

令和6年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働省科学特別研究事業）
総括研究報告書

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
研究代表者 岡田 潔 日本再生医療学会 常務理事

研究趣旨：

本研究において、再生医療等製品の適応外使用の可能性評価、再生医療等安全確保法におけるリスク分類の見直しに関する現状調査と議論、再生医療に関する海外（韓国と台湾）の規制動向調査、医療機関からの疾病等報告・定期報告の様式の見直し案の検討を行った。CAR-T療法やウイルス療法は将来的に適応外使用の可能性が考慮される一方で、再生医療等製品特有のリスクが存在するため安確法の適応除外の範囲については慎重な対応の必要性が確認された。リスク分類の見直しについては、同種死体臍島移植は急ぎ現在の分類変更を求める意見は乏しい一方で、投与プロトコルの規格化等による審査手続きの簡略化等の必要性が指摘された。間葉系幹細胞については、引き続き慎重な対応が必要であり、現時点ではリスク分類の見直しは行わず、今後も症例を蓄積し、適用のあり方を見極めることの重要性が確認された。細胞外小胞（EVs）については、ヒトへの有効性や安全性に対するエビデンスが乏しい中で一部の自由診療において「エクソソーム療法」と銘打った治療の実態を懸念する意見が多く認められた。EVsは安確法の対象である細胞加工物と同等程度の品質・安全性の管理等が求められることを確認した一方で、安確法を含めた適切な方法による規制の対象と位置付けるかどうかについては引き続き議論の必要性が確認された。新規技術として、オルガノイドは、複雑な機能を有する組織として細胞とは異なる特有の性質を考慮しつつ安全性、製造、保存方法について知見を集積するとともに引き続き検討の必要性があるとの意見となった。ゲノム編集技術は、新規技術に対する新たに懸念すべき安全性へのリスクが報告されているわけではないが、引き続き既知のリスクに対する長期的な安全性を評価するとともに、ゲノム編集技術に特有の課題（生殖細胞に対する影響や受精胚に対する治療など）についても引き続き慎重な議論の必要性が確認された。

研究分担者

寺井崇二	新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野・教授
八代嘉美	藤田医科大学 橋渡し研究支援人材統合教育・育成センター・教授
梅澤明弘	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 研究所・所長

紀ノ岡正博	国立大学法人 大阪大学大学院工学研究科 生物工学専攻・教授
森尾友宏	国立大学法人 東京科学大学 高等研究院・特別教授
飛田護邦	学校法人順天堂 順天堂大学 革新的医療技術開発研究センター・ 先任准教授
松本 潤	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部・審査役
佐藤陽治	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部・部長
渡部正利喜	株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング 新規事業部・ マネージャー
森田貴義	国立大学法人 大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院 産学連携・ クロスイノベーションイニシアティブ・講師

A. 研究背景・目的

再生医療等安全性確保法（以下、「安確法」という。）は、その施行以降、特定細胞加工物を製造する医療機器が薬事承認を受けるに至っていること、再生医療等の研究の進展等により、再生医療等に伴うリスクの程度等が明らかとなってきたこと等から、現行のリスク分類や法の適用除外範囲が妥当ではない可能性があるとの指摘がなされており、令和4年6月に厚生労働省が公表した「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」においては、「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である」とされた。

そこで、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安確法からの適用除外、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、再生医療等関連領域の最新の研究状況等を含めて調査研究を実施する。

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、安確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、諸外国ですで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。

また、現在既承認の再生医療等製品について国内外の適応拡大の動きを含めた製品の開発状況やこれまでに知られている適応外使用の事例について調査を行うことで、それら製品における今後の適応外使用の可能性についても検討する。

上記を踏まえて特に以下の点について議論を行い、本研究班での見解を提示することを目的とする。

- 1) 再生医療等製品の適応外使用の可能性を考慮した適用除外の基準の策定
 - i) CAR-T 療法

- ii) ウイルス療法（デリタクト®注）
 - iii) 間葉系幹細胞（テムセル®HS 注）
- 2) リスク分類の見直しに必要な情報の整理と今後の検討
- i) 同種死体臍島細胞移植
 - ii) 他家間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cell: MSC）
 - iii) 細胞外小胞（エクソソームを含む）や細胞培養上清液
 - iv) 新規技術（オルガノイドやゲノム編集技術を用いた治療）
- 3) 再生医療に関する海外（韓国と台湾）の規制動向調査
- 4) 医療機関からの疾病等報告・定期報告の様式の見直し案の検討

B. 研究方法

安確法におけるリスク分類の考え方について、1. 適用除外やリスク分類の変更に必要な基準を判断するに当たって必要な情報の整理、2. 必要な情報を収集するための手段、3. 情報収集にあたって必要な制度の見直し等についての3本の柱を中心に検討し、4. 研究のとりまとめを実施する。

1. については既存技術や新規技術に関して、海外の規制や臨床研究開発状況等を我が国と比較して現状把握し、判断基準としてどのようなエビデンスが必要か検討する。

2. については、現在の安確法の下で実施されている疾病等報告や定期報告について、リスク分類の見直し等に必要な情報の収集可能性を検討し、他の取り組みなどの必要性の有無も検討する。

3. については、1. で検討された手段の実施に当たり、現状の制度上の課題整理と、制度の見直しが必要である場合はどのような見直しが必要か検討する。

また、適応外使用に必要な基準の策定を検討するにあたり、信頼性の高い国内の診療ガイドラインにおいて推奨されている用法等であること、上記の推奨の根拠となるエビデンスにおいて、日欧米等の先進国における比較試験の治験で有意差をもって日本人の有効性及び安全性が示されていること、日常診療で予期せぬ重大な副作用の報告がなく実施されていること、これら3点を満たす再生医療等技術が存在しているのか、存在しない場合、将来的にどのような技術が上記基準を満たす可能性があるか、再生医療等の特性に照らし合わせて上記基準は適用除外の判断基準として現実的か、付加的に再生医療等の特性を踏まえ基準として考えるべき観点はあるかについて検討する。

研究方法は、公知情報（国内外のガイドライン等）、国内外の研究・治療の進展状況、海外の主要な規制当局の動向を調査し、必要に応じて有識者（再生医療等の実施者、認定再生医療等委員会の委員経験者、患者団体、新規技術の専門家、規制当局関係者、ベンチャーキャピタル（VC）等の投資家、アカデミア等）へヒアリングを行い、報告を取りまとめる。

C. 研究結果

1) 再生医療等製品の適応外使用について

現在すでに承認されている再生医療等製品の中で、現時点で適応外使用の可能性が考慮される治療として「CAR-T 療法」、「ウイルス療法」、「テムセル[®]HS 注の小児適応外使用」に焦点を当てて検討を行った。

i) CAR-T 療法について

【研究者からの発表内容】

<治療の現状>

・ CAR-T 療法の原理と開発の経緯

CAR-T 療法は 1989 年にイスラエルの Zelig Eshhar 博士らにより、がん抗原特異的モノクローナル抗体から作製した細胞外ドメインを T 細胞活性化シグナル伝達分子に繋ぐ人工的な抗原受容体であるキメラ型抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) 遺伝子を導入した T 細胞を用いて、がんに対する新たな治療法が考案された¹。開発当初 CAR を搭載した T 細胞を作製したが生体内での増幅・生存不良となることが判明し、第二世代の CAR-T 細胞として、細胞内のシグナル伝達領域の共刺激因子を改良したものが開発され、生体内での増幅や生存効率の上昇と治療効果が認められ、製品開発が進められた。2015 年には日本を含めた国際共同研究である ELIANA 試験や JULIET 試験を経て、2017 年 8 月にチサゲンレクルユーセル (商品名: Kymriah[®], Tisa-cel) が米国で承認され、2019 年 3 月には本邦でも承認された²。

・ 治療の現状

現在世界では 6 製品 (Kymriah[®], Yescarta[®], Tecartus[®], Breyanzi[®], Abecma[®], Carvykti[®]) が承認されており、そのうち Tecartus[®]以外の 5 製品は日本でも承認されている。Kymriah[®], Yescarta[®], Tecartus[®], Breyanzi[®]は CD19 を、Abecma[®], Carvykti[®]は BCMA (B cell maturation antigen) を標的とし、国内における適応疾患は、それぞれ再発性あるいは難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (Kymriah[®])、大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Kymriah[®], Yescarta[®], Breyanzi[®])、マントルリンパ腫 (Tecartus[®])、濾胞性リンパ腫 (Kymriah[®], Breyanzi[®])、多発性骨髄腫 (Abecma[®], Carvykti[®]) とされている。現在承認されている全ての製品は自家由来の T 細胞を加工して作製されている³。

投与数は世界でも年々増加しており、日本においても投与実施施設は 2021 年 4 月では Kymriah[®], Yescarta[®], Breyanzi[®]がそれぞれ 22、0、0 施設だったが、2024 年 3 月にはそれぞれ 47、25、21 施設と増加し、CAR-T 療法の実施数も 2019 年の承認から 2023 年 7 月時点で累計 850 件ほどと増加の一途を辿っている^{4,5,6}。

治療対象となっている疾患の大半は非ホジキンリンパ腫であり、年間 50 件ほどが急性リンパ芽球性白血病に投与されている。2022 年からは多発性骨髄腫への使用も広がりつつある。治

療を受ける患者層についても、承認当初は 70 歳未満で造血幹細胞移植歴のある患者が多数を占めていたが、2023 年には 70 歳以上が 2 割以上を占めるようになり、また非ホジキンリンパ腫・急性リンパ芽球性白血病ともに 7 割以上が造血幹細胞移植歴のない患者と、治療を受ける患者層も年々変化しつつある⁷⁾。

・有効性と安全性について

過去の多施設共同研究において、CAR-T 療法における再発難治高悪性度 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性リンパ性白血病、多発性骨髄腫に対する奏効率は、それぞれ 40-54%、67%、71-81%、73-98%と報告されている。現在リアルワールドデータによる奏効率も明らかになってきているが、過去の臨床研究結果と同じような成績が示されている⁸⁾。

CAR-T 療法における有害事象としては、サイトカイン放出症候群 (CRS)、免疫細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)、遷延性血球減少、低 γ グロブリン血症、腫瘍崩壊症候群 (TLS) などが知られている。Kymriah[®]においては有害事象の発生頻度として、CRS は 60%、ICANS は 11%、血球減少症としては白血球減少症 26%、リンパ球減少症 29%、血小板減少症 30%及び貧血 11%、低 γ グロブリン血症は 21%、TLS は 2%と報告されている⁹⁾。

上記のような有害事象が報告されている一方で、CAR-T 療法では治療関連死亡が少ないことも指摘されている。リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植後の治療関連死亡は 1-5 年で 23-56%と報告されているが、CAR-T 療法については JULIET 試験では 93 名中 0 名、ZUMA-1 試験では 101 名中 3 名、TRANHLL001 研究では 269 名中 7 名と報告されている⁷⁾。

<現在の課題と新規技術開発の状況>

有効性が期待される CAR-T 療法だが、治療経過中に治療標的である CD19 が腫瘍内で陰性化することによる再発の問題、CD19 や BCMA を発現しない腫瘍や固形腫瘍への応用、安全性 (on-target/off-tumor の問題)、高コスト (日本円で約 3,260 万円の費用¹⁰⁾、製造失敗 (out-of specification: OOS) の問題などが課題となっている。また、運用面においても、CAR-T 細胞を製造する期間はおよそ 6 週間と安定してきている一方で、CAR-T 療法を受ける患者数の増加で各実施医療機関が対応しきれなくなり、投与施設において製品が届いているにも関わらず適切なタイミングで投与することができない問題なども発生している。

OOS は、患者の細胞から製品を製造する点で、原材料が患者背景に強く影響を受けてしまうことによりある程度一定数生じてしまうことになる。しかし制度上 OOS は通常の治療として投与することができない建付けとなっており、患者の治療という観点、医療コストという観点それぞれで大きな問題となっている。

コストについては、より安く簡単に製造できる方法が検討されているが、現状は全ての製品が自家の細胞を用いた治療であるが、他家 (同種) 移植による CAR-T 療法を実現させる研究も進められている (ユニバーサル CAR-T として 4 つの治験が実施されている¹¹⁾)。他家移植が可能となれば、先ほどの OOS についても個々の患者背景の影響を受けることがなくなるため

より安定した製造が可能となることが期待されている。

安全性については、正常組織を攻撃せず標的だけを攻撃する CAR-T 細胞が理想的であり、腫瘍細胞のみに発現しているような標的分子が探索されている。今製品となっている CD19 や BCMA は B 細胞に特異的な膜蛋白であり、治療の結果 B 細胞自身除去され抗体産生に影響したとしても、 γ グロブリン投与で対処可能であり、安全性を担保しやすい治療標的と考慮されている。また、CAR-T 細胞自体も標的に対する攻撃能力に関して、細胞死誘導遺伝子の導入、抑制性 CAR の開発によるブレーキ機能の搭載、二つの抗原がそろって初めて作用する Dual antigen system のようなアクセル機能を調整する技術などの開発が進められている¹²。

比較的高い奏効率が期待される CAR-T 療法ではあるが、標的蛋白が陰性化した細胞によるエスケープ現象や CAR-T 細胞自体が投与後に体内で長く生存できない点で作用が持続せず再発を許してしまうなど、抗腫瘍効果を維持するための開発も進められている。特定の抗原だけに縛られないようにするために T 細胞だけではなく、NK 細胞など自然免疫細胞に CAR を搭載させた細胞治療も開発されており、治験の数も年々増加している。加えて、複数の抗原に応答することができる CAR の開発も進められいくつかの治験も実施されている。生体内で CAR 導入細胞が長期生存できるような次世代 CAR の開発も進められている。固形腫瘍に対する CAR-T 療法の可能性も期待されているが、現時点では明確に有効性を発揮できるような治療コンセプトは登場しておらず、開発にはまだ時間がかかるものと考えられている。

【文献調査内容】

＜適応拡大と適応外使用の可能性＞

現在承認されている CAR-T 療法に関して、諸外国ではごく少数ではあるものの慢性リンパ性白血病に対する適応外使用の報告が認められたが、情報が乏しくその有効性、安全性について正確な状況を把握することができなかった。また、本邦においては、小児科領域では少なくとも適応外使用例はほぼなく、小児以外の領域でも適応外使用例の報告として明確に把握できるものは認められなかった。

将来的には、理論上 CAR-T 療法は現在適応となっている疾患以外の血液腫瘍に対しても十分有効な可能性が考慮され、そのような疾患への適応外使用の可能性や適応拡大の動きが出てくる可能性は十分予想される。固形腫瘍に関しては期待が大きく開発も進められているが、現在製品化している製剤がすぐに使用される状況にはなく、実際の治療として新たに登場するのはさらなる研究が必要であると予想されている。

現在 CD19 を標的とした CAR-T 療法を全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症などの膠原病患者へ少数例実施し、その安全性と有効性を示唆する成果が報告されており¹³、適応拡大を進める動きが活発化していく可能性が予想される。また、そのような観点からも、今後実際に適応拡大が進めば、CD19 を標的とした CAR-T 療法が上記疾患以外でも B 細胞が病態に関与することが考慮される自己免疫疾患に対して適応外使用が検討される可能性があると考えられる。SLE などの膠原病に対する CAR-T 療法の安全性に関しては、現時点ではグレー

ド2のサイトカイン放出症候群などが指摘されているが、もともと血液がんで使用される範囲で想定される合併症を超える程度の報告はなされていないものの、引き続き今後の知見を集積させる必要がある。

【研究班での議論内容】

適応疾患と適応外疾患との CAR-T 治療におけるリスクの同等性について、疾患や患者の状況によって解釈が異なる場合が想定される。例えば、致命的または重篤な疾患とそれ以外の疾患の場合、両者に同等のリスクが存在していたとしても、それぞれの疾患を有する患者で有効性がリスクを上回るかどうかの判断は異なる可能性があり、個々の事例で慎重に検討することが重要である。

ii) ウイルス療法（テセルパツレブ）について

【研究者からの発表内容】

<治療の現状>

・ウイルス療法について

ウイルス療法とは、正常組織に過度の影響を与えることなく、腫瘍細胞選択的にウイルスが複製され腫瘍細胞のみを破壊する直接的な殺細胞効果と、その過程で惹起される腫瘍特異的な免疫を介した抗腫瘍効果による新たな治療法（*in vivo* 遺伝子治療）である。現在、単純ヘルペスウイルス I 型（herpes simplex virus type 1: HSV-1）、アデノウイルス、センダイウイルス、エンテロウイルス、ワクシニアウイルス、麻疹ウイルス、ポリオウイルスなどを用いた治療用ウイルスの開発が進められており、2015 年には悪性黒色腫を対象疾患とした第二世代腫瘍溶解性 HSV である Imlygic[®] (T-Vec) が米国、続いて欧州で承認された。T-Vec は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を搭載することで、抗腫瘍免疫が増強される仕組みが採用されている。2021 年には本邦で開発された悪性神経膠腫に対し、先駆け審査指定制度の指定を受け開発された第三世代腫瘍溶解性 HSV-1 であるテセルパツレブ（商品名；デリタクト[®] 注、開発名：G47Δ）が条件及び期限付き承認された^{14,15}。

HSV-1 は口唇ヘルペスの原因ウイルスで、接触により感染するウイルスである。通常、ウイルスは血中に産生されたウイルス特異的な中和抗体の出現でその感染が抑制されるが、HSV-1 は細胞から細胞に直接伝播するウイルスであるため、血中の中和抗体の影響を受けにくいとされている。この様な特徴から、HSV-1 は治療効果が低下することなく繰り返し投与することが可能なウイルスと考えられている。さらに、HSV-1 ががん治療に有利な特徴として、あらゆる種類のヒト細胞に感染することができる点、強力な殺細胞作用を有する点、抗ウイルス薬が存在することでウイルスの感染制御が可能な点、DNA ウイルスであり安定性が高い点、ウイルスゲノムが宿主のゲノムに取り込まれない点、ウイルスゲノムが大きく外来遺伝子をウイルスに搭載しやすい点、宿主がもつ HSV-1 に対する免疫が抗腫瘍作用に有利に働く点などが挙げられる^{14,15}。

本邦で承認されたデリタクト®注は、HSV-1 の 3 つの遺伝子（ γ 34.5、ICP6、 α 47）を改変させた治療用ウイルスである。上記の遺伝子改変により、正常細胞では複製されないが腫瘍細胞では複製できる機構を HSV-1 に獲得させるとともに、ウイルス自体が持つ免疫システムを回避する機構を破壊させることで抗腫瘍免疫応答を増強させる工夫がなされている¹³。

・デリタクト®注の開発経緯と有効性・安全性

2009 年より、再発膠芽腫を対象とし、第 I / IIa 相臨床試験が実施され、13 例が組み入れられ、2 週間以内に 2 回定位脳手術による腫瘍内投与（ 1×10^9 pfu）が行われた。一般的に HSV-1 が 1×10^3 pfu で脳内に移行した場合に脳炎を引き起こすとされるところ、左記の投与量では脳炎は誘発されなかった（Grade 1 の発熱が 1 例で認められた）。一方有効性については、1 年以上の生存率は 38%、3 年以上の生存率は 26%であった¹⁶。2015 年には第 II 相試験が医師主導治験として開始され、標準治療にウイルス療法を上乗せし最大 6 回デリタクト®注を投与するというプロトコールにおいても、生存期間の延長（1 年生存率はメタ解析に基づいた対照値が 15%であるのに対し、治療群が 84.2%）が認められ予定症例数 30 名のところ 19 名の時点で治験終了となり、2021 年 6 月に条件及び期限付きの製造販売承認となった。この 19 例中 3 例は 7 年以上再発なく長期生存している¹⁷。

デリタクト®注に関連した有害事象は発熱（89.5%）、嘔吐（57.9%）、嘔気（52.6%）、リンパ球減少（47.4%）、白血球減少（31.6%）、脳浮腫（15.8%）で、重篤な有害事象は、19 例中 Grade 2 の発熱の 1 例と報告されている¹⁷。

<新規技術開発の状況>

デリタクト®注に免疫細胞誘導力の高い IL-12 遺伝子を搭載し抗腫瘍免疫をさらに高めた T-hIL12 の開発と悪性黒色腫に対する医師主導治験（第 I / II 相）が 2019 年より進められている^{15,18}。また、HSV 以外では、局所進行食道癌に対するテロメラーゼ活性依存性アデノウイルス 5 型の第 II 相企業治験、悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍、膀胱癌に対するサバイビン反応性アデノウイルスの第 I 相、第 I / II 相医師主導治験、Nectin-4 陽性固形がんに対する遺伝子組み換え麻疹ウイルスの第 I 相医師主導治験などの開発も国内において進められている^{19,20}。

【文献調査内容】

<適応拡大と適応外使用の可能性>

デリタクト®注においてはこれまでに去勢抵抗性再燃前立腺がん（第 I 相；2013～2016、第 II 相；2022～）、進行性嗅神経芽細胞腫（第 I 相；2013～）、進行性悪性胸膜中皮腫（第 I 相；2017～2018）に対して治験が実施されており、適応拡大に対する研究開発が進められている²¹。このような研究開発動向から、将来的には現在承認されている疾患以外の適応外使用が検討される可能性があると考えられた。

現時点におけるデリタクト®注の適応外使用の報告は本研究調査の範囲では認められなかつ

た。国内でのみ承認されている製品であり海外での使用例もないことから、本邦での使用経験を基にしたエビデンスの蓄積を注視する必要がある。

【研究班での議論内容】

デリタクト[®]注は今後適応拡大や場合によっては適応外使用の可能性が考慮される製品である一方で、HSV-1 は脳内で最も毒性を生じやすいことが知られているように、神経に親和性が高いウイルスである。今回、治験において脳内への投与における安全性が示されており、他の臓器へ投与した場合に報告されている神経毒性以上の重篤な副作用が生じる可能性は小さいのではないかと意見があった。その一方でリスクの捉え方については、対象となる疾患の種類や重症度によって変わり、治療により得られるベネフィットも変わりうるものが考慮され、膠芽腫に対する使用時に想定されるリスクと同等のリスクは、他の疾患に対して許容できるリスクであるかどうかは、個々の疾患の重篤性等と比較し判断される必要がある。しかし、その判断基準は各医療施設において可能な限り統一させることが必要であるとの指摘が認められた。また、安確法の適用除外を可能にする基準を設定する上では、患者への治療機会の過度な制限とならないような視点での検討も必要ではないか、という意見もあった。

iii) 他家間葉系幹細胞療法（テムセル[®]HS 注）について

【研究者からの発表内容】

<治療の現状>

・海外における急性移植片対宿主病（GVHD）に対する間葉系幹細胞（MSC）製品の開発状況
我が国においてヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞（商品名：テムセル[®]HS 注）として製造販売承認を受けている Osiris 社（現 Mesoblast 社）のヒト骨髄由来 MSC 製剤である Remestemcel-L(Prochymal /現 Ryoncil)は米国、カナダ、欧州、オーストラリアにおいてステロイド抵抗性 GVHD に対してその有効性を評価する第Ⅲ相試験（NCT00366145）が 2006 年より実施された。この試験では、Prochymal のプラセボ群に対する主要評価項目における薬剤有効性に対する優位性を証明できない結果となったが、それについては既存治療に Prochymal を上乗せする試験デザインであり、すでに強力な免疫抑制剤が使用されていたことでプラセボ群に対して有意差を示しにくかった可能性が原因の一つとして考慮されている。一方で本試験結果の層別化解析の結果、小児においては高い治療反応性が確認された。安全性については、コントロール群と比較して、重篤な有害事象の発生率は同程度であった。投与時の急性反応や感染症の発生率に関してもコントロール群と比較して同程度であったが、感染症に関連した死亡率はコントロール群に対して高い傾向が指摘されたが統計学的な有意差は認められなかった。多く報告された有害事象は末梢浮腫（35%）、腹痛（22%）、血小板減少（22%）であった。製品投与による異所性組織形成の発生は認められなかった²²。このような結果に基づいて 2012 年にカナダとニュージーランドにおいて小児におけるステロイド抵抗性 GVHD に対して承認となった。本製品は 2013 年に Mesoblast 社に譲渡され継続した開発が続けられている。2020

年より米国 FDA への承認に向けた取り組みが進められており、FDA からの指摘を受け米国 20 の医療センターでステロイド抵抗性小児 GVHD に対する第Ⅲ相試験 (NCT02336230) が新たに実施され、その結果 28 日目のレスポンスの割合は 70.4%と事前コントロール群の 45%と比べて有意な有効性が確認された。その結果を踏まえて FDA での承認審査が進められ、2024 年 12 月に承認された²³。

一方ヨーロッパでも急性 GVHD に対して同種骨髄由来 MSC 製剤である MSC-Frankfurt am Main (MCS-FFM)が開発されており 2020 年より第Ⅲ相試験 (2019-001462-15) が進められているが、それまでのパイロット的な臨床研究においても有効性と安全性に対する報告は既存の報告と大きく異なるものではなかった²⁴。

・MSC 治療の安全性について

急性 GVHD に限らず、急性肺障害、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、脳血管障害など様々な疾患に対する MSC の有効性を検証する臨床研究が行われており、それらの経験から徐々に MSC 治療における安全性の情報は蓄積されつつある。実際に過去の臨床試験の報告をシステムティックレビューとメタ解析により評価し、MSC 治療の安全性を評価した研究成果もいくつか報告されている。例えば 2020 年に MSC 投与群とコントロール群を比較した 47 の RCT 情報に基づいた Thompson らの調査では、MSC 投与群では投与時の発熱リスクが有意に高いことが明らかとなり、一方でその他の投与時の副反応や感染症、血栓・塞栓発症率、悪性腫瘍や異所性組織形成においてはコントロール群と有意な差は認められなかった²⁵。MSC はヘテロな集団であり、製品も MSC の由来する組織や製造工程の影響を強く受け品質にばらつきが生じやすいことから、本結果を全ての製品に当てはめることは難しいと考えられるが、MSC 製剤の安全性に対する世界的な認識状況を把握する上で参考になるものと思われる。

・我が国におけるテムセル®HS 注の治療状況

テムセル® HS 注は、ステロイド治療が効果不十分な急性移植片対宿主病（急性 GVHD）の治療薬として、2015 年に PMDA により承認されたヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞を用いたヒト体性幹細胞加工製品である。国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JR-031-201 試験）では、同種造血幹細胞移植後の標準治療抵抗性急性 GVHD 患者 14 例に投与した結果、その 4 週間後の治療成績は完全反応（CR）と部分反応（PR）を併せて 13 例（92.9%）という成績であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JR-031-301 試験）では、初回投与から 24 週間までの期間に 28 日以上継続する CR が認められた患者は 25 例中 12 例（48%）という結果であった^{26,27}。安全性についてはシングルアームの試験でありコントロール群との直接比較を示す情報は得られていないが、国内データの後方視的解析ではステロイド抵抗性 GVHD の他の治療薬（ルキシソリチニブ、タイモグロブリン）の成績と比べて、各試験の背景が異なるもののテムセル®HS 注では感染症の合併率がやや低い可能性も指摘されている⁸。承認以降現在も市販後調査が実施され安全性情報が集計されており、本製品の安全性に対する知見も今後さらに蓄積されていくものと思われる。

<現在の課題と新規技術開発>

テムセル®HS 注に関しては炎症性サイトカイン産生を抑制する効果や抗炎症作用を持つ細胞の機能を高める効果、組織修復を促進する効果などが考慮されているが、未だに個々の病態においてどの作用機序が効果的に機能しているのか明らかにされておらず、その免疫抑制効果解明のための研究が取り組まれている。

また、現在由来組織の違いで MSC の機能がどの程度異なるのか、同じ組織由来であっても個々人から得られた MSC の中に、目的とする機能を有する細胞がどの程度存在しているのかなども明らかにしておらず、引き続き評価が必要である。さらに、治療対象となる疾患の中にも MSC 治療が効果を示しやすい疾患とそうでない疾患が存在する可能性が考慮され、治療が奏功する可能性のある患者集団を明確化することも重要である。

テムセル®HS 注は骨髄由来 MSC であるが、脂肪、臍帯、歯髄由来の MSC 製剤の開発も進められている。脂肪由来 MSC 製剤は、非代償性肝硬変²⁸、特発性肺線維症²⁹、IgA 腎症³⁰、脊髄小脳変性症^{31,32}、外傷性軟骨損傷および離断性骨軟骨炎³³に対する有効性が検証されている。また、臍帯由来 MSC 製剤は、急性 GVHD や COVID-19 に伴う急性呼吸窮迫症候群³⁴などに対する有効性が検証されている。乳歯歯髄幹細胞については、乳歯を用いるという観点で、ドナーが子供であるため細胞年齢が若く幹細胞の増殖能力が高い点、発生学的特徴から神経栄養因子の産生能力が高い点がこれまでの MSC 製剤と異なる可能性が報告されており、脳性麻痺や腸管神経節細胞僅少症、骨疾患、脊髄損傷、脳腫瘍などに対する開発が進められている³⁵。

【文献調査内容】

<適応拡大と適応外使用の可能性>

テムセル®HS 注については、表皮水疱症と新生児低酸素性虚血性脳症に対して適応拡大が検討されていたが、前者は有効性を明確に示す必要性を再検討する理由で 2019 年に承認申請が取り下げられ、後者は 2024 年に臨床第 I / II 相試験で生後 18 ヶ月時点の発達指数における有効性評価において明確な有効性が確認されず開発が中止となっている³⁶。

テムセル®HS 注以外の骨髄由来間葉系幹細胞 (MultiStem®) は急性期脳梗塞に対する第 II 相試験が 2017 年より実施されたが 90 日後、365 日後の Excellent Outcome に対する有効性に関してプラセボと比べて有意性が認められなかった³⁷。テムセル®HS 注に関しては、現在少なくとも小児領域で適応外使用をされているという報告を認めないが、様々な疾患に対する臨床研究が取り組まれていることを鑑みると、将来的に適応外使用が検討される可能性もあると考慮される。

【研究班での議論内容】

テムセル®HS 注のような MSC 製剤では、対象疾患、対象臓器、投与経路、投与量が異なることで製品の作用機序が異なる可能性が考慮される。適応疾患の類似疾患に対してテムセル®HS 注の作用機序が同一と考慮される場合は適応外使用が考慮されるかもしれないが、そうで

ない場合は個別事例で慎重な議論が必要である。そのため、テムセル®HS 注自体の安全性の結果のみに基づき、他疾患への適応外使用の可否を議論するべきではない旨の指摘もあった。

また投与経路や投与部位が変わらない場合は、一般的な医薬品を適応外で使用する場合と同様に考えることができる可能性がある一方で、投与量に関しては MSC 製剤の特性として血管内での血栓形成リスクに関わる可能性があるため留意が必要であるといった意見があった。一方で、追加投与や投与回数の変更といった観点での適応外使用については議論の余地があるが、現時点でその根拠を示すデータが少なく、今後さらに科学的知見の集積が必要である。

2) 膵島移植、間葉系幹細胞、細胞外小胞、その他最新技術等に関するリスク分類について

i) 同種死体膵島移植

【研究者からの発表内容】

<開発状況>

1 型糖尿病の発症率は欧米で比較的高い傾向があり、日本ではやや低い特徴があるが、それでも我が国における患者数は 10 万人ほどであり治療ニーズは高いと考慮される³⁸。1 型糖尿病の治療としてインスリン強化療法や人工膵臓があるが、血糖値コントロールが難しく急激な低血糖で死亡するケースがあることが課題と指摘されている。

本邦において膵島移植は 1996 年に日本組織移植学会等との協議で組織移植の範疇で行う方針となり、各施設において臨床研究として実施されていた。2011 年に先進医療 B として臨床研究が開始された。2014 年には再生医療等安全性確保法の下、第 1 種再生医療等として提供が開始し、2020 年に同種死体膵島移植術として保険収載された³⁹。

先進医療 B での臨床研究では、脳死または心停止ドナーから膵島を分離し多剤免疫抑制剤投与下で移植が実施された。8 例の患者に投与され、主要評価項目（1 年後の HbA1c が 7.4% 未満）達成率は 75% であった。治療における有害事象についても、Grade 3 の好中球減少と白内障をそれぞれ 1 例認めたのみであり、安全性に関しても大きな問題は指摘されなかった⁴⁰。

<治療の現状と課題>

現在膵島移植は第 1 種再生医療等として治療が実施されている。本治療が再生医療等に分類された理由は、製造にコラゲナーゼによる膵臓を分離する細胞加工の過程が含まれるためである。さらに、脳死患者由来膵島を用いる同種移植であることから第 1 種再生医療等に分類されている。

本邦での膵島分離・移植認定施設は 2023 年 12 月時点で 9 施設存在しており、保険診療として実施できる施設は全国で 3 施設である。待機患者数は 2018 年 12 月末時点で 191 名が登録され 115 名が待機されていた。保険収載となったことで新規に希望する患者が徐々に増加している。移植実績は 2003 年 9 月から 2019 年 12 月までで、膵島分離が 87 回、移植回数 51 回、移植患者数は 28 人であった。2020 年の保険収載以降では、2022 年までに分離回数 7 回、移植回数 7 回、移植患者数 7 人で移植率は 100% という状況で、移植後のインスリン必要量の減

少、血糖の安定化が得られており、保険収載後も着実に膵島移植が実施されている⁴¹。

現在膵島移植治療は、膵島移植学会の認定施設であること、日本組織移植学会の届出が必要であること、安確法に基づいた審査承認が必要であることの3つの規制を受けている状況にあり、治療を実施する上で規制の複雑性が指摘されている。また膵島分離の過程ではコラゲナーゼが使用されているが、近年輸入に関する問題等がありコラゲナーゼの供給制限により、新たなコラゲナーゼを用いたプロトコールとして再生医療等提供計画の変更が行われている。

<海外の動向>

海外においても膵島移植に関する臨床研究が進められてきた。フランスでは2003年に24例に対して、イギリスでは2008年に20例に対して、米国でも2008年に48例に対して、オーストラリアでは2013年に17例に対して膵島移植が実施され、それぞれで1年後のHbA1cの低下やインスリン離脱率が報告されている。本邦の治療の結果と比較すると、HbA1cの減少効果は概ね同程度であるが、1年後のインスリン離脱率は本邦では0%であったのに対して、諸外国では40-50%前後と差が認められた。治療に伴う合併症は、門脈投与へのアプローチの際の出血リスク、投与時の感染リスク、免疫抑制剤による感染症リスクや臓器毒性のリスクが指摘されている⁴²。

実際に膵島移植を行う上で、多くの先進国（イギリス、フランス、イタリア、カナダ、オーストラリアなど）では移植医療として認可されている一方で、米国では、2023年にFDAにより膵島を細胞製品として承認している⁴³。しかし治療実施のための承認審査に時間とコストがかかるという規制上の問題から米国における膵島移植数が著しく低下しているという問題も指摘されている。

<今後の展望>

現在豚の膵島を用いた異種移植やES細胞やiPS細胞由来の膵島移植の開発が進められている。京都大学とオリヅル・セラピューティクス社の共同研究によりiPS細胞由来膵島細胞(iPIC)が開発されており⁴⁴、糖尿病マウスモデルを用いた実験では、シート状にしたiPICを投与することで血糖値の低下が報告されており、今後臨床応用される可能性がある⁴⁵。また膵島移植は慢性疼痛を伴う慢性膵炎の疼痛治療へと応用される可能性も考慮されている（摘出された患者自身の膵臓から分離した膵島を用いる治療であり、第3種再生医療等として実施されている）^{46,47}。

【研究班での議論内容】

膵島移植における安確法リスク分類を現在の第1種から第2種や第3種へ分類を変更したとしても現実的に申請の負担はあまり変わらないという意見があった一方で、第2種へ分類が変更されることで審査期間が短くなり審査の負担が低下する可能性があるという意見もあった。

審査については、共通した様式の作成、プロトコルの規格化などで簡略化できる可能性があり検討すべきである。また、少ない細胞数でもインスリン投与量を減らす効果が期待できる可能性もあり、少ない細胞数であっても治療の意義があるというエビデンスを引き続き構築していくことには意義があるといった意見があった。このように今現在医療機関ごとに投与予定の細胞数が異なっており、学会として投与細胞数に関する基準を設定することは現時点では難しく、今後のエビデンスの蓄積が必要になるといった趣旨の議論があった。

また、臍島移植の実施数が本邦で増加しない要因の一つとして、臍島移植のコーディネート体制の問題が考慮され、今後体制をより整備していく必要性に関する言及もあった。

ii) 間葉系幹細胞を用いた治療

【研究者からの発表内容】

＜我が国における新規間葉系幹細胞治療の開発状況＞

・変形性関節症

これまで実施されてきた MSC の変形性膝関節症に対する 15 件のランダム化比較試験(RCT)と 11 件の非ランダム化試験に関する 2023 年に実施されたメタアナリシスによれば、RCT 中 12 件で機能改善、全 26 件中 18 件で軟骨保護・修復効果が確認されている。一方で MSC を繰り返し投与することで自己抗体が産生されるリスクがあることが指摘されている。そのような背景の中で、我が国においても同種脂肪由来 MSC の関節内注射に関する第Ⅱ相試験が実施されている。その試験では、20 名の変形性膝関節症患者への投与により、プラセボに比べてヒアルロン酸などのバイオマーカーの減少と軟骨の増加が確認され、重篤な副作用報告もなく、比較的安全性の高い治療である可能性が示唆されている。一方で自己の脂肪組織由来 MSC を関節内へ投与する臨床研究において、重篤な関節炎が発症したという報告もあり、自己細胞を用いた治療であっても副作用が出る可能性があることに留意が必要である。

・肝硬変

我が国において肝硬変に対する同種 MSC を用いた治療開発が取り組まれてきた。2003 年に非代償性肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与による臨床研究が実施された。全身麻酔下で腸骨から細胞を採取・分離し投与する方法が用いられた。この治療法を国内外の施設において 62 例に対して実施しアルブミン値の上昇や Child-Pugh スコアの低下などが観察され、肝機能の改善が認められた。その後産業化を見据えて、より低侵襲で細胞を採取できる同種脂肪組織由来 MSC を用いた治療開発が進められ、2017 年、2020 年には非代償性肝硬変症に対する企業治験 (phase I, II)、2021 年には代償性肝硬変症に対する医師主導治験が進められている。このような臨床研究を通じて MSC 投与における安全性に対する知見が集積されつつある。また MSC 治療における作用機序として MSC が産生する液性因子や細胞外小胞の重要性が明らかになってきている。このような治療開発を進めていく上で、肝臓全体の状態を正確に把握することが重要であり、治療効果の評価方法が大きな課題となっている。その中でも特に肝臓の硬

さを評価する技術の進歩が求められている。

・現状の課題

MSC は由来する組織によっても性質が異なる可能性があり、投与方法、投与する病態や生体内の環境に応じて作用機序が画一的とならない可能性がある。投与回数についても有効性や安全性に関して十分な情報が蓄積されておらず引き続き知見を集積していく必要がある。また、同じ組織由来の MSC であっても製造工程の違いにより、必ずしも製造された細胞の作用機序や安全性が均質とは言えない問題がある一方で、MSC を用いた再生医療等技術に対する規格化された製造工程や管理基準が十分整備されていない状況にあることも大きな課題である。

【文献調査内容】

<国内での開発、治療状況>

2015 年にテムセル® HS 注がステロイド抵抗性 GVHD に対して承認され、2018 年にヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞（承認名：ステミラック®注）が外傷性脊髄損傷に対して条件及び期限付き承認され現在使用成績調査が行われており、2021 年にダルバドストロセル（商品名：アロフィセル®注）がクローン病における複雑痔瘻に対して承認され、現在これら 3 剤が臨床現場で使用可能な状況にある。テムセル®HS 注については 2024 年 9 月時点で、国内において 1,979 例に投与され⁴⁸、アロフィセル®注は令和 5 年 10 月時点で、欧州において実施されている INSPIRE 試験で約 800 名が登録されており着実に臨床的な知見が蓄積されている⁴⁹。

臨床研究情報ポータルサイトの検索では、2024 年 10 月時点において間葉系幹細胞治療の現在進行中及び終了した臨床研究・治験は 41 件認められた。そのうち由来組織は骨髄 17 件、脂肪 10 件、滑膜 4 件、歯根膜 2 件、羊膜 1 件、不明 6 件で、骨髄や脂肪由来が多いものの様々な部位由来の幹細胞が用いられていることが確認された。対象疾患は、慢性疼痛、変形性関節症、筋ジストロフィー、椎間板ヘルニア、外傷性脊髄損傷、脳卒中・脳梗塞、低ホスファターゼ症、非代償性肝硬変、フレイル、筋萎縮性側索硬化症、血液疾患、栄養障害型表皮水疱症、歯周炎、歯槽骨萎縮症、肺高血圧症、認知症、ステロイド抵抗性 GVHD、クローン病、骨損傷／離断性骨軟骨炎、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、乳房再建、膝半月板損傷など様々な疾患、臓器、病態に対して投与が試みられている状況にあることが確認された。

<海外での開発・治療状況と現状の課題>

2022 年の Jovic らの調査では、ClinicalTrials.gov に登録されたものは 2021 年 7 月時点で 1,014 件の臨床研究が確認されている⁵⁰。MSC 由来組織は、47%で由来組織が不明であったが、判明したものの中で骨髄（15%）、臍帯血（8%）、脂肪組織（5%）の順に多く、他に胎盤や歯髄、羊膜などが認められた。介入研究については、中国 289 件、米国 192 件、韓国 70 件、スペイン 69 件、イラン 39 件という状況であった。臨床研究のフェーズでは、第Ⅱ相 183 件、第Ⅱ/Ⅲ相 255 件、第Ⅲ相 31 件、第Ⅳ相 4 件であった。投与経路は様々であり、静脈投与、

腹腔内投与、皮下投与、関節内投与、心投与などが試みられている。対象疾患は筋骨格疾患が 212 件と最も多く、ついで神経疾患が 163 件、呼吸器疾患 117 件（そのうち COVID-19 が 65 件）、免疫疾患 73 件、循環器疾患 63 件という状況であった。2024 年 10 月時点で ClinicalTrials.gov で検索したところ、現在進行中の臨床研究は 33 件ありそのうち第Ⅳ相試験は 0 件、第Ⅲ相試験が 3 件、第Ⅱ相試験は 15 件と、今もなお活発に製品開発が世界的に取り組まれている状況にある。2023 年 4 月時点の報告では、世界で 12 製品が承認されており、5 件は韓国で最も多く承認されており、日本 3 件、欧州 2 件、インド 1 件、イラン 1 件という状況である。

【研究班での議論内容】

世界的に特定の MSC を特定の投与方法で使用した際のリスク情報は蓄積されつつある。実際にテムセル®HS 注やアロフィセル®注が使用されているが、重大な副作用は認められていない。MSC の全身投与では塞栓のリスクを考慮する必要があるが、治験管理下の範囲では大きな問題は報告されていない。投与直後のリスクが高い傾向があるため、投与直後の生体反応を観察することが重要である。投与後の長期的な安全性についても現時点では大きな問題は報告されていない。関節内などの局所治療では、免疫反応が少ないため、自己と同種でその効果や安全性について同程度と考慮できるかもしれない。ただ、自己由来 MSC を関節内投与した場合であっても、投与細胞に起因する抗体が産生されることも確認されており、自己や同種に関わらず引き続き長期的な安全性の観察が必要である。

MSC の投与回数については、関節内投与では 2 回目の投与後に強い炎症が引き起こされた事例が報告されているが、静脈内投与に関してはそのような報告は認められていない。今後も引き続き投与回数に関する情報の集積は必要である。

同じ組織由来の MSC であっても製造工程の違いによって、最終製品で有害事象が起きる場合と起きない場合があることが知られており、原材料が同じであっても製造工程が異なればそれぞれの製品を同じ細胞として扱うことが難しい可能性が考慮される。MSC を用いた再生医療において自己や同種といった区分以上に、原料管理、細胞そのものの管理、製造工程、品質管理が極めて重要であり、製品ごとに管理体制を確認する必要がある。

リスク分類の見直しについては慎重な対応が必要であり、一度の見直しで分類を大幅に変更することは不適切であると思われるため、これまでの事例を丁寧に見直し、許容可能な範囲を見極めることが重要である。例えば特定の MSC を用いた再生医療等技術で、特定の病態に対して一定の使用方法に関する安全性の知見が集積されれば、その条件と同等と考慮できるものに対しては順次手続きを簡略化ができる可能性がある。一方で、現時点での MSC を用いた再生医療等技術について規格化された製造工程管理法はなく、そのような中でリスクを一律で下げるとは難しいと考えられる。製造方法や管理基準が規格化されれば、リスク分類変更の検討に資する可能性がある。

iii) 細胞外小胞 (Extracellular Vesicles; EVs)

【研究者からの発表内容】

<EVs の開発状況>

細胞から分泌される脂質二重膜を有し内部にタンパク質や核酸を内包する細胞外小胞 (EVs) は細胞間のコミュニケーションツールの一つとして知られており、その大きさにより径が 40-120nm のものはエクソソーム、100-1,000nm のものはマイクロベジクル、1,000nm 以上のもはアポトーシス小体と分類されている。EVs 内にはタンパク質や核酸など様々な物質が内包されており、細胞に取り込まれることで内包物質が細胞に対して様々な作用を引き起こすことおよび様々な疾患病態に関与していることが知られている⁵¹。このように EVs が様々な生理活性機能を有することから新たな治療モダリティとして、診断的ツールとして、さらにはドラッグデリバリーシステム (DDS) の担体としてその有用性や医療への応用性が注目されている。EVs を用いた治療の市場規模も 2022 年で 2 億米ドルと試算されているが、2035 年までに約 45 億米ドルに拡大することが予想されており、これからの治療開発が活発化することが見込まれる⁵²。実際に 2023 年には中国にて 9 名のアルツハイマー病患者に対して同種脂肪組織間葉系幹細胞由来エクソソームを鼻粘膜投与し 12 週間観察した第 I / II 相試験結果が報告されており、投与により認知機能障害を評価する ADAS-cog スコアや、うつ尺度短縮版 (GDS) が改善する可能性が報告されている⁵³。

EVs は細胞間コミュニケーションツールとして生理的に内包する物質を送達する機能を有しており、既存の送達システムと比較しより標的的特異的に効率的に内包する物質を輸送できる可能性もあるとされ、DDS としての開発も進められている。EVs の中に抗生物質やステロイド、抗がん剤などを搭載させ投与することにより、通常の投与よりも高い治療効果を発揮する可能性があることが基礎的な実験から指摘されている。近年では遺伝子編集技術も発展しており、遺伝子治療のためのベクターとして応用できる可能性も考慮されている。また EVs を産生する細胞を加工して目的の EVs を産生させる方法よりも、EVs 自体を直接改変し加工することで目的の EVs を得られやすい可能性もあり、当該技術開発も行われている。世界の動きの一つとしてヒト由来の EVs だけではなく、植物やミルク由来の EVs の治療応用に向けた取組もある⁵⁴。このように治療薬としてあるいは DDS として開発が活発化している EVs であるが、世界的に治療薬として承認を受け製品として開発されている薬剤は現時点ではまだ登場していない。

本邦においては MSC を用いた治療研究も活発に取り組まれてきたが、そのような MSC 治療の作用機序を解明する中で EVs が重要な作用機序の一つであることが明らかとなってきており、EVs を用いた治療を目指した基礎的な研究開発が進められている⁵⁵。このように、海外や国内での EVs 開発の開発状況を鑑みると近い将来、人への投与が予想されることなど現在の状況を鑑み、日本再生医療学会からは 2021 年に「エクソソーム等の調整・治療に関する考え方」⁵⁶、さらに 2024 年に「細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンス」⁵⁷ が、2023 年には医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より「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」⁵⁸ が示され、EVs の製造と治療開発への注目が高まっている状況に

ある。

【EVs の製造や品質管理の現状】

EVs の製造は、GMP グレードでマスターセルバンクを作製し、細胞を大量培養し、得られた細胞培養上清液から精製するという工程からなるが、全ての工程において依然として課題が残されている状況にある。PMDA からの報告書においても超遠心法が用いられているケースが多いものの、現段階でエクソソームの分離精製方法に規格化された方法は存在しないこと、EV 以外の不純物の混入が多く EVs のみを精製する方法の重要性も指摘されている。現在海外では高純度の EVs を精製する装置開発競争が活発化している⁵⁹。国内においても、高純度 EVs 精製装置開発を進めている^{60,61,62}。また、EVs の品質管理についても AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業研究においてエクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究が取り組まれており、ガイドライン案の作成も検討されている状況にある。

EVs の品質管理戦略としては、粒子径や活性成分を評価する確認試験、粒子径分布やマーカー分子などの指標成分解析による示性値評価、微粒子不純物などを評価する純度試験、細胞応答性試験による力価評価、粒子数やタンパク質量などの定量評価、無菌試験やエンドトキシンの評価など微生物学的試験、ウイルス等混入汚染物質管理などについて、現時点で検討されている状況にある。

【培養上清を用いた治療】

MSC が EVs を含めた様々な因子を産生し、それらが様々な生理活性を示すこと（パラクライン効果）が知られている。パラクライン効果の中でどの因子が重要な役割を果たしているかは未だに十分特定されていない。近年ではその因子の一つとして EVs が注目され、精製した EVs を投与する治療方法などが開発されているが、MSC などの培養細胞の培養上清そのものを治療として活用する動きもみられている。自由診療において、MSC の培養上清が様々な疾患に有効であるという宣伝が散見されるが、それらに対するエビデンスは非常に乏しい状況にある。培養上清を用いた治療効果を検討する研究において、脂肪由来 MSC の培養上清をヒト真皮線維芽細胞に投与した *in vitro* 実験では、培養上清投与により線維芽細胞やケラチノサイトから産生される炎症促進マーカーである MMP-3 や COX2 の産生量が、コントロールと比べて半減することが示されている⁶³。さらにマウスの皮膚炎モデルを用いて *in vivo* 実験も実施されているが、培養上清を耳へ塗布したところ耳の発赤や肥厚が軽減することが示されている⁶³。このような動物実験における報告があるものの、ヒトを対象とした研究報告は無い。そのため、ヒトを対象とした培養上清を用いた治療開発に関して、有効性や安全性、作用機序の評価だけではなく、製造法や品質評価という観点も含めてさらなるエビデンスの構築が必要な状況と考慮される。

<現状の課題と将来展望>

日本再生医療学会からの提言においては、EVsは細胞そのものではないといった理由等から、現時点では安確法の対象となっていない一方で、再生医療という名目で有効性やエビデンスが乏しいにも関わらず、多くのクリニック等で自由診療として行われている現状が指摘されており、本邦だけでなく世界的にも同様の懸念が報告されている。EVsの安全性という観点では、EVsは一部のウイルスと同程度の粒子径であり、精製の際にウイルスを十分に分離できずEVs製品に混入してしまう可能性がある。また、iPS細胞、不死化細胞、遺伝子編集した細胞に由来したEVs製剤に対するがん原性についても安全性を担保できるエビデンスは整っていない。EVsの免疫原性や向血栓性リスクなどにも注意が必要となる。同じ原料の細胞を用いたとしても、培養期間や培地によりEVsの性質が容易に変化することも知られている。さらには、最終製品に目的とするEVs以外の非細胞成分といった不純物が混入し、有害事象の原因となることも懸念されており、EVs製品の安全性を考える上で製造工程を適切に管理することが極めて重要と考えられた。今後EVs市場が拡大していく中で、我が国が世界のEVs開発競争に遅れを取らないためにも、例えばGMPグレードのEVs製品の製造体制を確立することや、品質管理を含めたレギュレーション整備を進め、世界に対して競争力のあるEVs研究推進やスタートアップ支援の必要性が指摘された。

【文献調査内容】

＜EVsの開発状況＞

2024年10月時点でClinicalTrials.govに登録されたエクソソームを用いた臨床研究で介入試験に取り組んでいるものは128件あり、第Ⅳ相試験に至っているものはまだ0件であるが、第Ⅲ相試験が6件、第Ⅱ相試験が36件、第Ⅰ相試験が41件という状況であった。第Ⅲ相試験は米国2件、トルコ2件、エジプト、インドネシアで実施されており、対象疾患は1型糖尿病、男性脱毛症、COVID-19、網膜色素変性症、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、前立腺がんと様々であった。

我が国の開発状況としては、2024年10月時点でjRCT及びUMIN-CTRで検索した限りで、EVsあるいはエクソソームを用いた介入試験は認められず、診断やバイオマーカー探索として登録されている研究がほとんどであった。

＜培養上清を用いた治療＞

2024年10月時点において、Clinicaltrial.govで培養上清を用いた臨床研究を検索したところ、血液疾患患者の皮膚・粘膜病変に対するMSC由来培養上清の効果を評価する研究と、胚培養上清を子宮腔へ注入し着床・妊娠率を評価する研究の2件が確認された。UMIN-CTRにおいては培養上清を用いた臨床研究が13件登録されており、そのうち幹細胞由来のものは10件、どの組織に由来したMSCかを確認できたものは3件（乳歯、歯髄、骨髄）であった。いずれにせよ、培養上清を人へ投与する臨床研究に関する明確な結果を示すような論文報告は、Web上で検索した限り明確なものを確認できなかった。

【細胞外小胞等による治療および臨床試験に関する調査報告】

本調査研究の中で、EVs に対する治療、臨床試験、特許状況について Clarivate を通じて詳細な調査を実施した。調査に使用したデータベースは Cortellis Clinical Trial Intelligence (CTI) であり 2024 年 12 月 8 日時点の調査となる。Drug Pipeline Technologies (Extracellular vesicles) に該当する臨床試験を全て CTI より抽出した。その結果、EV 関連臨床試験は 172 試験実施されており、フェーズが確定した試験が 141 試験、そのうち第 IV 相試験は 0 件、第 III 相試験 (IIIa, IIIb を含む) は 14 件、第 II/III 試験は 3 件、第 II 相試験 (IIa, IIb を含む) は 42 件、第 I/II 相試験は 28 件、第 I 相試験 (Ia, Ib を含む) は 49 件、第 0 相試験は 5 件と第 I 相試験が最多であった。このうち対象疾患は COVID-19 が 24 件と最多であり、呼吸器疾患、神経疾患、代謝性疾患、悪性腫瘍、皮膚疾患など幅広い疾患領域にまたがる適応が検証されていた。モダリティで分類すると、EV が 67 件と最多であり、低分子 45 件、幹細胞 31 件、その他 21 件、併用 8 件であった。また EV の 67 件のうち、第 III 相試験は 2 件、第 II 相試験 (IIb を含む) は 8 件、第 I/II 相試験は 14 件、第 I 相試験は 26 件、第 0 相試験は 3 件であった。EV の対象疾患は 58 疾患であり、COVID-19 が 10 件と最多であり、アトピー性皮膚炎、呼吸窮迫症候群 (呼吸障害症候群)、皮膚 T 細胞リンパ腫、創傷治癒など多岐に渡った。臨床試験実施機関は、企業が多く、24 の臨床試験を実施している企業も認められた。臨床試験の規模は第 II 相試験より早期の臨床試験では 50 人未満の規模が多い傾向にあるが、第 III 相試験では 100 人以上の規模の試験が 7 件実施されていた。試験のエンドポイントは大半が有効性か安全性であった。EVs を用いた治療の想定される主な作用機序としては、抗炎症作用が 97 件と最多であり、他抗ウイルス作用 (96 件) や抗腫瘍作用 (67 件)、呼吸機能への作用 (58 件)、神経保護作用 (56 件) と多岐に渡っていた。その中で標的分子が明らかになっているものとして、マクロファージの遊走制御因子の抑制、PDE10 阻害、PDE4 阻害、TLR4 阻害などが 35 件認められたが、標的分子が記載されていない試験が 97 件あり、EVs 治療の作用機序が明確となっていないものが含まれている可能性が示唆された。臨床試験実施国は米国が 75 件と最多であり、濠国と中国がそれぞれ 7 件、英国 5 件、イスラエル 4 件、仏国・独国・蘭国がそれぞれ 3 件と続く状況であり、本邦は 1 件という状況にあった。EV 治療に関する臨床試験を評価した範囲では、安全性については薬剤に起因する重篤な有害事象の報告はほぼなく、既存のガイドライン (Clinical Trials Transformation Initiative 2021: Best Practices for Conducting Clinical Trials with Exosomes, International Society for Extracellular Vesicles 2020: Guidelines for the Use of Extracellular Vesicles in Clinical Trials, USFDA 2022: Guidance for Industry: Considerations for the Development of Exosome-Based Therapeutics など) に則った臨床試験施行が推奨されている状況であった。

EVs 治療に関する特許情報については、データベースとして Cortellis Competitive Intelligence-Patents (CCI-Patents) を用いて、Technologies (Extracellular vesicles) に該当する特許全てを抽出した。EV 関連の医薬品特許出願数は合計 286 公報で、同出願は 2023 年以降急

激に増加（2022 年 12 報から 123 報へ）していた。特許保有施設の上位は韓国のアカデミア機関が複数認められた。対象疾患は 106 報が「癌」と最多であり、炎症性疾患、免疫疾患、神経変性疾患、感染症、代謝性疾患と幅広い領域にまたがっていることが確認された。特許タイプは EV 組成に関するものが多く、バイオ技術を用いた治療法、製造工程、診断技術などが認められ、物質・組成、製造、治療・検査・診断と多岐にわたっていた。作用機序は miRNA 作用、悪性腫瘍や遺伝子診断ツール、幹細胞刺激作用、幹細胞修飾作用などが多く認められた。標的分子は CD81、CD63、CD9 に関連した因子であり、これらの EVs マーカーを用いた検査・診断に関する特許が多いと考慮された。技術としては、EVs そのものに対するものや、EVs を産生する細胞に関するものが多い傾向を認めた。

【研究班での議論内容】

・ EVs の定義について

エクソソームは 100nm 前後の小胞と認識されており、EVs の規格としてもその点が一つの目安として考慮される。厳密には EVs はサイズによってラージ EVs とスモール EVs に分けることができ⁶⁴、生成過程により内容物が異なる可能性があるが、サイズや密度のみでこれらの小胞を捉え切るのは難しく、またサイズを正確に測定することも難しい現状がある。将来的に EVs をどの程度分けるべきなのかも含めて引き続き検証が必要である。ただ現時点では EVs を細分化しすぎても医薬品として扱うことが難しくなると考えられ、ひとまずサイズのレンジを 100nm 前後とし、その中に内容物が一定以上あるものを EVs としてみなすことは可能ではないかという指摘も認められた。

また、EVs の品質管理戦略を考える上での指標の一つとして、作用機序や活性成分が明確となっているかどうかが重要であり、活性成分が判明しておれば活性成分の定量的プロファイリングや作用機序を反映した細胞応答試験が有用と考えられる。

・ EVs の安全性について

同種細胞由来の EVs を投与する際のリスクは、同種 MSC を投与する際と同程度のリスクが想定される。EVs は不純物が多く混在する可能性が問題となっているが、精製技術が発展すればその点は解決される可能性はある。現時点で臨床研究に用いられた EVs 投与による重篤な有害事象の報告は認められないが、培養上清をいわゆる「エクソソーム療法」として投与しているケースがあり、培養上清投与については、2019 年に米国食品医薬品局（FDA）より未承認エクソソーム製品による治療で 5 名が敗血症を発症した事例が報告され、注意喚起がなされている⁶⁵。また、iPS 細胞や不死化細胞など遺伝子導入もしくは改変された細胞由来の EVs には、原料細胞に遺伝子導入する際のウイルスベクターの RNA 断片が含まれる可能性が危惧されており⁶⁶、それらの安全性については十分に確認されておらず引き続き評価が必要である。

・ 改変 EVs 開発について

改変 EVs としては、ミルク由来や植物由来のものが生体に対する影響が少ないと考えられ注目され活発に開発されているが、その安全性はまだ十分に確立されていない。また内容物を含まない EVs は存在しておらず、一方 EVs を人工的に製造する技術も確立していない。DDS として EVs を応用する研究も世界的に活発であるが、臨床応用例は少なく、副作用も on-target 毒性、off-target 毒性、発がん性、不純物混入による感染症や毒性リスク等多いことが知られており⁶⁷、安全性を最優先に考慮した研究を進めるべきである。

・培養上清について

培養上清については、一般臨床研究で応用可能な水準の有効性・安全性に関わるエビデンスは蓄積されていない。培養上清は精製された EVs の中にも含まれることになり、それを完全に除去することは技術的にも困難である。さらに、理論的には、EVs 以外の他の培養上清成分が治療効果を示すケースも想定され、EVs 製品を考慮する上で培養成分を完全に除去することが必須であるとは限らない可能性もある。この点については、最終製品の規格として、どのような成分がどの程度入っているかという基準を検討することも重要であると考えられる。実際に EVs や培養上清には様々なタンパク質等が含まれることから、それらをどう評価しどこまでを許容範囲とするのかを今後検討していく必要がある。

・規制やリスク分類について

欧米では作用機序によって医薬品を分類する考え方が基本となっている。日本では製品の特性やリスクの違いで分類している。生物由来製品は感染症や免疫原性などのリスクがあるが、EVs も同様の特徴を備えているため、作用機序ではなく特性で捉えたほうが妥当かもしれない。

安確法の適用の観点では、MSC の薬理効果として EVs 等のパラクライン効果が想定されていること、EVs と同等サイズ以下のウイルス等の混入のリスクがあること、基本的には製造には細胞培養過程を要することからも、安全性の観点では、MSC 等の細胞加工物と類似したリスクを有していると考えられる。こうした考え方に立つと、EVs や培養上清という括りに限定せず、細胞培養加工物と同等程度のリスクを有する細胞の分泌物については、安全性を確保した上で研究開発を推進する観点から、安確法の対象とすることが方向性の一つとして考えられる。一部の有識者からは、現状の自由診療等での広がりを鑑みれば、EVs についてはできるだけ早く安確法の対象とするべきとの強い意見も認められた。

・製造・品質管理について

EVs を用いた技術を安確法の適用範囲とする場合、認定再生医療等委員会の審査体制を含め、EVs の製造過程・品質等を確保できる体制が必要である。このためには、EVs の原材料と製造工程の品質管理は、非常に重要である。すなわち製造工程に逸脱等があれば最終製品に影響が出るのが想定されるため、工程中の EVs の品質を評価することで製造上の問題を捉えることができるかもしれない。そのためにも品質管理の基準を明確に定めることが極めて重要である。

EVs や培養上清のリスクを考える上では、製造時の無菌操作が改めて重要である。手作業での製造過程は、細胞培養加工物のそれと同様に汚染のリスクが高い。他家細胞由来の EVs を用いる観点では、無菌を維持した上での自動化した製造を意識する必要がある。現在自由診療で用いられている EVs の多くは、研究用試薬として市販されているものを自家調剤して用いているものと考えられ、GMP グレードで製造されたものではないことが想定される。

iv) 新規技術について

① オルガノイド

【研究者からの発表内容】

<研究の歴史と動向>

オルガノイドとは、多様な細胞集団が複雑な組織を自律的に創発すること（＝自己組織化）によって形成される組織のことである。発生過程において生じる現象を人為的に再構成することで、必要な微小環境さえ与えれば、培養皿の中でさまざまな細胞群から三次元的な構造体が形成され、単一細胞では認められない臓器特異的な機能を発揮することがその特徴とされている⁶⁸。オルガノイドの概念は 1907 年に海綿の細胞を分離した後に細胞を凝集させると自己組織化が起きる現象が発見されたことに端を発している。その後 1950 年代には水生生物や両生類の細胞の自己組織化が観察されてきたが、1980 年代になり細胞外マトリックスでありマトリゲル基底膜マトリックスが発見されることで、乳腺や脳、消化管など様々なオルガノイドを形成できるようになり研究が一気に進展した⁶⁹。様々な臓器オルガノイドの作成には日本人研究者が活躍し、世界のオルガノイド研究を先導してきた歴史がある。2008 年頃までは本邦からの論文数の国際占有率は 25%ほどの状況であったが、以降 10%前後で推移し直近では低下傾向にある。また、本邦の特許数の国際占有率も 2016 年頃から数値自体は増加しているものの世界の増加率に追従できていない状況となっている⁶⁸。

<臨床応用への展開>

オルガノイドを臨床応用する上で 3 つの活用方法が検討されている。1 つ目は、臓器の代用として再生医療あるいは移植医療として活用する方法である。例えば腎臓の機能を代替する方法として人工透析が存在しているが、臓器不全に陥った際の代替デバイスがない臓器が多く、直接オルガノイドを移植する方法やオルガノイドを体外デバイスとして応用するなどの活用方法が期待される。2 つ目は、診断ツールとして活用する方法である。希少疾患に対してバイオマーカーの探索や有効性を示す薬剤の評価、早期診断や予後予測など精密医療への可能性が期待されており、欧米ではすでに臨床応用例が増加している。3 つ目は、開発した薬剤の安全性や有効性の評価系ツールとして活用する方法であり、ベンチャー企業などを中心に開発が進められている。加えて、多層オミクス、ゲノム編集、AI・データ解析などの革新技術とオルガノイド技術が融合することで、加速度的発展が期待されている^{70,71}。

オルガノイドを体内へ移植し機能させる上で、他の臓器との直接的な接続性、さらに内分泌

機能や免疫機能などとの連携性などが課題となっている。生体内に移植したオルガノイドが周囲の臓器と連携し、成熟し、機能を発現させていくための技術開発に挑戦している状況にある⁷²。安全性のリスクとしては、嚢胞形成やオフターゲット組織形成が懸念されている⁷³。様々な臓器オルガノイドの動物移植実験などから嚢胞形成が生じる可能性が報告されている^{74,75}。

2018 年時点、EU で 2 施設、本邦で 2 施設、米国で 1 施設においてオルガノイド治療の開発が積極的に取り組まれており、世界的にはオルガノイド治療の実現化や製品化に向けて研究開発施設の集約化の動きも認められており、研究開発競争が活発化している⁷¹。一方で、オルガノイドをヒトへと投与した事例はまだ少なく、2021 年に ES 細胞由来臍島オルガノイド（米国）、2022 年に生検由来消化管上皮オルガノイド（日本）、2023 年に iPS 細胞由来網膜オルガノイド（日本）が臨床応用されたことが報告されている^{76,77,78}。これらの報告にもあるように、オルガノイドの由来細胞は様々であり、構成成分も様々な状況である。米国 FDA でもオルガノイド治療に対する規制はまだ十分整備されておらず、今まさに議論されている状況である。

<再生医療の実現化に向けた課題>

・製造上の課題

オルガノイドを作成する上で動物肉腫由来の基底膜ゲル（マトリゲル）の使用が必須となり、ヒトに投与する際に混入が避けられない問題があり、生物由来原料基準に適合する原料の選定が難しいことが懸念されている。さらに、製造のスケールアップの問題も指摘されている。スケールアップをする上で、オルガノイド内の細胞極性発現を維持・担保できる培養方法の確立が必要となる。また、オルガノイドを製品化できたとしても、その機能活性を維持したまま保存する手法が確立できていない。オルガノイドの最終製品は凍結保存することが困難であり、非凍結で保存でき、流通経路を最適化するなどの総合的な検討が求められる。

・規格上の問題

オルガノイドは複数の細胞で構成され、微細構造特性を有しており、最終製品の組織パターンも様々となる。そのような中で、オルガノイドの特徴を規定する方法が定まっていない。またオルガノイド間の特徴のばらつきに対する許容範囲の設定についても今後議論が必要である。さらに、細胞治療の場合は細胞数が品質の指標の一つと捉えられてきたが、オルガノイドの場合は細胞数だけではその特徴を表すことが困難であり、オルガノイドの投与量を規定できる新たな指標を見出す必要がある。また、オルガノイドは細胞とは異なり、組織としての分泌、代謝、吸収など複数の複雑な機能を有する場合が多い。そのため、オルガノイドの有する機能の全てを評価し把握することが難しい。そのような中でどのような指標を用いてオルガノイドを製品として規格化するかを今後検討していく必要がある。

【文献調査内容】

2025 年 2 月時点で ClinicalTrials.gov に登録されたオルガノイドを用いた臨床研究で介入試

験に取り組んでいるものは73件あり、第Ⅳ相試験に至っているものは0件であったが、第Ⅲ相試験が5件、第Ⅱ相試験が16件、第Ⅰ相試験が3件で残りの49件はいずれにも該当しないという結果であった。第Ⅲ相試験は全て中国で実施されており、対象疾患は膀胱がん(2件)、固形がん、乳がん、消化管腫瘍と全て腫瘍性疾患であった。またこれらの臨床研究はオルガノイドを診断や治療の指標として用いる研究であり、オルガノイドをヒトへ投与する研究ではなかった。第Ⅱ相試験は中国が7件、スイス2件、米国、英国、フランス、ノルウェー、シンガポールが各1件、不明2件で実施されており、15件は腫瘍性疾患を対象としており、1件は精密医療の実践に関する研究であった。これらの研究も全てオルガノイドをヒトへ投与する研究ではなかった。

我が国の開発状況としては、2025年2月時点でjRCT及びUMIN-CTRで”オルガノイド”のワードで検索した限りで、オルガノイドを用いた介入試験は1件登録されており、難治性潰瘍を伴う潰瘍性大腸炎に対する自家由来の腸管オルガノイド移植治療であった。

【研究班での議論内容】

・安全性について

オルガノイドをヒトへ投与する際に考慮されるリスクとして、嚢胞形成やオフターゲット組織形成が指摘されている。ただ、これらのリスクの捉え方については、対象疾患に依存する可能性が考慮される。命に関わらない慢性病態であればオルガノイドを隔離させた状態で封じ込め皮下に投与するなどしてリスクを軽減する手法が考慮される。一方、命に関わる病態では、オルガノイドの投与で仮に嚢胞形成が生じたとしても、動物実験ではドレナージをすることで嚢胞病変を改善できることが知られており、対処可能なリスクとして考慮できる可能性がある。また、オルガノイドを体外デバイスとして利用する場合にはこれらのリスクは問題とならないと考慮される。

オルガノイドは複数の機能を有するが故に、その機能が投与後生体に対して不利益に作用してしまう可能性も考慮される。例えば、特定の因子を補充することが目的であっても、その因子以外の成分が投与したオルガノイドより産生される場合、補充したい因子以外の成分が生体内で過剰となり、生体内の機能のバランスを崩してしまう可能性などが懸念される。さらに、オルガノイド特有の問題の一つとして、オルガノイド内の特定の細胞が傷害を受けた際にオルガノイド内の組織の繊維化を引き起こす可能性も懸念されている。また、オルガノイドは複数の細胞で形成されているため、特定の条件下で特定の細胞が傷害を受けた結果、オルガノイド全体としての機能や統制が乱れてしまう可能性が考慮される。

・オルガノイド由来の培養上清について

オルガノイド由来の培養上清を用いて、オルガノイドが産生するタンパク質やエクソソーム等の臨床応用の可能性も一部の企業などで検討されているようであるが、オルガノイドを用いた培養上清の製造にはコストが非常にかかることが課題となっている。

・オルガノイドの製造と規格について

オルガノイドは製造方法の違いで最終産物の性質が異なる可能性が考慮されるため、一定の機能を担保するためには製造方法を一定に管理することが重要となる。FDA が導入している特定のアッセイ系が規定の基準に達しているかを評価できる制度は、製造手法を一定に保つ上で本邦でも有用な可能性がある。

オルガノイドの規格を考える上で、細胞極性の要素は非常に重要となる。細胞極性が乱雑なオルガノイドは組織としての機能を発揮せず、細胞凝集体のような位置付けとなる可能性がある。オルガノイドの細胞極性が関わる吸収や排出機能は、蛍光色素などを用いることで定量的に評価できる可能性がある。

オルガノイドを医薬品として取り扱う場合、最終的にどういう有効性を期待するのかという観点から規格を決めていくことが重要である。将来的な規格決定を見据えて、前臨床研究の段階で、良い病態モデルを準備し、オルガノイドの性質の中でどの指標が変動するとオルガノイドに期待される有効性が喪失するのかといった情報をしっかりと取得しておくことが必要である。

オルガノイドの規格については PMDA でも検討の必要性が考慮されており、品質の有効性と安全性を恒常的に維持できる製造体制の整備が今後の重要な課題の一つと捉えられている。製造工程の変化により最終的なオルガノイドの機能がどういう振りで変動するのかという情報も整備していく必要がある。

・オルガノイド治療に対する規制について

オルガノイド治療を臨床応用していく上で世界的に 2 つの観点が議論となっている。一つ目は製造上混入するオルガノイド以外の不純物に対する考え方であり、二つ目はオルガノイドの定義についてである。FDA でもガイダンスがなく個々の事例に対して個別に検討されている状況である。

安確法のリスク分類においては、現在第 2 種細胞医療等製品として東京医科歯科大学で患者の生検組織由来のオルガノイドのヒトへの投与が実際に実施されている。今後細胞治療にはないオルガノイド特有の性質を考慮しつつ安全性、製造、保存方法などについて引き続き検討していく必要がある。また、オルガノイドはたとえ自己細胞から作成されたものであっても、複雑な機能を有する組織であり細胞治療と比べて必ずしも安全性が担保されるわけではない可能性もあり、その点についても留意が必要である。

安確法の中での特定認定委員会で審査をする際に、臓器移植や臓器保存の専門家が審査に加わればオルガノイド治療に関してオルガノイドの特性をより考慮した意見がもらえる可能性が考慮される。現在異種移植も話題になっており、その規格設定が問題となっているが、この際の議論もオルガノイドの規格や規制を考える上で参考になるかもしれない。

② ゲノム編集技術

【研究者からの発表内容】

ゲノム編集は、人工の DNA 切断酵素を用いて標的遺伝子に塩基配列特異的な DNA 二本鎖切断を誘導し、その修復過程を利用して正確に遺伝子を改変する技術である⁷⁹。1996 年に zinc finger (ZFN) が登場し、20 年以上経過し、周辺知財に考慮する必要はあるが、知財的には使用可能な状況となっている。転写活性因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) も登場から十数年が経過した。さらに、CRISPR/Cas9 が 2012 年に報告されたことを契機に、これまでの遺伝子のノックアウト技術だけでなく、より精密な遺伝子改変が可能となり急速な技術革新がもたらされている。CRISPR/Cas9 も登場からすでに 10 年以上経ち古典的なゲノム編集技術として捉えられつつあるが、今まさにこの技術を用いた *ex vivo* 遺伝子治療 (Casgevy: exagamglogene autotemcel, Lyfgenia: lovetibegogene autotemcel) が 2023 年に β サラセミアや鎌状赤血球症に対して FDA により承認されゲノム編集技術が臨床応用されるまでに至っている⁸⁰。現在、慢性肉芽腫症や遺伝性血管浮腫、遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスなどの疾患に対しても CRISPR/Cas9 技術を用いた遺伝子治療薬の開発が進められている⁸¹。遺伝子治療の開発は米国や中国で活発に推進されている一方で、本邦では諸外国と比べその研究開発は後塵を拝する状況にあることが懸念されている⁸²。

CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術が臨床応用されつつある一方で、オフターゲット変異が懸念されている。現時点においては遺伝子発現や発癌リスクへの影響は低いと考慮されているが、変異頻度が 1% を超えるため慎重な対応が必要であり、FDA はヒトへの臨床応用例において 20~25 年の経過観察を求めている。

既存の CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術を基盤として、世界中で新たなゲノム編集技術として Cas9 の変異体の開発や新たな Cas 蛋白の探索が進められている。例えば、Cas12a は分子量も小さく、遺伝子治療用のベクターに搭載しやすいゲノム編集ツールとして期待されている⁷⁹。本邦では国産のゲノム編集ツールとして Cas3 の開発が取り組まれている。Cas3 は Cas9 に比べてゲノムを大規模に欠失させる特徴がある。最近の研究開発により Cas3 は大規模なゲノム欠失が可能な点から遺伝子をノックアウトさせることに優れており、一方で Cas9 よりも編集効率は低いものの遺伝子の挿入 (ノックイン) も可能であることや CAR-T 細胞の作成も可能なこと、オフターゲットの頻度も低い可能性等が報告されており^{83,84,85}、国産ゲノム編集技術として今後の臨床応用が期待されている。実際に CRISPR/Cas3 を用いた再発性尿路感染症の新たな抗菌療法の開発が進められている⁸⁶。

このように、ゲノム編集における Cas 蛋白の機能が複雑化、多様化していく中で、塩基編集、プライム編集、RNA 編集、エピゲノム編集など次世代のゲノム編集 (ゲノム編集 2.0) 技術が次々と登場し、新たな遺伝子治療として動物疾患モデルでその有効性や安全性が検証されているところである。プライム編集は、DNA の二本鎖切断を行わない変異 Cas9 と逆転写酵素を組み合わせたゲノム編集技術で、逆転写酵素の鋳型となる配列を有したガイド RNA (pegRNA) を用いることで、特定の配列を挿入することが可能になった画期的なゲノム編集である。従来

の CRISPR/Cas9 によるゲノム編集と比べて、動物モデルや細胞レベルの研究ではオフターゲット変異が生じる頻度は比較的低い可能性が指摘されている⁸⁷。2025 年にプライム編集を用いた初の臨床試験が予定されており今後遺伝子治療としての実用化が進められる見込みである。将来的には、大規模な染色体改変が可能なゲノム編集技術による疾患治療の実現も期待されている。

現在このようなゲノム編集技術を利用して遺伝子改変霊長類モデルの開発も進められている。霊長類モデルの作製には多大な時間とコストがかかり飼育環境や実験施設の整備に高いコストがかかることから、研究対象となる個体数も限られる。そこで高精度かつ高効率なゲノム編集技術の開発が求められている。実際に、ヒトの脳神経疾患を研究するためにはよりヒトに近い霊長類を用いた疾患モデルの必要性が注目されており、遺伝子改変マカクザルによる自閉症スペクトラム障害モデルが開発されている⁸⁸。

【文献調査内容】

2025 年 2 月時点で ClinicalTrials.gov に登録された CRISPR/Cas9 を用いた臨床研究で介入試験に取り組んでいるものは 58 件あり、第Ⅳ相試験に至っているものは 0 件であったが、第Ⅲ相試験が 8 件、第Ⅱ相試験が 21 件、第Ⅰ相試験が 40 件という結果であった。第Ⅲ相試験は全て米国中心に実施されており、対象疾患は β サラセミア（3 件）、シクルセル病（3 件）、遺伝性血管浮腫であった。第Ⅰ相試験が多く取り組まれており、今後臨床試験が活発化していくことが予想される。また、プライム編集を用いた臨床研究で介入試験に取り組んでいるものは 1 件あり、Early Phase の第Ⅰ相試験で対象疾患は慢性肉芽腫症であった。CRISPR/Cas3 については登録された研究は認められなかった。

我が国の開発状況としては、2025 年 2 月時点で jRCT 及び UMIN-CTR で "CRISPR/Cas9"、"CRISPR/Cas3"、"Prime Editing"のワードで検索した限りでは登録されている試験は認められなかった。

【研究班での議論内容】

・生殖細胞への影響やオフターゲットリスクについて

in vivo 遺伝子治療において生殖細胞への取り込みで望まない作用が懸念されているが、少なくとも LNP を用いた場合では、生殖細胞に取り込まれたという報告は認められていない。ウイルスベクターの生殖細胞への取り込みについては詳細な情報は不明である。現時点ではベクターに蛍光物質を標識し、生殖細胞に取り込まれないことを確認する方法が考慮されている。オフターゲット効果については、全ゲノム解析で評価する方法もあるが、その方法だけで完全に否定できるものではない。細胞レベルの研究で徹底的に検証することや長期フォローアップが現時点として実施できる対応と考慮される。また、オフターゲットのリスクについては、予測解析技術が進歩しており、治療前にリスク予測が可能となりつつある。

・受精胚のゲノム編集について

技術的には可能と考えられるが、オフターゲットなどの安全性が非常に重要となる。前提として、対象疾患において受精卵のゲノム編集が本当に必要かどうかを見極める必要がある。ヘテロで発症する疾患であれば、受精卵を選別し、変異を持っていない受精卵を選べば解決できる可能性がある。一方で、両親に疾患があり子供に必ず遺伝してしまう場合は、ゲノム編集による治療が必要となる場合も考慮される。米国では疾患を治療するためのゲノム編集だけではなく、人の機能や性質を向上させるようなゲノム編集の可否が倫理的な議論になりつつある。機能強化だけではなく、疾患予防を可能とするゲノム編集技術が登場した場合に、それを社会がどのように捉えるのかは、将来的に注視していく必要がある。胎児の遺伝子治療については実用化には至っていないが、それに向けた動きは米国に存在している。

・臨床応用に向けたゲノム編集技術のプラットフォーム化

ゲノム編集を用いた遺伝子治療を実用化していく場合、一つ一つの遺伝子異常について個別に有効性や安全性を検証していくことは、治験に取り組むにあたって現実的ではない。それに対して、個々の変異ではなく一つの遺伝子全体を正常にするというパッケージにしてその遺伝子内の個々の遺伝子変異を修復できるような治療技術の開発が検討されている。さらには、個々の疾患や遺伝子という括りではなく、様々な遺伝子をセーフハーバーのような特定の領域へ導入することで期待する遺伝子機能を発現させて幅広い疾患を治療するような治療技術のプラットフォーム化も検討されている。

・in vivo 遺伝子治療とデリバリー技術

将来的には ex vivo 遺伝子治療は細胞の培養コストや製造工程における感染症のリスク、製造に限界があり多くの患者への提供が難しいなどの問題もあり、大きなマーケットが考慮される疾患では in vivo 遺伝子治療の開発が進展していく可能性がある。in vivo 遺伝子治療開発においては、ゲノム編集技術以上にデリバリー技術開発が重要となる。心臓、脳、腎臓などの臓器に特異的に治療薬を到達させる技術がブレイクスルーになっていくと想定される。

・ガレージエディティングのリスクとその規制について

ゲノム編集技術が確立され誰もがその技術を扱うことができるようになりつつある中で、今後ガレージエディティングとしてそれぞれの病院やクリニックでゲノム編集が実施できてしまう社会になっていく可能性が想定される。その一方で、ゲノム編集治療を行うことができたとしても、その治療効果を正しく評価することは専門施設でなければ困難と予想される。ガレージエディティングの場合、ゲノム編集治療を実施して治療効果が得られなかった際に、ゲノム編集自体に問題があったのか、デリバリーに問題があったのかなどの検証が不十分になることが懸念される。ゲノム編集自体は技術的には可能になっていくことが予想されるため、適切に規制することが重要である。

・安確法の下でのゲノム編集治療の可能性について

ゲノム編集技術を用いた治療の対象となる患者数が少ない疾患においては、製薬企業の観点では市場規模の問題でビジネスとなりにくく臨床応用が進みにくい場合が考慮される一方で、安確法の下で臨床研究を進める中ですべての患者を治療できる可能性があると思定されている。遺伝子疾患はその疾患を専門とするセンターに患者が集まりやすい傾向があり、そのような施設で限定的に治療が行われることは安確法の制度と相性が良いと考えられる。安確法の下で本邦における特定の遺伝性疾患患者全てを治療したとしても、その治療技術を他の疾患に応用できるのであれば、企業と共同研究を実施することで、より多くの患者へ治療を提供できる機会が生まれる可能性があり、安確法をうまく活用した臨床研究と治療薬開発が発展することを期待したい。

・希少疾患治療開発に対する米国の患者団体への寄付文化について

米国では患者団体へ莫大な寄付があり、患者団体がスポンサーとなり基礎から臨床まで研究開発を進めていく場合がある。このような仕組みがビジネスとのギャップを埋めており、我が国の社会システムにはない特徴である。本邦においても国の支援で希少疾患への治療法開発に取り組むだけでなく、患者団体や希少疾患治療開発に対する企業の寄付を拡充させるような取り組みも本領域の発展には有効かもしれない。

3) アジア諸国における再生医療の規制動向

【研究者からの発表内容】

＜大韓民国の動向＞

2024年2月20日に「先端再生バイオ法」が改正され、「先端再生医療治療」において、これまで対象が希少・難病患者で、研究目的での使用に限定されていたが、2025年2月からの施行後においては、希少・難病患者以外を対象とする臨床研究も可能となり、臨床研究による安全性・有効性の確認が前提となるものの、食品医薬品安全処（Ministry of Food and Drug Safety: MFDS）の承認なく、先端再生医療治療を実施可能となった。つまり、これまで臨床研究に限定されていた治療が自由診療実施まで範囲が拡大されたこととなる。また、先端再生バイオ法においては、製品の品質と安全性だけでなく、有効性も確保することが総則に明示されている。

先端再生医療臨床研究や先端再生医療治療は本邦の安確法と同様にそれぞれ I. 人の生命と健康への影響が不確実または危険度の高い臨床研究／治療、II. 人の生命と健康に悪影響を及ぼす恐れがあり、かなりの注意を要する臨床研究／治療、III. 人の生命と健康への影響がよく知られており、そのリスクがわずかな治療、の3つに区分されている。先端バイオ医薬品は、細胞治療製剤、遺伝子治療剤、組織工学製剤、先端バイオ融合複合剤、その他（細胞や組織または遺伝子物質などを含有する医薬品として総理令で定める医薬品）と定められており、本邦

と同様に遺伝子治療が対象範囲と定義されている。

先端再生医療を実施するためには、先端再生医療実施機関は保健福祉部（Ministry of Health and Welfare: MOHW）からの指定を受ける必要がある。さらに、同じ目的及び同じ内容の先端再生医療臨床研究が事前に実施されて完了している上で、先端再生医療治療計画を作成し MOHW および MFDS が運営する審議委員会での審査を受けなければならない。審査により適合通知を受けた日から最大 5 年間治療提供が可能となり、提供期間が終了後は再び審査を受けなければならない。本邦における細胞培養加工施設に相当する先端再生医療細胞処理施設は MFDS からの許可を受ける必要があり、医療機関、医薬品製造業者、医療機器製造業者、臍帯血バンクなどが想定されている。

MOHW は先端再生医療安全管理機関を国立保健研究院 (Korean National Institute of Health: KNIH) 内に設置し、治療実施後の合併症・副作用の発生原因究明のための追跡調査の実施、先端再生医療実施に関する情報収集及び管理、長期追跡調査の実施などの業務を担い、治療に際する安全性情報を中央で集約する体制を構築している。

<台湾の動向>

薬事法の特別法となる「再生医療製剤条例」と医療法の特別法となる「再生医療法」が 2024 年 6 月 4 日に立法院を可決し成立した。再生医療製剤条例においては、生命を脅かす疾患又は重篤な障害を有する疾患の診断及び治療を目的として、第 2 相臨床試験を終了し、リスク・ベネフィット比、安全性及び予備的有效性を審査した上で、追加要件を付けて、5 年以内の有効期限を付与する（有効期間満了後の延長は不可）ことが定められており、本邦の安確法における条件・期限付き早期承認と同様の方針に基づいた制度が導入された。

再生医療法については、再生医療の安全性と品質だけでなく、有効性も確保し、患者の権利と医の倫理を守ることが総則に明示されている。本法律では、再生医療製剤を、ヒトに使用するための遺伝子、細胞及びそれらの誘導体を含む製剤と定義しており、遺伝子治療も法の対象範囲に定められている。

再生医療を実施する上で、中央主管庁で再生医療審査委員会を設置することが定められている。医療機関は、再生医療の実施に先立ち、ヒト臨床試験の実施・終了が義務付けられている。ただし、台湾に適切な医薬品、医療機器、医療技術が存在しない、生命を脅かす疾患または重篤な障害疾患の治療の場合は、異種細胞や異種組織を用いる治療でなければ、ヒト臨床試験の実施が免除される機会が設けられている。再生医療の実施に際しては、医療機関は中央主管庁へ申請し、認可され、中央主管庁直轄の市町村又は県（市）の主管庁に登録されることが求められている。また、細胞の培養、加工及び保存を必要とする再生技術（細胞操作）を行う医療機関は外部の企業や医療機関へ細胞操作を委託することができ、細胞操作を行う機関は、薬事法の規定により医薬品製造業の許可を受けることを免除され、中央の所轄庁の確認及び許可を受けた後にのみ細胞操作の実施が認められている。再生医療の実施機関は治療記録を作成し、少なくとも 15 年間保管する必要がある、必要事項を中央所管機関が設置する情報システムへ

の記録義務が定められている。

【研究班での議論内容】

・台湾では、日本の再生医療法を参考に良い部分は活用し、管理体制は厳格化することで、うまく規制制度を構築しているように思われる。台湾では業界団体であるバイオ新薬発展協会（TRPMA）が全国細胞治療技術登録プラットフォームを運営しているとのことで、本邦でもこのような運営体制を取り入れていくことは有効かもしれない。

・韓国や台湾での法改正の動機の一つとして、再生医療を日本で受けるアウトバウンドが盛んとなっており、その需要を自国内で満たすという観点があった可能性がある。

・エクソソームを用いた医療については、韓国・台湾のそれぞれの法律で明確には記載されていないが、台湾の規制では対象として読み取れる可能性がある。実際にエクソソームは美容医療に関しては法の対象として扱われている。韓国においては、美容に対する再生医療については、臨床研究が実施されていれば先端再生バイオ法の対象となる。

・もともと韓国や台湾では再生医療は自由診療での実施が禁止されていた中で、今回の法改正に伴いそれぞれの国で自由診療の可能性が示されたが、その前提として臨床研究の実施が必須となっており、加えて医療データの登録が義務付けられている。この点が本邦の制度との違いとして着目される。

4) 再生医療等提供計画（治療／研究）および再生医療等提供状況定期報告書改定について

i) 再生医療等提供計画（治療／研究）（改定案）に関する意見

- ① 提供計画における「提供する再生医療等の妥当性についての検討内容」の欄に、当該再生医療等の科学的妥当性の評価項目（有効性の見込みを含む）について具体的に記載することを求めることは必要であるという意見があり、研究班内でも賛同が得られた。
- ② 適切な業務遂行と実施者の適格性を評価するため、例えば、関連学会の認定資格者等に関する情報の記載も求めたほうが良いのではないかという意見があった。
- ③ 日本の再生医療等技術を国際的に展開するためにも、科学的妥当性の具体的な評価項目について、引き続き検討が進められることが望ましいという意見があった。

ii) 再生医療等提供状況定期報告書（改定案）に関する意見

- ① 定期報告において「再生医療等の科学的妥当性についての評価」の欄に、提供計画に記載した科学的妥当性の評価項目を踏まえた記載を求めることは、再生医療等提供計画に基づいた科学的妥当性の評価を行うためにも妥当であるという意見があり、研究班内でも賛同を得られた。

D. 考察

本調査においては、再生医療等製品の適応外使用の可能性、同種死体腓骨移植治療や MSC、

EVs、新規技術（オルガノイドやゲノム編集技術）を用いた治療の実情と安全性、海外の規制動向、再生医療等提供計画（治療／研究）および再生医療等提供状況定期報告書改定について、それぞれの専門家・有識者を交えて研究班にて調査、議論を実施した。

適応外使用に関しては、現在適応拡大の可能性が考慮される製品や開発段階から複数の疾患を対象として開発されてきたような製品が、今後将来的に適応外使用の可能性が高いと考え、本調査では CAR-T 療法、ウイルス療法（デリタクト®注）、MSC からなる再生医療等製品（テムセル®HS 注）に着目して検討を行う方針とした。一方で、特定の臓器や疾患に特化しているような製品については、適応外使用される可能性が現時点では比較的に低いと想定した。デリタクト®注やテムセル®HS 注については本邦が世界を先導するような位置付けにあり、適応外使用に関する海外での対応や動向を参考にすることは難しく、本邦の中で科学的知見を充実させるとともに、安全性に関する慎重な議論を続けていくことが必要と考慮された。また、再生医療等製品は一般的な医薬品とは異なり、例えば投与した細胞等が投与経路によって、あるいは効果を発揮する臓器や各種病態背景によって本来の適応で期待されている作用機序通りの働きをするのかどうかについて十分な情報が乏しく、期待した有効性や安全性が個々の状況において担保できるかについては引き続き慎重に検討していく必要があると考えられる。すなわち医薬品の適応外使用とは異なる視点での適用除外範囲の検討が必要であると思われる。

安確法における再生医療等のリスク分類の見直しに関する検討については、令和2年度に福井班が調査研究を実施しており、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ことが望ましいこと、また新規医療技術に関しては、EVs の一つであるエクソソームについても検討されており、当時はエクソソームの定義や有効性が明確ではなかったこと、細胞加工物を用いた医療に分類されるものではないこと、また諸外国での規制状況や研究開発状況も醸成されておらず、法の対象範囲に含める判断には至らなかった。

福井班の調査から4年が経過する中で、MSC を用いた治療については、テムセル®HS 注の使用実績やその他の研究開発などを通じて安全性に関する情報は着実に集積されており、ある程度定められた範囲内での使用においては、MSC に特有の重篤な有害事象の報告はほとんどないことも、有識者の中で認識されつつある状況となっている。その一方で、これまではどのような組織由来や自己か同種かといった原材料としての情報がリスク分類の中で考慮されていたが、同じ組織由来の同じような細胞であっても、さらには自己の細胞であっても製造環境や製造方法の違いによって安全性が異なる可能性を示唆する知見が集積されつつあり、現時点でも一律のリスク分類の見直しは実施せず、引き続き製造や品質管理の規格化された基準や製造体制整備の検討を行うことの重要性に関する意見が多くの有識者や研究班内から認められた。

EVs についても当時の調査から4年の経過において、世界中で研究開発が活発化しており諸外国では少なからず治験も実施される状況になり、本邦においても治験もしくは臨床研究として EVs 製品がヒトに投与される可能性が高まっている。一方で「エクソソーム」という言葉が自由診療の中で一人歩きし、有効性、安全性、またその品質等の科学的エビデンスが示されて

いない状態でエクソソームを含む培養上清を「エクソソーム療法」と謳い投与が行われているような実情も存在する。海外では未規制の EVs を用いた深刻な有害事象も報告されており、世界中で警鐘が鳴らされている。そのような背景の中、日本再生医療学会は、2021 年に「エクソソーム等の調整・治療に関する考え方」、さらに 2024 年に「細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンス」（日本細胞外小胞学会協力）を、医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、2023 年に「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」を発表し、エクソソームを用いた医療に対する議論は進んできている。また EVs の品質管理に関しても AMED 事業の中でも活発に取り組まれ技術の進歩や確立が期待されつつある。このように EVs を取り巻く状況が目まぐるしく変化している中で、様々な知見が集積されており、EVs に関する前回の議論からかなり状況が変わっていることから、安確法を含めた適切な方法による規制の対象と位置づけるかどうかについては継続した議論が今後必要である。

オルガノイドについては、前回の調査研究においてはまだ議論の対象とはなっておらず、本調査において新たな議題として取り上げた。前回調査からの経過の中で、実際に自家組織由来の腸管オルガノイドや iPS 細胞由来の網膜オルガノイドがヒトに投与される臨床研究が取り組まれるに至っており、まだ数は少ないものの将来的にはオルガノイド治療の臨床応用が活発化していくことが予想される。現状の安確法での位置付けでは自家組織由来のオルガノイドを用いた治療は第 2 種再生医療等製品の位置付けであるが、細胞治療にはないオルガノイド特有の組織としての性質や機能が安全性にどのような影響を与えるのかについてはまだ十分理解されておらず、今後さらなる知見の集積が必要である。現時点においては、アンメットメディカルニーズを有する対象疾患の重症度や予後とオルガノイドが有する嚢胞形成やオフターゲット組織形成などのリスクについて個々の症例で照らし合わせて安全性についての検討を引き続き進めていくことが求められる。

ゲノム編集技術については、令和 6 年 6 月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び臨床研究法の一部を改正する法律が公布され、その中でこれまでは安確法の対象外であったゲノム編集技術を包括する in vivo 遺伝子治療が安確法の適用対象にすでに追加され、安確法の下で第 1 種再生医療等の位置付けとして研究開発が実施可能な体制となっている。このような背景から、今後我が国においてもゲノム編集技術を用いた治療の研究開発が活発化することが予想され、特に遺伝性の希少難病疾患等に対してゲノム編集技術を用いた遺伝子治療開発が安確法の下で臨床応用まで取り組むことが可能となり、さらなる研究開発の加速が期待される。一方で、世界の開発動向としては、CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集技術を用いた治療が FDA に承認を受けたものの、ヒトへ投与した場合の安全性については今後の長期追跡が重要であると考えられており、実臨床における安全性に対する知見はまだ乏しいものの今後さらに蓄積されていくものと予想される。また既存技術の課題克服を受けて新たなゲノム編集技術がさまざまに登場しており、オフターゲットのリスクを低下させる可能性などが報告されつつあり、引き続き新規技術について安全性に対する慎重な評価が必要と思われる。また、生殖細胞に対する影響や受精卵に対するゲノム編集、疾病治療ではなく個体の機能強化を目的としたゲノム編

集などゲノム編集特有の注意すべき問題も残されており引き続き慎重な議論が必要である。

E. 総括研究報告としてのとりまとめ

1) 再生医療等製品の適応外使用の可能性

今回議論の対象となった CAR-T 療法、ウイルス療法（デリタクト®注）、テムセル®HS 注については、現時点において適応外使用の実例はほとんどないことが確認された。その一方で、それぞれの製品における適応拡大の動きは活発化しており、将来的に適応外使用される可能性は十分に考えられる。再生医療等製品に対する適応外使用については、投与部位や投与経路が同じであれば、一般的な医薬品と同様に考えることも可能と思われるが、再生医療等製品特有のリスクが存在しており、そのような点を踏まえて個々の症例に対して慎重な議論が必要と考えられる。そのため、現時点では再生医療等製品の適応外使用について、安確法からの適用除外が妥当と考えられる技術はないものの、今後の研究の進捗を踏まえ適用除外範囲については引き続き議論が必要であることを確認した。

2) リスク分類の見直しについて

i) 同種死体臍島移植

第1種再生医療等として着実に治療が実施されており、その有効性、安全性についての知見が集積されている状況にある一方で、リスク分類に関しては、現時点で有識者の中で急ぎ分類の変更を求めるような意見は乏しかった。一方で今後、臍島移植に係る投与プロトコルの規格化を行うことにより、当該規格化された計画に関する審査手続きの簡略化等の安確法上の取り扱いについて、引き続き議論が必要であることを確認した。

ii) 間葉系幹細胞治療

MSC を用いた治療の安全性に関する情報は徐々に蓄積されつつある。全身投与時の血栓リスクには注意が必要であるが、現時点において MSC 特有の大きな問題は認められていない。その一方で、由来する組織によっても MSC の性質が異なる可能性があり、投与方法や、投与する病態、生体内の環境に応じて、作用機序が画一的とならない可能性があることを留意しておく必要がある。また、適切な投与回数とその有効性・安全性との関連についての情報もまだ不足しており、引き続き知見の集積が必要である。現状のリスク分類では原材料としての情報や自己か非自己かという観点でリスクが考慮されていたが、安全性を考える上では MSC の製造工程と品質管理が非常に重要であり、製造方法や品質管理に対する基準を整備し、管理できる体制を構築することが、今後の安全性確保に重要との意見が多く見受けられた。リスク分類の見直しについては引き続き慎重な対応が必要であり、現時点ではリスク分類の見直しは行わず、引き続き症例を蓄積し、法の適用のあり方を見極めることが重要との意見が認められた。

iii) EVs /培養上清治療

世界中で EVs の研究開発が活発化し、臨床研究として人への投与が試みられて、EVs の定義も明確化されつつあり、製造法や品質管理手法も着実に開発されている状況にある。現時点までにそれらを用いた諸外国の臨床研究等で重篤な有害事象の報告は確認されなかった。一方で、「エクソソーム療法」と銘打った非規制下の培養上清投与に関しては、諸外国で敗血症を発症し死亡した事例等の深刻な有害事象が報告されている。また、iPS 細胞や不死化細胞等の遺伝子導入・改変を行った細胞由来の EVs に特有の安全性に関する知見は乏しく引き続き評価が必要である。

EVs や培養上清については、MSC の薬理効果として EVs 等のパラクライン効果が想定されていること、EVs と同等サイズ以下のウイルス等の混入のリスクがあること、さらに製造法が細胞加工物と同様であることから、安全性の観点では、現状の細胞加工物と類似のリスクを有していると考えられる。有識者からは、ヒトへの有効性や安全性に対するエビデンスが乏しい中で、一部の自由診療において「エクソソーム療法」と銘打った研究用試薬として製造された培養上清や EVs を自家調剤で治療として用いられている実態を懸念する意見が多くあり、一部の有識者からは EVs はできるだけ早く安確法の対象とするべきであるという強い意見もあった。また、EVs を特定細胞加工物と同様に捉えて安確法の規制対象とすべきという意見や、EVs を細胞由来製品として捉える場合、安確法の対象として品質管理等を実施することが妥当ではないかという意見も認められた。

EVs と培養上清の明確な定義については、その中にどのような成分がどの程度入っているかという観点で両者を捉え、医療技術としての許容範囲を検討するのが良いのではないかという意見も複数認められた。EVs の製造に関しても、由来組織、細胞の継代数、細胞培養の期間などで EVs の性質が大きくばらつくことは知られており、製造工程の違いが有効性や安全性に大きな影響を与えることが懸念される。加えて、現状、製造方法を管理する基準や体制が整っておらず、法整備を行う場合には、製造管理体制整備を行うことの重要性も複数指摘されていた。EVs の品質管理技術は国内でも着実に進歩・開発されており、引き続き今後の知見の集積が期待される。

以上の議論から、EVs を用いる医療については、安確法の対象である細胞加工物と同様の品質・安全性の管理等が求められることを確認した。また安確法の対象となった場合には、その認定再生医療等委員会での審査体制も含め、その製造・品質等の管理のための基準についてさらなる議論の必要性を確認した。

iv) 新規技術

① オルガノイド

オルガノイド治療は臓器移植の代替というイメージがあるが、そのようなニーズを満たすにはさらなる発展が必要な技術と考えられる一方で、特定臓器の機能を一時的に補完することや機能を限定した使用であれば実現可能な治療技術となりつつあると考えられる。実際に、世界

的に症例は少ないもののオルガノイドを治療としてヒトへと投与する臨床研究がわずかに取り組まれており、特に本邦において世界に先駆けた研究が推進されている状況にある一方で臨床的な安全性や有効性に関する知見はまだまだ乏しく、これから詳細な情報を集め知見を蓄積していく必要がある。また、オルガノイドは単なる細胞の集合体ではなく細胞極性を有し組織としての複雑な機能を有する3次元構造体であり、自家細胞から作成されたオルガノイドであったとしても必ずしも安全性が担保されるわけではなく、安全性を考慮する上で細胞治療にはない組織としての特徴に注意を払う必要がある。さらに、オルガノイドを製品として取り扱う場合、その規格を規定することが重要であり、オルガノイドの品質を一定に担保するための製造体制や管理体制の整備も必要である。今後オルガノイド治療を特定認定委員会で審査する際には、臓器移植や臓器保存の専門家の意見や異種移植で議論されている内容は組織の特徴を踏まえた安全性を考慮する上で有用である可能性がある。以上の議論より、現時点ではリスク分類の見直しは行わず、引き続き症例を蓄積し、オルガノイド特有の性質を考慮しつつ法の適用のあり方について議論を継続する必要性を確認した。

②ゲノム編集技術

ゲノム編集技術は、令和6年6月の安確法の改正に基づき安確法の適用範囲の対象として、第1種再生医療等の位置付けとなり、安確法の下での今後の研究開発が期待される。CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集治療がFDAで承認され、引き続き様々な疾患への開発が進められているが、安全性に対する知見はまだ乏しく、治療を受けた患者を20-25年ほど追跡し安全性について慎重なフォローが求められている。さらにゲノム編集効率の向上やオフターゲット等のリスク低減が期待される新規ゲノム編集技術が登場しており、これらの臨床応用も目前に迫っている状況にある。これら新規技術に対して新たな懸念すべきリスクが追加報告されているわけではないが、引き続き、既知のリスクに対する長期的な安全性に配慮するとともに、ゲノム編集技術に特有の課題（生殖細胞に対する影響や受精胚に対する治療など）についても引き続き慎重な議論の必要性を確認した。

3) 再生医療に関する海外の規制動向

韓国と台湾において再生医療は自由診療での実施は禁止されていたが、今回の法改正に伴い自由診療の可能性が示された。再生医療の実施にあたり、臨床研究の実施が必須となっており、加えて医療データの登録が義務付けられている。この点が本邦の制度との違いとして注目されている。EVsを用いた医療については、それぞれの法律で明確な記載は認められなかった。両国では本邦の制度の良い部分をうまく活用する一方で、管理体制はより厳格にした制度を構築していると考えられる。また、台湾では企業団体が全国細胞治療技術登録プラットフォームを運営しており、本邦でもこのような企業団体を主体とした運営体系を取り入れることは有用かもしれないとの意見が認められた。

4) 再生医療等提供計画（治療／研究）および再生医療等提供状況定期報告書改定について
再生医療等提供計画及び定期報告書の様式の改正案については、研究班として基本的に異論はなかった。実施者等に関する資格の情報に関しては、提供計画の中で具体的に記載していただけるよう検討を進めていただきたいとの意見があった。

引用文献

1. Eshar Z. Tumor-specific T-bodies: towards clinical application. *Cancer Immunol Immunother.* 1997;45:131-136. doi: 10.1007/s002620050415.
2. Fujiwara Y, Park J, Dochi T, Tsurumaki Y. Introduction of Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy, Tisagenlecleucel in Japan. *Drug Delivery System.* 2020;35(1):71-75.
3. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front. Immunol.* 2023;14. doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049
4. https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kymriah/medical_institution/
5. <https://www.car-t.jp/treatment-center>
6. https://www.g-station-plus.com/ta/car-t/yescarta/treatment/treatment_facility
7. 「一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2023 年度 日本における細胞治療 スライド集」 <https://www.jdchct.or.jp/data/slide/2023/>
8. Uchida N. Current situation and future issues of MSC and CAR-T cell therapy. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy.* 2024;70(1): 1-6.
9. キムリア 製品基本情報 電子添文 https://www.drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/kym/pi/pi_kym_202403.pdf
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-448.
11. <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section1-3.pdf>
12. 藤原弘 「CAR-T 療法開発；その最新の世界情勢」 *日本造血・免疫細胞療法学会雑誌* 第 11 巻第 1 号 P1-9。
13. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR-T Cell Therapy in Autoimmune Disease- A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med.* 2024;390:687-700.
14. Tanaka M, Todo T. Oncolytic Virus Therapy for Malignant Glioma using G47 Δ . *Jpn J Neurosurg.* 2016;25:973-978.
15. 黒田 誠司、助川 誠. 「癌の遺伝子治療」 *日本大学医学会誌.* 2023;19(3):235-241.
16. Todo T, Ino Y, Ohtsu H, Shibahara J, Tanaka M. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47 Δ in patients with progressive glioblastoma. *Nat Commun.* 2022;13(1):4119.
17. Todo T, Ito H, Ino Y, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28:1630-1639.
18. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2033190086>
19. Uchida E. Current status and challenges in the development and regulation of gene therapy in Japan. *Bull Natl Inst Health Sci.* 2020;138:5-15.

20. https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/um?trial_id=jRCT2033210698
21. <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/content/000004565.pdf>
22. Kebraei P, Hayes J, Daly A, et al. A phase 3 Randomized Study of Remestemcel-L versus Placebo Added to Second-Line Therapy in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):835-844.
23. FDA approves remestemcel-L-rknd for steroid-refractory acute graft versus host disease in pediatric patients
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-remestemcel-l-rknd-steroid-refractory-acute-graft-versus-host-disease-pediatric>
24. Bader P, Kuci Z, Bakhtiar S, et al. Effective treatment of steroid and therapy-refractory acute graft-versus-host disease with a novel mesenchymal stromal cell product (MSC-FFM). *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53:852-862.
25. Thompson M, Mei SHJ, Wolfe D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: an updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;19:100249.
26. <https://temcell.jp/outline/studies/index.html>
27. 村田 誠. 骨髓由来間葉系幹細胞. *日内会誌*. 2019;108:1369-1374.
28. <https://medicalnote.jp/diseases/肝硬変/contents/170822-002-EH>
29. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2063200007>
30. <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/hospital/topics/press-release/2020/11/04085601.html>
31. https://reprocell.co.jp/regenerative_medicine/stemchymal/
32. <https://prt-times.jp/main/html/rd/p/000000010.000099302.html>
33. <https://www.twocells.com/wp/wp-content/uploads/2023/03/6b6e62d4cd556bfd89066530bb008504.pdf>
34. <https://prt-times.jp/main/html/rd/p/000000010.000099302.html>
35. <https://www.kidswellbio.com/s-quatere/science.html>
36. <https://ssl4.eir-parts.net/doc/4552/tdnet/2479487/00.pdf>
37. 寺村裕治. 再生医療を利用した脳梗塞治療について. *人工臓器* 52 巻 3 号 2023 年
38. 田嶋 尚子ら. リーフレット「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病」とは. 平成 29 年度 厚生労働科学研究補助金 1 型糖尿病の実態調査、客観的診断基準、日常生活・社会生活に着目した重症度評価の作成に関する研究
39. Anazawa T. Islet transplantation-listing in public medical insurance in Japan. *Organ Biol*. 2021;28(1):67-70.
40. 第 133 回先進医療技術審査部会 資料 2-1. 令和 4 年 5 月 19 日.
41. 穴澤貴行. ファクトブック 2023. VIII. 臍島移植 一般社団法人 日本移植学会.

42. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):631-668.
43. Witkowski P, Phillipson LH, Buse JB, et al. Islets Transplantation at a Crossroads - Need for Urgent Regulatory Update in the United States: Perspective Presented During the Scientific Sessions 2021 at the American Diabetes Association Congress. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022 Jan 6;12:789526.
44. <https://orizuru-therapeutics.com/newsroom/20241002348/>
45. Hiyoshi H, Sakuma K, Tsubooka-Yamazoe N, et al. Characterization and reduction of non-endocrine cells accompanying islet-like endocrine cells differentiated from human iPSC. *Sci Rep.* 2022 Mar 18;12(1):4740.
46. 第 130 回先進医療技術審査部会. 資料 1-4. 令和 4 年 3 月 10 日.
47. 松本慎一. 膵臓摘出と自家膵島移植による慢性膵炎の治療. *糖尿病.* 2011;54(5):333-336.
48. https://temcell.jp/information/wp-content/uploads/2024/11/temcell_safety20240917.pdf
49. <https://raresnet.com/231019-01/>
50. Jovic D, Yu Y, Wang D, et al. A Brief Overview of Global Trends in MSC-Based Cell Therapy. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(5):1525-1545.
51. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T. Biological Functions Driven by mRNAs Carried by Extracellular Vesicles in Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Aug 30;9:620498.
52. <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001165575.pdf>
53. Xie X, Song Q, Dai C, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial. *Gen Psychiatr.* 2023;36(5):e101143.
54. Takahashi Y. Development of DDS using extracellular vesicles. *Drug Delivery System.* 2023;38(1):58-66.
55. <https://www.kyorin-pharm.co.jp/news/docs/9b14faf23ff2011951b0620b35f5fa9c442e92f9.pdf>
56. https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2021/04/日本再生医療学会_エクソソーム調製・治療に対する考え方.pdf
57. <https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2024/05/細胞外小胞等の臨床応用に関するガイドンス.pdf>
58. <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0017.html>
59. https://www.cytivalifesciences.com/en/us/news-center/cytiva-and-roosterbio-collaborate-to-address-exosome-manufacturing-challenges-10001?srsItd=AfmBOopqufiOiUvYnSuabHEPqsL2qm5kF69iQHAmx4jFJy_qGSNI39Vj
60. https://www.resonac.com/sites/default/files/2022-10/JP05_Exosome_purification_with_CIMmultus_EV.pdf

61. <https://www.shibuya.co.jp/pdf/news20200205-1.pdf>
62. <https://www.daicel.com/lifesciences/news/2023/400/>
63. Yano F, Takeda T, Kurokawa T, et al. Effects of conditioned medium obtained from human adipose-derived stem cells on skin inflammation. *Regen Ther.* 2022;20:72-77.
64. <https://www.pmda.go.jp/files/000249829.pdf>
65. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/public-safety-notification-exosome-products>
66. Kawamura Y, Yamamoto Y, Sato TA, Ochiya T. Extracellular vesicles as trans - genomic agents: Emerging roles in disease and evolution. *Cancer Sci.* 2017;108(5):824-830.
67. Takakura Y, Hanayama R, Akiyoshi K, et al. Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles. *Pharm Res.* 2024;41(8):1573-1594.
68. 武部貴則. オルガノイドがもたらすライフサイエンス革命. 実験医学増刊. Vol.42 No.5. 2024 年.
69. Claudia Corro, Laura Novellasdemunt, Vivian S W Li. A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020.319(1):C151-C165.
70. Xiao-Yan Tang, Shanshan Wu, Da Wang, et al. Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):168.
71. Takanori Takebe, James M Wells, Michael A Helmrath, Aaron M Zorn. Organoid Center Strategies for Accelerating Clinical Translation. *Cell Stem Cell.* 2018;22(6):806-809.
72. Yosuke Yoneyama, Yunheng Wu, Kensaku Mori, Takanori Takebe. In toto biological framework: Modeling interconnectedness during human development. *Dev Cell.* 2025;60(10):8-20.
73. Kenji Watari, Suguru Yamasaki, Hung-Ya Tu, et al. Self-organization, quality control, and preclinical studies of human iPSC-derived retinal sheets for tissue-transplantation therapy. *Commun Biol.* 2023;6(1):164.
74. Sun Ah Nam, Eunjeong Seo, Jin Won Kim, et al. Graft immaturity and safety concerns in transplanted human kidney organoids. *Exp Mol Med.* 2019;51(11):1-13.
75. Qigu Yao, Sheng Cheng, Qiaoling Pan, et al. Organoids: development and applications in disease models, drug discovery, precision medicine, and regenerative medicine. *MedComm.* 2024;5(10):e735.
76. <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-positive-day-90-data-first-patient-phase-12>
77. <https://www.tmd.ac.jp/press-release/20220707-1/>
78. <https://firm.or.jp/en/wp-content/uploads/sites/5/2023/10/0015> 【VCCT-Inc.】 Infosheet.pdf
79. 研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野（2023 年）. CRDS-FY2022-

FR-06.

80. Dinah V Parums. Editorial: First Regulatory Approvals for CRISPR-Cas9 Therapeutic Gene Editing for Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *Med Sci Monit.* 2024;30:e944204-1–e944204-4.
81. <https://innovativegenomics.org/news/crispr-clinical-trials-2024/>
82. https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/genome/advisory_board/dai4/siryou4-1.pdf
83. <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/content/900004362.pdf>
84. Hiroyuki Morisaka, Kazuto Yoshimi, Yuya Okuzaki, et al. CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):5302.
85. 日本医療研究開発機構 先端のバイオ創薬等基盤技術開発事業 事後評価報告書.
<https://www.amed.go.jp/content/000131161.pdf>
86. <https://wraltechwire.com/2020/10/01/triangle-gene-editing-firm-locus-lands-77m-to-support-new-antibacterial-treatment/>
87. Misganaw Asmamaw Mengstie, Muluken Teshome Azezew, Tadesse Asmamaw Dejeni, et al. Recent Advancements in Reducing the Off-Target Effect of CRISPR-Cas9 Genome Editing. *Biologics.* 2024 Jan 18;18:21–28.
88. Yang Zhou, Jitendra Sharma, Qiong Ke, et al. Atypical behaviour and connectivity in SHANK3-mutant macaques. *Nature.* 2019 Jun;570(7761):326–331.