

エクソソーム(EV)の品質・安全性 —PMDA科学委員会枠組みの化粧品応用—

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 藤田 雄
次世代創薬研究部/エクソソーム医学研究センター

1. はじめに

細胞外小胞 (extracellular vesicles : EV) は、脂質二重膜を有する微粒子として細胞から放出され、タンパク質・脂質・核酸など多様な分子を搭載し得ることから、細胞間コミュニケーションの担い手として研究が進んできた。皮膚領域でも、炎症反応、バリア機能、乾燥や老化に関連する応答との関係が報告され、抽出・精製・安定化技術及び評価法の進歩と相まって、化粧品原料としての期待が高まっている。

一方、化粧品領域では「エクソソーム」という語が広く使われるが、学術的にはEVの一部（一般に小型EVの一群）を指す概念であり、原料の多様性や製造工程の現実、測定法の限界を踏まえると、製品・原料ごとに完全な区別を一律に求めるのは難しい。そこで本稿では、科学的な誤解を最小化しつつ実装可能性を確保するため、本文では「EV (エクソソームを含む)」を基本表記とし、必要に応じて「エクソソーム (小型EV)」という補足的表現を用いる。

EV原料が従来の化粧品原料と大きく異なる点は、単一成分ではなく「生体由来の複合体」であることである。由来（どの生物・どの細胞・どの培養/抽出条件か）と製造方法（濃縮、ろ過、精製、保存）によって中身や物性が変動し得るため、品質と安

全性を説明するには、原料の“中身”だけでなく“作り方”を含めた一貫した管理が必要になる。化粧品は医薬品のように疾患治療ベネフィットと引き換えに一定のリスクを許容する設計ではない以上、安全性の土台が揺らげば社会実装は難しい。

さらに、化粧品では表示・訴求が品質説明の延長線になりやすく、測定結果をどのように製品説明へ結び付けるかを事前に整理しておく必要がある。医薬的効能の示唆を避けつつ、「由来と工程に基づく品質管理」「反復使用に対する安全性確認」という形で、消費者に誤解なく伝える設計が望ましい。また、原料調達から製品化まで複数事業者が関与する場合、どの段階のデータで合否を判断するか (go/no-goの基準) と、原料・工程・処方の変更時に何を再評価するかを、契約と手順書の中で明確にしておく運用が安定する。この合意が品質保証の要になり、実務上の効果は大きい。

ここで参考になるのが、PMDA科学委員会が治療用EV製品について整理した報告書である。報告書は、ウイルス等の感染因子に対する安全性評価、活性成分 (EV) の品質特性理解、製造における恒常性確保、工程管理、非臨床評価戦略、臨床試験上の留意点を論点としている¹⁾²⁾。医薬品と化粧品とは要求水準が異なるため、そのまま適用すれば過剰となり得るが、由来と工程の定義、重要品質特性の組み合わせで同等性を説明する発

想、混入・汚染リスクを工程俯瞰で低減する考え方、ヒト試験データの信頼性確保といった「枠組み」は化粧品でも有用である。本稿ではこの枠組みを化粧品の実装に適したスケールへ翻訳し、実務で回る“最小セット”として整理する。

2. 化粧品EV原料の「品質」をどう定義するか

EV原料の品質管理において重要なのは、厳密なサブタイプ分類を言い切るのではなく、化粧品原料としての同一性と恒常性を、第三者に説明できる形で担保することである。EVは粒子集団であり、その一部がエクソソームに相当し得るとしても、“何%がエクソソームか”を毎ロット定義して規格化するのは現実的ではない場合が多い。むしろ、複数の指標を組み合わせる「EV（エクソソームを含む）として妥当であり、意図した範囲に収まっている」と説明できる状態をつくるのが実務的である。国際的にも、EV研究・機能評価における最低限の情報開示や同定の考え方が整理されており、化粧品領域でも“過不足のない”参照枠として活用できる³⁾。

具体的には、品質の要点は「同一性 (identity)」「物性 (particle profile)」「恒常性の目安 (potency-

like)」に依る、という位置づける。

物性では、粒径分布、粒子数、凝集傾向が、使用感だけでなく刺激性にも関係し得る。EVは微粒子であるため、保存条件、温度逸脱、凍結融解、容器への吸着に加え、処方中の界面活性剤・増粘剤・電解質・pH・防腐系によって分散状態が変化し得る。したがって、原料段階だけで完結させず、必要に応じて最終製剤での分散状態も確認し、凝集や異常分布が安全性・使用性に影響しないことを担保する設計が望ましい。特に、長期保存や輸送条件を想定したストレス付与（温度サイクル、振とう等）での変化を把握しておく、と、市販後の品質トラブル低減に直結する。

「恒常性の目安 (potency-like)」は、化粧品の効能主張を強める目的ではなく、複合体原料に不可欠なロット差を管理するための補助線として位置づけると誤解が少ない。例えば、炎症関連応答、バリア関連応答、酸化ストレス応答など、皮膚機能と整合する複数アッセイを組み合わせ、単一アッセイの揺らぎに依存しないようにする。ここで得られる情報は「薬理効果の立証」ではなく、「ロット同等性」「工程変更時の比較可能性」「保存・処方条件での劣化検知」に用いる、という位

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。