

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策研究事業

ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の  
整理のための研究

令和7年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 安 田 智

令和8（2026）年5月

# 目 次

|                                         | 頁         |
|-----------------------------------------|-----------|
| <b>I. 総括研究報告</b>                        |           |
| ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究・・・・・・・・    | 1         |
| 安田 智                                    |           |
| <b>II. 分担研究報告</b>                       |           |
| 1. ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究・・・・・・・・ | 13        |
| 安田 智                                    |           |
| 資料 1・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・    | 35        |
| <b>III. 学会等発表実績・・・・・・・・・・・・・・・・</b>     | <b>39</b> |

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)**  
**総括研究報告書**  
**ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究**

**研究代表者：安田 智 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長**

**研究要旨**

ヒト細胞加工製品は動的で複雑な生きた細胞を含む製品であり、有効性・安全性に関する品質特性の特定が困難な特徴を有し、従来の均質な医薬品の評価に用いられる試験法が必ずしも適用できるとは限らない。本研究課題では、再生医療等製品の特性としての『不均質性』の考え方を示すとともに、CMC から市販後までの製品ライフサイクルの各段階における製品の品質・有効性・安全性評価での『不均質性』に付随した課題を再度検討し、条件及び期限付承認制度等の関連制度の運用やヒト細胞加工製品のライフサイクルマネジメントにおける留意点について取りまとめ、ガイドライン案として提示する。令和7年度は、再生医療分野の専門家から構成されるヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループを新たに組織し、ヒト細胞加工製品の不均質性と関連制度の運用に関するガイドライン・文献・聞き取り等による調査、調査結果に基づく課題抽出、および意見交換を行うことにより研究を進めた。ワーキンググループにて、ヒト細胞加工製品の「不均質性」と「不均一性」の相違点と使い分けについて確認し、不均一性理解の重要性を述べている国内ガイドラインと条件期限付承認制度の運用時の薬事開発の隘路について情報共有し、不均質性と条件期限付承認制度の運用における課題および本研究班の成果物としてのガイドライン化方針についての議論を展開した。細胞加工製品の製造プロセス開発では製品の有効性に関連する力価の評価法が基礎となることから、製品の同等性/同質性評価に資する力価試験の在り方を提示する必要性が挙げられ、条件期限付承認制度においては製品ライフサイクルでの時間軸で不均質性を捉えることの重要性が示された。米国FDAから発出されている細胞・遺伝子治療製品に関する力価試験ガイダンスについて調査し、「ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）」の骨子が事務局より示された。品質評価の考え方としては、製品の科学的理解に基づき再現性ある品質を実現することが大きなテーマとなる。今後は、細胞加工製品の不均質性に関する考え方を取り入れた、包括的な力価保証のガイドライン案策定を行い、関連業界団体からの意見聴取も進めていく予定である。

## 研究協力者（順不同）

|        |                         |
|--------|-------------------------|
| 岡田 潔   | 大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院   |
| 岡本 彩香  | 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部  |
| 加藤 竜司  | 名古屋大学大学院創薬科学研究科         |
| 川真田 伸  | 神戸大学大学院科学イノベーション研究科     |
| 笹井 雅夫  | 大阪大学大学院医学系研究科           |
| 佐藤 陽治  | 国立医薬品食品衛生研究所            |
| 三浦 巧   | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 村岡 ひとみ | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 田塾 慶子  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 澤田 留美  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 黒田 拓也  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 河野 健   | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 草川 森士  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 平井 孝昌  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 清水 直登  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |

## A. 研究目的

再生医療等製品に分類されるヒト細胞加工製品を用いた医療は、希少・重篤な疾患に対して有望な治療法として大きく期待されている。しかしながら、ヒト細胞加工製品は動的で複雑な生きた細胞を含む製品であり、有効性・安全性に関する品質特性が特定しづらい特徴を有し、従来の均質な医薬品の評価に用いられる試験法が必ずしも適用できるとは限らない。このようなヒト細胞加工製品の特性である『不均質性』により、短期間でのデータ収集と有効性評価が困難であることから、我が国では薬機法の成立に合わせて再生医療等製品の条件及び期限付承認制度が設立された。しかしながら、本邦初の条件及び期限付承認が付されたヒト細胞加工製品であるハートシートが正式承認

には至らなかったことから、制度の運用・活用における課題を見直し、今後の条件及び期限付承認制度を利用した製品の開発・審査に向けて有効性・安全性評価の実効性について再度検討することが必要である。また自己由来のヒト細胞加工製品においては、ドナー間での原材料の性質の変動による out of specification (OOS) 品の発生が散見され、原材料の品質特性の把握と疾患治療における OOS 品の取扱いが大きな問題になっている。したがって、これらの課題の根幹となっているヒト細胞加工製品の『不均質性』を十分に理解して、製品の製造工程管理や臨床利用に活かすことが、有効性・安全性・品質の持続性を確保する上で強く望ま

れるが、『不均質性』の科学的合理性に基づいた考え方の提示に至っていない。本研究課題では、再生医療に関連する専門家によるWGを立ち上げ、再生医療等製品の特性としての『不均質性』の定義と考え方を示すとともに、CMCから市販後までの製品ライフサイクルの各段階における製品の品質・有効性・安全性評価での『不均質性』に付随した課題を再度検討し、条件及び期限付承認制度等の関連制度の運用やヒト細胞加工製品のライフサイクルマネジメントにおける留意点について取りまとめ、ガイドライン案として提示する。

## B. 研究方法

### B-1 再生医療等製品（細胞加工製品）の『不均質性』に付随した課題の抽出・整理

再生医療等製品の特性である『不均質性』に付随した課題を抽出・整理し、科学的根拠に基づく『不均質性』の定義と考え方を示すとともに、関連制度の運用やヒト細胞加工製品のライフサイクルマネジメントにおける『不均質性』についての留意点を提示する。成果は取りまとめてガイドライン案として公表し、再生医療等製品の品質・安全性・有効性を的確かつ合理的に確保すると同時に、条件及び期限付承認等の関連する制度の効率的・効果的な運用・活用を推進し、再生医療の開発・実用化加速及び社会への普及・実装の円滑化を図る。これまでの再生医療等製品の条件及び期限付承認制度や市販後状況についての調査による振り返りを行い、CMCから市販後までの各段階のラ

イフサイクルにおける『不均質性』に付随する課題を検討し、知見の蓄積、科学・技術の進歩、国際動向等を勘案して文書化を進める。また得られた成果については、規制当局・関連企業団体等からのコメントを受けながら検討を重ねる。最終年度に結果を統合し、行政的な措置に資するガイドライン案を作成する。

「ヒト細胞加工製品の不均質性」という課題は、再生医療等製品の薬事審査又は開発に関連した業務を行った者以外は具体的なイメージをつかむことが難しい。そこで、本研究開発課題では、研究開発代表者と、再生医療分野における医師、製造販売業者、薬事規制、画像解析および品質評価の専門家が、ワーキンググループを組織することにより研究を展開する。具体的には、ワーキンググループは、研究開発代表者・安田智（国立医薬品食品衛生研究所）の他に、岡田潔（大阪大学大学院医学系研究科特任教授、専門：医師）、岡本彩香（PMDA 再生医療製品等審査部、専門：薬事規制）、加藤竜司（名古屋大学大学院創薬科学科准教授、専門：細胞画像情報解析）、川真田伸（神戸大学特命教授、専門：製造販売業者）、笹井雅夫（大阪大学大学院医学系研究科特任講師、専門：薬事規制）、佐藤陽治（国立医薬品食品衛生研究所、専門：品質評価）の6名の研究協力者から成る。また、本研究開発課題の中で開催される会議については、厚生労働省・再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）等からのオブザーバー参加を依頼する。

令和7年度は、ヒト細胞加工製品の不均

質性に関する課題検討ワーキンググループを組織し、ヒト細胞加工製品の不均質性と関連制度の運用に関するガイドライン・文献・聞き取り等による調査、調査結果に基づく課題抽出、および意見交換を行った。

## C. 研究結果

### C-1 再生医療等製品（細胞加工製品）の『不均質性』に付随した課題の抽出・整理

#### C-1-1 ワーキンググループ会議の開催

細胞加工製品の不均質性に関する課題の抽出と整理を目的とし、研究開発代表者と、再生医療分野における医師、製造販売業者、薬事規制、画像解析および品質評価の専門家から構成される「ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループ」を組織した。課題検討会議には、ワーキンググループ委員、オブザーバーおよび事務局が参加し、Web 会議の形式で実施された。令和 7 年度は 2 回の会議を行い、第 1 回会議を令和 7 年 10 月 20 日に、第 2 回会議を令和 8 年 3 月 3 日に開催した。

#### C-1-2 細胞加工製品の不均質性に関する課題検討 WG 令和 7 年度第 1 回会議

##### ◇ 第 1 回会議概要

ヒト細胞加工製品の不均一性についての理解の重要性を述べている同等性/同質性評価ガイドラインおよび条件期限付承認の市販後計画ガイドラインと、条件期限付承認制度の運用時の薬事開発の隘路の実例について、ワーキンググループにて情報共有

した。また「不均質性」と「不均一性」の相違点と使い分けについても確認し、不均質性と条件期限付承認制度の運用における課題と、本研究班の成果物としてのガイドライン化方針についての議論を展開した。不均質性に関連した課題として、力価アッセイによる有効性評価や同等性/同質性評価の在り方と考え方の提示の必要性が挙げられ、条件期限付承認制度においては製品ライフサイクルでの時間軸で不均質性を捉えることの重要性が意見された。企業アンケートの実施や関連業界団体の方の議論での参加についても話し合わせ、文書案が提示できる段階で意見を募ることに合意された。今後、不均質性についての議論を深化させ、厚生労働省ガイドライン案としての出口を検討することになった。

##### ◇ 第 1 回会議での検討過程の概要については以下のとおりである

- ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討 WG の各委員、オブザーバー、事務局の自己紹介を行った。
- 研究代表者より、本研究課題である R7-9 年度厚労科研費研究課題「ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究」について、趣旨説明を行った。
- ヒト細胞加工製品は生きた細胞を含む製品であり、不均質性が避けられない場合が多く、有効性・安全性に関連す

る品質特性が把握しづらい。

- 条件・期限付承認制度はこの不均質性を前提に設計されたが、有効性が示せず本承認に至らない例や OOS (規格外) 品の発生などの課題が顕在化している。
  - 不均質性の定義・考え方を整理し、製品ライフサイクル全体での留意点を提示することを目的とする。
  - 対象は遺伝子治療用製品を除いたヒト細胞加工製品としたい。
- 研究代表者より、厚労省から発出されている細胞加工製品の同等性/同質性評価ガイドラインおよび再生医療等製品の条件期限付承認に関するガイドラインの説明があり、細胞加工製品の不均質性に関連した規制・ガイドラインの整理がなされた。また間葉系幹細胞の不均一性についての実例も示された。
- 細胞加工製品の不均質性の論点と課題について意見交換がなされた。
- 不均質性（ロット間ばらつき）と不均一性（同一ロット内、細胞集団内のばらつき）について用語整理の必要性があり、インホモジェネイティとヘテロジェネイティとしても区別しうるかもしれない。
  - 現行制度との整合性を考慮して、不均質性については、考え方・留意点の高次の整理を行い、厳密には定義しない方がよい。
  - 不均質性について、原料の特性の違いを示す上でも、自己細胞由来製品と同種細胞由来製品を区別して、分かるようにした方がよい。
  - 有効性を反映するアッセイ系が、製造工程管理の「一丁目一番地」であり、新しい製造法や検査法、ロット間差における議論が可能になる。
  - 日本には細胞加工製品の包括的なポテンシーアッセイ指針がなく、不均質性と重要品質特性に関連して、本研究班で厚労省ガイドライン案としての策定を検討する余地がある。
  - 細胞加工製品の製造時に問題なくとも、保存中に性質が変化する可能性があるので、有効性が担保された期間の設定といった時間の概念が必要。
  - 不均質の考え方について、開発段階（ファーストインヒューマン、承認申請時等）といった時間軸を明確にして、各ステージで説明する。
  - 細胞加工製品の場合、目的細胞、許容される目的外細胞、ハザードとなる目的外細胞が想定されるが、不純物（インピュリティ）については、ハザードであるかが判断するためのひとつの基準となる。
  - 日本での規制上での不純物（インピュリティ）は、培地成分といった製造工程由来不純物を指す場合が多く、細胞自体を示さないことがあるので、国内外での用語の使い方を解説することは有用である。

- 次に今後の研究の進め方について意見交換がなされた。
  - 企業アンケートや業界参画は、WG 内で一定の方向性・素案を固めた後に実施するのが適切である。
  - 企業アンケートについては、匿名性を高めると回答しやすくなるケースがある。
  - 薬事を対象とした厚労省ガイドラインとしての出口を念頭に入れ、ガイドラインや提言策定への展開について検討する。
  - 研究班の成果発表の場として日本再生医療学会等のシンポジウムを企画することが提案された。
- 令和 7 年度中にあと 1、2 回の会議を実施することが確認され、閉会となった。

### C-1-3 細胞加工製品の不均質性に関する課題検討 WG 令和 7 年度第 2 回会議

第 1 回会議の議論において、本邦の力価試験ガイドラインが未整備であることが意見されたことから、米国 FDA が発出している細胞・遺伝子治療製品に関する力価試験ガイダンスについてワーキンググループで情報共有した（資料 1）。2023 年改訂版では「Potency Assurance（力価保証）」の概念が導入され、品質リスクマネジメントに基づく包括的な戦略として捉える考え方へ拡張された。これまで本研究で実施してきたガイドライン調査とワーキンググループで

の意見交換にもとづき、細胞加工製品の力価と不均質性の評価における課題を整理し、「ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）」の骨子が事務局より示された。品質評価の考え方としては、科学的理解に基づき再現性ある品質を実現することが大きなテーマとなり、その実現にはロバストな力価試験が必要であるとの認識が示された。また「製品の本質は何か」を明確にすることが最も重要であり、製品の目的や効能を起点として力価が定義されるべきであるとの考えが共有された。ガイドライン全体の構造については、上位概念として「力価保証戦略（目標製品品質プロファイル[QTPP] → 重要品質特性[CQA] → 製造管理）」を置き、その中核として力価試験の設計とバリデーションを位置づけ、さらに不均質性を横断的要素として整理する方向性が考えられた。今後は、事務局がドラフトを作成し、WG で議論・修正を行った上で、業界からの意見収集を進めることで同意された。

#### ◇ 第 2 回会議での検討過程の概要については以下のとおりである

- 前回の会議での議事録をもとに論点について振り返りを行った。
- 研究代表者より、米国 FDA から発出されている細胞遺伝子治療製品の力価試験ガイダンスの概要について説明があった。

- ポテンシー（力価）は、ICHQ6B では「生物学的性質に基づき、適切なバイオアッセイによって測定される活性の尺度」と定義される。米国規制では「製品が特定の効果をもたらす能力」とされ、試験や臨床データによって裏付けられる。
  - 細胞・遺伝子治療薬に関しては、2011年に FDA が力価試験のガイダンスを発出し、作用機序に基づく特性の評価や試験の妥当性（正確性・精度・特異性など）の確保、基準設定、参照試料の使用などが求められている。一方で、原材料のばらつき、試料量の制限、複雑な作用機序、複数成分の相互作用などにより、力価評価は困難である。
  - 2023 年の改訂では「力価保証（Potency Assurance）」の概念が導入され、単一試験に限定せず、品質リスクマネジメントに基づく包括的な戦略へと拡張された。具体的には、QTPP の設定、力価関連 CQA の特定、リスク評価と低減、製造工程管理、適切な試験と基準設定、継続的改善が重要とされる。
- 研究代表者より、ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）の構成と項目立てが説明された。
- 本ガイドライン案は、ヒト細胞加工製品について力価試験と不均質性評価を整理したもので、3 つで構成：
    1. 力価試験の要求事項
      - ✓ 作用機序に基づき CQA を評価
      - ✓ 試験は目的に応じて設計（多面的評価も重要）
      - ✓ 開発段階に応じて見直し・妥当性確認
      - ✓ 有効性との相関は臨床データで検証
      - ✓ リスク評価・変更管理が重要
    2. 製造管理での活用
      - ✓ 力価試験を CQA・工程管理（CPP）に活用
      - ✓ ロットリリースや安定性評価に反映
      - ✓ 原料・工程変更の影響を評価
    3. 不均質性評価
      - ✓ 不均質性と不均一性を区別
      - ✓ ドナー差・工程が影響
      - ✓ CQA 細胞の量と特性評価で管理
- ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドラインについて意見交換がなされた。
- 対象となる製品を決めて対象となる読者を決めることが最初で、対象は日本のヒト細胞加工製品全般で、読者は薬事開発者と規制当局を想定している。自己細胞か同種細胞や iPS 細胞を含めるかも考慮する必要がある。
  - ICH Q6 のエンハンスアプローチ、すなわち科学的理解による再現性のある品質の製造実現が大きなテーマになる。

それにはロバストな力価試験が必要で、試験法開発には ICH Q14 が参考になる。

- 「何を作っているか」「ものは何なのか」が最も重要で、製品の目的・効能を明確にし、そこから力価が決まる。力価も含めバリデートされた製造工程を示すことが大切である。
- 力価試験は出荷判定に必要な試験だが、製品の本質を完全に表すものではない場合もある。リスクアセスメントによって力価を判断することになる。
- CQA はライフサイクル全体で進化するものと位置づけられ、開発初期は仮設定であるが、データの蓄積で精緻化する。
- 細胞製品の不均一性は前提条件で、完全な均一性は不可能であり、ばらつきの許容範囲の把握とデザインスペースの設定が重要になる。
- 力価試験は単一試験では不十分で多面的評価が必要で、サロゲートによる評価も検討される。
- 原材料のばらつきについては、ドナー差・培地・試薬ロットなどが大きく影響する。製造工程全体での管理が必要である。
- 出荷試験と工程内試験は分けて考える。
- 上位概念として力価保証戦略（目標製品品質プロファイル [QTPP] → 重要品質特性 [CQA] → 製造管理）があり、中核として力価試験の設計とバリデーションがあり、横断要素として不均質性がある。

- CQA については、製造の開発や設計といった段階についても言及すると読み手に親切である。
- 製品にも依存するが、患者さんの治療効果を発揮するようなメカニズムを想定した上での CQA の仮設定になる。
- 不均一性や不均質性については、日本語と英語の対応表があると共通認識が生まれる。
- 投与した製品は微小環境の中にあって、細胞同士が干渉し合って相互作用があるので、力価試験には限界があることを書き込んでもよい。
- 事務局がドラフト（たたき台）作成し、WG で議論・修正の後に、業界の意見収集する方向性が示された。

## D. 考察

### D-1 再生医療等製品（細胞加工製品）の『不均質性』に付随した課題の抽出・整理

再生医療等製品（細胞加工製品）は、動かつ複雑な生きた細胞を含む製品であり、有効性・安全性に関する品質特性の特定が困難であるという特徴を有する。細胞加工製品の代表的な特性として、製品/原料の不均質性が挙げられる。再生医療等製品の条件・期限付承認申請の必要な条件としても、「均質でないこと」が薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）で明記されている。しかしながら、条件・期限付承認後に有効性が十分に示されず本承認に至らない例や OOS（規格外）品の発生などの課題が顕在化している。

このため、不均質性に付随する課題を抽出・整理し、提言として取りまとめることが、社会実装を促進する上で強く求められている。

不均質性は製品/原料のロット間のばらつきを指し、その大きな要因として、個々の細胞の間の形質のばらつき、すなわち細胞集団の不均一性が挙げられる。ロットについては、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GCTP 省令）において、「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料の一群をいう、と記載されている。細胞加工製品において、有効性・安全性が確保された再現性のある品質での製造を達成するためには、製造工程での品質特性の評価・管理が重要であり、製品/原料の不均質性と細胞集団の不均一性をどのように捉え、どのように対応していくのが鍵となる。本研究課題ワーキンググループでは、細胞加工製品の不均質性に関連する課題について議論を進め、グループ内での相互理解を深めることによりコンセンサスの形成を図り、ガイドライン案策定を目指して活動した。

対象疾患に対する治療においては、製品に期待される効能・効果を明確化し、製造工程管理においては、まず目標製品品質プロファイル（QTPP）を設定する必要がある。しかしながら、低分子化合物やバイオ医薬品と異なり、細胞加工製品の品質特性は複雑かつ不安定であり、有効性に関わる作用機序が明らかでない場合も多いことから、QTPPに基づく重要品質特性（CQA）の特定

は容易ではない。また、特に自己由来製品では、品質評価に使用可能な患者由来原材料の量も限られているため、重要品質特性（CQA）としての指標や不均質性に起因する許容幅が、製品開発初期段階において適切に設定されていない可能性も十分に考えられる。さらに、材料やスケールなどの製法上の変更も、製品の品質特性を変化させる要因となることに留意する必要がある。

したがって、開発初期段階では仮説的な CQA を設定して製造プロセス開発と改良を進め、製品理解の深化および臨床情報の収集を通じて、真の CQA に近づいていく、すなわち製品のライフサイクルに応じて持続的に CQA 探索するアプローチが、細胞加工製品開発における合理的かつ現実的な進め方と考えられる。

バイオ医薬品の規格及び試験方法に関する国際ガイドラインである ICH Q5B では、「力価」は「当該医薬品の生物学的性質に関連する特性に基づき、適切で定量的なバイオアッセイによって測定される、生物活性を定量的に表す尺度」と定義されている。細胞加工製品において有効性が確保された製造を目指すには、有効性に関連した適切な力価試験を確立することが重要になる。力価を基にした許容される CQA のばらつきから、デザインスペースを明確化することで、製造における重要工程パラメーター（CPP）の設定が可能になり、原料・材料や製法の変更への対応も可能になると考えられる。

細胞加工製品の力価試験を設計する際の

課題としては、製品の作用機序の解明や品質特性への理解以外にも、試験に使用するコントロール細胞の適格性と管理、試験法の頑健性などの力価試験バリデーションや、力価の妥当性を science- and risk-based approach に基づいてどのように判断するかについても検討する必要がある。今後は、細胞加工製品の不均質性に関する考え方を取り入れた、包括的な力価保証戦略のガイドライン案策定が目標になる。

## E. 結論

ヒト細胞加工製品の特性である『不均質性』に付随した課題を抽出・整理するため、専門家による課題検討ワーキンググループを組織し、会議を Web 形式で 2 回実施し、不均質性と関連制度の運用に関するガイドライン・文献・聞き取り等による調査、調査結果に基づく課題抽出、および意見交換を行った。「不均質性」の定義に関しては、ドナー間の原料/製品の特性の違い等を考慮した用語解説が必要であるが、現行制度との整合性を考慮することが必要であると提案され、「不均質性」と「不均一性」の違いについても確認された。細胞加工製品では不均一性を前提とした製造工程管理となり、有効性に関連した力価アッセイによる品質評価の重要性が挙げられ、製品ライフサイクルでの時間軸で不均質性を捉えることが必要になる。

出口として厚労省ガイドライン案を考えた場合、細胞加工製品の有効性・安全性・品質の確保に資するトピックで不均質性につ

いての課題・留意点を示す必要があると考えられた。日本には細胞加工製品の包括的な力価試験指針がなく、不均質性と重要品質特性に関連して、本研究班で厚労省ガイドライン案としての策定を検討する余地があることが提案され、「ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）」の骨子作成を行った。今後は、細胞加工製品の不均質性に関する考え方を取り入れた、包括的な力価保証のガイドライン案策定を行い、関連業界団体からの意見聴取も進めていく予定である。

## F. 研究危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1 論文発表

1. Kusakawa S, Yang T, Sawada R, Kato R, Sato Y, Yasuda S. Development of a digital analysis system for a novel 3D culture-based colony formation to detect malignantly transformed cells in human cell-based therapeutic products. (2026) Regen Ther. 31, 101052. doi: 10.1016/j.reth.2025.101052.
2. Watanabe T, Shu SL, Del Rio-Espinola A, Rita Ferreira J, Bando K, Lemmens M, Pande P, de Wolf C, Chen CL, Elke E, Gautham K. Rao GK, van den Hoorn T, Pereira Mourìes L, Myers MB, Yasuda S. Evaluating teratoma formation risk of pluripotent stem cell-derived cell therapy products: a consensus recommendation from the Health and Environmental Sciences Institute's International Cell Therapy Committee. (2025) Cytotherapy 27(9), 1072-1084. doi: 10.1016/j.jcyt.2025.04.062.
3. 田埜 慶子、澤田 留美、安田 智 再生

医療等製品（細胞加工製品）の力価試験（2025）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 56(3), 198-204.

4. Kono K, Yasuda S, Sato Y. Viral Safety (Chapter 26). Adv Exp Med Biol, Vol. 1486. Glyn Stacey and Tongbiao Zhao (Eds): Cell Therapy Manufacturing - Current Developments and Future Directions. pp341-347 (2025). doi: 10.1007/978-3-031-97297-3\_26.
5. 安田 智 実例から学ぶレギュラトリーサイエンス「細胞加工製品の造腫瘍性評価の考え方と試験法」 pp134-137(2025), じほう

## G-2 学会発表

1. 安田 智 細胞加工製品の造腫瘍性試験法の開発・検証と国際標準化 神戸再生医療勉強会（神戸） 2026年3月25日
2. 安田 智 国立医薬品食品衛生研究所における細胞加工製品の分析法開発と検証 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月20日
3. 片山 空智、田中 健二郎、椎名 健、平井 孝昌、草川 森士、河野 健、安田 智、加藤 竜司 AI画像解析を応用した細胞加工製品のウイルス感染リスク検出技術の開発 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月20日
4. 安田 智 造腫瘍性評価の国際標準化 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
5. 黒田 拓也、松山 さと子、草川 森士、倉澤 光、赤瀬 太地、相澤 康則、佐藤 陽治、安田 智 hiPS細胞の形質変化を指標にした遺伝的不安定性評価法の開発 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
6. 草川 森士、楊 婷舒、片岡 清子、澤田 留美、安田 智 T細胞株における蛍光指標による増殖性の可視化と間葉系間質細胞との相互作用評価 第25回

日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日

7. 三浦 巧、高野 慈美、河野 掌、西村 仁孝、山元 智史、草川 森士、黒田 拓也、平井 孝昌、石黒 斉、澤田 留美、石井 明子、佐藤 陽治、安田 智 間葉系間質／幹細胞由来細胞外小胞の機能と細胞基材特性との関連解析 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
8. 安田 智 レギュラトリーサイエンスと品質特性評価の考え方 R7年度KISTEC教育講座 細胞加工製品の開発設計ポイント～後戻りを防ぐ進め方～（川崎） 2026年3月5日
9. 平井 孝昌、大出 裕高、渡邊 将人、長嶋 比呂志、佐原 寿史、佐藤 陽治、安田 智、河野 健 ブタ内在性レトロウイルスの感染リスクの評価法構築 第28回日本異種移植研究会（大阪） 2026年2月14日
10. 安田 智 再生医療・細胞治療に用いられる細胞加工製品の品質の確保、保証 2025年度バイオ医薬品等に関する品質関連研究講座第17講（Web開催） 2026年1月30日
11. 安田 智 再生医療における品質・安全性評価 再生医療特論2025（Web開催） 2025年12月24日
12. 安田 智 細胞加工製品の品質・安全性評価法の開発と検証～国立医薬品食品衛生研究所の取り組みと産学との連携～ キングスカイフロントサイエンスフォーラム2025（川崎） 2025年12月19日
13. 安田 智 間葉系幹細胞の力価試験に基づく重要品質特性の探索手法の開発～KISTECとの取り組み～ KISTEC Innovation Hub 2025（川崎） 2025年11月17日
14. 草川 森士、楊 婷舒、澤田 留美、佐藤 陽治、安田 智 低分子寒天ポリマー

を用いた三次元培養による間葉系幹細胞の品質・機能評価系の構築 第47回日本バイオマテリアル学会大会（東京） 2025年11月11日

験法の確立 レギュラトリーサイエンス学会第15回学術大会（東京） 2025年9月6日

15. Yasuda S. Cell & Gene Therapy Discussion Group: Delivering a Strategic Roadmap for Internationally Harmonised ATMP Regulations. HESI CGT-TRACS Committee Annual Business Meeting 2025, Washington DC (Virtual), Nov. 4, 2025.
16. 平井 孝昌、片岡 清子、齊藤 暁、安田 智、河野 健 ウイルス感染細胞の検出法としての次世代シーケンサーの性能評価 NGS EXPO 2025（奈良） 2025年10月29、30日
17. Katayama S, Shiina T, Tanaka K, Hirai T, Kusakawa S, Kono K, Yasuda S., Kato R. Detection of Multiple Viral Infections Using Deep Learning-Based Image Analysis. CBI学会2025年大会（東京） 2025年10月27-30日
18. Yasuda S. Development of testing methods to evaluate quality attributes of cell therapy products from the perspectives of safety and efficacy. Osong Bio 2025, Osong, Korea, Oct. 22, 2025.
19. 安田 智 再生医療等製品（細胞加工製品）の品質評価と規制に関する課題創剤フォーラム（Web開催） 2025年9月25日
20. 安田 智 細胞加工製品における造腫瘍性評価の国際標準化 第77回日本生物工学会（2025）（広島） 2025年9月11日
21. 草川 森土、楊 婷舒、澤田 留美、佐藤 陽治、安田 智 細胞加工製品における悪性形質転換細胞の高感度検出を可能にする液体寒天コロニー形成試験法の確立 レギュラトリーサイエンス学会第15回学術大会（東京） 2025年9月6日
22. Miura T, Takano M, Kouno T, Nishimura H, Yamamoto T, Kuroda T, Hirai T, Kusakawa S, Ishiguro H, Sawada R, Ishii-Watabe A, Sato Y, Yasuda S. Single-cell profiling uncovers characteristics of cell subpopulations responsible for functional variability in mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. ISCT ANZ 2025 Regional Meeting, Sydney, Australia, Aug. 12-15, 2025.
23. Yasuda S. Japan's regulatory perspective of quality and safety of hPSC-derived cell therapy products. Singapore Cell and Gene Therapy Pan Asia Summit 2025, Singapore, Jul. 17, 2025.
24. Kusakawa S, Yang T, Sawada R, Sato Y, Yasuda S. Development of a digital analysis system for an in vitro cellular transformation assay using a novel 3D culture method. ISSCR Annual Meeting, Hong Kong, China, Jun. 11, 2025.
25. Kuroda T, Matsuyama S, Sato Y, Yasuda S. Characterization of cell-based therapeutic products derived from TP53-mutated human iPS cells from a perspective of genomic instability. ISSCR Annual Meeting, Hong Kong, China, Jun. 12, 2025.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### H-1. 取得特許

なし

### H-2. 実用新案登録

なし

### H-3. その他

なし

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)**  
**分担研究報告書**  
**ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究**

**研究代表者：安田 智 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長**

**研究要旨**

ヒト細胞加工製品は動的で複雑な生きた細胞を含む製品であり、有効性・安全性に関する品質特性の特定が困難な特徴を有し、従来の均質な医薬品の評価に用いられる試験法が必ずしも適用できるとは限らない。本研究課題では、再生医療等製品の特性としての『不均質性』の考え方を示すとともに、CMC から市販後までの製品ライフサイクルの各段階における製品の品質・有効性・安全性評価での『不均質性』に付随した課題を再度検討し、条件及び期限付承認制度等の関連制度の運用やヒト細胞加工製品のライフサイクルマネジメントにおける留意点について取りまとめ、ガイドライン案として提示する。令和7年度は、再生医療分野の専門家から構成されるヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループを新たに組織し、ヒト細胞加工製品の不均質性と関連制度の運用に関するガイドライン・文献・聞き取り等による調査、調査結果に基づく課題抽出、および意見交換を行うことにより研究を進めた。ワーキンググループにて、ヒト細胞加工製品の「不均質性」と「不均一性」の相違点と使い分けについて確認し、不均一性理解の重要性を述べている国内ガイドラインと条件期限付承認制度の運用時の薬事開発の隘路について情報共有し、不均質性と条件期限付承認制度の運用における課題および本研究班の成果物としてのガイドライン化方針についての議論を展開した。細胞加工製品の製造プロセス開発では製品の有効性に関連する力価の評価法が基礎となることから、製品の同等性/同質性評価に資する力価試験の在り方を提示する必要性が挙げられ、条件期限付承認制度においては製品ライフサイクルでの時間軸で不均質性を捉えることの重要性が示された。米国FDAから発出されている細胞・遺伝子治療製品に関する力価試験ガイダンスについて調査し、「ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）」の骨子が事務局より示された。品質評価の考え方としては、製品の科学的理解に基づき再現性ある品質を実現することが大きなテーマとなる。今後は、細胞加工製品の不均質性に関する考え方を取り入れた、包括的な力価保証のガイドライン案策定を行い、関連業界団体からの意見聴取も進めていく予定である。

## 研究協力者（順不同）

|        |                         |
|--------|-------------------------|
| 岡田 潔   | 大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院   |
| 岡本 彩香  | 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部  |
| 加藤 竜司  | 名古屋大学大学院創薬科学研究科         |
| 川真田 伸  | 神戸大学大学院科学イノベーション研究科     |
| 笹井 雅夫  | 大阪大学大学院医学系研究科           |
| 佐藤 陽治  | 国立医薬品食品衛生研究所            |
| 三浦 巧   | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 村岡 ひとみ | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 田塾 慶子  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 澤田 留美  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 黒田 拓也  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 河野 健   | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 草川 森士  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 平井 孝昌  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |
| 清水 直登  | 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 |

## A. 研究目的

再生医療等製品に分類されるヒト細胞加工製品を用いた医療は、希少・重篤な疾患に対して有望な治療法として大きく期待されている。しかしながら、ヒト細胞加工製品は動的で複雑な生きた細胞を含む製品であり、有効性・安全性に関する品質特性が特定しづらい特徴を有し、従来の均質な医薬品の評価に用いられる試験法が必ずしも適用できるとは限らない。このようなヒト細胞加工製品の特性である『不均質性』により、短期間でのデータ収集と有効性評価が困難であることから、我が国では薬機法の成立に合わせて再生医療等製品の条件及び期限付承認制度が設立された。しかしながら、本邦初の条件及び期限付承認が付さ

れたヒト細胞加工製品であるハートシートが正式承認には至らなかったことから、制度の運用・活用における課題を見直し、今後の条件及び期限付承認制度を利用した製品の開発・審査に向けて有効性・安全性評価の実効性について再度検討することが必要である。また自己由来のヒト細胞加工製品においては、ドナー間での原材料の性質の変動による out of specification (OOS) 品の発生が散見され、原材料の品質特性の把握と疾患治療における OOS 品の取扱いが大きな問題になっている。したがって、これらの課題の根幹となっているヒト細胞加工製品の『不均質性』を十分に理解して、製品の製造工程管理や臨床利用に活かすことが、有効性・安全性・品質の持続性を確

保する上で強く望まれるが、『不均質性』の科学的合理性に基づいた考え方の提示に至っていない。本研究課題では、再生医療に関連する専門家によるWGを立ち上げ、再生医療等製品の特性としての『不均質性』の定義と考え方を示すとともに、CMCから市販後までの製品ライフサイクルの各段階における製品の品質・有効性・安全性評価での『不均質性』に付随した課題を再度検討し、条件及び期限付承認制度等の関連制度の運用やヒト細胞加工製品のライフサイクルマネジメントにおける留意点について取りまとめ、ガイドライン案として提示する。

## B. 研究方法

### B-1 再生医療等製品（細胞加工製品）の『不均質性』に付随した課題の抽出・整理

再生医療等製品の特性である『不均質性』に付随した課題を抽出・整理し、科学的根拠に基づく『不均質性』の定義と考え方を示すとともに、関連制度の運用やヒト細胞加工製品のライフサイクルマネジメントにおける『不均質性』についての留意点を提示する。成果は取りまとめてガイドライン案として公表し、再生医療等製品の品質・安全性・有効性を的確かつ合理的に確保すると同時に、条件及び期限付承認等の関連する制度の効率的・効果的な運用・活用を推進し、再生医療の開発・実用化加速及び社会への普及・実装の円滑化を図る。これまでの再生医療等製品の条件及び期限付承認制度や市販後状況についての調査による

振り返りを行い、CMCから市販後までの各段階のライフサイクルにおける『不均質性』に付随する課題を検討し、知見の蓄積、科学・技術の進歩、国際動向等を勘案して文書化を進める。また得られた成果については、規制当局・関連企業団体等からのコメントを受けながら検討を重ねる。最終年度に結果を統合し、行政的な措置に資するガイドライン案を作成する。

「ヒト細胞加工製品の不均質性」という課題は、再生医療等製品の薬事審査又は開発に関連した業務を行った者以外は具体的なイメージをつかむことが難しい。そこで、本研究開発課題では、研究開発代表者と、再生医療分野における医師、製造販売業者、薬事規制、画像解析および品質評価の専門家が、ワーキンググループを組織することにより研究を展開する。具体的には、ワーキンググループは、研究開発代表者・安田智（国立医薬品食品衛生研究所）の他に、岡田潔（大阪大学大学院医学系研究科特任教授、専門：医師）、岡本彩香（PMDA再生医療製品等審査部、専門：薬事規制）、加藤竜司（名古屋大学大学院創薬科学科准教授、専門：細胞画像情報解析）、川真田伸（神戸大学特命教授、専門：製造販売業者）、笹井雅夫（大阪大学大学院医学系研究科特任講師、専門：薬事規制）、佐藤陽治（国立医薬品食品衛生研究所、専門：品質評価）の6名の研究協力者から成る。また、本研究開発課題の中で開催される会議については、厚生労働省・再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）等からのオブザーバー参加を

依頼する。

令和7年度は、ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループを組織し、ヒト細胞加工製品の不均質性と関連制度の運用に関するガイドライン・文献・聞き取り等による調査、調査結果に基づく課題抽出、および意見交換を行った。

## C. 研究結果

### C-1 再生医療等製品（細胞加工製品）の『不均質性』に付随した課題の抽出・整理

#### C-1-1 ワーキンググループ会議の開催

細胞加工製品の不均質性に関する課題の抽出と整理を目的とし、研究開発代表者と、再生医療分野における医師、製造販売業者、薬事規制、画像解析および品質評価の専門家から構成される「ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループ」を組織した（表1）。課題検討会議には、ワーキンググループ委員、オブザーバーおよび事務局が参加し、Web会議の形式で実施された。令和7年度は2回の会議を行い、第1回会議を令和7年10月20日に、第2回会議を令和8年3月3日に開催した（表2）。

#### C-1-2 細胞加工製品の不均質性に関する課題検討WG 令和7年度第1回会議

##### ◇ 第1回会議概要

ヒト細胞加工製品の不均一性についての理解の重要性を述べている同等性/同質性評価ガイドラインおよび条件期限付承認の

市販後計画ガイドラインと、条件期限付承認制度の運用時の薬事開発の隘路の実例について、ワーキンググループにて情報共有した。また「不均質性」と「不均一性」の相違点と使い分けについても確認し、不均質性と条件期限付承認制度の運用における課題と、本研究班の成果物としてのガイドライン化方針についての議論を展開した。不均質性に関連した課題として、力価アッセイによる有効性評価や同等性/同質性評価の在り方と考え方の提示の必要性が挙げられ、条件期限付承認制度においては製品ライフサイクルでの時間軸で不均質性を捉えることの重要性が意見された。企業アンケートの実施や関連業界団体の方の議論での参加についても話し合われ、文書案が提示できる段階で意見を募ることに合意された。今後、不均質性についての議論を深化させ、厚生労働省ガイドライン案としての出口を検討することになった。

##### ◇ 第1回会議での検討過程の概要については以下のとおりである

- ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討WGの各委員、オブザーバー、事務局の自己紹介を行った。
- 研究代表者より、本研究課題であるR7-9年度厚労科研費研究課題「ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究」について、趣旨説明を行った。

- ヒト細胞加工製品は生きた細胞を含む製品であり、不均質性が避けられない場合が多く、有効性・安全性に関連する品質特性が把握しづらい。
  - 条件・期限付承認制度はこの不均質性を前提に設計されたが、有効性が示せず本承認に至らない例や OOS (規格外) 品の発生などの課題が顕在化している。
  - 不均質性の定義・考え方を整理し、製品ライフサイクル全体での留意点を提示することを目的とする。
  - 対象は遺伝子治療用製品を除いたヒト細胞加工製品としたい。
- 研究代表者より、厚労省から発出されている細胞加工製品の同等性/同質性評価ガイドラインおよび再生医療等製品の条件期限付承認に関するガイドラインの説明があり、細胞加工製品の不均質性に関連した規制・ガイドラインの整理がなされた。また間葉系幹細胞の不均一性についての実例も示された。
- 細胞加工製品の不均質性の論点と課題について意見交換がなされた。
- 不均質性（ロット間ばらつき）と不均一性（同一ロット内、細胞集団内のばらつき）について用語整理の必要性があり、インホモジネイティとヘテロジェネイティとしても区別しうるかもしれない。
  - 現行制度との整合性を考慮して、不均質性については、考え方・留意点の高层次の整理を行い、厳密には定義しない方がよい。
  - 不均質性について、原料の特性の違いを示す上でも、自己細胞由来製品と同種細胞由来製品を区別して、分かるようにした方がよい。
  - 有効性を反映するアッセイ系が、製造工程管理の「一丁目一番地」であり、新しい製造法や検査法、ロット間差における議論が可能になる。
  - 日本には細胞加工製品の包括的なポテンシーアッセイ指針がなく、不均質性と重要品質特性に関連して、本研習班で厚労省ガイドライン案としての策定を検討する余地がある。
  - 細胞加工製品の製造時に問題なくても、保存中に性質が変化する可能性があるため、有効性が担保された期間の設定といった時間の概念が必要。
  - 不均質の考え方について、開発段階（ファーストインヒューマン、承認申請時等）といった時間軸を明確にして、各ステージで説明する。
  - 細胞加工製品の場合、目的細胞、許容される目的外細胞、ハザードとなる目的外細胞が想定されるが、不純物（インピュリティ）については、ハザードであるかが判断するためのひとつの基準となる。
  - 日本での規制上での不純物（インピュリティ）は、培地成分といった製造工

程由来不純物を指す場合が多く、細胞自体を示さないことがあるので、国内外での用語の使い方を解説することは有用である。

- 次に今後の研究の進め方について意見交換がなされた。
- 企業アンケートや業界参画は、WG内で一定の方向性・素案を固めた後に実施するのが適切である。
- 企業アンケートについては、匿名性を高めると回答しやすくなるケースがある。
- 薬事を対象とした厚労省ガイドラインとしての出口を念頭に入れ、ガイドラインや提言策定への展開について検討する。
- 研究班の成果発表の場として日本再生医療学会等のシンポジウムを企画することが提案された。
- 令和7年度中にあと1、2回の会議を実施することが確認され、閉会となった。

### C-1-3 細胞加工製品の不均質性に関する課題検討WG 令和7年度第2回会議

第1回会議の議論において、本邦の力価試験ガイドラインが未整備であることが意見されたことから、米国FDAが発出している細胞・遺伝子治療製品に関する力価試験ガイダンスについてワーキンググループで情報共有した（資料1）。2023年改訂版で

は「Potency Assurance（力価保証）」の概念が導入され、品質リスクマネジメントに基づく包括的な戦略として捉える考え方へ拡張された。これまで本研究で実施してきたガイドライン調査とワーキンググループでの意見交換にもとづき、細胞加工製品の力価と不均質性の評価における課題を整理し、「ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）」の骨子が事務局より示された。品質評価の考え方としては、科学的理解に基づき再現性ある品質を実現することが大きなテーマとなり、その実現にはロバストな力価試験が必要であるとの認識が示された。また「製品の本質は何か」を明確にすることが最も重要であり、製品の目的や効能を起点として力価が定義されるべきであるとの考えが共有された。ガイドライン全体の構造については、上位概念として「力価保証戦略（目標製品品質プロファイル〔QTPP〕→重要品質特性〔CQA〕→製造管理）」を置き、その中核として力価試験の設計とバリデーションを位置づけ、さらに不均質性を横断的要素として整理する方向性が考えられた。今後は、事務局がドラフトを作成し、WGで議論・修正を行った上で、業界からの意見収集を進めることで同意された。

#### ◇ 第2回会議での検討過程の概要については以下のとおりである

- 前回の会議での議事録をもとに論点について振り返りを行った。

- 研究代表者より、米国 FDA から発出されている細胞遺伝子治療製品の力価試験ガイダンスの概要について説明があった。
- ポテンシー（力価）は、ICHQ6B では「生物学的性質に基づき、適切なバイオアッセイによって測定される活性の尺度」と定義される。米国規制では「製品が特定の効果をもたらす能力」とされ、試験や臨床データによって裏付けられる。
- 細胞・遺伝子治療薬に関しては、2011 年に FDA が力価試験のガイダンスを発出し、作用機序に基づく特性の評価や試験の妥当性（正確性・精度・特異性など）の確保、基準設定、参照試料の使用などが求められている。一方で、原材料のばらつき、試料量の制限、複雑な作用機序、複数成分の相互作用などにより、力価評価は困難である。
- 2023 年の改訂では「力価保証（Potency Assurance）」の概念が導入され、単一試験に限定せず、品質リスクマネジメントに基づく包括的な戦略へと拡張された。具体的には、QTPP の設定、力価関連 CQA の特定、リスク評価と低減、製造工程管理、適切な試験と基準設定、継続的改善が重要とされる。
- 研究代表者より、ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）の構成と項目立てが説明された（表 3）。
- 本ガイドライン案は、ヒト細胞加工製品について力価試験と不均質性評価を整理したもので、3 つで構成：
  1. 力価試験の要求事項
    - ✓ 作用機序に基づき CQA を評価
    - ✓ 試験は目的に応じて設計（多面的評価も重要）
    - ✓ 開発段階に応じて見直し・妥当性確認
    - ✓ 有効性との相関は臨床データで検証
    - ✓ リスク評価・変更管理が重要
  2. 製造管理での活用
    - ✓ 力価試験を CQA・工程管理（CPP）に活用
    - ✓ ロットリリースや安定性評価に反映
    - ✓ 原料・工程変更の影響を評価
  3. 不均質性評価
    - ✓ 不均質性と不均一性を区別
    - ✓ ドナー差・工程が影響
    - ✓ CQA 細胞の量と特性評価で管理
- ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドラインについて意見交換がなされた。
- 対象となる製品を決めて対象となる読者を決めることが最初で、対象は日本のヒト細胞加工製品全般で、読者は薬事開発者と規制当局を想定してい

る。自己細胞か同種細胞や iPS 細胞を含めるかも考慮する必要がある。

- ICH Q6 のエンハンスアプローチ、すなわち科学的理解による再現性のある品質の製造実現が大きなテーマになる。それにはロバストな力価試験が必要で、試験法開発には ICH Q14 が参考になる。
- 「何を作っているか」「ものは何なのか」が最も重要で、製品の目的・効能を明確にし、そこから力価が決まる。力価も含めバリデートされた製造工程を示すことが大切である。
- 力価試験は出荷判定に必要な試験だが、製品の本質を完全に表すものではない場合もある。リスクアセスメントによって力価を判断することになる。
- CQA はライフサイクル全体で進化するものと位置づけられ、開発初期は仮設定であるが、データの蓄積で精緻化する。
- 細胞製品の不均一性は前提条件で、完全な均一性は不可能であり、ばらつきの許容範囲の把握とデザインスペースの設定が重要になる。
- 力価試験は単一試験では不十分で多面的評価が必要で、サロゲートによる評価も検討される。
- 原材料のばらつきについては、ドナー差・培地・試薬ロットなどが大きく影響する。製造工程全体での管理が必要である。
- 出荷試験と工程内試験は分けて考え

る。

- 上位概念として力価保証戦略（目標製品品質プロファイル [QTPP] → 重要品質特性 [CQA] → 製造管理）があり、中核として力価試験の設計とバリデーションがあり、横断要素として不均質性がある。
- CQA については、製造の開発や設計といった段階についても言及すると読み手に親切である。
- 製品にも依存するが、患者さんの治療効果を発揮するようなメカニズムを想定した上での CQA の仮設定になる。
- 不均一性や不均質性については、日本語と英語の対応表があると共通認識が生まれる。
- 投与した製品は微小環境の中にあって、細胞同士が干渉し合って相互作用があるので、力価試験には限界があることを書き込んでもよい。
- 事務局がドラフト（たたき台）作成し、WG で議論・修正の後に、業界の意見収集する方向性が示された。

## D. 考察

### D-1 再生医療等製品（細胞加工製品）の『不均質性』に付随した課題の抽出・整理

再生医療等製品（細胞加工製品）は、動物的かつ複雑な生きた細胞を含む製品であり、有効性・安全性に関する品質特性の特定が困難であるという特徴を有する。細胞加工製品の代表的な特性として、製品/原料の不均質性が挙げられる。再生医療等製品の条

件・期限付承認申請の必要な条件としても、「均質でないこと」が薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）で明記されている（図 1）。しかしながら、条件・期限付承認後に有効性が十分に示されず本承認に至らない例や OOS（規格外）品の発生などの課題が顕在化している。このため、不均質性に付随する課題を抽出・整理し、提言として取りまとめることが、社会実装を促進する上で強く求められている。

不均質性は製品/原料のロット間のばらつきを指し、その大きな要因として、個々の細胞の間の形質のばらつき、すなわち細胞集団の不均一性が挙げられる（図 2）。ロットについては、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GCTP 省令）において、「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料の一群をいう、と記載されている。細胞加工製品において、有効性・安全性が確保された再現性のある品質での製造を達成するためには、製造工程での品質特性の評価・管理が重要であり、製品/原料の不均質性と細胞集団の不均一性をどのように捉え、どのように対応していくのが鍵となる。本研究課題ワーキンググループでは、細胞加工製品の不均質性に関連する課題について議論を進め、グループ内での相互理解を深めることによりコンセンサスの形成を図り、ガイドライン案策定を目指して活動した。

対象疾患に対する治療においては、製品

に期待される効能・効果を明確化し、製造工程管理においては、まず目標製品品質プロファイル（QTPP）を設定する必要がある。しかしながら、低分子化合物やバイオ医薬品と異なり、細胞加工製品の品質特性は複雑かつ不安定であり、有効性に関わる作用機序が明らかでない場合も多いことから、QTPP に基づく重要品質特性（CQA）の特定は容易ではない。また、特に自己由来製品では、品質評価に使用可能な患者由来原材料の量も限られているため、重要品質特性（CQA）としての指標や不均質性に起因する許容幅が、製品開発初期段階において適切に設定されていない可能性も十分に考えられる。さらに、材料やスケールなどの製法上の変更も、製品の品質特性を変化させる要因となることに留意する必要がある。

したがって、開発初期段階では仮説的な CQA を設定して製造プロセス開発と改良を進め、製品理解の深化および臨床情報の収集を通じて、真の CQA に近づいていく、すなわち製品のライフサイクルに応じて持続的に CQA 探索するアプローチが、細胞加工製品開発における合理的かつ現実的な進め方と考えられる。

バイオ医薬品の規格及び試験方法に関する国際ガイドラインである ICH Q5B では、「力価」は「当該医薬品の生物学的性質に関連する特性に基づき、適切で定量的なバイオアッセイによって測定される、生物活性を定量的に表す尺度」と定義されている。細胞加工製品において有効性が確保された製造を目指すには、有効性に関連した適切

な力価試験を確立することが重要になる。力価を基にした許容される CQA のばらつきから、デザインスペースを明確化することで、製造における重要工程パラメーター (CPP) の設定が可能になり、原料・材料や製法の変更への対応も可能になると考えられる。

細胞加工製品の力価試験を設計する際の課題としては、製品の作用機序の解明や品質特性への理解以外にも、試験に使用するコントロール細胞の適格性と管理、試験法の頑健性などの力価試験バリデーションや、力価の妥当性を science- and risk-based approach に基づいてどのように判断するかについても検討する必要がある。今後は、細胞加工製品の不均質性に関する考え方を取り入れた、包括的な力価保証戦略のガイドライン案策定が目標になる。

## E. 結論

ヒト細胞加工製品の特性である『不均質性』に付随した課題を抽出・整理するため、専門家による課題検討ワーキンググループを組織し、会議を Web 形式で 2 回実施し、不均質性と関連制度の運用に関するガイドライン・文献・聞き取り等による調査、調査結果に基づく課題抽出、および意見交換を行った。「不均質性」の定義に関しては、ドナー間の原料/製品の特性の違い等を考慮した用語解説が必要であるが、現行制度との整合性を考慮することが必要であると提案され、「不均質性」と「不均一性」の違いについても確認された。細胞加工製品で

は不均一性を前提とした製造工程管理となり、有効性に関連した力価アッセイによる品質評価の重要性が挙げられ、製品ライフサイクルでの時間軸で不均質性を捉えることが必要になる。

出口として厚労省ガイドライン案を考えた場合、細胞加工製品の有効性・安全性・品質の確保に資するトピックで不均質性についての課題・留意点を示す必要があると考えられた。日本には細胞加工製品の包括的な力価試験指針がなく、不均質性と重要品質特性に関連して、本研究班で厚労省ガイドライン案としての策定を検討する余地があることが提案され、「ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）」の骨子作成を行った。今後は、細胞加工製品の不均質性に関する考え方を取り入れた、包括的な力価保証のガイドライン案策定を行い、関連業界団体からの意見聴取も進めていく予定である。

## F. 研究危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1 論文発表

1. Kusakawa S, Yang T, Sawada R, Kato R, Sato Y, Yasuda S. Development of a digital analysis system for a novel 3D culture-based colony formation to detect malignantly transformed cells in human cell-based therapeutic products. (2026) Regen Ther. 31, 101052. doi: 10.1016/j.reth.2025.101052.
2. Watanabe T, Shu SL, Del Rio-Espinola A, Rita Ferreira J, Bando K, Lemmens M,

- Pande P, de Wolf C, Chen CL, Elke E, Gautham K, Rao GK, van den Hoorn T, Pereira Mouriès L, Myers MB, Yasuda S. Evaluating teratoma formation risk of pluripotent stem cell-derived cell therapy products: a consensus recommendation from the Health and Environmental Sciences Institute's International Cell Therapy Committee. (2025) Cytotherapy 27(9), 1072-1084. doi: 10.1016/j.jcyt.2025.04.062.
3. 田塾 慶子、澤田 留美、安田 智 再生医療等製品（細胞加工製品）の力価試験（2025）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 56(3), 198-204.
  4. Kono K, Yasuda S, Sato Y. Viral Safety (Chapter 26). Adv Exp Med Biol, Vol. 1486. Glyn Stacey and Tongbiao Zhao (Eds): Cell Therapy Manufacturing - Current Developments and Future Directions. pp341-347 (2025). doi: 10.1007/978-3-031-97297-3\_26.
  5. 安田 智 実例から学ぶレギュラトリーサイエンス「細胞加工製品の造腫瘍性評価の考え方と試験法」 pp134-137(2025), じほう
  5. 黒田 拓也、松山 さと子、草川 森士、倉澤 光、赤瀬 太地、相澤 康則、佐藤 陽治、安田 智 hiPS細胞の形質変化を指標にした遺伝的不安定性評価法の開発 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
  6. 草川 森士、楊 婷舒、片岡 清子、澤田 留美、安田 智 T細胞株における蛍光指標による増殖性の可視化と間葉系間質細胞との相互作用評価 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
  7. 三浦 巧、高野 慈美、河野 掌、西村 仁孝、山元 智史、草川 森士、黒田 拓也、平井 孝昌、石黒 斉、澤田 留美、石井 明子、佐藤 陽治、安田 智 間葉系間質／幹細胞由来細胞外小胞の機能と細胞基材特性との関連解析 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
  8. 安田 智 レギュラトリーサイエンスと品質特性評価の考え方 R7年度KISTEC教育講座 細胞加工製品の開発設計ポイント～後戻りを防ぐ進め方～（川崎） 2026年3月5日

## G-2 学会発表

1. 安田 智 細胞加工製品の造腫瘍性試験法の開発・検証と国際標準化 神戸再生医療勉強会（神戸） 2026年3月25日
2. 安田 智 国立医薬品食品衛生研究所における細胞加工製品の分析法開発と検証 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月20日
3. 片山 空智、田中 健二郎、椎名 健、平井 孝昌、草川 森士、河野 健、安田 智、加藤 竜司 AI画像解析を応用した細胞加工製品のウイルス感染リスク検出技術の開発 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月20日
4. 安田 智 造腫瘍性評価の国際標準化 第25回日本再生医療学会総会（神戸） 2026年3月19日
9. 平井 孝昌、大出 裕高、渡邊 将人、長嶋 比呂志、佐原 寿史、佐藤 陽治、安田 智、河野 健 プタ内在性レトロウイルスの感染リスクの評価法構築 第28回日本異種移植研究会（大阪） 2026年2月14日
10. 安田 智 再生医療・細胞治療に用いられる細胞加工製品の品質の確保、保証 2025年度バイオ医薬品等に関する品質関連研究講座第17講（Web開催） 2026年1月30日
11. 安田 智 再生医療における品質・安全性評価 再生医療特論2025（Web開催） 2025年12月24日
12. 安田 智 細胞加工製品の品質・安全性評価法の開発と検証～国立医薬品食品衛生研究所の取り組みと産学と

- の連携～ キングスカイフロンティア  
 エンスフォーラム2025 (川崎) 2025年  
 12月19日
13. 安田 智 間葉系幹細胞の力価試験に  
 基づく重要品質特性の探索手法の開  
 発～KISTECとの取り組み～ KISTEC  
 Innovation Hub 2025 (川崎) 2025年11  
 月17日
  14. 草川 森士、楊 婷舒、澤田 留美、佐藤  
 陽治、安田 智 低分子寒天ポリマー  
 を用いた三次元培養による間葉系幹  
 細胞の品質・機能評価系の構築 第47  
 回日本バイオマテリアル学会大会 (東  
 京) 2025年11月11日
  15. Yasuda S. Cell & Gene Therapy  
 Discussion Group: Delivering a Strategic  
 Roadmap for Internationally Harmonised  
 ATMP Regulations. HESI CGT-TRACS  
 Committee Annual Business Meeting  
 2025, Washington DC (Virtual), Nov. 4,  
 2025.
  16. 平井 孝昌、片岡 清子、齊藤 暁、安田  
 智、河野 健 ウイルス感染細胞の検  
 出法としての次世代シーケンサー  
 の性能評価 NGS EXPO 2025 (奈良)  
 2025年10月29、30日
  17. Katayama S, Shiina T, Tanaka K, Hirai T,  
 Kusakawa S, Kono K, Yasuda S., Kato R.  
 Detection of Multiple Viral Infections  
 Using Deep Learning-Based Image  
 Analysis. CBI学会2025年大会 (東京)  
 2025年10月27-30日
  18. Yasuda S. Development of testing  
 methods to evaluate quality attributes of  
 cell therapy products from the  
 perspectives of safety and efficacy. Osong  
 Bio 2025, Osong, Korea, Oct. 22, 2025.
  19. 安田 智 再生医療等製品 (細胞加工  
 製品) の品質評価と規制に関する課題  
 創剤フォーラム (Web開催) 2025年9月  
 25日
  20. 安田 智 細胞加工製品における造腫  
 瘍性評価の国際標準化 第77回日本生  
 物工学会 (2025) (広島) 2025年9月  
 11日
  21. 草川 森士、楊 婷舒、澤田 留美、佐藤  
 陽治、安田 智 細胞加工製品におけ  
 る悪性形質転換細胞の高感度検出を  
 可能にする液体寒天コロニー形成試  
 験法の確立 レギュラトリーサイエン  
 ス学会第15回学術大会 (東京) 2025年  
 9月6日
  22. Miura T, Takano M, Kouno T, Nishimura  
 H, Yamamoto T, Kuroda T, Hirai T,  
 Kusakawa S, Ishiguro H, Sawada R, Ishii-  
 Watabe A, Sato Y, Yasuda S. Single-cell  
 profiling uncovers characteristics of cell  
 subpopulations responsible for functional  
 variability in mesenchymal stem cell-  
 derived extracellular vesicles. ISCT ANZ  
 2025 Regional Meeting, Sydney,  
 Australia, Aug. 12-15, 2025.
  23. Yasuda S. Japan's regulatory perspective  
 of quality and safety of hPSC-derived cell  
 therapy products. Singapore Cell and  
 Gene Therapy Pan Asia Summit 2025,  
 Singapore, Jul. 17, 2025.
  24. Kusakawa S, Yang T, Sawada R, Sato Y,  
Yasuda S. Development of a digital  
 analysis system for an in vitro cellular  
 transformation assay using a novel 3D  
 culture method. ISSCR Annual Meeting,  
 Hong Kong, China, Jun. 11, 2025.
  25. Kuroda T, Matsuyama S, Sato Y, Yasuda  
 S. Characterization of cell-based  
 therapeutic products derived from TP53-  
 mutated human iPS cells from a  
 perspective of genomic instability. ISSCR  
 Annual Meeting, Hong Kong, China, Jun.  
 12, 2025.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### H-1. 取得特許

なし

### H-2. 実用新案登録

なし

### **H-3. その他**

なし

**表 1. ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループ  
メンバー表**

|                     |        |                                   |
|---------------------|--------|-----------------------------------|
| 研究代表者（WG 座長）<br>事務局 | 安田 智   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>再生・細胞医療製品部長       |
| 研究協力者<br>（WG 委員）    | 岡田 潔   | 大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院<br>特任教授（常勤） |
| 研究協力者<br>（WG 委員）    | 岡本 彩香  | 医薬品医療機器総合機構<br>再生医療製品等審査部 審査専門員   |
| 研究協力者<br>（WG 委員）    | 加藤 竜司  | 名古屋大学大学院創薬科学研究科<br>准教授            |
| 研究協力者<br>（WG 委員）    | 川真田 伸  | 神戸大学大学院科学イノベーション研究科<br>特命教授       |
| 研究協力者<br>（WG 委員）    | 笹井 雅夫  | 大阪大学大学院医学系研究科<br>特任講師（常勤）         |
| 研究協力者<br>（WG 委員）    | 佐藤 陽治  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>副所長               |
| オブザーバー              | 板垣 麻衣  | 厚生労働省<br>医薬局 医療機器審査管理課            |
| オブザーバー              | 渋井 雅志  | 厚生労働省<br>医薬局 医療機器審査管理課            |
| 事務局                 | 三浦 巧   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>再生・細胞医療製品部        |
| 事務局                 | 村岡 ひとみ | 国立医薬品食品衛生研究所<br>再生・細胞医療製品部        |

## 表 2. ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討ワーキンググループ会議

### 【ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討 WG 令和 7 年度第 1 回会議】

#### 【開催概要】

日時：令和 7 年 10 月 20 日（月曜日）16:00～18:00

場所：Web 開催

#### 【出席者】（敬称略）

##### <WG 委員>

岡田 潔（大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院）  
岡本 彩香（医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部）  
加藤 竜司（名古屋大学大学院創薬科学研究科）  
川真田 伸（神戸大学大学院科学イノベーション研究科）  
笹井 雅夫（大阪大学大学院医学系研究科）  
佐藤 陽治（国立医薬品食品衛生研究所）  
安田 智（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）

##### <オブザーバー>

板垣 麻衣（厚生労働省 医薬局 医療機器審査管理課）  
渋谷 雅志（厚生労働省 医薬局 医療機器審査管理課）

##### <事務局>

安田 智（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）  
三浦 巧（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）  
村岡 ひとみ（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）

#### 【議事】

- 1) 出席者自己紹介
- 2) 本研究の概要説明
- 3) ヒト細胞加工製品の不均質性に関連する規制・ガイドラインと実例の説明
- 4) ヒト細胞加工製品の不均質性における論点確認と課題抽出・整理に向けた今後の進め方について

## 【ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題検討WG 令和7年度第2回会議】

### 【開催概要】

日時：令和8年3月3日（火曜日）10:00～12:00

場所：Web 開催

### 【出席者】（敬称略）

#### <WG 委員>

岡本 彩香（医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部）

加藤 竜司（名古屋大学大学院創薬科学研究科）

川真田 伸（神戸大学大学院科学イノベーション研究科）

笹井 雅夫（大阪大学大学院医学系研究科）

佐藤 陽治（国立医薬品食品衛生研究所）

安田 智（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）

#### <オブザーバー>

板垣 麻衣（厚生労働省 医薬局 医療機器審査管理課）

渋井 雅志（厚生労働省 医薬局 医療機器審査管理課）

#### <事務局>

安田 智（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）

三浦 巧（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）

村岡 ひとみ（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部）

### 【議事】

- 1) 第一回会議の論点整理
- 2) 細胞遺伝子治療製品のFDA 力価試験ガイダンスの概要説明
- 3) ヒト細胞加工製品の力価試験と不均質性に関するガイドライン（仮）の構成と項目立てについての意見交換
- 4) 今後の進め方について

**表 3. ヒト細胞加工製品の力価と不均質性の評価に関するガイドライン（仮）  
の構成と項目立て**

- **はじめに**  
⇒ヒト細胞加工製品の製造における力価試験の技術的要件と留意事項および不均質性評価の考え方を示すものである。
- **本文書の位置づけ**  
⇒科学的な進歩に応じて製品の評価にあたっては合理性をもって柔軟に対応する。関連ガイドラインも参照にすること。
- **用語の定義**  
⇒力価など。
- **ヒト細胞加工製品の力価試験において留意すべき事項**
  1. 力価試験の要求事項
    - 力価試験における基本的考え方  
⇒疾病治療に用いられる製品の作用機序にもとづき、重要品質特性の測定と評価を目指すべき。
    - 力価試験の選択とデザイン（単一、マトリックス）  
⇒目的に応じて試験法（in vitro および in vivo 試験）を選択する。単一の力価試験での確証が弱いときは製品の力価を多面的に評価する。
    - 参照細胞  
⇒参照細胞として用いる適切な標準細胞がないケースが多い。インハウスで調製することも想定される。力価試験の実施に当たり想定される結果を与えるのか適格性を示すこと。
    - 開発ステージに応じた力価試験  
⇒製品ライフサイクルの各段階での作用機序の理解深度により、力価試験を見直す可能性がある。開発ステージでの力価試験の妥当性を示すこと。

- 力価と有効性との相関検証  
⇒非臨床試験では力価と有効性との関連が不明なケースも考えられる。FIH 後の開発段階が進むにつれて臨床データが蓄積するため、相関検証が求められる。高い相関性は製品の有効性の再現性にもつながる。
- 力価試験法の開発  
⇒力価試験法の製品への適合性を検討し、性能評価を実施することにより、バリデーション、安定性、定量性について示すこと。適格性については、検出を目的とする製品の力価を保証するものであること。
- リスク評価  
⇒力価試験の結果に影響するリスク因子とリスクについて分析する。参照細胞の品質管理についての方策を示すことは重要である。
- 力価試験法の変更  
⇒試験方法や試験に用いる細胞・試薬の変更が、製品の品質評価・管理に及ぼす影響を検討すること。
- 力価試験法の例示  
⇒生存率、細胞数、増殖能、サイトカイン分泌能、導入遺伝子のコピー数や細胞発現率、タンパク質・遺伝子マーカーの発現量・発現率、機能アッセイ（CAR-T 細胞の細胞障害アッセイ、MSC のリンパ球増殖調節試験など）等

## 2. 製造管理における力価試験

- 目標製品品質プロファイル（QTPP）  
⇒QTPP においては早期に力価試験を確立することが肝要となる。
- 重要品質特性（CQA）  
⇒細胞加工製品の作用機序の解明が CQA 同定と力価設定において重要である。力価と CQA の関連性の解明に努めること。細胞加工製品の作用機序は複雑であり、明らかでないケースも多いため、CQA は製品開発において継続的に探索されるべきものである。
- 重要工程パラメーター（CPP）の設定

⇒重要工程パラメーターの設定に力価試験の結果が用いられる。力価変動の管理が重要工程パラメーターによってなされる。製造管理においては、重要工程パラメーターの変動と力価の変動の関係を把握すること。

- ロットリリース

⇒製品の有効期間や要求される迅速性などを勘案し、ロットリリースに必要な力価試験を設定すること。

- 力価の安定性

⇒ロットリリース後に力価が保証される細胞製品の保存条件・時間・取り扱いについて定めること。

- リスク評価

⇒製造工程変更、スケールアップ、原材料の品質の力価における影響を分析する。力価試験法の変更は、製造工程変更時の同等性/同質性評価が困難になる可能性について留意する。

- 原料、中間製品における力価試験

⇒最終製品の目標製品品質プロファイル（QTPP）から遡り、必要とされる原料と中間製品の力価試験を品質特性解析により検討すべきである。

➤ ヒト細胞加工製品における不均質性評価の考え方

- 不均質性と不均一性の違いと関係

⇒不均質性は、最終製品のロット間や原料/中間製品のロット間での品質のばらつきを指す。一方、細胞集団の不均一性は、最終製品の個々の細胞や原料/中間製品の個々の細胞の形質のばらつきを指す。各ロットの細胞集団の不均一性は、製品の不均質性に影響しうる。

- 原料における不均一性

⇒ドナーの違いや採取による原料の細胞集団の不均一性のばらつきは、製品の不均質性の要因となりうることに留意する。

- 不均一性の管理

⇒細胞集団の不均一性の管理には、製品に含まれる CQA たる目的細胞(有効成分細胞)の数と細胞特性の評価が必要になる。製造工程での細胞集団の不均一性に影響する因子として、培養・継代・分化・細胞死・増殖優位性などが考えられる。

- 目的外細胞、製造工程由来不純物

⇒目的外細胞と不純物については、ハザードかどうかの視点で考える。規制において製造工程由来不純物は、最終製品への残存を目的としない材料を対象に用いる。

## 再生医療等製品の条件及び期限付承認(薬機法における記載)

### (条件及び期限付承認)

第二十三条の二十六 第二十三条の二十五第一項の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、**次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合**には、厚生労働大臣は、同条第二項第三号イ及びロ並びに第十項の規定にかかわらず、薬事審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために**必要な条件**及び七年を超えない範囲内の**期限を付して**その品目に係る同条第一項の**承認を与えることができる**。

- 一 申請に係る再生医療等製品が**均質でない**こと。
- 二 申請に係る**効能、効果又は性能を有すると推定される**ものであること。
- 三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく**有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでない**こと。

不均質性

有効性の  
推定

安全性の  
確認

図 1. 再生医療等製品の条件及び期限付承認の要件

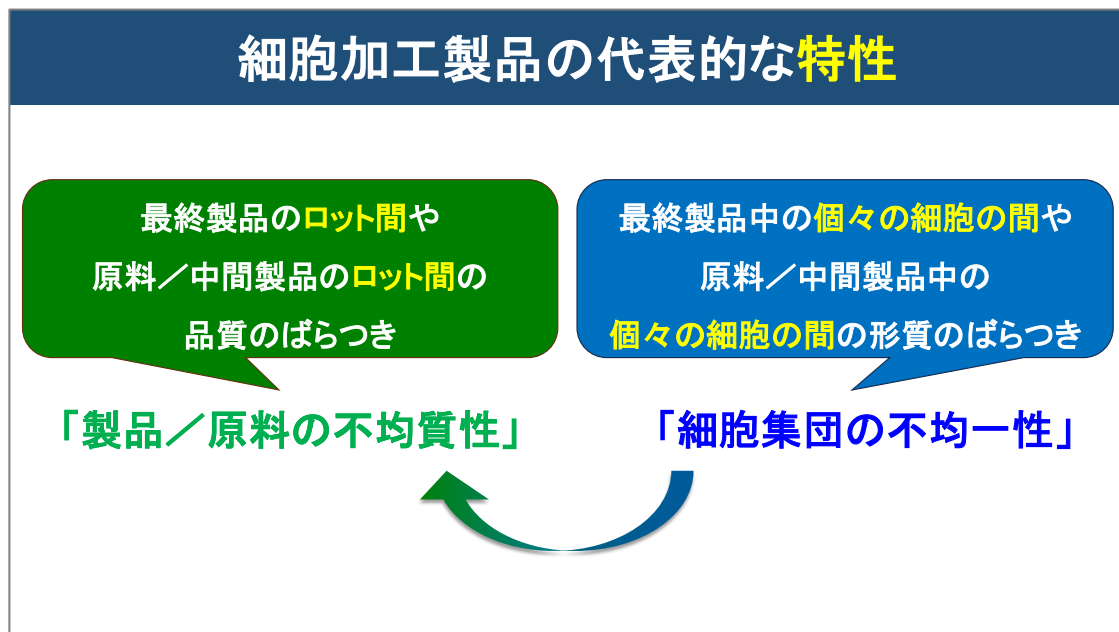


図 2. 細胞加工製品の不均質性と不均一性の違い

## 資料 1. FDA 力価試験ガイダンスの概要

### 力価（potency）とは

当該医薬品の生物学的性質に関連する特性に基づいて、適切で定量的な生物学的試験（「力価試験」又は「バイオアッセイ」ともいう）により測定され、生物活性を定量的に表す尺度。

ICH Q6B（バイオ医薬品の規格および試験方法ガイドライン）における定義

製品が特定の結果をもたらすための特別な能力または性能を意味し、これは適切な実験室試験、または適切に管理された臨床データ（意図された方法で製品を投与することによって得られたデータ）から示されるものである。

US Federal Regulation 21 CFR Part 600.3 (s)における定義

1

### 細胞遺伝子治療薬の力価試験のためのガイダンス（2011年）

#### Guidance for Industry

#### Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 1015 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-635-4789 or 301-827-1000, or email [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov), or from the Internet at <http://www.fda.gov/Biologics/BioRx/Clinical/Compliance/RegulatoryInformation/Guidance/ucm126126.htm>.  
For questions on the content of this guidance, contact OCOD or the phone numbers listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
January 2011

- 細胞遺伝子治療薬に特化した力価保証のガイダンスは、米国（FDA）でのみ作成されている

- 力価試験に対する要求事項が主に述べられている

製品の作用機序から、目的の治療効果を発揮するために重要であると考えられる特性を選択し、これについて試験すること

試験系の性能特性（正確性、精度、特異性、感度）を評価すること

試験系について、バリデーションをすること

的確な規格値/判定基準を設定すること

参照試料の設定について

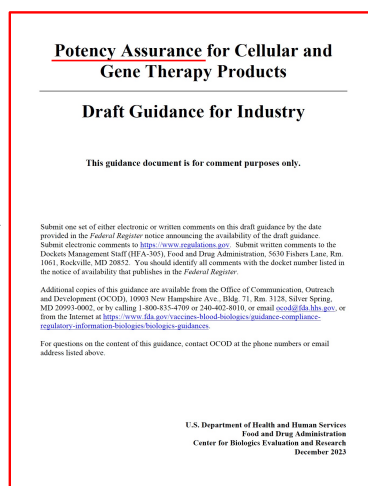
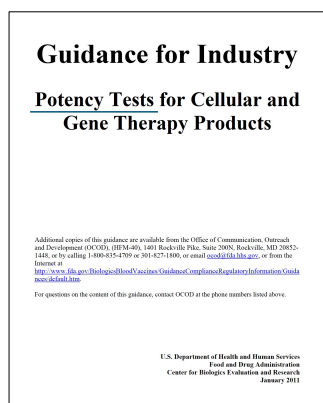
2

## 細胞遺伝子治療薬の力価試験の開発は難しい

| 課題                              | 例                                                                                                                                    |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 原材料に固有のばらつき（変動性）                | <ul style="list-style-type: none"> <li>自己由来および同種ドナーの変動性</li> <li>細胞株の不均一性</li> <li>エラーを起こしやすい複製ウイルス</li> </ul>                       |
| 試験用のロットサイズと試料の限度                | <ul style="list-style-type: none"> <li>少量の自己由来細胞懸濁液を用いた単回投与療法</li> </ul>                                                             |
| 安定性の限度                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>細胞製品の生存率</li> </ul>                                                                           |
| 適切な参照試料(reference standards)の欠如 | <ul style="list-style-type: none"> <li>自己由来細胞原料</li> <li>新規の遺伝子治療用ベクター</li> </ul>                                                    |
| 複数の活性成分                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>複数の細胞株の混合</li> <li>ペプチドパルス処理した腫瘍細胞、免疫調節細胞の不均一な混合物</li> <li>複数のベクターを組み合わせて使用</li> </ul>        |
| 有効成分間の干渉または相乗効果の可能性             | <ul style="list-style-type: none"> <li>同一ベクターから発現される複数の遺伝子</li> <li>自己/同種由来細胞製品中の複数の細胞種</li> </ul>                                   |
| 複雑な作用機序                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>細胞の複数の潜在的なエフェクター機能</li> <li>トランスジーンの感染、組込み、発現などに必要な複数のステップ</li> <li>複数の遺伝子を含むベクター</li> </ul>  |
| 製品の体内動態                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与部位からの移動</li> <li>目的細胞への分化</li> <li>ウイルスまたは細胞の複製</li> <li>ウイルスベクター感染、脱殻、トランスジーン発現</li> </ul> |

Guidance for Industry, Potency tests for Cellular and Gene Therapy Products, Table 1を和訳

## 細胞遺伝子治療薬の力価試験のためのガイダンスの改訂（2023年）



## 細胞遺伝子治療薬の力価保証のためのガイダンス（改訂版）

- 2011年ガイダンスのアップデート版
- 力価試験のみに限定せず、**力価保証戦略**の考え方を導入し、力価のあらゆる側面を網羅するよう改訂
- **品質リスクマネジメント**の手法およびICH用語を採用
- 業界と規制当局に対し、力価について議論するためのサイエンスベースおよび**リスクベース**の枠組みを提供するよう改訂
- 臨床開発段階において、力価試験の段階的な実施を継続的に可能とする
- 適用範囲について、ゲノム編集製品および組織工学医療製品を含む、すべての細胞治療および遺伝子治療を対象とした

### **Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products**

#### **Draft Guidance for Industry**

This guidance document is for comment purposes only.

Submit one set of either electronic or written comments on this draft guidance by the date provided in the Federal Register notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-307), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20857. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-6002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov), or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidance>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
December 2023

5

## 細胞遺伝子治療薬の力価保証のためのガイダンス（改訂版）

### **I. 序論**

### **II. 背景**

### **III. 規制の枠組み**

- A. 承認済みCGT製品
- B. 治験用CGT製品
- C. 現行適正製造基準 (CGMP)

### **IV. 力価保証戦略の策定**

- A. 品質リスクマネジメントおよび力価の保証
- B. 既存の知識および経験の活用
- C. 製品および製造工程の理解の深化
- D. リスクアセスメント
- E. 製造工程の設計
- F. 管理戦略
- G. 力価保証戦略の段階的導入
- H. 力価保証戦略に関するFDAへの助言要請

### **V. 力価試験および規格**

#### **A. 力価試験の用途**

#### **B. 試験法の選択およびデザイン**

- 1. 力価試験に求められる特性
- 2. 力価試験の選択および設計へのアプローチ

#### **C. 試験の管理および変更管理**

- 1. 適格性
- 2. 参照物質
- 3. 適格性評価およびバリデーション
- 4. 試験法の変更および移管

#### **D. 規格**

6

力価保証戦略（Potency Assurance Strategy）における重要なポイント

① 製品の力価に関連する特性を理解する

- ・ 品質目標製品プロファイル（QTPP）を策定する
- ・ 目標とする治療効果を達成するために重要な**力価関連の重要品質特性（potency-related CQA）**を特定する

② 各々のpotency-related CQAについてリスク評価を実施する

- ・ 製品の力価に対するリスクを特定する
- ・ それらの発生確率と深刻度を分析し、リスクの重要性を評価する

7

力価保証戦略（Potency Assurance Strategy）における重要なポイント

③ Potency-related CQAに対するリスクを軽減するため、多面的なアプローチを採用する

- ・ 常に高い力価の製品ロットを製造できるように、製造工程をデザインする
- ・ 製品の力価に影響を与える可能性のある重要な物質（材料）の特性および製造工程パラメータを管理する
- ・ 製造工程内試験およびロットリリース試験において、適切な判定基準を用いた力価試験を実施する

④ 製品の製造工程に対する理解を深め、力価保証戦略を再評価し、改善する

8

# 研究成果の刊行に関する一覧表

| 執筆者氏名                                                                                                                                                                                        | 論文名                                                                                                                                                                                                                | 発表誌名                     | 刊行年, 巻号, ページ, DOI                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Watanabe T, Shu SL, Del Rio-Espinola A, Rita Ferreira J, Bando K, Lemmens M, Pande P, de Wolf C, Chen CL, Elke E, Gautham K. Rao GK, van den Hoorn T, Pereira Mouriès L, Myers MB, Yasuda S. | Evaluating teratoma formation risk of pluripotent stem cell-derived cell therapy products: a consensus recommendation from the Health and Environmental Sciences Institute's International Cell Therapy Committee. | <i>Cytotherapy</i>       | 2025, 27 (9), 1072-1084, doi: 10.1016/j.jcyt.2025.04.062. |
| Kono K, Yasuda S, Sato Y.                                                                                                                                                                    | Viral Safety                                                                                                                                                                                                       | <i>Adv Exp Med Biol.</i> | 2025, pp341-347, doi: 10.1007/978-3-031-97297-3_26.       |
| Kusakawa S, Yang T, Sawada R, Kato R, Sato Y, Yasuda S.                                                                                                                                      | Development of a digital analysis system for a novel 3D culture-based colony formation to detect malignantly transformed cells in human cell-based therapeutic products.                                           | <i>Regen Ther.</i>       | 2026, 31, 101052, doi: 10.1016/j.reth.2025.101052.        |
| 田埜 慶子、澤田 留美、安田 智                                                                                                                                                                             | 再生医療等製品（細胞加工製品）の力価試験                                                                                                                                                                                               | 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス      | 2025, 56 (3), 198-204.                                    |
| 安田 智                                                                                                                                                                                         | 実例から学ぶレギュラトリーサイエンス「細胞加工製品の造腫瘍性評価の考え方と試験法」                                                                                                                                                                          | じほう                      | 2025, pp134-137                                           |

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 齋藤 嘉朗

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 ヒト細胞加工製品の不均質性に関する課題の整理のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 再生・細胞医療製品部・部長

(氏名・フリガナ) 安田 智・ヤスダ サトシ

4. 倫理審査の状況

|                                    | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                    | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)     | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。