

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

専門部会長 高倉 喜信

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 委員名簿

- 秋吉 一成 京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻 生体機能高分子研究室 教授
- 石井 明子 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
- 一木 隆範 東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 教授
- 岡田 義昭 埼玉医科大学医学部 輸血・細胞移植部 准教授
- 黒田 雅彦 東京医科大学 分子病理学分野 主任教授
- 瀬尾 尚宏 三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学 /
複合的がん免疫療法センター 特任講師
- ◎ 高倉 喜信 京都大学大学院薬学研究科 病態情報薬学分野 教授
- 武内 敏秀 近畿大学 ライフサイエンス研究所 / 医学部脳神経内科 特任講師
- 華山 力成 金沢大学 ナノ生命科学研究所 / 医薬保健研究域 医学系 教授
- 樋田 京子 北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室 教授
- 二木 史朗 京都大学化学研究所 生体機能設計化学研究領域 教授
- 三浦 康生 藤田医科大学医学部 輸血細胞治療科 教授
- 山口 照英 日本薬科大学 客員教授
- 吉岡 祐亮 東京医科大学医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 講師

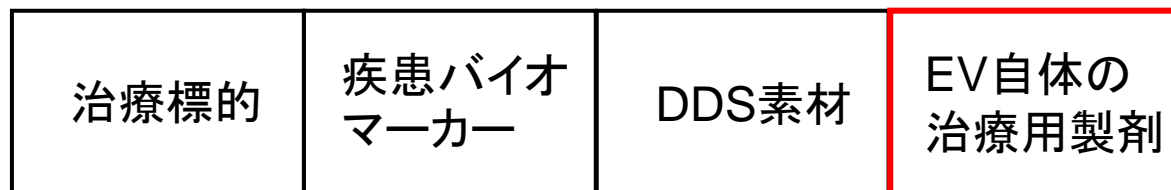
専門部会設置の背景と目的

背景(エクソソームを含む細胞外小胞(EV)研究の進展)

- エクソソームを含む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。
- 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。
- 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。
- EVはこれら組織修復を担い、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。

米国: 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迫症候群を伴うCOVID-19感染症に対するPhase II
国内: 臨床応用を目指した関連研究

医療応用として



開発・評価において品質恒常性の考え方の整理が最も必要なので
審査における留意点をまとめる。

背景（従前の技術との不連続性）

- 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、医薬品レベルでの分離・精製技術や特性解析の手法が十分に確立していない。
- 新規のモダリティとして、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。（EVの調製キットはウイルス精製に用いることができる⇒ウイルス汚染リスク及び濃縮される可能性）
- 医薬品出発原材料としての細胞バンク化やバンクでの特性評価、製法管理、製剤の品質等の評価も含め、エクソソーム研究の俯瞰をした上で、整理が必要である。（細胞バンクが出発原料。ここからGMP管理下）

本専門部会の目的

EV研究を利用した医薬品開発を俯瞰し、課題を抽出することにより

- 現状の学問的なレビューではなく、医薬品開発に役立つ留意事項をまとめる
- 開発者への情報提供・PMDAにおける審査に資することを目的とする。



想定する読者

検討の方向性として、

- 本専門部会の報告書が対象とするEV開発医薬品の範囲
- 製造法の特性を踏まえた上で、評価における考慮事項をまとめることを目指す
- 臨床試験段階の考慮事項はどのようなものか
- EV研究を利用した製剤開発におけるリスク評価の考え方を整理

生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析(ICHQ5D)を念頭においた申請資料

原薬	
性状	細胞基材の起源、履歴及びその調製。製品の生物活性(力価)の指標
特性評価	原薬の同一性、力価、品質及び純度保証のための許容限度値と分析法
製造方法	原材料、セルバンク、細胞増殖とハーベスト条件、精製、工程内試験
原薬の規格	同一性、純度、微生物バイオバーデン/汚染、力価、力価を予測する生化学・物理的測定値
製剤	
組成	原薬とその他有効成分を含む製剤中の成分リスト
製造	製剤設計と製法
製剤規格	確認試験、力価*、力価の定量、純度、微生物バイオバーデン又は無菌試験等
安定性	原薬及び製剤が予定する試験期間を通して化学的及び物理的許容限度の範囲内にあることを示すため、安定性データが必要
非臨床情報	
臨床情報	

出発原材料やGMPの対象となる範囲などを想定して、開発ステージの課題と分けて記載

目次(案)

1. Introduction

- 1.1 細胞外小胞とは？
- 1.2 EV内包物
- 1.3 EVを用いた治療製剤の開発
- 1.4 開発における問題点

2. 製法開発と品質特性解析

- 2.1 セルバンクの構築とその特性解析
- 2.2 EV治療薬における細胞培養法とEV製造・精製
- 2.3 EV特有の品質特性解析
- 2.4 EVの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

3. 非臨床試験

- 3.1 薬物動態(評価法)
- 3.2 POC・薬理試験(マウス・大型動物→ヒトへの適用、microRNAが違うなど)
- 3.3 非臨床安全性試験

4. 臨床開発

- 4.1 アレルギーや拒絶反応などの好ましくない免疫反応
- 4.2 PK/PDや有効性の評価
- 4.3 ヒト初回投与試験の試験計画

2021年12月17日開催第40回科学委員会の専門部会活動報告に対する意見

意見	対応状況
<p>特定の臓器にもっていくターゲティング(どのような分子がその標的、ターゲット組織に連れていくのか、オフターゲットというか、違う組織にいったしまったとき)、組織選択性について</p>	<p>生体内分布について記載</p>
<p>自家、他家の区別、後者の場合、例えば、血液だったら血液型、あるいはHLAとか</p>	<p>自己・同種(他家)・HLAについて記載</p>
<p>MSCなどはその作用機序が極めて複雑で、どんな小分子やら、タンパク質性、脂質性、それから、いろいろな種類の細胞とインタラクションがあるが、EVだけにしてしまうと、果たしてMSCの作用全体を反映できるようなものになるのかどうか</p>	<p>目的とする生物活性(有効性)に必要な成分(活性成分)を明らかにすることを記載</p>
<p>従来のMSCの開発のときには、小動物で得られた結果というのは、必ずしもヒトの場合に外挿することはできない場合もありましたので、このEVを製品として開発する場合に、例えば、大動物を使った実験が必要になるかどうか</p>	<p>動物種の選択について記載</p>
<p>対象はDDSなのか治療用製剤なのか</p>	<p>主に治療用製剤</p>

スケジュール(暫定)

	候補日	内容
令和3年		
第1回専門部会	・8月4日(水)	趣旨説明、講演
第2回専門部会	・10月4日(月)	講演
第1回WG	・11月10日(水)	
親委員会(12月17日)		部会長報告
令和4年		
第3回専門部会	・1月17日(月)	報告書案の検討
第2回WG	・2月18日(金)	
親委員会(3月17日)		部会長報告
第4回専門部会	・3月30日(水)	報告書案の検討
第3回WG	・5月11日(水)	
親委員会(6月1日)		部会長報告
第5回専門部会	・6月20日(月)	報告書案の検討
第4回WG	・8月3日(水)	
第6回専門部会	・9月22日(木)	報告書最終調整
親委員会(12月23日)		親委員会へ報告書案を上程