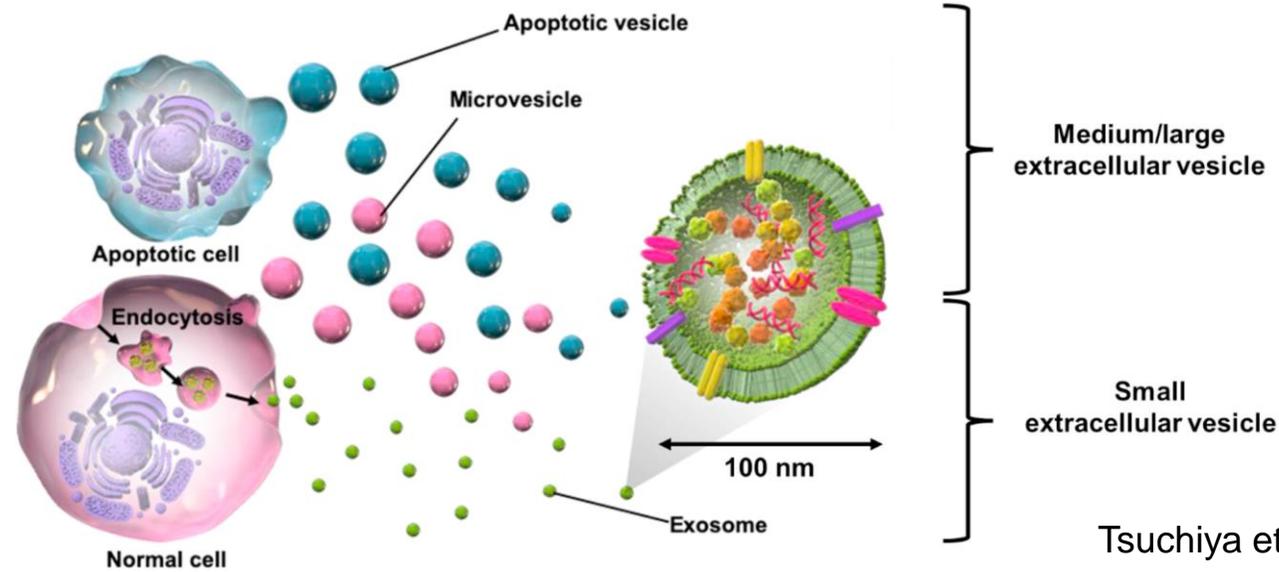


エクソソーム等に対する 日本再生医療学会からの提言

2023年11月10日

一般社団法人日本再生医療学会理事長 岡野栄之

細胞外小胞とは何か

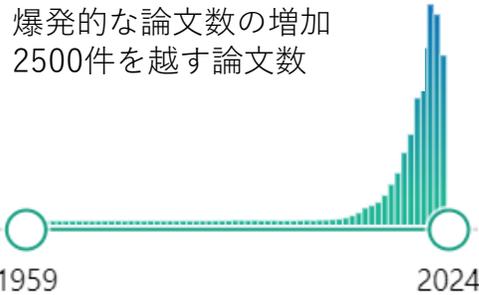


Tsuchiya et al. Regen Ther. 2022 May 19;21:19-24.

- 細胞外小胞 (EVs: Extracellular Vesicles) とは、細胞が分泌する物質で、組織の再生を促す成長因子や細胞間の情報伝達物質を含んだエクソソームなどからなるもの。エクソソームは細胞間コミュニケーションに重要な役割を担っており、様々な疾患への応用が期待されている
- EVsは、再生医療等で用いられている細胞加工物と類似の効果を持つ成長因子等による治療効果を図るものであるが、同時に主に細胞から調製されるという点において細胞加工物と類似のリスクを有しており、交差汚染管理が不十分な場合などに敗血症等重篤な事故を引き起こす可能性がある。
- 再生医療等安全性確保法の制定時にはEVsによる治療自体がほぼ認知されておらず、これらを同法の規制対象とするには至らなかった。しかしながら現在は「届出不要で開始可能な手軽な自由診療」として喧伝され、広くクリニック等(特にアンチエイジング)に導入されている。

細胞外小胞の治療及びその関連技術は急速に進歩

PubMedにて
“Extracellular Vesicle” “Therapy”で検索



2022年に約2億米ドルと評価。市場は、予測期間中に約30%のCAGRで成長し、2035年までに約45億米ドルに達すると予測

ClinicalTrials.govに登録されたEV関係の現時点の臨床試験数（2023年10月30日現在）

- Early Phase 1 8 trials
- Phase 1 48 trials
- phase 1/2 22 trials
- phase 2 10 trials
- Phase 2/3 4 trials
- Phase 3 1 trial
- Total 93 trials



わが国でのEV治療は、自由診療が殆どであり、安確法の対象となっていないため、現在の実施件数の把握は困難である。

<https://www.sdki.jp/reports/exosome-research-products-market/106511>
2023年11月8日現在

人にエクソソーム等を投与した後期フェーズ臨床試験 (2023年10月30日現在、clinicaltrials.gov)



• Phase 2/3

- **Efficacy and Safety of EXOSOME-MSC Therapy to Reduce Hyper-inflammation In Moderate COVID-19 Patients** : 中等度COVID-19患者におけるEXOSOME-MSC療法による炎症亢進抑制の有効性と安全性の評価
- **Effect of Microvesicles and Exosomes Therapy on β -cell Mass in Type I Diabetes Mellitus (T1DM)** | 型糖尿病 (T1DM) の β 細胞量に対するマイクロベシクルとエクソソーム療法の効果の評価
- **The Effect of Stem Cells and Stem Cell Exosomes on Visual Functions in Patients With Retinitis Pigmentosa**
幹細胞と幹細胞エクソソームが網膜色素変性症患者の視覚機能に及ぼす影響の評価
- **Use of Autologous Plasma Rich in Platelets and Extracellular Vesicles in the Surgical Treatment of Chronic Middle Ear Infections**
慢性中耳炎の外科的治療における血小板と細胞外小胞を豊富に含む自己血漿の使用による臨床試験

• Phase 3

- **Extracellular Vesicle Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (EXTINGUISH ARDS)**
急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に対する細胞外小胞治療 (EXTINGUISH ARDS) による臨床試験

今後、技術の進歩と共に分野も対象も広がる

		Medicinal products								
		Biological medicines								
		Biotechnological product *				Advanced therapy medicinal products Gene-therapy medicinal products				
		Native EVs		EVs as drug carriers				EVs as carriers of a trans-gene RNA (in charge of the therapeutic effect)		
Character of the EV product		EVs / EV-enriched secretome	EV sub-population	EVs / EV-enriched secretome		EV sub-population	EVs / EV-enriched secretome	EV sub-population		
Producer cells		Primary cells		Autologous	Well-established GMP cell line allogenic	Allogenic	Well-established GMP cell line xenogenic	Well-established GMP cell line allogenic	Allogenic	Well-established GMP cell line xenogenic
Autologous			Allogenic							
Immortalization		None	hTERT	Oncogenes	None	hTERT	Oncogenes	None	hTERT	Oncogenes
Biomaterial for facilitated administration		None	Compendial	Non-Compendial	None	Compendial	Non-Compendial	None	Compendial	Non-Compendial
Carried molecules		Endogenous molecules		Loaded small molecules, peptides (and proteins)	Endogenous over-expressed peptides/proteins	Exogenous expressed peptides/proteins	Endogenous RNA		Exogenous RNA	
				Endogenous	Exogenous					

Cost-saving options
Complexity

Amanda K.A. Silva, M. Morille, M. Piffoux et al. Advanced Drug Delivery Reviews 179 (2021) 114001

細胞から単純に採取する“天然型”ばかりでなく、様々な修飾・薬や核酸の搭載等を行う“改変型”も登場する。分野も再生に限らず、癌、免疫、感染などより広範なターゲットが予想される。

細胞外小胞の治療に向けて



JSRM

PMDA



Contents lists available at ScienceDirect

Regenerative Therapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/reth>

Review

Basic points to consider regarding the preparation of extracellular vesicles and their clinical applications in Japan

Atsunori Tsuchiya^a, Shuji Terai^{a,*}, Ikki Horiguchi^b, Yasuhiro Homma^c, Atsuhiko Saito^b, Norimasa Nakamura^{d,c,f}, Yoji Sato^g, Takahiro Ochiya^h, Masahiro Kino-oka^{b,**}, Working Group of Attitudes for Preparation and Treatment of Exosomes of Japanese Society of Regenerative Medicine

Tsuchiya et al. Regen Ther. 2022 May 19;21:19-24.

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

2023年1月17日

目次

1. Introduction.....	2
1.1 細胞外小胞(EV)とは.....	2
1.2 EVの構成分子.....	2
1.3 EVを用いた治療用製剤の開発.....	3
1.4 開発における問題点.....	4
2. 製法開発と品質特性解析.....	6
2.1 セルバンクの構築とその特性解析.....	6
2.2 EV製剤の製造方法.....	9
2.3 EV特有の品質特性解析.....	11
2.4 EVに混入する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.....	14
3. 非臨床試験.....	17
3.1 薬物動態.....	17
3.2 薬理試験.....	20
3.3 非臨床安全性試験.....	20
4. 臨床開発.....	24
4.1 PK/PDや有効性の評価.....	24
4.2 アレルギーや拒絶反応などの好ましくない免疫反応.....	25
4.3 ヒト初回投与試験の試験計画.....	26

エビデンスに基づく適切な治療体制を目指している

世界的にクリニックでの安易な投与が問題視されている



RESEARCH

Open Access



Uncovering the gray zone: mapping the global landscape of direct-to-consumer businesses offering interventions based on secretomes, extracellular vesicles, and exosomes

Atiyeh Asadpour¹, Badrul Hisham Yahaya², Katrina Bicknell³, Graeme S. Cottrell⁴ and Darius Widera^{1*}

Asadpour et al. Stem Cell Research & Therapy (2023) 14:111

(論文より)

As a result, multiple businesses and private clinics have now started to exploit this situation and are offering secretome-based interventions **despite the lack of supporting data. This poses significant risks for the patients and could lead to a credibility crisis in the field.**

→クリニック等での安易な使用は大きなリスクで有り、この分野の信用性を失ってしまう。

We conclude that such business activity requires **tight regulations and monitoring by the respective national regulatory bodies** to prevent patients from being conned and more importantly from being put at risk.

→このようなビジネス活動には、患者が騙されたり、より重要なリスクを負うことを防ぐために、各国の規制機関による厳格な規制と監視が必要である。

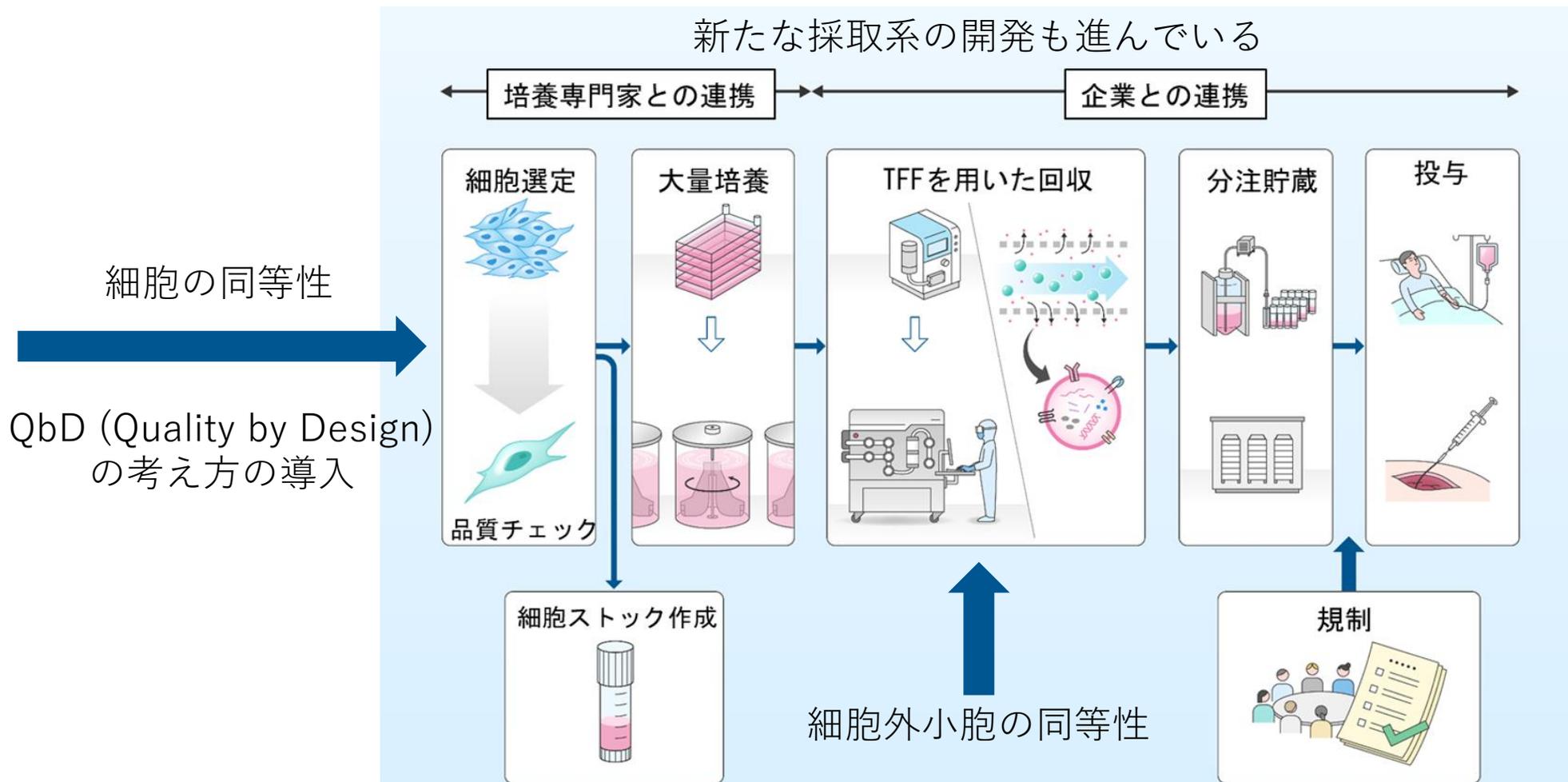
投与の可能性のある我が国の市中医療機関件数 188件 (2023年11月6日現在、検索にDuckDuckGoを利用)

分析対象：1556件

「エクソソーム注射」/「エクソソーム」 and 「注射」/「エクソソーム点滴」/「エクソソーム」 and 「点滴」/「エクソソーム注入」/「エクソソーム」 and 「注入」/「エクソソーム療法」で検索、

- 複数の病院やクリニックをまとめて紹介・宣伝するポータルサイトは調査対象外。
- 点鼻/点眼は除外、ダーマペンを含めた
- 検索結果から得られたURLのページ内でエクソソームを体内に注入していることが確認できない場合、調査対象外とした (病院の公式サイトだったとしてもそれ以外のページは確認していない)

日本でも健全な発展を目指し、産学官での協力が重要



土屋淳紀、寺井崇二 日本消化器病学会雑誌 2023 in press

以前より明瞭に青写真が描けるようになって来るなど進歩している

一般社団法人日本再生医療学会からの提言

- EVsは細胞断片として整理されており、細胞そのものではないといった理由等から、現時点では安確法の対象となっていない。しかしながら、再生医療という名目で、多くのクリニック等で自由診療として行われている現状や、感染症のリスク等を鑑み、製造過程等を含めて、将来的には何らかの規制下に置かれることが望ましい。
- ただ、EVsについては、生物学的にも不明の点が多く、科学的な解明が急務である。
- 科学的根拠に基づき、グローバルスタンダードに則ったEVs治療の開発を進めるために、産学官の協力が必要である。EVsの定義、効能、品質管理に基づいた**安心、安全なEVsの治療応用のガイドライン作成は急務であり**、その為に、何らかの班研究あるいはワーキング・グループ等を構築し、問題点の精査が必要ではないか。