

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

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**←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

EVs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

検討のイメージ(案)

以上の背景を踏まえ、検討の方向性として、

- 本専門部会の報告書が対象とするEVs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

EVs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してはどうか

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

専門部会の進め方(案)

検討項目(案)

EV画分にウイルスが濃縮される可能性
があるため他の製剤より念入りに

1. エクソソームの本質、何をエクソソームとして規制の中で捉えるか
2. ウイルス・細菌・真菌のような感染因子の混入による感染症伝搬
3. アレルギーや拒絶反応などの好ましくない免疫反応・製品に混入するエクソソーム等以外の成分によるオフターゲット(有害)作用
4. 品質特性(多様性)および品質のばらつき
5. 体内分布(目的外の細胞組織への分布)
6. 非臨床試験での安全性検証、投与量の設定、投与方法

製法開発・特性解析

“The process is the product.”

Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord derived mesenchymal stromal cells for clinical testing, *Cytotherapy*, 2019; 21: 581592

(案の続き)品質管理を確保した上で

非臨床試験はMode of Actionによる分類が可能か

種差	あり	miRNA→種間保存性に乏しい・配列に種差がある場合、(核酸医薬品と同様に)非臨床試験で目的とする薬効や毒性が見えない可能性もある
	なし	CD73(Tregの細胞表面酵素*)→種に依存しないメカニズムであれば、非臨床試験を適用可能か

製品のロットごとの有効性に係る品質を担保するPotency Assayの設定

- ・臨床での有効性を担保可能とする科学的根拠を分子生物学的／細胞生物学的な試験法に反映する
- ・作用機序の関連因子が製品内に適切な量で存在し、投与後に適切に機能することを製造工程上の品質管理試験に規定

* 免疫を活性化するATPを免疫抑制性のアデノシンへ変換する

検討方法(案)

- 専門部会において、委員又は委員以外からの専門家より、検討項目に資する内容について講演いただき、検討を行う。
- 部会長から、各回のトピックに関連する特定分野の委員に執筆依頼する。執筆依頼を受けた委員は適宜、文献を収集し、執筆を進め最新の知見を報告書素案に反映させる。ワーキンググループを活用する。
- 第3回以降、報告書の各素案について専門部会にて意見交換を行う。
- 第4回において専門部会で報告書全体素案の検討を行う。また、報告書素案作成過程で、専門部会で検討が必要な事項が生じた際には、執筆委員より専門部会に報告し、専門部会で必要な事項を検討する。
- 専門部会での報告書案の検討を踏まえ、最終的に専門部会で報告書案を確認し、完成させる(第6回)。

今後のスケジュール(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、進め方の検討、講演
親委員会(9月8日)		部会長報告
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)	
第5回専門部会	・6月20日(月)	報告書案の検討
親委員会(5月～6月)		部会長報告
第4回WG	・8月3日(水)	
第6回専門部会	・9月22日(木)	報告書案の検討
親委員会(9月～11月頃)		親委員会へ報告書案を上程