

第8回細胞組織加工製品専門部会

日時 平成25年12月24日(火)

18:00～

場所 PMDA会議室1～5(6階)

<開会>

○中畑部会長 定刻となりましたので、第八回細胞組織加工製品専門部会を開催します。今日はお忙しい中、また、だいぶ寒くなってきましたけれども、多数御出席いただきましてありがとうございます。まずは、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いいたします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況を御説明する前に、お詫びでございますけれども、本日、都合によりまして内海本部長は欠席させていただいております。申し訳ございませんが、よろしくをお願いいたします。

委員の出席状況ですが、14名の委員のうち9名の先生に御出席いただいております。また、佐藤陽治臨時委員にも御出席いただいております。科学委員会、いわゆる親委員会のほうからは入村委員、山本照子委員にも御出席いただいております。さらに本日、外部の有識者といたしまして、公益財団法人先端医療振興財団再生医療実現拠点ネットワークプログラム開発支援室室長の松山晃文先生にお越しいただいております。松山先生には、本日、話題提供をお願いし議論にも御参加いただきたいと思っています。

次に配付資料の確認をさせていただきます。座席表、取扱区分表、議事次第、資料目録があります。その後、資料1として16ページか

ら成る資料ですが、松山先生からのプレゼンの資料です。資料 2-1、資料 2-2、それぞれ 16 ページ、13 ページから成る資料ですが、これはいずれも森尾先生のプレゼン資料です。参考資料 1 として、前回の親委員会で提示した資料の抜粋、「第 2 期科学委員会のあり方について」という資料です。

先ほど森尾先生の資料が 2 つあると申し上げましたが、資料 2-1 は、いわゆる非公表情報が入っていますので、こちらについては取扱区分上【厳重注意】ということで、表紙の右上に氏名を書く記名欄がありますので、こちらに御記名いただき、会議終了時に回収させていただきたいと思っています。資料 2-2 は非公表資料を除いた資料ですので、2-2 のほうはお持ち帰りいただいて結構です。なお、実際にプレゼンをいただくときには、この 2-1 にも入っていない、映写だけしか許されていない資料もありますので、プレゼンには一部、その資料も入っていることを留意いただきながら、御覧いただければと思っています。資料については以上です。不足等がございましたら事務局までお願いいたします。よろしいですか。以上です。

○中畑部会長 よろしいでしょうか。本専門部会で取りまとめた「iPS 細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ」については、8 月 20 日開催の第 4 回親委員会で承認され、科学委員会として PMDA に提出されています。もう既にホームページにも出て

いますので御覧いただきたいと思います。御検討いただきましてありがとうございます。その後、当専門部会の間隔が少し開いてしましまして申し訳ありませんでした。審査等改革本部から何かございますか。

○矢守副本部長 今日、本部長の内海が欠席ですので、副本部長の私から一言、御挨拶させていただきます。

先生方、今日はお寒い中、また年末のお忙しい時期に誠にありがとうございます。今、中畑部会長からお話がありましたように、8月20日に、造腫瘍性のレポートを認めていただくことができました。これは科学委員会として1番目の成果になります。誠にありがとうございます。折角議論が盛り上がったところで、今回まで4か月間ほど開催のブランクがありましたことを一言お詫び申し上げ、本日、また活発な御議論をいただけますよう、お願いいたします。簡単ですが御挨拶とさせていただきます。

<議題1：CPC (Cell Processing Center) について>

○中畑部会長 ありがとうございます。それでは本日の専門部会ですが、次のテーマとして以前から話題に挙がっていました、CPC (Cell Processing Center) に関する議論を行いたいと思います。本日は、以前も御出席いただきました先端医療振興財団の松山先生にお出でいただきました。

5月15日の第6回本専門部会で話題提供いただきましたが、そのときはちょっと違う視点からプレゼンしていただきました。松山先生と森尾委員から、それぞれ15分程度話題提供いただきたいと思います。各々のプレゼンの後に質疑の時間を取りまして、最後に自由討論という形で進めたいと思います。それでは、最初に松山先生、よろしくお願いいたします。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 先端医療振興財団の松山でございます。

本日はお招きいただきましてありがとうございます。本日、まとめた内容はほとんど局方に則っていますので、品質管理の方々には当然分かっていることでございます。恥ずかしながら話をさせていただこうと思います。

本日、細胞調製施設、CPCの構造設備についてというお話ですが、基本的な考え方として、バクテリア、ウイルス等を持ち込まない、拡散させない、増加させない、これは非常に重要なことで当然ですが、細胞の場合は、その後滅菌できないということが非常に大事です。もともと細胞がありますから、しっかりとクロスオーバーのときに、その細胞たちを殺すことができるということ。それから、カビやバクテリアのコンタミのトラブルが結構あって、そのときにどう対処するのか。対処できないのであれば機器を捨てざるを得ないというのが現実の問題ですから、そこも含めてお話をさせていただこうと思います。

まず、1.細胞調製施設に必要な作業区分と清浄度です。2行目の後ろからですが、「清浄度の高い作業室から、低い作業室への気流の流れを確保する事により、コンタミの危険性を減少することが出来る」。これは当然のことですが、例えばグレードAと言われている所がいきなりグレードDになると、実はあまりよくないと考えています。グレードというのは一つ一つ段階を落とす形で接するべきだと思っています。これは、例えばグレードA、グレードB、このところに、10万とか1万とかありますけれども、そのところでコンタミするリスクを、例えば1%に減らせるのであれば、もう1つのハードルでもう1回1%に減らせる。ということは、 $1\% \times 1\%$ ということでコンタミのリスクは圧倒的に小さくすることができるわけですから、あくまでもグレードA、B、Cと並べるといえるのは、いかにしてコンタミのリスクを低減させていくかということで、いきなりAが実はDの中にあるというのは、若干、リスクがあるのではないかと私は考えています。

ただ、一方で過剰な設定というのは、施設のランニングコストや設備に非常にコストがかかるので、用途に応じた適切な清浄度を設定する必要があります。この部分は、前半はハードで、ハードの大前提というものはきちりと書いて、でもこういうソフトがあるのだったら、このような対処法がありますよという切り換えの仕方がありますから、ソフトの部分は森尾先生にお話していただくということで、私は前座

ということです。

これも皆さんよく御存じですが、EU-GMP で考えますと、非作業時と作業時、JP と FDA に関しては、作業時はないのですけれども、非作業時で、いわゆる昔、クラス 100と言われていたもの、1立方フィート当たり 100 個のパーティクル、これがグレード A で 3,500 ぐらいです。このような形でグレード A、B、C、D という形になっています。

右側のほうには浮遊菌と落下菌というのがあって、ここでお気付きになると思いますがウイルスがない。本来、コンタミの場合、確かに菌のことは非常に大事なのですが、ウイルスがないことにお気付きになると思いますが、実際、なぜパーティクルをカウントしなければいけないかという、パーティクルの表面に実はウイルスが付着する形で拡散していくと考えると、なぜパーティクルが大事なのかは御理解いただけるだろうと思います。この部分は、パーティクルを何で測定しないといけないのか、無意味ではないかとおっしゃる先生が多いですが、そうではなく、パーティクルの上にウイルスが乗ることによって感染が伝播している、そういうリスクがあるということで御理解いただくのが一番いいと思います。

次に、2. 汚染機会を減少させる建材及び構造です。当然、天井や壁をどんな素材でつくるか。この部分は石膏ボードとか塩ビなどいろいろありますが、消毒、いわゆる滅菌できなければいけないということ

です。現状ではエタノールを使ったりグルタールを使ったり、過酢酸あるいは過酸化水素水を使いますが、酸系の滅菌の場合は結構錆びるのです。錆びると、その部分に実は孢子、芽胞がくっついたりするリスクがあって、この部分は拭上げられるようなものを使うべきではないかと思っています。

一方、アイソレータのような中に入るもの場合は、どこまで拭上げをするか。ステンレスでもいいのではないかという議論はあります。当然、それは拭上げができて、しっかりと滅菌ができるのであれば可能だと思います。この頃、 H_2O_2 を使うパターンが非常に多くなっていて、製薬業界の中でも H_2O_2 による滅菌、殺菌は非常に増えていると伺っていますが、あくまでもガスとミストのどちらで滅菌をかけているのか。ガスだったら十分だと思いますが、ミストだと十二分に噴霧しておかないと表面で斑になってしまうということがあります。実際、エタノールを振った後に安キャビのところで白いぼつぼつが残るというのを経験されると思います。これが乾燥した後、拭上げていないと、実は巻き上がってパーティクルカウントは確実に上がります。我々はそういう経験があります。本質かどうか分からないですが、もしパーティクルカウントをしっかりするというのであれば、しっかり拭上げをすべきではないかと思っています。

実際、CPC の部分です。これは前川平先生に教えていただいたので

すが、直角だとなかなか拭上もできないし滅菌できない。掃除ができるような構造でU字型、このように工夫することによって、当然、落ちた菌をクリアにすることができる。ですから、アイソレータや安キヤビを見ていても、大体、端のほうは、今、U字型になっている機器が非常に多くて、そのところは皆さん、工夫されているというのが私の思いです。

蛍光灯に関しては、実際、グレードAの所に入った場合には、これが障害を起こすことはあまりないのですが、埋込型と直付型で、当然、こっちのほうがコストが高くてこっちが安いというのがあるのと、埋込型にすると穴を非常に大きく開けるので、エアリークのリスクが高くなるのです。この場合は上に付けるだけなので穴を2か所開けるだけです。エアリークのリスクをあまり考えなくていいので我々はこちらのほうを採用していますが、パーティクルは上がっていません。実際、蛍光灯に関しては作業環境のほうで、構造設備というより労務管理のほうが大事で、労務するときには机の上が800ルクス以上なければいけないというのが、労働安全衛生法で決まっていますから、そちらのほうの対応になるかなと思っています。

点検口や電源コンセントというのも、結構、ここからパーティクルが上がってきたり、ここからカビが入って来ることがあります。電源コンセントの所をしっかりとっておかないと、そこがつうつうになって

エアリークの原因になっていることがよくあります。この部分は点検口もそうですが、かなりきっちりとエアタイトにしなければいけないということで我々もかなり苦労した経験があります。それと、CPC に関しては今まであまり厳しく言われていなかったのですが、消防設備で、火災報知機がこの頃かなり厳しく言われるようになってきています。これを開けるとそこからかなりエアリークして後で困ることがあるので、消防設備を入れるときに、最初から設計に入れていただければいいだろうと思います。おそらくこれから申請される CPC の場合、消防設備のことは念頭に入れなければいけない時代になってきていると思います。

3. 人と物の動線、この部分は若干ソフトになるのですが、結構大事だと思っています。当然、人は一方方向で行きます。人と物は必ず動線を分けなければいけない。これは当然のことで、物に付いているゴミを人が服に付けて持ち込むパターンが結構あるのです。ですから、人はきっちりと着替えますが、物を移動するときには人が持ち込むのではなく、動かさないのはここで分けてあげないと、かなりいろいろ持込みがあります。特にこの頃、CPC の中に段ボールを持ち込む方はいないですが、段ボールには粉茶立虫とか虫が多いのです。ですから、必ず外の準備室で封を開けて、段ボールや紙類を確実に外して中に持ち込みます。

人の動線は一方方向と言いましたが、これは実際に我々が造ったミニ CPC ですけれども、人の動線は基本的に横方向にしか動かないようにデザインしています。あまり一定方向の気流の流れを阻害しないように、横方向の動きだけという形にしています。当然、安キャビとか物を置く所も非常に大事なのですが、風が流れ出す所、吸込口、流れ込む所に清潔度の重要なものを置いて、吸入口の一番汚なそうな所に遠心機を置いたり、かなり工夫をすると一番いいのではないかと思います。

先ほどの物のパスルームですが、ここに、多分医科歯科もされていると思いますけれども、ビニールテープを貼ります。ビニールテープがないとどこまで足を踏み込んだかよく分からないので、ビニールテープを踏み込んで、こちらは外の人、こちらは中の人という形でやります。それに両方ともドアが同時に開かないような工夫も必要だと思っています。

もっともっときれいな所に物を持ち込むときには、実際、パスボックスを使うことになると思います。パスボックスもできれば2つ必要だろうと思います。上段のほうは清潔なもの、要するに中に入れる場合というのがパスボックスの上のほうで、中から外に出す場合は下のパスボックスを使う形です。パスボックスの中に UV ランプを入れることが多いのですが、経験上、あまり役に立ちません。なぜかと言う

と、上はグルタールやエタノールで拭くのですが、下のほうは拭き残しが多くて、拭き残しの所は UV が当たらないのです。だから経験的にこの部分は教育しかない。森尾先生のところで教育の話が出てきますが、結局、教育をしないと、どんなにいいハードであっても機能しないし、ソフトが非常に大事だということになると思います。

4. 環境モニタリングと防虫防鼠です。①の環境モニタリングを行うにあたり、各細胞調製施設が測定ポイントの設定をどのような根拠で設定したのかが非常に重要です。我々研究者サイドから言うと、このCPCは使えますかという形で品管部に構造を聞きに行ったりしますが、実はオールマイティなCPCは、多分ないのだと思います。造るときに、培養しないCPCがもしあるのであれば、培養しないなりのCPCは当然あるし、培養するのだったら培養するためのCPCというものもあるだろうと。ですから、少なくともCPCの設計の段階から何を造るのかをイメージして、このCPCは例えば半年間培養するCPCだとか、そういうことを念頭に置いて設計し、それに基づいた形でモニタリング、バリデーションのマスタープランを立てていくことになると思います。

環境モニタリング測定ポイントは非常に大事で、この部分がかなりノウハウだと思います。これをやるために何日間か実際にエタノールなどの拭上げを行わずに、我々の場合、細胞の調製作業を行った後に、各作業室を30 cmとか50 cmの碁盤の目に区切り、その交点で落下菌、

付着菌とパーティクルを全部測定します。この作業はかなり大事だと思っています。

これを残しておくことによって、こんなことが起こります。実際に我々の使っている CPC ですが、ナンバーが書いてあるのは、菌がこれだけ出たというわけではなくポイントの数です。4×8 メートルの小さな CPC ですが、測定ポイントは 120 ポイントを測定しています。四角の部分は床面で付着菌と落下菌を見ています。三角形は側面ですが、我々がいろいろやったところ、一番汚なくなるのは腰の所です。上から下まで付着菌を見ると、何か物が当たるのは大体腰の所です。私たちが細胞とかを扱ったり物を入れるときに、自分の目より上にあるときは結構気を付けるのですが、腰の所で何となく触わってしまったりすることがある。そうすると、腰の部分でやってあげれば大体いいだろうというノウハウが出てきます。実際、ここから物を入れてパスルームでここに入り、着衣室からここに CPC の作業室があるのですが、一番汚なくなる場所で、検出箇所が多いと言っても全部 1 回か 2 回くらいしか出ていない。要するに、ここの部分は外から持ち込む部分ですから菌が出やすい。

これはドアノブで案外出ます。完全に手をエタノールで滅菌したつもりでも案外出ます。ここの部分は、ここにドアノブがあるので多分手が触れるのだろうと。としたら、SOP の中で教育で PDCA サイクル

を回し、ここの部分は触わないように、立ち位置をもうちょっとこっち側にずらして入ってくださいと教育できます。着衣室の所も当然入る所の部分と、入った直後のこの部分で無塵衣を着ますから、結構、この部分を靴で蹴ったりしている所があるみたいで、ここら辺の所でよく出ます。このCPCの中でも、グレードAと言われている所はほぼ出ない。このような形で、どこら辺を重点的にやればいいのかも分かるということです。

次は防虫防鼠対策です。後半部分でクラス 10 万のエリアまで全部捕虫トラップを用意すべきであろうと思います。私たちは毎月やっていますが、春夏秋冬で出て来る虫が違います。1 回だけ粉茶立虫が 6 月に出て、蚊が 8 月に出ました。粉茶立虫を持ち込んだのは紙だろうと思います。蚊は人が連れて入ったのだろうという結論になっています。春夏秋冬によって捕獲される昆虫が違い、それによって滅菌の仕方や、どこら辺に殺虫剤を撒くかというプランを我々としては立てているところです。

実際、これが捕虫のトラップとライトトラップです。当然、ゴキブリホイホイみたいに餌を入れると中に連れ込んでしまうので、そんなことはしませんが、この部分を粉茶立虫などが這って来るかどうか。粉茶立虫は芽胞やカビを食べるので、粉茶立虫がいるということは中にカビが蔓延しているということです。実際、菌が落ちて来た場合は

クリアして、その後きれいに使えるのですが、CPCの中でカビが1回生えると、そのCPCはほぼ使えないというのが我々の判断です。我々が今まで使ったCPCの中で、なぜか借り上げたときからカビが生えた所があったのです。そこの所をグルタールやホルマリンでかなり強烈に燻蒸したのですが、カビがどうしても出てきます。それはもともとあったのか、安キャビの中でカビがあったからなのか分かりませんが、1回出てしまうと、CPCの構造自身もかなり変えないと本当はいけないのかもしれない。どこにいるのか分からないですが、なぜかカビは完全には消えないというのが我々の経験です。今、使っているCPCは新しいCPCなので、まだカビは出ていないのでほっとしています。

防虫対策の基本項目としては、当然、特定の昆虫を対象とするのではなく全ての昆虫を対象とするということと、全部殺せるわけがないので優先順位を立てるといふことかと思えます。

密閉化は当然大事ですし、案外、我々の頭の中で抜けているのが排水口の水のトラップです。ここからハエが入って来たりすることが知られています。薬局構造基準の中では必ず排水口を設けなさいとなっていますから、ここは避けられないので、これを設置する場合には水封のトラップは必ず必要になります。

侵入の防止では、出入り口の所でガラス面に防虫フィルムをしっかりと貼っていただくことが大事です。黄色の蛍光灯の場合、虫は光だと

感じないと走光性がなくなりますから、窓の場合はこういうフィルムを貼ります。実際にこれですが、白熱灯を 100 としたときの走光性はブラックライトで 1,300 です。これで虫は大体集まって死にますが、この黄色の場合には 8 という形でかなり虫は寄って来なくなるので、当然、CPC を造るときは、こういうものを貼って虫が入って行かないような作業をします。

防鼠対策に関して一番大事なものは、要は電源の喪失です。1 回、エアコンなどが落ちてしまうとブレークになって使いものになりません。実際、ネズミが電源を食って、福島第一原発でポンプが止まったという話がありましたが、そこら辺のことを考えると防鼠というのは大事です。ただ、防鼠で大事なものは、我々は作業場単位で行いますけれども、建物単位あるいは製造の施設単位で行わなければ、ほぼ意味がないということです。

大学の場合はネズミが逃げるわけではないのですが、都会の場合はドブネズミが結構多く、かじられることが多いので要注意ということです。未だにこんなネズミ捕りを売っているのかなと思います。小さい頃に家で見た記憶があります。こういうネズミ捕りでしっかりトラップをかけると。それでも駄目な場合にはネズミの嫌がる超音波の音を出したりして、クリティカルな電源装置の所は我々もこの設定をしています。

ここから、5. 封じ込めを考慮した気流計画になります。実際、これは推奨という形になろうかと思えます。このように厚生労働省の無菌基準があって、グレード A の部分というのは一方向気流になっています。WHO-GMP や EU-GMP の Annex では層流になっているのですが、おそらく再生医療で層流というのは現実的には無理なのではないかと思っているところがあって、安全キャビネットも一方向気流ですから、向こう側からこちら側に一方向に吹いて行く形で、グレード A を確保していくということだろうと思えます。

同じ清浄度区域の部屋の中でも、発塵を伴う作業や、汚染物質やミストが飛散しないように、適切な気流方向や差圧を設定する必要があります。安キャビは案外パーティクルは出ないのですが、例えば遠心機は回すだけでかなりパーティクルが出るのです。そこからミストが出たりもします。当然、中は 4℃ とかに冷やしますから結露します。結露したときに遠心機を回すと結構ミストが出ます。機械によってもかなりキャラクターがあって、例えばある特定の企業は、前面の所がパーティクルが非常にしやすいとか、B という会社は後ろ側がしやすいとか、どうも会社によっても機器によってもキャラクターが違うようなので、我々は 1 つの会社のある機種に決めて、以後、それから動かさないという形の方針でやっています。

気流に関しては、ここに書いていますが、さくさくとやっていただ

ければいいでしょう。層流は日本の基準では記載がないし FDA の基準でもないので、一方交流をやればいいたろうと。当然、無菌で何か抗体製剤などを封入するときは、上から下まで完全な層流がないといけないのかもしれないですが、CPC の中とか、あるいはアイソレータもそうですけれども、操作するときは一方向流で、層流というのは現実的には無理だろうと思っています。

この処理室は、グレード A の区域として安キャビが設置されていますが、吹出口面積を広くし、吹出風速を抑える。狭い所から入れると中で乱流になってしまい、むしろパーティクルを回してしまうので、これをできるだけ大きくすることと、当然、吸込口も発塵源です。先ほど言いましたが、一番大きな発塵源は遠心機ですから、遠心機をこの排気口に置く。そういうイメージをしていただければいいたろうと思います。

フィルターに関しては、プレフィルター、中性能フィルター、高性能フィルター、最終フィルターとして HEPA フィルター、今は ULPA というフィルターがありますが、こういうものもあります。これは日本のどこで使っても同じだと皆さんは思われるのですが、九州だと、プレフィルター、中性能フィルター、高性能フィルターの寿命が短いので知られています。これは多分黄砂だと言われています。この頃は PM2.5 の話もあるので、もしかしたら中性能フィルターや高性能フィ

ルターの寿命は短くなるかもしれない。このフィルターは水分には結構強いのですが、脂ぎったようなパーティクルに非常に弱くて、すぐ目詰りを起こします。今、我々は神戸にいますが、神戸の西側に工場地帯があるので比較的大阪北部に比べると、ここら辺のフィルターの目詰りが早いと言われています。そう考えると、北海道や長野で造れば一番いいのではないかという話があるのですが、寒い所だと暖房の費用がかかるので、そこのところはコストパフォーマンスをお考えいただくこととなります。

これは HEPA フィルターです。皆さんは HEPA フィルターを一番よく使っているのは、実は安全キャビネットで細胞培養すると思いますが、あそこにも HEPA フィルターが付いています。グレード A に入った、HEPA フィルターの入っている安キャビに関しては、HEPA フィルターの寿命は経験的に 4~5 年ぐらいです。一方、通常の実験室でルーチンに使う場合、神戸の私たちのラボの場合、1 年半で HEPA フィルターを交換しないと目詰りを起こします。結構、寿命が短い。大阪大学にいたときに比べると寿命が短いなという感覚があります。場所によってどのタイミングでやるのか。年間予算もありますから、どのタイミングで HEPA フィルターを変えていくかも、今、申し上げたようにグレード A だったら大体 4~5 年、普通のラボだったら大体 2 年ぐらいという形で、予定を組めばよろしいと思います。

6. 空調設備と細胞調製施設の環境に及ぼす影響ですが、これだけありますという話です。ここはお読みいただければいいと思います。

中畑先生から言われた、7. 細胞調製施設で使用される製造機器類とその性能評価ですが、これも非常に難しいです。以下のものがあるということですが、我々としてはパーティクル側があるので、遠心機、滅菌器、オートクレーブなどに関しては、かなり重点的に発塵の状況をチェックしないとイケないだろうと。インキュベーターに関してもできるだけきれいな所に置いてあげることが大事だと思います。

ここで問題なのは、特にインキュベーターに関して、一度カビてしまうとほぼ使えません。実際、私どもが知っている企業で、非常に小さい 20L ぐらいのものを大量に買う所があるのですが、カビてカビてカビて 3 回全部買い直した会社があります。カビに関しては締めた後、10 分間、UV で空気を滅菌するというのがあるのですが、あまり効くという感覚がありません。それで我々はオートクレーブできる、乾熱滅菌できるタイプのものに全部スイッチして、今のところカビも起こっていません。そう考えると、CO₂ インキュベーターでバクテリアの場合は案外コンタミを起こさないのです。ところがマイコプラズマの場合、我々は経験がないのですが、マイコプラズマの場合とカビの場合、特に芽胞というのは結構強いですから、芽胞が出てしまったらインキュベーターは全部捨てないといけない。ですから、現在、アイソ

レータの中でも CO₂ インキュベーターを接続するタイプがありますが、その接続したときにもカビが出たのであれば、おそらくアイソレータは廃棄しないと現実的には厳しいのではないかと私は思っています。あるいは廃棄しないのであれば、その部分はカビが入っても大丈夫だと、ワーストケースで孢子が出ていないことを検定（バリデーショ）ン）しなければ、クリニカルあるいは薬事で使ってはいけないと思います。これは私の思いです。

バリデーショ）ンマスタープランのことですが、これは年間でどう立てていくのかということで、結構、建物によって全館停電というのがあります。必ず全館停電して、このときは電気がいいか、あるいは消防訓練で人が入って火災報知器がちゃんと機能しているかというのがある。大体、それが10月とか11月とか、いつ頃というのが決まっていますから、それに合わせて年間のバリデーショ）ンマスタープランを立てていただくと、非常にいいのではないかと思っています。

最後に水ですが、正直申し上げます。CPC の中で浄水施設を造るのはほぼ無意味だと思います。理由は、1台が非常にスペースをとります。この部屋の半分ぐらいはスペースをとりますし、毎朝、中をフラッシングしたり、実際に蛇口の所で落ちてきた水に菌がないか検査しなければいけなくて、1人か2人を確実に張り付けなければいけない。機器自身も何億というお金が蒸留水の場合はしますし、その蒸留水で

も正直なところ、内分泌攪乱物質と言われているものが、逆浸透膜ですから完全には取れない。hydrophobicなものに関してはトランスが残ってしまうというのがありますので、我々はお勧めしていません。

では、自分たちはどうしているかという、いろいろ経験しましたが、注射用蒸留水と言ったほうがいいでしょうか。注射用蒸留水が、1本、大体350円ぐらいです。薬価ですから非常にコストが安いので、それを使わせていただいています。加えて大量に水を出す場合、廃液をどうするかという議論があります。神戸の場合、廃液は原則捨てられません。その中に実は劇毒物が入っているのですが、皆さんは気付かずに捨てている。それは法に違反しているので、我々は全て固化して焼却処分をしています。そういう形で実際の構造施策でなく、そのほかの法令なども遵守するためには、特に水に関しては湯水のように使うのではなく最低限にして、できるだけ捨てなくて済むことを考え、我々は蒸留水を買う形で対応をとっています。そのほうが圧倒的にコストが安いということです。

このような苦勞もありつつ、ハードの話をメインでさせていただきました。ソフトに関しては、日本でほぼ最初にCPCを造り、日本で最先端のソフトをしておられる森尾先生に、あとは譲ろうと思っています。ありがとうございました。

○中畑部会長 先生、非常に詳しくありがとうございました。それでは御質問をい

ただきたいと思います。非常に広範にわたって重要な点をいろいろ述べていただきました。

1つ、圧差の一番高いところが、細胞にとっては一番リスクが低い場所という形で、圧差をかなり段階的に付けていくことが非常に重要だということ。CPCを設計するときから私もよく言われたのですが、圧の気流の流れを必ず計算し、それと人の動線と物の動線をしっかり設計して、圧差をそこに作らなければいけないとよく指摘されました。あと、パーティクルを測定することの意味とか、ウイルスチェック等も兼ねていることを非常に明解に教えていただきました。

2番目の施設を消毒する方法ですが、先ほどガスの H_2O_2 を使って施設全体を消毒するのと、あとミストで噴霧して消毒する。ガスのほうが全体に行き渡っていいということですが、それはガスでうまくいかないようなCPCの中における機械とか設備など、その辺はどうなのでしょう。全てガスで行き届くのでしょうか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 実際、CPCで物を置いたときに、隙間の部分までミストは行かないのです。ミストの場合は斜めに入っていくので、直角の構造、例えば箱を直角で下に足があった場合、裏まで行かないのです。ガスの場合にはそこは均一になるという大前提で、我々、試験をしているわけではないのですが、ガスのほうがより良く滅菌できるのではないかと考えています。その後、そこはミストでも

しっかりとバリデーションして、ミストでも大丈夫だということが保証できたらいいわけで、そこはソフトで対応できると思います。

○岡野副部長 CPC の実際に培養する所とクオリティコントロールする所が、結構、隣接している所もあろうかと思いますが、そこら辺の配置について何かアドバイスはございますか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 そこは空調が分かれていることが大前提だと思います。空調が1つでは駄目で、これは確か構造基準の法令があるはずですので、それに則って分けていただけたらと思います。私たちは実は部屋を分けて取ります。というのは、実際、スペースが確保できなかったところもあるのですが、一旦、廊下に出て別の部屋に品管室を設け、それもちゃんと外から空気を入れて外に出すという形で、確実に CPC とは空気が混じらないように工夫をしています。

○榛村委員 先般、先生に御相談した結果、同じフロアあるいは同じ建物に動物を入れる、入れないということに関して、今日、お話がなかったのですが、今後、それはレギュレーション的にどうなるのでしょうか。慶應としても8階全部アニマルフリーにするために、いろいろな人たちに移動してもらったりしたのですが、その辺はどうでしょう。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 現実のところ動物を、例えば製薬企業が同じ部屋に入れることはあり得ない。想定されていないので、当然、法令はないのだらうと思います。本日、ネズミに関しては電気のほう

ですね、空調設備のほうの破壊をメインにしましたが、実際、SPF というのは特異的な 8 種類の pathogen がフリーなだけで、残りの菌やウイルスは否定されていないのです。結構、それが人の服に付いたりするのと、エレベータで行き来するときに結構持ち込むことがある。そう考えると、できれば避けたほうがいいのではないか。ただ、今後、そのところは法令でできていくのか、そうではなくソフトとして対応していくのかというのは、この科学委員会の中で御議論していただければ一番いいのではないかと思います。特に製造販売のときではなく、フェーズ I に入るようなところというのはアカデミアで行われることが多くて、アカデミアの場合、製販まで見据えた製造施設が造れるかということ、現実的に無理ではないかというところがある。そう考えると、そこはむしろソフトで対応するという考え方もあって、いいお知恵があれば是非とも、ここにいらっしゃる先生方の中でお考えいただければ有り難いと思います。

○中畑部会長 原材料を CPC の中に持ち込むときに、特に段ボールのような紙のものを外だけ拭いて持ち込むことは絶対あっては駄目だと。特に紙に付着していろいろな物が持ち込まれるということで、できれば CPC の環境はペーパーレスにしたほうがいいと。ペーパーには埃やいろいろなものが付きますから、全てペーパーレスにするのが理想ではないかと思いますが、その辺について何か一定の考え方はございますか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏　そこは、今、もしかしたらトレンドは全部 PC で管理していく流れかもしれませんが、一方、PC で管理しようと思うとコンピュータのバリデーション、ソフトのバリデーションもあって、べらぼうなお金がかかります。我々は無塵紙と言ってパーティクルが出ない紙を購入し、それをオートクレーブにかけて持ち込んでいます。さすがに無塵の紙の場合、そこに菌が付着していることはほとんどないのですが、もしものことが当然ありますので、我々はそのように対応しています。ですから、記録書とかはオートクレーブをやっているとバリバリになるので、お見せするとき恥ずかしいのですが、そのように対応しています。

○櫻井品質管理部長　先生の所で、環境モニタリングとか防虫防鼠に積極的に取り組んでいただいて、非常に参考になったと思います。あとの森尾先生の話にもつながる話かなと思うのですが、リスクベースの考え方で測定ポイントなどを、ある一定の根拠を持って省略することもあり得ると思います。6 ページに、付着菌の測定ポイントの設定の一例ということで、施設内 120 ポイントですか、かなりやられているなという感じがしたのですが、これを現在も全てやっていらっしゃるのか。ここで赤マルが付いているワーストケースに絞って定点としてやっているのか、そういうところはいかがでしょうか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏　これは実際に何回かやったのですが、

出る所はここしか出ない。今後、ワーストケースで出る部分だけを集中的に見ることにより、そのほかの部分のクオリティを上げていくというストラテジーを取ろうと思います。全部これをやると安心してしまふのです。これだけやればいいと。そうでなく、改善、改良するためにここを重点的にやるということと、これに関連して、もしかしたらプラスアルファで何かしなければいけないものが出てきたら、そちらのほうに注力すべきだと思っていますから、個数が多い所を重点的に今のところ見ています。人の動線から見てもこの部分をやれば十分だと思います。

○中畑部会長 この図だと、人の動線はどうなっていますか。これは黄色の所から入るのですか。人の動線というのかよく分からない。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 こちらから入って来るので。下からこう入って来るのです。物の動線がこの横で全部出していないのですが、人はここから入って来て、ここの着衣室でここに入ります。

○中畑部会長 そこで着替えて。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 ここで、こう着替えて。

○中畑部会長 本体は左側にある。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 ここにあります。この部分は準備室で、ここにも人が1人いて、ここでインターホンで物が足りないと叫んだら、ここから物を入れるといった作業をします。人の動線で、人が通

る所と人が立ち止まって何か作業する所が汚なくなるので、その所を重点的にやれば十分だと思います。

○中畑部会長 CPC 中の測定ポイントというのは、実際、どういう所を測定するのですか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 同じように全部基盤の目でやっています。その場合、安キャビがありますから、当然、安キャビの下というのはあまり出てこなくて、人が動く所が出るはずなのですが、実際、中はかなりきれいなのでほとんど出ないです。

○中畑部会長 CPC 中は何ポイントぐらいを設定しているのですか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 これで見ていると 20 数か所設定しているのです。実際、見なければいけないのはそんなになくて、一番パーティクルが多い所、これは落下菌と付着菌とパーティクルを見ているから、パーティクルが多い所というのを見ると一番遠心機に近い所なので、そこを重点的に見れば大丈夫だろうと、今、思っています。

○中畑部会長 黄色い光源とか、私は今まであまり知らなかったのが非常に新鮮だったのですが、黄色の蛍光灯だと虫が集まりにくいと。人の目は物はよく見えるけれども虫はあまり見えないという形で、あと、ここでは虫除け蛍光灯は 49 で、黄色のほうは 8 となっていますが、この虫除け蛍光灯というのはどういう蛍光灯の種類なのでしょうか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 実際、ここの所はフィルムを貼って対応しています。大体、蛍光灯でないと仕事がしにくいので、外側から見える所には黄色のフィルムを貼って、虫が光だと感知しないようにするという作業です。この部分は御報告申し上げます。

○中畑部会長 あと HEPA フィルターですが、HEPA フィルターがよくクリーンベンチなんかだと、昔は矢印でそろそろ寿命だと知らせてくれたのですが、今はそういうのはあまりないのもあるのですが。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 今もちゃんとこれは付いているのですが、安キャビだと皆さんが安心していて、振り切れていても使っておられるので、そこは今回、これがノーティスになればいいなと。

○中畑部会長 一応、メモリーを見て、それで大体判断すればいい。ただ、あのメモリーが結構壊れている場合があって、私は前に1回、そういう経験があったのですが、メモリーを信用していたらおかしくなっていたということもあるので、その辺のバリデーションも結構大事ではないかと思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 ありがとうございます。

○中畑部会長 ほかに全体を通じて、御質問はありますか。

○豊田委員 今、いろいろと話を伺ってすごく参考になったのですが、逆に言えばかなり厳しいかなと。例えばカビが1つ出てもアイソレータは全て廃棄とか、CPC が使えないとなると、これから外部で CPC の施設でやる

うとしても、なかなか踏み込むところまでいかないと思うのですが、
実際、今、臨床研究等でCPCが各施設で動いていますね。それらの施設でどの程度、今回出る基準を満たしているのか。新しく建てるのだったらいいのですが、現施設がどの程度対応できているのかというのは、どういう感じなのでしょう。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 それは申し訳ありません。分かりません。ただ、ハードに対してソフトでいかに対応するかという話があって、結局、ハードがあるのだったらソフトをどうやって作り込んでいくかということが大事なので、そこは、それなりの施設であれば私は対応できるのではないかと考えています。アイソレータに関して、実はアイソレータの中の構造というのは私はあまりよく見ていないのですが、かなり角があったり物が置かれていたりすると、その陰の所でカビ、芽胞が生えたりするので、そこが全部U字になっているとか、業者がこれを理解して内部をきっちり造っているのであれば、滅菌すれば済むのかもしれない。そこは内部によって変わってくるのだらうと思います。一般的な話です。

それから、今回、ワーストケースとして、もし1台潰していいのがあるのだったら、カビをわざと生やして、どこに胞子が飛んでいるかチェックできるでしょうし、少なくともデータがないと我々は安心して使えますと当然言えませんから、そこは1台でも潰して、実際にカ

ビが生えても、この機器は絶対芽胞が生えていませんというバリデーションができていますのであれば、私は使っても構わないと思います。ですから、そこはソフトの対応です。絶対駄目というわけではない。

○豊田委員 例えばインキュベーターの中は各段があって、1つが駄目になったときに、当然、1インキュベーターに1人という対応だったらいいますが、多分、複数という話も出てきますよね。そのときは基本的に全部駄目という考え方になりますか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 基本的には、インキュベーターそのものも廃棄だし、カビたりバクったら使うのは難しいのではないかと私は思います。ただ、一方で、開いている場合は駄目ですけれども、フィルターがあれば対応できるのではないかという議論も当然あります。そここのところは、フィルターだったらコンタミは絶対起きませんよというデータがあるのだったら、全部、いわゆるフィルタータイプに換えて対応するというのはあるのかなと。それは難しいのではないかという感覚はあっても、それをイエスにするための方策というのは、どこかサイエンスベースであるのだろうと思っていますので、そこは是非とも、先生、御教示いただければ。

○豊田委員 ありがとうございます。

○中畑部会長 基本的には、1つのインキュベーターには1人の人のあれしか入れないというのが基本ですね。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 基本だと思います。

○中畑部会長 1つのインキュベーターに、段を変えて何人ものあれを同時に置く
ということは、ちょっとあり得ないと思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 本来であれば、CPCで作業しているときはワンルーム・ワンパーソンであるのが本来の筋だと思いますが、ヒト幹のほうで425号告知のときにワンルーム・ワンパーソンでした。その後、その部分が削除されているので、実際、インキュベーターを換えればオーケーと皆さん解釈しています。その部分は薬事のほうでどうなっているかは、また御教示いただかないといけないと思います。

○中畑部会長 その辺、何か御意見はございますか。

○櫻井品質管理部長 一応、1つの検体は1つのインキュベーターというのは、結構、きつい話かなと思っていて、その中でも1人の方がちゃんとトレースというか、取り違え防止策がきちっとできていて、作業者もちゃんとトレーニングができていて、その取り違えさえなければいいケースもあるかなという気はしています。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 あとは、その場合、クロスオーバーの所で1人の検体を扱ったときに、次の検体を扱うまでに、どうやってクリーンアップするかというソフトがすごく大事だと思います。だから、ワンインキュベーター・ワンパーソンであれば、絶対ほかのものとクロスコンタミしないので大丈夫だろうと。1台のインキュベータ

一の中で2人やるのであればソフトで、当然トレーサビリティで二次元のバーコードを付けるのもあるでしょうし、そこはソフトで対応していくのだろうと思います。品質管理部長から、厳しいのではないかとという研究者サイドの御意見を言うていただくと非常に有り難いです。

○中畑部会長 昔は普通の実験で、インキュベーターでカビることが時々あって、その時には、1つはとにかく乾燥させると。中をしっかりと拭いて、少なくとも何日間かずっと乾燥させておくといったように、幾つかの基本的なことを教わって培養というのを始めたのですが、そういった対応では、1回カビたインキュベーターをもう1回使うことはできないのでしょうか。科学的に見てどうなのでしょう。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 もし、中が完全にパネルで、U字で吹き上げられるのであれば可能かと思いますが、実際、ファンとかのネジの部分などに芽胞が結構残っているのです。それはインキュベーターの構造によるのだろうと思います。一部の会社のように乾熱滅菌をかけられるタイプの場合は大丈夫だと思います。

○中畑部会長 そのインキュベーターの場合、乾熱をかけられるインキュベーターだったからということですか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 そうですね。

○中畑部会長 ほかに、いかがでしょうか。

○岡野副部会長 ワンルーム・ワンパーソンか、ワンインキュベーター・ワンパー

ソンかということですが、例えば iPS だとすると、当初は多分 1 人の方から作って、何クローンか、高橋先生のおっしゃるように、キャンディデートなるクローンがワーキングバンクを作り、そこからそれなりの細胞の分化誘導をすることになりますよね。それはクローンごとにインキュベーター 1 個とか、それとも取り違えを防止するような策をしているかどうかとか、そこら辺、どうお考えになりますか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 私は、そこはワンインキュベーターでいいのだろうと実は思っています。理由は、クロスコンタミの場合、自分が持っていないウイルスを人様から感染でもたらされるというところが、一番リスクが高いと思っているので、そのところが本来はワンパーソン・ワンインキュベーターが筋だろうと。一方、同じ人の、例えば製造工程が違う場合、これは製造管理の問題であって、ウイルスのトランスミッション、要するに公衆衛生上のリスクの問題ではないので、そこはソフトで十二分に対応できると思います。

○中畑部会長 ほかに、いかがでしょうか。まだあるようでしたら、森尾先生の話聞いた後、総合討論のときにお話していただきたいと思います。それでは、引き続きまして森尾先生にプレゼンしていただきたいと思います。よろしく願いいたします。先ほどお話しましたように、森尾先生のプレゼンの資料は、一部は非公開ということで、後で机の上に置いていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○森尾委員 お時間をいただきましてありがとうございます。医科歯科大学の森尾でございます。松山先生が見事にプレゼンされましたので、私はちょっと補完するようなところと、あとは品質管理の部分と、現実的な環境モニタリングで、どんな形でパーティクルとか細菌とか真菌が出ているのかというところをデータでお見せしたいと思っております。どういように構造上のところを品質管理で補うかという話につながるのかもしれない。

今日のお話は、最初に、先ほど豊田先生からもお話があったのですが、こういう構造設備要件とか、あるいは品質管理の要件というのは、どのように今、検討されているかということをご説明したいと思います。もちろんこの科学委員会での意見も非常に重要なので、そういうインプットが入りながら、これから決まっていくものだと思っています。

続きまして、細胞調製加工施設の構造要件とありますが、先ほども松山先生から話があったようなゾーニングに加えて、ちょっと空調システムと環境モニタリングのところをもう1回話題として取り上げたい、特に微生物、浮遊微粒子、差圧、気流などをデータを出しながらディスカッションできればと思っております。

3番目は、製造機器類ということで、セルプロセッシングアイソレータのところを2、3枚の資料をお出ししながら、議論の対象とした

いと考えております。

これは先日通った「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」で、実際に今日話している構造設備に関しては、第 42 条に記載があります。これは厚生労働省令で定める基準に適合したものでなければならないということで、省令がこれから決まるということです。

運用上のことを、実際に品質管理、試験検査法、保管など様々なところに関しては第 44 条というところで決まってくると。ソフト面がここで決まっていって、実際に 42 条の適合性、構造設備要件の適合性に関しては、52 条、立入検査ができるというような記載があります。

これは再生医療新法のほうで、薬事のほうではありません。これは長期にわたって議論が続いておりまして、再生医療学会でもこういうのを検討する所があって、いくつかの学会とも連携しながら意見を出しつつ、厚生労働省と経済産業省と文部科学省と PMDA が集まって、「再生医療等基準検討委員会」が設けられました。今年の 7 月が第 1 回ですが、その下に WG があって、「細胞培養加工施設基準 WG」と「細胞加工装置・機器基準 WG」とがあって、こちらの細胞培養加工施設基準 WG のほうは、ここにも委員の方がたくさんいらっしゃいます。8 回にわたって、どういう形で設備要件を決めていくべきかという議論が行われて、それで詳細な問題点を挙げたものを、現在省令を

作るべく、厚生労働省の「再生医療新法研究班」という所でもんでいて、それが最終的には親委員会である「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」という所で検証されていく、こういう所に本日の皆様方の科学委員会の意見も入っていくと私は理解しています。

さらに、もう既に再生医療学会とか、免疫細胞療法にかかわるような日本免疫学会とかがん免疫学会というものは、独自にガイドラインを作って考え方を出しています。これは省令とかではなくて、あくまでも自主的なガイドラインという立場になっているということです。

さて、最初に述べましたような細胞培養加工施設基準 WG という長々しい名前ですが、そこでどういうことを議論したかということも記載しています。医療機関側のプロセスと細胞培養加工機関のプロセスと一般管理要求事項というものをズラズラと時系列順に並べて、縦軸を作り、それぞれのところ、例えば構造設備要件、品質管理、あるいはそういういろいろな書類作りとか、そういうところでそれぞれどういうところが重要なのか、これは哲学ですが、概念的には是非達成すべきことを挙げながら、それをハード面、ソフト面でどのような形を考慮すべきかということも挙げていったわけです。

いろいろなバリエーションがあるわけですが、ロットを作る場合、あるいは1対1対応の場合、大量生産する場合、企業が加工する場合と大学が加工する場合、開発の段階、体性幹細胞とそれぞれで違うと

ころがあるのかということも挙げて、それらの大きなマップを作ったという形になっています。

それに加えて先ほど松山先生からプレゼンテーションがあったような環境モニタリング、チェンジオーバー、交差汚染ということについて、サブ WG でも検討してきました。最終的には、今回は製造委託ができるということで、もし、医療機関が細胞製造加工業のほうに頼むときに、どのようなことを留意しなければいけないかということも挙げてきました。

主な意識として幾つか挙がっています。まず安全・品質確保という点に関しては、これは医療法で行うものでも薬事に関して全くほぼ同じであるということです。ただ、最低限守るべきことと、あとはプラスして乗せていくような要求事項があるだろう。しかしながら、重要なのはやはり感染物質の混入、クロスコンタミネーション、伝播のところ、加えて取り違えと混同を防ぐといういうことでして、何が必要かというのは、お金が高いからやらないとかではなくて、論理的に考える必要があるし、リスク評価が一番重要だろうということで、全体的な意見としてはそういう形でまとまっているわけです。

では、結局どうするかということなのですが、先ほどからの議論にもありますように、ハード要件というのは今あるハードでいくしかない。これから建て直せばまた別の話ですが、最低限のものは守る必要

がある、それに加えて重要なのは、運用、製造管理、品質管理の要件であろうということです。

さて、これは佐藤陽治先生がよく述べていらっしゃる「細胞製剤調製の3原則」ということで、これはGMPから取ってきたものですが、やはり感染物質の introduction、transmission、spread を prevent するのだということが最も重要で、加えて取り違えを防止する。これを守るような構造であるべきということが、最低の原則であろうと考えるわけです。それは既に薬局等構造設備規則とかに、これは省令ですが、詳しく書かれています。さらに、これは指針ですが、無菌操作による無菌医薬品の製造に関する指針というところにも詳しく書いてあります。これは医薬品に関する基準であろうということで、再生医療学会の考え方としては、ハードとソフトが相補いつつ、安全な運用をするべきであるということで、やはり基本的な3つの因子を除く、それから取り違え・混同も除くということが一番重要だと思われます。そのために必要なのは、構造要件の中のゾーニング・動線計画で、空調は非常に重要な部分である。あとは清浄度をどうやって維持していくかというところが、構造上最も重要であって、その清浄環境を維持するためには、ソフト面がかなり大変で、環境モニタリング、作業シフトごとの手順をどうするか、など環境を維持する手段が必要。先ほど松山先生がおっしゃっていますが、作業者の訓練、手順書はすぐ

く重要なところで、いい構造があっても、ここら辺がいい加減だとすぐに駄目になってしまうと思われます。

今日はそのゾーニングのことと、空調システムの中で青字で書いたところと、環境モニタリングを中心にお話をしようと思っております。何よりもこの細胞加工物、細胞調製物の特殊性は、釈迦に説法で決まりきったことですが、原材料が非無菌であるということです。内在性のウイルスとか、細菌・真菌がある。それを培養して長期間継続的に行っている。多くの場合は抗菌薬を使っている。重要区域では腕だけ入ってくる。そして最終的にできたものは滅菌はできない。なので、基本的には全数検査をしてしまうということなので、これを清浄環境の維持というのは、実際かなり論理的に破綻しており、最初から清浄でないものを持ち込むわけです。したがって、無菌的な操作をどうするかということにかかってくるのだろう。また、どういう検査項目が要るかというものを、検証していくことが重要だという考えだと思います。

お示しするのが細胞培養加工施設の構造で、PMDA が作っていただいたものをちょっと加工したものなのですが、一般的な製造所があって、その中の一番重要なところは、実際に細胞を扱うグレード A の安全キャビネットやアイソレータがある。これは無菌区域とか重要区域、重要操作区域と言われています。安全キャビネットの周りにはグレー

ド B の直接支援区域が囲むべきであり、その周りをグレード C、D が囲む。アイソレータの周りにはいろいろな意見があると思いますが、今は一応グレード C、D、その他の支援区域という形で、こんな層構造になって安全性を担保していることになっています。

さて、実際に「清浄区域設定と環境モニタリング」ということです。最初は浮遊微粒子、微生物の話ですが、こうやって先ほどみたいな重要区域、直接支援区域と、グレード A、B、あるいはその他の支援区域 C、D と決めてしまうと、それに付随して最大許容微粒子数というのが決まってくるのです。先ほどの松山先生の御提示があったとおりで、これはグレード毎に決まったものです。

さらに、運用上大丈夫かと思うのは、このグレードでモニタリングの頻度も決まってくるわけです。グレード A、グレード B というと、空中浮遊微粒子というのは作業中ずっとモニタリングをしているになります。そして空中の微粒子、微生物は、作業シフトごとに測定するという事なのです。なので、もし 1 ルーム、1 検体、1 日ということであれば問題ありませんが、もし 2 つ回ってくる場合であれば、作業シフトごとにきちんとモニタリングしなければいけないということになってくるわけです。C、D になると少し軟かくなってくる。あとは微生物の許容基準は決まっていて、先ほどの提示のとおりですが、かなり大変であります。1 枚当たりの測定時間は最大 4 時間とし、作

業時間中測定を行うと書いてあるので、これは薬事に従ってやるとかなり大変なことになります。先ほど櫻井部長からも質問があったような、どのくらいのサンプリング数かということですが、これは最低レベルが決まっています、先ほどの松山先生の例のように 32 平米だと 8 ポイントなのです。松山先生のところはおそらくよく検出されるところだけでも 10 箇所ぐらいですか。これはポイントとしては、私的にはきついなという感じがします。検査する所を決めて、安価になるようかなり実地的な運用でやっています。規定どおりにやっているときつい。特に直接支援区域での測定は実際にしんどいことはしんどいのです。だから合理的な運用が重要である。

モニタリングをどうしたらいいかということに関しては、いろいろな意見があるのですが、これは無菌医薬品製造区域に関して記載されている事項です。これは医薬品です。そのような場合に関してもやはり微粒子とか微生物数が適切に制御されることを確認しなさいと言っているのですが、PMDA がパプコメでお答えになられた内容だと、やはりリスクアセスメントして、リスクに応じた基準値を設定する。その測定方法については合理的な根拠に基づいて、代替法を用いることはできる。何よりもリスクアセスメントが重要だというような考え方を示されている。私どももこれは非常に重要なことだと考えています。

したがって、細胞培養加工施設の環境モニタリング法に関しては、

こんな問題意識が挙がってまいります。作業中の浮遊微粒子測定、落下菌測定はなかなか大変で、必要性はどのくらいであるかを決めていかなければいけない。作業シフトというのは、チェンジオーバーごと、これが実際には検体交代ごとなのか、作業者が入ってくるごとなのかという定義も必要である。あとは空中微生物の測定基準を、直接支援区域ではグレードCぐらいでいいのか、やはりBぐらいやらなければいけないかということで、実際的にはCぐらいで許してほしいなというところですか。いずれにせよ、これは製造設備ごとにリスクアセスメントが必要だと考えています。

さて、實際上、先ほど書いたような非常に理想的な培養加工施設ですが、どういう構造になっているか、いくつかの例を示させていただきます。これは紀ノ岡先生が作られた図で、実際に安キャビがあって、その周りをグレードBが囲んで、その周りをその他の支援区域、グレードCが包んでいるということです。この場合に、差圧をどう付けていくかということと、本当に独立給排気にしなければいけないかというところが非常に難しく、実際私どものところでも設計上もなかなか独立給排気というのは難しかった経験があります。

これは例の2でして、セルプロセッシングアイソレータを入れた場合です。これはいくつかのものが入っていますが、Aの周りにDは駄目ですよという松山先生の御指摘がありましたが、Aの周りに無菌医

薬品の製造基準でも最低 D とするとは書かれています。しかし運用面はなかなか大変です。A の周りに D、この場合に BS3 にすると周りに高い圧を付けなければいけません、BS2 だと図に示すような構造でいいのだろうということになります。實際上、どのくらいセルプロセッシングアイソレータを入れている所が、どのように工夫をして差圧を付けているのかは存じ上げないので、是非知りたいと思っています。

これは医科歯科大学の例でして、もう 11 歳半なのでかなりの年齢になっていますが、こんな図面で実は品管部が細胞調製室と直接接して配置されています。みていただくと全部丸見えになってしまいますが。一方向での動線があって、差圧を付けていて、ここが陽圧、一番高い所が調製室です。構造上に欠陥があるのはこちらです。ここに陰圧の部屋を置いていますが、周りが陽圧なので清浄度の低い空気をこっちに入れてしまうという問題があります。こういうところで細胞培養加工品で作っているわけです。プロトコル上はそれぞれ違ったものを扱っているのですが、ではそこに腸管上皮再生医療が入ってきたときに、担当の渡辺先生運用をどうしましょう？という話があります。腸管はどう見ても汚いので、別の部屋を作らなければいけないという話になっているわけです。

これは横浜市大の再生細胞治療センターです。これはアイソレータ

がありますが、ここの CO₂ インキュベーターは何に使うのかがちょっと気になったりもします。これは 2 つ目のところにあります。ここに安キャビがあって、通常の構造のように見えますが、差圧のデータ提示はありません。いずれにしろ、これは構造だけではなくて、実際にどういう容器を使って、CO₂ インキュベーターに持っていくのかということが非常に重要で、そういう点ではこれは本当に密封で、気体も液体も固体も全部通さないのか、気密というベント式のようなものもそうですが、そういうフラスコを使っているのか、あるいはシャーレなのか、シャーレだと問題があるわけですが、少なくとも気密以上のレベルで運んでほしいなということで、こういうところも重要なポイントだと思います。

私どもは CO₂ インキュベーターは、必ずしも 1 人 1 個ということになっていなくて、ID を付けながら、気密容器以上で、クリーン度を確保した上で、幾つか培養ということも実際にはあると。運用面での工夫です。

さて、2 つ目が先ほども出てきましたが、実際に言うと、一方向流か非一方向流かといったほうがいいかもしれません。乱流方式とダウンフロー方式でパーティクル数に変わりがないというデータも出ています。モニタリングして、変わりがなければ運用上でできるのではというように私は思ったりもします。これは実際には機器の配置によっ

ても違ってくるので、そういう工夫も必要だと思われま

こういう事例を挙げると、やはり必ずパーフェクトな部屋というの
はないのだなとわかります。私たちの施設は古いですが、最新の施設
にしても、やはりソフトのところではコンタミが起きてしまう可能性は
あるわけです。

換気回数に関しては、清浄度を決めるのに非常に重要な部分で、直
接支援区域では時間当たり 30 回で、その他の支援区域では 20 時間を
担保することということで、これはいろいろな所でも大体決まってい
る内容です。これは適切な換気回数を設定しなければいけません。

HEPA は先ほど松山先生からお話があったとおりで、重要区域の
HEPA フィルターというのは、私たちは最低でも 1 年に 1 回の頻度で
試験しなさいと。これは適切な頻度と書かれているので、みんなどれ
くらい調べるのというので、最低頻度ですが、こういう書き振りにし
ていて、直接支援区域に空気を供給すれば、フィルターというのはリ
ーク試験後に、フィルターの圧力損失だとか、室間圧の差圧、浮遊微
粒子によって測定されて危なければ交換しなければいけないと、こん
な書き方をして、實際上、運用上、はどうするかということのアラ
ームしているということです。

最後のところがセルプロセッシングアイソレータの話で、これを使
っている細胞調製施設も多いと思います。過酸化水素の発生装置があ

って、チェンジオーバー時にちゃんと除染ができますよと書かれています。除染パスボックスがあると。これはドッキングシステムで、CO₂のインキュベーターも随時変えることができるということですが、実際にこれを運用している所で、本当に大丈夫かというのはなかなか難しい問題で、完全に密封された空間ではないのです。リークが微弱でもあると言われているわけです。無菌性を高度に保証するために、これだけで担保しているというシステムなので、先ほど話があったように、CO₂インキュベーターがカピてしまうと、全部アウトというシステムなので、これは予防保全プログラムというのがおそらく重要だと思いました。実際にどのくらいリークがあるかというのを阪大の紀ノ岡先生と渋谷工業が計算したものがありますが、私は詳しい数式についてはわかりませんが、実際には20ppm未満ということで、かなり無視できるレベルであるが、完全に密封された空間ではないということでした。

雑多な話が続いてしまいましたが、最後に設備・機器の維持ということですが、果たしてどれくらい問題があったかということですが、重要なパーティクルカウンター自体が、駄目になってしまうということもあって、これは私たちは全自動の監視システムではないものですから、パーティクルカウンター自体のちゃんと担保したものを使うことが重要だったり、あとは部屋の温度というのがいかに重要かということで、

私たちは目視式でやっていて、中央監視ではないので、部屋の温度が土日になって上がってしまうと即時には分からないのです。CO₂インキュベーターの温度が上がってしまうということもありました。このような問題も生じてきます。

温度が上がった理由としては、水流調節バルブに錆が付いたという問題点があり、チェックする所が非常にたくさんあるということが分かります。ちなみにCO₂インキュベーターの中で私たちもカビが生えたことが一度ありまして、これはいろいろなことをして、いろいろな除染剤を使ってやりましたが、結局駄目にして、ファンの所に付いてはどうしようもなかったのです。ファンを交換するのなら買い換えたほうが安いということで、実際にCO₂インキュベーターにカビがしっかり付いてしまうと、もう駄目だということを私たちは身にしてみても感じたわけです。

ということで、雑多な話のまとめですが、ハード要件とソフト要件は相補うものであって、ハードとしては施設構造だけでなく、機器だとか容器自体もハードである。気密、密封、密閉と、やはりきちんと区別しないとイケない。ソフトに関しては、モニタリング、清掃、手順書、人員教育が重要であって、これはやはりそれぞれの施設でかなりクオリティが違うと思うので、リスクアセスメントをしっかりとした上で運用すべきである。しかし、その中でも最低限の構造設備は

持っているべきであるというのが私の立場であります。発表は以上です。御清聴ありがとうございました。

○中畑部会長 御質問があらうかと思いますが、いかがでしょうか。再生医療新法で、省令とか政令で法律の下に来るものが今いろいろ検討されていると思うのです。一方、薬事法の改正も当然あったわけですが、細胞を使った再生医療ということになると、どっちが上とか下とかそういう問題ではないのでしょうかけれども、特に PMDA で作る細胞組織加工製品というのも、当然、新法の下にそこで影響というか、その監視下に置かれるという格好で、そういう理解でいいのでしょうかね。

○森尾委員 おっしゃるとおりです。これはいずれにせよ PMDA から構造要件という形でチェックが入ることですので、しかも立入検査もできる構造になっているということです。薬事との違いというのはこれからの問題なのですが、少なくともロットを構成するようなものは厳しくいかなければいけないだろうと。対象患者が多いわけですから、公衆衛生上いろいろな問題が起きてしまう可能性があるというので、それはしっかりしたプロセスを経なければいけないし、構造設備要件も必要だろうという考え方だと思います。それでも、いずれにせよ入口でこれからできる臨床用 iPS 細胞のようなしっかりしたマスターがない場合に、本当に無菌性とかウイルスとか全部保証できるかという、それは難しいということがあり、これからどのぐらいまで上げ下げが

あるのかというのは議論になることだろうと考えています。

○中畑部会長 何か御質問はありますか。いろいろなあれが出てきたわけですが、特に今日はゾーニングと空調システムと環境モニタリング、その3つを主に特化してお話をいただいたわけですが、最後に出てきたセルブロセッシングアイソレータですか、あれは CiRA では今使われていませんか。

○高橋委員 使っています。私自身は使ったことがないのですが、今2つのプロジェクトを走らせていまして、ジェノフリーの iPS 細胞を作成するほうでは、先ほど写真にあったアイソレータに CO₂ インキュベーターをくっつけて、外から遮断した感じで作成しています。

○中畑部会長 現在、問題なく使われているのですよね。

○高橋委員 写真にあったとおり、最初はすごく使いづらいというか、てこずるので、トレーニングが必要だったのですが、ある程度の人が慣れば使えると思います。

○中畑部会長 確かに手袋ごしに全部操作するので、ある程度厚さのある手袋なので、素手でやるのに比べると、どうしても細かいところの操作が結構難しいところがありますよね。そういう慣れが必要だということはあるでしょうけれども、その代わりに環境という点では、あの中自身が無菌の環境になっているということもあって、今日、議論があった設備要件などというところは、ある程度このアイソレータを使えば少し

レベルを落としてもいいのかもしれないということになるかと思うのです。その点はどうでしょうか。

○森尾委員 原材料、入れたものが無菌でないので、やはり1回ごとの除染をどうするかということは重要な問題なのだと思います。

○中畑部会長 そうですね。

○末盛委員 今の問題に関してなのですが、ESとかiPSのような原材料というか、樹立した細胞をバンク化して使う場合、これはバンク化の段階である程度、無菌性を担保できていると考えて、無菌のものが持ち込まれるという考え方で運用する。実際の分化細胞の製造工程などの原材料としてES、iPSを入れる場合、そういう考え方はやはり難しいのでしょうか。それはいいのでしょうか。

○森尾委員 その場合は、おそらく担保されたものが入っていくという考え方だと思います。私、ちらっと出して話さないで終わったのですが、細菌、真菌以外にウイルスというものがありまして、余りデータを出すとみんな嫌がるので出さないのですが、最終製品で血液細胞の場合、大体6.5%ぐらいウイルスが出てきます。これは感染性スパイク試験で、問題がないと証明できたらいいのですが、その辺の問題はどうしても…。まだ内在性ウイルスは残る問題だと思います。

○中畑部会長 先生の所では、先生と清水先生と一緒にあって、ウイルスのコンタミネーションをいかに簡便な方法でチェックするかということで、長

年研究されてきていますので、その辺も将来的にはこういう所に落と
してくることは可能なわけですよ。

あと、確かに細胞組織加工製品の場合は、多くのものが、原材料が
持ち込まれて、それは全く無菌というか、菌だけではなくてウイルス
もフリーという形で入ってくるわけではないと。そこがほかの薬を作
るところと、製薬の場合と大きく違うわけですが、外から持ち込まれ
てきた原材料を一旦ある場所でチェックをして、そこで合格したもの
だけが正式な CPC に持ち込まれて操作されると。そういった考え方は
ないのでしょうか。例えば我々は今 iPS を使ったりしているときに、
マイコのコンタミは結構多いものですから、それはかなり嚴重にチエ
ックをして、一旦外から持ち込まれる細胞は、ある場所のある特殊の
インキュベーターの中だけしか置いてはいけないという原則で、そこ
でちゃんとチェックをして、マイコプラズマがフリーだということに
なったら改めて持ち込まれて、iPS を作るという形で分けているので
すが、その辺の考え方はどうなのでしょう。

○森尾委員 中畑先生が御指摘のとおり、ウイルスとかマイコはそれができるので
すが、細菌、真菌に関しては、培養という手順が入ってきてしまうの
で、それを PCR で生菌と死菌を区別せずに、16SrRNA とか 18SrRNA で
やるか、そういう議論もあったりして、なかなか難しくなっていると思
っています。本当に原材料を細菌・真菌フリーというのはなかなか

難しいです。実際には、抗菌薬などで洗うということもあり、現実的な対応としてはそれでいいのだと思うのです。あとは入口の原材料が無菌であることを担保されていないからこそ、最終製品を全数検査ということをしているわけで、それが的確に行われる限りはおそらく安全なものが出てくるのだらうと思います。環境汚染がなければいいのだらうと思います。

○佐藤臨時委員 資料 2-2 の 8 ページ、あるいは資料 2-1 の 9 ページの環境モニタリングで、「リスクに応じた基準値を設定すること」というお話で、確かにそうだろうなという気はいたしますが、具体的な例でイメージしたときに、先ほど同種由来の製品の場合には、例えばバンク化してあって、そこが徹底的に解析してあれば無菌として扱っていいということで、構造施設の扱いが自己由来製品のようなものと違って来るみたいな形で、リスクに応じたというように。例えばそういうことによる差なのかなとイメージしているのですが、そんな感じで理解してよるしいのでしょうか。

○森尾委員 難しいところで、きっと佐藤先生の方がご存知だと思うのですが、危険性の高いものと低いものは厳密に区別したほうがいいのだらうと。担保されているものに関しては、ちゃんとした手順が決まって、教育された人がプロセスを経てやるのであれば、その辺はかなりダウングレードできるのだらうと思うのですが、やはり総合的なリスク判断で

はないかと思えます。

○岡野副本部長 今度の新法の考え方で、全ての大学でこれを全部遵守するのはなかなか難しいということで、外部機関への受託を可能にするということにされていると思えます。受託するところではかなり遵守して、しかもそこで作られた製品の輸送等々のことも、また新たな基準を作っていかなければいけないと思うのです。これまでヒト幹でやっていたベースのところを今回、先生が御提出されたところに関して全て遵守していくというのは、3通りの危険度に分けて考えています。これは臨床研究においても、3通りのものに関しても今日お話したような基準でやっていくべきだと。薬事法というのは特に区別せず、これは患者に投与されるので、最低限、今日お話されたところは記述すべきと。その辺のお考えはいかがでしょうか。あと、受託される製造業というのは、薬事法ベースのことになっていこうかと思うのですが、その辺についてレベルを変えて考えるのか。それとも、これは minimum essential のほうがいいか。いかがでしょうか。

○森尾委員 後ろのほうからですが、今、あくまで minimum essential を決めていくという立場だと思うのです。それは医療機関が作ろうが、細胞加工受託企業が作ろうが、最低限のところを決めていくスタンスで、それで議論になるのはヒト幹を1つの基準にしましょうというぐらいのことができるところで作るべきであるという考えだと思えます。プラス

アルファ要件はなかなか難しいのではないかと。受託企業にどこをプラスしていくのというと、現実的にはなかなか難しいですね。薬事になったら話は違うと思うのですが、先生がおっしゃったように、大学とか医療機関でやっているよりは少なくともグレードは上だろうということで、おそらく受託すると思うのです。それを担保している所というイメージだと思っています。

○岡野副本部長 これは実際、米国での例えばロンザとか、同じような基準なのでしょうか。今日、先生がお示したようなレベルでやっていくと考えてよろしいのですかね。

○森尾委員 その辺はどうなのでしょう。企業はかなりしっかりしたのを作っているんですけど、おそらくアカデミアは low grade な所がありますよね。こんな言い方をしたらいけないのですけれども。1種、2種、3種でどうかというのは、きっとこれからの議論なのだと思うのですが、アロで iPS にしてロットを形成するようなものになったときにどうするかというのは、やはりどうしても上乘せ要件は出てくるだろうと私は思いますけれども。

○中畑部会長 その辺、PMDA は何か情報を持っていますか。ロンザでも同じように、臨床に使えるような iPS 細胞を実際作ってという方向に行っているとと思うのですが、その辺の情報はどうですか。

○櫻井品質管理部長 すみません。我々も実際の現場はまだあまり見させていただ

いたことがないので、ロンザがどこまでのハードとソフトを持っているかというのは分からないところです。ただ、ロンザ自身は医薬品とか、実際に製造している所もありますので、そういった面ではかなり充実した設備とソフトを持っているのではないかという予想はつきませんが、こればかりはちょっとまだ分かりません。

○高橋委員 1つお伺いしたいのですが、私はCPCで培養を全くしたことがありませんで、あまりきれいではない培養室で細胞培養をするのですが、そういうときに、カビは生えなければいいということで、インキュベーターの水に防カビ剤を入れたり、カビが生えないような対策を結構しているのです。iPS細胞研究所のCPCの話なども聞くと、どうやらそういうことはしていないようで、そもそも生えるようなところでそういう製造はすべきではないというのはよく分かるのですが、カビが生えないような対策はどこまでしているのかなと。入ってきた虫をトラップしているのだったら、生えそうなカビを生えないようにするというのもありなのかなとちょっと思ったのですが、その辺をお伺いしたいのですけれども。

○森尾委員 詳しくないのですが、感覚としては、それに細胞毒性がなければ否定するものではないのではないのでしょうか。培養する細胞に毒性がなければと思いますが、どうなのでしょう。

○櫻井品質管理部長 同じ回答です。製品品質に影響を与えないようなものであれ

ば、それは問題ないのではないかなとは思っております。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 細胞がしっかりウォッシュアウトされるのかということと、実際そのケミカルでいくとしたら、体内に投与されるので、実際、人体で毒性が出るのかとか、NOAEL をやるのかとか、複雑な話がありますが、細胞と違った形での安全性評価は必要になるだろうなど。でも、それを誰かやってくれたら、多分みんなプラットフォームで使えるので、是非とも CiRA でやっていただければ。

○高橋委員 ありがとうございます。

○中畑部会長 ほかの培養ですが、我々は何十年も造血幹細胞の培養とかそういうのをやってきたものですから、それだと要するに抗生物質も使ってはならないという形で、抗生物質を入れた培地で培養するなんてことはとんでもない話だと、そういう教育を受けてずっと。だから、私たちの教室では余り抗生剤も培地の中に入れていないわけです。先ほどのプレゼンテーションだと抗生剤は許されているような表現だったのですが、抗生剤はよくて抗真菌剤は駄目というのは、理論的にちょっと矛盾するのではないかと思います。

○森尾委員 アムホテリシン B とか、毒性とか、体内投与されたときにどういふか分かっているものであればいいのですが、それを使った場合、患者に開示してくるものが入りますよということを伝えた上で使うのだと思うのです。血液みたいなきれいなものと、皮膚だとか、腸管とか、こ

れによって考え方は違って、そこは最初から細菌だらけなので、抗生剤をジャブジャブしないと大変なことになってしまうというのがあるのです。血液の方はよくおっしゃるのですが、血液の場合は抗菌薬をしないのが原則でいいのだろーうと思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 1つ追加させてください。おそらく、例えば皮膚とかを採ってきたらかなり汚ないですから、抗生剤でジャブジャブするか、パッセージ1か2ぐらいは抗生剤を使わざるを得ないのだろーうと。ただ、抗生剤をずっと使うと、菌がコンタミしてもサイレントな状態になっていることがあって、ヒトの体内に入ってからどうなるか分からないので、最後は抗生剤フリーでチェースをして、実際ターミナルプロダクトでバクテリアが増えていないことを見てあげないと、本当はまずいのかなという感覚は持っています。我々はそういう対応をしています。

○調査員 森尾先生が先ほどおっしゃっていた製品のウイルス混入率が6%ぐらいおありになったと。先ほどから議論に出ている他家のものはある程度制御できるかも分かりませんが、自家のものは自分の体内にあったものだから、製品として体内に戻していいという考え方もあるようなことを聞いているのですが、そこは1回出してしまったウイルスを何らかの加工を施したときには、ウイルスがいろいろな形態的な変化も起こしますし、アクティベーションもされるということを考えたとき

に、今後どのようなレギュレーションでウイルスの否定試験とか、試験法もそうですが、製品ごとにどのように縛っていくような考え方ののでしょうか。

○森尾委員 やはりデータを出すべきではなかったなと思うのですが、これは頭の痛い問題です。入口にいるウイルスがそのまま残っていることが一番多いのです。それだから、一応、増えなければいいという基準は作っています。、細胞の特性は決まったものに関しては、私どもは検査しているのです。いろいろな表面抗原や活性で測定できればいいのですが、本当に形質を変えていないかどうか、これもきっと分かりようがないのだと思うのです。これは原則的には患者に説明して使うことになっています。「ウイルスは検出されているけれども、何が起きているか詳しくは分からないけれども、よろしいですか？」と言いは微妙で難しいのですが、「ウイルスがいる状態でお出ししますけど、いいですか？」と、そういう対応になっていると思います。それは最終的にはスパイク試験でどれだけ詰められるかということに関わるし、大切な課題にもなるのではないかと私は思っております。感染させて本当に問題が起きるかというのをそれぞれの製品でやっていくという作業が、どこかで必要になるのだらうと思うのですが、まだまだなかなか大変だと思います。

○調査員 非常にお答えにくいかも知りません。6%の中で、ほとんどのもの

が生体に戻されたときに、患者が何かコンタミのウイルスを起因とする症状が出たとか、そういうものはありますか。

○森尾委員 分からないというのが正しいのだと思います。投与された患者が重症な方の場合には証明のしようがないのですが、患者の中でウイルスが増えたという証拠はありません。投与して、そのウイルスが増えたという証拠はありません。最終製品において特定のウイルスが検出されることが多いのです。データを蓄積していかなければいけないと思うのですが、本当にそれで大丈夫なのというのは、全部測定して、様々な事例でデータを集めて初めて分かってくるのだと私は思っています。例えば HHV6 とかが出た場合には、細胞の変性を起こしてしまうので、これは投与に供さないほうがいいです。例えば $10^2/\text{mL}$ ぐらいのレベルでも、私どもは投与できない、アウトという形にしています。そういう幾つかの試行錯誤の段階というのは間違いないと私は思っています。

○調査員 例えば製品に対してウイルスの否定試験を何か入れようとしたときに、PCR でいいのか、それとも *in vitro* でほかの *in vivo* で見るとか、そういったところを具体的に示唆するような考え方はありますか。

○森尾委員 リティックになっているかどうか見たほうがいいのかという考え方はいつもあります。mRNA で見たほうがいい、early antigen などを用いて、とかという話があって、それをどこまで組み入れていくかというのは、

コストとこれからの労力によるのだろうなど。今はおそらくウイルスはどのようなものがあるか、データを集めている段階ではないかと思っています。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○中畑部会長 非常に大事な問題で、御指摘ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。先ほどのウイルスのチェックをどうするかというのは、今後の課題ですよね。ただ、こういう方法で少なくともチェックする必要があるというような、最低レベルのあれは何かお考えはあるのでしょうか。あと、もちろん原材料にそういったものが含まれているかどうかということと、先ほどスパイク試験の話もありましたが、培養の過程で、そのウイルスが増殖する可能性があるかどうかということ

をリストアップして、このウイルスに関してはそういうリスクがあるから、こういうことはこういう段階でチェックする必要があるとか、何か一定の基準を作るといふ、その辺はどうでしょうか。

○森尾委員 個人的な見解であり、またこれが実際の研究テーマというか、助成をいただいている分野なのですが、少なくともウイルスが培養中に増えたものはアウトと。リティックになっているという考えでアウトにすると。あとに関して、患者の状態との関連で決めていくべきものであって、少なくとも開示をして、患者に決めていただく、あるいは医療者と話し合っただけで決めるというのが、今のところの現実的な方法なのかなど。これが駄目とか良いとか、おそらく誰も言えないと思います。例えば輸血製剤を調べると、ウイルスがゼロではないと思います。抗体が陰性の方を使っているわけですから、必ずしもサイトメガロフリーとかではないですね。それと同じようなことなのだろうなと私は思います。

○佐藤臨時委員 基本的にはウイルスの問題というのは、薬事のほうですと自己指針、同種指針、幹細胞の5指針に、必ずやらなければいけないというのに関して HIV と HCB と HBB と HTLV ということが書いてある。方法に関しても、ICH Q5A というので、バイオロジクス全般に関しての検査の方法が書いてあるので、そういったものに従っていくと。基本的には、ウイルスに関しては投与部位とか、体の状態などを考えて、そ

これはリスクベースで、ケース・バイ・ケースで考えていくというのが基本ではないかと。先ほど森尾先生がおっしゃっていたところの例えば細胞が変性しているかどうかといったところに関しては、おそらく最終製品のスペックで押さえられるのではないかと私は考えます。質問ではないのですが、ちょっと気が付いたところです。

○森尾委員 完全に合意します。

○豊田委員 リスクマネジメントに応じて運用していくということなのですが、これから自家、他家、間葉系、iPS、ES、いろいろと入ってくると思うのです。それに応じた施設設定が必要になってくると思うのですが、基本的に例えば1施設で複数の細胞が対象となるような感じになった場合の対応は、どのようにしていくというように。それとも施設として、ここはもうこのグレードという形でいくのでしょうか。

○森尾委員 おそらくそれぞれちゃんと空間的な区別だとか、取違いの問題とか、そういう構造上のところもかなり大きな問題になってくると思いますので、限られたキャパの構造の所で、うちは8種類のものをやりたいと言っても、それはきっと難しいだろうなと私は思っていますが、松山先生はいかがですか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 私も同じ意見で、できれば絞り込むほうがいいだろう。実際、構造と関係なく、人でのことを考えると、1人の人が複数のプロトコルを同時に走らせるというのは、かなりリス

キーですね。そう考えると、例えばこの人は iPS 専門、この人は ES 専門、この人は MSC 専門という形で、ある程度培養者を分けていく方向のほうが安全だろうと考えていて、そうすると全部デパートみたいにやるのではなくて、NKT だけやるとかいう形ですね。特化していくほうが賢明なのではないかと思います。構造上は、例えばセンダイウイルスなどを使う場合、あれはヒトに感染するウイルスなので、アイソレータではリークしているので多分使えないだろうと思っています。そういう陰圧でバイオハザードをしっかりとっているような所は iPS もそういうものが集まってくるだろうし、デパートではなくて専門職になっていくのではないかと思います。

○岡野副部長 CPC に関してはこれだけの厳密性を持って、実際、細胞の増殖というプロセスが入りますので、当然コンタミネーションしている微生物等と増殖するので、今日おっしゃったポリシー、哲学は非常に大事だと思うのです。実際に医療の現場で要求される基準というのは、どのように考えたらよろしいのでしょうか。クリーンベンチがあることとか、そこはいろいろなことが議論されていないような気もしたのですが、何かお考えがありましたら。オペ室というのは、全然違うクオリティの清潔度を要求していますよね。今 CPC の話とは全然 different world です。実際、医療の現場というのはそういう所で手術して、細胞等が注入されたり、インジェクションされたりするわけ

なので、最終的なところは非常に低レベルなことをやっていたら、何のためにこんなに一生懸命やっていたか分からなくなる。そこもある程度議論しておかないといけないと思うのですが、今日の主題とちよとずれるかもしれませんが、そこは何かお考えがありましたら。再生医療というのは一連の作業ですから、そこもやはり考えておかないといけないと思っています。お考えを教えてくださいと思います。

○森尾委員 私は現役の医者なので、患者に寄り添いたいと思うのですが。おっしゃるとおりで、よく澤先生が、蓋を開けた途端、心臓に投与する部屋というのは細菌がパラパラ落ちている部屋で、実際には蓋を開けるとそれに晒される部屋で移植するのだという話をされています。確かにそうなのだと思います。一方、培養中のコンタミネーションなどは少なくとも避けるべきで、その手順をちゃんと守りましょうということで、それが1つだけプロトコルで、1人の患者にだけやっているのは別に考えるとして、何人もの患者を扱うような所は、やはりそれぞれのクロスコンタミネーションとかいろいろな問題があるので、それは手順を守って。細胞ができないというのが患者にとって一番のデメリットだと私は思っているのです。それを防ぐような必要な構造要件とか、ソフトは何かということを考えるべきで、それが最低レベルだと私は思います。

○岡野副部長 再生医療用の特別なオペ室の要件とか、その辺を考える必要があ

るかどうか、そこも。

○森尾委員 それは要らないのではないですか。普通どおりやればいいのであって、通常の無菌的な薬品をオペ室で撒くのと全く同じことではないでしょうか。

○岡野副部長 再生医療用品は結局、出荷される時凍っている可能性もありますよね。細胞懸濁液。どこで作ってどうするかとか、その辺はどうでしょうね。

○森尾委員 それはいろいろな議論があるのだと思います。先ほどおっしゃった輸送の問題もあるし、いろいろなことはこれから詰めなければいけないのだと思いますけれども。

○岡野副部長 それはともかく増やしてクオリティを。最終製品。今日おっしゃったようなことは肝に銘じてやっていかなければいけないというのはもちろん、私も全く同意するところです。どうしても最後のプロセスが間抜けになると、せっかくここまでやっていてというところがありますので。

○森尾委員 臍帯血のとき、全く同じ問題がありましたよね。調製時にはきれいにプロセスして作製したのを清潔ではないウォーターバスで解凍してという話もあったりして、そこはものすごく重要なところ。最終的な投与まで至る手順というのは重要だと思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 今、解凍のところが出ましたが、その

部分はぎりぎりのところまできっちりと手順を作って、それは本来 GMP の管理外ですが、実際、投与される病院では投与される技師とか、あるいは先生方とか、薬剤師の教育も非常に重要になるだろうと思います。先ほどのオペの話に関しては、培養、非培養によってかなり違います。非培養の場合は、CPC は実際求められていないので、そのところは現状かなりグレードの差があるのかなと思います。

○入村委員 いろいろな御議論がありました。私は親委員会という立場でちょっと。今日のお話は、現状ではほとんどが先進医療的な研究が行われているということ、その背景にある CPC だと思うのです。でも、外部委託というのが現在既にあって、これは研究をサポートするという形での外部委託なのであって、そこで治療用の細胞を作るという形ではないのです。だけど、それが今後、承認申請の対象になってくる可能性も十分あるという状況もあるのではないかというのは一応、理解できる。そのほかにも、もしかするとこういうプロセッシングをするシステムであるとか、あるいはプロセッシングをするための機器が何かの承認をという形で出てくる可能性もあるかもしれないと。その辺があれなのではないでしょうかね。PMDA として考えておく必要がある。最終製品のクオリティはもちろん大事なだけけれども、今後、何を対象に審査をする可能性があるかということが、ちょっと考えておく必要がある課題として見えたらよいかなと思ったのですが。

○中畑部会長 一応、今日先ほどからありましたように、再生医療新法で実際に受託して細胞加工製品として請け負って、各病院、医療施設から細胞を加工して、実際にそれを用いた医療を行うということで、その中には当然、治験という形で進むものもたくさん出てくると思いますので、そういったものも対象になるでしょう。iPS などの場合は、例えば CiRA で作った iPS 細胞が、そこでマスター・セル・バンク的なものが作られて、全国にそれが運ばれてという形になると。おそらく PMDA の中での治験で進んでいくのではないかと思います。そういった表裏一体でこれから進んでいくことになるのではないかと思いますので、是非この辺のアカデミアとしての1つの方向性を出せたらと思います。

今日いろいろなことを御示唆いただいて、これは今後も議論を続けていくわけですが、環境のモニタリングとか、いろいろな設備とかその辺の、細胞を加工するときには SOP を作って、SOP に従って誰がどういう作業をしたかということは記録に必ず残すということがかなり強く求められるわけですが、環境のモニタリングとか、アセスメント云々のところでの SOP 的な考え、あるいは記録にどこまで残すのか。ちょっと今日はなかったのですが、その辺についての考え方はどうなっているのでしょうか。

○森尾委員 これは衛生管理基準書を作って、手順を決めて、記録は残すべきもの

だと思えます。なので、モニタリングの頻度とか、場所とか、そこら辺も決めつつ、手順を決めて記録を残すというのがベストだと思います。

○中畑部会長 そのときの一定の基準のモデル的なものがもしあれば、非常に参考にはなると思うので、またお考えいただきたいと思えます。ほかにまだいろいろあるかと思えますが、時間ですので、今日の議論はこの辺で終わりにしたいと思います。

<議題2：その他>

○中畑部会長 次回の話題提供ですが、CiRAのCPCの、CiRAではFiTと呼んでいますが、実質的な責任者である金子新准教授、また先ほどもちょっと名前が出てきましたが、長年の大学病院附属CPCの運用をした経験のある京大病院の輸血細胞治療部長の前川平教授に話題提供をお願いしてはどうかと考えております。外部有識者に話題提供をお願いする際は、特定の大学とか研究機関に偏らないという配慮をすることになっておりますが、審査等改革本部ともいろいろ相談しまして、現在多くの人に使えるiPS細胞を作るということで、実質的に金子先生が責任を持ってその作業をしております、前川先生にもこの領域の第一任者ということで、余人をもって替えがたしというところもあるということで、このお二人をお呼びして、次回は2月3日に開きたいと思う

のですが、何か御意見はありますでしょうか。議題は以上ですが、事務局から何か御連絡等ありますか。

○吉田事務局長 時間も過ぎていきますので、3点ほど連絡事項です。1点目ですが、参考資料1ということで、最後に1枚紙が付いていたと思います。これは12月10日に第5回の科学委員会、親委員会に出した資料を少し改編したものです。第1期の科学委員会は来年の3月末までが任期になっていますが、4月以降どうするのかということについて御議論をいただき、確認いただいたものです。スライドの番号を右下に書いてありますが、スライド1の1.から3.は親委員会の話です。親委員会を今後どうするかということについては、裏面のスライド4に参考で書いてありますが、第1期の先生方は基本的に第2期も全て継続するとともに、新しい方を10名ほど追加、新任して、そういう形でその後、第2期、第3期を運用していくことを御了解いただいた形になっています。

また、スライド1に戻って、専門部会をどうするのかということですが、4.に下線を付してありますが、親委員会は継続性ということでそういう形にしますが、専門部会は原則、流動性を高めるということもありますので、とりあえず任期は2年ということで、原則再任しないという扱いにしたいと思っています。ただ、後ほど申し上げますが、議題に応じて委員を選んでいくことを徹底したいと思っておりますの

で、結果としてまた新たに第2期も専門部会の委員になっていただくというケースは十分あると思っております。その絵を描いたのがスライド2です。この中で1点だけ申し上げますと、部会長は親委員会の委員から選定され、専門部会の委員は先ほど申しましたようにテーマごとに選んでいくという形です。

裏面のスライド3ですが、第2期の専門部会の選び方です。いろいろな推薦の方、それに今回からPMDAからの推薦の方も含めて、とりあえず100名程度を専門部会委員として委嘱させていただきます。ポイントは、テーマは親委員会で選んでいただいて、そのテーマに応じて、100名程度の専門部会の委員の中から、そのテーマに合った方を専門部会の委員として選んでいく。そのテーマが終われば、また次のテーマを選んで、その専門部会を動かしていくという形で、少し臨機応変にやっっていこうと考えているところです。

したがって、この分野、細胞組織加工の専門部会については、親委員会のほうでもおそらく第1期と同じようなテーマが選ばれるのではないかと考えられますので、結果として先生方にまた委員をお願いする可能性は高いのではないかと考えておりますが、ほかの部会については、第2期は少しテーマを絞った形で回していきたいということです。1点目はそういうことです。

2点目は、資料2-1ですが、冒頭申し上げましたとおり、これは厳

重注意区分の資料となっております。これから事務局のほうで回収いたしますので、記名がまだ終わっていない方は御記名いただければと思っております。よろしくお願いいたします。

3点目ですが、次回の専門部会は、先ほど中畑先生からもありましたとおり、来年の2月3日(月)18時から20時ということで考えておりますので、よろしくお願いいたします。事務連絡は以上です。

○中畑部会長 本日の専門部会はここまでにさせていただきます。皆さん、御協力どうもありがとうございました。