

# PMDA科学委員会 第2回 CPC専門部会

大阪大学 大学院工学研究科

紀ノ岡 正博

平成26年 9月16日



# 細胞培養加工の特徴

## 原料(細胞)・製品(特定細胞加工物)での区別

- ・セルバンクの確立が可能な細胞を用いた製品
- ・セルバンクの確立が困難な細胞を用いた製品
  - ・ロット形成する製造を経た製品(同種細胞培養)
  - ・ロット形成しない製造を経た製品(自家細胞培養)  
(→原料・製品の薬効にかかる品質の均質性に乏しい)

## 製造における特徴

- ・原料・製品(特定細胞加工物)に固有な特徴を有する  
(非滅菌, 工程変動が品質を大きく変化させやすい)
- ・手作業の工程が多く存在する(作業者による変動を受けやすい)
- ・分離・精製工程技術に乏しい
- ・チェンジオーバーの頻度が高い(同じ区域内(直接支援区域)における複数細胞株の同時期生産)
- ・(自家の場合)原料としての細胞の質や生産スケールが変動する



# 細胞培養加工の特徴

## リスクの考え方

- ・細胞特性に関するリスク(分化細胞, 幹細胞, iPS細胞など分化レベルによりリスクが異なる)
- ・無菌性に関するリスク(培養加工の環境により担保)
  - ・工程管理と品質管理のバランス
  - ・年間処理量(処置数のリスク→環境モニタリングと抜き取り検査の関係)
  - ・細胞採取・移植室(処置室)の環境との整合性

# 細胞培養加工施設 (Cell Processing Facility, CPF) での安定操作の実現に向けた哲学

- ・ 無菌操作環境の維持 (清浄度管理)

## 外因性汚染リスクの排除

- ・ 検体独立性の維持 (交差汚染防止, 混同防止)
- ・ 封じ込め (拡散防止)

## 内在性汚染リスクへの対応

- ・ 日常点検 (環境モニタリング, 定期清掃, 再バリデーション)

## (管理状態の維持)

- ・ 細胞培養加工施設における生産管理及び体制の構築

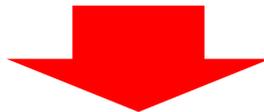
(ロットの考え方・互換性・チェンジオーバー など)



# 外因性の汚染リスクと一般的な対応方法

- ・ 環境より発生する汚染リスク
- ・ 作業者が持ち込む汚染リスク
- ・ 他検体より発生する汚染リスク（内在性汚染）

→ 区域分け(クラス分類), ゾーニング, 空調・換気システム  
作業者及び原材料・製品の動線, 更衣, 滅菌・消毒・清掃  
施設環境微生物監視



- ・ 清浄度管理として: HEPA給気, 空気圧と気流の方向の維持  
(理想は, 層流方式による正圧管理)
- ・ 管理状態の維持として: 衛生管理基準, 施設管理基準の設定



# 内在性の汚染のリスクと一般的な対応方法

主に、自己細胞由来製品、セルバンク作製等における初代培養

- 組織・細胞の採取時に付着した汚染リスク

- 適切な採取手技の確立  
採取後のイソジン洗浄などの洗浄工程の確立

- 組織の内部に包埋された汚染リスク

- 培養培地に抗生剤・抗菌剤などを添加する方法

(バリデーションが困難、耐性菌への配慮必要)

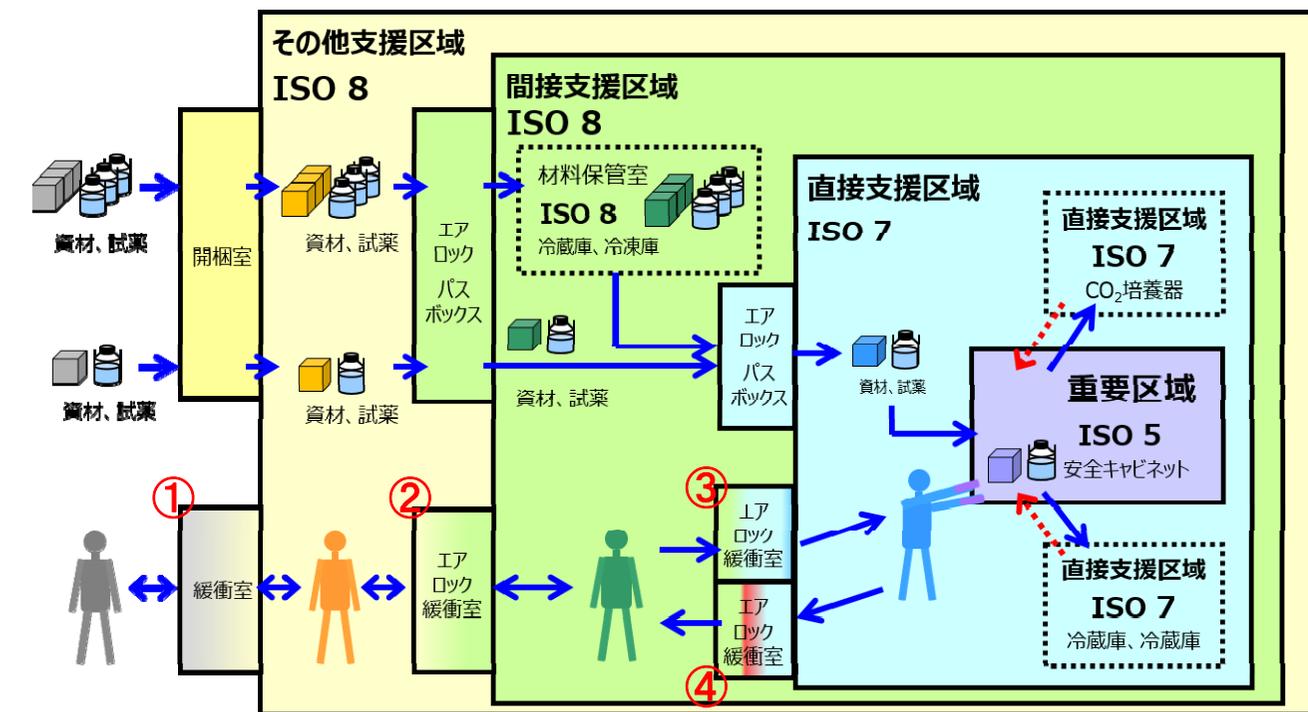


内在性リスクを前提とした、封じ込め対策及び交差汚染対策

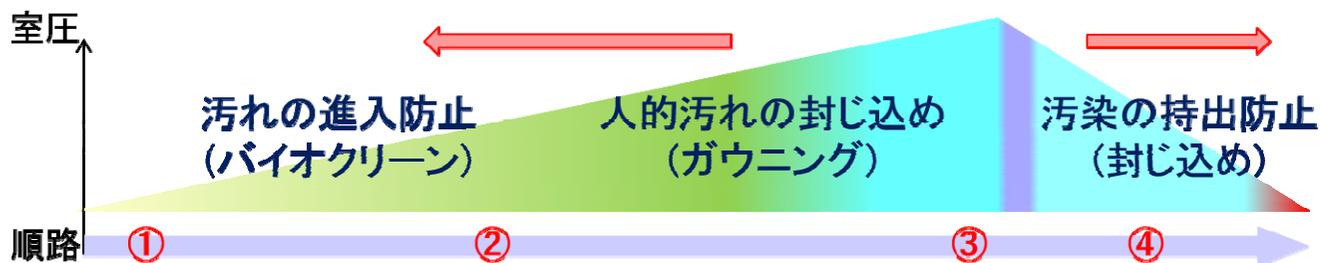
- 封じ込め対策として: (相対的な)差圧管理, HEPA排気
- 交差汚染対策として: チェンジオーバー時の対応基準確立



# 無菌環境の維持（清浄度管理と封じ込め対策）

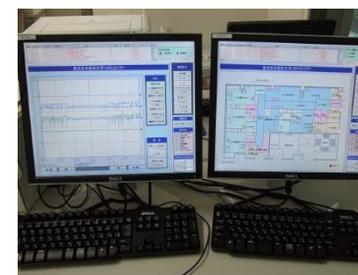


(安全キャビネット)



非管理区域		管理区域（塵埃及び微生物数に関して）						
-	緩衝室 ①	ISO 8 Grade D	緩衝室 ②	ISO 8 Grade C	緩衝室 ③	ISO 7 Grade B	ISO 5 Grade A	緩衝室 ④

HEPA排気

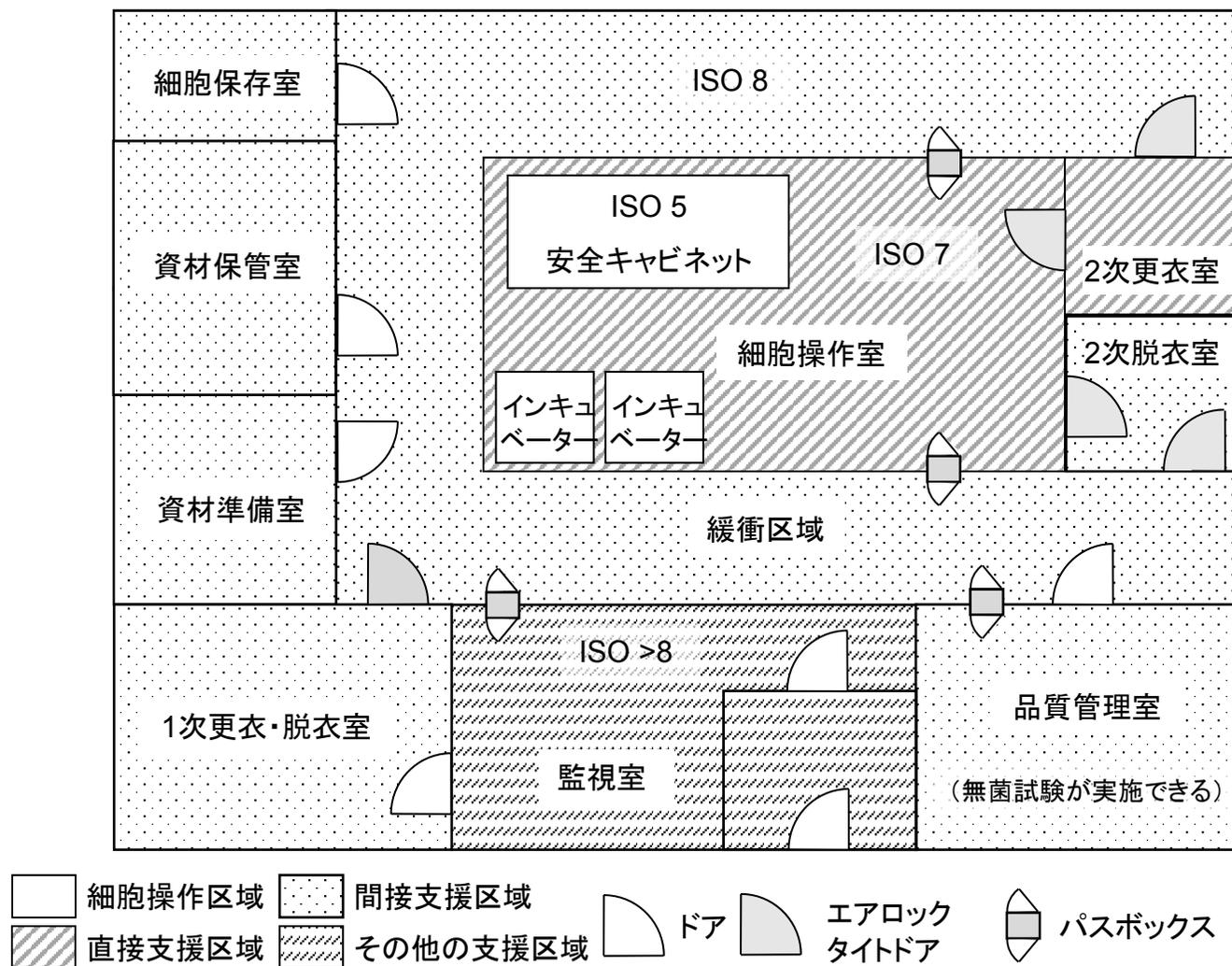


## モニタリング

- ・温度、湿度
- ・清浄度（浮遊塵）
- ・室圧



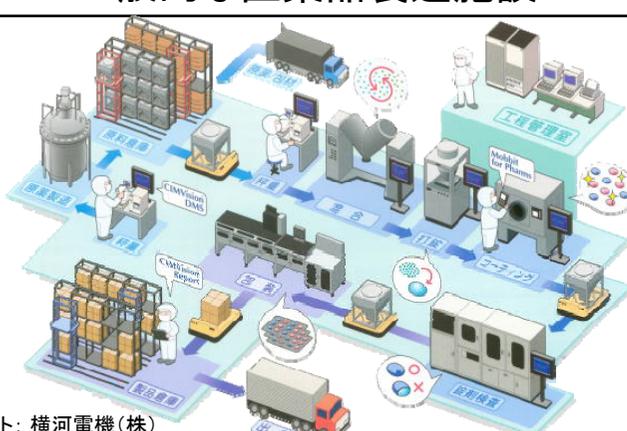
# 安全キャビネットを採用した細胞培養加工施設の典型例



環境モニタリング(清浄度, サンプル数およびその頻度)の程度については, 今後の議論

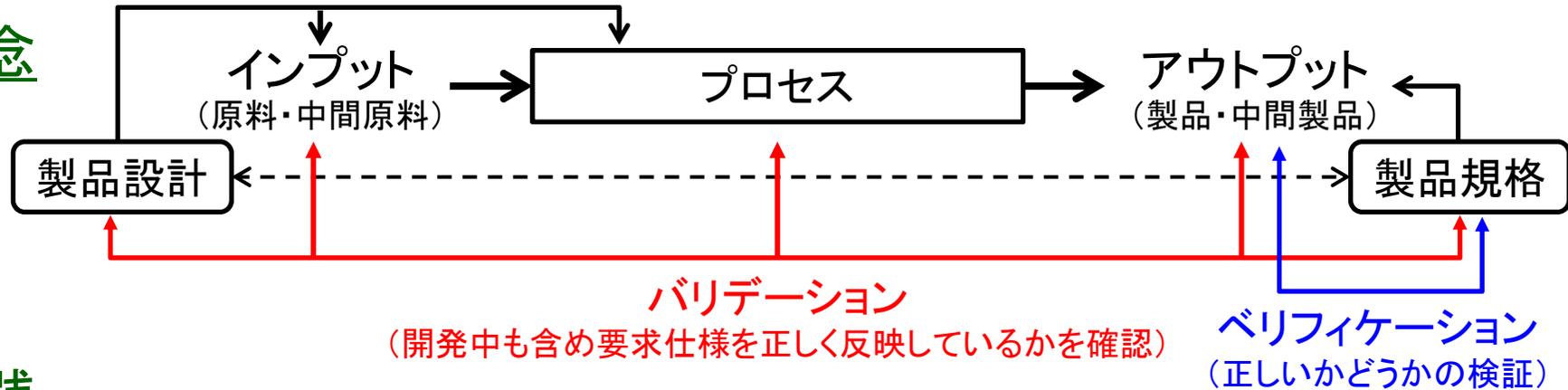


# 一般的な医薬品製造施設と細胞培養加工施設の比較

	一般的な医薬品製造施設	現状の細胞培養加工施設
全体イメージ	 <p>イラスト: 横河電機(株)</p>	 <p>東京女子医科大学 TWIns</p>
基本設計	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 特定の製造手順にあわせ専用設計</li> <li>▪ 製造操作はほぼ機械化を想定</li> <li>▪ DQで予測的バリデーションを考慮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 不特定の汎用操作をベースに設計</li> <li>▪ 製造操作は熟練の手作業を想定</li> <li>▪ DQでは無菌環境と動線設計のみ</li> </ul>
基本構造	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 無菌操作を達成できる構造(空調)</li> <li>▪ 製造設備(製造機器)を含む構造</li> <li>▪ 専用装置を導入した製造ライン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 無菌操作を達成できる構造(空調)</li> <li>▪ 製造機器は、インキュベータや、遠心分離機、顕微鏡等の汎用機器のみ</li> </ul>
立ち上げ時	設備の適格性評価(IQ, OQ)において、製造装置の妥当性を検証。ある程度、実製造できることが前提となる	設備の適格性評価後、手作業の試験製造で製造手順を固めていく。一定の経験を得た後、製造できることが確認できる
初期の製造	繰り返し製造検証によるバリデーション	限られた熟練者に依存した運用・管理
製造管理	継続的なベリフィケーションと改善	教育訓練による初期レベルの維持と改善

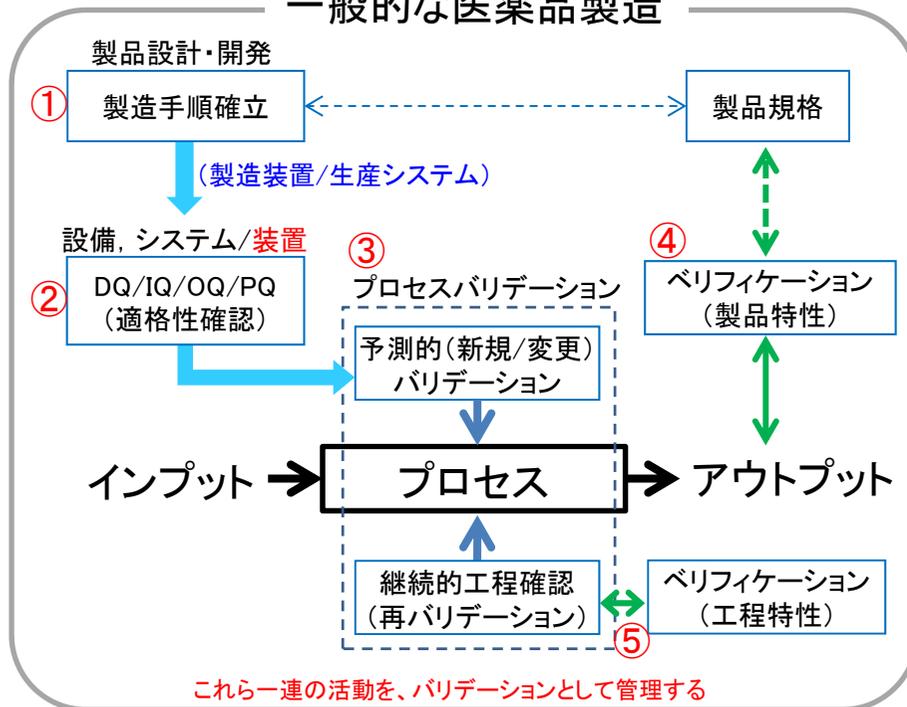
# バリデーションとベリフィケーション

## 概念

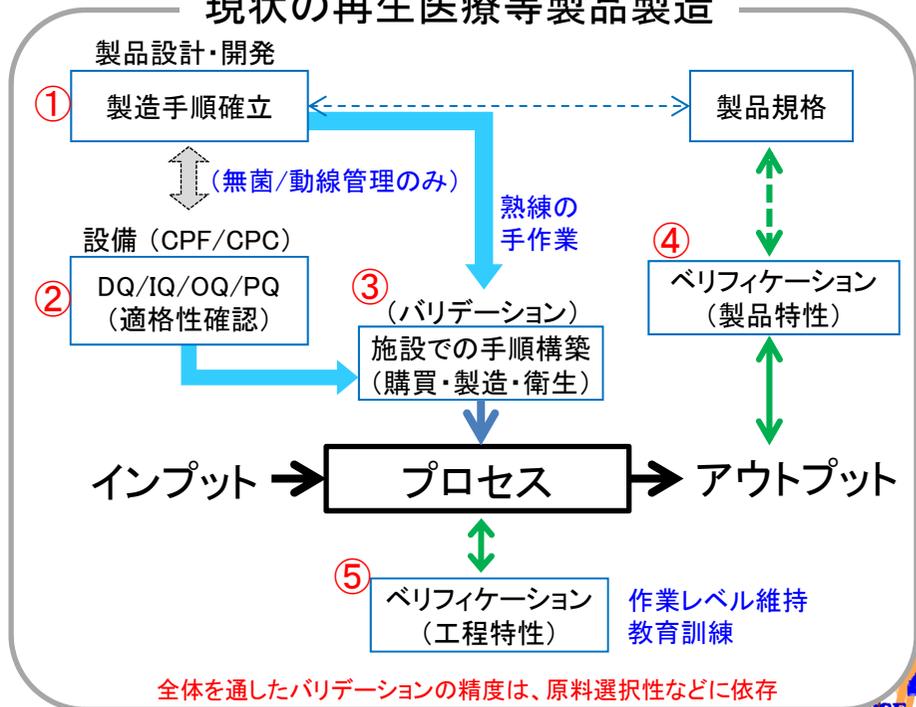


## 実践

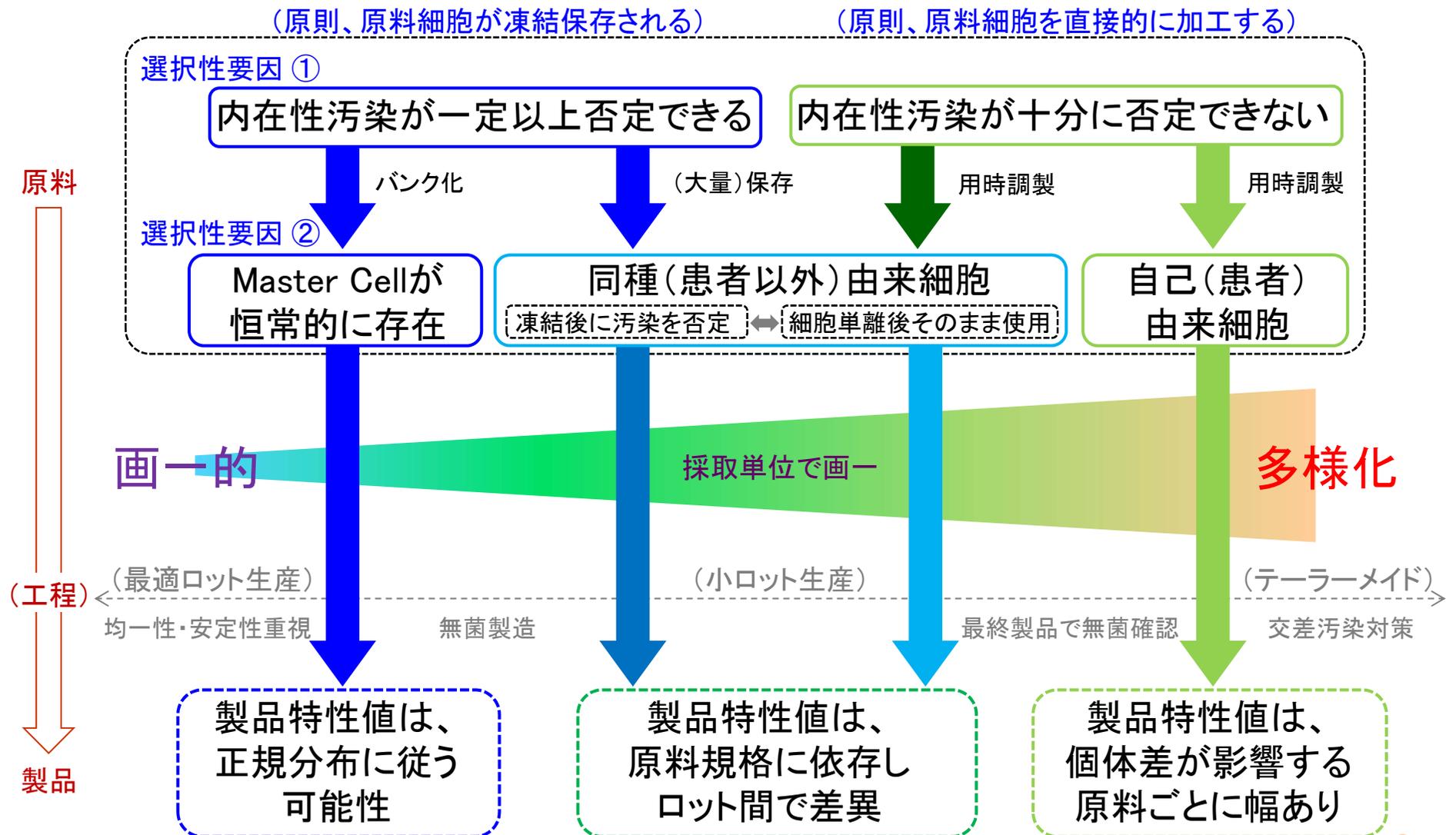
### 一般的な医薬品製造



### 現状の再生医療等製品製造



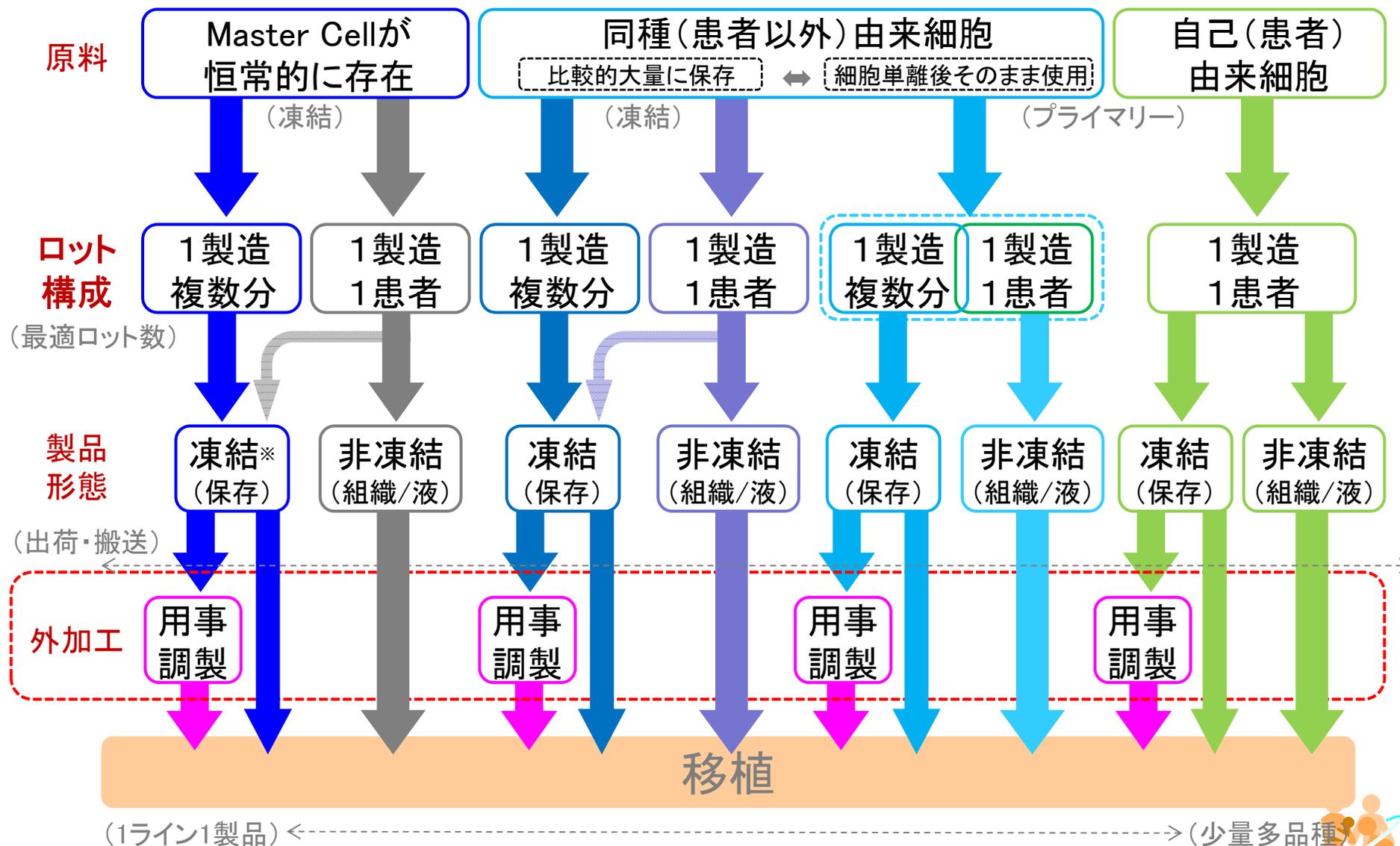
# 再生医療の原料選択性による多様性



手作業による変動要因を制御できた場合



# 再生医療等製品における最終製品の場合分け (ロットの分類)



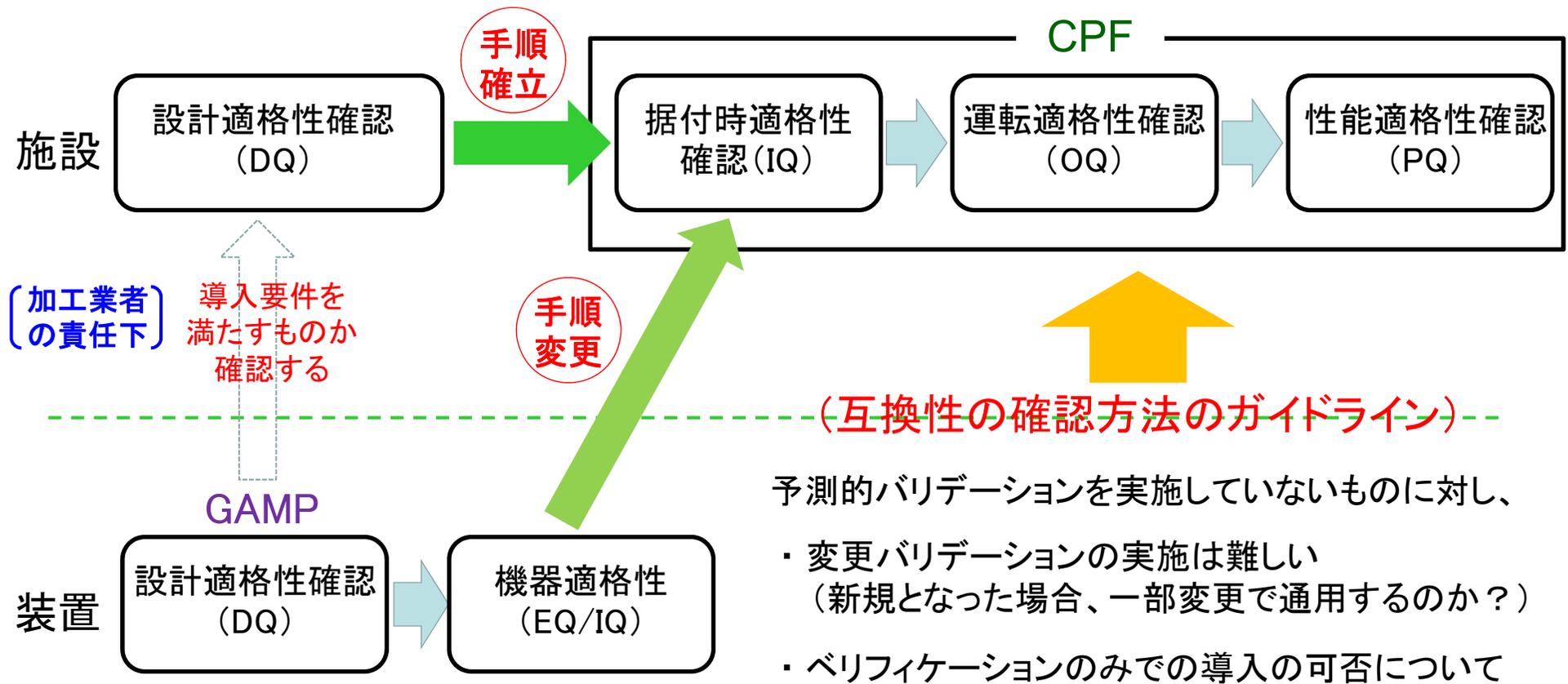
※ 凍結は、あくまでも現時点での選択で、長期間保存が可能な意



# 細胞培養加工施設での手順変更における互換性について

経済産業省 医療機器開発ガイドライン策定事業  
「ヒト細胞培養の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン(案)」

例) 現製品に対し、将来的に機械化/自動化の導入を行う場合の互換性



(装置業者の責任下) 手作業を代替する装置の開発

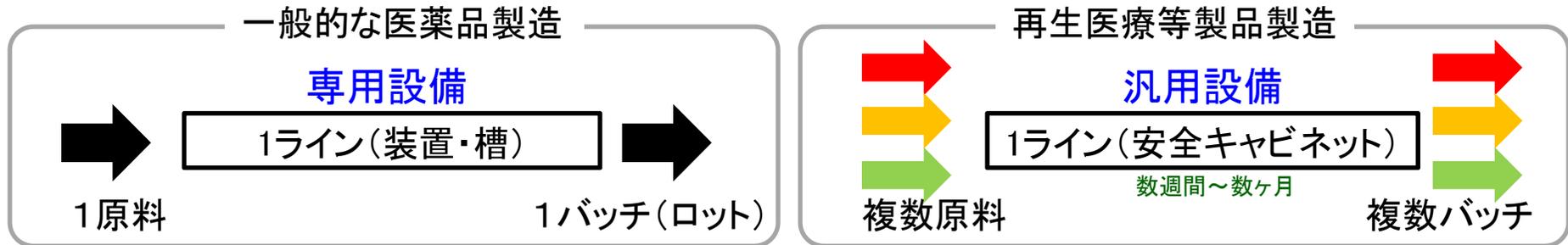


- ・ 専用容器の開発 (バイオリクター等)
- ・ 手作業との加速度・振動の差異
- ・ 使用する培地量, 操作の差異 など



# 細胞培養加工施設でのチェンジオーバーの考え方について

経済産業省 医療機器開発ガイドライン策定事業  
「ヒト細胞培養の工程間におけるチェンジオーバーに関するガイドライン(案)」



※ 大学・研究機関(臨床研究)では、1ライン1原料が主流

スループットを高める上での懸念点

交差汚染・取り違い

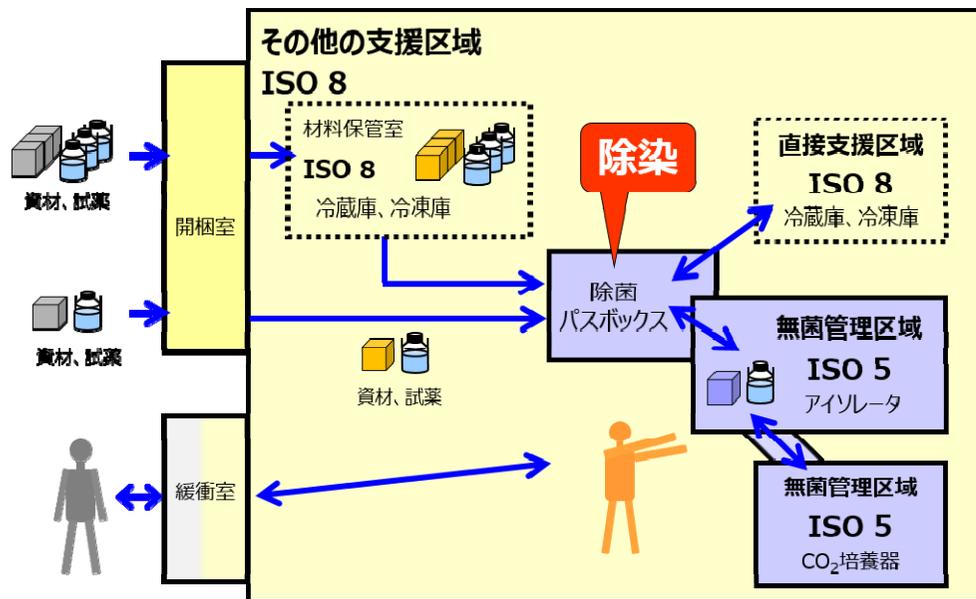
工程内モニタリング + 工程間チェンジオーバー

- 1つの無菌空間で複数検体の同時作業を禁止
- 作業毎にミスト(飛沫)が付着する可能性対象を排除
- 清掃(除染・消毒)手順の確定と検証の実施
- 最終製品は、原則として全数検査とする



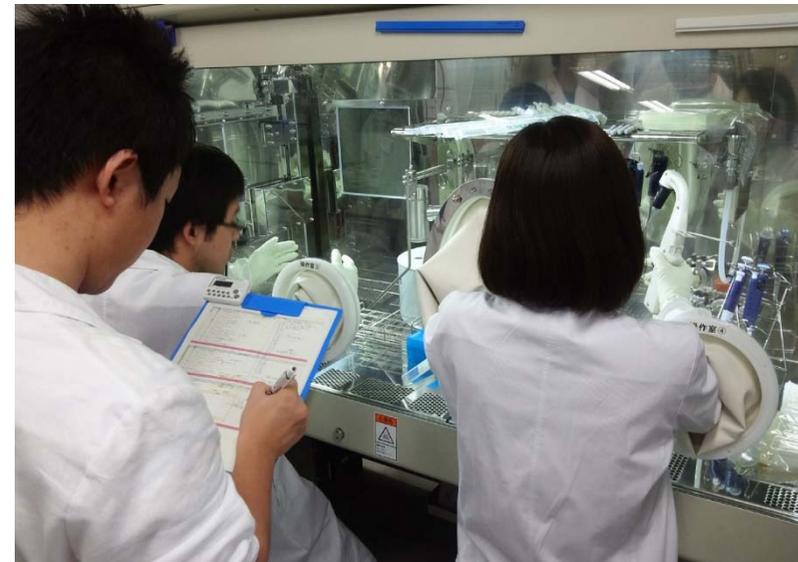
# アイソレータの技術について

アイソレータ：  
筐体密閉型設備



利点：

- ・ 高い防汚能力
- ・ ISO 7の部屋を省略可能



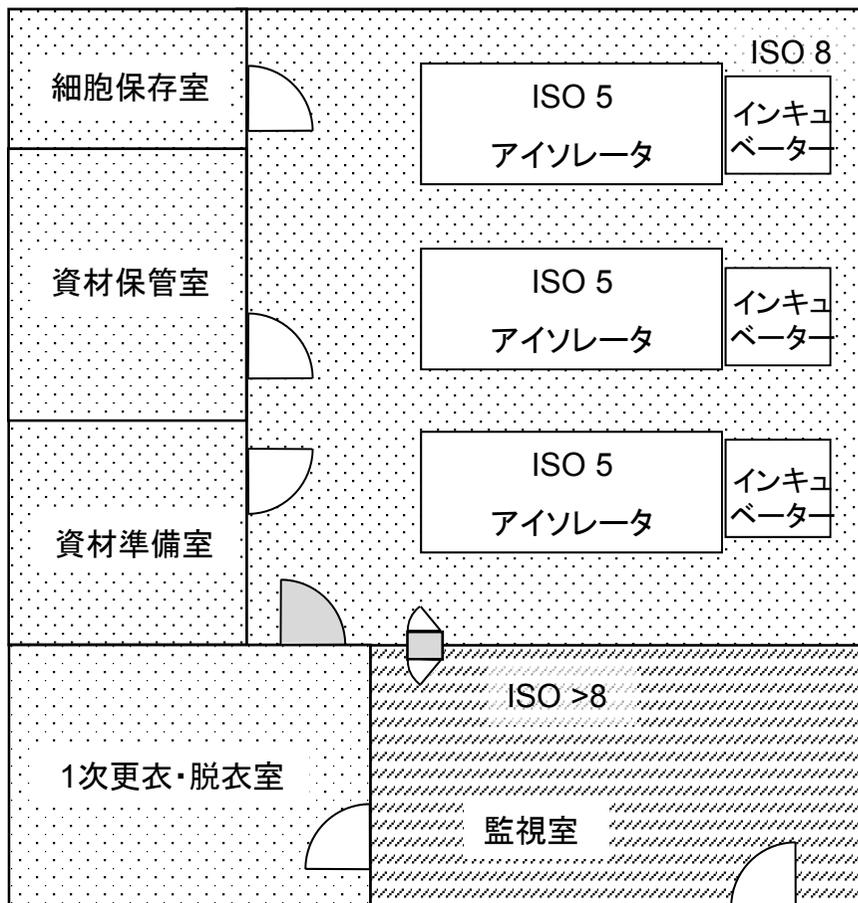
課題：

- ・ 熟練を要する細胞操作について  
グローブ介した手順で標準化が必要
- ・ 高度に動きが制限され、特に、  
横方向の物品移送に時間がかかる

(安全キャビネット作業とは、同じ手作業であるが、異なる操作手順の標準化が求められる)



# アイソレータを採用した細胞培養加工施設の典型例



# アイソレータ作業における作業性の向上について

## 除染インターフェイスによる工程間接続による無菌操作の展開



接続インターフェイスを介し  
無菌のモジュール同士を連結



接続インターフェイスを除染し  
モジュール間のドアを開放



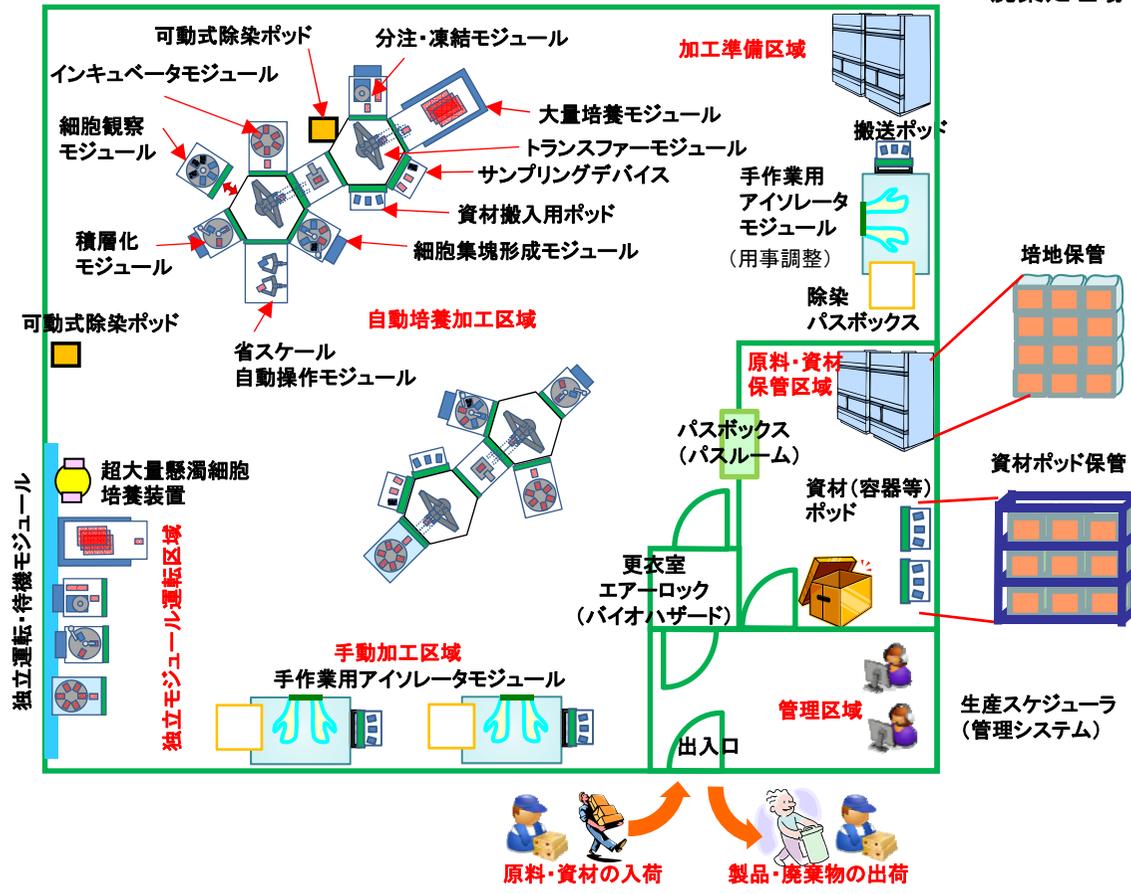
異なる検体間にて無菌的に  
モジュールを共有することが可能

# 基本概念：細胞加工施設の将来像

# フレキシブルモジュラープラットフォーム (fMP)



- ・無菌環境の維持 (雑菌汚染防止)
- ・検体独立性維持 (交差汚染防止, 混同防止)
- ・封じ込め (拡散防止)
- ・日常管理維持 (除染および拭き上げの頻度)



- 筐体密閉型培養装置**
- 手動操作モジュール
  - 自動操作モジュール
  - インキュベータモジュール
  - 細胞観察モジュール
  - 分注・凍結モジュール
  - 集塊形成モジュール
  - シート形成モジュール
  - 細胞単離モジュール
  - 細胞洗浄濃縮モジュール
  - 分離精製モジュール
- つなぐ技術**
- トランスファーモジュール
  - 搬送ポッド
  - 除染ポッド
  - サンプリングデバイス
  - スケジューラ
  - パスボックス

- 容器密閉型培養装置**
- バッグ平面培養装置 (<1L)
  - 超大量平面培養装置 (<4L)
  - 大量懸濁培養装置 (<2L)
  - 超大量懸濁培養装置 (<100L)
- 手・自変換モジュール
  - 資材導入ポッド
  - 液移送デバイス
  - モジュール接続口
  - シミュレータ



## 今後議論してほしい項目

### 1. 細胞培養加工施設における環境モニタリングの在り方

大口の生産を主体とする無菌製剤製造とは違った基準が細胞製造をするうえで必要であると考えられます。

### 2. 手動から自動操作への展開における操作の互換性のとり方

手動操作を自動化するにあたっては、製品の同等性評価が要求されます。しかし、細胞製品の場合、細胞の同等性の定義設定が困難であることが予想されます。そこで、同等性を操作の互換性と考え、操作の互換性を証明する手法構築が、今後、自動化の促進につながると思います。

### 3. 細胞培養加工作業におけるチェンジオーバーの考えかた

ある細胞を使い、その後異なる細胞を使用する際に、装置の消毒や再更衣などが要求されます。その基準は、リスクに応じて交差汚染防止や無菌環境維持を鑑み決定することが重要となります。

### 4. 再生医療等製品製造におけるバリデーション、ベリフィケーション、シミュレーションの定義・目的・意義について

無菌製剤製造で培ってきた種々の言葉の定義が再生医療製品の製造にはそぐわないことが多く存在します。これらの言葉の定義等を確認して、その定義に伴った製造が必要かと存じます。

### 5. 無菌検査の意義

採取部位や治療対象によって、適宜状況が変化しますが、患者から採取した細胞・組織には、内在性の菌が存在している可能性があります。自家細胞培養移植の際には、現状では、すべての細胞製品に対して、現状の技術では、内因性・外因性区別せず無菌性の担保が必要となります。製造の観点からは、内因性へも対応した無菌性担保については、内因性菌由来のコンタミネーション発生リスクなど、企業側に製品に対する大きな逸脱リスクを負ったこととなります。本リスクを鑑みた製造費用の算出する考え方が今後必要ではないかと思えます。

