

令和3年12月14日
京都リサーチパーク, 京都

HVC KYOTO 2021 ポストイベント 1 ウェルネスシンポジウム

～再生医療を細胞バイオテクノロジー という観点で見ると～
話題提供:レギュラトリーサイエンスの立場で

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

一般社団法人 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。

「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』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』

「レギュラトリーサイエンス」の定義

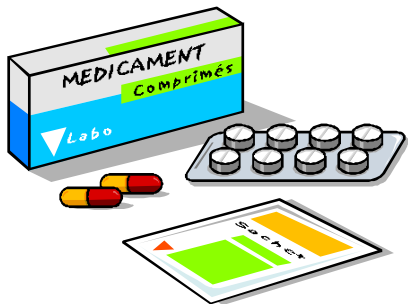


『科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、

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』

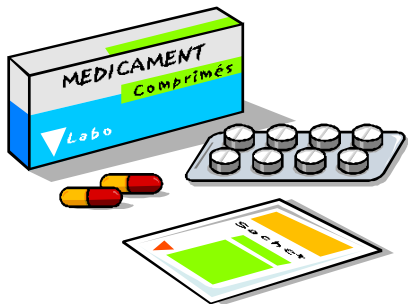


“Regulatory Science”



...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**



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？」
- **応用研究** 「どんな細胞ができるのか？どんな医療に使いそうなのか？」
- **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？」

ゴニル(製品)



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** 「どんな細胞が作れるのか？どんな医療に使えるようになるのか？」
- **臨床研究** 「作った細胞は本当に医療に使えるのか？有効か？安全か？」
- **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？」

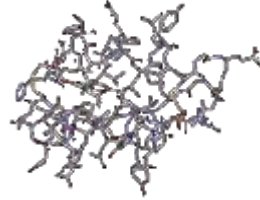
生物製剤(バイオリジクス)は複雑だが・・・



180 Da

アスピリン

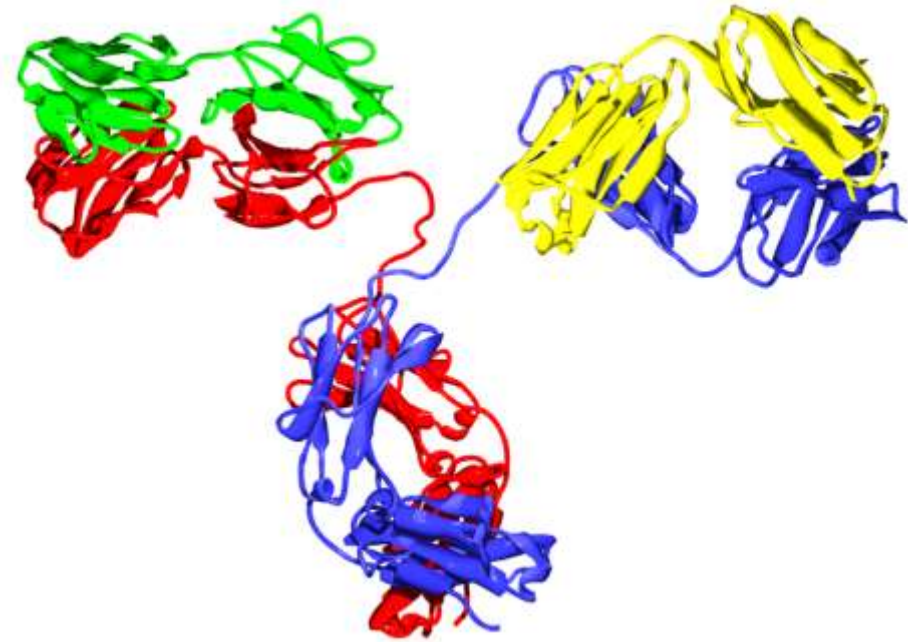
<http://www.org-chem.org/youki/aminoacid/hormone.html>



5,700 Da

インスリン

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



150,000 Da

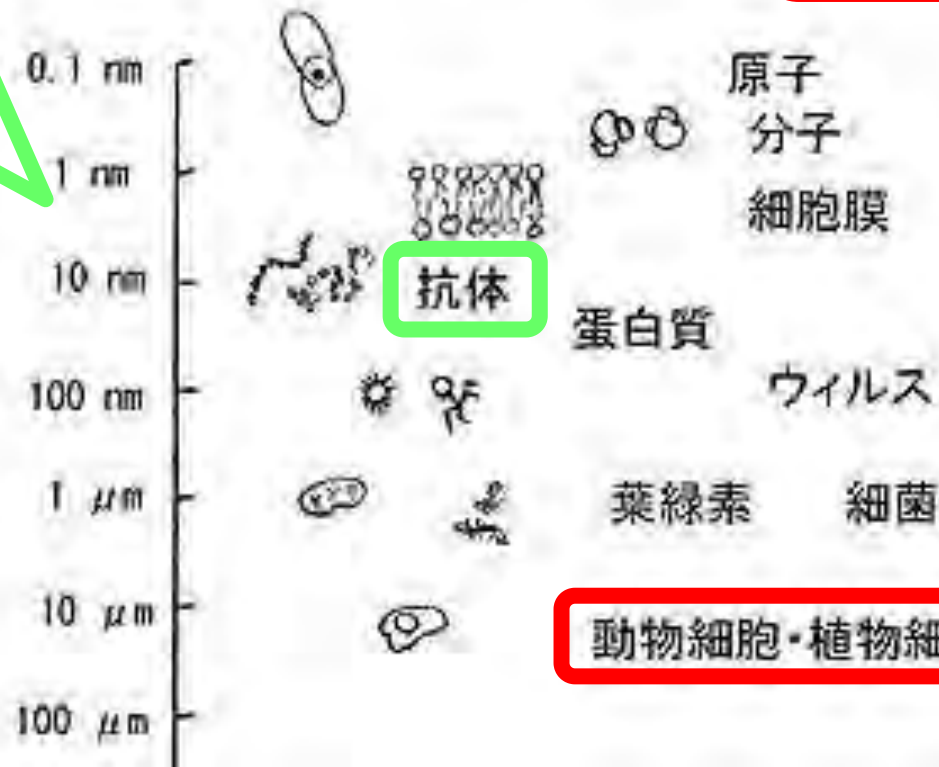
抗体医薬品

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

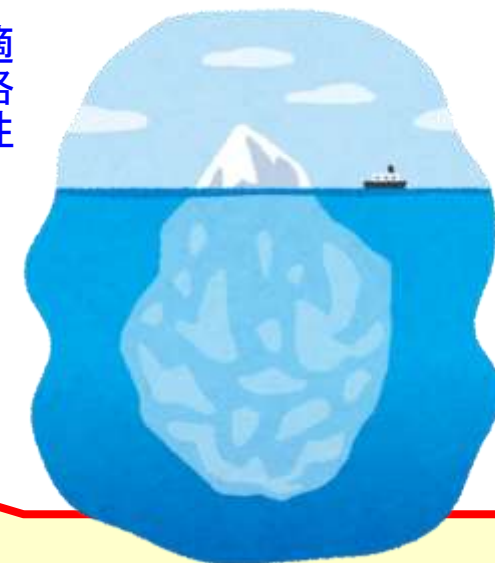
評価すべき「こと」は
たくさんある

「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



複雑で不均一だと一番困るのは...

必須品質特性(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)

不均一な分布を示すハザード・有害不純物を漏れなく
検出できているか？ 検出法の感度を理解しているか？

=偽陰性・偽陽性の回避

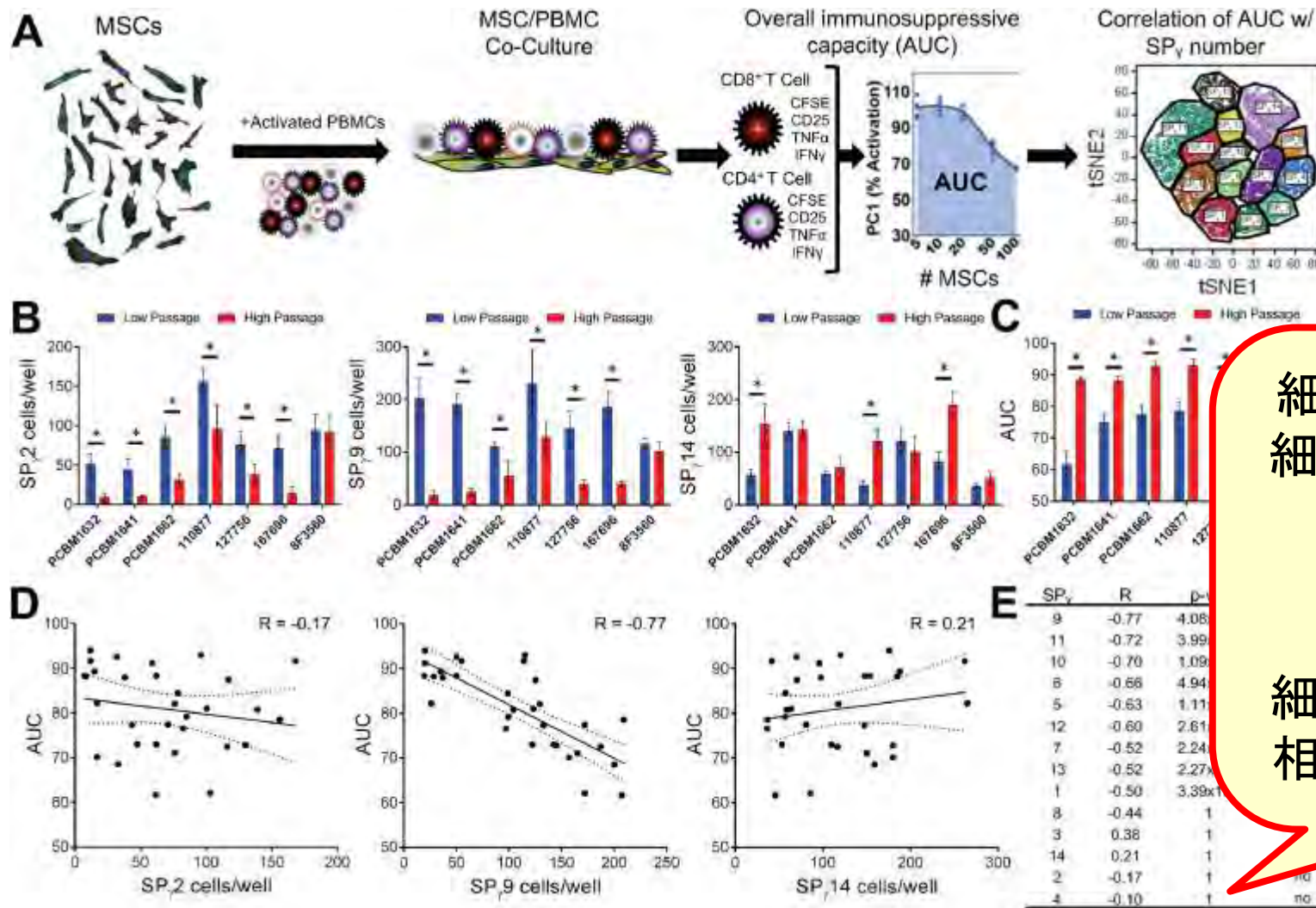
➤ 有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能とリンクした細胞特性を
如何に探し当てるか？

(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

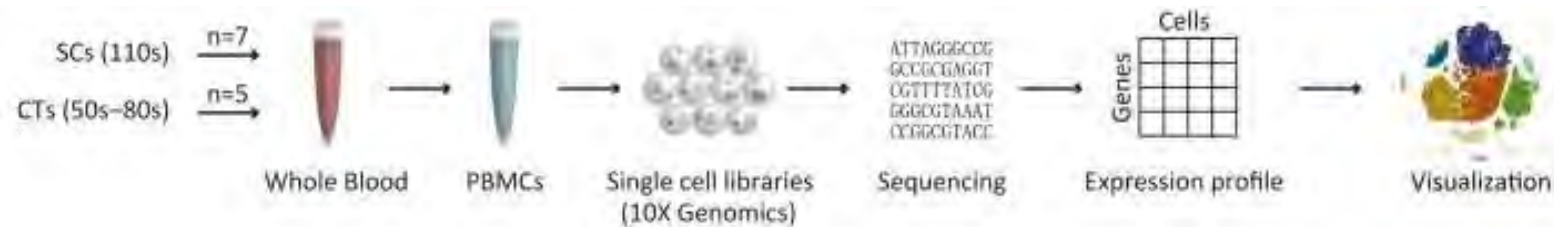
細胞機能(有効性)と
 相関する特徴を同定

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

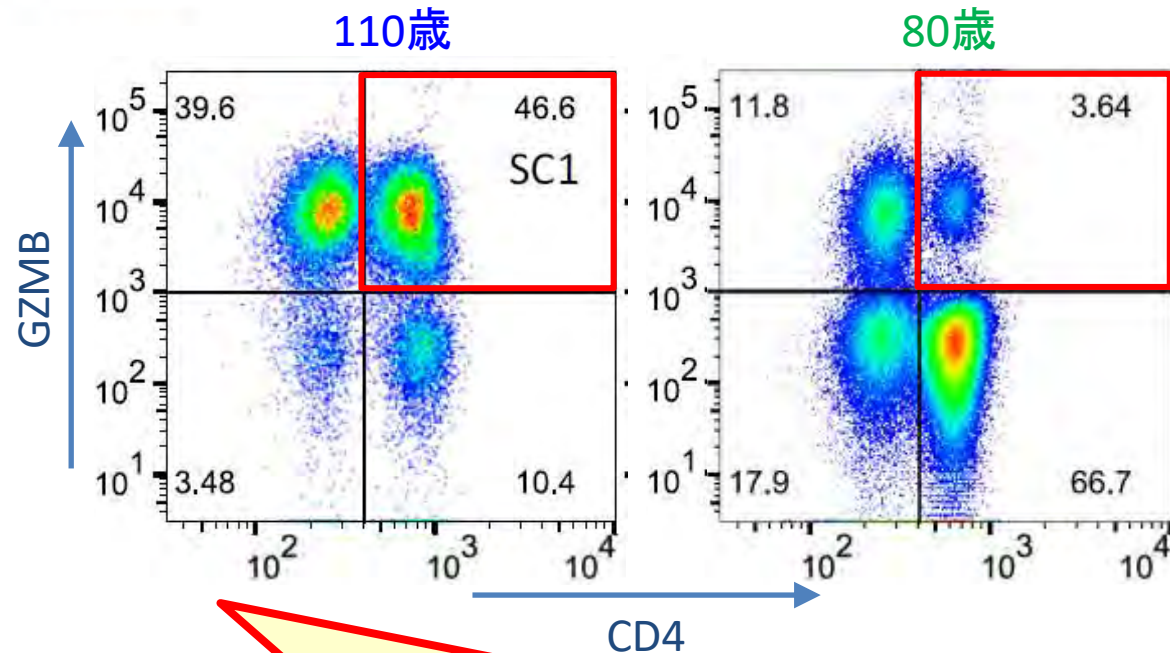
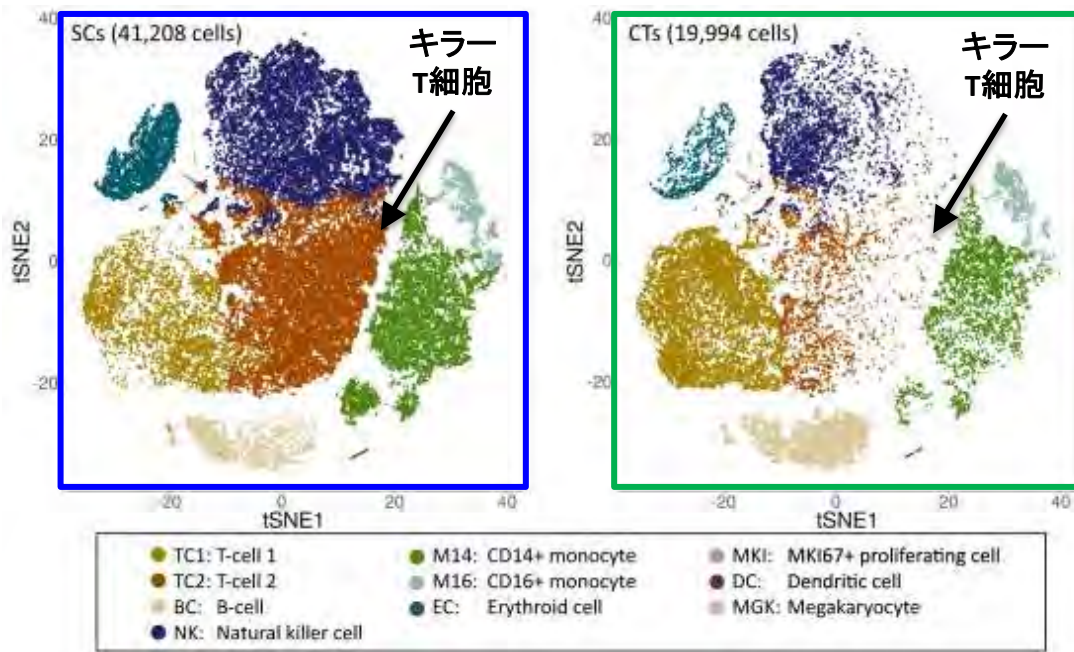
不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

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

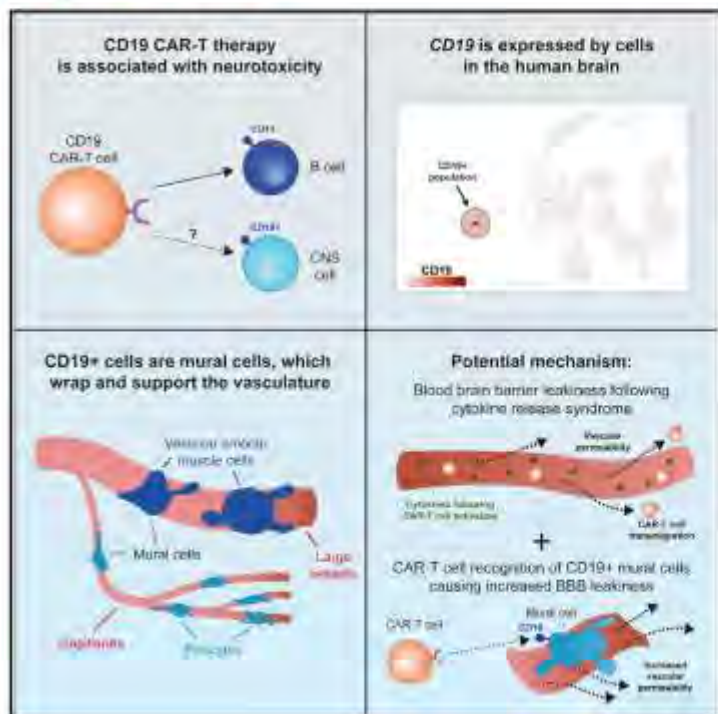
例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

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>

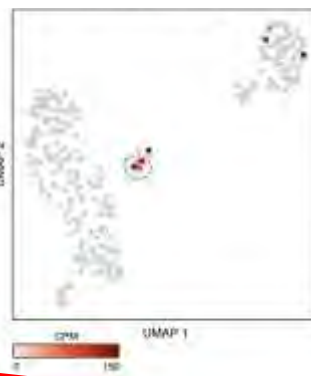
A Subgroup Analysis of Severe Cytokine Release Syndrome



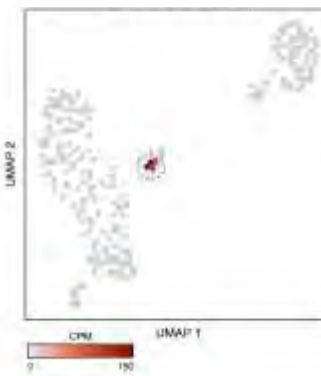
B Subgroup Analysis of Severe Neurotoxic Effects



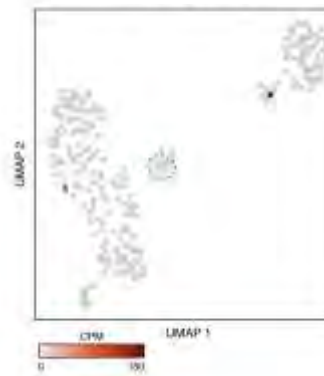
CD19 (CAR-T target)



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

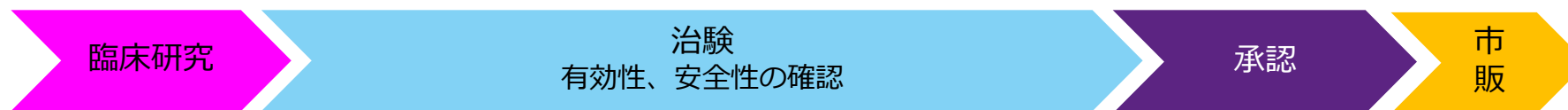
非臨床段階での
安全性・有効性の予測

臨床評価の
あり方

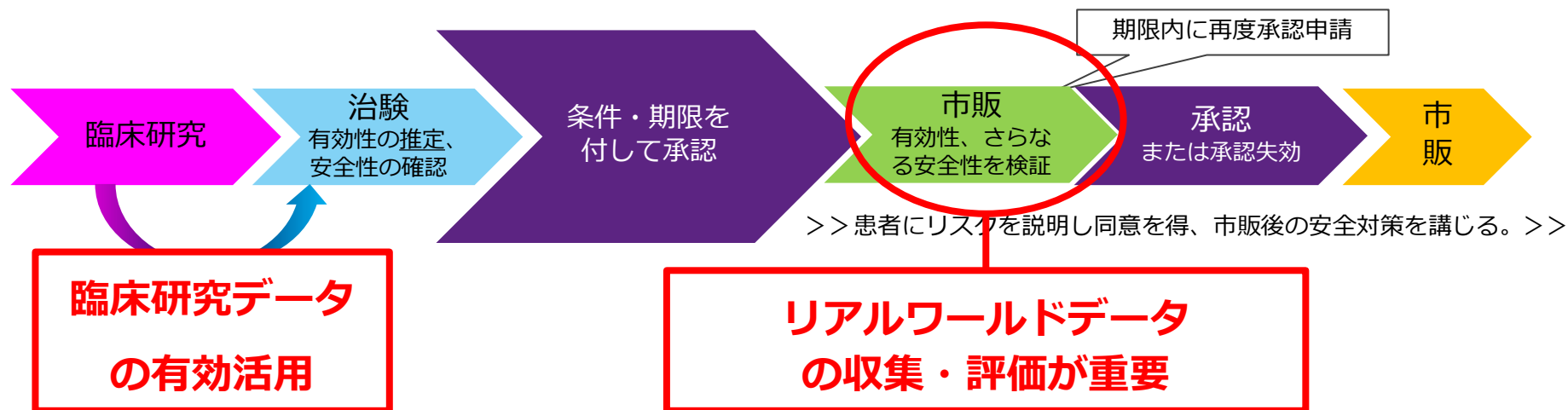
再生医療等製品の開発に関する規制上の課題



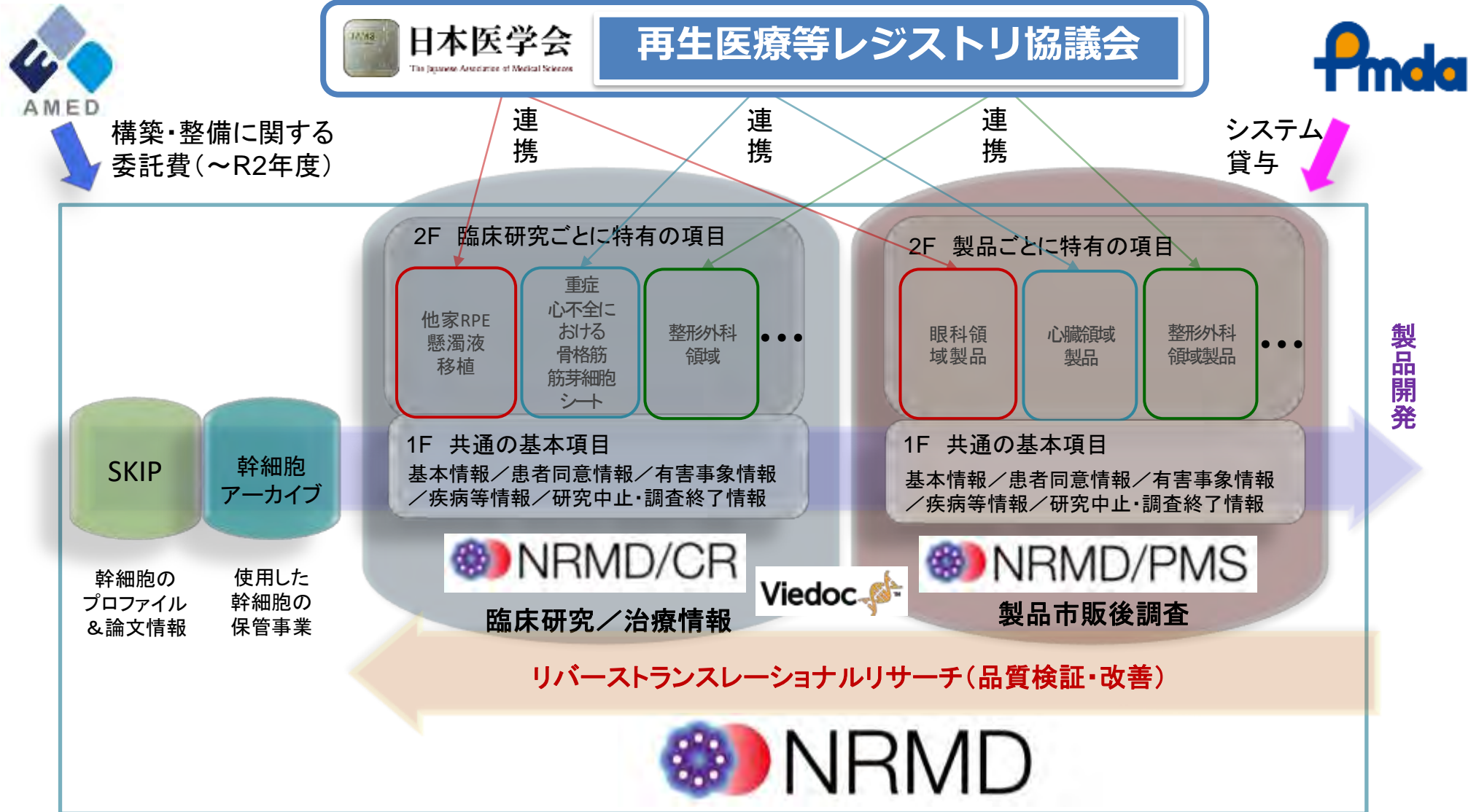
□従来の承認までの道筋



□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~)



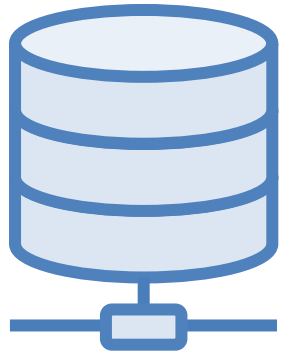
再生医療等患者登録システムの構築と応用・発展



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)

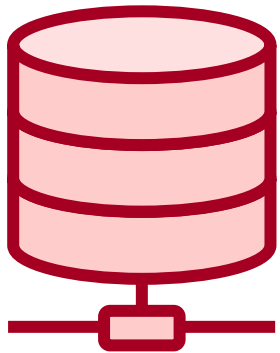
NRMDへの登録データの利活用

NRMD/CR



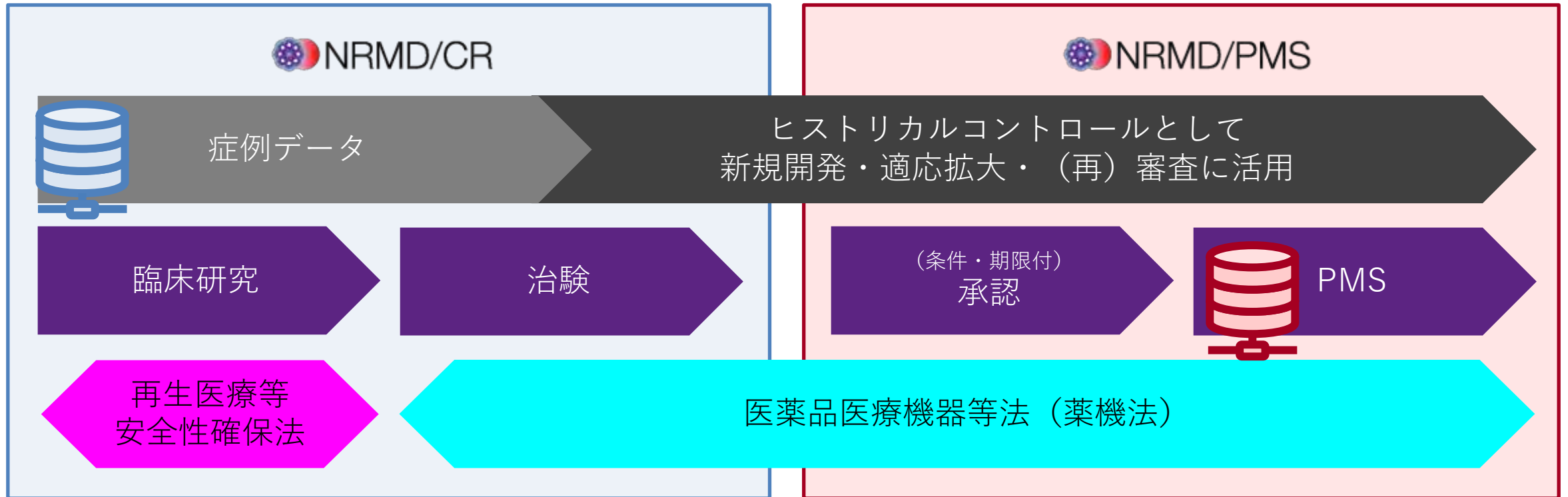
1. [NRMD/CRでも](#)、薬機法上の製造販売後調査・試験の実施の基準（GPSP, Good Post-marketing Study Practice）[適合のCSV（Computerized System Validation）](#)対応データとすることにより、[データ品質を保証](#)。
2. 対照群の設定が可能な臨床研究に関しては、[対照群のデータも同様の品質で登録可能](#)。

NRMD/PMS

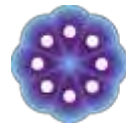


3. [過去の対照群のデータ](#)を、以降の臨床研究／薬事市販後調査（PMS）における[ヒストリカル・コントロールとして活用することも想定](#)。
4. 対照群の設定が困難な製品については、[PMSに重点を置いた研究開発デザインを設定](#)することで、RCT（ランダム化比較試験）に依存しない円滑な製品化を支援。

NRMD/CR(臨床研究)⇒治験⇒PMSのデータ活用



JAMS



JSRM

基盤整備



Pmda

薬事相談

『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



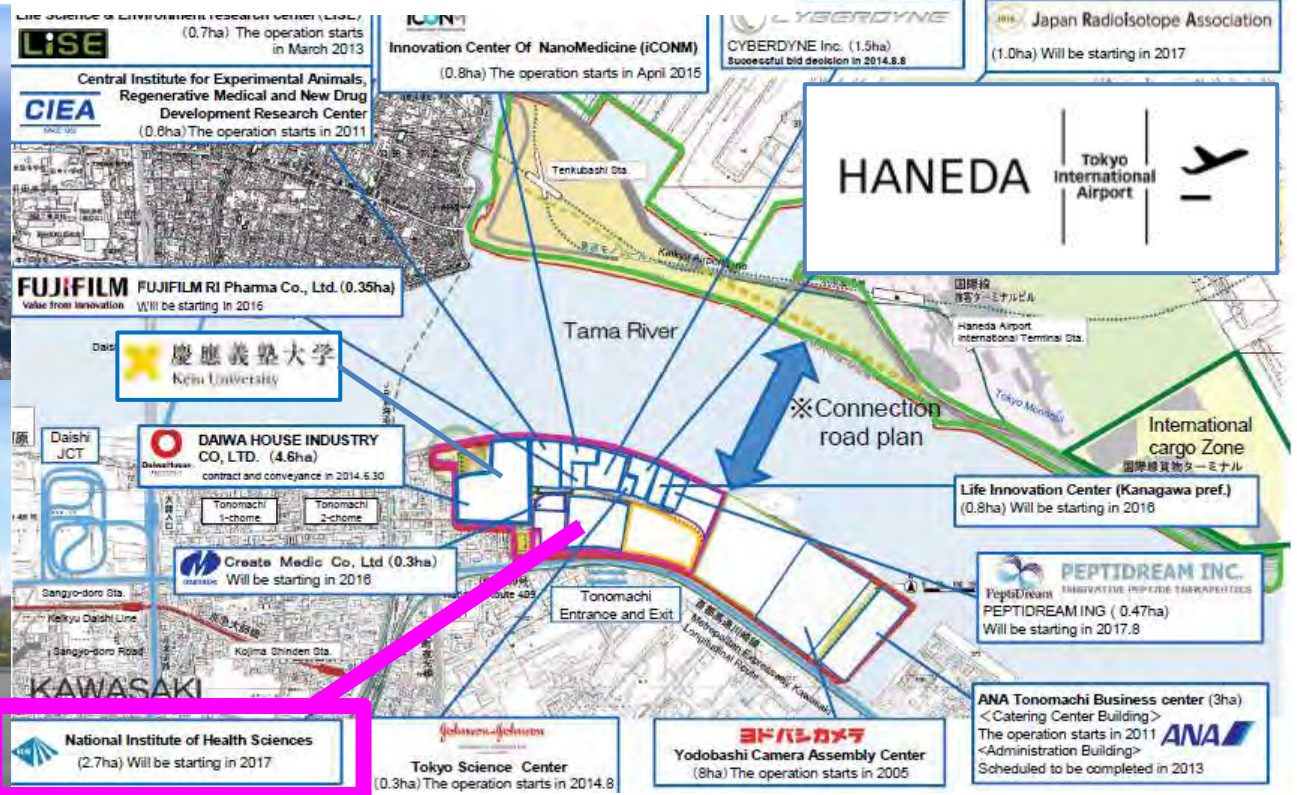
ご清聴ありがとうございました！



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>