

# 再生医療等製品（細胞医薬品）の品質確保のために

## 1 実施すべき品質評価項目とその方法

再生医療等製品（細胞医薬品）に対する品質評価は、ガイドライン<sup>1)</sup>に整理されている品質規格や試験項目、推奨される特性解析項目やその試験法等を参考に実施されます。本稿では、細胞医薬品の品質特性における主要な評価項目と、当社にて実施可能な試験、その分析技術についてご紹介します（表1）。

細胞医薬品は原材料である細胞の由来（ES細胞、iPS細胞、体性幹細胞、体細胞等）および製造方法が多様であるため、その特性を把握した上で、柔軟かつ合理的にケース・バイ・ケースで試験法を設定することが求められます。<sup>2)</sup> 当社は2014年から細胞医薬品の評価試験を実施しており、現在はGMP対応の品質試験や出荷試験にとどまらず、試験法の検討や特性解析についても、より良い製品を作るためお客様と議論しながら支援を行っています。

## 2 保存安定性期間が短い場合の品質管理戦略

製造終了後すぐに患者さんに投与する必要がある（保存安定性期間が短い）細胞医薬品の最終製品の出荷試験の設定方法についてご説明します。出荷試験は品質試験項目を選択して実施しますが、細胞医薬品において製品の品質を恒常的に担保する品質試験項目を設定することは、以下の理由により従来医薬品より難しくなります。

- 1) 臨床的な効果を発揮するのは生きた細胞であるため、有効性と相関性が高い品質特性項目の設定が困難である
- 2) 原料や加工（培養）により生じる品質不均質性や適切な標準品がないといった理由により、試験ごとのばらつきが大きい
- 3) 製品の製造量が少なく生産コストも高いため、試験の検体量が制限される場合が多い
- 4) 凍結保存ができない場合、製造終了から出荷、投与までの期間も短い、原則その間に品質試験結果を得る必要がある

そのため、製品の製造管理を含めた品質管理戦略として、原材料の管理、工程パラメータの設定と工程内管理、中間製品の管理とあわせて最終製品の試験や規格設定の構築を行います（図1）。そして、最終製品の試験は必要最低限の項目を選んで設計します。

試験に要する期間が長い評価項目の一つに無菌試験があります。出荷試験で実施される無菌試験は、安全性に関わる

試験項目であるため、原則として最終製品を試験検体とし、日本薬局方に準じた試験を実施することが望ましいとされています。しかし、患者さんへ投与されるまでの期間内に試験結果が得られない場合や検体量の限界により適用できない場合、科学的に合理的な試験方法を採用することが可能です。当社では日本薬局方に収載されている方法に加えて、迅速無菌試験法としてMicroBio  $\mu$ 3D<sup>TM</sup>を用いたマイクロコロニー検出法（試験期間2日～）、BACT/ALERT<sup>TM</sup>3Dを用いたガス測定法（試験期間7日～）の実施が可能です（図2）。

## 3 不純物混入の可能性とその評価方法

細胞医薬品の不純物には、目的外生理活性不純物と製造工程由来不純物の2種類があります（表1）。

目的外生理活性不純物とは、製品の有効成分である細胞が産生する生理活性物質のうち、投与の際に安全性リスクが懸念される物質を指します。細胞の特性、投与経路や体内での分布などから目的外生理活性不純物を産生するリスクが想定される場合は、最終製品において管理を検討することが求められています。

製造工程由来不純物とは、細胞の製造工程で用いる培養培地や保存液などの原材料に含まれる成分で、細胞と一緒に患者さんの体内へ入る物質のことを指します（図1）。公表データや一般毒性試験の結果によって安全性リスクが否定できない場合は、最終製品中の残存量を測定します。金属、血清成分、低分子化合物、プラスミドDNAや有機溶媒など、性質の異なる様々な成分が対象となる可能性があります。

その代表例として、ウシ血清アルブミン（BSA）濃度測定事例を紹介します。間葉系幹細胞の懸濁液から測定サンプルを調製し、ELISA法でBSA濃度を定量する系を構築しました。定量範囲0.25～50 ng/mLに対して測定サンプル中のBSA濃度は0.70 ng/mLであり、残存量を定量的に評価することができました。

多くの場合、製造工程の洗浄、希釈操作により、最終製品に残存する製造工程由来不純物はごく少量であると考えられることから、製造工程由来不純物の残存リスクの評価には、十分に高感度な試験方法が必要です。当社は表2に示すような幅広い分析手法を保有しており、その中から成分毎に最適と考えられる分析手法を選択し、正確な濃度測定を実施するためのサンプルの前処理、測定条件の最適化から行うことが可能です。

表1 品質評価項目と当社にて実施可能な分析技術<sup>3)</sup>

評価項目	試験項目	分析技術
含量	細胞数, 細胞生存率等	細胞計測 フローサイトメトリー法
確認試験	性状, 細胞表現型, 分化能, 細胞種, 細胞認証 (STR 解析) 等	観察・免疫染色 アルカリフォスファターゼ染色 PCR 法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
純度試験	細胞表現型, 異常増殖, 混入細胞の確認 (STR 解析) 等	観察・免疫染色 PCR 法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
製造工程由来不純物	製造工程由来不純物 (血清由来アルブミン, 抗生物質等)	LC/MS GC/MS ICP-MS ELISA 法 PCR 法
目的外生理活性不純物	生理活性物質等	LC/MS, GC/MS, ELISA 法等
安全性	染色体異常, 未分化細胞の混入, 軟寒天コロニー形成能, 遺伝子導入ベクター残存, ウイルス, マイコプラズマ, エンドキシン, 無菌等	核型解析 (G-band, Q-band)* 核型異常の検出 (PCR 法) PCR 法 微生物関連試験 日局準拠 迅速無菌試験
力価試験 効能試験	タンパク質発現, 生理活性物質の分泌能, 分化能, 細胞表現型, 細胞増殖能等	ELISA 法, 細胞アッセイ 等

\*外部機関に委託となります

表2 製造工程由来不純物の対象成分と当社で保有している分析技術

対象成分	成分例	分析技術
金属元素	セレン	ICP-MS
有機溶媒	DMSO	GC/MS
低分子化合物	Y-27632, フェノールレッド	LC/UV, LC/MS, GC/MS
高分子化合物	多糖, ポリマー	LC/CAD
核酸	プラスミド DNA, 宿主由来 DNA	PCR, ddPCR
タンパク質 ヘブチド	BSA, サイトカイン, 成長因子	ELISA, Luminex, LC/MS

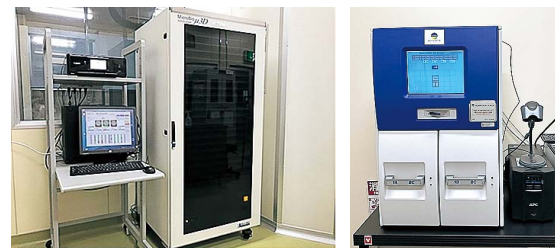


図2 MicroBio μ3D™ (左) とBACT/ALERT™ 3D (右)

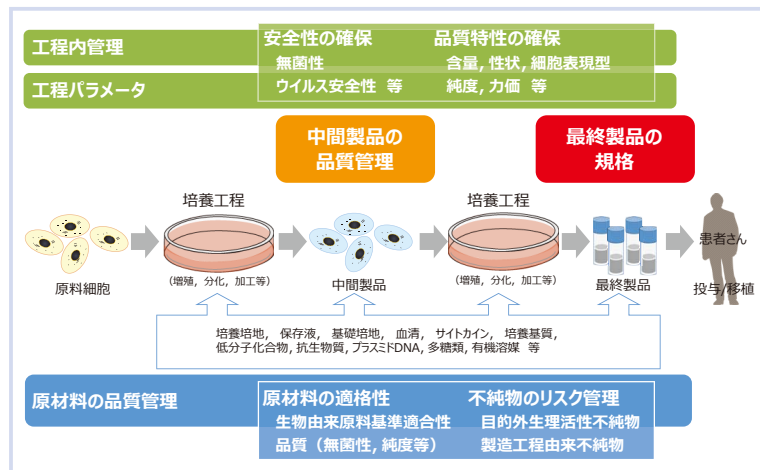


図1 細胞医薬品の製造の流れと品質管理戦略



寺井 織枝  
(てらい おりえ)  
大阪ラボラトリー

〈主な投稿・学会発表〉

1) 北中淳史, 寺井織枝, 松田一起, 岩田美紀, 岡嶋孝太郎, 十亀祥久: “再生医療等製品の品質評価 (製造工程由来不純物)”, 第18回日本再生医療学会総会, (2019).

〈所属学会など〉

一般社団法人 日本再生医療学会



岩田 美紀  
(いわた みき)  
大阪ラボラトリー

〈主な投稿・学会発表〉

1) A. Kuwahara, S. Yamasaki, M. Mandai, K. Watari, K. Matsushita, M. Fujiwara, Y. Horii, Y. Hiramine, D. I. Nukaya, M. Iwata, A. Kishino, M. Takahashi, Y. Sasai, T. Kimura "Preconditioning the Initial State of Feeder-free Human Pluripotent Stem Cells Promotes Self-formation of Three-dimensional Retinal Tissue", *Nature Scientific Reports*, **9**, 18936, (2019).

〈所属学会など〉

一般社団法人 日本再生医療学会

## 文 献

- 厚生労働省: “再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質, 非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて”, 平成28年6月14日 薬機発第0614043号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000212850.pdf> > (accessed 2022-05-09).
- 厚生労働省: “品質リスクマネジメントに関するガイドライン”, 平成18年9月1日 薬食審査発第0901004号, 薬食監麻発第0901005号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf?msclkid=86dc7f08cf6d11ecbe32bba8b83b7ff3> > (accessed 2022-05-09).
- 住化分析センター: SCAS NEWS 2021-II, “細胞医薬品に求められる品質・安全性評価~規制動向と最新技術トピックス~”, available from [https://www.scas.co.jp/development/scas-news/sn-back-issues/pdf/54/SCASNEWS2021-2\\_web\\_p12-16.pdf](https://www.scas.co.jp/development/scas-news/sn-back-issues/pdf/54/SCASNEWS2021-2_web_p12-16.pdf), (accessed 2022-05-09).

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接着剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 <b>再生医療等製品 細胞</b> バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水 (超純水, 純水, 飲料水, 排水)
シーン	研究開発 設計 製造 <u>品質管理 (劣化, 異物)</u> <u>製造管理 (異物, 汚染)</u> 廃棄物 (排ガス) 環境影響 (水, 河川水, 海水, 排水, 土壌, 大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 <u>クロマトグラフ</u> 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 <u>細胞評価</u> <u>遺伝子解析</u> オミクス解析 安全性評価 登録申請