

2024年6月14日

第95回再生医療等評価部会

令和6年6月14日

資料1 - 1



細胞外小胞等の臨床応用に 関するガイドンス

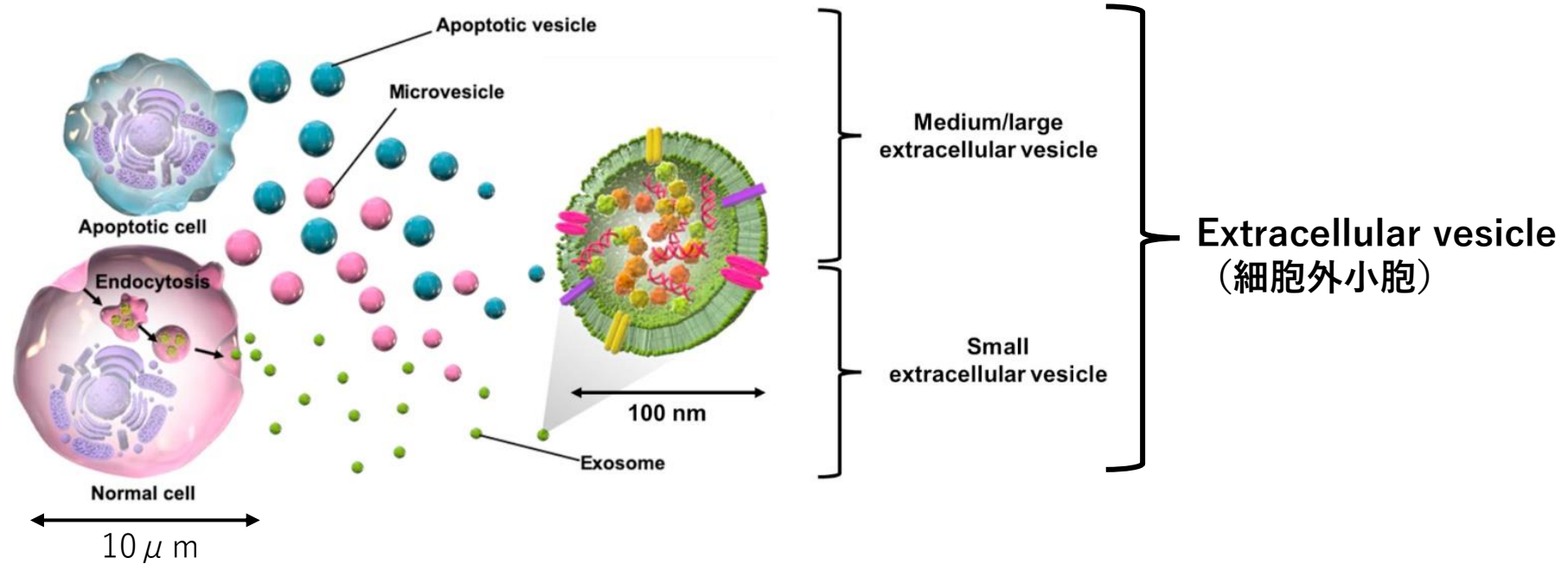
日本再生医療学会 理事長

岡野 栄之

慶應義塾大学 教授

慶應義塾大学再生医療リサーチセンター長

細胞外小胞、エクソソームとは何か



Tsuchiya A, Terai S et al. Regen Ther. 2022 May 19;21:19-24.を改変

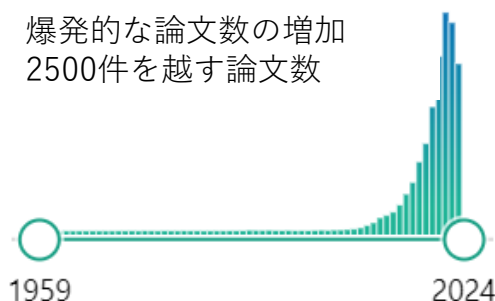
細胞外小胞（EVs: Extracellular Vesicles）とは、細胞が分泌する物質で、組織の再生を促す成長因子や細胞間の情報伝達物質を含んだエクソソーム(Exosome)などからなるもの。細胞外小胞は細胞間コミュニケーションに重要な役割を担っており、様々な疾患への応用が期待されている。

細胞外小胞の治療及びその関連技術は急速に進歩



PubMedにて
“Extracellular Vesicle” “Therapy”で検索

爆発的な論文数の増加
2500件を越す論文数



ClinicalTrials.gov に登録されたEV関係の現時点の臨床試験数（2023年10月30日現在）

- Early Phase 1 8 trials
- Phase 1 48 trials
- phase 1/2 22 trials
- phase 2 10 trials
- Phase 2/3 4 trials
- Phase 3 1 trial
- Total 93 trials

わが国でのEV治療は、自由診療が殆どであり、安確法の対象となっていないため、現在の実施件数の把握は困難である。

2022 年に約 2億米ドルと評価。市場は、予測期間中に約 30% の CAGR で成長し、2035 年までに約 45億米ドルに達すると予測



SDKI社ホームページより

人にエクソソーム等を投与した後期フェーズ臨床試験 (2023年10月30日現在、clinicaltrials.gov)



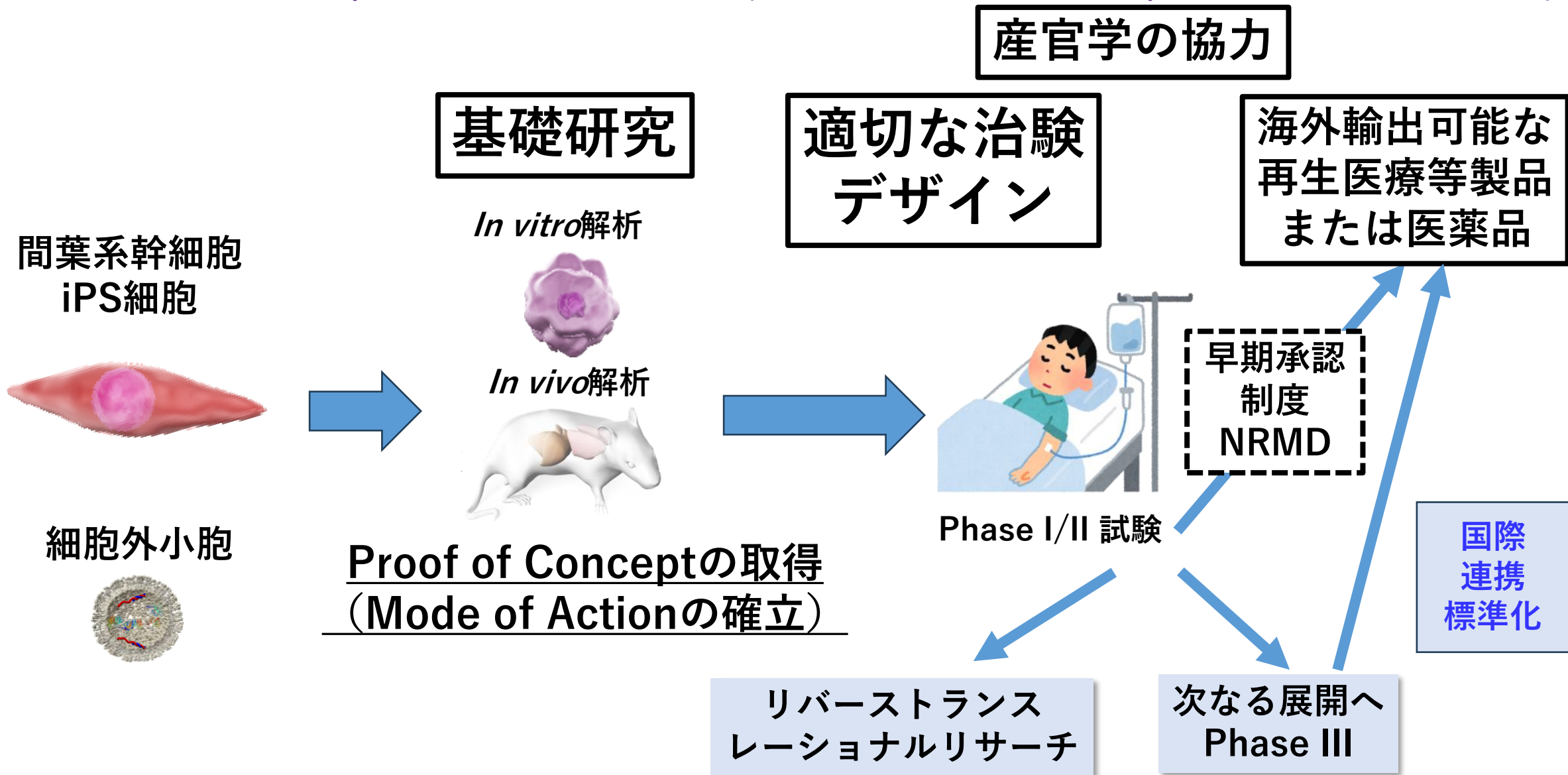
• Phase 2/3

- **Efficacy and Safety of EXOSOME-MSC Therapy to Reduce Hyper-inflammation In Moderate COVID-19 Patients** : 中等度COVID-19患者におけるEXOSOME-MSC療法による炎症亢進抑制の有効性と安全性の評価
- **Effect of Microvesicles and Exosomes Therapy on β -cell Mass in Type I Diabetes Mellitus (T1DM)** | 型糖尿病 (T1DM) の β 細胞量に対するマイクロベシクルとエクソソーム療法の効果の評価
- **The Effect of Stem Cells and Stem Cell Exosomes on Visual Functions in Patients With Retinitis Pigmentosa**
幹細胞と幹細胞エクソソームが網膜色素変性症患者の視覚機能に及ぼす影響の評価
- **Use of Autologous Plasma Rich in Platelets and Extracellular Vesicles in the Surgical Treatment of Chronic Middle Ear Infections**
慢性中耳炎の外科的治療における血小板と細胞外小胞を豊富に含む自己血漿の使用による臨床試験

• Phase 3

- **Extracellular Vesicle Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (EXTINGUISH ARDS)**
急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) (EXTINGUISH ARDS) に対する細胞外小胞治療による臨床試験

最適な細胞外小胞治療の開発のために



世界的にクリニックでの安易な投与が問題視されている



RESEARCH

Open Access



Uncovering the gray zone: mapping the global landscape of direct-to-consumer businesses offering interventions based on secretomes, extracellular vesicles, and exosomes

Atiyeh Asadpour¹, Badrul Hisham Yahaya², Katrina Bicknell³, Graeme S. Cottrell⁴ and Darius Widera^{1*} 

Asadpour et al. Stem Cell Research & Therapy (2023) 14:111

(論文より)

As a result, multiple businesses and private clinics have now started to exploit this situation and are offering secretome-based interventions **despite the lack of supporting data. This poses significant risks for the patients and could lead to a credibility crisis in the field.**

→クリニック等での安易な使用は大きなリスクで有り、この分野の信用性を失ってしまう。

We conclude that such business activity requires **tight regulations and monitoring by the respective national regulatory bodies** to prevent patients from being conned and more importantly from being put at risk.

→このようなビジネス活動には、患者が騙されたり、より重要なリスクを負うことを防ぐために、各国の規制機関による厳格な規制と監視が必要である。

投与の可能性がある我が国の市中医療機関件数 188件 (2023年11月6日現在、検索にDuckDuckGoを利用)

分析対象：1556件

「エクソソーム注射」/「エクソソーム」and「注射」/「エクソソーム点滴」/「エクソソーム」and「点滴」/「エクソソーム注入」/「エクソソーム」and「注入」/「エクソソーム療法」で検索、

- 複数の病院やクリニックをまとめて紹介・宣伝するポータルサイトは調査対象外。
- 点鼻/点眼は除外、ダーマペンを含めた
- 検索結果から得られたURLのページ内でエクソソームを体内に注入していることが確認できない場合、調査対象外とした(病院の公式サイトだったとしてもそれ以外のページは確認していない)

日本再生医療学会エクソソーム等の調整・治療に対する考え方



委員長 紀ノ岡正博 教授 大阪大学
委員 落谷孝広 教授 東京医科大学
委員 佐藤陽治 先生 国立医薬品食品衛生研究所
委員 中村憲正 招聘教授 大阪大学
委員 寺井崇二 教授 新潟大学
委員 斎藤充弘 先生 大阪大学
委員 本間康弘 先生 順天堂大学
委員 堀口一樹 先生 大阪大学
委員 土屋淳紀 先生 新潟大学

オブザーバー：

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医政局研究開発振興課

一つ目の立場：
法・調製（製造）工程・安全性
があるものの推進

二つ目の立場：懸念



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Regenerative Therapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/reth>

Review

Basic points to consider regarding the preparation of extracellular vesicles and their clinical applications in Japan

Atsunori Tsuchiya^a, Shuji Terai^{a,*}, Ikki Horiguchi^b, Yasuhiro Homma^c, Atsuhiro Saito^b, Norimasa Nakamura^{d,e,f}, Yoji Sato^g, Takahiro Ochiya^h, Masahiro Kino-oka^{b,**}, Working Group of Attitudes for Preparation and Treatment of Exosomes of Japanese Society of Regenerative Medicine

日本からの初めてのPosition Paper

細胞外小胞等の治療に向けて



JSRM

PMDA



Contents lists available at ScienceDirect

Regenerative Therapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/reth>

Review

Basic points to consider regarding the preparation of extracellular vesicles and their clinical applications in Japan

Atsunori Tsuchiya^a, Shuji Terai^{a,*}, Ikki Horiguchi^b, Yasuhiro Homma^c, Atsuhiro Saito^b, Norimasa Nakamura^{d,e,f}, Yoji Sato^g, Takahiro Ochiya^h, Masahiro Kino-oka^{b,**}, Working Group of Attitudes for Preparation and Treatment of Exosomes of Japanese Society of Regenerative Medicine

Tsuchiya et al. Regen Ther. 2022 May 19;21:19-24.

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

2023年1月17日

目次

1. Introduction.....	2
1.1 細胞外小胞(EV)とは.....	2
1.2 EVの構成分子.....	2
1.3 EVを用いた治療用製剤の開発.....	3
1.4 開発における問題点.....	4
2. 製法開発と品質特性解析.....	6
2.1 セルバンクの構築とその特性解析.....	6
2.2 EV製剤の製造方法.....	9
2.3 EV特有の品質特性解析.....	11
2.4 EVに混入するウイルス等の感染因子に対する安全性評価 — 製法工程を俯瞰した対策.....	14
3. 非臨床試験.....	17
3.1 薬物動態.....	17
3.2 薬理試験.....	20
3.3 非臨床安全性試験.....	20
4. 臨床開発.....	24
4.1 PK/PDや有効性の評価.....	24
4.2 アレルギーや拒絶反応などの好ましくない免疫反応.....	25
4.3 ヒト初回投与試験の試験計画.....	26

エビデンスに基づく適切な治療体制を目指している



2023 年 10 月 27 日

再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直しに関する提言

再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号。以下「再生医療等安全性確保法」という。）は、その附則第 2 条で「政府は、この法律の施行後五年以内に、この法律の施行の状況、再生医療等を取り巻く状況の変化等を勘案し、この法律の規定に検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずる」ことを規定している。令和 4 年 6 月 3 日に厚生科学審議会再生医療等評価部会によって「再生医療等安全性確保法施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ」（以下「とりまとめ」という。）が提出されている。一般的にエクソソームを含む細胞外小胞（Extracellular Vesicles: EVs）（広義には培養上清も含む）について、急速な勢いで発展する再生・細胞治療の現状を鑑み、EVs を今回の見直しの対象とし、再生医療等安全性確保法の対象とすることを提言する。

本会では、今後進むエクソソーム治療の健全な発展のため、2021 年 3 月 10 日に「エクソソームの調製、治療に関する考え方」を発表し、また、その英文版の Position Paper を Regen Ther. 2022 May 19;21:19-24. PMID: PMC9127121. に発表してきた。その中では、原材料になる細胞の確保、細胞からエクソソームの抽出方法の標準化、また安全性、有効性確保の上でのリスクの明確化、制度からなる科学的な治療の根拠を下にした法規制の整備の重要性を提言してきた。

「とりまとめ」は 2020 年度に実施された厚生労働省特別研究班「再生医療等安全性確保法における再生医療等のリスク分類・法の適用除外範囲の見直しに資する研究」（以下「見直し研究」という。）での議論が基盤となっている。今回、本提言を作成するにあたって、現時点で当学会における EVs の議論を基盤として「見直し研究」の検討を行った。

まず、EVs が再生医療等安全性確保法の対象として検討するに値するかという点について、「見直し研究」においては「細胞」ではなく「細胞断片」として整理され、細胞加工物という概念には当てはまらないこと、また、EVs は最終的なヒトへの投与の際の投与物としての概念が、現状においては確定的に定義付けできるわけではないと結論づけている。

EVs が持つ表面抗原の状態などから鑑みて、細胞断片として取り扱うことは妥当性があるが、細胞が産生する抗体医薬のように最終製品は一意に定まらず、産生細胞の起源や培養条件といった由来細胞の持つ特性とリンクする形で性質の差となって現れることが理解されてきている。また現在 EVs 製品の多くは、標準化された取り扱いが確立しない中で、バイアルなどに封入されて出荷されたのち、各医療施設において生理食塩水などで懸濁し、注射や点滴などの剤形での投与が一般的となっている。こうしたことから、EVs は再生医療等安全性確保法第二条 4 で「人又は動物の細胞に培養その他の加工を施すこと」と規定される細胞加工物の範疇として扱うことが可能であると考えられる。



令和 5 年 1 2 月 2 5 日

細胞外小胞を用いた医療行為に対する日本細胞外小胞学会の見解

要点

1. 令和 5 年 12 月時点で、エクソソームを含む細胞外小胞(Extracellular vesicles: EV)を用いた医療行為(自由診療および臨床研究)において、その有効性については臨床研究レベルでの評価は完了していない。
2. 臨床現場での EV 製剤に関しては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）の下、厳正な審査が行われるべきである。

見解と提言

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、EV の医薬品開発に向けて、科学委員会の下に“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”を設置しました。同委員会は、EV 研究に基づいた治療用製剤を開発される方々へ向け、品質・安全性等の考慮事項を 1 年以上に渡り検討し、「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）として公開しています(<https://www.pmda.go.jp/files/000249829.pdf>)。この検討が行われた背景には、国内外において、EV 研究に基づいた治療用製剤の開発や臨床試験などが実施され始めていることが挙げられます。PMDA が EV 研究に基づいた治療用製剤の開発時における留意点としてレギュラトリーサイエンスの観点からまとめた内容について、本学会も支持し、1 日でも早く臨床現場において、EV 製剤が役に立つことを願っております。

一方で、危惧される点もあります。近年、“エクソソーム(EV)療法”や“エクソソーム(EV)製品”などと謳い、医療行為（主に自由診療）が行われておりますが、現時点では、これらの有効性はもとより安全性についても科学的根拠が十分に評価されているものは存在しません。さらに、このような製品はドナーから提供された間葉系幹細胞などの細胞培養上清液です。「細胞培養上清液」を用いた基礎研究では確かに様々な生理活性が確認されており、新たな医薬品開発に繋がること期待されていますが、その有効成分は EV とは限らず、サイトカインなどの細胞分泌因子である可能性もあります(Fernández-Francos S et al., Int J Mol Sci., 3576, 2021.)。そもそも、流通している細胞培養上清液は研究用の試薬であり、医薬品として流通しているものではないことを理解しておく必要があります。

上記の PMDA 報告書にも記載のとおり（報告書 9 頁）、EV の精製過程を経ない培養上清そのものは EV 製剤には該当せず、EV 製剤を医薬品として製造する場合は可能な限り

細胞外小胞等の臨床応用ガイダンス策定WG



●メンバー（敬称略）

委員長

寺井崇二（新潟大学）

委員

阿曾沼元博（滉志会・順天堂大学）

落谷孝広（東京医科大学、日本細胞外小胞学会理事長）

紀ノ岡正博（大阪大学）

佐藤陽治（国立医薬品食品衛生研究所）

高橋有己（京都大学）

飛田護邦（順天堂大学）

星野歩子（東京大学）

書記

土屋淳紀（新潟大学）

オブザーバー

岡田 潔（大阪大学）

厚生労働省医政局研究開発政策課

●設置日：2023年12月6日

“細胞外小胞等”の臨床応用へのガイドンスWG



現在の状況において安全な細胞外小胞治療の臨床応用へのチェック項目
(細胞源等も踏まえた品質評価)

細胞外小胞治療の効果検討のための適切な
Functional Assay (Mode of action) の検証のために必要な項目



リスクプロファイリング
調製（製造）工程・品質
チェック項目
効果検証

2024年4月30日

座長	寺井崇二
メンバー	阿曾沼元博
	落谷孝広
	紀ノ岡正博
	佐藤陽治
	高橋有己
	飛田護邦
	星野歩子
書記	土屋淳紀
オブザーバー	岡田 潔

一般社団法人日本再生医療学会
協力：日本細胞外小胞学会

<https://www.jsrm.jp/news/news-14993/>

2024年4月30日公開

“細胞外小胞等”の臨床応用へのガイダンス



ガイドライン作成に至った現状

1. リスク・プロファイリング

- 1-1. リスク・プロファイリングの概要
- 1-2. リスク・プロファイリングの方法

2. 調製(製造)工程・品質

- 2-1. 調製(製造)におけるリスクについて
- 2-2. 調製(製造)製造における基本的な考え方

3. EV調製物のチェック項目並びに効果検証

- 3-1. 調製物(製品)の規格として一般的に設定される項目とその評価
- 3-2. 対象疾患および調製(製造)方法ごとにCQAとして設定される項目とその評価

重要項目のまとめ（リスク・プロファイリング）



現状確認項目

EVsを医師または歯科医師の指示の下に調製（製造）しこれらの所属する医療機関の患者に施用する医療行為は、国内では「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（安確法）の対象外とされており、特定認定再生医療等委員会や認定再生医療等委員会の審査を受けることはない。したがって、薬事未承認のEV療法を提供する医師または歯科医師は、本ガイドラインに示すように、臨床投与されるEVs（EV調製物）の品質及びリスクのプロファイルに関して自ら十分に理解した上で、EVs（EV調製物）を用いることの科学的妥当性と患者への安全性の確保に努めなければならない。

推奨項目

リスクと危険因子の特定ならびにこれらの低減策の検討は、EV療法の開発早期から実施すべきである。一般に、EV調製物のリスクは薬機法の下で開発されるバイオ医薬品と大きく変わるところはない。特定のリスクに関与する可能性のある危険因子は様々な段階、例えば、最終製品としてのEV調製物の特性や組成、原料調達、調製工程（製造工程）、輸送、保管、非臨床評価、臨床評価、臨床投与方法、臨床適用現場でのEV調製物の取扱い、などに存在している可能性がある。なお、EVsは複雑で不均質・不均一であるため、認識しうる品質特性をすべて列挙したとしても、製品の有効性や安全性を阻害する危険因子に関連する重要品質特性（CQA）をすべて特定・管理することが困難なことにも留意しておく必要がある。

推奨項目

EV療法のリスクマネジメントでは、有害事象発生時の原因究明のために検体（例えば、臨床利用されたものと同じロットのEV調製物や生物由来原料）および調製（製造）・投与記録を保管することが重要になる。

重要項目のまとめ（製造工程・品質）



推奨項目

原料・材料の段階から一貫して、工程中の無菌操作ならびに種々の成分の混入防止策を必要とする。また、製造に用いられる細胞の状態が変化しやすく、その細胞から放出されるEVsの品質・有効性・安全性も調製工程（製造工程）によって大きく影響を受けるため、工程の管理が重要である。

推奨項目

EV調製物の品質・有効性・安全性確保のためには、再生医療等安全性確保法下の再生医療等提供基準及び医薬品医療機器等法（薬機法）下の再生医療等製品（細胞加工製品）の品質管理・製造管理基準に準じた品質管理・調製管理（製造管理）を実施するべきである。

重要項目のまとめ (EVsのチェック項目並びに効果検証)



推奨項目

(1) EVsとしての形状・サイズを有する粒子が存在すること、(2) EVマーカー分子が存在することの証明の2つが必要である。

推奨項目

動物由来成分を含まないXeno-Freeの培地を使うべきである。人工合成した血清代替物 (KnockOut Serum Replacement) 等の使用などの可能性も検討すべきである。

推奨項目

安全性または対象疾患に対する有効性と関連があると推定されるEV調製物の品質特性 (例えばEVsの含有タンパク質やmiRNA等) を重要品質特性(CQA; Critical Quality Attribute)と設定して調製工程 (製造工程) 構築時もしくは調製 (製造) 時の適切な段階で解析を実施すべきである。

推奨項目

対象疾患に対する有効性への外挿性が推定されるin vitro力価評価系または非臨床in vivo評価系を確立すべきである。

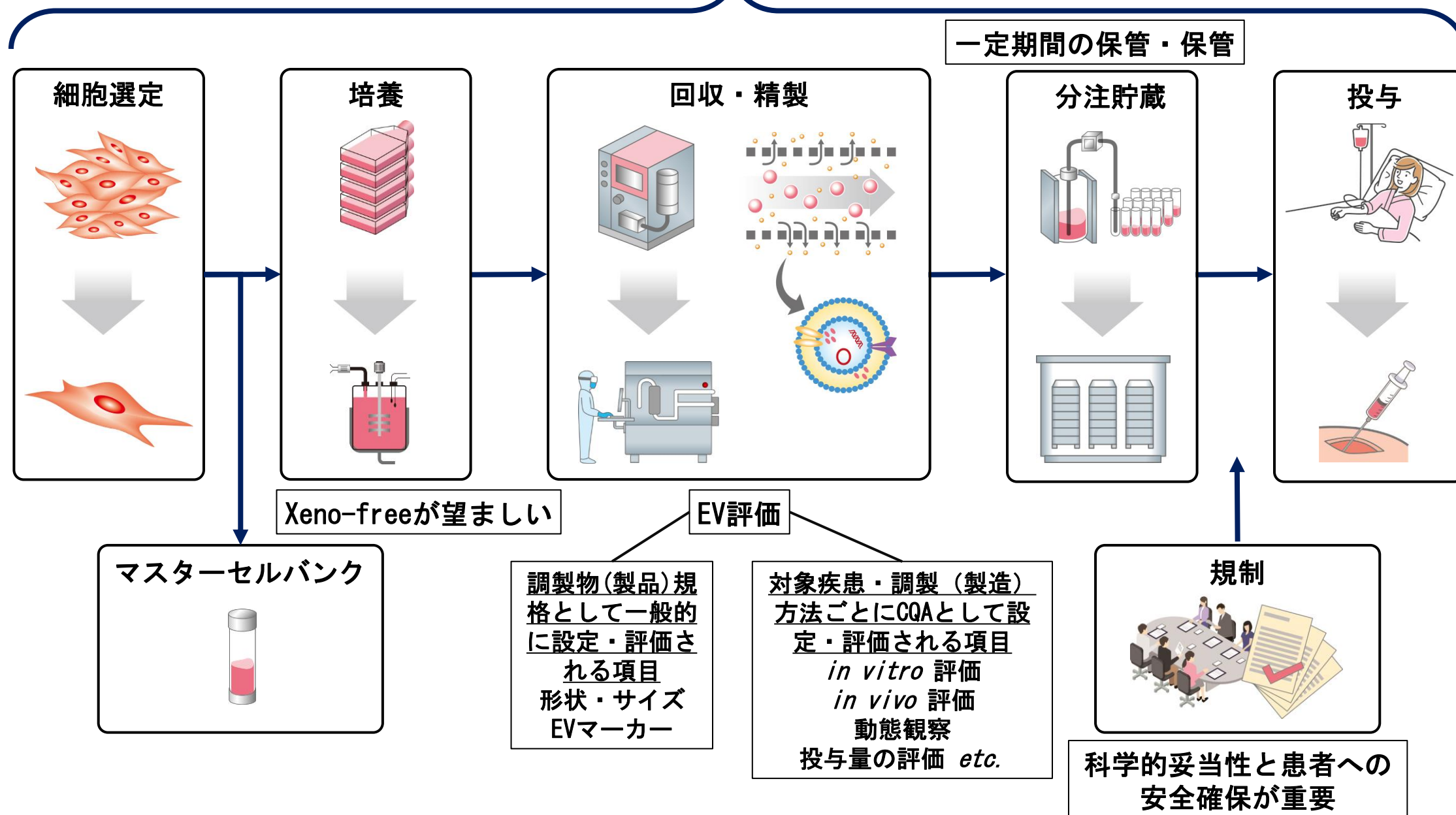
推奨項目

モデル動物において、投与されたEVsのうち、投与状況に応じて一定の割合以上が標的となる細胞、組織または臓器へ届くことが証明されていることが好ましい。

推奨項目

in vitro, *in vivo*での評価系で、EV調製物の投与量と安全性・効果の関係は十分検証されるべきである。

リスクの特定並びに品質管理・調製（製造）管理を原材料の調達から一貫して行う



利益相反（COI）に関する開示

- 日本再生医療学会では、ガイダンス策定WGと特定企業との経済的な関係につき、以下項目について各委員から利益相反状況の申告を得た。
 - A. 自己申告者自身の申告事項
 1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
 2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）
 3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
 4. 企業や営利を目的とした企業や団体より会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当・講演料などの報酬
 5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料
 6. 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費
 7. 非営利法人や公益法人からの受託研究費や研究助成費
 8. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金
 9. 企業などが提供する寄付講座
 10. その他の報酬（研究とは直接無関係な、旅行、贈答品など
 - B. 申告者の配偶者、一親等の親族、または収入・財産を共有する者の申告事項
上記Aの1～10までの10項目事項
- 対象期間は、2023年1月～2023年12月とし、利益相反の扱いに関しては、本会 再生医療研究の利益相反（COI）に関する細則（2020年12月14日改訂版）に従った。
- 各委員は、ガイドラインの内容と作成法について、医療・医学の専門家として科学的・医学的な公正さと透明性を担保しつつ、適正な診断と治療の補助ならびに患者のquality of lifeの向上を第一義として作業を行った。
- すべての申告事項に該当がない委員については、表末尾に記載した。

利益相反（COI）に関する開示

役割	氏名	開示項目A	開示項目B
委員長	寺井崇二	4. あすか製薬、アッヴィ合同会社、カイオムバイオサイエンス、武田薬品工業 6. クオリプス 7. 大塚製薬 ※ 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10 該当なし	該当なし
委員	紀ノ岡正博	1. Cell Exosome Therapeutics、Gaudi Clinical 6. Gaudi Clinical、澁谷工業、岩谷産業、Cell Exosome Therapeutics、藤森工業、日立製作所、日産化学、東ソー、積水化学工業、SCREEN ホールディングス、三菱重工業 8. 藤森工業 ※ 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10 該当なし	該当なし
委員	高橋有己	6. 日産化学 ※ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 該当なし	該当なし
委員	飛田護邦	1. 護國、Gaudi Clinical、Cell Exosome Therapeutics 2. Gaudi Clinical 6. Gaudi Clinical、シスメックス ※ 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 該当なし	該当なし
委員	星野歩子	4. トヨタコンポン研究所 6. 旭化成メディカル、協和キリン、トヨタコンポン研究所 ※ 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 該当なし	該当なし
書記	土屋淳紀	6. 塩野義製薬 ※ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 該当なし	該当なし

下記の委員については申告事項なし

委員：佐藤陽治、落谷孝広、阿曾沼元博

オブザーバー：岡田潔

ご清聴
ありがとうございました

本ガイダンスに関するごコメントは：
secretariat@jsrm.jp まで