

「再生医療等安全性確保法におけるリスク分類の見直しに資する調査研究」 (令和6年度 厚生労働科学特別研究事業) における細胞外小胞等に対する調査について

研究代表者 岡田 潔

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 再生医療等支援室 副室長

一般社団法人日本再生医療学会 常務理事

再生医療等安全性確保法施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ概要

1. 医療技術等の変化への対応

(2) 再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直し

(i) ゲノム編集技術について

- ゲノム編集技術を応用した技術をはじめとする関連技術も含め、認定再生医療等委員会における審査の際の考え方等の具体的なリスクの評価方法について検討すべき。

(ii) その他の再生医療等技術について

＜リスク分類・適用除外範囲の見直し全般について＞

- 再生医療等技術のリスク分類については、将来的に科学的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べき。

＜特に検討を行うべき再生医療等技術について＞

- 医薬品医療機器等法に基づき適応症を含む承認を取得し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、再生医療等安全性確保法の適用範囲から除外すべき。
- 保険収載された第 1 種再生医療等技術に関しては、事前に本部会委員と事務局により書類を確認し、指摘事項が修正されたことを確認した後、速やかに本部会長及び部会長代理に報告し短縮通知の発出を行い、直近の部会開催において当該処理をした計画について報告すべき。
- 他家間葉系幹細胞を利用した医療技術については、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、再生医療等安全性確保法の下で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られる手続の見直しを検討すべき。また、既に承認されている同種由来再生医療等製品の適応外使用等の部会審査については、保険収載された第 1 種再生医療等技術と同様の手続緩和の枠組で対応可能か、個別の技術について事務局と本部会委員とでその都度判断し、手続緩和を検討すべき。
- エクソソーム等は、細胞断片として整理されるものであり、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医療等安全性確保法の対象とはせず、今後の医療技術の進展を踏まえ、必要に応じ検討すべき。

エクソソームに関する定義や考え方の現状

令和 5 年 1 月 17 日

科学委員会報告書「エクソソームを含む細胞外小胞 (EV*)」を利用した治療用製剤に関する報告書」の掲載について

本報告書は、科学委員会の下に設置されたエクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する専門部会において、EV 研究に基づいた治療用製剤の品質・安全性等の考慮事項について、2021 年 8 月から 2022 年 9 月にわたり検討を行ってきた結果を、2022 年 12 月の科学委員会の確認を経て、報告書としてまとめたものです。エクソソームをはじめとする EV は、内包する生理活性物質を介して細胞間情報伝達を担うと考えられています。組織修復を担う間葉系幹細胞 (MSC) のパラクライン効果の一部は EV に由来するとの報告から、骨髄、脂肪、臍帯由来 MSC の EV が、細胞を用いない次世代の治療ツールとして注目を集め、その実用化が期待されています。海外では人工内耳装着による副反応の炎症を抑える目的として内耳に臍帯由来 MSC の EV を添加する臨床試験などが実施され、国内においても臨床応用を目指した開発が進んでいます。

これを受け、EV 研究に基づいた治療用製剤の品質及び安全性に関する考え方を整理しておく必要があるとして、科学委員会において検討が行われました。具体的には、レギュラトリーサイエンスの観点から、ウイルス等の感染因子に対する安全性評価、活性成分の品質特性の理解、製造における恒常性の確保、生産工程管理、非臨床試験の評価戦略、臨床試験上の留意事項を論点として検討しています。

本報告書は、PMDA における EV 研究に基づいた治療用製剤の審査・相談業務等に役立てるとともに、EV 研究に基づいた治療用製剤の開発をされる方々にも参考としていただきたいと思います。

* エクソソームは、種々の細胞から分泌される脂質二重膜構造を持つ小胞。血液、唾液、尿、脳脊髄液等の体液や細胞培養液中に存在する。細胞外小胞 (extracellular vesicles: EV) の一種。

The Japanese Society for Regenerative Medicine
Nihonbashi Life Science Building
2-3-11 Nihonbashi-Honcho, Chuo
Tokyo 103-0023, Japan

一般社団法人日本再生医療学会
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-3-11
日本橋ライフサイエンスビルディング

www.jsrm.jp | secretariat@jsrm.jp
Phone +81 (0)3-6262-3028
Fax +81 (0)3-6262-3029



JSRM

2023 年 10 月 27 日

再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直しに関する提言

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「再生医療等安全性確保法」という。）は、その附則第 2 条で「政府は、この法律の施行後五年以内に、この法律の施行の状況、再生医療等を取り巻く状況の変化等を勘案し、この法律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」ことを規定している。令和 4 年 6 月 3 日に厚生科学審議会再生医療等評価部会によって「再生医療等安全性確保法施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ」（以下「とりまとめ」という。）が提出されている。一般的にエクソソームを含む細胞外小胞 (Extracellular Vesicles: EVs)（広義には培養上清も含む）について、急速な勢いで発展する再生・細胞治療の現状を鑑み、EVs を今回の見直しの対象とし、再生医療等安全性確保法の対象とすることを提言する。

本会では、今後進むエクソソーム治療の健全な発展のため、2021 年 3 月 10 日に「エクソソームの調製・治療に関する考え方」を発表し、また、その英文版の Position Paper を Regen Ther. 2022 May 19;21:19-24. PMID: PMC9127121. に発表してきた。その中では、原材料になる細胞の確保、細胞からエクソソームの抽出方法の標準化、また安全性、有効性確保の上でのリスクの明確化、制度からなる科学的な治療の根拠を下にした法規制の整備の重要性を提言してきた。

「とりまとめ」は 2020 年度に実施された厚生労働省特別研究班「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」（以下「見直し研究」という。）での議論が基盤となっている。今回、本提言を作成するにあたって、現時点で当学会における EVs の議論を基盤として「見直し研究」の検討を行った。

まず、EVs が再生医療等安全性確保法の対象として検討するに値するかという点について、「見直し研究」においては「細胞」ではなく「細胞断片」として整理され、細胞加工物という概念には当てはまらないこと、また、EVs は最終的なヒトへの投与の際の投与物としての概念が、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結論づけている。

EVs が持つ表面抗原の状態などから鑑みて、細胞断片として取り扱うことは妥当性があるが、細胞が産生する抗体医薬のように最終製品は一意に定まらず、産生細胞の起源や培養条件といった由来細胞の持つ特性とリンクする形で性質の差となって現れることが理解されてきている。また現在 EVs 製品の多くは、標準化された取り扱いが確立しない中で、バイアルなどに封入されて出荷されたのち、各医療施設において生理食塩水などで懸濁し、注射や点滴などの剤形での投与が一般的となっている。こうしたことから、EVs は再生医療等安全性確保法第二条 4 で「人又は動物の細胞に培養その他の加工を施すこと」と規定される細胞加工物の範疇として扱うことが可能であると考えられる。

細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンス（第 1 版）

2024 年 4 月 30 日

座長	寺井崇二
メンバー	阿曾沼元博 落谷孝広 紀ノ岡正博 佐藤陽治 高橋有己 飛田護邦 星野歩子
書記	土屋淳紀
オブザーバー	岡田 潔

一般社団法人日本再生医療学会

協力：日本細胞外小胞学会

再生医療等安全性確保法におけるリスク分類の見直しに資する調査研究

<研究全体の目的>

本研究は再生医療等技術のリスク分類の考え方について、リスク分類の変更あるいは法からの適用除外、さらには新たな再生医療等技術が出現した際のリスク分類の判定方法等にかかる基準について、再生医療関連領域の研究状況等を含めて調査研究を行うものである。

なお、リスク分類の考え方を検討するに当たっては、現に提供されている再生医療等の安全性をどのように評価するかについて併せて検討する必要があることから、法に基づき実施されている疾病等報告制度や定期報告を適切な活用という観点も踏まえて検討するとともに、海外におけるリスク分類や規制の適用除外の考え方、また諸外国で既に臨床応用されている新規の再生医療等に関連する技術の開発状況も踏まえて検討することとする。