると、整形外科領域の PRP 療法の安全性に影響を与える因子として、前述の PRP の調製方法よりも、投与部位の違いが安全性より大きな影響を与える可能性があるとの議論がなされた。例えば、体表からの距離が近い浅い組織に投与する場合は手技の難易度やリスクが低いが、股関節など体表からの距離が深い関節に投与する場合には手技の難易度やリスクが高いと考えられる。したがって、整形外科領域で提供される PRP 療法のリスク評価は、投与部位や手技の指標を加味して行うべきとの議論もなされた。しかしながら、現在のところ、部位ごとのリスク評価ができるほどエビデンスは蓄積されておらず、厚生労働省にこれまで報告された PRP を用いた治療技術関連の疾病等報告において、第 3 種再生医療等として提供された整形外科治療の報告はない。今後の望ましい規制の在り方を検討するにあたり、投与部位を加味したリスク評価することが可能となるよう、エビデンスを蓄積することが期待される。

以上に加えて、整形外科領域では PRP をフリーズドライして、生細胞をなくしたものを投与する医療技術が用いられていることに留意が必要という問題提起もなされた。

【PRP 等を再生医療等安全性確保法の適用除外とすることについて】

再生医療等技術として提供された PRP 療法において、その多くを占める歯科および整形外科領域の現状を踏まえ、本特別研究班は、再生医療等技術の中で安全性についての知見が最も集積している PRP を用いた技術のうち、リスク分類の最も低い第 3 種のものから法の適用除外を検討するべきであると判断した。

一方で、第 2 種再生医療等技術として提供される PRP や、PRP 以外の技術については、法の適用範囲からの除外を検討する上でその安全性について十分な知見が得られているわけではないが、現状のリスク分類を考慮し、後述する医療機器の認証・承認レベルに応じて、再生医療等安全性確保法で求められる手続きの緩和の可能性についての議論が行われた。

PRP の調製は、①薬機法下で適応症を含む承認を取得したクラスⅢ医療機器による調製、②適応症を含まず承認・認証を取得した医療機器による調製、③医療機器を用いない調製、が想定される。

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(①)の移植にあつては、薬機法下で調製工程と用法用量が規定され、安全性、有効性、品質が十分に検証されている。また、製造販売承認後に製造企業による安全性情報の収集が実施され、安全性上の懸念が完全には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とも想定される。薬機法にてこれらの情報収集を義務付けられた場合は、再生医療等安全性確保法下での定期報告を求めなくとも、妥当性や安全性に関する情報は十分に収集され、再生医療等安全性確保法による追加規制は必要ないと考えられる。しかしながら、現状の再生医療等安全性確保法におけるリスク分類においては、承認医療機器によって作製された細胞加工物とそれを投与する再生医療等技術はそれ自体のリスクに応じて第 1 種から 3 種まで分類されているため、例えば薬機法下で承認された医療機器を用いて作製された細胞加工物を第 1

種再生医療等技術として提供する医療技術まで規制を外すためには、投与物および技術としての安全性・有効性の科学的根拠について検討されなければならないという議論がなされた。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（先述の第3種PRP技術）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適当であるとの結論に至った。

次いで、適応症を含まず承認・認証を取得した医療機器で調製された細胞加工物（②）の移植について議論を進めた。多くの場合クラスⅠ又はクラスⅡ（米国における510(k)相当）として認証ないし承認を取得している場合である。これらが再生医療等安全性確保法の適用除外となりうるかに関して検討した。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製された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からも規制も受けないこととなるため、安全性確保の面での懸念が表明された。加えて、認証・承認を取得していることから一定程度の安全性は確保されていると想定されるが、適応症が設定されていないということは有効性が検証されていないという懸念が示された。これらの議論から、適応症を含まず承認を取得した医療機器で調製された細胞加工物（②）の移植については、あるべき規制の観点から、再生医療等安全性確保法の適用から除外することは望ましくないとの結論に至った。

最後に、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（③）の移植に関して検討した。PRP調製を具体例として検討すると、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規制を受けないこととなる。無菌性等の安全性、目的とする細胞加工物が調製されていることによる品質の担保を含め、科学的妥当性について個別に議論する必要があることから、こちらも再生医療等安全性確保法の適用から除外することは望ましくないとの結論に至った。

なお、適応症を含まず承認を取得した医療機器で調製された細胞加工物（②）については、血液成分分離工程以外にもプロトコルが整備され、科学的妥当性が示されれば、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（③）であっても、将来的に安全性、妥当性に関して十分な情報が得られれば、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していない。つまり、これらは、法施行後に広く受容されることとなった科学的知見および法運用により蓄積された安全性及び妥当性にかかるエビデンスがまだまだ十分ではない、ということでもある。

【再生医療等安全性確保法の適用範囲の見直し、および手続きの緩和についてのまとめ】

以上の議論から、本特別研究班では、薬機法下で適応症を含む承認を取得した、PRPを調製する医療機器をその適応の範囲内で第3種再生医療等技術として利用する場合には、法の適用から除外することを提案する。これ以外の再生医療等技術については、現状のリスク分類や医

療機器の認証・承認レベルを踏まえ、再生医療等安全性確保法で求める手続きの見直しが可能ではないかという議論がなされ、具体的な方法については、継続的な検討が必要とされた。

2)リスク分類の見直しにかかる検討および 3)新規医療技術への対応

令和 2 年 11 月現在、議論を継続しているところであり、最終報告書を待たれたい。

III 中間報告のまとめ

本特別研究班では、令和 2 年 7 月より再生医療等安全性確保法の 1)適用範囲、および手続きの見直し、2)リスク分類の見直し、ならびに 3)新規医療技術への対応の 3 点について検討した。

今般、適用範囲についての検討が終了し、手続きの見直しに関しても一定の方向性が示されたことから中間報告を行うものである。これら論点の議論では、1) あるべき法規制、2) 法施行後に広く受容されることとなった科学的知見、ならびに 3) 法運用により蓄積された安全性及び科学的妥当性にかかるエビデンスを重視した。

本中間報告では、第 3 種再生医療等医療技術の多血小板血漿 (PRP) 利用に関して、薬機法下で適応症を含む承認を取得し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する。また、それ以外の再生医療等技術については、現状のリスク分類や科学的根拠、また使用する医療機器のクラス分類等に応じた再生医療等安全性確保法上の諸手続きの見直しの可能性について、令和 2 年 11 月現在、議論を継続している。