

# 細胞調整施設の構造設備について

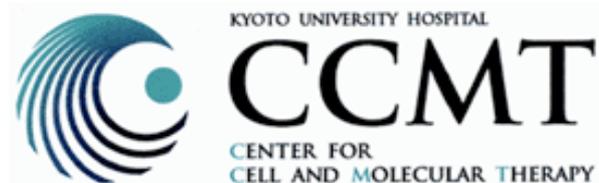
～ その基本的概念・規制の変遷 ～

前川 平

京都大学医学部附属病院

輸血細胞治療部

分子細胞治療センター



# 『CPC(の構造設備 or 運営上)の課題・問題点』 とひと口に言っても、きわめてヘテロである。

(研究～治験～実臨床)

1. 企業と大学・アカデミアでは、人員、規模、資金調達などの面で大きく異なる。
2. 治験と臨床研究の差異
3. 医薬品GMPと相容れないところが、細胞プロセッシングにはある(GMP vs GTP)。  
→ 薬事法 vs 再生医療新法
4. 全国7大学1施設が、橋渡し加速プロジェクトで支援を受けており、資金面で独立することを要求されているが、探索的プロジェクト(TR)は営利的な観点からは考えられない(各大学、施設により温度差がある)。やはり、競争的資金によるサポートが必要である(甘い?)

いずれにしろ、問題は、**資金**(企業へ培養室を貸し出すなど、営業努力が必要か?)

**人材**(医師、培養士、事務員など。現在は有期雇用～非常勤)

**教育**(教育課程の構築、教育訓練のシステム化など)

。。。に尽きる。

資料 1

# 細胞調製施設の構造設備について

(公財) 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 (JST)  
開発支援室 室長  
松山 晃文

平成25年12月24日 第8回細胞組織加工製品専門部会資料

すでにCPCの構造設備に関しては平成25年12月24日に討議がなされており、本日は繰り返した内容を避け、今までの経験から特に強調しておかねばならない点を話題にしたい。

資料 2-2

PMDA細胞組織加工製品専門部会

2013年12月24日



時間が許せば、細胞プロセスの考え方や規制の在り方に関する変遷にも言及したい。

# 細胞調製施設の構造設備について

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野  
同・医学部附属病院細胞治療センター



認定番号: JCA-QVA11047  
東京医科歯科大学医学部附属病院  
細胞治療センター  
東京都文京区湯島1-5-45

森尾友宏

# 平成14年度厚生労働省科研費(単年計画)の研究実績

平成14年度厚生労働科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

先端医療センター等における細胞治療・再生治療開発のための

GMP準拠細胞プロセッシング指針の作成に関する研究

(14130101)

(課題番号：H14-医薬-001)

平成14年度(単年度)

総括・分担研究報告書

主任研究者 前川 平

(京都大学医学部附属病院)

平成15年3月

- わが国における細胞治療・再生治療開発のための細胞プロセッシングの現状
- 先端医療センター等における細胞治療・再生治療開発のためのGMP準拠細胞プロセッシング施設が持つべき構造設備基準（GMP細胞プロセッシング施設基準）について（研究報告案）
- ヒト細胞・組織を用いた細胞プロセッシング規制のフローチャート（研究報告案）
- 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センターの設計概略  
などを報告（総454頁）

# 序文

細胞治療・再生治療に用いるヒト細胞・組織（臨床用ヒト細胞）の取扱いについては薬務公報第1867号別添1（平成13年2月21日）において「細胞・組織医薬品等の取り扱いおよび使用に関する基本的考え方」および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針（同別添2）」とされたところである。これを受けて、厚生労働科学研究費による本研究では臨床用ヒト細胞を製造する施設が構造上遵守すべき適切な基準（案）を以下に「臨床用ヒト細胞・組織の製造施設の構造設備基準」（GMP準拠臨床用ヒト細胞・組織製造施設の構造設備基準）として提案する。

- HEPAフィルターからの空気の供給は原則的に天井から行い、その排気は床面に近いところから行うようにすること。
- クリーン・ルームの性能試験は完成された設備の静的な条件下での評価項目が含まれるが、最終的な部屋またはエリアの分類は、動的な条件、すなわち作業者が存在し、機器がそこにあり、そして作業が進行している状態から得られるデータにより行わなければならない。
- クリーン・ルームには、不要な機器(電話、スピーカー等、作業者の集中力を妨げるもの)、資材は可及的置くべきではない。ただし、作業者の安全性を考慮した場合に必要であると判断された場合は、この限りではない。
- 陽圧のクラス1万の臨床用ヒト細胞・組織の製造作業場所と周囲の環境とは、エアロック室等をもちいて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。
- より高い清浄度エリアの空気品質を維持するためには、隣接する清浄度が低いエリアとの間に、適切な気流と圧力差を設定することが重要である。より高い清浄度の部屋は、隣接したより低い清浄度エリアに対して通常、少なくともドアを閉めた状態で0.05インチ水柱の差圧を設けなければならない。  
(12.45Pa)

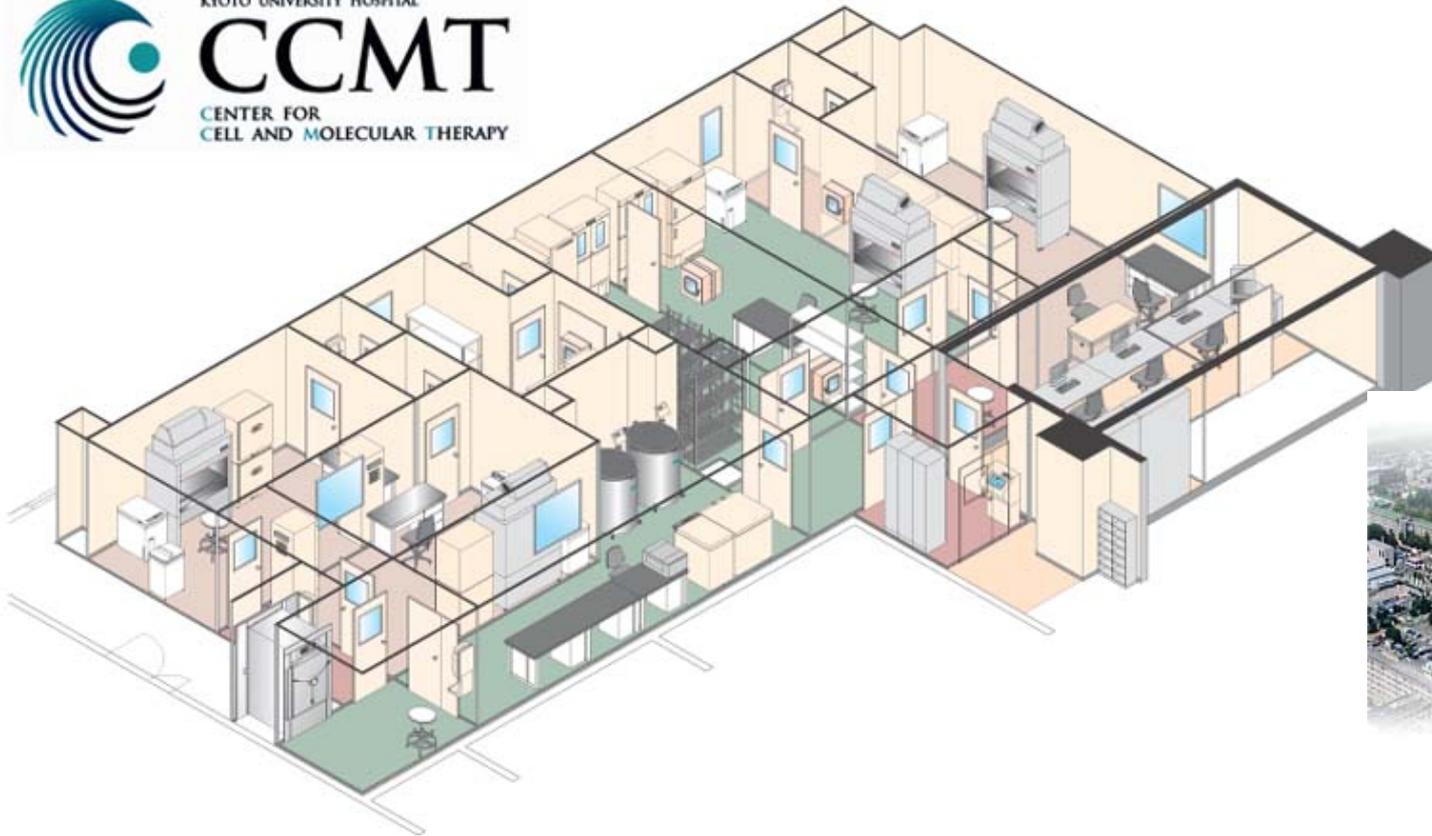
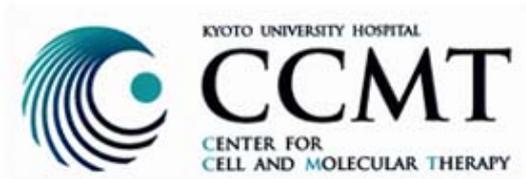
- 固定式のリモート・カウント・システムによる微粒子モニターリングは、一般に移動式の微粒子カウントユニットをクリーン・ルーム内に持ち込んで測定するより信頼性の高いデータが得られ、また、クリーン・ルーム内に測定機器と測定者が入って行なうことにより環境汚染が懸念され、リモート・カウント・システムによる微粒子モニターリングを行なうべきである。
- 上記は、できれば、リアルタイムに微粒子モニターリングができるシステムが望ましい。
- 上記の作業は、通常、クラス100の安全キャビネット内で作業を行うことにより、この基準は達成されると考えられるが、安全キャビネット内でのガスバーナーの使用は層流を乱し、また発塵の原因となるので使用すべきではない。
- 防じん目的で無菌区域への入口にエアシャワー室を設けてはならない(エアシャワーは塵埃を周囲に飛散させ、コンタミネーションの原因となる)。
- 液体窒素をもちいる区域には酸素濃度検知器を設けること。
- クリーンエリアに煙感知器(火災報知器)の設置は良いとしても、スプリンクラーは！？。

- 必要であれば、無菌および清浄管理区域以外に防虫設備を有すること。  
→CPCは建物の3階以上、できれば5階以上に設置すべきである。地階に設置することは望ましくない。モニタリングは実施しているが捕獲されたことはない。
- 防鼠対策！？
- 臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う施設内に給水および排水設備は原則的に設けないこと。もし設ける必要があれば、排水管が外部の空気と直接接触しない構造をとり、かつ製造に必要な蒸留水等を供給するパイプ等の設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。
- 基本的にドレーンが無菌工程設備設置エリアに設けることは適切ではない。
- 廃水を含む廃棄物の処理に要する設備(廃棄物はすべて専用の袋等に入れて、管理区域外に持ち出して処分することが望ましい)又はオートクレーブ(ウイルスベクター等もちいた場合には排水および廃棄物を含めてすべてバイオハザード専用の袋に入れてオートクレーブ処理する必要がある)等の器具を備えていること。
- オートクレーブは一方方向性のものが望ましい。
- 監視カメラがあった方が望ましい(SOP遵守の確認。作業員の安全確認など)。

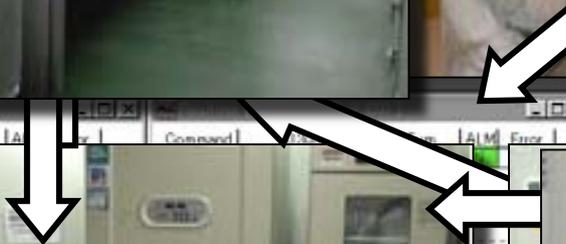
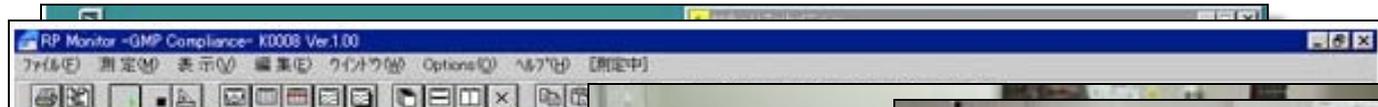
- 臨床用ヒト細胞・組織の製造作業工程が、クロスコンタミネーションを可及的排除するため一方向性に進行するように配慮した構造であること。したがって、上記クラス10万、およびクラス1万の製造作業場所への入口と出口は少なくとも同一であってはならない。
- 当該作業室の作業員以外の者の通路とならないように造られていること。すなわち、臨床用ヒト細胞・組織の製造作業工程が、クロスコンタミネーションを可及的排除するため、一方向性に進行するように配慮した構造であること。当該作業室の作業員以外の者による治験薬への汚染のおそれがない場合であっても、この一方向性の原則は遵守されること。
- 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す原薬又は交叉汚染することにより他の原薬に重大な影響を及ぼすおそれのある原薬をその他の原薬と同時に製造する場合には、それぞれの臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う作業室を分離し、かつ、空気処理システムはコンプレッサー等を含めて完全に独立した系統であること。とくに、ウイルスベクターを用いて遺伝子導入等を行う作業所は、以上のことを厳守する必要がある。
- 作業室内に備える作業台は、作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないものであること。なお、無菌区域内にある作業台は腐食性ステンレス製のものであること(表面がコーティングしてあっても、木製のものはコンタミネーションの原因となりうる)。

# 京都大学医学部附属病院

# 分子細胞治療センター



中央診療棟  
3階





세계줄기세포허브  
WORLD STEM CELL HUB



Back Up Slide

# 大学や研究所レベルで行おうとする GMPプロセッシングの問題点(1)

● 医薬品GMP

● 治験薬GMP

} おもに錠剤などを念頭に置いたもの

↓  
再生治療・細胞治療・遺伝子治療研究の急進展

↓  
● 大学で行う再生治療、細胞治療の  
Translational Researchのための  
Institutional GMPをどう構築するか

# 大学や研究所レベルで行おうとする GMPプロセッシングの問題点(2)

- 少ない人員でどのようにGMPを構築するか
- 治療法として確立できるかどうか不透明なトランスレーショナル・リサーチ
  - 短期間、多種類のプロジェクト型
- 企業に外注しておけば済む問題ではない

→ 臨床医、研究医、研究者、設計者、建築家、  
薬剤師、技師、医薬品GMP専門家、官僚が  
同じテーブルでの共同作業が必要



# 本申請計画において期待される研究成果

- Institutional GMPソフト (QC & QAなどを含む) 構築のための minimum requirements の提案
- 種々の再生治療・細胞治療などの開発に必要な GMPソフト・モックアップの作成
- 大学で行うトランスレーショナル・リサーチに対応する GMP のデファクト・スタンダード(京都モデル)の提示
- 再生治療開発に必要な GMP 管理専門技官の養成

# The FDA Phase 1 GMP Guidance

## Guidance for Industry

### INDs — Approaches to Complying with CGMP During Phase 1

*Draft Guidance*

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2006  
CGMP

- All drugs and biologics including IND are required to be manufactured in accordance with CGMPs, but not always possibly to fully comply with CGMP regulations (21 CFR 211).
- Some CGMP regulations designed for repetitive, commercial manufacture of an approved products.
- Types and extent of some controls may differ due to stage of development between investigational and commercial manufacturing, as well as phases of investigational clinical study.  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/6164dft.htm>

## **VI. SPECIAL PRODUCTION SITUATIONS**

⋮

B. Multi-Product Facilities

C. Biological and Biotechnological Products

1. General Consideration

2. Multi-Product Facilities

3. Gene Therapy and Cellular Therapy Products

4. Multi-Batch Producers

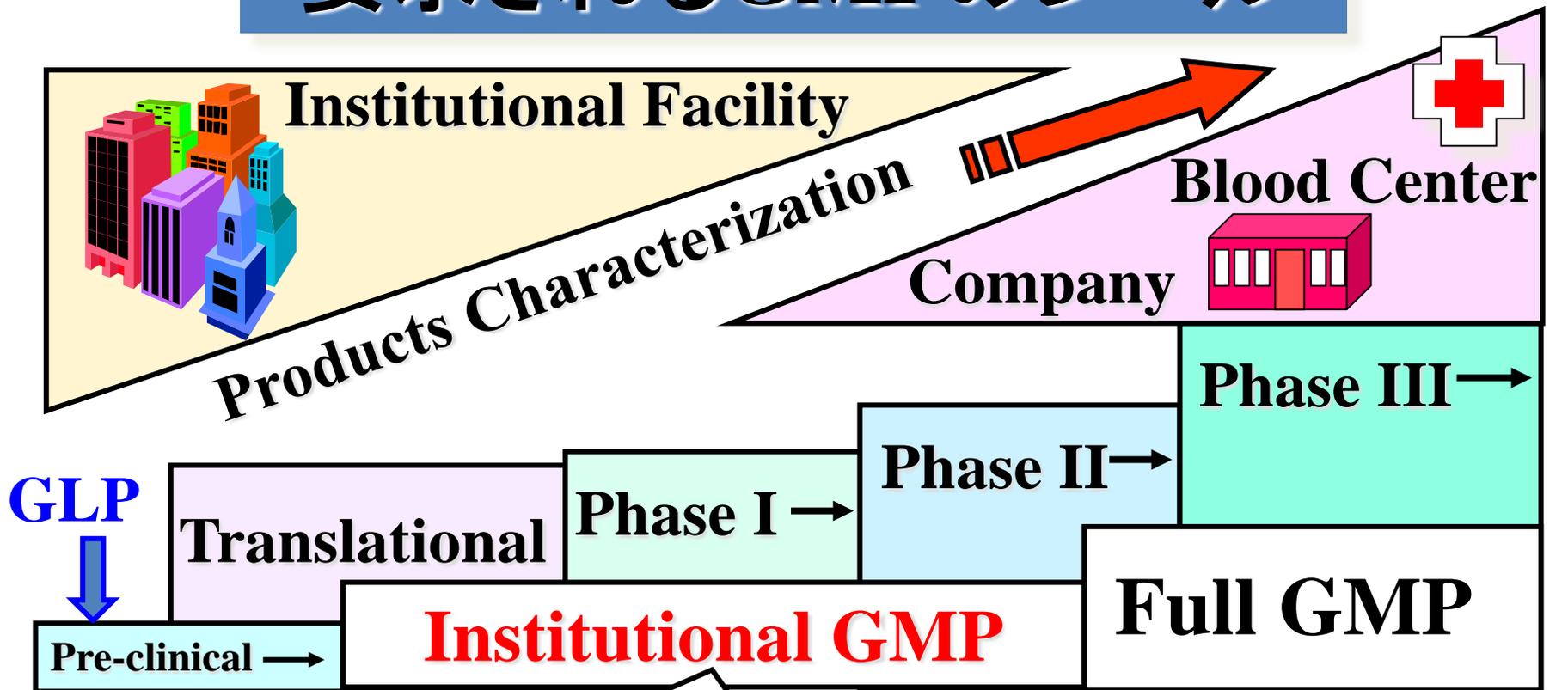
D. Sterile Products/Aseptic Processed Products

⋮

.....we understand that products with a short shelf-life may have to be released while results of the sterility test are pending based on results from other relevant tests

- Exploratory IND studies present fewer potential risks than do traditional phase 1 studies that look for dose-limiting toxicities, such limited exploratory IND investigations in humans can be initiated with less, or different, preclinical support than is required for traditional IND studies.
- The Agency is in the process of developing guidance explaining the **STEPWISE APPROACH** to meeting cGMP regulations. Once finalized, that guidance will be useful to persons seeking to manufacture, or prepare, products intended for use in an exploratory IND study.

# 要求されるGMPのレベル



- 細胞と錠剤などのプロセッシングは別
  - 大学等で少数例を対象に
  - フェーズが進むにつれ、
  - 再生治療等のTRに用い
  - 品質を保証する必要がある。
  - 細胞治療・再生治療のTRに特化した GMP (institutional GMP: iGMP) の指導体制の構築(法令化するのではなく、指導システムをつくる)が喫緊の課題である。
- Definition of iGMP**

  - specific for cell processing
  - appropriate for academia
- MPは必要ではない。  
安全を担保するために