



第三回 PMDA科学委員会CPC専門部会



資料 2-2

再生医療に必要なCPCの整備 iPS細胞研究所(CiRA)での経験から

京都大学 iPS細胞研究所 附属細胞調製施設 金子新

2014年12月2日 東京

CiRA10年の目標

- iPS細胞の基盤技術の確立と知財の確保
- 再生医療用iPS細胞ストックの構築
- 前臨床試験、臨床研究の推進
- 患者由来iPS細胞による創薬

再生医療に関するCiRAの目標

- 臨床研究のみならず、国内外で承認医薬品の原料として広く用いることのできるiPS細胞を提供する
- iPS細胞から分化誘導した細胞をもちいた臨床研究を推進する

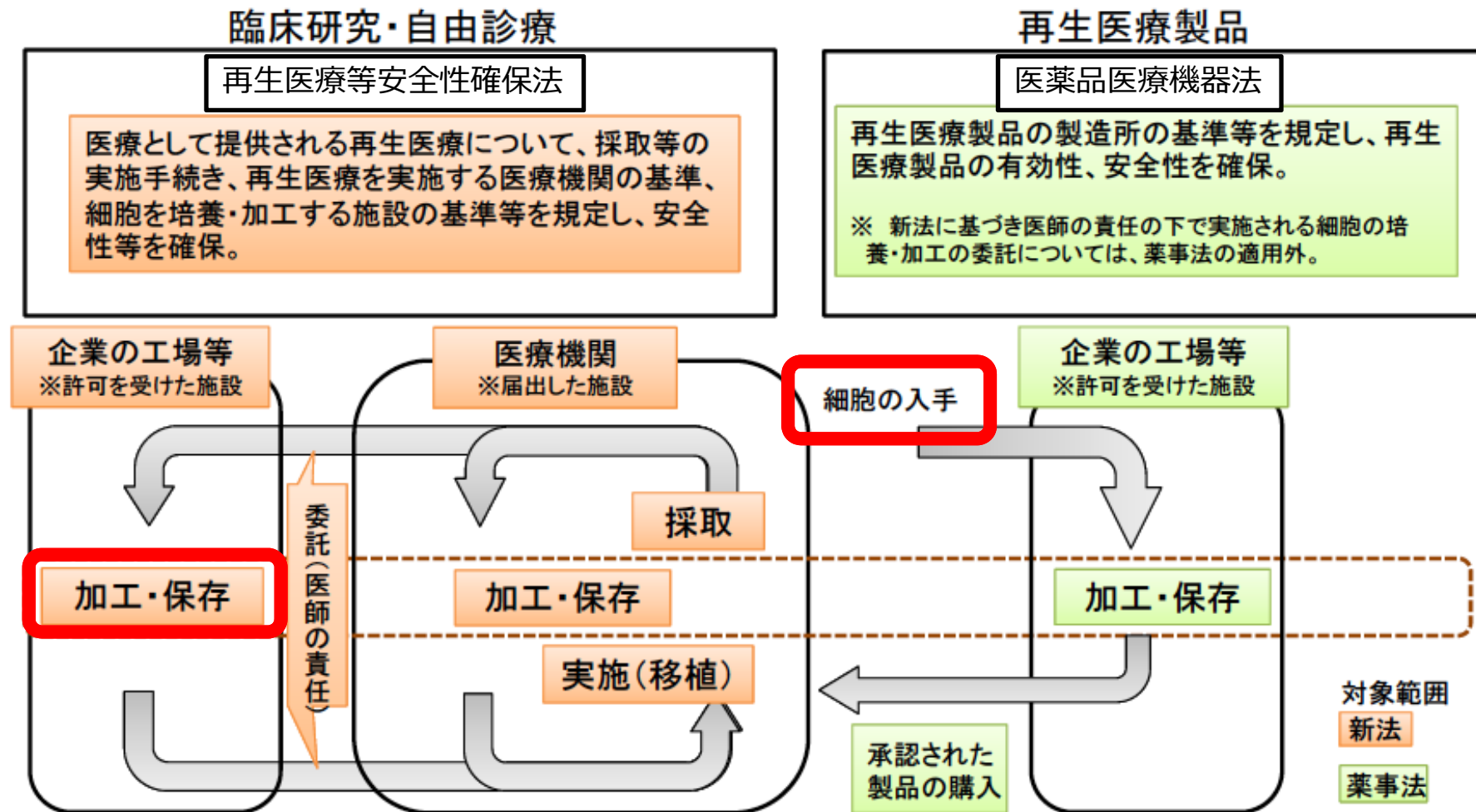
再生医療におけるCiRAの方針

- 臨床研究のみならず、国内外で承認医薬品の原料として広く用いることのできるiPS細胞を提供する
 - ただしiPS細胞ストックは医薬品用MCBの原料としての位置付けであるため、GMP/GCTPの対象外と考えている
- iPS細胞からの分化細胞をもちいた臨床研究を推進する
 - 再生医療等の安全性の確保等に関する法律に則り、医師の委託を受けて臨床研究に供する分化細胞の製造管理・品質管理を行う

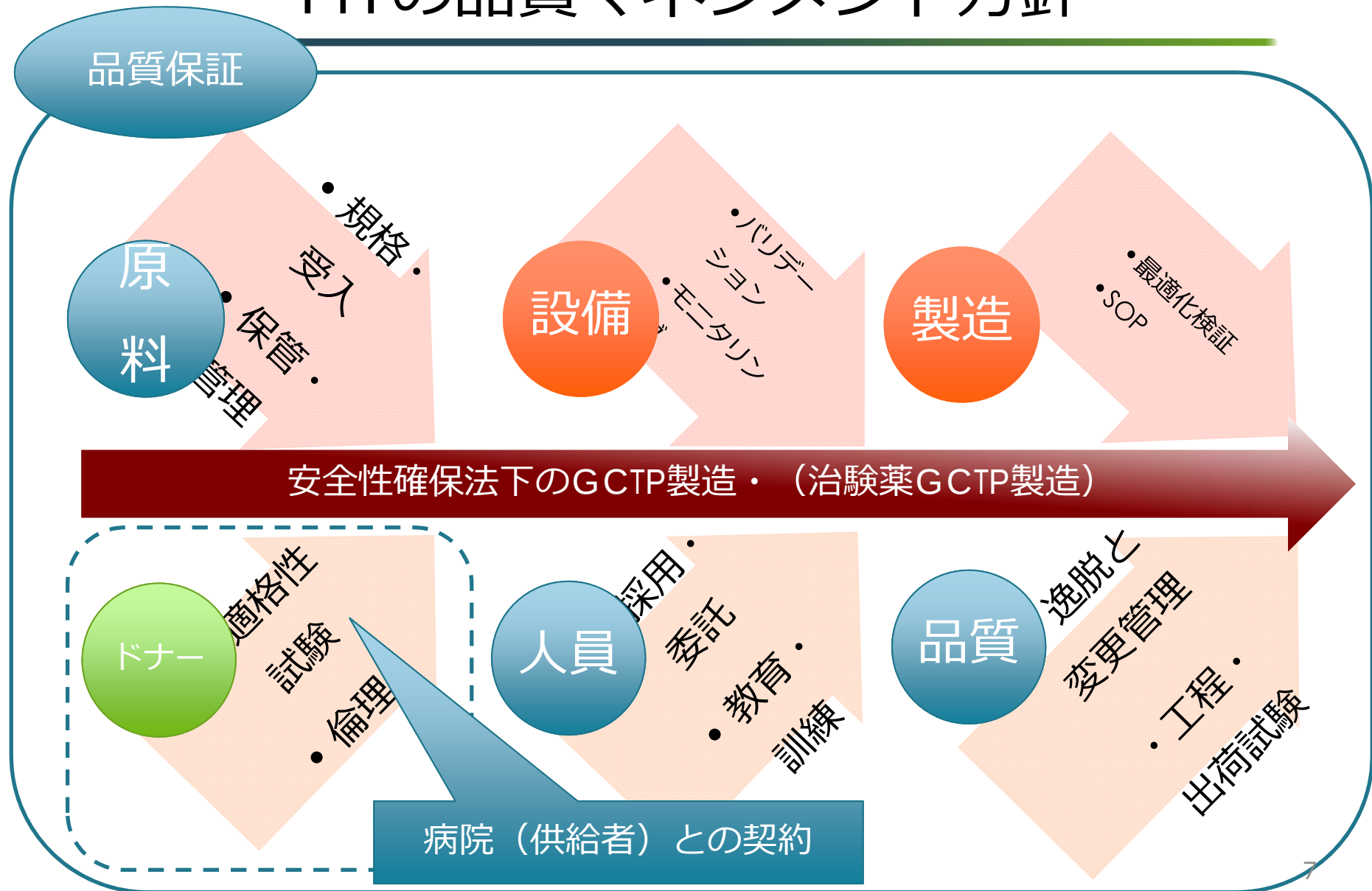
附属細胞調製施設 FiT



新しい法体系へ対応する施設運営

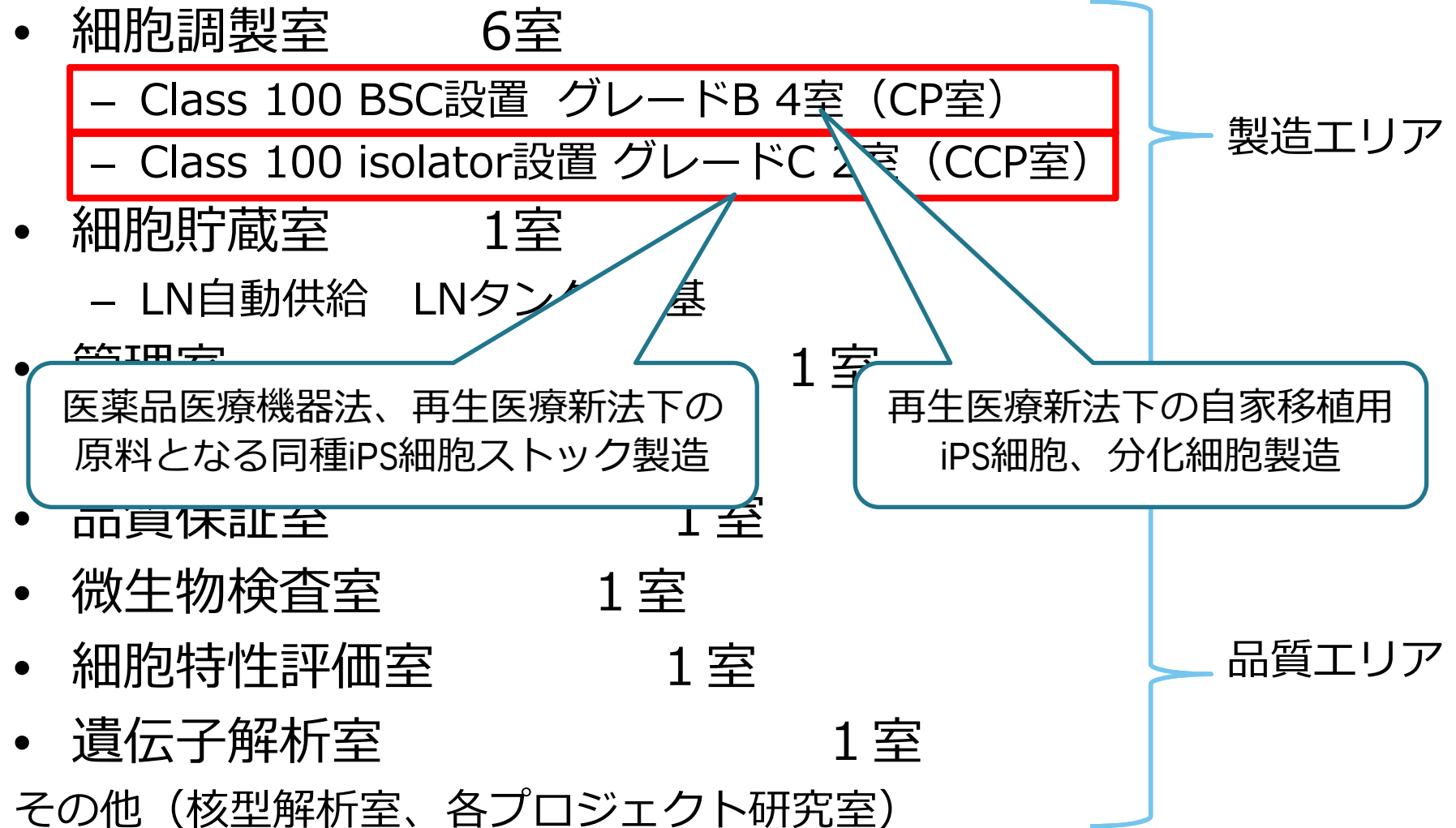


FiTの品質マネジメント方針

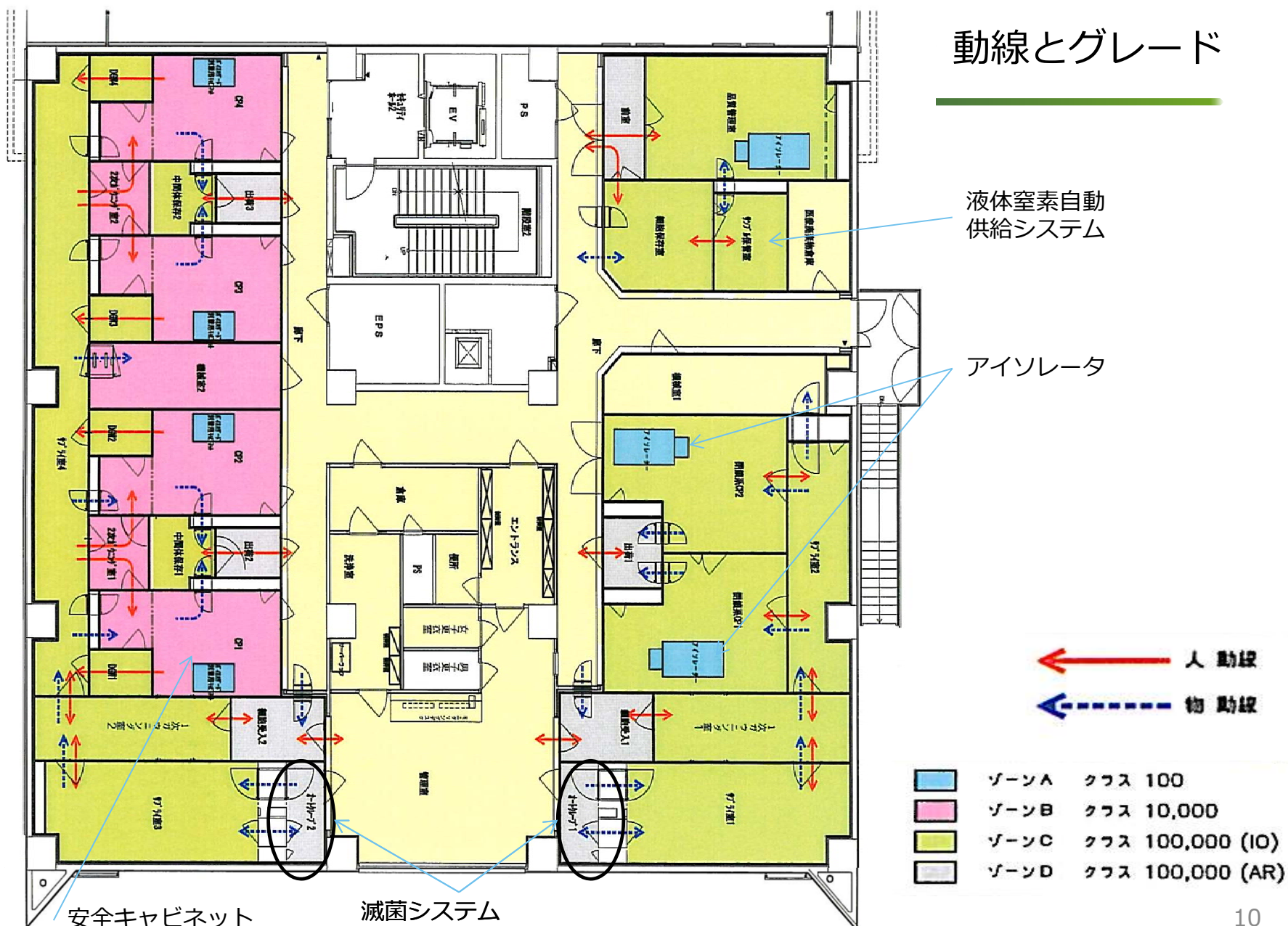


構造設備と無菌環境

現有設備



動線とグレード



室圧管理

液体窒素自動供給システム

アイソレータ



無菌環境に関する見解

- 5室での製造を含む7ヶ月間の環境モニタリングにおいて、製品の品質に影響をあたえるような汚染イベントは無かった
- 5室での製造において、工程内試験および製品そのものの試験の汚染イベントは無かった
- 製造環境は無菌的に維持されている

FiTでの製造・品質管理

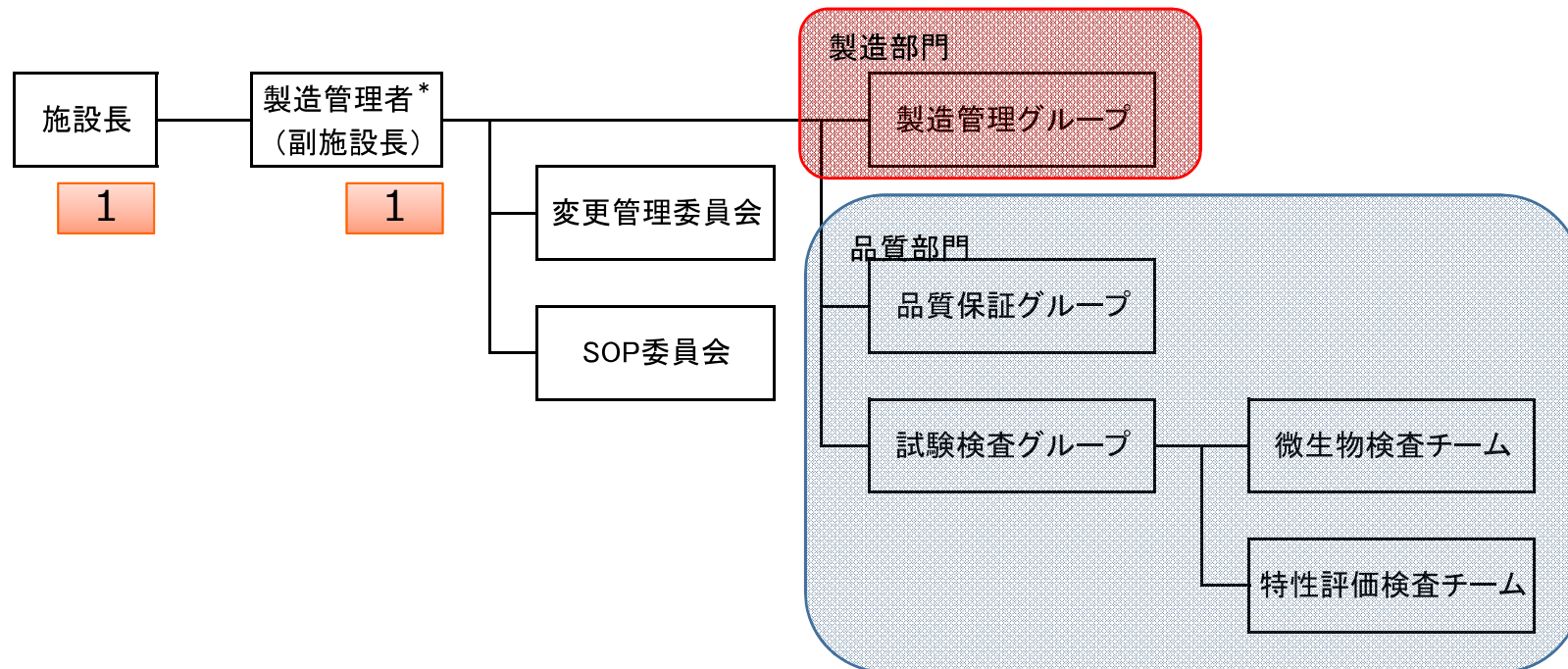
- 設備、人員、制度に制約のあるアカデミア内の附属細胞調製施設でも行っていること
- 製造管理
 - 構造設備・機器年次バリデーション
 - 定期点検・校正、連続モニタリング
 - 環境モニタリング（浮遊性微粒子、付着菌・浮遊菌、昆虫）
 - 製造関連文書の整備、記録の承認と保管
 - 重要工程バリデーション
 - 作業時モニタリング（微生物、微粒子）
 - 工程内無菌検査
 - 製造毎のベリフィケーション
 - 逸脱管理と変更管理

FiTでの製造・品質管理

- 品質管理
 - 品質関連文書の整備、記録の承認と保管
 - 規格試験、参考試験のデータ取得
 - 逸脱管理と変更管理
 - 集合GMP教育訓練とOJT
 - 委託業務管理の手順化

組織と人材

FiTの組織図



*)再生医療等の安全性の確保等に関する法律における施設管理者

FIT運営に関わるスタッフ

- 2014年11月1日現在
 - 施設長
1名
 - 副施設長（製造管理者） 1名
 - 管理スタッフ
 - 品質保証グループ 4名
 - 試験検査グループ 2名
 - 製造管理グループ 5名
 - 製造作業スタッフ 12名+各研究室人員
 - 品質作業スタッフ 28名+各研究室人員
 - 委託業務スタッフ 6名
 - 医療応用推進室スタッフ 12名

- 合計 71名 + alpha

FiTの人材ポリシー

- 研究業務との兼務のない専従の管理スタッフ
 - 製造管理者
 - 品質保証責任者、製造管理責任者
 - あらかじめ定めることとされている業務責任者
 - 出荷判定責任者、変更管理責任者、逸脱管理責任者、教育訓練責任者、バリデーション責任者、文書管理責任者、衛生管理責任者、試験検査責任者、施設管理責任者など
- iPS細胞製造作業を担当する専従製造スタッフ
 - 山中研究室出身者を中心にしたiPS細胞製造スタッフ
- 分化細胞製造は各研究室からの派遣
- サポートスタッフ（メーカー）への一部保守業務委託
- 医療応用推進室との連携
 - 進捗管理、品質情報、規制情報、渉外

教育訓練と業務委託

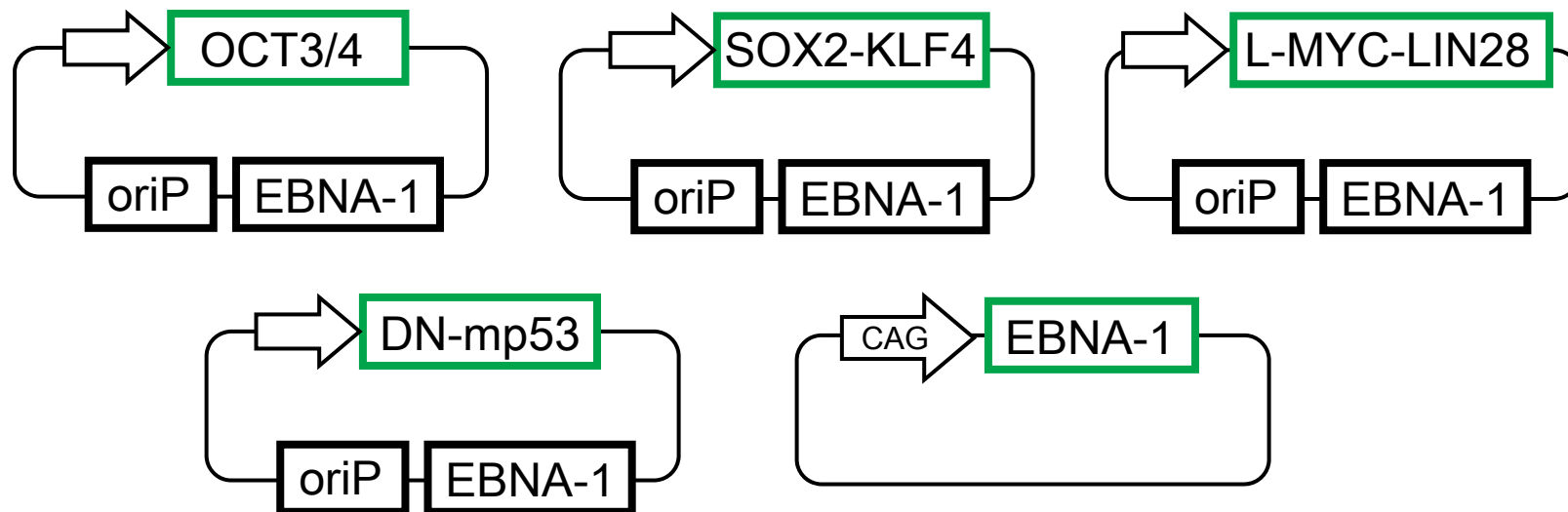
- 教育訓練
 - 「教育訓練に関する基準書」を基に、年間計画を策定
 - GMP業務従事者全員に総説セミナー受講を義務化
 - 関連する業務の手順書について、制定・改定毎の訓練
 - FiT入退室に関する訓練
- FiT内保守業務委託方針（委託先管理基準書）
 - 個人面談と教育訓練記録の確認による、GMP経験と適性の確認
 - GMP総論とFiTにおけるGMP運用に関する教育訓練
 - 全ての委託作業の手順化と事前の適切性確認
 - 作業記録の適切性確認
 - 業務日報の確認と、朝礼での口頭報告

話題提供

HLAホモiPS細胞ストック作成法

■ 由来細胞：末梢血単核球（PBMC）

■ プラスミド：pCEシリーズ



■ 培養法：フィーダーフリー法（Ff法）に注力

再生医療でのニーズの存在

- iPS細胞樹立法の多様性
 - 現時点の主力はエピゾーマルベクター
 - ドナー（特に自家移植目的の患者検体を想定）や標的細胞によっては、ウイルスベクターが必要になることも考えられる
- 分化誘導での遺伝子導入の必要性
 - 分化誘導に外来遺伝子の発現が必要なケースが存在する

無菌保持と物理的封じ込めの両立

- 差圧 0 での封じ込め
 - BSC設置、グレードB室を想定
 - 定常運転時、初動/停止時とも室圧変動は 0 ではない
 - 現実問題として、一般ゾーンへ隣接している廊下、天井からの microscopic な自然拡散をどう考えるか？
- 陰圧による封じ込め
 - 無菌維持への懸念
 - BSC設置、グレードB維持には空調スペックが不十分（換気回数、温湿度管理 → ）
 - アイソレーター内陽圧（密閉性に優れるもの）、室圧陰圧で作業者保護は大丈夫か？
- 設置コスト、ランニングコストを勘案した議論が必要

無菌保持と物理的封じ込めの両立

- これまでの遺伝子治療臨床研究（封じ込めレベル2）において、本邦のほとんどのケースではアカデミア医療施設内CPCで細胞調製（遺伝子治療ガイドライン等）がなされてきた
- GCTP下の臨床研究、医師主導治験の時代に入り、設備投資の制約があるアカデミアCPCで、無菌性と封じ込めの両立をどう扱うかの議論が必要

Flowcytometryの無菌性

- BD社 Influx

- 利点**

- 流路がディスポーザブルである

- 欠点**

- ジェットインエア方式なので、グレードA環境が必要
 - シースタンクと廃液タンクについて、毎回の滅菌が必要
(付属の圧力ゲージはAC滅菌不可)
 - シース液加圧側に無菌エアフィルターが必要
(使用前後の完全性試験が必要)

Influx使用後の工程内無菌検査においては汚染なし

- 次期 Flowcytometry

- BD社 Influx (BSC格納型)
 - Miltenyi社 MACSQuant Tyto (閉鎖系ディスポ回路)