

第3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4年1月17日(月) 14:00～
開催形式	ウェブ会議

<開会>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 定刻となりましたので、「第3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） 委員の出席状況を御報告いたします。当専門部会の14名の委員のうち、現在14名全員に御出席いただいておりますので、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いたします。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。既にメールでお送りさせていただいておりますが、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1～4、参考資料1がございます。資料に不足等ありましたら、事務局までお申し付けください。なお、本日は当日配付資料として、当日議論用とした報告書案の資料と、説明用の資料ということでパワーポイントの資料を用意しております。

次に、資料取扱区分についてです。資料は内容に応じて取扱いとして「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」と分類いたしまして、それに応じた対応を取ることとしております。本日配付した資料のうち、資料1と資料4については「取扱注意」のため厳重に保管いただいて、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。資料2と資料3、参考資料1は、「その他」に該当いたしますので、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。

今回はWeb会議ですが、通信状況が悪いようなことがありましたら、事務局まで御連絡をお願いいたします。また、マイクに関してですが、通常ではミュートの状態として、発言の際に有効とさせていただくようお願いいたします。それから、本日はWeb録音から文字を起こして議事録を作成いたします。速記業者の録音ではないため、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、先にお詫びいたします。よろしくようお願いいたします。

それでは、高倉部会長、議事の進行をお願いいたします。

<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：

「エクソソームの製品化に向けた現状と展望」

（大阪大学大学院医学系研究科 澤 芳樹 特任教授）>

○高倉部会長 部会長の高倉です。今回で3回目になりますが、今年もどうぞよろしくお願いいたします。本日は、エクソソーム製剤の臨床開発について、外部有識者として大阪大学の澤芳樹先生に御講演を頂こうと思っております。澤先生は、大阪大学大学院医学系研究科において現在も御活躍中でして、心臓血管外科の御領域で40年間第一線で牽引され、心筋再生医療の開発研究を20年、日本再生医療学会の理事長も務められ、令和2年11月に紫綬褒章を受賞されております。本日は、今スライドが出ましたが、「エクソソームの製品化に向けた現状と展望」というタイトルで御講演を頂きます。それでは、澤先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○澤特任教授 ただいま御紹介に預かりました大阪大学の澤です。よろしくお願いいたします。私は日本再生医療学会の理事長を拝命しておりましたが、再生医療の細胞、特に細胞治療の根幹メカニズムの1つであるエクソソームが実際に治療に応用されていく世界の傾向、動向を見ながら、この製品化ということに対して、やはりレギュレーションという見地からの御議論を頂くべきではないかと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

次のスライドをお願いします。今、申し上げたように、エクソソームというのは細胞治療のメカニズムの本質でして、DDS的に新しいメカニズムとしていろいろな治療応用が可能だろうということ、細胞が分泌する細胞の膜と同等の脂質膜で構成された中に、サイトカインとかmicroRNAとか、いろいろなものが入っていて、細胞が再生医療若しくは細胞治療のときに実際に分泌する物質が、いろいろなことに治療効果を発揮しているのだということです。これは既に、海外でも多分野で研究開発が行われております。

次のスライドをお願いします。その世界の動向を見ますと、最近急速にこの分野での研究が伸びてきて、日本は再生医療について一番の先進国と私は思っておりますが、細胞を扱う治療法で日本に遅れを取っている海外が、むしろエクソソームを使った治療に注目しているのは事実ではないでしょうか。研究面では、日本はやはりレベルの高い状況でありまして、世界でも米国に次ぐということです。これは1例ですが、ノーベル財団でも非常に注目しているということも聞いております。

次のスライドをお願いします。FDAはどのようなふうな扱いをしているかということ、結局、細胞治療と同じ扱いでエクソソームを審査するという形を取っておりますので、再生医療と同等の考え方

をエクソソームにも適用するような方向、動きをしているのが事実です。現時点では、65 の臨床研究が進んでいることが既に報告されております。

次のスライドをお願いします。これらを使った開発企業も、グローバルに進みつつあるというところでは、血小板、いわゆる PRP がかなりメインにはなっていますが、成体由来の幹細胞もあり、このような形で開発しております。これは当然 1 例でして、既に世界では前臨床、第 I 相というようなところまで進んできているのが現状です。

次のスライドをお願いします。そういうことで、米国におけるエクソソーム等製品に対する規制としては、先ほど来申し上げているように、まずは医師の判断の下に自由診療では広く行われておりますが、再生医療と同じ製造過程であるということを考えると、ここは同じカテゴリーで審査すべきというのが FDA の考え方ということで、国際的にもその動向が強い中、我が国においても規格化のためのデータは蓄積されつつあって、これは研究開発では進んでおります。一方で、合理的な考え方の下に臨床応用していくためのガイドラインの作成が求められているということは、我々再生医療学会も非常に重視しているポイントです。

次のスライドをお願いします。先ほどの幹細胞、間葉系幹細胞を MSC、Mesenchymal stem cell という表記でこのエクソソームの構成成分を考えますと、PRP と非常に似ているというか、同等であるということ、PRP の中にも一部細胞、血小板等が入っているわけですが、大量のエクソソームが既に混在しているということです。

次のスライドをお願いします。その識別から考えますと、PRP 自身は御存じのように、臨床研究としては第 3 種の扱いで行われておりますし、場合によっては 2 種でも扱われているということで、リスクに応じて扱われておりますので、PRP は再生医療と同じ扱いになっているというのは再生医療等安全性確保法では御存じのとおりだと思います。これは再生医療等安全性確保法が制定されるときに私も関与させていただきましたが、エクソソームという言葉自体がまだ明確に定義されないままに、PRP 自身が臨床応用を既にされておりましたので、そういう観点から PRP はこのように取り扱われるようになったと記憶しております。

次のスライドをお願いします。ですから、PRP と同じ、ほぼ同等であるような物質に対して、レギュレーションを PRP と同等、すなわち再生医療等製品と同等に考えるべきではないかという議論

があり得るかと思えます。エクソソームに含有されるものは、例えば microRNA とかは、ほとんど相関係数が同じですので、個人差は非常に少ない、すなわち再現性が非常に高いものだということ、これは再生医療等製品自身がそもそも根幹で通常の化学物質とは異なって、再現性が100%でないという観点から新しいレギュレーションができたものと考えておりますが、一方で、PRP もそうですが、エクソソーム自身も、逆に再生医療と同じレベルだと考えると非常に考えやすいのではないかということが示されております。

次のスライドをお願いします。医薬品等とは異なってくるということは、今申し上げたとおりです。Mode of Action をどの程度厳密に行うべきかということは、まだ少し議論があるものの、再生医療等製品でも同じことが考えられますので、再生医療と同等の Mode of Action の品質規格によって議論しますと、海外とも同等ですし、スムーズではないかということが考えられるということです。

次のスライドをお願いします。ここは論点整理です。細胞分泌物であり多彩な機能を持つエクソソームは、製品化規格化に当たって再生医療等製品とは非常に近く、低分子化合物とは異なるということ。医薬品製造も、GMP 製造過程よりは GCTP 製造過程に近く、原材料の細胞の品質管理と製造管理が重要であるということ。一方で、エクソソームの最終製品としての規格、特性解析については、これも再生医療等製品に非常に近いのではないかということ。先ほど申しました Mode of Action についても同等ではないかという考え方が妥当ではないか。どうすべきかと言いますと、やはりそちらの選択肢のほうが妥当ではないかと考えたわけです。

次のスライドをお願いします。そういう背景の下に、私は再生医療学会の理事長として、エクソソーム等の調製・治療に対する考え方を論点整理して、これをもとにいろいろな議論、レギュレーションの議論も含めて行っていただけたらということで、こういうメンバーでワーキングを実施していただいて、ここには厚生労働省からも、医療機器審査管理課と医薬品審査管理課と開発開発振興課のほうに御参加いただいたということです。

次のスライドをお願いします。これがその全体の立て付けです。治療の懸念と科学的根拠に基づく治療の推進、こちらをどのようによくバランスを取って進めていくかということが発展性のあるこの分野において、国民に安全に正しく届けるために必須であろうと、こういうコンセプトの下に、エクソソームをどのような

形で調製、そして治療に関する考え方を整理するか、ここにあるような議論をさせていただきました。

次のスライドをお願いします。何度も申しておりますが、そうやって議論すればするほど、やはり再生医療等製品に非常に近い考え方から、遺伝子治療も再生医療等製品に入ってくるわけですから、エクソソームもそのような枠組みの中で議論していただくというのが妥当だろうと考えます。エクソソームの性格を考えただけでも、きちんとした Mode of Action の考え方、原料・材料の品質管理、製造工程の管理、この辺りをしっかりと議論する上で、低分子化合物ではないレギュレーションが重要だろうということです。

次のスライドをお願いします。同じことばかり申しますが、最終的にはエクソソームの製造は原料の適格性確保と製造管理・品質管理が重要ですし、当然ですが、その下にレギュレーションを行っていただければと考えるわけです。

次のスライドをお願いします。望ましい品質管理についてです。これは従来の GCTP に近い考え方ですが、細胞ドナーに係る項目、細胞培養に係る項目、エクソソームに係る項目、細胞を培養したその培養上清の中からエクソソームを抽出するというのが当然ですので、それを行って最終的には安全性に係る項目を品質管理全体の流れとして立て付けを考えるべきではないかということです。

次のスライドをお願いします。これも論点整理、ブレンディングのための整理です。薬機法、臨床研究、自由診療、この3つの在り方について、自己細胞由来の遺伝子改変なしの場合、同種細胞由来の遺伝子改変なしの場合、これらについては全く共通です。遺伝子組換えになってくるときに、医薬品として考えるべきだというような枠組みであろうと思います。臨床研究は臨床研究法になって、再生医療等製品とは異なってくるということです。そうしたときにエクソソームの規制について考えると、結局は薬機法の下でも、臨床研究の下でも、自由診療の下でも、まず製品としては再生医療等製品とするのが理解しやすいということ。臨床研究については、再生医療法の範疇とするほうが運用しやすいということ。自由診療についても、同じように再生医療法の範疇とするほうが監視しやすいということ。このような考え方を整理させていただいて、今後、先生方に御議論していただけたらと思います。

世界の潮流が非常に早いスピードでエクソソームを製品化しよ

うとしている一方で、日本の場合の考え方は、海外、FDAとは全く一緒ではありませんが、再生医療に近いという考え方で議論していくのであれば、日本においても日本と海外とのレギュレーションの違いはありますが、再生医療と近いという考え方で御議論いただくのが妥当だと考えております。この辺りを御理解のほど、よろしく申し上げます。どうもありがとうございました。

- 高倉部会長 澤先生、どうもありがとうございました。再生医療学会理事長として取り組まれてきたエクソソームの臨床応用、製品化に向けた現状、FDAの動きを御紹介いただきました。やはり、再生医療等製品の枠組みで考えていけばいいのではないかとということで、この専門部会で正にその辺りを議論しているところで、非常に参考になるお話をしていただき、どうもありがとうございました。委員の皆様、ただいまの澤先生のお話について御質問等ありましたら、せっかくの機会ですので、よろしく申し上げます。
- 華山副部会長 澤先生、大変分かりやすいお話をどうもありがとうございました。金沢大学の華山です。先生方がおまとめになった日本再生医療学会の報告書は、実際、我々が見ることは可能なのでしょうか。
- 澤特任教授 もちろんです。それは是非見ていただきたいと思います。PMDAにお送りしていたとと思っていたのですが、早急に紹介させていただきます。内容、要旨については、私が今日申し上げたようなことを整理して書かせていただいているということですので、是非、参考にさせていただければと思います。
- 華山副部会長 ありがとうございます。
- 秋吉委員 澤先生、どうもありがとうございます。一番最後に見せていただいた規制の提案というところに関してなのですが、我々、化学者は、遺伝子組換えではない、いろいろな化学的な修飾をやりまます。エクソソームを有機分子などで。そういう場合は、医薬品とか再生医療という観点からは議論されているのですか。
- 澤特任教授 これはまだ十分な製品が出てきていないので、これからの議論になるかなとは思っております。やはり遺伝子組換えをした細胞自体への従来のレギュレーションでは、少し範疇がずれてしまう可能性が高いというリスクを持っています。ですから、そこは遺伝子組換えはあるなしで区別をするべきというのが我々の考え方です。遺伝子組換えのことをあまり考えなかったら、エクソソームについては本当に再生医療等治療に近いそのままですし、組換えのことを考えた細胞から使うのであれば、そこはまた少し違う論点なのかなと思っております。

- 秋吉委員 ケミカルな分子とかをエクソソームに導入するものがいろいろありますよね。遺伝子組換えを使わないのだけれども、その機能を上げることができるのでしたら、やはり医薬品という範疇になる可能性が高い感じですか。
- 澤特任教授 そうですね。何らかの修飾を加えるということで、どのような考え方を整理するかというのを、これも早急に議論していただかないといけないかもしれません。
- 秋吉委員 もう一点、我々もずっとエクソソームの研究をやっていますが、言葉の定義として「エクソソーム等」というのは本当にうまい表現だなと思ってお聞きしていたのですが、「等」を入れることによって、その他の細胞外小胞を組み入れるというようなニュアンスで定義されたということですか。
- 澤特任教授 全くおっしゃるとおりです。エクソソームといっても、狭義で皆さんおっしゃっているのと、何となく広義で使われている方もいらっしゃるので、「エクソソーム等」にしておいたほうがいいのではないかと思っています。
- 秋吉委員 海外では、細胞外小胞というのが通常になっているのですかね。
- 澤特任教授 そうですね。
- 秋吉委員 日本ではやはり、それよりもエクソソームのほうが馴染みがあるということを踏まえて。
- 澤特任教授 そうですね。これはもしかしたら再生医療側の責任かもしれませんが、細胞治療自身の実際のメカニズムはエクソソームということ強く表現してきたこともありまして、細胞外小胞という考え方と、全く一緒かということの議論ができてはいなかったのかもしよかもしれませんので、すみません、ここでは「等」を使うのが妥当ではないかと思っています。
- 秋吉委員 どうもありがとうございました。
- 黒田委員 東京医大の黒田です。素晴らしくまとめていただいてありがとうございました。実際、私も認定再生医療等委員会に携わっていて、再生医療の場合にはある程度治療に用いる細胞の種類や、例えば PRP でしたら投与する部位によって 2 種とか 3 種とかコンセンサスがあって安全性のレベルが認識されています。一方、エクソソームの場合には、採取される細胞も、MSC だけでなくこれからいろいろな細胞が想定されており、再生医療の 1、2、3 種のように、はじめからある程度採取する元の細胞に応じ指針を出して分けていくのがいいのか、そういったお考えがおありになれば御意見を頂きたいと思います。

○澤特任教授 ありがとうございます。そこもまだこれからの議論ではあると思いますし、先生がおっしゃるとおり、1、2、3というのはリスクでやっておりますので、リスクの程度がパラレルに、例えば iPS から作るのは1種とか、他家以外ならば1種という完璧なパラレルの考え方ではないのかなと思っています。逆に申しますと、細胞成分さえ取り除けていたら、若しくは細胞成分がないからリスクが低いのだという考え方もあると思いますので、そこは是非重要なポイントですので、先生の御指摘は非常に有り難いです。

実際、PRPは既にやっている状況で、血小板が分画ですから少し細胞成分が入っている場合が多いです。ですから、その違いも明確にしていくべきで、自由診療なら考え方としては今の話をすごくリスクに捉えるというのは重要だと思います。一方で、薬機法的な方向で考えると非常にシンプルな製造工程としての細胞ソースの在り方とか、そういうことを考えたら、再生医療と同じような仕組みで議論していくのは非常にスムーズではないかと思えます。薬機法のほうはむしろすんなりと、安全性確保法のほうは1種、2種、3種でリスクの違いというのは、もう一度少し議論があるかもしれません。細胞が入っていなかったら、そのリスクはかなり下がっているのではないかと、そんなふうに考えております。

○黒田委員 ありがとうございました。

○澤特任教授 私も非常に重要なポイントだと思います。

○高倉部会長 ありがとうございました。石井先生、どうぞ。

○石井委員 澤先生、非常に勉強になるお話をありがとうございました。これまでの御議論にもありましたとおり、細胞を含まないという利点をいかして、今後かなり様々な疾患に使われて、現状の再生医療等製品よりもかなり適用範囲が広がっていくような印象を持っているのですが、先生の御見解としては、その辺りはいかがですか。

○澤特任教授 私も、そういう考え方もすごくあり得るかなと思っています。Mode of Action と、細胞の場合はある意味持続性というものもありますので、その辺りの違いを議論すべきであろうと、要は細胞成分があるかないかで、広がりも違えば、リスクも変わってくるということを1つの論点として御議論いただきたいと思います。全く再生医療と同じというよりは、そのカテゴリーの中で、例えば遺伝子治療も再生医療等製品の「等」の中に入って、もう既に審議されていますので、再生医療と遺伝子治療は、この距離感が

私たちには大きいと思いながら、急にそこは一緒にという形にレギュレーションが出来上がるタイミングでそのようになってきたものですから、我々の考え方としては、遺伝子治療と再生医療との距離感よりは、エクソソームのほうが随分近いのではないかと思っておりますので、その辺りの御議論をしっかりといただいた上で、広がりとか安全性、有効性、細胞との違い、この辺を明確にさせていただいた上で、レギュレーションは是非御議論いただきたいという一方で、何を申し上げたいかと言いますと、低分子化合物との距離はよほど遠くて、再生医療には近いというものだと私たちは思っております。ありがとうございます。

○高倉部会長

ありがとうございます。山口先生、どうぞ。

○山口委員

澤先生、御講演いただきましてありがとうございました。先生がおっしゃるように、PRPは使われているものが自己ですので、2種か3種になっています。ただ一方で、他家から作ると多分第1種になってしまうだろうと思っております。ただ、エクソソーム等も再生医療と同様に特にウイルスに関しては不活化ができませんので、どちらかという濃縮と一緒にの工程になるかと思っておりますので、そういう意味では、無菌性とかマイコプラズマには対応できると思っておりますが、ウイルスに関しては、そのリスクが非常に再生医療に近いというのはそのとおりにかなと思っております。そう考えますと、自己由来のエクソソームがどれだけできてくるかわからないと思っておりますが、恐らく自己でない細胞をたくさん使ってエクソソームを作るときというのは、研究の場合ですが、いわば1種のカテゴリーになるかなと考えておりました。

その辺りは、薬機法の場合はそういう整理をする必要はないので、科学委員会は薬機法あるいは医薬品のカテゴリーになるかというところの議論でいいのかなと思っております。その辺は、今申し上げたような考え方でよろしいのかなと思うのですが、いかがですか。

○澤特任教授

大枠的にはそういう考え方もあるかと思うのですが、1種については、私たち再生医療学会として異論のある時代に入ってきたと思っているのは、他家由来細胞が、要するに薬機法の中では非常に進んでいく中で、iPS細胞やES細胞と同じカテゴリーというところはかなり違和感がありながら、このまままだあまり変わっていないという、このことは随分再生医療学会では申し上げたところではあります。

一方で、本当に細胞が入らない状況で、これをまた1種で占め

てしまうのか、それとも推進というか、エクソソームも治療の一翼を担っていくのならそこをどう考えるかというのは、臨床研究とか自由診療になってしまうその境目をどうするかというのが大事なのですが、そういう意味では完璧 1 種というカテゴリーの考えより、1 種を変えていったほうがいいと、私はそちらのほうにむしろ、1 種ですけれども、1.5 種ぐらいがあって、それが他家由来の再生細胞治療もそうだし、エクソソームもそこに入っているという、そのようなイメージかなと。これはちょっと私の私見に近いかもしれないし、再生医療学会でもそう言っているのです。

○山口委員 厚労省の研究開発振興課のほうで議論されているのは、多分ウイルスのほうを気にして第 1 種になっているのかなというふうに思っておりました。

○澤特任教授 ええ。

○山口委員 そのところは澤先生がおっしゃるように、もう少しデータが蓄積されてくれば、その辺の見直しも行われやすいのかなと思っております。

○澤特任教授 そうですね。ウイルスですけれども、ちょっとそこは議論のあるところというか、やはり進めていかないといけない議論だと思っています。

○山口委員 再生医療の見直しのほうでは、エクソソームは再生医療ではないという枠組みで出てきておりますね。

○澤特任教授 そうなのです。それはちょっと何というか、あの時点でそのように考えるようにという話にはなっていたのですが、やはり全体を見て改めて本当にそうかということを再生医療学会で議論して、今日のような話にさせていただいた次第であります。よろしくお願ひします。

○山口委員 はい、分かりました。ありがとうございます。

○高倉部会長 澤先生、どうもありがとうございました。まだあるかもしれませんが、予定の時間になっていますので、非常に有意義なディスカッションもできたと思います。最後のほうにコメントを頂きましたように、やはりレギュレーションとしてはこれは非常に動きの速い領域ですので、方針を PMDA としても早く出していきたいと思います。今日の話は示唆をたくさん頂いたと思います。本当にありがとうございました。

○澤特任教授 ありがとうございます。

○高倉部会長 それでは、澤先生には、恐縮ですけれどもここで御退席いただきます。どうもありがとうございました。

○澤特任教授 ありがとうございます。

<エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する報告書の執筆担当委員からの報告>

○高倉部会長 非常に有意義なディスカッションをありがとうございました。それでは、専門部会の本論というか、報告書の検討項目と執筆分担ですが、皆様に非常に熱心に作業をしていただき、かなり形ができてまいりましたので、3回目として資料もアップデートしたものを、先ほど当日議論用というのも送られましたけれども、それに基づき議論をしていただきたいと思います。

第2回の専門部会では、報告書の検討項目について、大まかなディスカッションができたと思います。その後ワーキングでブラッシュアップをして、できてきています。最初に、第2回専門部会での検討項目の大枠について多少変更がありましたので、資料3を使って私のほうから確認させていただきたいと思います。

まず、Introductionは変わっていません。

次に、2番目の製法開発と品質特性解析の所は、大枠は決まっていたのですけれども、修正した所を赤字で、後ほど出てきますけれども、三浦先生、武内先生に御担当いただいたアレルギーや拒絶反応などの好ましくない免疫反応の予測やその低減策の項目を、これは精製とすごく絡んでくることなので、このエクソソーム特有の品質特性解析の所に落とし込むという変更で、後ほどの資料ではそういう構成になっています。

3番の非臨床試験ですが、最初の項目は先ほどの品質の所を移行しましたし、残りの部分は臨床のほうに分けさせていただきます。これは後ほど出てきます。

次に、華山先生、瀬尾先生に御担当いただいています生体内分布と目的外の臓器・細胞への望ましくない分布というのは、シンプルに薬物動態（評価法）にしてはどうかということで、項目のタイトルを変更させていただきました。

安全性と毒性試験については、担当者が決まっておられませんでしたが、PMDAのほうで御専門の方に執筆いただけることになりましたので、後ほどそれを見ていただくことになると思います。

最後は三浦先生と武内先生の分担でありましたが、安全性・毒性試験に記載済みの内容になりますので、これは項目として削除することになっています。

4番目、最後の臨床開発の所です。これは特に変更はないのですが、最後のPK関係、PD関係については未定になっていますので、今日もディスカッションを一通りした後、この辺りをどうしていくかについて、委員の先生方の御意見を聞きたいと思っています。

資料3についての変更内容は以上です。よろしかったでしょうか。御質問等ございますか。よろしければ進めさせていただきます。

それでは、資料4を共有していただいて、各項目の執筆分担と内容について検討していきたいと思えます。資料4と本日配付されました当日議論用という報告書案を見ながら進めていきたいと思えます。目次をきっちり作っていただきましたので、これで全体は見やすくなったと思えます。

そうしましたら、まず最初、Introductionです。担当者はここにあるとおりですけれども、実際の文章の部分に大きな変更はないと思えます。担当は私と華山副部長、黒田委員、樋田委員、二木委員に調査、インプットを頂いていまして、吉岡委員にブラッシュアップをしていただいています。吉岡先生、ワーキングでされた作業の変更点について簡単に説明していただければよろしいですか。

○吉岡委員

はい、よろしくお願ひします。本日のこの資料で変更点があった一番大きなところは、エクソソームという名称を用いていましたが、これをEVに統一した点です。これは、前回の会議でEVにしたほうがいいのではないかということで、なるべくエクソソームというよりはEVでまとめるようにしてあります。これに伴いまして、MV、マイクロベシクルも意識されることから、サイズの表記及びEVの形成段階におけるサイズの確認等が必要であるという旨を追記しました。

あと2つ変更点があるのですが、1つはEVがさまざまな生物に由来するものではあるのですが、牛乳由来のEVとか果汁由来のEVという言葉は残しつつも、報告書で主に扱うのはヒト細胞由来のEVであることを明記しました。この点は前回の会議で御指摘いただいた点を考慮して、そのようにしました。

もう1つ最後に、意味の記載の必要があることから、1.3の順番を入れ替えて、DDSが後に来るようにしました。当初はDDSを先に書いていたのですが、特にこだわりはなかったのですが、御指摘があったようにメインとして扱われるだろうというEVそのもの

を想定したものを1.3.1において、DDSは1.3.2にしました。よろしいでしょうか。

○高倉部会長 吉岡先生、説明ありがとうございました。何か御質問、御意見ありますでしょうか。

○秋吉委員 秋吉です。この前もちょっと確認したかもしれないですけども、exomereについてですが、ここは3種類ということで4種類目にexomereを入れる風潮は今はないということでもいいのですかね。

○吉岡委員 そうですね、ライデン教授たちのグループ以外から今のところ報告がないのです。

○秋吉委員 そうですか。では、もういいですね。

○吉岡委員 あとは、そもそもこれが脂質の塊だけで、機能を持っているかということ、微妙な感じではあったので、そもそも入れなくていいのかなと思います。

○秋吉委員 exomereだけを分取する方法として、超遠心分離でも単離できるという論文が少しは出てきてますけれど、確かに機能はというのはまだあまりないですかね。

○吉岡委員 そうですね。

○秋吉委員 分かりました。

○高倉部会長 ありがとうございます。そうしたら、exomereについては取り上げない、キーワードは入れないということで確認がされたと思います。先ほど吉岡先生から追加がありましたけれども、これは1回目でも議論がありましたが、この報告書ではヒト細胞由来のEVが中心で、吉岡先生御自身も牛乳の仕事をやられていますし、黒田先生もアセロラの植物のことをやられていますけれども、一応そういうものの存在は除けておいて、中心的にはヒト、MSCが中心ですけども、それを含む遺伝子改変もすることがあるという範囲で、ヒト細胞由来のEVということをも明記していただいたということです。

これは、また臨床の所でその話題も出てきますので、一応吉岡先生には、現状では、定義の所の第1章の頭の所でヒト細胞由来EVということをも、主な対象という表現ですけども、この報告書ではそうしていただいているという理解になります。

ほかによろしいでしょうか。ここは修正が少ない所なので、次に行かせていただきます。次が、2.の製法開発と品質特性解析でして、まず細胞バンクの樹立とその特性解析について、石井先生の御担当で、これもあまり修正はないですけども、一応御説明をお願いします。

- 石井委員 主な箇所としては2か所あります。まず、表1ですけれども、列挙した中で遺伝子改変はさまざまな細胞に対して施される可能性があるということで、表からは除いて文章の中で書く形に修正しました。
- 2点目が229行目です。前回の議論で、間葉系幹細胞については由来する組織によって特性が異なるということを記載しておいたほうがいいのではないかと御指摘を頂きましたので、その点を「適切な細胞表面マーカーの確認を含め、必要な特性解析を実施する」という形で記載いたしました。主なポイントは以上になります。
- 高倉部会長 ありがとうございます。変更点2点ということですが、今の御説明に対する何か御質問はありますか。よろしいですか。
- 山口委員 山口です。変更には全然異論はないのですが、表1の下の「表1の他、特定の遺伝子の導入等により作製した遺伝子改変細胞」というのは、これはゲノム編集みたいなものも含めての遺伝子改変細胞ということで理解してよろしいですね。
- 石井委員 前回の議論のとおり、そういう理解です。
- 山口委員 その確認です。ありがとうございました。
- 石井委員 何か言葉を足したほうがいいですか。
- 山口委員 その確認さえ取れていけばいいのかなと思いました。「改変」というところにはそういうものも含まれますというのが、どこかで説明できているということかなと思いました。以上です。
- 石井委員 「導入等」の部分にその意味を含めているつもりです。
- 高倉部会長 「導入等」という表現でゲノム編集も含まれるという意味になっているということで、あえて言葉を出すと、何かかなり強くなってしまいます。
- 山口委員 そうなのです。ゲノム編集のときは、導入ないしは遺伝子改変によりと書いたのですけれども、ここで改変が2度出てきてしまうので、「等」にそういう意味が含まれていけば、もちろんそれでいいかなと思いました。
- 高倉部会長 ゲノム編集を含むとか入れますか。入れるとはっきりはしますけれど。いかがですか、山口先生。
- 山口委員 私は確認だけのつもりだったのです。「等」にはそういうものも含まれているという理解で書いているということが分かればいいのかと思います。
- 高倉部会長 ありがとうございます。石井先生もそれでよろしいですね。

- 石井委員 はい、分かりました。ありがとうございます。
- 高倉部会長 ありがとうございます。では、ここの部分はそうしておきます。そうすると、次は2.2、細胞培養法とエクソソーム製造・精製の所ですね。271行目からで、この辺りはかなりの修正といろいろなコメントを頂いて書いています。吉岡先生、御説明をお願いします。
- 吉岡委員 よろしく申し上げます。こちらですが、私が最初に変更した点としては、ポイントを列挙していたものを文章化して、文章自体は少しラフに書いてしまったのですけれども、ポイントを文章化したということです。その中で追記点は、血清由来の成分除去やEV除去した血清を使うかについて、洗浄とかの工程で除去や低減が確保できるならFBSを使用してもよいという提案が、前回の会議であったので、これについても記載をしています。
- 高倉部会長 何行目ですか。
- 吉岡委員 297行目辺りです。もう1つは、大量製造時のポイントを記載したほうがいいのではないかということで、324行目、大スケールでの注意事項を下記に記載するというので、現時点では箇条書きでして、ここでお伺いしようかと思ったのですけれども、一応追加をしています。
- また前回の会議で、製造環境からのコンタミというものをどう制御するかということに記載したらいかがでしょうかという提案を頂いたので、一応この項目を追加したのですけれども、私のほうからはどうやって製造環境からのコンタミを防ぐかという具体案がなかなか出せなかったもので、これは箇条書きで簡単に製造環境からのコンタミを防ぐということを下にあえて記載しています。334行目の所から書いてあります。
- これを直していただいて文章になったらいいと思うので、またこの後、今日の会議以降、先生に直してもらったものをもう1回整えて記載しようかと思っています。
- PMDAの再生医療製品等審査部からかなりコメントを頂きまして、こちらについて簡単に、私が思っていること、考えていることなどをご説明したいと思います。これは澤先生の講演にもあったのですけれども、Mode of Actionをどうするかということが私の中では考えるべきことなのかなと思っていたのですが、PMDAの再生医療製品等審査部からは、明らかにすることが望ましいが、EV中の分子を特定していなくてもEV中の何らかの分子が薬理作用を有していることを示すことが重要であると。つまり、複数の分子が

含まれているため、Mode of Actionに関わる分子の特定が難しいということで、可能な限りそれら分子を明らかにするというようなメッセージは示しつつというのは、本日講演いただいた澤先生も同じような感じではあったと思います。なので報告書でも、できればMode of Actionを明らかにするという事は言いつつも、PMDA 再生医療製品等審査部からの提案も組み入れて、あくまでもEVが精製されていればOKというような形で、この章は書くべきなのかなと思いました。

ただし、精製度の規定というのは、どこまでEVを精製すればいいのかというのは、また難しい問題が出てくるとは思うのですが、本日の澤先生の話からすると、再生医療等製品という括りであれば、そこまで精製度にこだわらずに、澤先生たちもエクソソーム等としてある程度範囲を持たせることで、逃げ道とか抜け道を作っているのかと思ったので、ここは、精製度については厳しくしすぎないほうがいいのかとは思いました。

もう1つはその下のコメントです。これもそうですね、Mode of Actionで可能な限り粒子の精製工程に検討を行ったものを初めてEV製剤とするということで、この可能な限りというところをどこまで求めるかというのを、検討記載する必要があるのかとは思っています。

それから、今日の澤先生の話にもあったのですが、その下のコメントで「再生同様といいながら」と、これは私が書き忘れたというか、GMP基準と書くのではなくて、再生医療等製品と同様の基準であればいいというほうにして、最終的には下に書いたように、今の規制ではEV製剤が医薬品となるのであればGMP準拠するということですが、先ほどの澤先生の話からすると、EV製剤というのは医薬品というよりは、再生医療等製品、細胞治療製品に該当するという考えで、これは私たちのほうもそれで進めていいのかというのを皆さんにお伺いしたいところです。

FDA同様の再生医療等製品として扱うのであれば、それに準じてという形で進めていくと思うのですが、一方で加工したEVをどう扱うべきか、先ほど武内先生も質問されていたのですが、取ってきたEVに化学物質で何か修飾したり、自分たちでそういった修飾を付けて製剤として使う場合は医薬品になるのかどうかという、この線引きや場合分けというのが必要なのかということが、私の中では皆さんに御意見を頂ければと思っています。

ちょっと長くなるのですが、この下のコメントにつきま

しては、これはおっしゃるとおりで、確かに製造工程で適宜まとめたいほうが理解しやすいのかなと思いましたので、こちらのほうはそのようにして書き直します。

一方で、私はここで精製とか製造環境からのコンタミというので意識していたものではなくて、精製というのはエクソソーム以外の細胞のサイトカインであったり、培養液中に含まれるインスリンなどがコンタミした場合をどう精製していくかという意味で精製と書いていたのですが、PMDAの再生医療製品等審査部のほうではウイルスに注目が行ってみたいので、ここは私の書き方が悪かったので、ウイルスというよりは不要タンパク質や不要核酸を標的に精製するというような記載を進めていきたいと思っています。

次のページです。精製に絞ったほうが分かりやすいように思いましたというコメントでしたので、精製に絞ります。次のコメント、何を指標にするのかということで、これは少し難しいと思ったのですが、目的成分となるEVにどういったものがあるかという点を述べた上で、その多様性から何を精製するかという方向に進めるのも一案かと思っていますということですが、これは多分、次の一木先生や秋吉先生たちがまとめている項とも連携を取って、こういったところを何を指標にするかというものを考えたほうがいいのかと思いました。

次はウイルスの話になっているので、先ほど言ったように、ウイルスとウイルス以外のコンタミというか不純物ということで、分けて書こうとは思っています。ただ、やはりウイルスの除去というのは難しいと思いますので、培養とか細胞の、細胞バンク構築のところではコンタミがないことを確認して原材料にするというような記載にして、ウイルスに関してはあまりここでは触れないようにしようかと思っています。その下も、ほぼ同じことを言われているとは思っています。

最後ですが、大スケールで扱うということで、これはそのとおりでいいと思います。非臨床試験に用いるレベルで、どのような精製法が現在用いられているかを判別したり、その後濃縮作業が必要なものは濃縮の方法なども規定法があるので、ある程度言及していこうかなと思っています。そこは足そうと思っていますが、大スケールを前提とした注意事項というのがなかなか思い付かなかったもので、こちらでもできれば皆様からアドバイス等いただければと思います。

あともう1つ、これとは別に思ったことは、最初から大スケールを前提に試験を組んでいくのか、最初は研究室レベルの精製法で研究を始めていく場合だと、精製法が異なる場合が出てくると思うのですが、こういったときにそこをどこまで許せるかというのを決めたいと思っています。以上です。

○高倉部会長 幾つもポイントがあったと思うのですが、画面に出ていることからしまししょうか。大スケール、ここでは製法にはどういう種類があって、どういう方法が使えるかということが客観的に書いてあるのですよね。大スケールになったら、やはり方法が違ってくるといえることですかね。工業的な観点からというのは、秋吉先生、一木先生の担当項目にはそういう大スケールの話は出てこないのでしたか。

○一木委員 ここはスケールの話はないですね。

○高倉部会長 入れるとしたらここに入ってくるのですかね。ラボスケールと大スケールがあって、その視点を製造方法、精製方法から入れると、大スケールの場合にはこういう手法が用いられるということ、そして注意点みたいなものがあればそれを書いていくということですね。

○一木委員 そうですね。

○山口委員 山口です。コメントさせていただいてよろしいでしょうか。

○高倉部会長 山口先生、どうぞ。

○山口委員 PMDA のコメントに応じた形で、私がいろいろ修正させていただきました。記載されている製造スケールの話なのですが、吉岡先生がおっしゃるように、最初は実験室スケールから開始されるのでしょうかけれども、パイロットスケールに行く前に、実験室レベルというよりも、動物実験とかそういう非臨床に使うとか、あるいは特性解析をすとかという、そのときの培養方法、精製方法が、最終的には商用生産まで行くときに全く製造方法が変わってしまうと同等性が言えなくなってしまうので、そういうようなスケールアップを考えた上で開発をするべきだということで PMDA がおっしゃっていると思うので、そういうような意図から少しコメントさせていただきました。以上です。

○高倉部会長 特に大スケールを前提とする注意事項は記載しなくていいということですか。

○山口委員 将来的に、大スケールでの製造が行われていくであろうことを見据えた形で基礎的な精製方法、培養方法を開発していくということです。スケールが大きくなっていった場合には、その同等

性を考えていくというような開発を普通はされるという、そういう点で記載させていただきました。

○高倉部会長 なるほど。見直していただいて、そういう考えが盛り込まれているのですね。

○山口委員 そのように直したつもりです。

○吉岡委員 ありがとうございます。山口先生に直していただいたので、結構ブラッシュアップされて通じるようなところはあるかなと思ったので、長々と説明してしまったのですが、赤字が並んでしまって見にくいので、次回までにもうちょっとブラッシュアップして見ていただいたほうがいいのかと思いました。とても丁寧に直していただいたので、これをもとにできるのではないかなと読みながら午前中思っていました。

○高倉部会長 箇条書きから文章に入れ込んでもらうということですね。

○吉岡委員 そうですね。

○高倉部会長 分かりました。先ほど意見を伺いたいとおっしゃっていたのは、MoAはあれでいいですね。できる限り説明すると。

○山口委員 高倉先生、その点についてもコメントさせていただければと思います。

○高倉部会長 はい。ちょっと順番に行きましょう。ですから、山口先生のコメントに応じて変えていただいて、吉岡先生が更にそれを考察するとおっしゃったので、コメントごとに進めましょうか。MoAについてお願いいたします。

○山口委員 Mode of Actionについては、もちろん分かることが大切なのですが、この場合、一番大変なのはEV製品の何がMode of Actionの作用を担っているかを明らかにするのが難しいであろうということをお願いしたかったのです。実際にMode of Actionはどんな作用をするかというのは、動物を使ったりいろいろな実験から解析しないと行けないのですが、Mode of Actionとそれを担う分子の関係が1対1になるのは難しいでしょうというようなPMDAのコメントだと思うのです。ですから、その辺は必ずしもどれがというようなところは分からなくても、どの成分がやっているだろうと推察できるのであればそれで構わないだろうということです。すなわち、そこを完全に解明しないと開発ができないというわけではないという意味でのMode of Actionの関係だと思いました。

○高倉部会長 それで、修正はどのようにされるのでしょうか。

○山口委員 Mode of Actionが明らかになっていない場合が多いけれども、できる限り相関関係が分かったほうがいいし、そのような形で開

発を進めていくような意味合いで書いていて、Mode of Action が分かっていないと駄目というような言い方ではないほうがいいのかなと思って書きました。

○高倉部会長 では、吉岡先生にそのニュアンスで入れ込んでいただければいいのですね。

○山口委員 はい。吉岡先生にその部分を直していただいて、見ていただければと思っております。

○高倉部会長 吉岡先生、それでよかったですか。

○吉岡委員 大丈夫です。私も MoA が分かっていたほうがいいと思っていたのですが、分かっていないのは駄目とは言えないと思っていたので、そのとおりだと思います。

○高倉部会長 はい。それと、先ほどの澤先生の話の関係で、精製のことをおっしゃっていましたよね。

○吉岡委員 どういった製剤にするのかどうかということです。医薬品にするのか細胞治療製品にするのかとか、この辺りの議論だと思いますが。

○山口委員 よろしいでしょうか。

○高倉部会長 どうぞ。

○山口委員 その部分も、どこの範囲に入るからこれでいいという話ではなくて、むしろ逆でして、少なくともできるだけこういうことは分かっていたほうがいいとか、そういうことは書き込んでいただければいいのかなと思いました。例えば、実際に開発するのは、最終的には承認申請されるのは企業ですので、企業はやはりそういうことを踏まえて開発していかないといけないのです。特に細胞の場合には、確かにどの細胞がどのような作用をしているか分からずにいろいろなものが含まれたまま開発している場合もあるのですが、少なくとも多くのは、Mode of Action が分かっているという形で開発されてきておりますので、そういう意味で可能な範囲で明らかにしていくということは求めていいのではないかなと思いました。

○高倉部会長 現状ではそうならないということですか。

○山口委員 PMDA の指摘はそういうことなのだろうと思って、そのように少し修正させていただきました。

培養方法に関しても、少なくとも培養方法によって一定の品質のものが作られるということが求められますので、開発企業にはそのような一定の品質が作られるような培養方法を確立するということが一番求められるということとっております。先ほど言

いましたように、培養スケールを上げていったときに、場合によっては性質が変わってしまうので、その辺の同等性を担保するような培養方法の確立が求められるというような言い方にしました。

○高倉部会長　　そういう考えに基づいてこの赤字が入っているという理解でよろしいですね。

○山口委員　　そうです。

○高倉部会長　　では、少なくとも GMP ではなくて再生医療、もう少しぼやけたものでもいいけれども、再現性があればここにいろいろ、工程管理が非常に重要になるとか、そういう文言で修正していただいているということですね。

○山口委員　　そうです、そのようにしたつもりです。

○高倉部会長　　吉岡先生、よろしいですか。

○吉岡委員　　ありがとうございます。

○高倉部会長　　そのほか、吉岡先生が説明された部分で何か御質問等がございましたらお願いいたします。よろしいですか。そうしたら、もう少し文章を整理していただいて、吉岡先生がやることが多いのですが、次のバージョンをお願いしたいと思います。

そうしましたら、次は 13 ページの 361 行目からですね。「エクソソーム特有の品質特性解析 工学的な評価」、これは一木先生、秋吉先生にインプットいただきながら、武内先生にアップデートいただいて、さらに三浦先生と武内先生に、エクソソーム医薬品の免疫原性、エクソソーム以外の成分の免疫原性についても対応いただいて、品質の項目に入っております。以上について武内先生から御説明いただいてよろしいですか。

○武内委員　　武内から報告いたします。品質特性解析ということで、大きく最初に特性解析の考え方を紹介させてもらった後に、特性解析について記載しています。それから、不純物と品質恒常性の考え方、その3点を大きく記載しています。

前回からの変更点としては、先ほど高倉先生から御紹介がありましたが、非臨床の免疫の話の一部が特性解析の所に入ってきたということです。PMDA の先生方にいろいろ直していただいたのですが、最初の所は精製工程を検討させるよう議論していただいたということで、修正させていただきました。ただ、精製工程に関しては、先ほどの吉岡先生の所で十分述べられるということだと思いますので、ここでは品質特性解析、精製できなかった不純物をエクソソーム以外の成分の性状を明らかにするということが大事かなと思います。

特性解析の所では、最初に、もともとのバージョンではエクソソーム組成、物理化学的性質、生物活性に関する解析、この3点を項目立てしていたのですが、非臨床から免疫原性の話も入ってきましたので、免疫原性の話も含めて基本的に4項目記載したいと考えています。

最初の組成解析の所です。PMDAの先生から御指摘いただいたのですけれども、内包される成分、表面に存在するマーカータンパク質や脂質に分けて記載してはいかがでしょうかということで、ここの意味がまだ取れていないので教えていただきたいのと、逆に質問で、いわゆるエクソソームマーカーと呼ばれる分子を列挙してもいいのかどうか、いろいろな条件というか、検出されるマーカーと検出されないマーカー、検出されたりされなかったりとか、いろいろあるかと思いますが、そういうのをどの程度ここに具体例として挙げるべきか、どうしたらいいかなと考えております。

次は、物理的・化学的性質に関する解析です。現在もよく行われているエクソソームの解析法について列挙させていただきました。これについてもどの程度まで詳しく書くべきかということで、ヨーロッパとかISEVとかで出されているガイドライン等では、supplementとしていろいろな解析、原理だったりとかを表にまとめてあるものがあつたりするわけです。そういうのをここでも採用すべきか御意見いただけたらと思います。

次の生物活性の所に関してはPMDAの先生から色々なご意見を頂いていますが、ここについても、どの程度詳しく入れたらいいか教えていただければなと考えています。

その下の免疫原性に関しては、非臨床の所からこちらに移動してきたということで、ここにはエクソソーム医薬品の免疫原性ですが、この後ろにエクソソーム以外の成分の免疫原性もあって、その2つを統合してここに記載しようかなと考えています。以上です。

○高倉部会長 ありがとうございました。山口先生から今の辺りに関してコメントがあると伺っていますが、どうですか。

○山口委員 最初の所ですが、精製技術がないというよりも、先ほど申しましたように企業等が承認申請をするわけですので、それなりの精製方法の開発を促すという観点から、論文も複数、エクソソームないしはEVに関するカラムクロマトグラフィーなどを用いた精製方法が出ておりますので、開発することが望ましいというような

感じで書かれてはどうかというのが PMDA の御提案で、そのような感じで書かせていただいております。実際に、受託メーカーによってはエクソソームの精製法を含めた製造方法の受託というのもやっておりますので、そういうことも想定した上でこの報告案にしてはどうかという観点で修正させていただきました。

○武内委員

ありがとうございます。精製方法の件についてはもちろん必要だと思います。なので、先生の御意見に賛成なのですが、どの程度まで精製を求めるかというのがすごく問題になるのではないかなと思うのですが、その辺りの目安みたいのを書けないですかね。

○山口委員

1つは、単品というか、目的とするエクソソームのこの成分とするのはかなり難しいだろうと考えられるわけですが、例えば、あるエクソソームの microRNA のこういうものを含んでいるものを濃縮していったときに、Mode of Actionあるいは生物活性が関連するというふうになれば、その成分が非常に有効成分と考えられるというようなこともあり得るわけです。今のは単に考えているだけの話なのですが、できる限りそういうことの開発を促すという意味で、この所、特性解析について精製方法を絡めた上で開発していただくということを書いていただければと思った次第です。

○武内委員

分かりました。

○高倉部会長

山口先生、以上でよろしいですか。

○山口委員

結構です。

○高倉部会長

石井先生の手が挙がっています。どうぞ。

○石井委員

2か所ありまして、まず443行目です。「生物学的試験で評価する作用と、臨床上期待する作用は必ずしも同一である必要はないが」という文章があるのですが、ICH Q6Bに確かに類似の表現があるのですけれども、ICH Q6Bで意図しているのは、例えばインターフェロンの力価を抗ウイルス活性で測るというように、抗腫瘍効果を期待するインターフェロンの生物活性について、規格試験では抗ウイルス活性を設定しているというような状況を書いているのだと理解しております、エクソソームの場合には、臨床上期待する作用と近いものを推奨するほうがいいのではないかと思います。エクソソームは非常に多成分なものですので、違う活性を見て外挿性を言うことは難しいだろうと思います。PMDAの方のコメントにあるように、特性解析では多面的に生物活性を解析し、実際の品質管理に用いる試験ではなるべく MoA に合っているものを選ぶという形の整理がいいのではないかと思います。全体に、

特性解析の段階でやることと、品質管理でやることを、このセクション内で入り乱れているところがあるように思いますので、最終的にはここも少し整理されたほうがいいかなと思いました。

もう1つですが、475行目、「ヒト由来添加物の使用が推奨される」となっているのですけれども、ウイルス等の混入のリスクを考えますと、ヒト由来添加物の使用は避けたほうがよいのではと思っておりませんが、いかがでしょうか。

- 高倉部会長 ヒト由来添加物ですか。
- 石井委員 はい。ここは次の話でしたでしょうか。後ほど検討いただくことで構わないのですが。
- 武内委員 そうですね、ちょっと検討させてください。
- 石井委員 はい。
- 武内委員 もともとこれは非臨床の所にあった項目なのですからけれども、免疫原性に関する内容が、多分分かれて配置されているのだと思います。先生の御指摘は、ヒト由来添加物の使用を避けたほうがよろしいのではないかという意図ですか。
- 石井委員 そうです。ウイルス等の混入のリスクが増してしまうことになると思いますので。
- 武内委員 ウイルス等の観点ですか。
- 石井委員 はい。極力避けたほうが良いと思っております。添加が必要なのでしたらリコンビナントを作るとか、必要ならそういうことになるかと思うのですが。
- 武内委員 そうですね。
- 石井委員 はい。以上です。
- 武内委員 ありがとうございます。
- 高倉部会長 では、武内先生、その修正案を検討していただけますか。
- 武内委員 はい。
- 高倉部会長 非常にシンプルな分かりやすい指摘だったと思いますので。
- 武内委員 はい、ありがとうございます。
- 高倉部会長 石井先生、ありがとうございました。そのほか、このパートで何かございますか。秋吉先生、どうぞ。
- 秋吉委員 本質的なことではないことで確認ですが、422行目とかで物理的・化学的というように、物理の後に「的」を入れていますけれども、手法的には物理化学的というのが一般的かなと思ったのですが、「的」をわざわざ入れておられたので。
- 武内委員 これは多分、PMDAの先生の修正でここに「的」が入ったのです。
- 秋吉委員 そうですか。

○武内委員 私も物理化学的かなと思ってそう書いたら、多分こういう表現をされるのですよね。

○本田再生医療製品等審査部長 PMDA の再生医療製品等審査部ですが、よろしいでしょうか。

○高倉部会長 お願いいたします。

○本田再生医療製品等審査部長 ここに「的」と入れさせていただいたのは、もちろん先生がおっしゃるように物理化学的な手法で、例えば表面電荷といったものを見るようなものというのがありますが、粒子分布といった物理的な手法とか化学的な手法、そういったものも全て含めた場合に、一般的に薬事の世界では物理的・化学的という形で、物理分析、化学分析、物理化学分析、全て含めさせていただいております。

○秋吉委員 そうですか、分かりました。

○高倉部会長 では、物理的・化学的性質という言い方をここでは使うということにしたいと思います。ほか、何かございますか。

○本田再生医療製品等審査部長 もう一点よろしいでしょうか。

○高倉部会長 お願いいたします。

○本田再生医療製品等審査部長 武内先生から組成解析の所でコメントに対して御意見を頂いたところです。内容について、先生に十分いろいろな内容をお書きいただいているところで、少し気になったのが、測定も含めて表面の特性解析に割と重点が置かれているように感じましたので、エクソソームであるということの同定に通常使われるような表面分子の解析だけではなくて、内包されているような成分、microRNA とかサイトカインとか、そういったものに関してももう少し言及があってもよいのかなと感じましたので、コメントを付けさせていただきました。意図としてはそういうことです。

それから、2.3.1.3の生物活性に関する解析の所でコメントいただいた点については、先ほど石井先生から御意見を頂いたように、規格設定による管理という観点だけではなくて特性解析ということでしたので、より詳細に多面的なアプローチについてこの所で言及いただけるとよいのではないかと考えましたので、コメントさせていただきました。

○武内委員 これは、もう少し例を複数挙げたらどうかという。

○本田再生医療製品等審査部長 そうですね。アプローチとして現在、potency assay ということで ex vivo に言及いただいておりますが、可能であれば作用の主体となるタンパク質とか RNA やサイトカインの特

定であったり、実際にそういったものによってどういう作用があるのかとか、そういったことを確認していくために、in vivo であったり、in vitro であったりというような試験法というものも含めてお考えいただければいかがかと考えております。

○高倉部会長 多面的というキーワードを反映されたらどうかということですね。

○本田再生医療製品等審査部長 そのとおりです。

○高倉部会長 項目もそうだし、vitro とか vivo とか、系についてもいろいろな角度から生物活性を評価することを推奨しているような内容にしてはいかがかといいことですね。

○本田再生医療製品等審査部長 そのとおりです。

○武内委員 分かりました。

○高倉部会長 今の御意見を踏まえて、武内先生、お願いいたします。

○武内委員 そうですね。

○高倉部会長 先ほどの組成解析のところは、中身のことは今ではあまり書いておられないのでしたかね。

○武内委員 タンパク質が中心になります。タンパク質の中身は内包成分というのはあるのですが。

○華山副部会長 ちょっといいですか。組成解析に関してなのですが、MISEV2018 にかかなりスペシフィックにいろいろ書かれていて、それに準ずる形で記載するのがやはり国際的な理解としてはいいのではないかなと思うのです。特に今回のこの記載はエクソソームにかかなり重点が置かれているのですが、全体的には EV という方向でいく上で、MISEV はかなり曖昧なのです。それぞれの EV に特有な表面のタンパク質であったりとか内部のタンパク質や RNA に関しては MISEV の中に記載がありませんので、むしろオルガネラとか EV 以外のマーカーのようなものが存在していないとか、そういったところが細かく書かれているので、そちらを参考にするのがよいのではないかなと少し思った次第です。以上です。

○本田再生医療製品等審査部長 国際的な整合性の観点からまとめていただくという点にはもちろん異論はございません。今般、エクソソームを含む EV という形で報告書をまとめていただいていると思いますので、そういったものを包括的に論じていく上では、先ほど MoA というお話もありましたが、こういったものが有効成分であるのかとか、そういった点から例えば RNA が有効性に関連しているというようなことであれば、こういった RNA がどのぐらい含まれているのかというのは、今後、モノを特定したり、製造方法を変えて

いたり、商品、製品を作るということになったときに非常に重要な問題になってきますので、そういった点も含めて言及されてはいかがかと思ってコメントさせていただいております。

- 華山副部長 ありがとうございます。
- 高倉部会長 そうですね。華山先生からもありましたように、MISEV2018の引用がありますが、これはエクソソームのことについてだけ書かれていますので、EV全般の話にするということと、有効成分が中に含まれている microRNA とかという可能性もありますので、どちらかというと表面マーカーとか、オルガネラのことにも書いていますよね。
- 武内委員 一応、MISEVを参考にしてあります。
- 高倉部会長 参考にしていただいたのですね。
- 武内委員 なので、ここでエクソソームというのは、いわゆるEVのこととか、単語を書きいただくと大体MISEVと同様の内容と思うのです。先ほどのPMDAの先生の御指摘ももっともですので、有効成分に着目した特性解析というのは、ここで追記しておくということでもよろしいですかね。
- 高倉部会長 そうですね。その部分が入ると随分、組成について広くカバーした内容になりますね。お願いいたします。
- 武内委員 ありがとうございます。
- 高倉部会長 ほかにいかがでしょうか。それでは、武内先生、どうもありがとうございました。
- 武内委員 ありがとうございました。
- 高倉部会長 次は2.4です。安全性評価ですが、ここは岡田先生と山口先生です。変更は特になかったということなのですけれども、何か御発言がありましたらお願いします。
- 山口委員 変更はないです。ただ、ウイルスというのは1か所だけで解析するとか、検査をするものではないので、製造工程を横目に見ながらということ、ここは、例えばバンクを作ったときとか、エクソソームのバルクハーベストを抽出したときとか、そういう最適なステップ・タイミングに応じた試験という形で前のときに書いておりますので、そういう目で見ただけだと非常に有り難いかと思います。572行目に書いたように、普通は製造してバルクハーベストでウイルス検査をするのですけれども、エクソソームはウイルスを精製するときに濃縮工程になるので、ウイルスも濃縮されてしまう工程になるのです。そういう場合には、濃縮されたときにウイルスの検査をしたほうが感度もいいし、合理的な

場合もあるということです。そこでエクソソームに特化したコメントを少しさせていただいております。以上です。

○高倉部会長 ありがとうございます。今の項目の説明がありましたけれども、よろしいでしょうか。

それでは、次の項目に移りたいと思います。非臨床試験の所ですね。先ほど説明したように、「アレルギーや拒絶反応などの好ましくない免疫反応の予測やその低減策」は移動したということです。

次は変更後のタイトルになっていますけれども、もともとは「生体内分布と目的外の臓器・細胞への望ましくない分布」となっていたのが「薬物動態」になっています。これは「薬物」というより「体内動態」のほうがいいかなと思ったので、また後で御意見をください。ここは華山先生と瀬尾先生の御担当で、執筆していただいたのは瀬尾先生ですので、瀬尾先生、説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○瀬尾委員 この関係は、前は 3.1.1 がものすごい量だったのですが、この量で終わりになるぐらい小さくなっています。体内動態、PK については、フランスの検討グループがマウスを使ってヒトの EV を評価するのはどうだろうか、必要だろうかということが載っていますので、これもやはり議論の要る分野だと思うのです。この辺も加味して、部会長と副部会長に大変お世話になり、今回このようにまとめています。今までは 3.1.1 ばかりだったのですが、安全性試験で毒性が出た場合などに、ヒトの EV であっても体内動態を調べておくことは大変参考になるだろうということで、PMDA の方の指摘にもありましたので、そういう観点で書いております。

その次に体内分布を調べるに当たり、どういう標識法が採用されていて、その標識法の弱点みたいなものが何で、その弱点があるがゆえに、2種類以上の標識法で検討することが望ましいというようなことを書いております。

それから、臓器レベルの話はいいのですが、細胞レベルになってくると、やはりエクソソームとか、内腔される色素、CytoRNASelect とか CFSE というのも、結構重要性があるだろうという感じで書いています。また、標識した後の検出法については、3.1.2.2 で書いてあります。

3.1.3 ですが、いろいろな論文を見ると、EV は全身に行くわけで、恐らく標的細胞と想定されるものであっても非標的細胞であ

っても、染まることは確実だと思うのです。それをどう評価するかということで、いろいろとコメントを頂きました。そのコメントは非常にもっともでした。要するに、どのようなものでも非標的細胞への取込みが見つかるだろうから、これをどう評価するかというのは、安全性と毒性の試験で評価すればいいので、3.1.3にちょっと疑問を持っているというコメントを頂いています。私もそう思っていて、これを削除若しくは、ちょっと書き替える方向でいけたらと考えています。以上です。

○高倉部会長 瀬尾先生、どうもありがとうございました。前回からかなり時間を掛けて、年末に修正いただいた内容ですね。項目をすごくすっきりと整理していただいたと思っております。PMDA からたくさんコメントを頂いていて、それを反映した修正になっているということです。瀬尾先生のほうで、もう少し修正を考えられるということですが、何か御意見はありますか。

○石井委員 石井です。生体内分布の辺りがすごくすっきりして、分かりやすくなってよかったですと思います。605行目からの段落ですが、「血中濃度、吸収や排泄速度等を評価は困難と考えられ、EV 製剤の薬物動態の評価には技術的限界がある」で終わってしまっています。確かに技術的限界はあるのだらうと思いますが、臨床ではより困難になるということで、非臨床でしたらヒト由来のエクソソームが、こういった体内動態を示して消失するかは、ある程度は分かるのではないかと思います。それが、臨床投与量などを決めていくときにも、ある程度参考になる可能性もあるかと思いますので、限界があることを明確にしつつ、ではどうするのかという点が重要かと思います。この専門部会からのメッセージとして、できれば測定したほうが良いという方向性は必要ないでしょうか。

○高倉部会長 瀬尾先生、いかがですか。

○瀬尾委員 私は同意します。体内動態でやるときには大量に作って調べるのしょうから、蛍光や標識物質がなくなる時間を測ってということは、当然やったほうが良いです。

○真木スペシャリスト PMDA の非臨床担当の者です。今回、本項について追記や修正等いただきました。今、石井先生に御指摘いただいた部分に関しては、もともと前書きとしてはなかった部分になります。部会長から御案内がありましたとおり、薬事開発において、「薬物動態」あるいは「体内動態」の用語の使い方は整理をしなければいけないと考えております。EV を利用した治療用製剤が再生医療等製品なのか、あるいは医薬品として評価するかどうかは当方は

判断できませんが、まずは一般的な医薬品の薬物動態の考え方として ADME という観点から記載させていただきました。

開発経験の無い EV を利用した治療用製剤については、血中濃度測定の実用性等について、多くの開発者の方々が本科学委員会で作成される本文書を参考に開発や試験をされると思いますので、あまりハードルを高くすると、開発する上で大変だなと思っています。私の知識不足かもしれませんが、例えばエクソソームがヘテロな集団であるというときに、果たして薬効を持つ成分がどこまで絞り込めるかということに関しては、なかなか難しいのではないかと思います。現在、EV を利用した治療用製剤については、対面助言が申し込まれ始めているという段階ですが、治験開始や承認申請において非臨床において血中濃度のデータがないと有効性や安全性を評価できないかということに関しては、なかなか疑問があるところだと思います。

非臨床試験での血中濃度について、ヒトでの投与量の参考になるのではとのコメントを頂きましたが、実際に EV を利用した治療用製剤の有効成分を考えると、例えば microRNA のようなものと種差がすごくありますから、動物で本当にヒトと同じ用量で薬理作用が発現するかどうかということについては、私は期待できないと思っています。そういう意味で、どちらかというところでは再生医療等製品でやられている範囲での考え方ではないかと私は思っています。それが開発促進にもつながるのではないかと思っています。以上です。

○高倉部会長 確認ですが、これは瀬尾先生が作られた文章ではないのですか。PMDA のほうで考えていただいた文章ですか。

○真木スペシャリスト 私のほうで追記させていただきました。この項目に関しては、EV を利用した治療用製剤が医薬品として評価された場合、生体内分布だけが述べられていると、医薬品を担当する審査部には、分布以外の ADME の部分と取り扱いが不明になると考え、医薬品の観点か、EV を利用した治療用製剤での薬物動態の考え方を初めに前書きを書いたほうがいいかなと思って、3.1 の前書きに関して追記させていただきました。

○高倉部会長 なるほど、理解いたしました。確かに今、説明があったように、ADME を定量的に正確に評価するのは困難というのは事実だと思います。一方で、石井先生のコメントのように、先ほど総説の話がありましたが、Chapter に、ヒトで使うものをマウスで PK をやっても意味がないという立場のレビューになっていたのです。では、

これからヒトに打つものを動物で PK 的なことをやらないでいいかどうかという、やはりそれも違うと思うのです。

それから、標識法にもよりますけれども、私の研究室では、遺伝子改変によってレポータータンパクで標識したエクソソームの体内動態を評価していますが、血中濃度のデータで、AUC、半減期、MRT というのは簡単に計算できますし、蛍光色素で標識したエクソソームを使えばどこの臓器にたくさん行っているか、どの臓器にほとんど行かないかというのは、瀬尾先生なども詳しく調べられています。意味があるかどうかはともかく、動物で投与した 100% が血中濃度としてどういうプロファイルを示すか、どこの臓器に何パーセントぐらい行っているかというのは大雑把には見積もっています。ヒトに投与するものは、動物でやれることはやりませんかというのが、恐らくここの趣旨だと思います。その方法がいろいろあるということです。限界もあるので、これはあまりやっても仕方がないというメッセージよりは、正確に定量的に評価することは難しいけれども、以下の方法で動物実験で可能な範囲で評価するのが望ましいという立場ではないかと、私は個人的に思うのですが、華山先生、いかがでしょうか。

○華山副部会長 そのように思います。

○真木スペシャリスト 部会長のコメントに基本的には賛成です。医薬品のような半減期を用いた評価は難しいと思っていますが、部会長がおっしゃったような、どこの臓器に分布します、どれぐらいの間分布するというのは、もちろん大事な話だと思いますので、その話は 3.1.1 以降の話につながるのではないかと考えています。

○高倉部会長 石井先生から貴重な御指摘を頂きましたので、華山先生と瀬尾先生でニュアンスをどういう感じにするか、イントロ部分をどういう感じにするか、後ほど検討していただけますか。

○瀬尾委員 分かりました。

○高倉部会長 ほかにいかがでしょうか。ちょっとスペシフィックなことですが、3.1.3 についてです。この辺は書き直していただくということになったのでしょうか。

○瀬尾委員 PMDA の方のコメントからすると、これを書いてもしょうがないというような感じでした。結局は、非標的細胞というのは絶対にあるはずで、そういうときにそれがどうのこうのというのも、それが完全にエクソソームとか EV 由来であるかどうかというのはなかなか難しい場合もあるでしょうから、結局は安全性試験に委ねるしかないのでは、これは取りあえず削除の方向ではないかと、コ

メントから思いました。

○高倉部会長 3.1.3 全てですか。

○瀬尾委員 そうです。

○高倉部会長 臓器分布で、MSC由来で明らかにこの臓器が標的だというのが分かっていたら、そこにどのぐらい行っているか、普通は調べたくなりませんか。

○瀬尾委員 そうですね。普通は調べます。

○高倉部会長 先ほどのイントロの話とも関連します。書き方を検討してもいいのかもしれませんが、項目としては削除しなくてもいいような気が私はするのです。

○真木スペシャリスト コメントの趣旨としては、ここに書いてあった「取り込み・効果の差をどこまで可とするか」ということに関するコメントです。最終的には、投与したEVがどの臓器に分布するかというのは、もちろん大事な話だと思うのですが、実際にヒトに投与する際には多くの場合、目的以外にも分布すると考えられます。それがいけないということではなく、目的の所・目的でない所にそれぞれどれだけ分布していることを評価することが大事なのかなと思っています。

○高倉部会長 ありがとうございます。毒性などはそんなにあるものではないですけれども、EVをたくさん打って都合の悪い臓器があるのか、そこにあまり行かないことは確かめる必要はあると思いますので、書きぶりは工夫していただきたいと思います。確かにそうですね。PDとリンクさせたようなニュアンスにはしないほうがいいかもしれないですね。

○瀬尾委員 分かりました。

○高倉部会長 また相談させてください。

○瀬尾委員 よろしくお願いします。

○高倉部会長 よろしいですか。もう1つ、免疫不全マウスの話でやり取りをしてもらっていた部分がありましたね。今はコメントが消えていますけれども、これは使わないということでもいいですね。

○真木スペシャリスト ご指摘のやりとりはPMDAからの質問なのです。いわゆる細胞加工製品では、ヒト製品を動物に移植した際の異種免疫反応を回避するために、免疫不全動物の利用が検討されていること、また、臨床のところでは他家のEVによる影響を書いておりますことから、非臨床において当該免疫反応をどこまで考慮することが気になり、念のために確認させていただきました。

○高倉部会長 ありがとうございます。生体内分布では、試験としてはそこま

ではいいと思います。むしろ免疫原性とかとの兼ね合いで、免疫不全マウスの実現の意味を考えるかどうかという辺りかと思いましたが。薬物動態の部分は、これでよろしいですかね。

次に安全性、毒性試験についてです。これは担当者が決まっておりますが、PMDAの毒性スペシャリストの方に書いていただいております。特に変更はありませんが、このパートについて、何かお気づきの点等がありますか。箇条書きですけれども、ポイントは整理いただいているかと思っております。よろしいですかね。

○真木スペシャリスト PMDAの毒性担当の者です。今後の文章化にあたり、1点確認させていただきたいと思います。今回の文章の内容は、改変型のエクソソームを含むものであって、今日の澤先生との議論にもあったように、結局、化学合成品が使われる可能性も想定してこの文章を作っているのですが、その方向で大丈夫でしょうか。

○高倉部会長 一応、Introductionの所で、DDS製剤としての応用も視野には入っているということですが、華山先生どうでしょうか。遺伝子改変で、低分子薬物とかリガンド、ペプチドとかサイトカインとかで修飾するということはあるでしょうか。

○華山副部長 あるのではないのでしょうか。

○高倉部会長 では、全部カバーしておいたほうが。

○華山副部長 はい、そのように思います。

○高倉部会長 では、広く、天然型のものだけではなく、ケミカルも含めてかなり改変したものが、ヒト細胞由来EVを基本とはするけれども、それにいろいろな修飾を加えたものとして安全性、毒性を書いていただいている、この方向でよろしいですね。では、これを文章化するというところでお願いしたいと思います。

○真木スペシャリスト はい、分かりました。

○高倉部会長 よろしく申し上げます。私の不手際で時間が大分たっていますけれども、最後が臨床開発の所です。今回のアップデートはスライドを作っていただきましたので、三浦先生にお願いしてよろしいですか。

○三浦委員 三浦です。報告書の836行目以下です。先ほどから御案内があるとおり、大きく構成が変わりましたので、それを踏まえてどうということを考えるか、それで何を書くかをこのスライドにまとめています。

次のページに行ってください。当初の担当は、「アレルギーや拒絶反応などの望ましくない免疫反応の予測やその低減策」とい

うことで、非常にぼんやりしたものでしたのですけれども、報告書ができてくる中で、EV 自体によるものと、EV 以外の成分によるものというように大きく分かれました。今日は、EV 自体に対する免疫反応、あるいは EV が誘導する免疫反応について何を書くかということ、次のスライドでお示いたします。

簡単に書かせていただきましたが、方向性としてこれでいいかということをお皆さんに御確認というか、御意見を頂きたいと思っております。EV 自体に対する免疫反応というのは、拒絶反応ということになりました。EV 以外の成分に対する免疫反応は、アレルギー反応という言葉にさせていただきました。こちらのほうは、先ほどから話があるとおりの、低減策としては不純物をどのように除去するとか、品質のほうで管理をするということ、実際に臨床開発の段階では、薬物的な低減策をするということになると思います。

そこで考えていかなければいけないのは、EV 自体に対する免疫反応ということです。これは、いわゆる組織適合性というところになると思います。自家の場合はもちろん問題なしなのですが、他家の場合には問題があって、低減策としては HLA をなるべく、特に拒絶方向に対して一致させるということと、薬物的には臓器移植で用いられているような免疫抑制剤を使用するという考え方になるかと思っております。

次をお願いします。今回の報告書全体を見てみますと、特に Introduction とか、その他の項目でも、前書きの所で DC 由来の EV というのが多く提示されています。当初は MSC 由来 EV を中心と考えていましたが、DC 由来 EV は全く別のものだと思いたしたので、簡単にその違いを表にまとめました。

MSC 由来の EV というのは、専ら同種他家 MSC 由来の EV を想定されていると思っておりますけれども、こちらは HLA の発現が低い、あるいはほとんどないということで、免疫原性が低いだろうというものです。ただし、MSC 由来の EV というのは、意図する薬理効果、先ほど PMDA の方が書いてくださったのですが、オンターゲット作用ということ、これは免疫を抑制する方向を期待しているものだと思います。オンターゲット作用が強く出すぎることがオンターゲット毒性ということで、その結果、感染症になりやすく、それに対する薬物的な低減策が薬剤を投与するという、MSC 由来の EV に関してはこういう流れになるかと思っております。

一方、DC 由来の EV です。これは主に自家を想定されていると思っておりますが、主にクラス II の発現が強くあり、そのクラス II に免疫

原を乗せて免疫を誘導するということが正にオンターゲット作用であります。ですから、MSC 由来 EV と期待することが、免疫を誘導するという観点からは全く逆になるわけです。それが行き過ぎると、サイトカインストーム様病態というように書きましたが、頭にあるのは、CAR-T でよく言われているサイトカインストームでして、こういったことが起き得ますので、それに対して抗サイトカイン薬等を使用するということです。

ここに 2 つ挙げたのは、反対方向のことを考えなければいけないということで挙げたのですが、結局、EV 原薬の製造細胞の由来によって免疫原性・免疫誘導性が異なるということになるかと思えます。広くカバーしなければいけないのですけれども、この 2 つの細胞由来の EV を念頭に、文章を書き起こしています。スライドについては以上です。

文章に関しては、今申し上げたようなことがずっと書いてあります。週末にお送りしたので、大変申し訳ありませんでした。大幅に変わっていますので、よく読んでいただけたらと思います。今、申し上げた中で御意見を頂けるようでしたら、是非反映したいと思えますので、よろしく願い申し上げます。以上です。

○高倉部会長 三浦先生、ありがとうございます。ですから、文章も今の考えで DC 由来のものも入れた形になっているのですか。

○三浦委員 はい、そうしています。

○高倉部会長 そうなのですね。御意見等がございましたら、よろしく願いします。説明があったように、これは免疫学的には全く逆の、抑制すると活性化するという両極端の免疫学的特性のもので、臨床開発するとき、4 章が臨床開発ですけれども、そこまでの所で、DC を同じように視野に入れているという感じになっていたのでしたか。私自身はあまり、もちろんワクチンなどに利用する DC ワクチンもありますし、エクソソームを利用するという研究も大分前からありますけれども、PMDA としてレギュレーションという立場から、それも視野に入れたものがここでは出てきていますけれども、1 章から 3 章も、吉岡先生の所ではそういうニュアンスがありましたか。何となく私の印象ですけど、MSC が中心かなと勝手に思い込んでいたのですが、確かに DC、アメリカなんかでも DC のエクソソームがかなり臨床応用で進みかけていますね。なので、三浦先生としては、これを等価に扱っていただいているのですね。

○三浦委員 当初、DC は入れる予定はなかったのですが、免疫ということに関してほかの箇所でも言及されていたので PMDA の先生に非常

にたくさんインプットいただいて、その回答の1つですけれども、「ご助言2」というのがあります。914行目の所、回答2と書いてありますけれども、この中で報告書の最初の所に、エクソソーム自体には免疫原性がないという言葉が書いてある所があって、それで多分、委員の先生によってエクソソームの免疫原性の見方が違うと思いました。

- 高倉部会長 MSCの細胞治療で、あまりそれが問題にならないということで、先生の説明にもありましたけど、これは抑制性の方向なので、エクソソームはそういうキャラクターがあるので、それを前提に書いておられる部分が多いと思います。
- 三浦委員 はい。私もこれだと思ったのですが、その後の所にDC由来のEVの言及がありまして、免疫原性のことが書いてありましたので、ちょっとどうしようかなと。
- 高倉部会長 何章の所ですか。
- 三浦委員 行が変わっているのですが、大分前のほうですけど。
- 高倉部会長 吉岡先生の1章で、DCのEVを使う話が出てきていますか。
- 吉岡委員 DCのEVの免疫原性については、アメリカとかフランスのがんペプチドでの臨床試験の内容を少し記載しています。一応、そういうように免疫細胞由来のEVという意味で。
- 高倉部会長 DC由来、これは武内先生に書いていただいた文章ですか。組成解析のところですね。何行目になりますか。
- 武内委員 405行目あたりに書いてある文章になります。
- 高倉部会長 確かに出てきていますね。
- 武内委員 はい。
- 高倉部会長 組成解析でMHCの分子に触れるときに樹状細胞、これも抗原提示がされるので、樹状細胞由来のEVについてのMHCクラスII、ですから1章でどういうEVを対象にするかということでのイントロで、DCも確かに入っていますね。それを受けた形になっていますね。
- 武内委員 そうですね。
- 高倉部会長 さっき言いましたけど、MSCの抑制的なEVが中心で、多分、PMDAに相談があるのもMSCではないかなと。今後の方向性としては、DCみたいな免疫活性化の方向の臨床応用というのはもちろん出てくるのですけれども、最後の臨床の所で言えば、ほとんど等価で扱いますよね。その辺、華山先生、いかがですか。
- 華山副部会長 かなり難しいなと思って聞いていたのですが、DC由来のEVは、もちろん今後、臨床応用は加速していく可能性がありますので、

ここで述べておくのは良いかなと思います。例えば、がん免疫を活性化させる為に、DC由来のEV上にあるがん抗原を利用することが想定されますが、そのEV上には、がん抗原以外の様々な抗原が載っている可能性があります。

○高倉部会長　　そうですね。

○華山副部会長　　そういったところの副反応というのは確かに盲点だったなというか、我々としても考えていなかったのですが、今回の報告で述べられているというのは重要なかなと思います。

○高倉部会長　　なるほど。そうすると Introduction でも樹状細胞の話を書いていますので、臨床に行ったときに免疫の観点からはどっちの方向もあるという、抑制的な方向もあるし活性化する方向もあるけど、その場合の臨床試験で注意することを先ほどの2つ、アップデートの案を①②で書いていただいています、あの枠組みで書いていただいているということですが、この方向でよろしいですか。皆さん、意見をお願いいたします。多分、章によっては、DC由来のEVというのはあまり想定せずに書いている場合もあったのではないかという気はしますけれども、ほかの御担当の先生、いかがですか。

○黒田委員　　よろしいと思います。

○高倉部会長　　そうですね、ありがとうございます。自分が書いた所はこのことは考えていなかった、ちょっと待ってくれという意見はないですね。重要な視点だということで、三浦先生と武内先生で相談していただき、こういう枠組みを書いていただきました。それで、この方針で臨床開発についてのストーリーは先ほどのパワポでまとめていただいた内容になっているということです。もう時間もありませんので、個別の内容については後でもう一度、私も読み込めていませんので、確認した上で、ああいう形で整理をしていただいているということです。何か発言がございませうか。この方向で進めていくということで、よろしいですか。特に異論はないようですので、このようにさせていただきます。ありがとうございました。

1点だけ、臨床の所で担当が未定という所があったので、その相談だけさせていただきたいと思います。4.2と4.3、PKの測定は臨床の中の2番目の項として、ヒトでのPK、内在性エクソソームとの分別ということもありますし、ヒトでのPDや有効性は疾患ごとに異なってくるので、この報告書でどう扱うかということがまだ未定のままです。ほかの部分が、今の臨床のものも大きく2つの

タイプの EV、EV を改変するものも含むというストーリーになってきましたけれども、この 4.2 と 4.3、こういう項目を設けるべきかどうかということも含めて、もし設けるということであれば、例えばどなたかに執筆の準備をお願いするかというところを伺いたいと思います。もう 3 回目になりましたので未定のままでは置いておきたくないなと思いますけど、このことに関して、まずは取り上げるべきか、取り上げるべきではないかということ、できたら、私が書いてみますと言っていただくと一番話は早いのですが、御意見をお願いします。華山先生に振ってばかりで申し訳ないですけど、どうですか。

○華山副部長 はい、それでは私のほうで担当させていただきます。

○高倉部会長 書くということで、よろしいですか。華山先生に書いてくださいと言っているのではなくて、この報告書に盛り込むということですね。

○山口委員 山口でございます。

○高倉部会長 山口先生、はい。

○山口委員 先ほどの議論にありましたように、非臨床の所ですけれども、エクソソーム、EV が非常にヘテロなものですので、いわゆるタンパク質ですと、もちろん PK をやらないといけないのですけれども、細胞の場合は PK をやっておりません。その実施が難しいということもあってです。エクソソームのこの不均一なものを、正確な PK を測るのはかなり難しいのかなというふうに思っております。もちろん、有効性の代替マーカーとして PD がある場合には、もちろん書いていただいたほうがいいのかと思いますけど、バイオ医薬品に求められているレベルでの PK を書かないといけないかなというのは、ちょっと疑問に思っております。

○高倉部会長 そうですね。マウスに打つのは状況が違うので。

○山口委員 しかも、それで有用な情報が得られればいいのですけれども、不均一な中のどれを見なければいけないかというのが非常に難しいです。ただ、逆に言うと、そういうことを書いておくというのだったらいいと思います。

○高倉部会長 なるほどね。

○山口委員 PK についてはそういうことがあるので、例えば必ずしも必要でないとか、そんなことを書くのもいいのかと思います。以上です。

○高倉部会長 ありがとうございます。実際問題、無理だと思いますね、これは。いくら phase I で基本的な PK をやるといっても、ラベルした

ものをヒトに打って血中濃度を測っても仕方がないと思います。では、どうしましょう。PD は対象疾患が決まってくると、有効性というのはヒトで phase I とかやって、phase II に行くと見ておく必要はありますね。

- 山口委員 山口です。よろしいでしょうか。
- 高倉部会長 お願いします。
- 山口委員 今、挙げていただいているのが、DC と MSC 由来のものということになるかと思いますが、多分、個別の PD をいろいろ書くのは難しいかと思うので、エクソソームにおける PD の考え方、あるいは PD がなかなか難しくても、こういう点で考えればいいということぐらいでいいのかなと思います。いかがでしょうか。
- 高倉部会長 全く新しいもので、その治療効果を見るときに、こういう考え方で、この程度のことは調べてはどうかという考え方を書くということですね。
- 山口委員 そうですね。明確に例えば免疫原性があるとか、その場合には例えば抗体価であるとか細胞性免疫とか、そういうのはあるのでしょうかけれども、ただ、一律にそう書くのができないかもしれないなと思いました。
- 高倉部会長 そうですね。MSC でいろいろ損傷治療とか、ありますけれども、その場合も動物実験で確かめられているものは、ヒトでも可能な範囲で調べるという。
- 山口委員 はい。
- 高倉部会長 どっちに効いたか効かないかは調べるので、その辺り、どういうスタンスで治療効果、有効性というのを考えるかということは、臨床の所で何らかの考え方は示すべきだろうなとも思います。
- 黒田委員 疾患の種類によって効果の判定基準は異なってくるので、今、山口先生がおっしゃったような記載がよろしいかと思います。
- 高倉部会長 基本的に臨床応用が考えられている疾患で、細胞由来の EV を使う。この場合には、こういうことをちゃんと有効性として調べませんか。
- 黒田委員 そうですね。かなり違ってくると思いますが、疾患に。
- 高倉部会長 なるほど。
- 黒田委員 あと、もちろん華山先生みたいに DDS を使う先生方もいらっしゃるのですが、それを考えて全体を変えていかなければいけないのかなと、この項目、PD は。
- 高倉部会長 PD ね。これ、アプローチの数だけ要するということですね。大きな方向で世の中進んでいるものですかね。

- 黒田委員 はい。
- 高倉部会長 どうしましょう。分担、決められますか。今、華山先生が DDS で話しかけましたし、MSC は臨床応用でどなたかやられているのでしたか。PK については具体的なことでなくて、ヒトでの PK というのはかなり意味合いが違うので動物実験でのデータを参考にするとか、考え方ですね。PD については疾患別代表的な、今、出ているところでいくと MSC 由来のものと DC 由来の EV を使った治療を目指すときに、有効性はどういう範囲で検討すべきかという考えを文章にしようではないかということです。
- 華山副部会長 両方とも私がさせていただきます。
- 高倉部会長 華山先生、よろしいですか。お願いします。
- 華山副部会長 大丈夫です。
- 高倉部会長 最後の大きな宿題がこれで終わりましたので、20 分も過ぎましたけれども、全体を通して何か御発言はございますでしょうか。
- そうしましたら、最後、今後の進め方を確認させていただきます。第 1 回の専門部会でお伝えしましたように、これからも報告書の各素案について、専門部会にて意見交換を行うことになっています。次回は 2 月 18 日の金曜日に第 2 回のワーキングがあります。ですので、今日出ましたいろいろな意見を反映させた修正案をお考えいただくこととなります。最後の項目はゼロから華山先生に書いていただくこととなりますが、ワーキングではそういうものについての意見交換をしたいと思います。執筆担当でない調査とインプット御担当の先生には、是非ワーキングにも出ていただければいいと思います。可能な範囲でお願いしたいと思います。事前にメールベースのディスカッションをしていますので、お知恵を拝借できますと非常に助かります。必要に応じて、担当項目のグループ全員での Web 会議も事務局のほうで設定させていただきます。
- 具体的な作業について最後をお願いをしておきます。今回、執筆でリバイスをお願いした先生方には、お忙しいところ誠に恐縮ですが、またメールベースでグループの先生方と御相談の上、素案のアップデートについては 2 月 4 日の金曜日を期限とさせていただきますので、ブラッシュアップしたものを事務局に 2 月 4 日までにお願ひできますでしょうか。もし何か御不明な点等がありましたら、私あるいは事務局に御相談してください。ワーキング形式の Web 打合せなど設定させていただきますので、よろしく申し上げます。進めていく中で、項目の充足性、外部有

識者の講演が必要だったら設定することなども検討していきたい
と思います。今後の予定については以上ですが、何か御質問はご
ざいますでしょうか。

では、御議論ありがとうございました。時間を超過して申し訳
ございません。本日の議事は以上ですが、事務局のほうから何か
ございますか。

<その他>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）　ありがとうございました。ワーキン
グは2月18日を予定しておりますけれども、次回の専門部会は3
月30日の水曜日の午後2時から4時までの開催を予定しておりま
す。詳細につきまし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　ありがとうございました。では、長くなりましたけれども、本
日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆様、ありがと
うございました。