

1. 法の適用範囲および手続きの見直し

（1）法の適用除外について

多血小板血漿（PRP）を利用する第3種技術で、薬機法により適応症まで承認を得た医療機器をその適応範囲内で利用する場合に法の適用から除外することが可能である

（2）リスク分類や医療機器のレベルに応じた手続きの見直しについて

上記以外の再生医療等技術ではリスク分類や科学的根拠、使用する医療機器のレベルに応じて法で求める手続きの見直しの検討が可能である

1. 再生医療等技術としての分類の見直し

(1) 再生医療等安全性確保法（以下、再生法）において、第1種再生医療等技術として分類される「他家細胞を用いた技術」のうち、他家間葉系幹細胞（MSC）を利用した技術については、これまでに得られた安全性や有効性の実績を考慮して、第1種として法で求められる手続きの見直しが可能かどうかを検討した

(2) 現行の再生医療等技術のリスク分類の考え方について、再生法施行後の実施状況を考慮し、新たな視点を加えることが可能かどうかを検討した

2. 新規医療技術への対応

細胞由来の物質であり、製造プロセスが細胞培養加工物と類似していると考えられるエクソソーム/Extracellular Vesicle (※) が、再生法の対象となりうるかについて、科学的な観点からその特性やリスクについての検討を行った

(※) 細胞から分泌される様々なサイズの細胞外小胞全般の名称

1. 再生医療等技術としての分類の見直し

(1) 他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類の見直しについて 特別研究班報告書の概要

【検討内容】

- 「他家細胞を用いた再生医療等技術」は、再生法において、多能性幹細胞と同じ第1種のリスクを有する技術としての手続きが求められている
- 一方で、他家細胞を用いた再生医療等技術のうち、法の施行後からこれまで、治験を経て製品化されたものや保険収載された技術も存在し、また自己の細胞と比べて普及性に富み、製品開発の観点から実用化につなげやすい利点などもあることから、学会や企業団体から再生法で求める手続きの見直しの要望があり、検討を行った。
- 検討にあたっては、研究班での法の適用除外の議論で見直しの前提とした
 - ・ 技術としての安全性と科学的妥当性
 - ・ 細胞培養加工物、およびそれを作製するプロセスの安全性と科学的妥当性を考慮した。
- 他家細胞を用いた再生医療等技術のうち、既に再生医療等製品として承認されているもの（※）が存在している他家間葉系幹細胞（MSC）を中心に検討を行った。

（※） JCRファーマ株式会社：テムセルHS®

1. 再生医療等技術としての分類の見直し

(1) 他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類の見直しについて 特別研究班報告書の概要

【検討結果】

- 国内外で、他家MSCに関連した数製品が承認されており、本邦では、急性移植片対宿主病（GVHD）を適応症とするテムセルHS[®]が製造販売承認を受けている
- 臨床研究・治験ポータルサイトであるClinicalTrials.gov及びICTRP（International Clinical Trials Registry Platform）で検索を行ったところ、他家MSCに関連した485件の試験が登録されていた。そのうち、探索相（Phase 1, Phase 1/2, Phase 2）に該当するものが438件（90.3%）、検証相（Phase 2/3, Phase 3）に該当するものは47件（9.7%）であった
- 再生法下で実施された臨床研究は3件であった
- 一部のMSCや対象疾患については、個別の製品化のプロセスにおいて科学的知見が集積されてはいるものの、「他家MSCを利用した技術」に関して十分な知見が集積したとまでは言えないのが現状である。今後、適切に知見の蓄積がなされれば、リスク分類についての見直しについて検討することは妥当である
- また、他家細胞を用いた技術のうち、保険収載に至る過程で技術としての安全性や有効性が確認されたもの等においては、国の審査等の手続きの合理化が可能かどうか検討してはどうか

1. 再生医療等技術としての分類の見直し

(1) 他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類の見直しについて

● ワーキンググループでご議論いただきたい論点

再生法施行下において、技術としての安全性・有効性に係る適切な科学的知見が集積したものについては、第1種再生医療等技術として求められる手続きの見直しを検討することについてどう考えるか

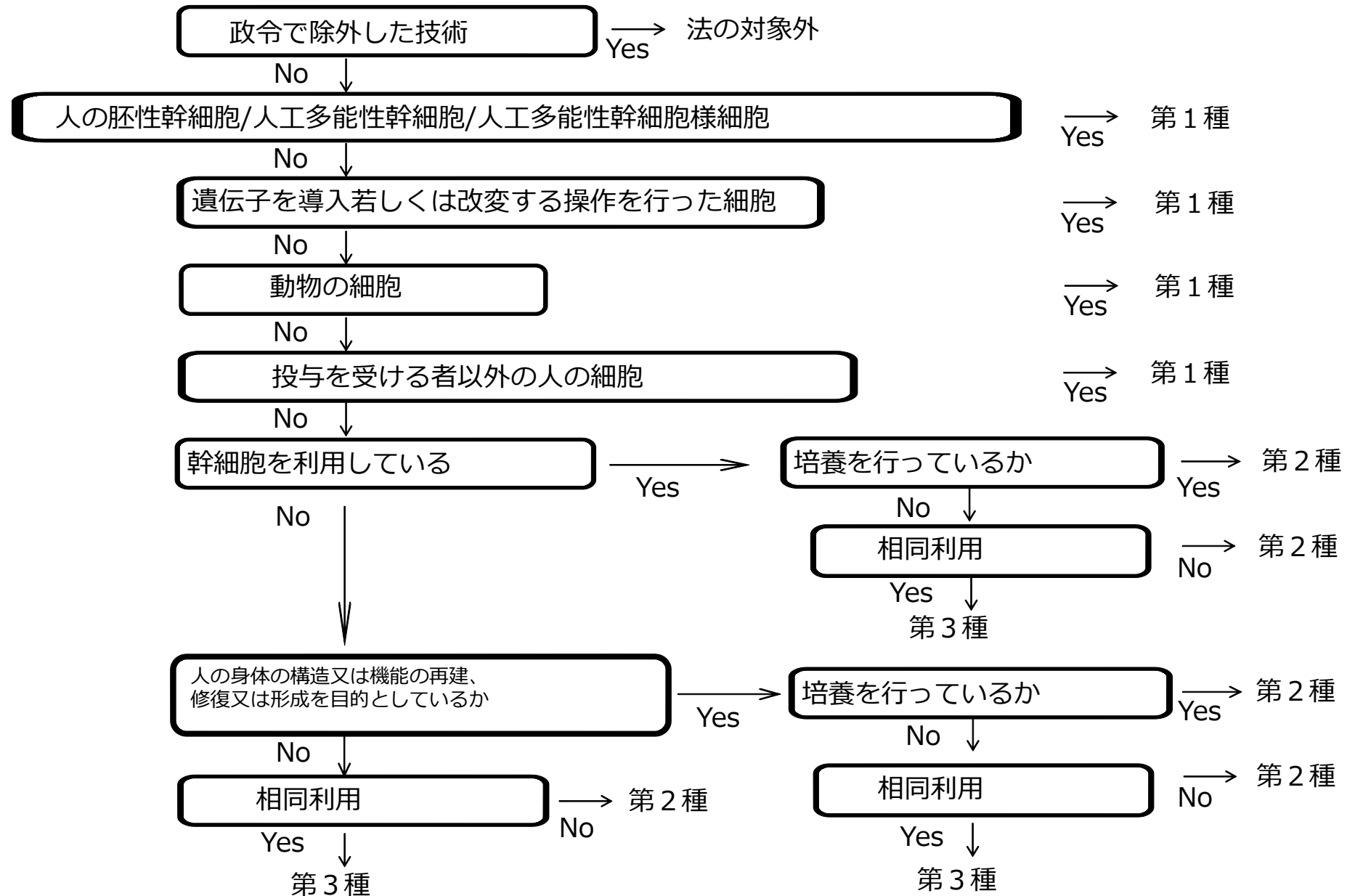
1. 再生医療等技術としての分類の見直し

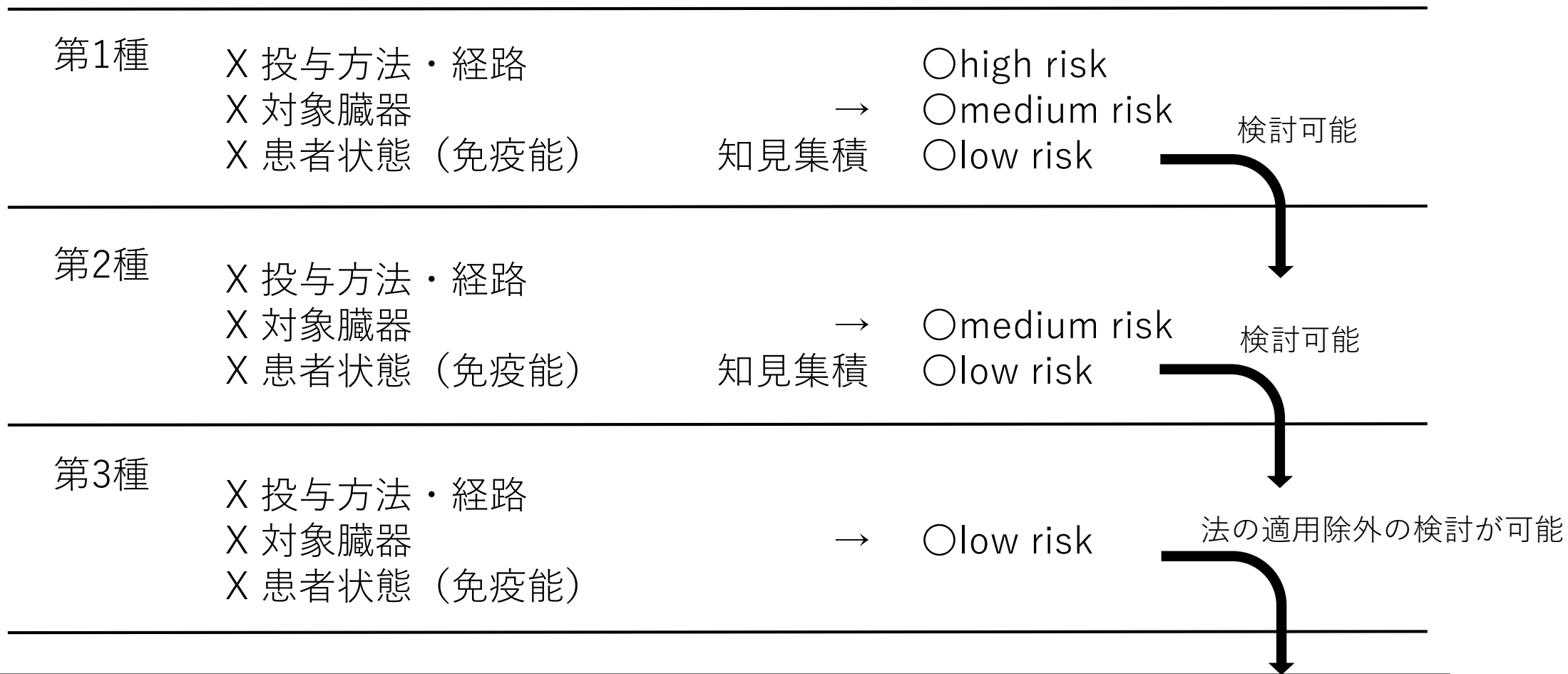
(2) 再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討

特別研究班報告書の概要

- 現状の再生医療等技術のリスク分類の考え方の視点に加えて、再生医療の研究や診療の実態を踏まえると、対象臓器や投与経路によってリスクが変わりうると考えられたため、検討を行った
- 対象臓器（心血管系・中枢神経系・呼吸器系等のコアバッテリー、肝腎、その他臓器など）、投与経路（髄腔内投与、静脈内投与、関節内投与など）や対象患者の状態などが新たな視点として検討されたが、それらの組み合わせなどによりどの程度のリスクが現状存在するかについて、十分な知見が集積しているわけではない
- 研究班では、「法の適用範囲および手続きの見直し」におけるPRPを用いた技術（整形外科領域）の検討でも、「投与する関節など部位毎のリスク評価が可能なほどの知見が蓄積されておらず、今後エビデンスの集積が求められる」と結論づけている
- 以上から、リスク分類については、再生医療等技術のリスク分類に資する知見が集積した段階で、改めてその考え方を検討するべきであると結論づけた
- 一方で、再生医療等技術のうち、安全性のリスクが想定される技術について、関連学会等から安全性評価のガイダンス等を示すことの重要性について付言された

再生医療等安全性確保法におけるリスク分類のフロー図（報告書内 参考資料1）





現行の再生医療等技術のリスク分類（1種、2種、3種）に加えて、

- 投与方法（髄腔内、静脈、関節腔内、皮下など）
- 対象臓器（コアバッテリー、肝腎、その他臓器など）
- 対象患者の状態（年齢、免疫機能、病態など）

を例として様々なリスクの組み合わせが考えられるが、それぞれの組み合わせでどの程度のリスクが存在するのかについて、十分な知見が集積しているわけではない

1. 再生医療等技術としての分類の見直し

(2) 再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討

● ワーキンググループでご議論いただきたい論点

リスク分類の考え方の見直しについては、リスクの新たな視点となる科学的知見が集積した段階で改めて検討を行うことについてどう考えるか

【検討の背景と視点】

- エクソソームを含むExtracellular Vesicles（以下、エクソソーム等）は、細胞から分泌される顆粒状小胞で、由来細胞の細胞膜成分、核酸やタンパク質等を含み、その特徴・生理的機能を反映していると想定され、様々な疾患に対する新規治療方法の候補として注目されている
- エクソソーム等は細胞由来成分であり、その製造プロセスの多くの部分で再生法で定義される「細胞加工物」と類似の工程を経る
- 以上より、エクソソーム等を新規医療技術として再生法の対象とすべきかについて、
 - ・再生法の「細胞加工物」に該当するのか
 - ・臨床的に使用されるにあたり、ヒトへの投与物として明確に定義できるか
 - ・どのような安全性上の懸念を想定する必要があるか

などについて、科学的な観点から検討を行った

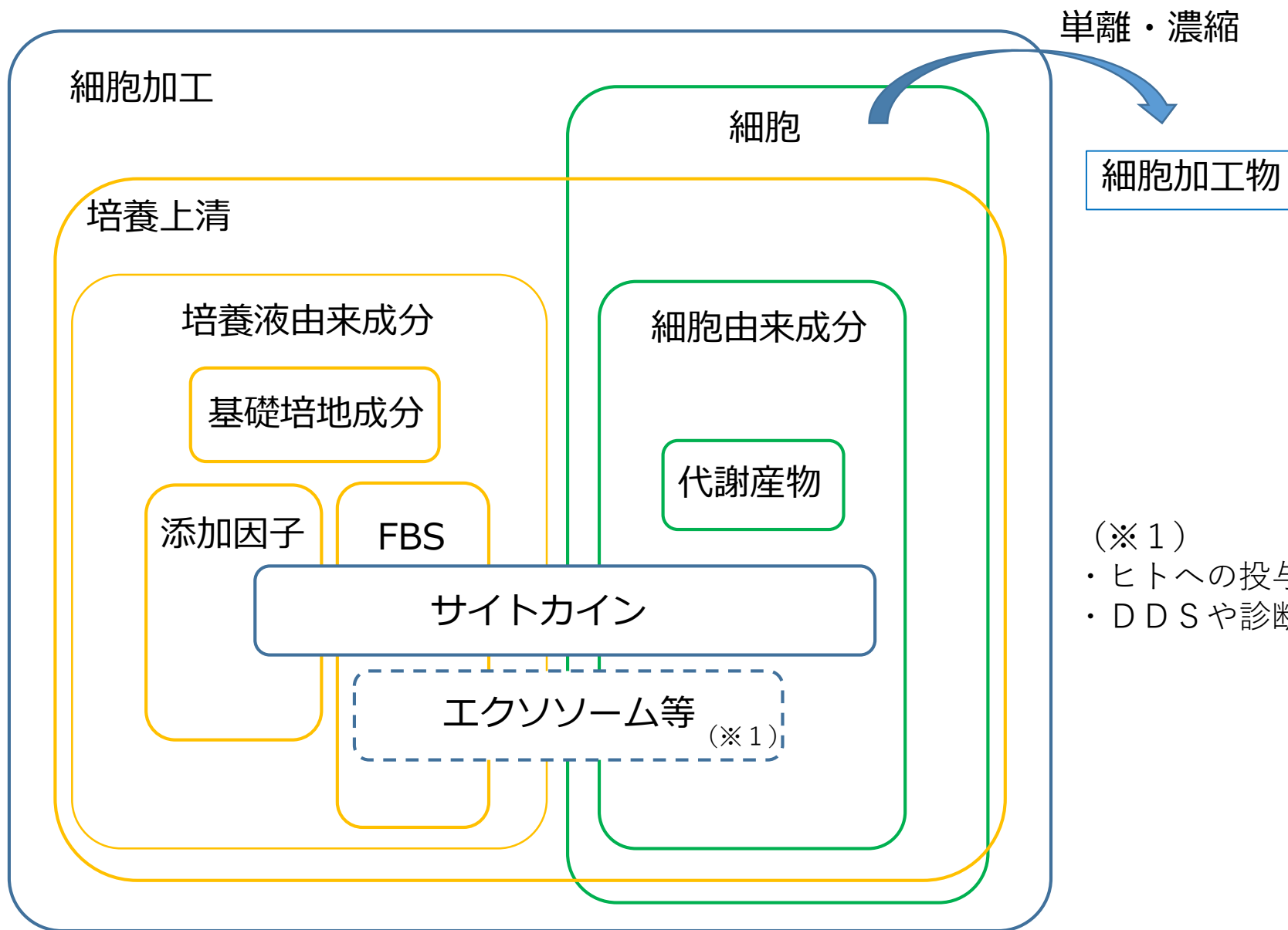
2. 新規医療技術への対応：特別研究班報告書の概要

【検討結果】

- エクソソーム等は「細胞加工物」というより、「細胞断片」として整理される
- エクソソーム等には様々な物質が内包され、多様な使い方が想定されるが、内容物の性質やその作製プロセスなど、最終的なヒトへの投与物としての明確な定義付けが、現状では困難である
- エクソソーム等の臨床応用として、疾患の診断やドラッグデリバリーシステムとしての実用化に大きな期待が寄せられているものの、国内外の臨床試験の現状から（※）、治療手段としてその有用性について十分な科学的知見が集積しているとは言えない

※：ClinicalTrials.gov/ICTRPによる検索：24件登録（探索相 Phase1-2: 22件、検証相 Phase 2/3, 3: 2件）

- 安全性について、エクソソーム等そのもののリスクに関しては強く懸念されるものとは言えない
- 以上から、エクソソーム等について、科学的な観点からは、現状、新規医療技術として再生法の対象とするのは困難であると結論づけた
- エクソソーム等を含む「細胞培養加工の工程で作製される培養上清液」を用いた治療において、エクソソーム等以外の細胞由来成分（動物由来血清成分や上清液中の不純物など）のリスクが懸念されるところであり（次頁イメージ）、国内外における診療実態や規制の現状を把握し、そのような技術の規制のあり方の検討をすることの重要性についても付言された



(※1)

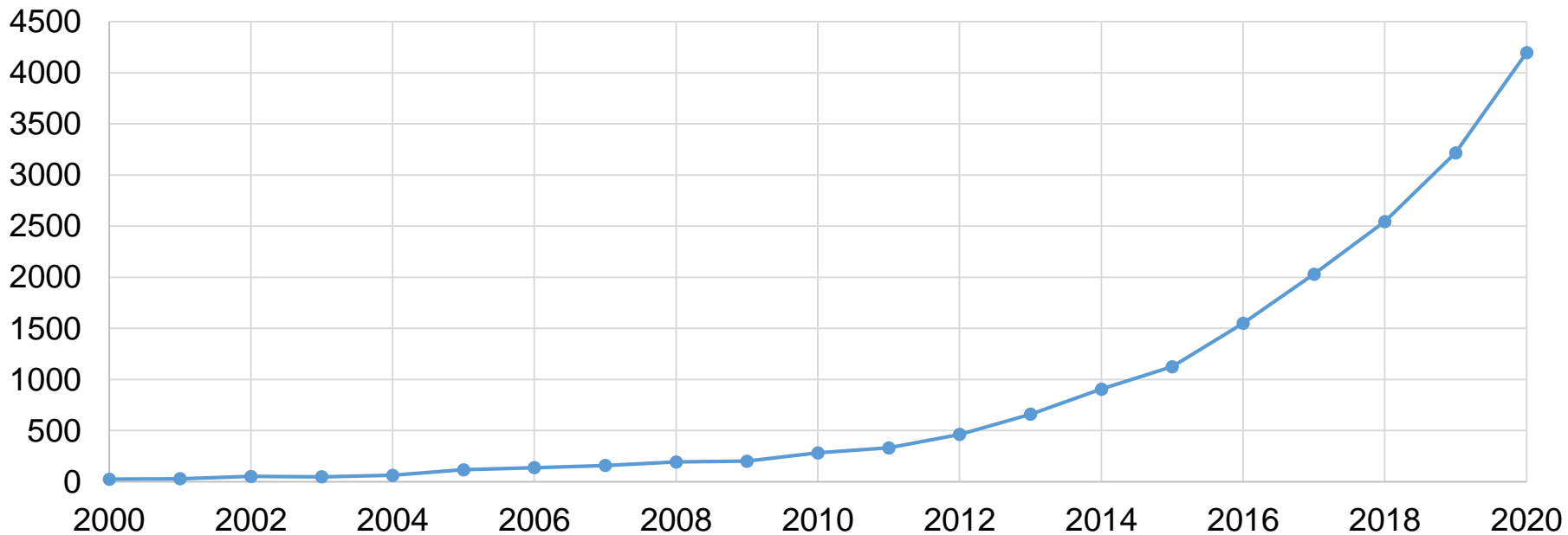
- ・ヒトへの投与物として様々な可能性がある
- ・DDSや診断ツールとしての実用化が期待される

1. 世界での研究開発の状況

生物医学研究データベース（PubMed）で“exosome”をキーワードとして検索した

- 2000年には25本だったエクソソーム関連論文数が、2020年には4,196本と劇的に増加
- 論文数は、米国 38.4%、中国 15.7%、ドイツ 8.3%、日本 7.8%、フランス 6.4%の順に多かった
- 引用論文数は、米国、フランス、中国、ドイツ、イギリスの順に多かった
- 学会や社会への影響力を示すH指数のランキングは、米国、フランス、ドイツ、イギリスの順になっていた

PubMed Papers Mentioning 'Exosome' 2000-2020

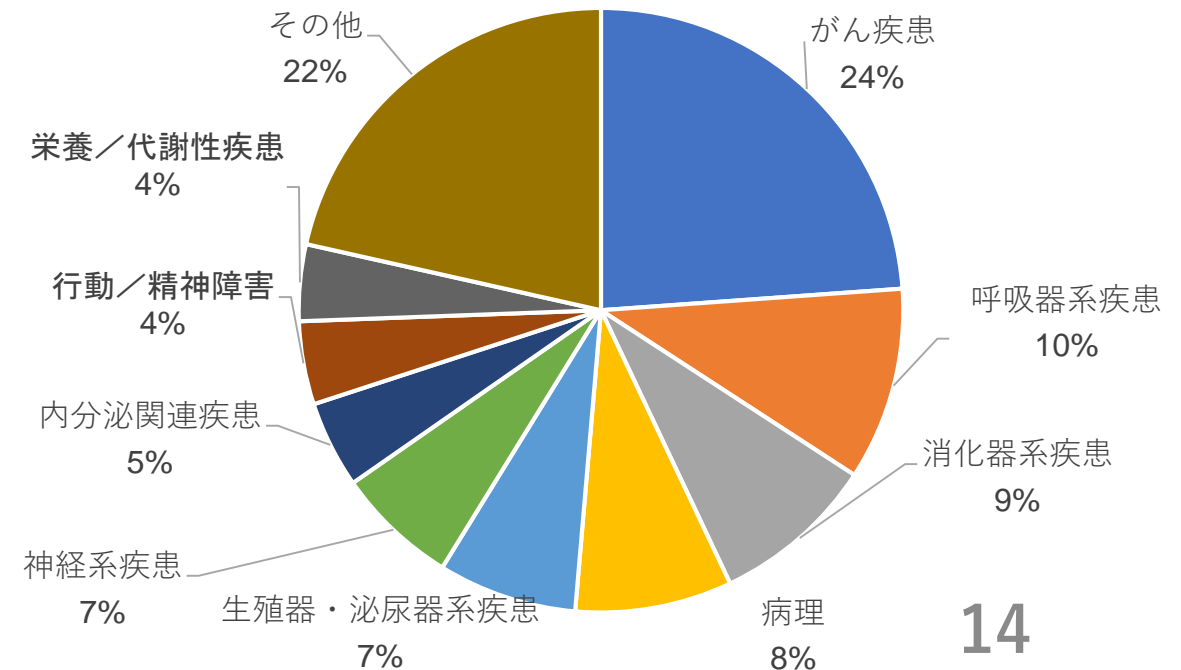
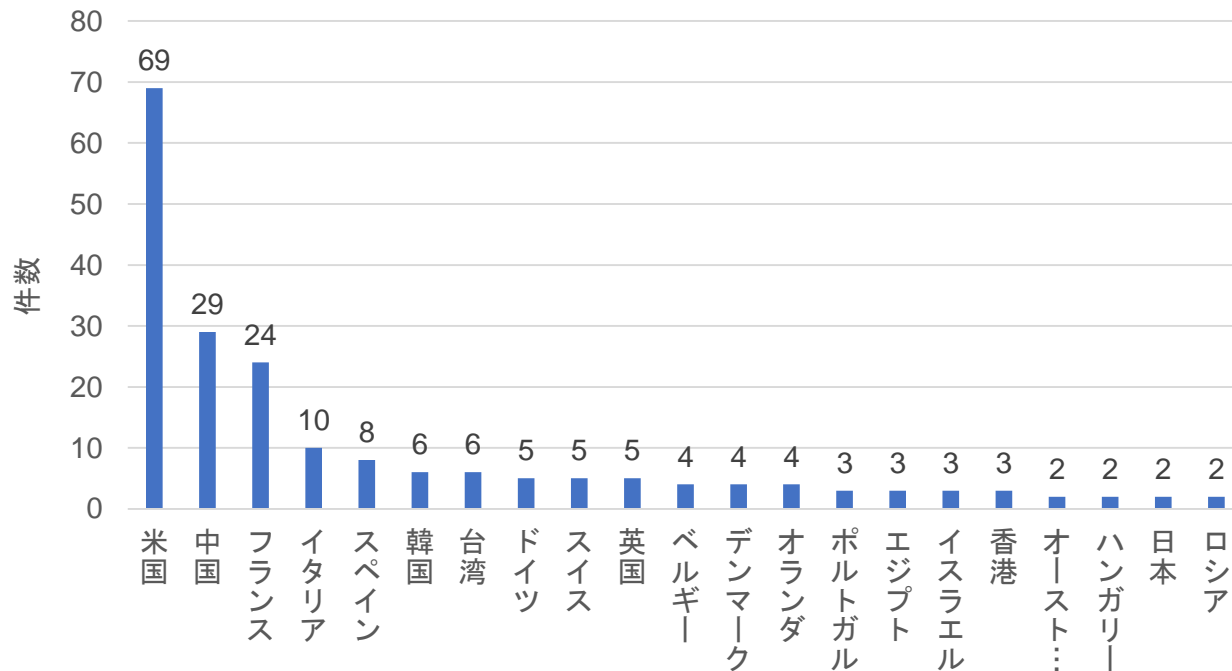


2. 世界での臨床研究の状況

ClinicalTrials.govで“exosome”をキーワードとして、全ての試験進捗状況を対象として検索（※）

- 33の国から204件の臨床試験が検出された（33% 米国、14% 中国、11% フランス）（下左図）
- 大学/研究組織が322件と最も多く、産業界が実施する試験は53件
- 産業界の上位は、米国、中国、欧州（スペイン、ドイツ、フランス、ベルギー）が占めた
- 21の疾患カテゴリーにおいては、がん分野（24%）が最も多かった（下右図）
- フェーズ情報が明確な57件では、フェーズ2までが大部分で、フェーズ2/3とフェーズ4はそれぞれ2件だった

※：エクソソームを体外診断や治療薬開発に使用する試験以外にも、評価指標として用いたものも含む



3. 海外での規制の状況

どの国も法規制やガイドライン等が定められておらず、各規制当局は既存の法的枠組みを当てはめて対応している。欧米では、医薬品・生物学的製剤に分類し対応がなされている。

1) 米国

- 米国食品医薬品局（FDA）は正確に定義をしていないものの、基本的には、「医薬品および生物学的製剤」として規制し、市販前審査および承認審査の対象となるとしている
- FDAが未承認のエクソソーム治療を提供する製造業者や卸売業者、クリニック等の違法性を指摘して、近年、警告レターや無題レターを数多く発出している
- 2019年12月にネブラスカ州での副反応被害（胎盤由来細胞外小胞を投与された5名未満の患者が敗血症など重篤な感染症）をうけて、FDAが通知を出した

2) 欧州

- 欧州連合（EU）では欧州医薬品庁が統括しており、基本的には、薬事指令に基づく「生物学的製剤」に分類している

3) 国際細胞外小胞学会（ISEV）

- 基本的に細胞外小胞を用いた治療薬は「生物学的製剤」に分類
- ただし、ドラッグデリバリーとして使用することで、治療効果が担持された分子に起因する可能性がある場合には、「賦形剤」とみなされ、細胞外小胞の特性評価要件が軽減される
- 遺伝的に改変された細胞から抽出した細胞外小胞を利用し、導入遺伝子産物が含まれる場合には、遺伝子治療医薬品（gene therapy products：GTP）に分類され、異なるレベルの要件が適用される可能性がある

4. 国内外での細胞培養上清療法の状況

- 1) 国内：下記キーワードでウェブ検索を行い、自由診療が行われる121医療機関について調査
（“細胞培養上清” OR “培養上清” OR “凍結 細胞培養上清” OR “サイトカインカクテル” OR “ステムサップ”） AND （“都市名” OR “フリーズドライ” OR “美容” OR “当診療科”）
 - ・ 13医療機関では、培養上清に含まれる成分に「エクソソーム」と記載していた
 - ・ 培養細胞は、脂肪組織、歯髄、乳歯、臍帯血、骨髄由来の間葉系幹細胞
 - ・ 投与方法は、点滴 69施設、局所注射 65施設（皮下、関節など）、塗布 54施設
 - ・ 期待される効果、対象疾患には、美肌、毛髪再生、勃起不全等が含まれていた
- 2) 米国：PRP療法とエクソソーム治療を組み合わせ提供するクリニックが数カ所あった

● ワーキンググループでご議論いただきたい論点

特別研究班における科学的な検討や国内外の実態を踏まえ、エクソソーム等の再生法上の取り扱いについてどう考えるか