



令和4年2月18日
殿町, 川崎

かながわ再生・細胞医療産業化ネットワーク(RINK)・神奈川県
RINK FESTIVAL 2022

ヒントは酒造りとDXから 再生・細胞医療のレギュラトリーサイエンス！

佐藤 陽治

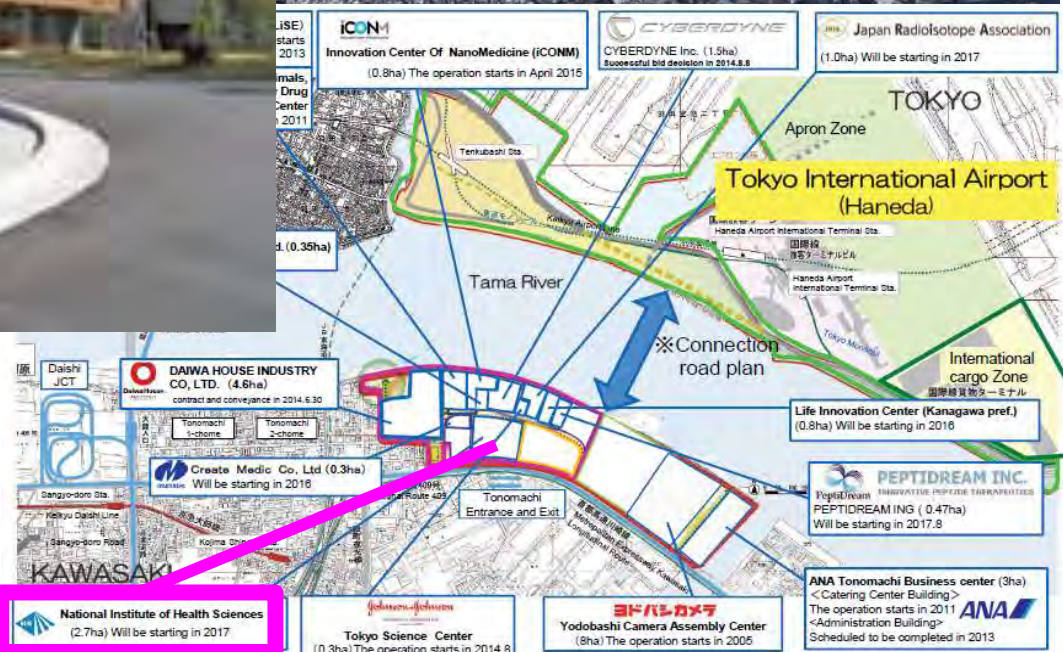
国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長
(一社)日本再生医療学会 理事／データベース委員会副委員長

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省
ならびに日本再生医療学会の公式な見解では必ずしもありません。



国立衛研：医薬品等のレギュラトリーサイエンスの拠点

所在地：川崎市殿町国際戦略拠点（2017年度～）



「レギュラトリーサイエンス」の定義

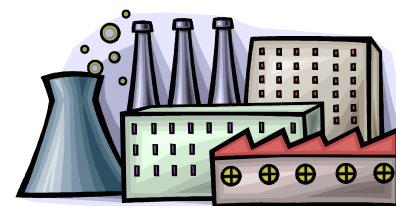
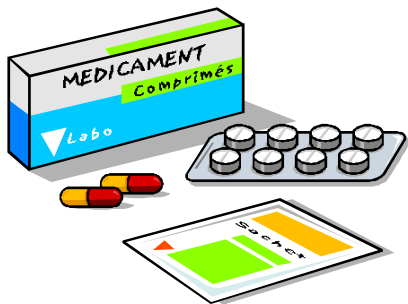


『科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、

根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、

科学技術の成果を人と社会との調和の上で

最も望ましい姿に調整するための科学』

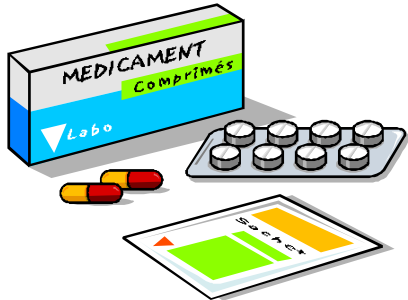


“Regulatory Science”



...is the science of developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of all FDA-regulated products.

FDAが所管するあらゆる製品に関し、その**安全性、有効性、品質、性能を評価**するための **新しい手段、標準、手法を開発する科学**



なぜ先端医療の開発にレギュラトリーサイエンスが必要なのか？

- 技術の進歩により登場する新しいタイプの製品の開発の速さに評価法の開発が追いついていない
⇒新しいタイプの製品が登場しても、その「安全性」「有効性」「品質」を評価する方法がない
(例:再生医療、遺伝子治療、核酸医薬、ナノマテリアル、手術ロボット、治療用アプリ)
- 技術の進歩により新しいタイプの分析ツールが開発されても、医薬品の評価法として使えるのかどうか分からない
⇒新しいタイプの分析ツールを医薬品評価に用いた時の「能力」と「限界」が分からない
(例:次世代シーケンサー、シングルセル解析技術、クライオ電子顕微鏡、人工知能)

Regulatory Science ⇒製品の評価法の開発とバリデーション(検証)

再生・細胞医療の研究のあゆみ

研究領域が発展するにつれて、求められる答えは変化する

- **基礎研究** 「細胞の何が理解できたか？」
有効性・安全性・品質の評価法開発
=レギュラトリーサイエンスが必要
- **応用研究** 「どんな細胞ができるのか？どんな医療に使えるそうなのか？」
- **臨床研究** 「できた細胞は本当に医療に使えるのか？安全か？有効か？」
- **実用化研究** 「医療に使う細胞をいかに安く・大量に作り、流通させるか？」

「具体的には何を評価すべきなのか？」

再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化における主なレギュラトリーサイエンス上の課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性(CQA)の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
10. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
11. 最終製品の免疫原性評価
12. 投与細胞の体内での分布・挙動
13. 臨床試験のデザインと解釈
14. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料の
安全性・適格性

最終製品の品質確保

非臨床段階での
安全性・有効性の予測

臨床評価の
あり方

評価すべき「こと」は
たくさんある

「生きた素材」を使った「ものづくり」

ウイスキー酵母



ビール酵母

ワイン酵母



清酒酵母

目的に合った酵母(素材)を使い分けることで、各品目で美味しい(高品質な)製品を作ります
「素材へのこだわり」「至高の素材」「厳選素材」「選び抜かれた素材」

実は、再生・細胞医療も
「生きた素材」を使った「ものづくり」

「素材へのこだわり」が重要

細胞加工製品の原料となるiPS細胞の品質評価法の開発

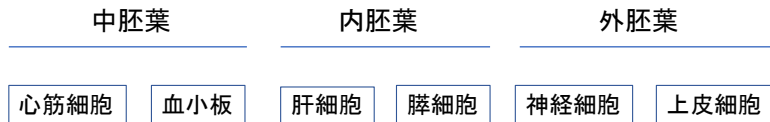
『iPS細胞は、あらゆる細胞種に分化できる!』



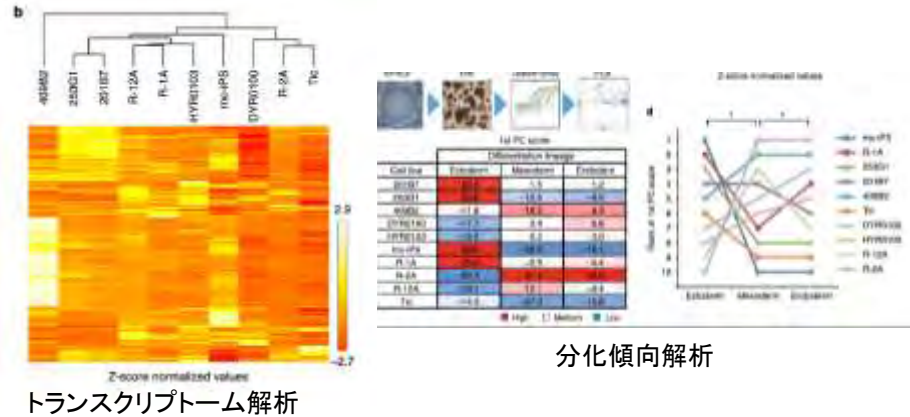
実は、各細胞種への『なりやすさ』は細胞株ごとに随分違う!!



ヒト ES/iPS細胞



分化指向性マーカーの探索



ヒトiPS細胞の分化傾向と相関の高い遺伝子を網羅的に探索することにより分化傾向予測マーカーの同定を試みた

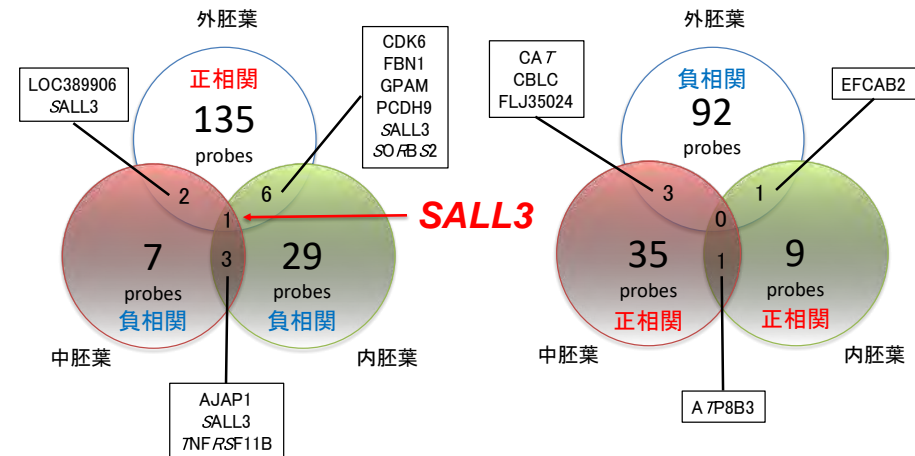
nature communications

Article | Open Access | Published: 15 May 2019

SALL3 expression balance underlies lineage biases in human induced pluripotent stem cell differentiation

Takuya Kuroda, Satoshi Yasuda, Shiori Tachi, Satoko Matsuyama, Shinji Kusakawa, Keiko Tano, Takumi Miura, Akifumi Matsuyama & Yoji Sato

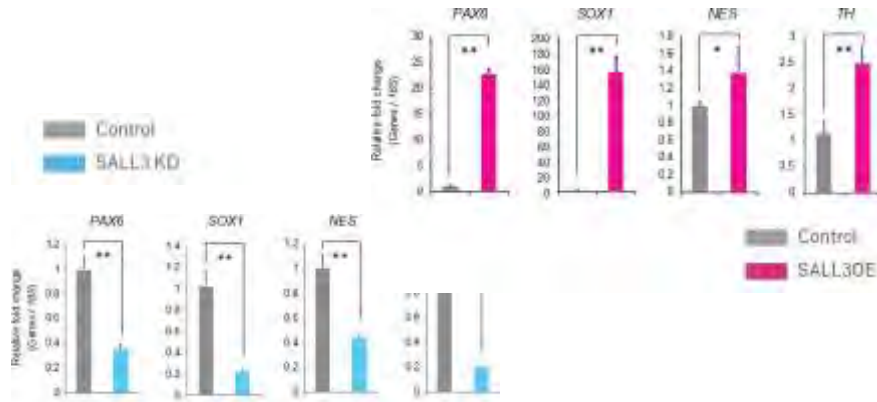
分化指向性予測マーカーSALL3の同定



- SALL3 高発現株は外胚葉に分化しやすい
- SALL3 低発現株は中・内胚葉に分化しやすい

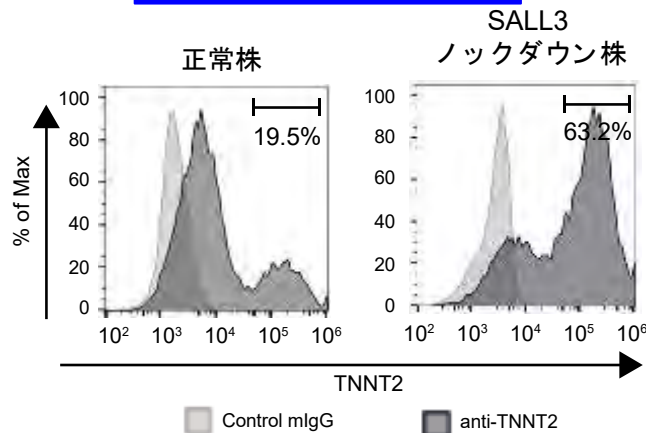
SALL3による分化傾向の制御

神経細胞分化誘導



SALL3の発現を促進すると神経に分化しやすくなる

心筋細胞分化誘導



SALL3の発現を抑制すると心筋に分化しやすくなる

SALL3による分化制御メカニズムの解明

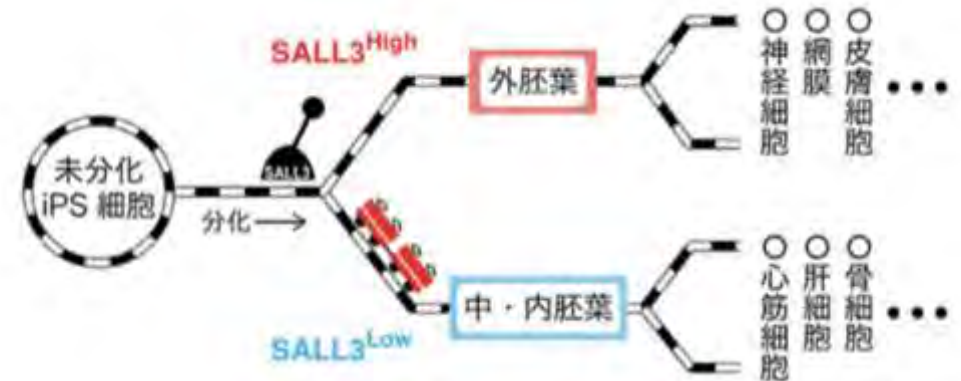
相互作用分子(DNMT3B)の同定

メチレーション解析



ChIP-Seq解析

SALL3はメチル転移酵素DNMT3Bのゲノム結合を調節することによりWNT3A, 5A遺伝子の発現をepigeneticに制御する



SALL3...高発現⇒外胚葉、低発現⇒中・内胚葉
分化傾向を調節するポイント切替器として機能

「生きた素材」を使った「ものづくり」

ウイスキー酵母



ビール酵母

ワイン酵母

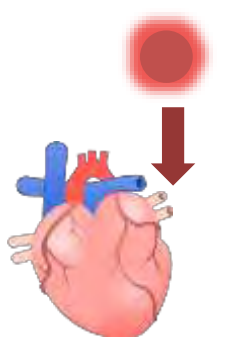


清酒酵母

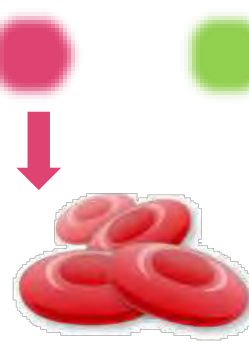
目的に合った酵母(素材)を使い分けることで、各品目で美味しい(高品質な)製品を作ります
「素材へのこだわり」「至高の素材」「厳選素材」「選び抜かれた素材」



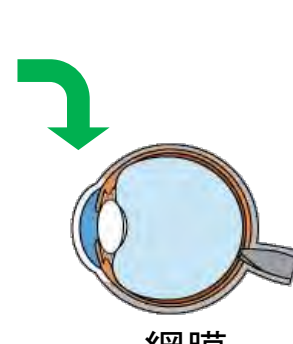
神経細胞



心筋細胞



血球



網膜

「高い再現性で品質の高い最終製品(目的細胞)を製造する」という目的に適った**素材**
(例: 専用の**細胞株**)またはその**規格**を選択する(**囲い込む**)ことが重要

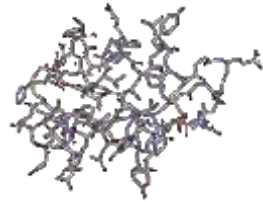
生物製剤(バイオ医薬品)は複雑だが...



180 Da

アスピリン

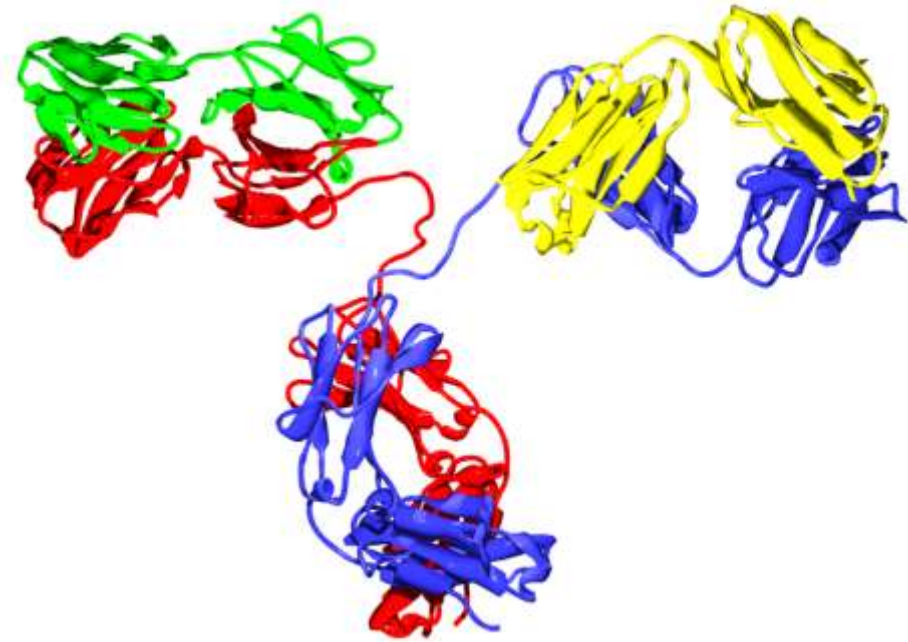
<http://www.org-chem.org/youki/aminoacid/hormone.html>



5,700 Da

インスリン

<http://www.org-chem.org/youki/aminoacid/hormone.html>



150,000 Da

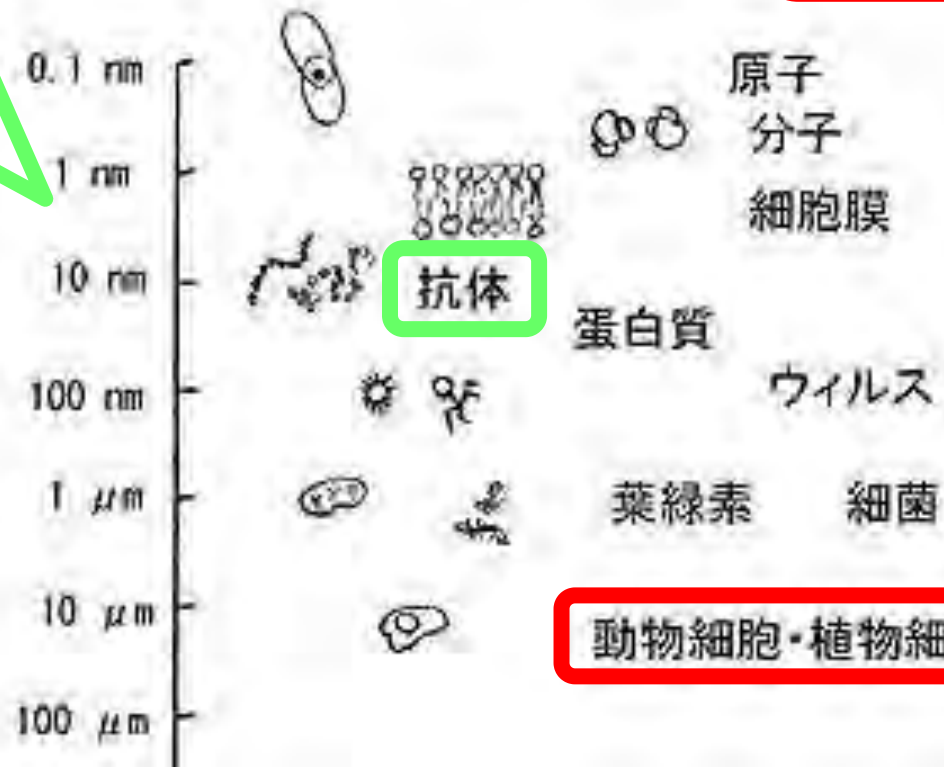
抗体医薬品

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Antibody_IgG2.png

細胞は更に複雑

寸法の目安

これからのお話はとて
も小さな世界の事柄
です。
ナノの世界です。
抗体は蛋白質の一種
で、1nm-5nmとい
うとても小さい大き
さです。



評価すべき「もの」
が複雑である

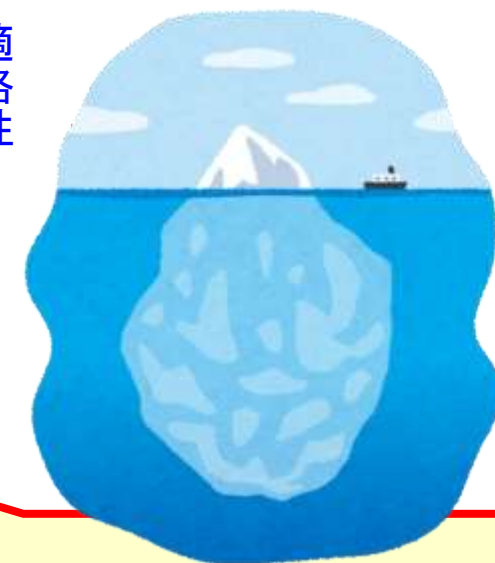
なおかつ
評価すべき細胞は
不均一集団
＝輪をかけて複雑

「具体的には何を評価すべきなのか？」

再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化における主なレギュラトリーサイエンス上の課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性(CQA)の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
10. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
11. 最終製品の免疫原性評価
12. 投与細胞の体内での分布・挙動
13. 臨床試験のデザインと解釈
14. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料の
安全性・
適格性



「複雑」で「不均一」だと困るのは・・・

必須品質特性(重要品質特性、CQA)
を漏らさず把握するのが難しい
ということ

臨床評価の
あり方

CQA(重要品質特性)を探索・評価する際の課題

➤安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

ハザード・有害不純物を漏れなく検出できているか？

検出法の感度を理解しているか？

=偽陰性(検査で見逃すこと)の回避

➤有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能とリンクした細胞特性を

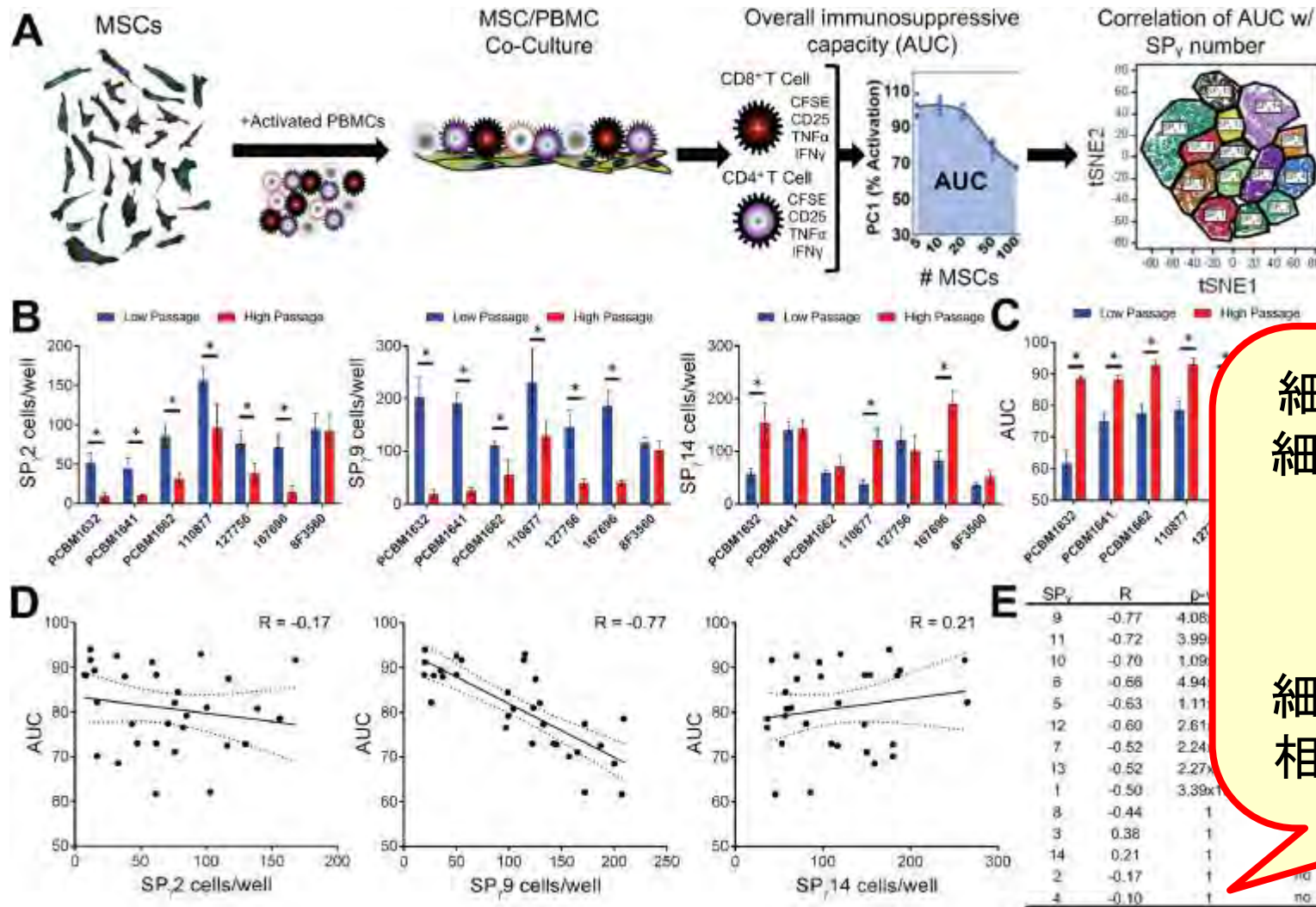
「複雑」&「不均一」

如何に探り当てるか？

作用機序が明確でない製品の場合は、とても難しい

不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

例) 画像解析



Marklein RA *et al.*,
Cytotherapy.
 2019;21:17-31.

細胞の不均一性を、
 細胞形態の画像から
数値化

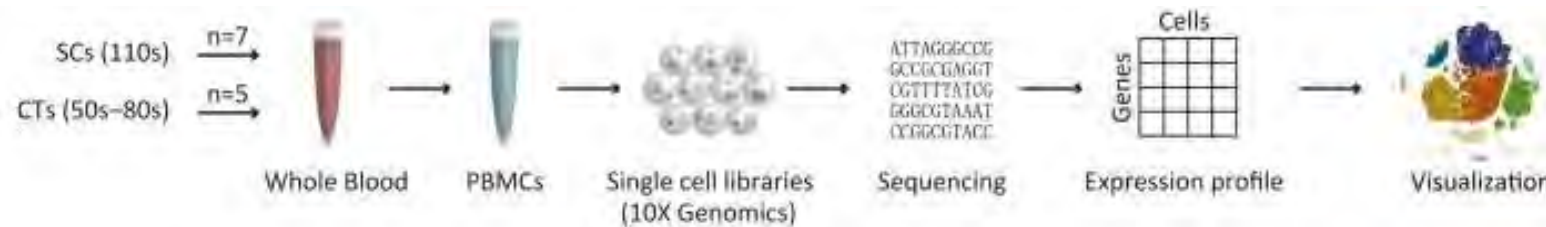
細胞機能(有効性)と
 相関する特徴を同定

IFN γ 刺激後の間葉系幹細胞の形態的特徴を手掛かりに、
 その免疫抑制活性を予測することができる

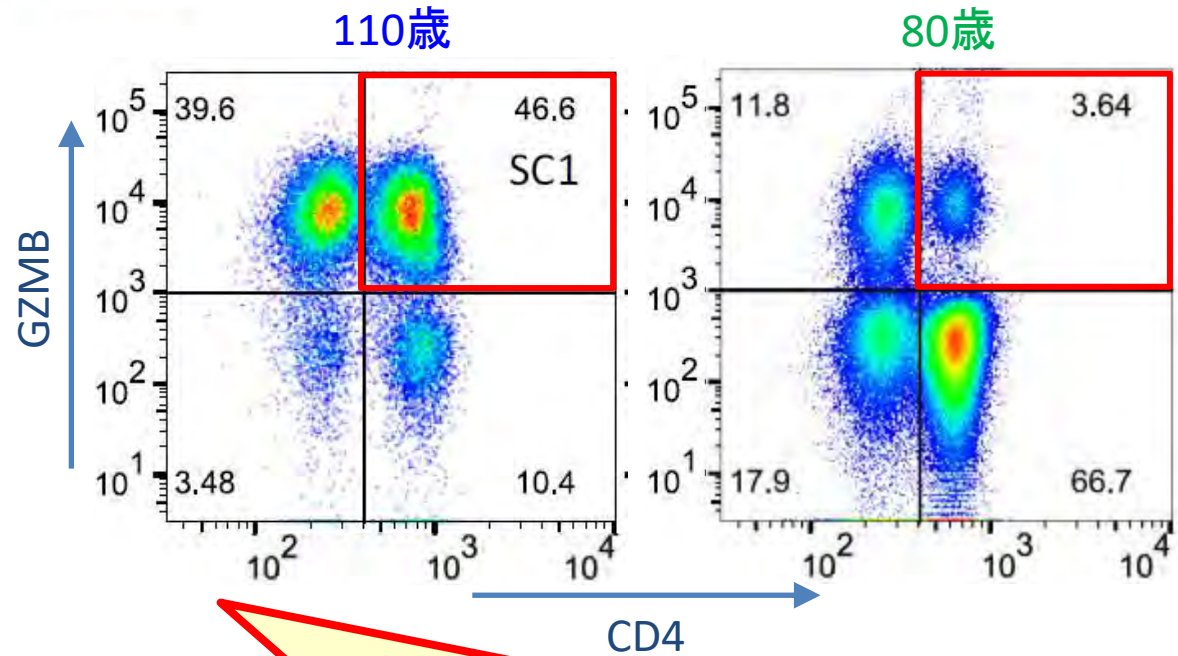
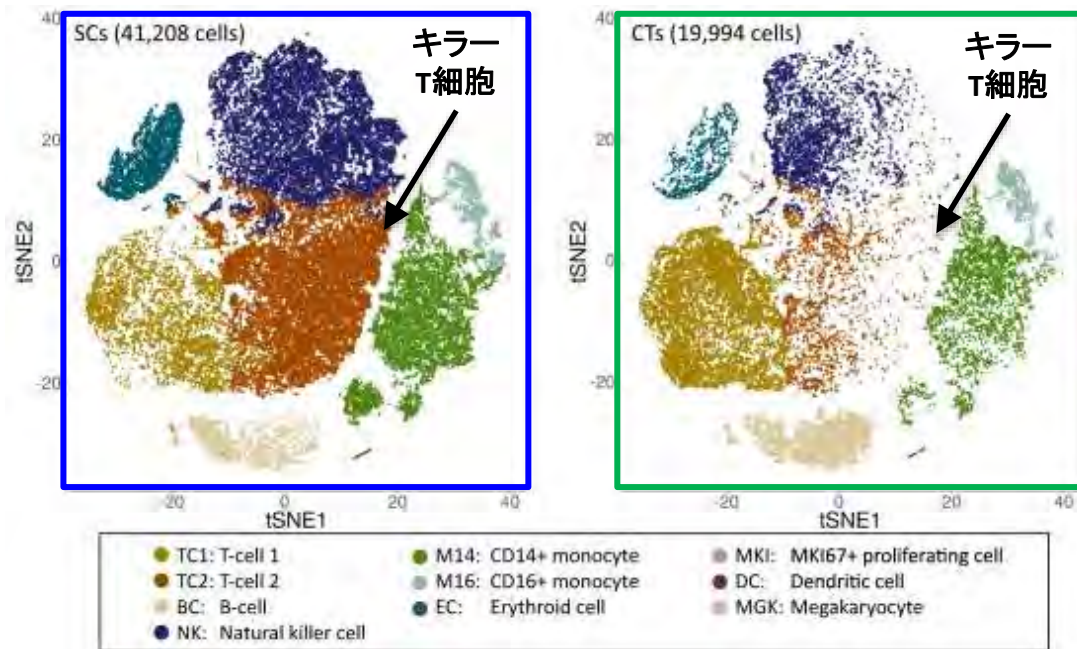
不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

Hashimoto K *et al.*, *PNAS*. 2019; 116: 24242–51.



②超長寿者のキラーT細胞は、通常のCD8陽性キラーT細胞だけでなく、ヒトの血液にはあまり存在しないはずの「CD4陽性キラーT細胞」を多く含む。



①超長寿者(スーパーセンテナリアン, 左)では、50~80歳の細胞(右)に比べ、細胞傷害性分子を発現しているキラーT細胞(茶色)が末梢血単核球中に多い。

細胞の不均一性をシングルセル解析で数値化
 → 生物学的特徴(長寿)と相関する特殊な細胞群

不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

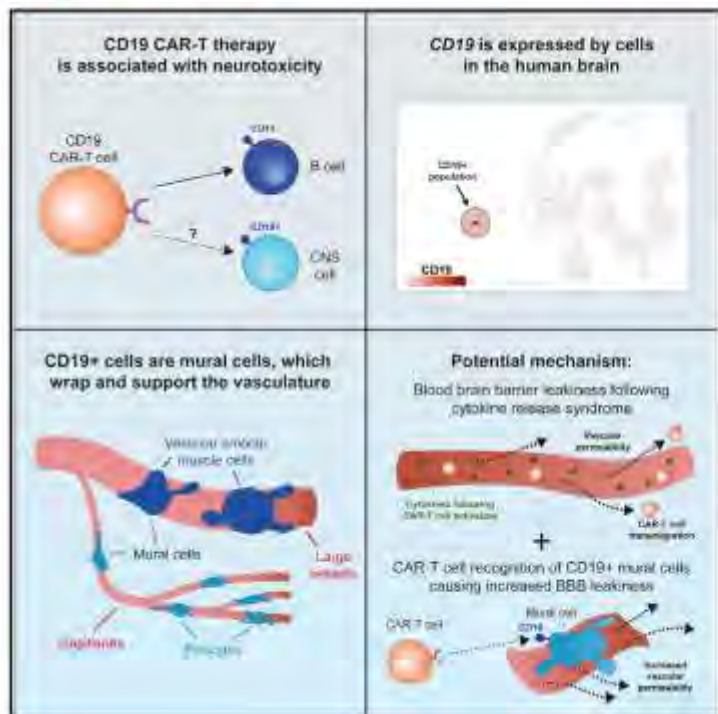
例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

Cell

Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2820%2931013-8>

Graphical Abstract



Authors

Kevin R. Parker, Denis Migliorini, Eric Perkey, ..., Howard Y. Chang, Avery D. Posey, Jr., Ansuman T. Satpathy

Correspondence

denis.migliorini@hcuge.ch (D.M.), satpathy@stanford.edu (A.T.S.)

In Brief

Single-cell RNA sequencing analysis shows that CD19, primarily considered as a B cell-specific surface antigen, is expressed in human brain mural cells that are critical for blood-brain-barrier integrity, suggesting that this cell population may contribute to the neurotoxicity of CD19-directed immunotherapy including CAR-T.

Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709919>

A Subgroup Analysis of Severe Cytokine Release Syndrome



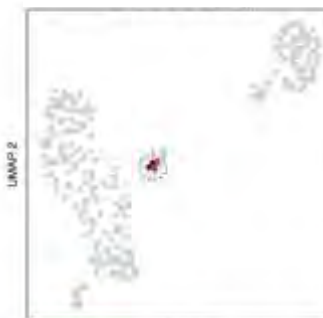
B Subgroup Analysis of Severe Neurotoxic Effects



CD19 (CAR-T target)



CD248 (pericytes)



CD79A (B cells)



ヒト脳を構成する細胞の不均一性をシングルセル解析で数値化
 ⇒ ヒト脳血管壁細胞がCD19を発現 ⇒ CAR-T細胞の神経毒性と関連?

不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

<https://www.humancellatlas.org/>



人体を構成する約37兆個の細胞1つひとつの遺伝子発現パターンをカタログ化することを目的とした国際コンソーシアム。
[日本からは理研(横浜)が中核機関の一つとして参加。]

16 November 2021

THE CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE ANNOUNCES SUPPORT FOR NEW ANCESTRY NETWORKS FOR THE HUMAN CELL ATLAS

The Chan Zuckerberg initiative (CZI) has announced \$28 million in grants for new Ancestry Networks for the Human Cell Atlas, supporting the inclusion of data from tissue samples from ancestrally diverse donors.

Facebook創業者夫妻設立のChan Zuckerberg Initiativeからも継続的に支援を受けている。

自前でデータを取るだけでなく、このようなデータベースの活用方法を検討してもよいかもしれない。

“HCAのめざす「ヒト細胞の包括的アトラス」はわれわれの身体のGoogle Mapと言える。”
清田 純(せいた・じゅん) 理化学研究所生命医科学研究センター
統合ゲノミクス研究チーム チームリーダー
2021.07.19 週刊医学界新聞(通常号):第3429号

「具体的には何を評価すべきなのか？」

再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化における主なレギュラトリーサイエンス上の課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
10. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
11. 最終製品の免疫原性評価
12. 投与細胞の体内での分布・挙動
13. 臨床試験のデザインと解釈
14. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料の
安全性・適格性

最終製品の品質確保

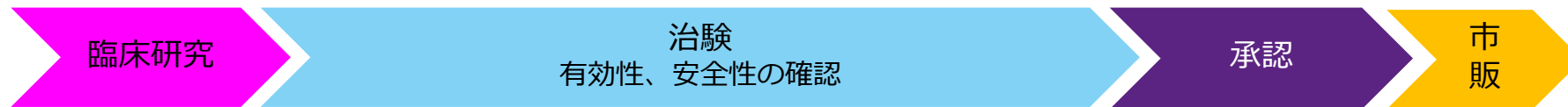
非臨床段階での
安全性・有効性の予測

臨床評価の
あり方

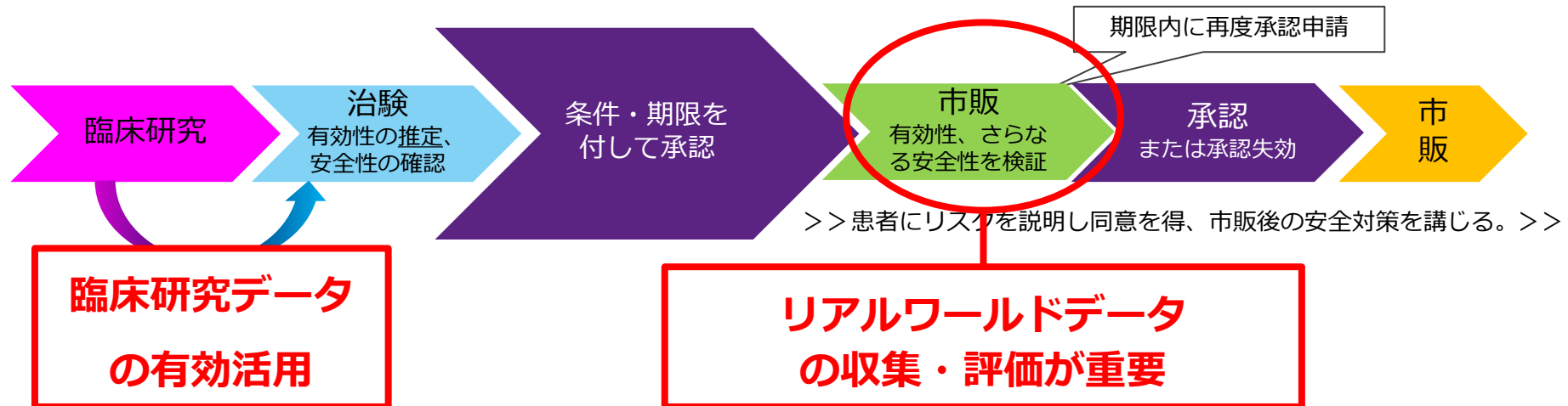
再生医療等製品（細胞加工製品）の開発に関する規制上の課題



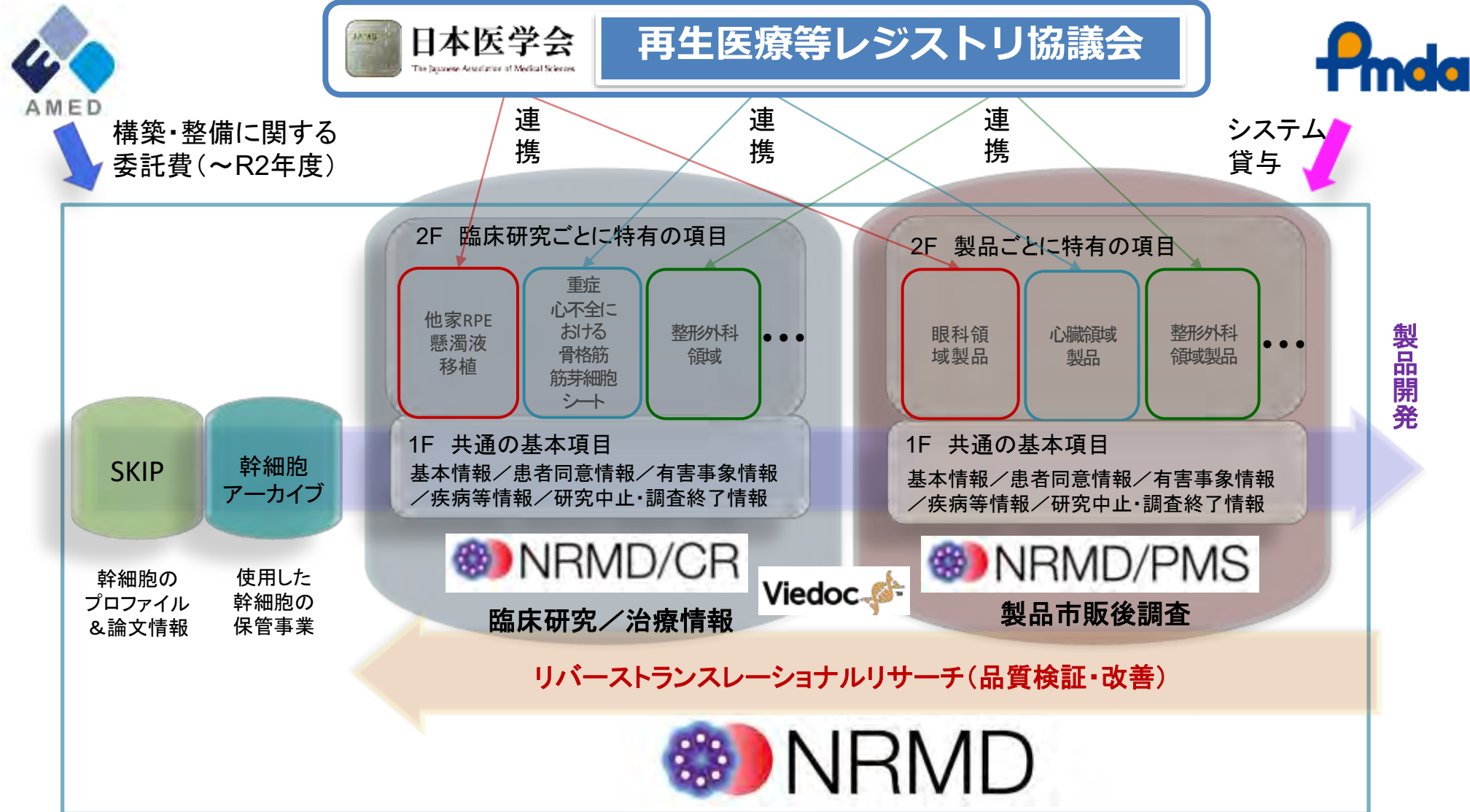
□従来の承認までの道筋



□再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度（H26.11~）



再生医療等患者登録システムの構築と応用・発展

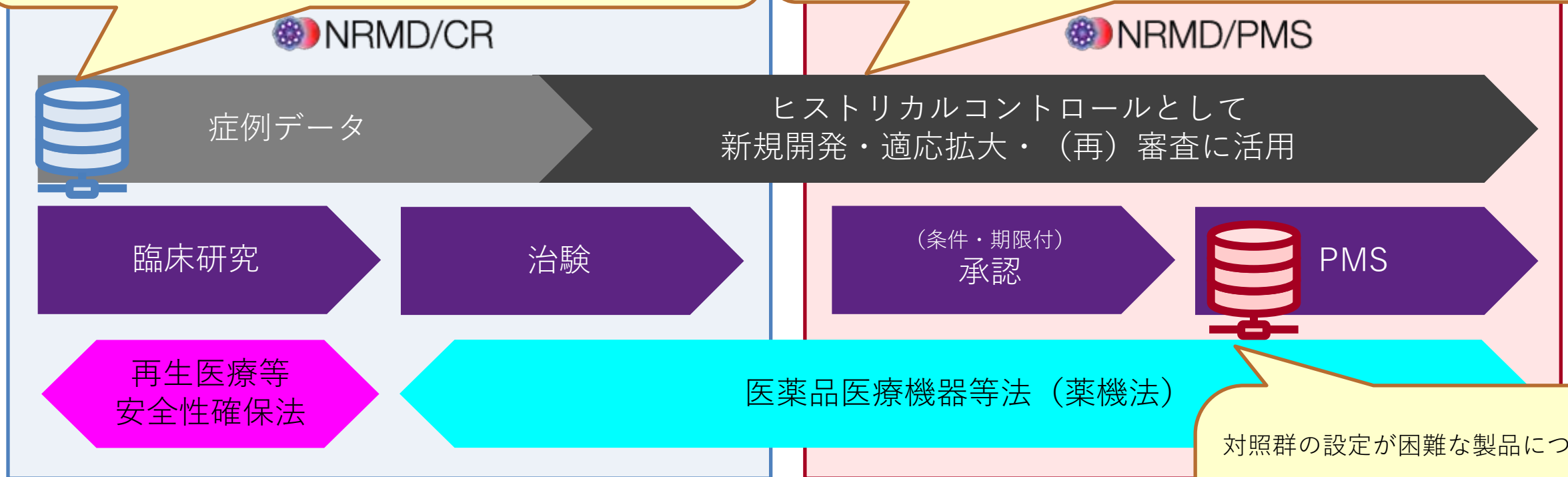


臨床研究データベースにも**CSV (Computerized System Validation)**を適用(=データ品質保証)することで、リアル・ワールド・データの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。(CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始)

NRMD/CR(臨床研究)⇒治験⇒PMSのデータ活用

NRMD/CRでも、**薬機法上の製造販売後調査・試験の実施の基準 (GPSP, Good Post-marketing Study Practice) 適合の CSV (Computerized System Validation) 対応データ** とすることにより、**データ品質を保証**

NRMD/CRの過去のデータ (投与群・対照群) を、以降の臨床研究や **薬事市販後調査 (PMS)におけるヒストリカル・コントロール**として活用することも想定



対照群の設定が困難な製品については、**PMSに重点を置いた研究開発デザインを設定**することで、**RCT (ランダム化比較試験) に依存しない円滑な製品化を支援**



JAMS JSRM

基盤整備



薬事相談

「個々の細胞の複雑さ」と
「細胞集団の複雑さ」を
数値化できれば、

実は、ここが
難しい…

細胞加工製品のレギュラトリーサイエンスにおける DXはカンタン

むしろ、『「個々の細胞の複雑さ」と「細胞集団の複雑さ」を数値化すること』

と、「これらを臨床データと連結すること」こそが、

『細胞加工製品のレギュラトリーサイエンスにおけるDX』

『勝ち続ける「仕組み」をつくる 瀬祭の口ぐせ』

旭酒造会長 桜井弘志 (KADOKAWA刊)

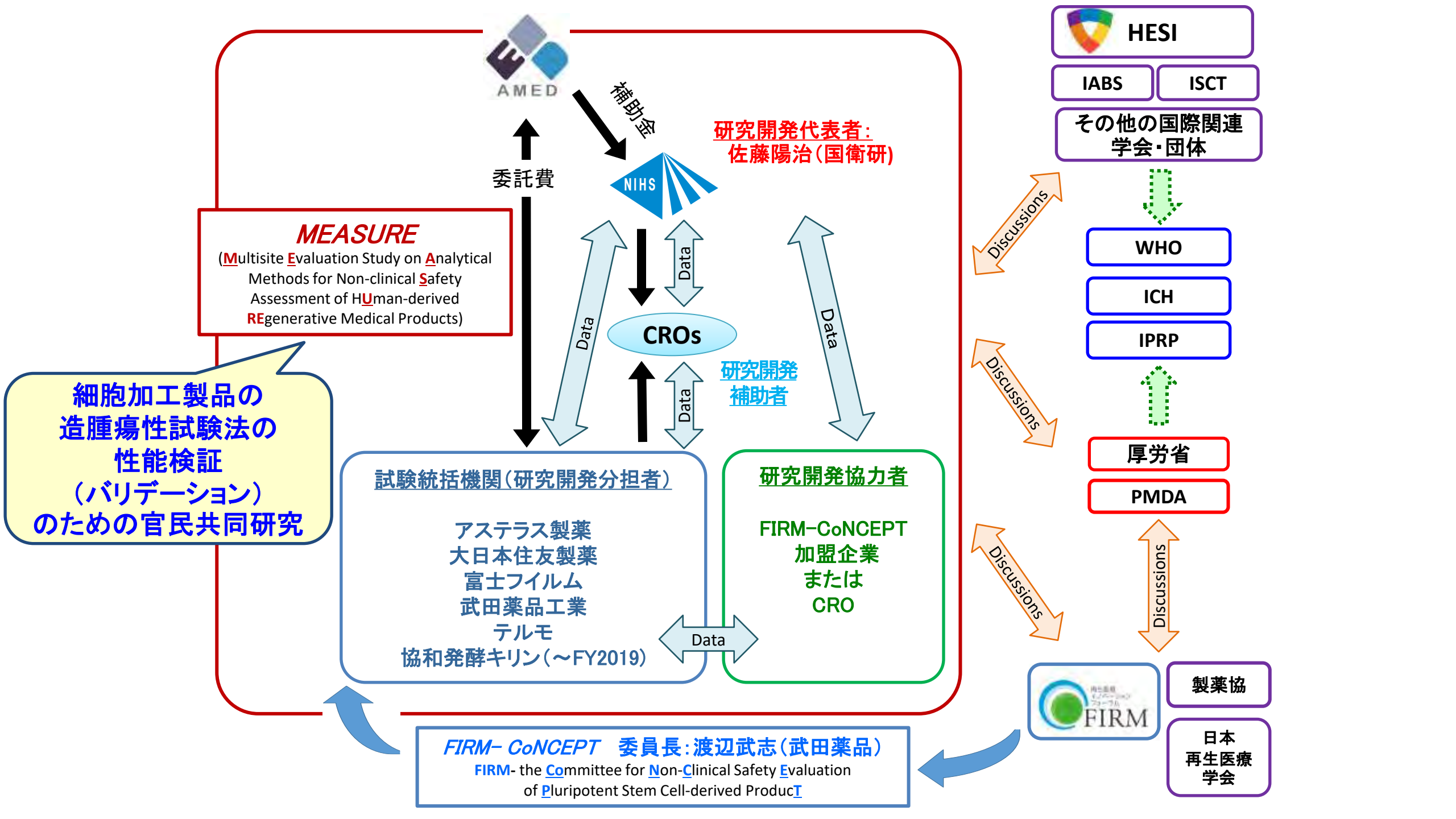
バイオマーカー
特性指標

「経験と勘」を見える化する

データ化が「経験と勘」を凌駕する

リアル・ワールド・データ





委託費

補助金

研究開発代表者:
佐藤陽治 (国衛研)



MEASURE
(Multisite Evaluation Study on Analytical Methods for Non-clinical Safety Assessment of Human-derived Regenerative Medical Products)

CROs

研究開発
補助者

試験統括機関 (研究開発分担者)

アステラス製薬
大日本住友製薬
富士フィルム
武田薬品工業
テルモ
協和発酵キリン (~FY2019)

研究開発協力者

FIRM-CoNCEPT
加盟企業
または
CRO

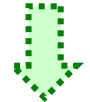
Discussions



IABS

ISCT

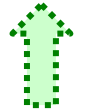
その他の国際関連
学会・団体



WHO

ICH

IPRP



厚労省

PMDA

Discussions

Discussions

Discussions



製薬協

日本
再生医療
学会

FIRM-CoNCEPT 委員長: 渡辺武志 (武田薬品)
FIRM- the Committee for Non-Clinical Safety Evaluation of Pluripotent Stem Cell-derived Product

細胞加工製品の
造腫瘍性試験法の
性能検証
(バリデーション)
のための官民共同研究

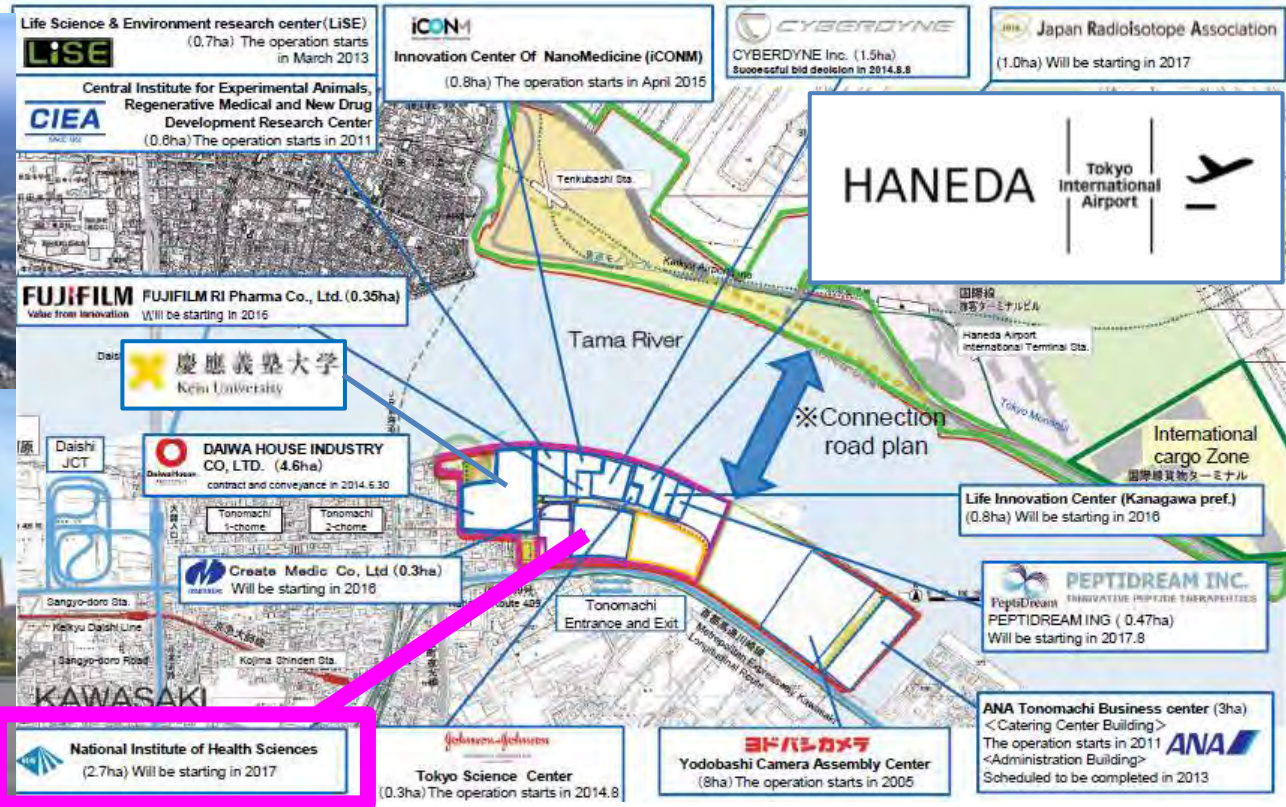
ご清聴ありがとうございました！



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>
 ** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html>