

細胞医療・遺伝子治療における 自動製造の動向調査

最終報告資料（抜粋版）

ARTHUR  LITTLE

ご注意: 本資料にはADL社の独自コンセプト、分析フレームや手法が含まれており、本資料開示範囲は、貴社内およびグループ企業内に限定させていただいております。
上記以外の第三者開示は、事前にADL社の文書による確認をお願い申し上げます。

背景

- 京都大学iPS細胞研究所はAMED令和5年度再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム(再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点)の研究開発代表者として採択されている。
- 中核拠点は研究目的/事業概要として8つの課題を掲げる。そのうち課題06の「共通基盤的な基礎研究」では、「iPS細胞製造と品質管理の完全自動化・DX化」と「分化細胞製造の自動・連続産生技術」により、「**iPS細胞医療の普及を促進する樹立・分化培養装置**」を開発することを掲げる。
- 上記課題において日本の優位性構築に繋がる研究開発方向性を検討するために、細胞製造市場における市場のトレンドと開発状況の調査を行い、今後の展望を導出する

本調査の対象範囲

- 左記認識の下、自家・他家^{*1}の多能性幹細胞(iPS/ES)における組織移植・細胞治療を対象範囲とした

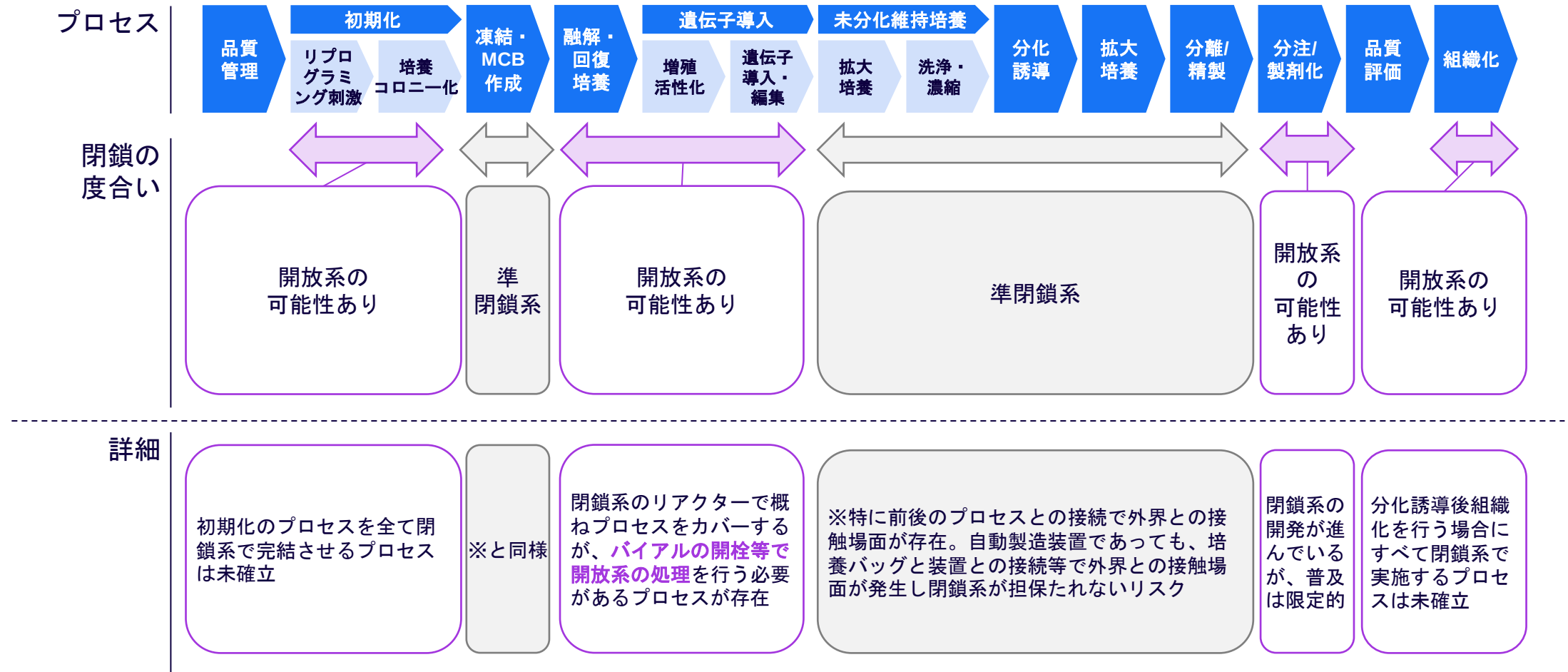
製造物 ×	• 多能性幹細胞(iPS/ES)
モダリティ ×	• 組織移植 • 細胞治療(含む ex vivo遺伝子治療)
培養方法 ×	• 接着培養 • 浮遊培養 • 細胞塊攪拌培養
自家/他家	• 自家細胞 • 他家細胞

*1: 「同種」と同義、本資料では自家との対比で他家としている

自動製造プロセスは閉鎖の度合いに応じて開放系、準閉鎖系、完全閉鎖系の3つに分類される

		定義	閉鎖の度合い
閉鎖系	開放系	グレードB 以上のクリーンルームが必要 全ての作業を安全キャビネット内で実施	一切閉鎖されておらず、安全キャビネットを使用しない限りは、異物が常に行き来できる状況
	準閉鎖系	当局と合意した入念なコンタミリスク低減施策を講じれば、 グレードC のクリーンルームで完結させることが可能で、安全キャビネットは不要 － 薬機法上グレーなプロセスが生じる可能性があり、プレイヤごと個別に当局との交渉が必要	コネクタ接続時の方法・環境によっては、閉鎖系が保たれないプロセスが存在 － オープンな環境でのコネクタ接続や、接続時のアルコールでの拭き取り等の過程で外界との接触リスクが存在
	完全閉鎖系	グレードD のクリーンルームで完結させることが可能 安全キャビネットは不要	コネクタ接続時の方法・環境まで配慮し、厳密な意味での閉鎖系を実現 － 接続部を熱溶着して外界との接触を断つ、そもそも接続部が存在せず装置内ですべての作業が完結するなどの工夫が存在

特に開放系となりやすいのは初期化、遺伝子導入、分注/製剤化、組織化のプロセスであり、それ以外のプロセスにおいても閉鎖系が保たれない状態が発生しうる準閉鎖系である



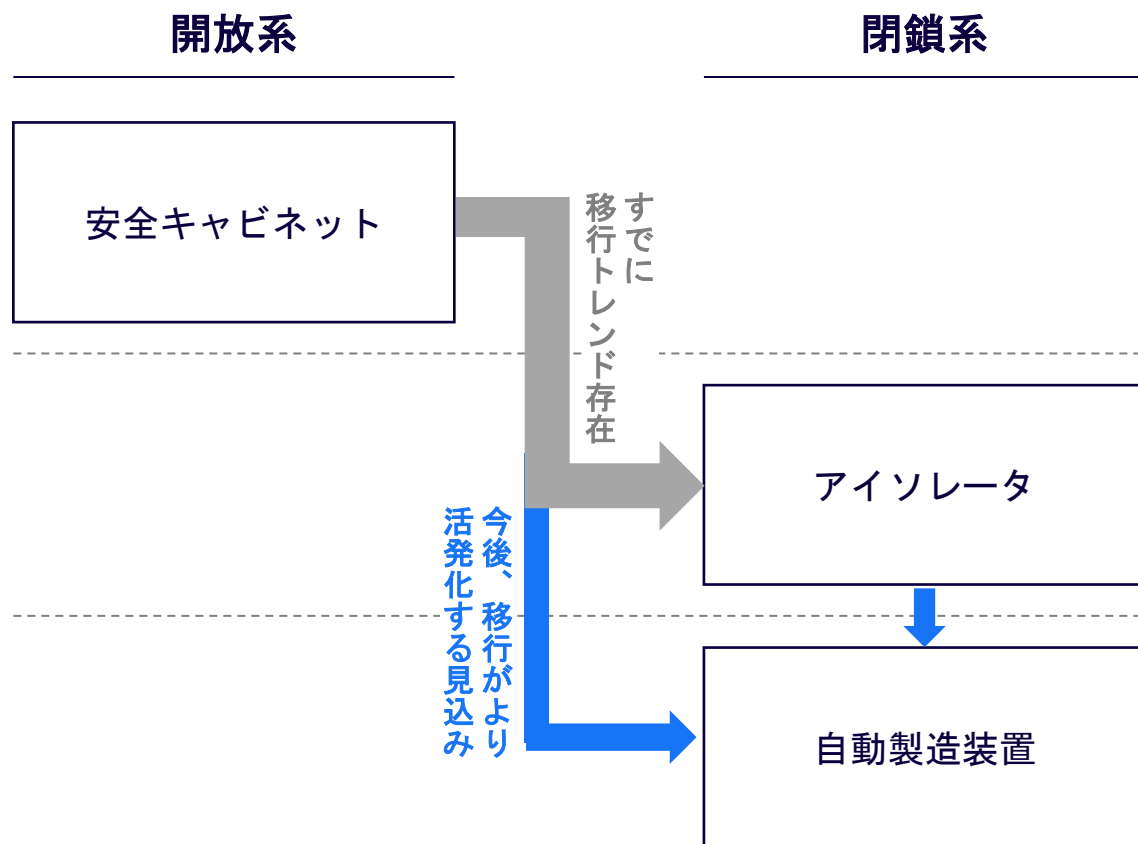
多くの自動製造装置が製造に使用するチューブや培養バッグ等の接続時に開放系となるリスクがあり、完全閉鎖系プロセスを実現可能な自動製造装置は現状見当たらない

準閉鎖系 vs 完全閉鎖系

類型	定義	閉鎖の度合い	製造装置の該当状況
閉鎖系	準閉鎖系	コネクタ接続時の方法・環境によっては、閉鎖系が保たれないプロセスが存在 オープンな環境でのコネクタ接続や、アルコールでの拭き取り過程で外界との接触リスクが存在	“完全閉鎖系”を謳う ほぼ全ての装置が該当
	完全閉鎖系	コネクタ接続時の方法・環境まで配慮し、厳密な意味での閉鎖系を実現 接続部を熱溶着して、外界との接触を断つなどの工夫が存在	ほとんど存在しない (中核拠点で開発中)

アイソレータを用いた開放系から閉鎖系への移行はすでに進んでいるものの、製造量やランニングコストが課題に。今後はこれらを解決できる自動製造装置へのニーズが高まる

開放系から閉鎖系への移行トレンド



移行トレンドの背景にあるニーズ

コンタミネーションリスクの低減

- 外部からの異物混入と、複数患者のサンプルを並行処理する際のサンプル取り違いによる交差感染のリスクが高い

製造量の増強

- 商用化や必要細胞数が多い疾患領域への進出を見据えると、アイソレータでは必要製造量を満たすことが難しい

ランニングコストの低減

- 製造量増強のためにアイソレータを多く保有すると、コストが高額化する

さらに、高コストが課題である多能性幹細胞においては、完全閉鎖系の実現により製造に必要なヒト・モノの要件が緩和され、製造全体のコストを低減することが期待されている

完全閉鎖系実現によるコスト低減ポイント

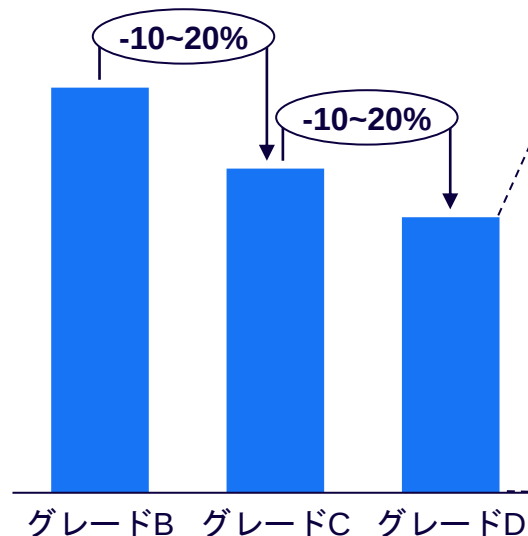
人件費の削減	- 装置のメンテナンスや品質管理に係る人員数の低減 - 装置の操作における専門性が少なく済むことによる人材要件の緩和
ランニングコストの削減	クリーンルームのグレード低減に伴い、清浄コスト、防護服代等に係るコストが削減
委託費の削減	- 小規模ベンチャーは初期投資を抑えるためにCDMOに委託しがちだが、委託費として20~50%程度の追加費用が掛かる - グレードDでの製造ができれば、低予算で自社設備を構えることが可能



製造に必要なヒト・モノの要件が緩和されることで、製造全体のコスト低減に寄与する

グレード低減によるランニングコスト削減

グレードが1つ下がるごとに
総コストは**10-20%低減**
ー グレードB→Cの方が
C→Dよりも削減効果大きい



人件費がコスト削減の
主要ドライバー

クリーンルーム運用に
かかるコスト内訳

Capex

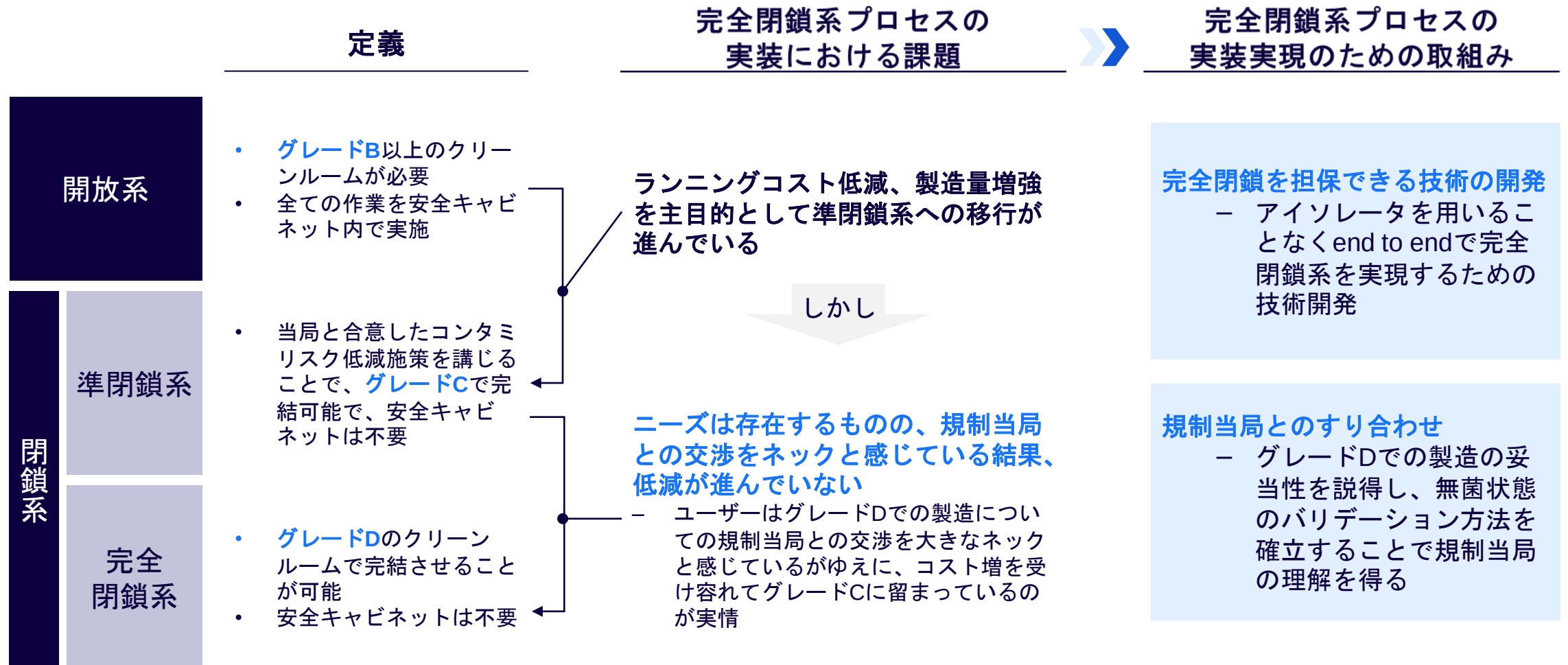
- 設備投資(数年かけて償却)

Opex

- 人件費
 - 研究員
 - エンジニア(機器メンテナンス)
 - バックオフィス(品質保証等)
- 電気代
- 防護服代
- 清浄コスト

グレードBクリーンルームの周囲はグレードCで囲うことが
通例なので、グレードCクリーンルームの分も余分にコスト
がかかっている

グレードDでの完全閉鎖系プロセスを臨床実装させるためには、完全閉鎖を担保する技術の開発とともに規制当局との綿密なすり合わせが必要



現状の自動製造装置では製造プロセス間での培養バッグやチューブの繋ぎ込み操作等が完全閉鎖ではないという課題が存在しており、キット開発も含めた閉鎖技術の開発が必要

完全閉鎖系を実現する上での課題



課題解決のためのアクション

プロセス中

大きな課題は存在しない

- ー 現在使用されている自動製造装置において、装置稼働中の完全閉鎖系の実現は可能

-

前後のプロセスの間

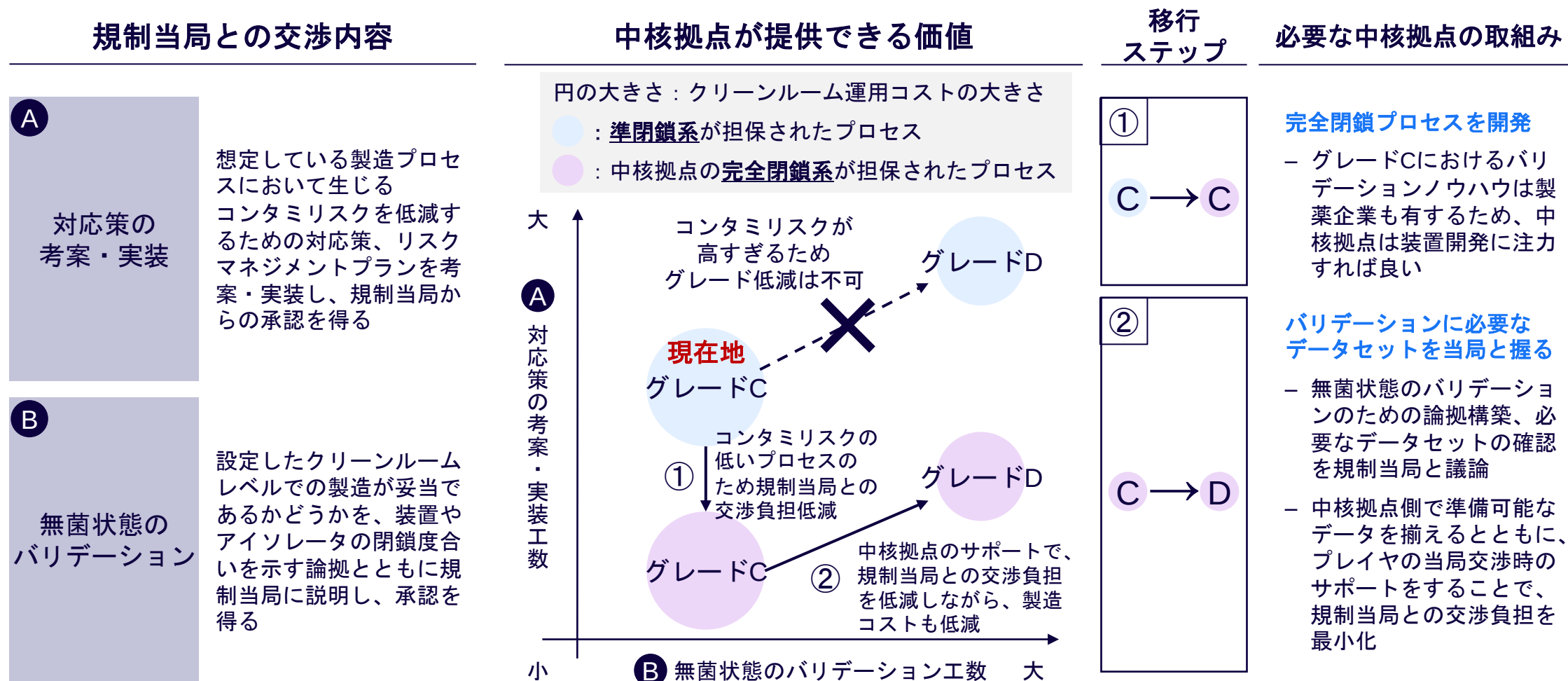
培養バッグ・チューブ等の繋ぎ込み操作においてコンタミリスクが存在

- ー 既存の無菌コネクタの多くは、培養バッグと装置を繋ぐコネクタ使用の際にネジを回す作業が発生し、当該作業時に完全閉鎖系の担保が出来ない(現状は、当該作業を安全キャビネット内で実施することで対応)

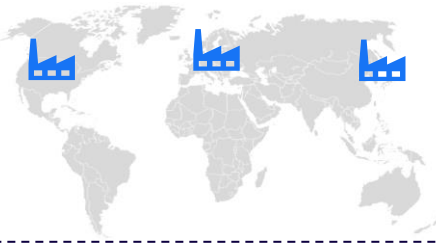
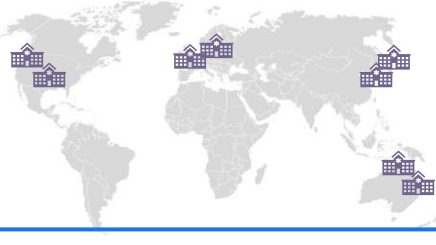
キット化などにより、繋ぎ込み操作を含めた完全閉鎖系を実現する必要がある

- ー 完全閉鎖系を担保できるキットを開発する、バイアル開栓が不要になるようあらかじめ培養バッグに入っている状態にすること等により、完全閉鎖系プロセスを構築
- ー チューブ間接続の際には、ウェルダーを使った熱溶着が必要となる可能性

①完全閉鎖系プロセスをグレードCでの製造前提のプレイヤーに提供して現状の規制当局との交渉負担を低減したのち、②当局との交渉によりグレードDでの低コストな製造を実現



完全閉鎖系の確立により、現状ほとんど実装されていない高レベルなクリーンルーム無しでの製造を前提としている③投与場所近接モデルの実現可能性が高まる

モデル類型	概要	製造拠点分布イメージ	製造環境	実装状況
① 拠点集中	米国 (又は欧州) にセントラルな製造拠点をもち、製造に関する品質・効率を担保 － 例：キムリア上市当初の Novartis		グレードC以上のクリーンルームを備え付けた施設 (製薬企業等)	実装済み (上市品は①-②間で試行錯誤・遷移)
② 地域別分散	市場の大きさに応じて各地域 (例: 米・欧・日) ごとに製造拠点をもち、本国から技術移管 － 例：BMS、直近までの Novartis			
③ 投与場所近接	完全閉鎖系・完全自動化を徹底し、病院近辺 (究極的には”ベッドサイド”) で製造 － 例：Galapagos / Lonza		高レベルなクリーンルームを必ずしも持たない施設 (小規模クリニック等)	ほとんど実装されていない (自家がん免疫療法で一部事例があるが、iPSでは事例なし)

完全閉鎖系の確立により
実現可能性が高まる

一方で完全閉鎖系での製造プロセスを実現したとしても、QC機能分散等が投与場所近接モデル実現のボトルネックとなる

項目	自家iPS細胞由来製品	他家iPS細胞由来製品
投与場所近接モデルの必要性	患者からのサンプル採取と投与までのリードタイムの観点から究極的には理想のサプライチェーンであり、潜在ニーズが存在	- Off the shelfの投与が可能であるため、end to endでの投与場所近接モデルのニーズは自家と比較して低い - 一方最終製剤後や組織化等の「患者への投与が近い」または「製剤の凍結ができない」フェーズにおいては投与場所近接モデルのニーズが存在
投与場所近接モデルの成立要件	- 投与方法が簡便であること - 製造施設を分散させても収益性を担保できること - QC機能の分散ができること - 製造プロセスの変更等を各拠点の製造サイトに移行可能であること	十分数の並行処理が可能であること
投与場所近接モデル実現までのボトルネック	- 病院内でのクリーンルーム設置・各地域における病院に近い製造拠点の確保が、病院のケイパビリティまたは初期コストの観点で難しい - QC機能を分散させることが難しい(各病院それぞれにQC機能を設置するハードルが高い) - 製造プロセスの変更等を各拠点に移行させることが難しい	コスト効率の観点で並行処理数が十分でない

製造プロセスの自動化や完全閉鎖系化に依らず実現に向けて懸念されるボトルネック

完全閉鎖化だけでは解決できないボトルネックもあり、当面は運用が容易な拠点集中型のモデルが中心となるが、QbD実現により投与場所近接モデル実現に近づく可能性

コスト・運用面での障壁

- 投与場所近接モデルでは各拠点ごとの製造機能立ち上げやQC機能分散の必要性が存在
 - 上記は**完全閉鎖系かどうか**に**依らず普遍的に存在する課題**

先行事例の苦戦状況

- 製造プロセスがより簡便な自家CAR-Tにおいても投与場所近接モデル確立に苦戦

サプライチェーンモデルの展望

- 自家/他家ともにすべてのプロセスを投与場所近接モデルで実現することはハードルが高く、仮にプロセスの自動化や完全閉鎖化が進んだ場合でも**当面は拠点集中で製造することを製薬企業を志向する見込み**
 - 完全閉鎖系のプロセスの導入は、拠点集中モデルにおいても自社工場の立ち上げ・ランニングコストを大幅に低減させることにつながる
 - 分散型製造を実現する前に、一拠点におけるコスト効率向上を優先
- **QbDによる品質管理が実現すれば、QC機能の分散が軽減または解消されるため、投与場所近接モデル実現に近づく**

iPS細胞由来製品はCQAの特定が不十分でありQbDによる製造が実現していない。中核拠点にてQbDベースの自律的な製造プロセスを構築し、QC機能分散の軽減・解消を目指す

細胞製造装置のモニタリング項目開発・実装状況

項目		概要
低 モニタリングの難易度 高	培養環境	温度
		pH
		DO (溶存酸素)
		CO2
	代謝活性	グルコース
		乳酸
		アミノ酸
	増殖能・分化能	細胞数・細胞増殖率
		細胞生存率
		細胞密度
		細胞形態

現状CQAの理解に基づくQbDプロセスが未確立であるため、高度なモニタリング項目を製造装置に実装しても現状ユーザーは製造プロセスへのフィードバック等の使いこなしが十分にできない状況

QbDベースの製造プロセス構築を目指して

- CAR-Tの領域では、すでにMiltenyi Biotec社が装置単体の販売に留まらず、“**自律的な製造プロセス売り**”を実現しており、一定のシェアを確保できている
 - バイオロジー理解に基づいたCQA特定
 - CQAに基づいたパラメータ調整を自律的行う
- 安定的な製品製造プロセスを確立し試薬と合わせたパッケージとして展開

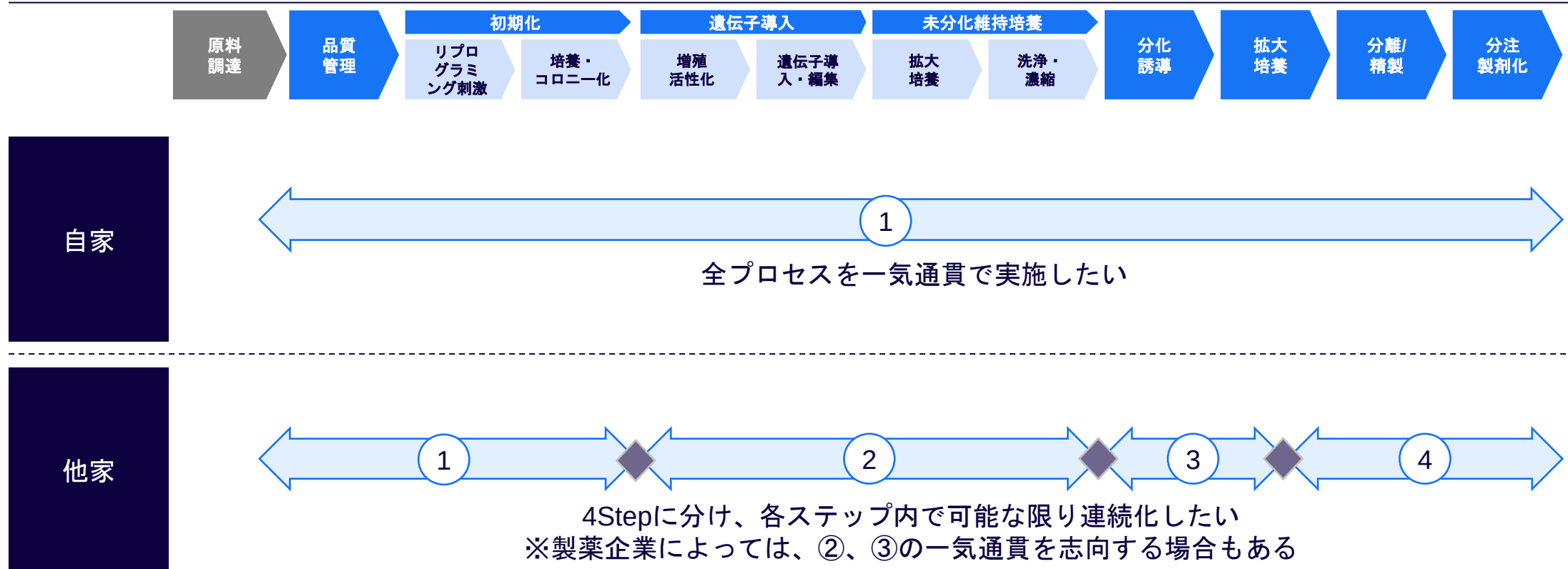


CiRAのiPS細胞に関する世界トップの知見を活かして、
CQAの特定から研究を行うことで
“自律的な製造プロセス売り”のiPS細胞での再現を目指す

自家ではend to endで連続化したプロセスの確立、他家ではセルバンク構築のためにプロセスが4ステップに分かれるため各ステップ内で連続化したプロセスの確立を進める

多能性幹細胞細胞製造におけるプロセスの連続化ニーズ

◆ 製薬企業の主なセルバンク構築
タイミング



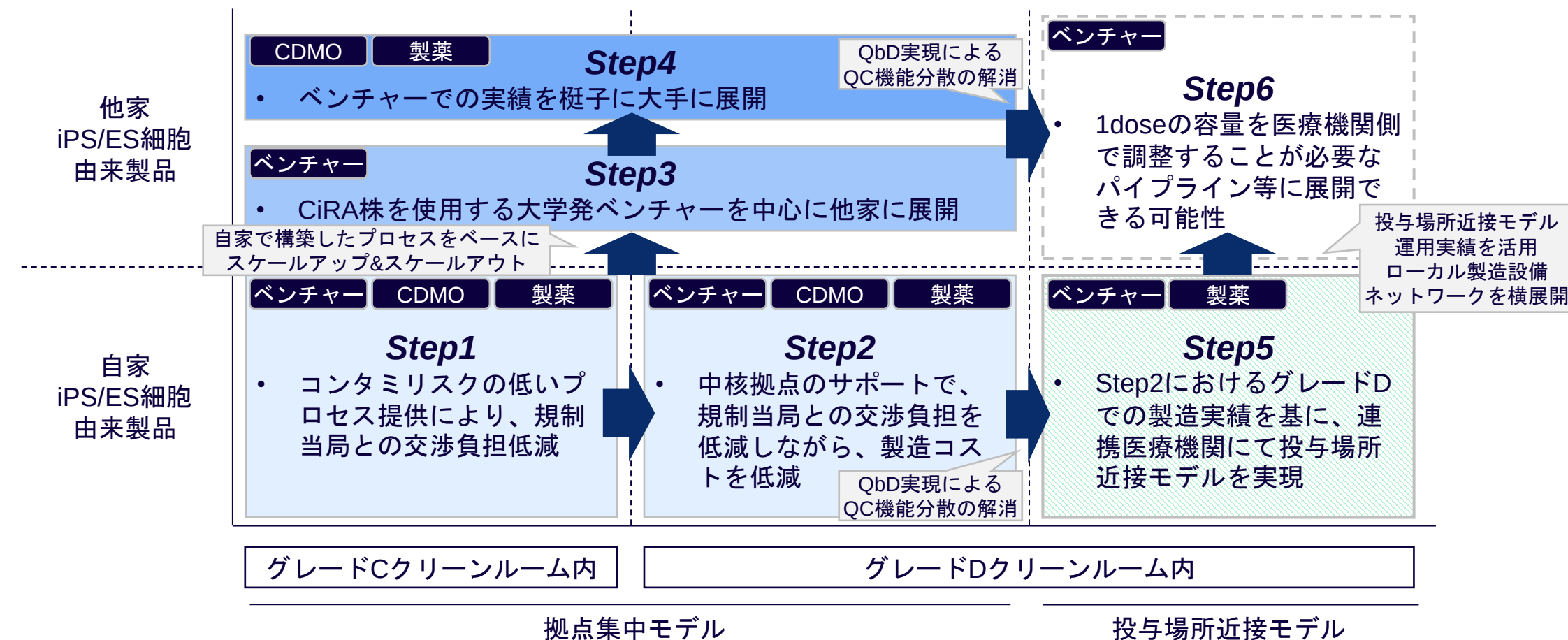
中核拠点による細胞製造における研究開発方向性が下記の通り導出された

		自家iPS/ES細胞由来製品	他家iPS/ES細胞由来製品
中核拠点が目指す独自の提供価値		GradeDのクリーンルームでの製造を可能にすることで、人件費含めた製造コストを大幅に削減するとともに、投与場所近接モデルのサプライチェーンを実現する	
提供価値実現に向けたアクション	完全閉鎖化	- 無菌技術の開発による完全閉鎖系プロセスの開発 - アイソレータを用いることなくend to end で完全閉鎖系を実現するための技術開発 - 自動製造装置と培養バッグのつなぎこみ操作を意識した完全閉鎖系を担保するキットを開発 - 規制当局とのすり合わせ - グレードDでの製造の妥当性を説得し、無菌状態のバリデーション方法を確立することで規制当局の理解を得る	
	自律化	QbDに基づき、CQA・CPPの理解に基づいた必要十分なモニタリングとパラメータチューニングが可能な自律的な製造プロセス売りを展開	
顧客獲得に向けたアクション	連続化	初期化・遺伝子導入・未分化維持培養・分化誘導・拡大培養・分離精製・分注製剤化をend to endで連続して処理を実施	全体のプロセスをバンキングのタイミングに応じて①初期化②未分化維持培養③分化誘導④拡大培養の各4stepで分けた際に、各Step内では連続して処理を実施
その他競合優位性構築のためにとるべきアクション		- 並行処理による製造効率向上 1製造ラインあたりのフットプリントが小さく装置が安価 1装置内で交差感染することなく多くの患者数を処理できる	1×10¹¹以上の製造量 - 他家で用いるリアクターは自家で用いる小スケールのバイオリアクターと互換性を持たせ、自家と同様の製造プロセスでスケールアップを目指す

まずは自家でプロセス管理しやすい拠点集中モデルに導入し、グレードDでの製造実績を蓄積後、他家へ展開。QbD実現によりQC機能分散を解消して投与場所近接モデルを展開

事業展開のステップ

ターゲット



自家向けではend to endの完全閉鎖系プロセスを構築。構築したプロセスをベースとしたスケールアップ・スケールアウトにより他家向けの展開も目指す

拠点集中モデル(Step1~Step4)における装置展開のイメージ

概要



中核拠点として、アカデミアの研究開発の中で本テーマに取り組むことには3つの意義がある。これらを実現するために、業界俯瞰的な視点を持った研究開発が望まれる

中核拠点として本テーマに取り組む意義

製造プロセス全体の課題に対する解決策の検討ができる

- 一部プロセスに限定した改善はメーカーでも取り組むことができるが、**プロセス全体を俯瞰したソリューションを提供することはいちメーカーでは困難**
- 本テーマでは一部分でも開放系となるとクリーンルームのレベルはあがり、当局とのリスクマネジメント交渉の手間も増えるため、プロセス全体を閉鎖系とすることが必要である。**プロセス全体にアプローチできるのは中核拠点のみ**

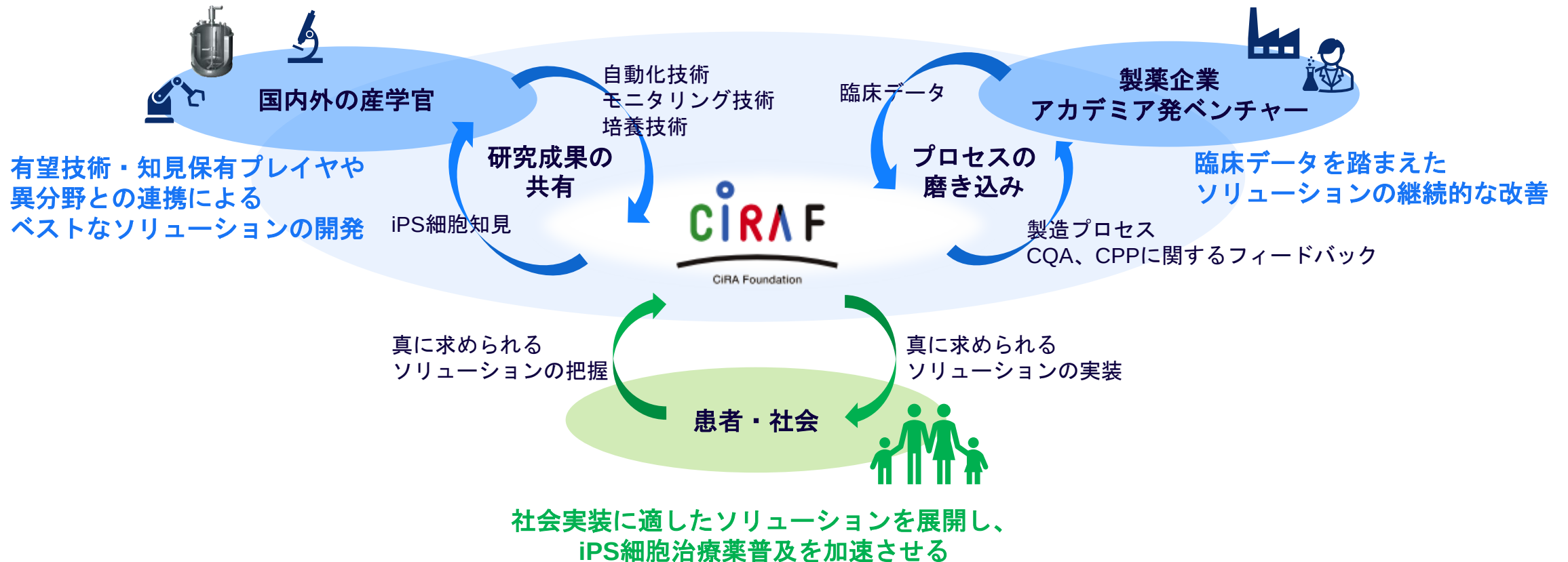
各分野で強みを持つ企業・アカデミアと連携してベストなソリューションを開発できる

- メーカー同士が連携して製造プロセス全体のソリューションを構築する難易度は高い一方、中核拠点では共同研究の活性化を取組の一つとして掲げており、**中核拠点がハブとなることでベストな連携体制構築**が期待できる

「社会的に真に価値のある治療法の実現」という高い目標を持ち長期目線での社会的なインパクトづくりを目指す

- メーカーが重視するビジネス面での価値づくりとは別に、iPS細胞に対する深い理解を基に「**社会的に真に価値がある治療法は何か？**」「**その治療法の社会実装のためにはどのような製造プロセスが必要なのか？**」といった問いに答えることを意識して、5-10年後、さらには100年後までも見据えた社会的インパクトを作りだすことを目標に開発ができる

iPS細胞に関する深い知見を持つiPS財団がハブとなり、社会実装に最適な製造プロセスの開発とiPS細胞治療薬普及を加速させる



Arthur D. Little has been at the forefront of innovation since 1886. We are an acknowledged thought leader in linking strategy, innovation and transformation in technology-intensive and converging industries. We navigate our clients through changing business ecosystems to uncover new growth opportunities. We enable our clients to build innovation capabilities and transform their organizations.

Our consultants have strong practical industry experience combined with excellent knowledge of key trends and dynamics. ADL is present in the most important business centers around the world. We are proud to serve most of the Fortune 1000 companies, in addition to other leading firms and public sector organizations.

For further information please visit **www.adlittle.com** or **www.adl.com**.

Copyright © Arthur D. Little Luxembourg S.A. 2023.
All rights reserved.

Arthur D. Little Japan – Tokyo

Contact:

小林 美保 MIHO KOBAYASHI

Manager

Kobayashi.Miho@adlittle.com

Shiodome City Center 36F

1-5-2 Higashi Shimbashi, Minato-ku

105-7136 Tokyo

T: +81 3 4550-0201 (Reception)

www.adlittle.com

ARTHUR  LITTLE

THE DIFFERENCE