



School of
Health
Innovation



令和7年2月21日
殿町, 川崎



ヘルスイノベーション・カンファレンス殿町2025

再生医療に用いられる細胞加工製品の**特性**の理解と 価値向上のための拠点づくり

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

神奈川県立保健福祉大学 ヘルスイノベーション研究科 客員教授

神奈川県立産業技術総合研究所 次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクト 非常勤研究員

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
又は厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。

細胞加工製品の実用化での課題



では、細胞の「特性」とは？

- 有効性と安全性
- 有効性と安全性の確保のための品質のあり方
- 品質を確保するための規格設定・特性解析
- 適切な規格・試験法にもとづく製造工程設計・機械化・自動化
- 柔軟かつ確固とした製造工程・機械化・自動化による生産性向上
- 生産性向上による収益向上・医療の持続可能性確保

主成分である細胞の特性
を知らないと、
何を監視・管理すべきか
分からない！

薬機法 「再生医療等製品の条件・期限付き承認」

(条件及び期限付承認)

第二十三条の二十六 第二十三条の二十五第一項の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、**次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合には**、厚生労働大臣は、同条第二項第三号イ及びロの規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために**必要な条件**及び七年を超えない範囲内の**期限を付して**その品目に係る同条第一項の承認を与えることができる。

- 一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。
- 二 申請に係る**効能、効果又は性能を有すると推定される**ものであること。
- 三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。

再生医療等製品
(細胞加工製品)の
“特性”



細胞加工製品の代表的な特性

最終製品のロット間や
原料／中間製品のロット間の
品質のばらつき

「製品／原料の不均質性」

薬機法 第二十三条の二十六
「再生医療等製品の条件・期限付き承認」
の要件の一つ

「申請に係る再生医療等製品が均質でないこと」

最終製品中の個々の細胞の間や
原料／中間製品中の
個々の細胞の間の形質のばらつき

「細胞集団の不均一性」

「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う
同等性／同質性評価に関する指針」
厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知
医薬機審発0329第1号 令和6年3月29日

細胞加工製品の実用化での課題



- 有効性と安全性
- 有効性と安全性の確保のための品質のあり方
- 品質を確保するための規格設定・特性解析
- 適切な規格・試験法にもとづく製造工程設計・機械化・自動化
- 柔軟かつ確固とした製造工程・機械化・自動化による生産性向上
- 生産性向上による収益向上・医療の持続可能性確保

主成分である細胞の特性
を知らないと、
柔軟で確固とした
製造工程は作れない

Q1: **柔軟な製造工程変更(スケールアップ等)**には何が必要か

細胞加工製品の製造工程の変更前後の品質の同等性／同質性

Q1: **柔軟な製造工程変更(スケールアップ等)**には何が必要か

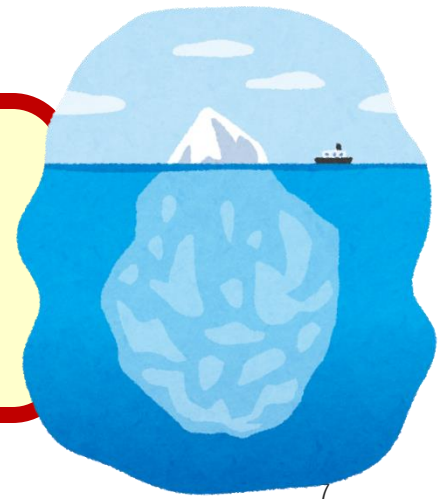
細胞加工製品の製造工程の変更前後の品質の同等性／同質性

Q2: 品質の同等性／同質性の説明に必要なものは何か？

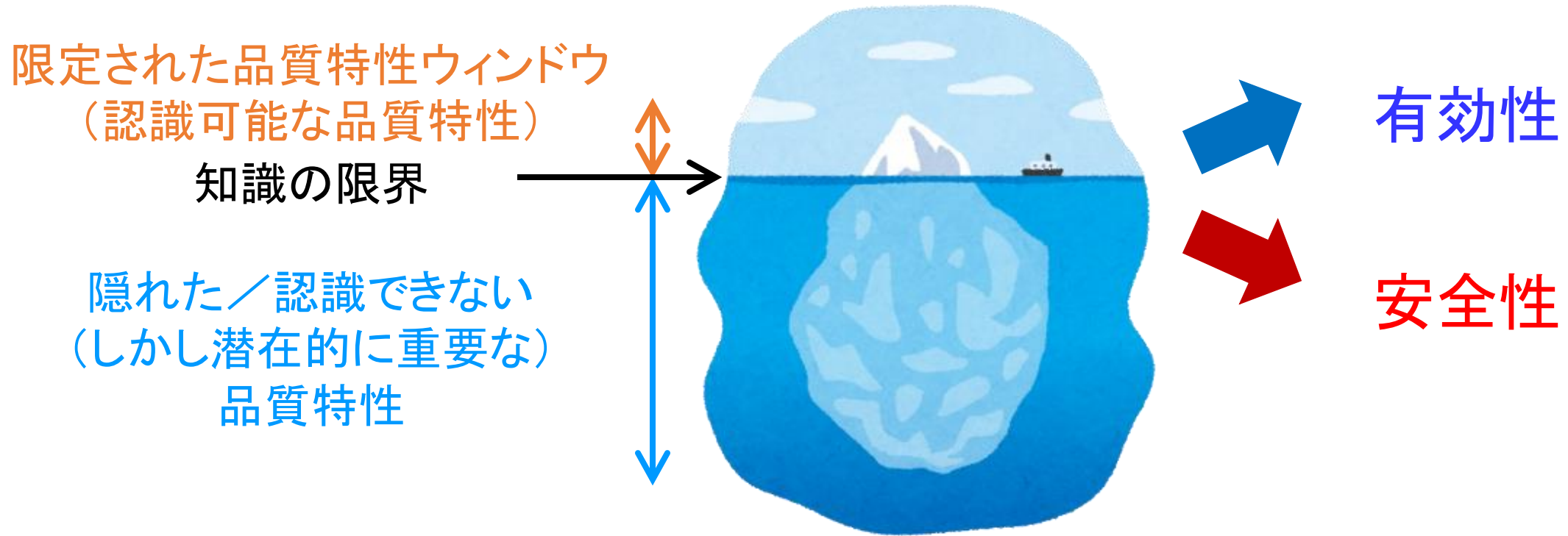
細胞加工製品の**有効性・安全性と関係する特性**

= **重要品質特性 (CQA, Critical Quality Attribute)**

大きな問題：生細胞を含む細胞加工製品の場合、
すべての**重要品質特性(CQA)**の同定は困難



細胞加工製品 (& その成分の生細胞) は複雑



…製法変更前後の品質の同等性／同質性評価に不確実性がある。
(観察可能な) 品質特性データのみで同等性を評価・保証することは難しいと予想される

CQAを評価・探索する際の課題

リスクの原因

ウイルス安全性、無菌性、**造腫瘍性**の評価方法

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

増殖能を示すハザード・有害不純物を漏れなく検出できているか？

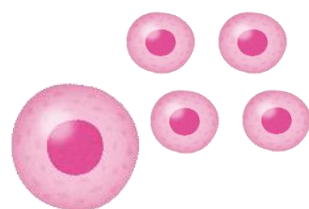
測定法の感度を理解しているか？

=偽陰性をどのくらい回避できるか？

➤ 有効性関連のCQA

【事例】 製品中に混在する造腫瘍性細胞の高感度検出法の開発と検証

残存ES/iPS細胞の検出



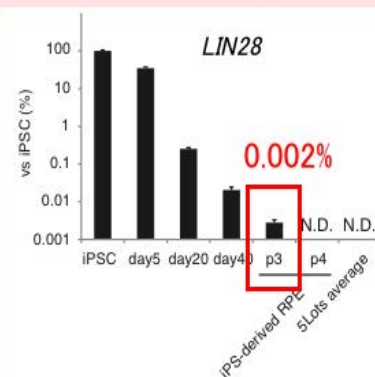
定量RT-PCR法

ヒトiPS細胞



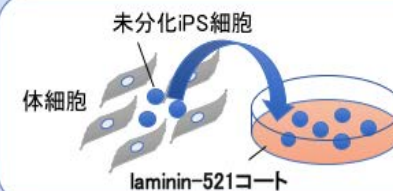
分化

網膜色素細胞

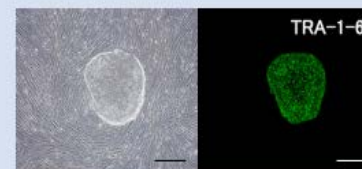


LIN28の発現を指標とすれば5万個に1個の未分化iPS細胞の混入を検出可能

培養増幅法



0.001% iPSCs

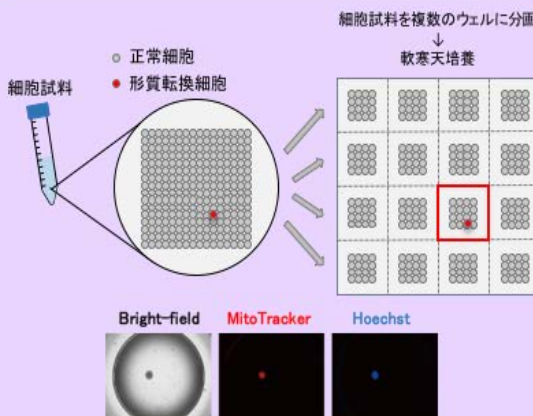


0.001%の未分化iPS細胞の混入を検出可能

悪性形質転換細胞の検出

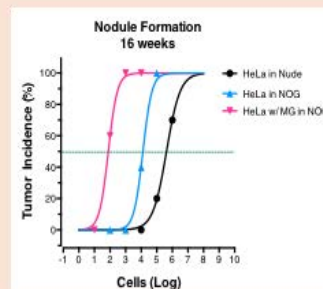


デジタル軟寒天コロニー形成法



0.00001%の形質転換細胞の混入を検出可能

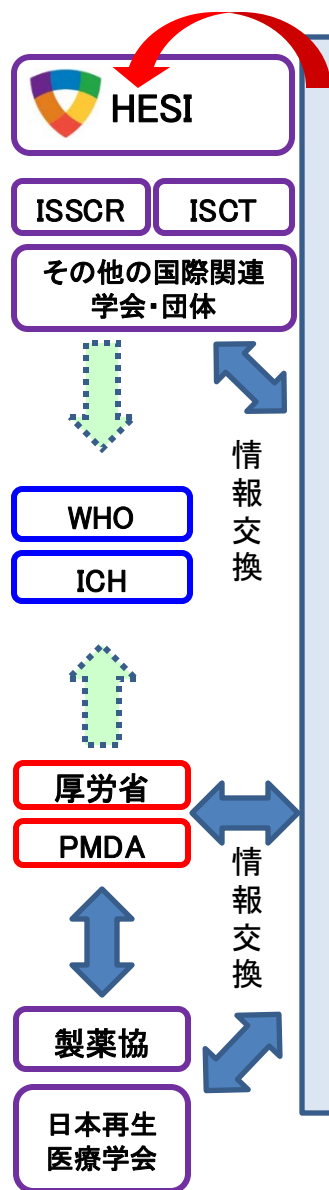
In vivo 造腫瘍性試験



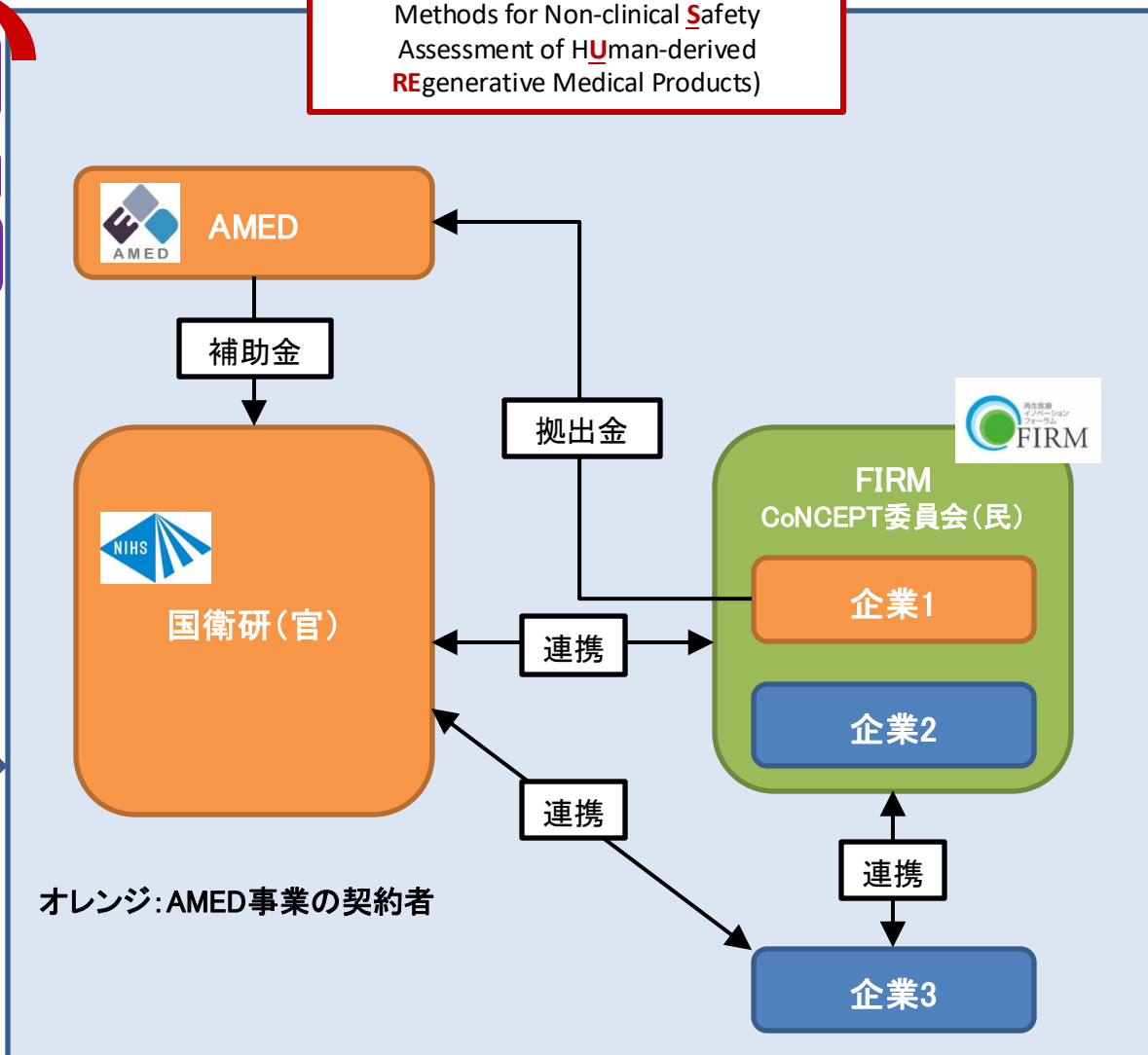
	TPD50	Fold
Nude	4.0×10^5	1
NOG	1.3×10^4	25
NOG+ Matrigel	7.9×10	5,000

重度免疫不全NOGマウスとマトリゲルを用いることにより、HeLa細胞の検出感度がヌードマウスに比べて5,000倍上昇

国際産学官プラットフォーム
におけるコンセンサス形成



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



日本で確立された
試験法の性能を
多施設で検証
＝科学的エビデンス

企業1

試験統括機関

富士フイルム株式会社
住友ファーマ株式会社
武田薬品工業株式会社
テルモ株式会社
アステラス製薬株式会社
協和キリン株式会社*

*:2019年度まで

企業2

FIRM会員の
研究協力者および
研究補助者

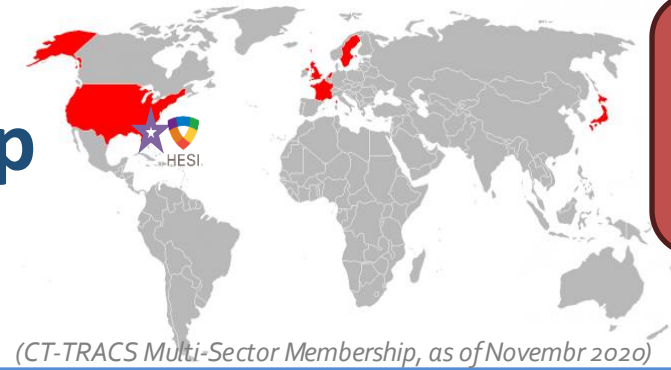
企業3

FIRM会員以外の
研究協力者および
研究補助者

細胞加工製品の品質・安全性試験法に関する 国際的なコンセンサスの形成に向けた対話・国際検証

HESI CT-TRACS Membership

Committee members and collaborators from
> 25 organizations across EU, Japan and USA.



日本で確立された
試験法・評価科学への
国際的な認知・理解

Regulatory bodies:



Universities/ Research Centers:



Gov./Consortia/NGO:



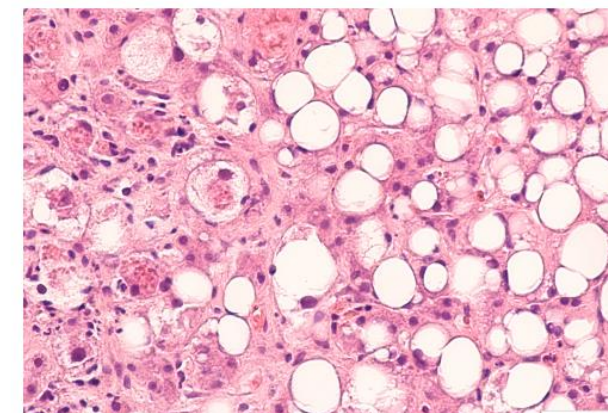
Developers (Therapies and Tools), CROs:



Best Practices for the Development of PSC-Derived Cellular Therapies

日本の規制・評価手法
の国際文書への導入
(⇒製品の国際開発促進)

Currently underway, this initiative will provide recommendations to facilitate and streamline the development of PSC-based cellular therapies regardless of regulatory jurisdiction. It will also provide detailed guidance at key product development pain points.



CQAを評価・探索する際の課題

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

増殖能を示すハザード・有害不純物を漏れなく検出できているか？

測定法の感度を理解しているか？

=偽陰性をどのくらい回避できるか？

➤ 有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能と関連した細胞特性をいかに同定する
(掘り当てる)か？

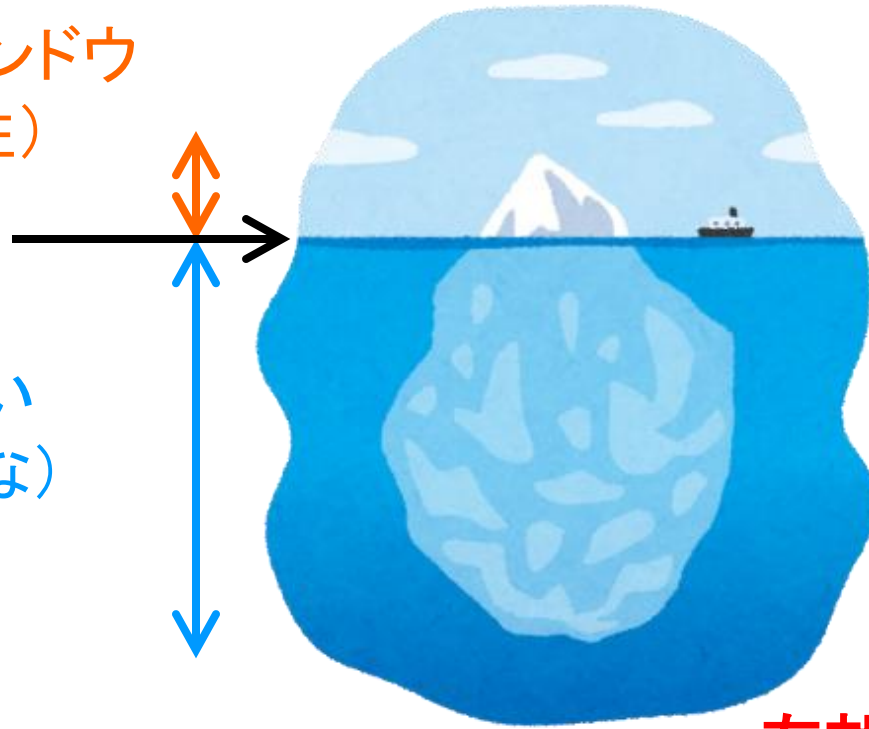
… 作用機序が明確でない製品の場合は、とても難しい

細胞加工製品 (& その成分の生細胞) は複雑

限定された品質特性ウィンドウ
(認識可能な品質特性)

知識の限界

隠れた／認識できない
(しかし潜在的に重要な)
品質特性



有効性

多くの場合、作用機序 (MOA)
が不明・複雑

有効性や *in vitro* の力価に関連する
MOA や CQA を理解する必要性

隠れた CQA を発見するツールが必要

細胞加工製品の代表的な特性

最終製品のロット間や
原料／中間製品のロット間の
品質のばらつき

「製品／原料の不均質性」

薬機法 第二十三条の二十六
「再生医療等製品の条件・期限付き承認」
の要件の一つ

「申請に係る再生医療等製品が均質でないこと」

最終製品中の個々の細胞の間や
原料／中間製品中の
個々の細胞の間の形質のばらつき

「細胞集団の不均一性」

「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う
同等性／同質性評価に関する指針」
厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知
医薬機審発0329第1号 令和6年3月29日

不均一性を理解するための技術が必要

- 例えば、**総細胞数が100万個**あっても、**そのうち有効性を発揮するのは1万個**しかないという場合もありうる。



- このような**不均一性を「見える化」**することで、**その1万個の細胞がどのような特性を持つのか**を明らかにすれば、**有効性に関連するCQA(重要品質特性)を発見できる**

(・・・と期待できる)

【事例】 不均一性を「見える化」する技術の開発

Stem Cells Translational Medicine, 2023, 12, 379–390
<https://doi.org/10.1093/stcltm/szad029>
Advance access publication 2 June 2023
Original Research

OXFORD

Single-Cell RNA-Seq Reveals *LRRC75A*-Expressing Cell Population Involved in VEGF Secretion of Multipotent Mesenchymal Stromal/Stem Cells Under Ischemia

Takumi Miura^{1,2,‡}, Tsukasa Kouno^{3,‡}, Megumi Takano¹, Takuya Kuroda¹, Yumiko Yamamoto³, Shinji Kusakawa¹, Masaki Suimye Morioka³, Tohru Sugawara^{2,4}, Takamasa Hirai¹, Satoshi Yasuda¹, Rumi Sawada¹, Satoko Matsuyama^{1,5}, Hideya Kawaji^{3,6}, Takeya Kasukawa³ , Masayoshi Itoh³, Akifumi Matsuyama⁵, Jay W. Shin^{3,7}, Akihiro Umezawa², Jun Kawai^{3,8}, Yoji Sato^{*,1,8,9} 

¹Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences, Kanagawa, Japan

²Center for Regenerative Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

³RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Japan

⁴Biopharmaceutical and Regenerative Sciences, Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University, Yokohama, Japan

⁵Center for Reverse TR, Osaka Habikino Medical Center, Osaka Prefectural Hospital Organization, Osaka, Japan

⁶Research Center for Genome & Medical Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan

⁷Genomic Institute of Singapore, Agency for Science, Technology and Research, Singapore

⁸Life Science Technology Project, Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology, Kawasaki, Japan

⁹Department of Cellular and Gene Therapy Products, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan

*Corresponding author: Yoji Sato, PhD, Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki Ward, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan. Email: yoji@nihs.go.jp

‡Contributed equally.



Epistra

TMiMS



神奈川県
Kanagawa Prefectural Government

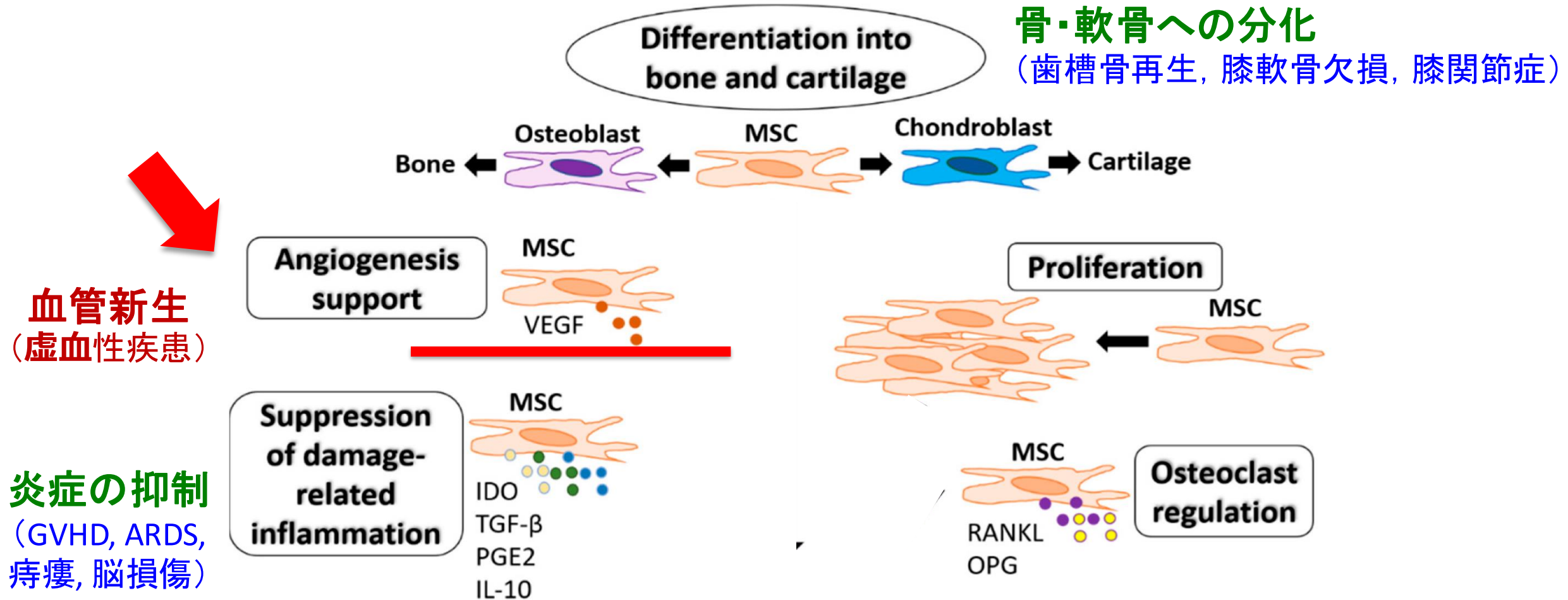
AMED 再生医療実用化研究事業／神奈川県科学技術イノベーション共創拠点推進事業

再生・細胞医療品質評価基盤チーム



MSC(間葉系幹細胞／間葉系間質細胞)の様々な機能

<https://www.mdpi.com/2306-5354/8/5/69> を改変

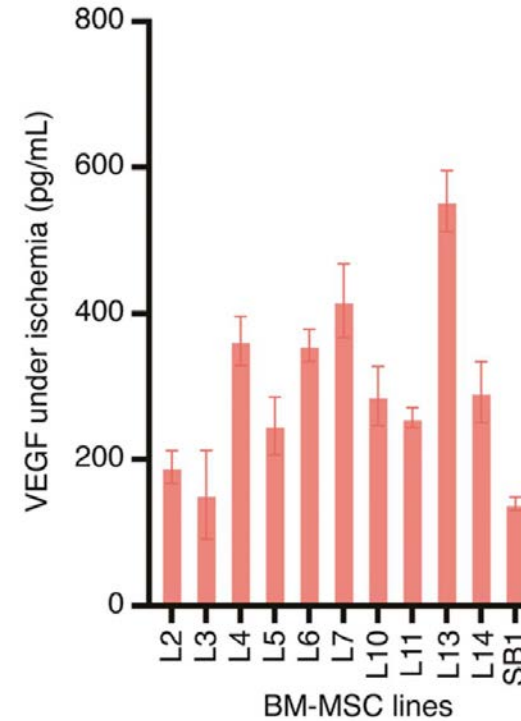
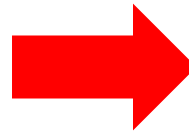
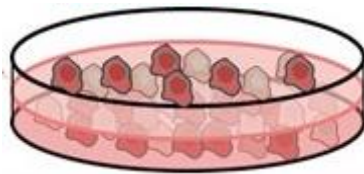


培養MSCを主成分とする細胞加工製品は、様々な疾患を対象に国内外で多数開発中

生着部位の環境（虚血）を模した条件下での 血管新生因子の分泌

虚血条件下
での
VEGF分泌

骨髓由来MSCs（継代数5）
低酸素分圧
グルコース（—）



VEGF（血管内皮細胞増殖因子；
vascular endothelial growth factor）

血管新生を促すタンパク質。

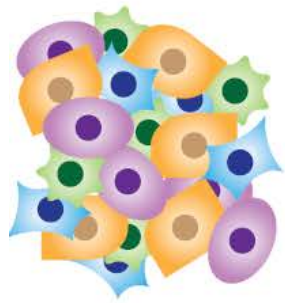
VEGFが血管内皮細胞に作用すると、細胞の分裂や遊走、分化などを誘導し、その結果、既存の血管から枝分かれした新たな血管が形成されます。（血管新生）

<https://oncolo.jp/dictionary/vascular-endothelial-growth-factor>

VEGFの分泌は細胞ロット間で大きくばらつく

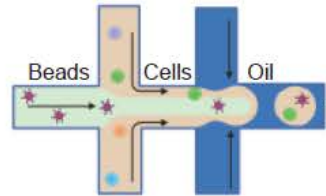
シングルセル・トランスクリプトーム解析

通常酸素分圧で培養された
骨髄由来MSCs

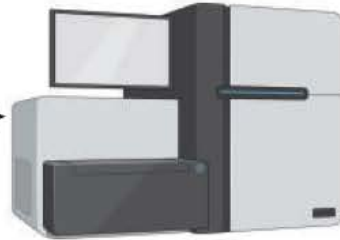


BM-MSCs (P5)

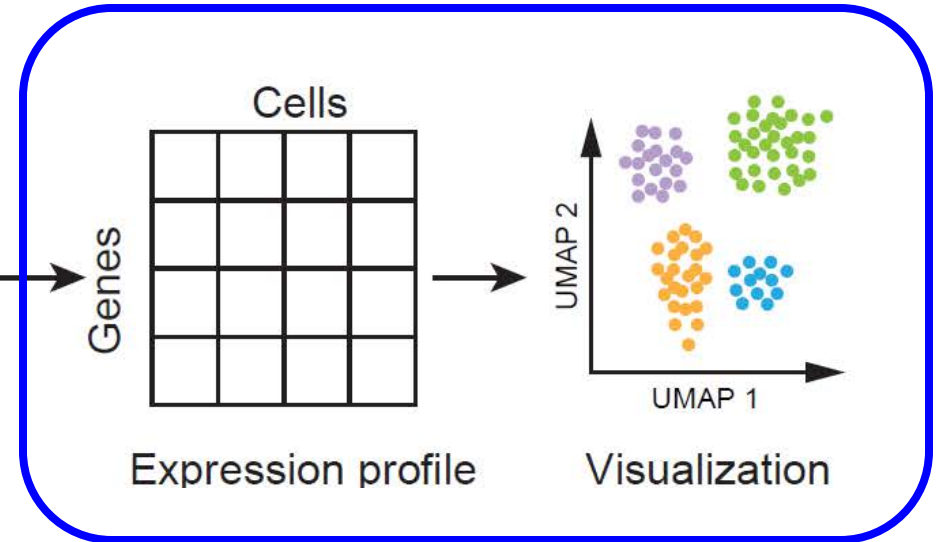
11ロット



Single cell libraries



Sequencing

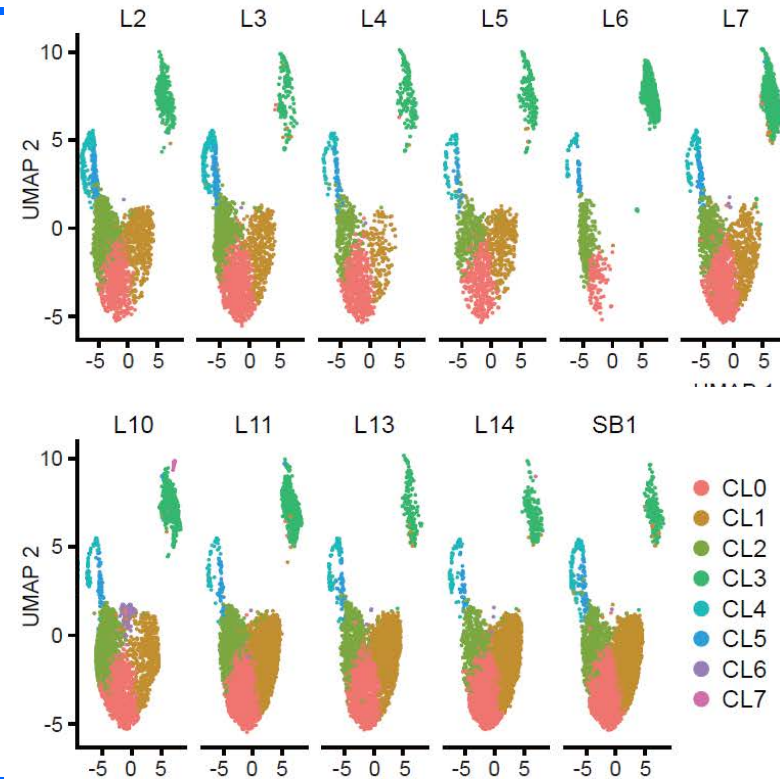
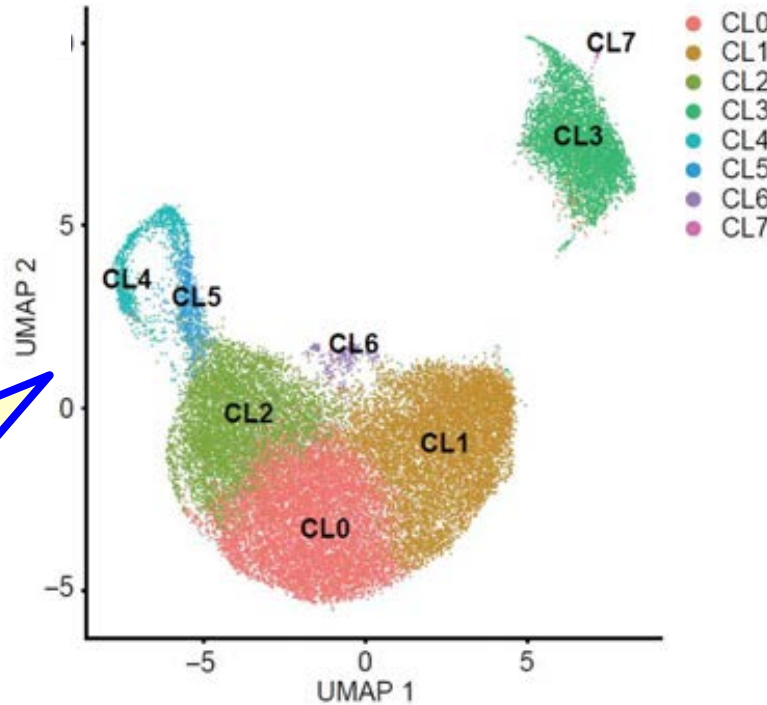


個々の細胞の遺伝子発現パターンで細胞を分類

シングルセル・トランスクリプトーム解析

骨髄由来MSCs (継代数5)
通常酸素分圧
グルコース(+)

11ロットの
骨髄由来MSCの
データを統合して
クラスタリング



各ロット
において
各クラスター
に属する
細胞の割合
を計算
(次頁横軸)

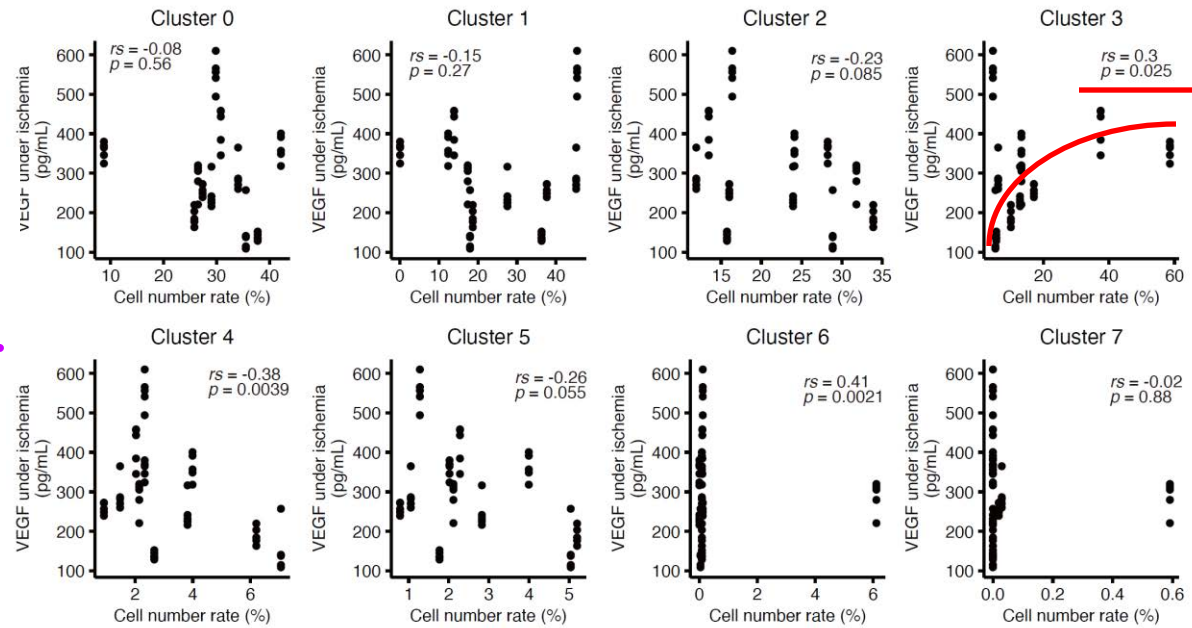
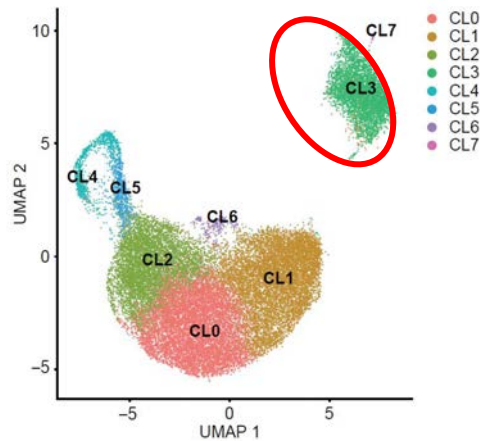
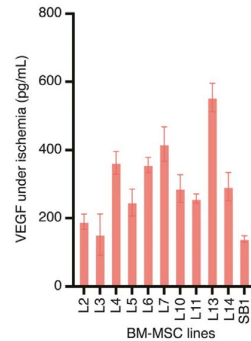
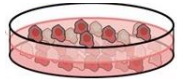
骨髄由来MSCの母集団は、**8個程度の
クラスターに分類できる**と推定できる

「各ロットの不均一性」が「母集団の不均一性」
からどのくらいズレているかが見える

シングルセル・トランスクリプトーム解析

(縦軸)
虚血条件下
での
VEGF分泌

BM-MSCs (P5)
低酸素分圧
グルコース(-)



(横軸)
各ロット
における
各クラスター
に属する
細胞の割合

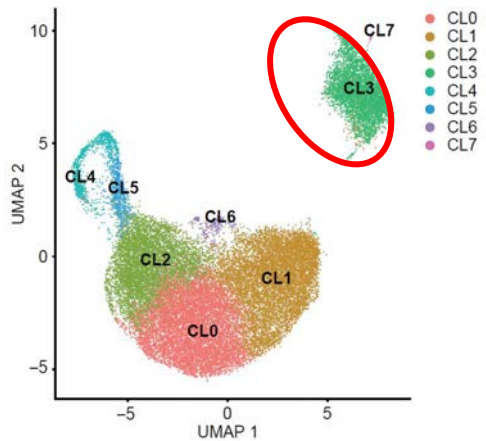
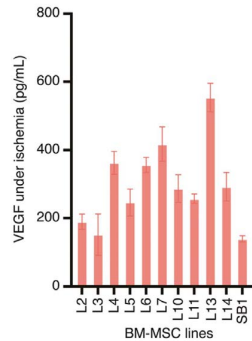
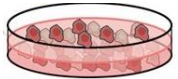
骨髓由来MSCs (継代数5)
通常酸素分圧
グルコース(+)

シングルセル・トランスクリプトーム解析



(縦軸)
虚血条件下
での
VEGF分泌

BM-MSCs (P5)
低酸素分圧
グルコース(-)

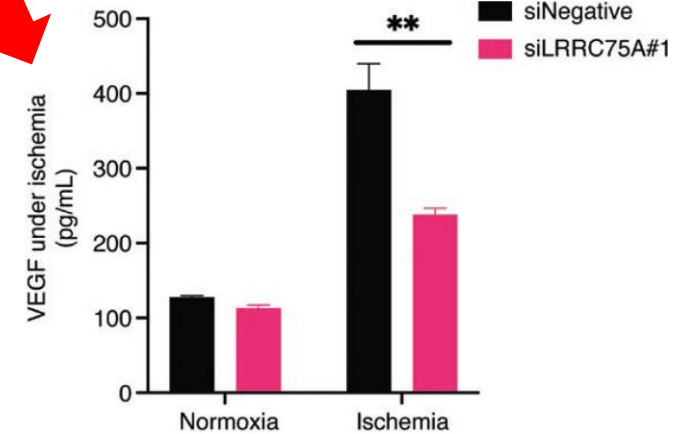
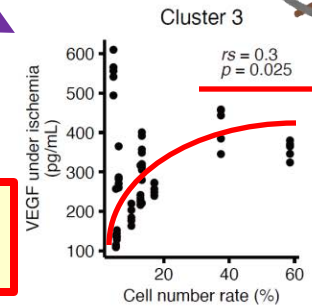


CL3で発現上昇している遺伝子
トップ20

Gene name	Ave log ₂ FC
LRRC75A	1.0357
KRT7	0.8382
KRT16	0.7902
C1orf56	0.7815
CRYAB	0.7696
HSPB1	0.7572
MTRNR2L12	0.7060
AC092069.1	0.7024
ADIRF	0.6712
LGALS1	0.6573
ID1	0.6525
MT2A	0.6424
S100A11	0.6312
COMP	0.6132
EIF5A	0.6057
FLG	0.6049
SH3BGRL3	0.5970
TPM2	0.5859
POLR2L	0.5555
GADD45B	0.5543

隠れていたCQAs

LRRC75Aは虚血環境下の
VEGF分泌に生理的に寄与

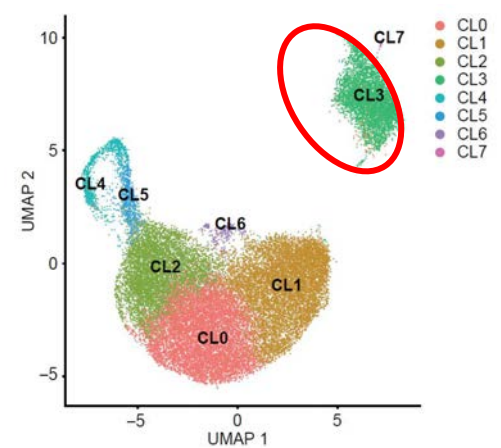
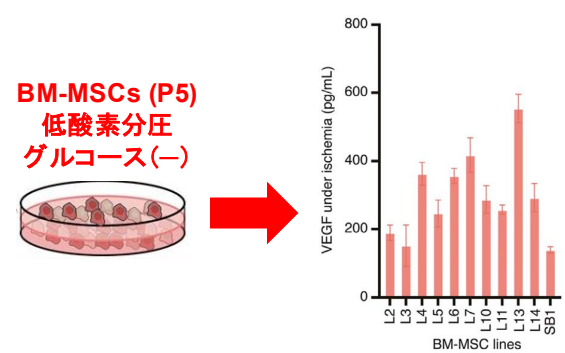


骨髓由来MSCs (継代数5)
通常酸素分圧
グルコース(+)

血管新生・VEGF分泌の
再現性を期待するなら、
この細胞集団を確保
できるように製造する
ことが重要だった！

シングルセル・トランスクリプトーム

(縦軸)
虚血条件下
での
VEGF分泌

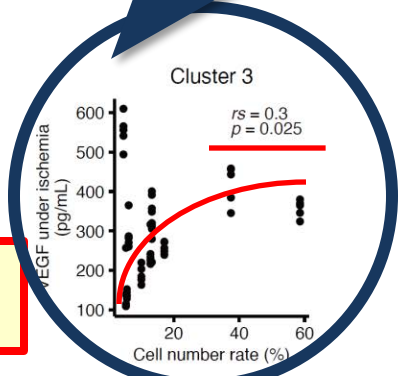
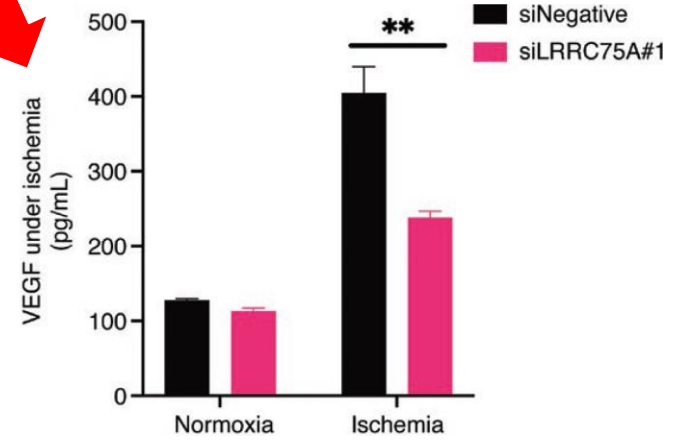


CL3で発現上昇している遺伝子
トップ20

Gene name	Ave log ₂ FC
LRRC75A	1.0357
KRT7	0.8382
KRT16	0.7902
C1orf56	0.7815
CRYAB	0.7696
HSPB1	0.7572
MTRNR2L12	0.7060
AC092069.1	0.7024
ADIRF	0.6712
LGALS1	0.6573
ID1	0.6525
MT2A	0.6424
S100A11	0.6312
COMP	0.6132
EIF5A	0.6057
FLG	0.6049
SH3BGRL3	0.5970
TPM2	0.5859
POLR2L	0.5555
GADD45B	0.5543

隠れていたCQAs

LRRC75Aは虚血環境下の
VEGF分泌に生理的に寄与



骨髓由来MSCs (継代数5)
通常酸素分圧
グルコース(+)

“...、多くの人が「そもそも**価値とは何か？**」を理解していません。
価値を理解していないと、次のようなことが起ります。”

- 価値を理解していないから、そもそも価値をつくれない
- 偶然に価値をつくれたとしても、繰り返し再現できない
- 再現できないから、仕組みにできない
- 仕組みにできないから、システムにできない
- システムにできないから、自動化できない
- 自動化できないから、生産性が低い
- 生産性が低いから、報酬も低い

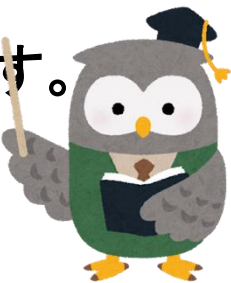
【細胞製品の場合】

- ◆優れた有効性
 - ◆再現性ある有効性
 - ◆新規作用機序
 - ◆新規有効成分細胞
- etc.*

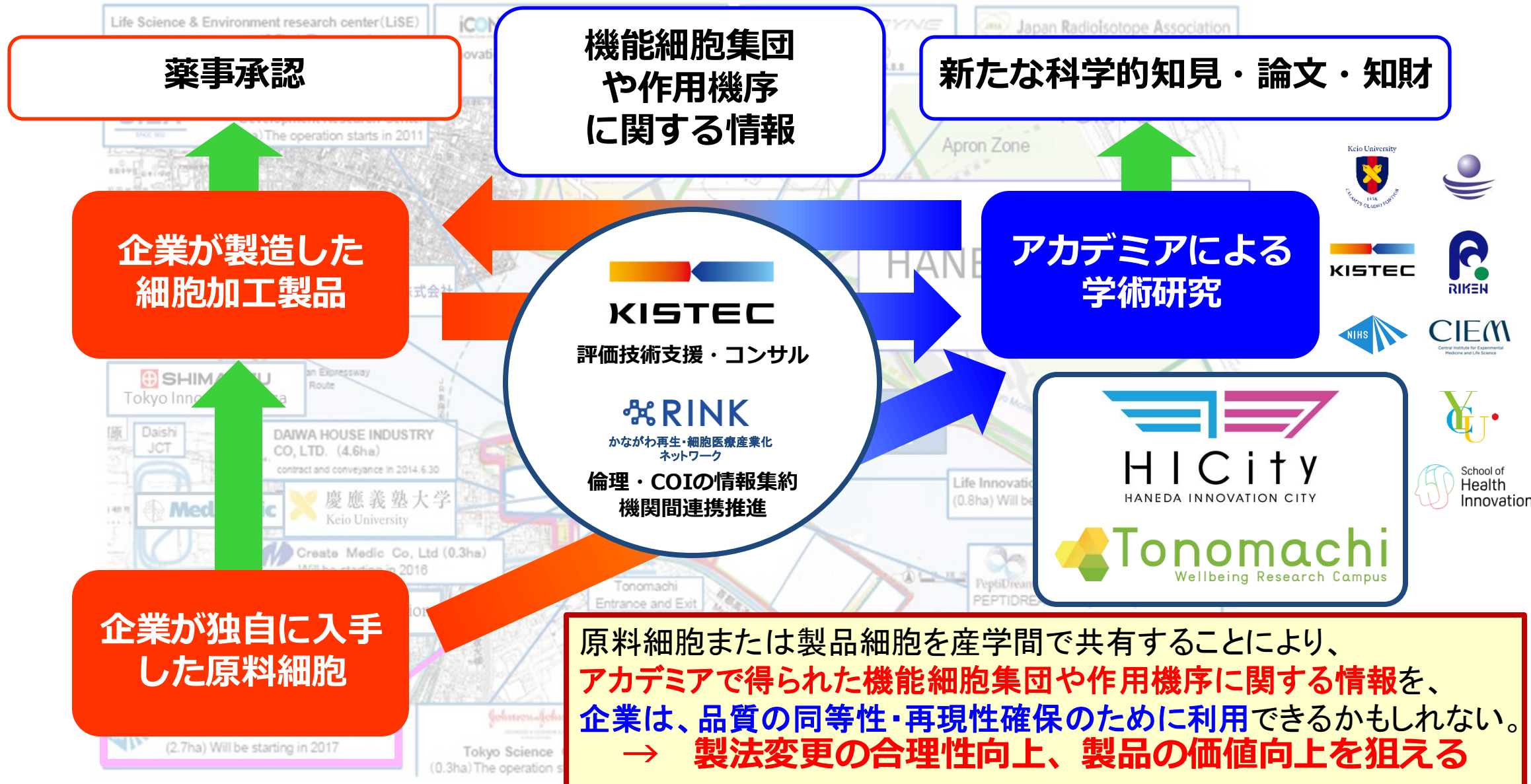
＝知財・薬価加算
の対象

要するに・・・

- 細胞加工製品の原料や有効成分である細胞は複雑で不均一であるため、認識しうる品質特性をすべて列挙したとしても、製品の有効性や安全性の再現性を保証するために必要十分な重要品質特性(CQA)をすべて特定・管理することはできない可能性が高い。
- 細胞加工製品の「真の有効成分細胞」の特定、隠れたCQAの採掘・同定、および作用機序の理解には、細胞集団内の不均一性(例:MSCの亜集団)をその効力・有効性にもとづき分類・理解するための科学、言わば、Stem Cell Pharmacotaxonomy「幹細胞薬理分類学」が必要。
- これらは、知財(新規作用機序・有効成分)や薬価(画期性加算・有用性加算)の獲得にも繋がりを有する。
- つまり、細胞加工製品の価値向上、品質や供給の安定性・継続性が期待できるということです。



不均質性・不均一性の「見える化」や 適切な原料細胞・有効成分細胞・**作用機序・製品価値の理解**のための取り組み



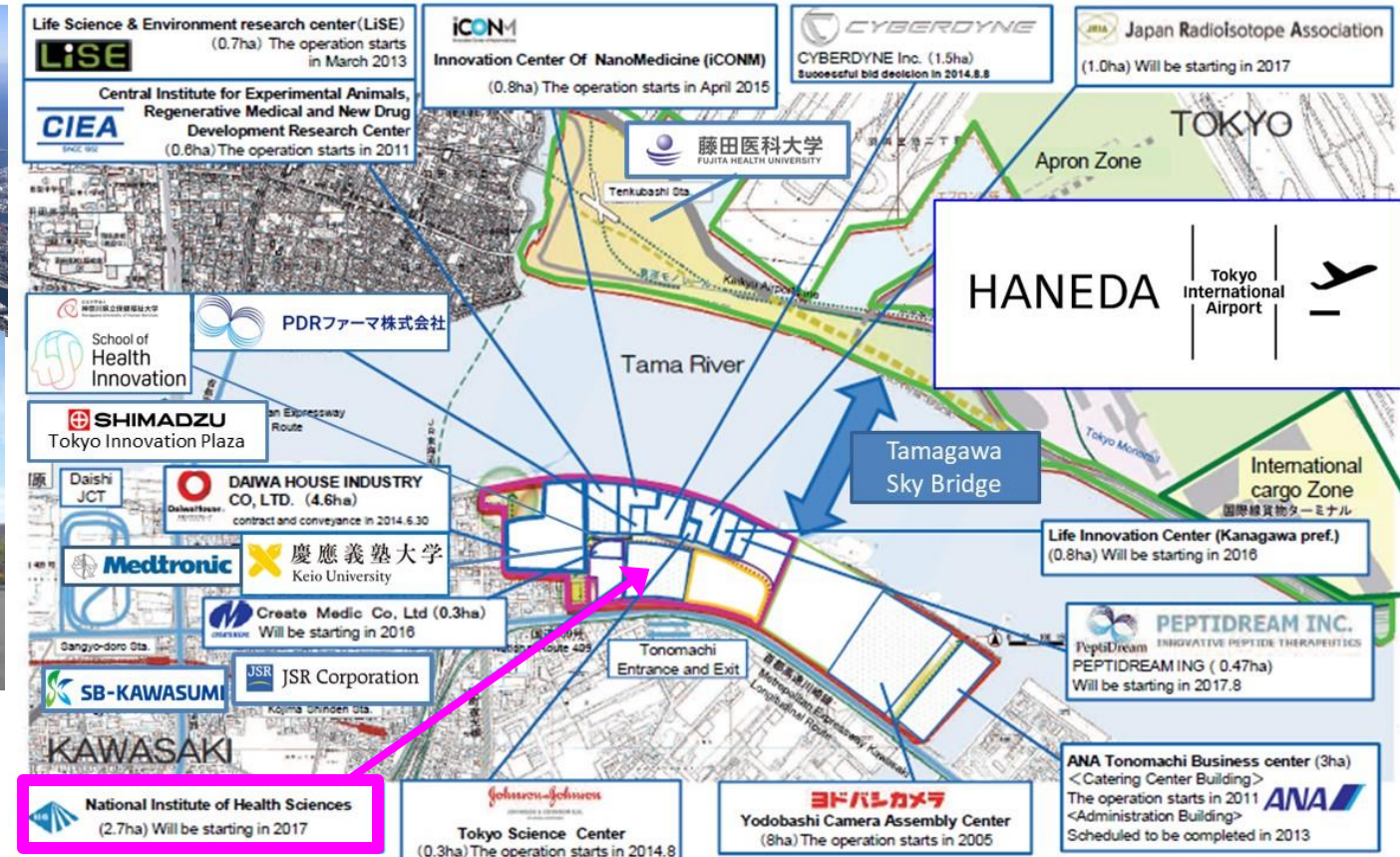
ご質問があれば・・・



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>

** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html> を改変