



令和5年12月14日
京都リサーチパーク, 京都

HVC KYOTO 2023 ウェルネスシンポジウム

— 細胞を操り、元気づけ、診る細胞バイオテクノロジーが再生医療関連ビジネスを加速する —

「採掘」

細胞加工製品の「CQAマインニング」

＝「再生医療」や「細胞加工製品」の品質の確保・向上のための「細胞の分離科学」

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

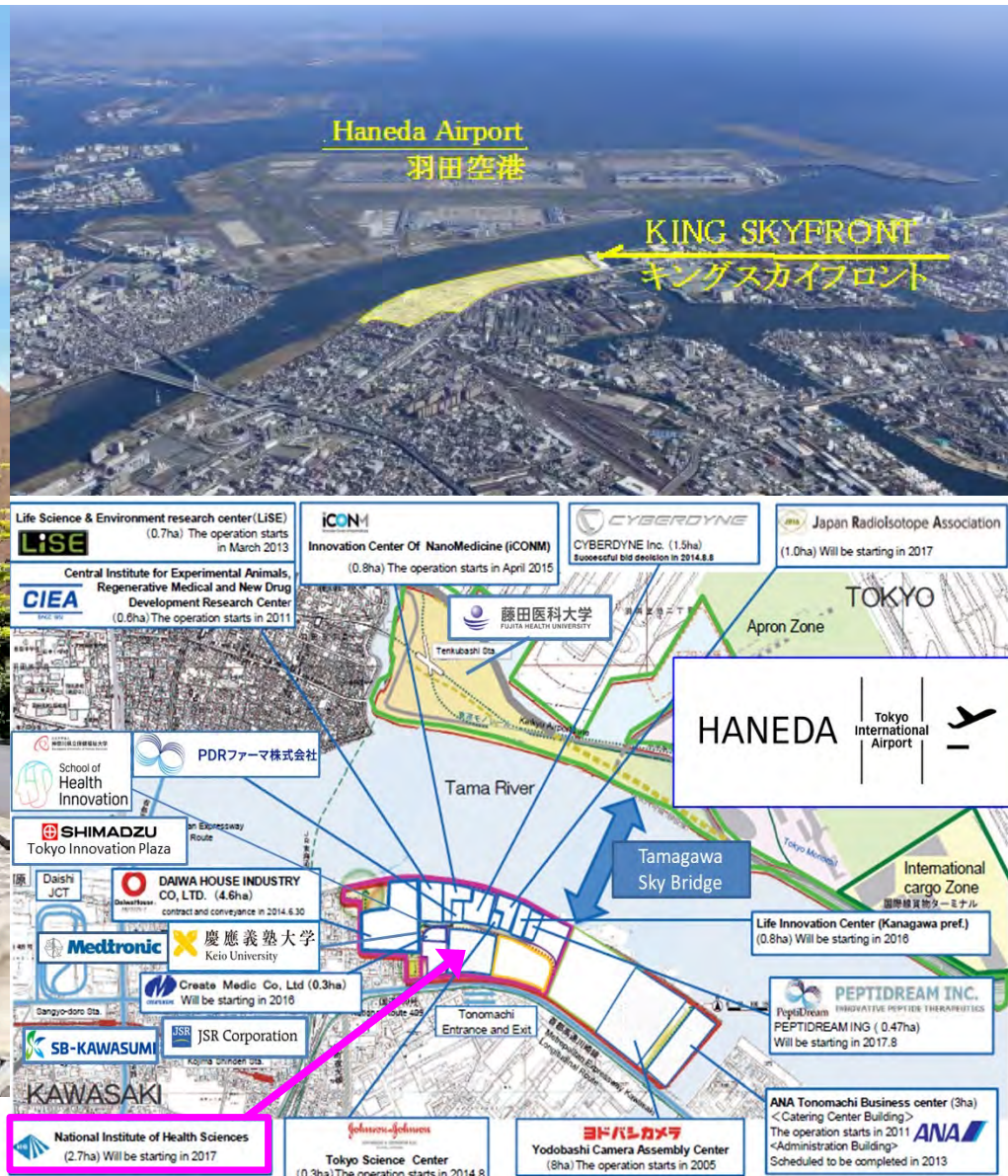
神奈川県立産業技術総合研究所(KISTEC) 次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクト(非常勤)

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神奈川県立産業技術総合研究所の公式な見解では必ずしもありません。



国立医薬品食品衛生研究所

現所在地：川崎市殿町国際戦略拠点(2017年度～)



- 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

テトロドトキシン
分離成功

東京帝都復興計画

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

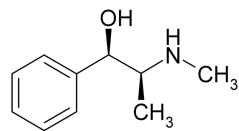
日本初の世界的
ブロックバスター
循環器病治療薬
「ヘルベッサ」
(塩酸ジルチアゼム)
の開発

150年前の薬学 vs. 戦後の薬学(～現在)

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



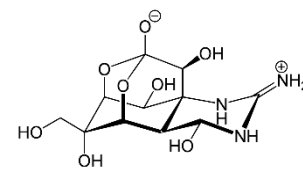
麻黄



エフェドリン



フグ



テトロドトキシン

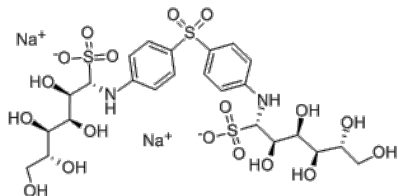


ヘルベッサー
(ジルチアゼム)

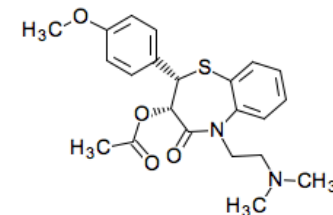


長井長義(6代)、田原良純(7・9代)…
石館守三(16代)、

長尾拓(24代)、



プロミン
(グルコスルホンナトリウム)



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「??」

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？

「不均質性」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**不均質性を「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)を発見しやすくなる**
(・・・と期待できる)

CQA Mining



CQAマイニング



A New Approach for **Stem Cell Pharmacotaxonomy**

不均質な幹細胞集団を薬理的に分類するための新しいアプローチ

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

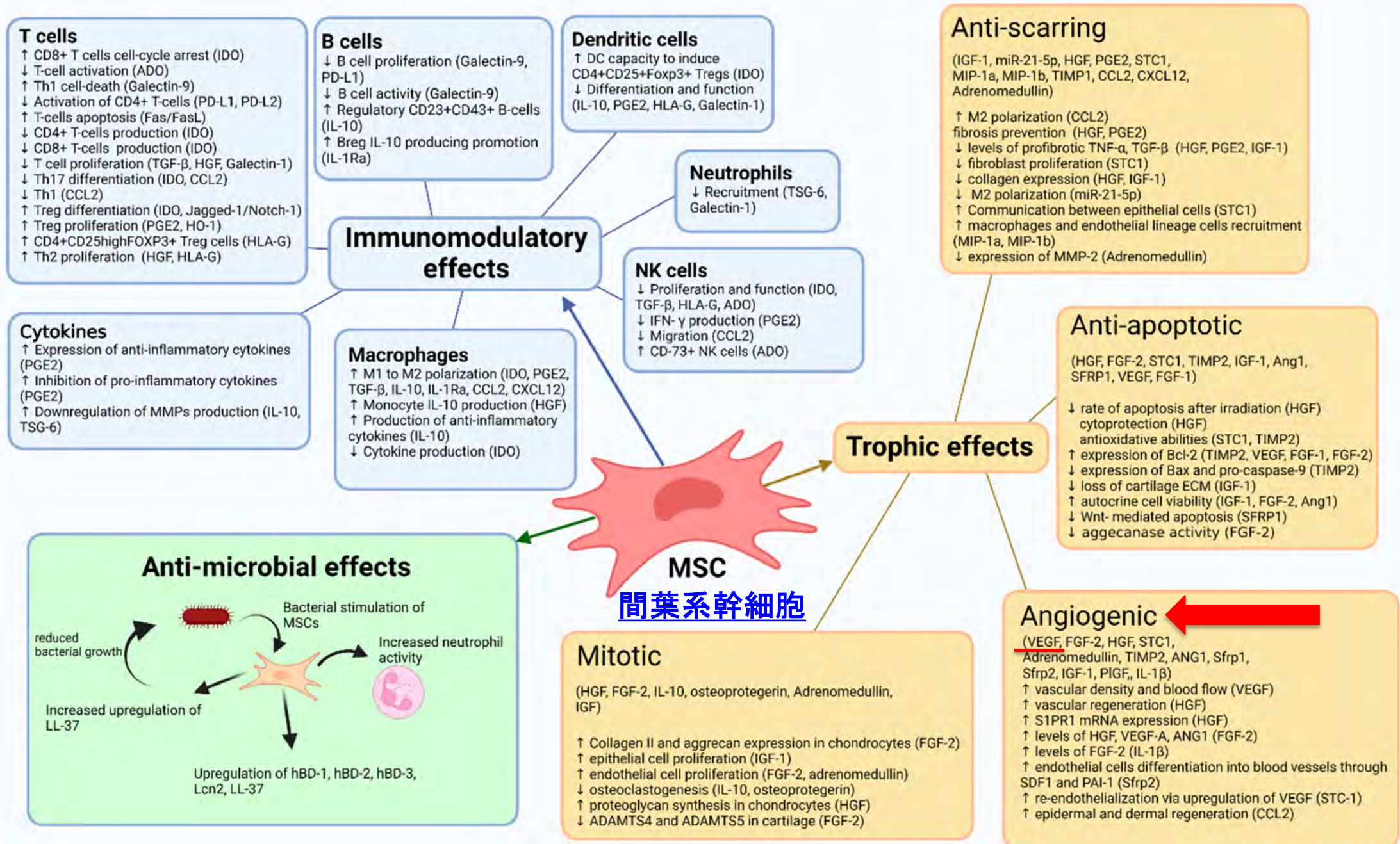
⁷Genomic Institute of Singapore, Agency for Science, Technology and Research, Singapore

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

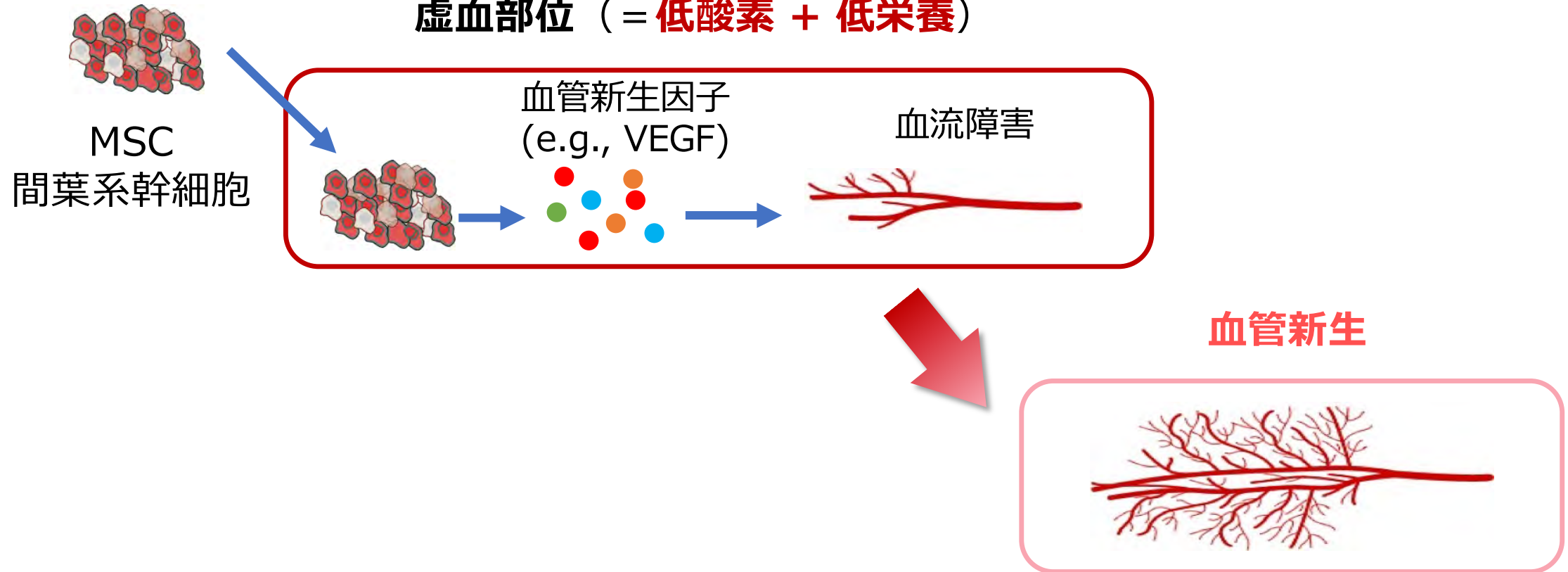
⁹Department of Cellular and Gene Therapy Products, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan

*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

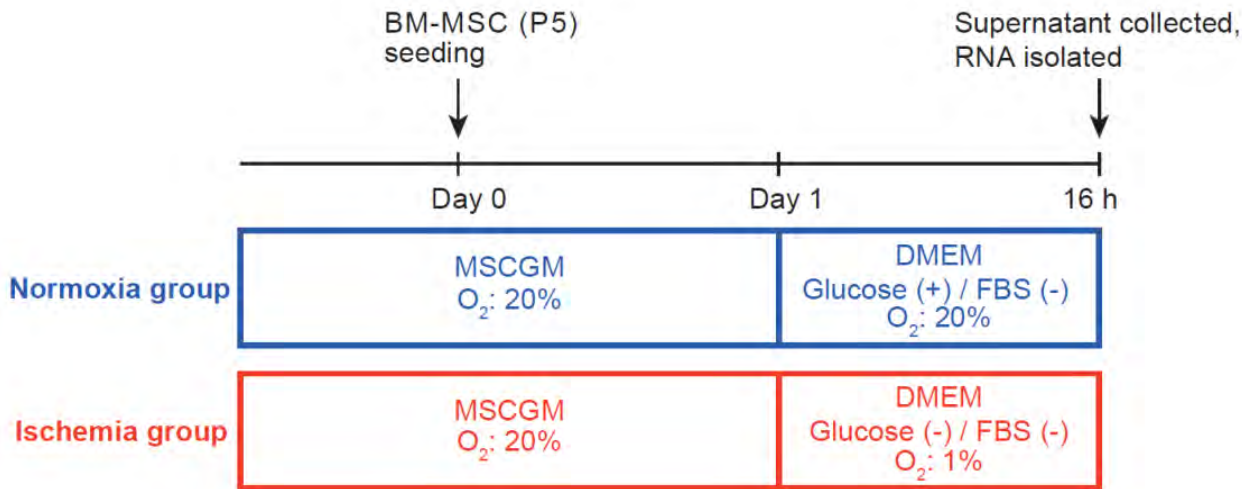
‡Contributed equally.



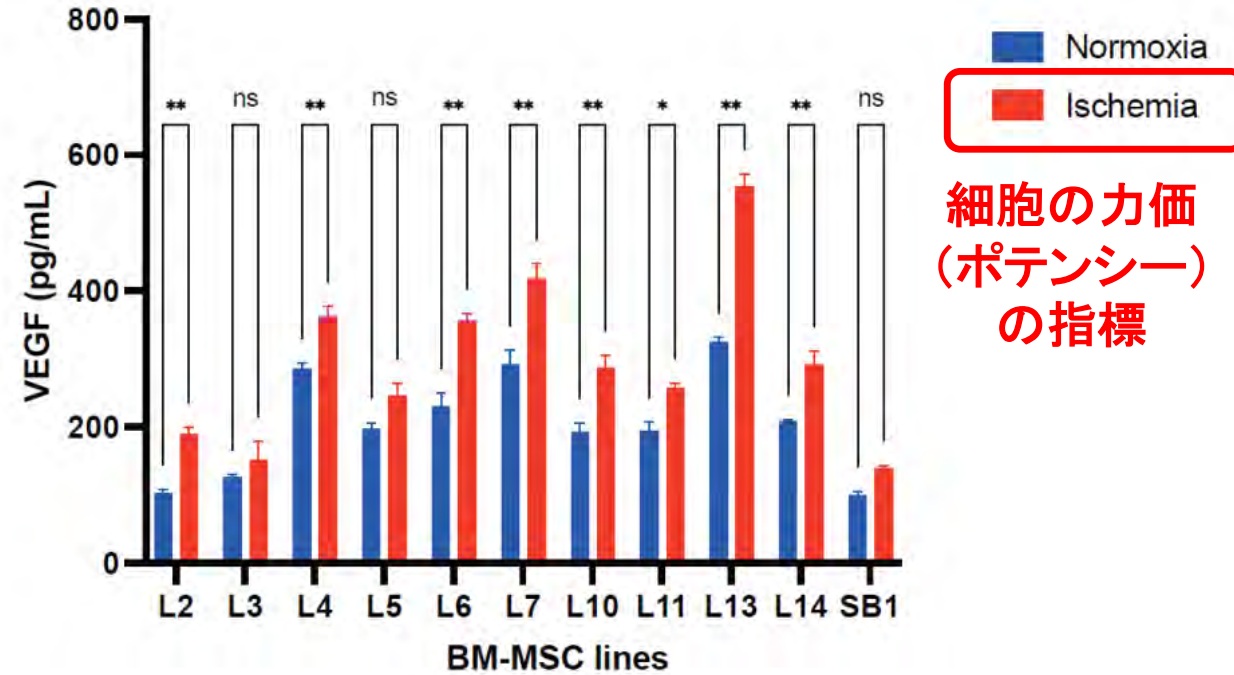
生着部位の環境（虚血）



生着部位の環境を模した実験条件



↑
低酸素・グルコースなし



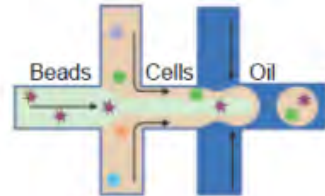
VEGFの分泌は細胞ロット間で大きくばらつく

シングルセル・トランスクリプトーム解析

通常酸素分圧下の
骨髄由来MSCs



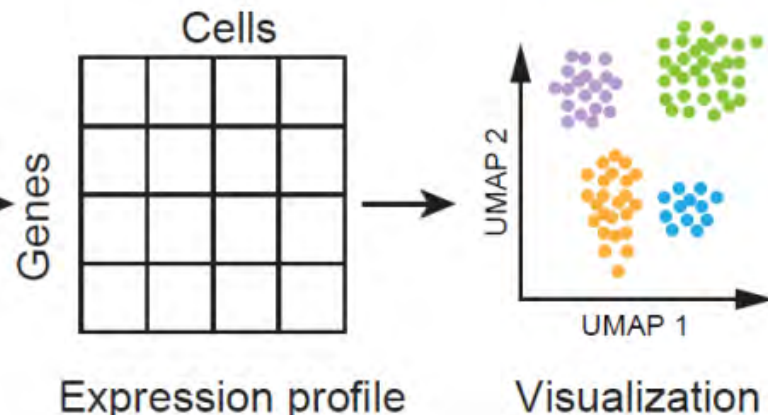
BM-MSCs (P5)



Single cell libraries



Sequencing



Expression profile

Visualization

11ロット

個々の細胞の遺伝子発現パターンで細胞を分類

hMSC（ヒト間葉系幹細胞）の科学研究

hMSCの母集団 = プラトンの言う「アイデア」としてのhMSC = 『一般的なhMSC』



hMSCs

骨髄由来
hMSC

脂肪組織由来
hMSC

臍帯由来
hMSC

...

骨髄由来hMSC

11ロット

研究で使用した

特定ロットのhMSC

(= 特定の検体)



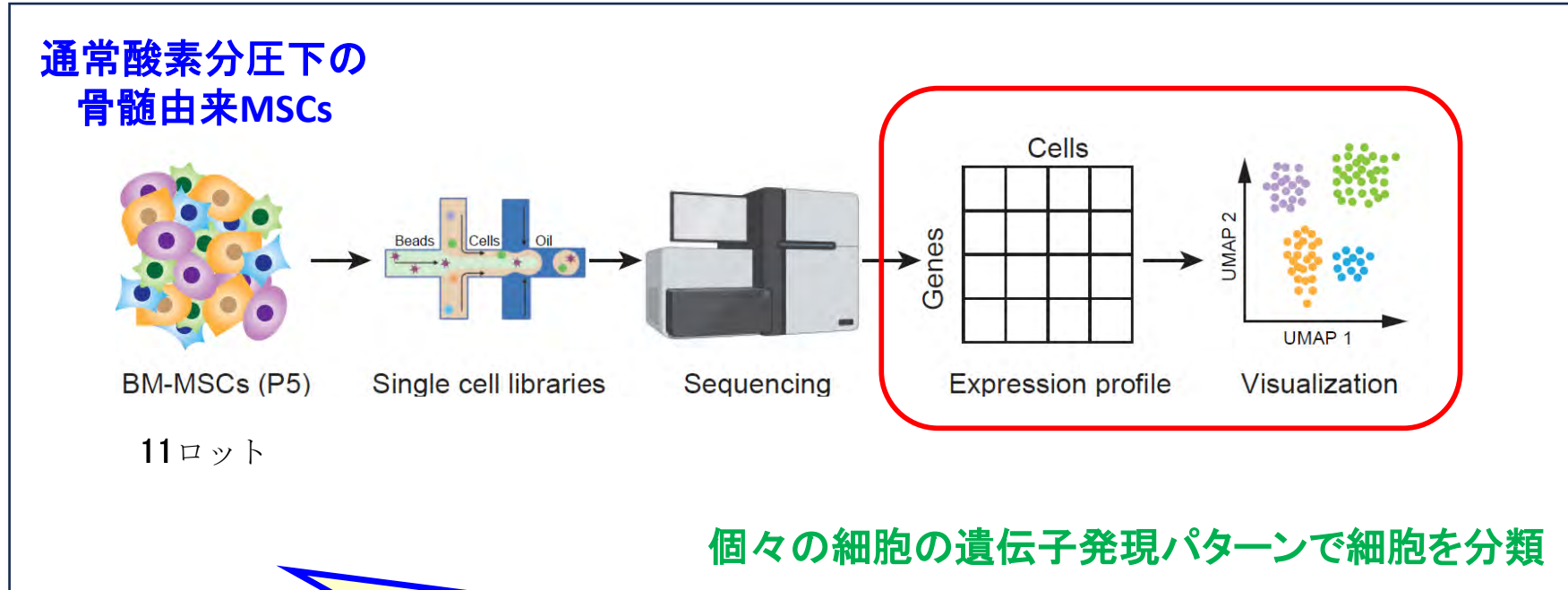
統計学では

「母集団の平均値」は、通常、「検体の平均値」をもとに推定する。

≈ 「母集団中の細胞の（平均的な）不均質性」は、
「検体の細胞の平均的な不均質性」をもとに推定できる。

= 各ロット由来のほぼ同数の細胞のデータを全部合せてから
クラスタリングすれば、「母集団 hMSC の不均質性」の姿が見える！

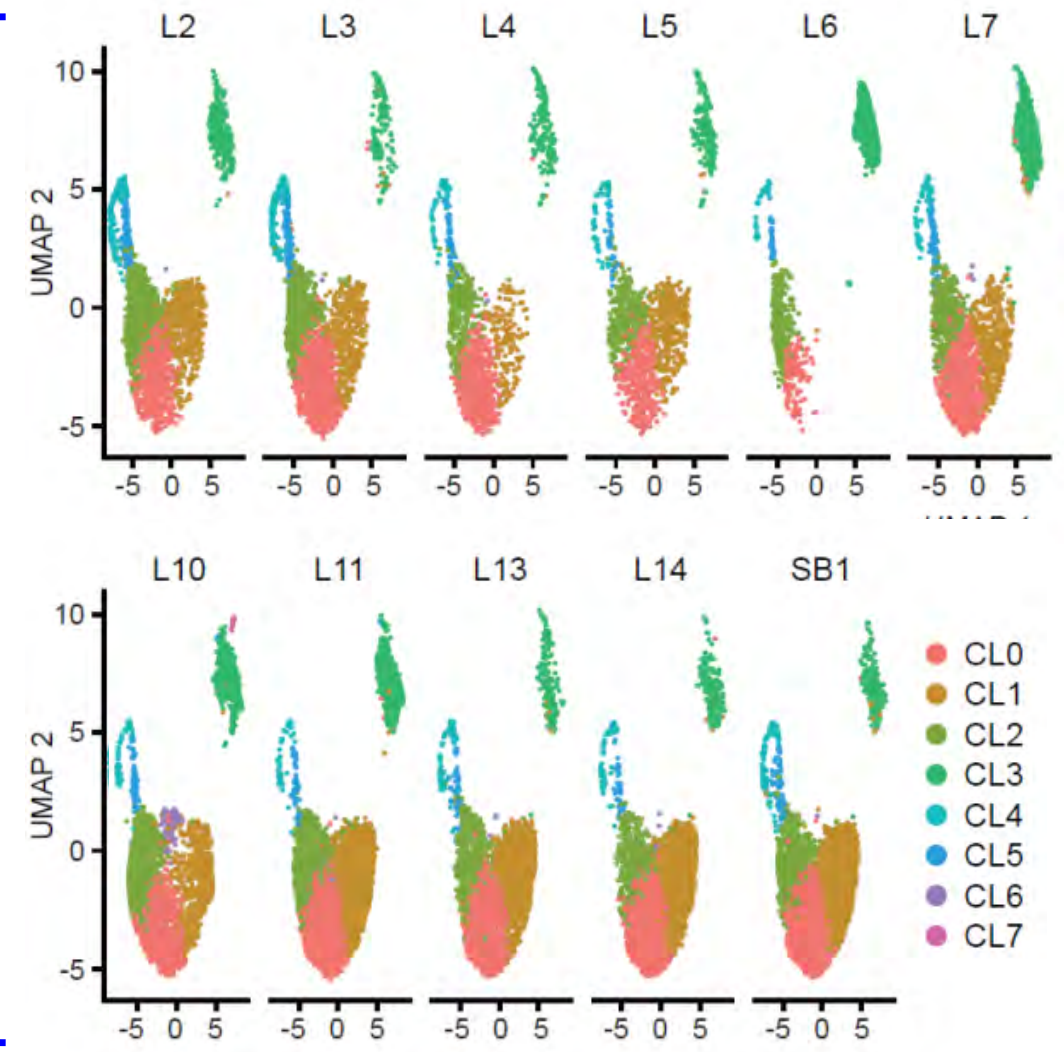
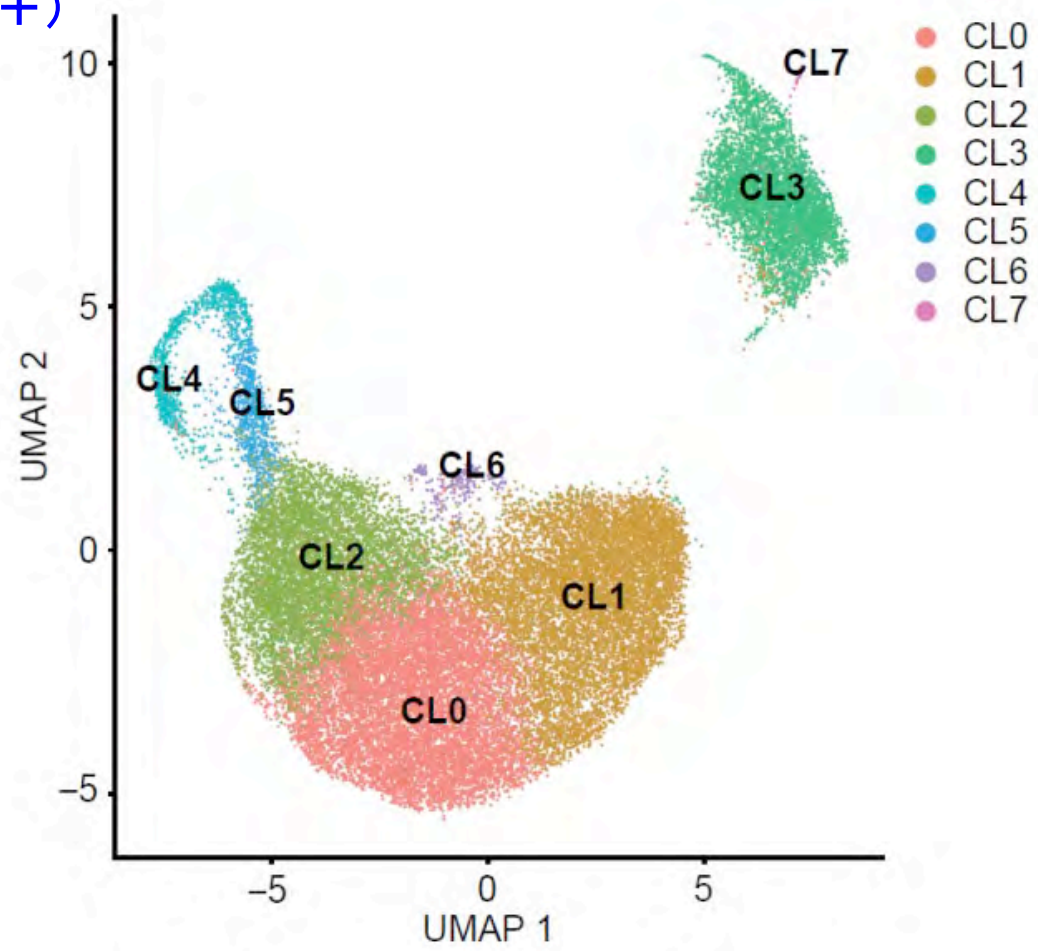
シングルセル・トランスクリプトーム解析



「平均的なヒト骨髄MSC (BM-MSC)」
(= ヒト骨髄MSC の母集団) の亜集団の構成を推定するために、
11ロットのBM-MSCのデータを統合し、クラスタリング解析を実施

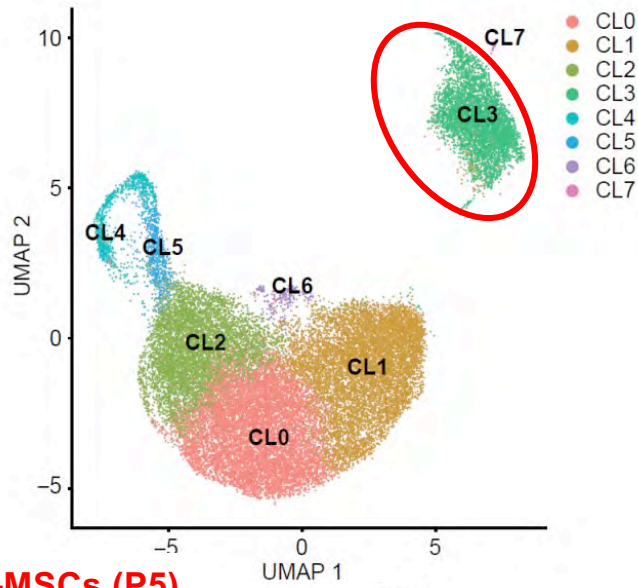
シングルセル・トランスクリプトーム解析

BM-MSCs (P5)
通常酸素分圧
グルコース(+)

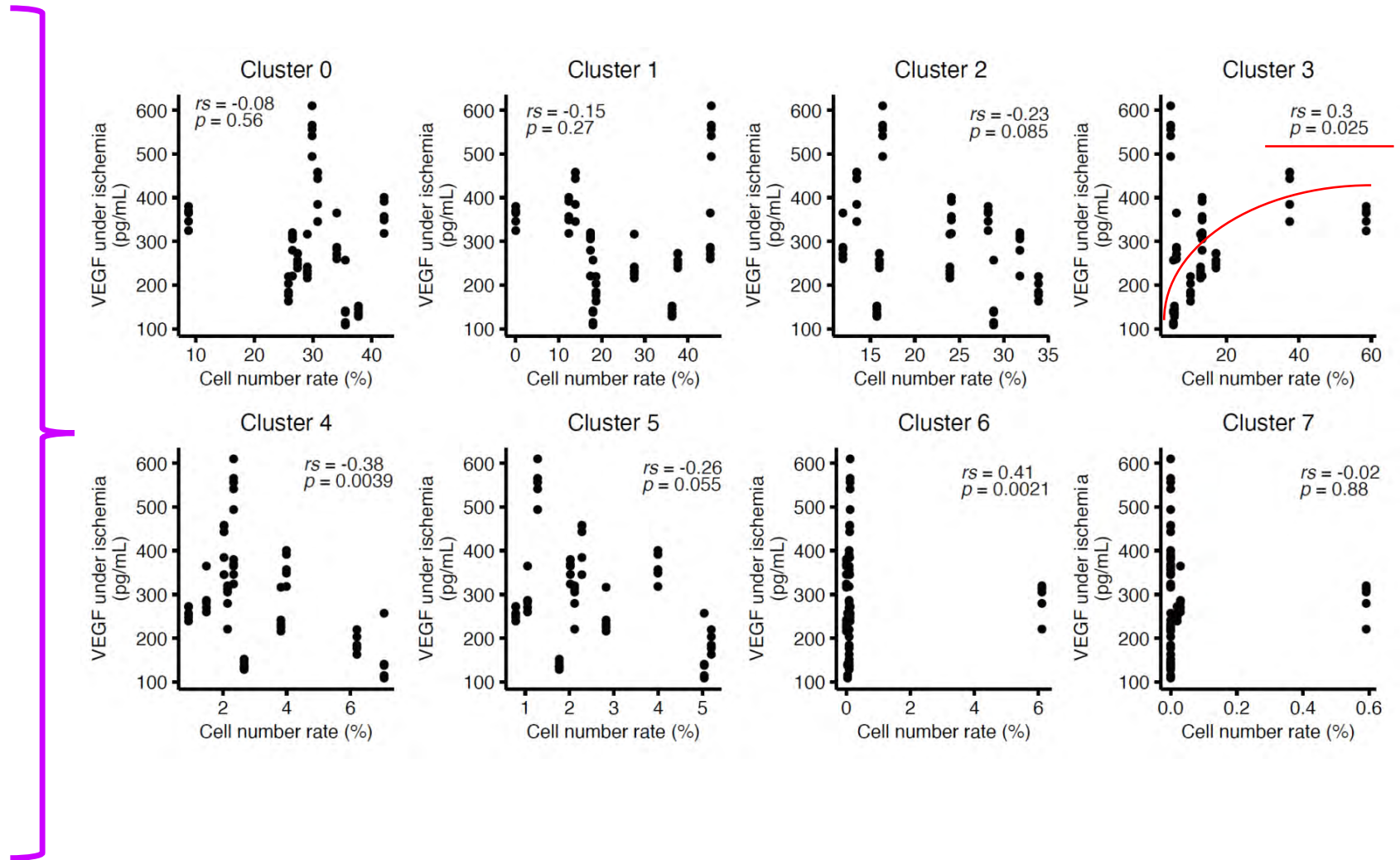
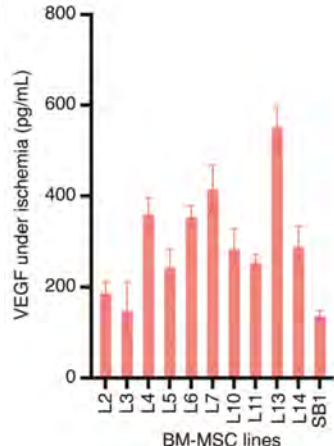
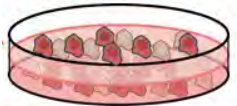


シングルセル・トランスクリプトーム解析

BM-MSCs (P5)
通常酸素分圧
グルコース(+)



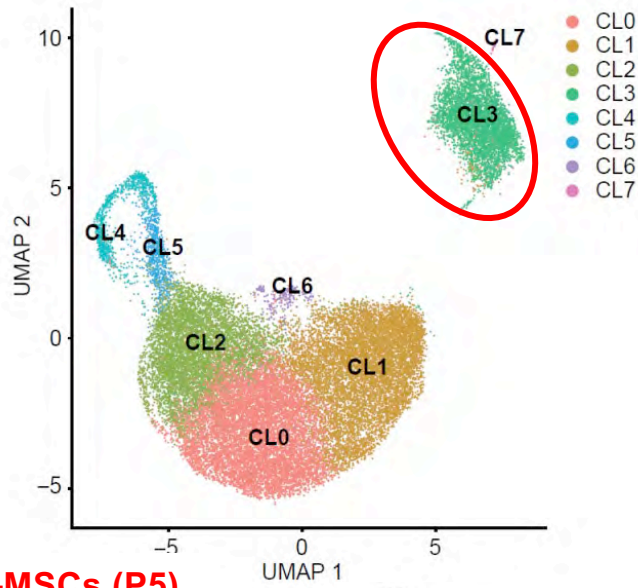
BM-MSCs (P5)
低酸素分圧
グルコース(-)



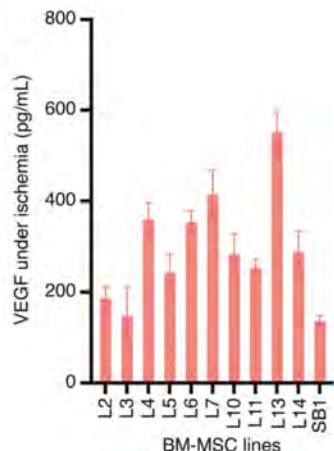
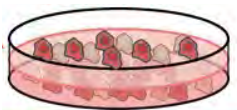


シングルセル・トランスクリプトーム解析

BM-MSCs (P5)
通常酸素分圧
グルコース(+)



BM-MSCs (P5)
低酸素分圧
グルコース(-)



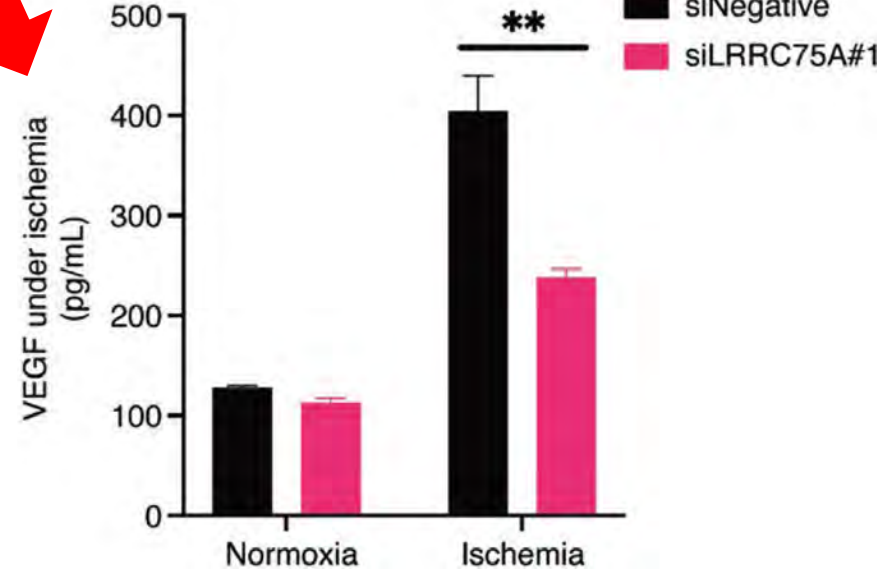
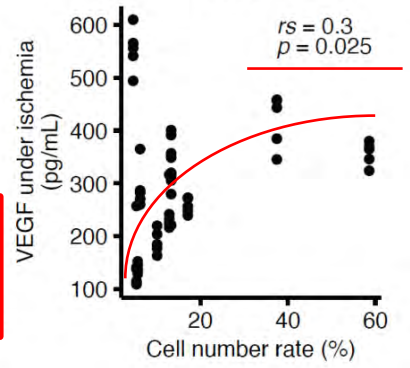
CL3で発現上昇している遺伝子
トップ20

Gene name	Ave log ₂ FC
<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

隠れていたCQAs

**LRRC75Aは虚血環境下の
VEGF分泌に生理的に寄与**

Cluster 3



hMSC（ヒト間葉系幹細胞）の科学

hMSCの母集団 = プラトンの言う「イ

仮説

CL3で発現する *LRRC75A* は、
虚血下での hMSC からの VEGF の分泌を制御する



hMSCs

骨髄由来
hMSC

脂肪組織由来
hMSC

臍帯由来
hMSC

...

骨髄由来hMSC
11ロット

骨髄由来hMSC
別の4ロット

脂肪組織由来
hMSC 4ロット

臍帯由来hMSC
5ロット

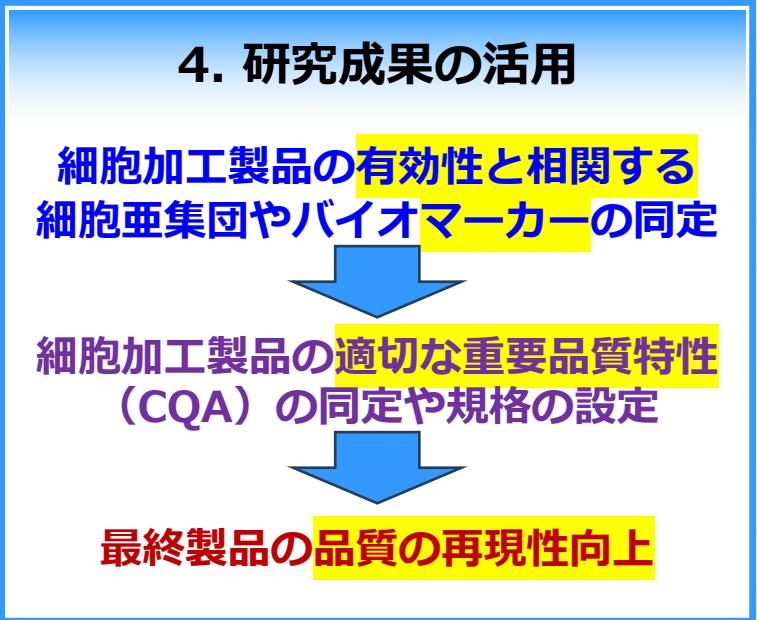
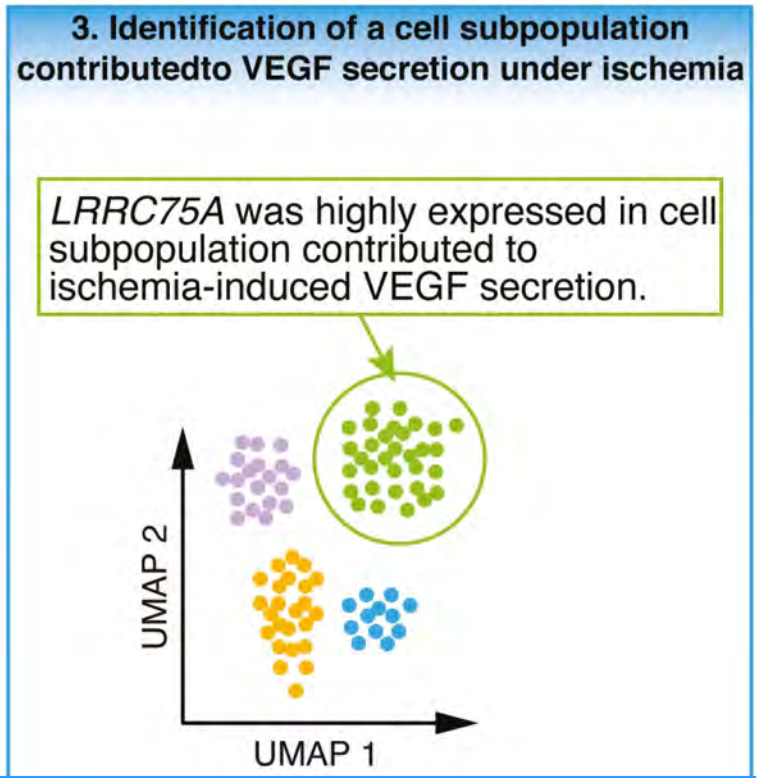
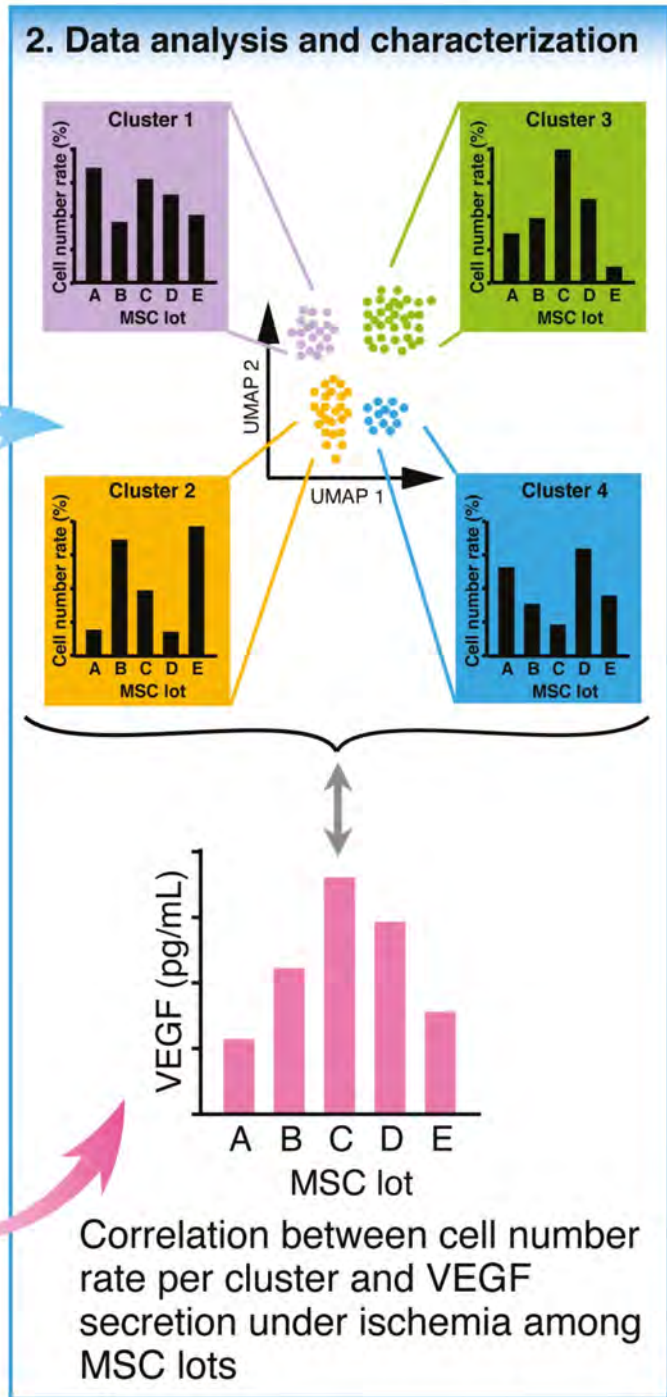
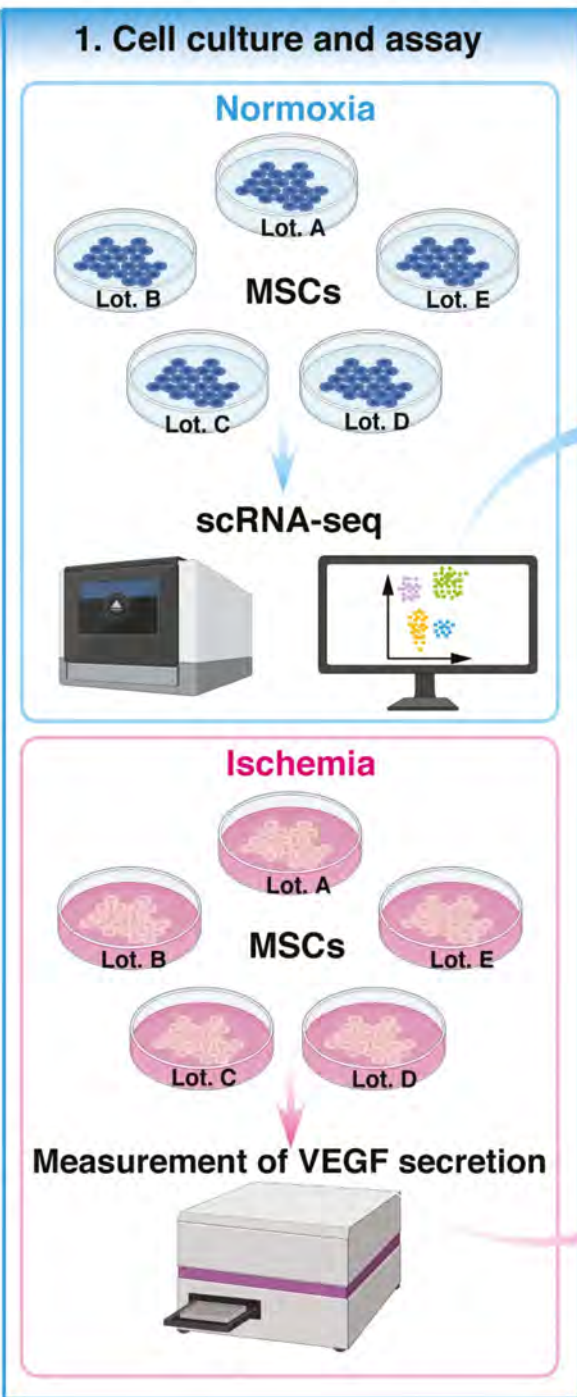
研究で使用した
特定ロットのhMSC
(= 特定の検体)

TRUE

TRUE

TRUE



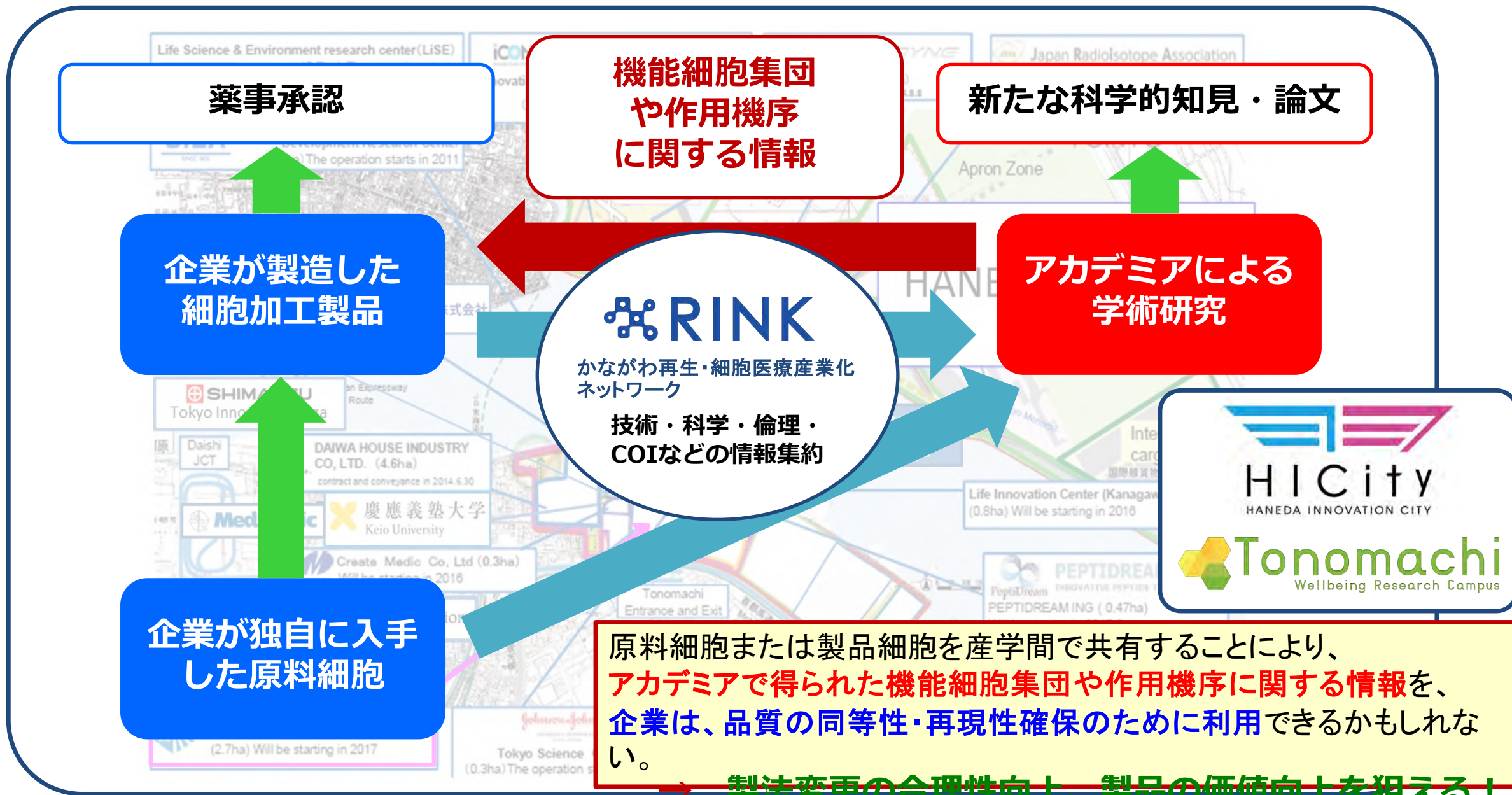




つまり、

- 細胞加工製品の有効成分である細胞は複雑で不均質であるため、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のマイニング(探掘)、作用機序の理解には、細胞や細胞集団の不均質性をその効力・有効性にもとづき分類・理解するための新たな科学、言わば Stem Cell Pharmacotaxonomy「幹細胞薬理分類学」が必要。
- 例えば、シングルセル・トランスクリプトーム解析(や画像解析)に基づき、力価／有効性と相関する細胞亜集団やバイオマーカーを同定することは、
 - ① 新規作用機序の発見による知財や薬価(画期性加算・有用性加算)の確保、
 - ② 有効な細胞加工製品を再現性高く製造する製法の確立、
 - ③ 製法変更前後の品質の同等性がより明確に提示できることによる製造の柔軟な合理化、を通じて細胞加工製品の価値向上とコスト削減に役立つと考えられる。

不均質性の「見える化」や機能細胞・作用機序の理解



Acknowledgements

Collaborators

Takumi Miura^{1,2}, Tsukasa, Kouno³, 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}

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

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

³ RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Japan

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

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

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

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

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

Funded by

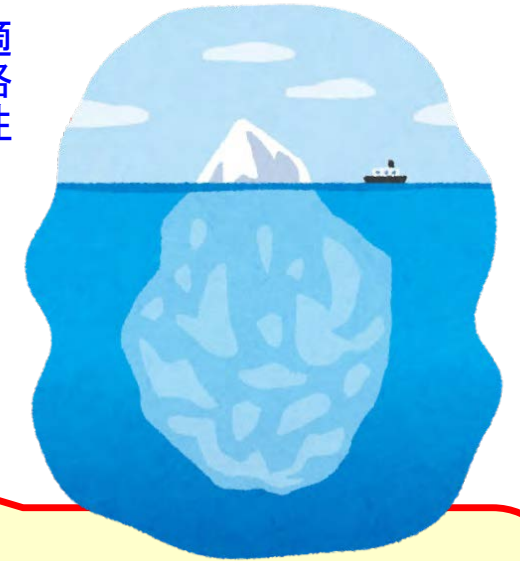


以下、補足スライド

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



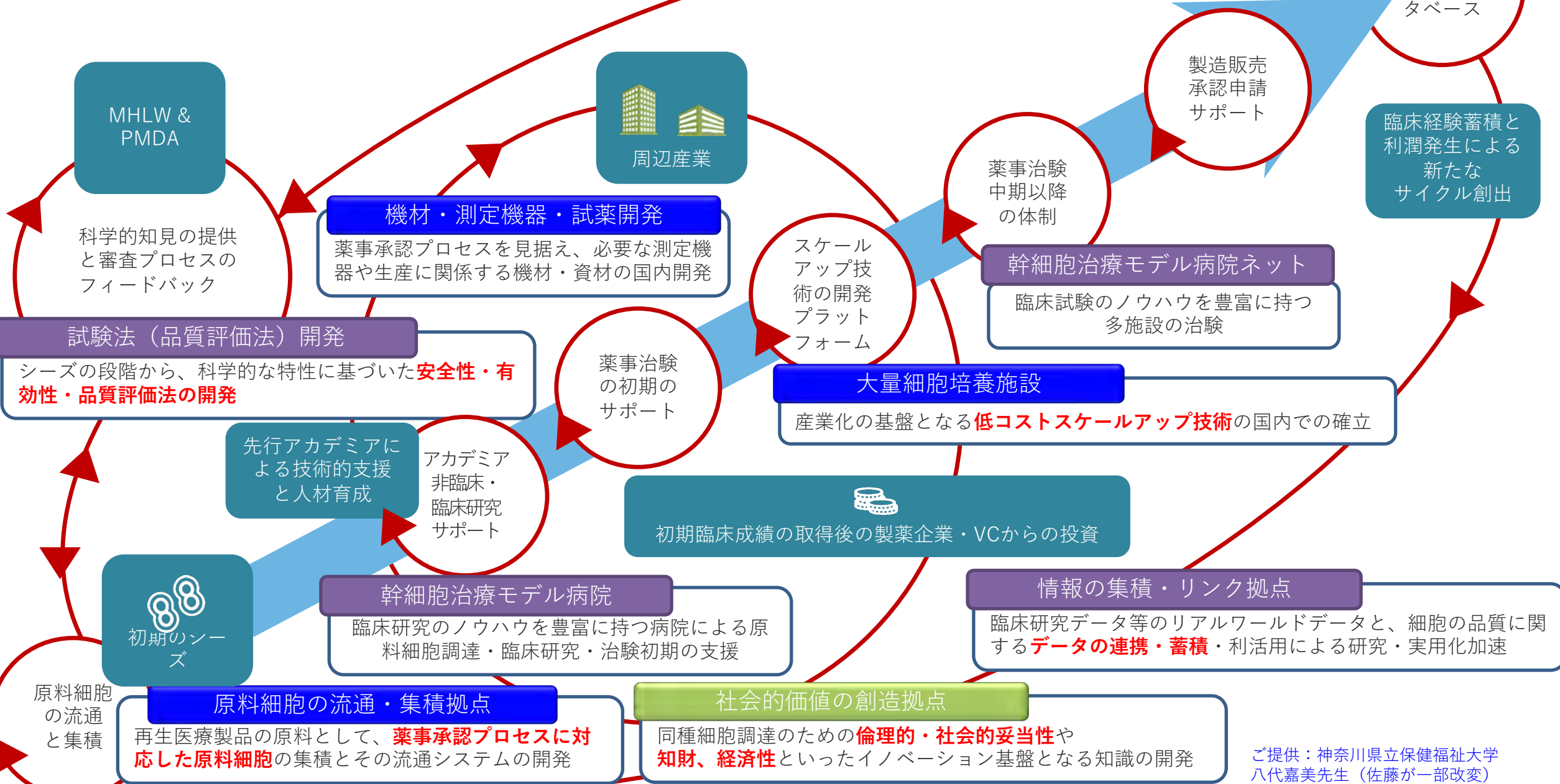
複雑で不均一だと一番困るのは...

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

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



MHLW & PMDA

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

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**・活用による研究・実用化加速

原料細胞の流通と集積
原料細胞の流通と集積
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

製造販売承認申請サポート

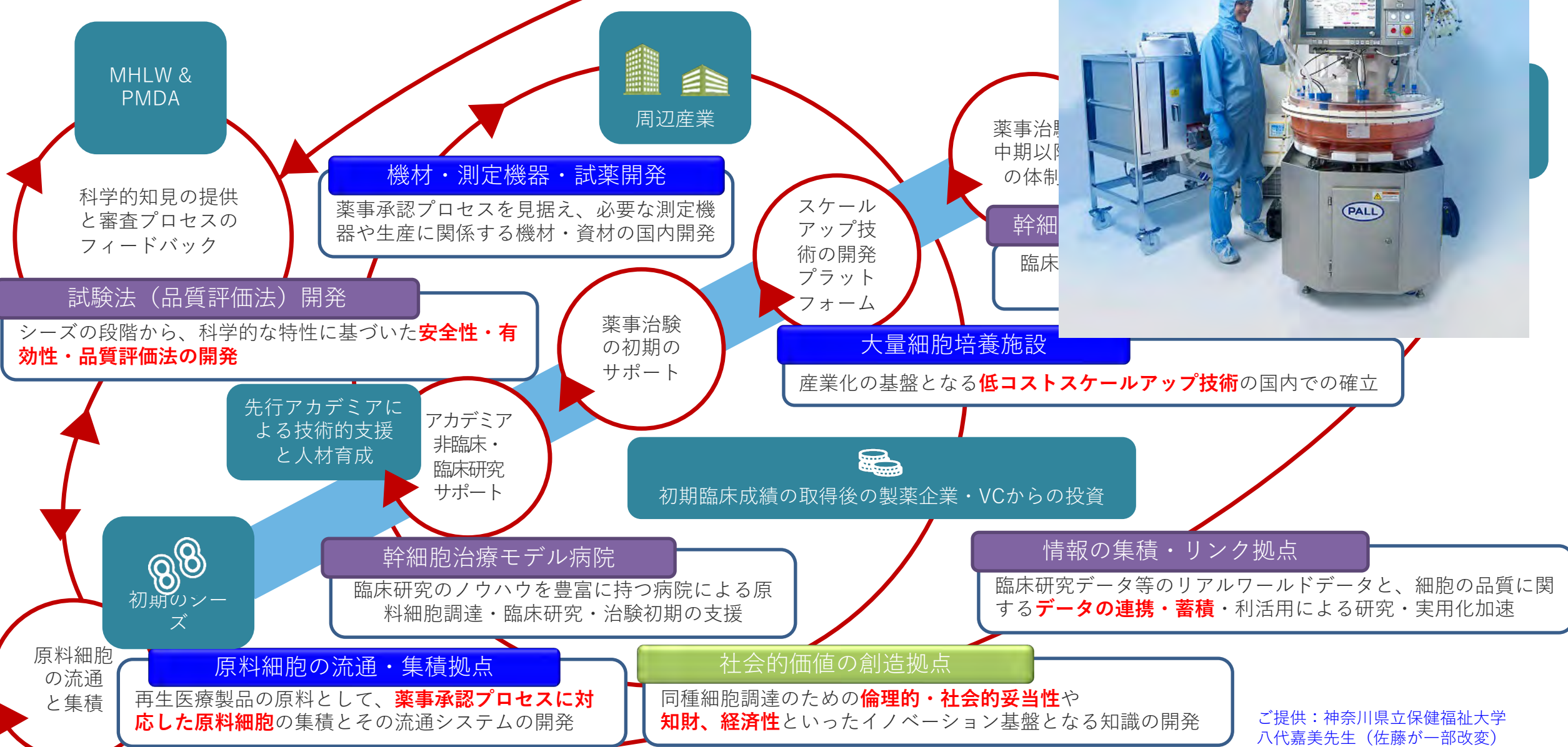
臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

市販後調査データベース

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



薬事治験
中期以降
の体制
幹細胞
臨床

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: **スケールアップ技術／QbD製造**に必要なものは何か？

細胞加工製品の製造工程の変更に伴う
品質の同等性／同質性

細胞の不均一性を理解するための技術が大切

Q2: 品質の同等性／同質性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**」

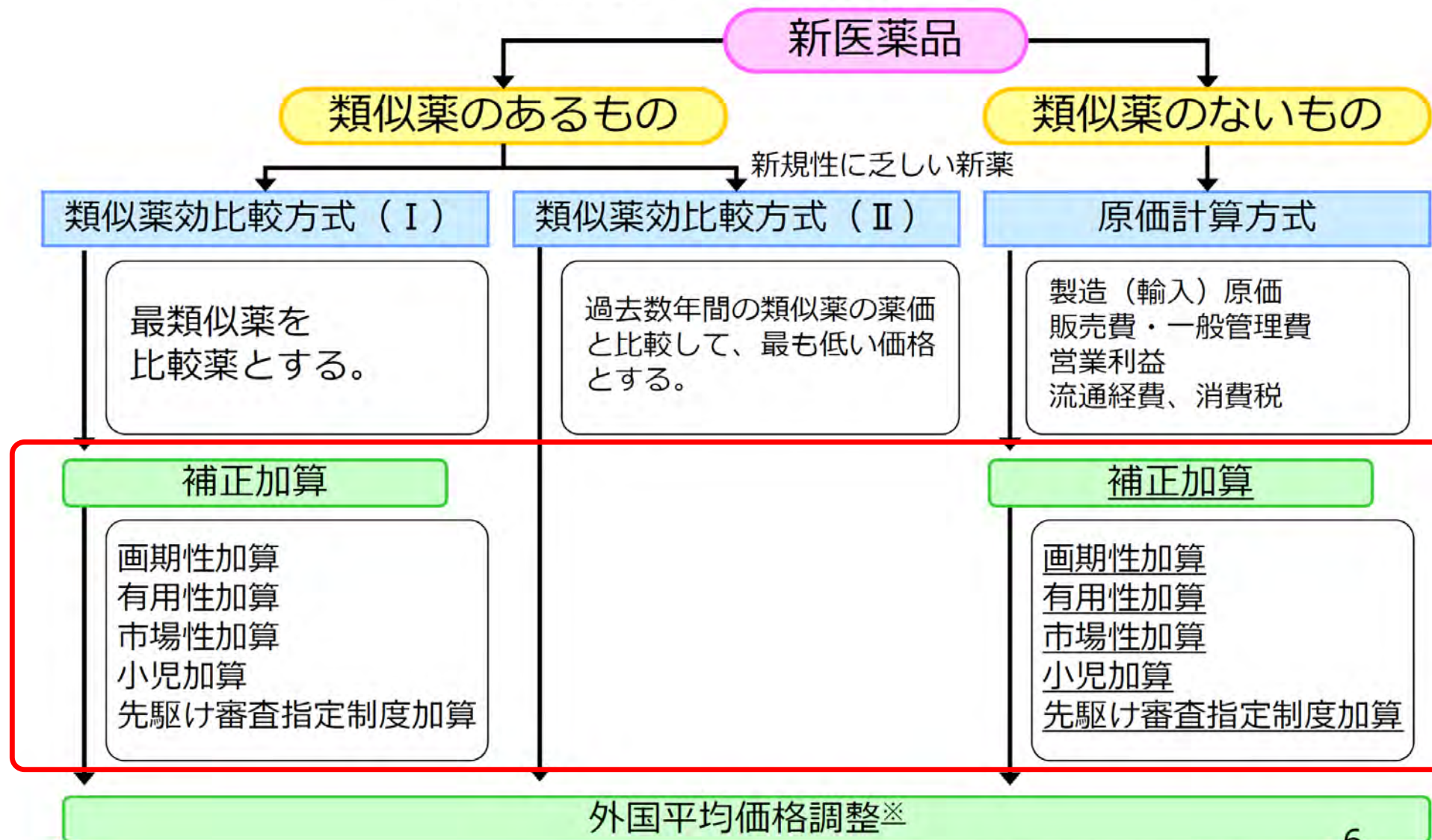
細胞集団が不均一、更に
細胞自体が複雑だから

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の「**同定**」と「**検出・測定**」ためのツールが必要

新医薬品の薬価算定方式



※原価計算方式又は類似薬効比較方式 (I) のうち薬理作用類似薬がない場合に限る。

補正加算

画期性加算（70～120%）

次の要件を**全て満たす**新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

有用性加算（Ⅰ）（35～60%）

画期性加算の**3要件のうち2つの要件を満たす**新規収載品

有用性加算（Ⅱ）（5～30%）

次の**いずれかの要件を満たす**新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。
- ニ 製剤における工夫により、類似薬又は既存治療に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

複数の補正加算に該当する場合

$$\text{加算額} = \text{算定値} \times (a1 + a2 + \dots)$$

市場性加算（Ⅰ）（10～20%）

次の要件を全て満たす新規収載品

- イ 希少疾病用医薬品であって、対象となる疾病又は負傷に係る効能及び効果が当該新規収載品の主たる効能及び効果であること。
- 当該新規収載品の比較薬が市場性加算（Ⅰ）の適用を受けていないこと

市場性加算（Ⅱ）（5%）

次の要件を全て満たす新規収載品

- イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果が、市場規模が小さいものとして別に定める薬効に該当すること。
- 当該新規収載品の比較薬が市場性加算（Ⅰ）又は市場性加算（Ⅱ）の適用を受けていないこと

小児加算（5～20%）

次の要件を全て満たす新規収載品。但し、国内で小児効能に係る臨床試験を実施していない場合等は除く。

- イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児（幼児、乳児、新生児及び低出生体重児を含む。）に係るものが明示的に含まれていること。
- 当該新規収載品の比較薬が小児加算の適用を受けていないこと。

（注）市場性加算（Ⅱ）にも該当する場合は、小児加算を優先。

先駆け審査指定制度加算（10～20%）

先駆け審査指定制度の対象品目として指定されたもの。

+

画期性加算・有用性加算

すべて満たす ↓ ↓ ↓ ↓ 画期性加算 70 | 120 %

2つの要件を満たす ↓ 有用性加算 (I) 35 | 60 %

いずれかの要件を満たす ↓ 有用性加算 (II) 5 | 30 %

イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。

ロ 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。

ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

ニ 製剤における工夫により、類似薬又は既存治療に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

画期性加算・有用性加算

すべて満たす ↓ ↓ ↓ ↓ 画期性加算 70 | 120 %

2つの要件を満たす ↓ 有用性加算 (I) 35 | 60 %

いずれかの要件を満たす ↓ 有用性加算 (II) 5 | 30 %

イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。

ロ 類似薬又は
ことが、

ハ 当該新規
負傷の

ニ 製剤にお
療上の有

細胞の作用機序・不均一性の理解

知財獲得や画期性加算・有用性加算

製品価値の上昇による市場優位性獲得、投資吸引力
上昇、供給の持続可能性確保が期待できる

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』『細胞集団の不均一性』を理解する

“...、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こります。”

- 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