

事務連絡

令和8年6月16日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

再生医療製品等審査部

初回治験届時に留意すべきヒト細胞由来の細胞外小胞 (Extracellular Vesicles ; EV) 製剤の  
品質関連事項について (Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を  
賜り厚く御礼申し上げます。

この度、再生医療製品等審査部及び審査センター品質領域バイオ部門では、別添のとおり  
細胞外小胞 (EV) 製剤の治験薬開発時における品質に関する留意事項をまとめましたので、  
お知らせします。

なお、**Early consideration** とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段  
階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を  
促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新た  
に得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

再生医療イノベーションフォーラム

日本細胞外小胞学会

日本再生医療学会

## 初回治験届時に留意すべきヒト細胞由来の細胞外小胞（Extracellular Vesicles ; EV）製剤の品質関連事項について（Early Consideration）

令和 8 年 6 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
再生医療製品等審査部

### 1. はじめに

細胞外小胞（Extracellular Vesicles : 以下、「EV」という。）は、細胞から分泌される脂質二重膜構造を有する小胞であり、様々なタンパク質や核酸分子を内包し、他の細胞に機能性分子を送達することで多様な生命現象及び疾患に関与すると考えられている<sup>1)</sup>。

近年、間葉系間質細胞等のヒト細胞を由来とし、抗炎症作用、免疫制御作用、組織修復作用等により特定の疾患に対する治療を目的とした EV の医薬品開発が進められており<sup>2),3)</sup>、国内では EV 製剤の治験準備が進められている。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）では、EV 研究に基づいた治療用製剤の品質・安全性等の考慮事項について、科学委員会報告書「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」<sup>1)</sup> をとりまとめ、令和 5 年 1 月 17 日に公表した。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の令和 7 年度「医薬品等規制調和・評価研究事業」（課題名：エクソソームを含む細胞外小胞（EV）製剤の品質安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究）では、「ヒト細胞由来天然型細胞外小胞（EV）を利用した医薬品の品質確保に関するガイドライン（案）」<sup>4)</sup> がとりまとめられ、令和 8 年 3 月 17 日に公開された。

本留意事項では、当該ガイドライン案を踏まえ、EV 製剤を治験薬として開発する際の品質に関する留意事項について、現時点の機構における規制上の考え方を提示する。なお、本留意事項に示した考え方は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意すること。

### 2. 適用範囲

本留意事項は、ヒト細胞に由来し、精製された EV を有効成分とする EV 製剤であって、医薬品として薬事承認取得を目指すものを適用範囲とする。また、本留意事項は、体内動態制御や薬理作用の付与等を目的に、遺伝子導入等による EV 産生細胞の改変、ペプチド付与や特定分子の内包等による EV の加工を行い、人工的に改変した EV 製剤（改変型 EV 製剤）についても適用可能である。

### 3. 初回治験届時に留意すべき品質関連事項

#### 3.1 基本的な考え方

EV 製剤を用いた治験を開始するためには、被験者に対する EV 製剤の安全性を確保する必要がある。EV 製剤の製造には細胞基材等において生物由来の原材料が使用される。また、EV はサイズや電荷等の物理的・化学的特性がウイルスに類似していることから、ウイルスクリアランス能を有する精製工程を設定することが困難な場合がある。したがって、EV 製剤の安全性の確保にあたっては、慎重に外来性感染性物質に対する管理戦略を構築することが特に重要である。

また、不純物の除去状況の確認や安全性に関する規格及び試験方法の設定も重要であり、EV 製剤の初回治験計画書の届出においては、「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答（Q&A）の改正について」（令和 4 年 8 月 31 日付け事務連絡）QA27 で示された内容に関して、被験薬の安全性に関する情報を説明する必要がある<sup>5)</sup>。

なお、開発製剤の安全性について懸念する事項がある場合は、初回治験届出に先立ち、機構との対面助言を活用することを勧める。

### 3.2 外来性感染性物質に対する管理について

EV 製剤の製造工程においては、ウイルス不活化／除去が困難な場合がある。そのため、「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について」（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号。以下、「ICH Q5A (R2) ガイドライン」という。）<sup>6)</sup> の考え方に基づく原材料の選択及びウイルス否定試験の実施並びに製造工程の適切な段階におけるウイルス否定試験の実施がより重要となる。上記の考え方及び以下の (1) ～ (3) を参考に外来性感染性物質に対する管理戦略を策定すること。

#### (1) 原材料における外来性感染性物質の否定

製造工程で使用する生物由来の原料等は生物由来原料基準に適合する必要がある。細胞基材をドナーから採取した組織から調製する場合、ドナーに対する問診、検診、検査等の適切性を確認すること。また、マスター・セルバンクやワーキング・セルバンクを樹立する場合は ICH Q5A (R2) ガイドラインに基づき細胞基材に対するウイルス否定試験を実施すること。なお、細胞基材については、ヒトへの感染性を有するウイルスとして、少なくとも B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) 及びヒト免疫不全ウイルス (HIV) の汚染がないことを試験により確認することに加え、細胞基材の由来組織を考慮し、感染リスクの程度に応じて上記以外のウイルスに対する試験も実施すること。また、製造に用いる培地成分、培地添加物を含めた生物由来の原料等が細菌、真菌、マイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認すること。

#### (2) 製造工程における外来性感染性物質の否定試験

原則として、製造工程のうち、検出感度が最も高い工程において細菌、真菌、マイコプラ

ズマ及びウイルスに対する試験を実施し、工程液が汚染されていないことを確認すること。遺伝子組換えタンパク質からなる医薬品の場合、精製前の培養液を用いたウイルス否定試験の検出感度が最も高いが、EV 製剤の場合、限外ろ過等によりウイルスが濃縮される可能性があることから、ろ過後の工程液等、精製工程の中間体においてウイルス否定試験の検出感度が最も高くなる可能性についても留意すること。

### (3) ウイルス除去工程の設定及びウイルスクリアランス能の評価

ウイルスと EV を分離可能な精製方法の開発が進められており、EV の精製工程においてウイルスの除去が期待できる可能性がある<sup>7)</sup>。EV 製剤の製造において、可能な限りウイルス安全性を確保する必要があることから、製造工程の開発において、設定した工程がウイルス除去能を有するかウイルスクリアランス試験により検討すること。ウイルス除去が期待される精製工程がない場合は、ウイルス除去能を有する工程への変更又は追加を検討すること。

### 3.3 その他安全性に関する留意事項

製造工程由来不純物である宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、培地添加物、精製工程で使用されるカラム担体等の除去状況を把握する必要がある。原薬又は製剤中に含まれるタンパク質について、不純物である宿主細胞由来タンパク質と EV 由来のタンパク質の分離は困難であり、総タンパク質量と粒子数の比率により管理することも一案である。また、細胞基材に由来する EV 以外の微粒子や製造工程で混入した外来性の微粒子について、製造工程や原薬の特性解析の中で確認し、安全性への影響を検討すること。

原薬又は製剤の規格及び試験方法として、必要に応じて不純物に対する試験を設定すること。また、剤形に応じて日本薬局方の製剤総則に基づき、不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、無菌試験、エンドトキシン試験等を設定すること。

不死化させた初代培養細胞を細胞基材に使用する場合、製剤中に不死化遺伝子由来の核酸やタンパク質が混入し、EV 製剤ががん原性を示す可能性が考えられる。EV 製剤における不死化遺伝子由来の核酸やタンパク質の含量を評価し、可能な限りこれらの不純物を除去する必要がある。

### 4. 安全性以外の留意事項

初回治験届出の時点では、EV 製剤の作用機序が明らかとなっておらず、EV の生物活性や生物活性の本体となるタンパク質、micro RNA (miRNA) 等の成分 (以下、「活性成分」という。) が特定されていない可能性がある。そのため、EV 製剤の有効性に関連した品質特性について、複数の評価系を用いて多面的な評価を行い、作用機序や活性成分に関して広く情報を収集することが望ましい。

また、宿主細胞の不死化やドナーの変更等の細胞基材の変更を行う場合、変更前後の同等

性／同質性を十分に示せない可能性が高いことから、細胞基材については、非臨床試験の実施前等、開発早期の段階で決定すべきである。

## 5. 参考

- 1) 科学委員会 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 「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」 (令和 5 年 1 月 17 日) <https://www.pmda.go.jp/files/000249829.pdf>
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 「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」 <https://www.nihs.go.jp/dbcb/exosome.html>
- 3) RR Mizenko, M Feaver, BT Bozkurt, N Lowe, B Nguyen, KW Huang, A Wang, RP Carney, A critical systematic review of extracellular vesicle clinical trials. *J Extracell Vesicles* 2024; 13: e12510. <https://doi.org/10.1002/jev2.12510>  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11428870/pdf/JEV2-13-e12510.pdf>
- 4) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課 「ヒト細胞由来天然型細胞外小胞 (EV) を利用した医薬品の品質確保に関するガイドライン (案)」 (令和 8 年 3 月 17 日)  
<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/detail?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495250482&Mode=0>
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答 (Q&A) の改正について」 (令和 4 年 8 月 31 日付け事務連絡) <https://www.pmda.go.jp/files/000248031.pdf>
- 6) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について (令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号)  
<https://www.pmda.go.jp/files/000273018.pdf>
- 7) RP McNamara, DP Dittmer, Modern Techniques for the Isolation of Extracellular Vesicles and Viruses. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; 15(3): 459–472. doi:10.1007/s11481-019-09874-x.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7065924/pdf/nihms-1539689.pdf>