



平成23年12月20日

第14回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会

幹細胞臨床研究／細胞・組織利用製品におけるセル・バンクの品質

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部
佐藤 陽治

“セル・バンク”とは

セル・バンク(細胞バンク)

理研細胞バンク

RIKEN BIORESOURCE CENTER
CELL BANK



ISO9001:2008の認証を取得しました

医薬基盤研細胞バンク (Japanese Collection of Research Bioresources)



具体的用途(最終製品)が特定されていない



具体的臨床用途・最終製品が特定されている



生物製剤等製造用のセル・バンク

“セル・バンク”の定義

- **辞書的な定義** (Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. 2009)

「研究目的または体の損傷部位の外科的再建を目的とした凍結組織標本を保管する**貯蔵施設**」



- **「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」での定義** (文科・厚労・経産省)

「提供されたヒトの細胞(中略)等について、研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する**非営利的事業**」



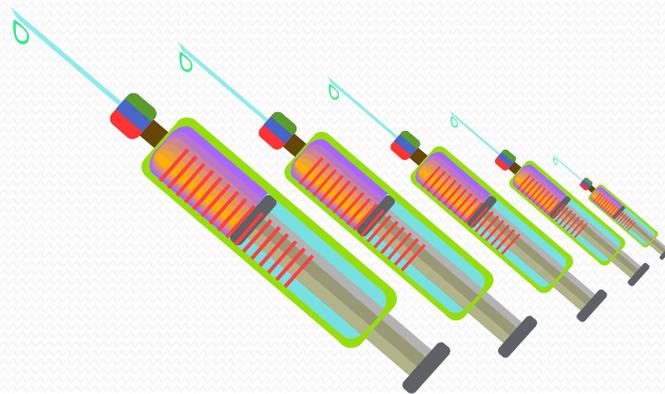
- **バイロジクス(生物薬品)製造における定義** (ICH-Q5D)

「**均一な組成**の内容物をそれぞれに含む相当数の**容器を集めた状態**で、一定の条件下で保存している**もの(チューブ/アンプル)**。
個々の容器には、**単一の細胞プールから分注された細胞**が含まれている。」



バイオリジクス(生物薬品)製造における セル・バンク化の目的

一定の品質の最終目的製品を
安定的・継続的に製造するため



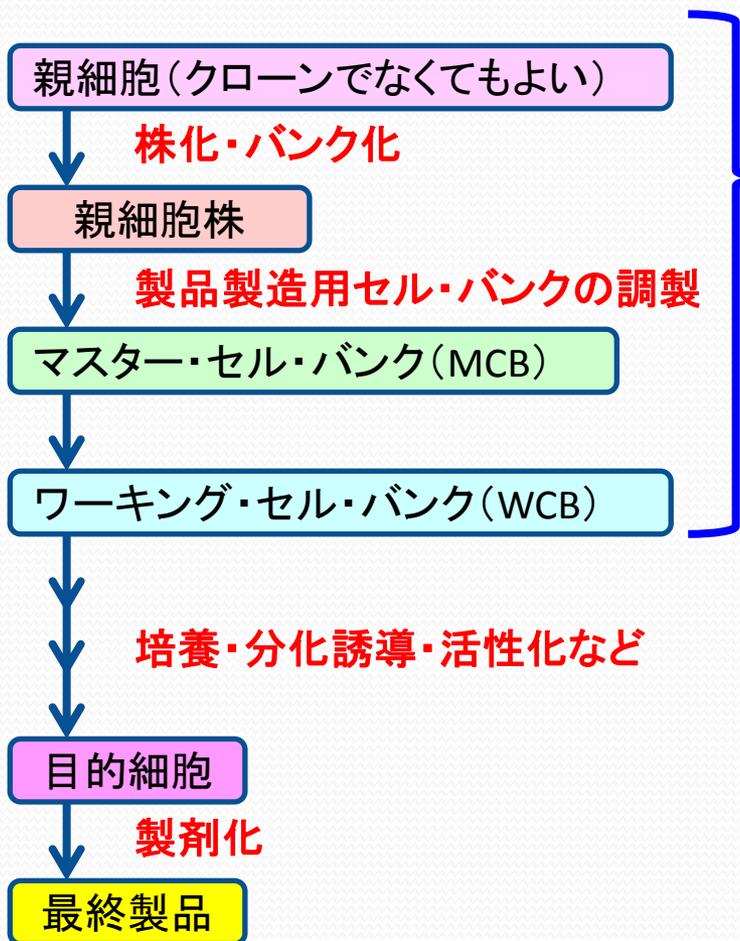
“細胞基材” (Cell Substrate)

「微生物細胞あるいはヒト又は動物由来の細胞で、ヒトを対象に*in vivo*又は*ex vivo*で投与されるバイオリジクス（生物薬品）を生産する上で必要な能力を有するもの」



細胞・組織利用製品の原材料となる細胞も「細胞基材」

細胞・組織利用製品の製造



細胞基材

すべての要素が必須ということではない

細胞株／セル・バンクの樹立が必要なケース

一定の品質の最終目的製品を安定的・継続的に製造する上で重要で、科学的に合理的な場合

セル・バンクの“品質”

セル・バンク(細胞バンク)

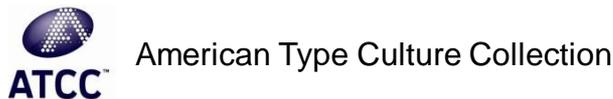
移植医療

理研細胞バンク

RIKEN BIORESOURCE CENTER
CELL BANK



医薬基盤研細胞バンク (Japanese Collection of Research Bioresources)



具体的用途(最終製品)が特定されていない



具体的臨床用途・最終製品が特定されている



細胞基材のセル・バンク

“品質”の意味合いの違い

- 具体的臨床用途が未特定のセルバンク（非臨床グレード／臨床グレード）

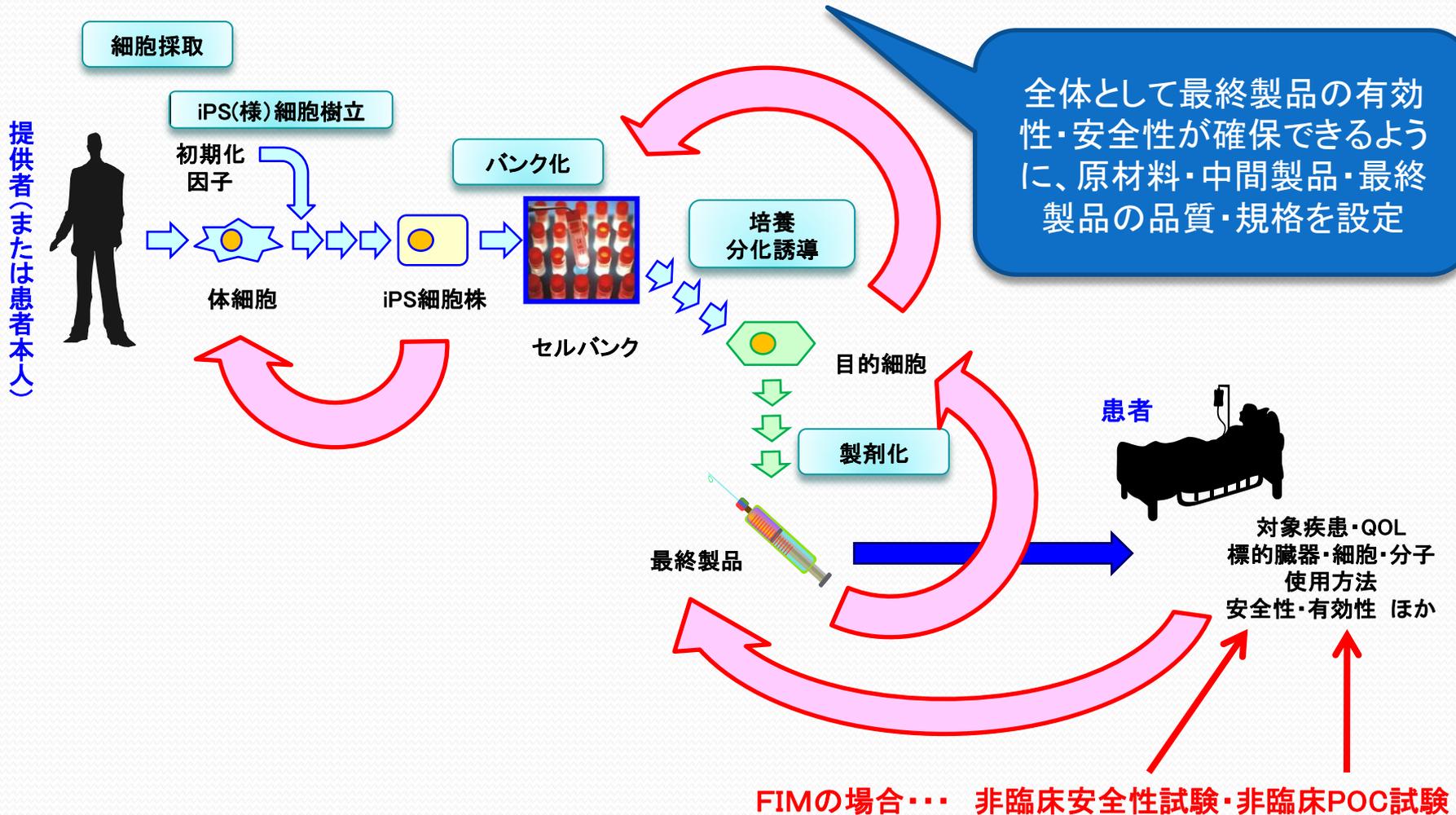
- ① 感染因子混入などの汚染がないことの保証 [作業員・患者の安全性]
- ② 学問的定義(一般的定義)に基づく**細胞種としての特性**とその安定性
(例:リプログラミングされた「iPS細胞様の細胞」を「iPS細胞」としてバンク化する際は、三胚葉系への多分化能を確認することが必須)



- 特定の臨床用途・最終製品のためのセル・バンク（細胞基材のセル・バンク）

- ① 感染因子混入などの汚染がないことの保証 [患者・作業員の安全性]
- ② 患者に投与される**最終製品の品質・有効性・安全性の再現性を確保するための原材料としての特性**とその安定性
(例:リプログラミングされた「iPS細胞様の細胞」を特定の分化細胞製造用の原材料としてバンク化するには、目的とする細胞への分化効率の高さの方が多分化能よりも重要な場合もありうる)

例) ヒトiPS(様)細胞加工製品・原材料の品質



細胞基材の品質管理における留意事項



事例

バイオリジクス製造用細胞基材の留意事項 ICH-Q5Dガイドライン

「臨床グレード」のヒトES細胞株 (WA09) の品質管理 (WiCell研究所 WISC Bank)

- 細胞基材 (細胞株) の起源・履歴・調製
 - ドナー情報 / 培養歴 / 株化の方法
- 細胞のバンク化の手法
- セル・バンクの特性解析
 - 特性解析試験
 - 純度試験
 - 細胞基材の安定性
 - 核型分析・造腫瘍性試験

- 主要ウイルス・感染因子のチェック
- フィーダー細胞フリー培養系 (TeSR, Matrigel)
- 融解後生存率
- 同一性試験 (STR)
- 染色体異常検査 (Gバンド)
- ES細胞マーカー発現の有無確認

課題: 汚染がないことの保証
同一性・均質性の確認・維持

<注意>

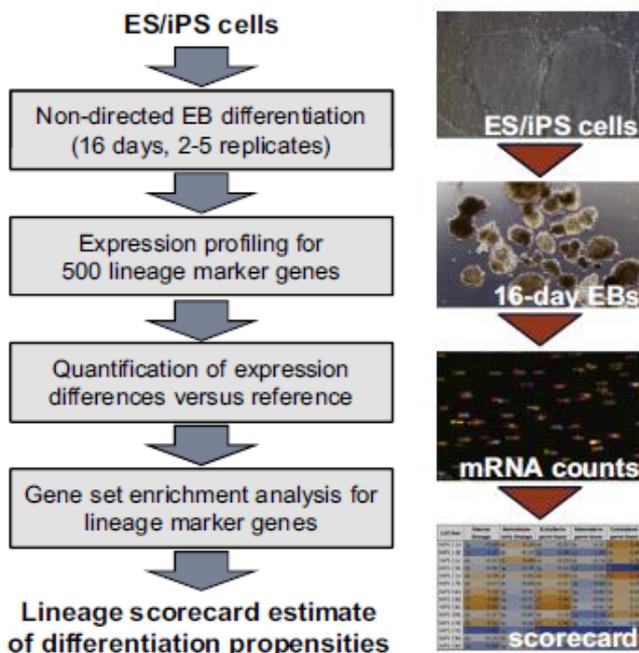
用途 (最終製品) が未特定の「臨床グレード」
セル・バンクの品質管理の留意事項

≠ 特定の細胞・組織利用製品の製造という目的に
適ったセル・バンクの品質管理における留意事項

「目的に適った細胞基材／セル・バンク」とは？

例) ヒト多能性幹細胞株間における各種細胞への分化傾向(propensity)の差

Bock *et al. Cell.* 2011;144:439-52



「多能性」は確かにあるが、株間で「分化傾向」がさまざま

Cell line	Neural lineage	Hematopoietic lineage	Ectoderm germ layer	Mesoderm germ layer	Endoderm germ layer
HUES1	-1.84	-0.30	-1.56	0.06	-0.59
HUES3	-0.29	-0.01	-0.23	-0.07	0.08
HUES6	-0.78	-0.26	-0.51	-0.05	-0.47
HUES8	-0.15	0.69	-0.17	0.68	1.45
HUES9	-0.89	0.31	-0.75	0.51	0.37
HUES28	-1.33	-0.11	-0.91	1.03	-0.07
HUES44	0.70	-0.27	0.52	-0.48	-0.45
HUES45	-0.46	-0.26	-0.49	-0.02	0.65
HUES48	0.83	0.18	0.70	0.24	0.55
HUES49	0.19	0.07	0.03	-0.66	-0.26
HUES53	-0.95	0.65	-1.19	-0.22	-0.20
HUES62	0.25	-0.15	0.15	-0.60	0.24
HUES63	0.62	0.39	0.72	0.34	0.61
HUES64	1.45	-0.07	1.44	-0.56	-0.61
HUES65	0.19	0.02	0.22	0.19	-0.15
HUES66	0.59	-0.67	0.36	-1.22	-0.37
H1	1.54	-0.29	1.21	0.07	-0.56
H9	1.08	0.01	1.10	0.55	-0.16

Cell line	Neural lineage	Hematopoietic lineage	Ectoderm germ layer	Mesoderm germ layer	Endoderm germ layer
hiPS 11a	-0.69	0.18	-0.37	-0.23	0.83
hiPS 11b	-1.17	-0.23	-0.96	-1.03	0.47
hiPS 11c	-0.22	0.40	-0.03	-0.16	0.37
hiPS 15b	-0.48	-0.78	-0.63	-1.11	-2.49
hiPS 17a	0.19	0.05	0.33	0.00	1.16
hiPS 17b	-0.07	-0.48	-0.02	-0.83	0.20
hiPS 18a	0.28	-0.52	0.31	-0.67	0.20
hiPS 18b	0.80	-0.72	0.84	-0.62	0.15
hiPS 18c	0.93	-0.65	1.05	-0.41	0.10
hiPS 20b	-0.37	-0.47	-0.30	-1.16	0.56
hiPS 27b	0.52	-0.50	0.68	-0.71	-0.42
hiPS 27e	-1.61	-1.04	-2.12	-1.82	-3.27
hiPS 29d	-0.25	-0.04	0.00	-0.11	0.83
hiPS 29e	-0.99	-0.60	-1.15	-1.14	-1.08

Differentiation propensity: high medium low
 ↑ ↔ ↔ ↓

ヒトiPS/ES細胞株のセル・バンクを「未分化性」や「多能性」のみで品質管理していると、目的とする細胞への分化効率にバラツキが生じやすい

そのまま使えるか？

細胞基材のセルバンクでは「目的に適った分化傾向」を品質特性とする必要があるかもしれない

Stem cells that are pure enough for the clinic

High-quality human embryonic stem cells derived without the use of animal products.

Ewen Callaway

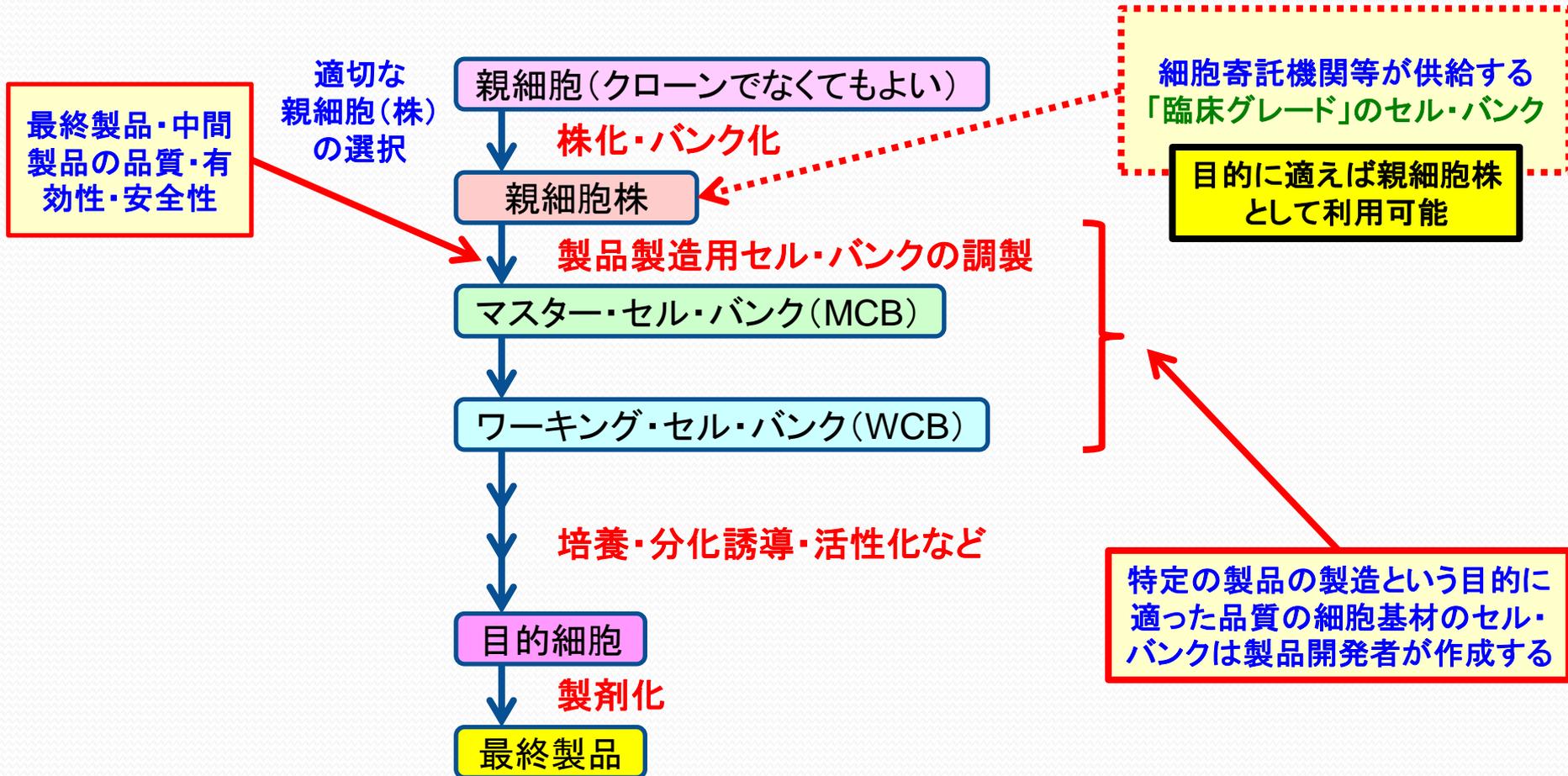
06 December 2011

Human embryonic stem cells that are potentially pure enough to be used in therapies have been deposited into the UK Stem Cell Bank, and will soon be available across Europe.

⋮

The high quality of the new lines should make them appealing for clinical trials, says Braude, but it could take several years before the cells make their way into humans — if they ever do. Further testing could reveal genetic abnormalities or other problems with the cells that would prevent their use in therapies. Moreover, cell lines vary in their ability to make different tissues, such as heart muscle or cartilage, so a suite of clinical-grade lines is needed, Braude says.

細胞・組織利用製品の製造



まとめ

- 細胞基材のセル・バンクの品質の妥当性は、個々の最終製品の品質・態様・適用法・対象疾患等で決まる
 - … 一定品質の細胞・組織利用製品を再現性よく製造するためにセル・バンクの品質・規格が決まる。「はじめにセル・バンクの品質ありき」ではない。
(標準化された部品から最終製品の品質が設計可能な多くの工業製品とは発想が異なる。ただし「細胞株／セル・バンク・システムの標準化」自体は学問的には重要)
- 一般的留意事項(必要条件)のみを満たした「臨床グレード」のセル・バンクから特定の細胞・組織利用製品を製造する場合には、それまで管理されていなかった幾つかのセル・バンクの特性のバラツキにより、目的とする最終製品の品質が確保できない可能性がある
 - … 製品ごとに具体的目的に適った品質のセル・バンクが必要
(細胞寄託機関等が供給する「臨床グレード」のセル・バンクは、安価で簡単にアクセス可能な整理された細胞基材供給源(親細胞株)として有用な可能性がある。ただしその場合でも開発者はそこから改めて特定の製品製造に適う品質のセル・バンクを作成する必要がある)

補足資料

再生医療
regenerative medicine

細胞治療
cell therapy

細胞・組織利用製品(薬事) / 細胞調製品(ヒト幹)

細胞・組織加工製品
non-minimally manipulated
cell/tissue products

生きた細胞・組織を
用いた再生医療
(狭義の再生医療)

加工(培養・活性化・分化誘導など)

あり

なし

細胞・組織
(輸血・移植)

生きた細胞を使わない再生医療
(例: 細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を
活性化/分化させることによる組織再生)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例: がん細胞免疫療法)

“iPS細胞” vs. “iPS(様)細胞”

早川他「再生医療」2011;10(3):86-152(2011年8月号)

- iPS細胞

「ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、**内胚葉、中胚葉及び外胚葉**の細胞に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの」

- iPS(様)細胞

「ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に脱分化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、**少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部**の細胞に分化する性質を有し、自己複製能を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの」

考え方

特定の治療(目的)に適う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに素材として適切な細胞があれば、それで良い。三胚葉系への分化能等は必須ではない。

ICH-Q5D



「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／
生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」

- 目的

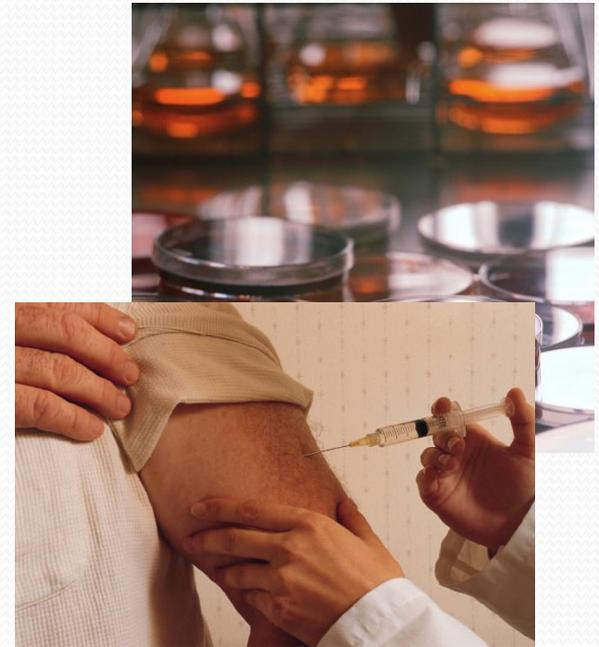
生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)を製造するために使用されるヒト、動物及び微生物由来の細胞株の調製、並びにセル・バンクの調製及び特性解析の適切な実施

- 適用対象

セル・バンク・システムを持つすべての細胞基材

“生物薬品”

- バイオテクノロジー応用医薬品
 - 細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品
 - 遺伝子治療薬
 - 細胞・組織利用製品
- 血液製剤
- ワクチン
- 抗毒素
- その他のヒト・動物起源由来医薬品



工学

キーワード：“設計”

「工学は設計してものをつくることが目的です。

（中略） 建築設計も、機械設計も、コンピュータのプログラムをつくる仕事も同じ設計だ。」

吉川弘之

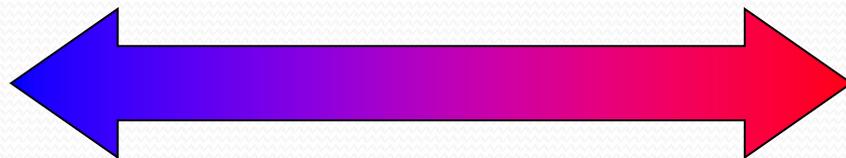
（元日本学術会議会長・東京大学名誉教授）

医薬品の設計可能性

<属性別>

理化学的安定性 理化学的同等性 不純物混入 薬物動態 薬効 毒性

設計可能



設計困難

“Drug Discovery”

<品目別>

低分子化合物 天然化合物 生薬 生物薬品 細胞・組織利用製品

設計可能



設計困難

原材料(部品)の品質から細胞・組織利用製品(最終製品)の有効性・安全性は設計できない

最終製品の有効性・安全性が確保できるように原材料・中間製品・最終製品の品質・規格を設定