

第6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9月22日（木）
14：00～
開催形式 Web会議

<開会>

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 第6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（浜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。当委員会の14名の委員のうち、現在12名に御出席いただいております。欠席の委員は秋吉委員、それから山口委員は30分ほど遅れて御出席という御連絡を頂いております。現時点で全委員の過半数に達しておりますので、専門部会規程第7条の規定に基づき、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1、資料2、参考資料1を送付しております。資料に不足などがございましたら、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。本日の資料2については、取扱注意です。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いただきますようお願いいたします。資料1と参考資料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最終案について>

○高倉部会長 それでは皆様、始めさせていただきます。第6回ということで専門部会としては今日が最終回となりますが、どうぞよろしくお願いします。

まず始める前に、8月3日に第4回専門部会WGが開催されました。そこで、資料1の概要をまとめております。MISEV2022ですがドラフトのPDFが会員限定で閲覧可能になりましたので、会員の委員には最終的なまとめの段階に入っている報告書とドラフトの内容に齟齬がないか確認をお願いし、そのことに少し触れている部分がありますが、報告書をブラッシュアップいたしました。そして報告書全体の統一性についても意見交換をいたしました。WGではそのような経緯であったということでよろしいでしょうか。

それでは本議題に入っていきたいと思います。先ほど申し上げたように、本日は最終回ですので意見交換をどうぞよろしくお願いいたします。執筆の更新を御提出いただいた委員から追記のコンセプトを簡単に御説

明いただき、最終調整を行いたいと思います。資料2が出ておりますが、これを共有しながら進めていきたいと思います。第4回のWGの後に一旦見え消しを確定してもらいましたので、修正やメモがある箇所を中心に検討したいと思います。

それでは1番目、Introductionとして、エクソソームの開発の現況と課題ということで、吉岡先生に草案をアップデートしていただきました。WGからの変更点について簡単に御説明いただきたいと思います。

○吉岡委員 そちらに書いてあるように MISEV2022 について言及予定ということで、私は実際にはドラフトを見たのですが、まだ公開されていないので見せられないということで、一応発行準備中ということに記載して、変更もあり得るという注意事項にとどめてありますが、こちらはそれでよいでしょうか。

○高倉部会長 いかがでしょうか。もし何か御意見がございましたらお願いします。内容的には大きな違いはないということなので、準備中ということに触れていた形になっています。

○吉岡委員 その後、下に行ってもらおうと、ここは細かい「てにをは」の直しです。その後が PMDA の再生部の方からこういう直しはどうですかという指摘で、それはよいのではないかと感じております。どうでしょうか。

○高倉部会長 PMDA として右に書き出していただいているものと同じように本文が修正されているという形ではないですね。

○吉岡委員 これは多分9月13日に PMDA の方が直してくださったバージョンなので、私はそこに直接手を加えていません。

○高倉部会長 この内容が反映されて、青字で修正されているという理解でよろしいでしょうか。

○吉岡委員 そうだと思っております。

○高倉部会長 再生部の方、これが最後なので確認したいと思います。今この本文のところが修正されている形で確定していくということでよろしかったですか。

○本田再生医療製品等審査部長 以前いただいた案を、こちらの方で少しこういう形に整理されたらいかがでしょうかということで、お示しさせていただきました。

○高倉部会長 括弧で(天然型 EV)などが出てくる所が少し違うかと思い、見ていました。

○本田再生医療製品等審査部長 そうですね、まだ反映はされていない形かと思います。
このコメントを付けさせていただいた部分全体の、そういう形で修正

されてはいかがでしょうかということでお示ししたものです。

○高倉部会長 吉岡先生、どういたしますか。

○吉岡委員 私はコメントのほうだけ真剣に見て、そちらが合っているかどうかは全然組み合わせていませんでした。コメントで残されたほうでよいのではないかと思っております。

○高倉部会長 残されたというのはどこでしょうか。

○吉岡委員 右側のコメントに書いてあるのが、PMDA 再生部の方からの提案の改訂版になるのですよね。

○本田再生医療製品等審査部長 はい。後ろのほうの天然型と改変型の部分の中身を拝見して、それを反映するような形で少し整理させていただいて、右に案を記載させていただきました。

○吉岡委員 その案で問題ないと思っているのですが、どうでしょうか。

○高倉部会長 今、本文が修正されていますが、それを更に今のコメントに沿った表現に変えるということでしょうか。厳密には比べていませんが、パッと見て、(天然型 EV)や、(改変型 EV)という場所が少し違うように思います。

○本田再生医療製品等審査部長 恐らくこれはまだ反映されていない形かと思いますので、もしよろしければ、修正という形で囲わせていただいた部分を置き換える形になるかと思います。

○高倉部会長 私もそう理解しています。吉岡先生、そう置き換えてもらってもよろしいですか。

○吉岡委員 大丈夫です。先ほどそういう意味でコメントしました。

○高倉部会長 ありがとうございます。では、ここはそれで結構です。

○吉岡委員 次は少し読みにくいですが、改変型 EV。

○高倉部会長 先ほどの所とも関係しますが、DDS 素材から改変型 EV、天然型 EV に分類しましたので、ここは天然型 EV のことが書いてあるということでタイトルが変更されているのですよね。

○吉岡委員 はい、そうです。

○高倉部会長 赤字の所はどうでしたか。

○吉岡委員 赤字の所は、私がそれに合うように付けさせていただいたものです。改変型と天然型 EV という言葉にして、その簡単な説明を付け加えてみました。

○高倉部会長 タイトル変更に伴い、それを導入部をつなげる形で修正していただいたということですね。

○吉岡委員 はい。

○高倉部会長 ありがとうございます。引用文献の情報等については後ほど事務局の方

で体裁を整えていくという形になりますね。

○吉岡委員 はい、恐らく。

○高倉部会長 その辺りのことは、後で事務局で整理していただくということでよかったでしょうか。最終回で必要以上に細かいところにこだわっているようで、すみません。それでよろしいですね。内容を確定していったらよいですね。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） はい。

○高倉部会長 ではこの辺りも赤字で書いていただいているのを、私も事前にざっと目を通して問題ないと思いました。では、ここはそれでよろしいでしょうか。

最初から通しで客観的な目で読んでいて、これはディスカッションがあったのかもしれませんが、Nature Biotechnology 2011年の話が書いてありますよね。ここで GAPDH に対する siRNA ということで、これはγ-セクレターゼでしたか、そちらは異論があるかもしれませんが、あえて、これにしていたいたのでしたか。

○吉岡委員 あえてというのは。

○高倉部会長 これは本来は、ペプチドで修飾してγ-セクレターゼをノックダウンするとアルツハイマーの症状が改善するといった内容でしたよね。

○吉岡委員 多分、そこまでは述べていなかった気がします。

○高倉部会長 この論文は後にいろいろ物議を醸し出していると思いますが、この紹介で119行の所ですが、エレクトロポレーション法を用いて GAPDH に対する siRNA を搭載させているという、これは内因性のもので、本来のこの論文の中心的なターゲットではないですよ。

○吉岡委員 そうですね、後で調べておきます。

○高倉部会長 これはあえて何々に対するということではなくてよいのかと。これは治療用 siRNA に応用するものとして、こういう RVG ペプチドで修飾したものを siRNA に封入して DDS 製剤としているという、これが最初の報告という説明のときに、GAPDH ということを説明すると、逆に何か変な感じがしたので。

○吉岡委員 では、「特定の siRNA を」にした方がよいのでしょうか。

○高倉部会長 別になくても。

○吉岡委員 「siRNA を」で。

○高倉部会長 siRNA を搭載させていると、これは議論しましたか。

○吉岡委員 いいえ、していないです。

○高倉部会長 全然問題ない内容だと思っていたのですが、改めて読み返すとそれは書

いていない方が良いのかなという気がしました。

○吉岡委員 たしかに GAPDH が大切だというわけではなくて、単に科学的に正しいとか、記載のあったことをそのまま書いているだけなので。

○高倉部会長 他の先生はどうでしょうか。最後になってこのような基本的なことにこだわって申し訳ございません。本来は Blood-brain barrier を越えて、このペプチドがニューロンにターゲティングされて、アルツハイマーのターゲット遺伝子を落として、それがノックダウンできるというのがメインで、併せて GAPDH に対してもやっていてそれもちょうんと下がっているということが示されているのですが、そちらの方は別に書かなくてもよいのかなという気がしました。

○華山副部会長 高倉先生のおっしゃるとおりだと感じました。やはり改変 EV としてどのような改変方法があるのかとそれがどのように使われたのかぐらいでとどめておき、細かい記載まではそれが本当に正しいかどうか我々は責任を持てませんので、これが本当に効くのかといったことにミスリードする可能性もありますので、あくまで改変法と応用例という形で Simplify した方が読んでいる側も理解しやすいのではないかと感じました。

○高倉部会長 ありがとうございます。私は講演するときにエレクトロポレーションで 20% も 30% も入るのは大嘘ですということでこのペーパーを使わせていただいています。たしかに樹状細胞由来のエクソソームに、遺伝子改変によりターゲティングペプチドを修飾するというすごくエレガントなアプローチなのですが、この論文がきっかけになり研究が爆発的に展開したということがあるのでイントロには必ず必要と思います。

しかしながら、今、華山先生に言っていたように、方法と、こういう改変の仕方、これで DDS 製剤とした報告が皮切りになったということでよいかなと、読んでいて改めて思いました。では GAPDH の所は削除して、普通にエレクトロポレーション法を用いて siRNA を搭載させているということにさせていただいてよろしいですかね。

○吉岡委員 はい、良いと思います。

○高倉部会長 後ほど、そこの表現を削除していただいたらと思います。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 削除するのは、今ここで選択している範囲でよろしいでしょうか。

○高倉部会長 いいえ。119 行の「GAPDH に対する」の部分だけです。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） この部分を消すということですね。

○高倉部会長 はい。ありがとうございます。吉岡先生、もし残りがありましたらお願い

いします。

○吉岡委員 これで大丈夫です。

○高倉部会長 下の方に行ってください。

○吉岡委員 これは前回のミーティングで少し議論になり、「使用しなくてはならない」という強い言い方ではなくて「配慮が必要である」くらいにとどめるということで変えました。

○高倉部会長 これが最終案ということで、ありがとうございます。イントロの部分は以上でしょうか。

石井先生、ざっと確認だけしていただけますか。

○石井委員 特に新たなコメントはございません。ありがとうございます。

○高倉部会長 では画面をスクロールしていただき、これは大分前から形が確定しているものですね。ではもう一度、2. 2 の吉岡先生の部分です。これも修正されている文言だと思いますが、お願いいたします。

○吉岡委員 そうですね、「治療薬」ではなく「治療用製剤」にさせていただいたのだと思います。あと、FBS をフルネームで書きました。あと、ここのページ、これも記載のページの書き方ですが、大丈夫です。

○高倉部会長 次に品質特性解析について、武内先生、お願いしてもよいですか。

○武内委員 特に変更がなかったように記憶しています。

○高倉部会長 ウイルス粒子やその断片、の箇所も。

○武内委員 ここは PMDA の方からの指摘に合わせた形になっていると思います。

○高倉部会長 文言の修正ということですね。ではここまでですかね。

○武内委員 ありがとうございます。

○高倉部会長 次に安全性評価の所は、岡田先生、山口先生になっていますが、山口先生は遅れて来られるのでしょうか。

○事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） はい。まだお見えになっておりません。

○高倉部会長 ではここはスクロールしていただいて、ここは何か修正はありましたか。これもかなり文献が追加、これは前回以降に修正した部位になるのですかね、NAT 検査。ここは部位を勘案ということで修正されているのですね。念のため山口先生が入られたら確認していただきましょうか。

では次に行ってください。非臨床試験の所です。まず動態、瀬尾先生、お願いします。

○瀬尾委員 ここも余計なことを書いてしまった青い所を抜くとして、あと sEV と LEV についてどういうものか書いてあったのですが、最初の方で出てきますのでそれを外しています。私はそれほど論文を見ないので、mEV は記載していません。

- 高倉部会長 それではこれで最終形として大丈夫ですね。
- 瀬尾委員 大丈夫だと思います。
- 高倉部会長 下の方も EV 膜など、細かい文言の修正ですね。
- 瀬尾委員 そうです。
- 高倉部会長 はい。ここも表現の問題ですね。これも細胞の。
- 瀬尾委員 略語です。
- 高倉部会長 最初に出てくるときはフルネームで書くということですね。
- 瀬尾委員 はい。以上です。
- 高倉部会長 ありがとうございました。次は華山先生の薬理試験の所です。ここも大体固まっていますよね。
- 華山副部会長 はい。
- 高倉部会長 何かありましたら、お願いいたします。
- 華山副部会長 細かい文言が 3. 2. 3 で修正されたくらいで、特に大きな修正はございません。その後ろの所は、私ではなかったような気がします。
- 高倉部会長 PMDA の方に書いていただいたのですね。
- 華山副部会長 はい。
- 高倉部会長 この辺りも既に大体固まっていたと思いますが、画面では特に修正は出てこないですね。
- 華山副部会長 はい。大丈夫ですね。
- 高倉部会長 FBS とか、工程が入ったくらいですね。
- 華山副部会長 この辺りの全体的な体裁は、最後に PMDA の方に全てお任せしたらよろしいのですね。誤字、最初に出てきた略語とか、そういった所は。
- 高倉部会長 大体気が付いている所は直っていますが、最終的にまた体裁は確認していただけるのですかね。
- 事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） はい。
- 華山副部会長 あと文献もそれぞれの章で細かく分かれているのですが、最終的には全部統一するのですか。
- 事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） そちらは事務局のほうで整理させていただきます。
- 高倉部会長 通し番号を付けてですね。今は URL が付いてチェックしやすいようになっていますが、普通の論文の形式になる。そのように揃えていただけるということですね。
- 華山副部会長 はい。
- 真木スペシャリスト ここの部分の修正は、私が担当させていただきました。こちらの部分は PMDA 内で回覧したときに少し指摘があった所です。加わった趣旨

は、今回、天然型だけではなく改変型の EV 製剤のことも書かれている所だったので、改変型 EV に関する用量の考え方が抜けていた所を加えさせていただきます。

○高倉部会長 なるほど。これは前回入っていなかったのですね。

○真木スペシャリスト はい。

○高倉部会長 改変型の代謝された用量で化学物質が利用されている場合は、それについての設定をしなければいけないと。

○真木スペシャリスト はい。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す。よろしいでしょうか。では次、下げていってください。この有効性評価は華山先生ですが、これも抗炎症効果と免疫など。

○華山副部会長 はい。言葉が少し追加されたくらいです。

○高倉部会長 真っ赤になっている所は、前回議論した所でしたか。EV の免疫反応。

○三浦委員 ここは全体に校正履歴が付いているように見えるのですが、順番が変わったためです。

○高倉部会長 場所を移動して頭に持ってきていただいたのですね。

○三浦委員 はい。内容の点では繰り返しになりますが、短期的なものに関しては HLA のことはあまり考えなくてよいということで結論が付きました。

○高倉部会長 随分時間を掛けて議論させていただき、ありがとうございました。それで落ち着いて、この場所に入っているということですね。

○三浦委員 はい。

○高倉部会長 では、下に行ってください。この部分も、最後のヒト初回投与試験計画の所も、これも微細な修正だけですね。

それでも参考文献などになっていますので、これで終わりでしたか。私も今更ですが一通り読ませていただき、なかなかしっかり出来上がってきたと思っていたところです。山口先生は、まだいらっしゃらないでしょうか。

○事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） 山口先生はお見えです。

○高倉部会長 全然大したことではないのですが、今日は最後なので念のために先生の所を確認させていただこうかと思っております。

○山口委員 ここの部分に関しては、前回からほとんど変わっていないかと思います。ただ PMDA の再生部の方から幾つか指摘を受けた所を少し修正しました。割と記載整備の所がほとんどかと思いました。

○高倉部会長 そうしたら、これでファイナライズして大丈夫ですね。

○山口委員 皆さんから御異存がなければ、そうしていただければと思います。

- 高倉部会長 ありがとうございます。一通り変更点を確認させていただきました。全体を通して何か御質問、コメント等がございましたら御発言をお願いしたいと思います。大丈夫でしょうか。
- 山口委員 EV の免疫応答のところは私がこだわった所です。PMDA の再生部の方と三浦先生を含めてこのように修正いただき、先ほど三浦先生から御説明があったように、短期的には HLA を合わせることは基本的にないだろうという結論と、逆に合わせるべき、あるいは考慮すべきということは明確に分けていただいたので、非常に分かりやすくなったかと思いました。
- 高倉部会長 山口先生にこだわっていただいたお陰で、内容がより充実したと思います。ありがとうございました。いま免疫とかを補足していただきましたが、他にはよろしいでしょうか。
- 内容はこれで確定で文献等も入っていますが、この後、親委員会に意見を求めるのですが、その際には事務局にて参考文献の体裁を整えて整理していただけるということです。
- 華山副部会長 最初のページの目次に戻っていただき、改めてこういうタイトル、章分類でよいのかを確認させていただきたいのです。例えば私の所で言うと、3. 2 の薬理試験ですが、「3. 2 薬理試験(マウス・大型動物→ヒトへの適用、microRNA が違うなど)」というのはフォーマルな感じではないので。
- 高倉部会長 これは暫定的な感じですね。
- 華山副部会長 これは最初にどういうことを書くのかということでの仮タイトルだったと思います。こういう括弧書きの中身のものは全て要らないという気もするのですが、いかがでしょうか。
- 高倉部会長 これは本文ではどうなっているのですか。
- 華山副部会長 本文では皆さんそのまま踏襲しています。もう少しガイドラインっぽくフォーマルな感じの方が。
- 高倉部会長 最終的にこれはない方がよいですね。事務局どうですか。山口先生、何か御意見はございますか。
- 山口委員 そうですね、例えば、項目名に疑問符が入っているような箇所がありますが。
- 高倉部会長 はい。最初ですね。
- 山口委員 華山先生が御指摘のように、microRNA が違うなど、というクエスチョンが付くような感じで、総説という感じならこういう項目名でもよいかと思うのですが、報告書の場合はこれをそのままにせずに例えば非臨床試験でしたら、薬物動態、薬理試験、非臨床安全性試験でもよいかと思いました。あと、目次に担当された先生の名前を入れずに最終的には、

報告書の一番最後に全員の名前を入れる形になるのではないかと思います。

○高倉部会長　これは作業を進める上で担当などが分かりやすく矢印やクエスチョンが付いていただけて、これは事務局でこれまでの報告書のスタイルにしていただけたらよいですね。もちろんここの担当は全部消えるのですね。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役）　はい。

○山口委員　これは今回の委員会の報告書なのでそれを残しておいたほうがよいという先生がいらっしゃれば別ですが、そうでなければ今までのスタイルに合わせてもよいのかと思いました。

○高倉部会長　委員の先生方から自分の名前はここに残してほしいなど、スタイルに御意見がございましたらお願いしたいと思います。従来は最後にまとめてこれを担当した委員の一覧が出てくるのですが、それでよいような気がします、いかがでしょうか。

○山口委員　従来はその後ろに担当委員が書いてあるのですが、どこを担当したかということは含めていないのです。一応先生方の御了解を得ておいたほうがよいかと思いました。

○高倉部会長　報告書をきちんと見たことはないのですが、委員が最初にあるということはないのです。何々の報告書とあり、目次があり、イントロダクションがあり、本文が全部終わってから、最後にこの専門部会の委員の一覧表が出てくるというスタイルでしょうか。

○山口委員　事務局に確認してほしいのですが、部会長と副部会長、それと各委員の名前を羅列する形になるかと思います。

○高倉部会長　なるほど。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役）　これまでの形式では、最後に委員の名簿という形で、今回で言うと参考資料のような形のものが付きます。誰が報告書のどこを書いたかは載らないということです。

○高倉部会長　本などで分担執筆するとこの部分は誰が書いたというのは目次に出てくる場合がありますが、PMDA の報告書ではそういうスタイルは取らずに担当者全員のリストが載るということですね。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役）　はい。

○高倉部会長　それでよろしいでしょうか。御異論がある場合は手を挙げてください。
ではこれまでの慣例に従って最終版に仕上げますから、委員の先生方に見ていただいて御意見を頂くのはこれが最後の機会になると思います。
「てにをは」などの微細な修正については、部会長と副部会長の預かりで、この内容で PMDA、厚生労働省の最終確認に回すことになっています。

ですから体裁を整えたものは私と華山先生で確認させていただき、親委員会へという流れです。先生方、何か言うとしたら今しかありません。これで仕上げていただいてよろしいでしょうか。

何か名残惜しいような気がします、ありがとうございました。それでは今後の流れについて、事務局から御説明をお願いしたいと思います。

○事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） 今後の流れは9月末から11月にかけて、PMDA内、それから厚生労働省で報告書案の内容の確認をいたします。そのときに意見がありましたら、修正の内容によっては専門部会の先生方の対応が必要になるかもしれません。その際には御相談させていただければと思います。

その後12月23日に開催される親委員会に報告書(案)を諮り、ここです承されましたら報告書は完成となります。もし親委員会で意見が出て対応が必要になった場合には、その際に御相談させていただきます。報告書が出来上がりましたら、PMDAのWebサイトに掲載いたします。掲載後にこの報告書の英語版を作るために英訳を外注させていただき、先生方に英文の内容を御確認いただきます。御確認いただくのは、2月頃になる見通しです。それを基にその後の論文の執筆などの作業をしていただくことになろうかと思います。

○高倉部会長 ありがとうございます。このような流れで、親委員会に行って、報告書の英訳で英文に論文化していくということになります。この論文を作成するときには、また皆さんの御意見を伺うことが出てくるかもしれませんが、そのときには適宜Web会議を設定していただくかもしれませんが、その折には、どうぞよろしくお願いいたします。

<閉会>

○高倉部会長 今日は非常に短時間で終わりそうです。全体を通じて何か御質問がございましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

これまでこの報告書(案)の取りまとめに当たり、御尽力いただいたWGの委員の先生方、専門部会委員の先生方にお礼を申し上げまして、このエクソソーム専門部会を終了とさせていただきます。皆様、本当にどうもありがとうございました。