

令和7年度 厚生労働行政推進調査事業補助金 (厚生労働科学特別研究事業)

再生医療に関連した新技術領域に関するリスク評価
および妥当性評価のための総合的研究

中間報告

研究代表者 岡田 潔 (日本再生医療学会 常務理事)

1. 調査の背景

本調査では、細胞の分泌物を法の対象とする場合の論点整理とリスク分類の考え方、再生医療等のリスク評価の考え方（バクテリオファージ、mRNAを用いた自家細胞）、妥当性評価指標の基礎調査（妥当性評価指標の考え方・指標案）、特定核酸等の計画記載事項の検討について議論を行った。

中間報告においては、有識者の見解を基に、細胞の分泌物を法の対象とする場合の本研究班内での論点整理を報告する。

2. エクソソーム研究および現状の課題について

<有識者①見解>

・エクソソーム研究の歴史

1957年にMVB（Multivesicular Body：多胞体）が報告され、1996年にB細胞由来エクソソームの抗原提示能が示された。2010年にはエクソソームRNAの機能性が実証され、2012年に国際細胞外小胞学会（ISEV）、2014年に日本細胞外小胞学会（JSEV）が設立された。

現在は診断、DSS（Decision Support System）、化粧品など多分野に応用が広がり、産業化が加速している。

・臨床開発の現状と社会的課題

EV（細胞外小胞）を用いた臨床研究は増加しており、本年は100件近くに達するとされるが、主要国においても薬事承認例はない。診断分野では尿中エクソソームを用いた、前立腺がんIVD（In Vitro Diagnostics：体外診断用医薬品）が承認されている。GMP対応のEV製造装置は限られており、DDS応用では安全性評価が重要な課題となっている。

2. エクソソーム研究および現状の課題について

<有識者②見解>

- **法規制整備に対する提言**

科学的根拠に乏しい自由診療としての「エクソソーム治療」が増加しており、社会的信用の低下が懸念される。培養上清等をEVと称して投与する事例も見られ、副作用リスクへの懸念がある。

EVの製品化を見据えた際、法規制との関係について一定の整理が必要ではないかとの意見があった。

- **間葉系間質細胞（MSC）とEV**

MSCの効果は投与条件や製造の安定性、疾患状態に依存すると考えられており、QbD（Quality by Design）を踏まえた適切な臨床試験デザインが重要である。

MSC由来EVは多様な疾患での有用性が注目され、市場は年率30%超で拡大し、2025年に約3億USD、2032年に約20億USD規模と予測されているが、薬事承認例は未だない。

2. エクソソーム研究および現状の課題について

＜有識者②見解＞

- **社会的課題と国内外での動向**

日本再生医療学会は2021年にエクソソーム等の考え方を整理し、PMDAは2023年にEV治療用製剤に関する報告書を公表した。さらに2024年4月にはJSRMが臨床応用ガイダンスを示し、疾患別ファンクショナルアッセイやリスク評価を推奨した。

2. エクソソーム研究および現状の課題について

・ 研究班内における質疑・議論

製品化にはQbDによる品質設計が重要であり、EVは適切な精製により有害事象リスクを低減し得るが、投与実態の把握は不十分である。

エクソソームは粒子特性や表面マーカー等により一定の定義が可能で、成分解析も可能である。安全性確保ではEV自体より製造過程の管理が重要であり、MSCや培養上清を含めた製造プロセスの標準化と規制の整理が課題であるとの意見があった。

3. 再生医療等におけるEV製造と品質について

＜有識者③見解＞

- **細胞加工物類似技術製造に関する基本観点**

EVの無菌性は細胞加工物と同等レベルが求められ、CQA（重要品質特性）が不明瞭であることから、工程の安定化と品質の明確化を並行して進める必要がある。

EVは一度工程が乱れると回復しにくい特性を有するため、QbDの導入が重要である。

- **EV製造プロセスの全体像と要素技術**

EV製造は原料細胞選抜から分注・保管まで複数工程で構成され、各工程に課題が存在する。

スケールアップの各段階にも技術的課題が残り、EV規格の定義が不明確な現状では、分析技術が先導しなければCQAは確定しない。

3. 再生医療等におけるEV製造と品質について

＜有識者③見解＞

- **製造工程からみた提言**

機能設計の前倒し、分析技術の強化、ポテンシーアッセイの確立が最優先課題である。

QbDおよびPAT（Process Analytical Technology）に基づき、QTPP（品質目標製品プロファイル）から変更管理までの開発ドキュメントを段階的に整備する必要がある。

- **AMED研究班における取組の概要**

AMED研究班では、特性解析法の開発、MSC由来EVの特性指標探索、薬理・動態評価を行い、天然型EVの品質確保に関するガイドライン案を策定した。

臨床試験の大半は天然型EVであり、製造では上流細胞の種類や下流精製法（TFF（タンジェンシャルフローろ過）等）に応じた最適化が必要とされている。

3. 再生医療等におけるEV製造と品質について

＜有識者④見解＞

- **製造工程における課題と品質管理**

製造工程では細胞老化、がん原性、ウィルス安全性が課題となり、QTPPからCQAへの管理戦略はICH Q9を基本として検討される。

- **製造工程における合意形成の要点**

EVは未確定因子が多く、工程標準化には特性解析の強化が前提となる。
天然型を先行整備し、改変型は用途別に位置づけを整理した上で、
MoAの解明度に応じたポテンシーアッセイとQbDを適用することが重要である。

3. 再生医療等におけるEV製造と品質について

- 研究班内における質疑・議論

EVの特性解析技術および目的成分のみを取得する製造技術はいずれも開発途上であり、現時点では有効性の実証が最も不足している。

一般的な工程内ウイルスクリアランス（ICH Q5A準拠）はEVには適用しづらく、原料バンクをウイルスフリーとする対応が一案とされる。

低分子医薬品と同等の厳密なQbD適用は現実的ではなく、EVではリスクベースの管理が妥当である。

EVの抽出・精製では不純物やウイルスの除去が困難なため、原料管理および工程内試験・品質管理の重要性が高い。

4. 現在の再生医療の取り組みと現状について

＜有識者⑤見解＞

• 再生医療等安全性確保法を取り巻く状況

再生医療等安全性確保法は第1～第3種に区分されて運用されているが、第2種・第3種では不適切と考えられる事例が報道され、運用上の課題が指摘されている。

認定再生医療等委員会についても、独立公正性や科学的根拠の不足が問題とされている。

細胞培養加工施設の実地インスペクションの明確化や製造・品質管理を含む審査体制および監督体制の強化が求められているとの意見があった。

4. 現在の再生医療の取り組みと現状について

＜有識者⑤見解＞

・データベース（REAP）による検証型診療

2024年の日本再生医療学会のYOKOHAMA宣言では、妥当性のない医療を念頭に「検証を伴う再生医療」を明確化し、無検証診療との区別と検証の必要性が述べられた。再生医療等に関するデータベースとしてNRMD-PMS、NRMD-CR、REAPが整備されており、これらを活用した検証型診療の推進が重要との意見であった。

・再生医療等安全性確保法に対する意見

有識者から、認定再生医療等委員会の審査・監督強化、重篤な有害事象に対する横断的な検証体制、無予告を含む実地インスペクションの導入が必要と考えられるとの意見があった。また、レジストリ等への登録を徹底し、自由診療においても検証を進めるとともに、エクソソーム等の直接投与製剤を安全確保法の枠組みで管理することが求められることについても言及があった。

4. 現在の再生医療の取り組みと現状について

＜有識者⑥見解＞

- **再生医療等製品の運用の一例について**

自家培養表皮は1985年に国内で患者に使用され、現在「ジェイス」は再生医療等製品として承認されている。

受入検査・工程内試験・出荷試験による品質保証体制の下、GCTP運用を継続し、長期にわたり定期的な査察を受審している。自由診療下では瘢痕治療への応用も進められている。

- **EVの規制的枠組み・法的位置づけ**

安確法見直しにより核酸が対象に含まれる方向性が示され、EV中のmiRNA等を踏まえた整理が必要である。

現状、EVは安確法の対象外であり、今後の取扱い方針や薬機法との整合性、認定再生医療等委員会の審査体制強化が課題である。

製造・品質管理に関する最小要件についても合意形成が不足している。

4. 現在の再生医療の取り組みと現状について

・ 研究班内における質疑・議論

医療・製造・法規を横断的に理解する人材育成が追いついておらず、大学・ベンチャー・CDMOを含めた体系的な育成枠組みの整備が急務である。

エクソソームや培養上清も高度な製造工程・品質管理で運用すべきであり、安全確保法の製造工程規制の見直しと対象範囲拡大、実地精査体制の強化が求められる。現行の安全確保法では投与時品質が制度的に担保されず、出荷時品質への依存が課題である。

他家EVは培養医薬品の考え方で一定の安全性確保が可能と考えられる一方、自家EVはリスク評価が複雑であり、既存前例を参照した制度設計が必要である。

EVは法的枠組みに位置づけて実態把握とリスク調査を可能とし、投与直前の製品状態を評価できる評価系と基準の共有が規制と産業化の前提となる。

5. 中間報告のまとめ

- EVおよび培養上清の法的位置づけ

EVおよび培養上清は、人へ直接投与されうる現状を踏まえ、再生医療等安全性確保法の対象とすべきとされた。

EVは最終投与物として一定の定義付けが可能である一方、未承認・未検証のまま医療提供されるリスクが存在し、培養上清をEVと称して投与する事例も指摘されている。

細胞由来で細胞以外の加工物のうち、製造工程に感染因子の不活化・除去工程を含まないものを法律の対象とすることが妥当であり、実態把握とリスク調査を可能にすることが必要とされた。

5. 中間報告のまとめ

- **製造管理に関する検討の必要性**

EVはCQAや作用機序、疾患別ポテンシーアッセイが未確立であり、現段階では品質規格や管理戦略の確立が困難である。

QbDおよびプロセス解析技術に基づき、QTPPから変更管理に至る開発ドキュメントを段階的に整備するとともに、特性解析・機能評価・ポテンシーアッセイの高再現性確立に向けた詳細な検討が必要とされた。

- **再生医療等安全性確保法の運用上の課題**

現行制度では、認定再生医療等委員会の実効性、CPCにおける実地監査の不足、重篤な有害事象の検証体制、自由診療を含むデータベース活用、ならびに投与時品質がGXPで担保されず出荷時品質に依存している点が課題として整理された。