

# 第1回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

日時 令和3年8月4日(水)  
14:00～  
場所 ウェブ会議

<開会>

- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 定刻になりましたので、第1回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を開催させていただきます。本日はお忙しい中、お集まりいただきましてありがとうございます。

<委員出席状況報告及び配付資料確認等>

- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 最初に、委員の出席状況について報告します。三浦委員は本日御欠席との御連絡を頂いています。当専門部会の14名の委員のうち、現在13名の先生に御出席いただいています。全委員の過半数に達していますので、専門部会規程第7条の規定に基づき、本専門部会の成立を御報告します。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料の1～4まで、参考資料の1～7までです。資料に不足などがありましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じて取扱いとして、嚴重管理、取扱注意、その他に分類しまして、それに応じた対応を取っていただくこととしています。本日の配付資料1と2、参考資料1～7についてはその他に該当しまして、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。資料3、資料4については、取扱注意のため嚴重に保管していただき、コピー等の複製、第三者への開示は御遠慮くださるようお願いいたします。

また、今回はWeb会議ですが、通信状況によってはビデオ送信の停止をお願いする可能性があります。その際には御協力をお願いいたします。ハウリングを防ぐため、マイクに関してはミュートの状態としていただき、発言する際に有効としていただくようお願いいたします。発言が終わりましたら、再度ミュートに戻していただければと思います。また、今回は録音から文字を起こして議事録を作成しますので、速記業者の録音ではない関係上、議事録確認の際に先生方の御協力を頂く部分があるかと存じます。この点、先におわびいたします。よろしくをお願いいたします。

それでは、高倉部会長、議事の進行をお願いいたします。

<委員紹介>

- 高倉部会長 部会長を務めさせていただきます高倉です。どうぞよろし

くお願いいたします。

本日は、第1回の専門部会ですので、まずは先生方に自己紹介をお願いしたいと思います。私から簡単にさせていただいて、後は資料1の名簿掲載順で進めたいと思います。

京都大学薬学研究科の高倉です。EV、エクソソームの研究は約10年ぐらい前に始めまして、薬学のバックグラウンドということでEVのラベルの方法、体内動態の解析、治療への応用などをやっています。今回、まとめ役を仰せ付けられました。普段のエクソソーム、JSEVの皆さん、あるいはより広いバックグラウンドの方々から知恵を拝借したほうがいいかなということで、お声掛けをしたところ皆さんに委員に就いていただいたことを感謝しています。よろしくお願いいたします。

それでは、資料1、最初は秋吉先生、お願いいたします。

○秋吉委員

皆様、こんにちは。京都大学の秋吉です。私は工学部にいる人間ですが、ドラッグデリバリーシステム、特に糖鎖のナノキャリアを用いたがんワクチン、経鼻ワクチンなどいろいろな研究をやっていましたが、10年前からこのエクソソームの研究を始めました。落谷先生を会長とする日本細胞外小胞学会（JSEV）の運営にも関与しており、現在は、エクソソーム工学、つまりエクソソームを工学的な見地から利用するという観点と、もう1つはもともと糖鎖も研究していましたので、エクソソーム糖鎖の機能についての研究も、CREST研究などで進行中です。これからよろしくお願いいたします。

○高倉部会長

秋吉先生、どうもありがとうございました。それでは、続きまして、石井明子先生、お願いいたします。

○石井委員

国立衛研生物薬品部の石井でございます。私は抗体医薬品などのバイオ医薬品の品質を主な研究テーマとしております。エクソソーム自体の研究の経験はありませんが、バイオ医薬品の製造や品質の評価、管理などかなり共通するところがあるかと思えますので、そういった観点で御協力できればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○高倉部会長

ありがとうございました。それでは次に一木隆範先生、お願いいたします。

○一木委員

東京大学の一木隆範と申します。私も工学の人間なのですが、いわゆるナノバイオテクノロジーの研究ということで、分子診断機器等の開発も行っています。最近、エクソソームについては、やはり評価、あるいは診断ということで、そちらのほうの技術的

なところに主軸を置いて研究しています。JSEV の理事を務めているので、今回ここに呼んでいただいたかと思っています。よろしくお願いたします。

- 高倉部会長      ありがとうございました。それでは次に岡田義昭先生、お願いたします。岡田先生、おられますか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）      ただいま接続が切れているようです。
- 高倉部会長      では、後に回っていただきますか。それでは岡田先生は戻られてからということで、黒田雅彦先生、お願いたします。
- 黒田委員      東京医科大学の黒田と申します。よろしくお願いたします。私は miRNA の研究からエクソソームの研究に入って、核酸医薬品のデリバリー、DDS としてのエクソソームの力、あるいは診断的な価値のほうから研究を進めています。特に臨床的な応用や analytical などところがすごく大事だと思っていますので、そういう点から御協力できればいいと思って参加させていただきます。よろしくお願いたします。
- 高倉部会長      ありがとうございました。それでは次に瀬尾尚宏先生、お願いたします。
- 瀬尾委員      よろしくお願いたします。三重大大学の瀬尾と申します。私はこれまで、がん免疫関係のエクソソームをずっとやっていたのですが、それは秋吉先生と一緒にやっているのですが、その過程で AMED の ACT-M という事業で TSR エクソソーム、創薬について少し研究したことがあり、そのときもいろいろ難しい内容があったのですが、今回それらが凝縮されて良い方向に向かえばいいなと思って参加させていただきました。よろしくお願いたします。
- 高倉部会長      ありがとうございました。それでは次に武内敏秀先生、お願いたします。
- 武内委員      近畿大学ライフサイエンス研究所の武内と申します。私は 10 年ほど前ぐらいからエクソソームの研究を始めていまして、主に神経変性疾患、アルツハイマー病やパーキンソン病など、そういった神経変性疾患の病態にエクソソームがどのように関わっているのかということに興味を持って研究しています。最近は、治療や診断等での応用も視野に入れて研究を進めているところです。今回はいろいろ勉強させていただきたいと思ひまして参加させていただきます。どうぞよろしくお願いたします。
- 高倉部会長      ありがとうございました。それでは次に華山力成先生、お願いたします。
- 華山委員      金沢大学の華山と申します。エクソソームの形成、分泌、取り

込み機構やがん、免疫、神経変性疾患との関連について基礎研究を進めています。また、本専門部会に関連する研究として、AMEDの先端的バイオ創薬において、遺伝子改変によるデザイナーエクソソームを用いた免疫制御法の開発を行っています。どうぞよろしくお願いいたします。

○高倉部会長      ありがとうございました。それでは次に樋田京子先生、お願いいたします。

○樋田委員      北海道大学歯学部の樋田と申します。私も8年ほど前から、もともと腫瘍血管新生と腫瘍血管の異常性のメカニズムとして、細胞間コミュニケーションの重要性の1つとしてがん分泌エクソソームについての研究を進めさせていただきました。落谷先生ほかJSEVの役員の皆様方にいろいろ教えていただきながら基礎研究を中心にしてきました。ここ数年はエクソソームに注力して研究を進めてきたというわけではなかったのですが、病理を軸とした研究、臨床医との連携も行っており、治療や診断におけるエクソソームの利用にも大変期待をし、また、興味を持っていますので、今後ともよろしくお願いいたします。

○高倉部会長      ありがとうございました。続きまして、二木史朗先生、お願いいたします。

○二木委員      京都大学化学研究所の二木と申します。大学院で薬学研究科を担当しています。私自身は主にペプチドを用いた細胞内デリバリーをずっとやってきまして、エクソソームは2年ぐらい前から始めたばかりですが、何らかの形で皆様に御協力できればと思います。また勉強させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○高倉部会長      ありがとうございました。名簿では次に三浦康生先生、藤田医科大学医学部の先生ですが、今日は御都合がつかず欠席です。もしこの時間内につながる事ができたら、お入りいただけると聞いています。それでは、次に山口照英先生、お願いいたします。

○山口委員      日本薬科大学の山口です。専門は再生医療、遺伝子治療やウイルス安全性等ですが、エクソソームについてはほとんど経験がありません。ただ、ウイルス安全性などのことがエクソソームの中に少しでもお役に立てればと思っています。以上です。

○高倉部会長      ありがとうございました。それでは、名簿の最後になりますが、吉岡祐亮先生、お願いいたします。

○吉岡委員      よろしくお願いいたします。東京医科大学の吉岡と申します。私は学生の頃から落谷先生の下でこの研究を始めて、かれこれ10

年間エクソソーム研究を続けてきていますので、その経験を活かして色々意見を言えたらと思っています。よろしくをお願いします。

- 高倉部会長      ありがとうございます。岡田先生、入られていますか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）   まだ入られていないようです。
- 高倉部会長      そうしましたら、接続ができたならまた一言頂くとということで、先に進めさせていただきたいと思います。

<副部会長の指名>

- 高倉部会長      それでは、この専門部会を始めるに当たりまして、副部会長を決めさせていただきたいと思います。PMDAの科学委員会専門部会規程によりますと、部会長、私から決めさせていただくということになっていますので、名簿の中から私から指名させていただきたいと思います。副部会長は華山先生にお願いしたいと思いますが、華山先生、いかがでしょうか。
- 華山委員          僭越ではありますが、承知しました。
- 高倉部会長      どうもありがとうございます。そうしましたら、華山先生、一言だけ御挨拶をお願いしてよろしいですか。
- 華山副部会長    近年、様々な方面からエクソソーム創薬への期待の大きさを実感しております。高倉部会長をサポートして、本専門部会の運営に貢献できればと存じます。どうぞよろしくお願いいたします。

<科学委員会について>

- 高倉部会長      どうもありがとうございます。それでは、本題に入りたいと思います。次に、この科学委員会というものを説明させていただきたいと思います。本日、初めてこのPMDAの科学委員会に参加される方もおられると思いますので、この科学委員会について事務局から簡単に説明いただこうと思います。それでは事務局からお願いいたします。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）   それでは、この資料2に基づいて説明をさせていただきます。まずPMDAですが、平成16年に設立された独立行政法人です。医薬品の副作用に対する健康被害の救済、医薬品・医療機器・再生医療等製品などの承認審査、市販後の安全対策を行っています。私ども、この3つの業務によって国民の保健衛生の向上を図ることを目的として、これをセイフティ・トライアングルと呼んでいます。

3ページはPMDAの理念です。先ほど御説明した3つの業務をこの理念の下に行っているところです。科学委員会の先生方に関係

するのは、3番目です。科学的な視点で私どもは的確な判断を行うということを理念に挙げていますので、先生方のお力を借りましてテーマごとに御検討をお願いするということが、この科学委員会になっています。

科学委員会は、平成24年に設置されていますが、当時、先端の研究内容を理解した審査などが特に再生医療等製品の分野などで求められていました。加速する技術革新などをキャッチアップして、最先端の技術の実用化に貢献できる審査員の育成には、アカデミアとの密接な連携を図っていくことが必要と考えまして、この科学委員会を設置したということです。

今、申し上げましたように科学委員会はアカデミアとの連携・コミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品へのよりの的確な対応を図ることを目的として設置されていますが、医薬品などの承認審査業務等の科学的な側面に関する審議をするという機関になっています。具体的な役割としては、各審査項目の科学的な評価に当たっての留意事項の取りまとめなどが期待されていて、個別品目の承認審査に関わるものではありません。

6ページは科学委員会の構成ですが、親委員会と専門部会から成り立っています。それぞれの役割ですが、親委員会では議論するテーマを決定し、そのトピックごとに専門部会を設置すること、それから専門部会委員の選定を行うこと、専門部会において作成された報告書(案)について確認することとなっています。専門部会のほうは、親委員会で決定されたトピックについて議論を行っていただいて、報告書(案)をまとめるという役割となっています。

7ページは現在の科学委員会の委員構成です。委員は、医学、歯学、薬学、工学などの外部専門家から構成されています。

8ページは現在、科学委員会第5期となっていますが、その第5期で検討することになっているテーマです。第5期では、3つのテーマで検討が進められていまして、1番目のテーマ、コンピューターシミュレーションの関係の議論については、既に報告書が取りまとめられて公表されています。2番目のテーマについては、今年中に報告書をまとめるべく検討を進めているところです。

科学委員会でまとめられた報告書については、親委員会での確認が終わった後、PMDAのウェブサイトで公開されています。現在、これまでにまとめられた成果は、9ページのようなイメージで掲載されています。

10ページは、これまでの科学委員会での成果として作られた報

告書の一覧です。これらは先ほど御紹介した PMDA ウェブサイトで掲載されるだけではなく、内容によっては論文としてまとめていただいて、科学委員会の成果を国際的にアピールするということも行っています。説明は以上です。

○高倉部会長 どうもありがとうございました。ただいまの科学委員会に関する説明について、何か御質問はありますか。第5期の1つのテーマとして、今回この専門部会が形成され、エクソソームを含む細胞外小胞についての専門部会が立ち上がったということになります。よろしいでしょうか。特に御質問等ないようですので、次に進めさせていただきます。

<専門部会の設置の目的、進め方等について：

「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ついての論点」（高倉部会長）>

○高倉部会長 議題の3です。専門部会の設置の目的、進め方等についてということで、資料の3を使って私から簡単に設置の目的や今後の進め方等について、事務局と相談しながら資料を作成しましたので、説明をさせていただきたいと思います。事務局からも説明がありましたように、科学委員会はまず親委員会で議論すべきトピックを決めて、そのトピックで専門部会を立ち上げて議論を行います。この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というのは、今年の3月24日に開催された親委員会において専門部会の設置が正式に決定されまして、部会長として私が選任されました。そして、本日はまず専門部会の委員の皆様と目線を合わせるということで、専門部会の目指すものとタイムラインを共有したいと思います。今から説明させていただく資料は、本専門部会の背景、目的、検討のイメージ、専門部会の進め方等についての案ですので、よろしくお願いいたします。

まず、この専門部会設置の背景と目的ということになります。細かい文字が書いてありますが、背景、これは今日、委員で来ていただいている先生方には1つずつ説明する必要はないと思いますが、一応4点、エクソソームは膜表面にいろいろな分子が出ていて、それで指向性が生じるということ。2点目は、内部にはタンパク質等のいろいろな生体内物質が入っていて、それが特異的なものである。3点目は、細胞間の情報伝達を担っていて、いろいろな疾病、生体内現象に関与していて、4点目、組織修復機能も担っていて、特に今進められているのは、いわゆる間葉系幹細胞（MSC）

が分泌する EV、それがいろいろな治療効果があるということで、これがパラクライン効果を持っていますが、細胞を使うのではなくて、セルフリーの EV フラクションを使った治療ができないかということが進められているということは、この後の落谷先生の話にも出てきますし、皆さん御存じのところでは、例えばアメリカでは、骨髄の MSC 由来の EV を使った臨床試験が進められています。国内でも関連研究が始まっているということです。

今回、医療応用というキーワードで考えていますが、4つぐらいテーマが考えられて、治療の標的、あるいはバイオマーカー、DDS の素材。今回のテーマは、EV 自体に治療効果があるので、これを製剤として使う、そういう視点から取り上げてみようということを基本に考えたいと思います。ですので、開発や評価において品質恒常性のまとめ方が重要なのではないかとということで、それに関して留意点をこの専門部会でまとめてみましょうということが背景となります。

4 ページのスライドをお願いいたします。これも3点ほど整理しています。盛んに EV 研究はされていますが、なかなか医薬品レベルでの分離・精製技術や特性解析の手法がまだ十分に確立していない。その原因としては、定義の明確化ということが根本的な課題で、ISEV からもガイドラインが出ていますが、まずそういう視点が1つあるということです。

2 点目、新規のモダリティとして注目はされているのですが、ウイルスのコンタミによる安全性、あるいは EV は非常にヘテロなものだということは皆さん共通認識だと思いますが、その問題。それで、品質をどう確保して、生産工程の管理をどのようにしていくか。さらに、臨床の前の非臨床で安全性をどのように考えてやるかということです。特に精製の段階でウイルスと非常に物理化学性質が似ていますので、これが入ってくるということで、その汚染のリスクなどをどう考えていくかということはポイントになると思います。

3 点目、EV の出発材料としては、やはり細胞ということになりますが、バンク化した細胞を使うのか、あるいはそれ以外のものを使うのかいろいろありますが、恐らく細胞バンクが出発原料になり、GMP という考え方がそこに出てくるということで、そのレベルで評価していく、それに対するガイドラインをどう考えていくかということになるかと思えます。

5 ページのスライドをお願いします。そこで、このような背景を

踏まえて本専門部会が設置されたわけですが、目的としては EV をうまく利用して、これを医薬品にしようということを俯瞰して課題を抽出しようということです。1つ目は、考え方として学問的なレビューではなくプラクティカルな、医薬品として本当に実用化する際の留意事項をまとめてみてはどうかということを1つの目的としています。

もう1つ視点に入れておく必要があるのは、想定する読者、実際にこのEVを医薬品として開発する方のみならず、審査するPMDA側の審査員ということも、審査する側のことも考えて、両者に役に立つような情報を整理することになると思います。

6ページをお願いします。この専門部会で検討を進めていくときのイメージ、これはあくまで案ですので、進め方はいろいろ皆さんの意見を取り入れながら修正していったらいいと思いますが、一応たたき台ということでお考えください。

7ページをお願いします。基本的な方向性としては、本専門部会では最終的には2年間の中で報告書をまとめることになるのですが、それが対象とするEV関係の医薬品の範囲、こういったものを範囲に入れるかをまず検討します。

もう1つは、製造法の特徴を踏まえた上で、評価における考慮事項、どういう点を評価するべきかということ。同時に臨床試験段階での考慮事項はどういうものか、あるいはEVを利用した製剤として開発する際のリスク評価の考え方、そのような視点で検討をしていってはどうかということです。

例えば、8ページはICHのQ5Dという、いわゆるバイオ医薬に関するガイドラインを参考にすると、EVを医薬品として申請する際の資料はこういう情報が求められるのではないかということです。原薬としての特性、製剤としての特性、あるいは非臨床の情報、臨床情報という形で、それぞれのキーワード、例えばということでこのような申請の資料を要求することになるので、性状については細胞基材の起源、履歴及びその調製などが問題になってきます。製造方法に関しては、セルバンクを使うことになるのかどうかという辺り。これは生物学的製剤のようなものに位置付けられると思いますので、製剤設計と製法、あるいは規格に関しては確認試験、力価、そういうものと無菌試験、そういった医薬品的な観点でやればこういうことになるということです。注意事項を書いています、出発原材料やGMPの対象となる範囲を想定して、開発ステージの課題と分けて記載するような形になるということ



させていただきました。下に参考までに、「The process is the product」ということで、製品開発するにはその過程をどう制御するかが非常に大事だということになります。

12 ページをお願いします。今の案の続きですが、品質管理ということを確認した上で、もう少し踏み込んだ検討内容として、こういう可能性があるのではないかというものを列挙させていただきました。非臨床試験の場合ですが、これがモードオブアクションによる分類が可能かどうか。いわゆる種差、動物実験で評価できるかできないかというのは、この種差があるかないかによって決まってきます。miRNAが有効成分である場合は、これは恐らく種の間での保存性には乏しいのではないか、配列に種差がある可能性もあるので、非臨床試験で目的とする薬効や毒性が見えない可能性もあるという視点が大事ではないでしょうか。一方、タンパク質の場合は種差があまりないのではないか。例えばCD73は種に依存しないメカニズムがあるようですが、これらは非臨床試験が適用可能かという視点です。もう1つは、製品のロットごとの有効性に係る品質を担保するPotency Assayの設定ということで、いわゆる力価的なことです。EV製剤の臨床での有効性を担保可能とする科学的な根拠を分子生物学的、細胞生物学的な試験法で反映できるかどうかという視点。もう1つは、作用機序の関連因子が製品内に適切な量で存在して、投与後に適切に機能することを製造工程上の品質管理試験で規定することができるかどうかというようなどころまで踏み込んでいけるかどうかということにもなります。

13 ページをお願いします。以上のような項立てに基づきまして、一応、案として幾つか方法について御提案をさせていただきます。まず、この専門部会においては、委員又は委員以外からの専門家により検討項目に資する内容について講演いただく。1回目は落谷先生に講演いただくということで進めさせていただいていますが、基本的にはこの後の予定としては、今日と2回目ぐらいまでは、こういう情報収集のための講演をしていただく。

次は部会長から、各回のトピックに関連する特定分野の委員に執筆を依頼する。これは最終的には報告書を作る必要がありますので、それを積み上げていくということです。委員の先生にお願いをして、依頼をして、委員の先生にはお手数を掛けますが、適宜、文献を収集して執筆を進め、最新の知見を報告書素案として反映させていきます。これは項目事項は幾つもありますので、う

まくテーマに応じてワーキンググループを作って手分けして進めていくということを考えています。

1回目、2回目で情報収集をして、3回目以降、作っていただいている素案についてこの専門部会、合計6回を予定していますが、意見交換をして報告書の素案をブラッシュアップしていくということ。4回目において専門部会で報告書全体素案の検討、大体この辺りで全体像をまとめようということです。報告書素案作成過程で、専門部会で検討が必要な事項が生じた場合には、執筆委員より専門部会に報告し、専門部会で必要な事項を検討するという事です。執筆委員、恐らくワーキンググループなどで複数の先生があるポイントについて書いていただいたら、この専門部会とキャッチボールしながらブラッシュアップしていくというイメージとだけいただけたらいいと思います。それで、専門部会での報告書案の検討を踏まえて、最終的に専門部会で報告書案を第6回目のときには完成させて、それを親委員会に上げていくというようなタイムスケジュールを考えています。

14 ページは、具体的なタイムスケジュールに落とし込んだものです。今日が第1回目の専門部会で、今、趣旨説明と進め方を説明させていただいていますが、この後、落谷先生に講演をしていただいて、第1回専門部会で基本的な情報整理をして、皆さんで共有するという事です。次回は10月4日で、このときも今のところ、もう1つ講演を聞いてはどうかとしています。3回目が来年の1月17日、4回目が3月30日、5回目が6月20日、最後の6回目が来年の秋になりますが9月22日、こういうスケジュールで進めていって、最終的には親委員会へ報告書案を上程して、それが認められたらPMDAのウェブサイトアップされるというような流れです。またワーキンググループについては個々の先生と相談させていただきたいと思いますが、ワーキンググループを第2回目の専門部会が終わった11月の辺りで1回目、年明け2月に2回目、5月に3回目、8月に4回目と組みながら、これで専門部会とキャッチボールしながら報告書素案を最終案に仕上げていくというような作業を考えています。私の説明は大体以上になりますが、今の説明内容に対して御質問、御意見がありましたら遠慮なく委員の先生方からお願いしたいと思います。遠慮なく御発言をお願いいたします。

今、最初にちょっと遅れて来られた岡田先生が入られたということなので、岡田先生、一言、全員が自己紹介をしましたので簡

単に御挨拶をお願いしてもよろしいでしょうか。

○岡田委員        トラブルがあって1回切れてしまったので、今、別のコンピュータで参加しました。エクソソームを実際に医薬品とするための問題点などを資料を読んで理解できましたので、何らかの形で協力できると思いますので、よろしくをお願いします。

○高倉部会長        どうもありがとうございます。それでは、何かありませんか。

○岡田委員        私としては、エクソソームを医薬品で上げるときに、そもそもエクソソームは大きさにかなりばらつきがあるので、それをどのように均質化するか、あとは精製法にどの程度の純度を求めるかの検討が必要かと思っています。以上です。

○高倉部会長        ありがとうございます、今、御指摘いただいた点は先ほどの検討項目の中に盛り込まれていたと思いますので、この6点ぐらいかと思いますが、もし漏れている点やもう少しこういう視点を足してはどうかという御意見がありましたらお願いします。この表現自体は進めていく中でまたいろいろなことが出てくると思いますが、大きくは必要な検討項目は今の時点で挙げているということです。先ほども言いましたが、これを進めていく中で、やはりこういう項目も要るのではないかということが出てくる可能性もありますので、あくまで現時点で1回目スタートする際の案ということで御理解いただけたらいいかなと思います。何か御意見はありませんか。

#### <専門部会の名称について>

○高倉部会長        そうしましたら、説明内容について何かありましたら後ほどでもいいのですが、まずこの専門部会の名称です。エクソソームを含む細胞外小胞、これはいろいろと考えた上で事務局から提案があって、私もこれ以外にはないかなということですが、また後ほど落谷先生の講演にも出てくる可能性があり、ISEVではエクソソームというのはエンドソーム由来の非常に厳密な生物学的なカテゴリーなので、今はエクソソームと呼んでは駄目だと、sEV (small extracellular vesicle) と呼びなさいと必ず返ってくるのですが、日本では、このエクソソームというのはこの領域の研究者は当初から言われていて、確か2018年のガイドラインではsEVということになりましたが、PMDAとしてこれを製剤として製品化する際に議論する名称としては、「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）」というキーワードでいいのではないかとということで、これは親委員会でもいろいろな意見が出たのですが、これで

いいのではないかとということで収まったので、この名称を提示させていただきますが、これについてはいかがですか。

- 石井委員 国衛研の石井です。よろしいでしょうか。
- 高倉部会長 石井先生、お願いいたします。
- 石井委員 私はエクソソームについて詳しくないので、その点は申し訳ないのですが、今、有効性があるとされているものの中で、実際に効いている成分はエクソソームだということはコンセンサスに至っているのでしょうか。
- 高倉部会長 私の理解では、何回もキーワードでヘテロジェネティということで出てきていますが、その中でいわゆるエンドソーム由来でエクソソームと定義されるようなフラクションが、いろいろな有効成分の主体という言い方がいか分かりませんが、それに相当しているというコンセンサスはあると思います。むしろ、これは落谷先生にコメントいただいたほうがいいのかもしいのですが、いかがでしょうか。
- 東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門 落谷孝広教授 私がお話ししてよろしいですか。
- 高倉部会長 お願いいたします。講演の前にすみません。
- 落谷教授 その辺は大変重要な点で、実はこの専門部会の前にありました日本再生医療学会が設置したワーキンググループでは、セクレトームといういわゆる細胞外小胞を含んだ細胞が分泌する全てのセクレタリーな分子群を統括した名前が提案されていきました。この辺は決着が付いていません。さらに細胞のもたらす治療効果が本当にその細胞外小胞だけで100%成り立つかどうかというのは、かなりクエスチョンなところもあります。例えば、エクソソーム中の miRNA がメカニズムオブアクション（MoA）だとしても、同じ miRNA がそのエクソソーム外の培養上清にあるということもありますので、この辺は決着が付いていない。ただ、先ほど高倉先生が御紹介された多くの海外のチームは、間違いなく培養上清からエクソソームと定義される細胞外小胞を精製する、これをバイオリジカルメディスン（バイオ医薬品）として規定するということがFDAの方向性でもありますので、今回に関してはそのセクレトームという曖昧な表現はやめて、ここに定義された細胞外小胞（EV）、そしてその一部であるエクソソームということでいいと考えています。
- 高倉部会長 貴重なコメントです。セクレトームと言うのですか、パッと聞くとそれは何だということになると思いますので、やはり歴史的

になじみのあるエクソソームというキーワードを入れながら、定義がいろいろ今は厳密性を求められているので、これを含む細胞外小胞という言い方で私は問題ないかなと思って、これを提案させていただいたというところですが、落谷先生のコメントからもそのように受け取れたかなと思います。石井先生、いかがでしょうか。

○石井委員 実際には調製されるものを細胞外小胞、EV と呼ぶのは正しいことだと思います。治療用製剤においてエクソソームを有効成分と考える場合には、不純物を強く意識をした形で専門部会の名前ができていくという印象を持っていました。安全性面で留意事項がいろいろ出てくるとお思いますので、そういうことを体現する意味で適切だろうと理解しました。ありがとうございます。

○高倉部会長 御意見ありがとうございます。ほかにはよろしいでしょうか。専門部会のネーミング、今のこのスライドに示されているものでよろしいですか。

親委員会でも報告しますが、実際に構成する専門部会の委員からも特に異論はなかったもので、1回目、もうこれで始めてしまいましたが、最後までこの専門部会名でいくということを進めさせていただきたいとお思います。どうもありがとうございます。

それでは、先ほど私から説明した内容について、特に御意見、御質問がありませんか。進め方も大体このような感じでよろしいですか。もちろん途中で、軌道修正ということはあるかもしれませんが、特に御異論がなければ、先ほどの説明に従った方針に沿ってこの後も進めさせていただきたいとお思います。よろしいでしょうか。

<エクソソームを含む細胞外小胞（EV）に関するご講演と意見交換：

「細胞外小胞（EV）の治療用製剤製造のプロセスと実用化への課題」

（東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 落谷 孝広 教授）>

○高倉部会長 特に問題はないということですので、本日のメインイベントと言ったら失礼ですが、議題の4番、エクソソームを含む細胞外小胞に関する御講演と意見交換ということで、本日は落谷先生、現在、東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門担当の落谷孝広先生に御講演をお願いしております。落谷先生は、タイトルとして、「細胞外小胞（EV）の治療用製剤製造のプロセスと実用化への課題」ということで、先ほど決めさせていただいた専門部会名を意識して、今まで行ってこられて現在進行形で臨床応用

も含めて活発にされている先生の基礎的な知見及び臨床的な観点も含めてお話をしていただけたらと思っております。落谷先生、どうぞよろしく願いいたします。

○落谷教授

高倉先生、皆さん、ありがとうございます。私、このような場に呼んでいただいて、幾つか御提案もごございますので、お願いしたいと思っております。画面を共有させていただきます。今日は専門部会の初回ということでもあり、EVの研究全体を俯瞰しながら、この専門部会は先ほどの幾つかの項目が明確になっておりましたので、それに資するような内容で用意させていただきました。

既に分かっていることですが、人間同士のコミュニケーションと同様に、細胞同士も頻繁に会話をしております。この会話の主こそがエクソソームなのです。さらに我々の体内にはバクテリアがいますが、そのバクテリア内のエクソソームを中心とした細胞外小胞が我々の血液中にも見つかるという報告が、ゲント大学の先生からも先頃報告されたばかりです。つまり、我々の体には、我々、いわゆる哺乳類の細胞外小胞以外のものが既に存在していて、我々の体中のコミュニケーションの1つになっているという事実であります。ただ、こうした細胞外小胞をどのように捉えるか、そして、それを産業利用するか、医療応用するかという観点からは、これから様々に広がってくるわけですが、この専門部会をお伺いすると、やはり間葉系幹細胞を中心とした、ややグレーゾーンに入りつつある自由診療でのエクソソーム利用の内容を、しっかりPMDAの体制として見直して、そして、多くの皆さんが正しい医療を目指せるような指標を示すことが、この専門部会の方向性であろうというように考えています。

これは私どもが沖縄科学技術大学院大学（OIST）の先生方のチームと行った、いわゆるシングルエクソソーム解析というのですが、このように、電顕あるいはトモグラフィーなどを用いますと、エクソソームの1つの、いわゆるイメージが明瞭に浮かび上がってきます。こういった細胞外小胞の何をどう理解するかということは、我々にとって非常に大事です。例えばここにオレンジ色で示されているのは、今回委員になっている吉岡講師が主体となって行った結果ですが、エクソソームの汎用マーカーであると言われていたCD9を分子設計的に同定して色付けしたものです。こういった、いわゆるテトラスパニンを中心として膜貫通分子、膜輸送、膜融合タンパク質、抗原提示するタンパク質、接着分子、脂質ラフトなどエクソソームの外身、あるいは中身は非常に多種

多様であるということになります。恐らく先ほどから出ている、いわゆるヘテロジェネティというものに関しては、中はもちろんですが、表面のマーカと呼ばれるものに対して、かなり異なってくる。あるいはいわゆるサイズの問題が、この細胞外小胞に関しては、1つの大きなメルクマールになるということです。

少し歴史的な観点から見てみますと、どうやら我々哺乳類の細胞外小胞に明確なエクソソームという名前が付いたのが1980年代です。しかし最も早くは、1957年に報告された藻類の分泌顆粒が、今我々が考えている細胞外小胞、あるいはエクソソームであろうという理解でございます。エクソソームの概念はかなり古いのですね。さらに、この間には血小板由来の細胞外小胞という報告もございますので、まだまだ歴史をひも解いてみることも容易なことではないわけですが、少なくとも、この分野における歴史的出来事というのは、2007年にヤン・ロトバル博士が、エクソソームの中に核酸があることを報告したことです。それが受容細胞内で機能するのではないかという予測を立てたのがそもそもの始まりで、我々は2011年、この委員会のメンバーでは、黒田教授と私の2名が、パリの第2回のエクソソームが再認識されたワークショップに参加したわけです。実際に、このパリのミーティング以来、2012年にはISEVというエクソソームの国際ソサエティを設立し、更にオフィシャルジャーナルであるJEVを出そうということになったわけです。論文の数も年ごとに増え、世界中の研究者が異なる観点から細胞外小胞を研究し始めたということになります。先ほど御紹介いただいたJSEVという日本の細胞外小胞学会は2014年に設立をさせていただいております。

この図は、いわゆるエクソソームの再発見の2007年以来、10年間使われていた概念の1つです。つまり、エンドソームに由来するベシクルをエクソソームと定義して、膜がこのようなシェディングを起こす場合にはマイクロベシクル、もう1つはアポトーシス小体というものです。このようなことを我々は何となくイメージしながら、10年間研究をしてきたわけなのです。でも、果たして、これがやればやるほど、どんどん迷路に迷い込むことも事実です。2007年より前は、フランスが細胞外小胞の世界の研究を引っ張っておりました。最もこの細胞外小胞をたくさん分泌する樹状細胞を中心としたがんワクチンの研究をフランスのチームが、これがいわゆる世界で初めての臨床研究だと言われていますが、行っておりました。残念ながら、その当時は途中で挫折をしてお

りますが、今回のメンバーの先生方も目を付けておられるように、免疫系で細胞外小胞というのは、抗原を運ぶようなワクチンとして作用するというところでございます。

ISEVの初代 president であるヤン・ロトバル博士は、現在は JEV のチーフエディターをされているということで、このようなメンバーが今、ISEV をマネジメントして、正しい情報を世界中に発信しているという状況です。ですから、皆さんの科学委員会もワールドスタンダードになるためには、いかにこういったチームと連携するかということは重要で、是非日本からも情報発信して参りたいと思っています。私は主にエデュケーションのチームにおりまして、この EV 研究を世界中の若い研究者に広げるという仕事に関わっています。

その 1 つは、ポジションペーパーを出版するということが非常に大きな役割です。先ほども高倉先生から出た MISEV という 2018 年の改訂版がエクソソームの定義になっている論文です。これを手本とすることによって、スタンダードな EV 研究ができるという形になっています。さらに、実は我々 ISEV の一部メンバーは 2014 年から毎年シンガポールに集まって、間葉系幹細胞のエクソソームをどのように定義して、機能を分析して、医療応用するかという会議をやってまいりました。日本からは私が出ておりました。各国は、それぞれ自国の FDA に匹敵するポジションの先生をお連れになって、当然そこでリーダーシップを取ったのは米国の FDA の方でしたけれども、様々な議論をしてきた経緯があり、これもポジションペーパーとして出ております。

先ほどの名称分類ですが、1980 年代まではマイクロパーティクル、マトリックス小胞と呼ばれておりました。つい先頃までは、今申し上げた 30~150nm のパーティクルをエクソソーム、それよりも大きな 200nm 以上のものをマイクロベシクルということでしたけれども、2018 年の MISEV 以来、このような EV としての統一が形式上なされています。ただ、ヤン・ロトバル博士も私も初期の人間になってしまいますので、今日もついついエクソソームと言ってしまうけれども、EV という名称が正式な統一名称でございます。Exomeres に関しては、本当に存在するかどうかはクエスチョンであるなど、まだ定義というのは、今後も変遷する可能性があります。

EV が情報伝達物質、例えば脂質二重膜に表在するタンパク質は、相手の受容細胞にあるシグナルを伝えるものですので、単なるマ

一カー以上の意味合いがある、生物学的意義があるというものです。昨今、ctDNAがリキッドバイオプシーとして脚光を浴びておりますけれども、これもどうやら細胞外小胞が運んでいる場合がかなり多くあるということですので、なぜこのようなDNA断片が細胞外に持ち出されるかということの1つの大きな定義付けになるというはずです。RNA類はもちろん、タンパク質も豊富に情報として含まれております。

こういったことを考えると、世界では既に2品目が承認されて世の中に出ていって、エクソソーム診断が始まっている。これは肺がん、これはEML4-ALKのmRNAを見つける、そして、こちらは前立腺がんでありますけれども、患者血液中のエクソソームにある特定のmRNAを見つける診断手法です。

我々はAMEDで8年間、膵臓がんのマーカーを研究してきました。これは検診サービスとしてようやくローンチングしましたけれども、今後の臨床性能を見極めながら、体外診断薬として成長していくということです。ただ、やはりエクソソームを中心とした細胞外小胞のマーカーを見ると、例えばこれは従来の腫瘍マーカーと比べて、非常に早期の発見に有効であったり、あるいは従来の腫瘍マーカーが苦手とする、この場合には、CA19-9は血糖コントロールの影響やルイス式血液型陰性者で偽陰性を示すという、膵臓がんの腫瘍マーカーにおいては欠点がありますが、この細胞外小胞にはそういったものはないので、エクソソーム診断のメリットも見えてくるということです。これは恐らく新規治療薬を開発する上で、エクソソームはコンパニオン診断薬として有効なものになるだろうと思います。

ただ、このような2種類の異なる細胞、この場合には正常細胞と、それが変化してできたがん細胞ですが、明らかに両者の細胞外小胞というものの中身、外身が変わっているということがありますので、これが1つの大きなポイントです。

我々のチームはExoScreenという技術を2014年に開発しておりますけれども、世界中から、がん研も含めて多くの手法とマーカーが既に出てきています。これらは今後次々と上市されていくものと考えられます。

エクソソームの医薬品としての貢献を考えると、一番早いのは、バイオマーカーに次いで、やはりDDSです。これは高倉先生、秋吉先生の御専門であります。これは2011年の論文に世界中が注目した、siRNAをエレクトロポレーションでエクソソームに入れる

という単純なものでありました。残念ながら最初の論文には3割入ると書いてありましたが、世界中が追試をしても数パーセントも入らないという悲惨な結果に終わりました。

今、最も DDS で引用されているのは今回の委員の黒田教授の論文で、正にエクソソームのエンジニアリングということが証明されたものであり、かつ臨床的な意義が証明されたわけです。当然、NIH はすぐに exRNA として 140 億円を拠出して、その中のプログラムがエクソソームをナノキャリアの DDS として核酸医薬のデリバリーに使うということで、米国内で臨床応用が始まりました。

私どものチームが一番最初に研究したエクソソームは、がんのエクソソームではなくて母乳のエクソソームであったわけですが、このようなミルクエクソソームを既に世界中が手掛けていて、これを DDS のキャリアとして核酸や多くのタンパク質を運ぶキャリアとして産業化しようとしている状況です。

特に目を引くのは、韓国の KAIST から出たアカデミアベンチャーの Choi 博士であります。彼の ILIAS Biologics は見事に 32 億円を Series B で集めて、世界各国で今このエクソソーム製剤を手掛けています。彼の場合には、エクスポアというプロテインをエクソソーム内にパッケージングする非常に巧妙な手段ですが、こういったことが出てきている。総合すると、非常に急成長していることは市場の動きを見れば明らかです。

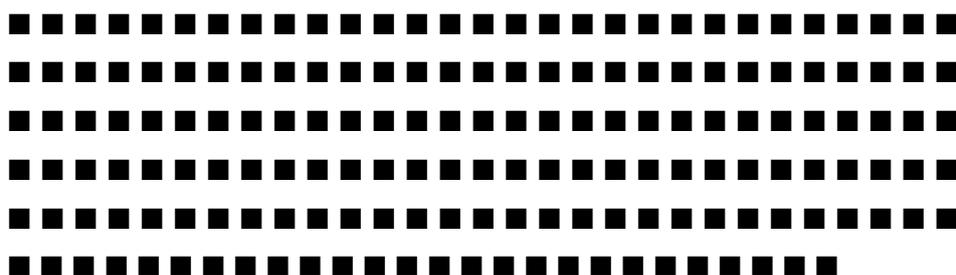
それと呼応するように、我々がオフィシャルジャーナルとして作った JEV は、現在は 25 点を超えるインパクトファクターとなったということで、これはバブルのような気もしますが、しっかりとセルバイオロジーのジャーナルとして定着しているということが窺えるわけです。

この細胞外小胞は、今申し上げた、単にバイオマーカーとしての用途はもちろんですが、DDS の技術として、そして再生医療製品としての今後の動向が非常に大きいということです。

そして、現在世の中が注目しているのは間葉系幹細胞に由来するエクソソーム治療ですが、当然その先に何かあるかと言うと、我々の体にあるそれぞれの組織、臓器ごとの幹細胞、この細胞が分泌するエクソソームであることは間違いのないことです。間葉系幹細胞に関しては、先ほども議論があったように、これは定義が実は曖昧なまま、もう培養上清、更には細胞外小胞というところに変遷をしてきているわけですが、もともとこの細胞は人体に普通生涯を通して存在する、20 歳代だろうが、あるいは 60 歳

を超えても存在している細胞です。そして、それほど年齢による差はないと言われていました。67 歳から採取して培養しても、良好に増殖する。あるいは細胞老化を迎える継代数も 20 代とそう変わらない。ただ、こういった細胞自体が持っている多くの効能が、今までは、いわゆるサイトカインやケモカインといった細胞が分泌するパラクラインなメカニズムによって治療効果が現れているのだと思っておりましたけれども、実は間葉系幹細胞の治療効果のモードオブアクションは細胞が分泌する細胞外小胞であるということでありました。

実は、これは私どものがんの研究で、細胞内エクソソームの分泌を止めるということが可能です。実は 100% 止めているのではないにもかかわらず、この間葉系幹細胞でエクソソームの分泌を 4 割、あるいは 6 割減らした段階で、同じ動物の疾患モデル系に細胞を投与しますと、およそ 8 割の治療効果が失われている。ですから、マジョリティなエクソソームに依存した治療効果であるという科学的なエビデンスが、もう既にございます。■■■■■■

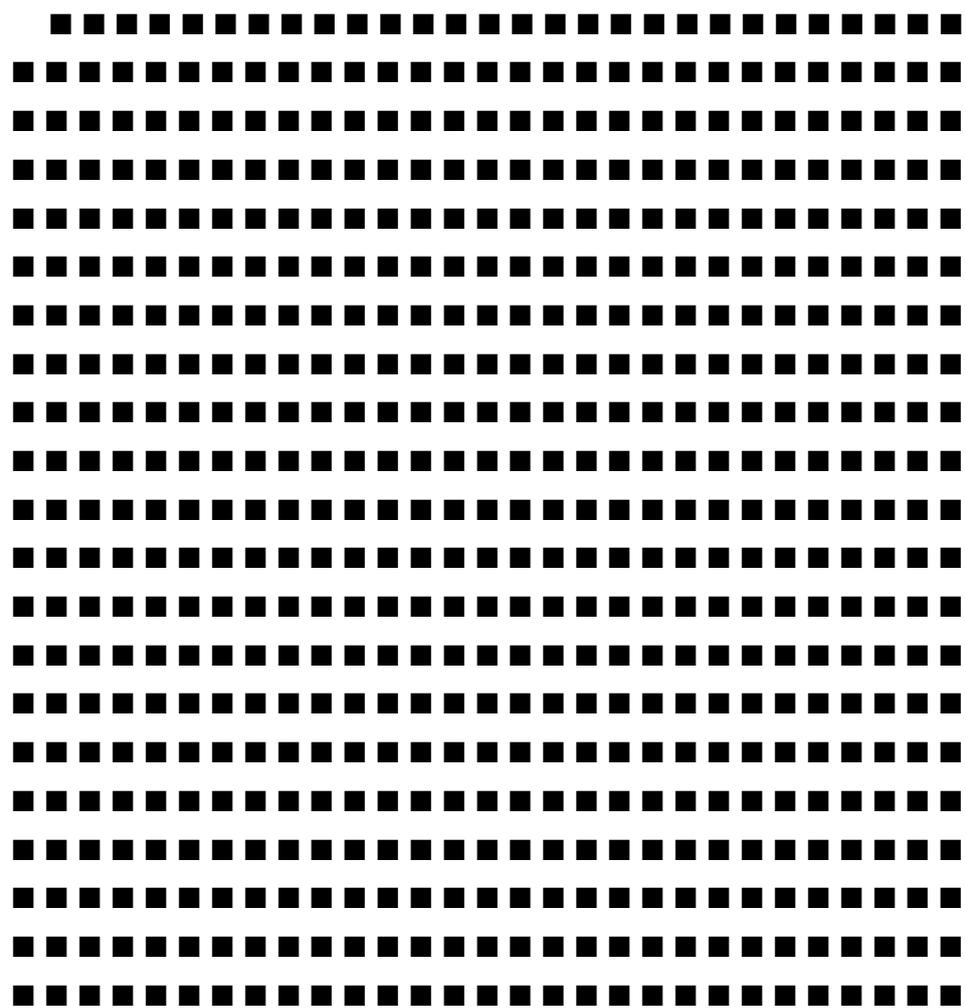


では、なぜそういう効果があるのかということは、例えばこれをタンパクで見ると場合にはエクソソームを徹底的な方法で高純度に精製します。なぜなら、超遠心を 1 回、2 回施行しただけでは、そこに当然、培養上清中のエクソソーム外のタンパク質が混入してしまうからです。その上で、LC-MS/MS によるショットガン解析をすると、こういったデータベースシステムで解析しますと、大体 250 種類ぐらいのクラスターに、このエクソソーム内のタンパク質が分かれています。これは僅か 1 例でありますけれども、我々が注目しているのは、エクソソームを他家で本当に使っているのかという疑問なのです。

これに関しては、皆さん御存じのように、HLA のクラス 1 が、体のほぼ全ての細胞に存在するのに対して、このクラス 2 というのは、免疫担当細胞にしか存在しません。ところが、間葉系幹細胞のエクソソームには、HLA のクラス 2 は存在せず、クラス 1 のみしかありませんでした。かつ HLA-G が見つかっております。これは

何を意味するかと言うと、HLA-Gというのはいわゆる免疫寛容に働くものでありまして、つまり、エクソソームは他家であっても免疫拒絶をされずに投与し得るものであるということを示しています。

さらに、間葉系幹細胞と言っても、乳歯、歯髄、骨髄、脂肪、臍帯と、様々なものがあります。臍帯においても取る場所によって、間葉系幹細胞の性状、あるいはそれが分泌される細胞外小胞の能力は変わってまいります。このように、そのエクソソーム中の miRNA を見るだけでも、かなり違うことが分かります。例えばこれは臍帯の特徴を表しているのですが、臍帯でこれだけの miRNA は他の 3 種類の間葉系幹細胞のエクソソームに比べて高い。こういったものが特徴的に臍帯にあるということは、何か間葉系幹細胞は、住んでいる微少環境に影響を受けて、特徴ある細胞外小胞を分泌している。ですから、間葉系幹細胞であれば何でもいい、どのような疾患にでも効くというものではない。これをどうやって精査していくのかというのは、まだ研究が足りないわけです。







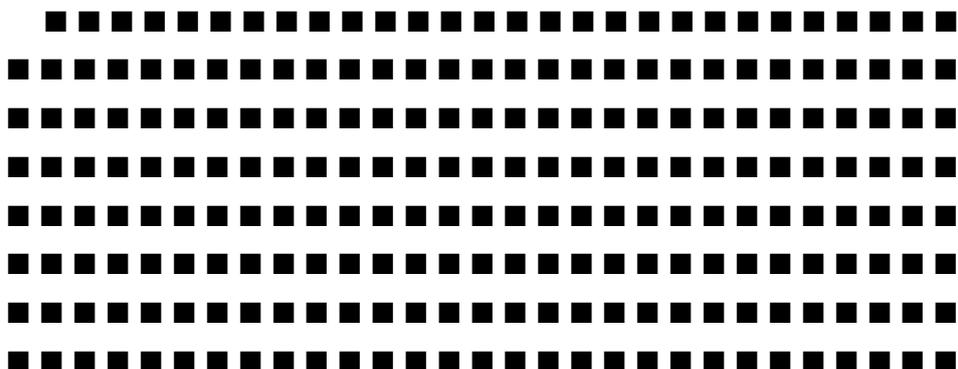
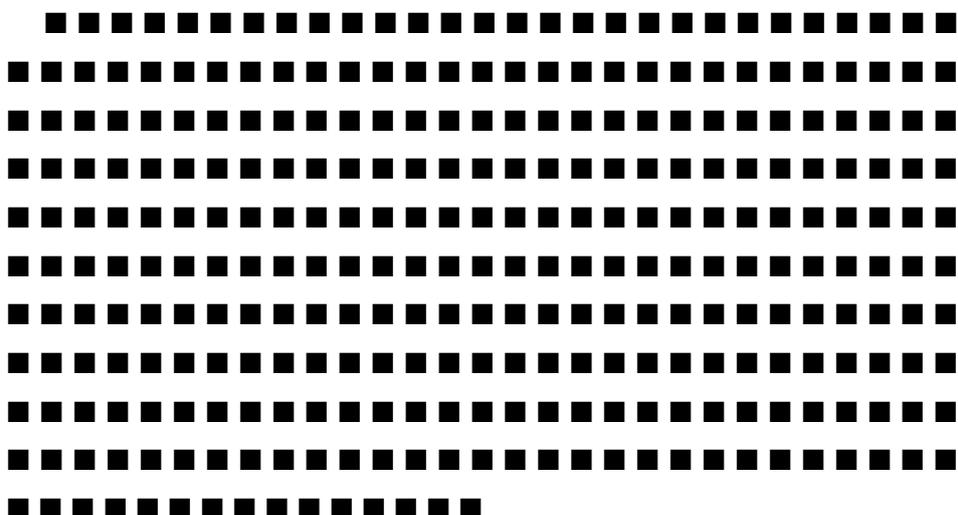
あとは大量培養です。これは不死化してエクソソームを安定供給できる細胞のようなものを作らざるを得ないわけですが、不死化細胞由来のエクソソームの安全性を確認する必要があります。こういったことも既に完了して、造腫瘍性も確認した上で、次に大量培養ですけれども、今後、GMPグレードの製造をどうするかということになります。これは心筋細胞においても同様のリプログラミングは既にできておまして、特許も出したところです。ただ、米国では、iPSから心筋細胞を作って、その心筋細胞の移植と、その心筋細胞のエクソソームの移植を比較した場合に、エクソソームの方が良好な治療成績を得たという論文を出していますので、今後、実際に上がってくる事例において、これは本当にエクソソームが必要なのか、あるいは細胞治療のほうがベターなのかというような議論も多分必要であると思います。ただ、世界はセルセラピーからセルフリーセラピー、つまり exosome-based の神経あるいは心筋の治療の方向性を出していくということでもあります。

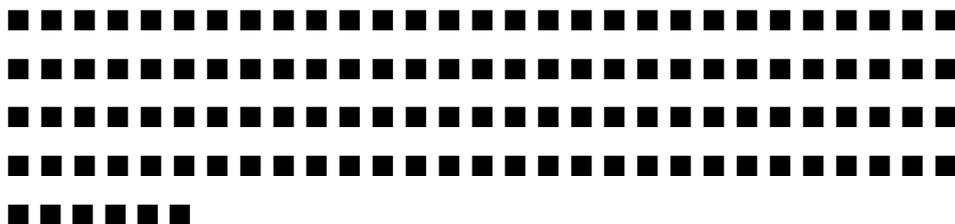
ただ、我々は、今回の皆さんのテーマにおいて、どのようなことを綿密に討議していただくかというのは、既にそのたたき台がございます。これは資料を提供させていただきますけれども、先ほど申し上げた 2014 年から毎年 1 回、我々は ISEV のワークショップという形でエクソソーム製剤の定義、規格や安全性、毒性試験の内容などをシンガポールに集結して検討を重ねてまいりました。最新で申し上げますと、2018 年のワークショップでは、間葉系幹細胞の sEV をどのように定義するかということの表面マーカーなどに対して非常に多くの議論を行いまして、JEV からポジションペーパーを出しております。

2019 年、コロナの前の最後に行われた集会では、MOA に関して、一体何を見るべきか、どうすべきか、動物モデル（疾患治療モデル）をどうすべきかといったことも集約し、もう少ししたらポジションペーパーが出ます。ただ、いずれにせよ我々 ISEV は ISCT（国際細胞治療学会）と共同で、これは高倉先生のアイデアどおりではありますが、まずは細胞外小胞のソースとなる細胞を細胞培養の国際基準どおり培養しましょう。その上で、その上清から、どのように細胞外小胞と呼ばれるエクソソームを精製するか、何をもって QC とするか。そして、それをどのように GMP グレードで

製造するかということが大事になります。こういったことをまとめたものが、先ほどの ISCT と共同で、Cytotherapy 誌に先頃我々は論文を発表しております。この内容に関しては細かいことは飛ばしますが、その定義が書いてあります。今、私どもは PMDA と話をしているところですが、Safety、Identity、Potency、Purity、Quality といったものに関して、今後しっかりしたフレームワークを作っていただきたいと考えております。

これはポジションペーパーの 1 つであります。この細胞不死化というのがネックになると我々は思っております。培養液からのエクソソーム精製の基本システムはタンジェンシャルフローを持ってくれば良いのですが、問題はここにどのような QC (品質管理) をするか。例えば 1,000 倍の濃縮を達成して、培養上清に含まれている夾雑物を除く手段は何か。この技術が実はまだないのです。ですから、定義しようにもできないということにもなりかねないわけでして、いわゆる細胞の大量培養と長期培養にバイオリアクターを使うかどうかも含めて、この辺の一連の工程を PMDA としてどのような査定をするかということが非常に重要だと思います。





あとはエクソソーム治療の安全性の問題です。これは皆さんも御存じかもしれませんが、FDA が、いわゆる Safety Issue に対して警鐘を鳴らしています。これは米国のネブラスカで起こった事例で、エクソソームと称される、恐らくこれは上清だと思われませんが、それを投与された方 5 名が敗血症に陥ったということで、これはエクソソームそのもののリスクなのか、汚染されたバクテリア由来の敗血症なのかというところは少し不明確ではあるのですが、恐らく後者です。非常に粗雑な扱いをしたために汚染をしていたということになると思いますが、このようなネブラスカの自由診療での事象は FDA がコンシューマーアラートを出すまでに至ったというのが、2020 年でした。

安全性に関しては、動物での非臨床試験の基準に準じて行う必要があります。最終産物に対して、先ほどの我々のデータがございませぬけれども、このようなマイコプラズマフリー、ウイルスフリー、エンドトキシンフリー、一般細菌フリーという基準を満たして、GMP グレードであって、これをエクソソーム定量（粒子数やタンパク質量などで揃える）して投与します。投与して、動物の血液学検査、生化学検査を行って、例えば 4 回投与しても明らかな問題点はない、あるいはこれはサイトカインストームを起こすこともなかったということです。これは培養上清そのものを打っていますので、様々なサイトカインが入ってきますが、これを大量投与しても起こらなかったということです。あるいは急性毒性もなかったということから、安全性は動物では担保できるのですが、先ほどの高倉先生の議論にもあったように、マウスとヒトとの相同性もあるので、これをもう少し見極めなければいけない。体内動態に関しては私が申し上げることでもないのですが、高倉先生、秋吉先生がリードしていただければいいと思っております。

これは我々の論文ですが、そのエクソソームの外側の糖鎖修飾を少し操作するだけで、投与されたエクソソームの体内動態は変わってしまいますので、かなりこの点は注意が必要かなと思っています。これは資料として付けましたが、多くのベンチャーあるいは会社が、こういったことを手掛けているので、こういった動

向も気掛かりです。当然、アンメットニーズに対して最初は行われているような気配ではあるのですが、まだまだそれは分からない。

もう1つは、安全性において非常に大事なものは、エクソソームという細胞外小胞には、レトロトランスポゾンエレメントが仕込まれていて、エクソソームが持っているゲノム情報を相手の細胞の染色体にインテグレートする可能性があるということなのです。さらに、今問題になっている不死化の細胞由来の上清、エクソソームに関しては、不死化するために使った c-Myc、hTERT の遺伝子産物や mRNA が、そのエクソソームにそもそも入っているのではないかという危惧なのです。我々は既に、このエクソソームの持つトランスポゾンエレメントに関して、その検証を行っています。実際にそういったことは起こります。がん由来の、例えば KRAS の codon12 のミューテーションを持ったエクソソームであれば、それが相手の細胞に一過性のトランスフォーメーションを起こしてしまうのです。非常に怖いのです。さらに、これは国衛研の小野先生は、エクソソームがウシ胎児血清に混入しているとおり、そのエクソソームが含んでいるレトロトランスポゾンの RNA 分子が CRISPR/Cas9 でゲノム編集したときに逆転写されて、オンターゲットに挿入されるといったリスクに関する論文も既に出されています。

ですから、こういった隠れた、我々がまだ知り得ないエクソソームの持つ不確定要素、あるいは不安要素をどうやってこの専門部会で把握するかというのが大きなポイントだと思っております。貴重な時間を使ってしまい申し訳ございませんでした。ありがとうございました。

○高倉部会長 落谷先生、どうもありがとうございました。先生の講演はあちこちで聞かせていただいていますけれども、コンフィデンシャルな内容を含んで、この専門部会で議論すべき項目は先生のスライドで出てきたものをチェックしていけばいけるのではないかという気もしてきました。すごく有用なお話をどうもありがとうございました。それではせっかくの機会ですので質疑の時間をもちたいと思います。今のお話について御質問、コメント等がありましたらどうぞよろしくお願いします。

○華山副部会長 華山です。よろしいでしょうか。落谷先生、いつもすばらしいお話どうもありがとうございました。先生が最後に指摘された問題ですが、どのような細胞を用いるのかが重要かと思えます。例

えば、先生方は不死化した細胞を用いられており、いわゆるがん遺伝子などがエクソソームの中へと入ってくる。我々で言ったら、例えば改変エクソソームを作る場合、HEK293 細胞とかを用いるのですけれども、これに含まれているがん遺伝子ですね、そういったものがエクソソームに入ってくる。これというのはどうしても避けられない問題だと認識しております。そうなってきますと、そもそもこのエクソソームを用いた治療というのはなかなか難しいと言いますか、頓挫してしまうような気がするのですけれども、これはどこまで我々が関与するべきなのでしょう。

○落谷教授        そうです。はい、そこを是非、華山先生はエクソソームをデザインされているので、先生とディスカッションすべきポイントだと思うのですけれども。例えば先ほどから出ているシンガポール A\*STAR の Lim 先生は、ES 細胞から MSC を分化誘導して、これを使っていると思っていたら、最終的なエクソソーム製剤としては不死化したとおっしゃっているのです。これをもう海外で臨床研究を開始されている。実際に Lim 博士に伺ってみると c-Myc を使って間葉系幹細胞を不死化しているのです。c-Myc はやはり oncogene ですよ。

○華山副部長     そうですね。

○落谷教授        これはエクソソームにタンパクが入らないわけではないと思っているのだけれども、彼女に質問すると入っていないとおっしゃるのですね。その点、先生いかがですか。先生御自身でおやりになっていて。

○華山副部長     いや、おっしゃるとおり、やはり微量ながらこういった感じで、一部は遺伝子かもしれないけれども、これが検出できると思うのです。ですので、我々としてはそういったものをつぶしていく、いちごっこになるのですけれども、そういったものを初めから除外する上で、CRISPR/Cas9 等をつぶしていくという方法をとらざるを得ないのかなと。

○落谷教授        そういうことですね、やはりステルスにするということが戦略で、使えば使うほど、どういう細胞にどのぐらいのダメージがあるかというのがありますけれども、それはどうしても避けられない道かなと私も思っています。

○華山副部長     ですので、この専門部会で議論することが重要になるかと思えます。本当にこれが利用できるようになるためには、国民の皆様が安心してもらえなければなりません。例えば今、COVID-19 でもエクソソームと絡めた議論がすごく広がっていて、エクソソーム



ベネフィットがないと、これは EV 用製剤として使えないわけですが、そういうリスクがあったら、ではやめておきましょうという話になりかねないですね。

- 落谷教授      そうですね。そこはもう当然 PMDA の先生もお気付きで、避けて通れないことで。でも実は先ほどもスライドでお示したように、Codiak もそうになってきますけれども、多くの提供する会社というのは必ず不死化細胞由来なのですよ。今の段階では。これまでステルスタイプにしているのは見たことがないので。でも彼らはケースバイケースでやるかもしれないけれども、それでも本当に安全性が担保できるかどうかに関しては、CRISPR/Cas 自体の安全性が本当に今整っていないわけで。
- 高倉部会長      それをオフターゲットが 100%ないかと言われるとね。
- 落谷教授      そうですね。だから、そうするとより複雑になってしまうので、という懸念点でした。
- 高倉部会長      ですね。議論を突き詰めていくとちょっとお手上げっぽくなりますね、これは。
- 黒田委員      MSC なんかでは今医薬品で、テムセルが使われたりしているのですけれども、実際に MSC そのものを不死化したものを投与するということがやられていますよね、落谷先生。
- 落谷教授      何かそうみたいですね。
- 黒田委員      そのときの基準とこの基準というのは、統一しなければいけないですか。エクソソームを入れたとき、細胞を入れたとき。
- 落谷教授      恐らく細胞ごとに不死化するための遺伝子セットというのは異なると私は理解していて、実際に私の肝臓の細胞もそうだったのです。間葉系と肝臓の細胞では不死化する遺伝子のタイプが全く違いました。肝臓の場合は c-Myc は入れなかったのですけれども、でも hTERT が入っていて、hTERT は本当に安全なのかというところは、誰も証明していないわけで、hTERT 製剤になっていないわけですから。これも本当に細胞の基準だけで、これがエクソソームに持って行ってしまっているのかというのは、私は是非議論していただきたいと思っています。なぜかと言うと、エクソソームというのはその内容物を割と選択的にパッケージにしているものですから。
- 黒田委員      高倉先生、落谷先生の議論とはまた違うかもしれないのですけれども、皆さん委員の間で共有したかったのですけれども、例えば現在、認定再生医療等委員会みたいなものがあるって、再生治療とエクソソームの治療というのはどの程度違ってくるのか。その

判断基準というのは持ったほうがいいのでしょうか。例えば今多血小板血漿（PRP）を入れるような治療は、認定再生医療等委員会にかけないと治療ができないという現実があって、一方ではエクソソームの治療に関しては結構その委員会も通ってなくて、いろいろな所でやられている現状。あと、どこまでを医薬品にするのかしないのか、そういう一定の見解をこの専門部会で決める必要があるのなと考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○高倉部会長　　ちょっと私の理解を超えてしまっていますので、どなたか。山口先生、何かありますか。

○山口委員　　山口です、よろしいでしょうか。まず血小板については特定認定再生医療等委員会、同種の場合には、治験ではなくて臨床研究のほうは厚生労働省の厚生科学審議会の中の再生医療等評価部会で審査をしています。一方エクソソームについては再生医療に入れるのかどうかというのは今議論中で、基本的には入れない方向になっています。ただ、今、先生がおっしゃったように、これを研究としてやれば臨床研究法にかかりますので、認定臨床研究審査委員会で審査をしていただく必要があって、その結果については国に提出していただくということが求められています。もちろん治験になれば全てPMDAに提出しますので、それは全然関係なく同等に評価されると思います。以上です。

○黒田委員　　分かりました。その部分が結構きちんとしていないと、先ほど落谷先生がおっしゃった事故というのが結構起きてくるので、医療事故ですからね。それが一般的になってくると結構起きてしまうので、ある程度の規制は必要ではないかと感じています。

○高倉部会長　　そうすると今、黒田先生の御指摘の件は、具体的な議論を始める前提として、やはり専門部会でコンセンサスを取る必要がありますね。

○黒田委員　　自分が認定再生医療等委員会の大学の委員長をやっているのですが、審査を見ているのです。そういう中で、PRPは結構安全なものなのに、第2種に入るのですけれども、もっと危険なのになぜこんなに野放しになってしまっているのかな、みたいところがあって。ある程度のコメントというのが必要で、ある一定条件のものをそういうふうにするような、コメントぐらひは必要なのではないかと。先生のほうがこの辺の問題は詳しいと思うのですけれども。必要ではないかなという気がしています。

○落谷教授　　そうですね、そこは私もこの専門部会の1つのポイントだと思っていて、例えば先ほど少し申し上げた、日本再生医療学会が作



ソームですね、あるいはバクテリアのエクソソーム。韓国ではネイチャー系の論文に、あるグラム陰性菌のエクソソームが、がんの転移を抑えると出ています。大きく動いてくるといふところだと思っています。

ただ、やはり問題なのは、植物系の細胞外小胞と呼ばれるものに関しては、いわゆる我々哺乳類のような明確な表面マーカが存在していないというのが1つ。それから、その内容物が本当にどこまで今のゲノムの技術や解析技術で明らかになるのかといふところが不安要素でありますので、今回この専門部会ではそこまで言及するのは到底無理だろうと。私の考えです。

ですから、これに対しては、逆にこの専門部会が出すものに、哺乳類以外のものは含めないようにしないとイケない。でも哺乳類と言っても、先ほどちょっと出た血小板のエクソソームも出てきます。恐らく次々と他の細胞に由来するエクソソームも。そういうことになると、ここで絞る、専門部会で定義するものがどういふ細胞なのかといふところは非常に大事だと思います。間葉系だけでいいのか。あるいはプラスアルファ何をするのか。

○秋吉委員           ありがとうございます。基本的にはそこまで言及しないといふ感じなのですね。

○黒田委員           難しいということなのですか、秋吉先生。

○秋吉委員           定義できないのでという。

○黒田委員           そうなんです。電顕の構造でも違いますし、結局ゲノムの配列を見ようと思ってもゲノムのデータベースがないのです。植物を使っているのですけれども。そうすると、そこからタンパク質も同定できないといふところはあるので、絶対必要ではあると思うのですけれども、現実的にはなかなか難しい。

○秋吉委員           これは食品との関連がありますね。だから口からの投与となるとまたちょっと別な話になってくるので。分かりました。

○高倉部会長        ありがとうございます。対象をどの範囲にするかといふことは、最初に決めてスタートしたいと思います。ほかに何かないですか。

○一木教授           落谷先生、非常に全体をカバーしてお話いただき、ありがとうございます。幾つか質問があるのですけれども、大量生産といふことで■■■■■■システムを作られたといふ話ですけれども、精製のところで、この専門部会のタイトルをどうするかといふことになったのですけれども、EV以外のものを不純物と考えたときにどこまで本当に排除すべきかみたいな話になって、やはり精製が難しく残る部分があります。例えばリポタンパクだとかそう



ん吉岡先生に入っただけで、非常に我々としても心強いのですけれども、今後とも是非、予定が合いましたら来ていただいたり、やり取りしながらご指導を頂ければと思います。我々もエクソソーム創薬を日本で最初にやられるのは落谷先生とっておりますので。ですから、是非お越しいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○落谷教授 情報提供はしっかりさせていただきますし、何かの形でオブザーバーはもちろんさせていただきますので、そこはPMDAの指示どおり、高倉先生の指示どおり動きますので、よろしく願います。

○高倉部会長 副部会長の華山先生からそういう御提案を頂きまして、私も賛成です。後ほど事務局とちゃんと相談しますが、例えばアドバイザーであるとか、進捗に応じて今回講演いただいたようにコメントを頂くというようなことを、この場でやるのか、別途伺いするのかについて、やはり落谷先生の御提案を十分盛り込んだ形で進めていかないと、作ったものがあまり意味がなくなってしまうような気がしますので、後ほどPMDAと相談して、また改めて私のほうからお願いするかもしれませんが、その節はどうぞよろしく願います。

○落谷教授 よろしく願います。

#### <専門部会での検討項目について>

○高倉部会長 そうしましたら、議事上ここで先ほど私から提案した、資料3の検討項目をスライド共有していただけますか。11ページの内容で特に検討案で6点。今いろいろな議論、特に安全性の話がとんでもないということがよく分かりましたけれども、そのことも安全性検証についてありますので、例えば先ほどの培養細胞でイモータライズした細胞がどうかというような話も、この中で出てきていますね、品質特性。

2回目以降、この検討項目案に沿って進めていくということ、一応1回目の1つの結論としてお認めいただきたいと思うのですが、よろしいですか。何か御意見がありましたら、挙手をいただければ。なければまた後ほど軌道修正はさせていただきますけれども、よろしいでしょうか。検討項目案については、1回目ですべて御異論がなかったということで、進めさせていただきます。

<その他>

○高倉部会長　　どうも長時間にわたり御議論ありがとうございました。議事をどうかこうにか進行しましたので、本日の議事は以上で締めくくりたいと思います。後は事務局から何かありますでしょうか。

○事務局（瀏岡先端技術評価業務調整役）　ありがとうございました。次回の専門部会は10月4日月曜日、14時から16時の開催を予定しています。詳細については追って御連絡させていただきます。以上です。

<閉会>

○高倉部会長　　それでは、どうもありがとうございました。本日の専門部会はここまでとしたいと思います。