

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 報告書

最終報告の概要

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、及び手続きの見直し、2)リスク分類の見直し、並びに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、a)あるべき法規制、b)科学的知見、並びにc)法運用により蓄積されたエビデンスを重視した。

中間報告では、第3種再生医療等技術の多血小板血漿（Platelet Rich Plasma：PRP）利用に関して、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したところである。中間報告以後、上記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法上の諸手続きの見直しの可能性について議論を行い、本報告書に取りまとめた。

I 最終報告に至る経緯

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るのかについて、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 8 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 報告に向けた議論

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、及び手続きの見直し、2)リスク分類の見直し、並びに 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

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数と件数が報告され、知見が集積している 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 31 年 3 月末時点で全再生医療等技術 3835 件中、2328 件（60.7%）であった。PRP を用いた再生医療等技術のリスク分類別の内訳は、第 1 種が 0%、第 2 種が 5.2%、第 3 種が 94.8%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 を用いた臨床研究・治験の実施状況について、臨床研究ポータルサイト（ClinicalTrials.gov）には 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研究・治験の比率が高い。

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 を移植することが多い。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、Clinical Trials.gov の登録・報告状況を鑑みると、臨床研究・治験によるエビデンスの構築は不十分である。したがって、歯科領域で提供される PRP 療法の有用性を検証する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。

一方、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ものとある程度の蓋然性をもって推定される。

【整形外科領域における PRP を用いた治療の現状について】

整形外科領域でも創傷治癒や疼痛緩和等を目的として PRP が投与されているが、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、白血球濃度が低い LP-PRP（Leucocyte Poor : LP）、白血球濃度が高い LR-PRP（Leucocyte Rich : LR）、LR-PRP を脱水処理した PRP である APS（Autologous Protein Solution）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 種あるいは第 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、靱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 の有効性検証の目的で、様々なランダム化比較試験（RCT）が行われていて、その多くが日本で保険適用が認められているヒアルロン酸注射よりも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）による診療ガイドラインでも、ヒアルロン酸より PRP の推奨度が高く評価されている。

一方、安全性に関しては、文献あるいは疾病報告等によれば、整形外科領域の PRP 提供

に伴う有害事象として、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、投与部位の違いがより重要な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く浅い組織に投与する場合は手技の難易度やリスクは低い、股関節等体表からの距離が遠く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提言もなされた。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のデータ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が可能となるようデータを集積し、エビデンスを構築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 療法の大部分を占める歯科及び整形外科領域の現状を踏まえ、本特別研究班は、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を緩和する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、製造販売承認後も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。このような情報収集が義務付けられている場合は、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、安全性と有効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、投与物及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妥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を受けないこととなるため、安全性確保が不十分になるとの懸念が表明された。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はされるものの、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ことであり、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、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。例えば PRP 調製については、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正しく調製されているかどうかという品質の担保を含め、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、この場合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するものではない。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及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、及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ている医療機器をその適応の範囲内で用いて、PRP を第3種再生医療等技術として提供する場合には、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たが、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) リスク分類についての検討

法においては、再生医療等技術をリスクに応じて第 1 種から第 3 種の三段階に分類し、リスクに応じた手続を課している。第 1 種再生医療等技術については、iPS 細胞や ES 細胞、他家細胞を用いた医療技術、ex vivo 遺伝子治療等、第 2 種再生医療等技術については、自家体性幹細胞や細胞の相同利用ではない医療技術等、第 3 種再生医療等技術については、上記以外の技術が該当する。法施行後、5 年が経過しており再生医療等の研究の進展等により、再生医療等技術に伴うリスクの程度等が明らかとなってきた技術もあること等から、①他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類、及び②再生医療等技術の対象臓器・投与経路によるリスク評価について、法の適用範囲を見直す必要や法で求める手続きを簡素化することに合理性があるかどうかにつき、検討を行うこととした。

① 他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類について

【検討内容】

非自己由来細胞を用いた再生医療等技術については、現状、第 1 種再生医療として定義されている。【参考資料 1】再生医療等を促進する観点からは、自己由来の細胞を用いる技術と比べ製品の開発に繋げやすく普及性に富んでいることから、日本再生医療学会や企業団体は、より迅速に実用化するために、リスク分類や国の審査の運用を見直すよう国に要望しているところである。

一方で、法における第 1 種再生医療等技術の定義としては、「人の生命及び健康に与える影響が明らかでない又は相当の注意をしても人の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあることから、その安全性の確保等に関する措置その他のこの法律で定める措置を講ずることが必要なもの」とされていることから、本研究班においては、他家細胞を用いる再生医療等技術について、当該定義を念頭に施行後 5 年の再生医療等を取り巻く状況の変化等を確認した上で、リスク分類の見直しや運用の見直しが妥当であるかどうか検討を行った。

この検討に当たっては、前述の「承認医療機器を用いた PRP 技術を利用した再生医療等について」の議論における基本的な考え方である、

- ・技術としての安全性と科学的妥当性
- ・細胞培養加工物、及びそれを作製するプロセスの安全性と科学的妥当性

との整合性を考慮しつつ、日本再生医療学会や企業団体からの要望、他家細胞を用いた再生医療等製品の臨床研究・治験の進捗状況や製造販売承認の状況等を踏まえ、他家細胞を用いた治療・研究のリスクについて科学的な側面から検討した。

他家間葉系幹細胞（以下、「他家 MSC (Mesenchymal Stem Cell)」という。）について

は、既に再生医療等製品（JCR ファーマ株式会社：テムセル HS®）が製造販売承認されていることから、まずは他家 MSC を利用した再生医療等技術について、安全性が科学的に担保できるかどうかを確認した。

他家 MSC を利用した再生医療等については、日本再生医療学会の要望書【別添資料】によれば、自己免疫疾患、消化器疾患、循環器疾患、神経疾患等さまざまな疾患に対し、国内外において多くの臨床研究・治験が開始され、有効性の確認の段階に進んでいるものが一定数存在し、テムセル HS®等すでに国内外で製造販売承認をうけ幅広い使用実績があるものもある。さらに、臨床研究を経て医師主導治験に移行した技術も存在していること等、個別の製品においては製品化のプロセスにおいて安全性や有効性についての知見が蓄積していることが確認された。

次いで、他家 MSC に関連した臨床研究・治験の現状を把握するため、臨床研究・治験ポータルサイトである ClinicalTrials.gov 及び WHO による ICTRP（International Clinical Trials Registry Platform）において、“Intervention” 及び “Phase1-3” で設定、“Allogeneic” と “mesenchymal” を key word として検索を行った。得られた試験を目視で精査し、ClinicalTrials.gov と ICTRP の重複を排除したところ、485 件の試験が登録されていた。これら 485 件のうち、Phase 1 が 112 件、Phase 1/2 が 200 件、Phase 2 が 126 件、Phase 2/3 が 16 件、Phase 3 が 31 件であり、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。

他家 MSC の検証相（Phase 2/3、Phase 3）試験及び承認事例について、米国では、EU ですでに承認されているクローン病成人患者における肛門周囲複雑瘻孔治療製品である Darvadstrocel（開発コード Cx601）が Phase 3 にあった。GVHD を適応症とする Mesoblast 社の Remestemcel-L（Prochymal）は、我が国でテムセル HS®として製造販売承認をうけている一方、2020 年 10 月に FDA から承認を却下されている。EU では、クローン病成人患者における肛門周囲複雑瘻孔治療製品である Darvadstrocel は既承認であり、medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH の Obnitix が GVHD を対象として Hospital Exemption^{注 1)}に収載され、2020 年より EU で Phase 3 試験が実施されている。オーストラリアでは、Mesoblast 社が慢性心不全に対して Prochymal と同じ同種 MSC である Rexlemestrocel-L（Revascol）を用いて Phase 3 を実施したが有効性を提示できなかった。インドでは、stempeucel は Nontraumatic ischemic infarction of muscle でオーファン承認を取得済である。2020 年 8 月、DCGI は critical limb ischemia (CLI) due to Buerger's disease and atherosclerotic peripheral arterial disease で承認されている。Osteoarthritis や Type 2 diabetes mellitus with other specified complications で Phase 3 が実施されている。中国では Phase 3 に進んでいるのは GVHD のみであった。韓国では、Cartistem は軟骨再生で承認されており、アンテロゲン社の ALLO-ASC-DFU は糖尿病下肢潰瘍で Phase 3 試験が実施中である。我が国では、テムセル HS®は

GVHD を適応症として承認されている。Phase 3 試験として登録されているのは、島根大学による Hypophosphatasia 及びツーセル社による軟骨再生の 2 件であった。なお、武田薬品がクローン病成人患者における肛門周囲複雑瘻孔治療製品である Darvadstrocel の製造販売承認申請を行っている。このように、一部の MSC や対象疾患については科学的な知見が集積されてきている。

一方で、再生医療等安全性確保法下で実施されている臨床研究は 3 件にとどまっており、全般的に、再生医療等安全性確保法において第 1 種のリスク分類を見直すにあたり「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との認識にいたった。

適切に知見の蓄積がなされれば、他家細胞を用いた再生医療等技術のリスク分類についての見直しも検討可能であることから、安全性確保の観点から、細胞培養加工施設で製造される際のプロセスや投与物の品質の恒常性、均一性について、再生医療等の提供後においても定期的に確認できるように、細胞培養加工施設における定期報告の際に、例えば年間の特定細胞加工物の製造件数とそのうちの不適合の数等特定細胞加工物の品質について報告することが重要であるとの結論に至った。

注 1)Regulation (EC) No.1394/2007 Article 28 に規定された EMA による中央審査の除外規定。①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一の病院において、④特定の患者に対する処方として用いられる、というすべてを満たす場合には中央審査とならない。

【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の提案】

再生医療等安全性確保法下で他家細胞を用いる再生医療等技術のリスク分類については、その安全性について科学的な根拠が明らかになったとは言えないことから、引き続き、第 1 種再生医療等技術として位置づけることが望ましいと考える。一方で、他家細胞を利用した技術において、安全性や有効性（科学的妥当性）が一定程度確認された技術等については、法で求める第 1 種再生医療等技術の手続きの見直しについて検討することは妥当である。また、製造販売承認の課程で作製プロセスや技術として安全性や有効性が確認されたもの（e.g. テムセル HS®）や、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（e.g. 臍島移植）のように、他の評価系において、一定の評価がされているものについては、その評価の度合いに応じ、国の審査等の手続きの合理化が可能かどうか、厚生労働省において検討をお願いしたい。

② 再生医療等技術のリスク評価の見直しについて

【検討内容】

第 1 回の班会議において、「クラス分類のあり方」について議論を行った。現状の再生医療等技術のリスク分類の考え方の視点【参考資料 1】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（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)、投与経路(髄注、静注、関節腔内、皮下等)等によってそのリスクが変わりうると考えられる。

一方で、対象臓器や投与経路の組み合わせ等によりどの程度のリスクが現状存在し、また今後想定されるのか、という点においては対象患者、対象疾患、対象臓器毎に異なり、それらについて十分な知見が集積しているわけではない。【参考資料2】実際に、PRPを用いた技術(整形外科領域)についての議論において、「投与部位の違いが技術の安全性に影響を与える可能性(e.g. 膝関節と比較して、股関節への投与では手技により多くの修練が必要であり、さらに感染等の合併症への対応が困難となり得る)」が検討され、「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」という形でとりまとめられた。なお、法の施行から現在まで、リスク分類の運用において、早急に見直しが必要な事案はないことを付言したい。

【再生医療等技術のリスク評価の見直しについての提案】

以上のことから、再生医療等技術のリスク評価の見直しに資する知見が集積した段階で、改めて検討を行うのが望ましいと結論づけた。一方で、再生医療等技術のうち、安全性におけるリスクが想定される技術については、日本再生医療学会から「幹細胞等の経静脈投与の安全性についての考え方に関するガイダンス」の提案がなされているように、関連学会等から認定再生医療等委員会や実施医療機関における安全性評価のガイダンス等を示すことが重要であると考ええる。

3)新規医療技術への対応

【検討の背景】

再生医療等については、細胞のリスク等に着目し、安全性の確保及び生命倫理への配慮等に関する措置を明らかにすること等により、再生医療等の迅速かつ安全な提供及び普及の促進を図ることで医療の質及び保健衛生の向上に寄与することを目的として平成26年11月に法施行がされた。法施行後5年が経過しており科学技術の進歩により、施行当時は想定していなかった新しい技術が普及してきていることから、現状の再生医療等技術と類似すると考えられる技術について、法の対象とするべきか本研究班において検討を行った。

【検討の対象とした技術について】

エクソソームを含む **Extracellular Vesicles** (以下、エクソソーム等^{注2}) を利用した技術は、様々な疾患に対する新たな治療方法の候補として注目され、昨今では COVID-19 に対する治療としても注目を集めている等、この先数年間での技術革新が期待されている。

エクソソーム等については、細胞から分泌される小胞であることから細胞由来の物質として考えられ、当該エクソソーム等の製造のプロセスについても、多くの部分で現状の再生医療等技術である細胞培養加工と類似の工程を経るものである。本研究班では、このような

背景からエクソソーム等を新規医療技術として法の対象とすべきか、その定義・作用等について科学的な観点から検討し、どのような実用性の段階にあるのかを把握、現状の再生医療等技術と同等のリスクがあるかどうか検討することとした。

注 2)日本再生医療学会によれば、「エクソソームは定義が流動的であり、精製の仕方により採取されるものも変化しうる。また精製上エクソソームの定義を満たすものだけを採取することは困難である。また、品質評価においては、厳密な評価基準が策定されておらず現時点で曖昧である。」ため、エクソソーム以外の様々なサイズ・産生過程を経た細胞外小胞 (Extracellular Vesicles) 全般を含めて、本報告書ではエクソソーム等と記載することとした。

【エクソソーム等についての科学的な検討内容】

○エクソソーム等の定義について

エクソソームは細胞外小胞 (extracellular vesicles) の 1 種であり、細胞から分泌される径 50nm~150nm 程度の顆粒状の物質である。細胞外小胞は、その産生機構によって、エンドソーム由来の小胞であるエクソソームの他、細胞から直接分泌された小胞であるマイクロベシクル (径 100nm~1 μ m)、細胞死により生じた細胞断片であるアポトーシス小体 (径 1~4 μ m) に大きく分類されている。エクソソームは、エンドサイトーシスにより細胞内にできたエンドソームがさらに陥入することで作られた膜小胞が細胞外に放出されたものであるため、その表面には由来細胞の細胞膜成分、内部には核酸やタンパク質等由来細胞内の物質が含まれるため、分泌された由来細胞の特徴・生理的機能を反映していると想定されている。

細胞から分泌されたエクソソーム等は細胞と細胞の間に存在するだけでなく、体液 (血液、髄液、尿等) にも存在しており、体内を循環している。エクソソーム等は受容側細胞の表面にある受容体に作用してシグナル伝達を引き起こすことや、細胞内部に取り込まれたエクソソーム等の内容物が受容側細胞で機能する等細胞間情報伝達に寄与していると想定され、高悪性度がん細胞から放出されたエクソソームが低悪性度細胞に働きかけ、その細胞の性質を変化させることも報告されている^{引用 1)}。体液中に存在していることから、診断マーカーとして期待される。一方、エクソソーム等が内包する物質を安定的に輸送するという細胞間情報伝達ツールとしての機能に着目し、治療薬としてあるいは治療標的細胞への薬剤の輸送 (Drug Delivery System : DDS) への利用も期待されている。

引用 1) Al-Nedawi K, et al.. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. Nat Cell Biol. 2008 May;10(5):619-24.

研究班においては、そもそもエクソソーム等は法で定義している「細胞加工物に該当するのか」という点について議論され、現状は再生医療等安全性確保法の対象である「細胞」という概念には当てはまらず、細胞断片として整理されるものであると結論づけた。また、細胞外小胞としてのエクソソーム等についてはある程度の定義は可能ではあるかもしれないが、最終的なヒトへの投与の際の、投与物としての概念 (内容物の品質、作製プロセス等)

が、現状においては確定的に定義付けできるわけではないとの結論に至った。

○エクソソーム等の有用性について

エクソソーム等を用いた国内外の研究開発の最新の情報について整理を行った上で、当該作用物（物質）の科学的な有用性のエビデンス等について確認した。

エクソソーム等に関連した臨床研究・治験の現状を把握するため、臨床研究・治験ポータルサイトである ClinicalTrials.gov 及び WHO による ICTRP において、“Intervention”及び“Phase1-3”で設定、“exosome”及び“extracellular vesicle”を key word として検索を行った。得られた試験を目視で性差し、ClinicalTrials.gov と ICTRP の重複を排除したところ、2021 年 3 月 16 日現在で 24 件の試験が登録されていた。これら 24 件のうち、Phase 1 が 7 件、Phase 1/2 が 11 件、Phase 2 が 4 件、Phase 2/3 が 2 件、Phase 3 は 0 件であり、探索相（Phase 1、Phase 1/2、Phase 2）に該当するものが 22 件（91.7%）、検証相（Phase 2/3、Phase 3）に該当するものは 2 件（8.3%）であった。エクソソーム等を用いる臨床研究・治験は 2018 年以前ではポータルサイトに登録されておらず、2019 年開始の試験もわずか 3 件であった。2020 年には 16 件まで増加し、そのうち 11 件（68.8%）は COVID-19 における急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）を対象とした試験であった。国別では、中国が最も多く 9 件で、そのうち 5 件（55.6%）、健常人対象の Phase 1 も含めると 9 件中 6 件（66.7%）が COVID-19 における ARDS を対象（又は対象することを計画）としており、それらすべてに Ruijin Hospital と Cellular Biomedicine Group Ltd.が関与していた。米国の 6 件が次ぐが臨床研究・治験の実施拠点は分散していた。なお、臨床研究・治験が検証相である Phase 2/3 に進行している臨床研究・治験は、1 型糖尿病に対するエジプト、COVID-19 の ARDS に対するイランの各々 1 件のみであった。

エクソソーム等は、悪性疾患等の診断ツールとして、あるいは DDS としての有用性については近い将来の実用化について大きな期待が寄せられている。一方で、エクソソーム等そのものを治療手段として用いることについては、国内でも実用化に向けた動きは企業も含めて進められているものの、国内外で臨床研究・治験は緒についたばかりであって、当該知見については集積されたものがない。最新の臨床研究・治験の状況を確認しても、どのような疾患に対して有用性があるのか、どのような安全性上の配慮が必要なのか等について現時点では臨床的な科学的エビデンスが得られておらず、研究班においてこれ以上のアプローチはできなかった。

○エクソソーム等を利用した医療における安全性上の懸念について

自由診療下において提供されているとされるエクソソーム等を利用した治療について、どの程度のリスクが存在するか、当該作用物（物質）の安全性上の懸念等について検討した。エクソソーム等そのものの安全性については、ウイルスからの完全な分離ができないこと等原材料由来の病原性微生物のリスクを除けば、現在のところ強く懸念されるとは言えない

い。一方で、エクソソーム等を精製する際に利用する上清液では培地に起因するウシ血清等由来の不純物混在のリスクが排除できないことから、いわゆるエクソソーム等を用いた治療として実施されているとされる細胞培養加工の工程で作製される培養上清液については、エクソソーム等としてのリスクよりも、動物由来血清等上清液に含まれる他の成分によるリスクについて懸念が示されていることを付言したい。【参考資料 3】

【新規医療技術への対応についての提案】

上述のとおりエクソソーム等については、再生医療等安全性確保法の対象である「細胞治療」として分類されるものではないことから、現時点ではヒトへの最終投与物として定義することは困難であり、また、その有用性について臨床的な科学的エビデンスが得られている段階ではないことから、研究班では、法の対象範囲を広げる必要はないと結論づけた。

また、エクソソーム等を用いた治療のリスクとして、エクソソーム等そのもののリスクというよりは、主に自由診療下で行われる「細胞培養加工の工程で作製される培養上清液」を用いた治療のリスク、すなわち動物血清を使用した培地に起因するリスク及び細胞培養加工の工程における不純物の混入のリスクが懸念されるところである。それらはエクソソーム等以外の細胞由来物質（サイトカイン等）の投与においても想定されることであり、エクソソームとそれらとの技術の明確な切り分けができるわけではないことから、一般論として配慮されるべきであるとした。

このように、細胞を活用した関連技術については、今後の検討課題と考える。より適切な治療を提供するためには、国内外における上記自由診療の診療実績や国外の規制の現状を把握することも重要であろう。

Ⅲ 最終報告のまとめ

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、及び手続きの見直し、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、手続きの見直しに関して一定の方向性が示されたことから報告を行うものである。これら論点の議論では、a) あるべき法規制、b) 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 c) 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。

本最終報告では、検討された 3 つの論点について、以下の結論とした。

1)適用範囲、及び手続きの見直しについて

第 3 種再生医療等技術の 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にむけた議論が望まれる。

2) リスク分類の見直し

他家細胞を利用した技術において、安全性や有効性（科学的妥当性）が一定程度確認された技術等については、法で求める第 1 種再生医療等の手続きの見直しに向けて議論することが可能である。また、他の評価系において、安全性及び有効性について一定の評価がされている技術についても、その評価の度合いに応じた手続きの見直しについて検討することも可能である。

現行のリスク分類の見直しについては、見直しに資する知見が集積した段階で、改めて検討を行うのが望ましい。

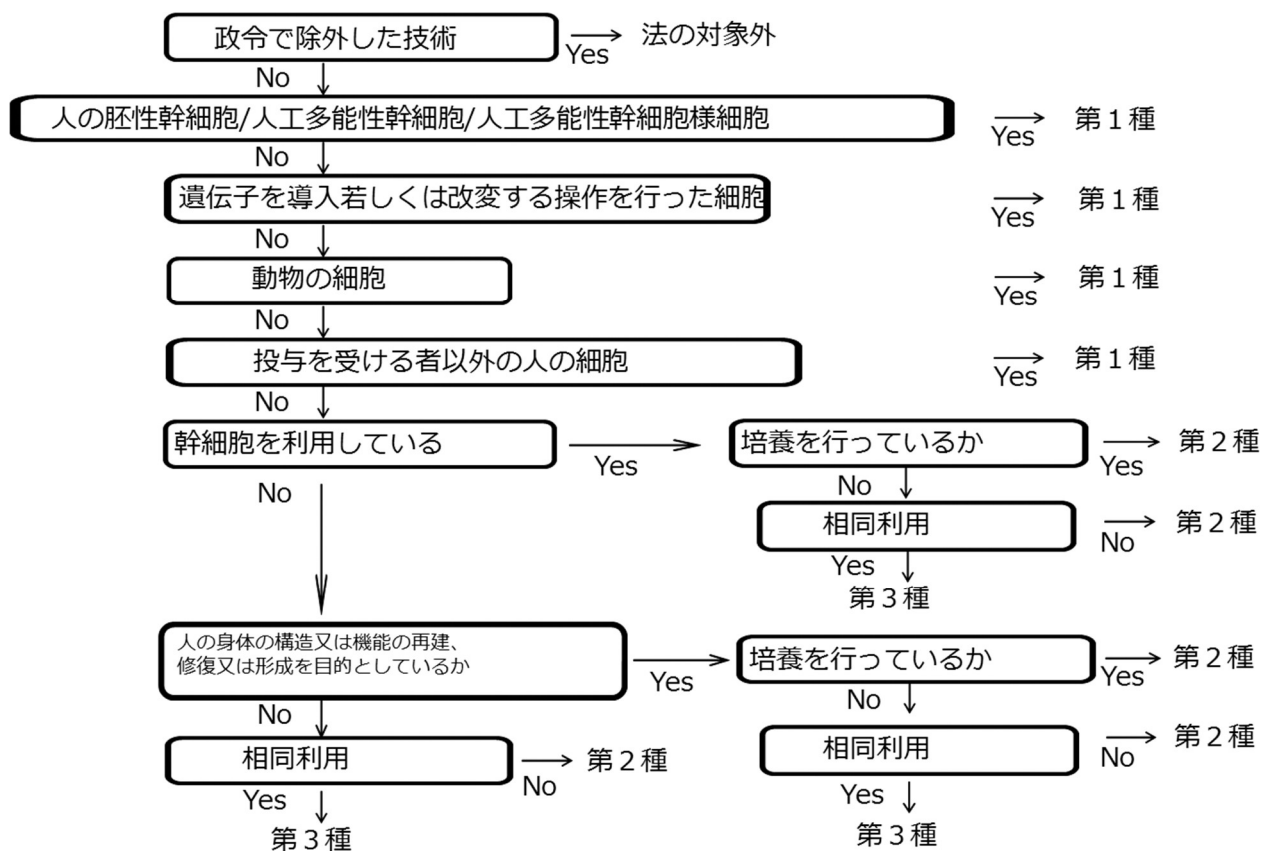
3) 新規医療技術への対応

新規医療技術としてエクソソーム等について科学的な観点から検討を行った結果、その定義や有用性について現時点で明確ではなく、また再生医療等安全性確保法の対象である細胞治療に分類されるものではないことから、法の対象範囲に含める必要があるとは結論づけなかった。一方で、エクソソーム等を含む細胞を活用した関連技術については、自由診療における「細胞培養加工の工程で作製される培養上清液」を用いた治療のリスクが懸念されることから、国内外における上記自由診療の診療実績や国外の規制の現状を把握することが重要であると結論づけた。

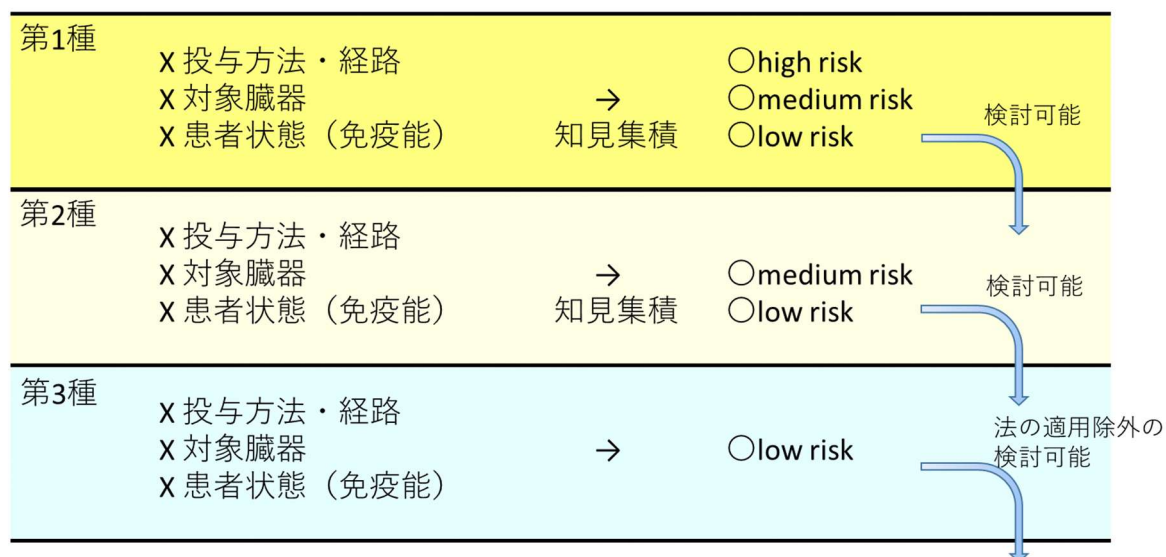
IV 謝辞

本研究班での検討内容には、法制度についての議論が含まれていたことから、厚生労働省医政局研究開発振興課の職員も検討に参加し、議論が深まったことに感謝したい。

参考資料 1 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



参考資料2 再生医療等技術のリスク分類の見直しの検討のイメージ

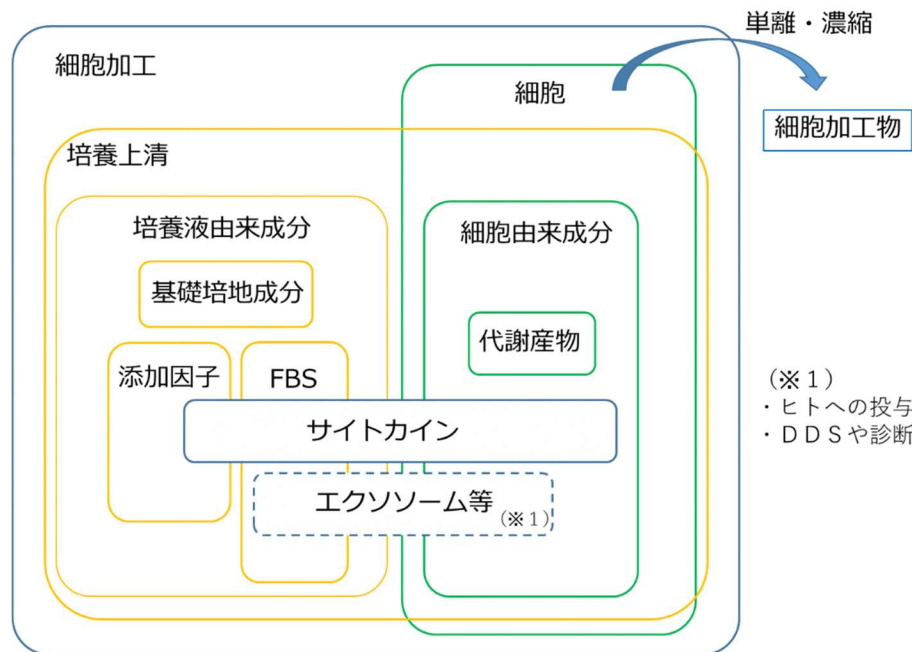


現行の再生医療等技術のリスク分類（1種、2種、3種）に加えて、

- ・ 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。

参考資料3 細胞由来成分としてのエクソソームの検討イメージ



(※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