

## ワーキンググループにおける議論の整理 (案) ①

### 1. 再生医療等安全性確保法（以下、再生法）の適用範囲および手続きの見直し

#### (1) 再生法の適用除外について

【論点】 再生法のこれまでの施行状況から技術としての安全性が確認され、細胞培養加工物作成のプロセス・投与物の品質と投与目的まで含めて別の法的枠組でその安全性や妥当性が担保されている医療機器から作成される場合に、再生法の適用除外を検討する方向性は妥当か。

【議論】 再生法施行から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多血小板血漿（PRP）を用いた第3種再生医療等技術について検討した。

「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で調製された細胞加工物の移植にあっては、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。



#### 整理 (案)

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おいては、再生法の適用を除外する。

# 再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループにおける議論の整理（案）②

## 1. 再生医療等安全性確保法（以下、再生法）の適用範囲および手続きの見直し

### （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

【論点】 現行のリスク分類に基づく技術・投与物としての安全性、医療機器のレベル（認証・承認や適用疾患の有無）に応じた細胞培養加工物作製についての安全性を勘案しつつ、現状の細胞培養加工施設の届出で求めている手続について見直しを検討する方向性は妥当か。

【議論】 PRPを用いた第3種再生医療等技術について検討した。

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や、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の移植については、再生法の適用外とした場合には、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。

現状は、これらの技術について、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は十分でない。



### 整理（案）

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、今後、安全性・妥当性に関わる知見が蓄積された段階で、再生法で求める手続の見直しを行う。

## 1. 再生医療等技術としての分類の見直し

- (1) 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

# 再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループにおける議論の整理（案）③

## 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

【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の見直しを検討することについてどう考えるか。

【議論】 既に再生医療等製品として認められた製品が存在する他家MSCについて検討した。  
本邦で製造販売承認されているテムセルHS®以外にも、海外では数製品が承認を受けている。一方、国内外の臨床研究・治験の現状をClinicaltrials.gov及びWHOによるICTRPにおいて確認を行ったところ、485件の試験が登録されていたが、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）に該当するものが47件（9.7%）とほとんどはまだ探索相に該当する臨床研究だった。また、再生法下で実施されている臨床研究は3件にとどまっている。  
一方、他家細胞を用いた技術のうち、先進医療を経て保険収載された治療が新たに出てきた。これらについては、国の審査等の手続きの合理化について検討する。



### 整理（案）

他家MSCを利用した技術においても、一部は製品化プロセスで科学的知見が集積されているが、全般的に、再生法において第1種のリスク分類を見直すに当たり、「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ため、引き続き、第1種再生医療等技術として位置づけることとする。将来的に、再生法施行下において、科学的知見が集積した段階で、第1種再生医療等技術として求める手続きの見直しを検討する。

他家細胞を用いた技術のうち、先進医療を経て保険収載された治療等については、国の審査等の手続きの合理化について検討すべきである。

# 再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループにおける議論の整理（案）④

## 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

【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。

【議論】 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、新たな視点として、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、対象臓器ごとに異なり、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。



### 整理（案）

将来的に、リスク分類に資する知見が集積した段階で、改めて、リスク分類の考え方を検討する。

# 再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し ワーキンググループにおける議論の整理（案）⑤

## 2. 新規医療技術（エクソソームを含む細胞外小胞）への対応

【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。

【議論】 エクソソーム等は、その製造プロセスの多くの部分が再生法で定義される「細胞加工物」と類似の工程を経るが、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、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。

また、エクソソーム等の有用性についても国内外の臨床研究・治験の現状をClinicaltrials.gov及びWHOによるICTRPにおいて確認を行ったところ、24件の試験が登録されていたが、探索相に該当するものが22件（91.7%）、検証相に該当するものが2件（8.3%）とほとんどはまだ探索相に該当する臨床研究だった。

また、欧米においては、どの国もエクソソーム等による治療に対して法規制やガイドライン等は定めておらず、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。



### 整理（案）

エクソソーム等は細胞断片として整理され、ヒトへの投与物としての明確な定義づけが困難であることや、諸外国における規制状況等も勘案し、現時点においては、エクソソーム等を再生法の対象とはしないが、技術の進展を踏まえ、必要に応じ検討する。

# 再生医療等のリスク分類・再生法の適用除外範囲の見直し 議論の整理（案）再掲

## 再生法の適用除外について

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は、再生法の適用を除外する。

## 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

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、今後、安全性・妥当性に関わる知見が蓄積された段階で、再生法で求める手続きの見直しを行う。

## 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

他家MSCを利用した技術においても、一部は製品化プロセスで科学的知見が集積されているが、全般的に、再生法において第1種のリスク分類を見直すに当たり、「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ため、引き続き、第1種再生医療等技術として位置づけることとする。将来的に、再生法施行下において、科学的知見が集積した段階で、第1種再生医療等技術として求める手続きの見直しを検討する。

他家細胞を用いた技術のうち、先進医療を経て保険収載された治療等については、国の審査等の手続きの合理化について検討すべきである。

## 再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討

将来的に、リスク分類に資する知見が集積した段階で、改めて、リスク分類の考え方を検討する。

## 新規医療技術（エクソソームを含む細胞外小胞）への対応

エクソソーム等は細胞断片として整理され、ヒトへの投与物としての明確な定義づけが困難であることや、諸外国における規制状況等も勘案し、現時点においては、エクソソーム等を再生法の対象とはしないが、技術の進展を踏まえ、必要に応じ検討する。

# 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 議論の整理（案）策定までの経緯・議論と第三回ワーキンググループで出された意見

- **再生法施行5年後の見直しに係る検討の中間整理（令和元年12月）**
  - （2）再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直し（ii）その他の再生医療等技術について③今後の対応の方向性
    - ・ 検討にあたっては、細胞の種類や投与部位・投与方法等によるリスク要因（造腫瘍性、免疫原性、感染等）、原材料となる細胞の入手方法や特定細胞加工物の製造方法等を加味し、検討対象となる医療技術のリスクについて、慎重に検討すべきである。
    - ・ 他家細胞を用いた医療技術その他の再生医療等技術について、リスク分類を見直すことが妥当か、当該医療技術のリスクを考慮し慎重に検討すべきである。
- **他家間葉系幹細胞（MSC）での検討（特別研究班、ワーキンググループ）**
  - ・ 国内外で数製品が既に薬事承認されている。
  - ・ 一方で、臨床研究・治験としては、ほとんどが探索相（Phase1-2）である。
  - ・ 再生法下で実施された臨床研究は3件だった。
  - 個別の製品化のプロセスにおいて科学的知見が集積しているが、全般的に再生法において第1種のリスク分類を見直すに当たっては、「他家MSCを利用した技術」に関しては十分な知見が集積したとまでは言えない。
- **第三回ワーキンググループで出された意見**
  - ・ 一般論としての知見なのか、個別の細胞培養加工施設に限っての知見なのか。
  - ・ 科学的知見には、リスク要因（造腫瘍性、免疫原性、感染等）、投与部位・投与方法等、様々なものがあり、具体的には、こういった内容の、どの程度の科学的知見が必要か検討してはどうか。
  - ・ 特定の細胞加工物が、一度第一種再生医療等技術として承認された場合に、違う疾患に対して同じ投与方法で再度審査を行う際には、リスク分類を下げる等の手当が可能ではないか。



### ■ 再生法施行5年後の見直しに係る検討の中間整理（令和元年12月）

#### （2）再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直し（ii）その他の再生医療等技術について③今後の対応の方向性

- ・ 現在得られている知見や法の運用状況に照らして、法の適用除外範囲や再生医療等技術のリスク分類が適切であるか、各リスク階層の手続が適切であるかについて、当該技術のリスクと手続に係る負担等を比較衡量しつつ、専門的な見地から検討すべきである。

### ■ リスク評価の見直しについての検討（特別研究班、ワーキンググループ）

- ・ 再生医療の研究や診療の実態を踏まえると、対象臓器、投与経路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。
- 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べきである。

### ■ 第三回ワーキンググループで出された意見

- ・ どのような知見を、真正性を担保した上でどのように集め、いかに解析するか提言ができないか。
- ・ 臨床研究であれば論文を書き、メタアナリシスをするといったことが可能だが、自由診療の場合には、少ない人員で行っているところもあり、負担を過度にはかけない配慮も必要である。
- ・ 細胞による構造形成やオルガノイドといった、新たな技術の視点を考慮した検討も加えてはどうか。

## 論点 1. 集積すべき科学的知見の対象及び内容について

- ・ 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
- ・ 再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討

## 論点 2. 新たな再生医療等技術の審査の視点：構造物やオルガノイドについて

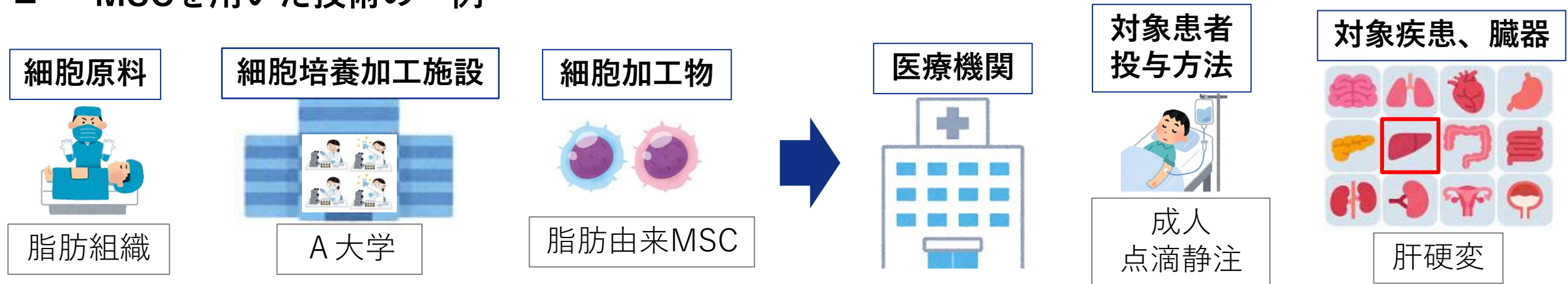
# 論点1. 集積すべき科学的知見の対象及び内容について

## ■ 議論の前提

1. 様々な細胞加工物を利用した技術がある。
2. 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、対象臓器ごとに異なり、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。
3. そのため、将来的に、リスク分類に資する知見が集積した段階で、改めて、リスク分類の考え方を検討する（※1）。

※1. 再生医療等技術のリスク分類の考え方の検討の議論の整理（案）（p.5）

## ■ MSCを用いた技術の一例



### 【集積できる科学的知見の例】

脂肪由来MSCそのもの、A大学で作製された脂肪由来MSC、A大学で作製された脂肪由来MSCで点滴静注されるもの、A大学で作製された脂肪由来MSCで肝硬変を対象として点滴静注されるもの 等

## ■ 議論いただきたい点

1. 様々な細胞加工物を利用した技術がある中で、科学的知見を評価するために、どういった情報を集積すれば良いか。

例) ・ 使用する細胞加工物の視点

- 1) 細胞原料 (例: 原料となる細胞の種類等)
- 2) 細胞加工物 (例: 感染性、造腫瘍性、免疫原性等)
- 3) 細胞培養加工施設 (例: 構造設備等)

・ 提供する技術の視点

- 1) 対象患者 (例: 年齢、重症度等)
- 2) 対象疾患、臓器 (例: 脳梗塞、肝硬変等)
- 3) 投与方法 (例: 静脈注射、関節注射等)

2. 集積した情報について、将来的に検討するのに必要な科学的知見の水準について、一定の指標を示すことは可能か。

### ■ 再生医療等技術における形状の実例

#### 1. 細胞シート

「網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究」

第1種再生医療等技術。HLAホモ接合体ドナーの同種iPS細胞から、視細胞を含む立体的な構造の網膜シートを作製し、網膜色素変性症患者へ移植する。

#### 2. 細胞塊

「難治性重症心不全患者を対象とした同種iPS細胞由来再生心筋球移植の安全性試験」

第1種再生医療等技術。HLAホモ接合体ドナーの同種iPS細胞から、微小心筋組織（心筋球）を作製し、重症心不全（拡張型心筋症による収縮性心不全）患者へ移植する。

#### 3. 管状構造物（血管）

「スキャフォールドフリー自家細胞製人工血管を用いたバスキュラーアクセスの再建」

第2種再生医療等技術。自家皮膚由来線維芽細胞を培養し、バイオ3Dプリンタを用いて細胞だけでできた人工血管を作製し、維持透析患者の血行再建手術に用いる。

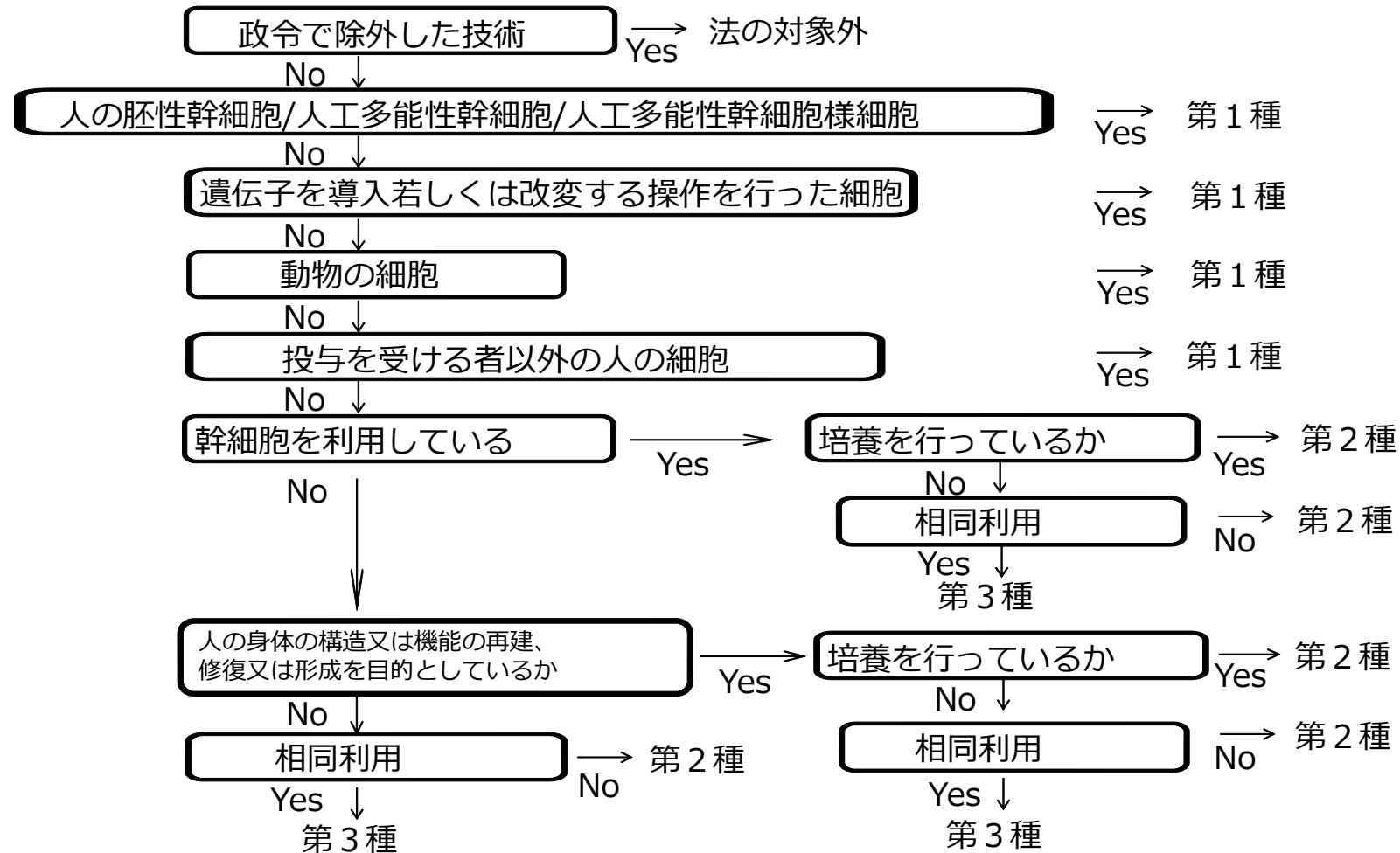
#### 4. オルガノイド

「尿素サイクル異常症に対するヒト肝臓オルガノイド移植治療法の開発」

AMED再生医療実用化研究事業。ヒトiPS細胞から分化誘導した肝前駆細胞、間葉系幹細胞、血管内皮細胞の3種類を混合培養して、肝臓の代謝機能を有したヒトiPSC肝臓オルガノイドを開発。尿素サイクル異常症に対する根治治療である肝移植までのブリッジ治療法としてのiPSC肝臓オルガノイド移植の確立を目指している。

## ■ 現状のリスク分類

1. 再生法におけるリスク分類は、細胞の特性、遺伝子操作、培養、相同利用等を考慮してされている。
2. 構造物やオルガノイドは1種か2種になりうる。
3. 法律施行規則の一部を改正する省令（令和2年厚生労働省令第131号）で遺伝子を改変する操作を行った細胞を用いる医療技術等が追加された。



### ■ 議論いただきたい点

今後の研究の進展等をふまえ、どのような観点でリスクを評価したら良いか。

(検討の視点)

1. どのような構造物を対象とするか。

- ・ 細胞シート
- ・ 細胞塊
- ・ 構造物
- ・ オルガノイド

2. 通常の細胞加工物に比べて、想定されるリスクは何があるか。