

# 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討

- 令和6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の第1、2回会議において、再生医療等製品の適応外使用の可能性について検討を行った。
- 研究班メンバー  
岡田潔（日本再生医療学会常務理事）、寺井崇二（新潟大学大学院医師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（国立成育医療研究センター研究所所長）、紀ノ岡正博（大阪大学大学院工学研究科生物工学専攻教授）、森尾友宏（東京医科歯科大学高等研究院特別教授）、飛田護邦（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长）、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（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）
- 有識者  
第一回会議（2024年6月11日）：  
神谷尚宏（東京医科歯科大学病院臨床試験管理センター・小児科）【CAR-T療法】  
藤堂具紀（東京大学医科学研究所先端がん治療分野教授）【ウイルス療法】  
第二回会議（2024年7月23日）：森尾友宏（略）【テムセル®】
- オブザーバー：厚生労働省、日本再生医療学会事務局
- 調査・検討方法  
現時点で適応外使用の可能性が考えられる再生医療等製品として「CAR-T療法」、「ウイルス療法」および「テムセル®」について、改正法に規定された適応外使用に係る法の適用除外範囲について検討を行った。研究班メンバーと招聘した有識者が参加し、これらの治療法に関する現状、有効性・安全性、課題、適応拡大の可能性について最新の情報を確認した。また適応外使用の可能性やそれに伴う安全性・リスクについて意見交換を行い、さらに文献調査も実施した。

# 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討

## 【CAR-T療法】

- 世界においてはごく少数ではあるが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・安全性については正確な状況を把握することが困難であった。また、我が国においても小児科領域において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はほぼない状況であった。
- 将来的には、理論上現在適応となっている疾患以外の血液腫瘍に対しても効果を示す可能性が考慮され、そのような疾患への適応外使用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固形腫瘍に使用される状況にはないと判断された。
- 非腫瘍性疾患として、現在海外においてCD19を標的としたCAR-T療法が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で少数例実施され、安全性・有効性の可能性が示されており、かなり近い将来で適応拡大を進める動きが活発化することが予想される。また、適応拡大が期待される疾患以外にもB細胞の関与がある自己免疫疾患に対して、CAR-T療法の適応外使用が行われる可能性が考慮された。
- SLEなどの膠原病に対するCAR-T療法の安全性に関しては、グレード2のサイトカイン放出症候群などが報告されており、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様な報告は認められないが、まだまだ情報は少なく引き続き今後の知見を集積させる必要がある。
- 規格外製品が問題となっている。我が国の制度として規格外製品を使用する場合は治験として使用する必要があるが、その場合、実施企業において人的にも資金的にも負担が大きく、投与可能な新たな仕組みが求められている。

## （有識者会議での議論内容）

- 想定されるリスクの考え方について、疾患や患者の状況によってリスクに対する解釈が異なる可能性が指摘された。命に関わる患者とそうでない患者の場合、治療で生じる有害事象がそれぞれの患者で同程度であっても、その患者が被る不利益のリスクを同程度と判断するかどうかは個々の症例で慎重に考える必要がある。
- 上記リスクの同等性を慎重に議論する必要がある一方で、CAR-T療法しか治療法がないという患者が存在することも事実であり、患者にとって不利益とならないようリスク検討も重要である。

# 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討

## 【ウイルス療法】

### G47Δの適応拡大と適応外使用について

- 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)に対して臨床試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。このような研究開発動向から、近い将来現在承認されている以外の対象疾患に対して本製品が使用されていく可能性が考慮された。
- 具体的な適応外使用例については、調べた限り現時点で報告は認められなかった。
- 国内でのみ承認されている薬剤であり海外での使用例もなく、海外で開発された薬剤とは異なり、海外での情報を頼りに検討することは難しい。本邦での使用経験をさらに蓄積させ引き続き今後の使用について検討を重ねていき、我が国からエビデンスを発信していく必要がある。

### (有識者会議での議論)

- デリタクト®は今後適応拡大、場合によっては適応外使用の可能性が考慮される薬剤であるが、HSV-1は脳で一番毒性を生じやすいことが知られている神経に親和性が高いウイルスである。今回臨床試験において脳内への投与における実用性・安全性が示されており、他の臓器へ投与した場合に脳以上の副作用が出る可能性は小さいのではないかとの意見があった。その一方でリスクの捉え方については、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ることが考慮され、膠芽腫を想定した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となるのかは個々の症例で判断する必要がある。しかし、その判断基準は各医療施設ごとに異なるとなると混乱が生じる恐れもあり、ある程度明確にする必要がある。
- 適応外使用の基準を制限しすぎるあまり患者の治療にとって不利益になることは避けなければならないという意見もあり、その治療が必要な患者にとっては適応外使用も考慮され得るような仕組みを作る必要がある。

# 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討

## 【テムセル®】

- 2015年にPMDAで急性GVHDに対して承認されて以降、現在まで約700名ほどに使用されてきた。
- 急性GVHDに対する作用機序としては、炎症性サイトカインの産生制御と免疫抑制性サイトカインの産生等が考慮されているがどの作用機序が適応疾患の病態に最も有効なのかは明確になっていない。
- 現在テムセル®に限らず間葉系幹細胞(MSC)製剤として、慢性GVHD、脳梗塞、表皮水疱症、新型コロナウイルス肺炎、脊髄小脳変性症などが考慮されているものの、臨床試験において明確な有効性を示すようなprimary endpointを達成したという報告は乏しい状況。
- テムセル®に関して、難治性皮膚潰瘍患者を対象とした第1相試験が実施され適応拡大に向けた取り組みが実際に進められている。このような状況からも、今後何らかの疾患に対して適応外使用される可能性がないとは言えない。
- 海外においては、テムセルと同じ製品であるProchymalがカナダで承認されているが、海外においても明確な適応外使用例の報告は調べた範囲で認められなかったが、過去に急性心筋梗塞に対するランダム化比較試験が実施され明確な有効性を示す結果は得られなかったという報告は認められた。

## (有識者会議での議論)

- 対象疾患、対象臓器、投与経路、投与量が異なると想定される作用機序が異なる可能性が考慮される。適応疾患に類似した疾患で製品の作用機序が同一と考慮できる場合は適応外使用が考慮できるかもしれないが、そうでない場合は適応外使用についても疾患に応じた慎重な議論が必要である。
- 比較的安全性が高いということから、安易にどんな疾患にも投与しても良いという話にはならないのではないかと。
- 追加投与や投与回数の変更という観点での適応外使用については情報蓄積の上で議論の余地があるかもしれない。
- 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と同じような扱いができる可能性もある。ただし投与量については、通常の薬剤と比べて血栓を形成するという問題があるのでその点の考慮が必要である。

# 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲の検討

## 【検討結果】

- 今回議論の対象となったCAR-T療法、ウイルス療法、テムセル<sup>®</sup>について、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考慮されるが、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。
- 一般的な医薬品の適応外使用と異なり、再生医療等製品は投与部位や投与経路の差異によりリスクが異なるなど、特有のリスクの考え方が存在する。そのため再生医療等製品の適応外使用に対する再生医療等の安全性の確保等に関する法律の適用除外範囲については、今後再生医療等製品に特有のリスクを踏まえたエビデンスを蓄積した上で、慎重に判断していく必要があると考えられる。