

第5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6月20日(月)
14:00～
開催形式 Web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5回エクソソームを含む細胞外小胞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） まず委員の出席状況を御報告いたします。当委員会 14名の委員のうち、現在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条に基づき本委員会の成立を御報告いたします。

次に配付資料の確認をいたします。議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1から資料3までと参考資料1がございます。資料に不足等がありましたら、事務局までお申し付けください。

次に資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じた取扱いをすることとしております。本日の資料3については取扱注意としておりますので、厳重に保管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。資料1、2、参考資料1はその他に該当し、委員各自で適切に保管、管理、廃棄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。

<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 それでは、議事に入ります。最初に5月11日の第3回専門部会WGの概要確認があるので、資料1を見せていただけますか。ここに書いてあるように、4つあります。

今までどおり執筆概要の共有と質疑応答をして、再生医療における同種再生医療等製品についても意見交換を行いました。その中で、報告書が完成したらそれを論文にしてはどうかということが新たに決まりました。当日御参加いただいた方には論文にする方向で同意していただきましたが、出席されていない先生もいらっしゃいましたから、多分最後に時間が取れるかと思っておりますのでそこで具体的な議論をしてから決めた方が良いでしょう。前回のワーキングで日本語の報告書が上がってきたら英語の論文にするという方向で決めたのですけれども、いかがでしょうか。この段階で御質問や反対の意見がございましたら、お聞かせいただきました

いと思います。

特によろしいでしょうか。今後の進め方、論文作成については最後に、具体的にどういう手順でやるか、どういうポイントに気を付けるかということを含めて、議論させていただきたいと思います。6月16日までに報告書素案の修正をお願いしていただきましたので、今から議論する報告書案をブラッシュアップしたいと思います。

報告書に入る前に、まず科学委員会での質疑について簡単に御説明させていただきたいと思います。資料2です。6月1日に科学委員会親委員会がありまして、そこでいろいろな御意見を頂きました。この内容を、この後議論していくことに反映できればと思います。質問はここに書いてあるとおりで、共有したいと思います。

青井先生から2つ頂きました。有効成分がmiRNAである場合に20塩基ほどの長さで配列が動物とヒトで違うという種差に関してどういう議論をしているのかということ、それから渡邊委員長からも、エクソソームは種々成分の集合体なので種差があることを踏まえると動物由来のエクソソームを実験動物で試すのかという、種差に関することを頂いています。もちろん今までも種差については随分議論していただいています、基本的にはヒト由来のエクソソームを臨床に使っていくというシチュエーションですが、その中で非臨床については華山先生にも十分まとめていただきました。

たしかに種差については注意が必要で、ヒトで意図した薬理作用が期待できるような動物種を使いましょうという形でまとめていると思います。後ほど議事録も来るので、そこで確認しようと思うのですけれども。

○事務局（瀧岡先端技術評価業務調整役） 議事録は後ほどお送りさせていただけたらと思います。

○高倉部会長 特に渡邊委員長の、ヒトを想定しているのだけど動物のエクソソームをわざわざ使ってやるのかということについては、その可能性もあるが、利用できない場合は公表文献等のエビデンスを利用するというような立場で書いていたと思います。基本的にはヒトの培養細胞でエクソソームの活性を確かめた上で、前臨床できることはやって、臨床に進んでいくというような形で答えました。議事録が出てきたらまた御紹介させていただきます。

次は青井先生の2つ目のコメントですが、これはかなり先の話です。低分子化合物の医薬品にはラベルが記載されていて、用量や用法が書いてあって誰が使っても効果が期待できるというものになっているが、実際

に EV 製剤が現場で使われる場合にそういうわけにはいかないと思うけれども、その辺は報告書にはどのようにまとまるのかと。ここに書いてあるように、施設要件など医療現場での特別なケアが必要になることがあるけれども、実際に医療現場で使われることも考えた上で報告書をまとめるのが良いのではないかという御意見を頂きましたけれども、今のところそこまではなかなかカバーできていないですよ。そのように回答させていただきました。可能でしたら、こういう御指摘があったということの頭の片隅に入れておいていただいたらよいかと思います。

古矢先生もこの報告書の中で、対応というよりは、細胞外小胞について、今回こういうガイドライン的なことが出てきたら、このことが再生医療、例えば MSC を使った再生医療の審査に大きな影響を与えるのではないかと。具体的には、細胞を使うけれども、それが出す EV についても調べなさいという宿題が増えるのではないかという懸念をコメントされました。これは、古矢先生がそういう懸念をされているということだと思います。

中村先生からは、対象疾患、疾患モデル、どんな病気を想定して、その場合にはどんな EV を使うのかという対応を、どのようにまとめているかということでした。今回の報告書では、実例として MSC や樹状細胞由来のものを使う場合、対象疾患はおのずと決まってくるのですが、この疾患の場合はこうだというトーンではまとめていない、一般的な注意としてまとめているというようにお答えしたと思います。

中江先生のお話は、非臨床から臨床に外挿することは非常に限定的になると。動物を使ってどこまで検証できるか、どれほど限定的か、その辺りについては置き換えずに臨床試験に行くのかということでした。非臨床と臨床をつなぐというのは微妙なところがありますので、最終的に華山先生にまとめていただいた所で、その辺りは注意しながら表現を選んで書いていただいていると思いますので、中江先生の視点からも後ほど確認する際にお考えいただいたらよいかと思います。何か御質問、御意見はございますか。

○真木スペシャリスト 毒性担当の者ですが、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 お願いいたします。この間の科学委員会にも出ていただいたのでしょうか。

○真木スペシャリスト はい、拝聴していました。

ヒトの限界ということの説明されていて、その辺りの配慮は文章で対応されていることをお伝えいただいていたと私は理解しました。

順番に申し上げますと、動物種差について、青井委員、渡邊委員、中江委員からコメントをいただきました。報告書案中では、動物種差について、華山先生に書いていただいた薬理の所や非臨床安全性の所に書かれていますが、まず基本的にはできるだけ既存の試験動物で、エクソームに対してヒトで意図する反応を示す動物を探しましょうということが書かれています。しかし、どうしてもみつからなければ、動物での同等品に置き換えることは困難なので、それ以上の動物試験で追究する必要なく、予想される反応から有効性や安全性を評価しましょうということが文章中に書かれておりますので、当該記載で対応させていただくことは可能かと私は思いました。

○高倉部会長 後ほど私も今の文章を確認して問題はないと思ったのですが、このときにきちんとそのように答えられたかどうか自信がなかったので、ありがとうございます。

○真木スペシャリスト また、中村委員からのコメントについても、薬理でのモデルの項において、華山先生に書いていただいているので対応できていると思いましたが。非臨床に関しては、科学委員会でも頂いた意見に関してはすべて対応可能と思いました。

○高倉部会長 ありがとうございます。PMDAの方に確認していただけたら大丈夫そうですね。いろいろ意見を頂いて私が答えさせていただきましたが、現状おおよそ対応できているということなので、報告書の内容の大幅な変更は必要ないということです。

○山口委員 2点ほど気になった点があります。古矢先生のコメントなのですが、再生医療の審査などで、もしエクソソームが効能の中に含まれるのであれば当然調べないといけないのですが、それを Mode-of-action として主張していないのであれば、別にそのことを調べる必要はないのではないかと思います。

あと、青井先生の施設要件、医療現場のケアということに関してです。たぶんこれは目的成分以外のものが結構含まれているからだというように御指摘されていると思うのです。例えば血液製剤であればクリオプレシピテートは目的成分以外のものが結構含まれていますので、あえてこういうことを追記しないといけないわけではないと理解しております。

○高倉部会長 ありがとうございます。青井先生の2番目の質問をされたときに、この報告書ではそこまではカバーできないと単純に答えてしまったのですが、他の特殊な製剤でも目的以外のものも含まれているし、今の報告書の書きぶりで大きな問題はないということでよろしいでしょうかね。それで

は、科学委員会の報告は以上にしたいと思います。

それでは今日の主題である報告書の中身について、執筆のアップデート内容を順次確認していきたいと思います。資料3が出ていますけれども、第3回WGで見え消しを確定していただいていますので、新たな修正やメモがある箇所を中心に見ていきたいと思います。

イントロダクションはいかがでしょう。ここは吉岡先生にお願いしておりますが、もしそういう部分がありましたら御説明をお願いします。

○吉岡委員

石井先生からのアドバイスが何箇所かあるので確認します。エクソソームの由来、エンドソームというのをイントロで明記してはどうかということでした。

エクソソームだけ説明するのも偏りになりますので、エンドソームに由来するエクソソームと、細胞膜に由来するマイクロサイズの小胞マイクロベシクルと、死細胞の膜に由来するアポトーシス小体若しくは小胞というように由来をそれぞれ付け足しました。石井先生、こちらでよろしいでしょうか。

○石井委員

ありがとうございます。分かりやすくなったと思います。

○吉岡委員

その更に下です。ここにも石井先生のコメントがあります。難しいのは治療用、DDS用というように2種類あって、かつ、その後に天然型のEVと改変型のEVという、2種類×2種類で合計4種類あるのがこの文章中からは伝わりにくいということです。次の1.3.1のタイトルを若干変えて対応することにしました。ここにコメントを残してあるように、タイトルを変更しましたということで、石井先生が提案してくださったタイトルをほぼそのまま使ったのですが1.3.1と1.3.2のタイトルを変えました。

それから石井先生から、1.3.1の途中の段落に改変型EVに該当するものが含まれているように思いますという御指摘を受けました。私の認識が違っているかもしれませんが、改変型のEVというのは、EVを回収後に何かしらの修飾、ペプチドを付れたり、タンパク、抗体を付与したりということを想定していて、この場合はEVを回収する前に例えば刺激とかがんペプチドみたいにワクチンとして使うので、改変型のニュアンスの認識が違っているのかと思っています。石井先生、この辺りはどうでしょうか。

○石井委員

75行目の辺りに「EVの供給元である細胞を遺伝子改変することで、特定の機能をEVに付与することも可能である(改変型EV)」とありますが、例えば元の細胞に遺伝子を入れて作製するEVは改変型EVであると、ここで説明していると思いました。EVを後から修飾するのではなく、もともと

との細胞を修飾しておくのも改変EVと。

91行目からの、例えば抗原提示EVのように、華山先生の御研究でも細胞側を操作して作製するEVを使っておられるケースがあると思うのですが、それがどういうカテゴリーなのか、全体で矛盾がないか御確認いただけたらよいかと思いました。

○吉岡委員 たぶんこれは委員会全体としての方向性になると思うのですが、たしかに改変型EVは定義をあまり詳しくしていなかったような気もしています。EVの供給、どうしましょうか。これは細胞を操作した時点で改変型にしたほうが良いでしょうか。

○高倉部会長 そのほうが自然でないでしょうか。培養だけして、ナチュラルな状態で出てくるものが天然型ですよ。

○吉岡委員 はい。

○高倉部会長 細胞自体を遺伝子改変するのと、出てきたものを更に化学修飾する、どちらも改変型だと思います。ですからまず治療用と分けていただいたのですね。そういう意味では、治療用の場合にも改変したものを使うことはありますよね。そういう内容になっていないのですか。

○吉岡委員 たぶん石井先生はそこまで書いているわけではなくて、なので石井先生のタイトルを変えたらどうかという話につながると思うのです。

○高倉部会長 「また」からの所は、治療用で改変した場合のことが書いてあるのですよね。

○吉岡委員 そうですね。改変とまでいうのかどうかはよく分かりませんが。

○高倉部会長 これは、内因性のペプチドが提示されているのですね。

○吉岡委員 患者由来の単球から分化させて、がんペプチドで抗原提示させた後にEVを回収するというものです。

○高倉部会長 そういう意味では、単球状態のナチュラルな状態の細胞が増してきたものだから、ペプチドは自然に付いているわけですよ。

○吉岡委員 そうです。改変というイメージではなかったのですが、この場合は患者由来の単球を使っていますが、もちろんそれを遺伝子改変から得ることもあると思うので、そこは整理した方が良いのでしょうか。ただ、1.3のタイトルを直したのであれば許容できないかなとは思っています。石井先生、この辺りは引っ掛かりますでしょうか。

○石井委員 今サブタイトルを修正していただいたので、高倉先生から御説明があった華山先生が作っておられるようなものも1.3.1で読めるようになって、矛盾は解消されていると考えます。品質などの評価の観点からも、遺伝子を入れた細胞から作ったものは、活性成分として、評価のポイントが

明確になってきますので、そういうものを改変型としてまとめていただけると整理しやすいと思います。文章は現状のとおりで、サブタイトルを整備という形でうまく収まったと思います。ありがとうございます。

○吉岡委員 ありがとうございます。

○高倉部会長 治療用と、1.3.2のDDSという所がなんとなくどうなのかと思いました。これはEVを作ってから改変することをDDS素材と言われているのでしょうか。

○吉岡委員 イメージとしては、DDSは単体のようなイメージなので、そこに回収してきた後に更に何かを入れるという、ただ、核酸のDDSだと遺伝子改変した細胞から取ってきたものをそのまま使う可能性もあるので、この前の石井先生の御指摘のように、ここは改変型と天然型で区別するのではなく、治療用とDDS用で区別した方が良いのではないかという御指摘を受けて、タイトルを変えました。

○高倉部会長 もちろん、DDSも治療に使うのですけどね。

○吉岡委員 最終的には治療なのですよ。

○高倉部会長 そこが何となく違和感があって、治療用というけど、勝手に付いているものもある意味天然型ですよ。

○吉岡委員 ある意味そうだと思います。

○高倉部会長 ですから最初から細胞に遺伝子導入して、それに後から低分子など更に修飾を加えなくても改変型ですよ。それから分類としては、人工的な改変がされていないものから出てくるのが天然型で、それをDDSに応用しようがそのまま改変したものに更に何かを加えることなく使っても、改変型は改変型ではないのでしょうか。

それからDDS応用ですけど、確かに、1.3.1の内容はDDSではないのですが、DDSの所はということが書いてあるのでしょうか。素材としてのというのは、更にそれにタンパクや低分子、ペプチドなどを修飾するのですよね。

○吉岡委員 ターゲティングなど、そういうもの、それ単体では有していなかったものに治療効果を付与するというイメージでしょうか。

○高倉部会長 ターゲティングペプチドを発現させるとかという、let-7のことも出てくるのですか。

○吉岡委員 やはりこれはDDSという位置付けでよいのですか。

○高倉部会長 オックスフォードのものは正にDDSという位置づけですが、EGFR、GE11ペプチドもそうですよね。

○吉岡委員 そうですね。難しいですね。DDSも広い意味では治療用です。

- 高倉部会長 そうなのです。治療と DDS が対に出てくるのは少し変な感じがしたのです。読んでいくと、確かに DDS を応用した例を説明していただいていますよね。
- 吉岡委員 はい。
- 高倉部会長 それでよいのかなと思います。実用化の例として。先ほどの 2×2 で 4 種類というのは、そんなにはっきり線引きしているわけではないですよ。
- 吉岡委員 ないです。特に DDS の場合は、天然型はなかなかないので。
- 高倉部会長 そうです。DDS として使う場合は、全部非天然型ですからね。
- 吉岡委員 はい。
- 高倉部会長 中身を読むとよいかなと思ったのですが、2 つのタイトルに分けたときに、治療用と DDS 素材となっていて、どちらかというとなら治療用は有効成分が既に搭載されているもので、DDS 素材というとならキャリアですよ。
- 吉岡委員 はい。
- 高倉部会長 活性成分は後から素材に搭載するというのでいくと、治療用は最初から有効成分が搭載されていて、1.3.2 は後追いでいろいろな技術を使って有効成分を搭載していると、これはそういう分け方になっていますよね。let-7 は内因性の miRNA ではないのですか。
- 吉岡委員 これは let-7a を高発現させている。
- 高倉部会長 これは何で高発現させるのですか。
- 吉岡委員 これは黒田先生に。
- 黒田委員 プラスミドをトランスフェクションにて導入しています。
- 高倉部会長 これはトランスフェクションして人工的に miRNA、もともと持っているものをたくさん作るように搭載するように改変したものですね。
- 吉岡委員 はい。
- 高倉部会長 DDS へと応用しているという説明になっているから、これも DDS ですよ。これでよいでしょうか。すみません。ずっと DDS をやってきたので、治療用と DDS 素材を分けると少しそぐわないかなと思ったのです。
- 吉岡委員 確かにそうですね。2 つに分けるのはおかしい気もしてきましたが、エクソソームの観点で見るとよいのかもしれない。
- 高倉部会長 そうですね。治療に使うのと、いわゆる素材ですね。
- 吉岡委員 はい。
- 高倉部会長 DDS キャリアですね。
- 吉岡委員 はい。
- 高倉部会長 EV という運び屋に後で有効成分を搭載していっているのです、治療用は

そのまま天然のものを使うと。

○吉岡委員 はい。私もそこが分かるかどうかを見直して、もし分からなかったら文章を足しておきます。

○高倉部会長 はい。ありがとうございます。では、吉岡先生の所はこれでよろしいでしょうか。

○吉岡委員 もう少し下に、幾つか御指摘があった気がします。ここの項は、PMDAの再生部の先生からもコメントをもらって、少し整理させていただきましたので大丈夫かと思えます。

○高倉部会長 ありがとうございます。

次は石井先生のパートですね。これは大分前から形が固まっておりますので、何か御説明していただくことがあればお願いします。

○石井委員 記載整備程度で、特にはないです。

○高倉部会長 はい。次は培養法とエクソソーム製造・精製の部分で、ここは吉岡先生からお願いします。

○吉岡委員 こちらも石井先生からのアドバイスがあり、その項目名が他と少しずれているということで、統一して書いた記憶もないので多分ごもつともだと思って直させていただきました。

○高倉部会長 ではこれで石井先生、大丈夫でしょうか。

○石井委員 はい、ありがとうございます。

○高倉部会長 OK ですね。次は武内先生から、EV 特有の品質特性解析という所をお願いいたします。

○武内委員 特にコメントもなかったように記憶しています。

○高倉部会長 そうですね。前半部分は大分固まりましたね、これで。

○武内委員 はい。

○高倉部会長 ありがとうございます。

その次は岡田先生や山口先生のパートですかね。ウイルス等の感染因子に対する安全性評価です。お願いしてよろしいですか。

○山口委員 2点ほどコメントを頂いています。コメントそのものは非常にそのとおりにかと思えます。まだ修正は掛けていなかったのですが、例えば題名に関してですが、EV のウイルス等の感染因子に対する安全性評価というように、「の」に置き換えたほうがよいかなと思えました。感染因子だけよりも、安全対策というのを残しておいたほうがよいかなと思えました。

それと別紙で引用しているところで624行目ですけれども、生産細胞の樹立から原薬だけではなくて製品も考えられるということで、EV 製品の製造ということでもよろしいかなと思えました。

それ以外にドナーの適格性評価については、PMDAの再生部から頂いているコメント等を反映させていただいております。これについては今、書かせていただいている内容でよいのかなと思っております。20ページに関しては修正はございません。

- 高倉部会長 ありがとうございます。そうしましたら、後ほど整えるということで、方針が大体これで固まってきたということだと思います。
- それでは非臨床試験の所です。最初の部分ですが瀬尾先生、何かありましたでしょうか。
- 瀬尾委員 石井先生から、化学物質を使った場合には曝露量に応じた代謝なりを調べる必要があるということで、そのことについては華山先生の事項にありましたので、その部分を参照のことという形で記載しました。
- それから、この3.1.2をもう少しサブタイトルを要約するという感じで作りました。
- 高倉部会長 これは修正した形にさせていただいているのですね。3.1.2.1と3.1.2.1.1。ありがとうございます。では瀬尾先生の部分も大丈夫ですね。
- 次は薬理試験の辺りですが、華山先生、何かその後の追加等ございましたら御説明をお願いします。
- 華山副部会長 石井委員から御指摘がありましたのが、薬理試験の所です。3.2の薬理試験の前にPOCという項目を入れていたのですが、タイトルしか出てこないで削除したらどうかという御指摘を頂きました。それだけです。
- 高倉部会長 「POC・薬理試験」になっていましたね。
- 華山副部会長 そういうことです。そこを削除させていただきました。あとは、その下の3.2.3ですね。ここが先ほどの青井委員と渡邊委員がおっしゃられていた種差に関する記載になります。ここは特に他の委員からは御指摘ないのですが、青井委員と渡邊委員の御指摘に答えられているのか御確認いただければと思います。
- 高倉部会長 非常に言葉を選んで書いていただいていると思います。動物種を選択することが望ましいということと、得られない場合は既に分かっている情報から得られる科学的エビデンスでということで、しっかり説明していただいておりますので、これで青井先生のコメントに対応できていると思います。
- 華山副部会長 ありがとうございます。3.3は私ではなくて、どなたが書かれたのか、ちょっと思い出せないのですが。
- 真木スペシャリスト 3.3はPMDAの毒性担当が書かせていただきました。
- 高倉部会長 では、お願いします。

○真木スペシャリスト 有効成分との記載について、石井委員から活性成分のほうが適切ではないかということをご頂いたので修正していただければと思います。

不純物について、前回の会議で理化学的手法が不明瞭だとのこと指摘をいただきましたので、削除させていただきました。

用法・用量について、エクソソームでも、臨床での反復投与を想定したような形で、特段の懸念がなかったら「必ずしも反復投与する必要はない」というコメントを付けました。最後にリファレンスを付けて、それで終了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。以前から活性成分という表現に統一しましょうということでしたので、そういうキーワードが出てくる所はそのように揃えていただいてよろしいかと思います。

次のパートに行きましょうか。臨床開発の所で、石井先生から御意見を頂いているのですね。まず石井先生からこのコメントの趣旨を御説明いただいてからにしましょうか。

○石井委員 3.の非臨床の項目が PK/PD、安全性の順になっていますので、4.の臨床のほうもそのような順番のほう全体としてすっきりまとまるのではないかとコメント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。その上で三浦先生、御発言をお願いしてよろしいですか。

○三浦委員 石井先生の御意見に異論はありません。私はどちらでもよいかなと思います。それで4の所ですが、これを入れ替える作業はまた後のときにしようと思います。

○高倉部会長 はい。

○三浦委員 この間 HLA をどう扱うかということのやり取りをしてきて、929 行目の「MHC クラスをマッチさせる必要性については、EV 製剤が適用される目的によって異なる」ということで、強すぎず弱すぎずというところでどうでしょうかということ、石井先生から御助言いただきましたので、私もこれでよいかと思っています。

あとはもう1つ下にコメントがあるのですが、ここは本質的なところではないように思いますが、943 行目の「すなわち」という所が「例えば」のほうの方がよいのではないかと、それで結構です。

ということで大きな変更点は、先ほどの HLA の扱いをどうするかということでしたが、先ほど申し上げたようなことではいかがでしょうかということになります。

- 高倉部会長 血小板のことも言及されているのでよろしいのではないかと私は思いますが、何かこの点に関して御意見ございますでしょうか。山口先生どうぞ。
- 山口委員 御修正いただいた文章ですけれども、そうすると HLA を一致させるということエクソソームの中の場合によっては考慮しないといけないという文面になっているのですが、例えば HLA がホモの方由来の iPS 細胞から製造された細胞加工物で場合であっても免疫抑制剤を使います。そういう拒絶反応が起きにくいとされている iPS 細胞由来細胞加工物のケースでも免疫抑制剤の必要性の議論がある点を考慮して、エクソソームで本当に HLA を一致させないといけないことを考慮していないといけないのかというのは少し疑問に思います。本当に考慮しないといけないのだったら、この文章でよいのですけれども、HLA ホモの細胞でも完璧に免疫拒絶を防ぐために HLA を一致させるということ自体はほとんど不可能に近いので、HLA を一致というのを使ってしまうのは、少し違和感があります。
- 高倉部会長 先ほどの HLA の文章を出してもらえますか。
- 三浦委員 ここなのですけれども、海外の EV 製剤の臨床試験のデータとかも出していただいて HLA のことは考慮していませんし、そもそも外国から製剤が入ってくるとなると HLA は合っていませんので恐らく合っていないものが入ってくるので、テムセルにしてもそうですが、HLA を合わせていませんし、それで何も問題が起きていないので、実際問題は合わせる必要がないのは私もそう思っています。
- ただ、合わせないと言い切ってよいのかというのは、私も自信がありません。今回は載らなかったのですけれども、有害事象という観点では問題ないだろうけれども、薬効という観点で見たほうがよいのではないかという意見もありましたので、何らかの形で HLA については場合によっては調べたほうがよいのではないかというような感じで置いておくのはどうかなとは思っています。ただ、ここに書く必要はないのかもしれない。
- 山口委員 先生のおっしゃったとおりだと思いますので、一致させるということ自体を念頭に書いていると、ミスリーディングなことになってしまうかもしれないので、要するに HLA の不一致に伴う有効性の減弱とか、そういうことを考慮するのであれば、もちろん問題はないと思うので、そのような少しニュアンスを変えた文章にされたほうがよいのかなと思いました。
- 高倉部会長 そうすると、「EV 製剤が適応される目的によって異なる」という言い方ではまだちょっと足りないということになりますよね、山口先生。必

- 華山副部長 石井委員から御指摘いただいたところで、970行目に「EVの特殊性として免疫原性」という所があるのですが、最初は「免疫原性を除いたら特にはない」と書いて、それはPMDAの再生部からの御指摘で書かせていただいたのですが、やはり石井先生からは、低分子とかRNAとか、そういった特定の物質を有効成分とする医薬品とは異なる配慮が必要と御指摘を頂きまして、それもやはり加えておけばよいかということ、で、「免疫原性・オンターゲット/オフターゲット毒性に考慮の上」という文章を入れました。開発手法としては、結局は低分子、RNA、タンパク質を参照にするということ、で、考慮の対象を少し増やしたということ、です。よろしいですかね。
- 高倉部長 よろしいですか。
- 本田再生医療製品等審査部長 PMDAの再生部です。修正いただいたもので、異存はございません。どうもありがとうございました。
- 華山副部長 ありがとうございます。追加でもう1つ石井先生からのコメントで、定量法に関してはいずれの場合においても真度が十分でないということ、で、正確に投与されているかという懸念もあるという御指摘がございました。それを受けまして、973行目からですが「EVの定量法に関しては、測定条件により値に差が生じることもあるため、意図した量が正確に投与されるか注意が必要である」という文章を追記させていただきました。
- その下の4.2.1と4.2.2に関しては、特に大きな変更はございません。これは先ほどの親委員会の中村委員の対象疾患、対象モデルはどういうものかということにも答えられている所なのかなというふうに感じております。
- 4.2.3も問題がないということで、4.3に関してはPMDAの方にほとんど書いてもらったところで、そこに対するPMDAの非臨床の方からの追記として少し補足されているということですが、それが書かれているだけで特に大きな変更はございません。
- 高倉部長 ありがとうございます。これで終わりですね。では大分形も固まってきましたし、報告書案については以上ということで、全体を通じて何か御発言等ございますか。
- 山口委員 山口です。ちょっとよろしいでしょうか。こだわって申し訳ありません。943のところですけども、多分ここ2つあって。
- 高倉部長 先ほどの、MSCのね。
- 山口委員 そうです。929で止めてください。これの前なのですが、先ほど議論でもあるように、安全性と有効性と両面があってそれで少しすれ違ってい

たのかなと思うのですけれども、特に MSC に関しては安全性のために一致させるということは多分ないと思うので、減弱ということを考えれば、有効性の観点から MHC クラスをマッチさせる必要性については EV 製剤が適応される目的によって異なるというのであれば問題ないのかなと思うのですが、いかがですか。

○三浦委員 最初は DC のこともここで念頭に入れて書いていたのですけれども、ちょっと DC のことは置いて MSC を念頭にしています。MSC だけのことを考えるというのであれば、今山口先生がおっしゃったとおりで、安全性のことで HLA を合わせる必要がありませんので、今おっしゃったような頭言葉を付けてもよいかと思うのですが、やはりこの後の 4.2 の所で DC のことを念頭に置いたような文章がありますので、こういった文章をこのままの形で今の場所に置いておくのも考え方としてはありではないかなと私は思います。

○高倉部会長 どなたかこの辺に関する御意見、山口先生は有効性の観点から、何かそれを付け加えてはという御意見ですか。

○山口委員 そうですね、その上のほうにも、長期の生着とか、その辺のことを書いていますので、議論している内容からすれば、三浦先生がおっしゃったみたいに、安全性に関して懸念があるわけではないので、異なる MHC が発現していることによって、安全性まで考えないといけないかというところのことを議論をしているわけではないと思いますので、それでかえって有効性だけについてはということで、MSC の前に付くのは消しておいたほうがよいのかなというふうに思った次第です。

○高倉部会長 すみません、DC のところがどのようになっている、どのようにこれと関係しているか余り理解していないのですけれども、DC のものについては有効性、MHC との関連、他にどんなことが書いてあったのでしょうか。

○山口委員 逆に言いますと下の方に MHC の一致のことを書いてあるので、そうするとこの文は安全性を考えてという話になりかねないなというのが気になるところです。

○高倉部会長 どなたか御意見ございましたらお願いしたいのですが、華山先生いかがですか。

○華山副部会長 両者の御意見もよく分かります。もうちょっとジェネラルといいますか、あまり規制の強くない方向で統一されて、あとはやられる方々の判断に任せるということですね。あくまでガイドラインですので、そこまで厳しくするといろいろな制約を引き起こす、他の所にも波及しかねないという山口先生の御意見も分かりますので、妥協点といいますか、どうで

しょう、やってみないと分からないとも感じますが。

○高倉部会長 この目的によって異なるという、広く緩く取れる表現、三浦先生も工夫していただいたと思うのですけれども、どうですかね。

○三浦委員 ここに書いてあるということがちょっと問題ということですかね、山口先生。

○山口委員 そうですね。逆に言うと、MHC のことについて下の DC の所を書いておけば、MHC クラスをマッチさせる必要性については目的によって異なって、その具体例が DC の所で追記されているということで、非常にリーズナブルな記載だとは思いますが。

○高倉部会長 なるほど。

○三浦委員 こういう薬効とか免疫反応とかの所ではなく、もうちょっとジェネラルに前半の所のどこかにこういう文章があった方がよいのではないかと思いますので、適切な所が思い浮かばないのですけれども、そのようなこと、全く無視してはいけないということをごどこかに少し入れておいた方がよいのではないかと思います。

○高倉部会長 そうですね。そのニュアンス、ここの免疫反応の所を出すよりは。場所はその辺りになりますかね、非臨床、臨床開発に来たときに HLA が問題になってきて、EV ではケースバイケースだよと。三浦先生、申し訳ないのですけれども、その辺りの微修正をどのようにするのか、山口先生の御懸念を払拭はできないのかもしれないけれども、少しでも御指摘の点に対応した形になるようなことを考えていただいてもよろしいですか。

○三浦委員 ここは石井先生が考えてくださった、コメントしてくださった所なので、もし御意見があれば。

○高倉部会長 石井先生、今の議論をお聞きになって何かございますか。

○石井委員 ちょっと緩める方向で書いたつもりだったのですけれども、山口先生としてはもっと緩めないとか何か要求事項が残っているように読み取られるのではないかと御懸念があるということだと思います。ですので今、高倉先生がおっしゃったとおり、三浦先生に一番良い場所あるいは表現を御検討いただくのがよろしいかなと思います。

○高倉部会長 限りなく気にしなくてよいですよみたいな感じになればよいのですね。

○石井委員 はい。原則として一致させる必要はないが、このような場合が想定されるという感じかなとは思っておりました。

○三浦委員 山口先生、場所としてはここではない方が良いですか。ここで文言を緩めたら足り得ますでしょうか。

○山口委員 ここが本当に良い場所だと今すぐ御提案できないのですけれども、DC

のことはまさしくこれが必要になる可能性がある所ですので、場合によってはもし DC 以外にあるのだとしたら、例えばその一番下の所にそういうのを書いておくというのは1つの手かなと思いました。

○三浦委員 一番下というのは、4.1.1の一番下の所ということでしょうか。

○山口委員 DCの書いてある一番下の所です。今ある所より前でもよいのですけれども。

○三浦委員 分かりました。

○高倉部会長 そうしましたら、せっかく煮詰まってきたところですけど、もう一度その辺りについて三浦先生にお時間を取っていただくということで、よろしくをお願いします。

○三浦委員 はい。山口先生、石井先生、ありがとうございます。

○山口委員 ありがとうございます。よろしくをお願いします。

<その他>

○高倉部会長 その他全体を通じて何か御発言ありますでしょうか。有意義なディスカッション、どうもありがとうございました。

それでは最初に申し上げましたように、論文の話に関し、具体的な手順についてお話をしたいと思います。前回方向性は決まりましたので、少人数で話し合っただけで出した案としましたら、報告書が日本語で公表され、その後日本語報告書を機械で翻訳することによって英訳をまず一旦機械的にして、委員の先生がその機械翻訳に問題がないかどうかということで英文チェックします。数名程度の委員が自分の部分をチェックして、その後に通して1人か数人程度のボランティアで全体を見直していただいた後、大事な内容をチェックしていただいた後、今度は英文のネイティブチェックです。この費用はPMDAに負担していただけるということですけども、そういう手順を進めてはどうかという意見がありました。

これは前回話し合った後、おおよその方向性として考えたところです。提案の背景としては、英文にするとどうしても表現の揺れが出てきますので、それをなるべく少なくするには一貫した方法がよいとの考えに基づいており、機械翻訳は元の日本語の文章を短くすることで対応できる見通しということです。

このような流れを考えているのですけれども、いかがでしょうか。御質問、御意見がありましたらよろしくをお願いします。山口先生がゲノムエディティングを論文化された御経験があったことを大分参考にしたのですけれども、何か今の点について皆様のほうから御質問、御意見があり

ましたらお願いします。

○山口委員 高倉先生、私のほうからちょっとだけ説明させていただいてもよろしいですか。

ゲノム編集の報告書については英文作成をやったのですが、最初の英文作成は外注に出していただいて、まず日本語の報告書を英文に訳してもらいました。ただ、そこから英文校正をやろうと思うと、かなり修正しないと無理でして、それを修正したのですが、外注の翻訳と校正と両方やってもらおうと思いましたが、研究支援・推進部は両方出せないということでしたので、どちらかだけにしたほうが良いのではないかと思いました。その前の経験からすると、投稿前の投稿チェックのほうが重要ですので、その前まではできるだけいろいろなツールを使いながら、しかも統一された文章にしたほうが良かったのではないかと私自身がそう感じたものですから、そのように提案させていただきました。よろしくお願いします。

○高倉部会長 ありがとうございます。最後のネイティブチェックしか予算が出ないということですね。

○山口委員 そうですね、投稿前のチェックも含めてやっていただくのが一番良いのですが、予算的に難しい。

○高倉部会長 そうすると、機械翻訳はすぐ来るのですね。それをどういう体制でどの程度やるかというところがネックですね。

○山口委員 そうですね。もし御意見等がありましたら、そこをぜひ伺いできればと思います。

○高倉部会長 そうすると、これはどうするのですかね。御担当の先生に見てもらうのが確実かなと私は思うのですが、ゲノム編集のときはどうされたのですか。日本語の報告書の作業は、どちらかという若い方を中心に作ってもらいましたよね。それとコアになる先生と一緒に確認をしていただいたということですから、その人たちに翻訳された内容が日本語から逸脱していないか、その英語で誤解がないかという、機械翻訳の正確さを担当者の先生方で確認していただくということになるのですかね。

○山口委員 そのとおりだと思います。

○高倉部会長 そうですね。

○山口委員 それで、報告書の場合にはひょっとしたら英語のほうは少し変わっても大丈夫なのです。直接的に書くことですから。

○高倉部会長 そうですね。

- 山口委員 英語に長けた先生だとそのまますぐに訳されるかもしれませんが、そういうことを使うことによって、ばらばらに翻訳してしまうと文の統一感がかなりなくなりますので、そうしたことも。
- 高倉部会長 そうですね。個性が出ますからね。そうすると機械翻訳というものを知らないのですけれど、機械のほうがニュートラル、直訳してくるのですか。
- 山口委員 幾つか種類があるのですけれども、それは事務局で検討していただければと思います。かなり短く文章を切って翻訳すれば、作業そのものは楽になると思っています。
- 高倉部会長 なるほど、そうですね。どういう表現を使うかは機械のほうがよく知っているのですが、それがバーツときて、でもそれではないキーワードのほうが良いことも恐らくありますよね。
- 山口委員 ですので、フレキシブルに対応していただいてよいのだらうと思います。
- 高倉部会長 機械でしないで最初から自分が英訳するという案があれば、それでもよいのですけれども、それはしないほうがむしろ良いですね。
- 山口委員 はい、そうです。
- 高倉部会長 個性が出てしまうよりは、機械にとりあえず一旦やらせて、それで御担当の先生に見ていただくということですね。せっかくの機会ですので、英文にしようということで前回お話ししましたけれども、今日は全員出席していただいているので、まずそこはよろしいですね。今、進め方の話をしていきますけれども、総説論文、英語の論文にするということ、正式に決定してよろしいですね。その進め方として、今の方向で、機械翻訳して、担当の委員が内容をチェックして、最後はネイティブチェッカーを入れるというような流れでよろしいでしょうか。御意見があれば遠慮なく仰ってください。後ほど英訳されたものを見ていただくこととなりますので。
- 華山副部会長 前回の御議論では、皆様委員による各パートのチェックの後に、数人のボランティアが選別するような形に。
- 高倉部会長 そうでしたかね。
- 華山副部会長 それでは数人のボランティアというのをいかがでしょうか。前回、御議論がありましたが、JSEV等にはどうするのかとか、そういったことも。
- 高倉部会長 英文チェックしてからですかね。どちらにしても JSEV、落谷先生はじめ関係者にはこういう内容の総説を出しますという御報告は、実際に投稿する前にはしたほうが良いという議論はありましたよね。
- 華山副部会長 はい。

- 高倉部会長　　そうすると、各委員が自分のパートをチェックしておおよそこういう形になったと、それでまずは数人のボランティアというのをどういうふうに決めましょう。
- 華山副部会長　　そうですね。ですので、やはりそこに JSEV の方に 1 人入っていただくと、そこで仲介というか意見というか、後で修正できない段階で言われても困りますので。
- 高倉部会長　　そうですね。
- 華山副部会長　　海外の人にもちょっと見てもらいますか？というところもあります。あと、個人的にはいろいろ企業ともつながりがあるので企業からの視点ということも？でも全部日本語が決まった後に変えることはできないので、どうしようもないのですけれども。
- 高倉部会長　　この内容で問題がないかどうかだけになりますけれどもね。
- 華山副部会長　　そうです。
- 高倉部会長　　こういう言い方をしてもらったらまずいのではないかというのが出てくる可能性はありますよね。
- 華山副部会長　　そうですね。だから、それはそもそも日本語の報告書のときにチェックしていただくべきなのかというところなののですけれども。
- 高倉部会長　　英文化のことで JSEV という話が出ましたけれども、もうすぐこれを最終案にした後、科学委員会から最終的に御意見を頂きますよね。その後ぐらいに、JSEV に、日本語の段階でこの内容で問題がないかどうかはチェックしていただくのがよろしいのですか。英語にする前。
- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役）　科学委員会でもオーソライズしていただいた報告書はその後すぐ公表してしまいますので、そこでチェックすることはできません。
- 高倉部会長　　そうか、できないのですね。だから、むしろ科学委員会に出す前ですね。
- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役）　それもちょうと、今ここの委員会で議論しているもので。
- 高倉部会長　　外に出るのはまずいということですか。
- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役）　はい。
- 高倉部会長　　だから、この中におられる JSEV の役員の方は、そういう目でも見ていただくということになるのかな。でも科学委員会として時間を掛けて議論したことを日本語にしたら、よほどのことがない限り、それに対して修正を加えるということはないほうがむしろ良いかなと、私は個人的に思いますが。委員の総意で決めた内容になりますよね。どうですか、その進め方。

- 山口委員　　今まで2回やった経験から、もし外部の意見というか外部の情報とか、あるいは実際の所でやられていることという情報に関しては、この委員会でも何回か専門の先生方をお呼びして講演をしていただいて議論をしています。逆に言うとそここのところで十分修正されているという前提の下に、あとは科学委員会の委員の先生方の専門性をもって判断した報告書ということになりますので、その前に見せるということ自体が科学委員会の規定上できませんので、いわゆるこのメンバーの先生方のまとめたものが、親委員会で認めていただいた報告書が最終的なものとして公表されるというのが規定されている手続きです。
- 高倉部会長　　そうですね。日本語は、公表されるものが最終確定版ですよ。
- 山口委員　　はい、そうです。
- 高倉部会長　　その上で英文のレビューにするときに、それを元に作るから内容的にはもう変更はないけれども、日本語で表現したことを英語にすることによって違う意味に取れるとかということがないかどうかを各委員には確認していただくということであれば、言ってみればこれで投稿しますよという形で JSEV には報告するという、何か意見があったら言ってもらってもよいけれどももうこれで進めますよみたいなものでよいのではないかと思いますのですが、JSEV の役員の方、いかがですか。
- 黒田委員　　高倉先生の御意見でよろしいかと思えます。
- 高倉部会長　　一木先生、秋吉先生、いかがですか。
- 一木委員　　大丈夫だと思います。
- 秋吉委員　　大丈夫だと思います。
- 高倉部会長　　そうしたら、PMDA の専門部会で時間を掛けてディスカッションした内容を、科学委員会でアプルーブしていただいたら、そこから後は英文化、機械翻訳を含めてそれを委員が形にした後、むしろ英文チェックも終わった後、これを投稿しますということを、JSEV、落谷先生を含めた関係者、かなりの重鎮の方がこのメンバーにも入っておられますので、そういう進め方で問題ないですかね。ありがとうございます。そうしたら、進め方は先ほど整理したような形で。
- ボランティアを誰がやるかを、今決めたほうがよいですか。華山先生、どうしましょう。
- 華山副部会長　　そうですね、今回みたいに全員で見られるのが一番良いですかね。もちろん、部会長と副部会長が中心となって精査しますが、それはやはり皆さんが英文上、直接オーサーに入られるのですから。
- 高倉部会長　　そうですね。著者の責任として各ステップで全員で確認すると。

- 華山副部長 はい。
- 高倉部長 そういうことにしましょうか。では、ボランティアと言わずに、内容をチェックした後にブラッシュアップされてきたら、オーサーとして全員が目を通す。委員長、副委員長は責任を持って見るということにしましょうか。特にこの作業は若手の方が実際の作業をかなりしていただいたと思いますけれども、投稿論文は全員の責任で同じようにやるという方針にしたいと思います。
- 瀬尾委員 前回のときに長すぎるのでかなり縮めないといけないと出てきたと思うのですけれど。
- 高倉部長 山口先生、どうでしたかね。やはり日本語が、今回のこれはものすごいボリュームがありますよね。
- 山口委員 ちょっと調べてみたのですけれども、途中で引用文献をたくさん入れていただいています、それを後ろに寄せてしまうと 20 ページほどかなと思えました。和文でですね。ゲノム編集はそれほど長くなかったのですけれども、多分遺伝子治療学会に出すにはちょっと長めだったと思いますが、その点は大丈夫だったのです。今、マイクロバイームを英訳しているのですけれど、30 何ページありまして、それはちょっと長すぎますので、いろいろ切る作業をしています。
- 高倉部長 これは投稿先はもちろん JSEV ですよ。それは決めていましたか。
- 山口委員 ですから、場合によっては幾つかをシェイプアップしてしまうことは可能です。基本は日本語の報告書の原文ですので、その中から逸脱していかないのであれば、英訳するときは幾つか要約した形でも構わないというように事務局から伺っています。
- 高倉部長 なるほど。ISEV2018 みたいなものがあるぐらいですから、多分ページ制限はないかなと思います。推察ですが。恐らくちょっと確認しないといけないですけれども。瀬尾先生、そういうのはどういう形で出ていましたか。
- 瀬尾委員 制限はなかったと思いますね。
- 高倉部長 投稿規定も確認しないといけないですね。スタイルももちろんそうですけれど。そうしましたらワーキングと専門部会がもう 1 回ずつありますね。それで親委員会に報告する形になりますので、もう大分形ができてきましたけれども、日本語の最終版をあと 1 回ずつで親委員会に提案できる形に仕上げるということになります。それで、今お話した英文化の作業が始まっていくということになります。よろしくお願ひします。
- 予定の時間より前に終われそうですけれども、何か御発言ありますか。そ

うしましたら次の第4回のワーキングが8月3日水曜日14時から16時となっていますけれども、そこでは執筆担当の先生から最終調整、そして全体としての一貫性について御意見を頂く予定にしています。

調査とインプットを御担当する先生方がワーキングに御出席されるかは、可能な範囲で結構ですけれども、事前のメールベースのディスカッションには御貢献いただけると非常に助かりますので、よろしくお願ひします。必要に応じまして御担当のグループ、今までもそうですけれども、Web会議も設定してもらえますので、必要に応じてそういう調整をお願ひしたいと思います。

今回執筆をお願ひした先生方には、お忙しいところ恐縮ですけれども、また同じ担当項目グループの先生方とメールベースで御相談の上、全体としての整合性の観点からアップデートに取り掛かっていたきまして、7月15日金曜日までに事務局に御提出いただけますでしょうか。何か御質問、お問合せするような点がありましたら、私あるいは事務局に御相談してください。Web打合せなども御活用できますのでよろしくお願ひします。

以上ですけれども、よろしいですか。それでは、事務局から他に何かありましたらよろしくお願ひします。

○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す。次回の専門部会、ワーキングの後の専門部会ですけれども、9月22日木曜日の14時～16時までを予定しています。今回は最終回でして、取りまとめをよろしくお願ひします。詳細等については追って御連絡させていただきます。

<閉会>

○高倉部会長 それでは本日の専門部会はここで終了させていただきます。皆様どうもありがとうございます。