



令和5年6月2日
オンライン開催

EAJフォーラム2023 ー再生医療の最前線ー

細胞加工製品の製造の柔軟性と再生医療の持続可能性に必要なもの
CQA(重要品質特性)を「掘り当てる」技術

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所

薬品部 (再生・細胞医療製品部併任)

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の公式な見解では必ずしもありません。

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



ご提供：神奈川県立保健福祉大学
八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環

<https://shop.pall.com/us/en/biotech/cell-culture/bioreactors/zidhw7uq211>



MHLW & PMDA

科学的知見の提供
と審査プロセスの
フィードバック

周辺産業

機材・測定機器・試薬開発
薬事承認プロセスを見据え、必要な測定機器や生産に関する機材・資材の国内開発

スケールアップ技術の開発
プラットフォーム

薬事治験
中期以降
の体制
幹細胞
臨床

試験法（品質評価法）開発
シーズの段階から、科学的な特性に基づいた**安全性・有効性・品質評価法の開発**

薬事治験
の初期の
サポート

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる**低コストスケールアップ技術**の国内での確立

先行アカデミアによる技術的支援
と人材育成

アカデミア
非臨床・
臨床研究
サポート

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

初期のシーズ

幹細胞治療モデル病院
臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

情報の集積・リンク拠点
臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関する**データの連携・蓄積**・利活用による研究・実用化加速

原料細胞
の流通
と集積

原料細胞の流通・集積拠点
再生医療製品の原料として、**薬事承認プロセスに対応した原料細胞**の集積とその流通システムの開発

社会的価値の創造拠点
同種細胞調達のための**倫理的・社会的妥当性**や**知財、経済性**といったイノベーション基盤となる知識の開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学
八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

Q1: **スケールアップ製造／製法の改良**に必要なものは何か？

細胞加工製品の製造工程の変更の前後における
品質の**同等性／同質性**

Q2: 品質の**同等性／同質性の評価**に必要なものは何か？

細胞加工製品の「**重要品質特性（CQA）**」
& CQAを基盤とする「**規格及び試験方法**」

細胞集団が不均質、かつ
細胞自体が複雑だから

大きな問題

細胞加工製品の場合、
すべてのCQAを網羅することは極めて困難

CQAを「**探し出す**」「**掘り当てる**」のためのツールが必要



- 1874年「東京司薬場」として設立
- 日本で最も古い国立試験研究機関

➤ 歴代所長

エフェドリン発見者



永松東海(初代)、柴田承桂(2代)、後藤新平(5代)、
長井長義(6代)、田原良純(7・9代)...

石館守三(16代)、内山充(21代)、寺尾允男(22代)、
首藤紘一(23代)、長尾拓(24代)、
本間正充(31代・現所長)



ハンセン病治療薬
としての「プロミン」
(グルコスルホン
ナトリウム)の開発

テトロドトキシン
分離成功



東京帝都復興計画



日本初の世界的
ブロックバスター
「ヘルベッサ」
(塩酸ジルチアゼム)
の開発



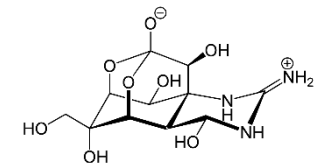
150年前の薬学 vs. 戦後の薬学(～現在)



麻黄



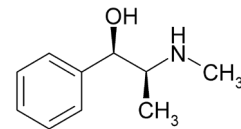
フグ



テトロドトキシン



有効成分・作用主体が同定されて初めて薬理学や毒性学が始まる



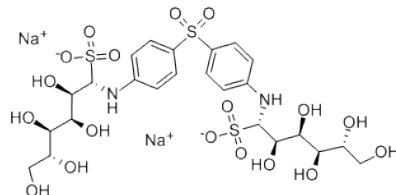
エフェドリン



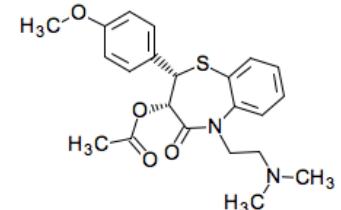
長井長義(6代)、田原良純(7・9代)・・・
石館守三(16代)、

長尾拓(24代)、

プロミン
(グルコスルホンナトリウム)



ヘルベッサー
(ジルチアゼム)



学問としての「再生医学」は今どの段階にあるのか？

多様な化学物質の集合体

「生薬」と「分離科学／分析化学」(⇒「近代薬学」「薬理学」)の関係

= 「細胞加工製品」と「????」(⇒「再生医学」)の関係

複雑・多様な細胞の集合体

学問としての「再生医学」は今の段階にあるのか？

多様な化学物質の集合体

「生薬」と「分離科学／分析化学」(⇒「近代薬学」「薬理学」)の関係

= 「細胞加工製品」と「????」(⇒「再生医学」)の関係

複雑・多様な細胞の集合体

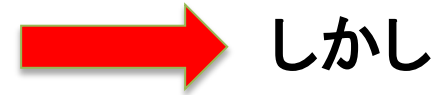
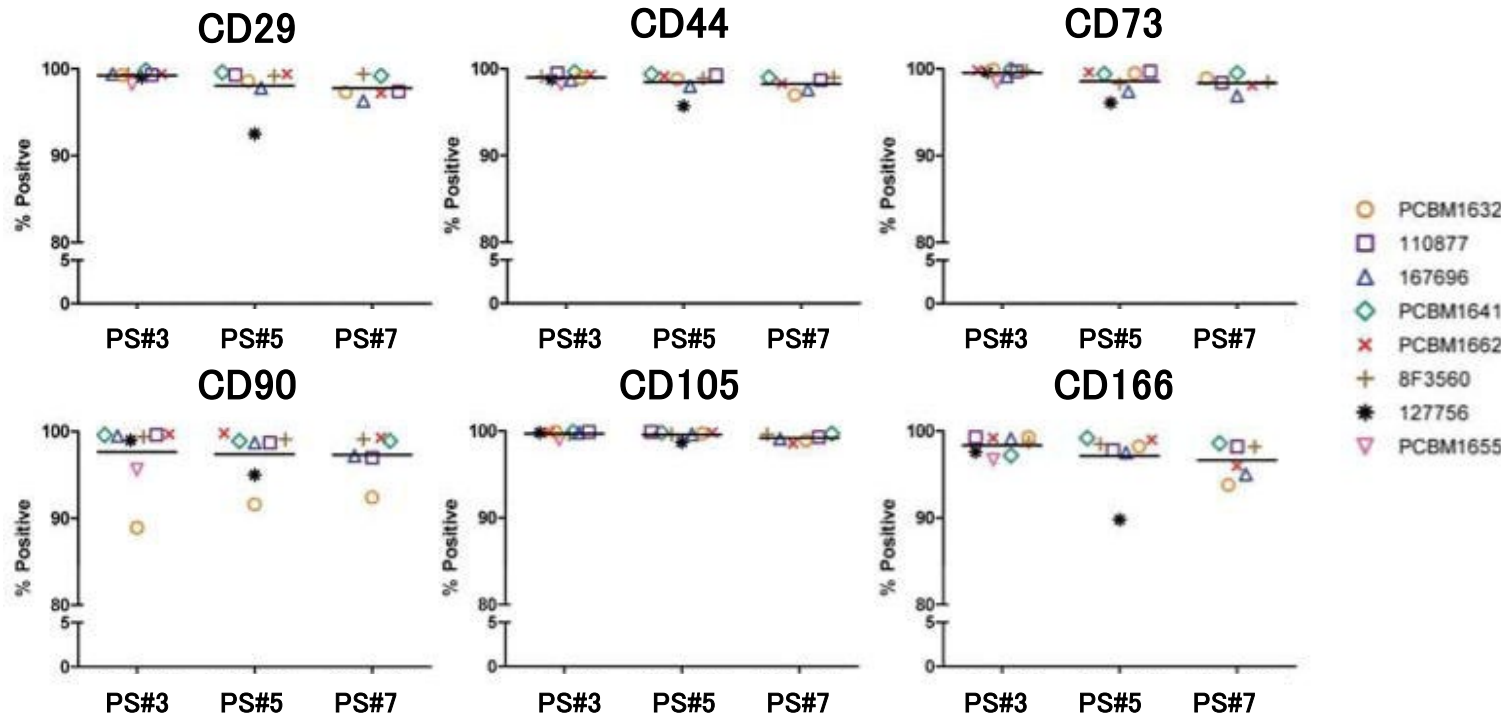
細胞・細胞集団の不均質性を
理解するための技術領域

細胞加工製品 = 「細胞集団」の
「真の有効成分細胞」の同定と、それに基づく「薬理学」は、
どうすれば成立するのか？

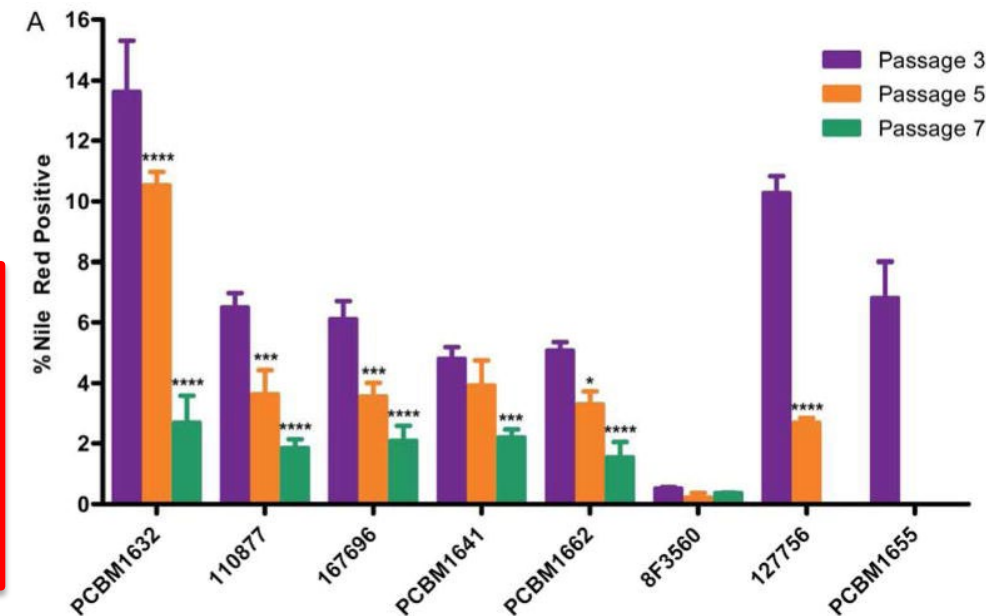
有効性を予測できる品質特性でなければ、 同等性／同質性評価のための有効性関連CQAにはならない

Lo Surdo JL *et al.*,
Cytotherapy.
2013;15:1527-40.

事例) MSC(間葉系幹細胞)では継代を重ねても**既知の細胞表面マーカーの発現は維持される。**



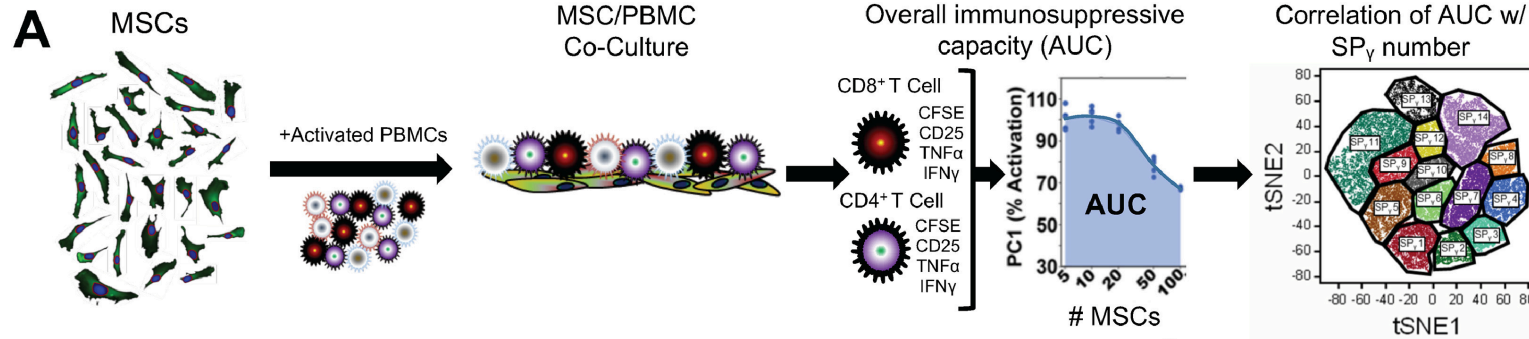
これらのMSCの**脂肪細胞分化能**は、
ドナーによるばらつきと、
継代数増加による低下の両方を示す。



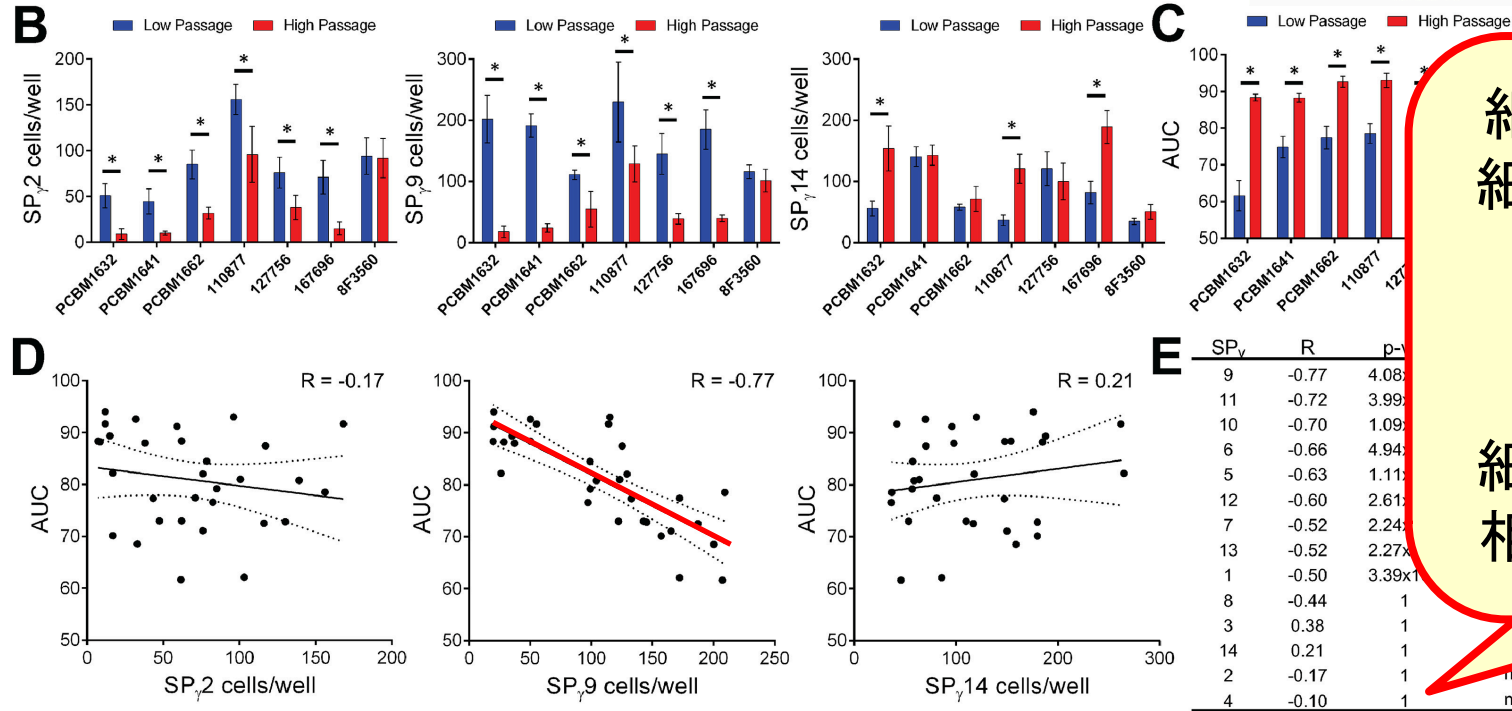
例えば、「**脂肪細胞への分化能**」を期待するMSC製品
の場合は、**従来のCD抗原マーカーでは**
同等性／同質性評価はできない。

不均質性を「見える化」する技術

例) 画像解析



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



細胞の不均質性を、
 細胞形態の画像から
数値化

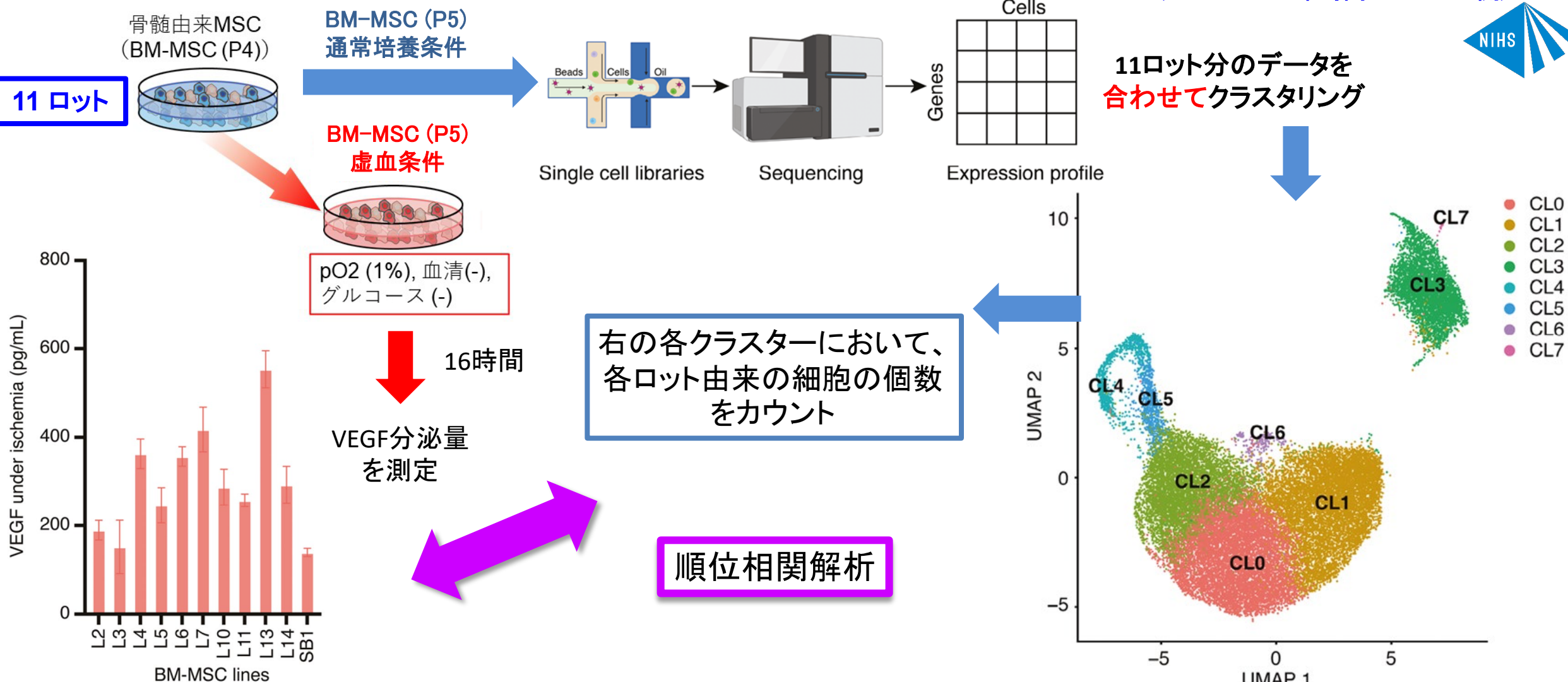
細胞機能(有効性)と
 相関する特徴を同定

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

不均質性の「見える化」は、これからの品質評価・管理のカギ

例) シングルセルRNA-SeqによるMSCの不均質性評価

Miura T et al.,
STEM CELLS Trans Med. 2023
(2023.6.2. 日本時間9:00AM公開)



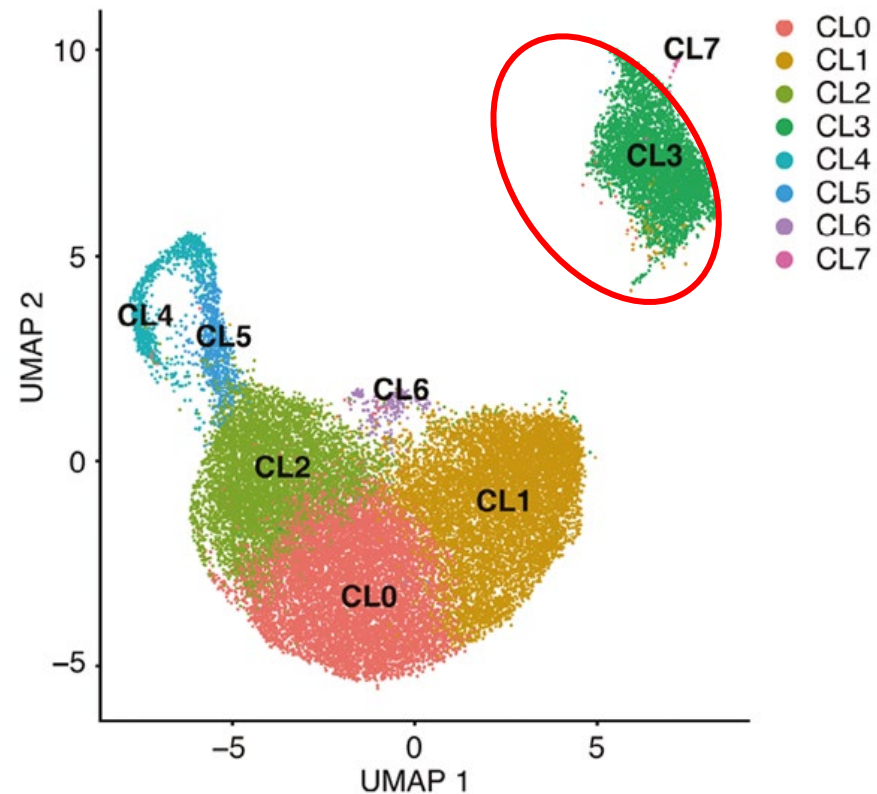
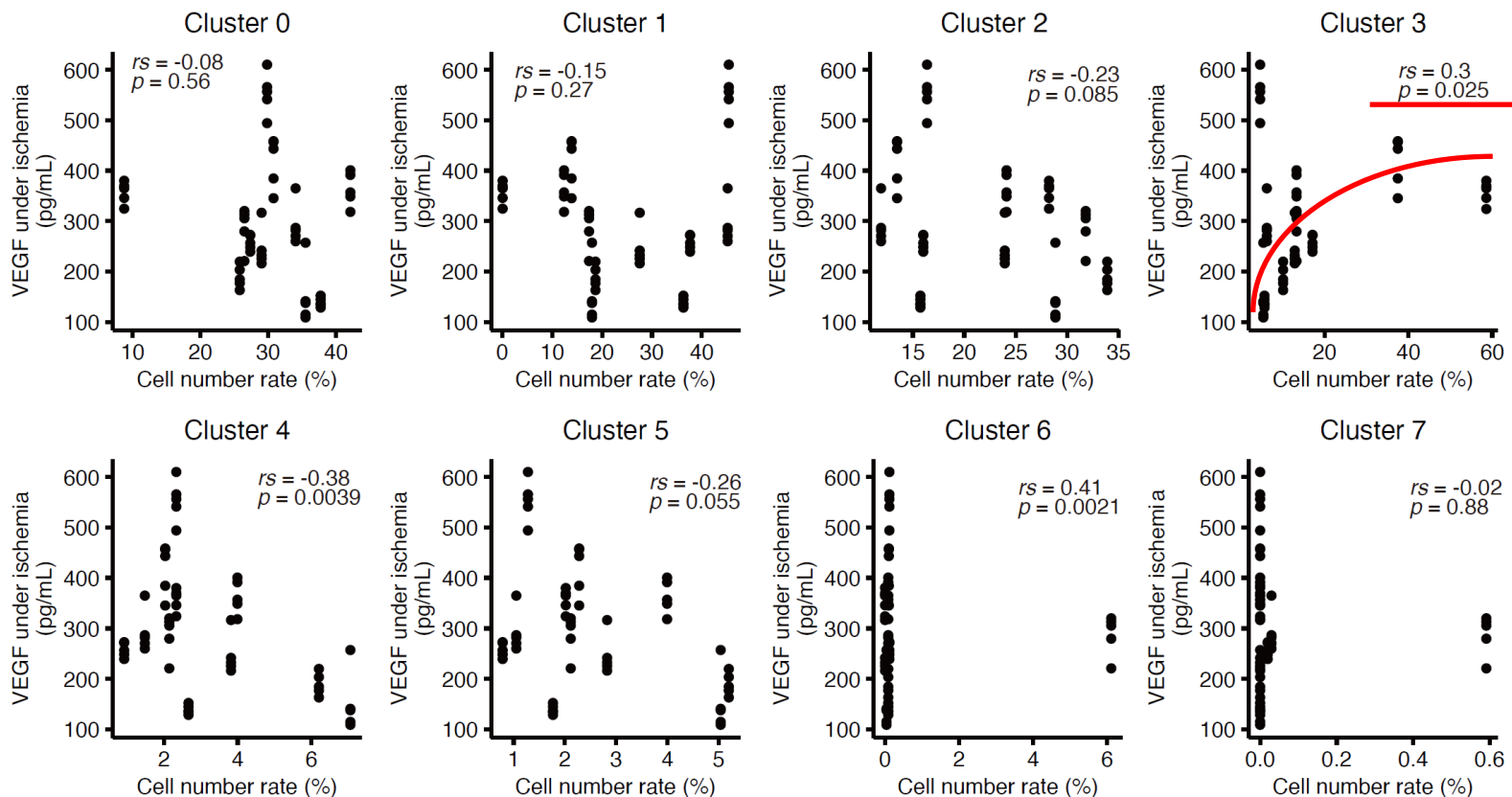
不均質性の「見える化」は、これからの品質評価・管理のカギ

例) シングルセルRNA-SeqによるMSCの不均質性評価

Miura T et al.,
STEM CELLS Trans Med. 2023
(2023.6.2. 日本時間9:00AM公開)



CL3ではロット別の細胞の存在量が、
虚血環境下のVEGF産生量の順位と正に相関



不均質性の「見える化」は、これからの品質評価・管理のカギ

例) シングルセルRNA-SeqによるMSCの不均質性評価

Miura T et al.,
STEM CELLS Trans Med. 2023
(2023.6.2. 日本時間9:00AM公開)



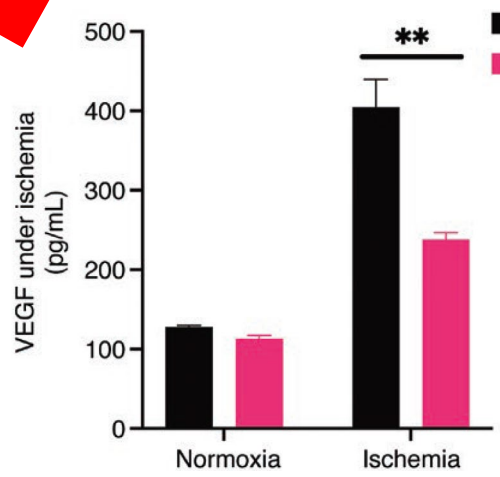
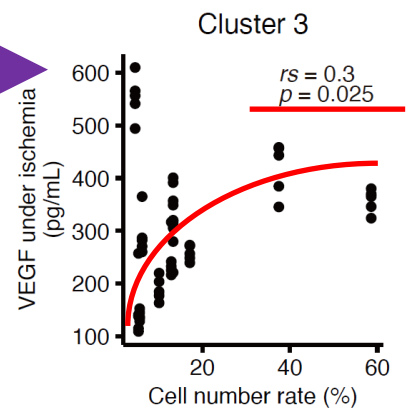
Table 1. Top 20 upregulated DEGs of cluster 3.

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

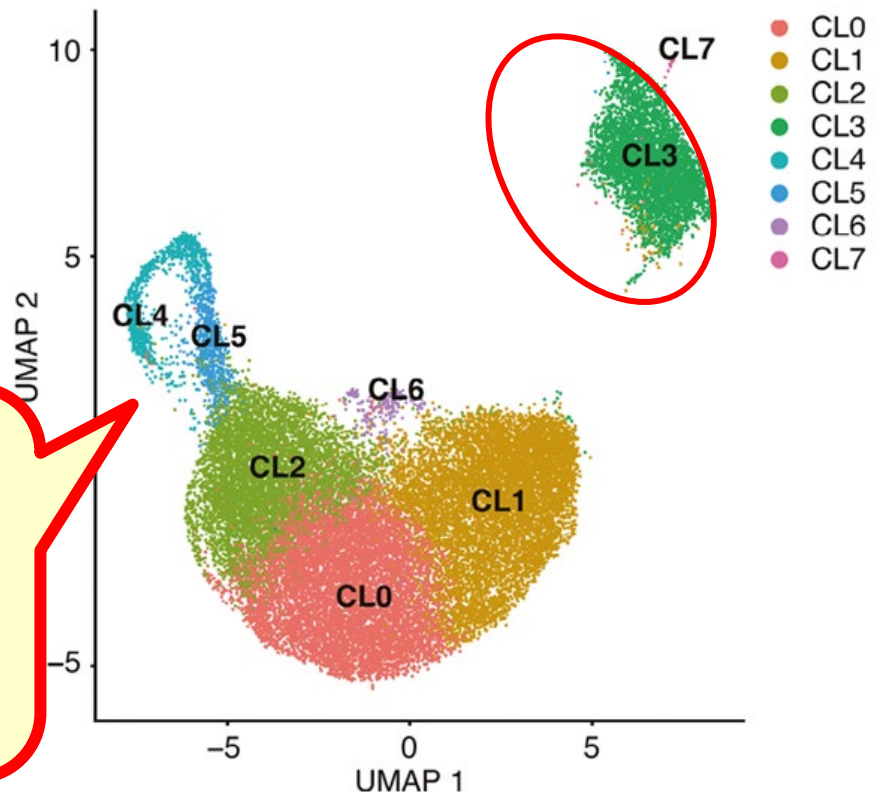
CL3ではロット別の細胞の存在量が、
虚血環境下のVEGF産生量の順位と正に相関

隠れていたCQA

CL3に特徴的な
*LRRC75A*は、VEGF分泌に
機能的に関与する



細胞の不均質性を、
scRNA-Seqで
数値化
↓
細胞機能(有効性)と
相関する特徴を同定



学問としての「再生医学」の研究

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？」
- **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？」



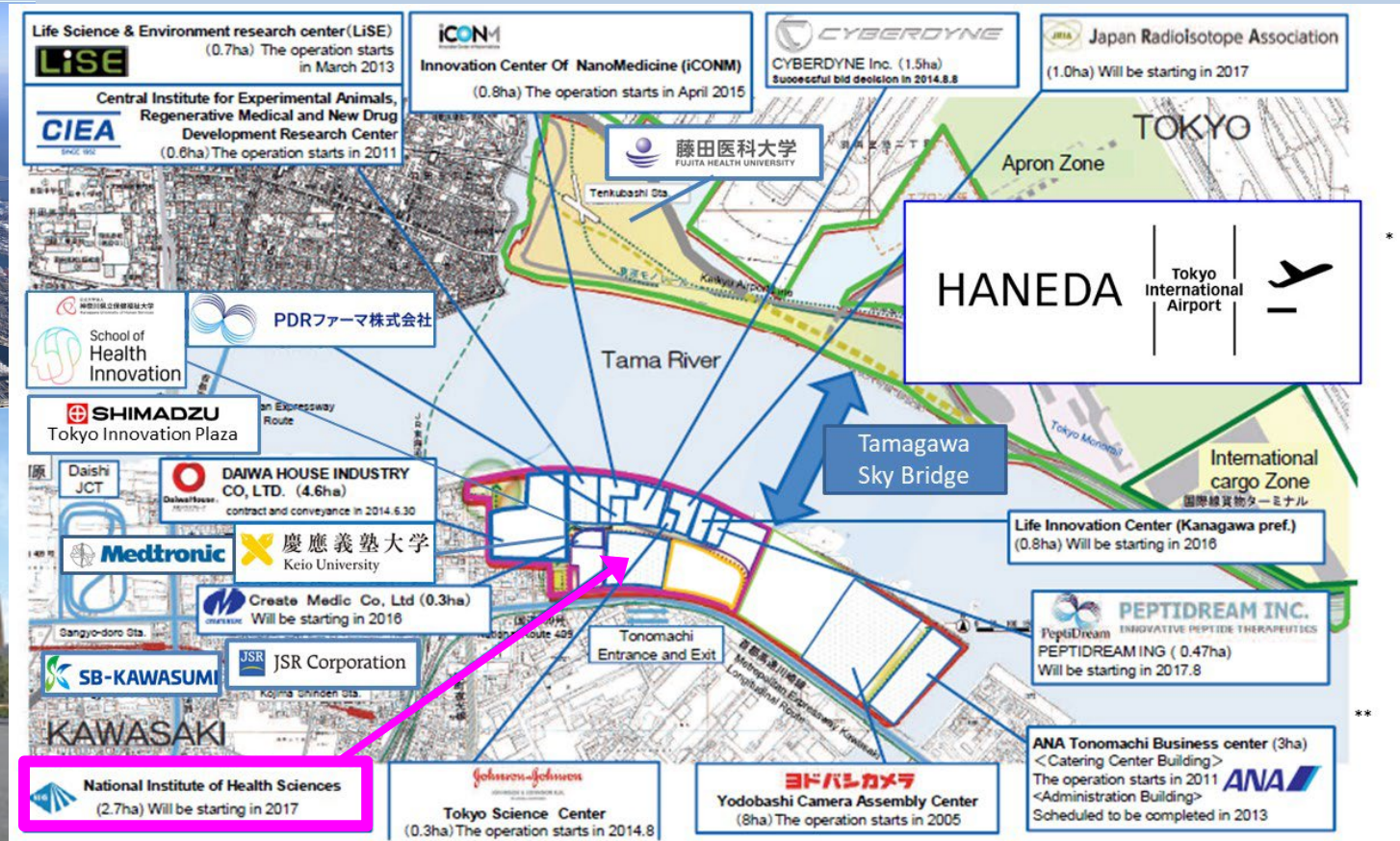
➤ **基礎研究** 『製品の作用機序』『細胞集団の不均質性』を理解する研究

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 薬品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



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

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