

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究
(英語) Regulatory Science Research on Quality and Safety Evaluation of Exosomal
Drugs

研究開発実施期間: 令和3年7月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 藤田 雄
(英語) Yu Fujita

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人慈恵大学・東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター次世代創薬研究部・准教授
(英語) Associate Professor, Department of Next Generation Drug Discovery, Research Center for
Comprehensive Medical Sciences, The Jikei University School of Medicine

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

細胞から分泌される顆粒の中でも 100nm 前後のものを特にエクソソームといい、医薬品への創薬研究が全世界で加速している。エクソソームは、細胞加工製品と製造工程の類似点が多く、安全性確保のうえでのリスクにおいて共通性が高い。また有効性の観点では、複合的な内包物を含むことから作用機序が不明確になることが予想され、その場合、有効性評価・同等性評価が困難であり、有効性の同一性保証のためには、やはり原料から製造工程、保管までの同一性の確保が必要となる。現状、エクソソーム創薬に関して、その知識の習得、安全性・有効性確保の上でのリスク、法整備に関する現状、世界の動向などの周知・理解は不十分な現状がある。エクソソームの基礎研究では世界をリードしてきた日本であるが、培養上清から EV を純度高く大量に精製し製剤化する実用化開発において、残念ながらこの分野でも世界から遅れを取り、国内で EV 製剤の製造法を確立したバイオ CMO/CDMO は現状いない。バイオ医薬品に該当するエクソソーム製剤は、再生医療等製品とは異なり現状の法制度では規制が不十分なため、安全性の担保されない粗雑な精製による幹細胞培養上清やエクソソーム治療と称した自由診療が横行し、国民の健康が脅かされている。

エクソソーム医薬品の品質規格や規制における現状の課題点は以下のように考えられる。1 点目は、品質規格の欠如である。現在、エクソソーム医薬品の品質規格に関する情報が不足しており、製造プロセスや品質管

理の基準が統一されていない。これにより、品質の一貫性が確保されず、安全性や有効性の評価が困難になっている。2点目は、製造プロセスの標準化の欠如である。エクソソームの製造に関する標準化されたプロセスがなく、現状では各製造業者や研究機関が異なる方法を使用しているため、品質のばらつきが生じる可能性が考えられる。3点目は、安全性の確保である。エクソソーム医薬品の安全性に関する定義が欠如しており。これにより、製品の安全性を確保するための適切な評価が十分に行われず、患者へのリスクが増大する可能性がある。実際に、自由診療レベルにおいてエクソソームと称する培養上清成分の治療が広がっており、安全性に関する懸念がある。さらに、4点目として有効性の評価の難しさがある。多彩な内包物を含有するエクソソーム医薬品の作用機序が複雑であるため、その有効性の評価が難しい場合がある。効果評価に関する potency assay の構築が課題となっている。最後に、規制の不統一性がある。国際的な規制調和を図るには、エクソソーム医薬品に関する国際的な規制の統一が求められています。現状の医薬品開発では、製品開発や承認が複雑化し、市場投入までの時間が長引く可能性が懸念されている。これらの課題を解決するためには、エクソソーム医薬品に関する包括的な規制フレームワークの策定や、国際的な標準化の推進が必要である。さらに、製造プロセスの標準化や品質管理の強化も重要となってくる。これらの背景から、本研究の目標は、現在開発を進めている気道上皮細胞由来エクソソームをモデルケースとして、エクソソーム医薬品の品質管理及び規格化を行い、実用化を目指した提言をまとめることである。

これまで我々は、肺線維化や老化病態、さらには ARDS に対して、気道上皮由来エクソソームが高い治療効果を示すことを明らかにしている。例えば、気道上皮由来エクソソームは、既存の抗線維化薬よりも優れた抗線維化および抗老化作用を有することが判明している。また競合品である間葉系幹細胞(MSC)由来エクソソームに比べ気道上皮細胞由来エクソソームが、ブレオマイシンマウスモデルにて優れた抗線維化(ハイドロキシプロリンの抑制)、抗老化作用(β カテニン及びp16抑制)を吸入投与で有することを発見している。本薬の mode of actions(MOAs)は、本 EV に特異的に高く内包されている6つの microRNA(miR-16, -26a, -26b, -141, -148a, -200a)が、標的遺伝子である WNT3A/5B 抑制による抗老化作用、さらに WNT5B/10B 抑制による抗線維化作用を誘導することが分かっており(Kadota & Fujita, *J Extracell Vesicles*, 2021)、本国で初めてのエクソソーム医薬品として特発性肺線維症(IPF)に対する医師主導治験実施を目標に創薬開発を推し進めている。IPF に対する現治療法として抗線維化薬ピルフェニドンとニンテダニブの2剤が承認されているが、臨床的な予後効果は乏しく、経時的な肺活量低下を抑制する程度の効果しか望めない。また光線過敏症、消化器症状、肝機能障害などの副作用の頻度が高く、生活の質を低下させるリスクがあり、特に高齢者では内服を中断せざるを得ない症例も認める。本薬剤は正常細胞を原料細胞とした、正常細胞由来成分であり、抗線維化薬のような有毒性のある事象の発生は低い。これまで、細胞の安定供給体制の構築、生原基対応臨床用培地製造、エクソソーム製造システム開発を産学連携により確立し、スケールアップ含めたエクソソーム医薬品の大量製造体制を確立してきた。国内においては未だ研究開発が立ち遅れており、国外においては数カ国の研究グループが MSC 由来エクソソームを用いた first-in-human 第1相試験を実施完了(見込み)であるが、世界的にみても具体性のある品質規格に関したガイドラインなどの国際標準化も皆無の状況である。またこれまで我々は、日本再生医療学会エクソソーム医薬品 WG の中で、将来的なエクソソーム創薬における製剤化やレギュラトリーサイエンスに関する一般指針作成を行い、2020年春に公表した。また、PMDA との面談にてエクソソーム医薬品の品質規格化に関して議論を行ってきた。さらに国際細胞外小胞学会の創薬 WG メンバーとして、エクソソーム研究者と国際的な開発状況に関して議論を行ってきた実績がある。

そこで、気道上皮細胞由来エクソソームを一つのモデルケースとして、具体的なエクソソーム医薬品の製造工程、品質管理、規格化を実施し、本研究ではこれらの結果を提言として取りまとめ(進行中)、それらを国内

外の学会で公表する。これまでのガイドラインは、エクソソーム医薬品に関する総論に過ぎず、実薬製造を例とした各論による製剤開発で、どのような製造工程パラメーターを用いたか、また不純物解析を行なったかが極めて重要となる。本研究でまとめられた提言案は、次なるエクソソーム医薬品開発の製造工程の構築に極めて有用な情報となり得る。将来的には、様々な細胞由来のエクソソーム医薬品に関する全般的な品質管理・規格ガイドライン案を専門家とともに作成し、PMDA や厚生労働省に対して提言を行い、新規モダリティの速やかな社会実装を目指す。

Extracellular vesicles, including exosomes, which are approximately 100nm in size, have gained considerable attention as important mediators of intercellular communication, being secreted by all cells. Over the past few years, there has been a global acceleration in pharmaceutical research aimed at leveraging exosomes for drug development. Exosome-based pharmaceuticals share numerous similarities with cell-based products in terms of manufacturing processes, thus posing similar risks in ensuring safety. From an effectiveness standpoint, their complex cargo, comprising various molecules such as microRNAs and proteins, often renders their mechanisms of action unclear. This ambiguity complicates the assessment of efficacy and equivalence, necessitating the assurance of consistency from raw materials through manufacturing processes to storage.

Despite the growing interest in exosome-based therapeutics, there remains insufficient understanding and awareness regarding their acquisition, safety, efficacy assurance, regulatory frameworks, and global trends. Nevertheless, our studies have demonstrated promising therapeutic effects of inhaled therapy utilizing airway epithelial cell-derived exosomes for conditions such as pulmonary fibrosis, aging-related pathologies, and acute respiratory distress syndrome (ARDS). The mode of action of these therapeutics has been attributed to various specific microRNAs encapsulated within the exosomes. In terms of manufacturing exosomes, collaborative efforts involving multiple companies have facilitated the implementation of large-scale production through the utilization of a circulating tangential flow filtration system to enhance concentration and recovery of exosomes from large volumes of culture supernatant.

The primary objective of this research is to establish quality control and standardization measures for exosome-based therapeutics, using airway epithelial cell-derived exosomes as a model case, with the ultimate goal of practical implementation. By addressing the challenges in exosome-based pharmaceutical development, particularly from the perspective of regulatory harmonization, it is expected that recommendations stemming from this research will accelerate the development of exosome-based therapeutics. Furthermore, future efforts may involve collaborating with experts to develop comprehensive quality management and standardization guidelines for various cell-derived exosome therapeutics. These guidelines would be proposed to regulatory bodies such as the PMDA and the Ministry of Health, Labour and Welfare, aiming for swift societal implementation.