

第三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2-2
令和3年6月2日	

同種間葉系幹細胞、体細胞のリスク分類に関する検討（案）

一般社団法人日本再生医療学会

1. 間葉系幹細胞の特徴と種類

間葉系幹細胞は1966年にFriedensteinらによって提唱された細胞であり、体内に含まれる細胞で、骨、脂肪、軟骨などに分化できる可塑性を持つことが特徴とされている[1]。報告当初は骨髄由来であったが、その後、脂肪、胎盤、臍帯、歯髄、滑膜など様々な組織から分離可能であることが報告されている。また、細胞そのものの生着、分化に加え、IL-10などのサイトカインや成長因子、エクソソームの分泌を介して、抗炎症、血管新生、抗酸化、抗線維化などの作用を起こすことが判明している。加えて、間葉系幹細胞はMHC Class Iを発現しているが、MHC Class IIを発現していないため、NK細胞に攻撃されにくく、液性免疫も形成されにくいという特徴を持っている。

2. 同種間葉系幹細胞の開発の現状とリスク評価

再生医療に用いる際に、同種細胞は、移植を受ける患者へのウイルス等の感染性因子の伝搬リスクが自己細胞よりも高いため、原材料となる細胞の品質管理を厳密に行う必要がある。また、自己細胞に比較すると、免疫拒絶反応のリスクがあり、生着性が低いことが示唆されている。ただ、造腫瘍性の観点からは、自己細胞と比べて生着性が低く免疫系を活性化し易いことから、自己細胞に比較して造腫瘍性リスクが低い可能性は指摘できる。但し、細胞を増幅すればするほどゲノム変異蓄積や染色体異常のリスクも高まるため、使用する細胞の培養増殖期間や移植する細胞数に応じて、造腫瘍化リスクは大きく変動するため適切な評価は重要となる。これらの点は「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて（造腫瘍性試験ガイドライン）」（薬生機審発0627第1号）でも述べられており、GCTP省令下に準拠した工程間の下に培養・加工され、既定の培養期間を超えた細胞の増殖特性解析で異常がないことを確認したヒト体細胞/間葉系幹細胞加工製品については、一般的には免疫不全動物を用いた *in vivo* 造腫瘍性試験は必要ないとされている。一方、臨床応用の観点において、同種細胞では一株の細胞を複数人の患者に移植することが想定され、規格化が比較的容易であり、加工、出荷のタイミングもコントロールしやすく、その分コストも低減できる可能性を秘めている。ただ、自己・同種細胞ともに、臨床上的使用において、経血管的に投与された際の血管内塞栓のリスクは以前から指摘されているところである。

同種間葉系幹細胞は、変形性膝関節症などの骨軟骨疾患、非代償性肝硬変症などの肝疾患、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、急性移植片対宿主病、クローン病などの炎症性腸疾患、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞やパーキンソン病などの脳神経変性疾患、近年ではCOVID-19による重症肺疾患など多岐にわたって治療効果を期待され臨床試験が進んでいる。中でも同種間葉系幹細胞を利用した臨床試験は国内外で297件（www.clinicaltrials.govにて2020年9月時点での調査）が行われている。そのうち52件が安全性を評価するPhase I試験を完了している。一例として、我が国でも非代償性肝硬変症に対する治験（Phase I）の1つはPhase IIに進んでおり、これを基盤にCOVID-19に対

する重症肺障害に対する治験も実施されている (Phase II)。安全性評価試験の結果として、発熱、悪寒、頭痛、疲労、不安の増大、投与皮膚部の発赤、浮腫、体重減少、感冒、咳嗽、不安障害の増強など、軽度～中等度とされる障害は一定の頻度で認められたが、重篤な急性の有害事象は報告されていない[2~6]。1例で重篤な呼吸障害を認めている報告があるが、同種間葉系幹細胞投与によるものではなく原疾患の悪化と判断されている[7]。また、比較的高齢者への同種間葉系幹細胞投与でも重篤な有害事象の報告は認めていない[8]。

日本では、すでに再生医療等製品として承認された同種骨髄由来間葉系幹細胞製剤として、テムセル HS 注が存在する。ラットに対する非臨床試験の成績では、脳・心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓・膀胱などに細胞塞栓が認められ、肺には一部の個体で血栓を認めた。また、臨床試験における国内外のリスク評価については、25例投与後に胃腸出血で死亡した1例及び全身性の発疹が認められた1例について、投与細胞との因果性は否定されなかったとしているが、非臨床試験で確認されたような有害事象は現在のところ確認されていない[9]。一方、因果性が否定された所見として、転移性肝腫瘍、異所性腫瘤を1例ずつ、重度の酸素飽和度低下が1例認められた。加えて、2種類の国内試験に計39例の投与において、主要なウイルスについては投与前の細胞及びドナーでウイルス否定試験が行われており、投与された患者において主要ウイルス感染の報告も認められなかった。国外を例にとると、韓国で承認されている同種臍帯血由来間葉系幹細胞製品 Cartistem に関しては、韓国内で Phase I / II、Phase III の二試験が実施されているが、渉猟できる範囲で、大きな有害事象の報告はなされていない。

以上から現時点では、同種間葉系幹細胞投与に伴う重篤な急性の有害事象を認めていない。間葉系幹細胞の造腫瘍性のリスクについては、造腫瘍性試験ガイドラインにおいても、再生医療・細胞治療に汎用されるヒト間葉系幹細胞を原料とした製品に限れば、臨床での単独投与による腫瘍形成の報告は存在しないとされている。ただ、動物を対象とした非臨床試験では、血栓症や細胞塞栓症に起因する有害事象が強く懸念されており[9, 10]、今後の同種間葉系幹細胞投与におけるリスクにおいても、引き続きの注意喚起が必要である。

3. 同種体細胞を用いた技術の現状と評価について

移植に用いられる同種体細胞としては皮膚、心臓弁、膵島などが挙げられる。これらは「組織移植」に分類され、臓器移植法の対象外とされており、施行においては日本組織移植学会のガイドラインの遵守が求められる[12]。しかし膵島細胞移植に関しては、2014年再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全性確保法）施行後、膵島細胞分離の過程が加工と見なされ、第1種再生医療として行われており、2020年同種死体膵島移植術として保険適用となった現在も再生医療等安全性確保法に則った手続きが必要となっている[13]。膵島移植とは、血糖コントロールが困難で無自覚性低血糖発作を合併するようなI型糖尿病患者を対象とし、ドナーから膵の提供を受け、特殊な技術で膵島のみを分離し、その後患者の門脈内に局所麻酔下に移植するものである。欧州のいくつかの国では、I

型糖尿病に対する移植医療の1つとして一般的に実施されており、現在まで60以上の施設において600症例以上に膵島移植が行われている。日本においては、2003年から2019年12月までに87回の膵島分離が行われ、このうち51回が移植の条件を満たし、28症例に対して膵島移植が行われている。当初は心停止ドナーのみを対象としていたが、2010年の改正臓器移植法後のドナー状況の変化を受けて、2013年以降は脳死ドナーからの膵島提供も可能とし、近年は脳死ドナーからの提供が増加している[14]。膵島分離は、日本膵・膵島移植研究会において施設認定を受けた11施設にて施行され、膵臓膨化～培養まで細胞培養加工施設にて各施設の膵島分離標準手順書に則って行われる。分離された膵島は純度、組織量とともに、viability、エンドトキシン定量、グラム染色検査などの検査が行われ、移植基準を満たすかを判定される[13]。移植基準を満たした場合、膵島を短期間培養（CMRL 1066 supplemented,+20%アルブミン、+IGF、12時間程度）している間に、レシピエントには導入免疫抑制剤療法が開始される。レシピエントに対しては、急性拒絶反応を回避するため、CIT プロトコールに則り、Anti-thymocyteglobulin, 及びカルシニューリン阻害剤（tacrolimus）、核酸代謝阻害剤（MMF）による維持療法が行われる[13]。同プロトコールによる多施設共同試験(CIT-J003 試験)の中間モニタリングにて、初回移植から1年後にHbA1c<7.4%、かつ初回移植後90日から移植後365日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合が75%と良好結果であったことより、2019年10月早期有効中止となり、2020年から同種死体膵島移植術として保険適用となった[15]。膵島移植に伴うadverse eventsとしては、海外からの報告では、門脈穿刺に伴う腹腔内出血、門脈分枝の閉塞[16]、免疫抑制に伴う感染症[17]などが認められるが、本邦の多施設共同研究においては現時点で安全性上問題となる報告はない[18]。

4. 同種由来細胞の規制上の検討

現在、再生医療等安全性確保法において、自己由来幹細胞、体細胞は第2種又は第3種、同種由来幹細胞、体細胞は第1種のリスク分類となっている。この理由の一つとしては、同種細胞では同種由来のウイルス感染や、細胞を培養することによるゲノム不安定リスク、免疫拒絶による重篤な副作用リスク等の懸念があり、医療機関と細胞培養加工施設において、原材料、製造工程、ウイルスコントロール等が確実に行われていることが、臨床での使用上不可欠であることが挙げられると考えられる。一方、自己由来幹細胞、体細胞を用いる場合は、その提供を行う医療機関、対象疾患、投与経路等の医療技術の種類に依らず、第2種として取り扱われている。上記の点を鑑みると、法制度上は同種由来細胞を第1種として扱う根拠は、細胞加工物としての安全性確保のためと考えられる。医療技術由来のリスクの評価についても、今後もエビデンスの構築が必要であるが、同種間葉系幹細胞を用いる研究は、すでに再生医療安全性確保法下でも実施されており、同種由来膵島細胞移植の様に保険にも収載されて治療として実施されている技術も存在している。以上のことを踏まえると、すでに一度専門家の十分な評価を受けた、間葉系幹細胞や膵島細胞由来の特定細胞加工物を

用いる新たな再生医療等提供計画については、その加工物の安全性を第 1 種として、現行法上の全ての手続きを今後も同様に確認する必要性には乏しいと考えられる。よって、今後の再生医療の推進のための方策としての、以下の様な事項を検討することを提案する。

- ・ 同種間葉系幹細胞・体細胞を用いる技術ごとに、安全確保のための一般的技術評価の新たなガイドライン作成のための施策を行う。

- ・ 以下の条件を満たす再生医療等提供計画について、リスク分類表で「投与を受ける者以外の人の細胞」に分類されるものに関して、届出の際に 90 日間の提供制限を短縮可能とするための判断の基準と手続きを検討する。
 - 1) すでに一度再生医療等評価部会の意見を聞いた上で実施され、特段の問題が起らなかった再生医療等臨床研究で用いられた特定細胞加工物と、同一の細胞培養加工施設、製造工程で製造される特定細胞加工物を用いて実施される新たな再生医療等提供計画であり、同一の特定認定再生医療等委員会で医療機関、医療技術を含めた妥当性について意見を受ける場合。
 - 2) すでに承認されている同種由来再生医療等製品若しくは少なくとも 1 試験を実施して特段の問題が起きていない治験製品を用いた新たな再生医療等提供計画であり、第 1 種として受理された再生医療等提供計画について意見を付した経験を持つ特定認定再生医療等委員会で医療機関、医療技術を含めた妥当性について意見を受ける場合。

<第一種・第二種・第三種再生医療等技術のリスク分類>



1. Le Blanc, K. and L.C. Davies, *MSCs-cells with many sides*. *Cytotherapy*, 2018. **20**(3): p. 273-278.
2. Liang J, Zhang H, Kong W, et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study. *Stem Cell Res Ther*, 2018; 9(1): 312.
3. Riordan NH, Hincapie ML, Morales I, et al. Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of autism spectrum disorder in children: Safety profile and effect on cytokine levels. *Stem Cell Transl Med*, 2019; 8(10): 1008-1016.
4. Matas J, Orrego M, Amenabar D, et al. Umbilical cord-derived MSCs for knee osteoarthritis: Repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. *Stem Cells Transl Med*, 2019; 8(3): 215-224.
5. Levy ML, Crawford JR, DibN, et al. Phase I/II study of safety and preliminary efficacy of intravenous allogeneic MSCs in chronic stroke. *Stroke*, 2019; 50(10): 2835-2841.
6. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel R, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery; A phase I safety clinical trial. *Chest*, 2017; 151(5): 971-981.
7. Tsuchiya A, Takeuchi S, Iwasawa T, Kumagai M, Sato T, Motegi S, Ishii Y, Koseki Y, Tomiyoshi K, Natsui K, Takeda N, Yoshida Y, Yamazaki F, Kojima Y, Watanabe Y, Kimura N, Tominaga K, Kamimura H, Takamura M, Terai S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases. *Inflamm Regen*. 2020 Jun 22;40:14. doi: 10.1186/s41232-020-00121-y. PMID: 32582401; PMCID: PMC7306412.
8. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-MSCs improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*, 2020; 11(2): 216-228.
9. 医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室. 審議結果報告書 テムセル HS 注. 2015; Available from: http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2015/R20151009001/530210000_22700FZX00001_A100_3.pdf.
10. Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, et al. Is the intravascular administration of MSCs safe? MSCs and intravital microscopy. *Microvasc Res*, 2009; 77(3): 370-376.
11. Tatsumi K, Ohashi K, Matsubara Y, et al. Tissue factor triggers procoagulation in transplanted mesenchymal stem cells leading to thromboembolism. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013; 431(2): 203-209.
12. 穴澤 貴, 高折 恭, 上本 伸. 【臍臓・臍島移植 Up-to-Date】臍臓・臍島移植の最前線. *胆と臍* 2017;38:809-812.

13. 伊藤 泰, 明石 優, 剣持 敬, et al. 膵島移植症例登録報告(2019). 移植 2019;54:121-127.
14. 明石 優, 剣持 敬, 伊藤 泰, et al. 本邦の臨床膵島移植における現状と課題 膵島移植班事務局報告. Organ Biology 2019;26:101-107.
15. 栗田 卓. 【糖尿病診療 update-最新の診断と治療-】膵臓移植・膵島移植の現状と今後の展開. 日本臨床 2020;78:1233-1241.
16. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 2006;355:1318-30.
17. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. Diabetes Care 2016;39:1230-40.
18. Anazawa T, Saito T, Goto M, et al. Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan. Transplant Proc 2014;46:1980-4.