

細胞治療 NEWS

新たな可能性への挑戦

発刊に寄せて



Wenyan Leong, Ph.D.
Strategy Lead,
APAC and Japan
Cell Therapy
Technologies,
Terumo Blood and
Cell Technologies

ニュースレターを手にとっただきありがとうございます。テルモBCTの日本とアジアで Cell Therapy Technologies (CTT)事業の戦略リーダーを務める Wenyan Leongです。この度、ニュースレターの創刊号をお届けでき、大変嬉しく思います。

急速に進歩し続ける遺伝子細胞治療分野では、科学的・臨床的な発展が日々みられます。弊社もグローバルでこの分野に注力しており、最新の開発や当社の取り組みに関する情報をご提供したいと思います。皆様のお役に立つことができましたら幸いです。

創刊号では、日本で新規開発案件の約30%を占めている間葉系幹細胞 (MSC) を取り上げます。MSCは多くの適用があり、変形性膝関節症・神経系・心臓系・自己免疫疾患など、多くの患者さんに対する治療法となります。しかし、商業化に至る際には、この需要に対応できるだけの製造時の拡張性が極めて重要となります。Quantum細胞増殖システムは、世界中でMSC製剤を製造する多くの開発者の皆様に寄与してきました。今回は、その事例やQuantumをお選びいただいた理由をご紹介します。

ニュースレターが知識の共有やコラボレーションの契機の一つとなり、遺伝子細胞治療の可能性を広げていけることを願っています。

What's on

京都大学iPS細胞研究財団とiPS細胞の培養・分化の自動化に関する共同研究を開始

公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団(以下「iPS財団」)とテルモBCTは、iPS細胞培養および分化の自動化を確立するための共同研究を開始しました。iPS財団のiPS細胞に関する経験・知識と、テルモBCTの細胞増殖システム Quantum Flexを組み合わせることにより、将来のiPS細胞を用いた治療に向けて、一貫した大規模生産と、汚染リスクが低減された閉鎖環境下での細胞培養の自動化とその工程の確立を目指します。

iPS財団業務執行理事/研究開発センター長の塚原正義氏は、「iPS細胞の基礎研究等を行っている大学と、治療法開発等を行っている産業界の間で橋渡しの役割を担っている私たちは、常に様々な組織との共同研究によって支えられてきました。テルモBCTとの今回の共同研究は、従来の手作業から、自動化による安定的な細胞製造へと移行するための貴重な機会となります。将来私た

ちの研究の成果を皆様に共有できることを楽しみにしています。」とコメントを寄せています。



京都大学iPS細胞研究財団とテルモBCTのメンバー

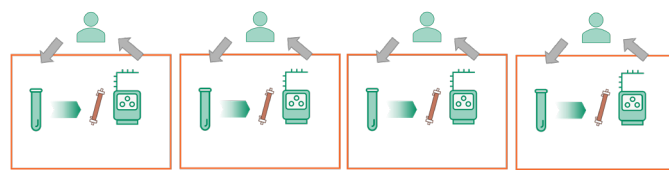


プレスリリースはこちら

2種のバイオリアクターでニーズに応える—Quantum Flex細胞増殖システム



テルモ BCTは2023年に Quantum Flex 細胞増殖システムを日本で発売しました。2011年に販売開始した初代モデルの機能を継承し、中空糸灌流バイオリアクターを用いて細胞培養の複雑かつ手作業が多いステップを自動化できるように設計されたプラットフォームです。



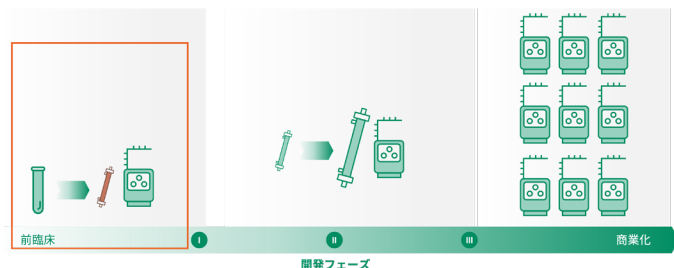
1億個未満のMSCあるいは10~20億個の自家CAR-T製剤といった必要量が少ない場合でも、小型バイオリアクターはGMP準拠に関するニーズに応えることが可能です。

遺伝子細胞治療分野で高まるニーズや進化する基準に応えるため、新たな特徴を備えています。

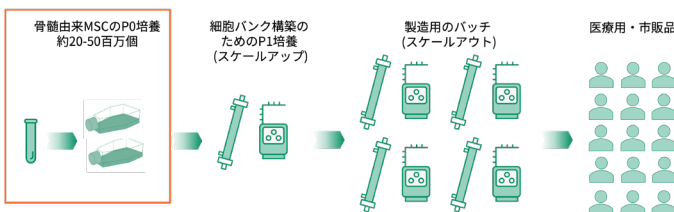
- プロセス開発や小規模製造に適した新たなサイズのバイオリアクターを品揃えし、ニーズに応じて2つの異なるサイズのバイオリアクターを選択可能
- ユーザー認証、電子的データ保存、バーコード記録など CFR Part 211/ Part 11の要件を満たし、GMPに準拠する高度なソフトウェアを搭載
- 最大100台まで装置の集中管理制御、スケールアウト製造、遠隔モニターとアラームを可能とするサーバーベース方式のアプリケーション

小型バイオリアクターを取り揃える理由とは

細胞療法開発者の様々なニーズにより応えられるよう、標準バイオリアクターの10分の1サイズを新たに品揃えしました。



小規模のプロセス開発と最適化を、同一の中空糸技術を用いてコスト効率の高い方法で行えます。その後、商業化に向けたバッチ製造用に簡単にスケールアップできます。



大規模バッチ製造の場合(例えば凍結細胞バンク由来など)、小型バイオリアクターが初期段階の閉鎖系かつ自動化の細胞培養プロセスの確立に役立ちます。

MSC拡大培養にQuantum Flexが適する理由とは

Quantum細胞培養システムは18件の査読付き論文¹⁾で紹介されています。また、20件のMSC製剤の承認に向けた臨床試験²⁾における製造に使用されるなど、MSCの培養において世界的に認知されています。

さらに、様々な細胞ソース、試薬、プロセスに合わせる柔軟性も兼ね備えています。

- バイオリアクターは容量に比して大きな膜面積を持ちます。標準型は径 66 mm、長さ 335mmながら、複数のインキュベーターでなければ収納できないT175フラスコ120枚分あるいは10層の積層フラスコの3~4個分に相当します。高機能なクリーンルームは維持費が高く、設置面積が少ないQuantumは専有面積を小さくできます。
- 自動化は細胞回収を始めとした手作業の時間を大幅に減少させます。Children's National Hospitalの Dr. Hanley のグループでは、細胞回収時間が6時間から45分へと88%も短縮されました。³⁾接着性細胞の回収は人員や大量の試薬と時間が必要で、培養プロセスの中で最も人手と時間を要する繊細な作業のひとつです。Quantumはボタン一つで回収が開始され、20~30分後工程に容易な150mL~450mLの懸濁液をバッグに回収します。
- 手動での培養においては、何千回ものオープンイベントが発生し、対策を施してもコンタミネーションリスクを高めます。このことは製剤のロスというリソースの喪失だけでなく、MSC製剤の品質に影響します。Dr. Hanleyらによる上記の研究³⁾では、計135億個のMSCを培養して製造する場合、フラスコを用いたマニュアル培養での開放系操作の機会が54,400回となるのに対し、Quantumでは133回(0.02%)になると試算されました。

細胞製剤製造の自動化により、日常業務から煩わしい作業が取り除かれるだけでなく、既存のリソースで効率的に培養ができます。Quantumを使用することによる利点について、特に一人のオペレーターによる複数台操作の便益については、詳しい資料⁴⁾がございますので弊社までお問い合わせください。

引用：

1) Quantum Cell Expansion System Publication List CT-QUAN-00074

2) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.04.004>

3) Hanley P J, Mei Z, Durett AG, et al. Efficient manufacturing of therapeutic mesenchymal stromal cells with the use of the Quantum Cell Expansion System. *Cytotherapy*. 2014;16(8):1048-1058.

4) How Quantum increased cell production from one billion cells to commercially relevant batch sizes CG-QUAN-00075

Mayo ClinicがQuantum による自動化の利点を提示

- Quantum 細胞増殖システムによりフラスコ培養に対して生産性が4倍に向上
- GMP 条件下でMSC製剤用の細胞の増殖が可能に
- Quantum により自動化を導入することで、フラスコ培養に対して消耗品コストを49%、人件費を50%削減
- 細胞療法や再生医療において、原料としてのMSC量を確保することが課題

※今回のケースレポートでは、MSC製剤の承認取得に向けて、その原料として用いる細胞を製造する目的でQuantumを使用しています。

Quantumを用いたGMP環境下の細胞増殖でコストを49%削減

細胞療法や再生医療において、多くの患者の治療に十分なMSCの量を確保することは課題となっています。

Mayo Clinic (米国) のトランスレーショナルメディシンセンターでは、スペースと人的資源の制約によりGMPグレードのMSCを生産する能力が限られていました。MSC製剤承認に向けた臨床試験に対して、年間2件程度しか供給できない状況から、原料製造の需要を満たすために、複数のバイオリアクターを検討し始めました。

本スタディでは、Mayo Clinicの研究チームがQuantum 細胞増殖システムと多層フラスコを用いて、臨床試験に対応できる量のMSCをGMPグレードで増殖し、両者を比較しました。その結果、Quantumを用いた場合には生産コストと労働力を大幅に削減し、かつ製造時間が短縮することが確認されました。これにより施設の生産性を大幅に向上させ、同じリソースであっても以前の能力の4倍である試験8回分の細胞を供給できることが分かりました。

自動製造の例:



手作業による製造の例:



また、Quantumで培養されたMSCについて、フラスコによる手作業での製造品と同様に、表面抗原に関するISCT基準、無菌性や安全性の基準を満たしていることが確認されました。さらに、T細胞抑制と分泌能を測定し、MSCの機能を有することも示されました。これは、臨床試験へ用いられる原料として必要な基準を満たしています。

本スタディの結果に基づくコスト試算として、1億個のMSCを100回分ずつ製造するバッチを設定する場合、Quantumによる製造プロセスにより試薬と消耗品のコストが49%、労働時間が90%以上削減することが示されました。その結果、製造コスト

が全体で10~20%削減されることが分かりました(表1)。これには施設費やその他の諸経費は含まれていません。

Mayo ClinicのNisha Durand氏 (Ph.D., Principal Research Technologist from the Human Cellular Therapy Lab) は「Quantumによって、従来の原料の製造方法が大幅に改善しました。」と期待を寄せています。

(表1)

100投与分の生産	培養週数	原材料コスト	労働時間	フルタイム換算 (FTE) 工数
Quantum	20	\$105,500	35	1
フラスコ	24	\$205,700	362	2

製品関連動画 コンテンツ

細胞培養に灌流の力を 応用する理由



体内で起こっているように、細胞培養に灌流の力を応用できたらどうなる

のでしょうか？ Quantum Flexでの中空糸への灌流について詳細を説明します。

Demo From the Lab: Quantum Flex細胞増殖システム



フィールドアプリケーションサイエンティストが、ラボ内でQuantum Flexのデ

モンストレーションを行います。フレキシビリティ・コネクティビティ・拡張性、さらにはGMP遵守などその特徴と意義についてご紹介します。

FINIA充填・仕上げシステム



遺伝子細胞製剤の充填・仕上げ工程を自動化する製品です。研究・開発者

が手作業に起因したばらつきのあるプロセスに依存する必要がなくなります。浮遊細胞・接着細胞において、正確で確実な最終工程をもたらします。



テルモBCTウェブサイト

企業概要や製品に関する詳しい情報はこちらから

Interview

お客様の実験の成功が大きなやりがい



テルモ株式会社 血液・細胞テクノロジーカンパニー TBCT R&Dの山口高輝さんは、細胞治療関連の新規開発担当であり、FAS（フィールドアプリケーションサイエンティスト）です。インタビューを通して、お客様と共に技術開発に取り組む姿をご紹介します。

Q. 現在どのような仕事をされていますか？

Quantum Flex 細胞増殖システムによる細胞の培養と分化や、FINIA充填・仕上げシステムによる分注といった製造プロセスの自動化の実現に向けて、FASとしてお客様への製品導入を支援しています。またR&D担当として、最先端の再生医療の現場で求められるニーズやフィードバックを真摯に受け止め、細胞治療関連製品の開発にも取り組んでいます。

Q. 特に注力していることは何ですか？

お客様からのご意見や課題をもとに、その解決策に向けた開発をすることに注力しています。以前にタンパク質がバイオリクター内にとどまるという課題をお客様からいただきました。その解決に向けて社内検証を重ね、バイオリクターを傾けることでタンパク質を上部に移行させるという新たなプロトコルを自分たちで作りました。その後、お客様による実験での成功を確認し、データを取得してアプリケーションノートを発行しました。今後もお客様との対話を通じて、新しいプロトコルを開発・提案していきたいです。また、今後は様々なデータを活用し、「経験ベースの提案」から「データドリブン」へと転換させ、お客様に適切な提

案を実現できるよう培養の最適化を図っていきたく考えています。

Q. 最近の自動化に関するお問い合わせとお客様からの評価について教えてください。

国内では主に間葉系幹細胞(MSC)、iPS細胞に関するお問い合わせが多いです。Quantum Flexは直感的に操作できる点が評価されていると思います。また通常細胞培養は日々の観察や1~2日毎の培地交換が必要です。小スケールであれば大きな手間にはならないですが、Quantumで培養するようなスケールの場合、1日あたり数時間の作業となります。これがボタン1つで、再現性良く、10分程度で実施できるため作業者の負担を大きく減らすことができます。

Q. お客様はどのような点を重視されていると思われますか？

“再現性良く自動で細胞培養できるか”が重要なポイントです。繊細な細胞の取り扱いには熟練のハンドリングスキルが必要ですが、このプロセスを自動化することで、均質な細胞加工製品を患者さんにもたすことが可能になります。また、実験中に複数のパラメータ、例えばグルコース、乳酸、pHなどを指標として細胞培養をコントロールしていますが、手作業かつ限られた項目のみで行われています。次世代の培養装置に求められる要素は、これらのパラメータを自動で網羅的に制御することではないかと考えています。

Q. 最後に、仕事のやりがいについて教えてください。

自分自身が信頼され、お客様が私の提案を受け入れてくださり、その方法で実験が成功したときには大きなやりがいを感じます。お客様の成功のために全力で取り組む一方、プレッシャーは大きいですが、お客様に満足していただいた時は“頑張った！”と本当に嬉しく思います。



Terumo Blood and Cell Technologies (テルモ血液・細胞テクノロジー) の製品・ソフトウェアおよびサービスは、お客様が血液や細胞の採取・調製を行うことを可能にし、現在かつ将来にわたって、困難な病気の治療を支援します。私たち130カ国以上のアソシエイトは、血液や細胞治療がさらに多くの患者さんの力になるという可能性を信じ行動していきます。TERUMOBCT.COM

テルモ BCT 株式会社

163-1450

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

東京オペラシティタワー49階

電話番号: 0120-12-8195 (コールセンター)

Fax番号: 03-6743-9800