

検討テーマの概要

① テーマ	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
② 概要	EV の医療応用は (1) 治療標的 (2) 疾患バイオマーカー (3) DDS 素材 (4) EV 自体の治療用製剤としての開発が考えられているが、その応用にあって品質の恒常性について考え方を整理する必要性が最も高いと思われる (4) について焦点をあて、審査における留意点をまとめる。
③ 背景と問題点	<p>エクソソームをはじめとする EV*は、由来する細胞の細胞膜を反映した膜表面の免疫関連分子、接着分子等のタンパク質や糖鎖、膜構成脂質の組成により細胞への親和性が変化し、細胞や組織への結合特異性や指向性が生じると考えられている。</p> <p>EV 内部にはタンパク質 (酵素、成長因子、サイトカイン等)、mRNA、マイクロ RNA、DNA 等の核酸、脂質、各種代謝物等の様々な分子が含まれ、その一部は由来する細胞に特異的である。また、EV はこれらを介して細胞間情報伝達を担い、免疫系、神経系等の生体機能、血管新生、細胞の増殖や分化、組織再生、がん細胞の微小環境構築等の疾患進行の制御に関与する可能性が示された。組織修復を担うことから再生医療への応用が期待される間葉系幹細胞 (MSC) のパラクライン効果の一部は EV に由来することから、骨髄、脂肪、臍帯由来 MSC の EV が、細胞を用いない次世代の治療ツールとして注目を集めている。</p> <p>このような背景から米国では骨髄 MSC 由来 EV を表皮水疱症に投与する Phase I/IIa、中等症から重症の急性呼吸促進症候群を伴う COVID-19 感染症に対する Phase II といった臨床試験が実施され、国内においても臨床応用を目指した関連研究について開発が進んでいる。</p> <p>EV は粒子径、形成機構、構成分子の違いにより他の小胞体と分類されるが、その定義は明確化されておらず、分離・精製や特性解析の手法も確立していない。<u>ウイルス安全性や、EV の不均質性 (heterogeneity) をふまえた品質の確保、生産工程管理及び非臨床安全性の評価の考え方について検討が必要と考えられる。</u></p> <p>*エクソソームは、種々の細胞から分泌される直径 40~150 nm 程度の脂質二重膜構造を持つ小胞。血液、唾液、尿、脳脊髄液等の体液や細胞培養液中に存在する。細胞外小胞 (extracellular vesicles ; EV) の一種。</p>