



令和5年12月25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て、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を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の精製過程を経てい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

The Japanese Society for Extracellular Vesicles  
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku, Tokyo 160-0023, Japan  
Department of Molecular and Cellular Medicine,  
Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

E-mail: [organizer@jsev.jp](mailto:organizer@jsev.jp)  
Phone: +81(0)3-3342-6222(Ext6168)  
Fax: +81(0)3-6302-0265



日本細胞外小胞学会  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門内

EV のみを精製することが望ましいとされています。加えて、現状の技術では EV を単離することは困難であることも付記されています。

しかし、エクソソーム (EV) というワードが一人歩きし、“エクソソーム(EV)療法”や“エクソソーム (EV) 製品”などと称して販売され、医療現場で使用されている実態が見受けられます。細胞培養上清液やそれに基づく粗精製物を EV 治療用製剤、EV 製品と称することは、当該細胞培養上清液の使用により、あたかも確実に EV の効果を享受できるかのような誤解を生むことになりかねません。ひいては、適切な情報提供がなされていないことで、このような医療行為を受ける患者さんが判断を誤り、不利益を被ることことも予想されます。

EV は細胞に由来するものの、細胞断片ではなく、細胞から特定の合成経路を経て生成され、分泌される成分であり、生きた細胞とは違う性質、特徴を有しています(Lötvall J, et al., J Extracell Vesicles. 26913, 2014., Théry C, et al., J Extracell Vesicles. 1535750, 2018.)。したがって、EV 製剤は細胞治療ではなく、モノクロナール抗体医薬品のような生物学的製剤に分類される医薬品と考えられます。ただし、EVs は多様な分子群から構成されており、単一の分子ではないため、サイトカイン類や抗体医薬品とは異なり、均一な最終製品とすることが難しいという懸念点があります。EV 製剤を真の医薬品として人々の健康に役立たせるには、高純度に精製した EV を製剤化しなければならないことを理解しておく必要がある一方で、その精製法や品質評価などの科学・技術が整っていないのが現状です。また、他家での製剤は免疫の問題もあることも認識しなければなりません(Lohan P, et al., Front Immunol., 1626, 2017., Gouveia de Andrade AV, et al., Stem Cells Dev., 24(11):1374-6, 2015., Lener T, et al., J Extracell Vesicles, 30087, 2015.)。

本学会は、このような特性や懸念点を考慮し、臨床現場で用いる EV の医薬品製造には Good Manufacturing Practice (GMP) グレードの厳正な製造過程や品質管理が必要であり、EVs の特性理解を深めることや技術の発展が急務であると認識しています。PMDA のみならず、すでに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が EV 医薬品の品質管理に関する研究班を立ち上げて支援していることなどから、欧米諸国と同様に、我が国においても EV 製剤が医薬品であることは産官学を通じて共通認識と考えられます。すなわち、EV 製剤は、薬機法に基づいて厳正な審査を通過したものだけが、臨床の現場に届けられるべきです。

医薬品としての審査を通過せずに、製剤 (製品) として世に出てきてものが、安全性の問題を生じた場合や、EV が持つ本来の効力を十分に発揮できなかった場合には、EV が持つ患者さんの健康回復に役立つ可能性そのものを潰してしまう恐れがあります。患者さんに不適切な製剤 (製品) が使用されることを排除し、EV 研究者が積み重ねてきた科学的知識・成果に基づく適切な製剤が届くようにするために、規制を含めた環境整備が必要だと考え

The Japanese Society for Extracellular Vesicles  
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku, Tokyo 160-0023, Japan  
Department of Molecular and Cellular Medicine,  
Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

E-mail: [organizer@jsev.jp](mailto:organizer@jsev.jp)  
Phone: +81(0)3-3342-6222(Ext6168)  
Fax: +81(0)3-6302-0265



日本細胞外小胞学会  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門内

ています。

本会は 2011 年に国際細胞外小胞学会 (International Society for Extracellular Vesicles: ISEV)) が設立されたのを受け、国際的に EV 研究が加速する中、日本における EV 研究が世界に遅れを取らないよう 2014 年に設立されました。EV をキーワードとして活動する研究者たちの情報発信・共有の場を創出することは、EV 研究の発展のため極めて重要なことと考えます。それから 10 年余、日本の EV 研究進展に貢献してきており、引き続き、ISEV などの世界的学術団体と連携しながら EV 研究を推進し、EV が持つ治療効果の提示や品質管理などに関する技術の構築、基準の制定や普及に務めます。

日本細胞外小胞学会  
理事長 落谷孝広  
理事一同