

## 第3回科学委員会CPC専門部会

日時 平成26年12月2日(火)

11:00～

場所 PMDA会議室21～24(14階)

<開会>

- 中畑部会長 第3回科学委員会 CPC 専門部会を開催させていただきます。本日はお忙しい中、また朝早くから多数のご出席をいただきまして、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布資料確認>

- 吉田事務局長 科学委員会の親委員会からご参加の委員も含めまして、当専門部会は22名の委員構成からなりますが、12名の先生にご出席いただいております。なお、座席表上は岡野副部会長もご出席の予定でしたが、急遽ご欠席という連絡をいただいているところです。

続いて、配布資料の確認です。席次表、取扱区分表、議事次第。議事次第の裏側に資料目録が付いています。資料1-1、資料1-2が、いずれも古江先生のプレゼンの資料です。資料1-1については、いわゆるコンフィデンシャルの情報もありますので、厳重管理扱いです。資料1-2はその他の資料です。資料2-1、資料2-2は金子先生からのプレゼン資料です。こちらも資料2-1はコンフィデンシャルな情報がありますので、厳重管理になっています。先ほど申し上げた資料1-1、資料2-1については、厳重管理ということですので、表紙の右上に記名欄がありますので、そちらにご記名をお願いいたします。会議終了時に回収いたします。資料1-2、資料2-2はお持ち帰りいただいて結構です。資料については以上です。

<議題1：CPCの現状について（無菌性、交叉汚染、清浄度の確保のあり方を中心に）>

- 中畑部会長 議事に入ります。本日の議題は、CPCの現状についてです。無菌性、交叉汚染、清浄度の確保のあり方を中心に、委員からご紹介いただきたいと思います。古江先生からは、海外の情報等を含めたCPCの現状、問題点について、金子先生からは京大のiPS細胞研究所での御経験を踏まえて、CPCの現状と問題点等について、ご紹介いただきます。各プレゼンの後に、簡単な質疑応答を行ってから、最後に全体を通じてディスカッションをしたいと思います。まずは古江先生からよろしくをお願いいたします。

- 古江委員 本日は雑多なお話になってしまいますが、サラッと聞いていただければと思います。私からは無菌性、交叉汚染、設置場所、レイアウト、作業者の育成、培養操作のリスクマネジメント、操作の検証の必要性といったことについて、お話をさせていただきます。

実は、2012年、2013年と、海外のCPCを視察するという機会をいただきました。厚生労働省のヒト幹細胞臨床調査事業ということで、松山先生が委員長、その後に阿久津先生が委員長でいらしたときに、これらの海外の施設に伺いました。UK stem cell bankはわりと多くの先生方がいらっしゃるのですが、英国で最初にできたシェフィールド大学のヒトES細胞樹立の臨床用の施設は、もともと私が行っていたところでした。それから、Wisconsin大学のWaisman BiomanufacturingはES細胞だけでなく間葉系幹細胞を臨床用に使っている。また、韓国のCHA hospitalについても、青井先生が、そのときにフランスにご見学にいらしていたと思います。

それから、私は国際幹細胞バンキングイニシアチブというところに関与しており、臨床用のES、iPS細胞関係、幹細胞の品質について、どのように考えるべきかという国際的なガイドラインの作成ということに関わっており、これには国衛研の佐藤先生あるいは京大の再生研の末森先生、松山先生、理研の中村先生などもご一緒に参加をしておりました。そういったところから、今回それらの施設を視察した際の意見交換の内容だとか、バンキングのときに課題になっていた内容を含めた形で、ざっくりお話をさせていただきたいと思います。

最初に無菌性なのですが、細胞であるから完全に滅菌することは無理で、完璧な無菌というのにはあり得ないだろうが、ただ、コストの面から、妥当な検査をきちんと選択する必要があるだろうというのが、海外の視察に行った場所での意見でした。

UK stem cell bankあるいはシェフィールド大学では、1細胞1ルームにする必要はないだろうと考え、既にするべき検査を行い、現状において問題になる微生物が検出されていないのに、どうして部屋を限定する必要があるのかということで、UK stem cell bankもシェフィールド大学も、1つの部屋を交代で使っていて、1ドナーの細胞をずっと継続的に使って、それが終わったら次にいくというような考え方はしていませんでした。

ただ、技術がたとえ確立されていても、高い経費によって、それが国民に還元されないのであれば意味がないので、妥当な金額で、妥当なリスクを負って進めるべきなのではないか、そのどこを選択するべきなのかというのは、国によって事情は異なるだろうけれども、その辺のコンセンサスというのは十分に話し合う必要があるということが、この無菌

性に関する意見交換の内容でした。

続きまして、交差汚染です。医薬基盤研究所に細胞バンクがありますが、受け取る細胞の 20%ぐらいが、現在におきましてもまだ交差汚染をしております。それとともに、交差汚染をしている場合に、たいていの場合、マイコプラズマがクロスコンタミネーションをしております。

これに関して UK stem cell bank もシェフィールド大学も、CHA hospital も、合理的な作業工程の策定により回避できるだろうと述べています。ただ、これを合理的であると検証する必要があり、規制の方々あるいはいろいろな人たちにきちんと合理的であることを証明していく必要があると考えています。

適切な作業を行えば交差汚染は発生しないだろう、研究の現場において起きないことは起きないというのが彼らのポリシーで、シェフィールド大学などは、複数の細胞を1つのインキュベーターに入れていて問題ないということを証明するために、1つの細胞の方には細菌に感染したものを置き、もう1つのトレーには違うドナーのきれいな細胞を置いて、毎日サンプリングをし、交差汚染していないことをきちんとデータとして出して、規制当局に示します。そのときの作業工程も、全てきちんと記載し、方法も SOP を作って、交差汚染しないことを証明して、合理的であるということを示したと言っていました。

CHA hospital では、製造工程ごとに部屋を利用して、複数ドナーを1つの部屋で同時に使用することもされていたようです。ただ、インキュベーターはドナーが2台使用、1台で何かトラブルが起きたら困るので、1ドナーは2台使用しているということを言っておりました。そういう意味では、どう考えるかという、その国の考え方次第なのかなと考えられます。

設置場所なのですが、実は UK stem cell bank というのはかなり郊外にありまして、

[REDACTED]

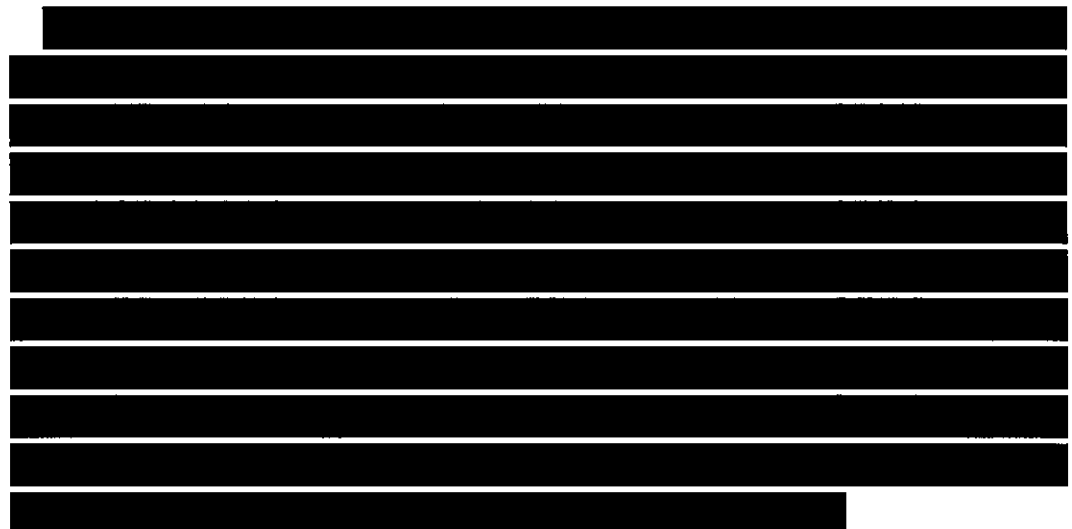
CHA hospital、シェフィールド大学、Waisman も、いずれも病院の中でした。

[REDACTED] そういう意味でも設置場所というのは重要な課題であると思われました。

機器のレイアウトとメンテナンスについてですが、これはシェフィー

ルド大学の人が言っていたのですが、効率よい作業を行うために、何度もレイアウトを変更したと。どうやったら一番効率が良いのかというのは非常に難しい。というのは、いろいろな凸凹、大きさがあって、非常に動きにくかったりします。ただ、実際に私たちが培養するにあたって使うものはほとんど決まっているのです。インキュベーター、安全キャビネット、遠心機、それ以外の機械類といったものが決まっているにもかかわらず、各企業で大きさが全く違うというのが、非常に問題になっています。

これが CHA hospital のレイアウトですが、こういう形で、非常に広いスペースで、こちら側に2台、こちら側に1つ、こういうコの字形にレイアウトされていて、こちら側が窓になっているのですが、中が見える形になっています。こちら側に1台、奥に2台という形のレイアウトになっています。



もう1つ、最大の問題点が、海外に行って意見交換をしたときの最大のポイントは、「やはり作業者の育成である」と皆様方はおっしゃっていました。アメリカにおいても、イギリスにおいても、お話をしたときに、現状では対策はない、とにかく良い人がいたらそれを確保するだけであり、トレーニングしてうまくできるようになったら、その人ができるだけ逃げないように捕まえておきたいと言っていました。もしその人がやめてしまうと、今のクオリティは保てないというのは、シェフールド大学も UK stem cell bank も Waisman でもおっしゃっていました。そのほか、カリフォルニアに CPC をこれから立ち上げようという施設においても、そのようなことをおっしゃっていました。唯一、CHA hospital だけは、育成に力を入れていると言われました。どうしているか聞いたら、給料を高く払っていると。確かにおっしゃるとおりなのかもしれませんが。

この CHA hospital というのは、非常にユニークな病院で、病院が大学を持っていて、研究所も持って、テーマごとにグループにしている。1 製品ごとにチームを組織していて、医師、博士、教授、研究者、前臨床チーム、区画関係管理で 1 チームを作って、どのようにデザインすると前臨床から臨床に至る幹細胞研究がきちんとうまくいくのかということ、チームとしてやっている。そのときに働いているテクニシャンをどんどん臨床側に持っていつている。かなり大きな病院で患者さんもたくさん来ていて、売上げを使って臨床の研究をやっていて、国からは研究費はもらっていないと。国から研究費をもらおうと自由が奪われてしまうので、全て自前で行っている。

病院が建っていたのですが、その周りの土地をどんどん買って行って、教育の専門学校、大学、カレッジを作ったりして、教育を進めていると言っていました。実際に、病院もたくさんの患者さんが来ていて、私たちが行ったときは、患者さんのためのピアノとバイオリンなどのコンサートが開かれていて、非常に近代的な病院で、驚きました。もちろん、いろいろな問題点はあるのだと思いますが、お話を聞く限りにおいては、大変理想的でした。

シェフィールド大学は、このメンバーで私が行ったときはやっていた。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] また、ES 細胞の樹立・培養では、やはり神の手を持つ人が 1 人ぐらいいないと駄目だと。 [REDACTED]

[REDACTED] 人によるところが非常に大きいというのが、現状での問題かと思えます。

日本組織培養学会で、1996 年ぐらいから培養の技術が産業化、あるいは医療応用に非常に重要であるということを随分ディスカッションしまして、2007 年から細胞培養基盤技術コースを行っております。1996 年から話し合い始めたのに 2007 年に開始して、そして細胞培養士の認定が 2012 年と、かなり時間がかかっているのですが、なぜこんなに時間がかかったかと申しますと、指導者の標準化が非常に難しいです。皆さん、やはり長年やってらっしゃる方は、自分の腕が一番だと思っていますの

で、そこをどうすり合わせるかというのが非常に難しく、そういう意味では、作業者の育成が必要なのですが、そのためにはまず指導者の育成をしなければいけなくて、そのためには指導者の標準化をする、細胞培養の標準化をする必要があるということが、大きなテーマであるというように実感をしております。

この培養学会の培養実習におきましては、目的として、深刻なクロスコンタミネーションやマイコプラズマの感染などが報告されている一方、再生医療や薬剤毒性評価などの培養細胞の利用が非常に注目されているので、安全で、高品質で、汎用性のある培養細胞を使用して、科学的に安定した結果が産生されるために、安定した培養技術を提供することが必要であるということを考えて、この培養実習を行っております。

コースⅠ、コースⅡ、コースⅢとあり、Ⅰ、Ⅱを技術、Ⅲを座学にしております。現在の培養実習の開催状況はこのようになっております。いくつか協賛企業の方々がいらっしゃっていますが、できるだけこういう方々を増やして、培養実習を受講されなくても、情報を提供することによって標準化を暗に進めているというのが、私たちの目的です。

何を教えているのかと申しますと、お作法ではなく、1人で培養できるようになる、そういう意味では私たちとしては「哲学」と申し上げているのですが、哲学を教えているつもりです。細胞を見て、ちゃんとその細胞の状況が判断できたり、何かあったときにきちんと対応できたりする頭を持つこと、考え方を持つことが非常に重要です。

これが実際の培養実習での様子で、こういう形です。これは広島大学の培養実習室で、1つの部屋に平行してクリーンベンチ、安全キャビネットが5台あるという状況で、非常に指導しやすい施設が作られています。先日、今年の夏に指導者講習会というものを行いました。これが一番大変で、その準備のために、どのようにしたら指導者の人たちに理解していただけるのかというのが、非常に大変でした。

培養のリスクマネジメントが大切で、どうすればクロスコンタミネーションしないか、あるいはその細胞をきちんと増やすことができるのかということを中心に理解する必要があります。ここからは実技的な話ですので、ザッと流しますが、例えばよくありがちなのが、ピペットがもったいないからといって、1回細胞の培地交換をした後、もう1回瓶に持って帰られる方がいるのです。これは、とある研究室で私が見せていただいて、非常に強く注意を申し上げたのですが、どうもその後も守っていただけなかったようで、その後に大変なことが起きたということを知っております。結構これは多いです。多くの皆様方が、これによって

クロスコンタミネーションしていると思います。

それから、クリーンベンチ手前で使ったり、あるいはピペットを破ったり、そのままきちんと取り出さない、あるいはピペットの中心を掴んでしまう。作業の効率をきちんと分かっておらずにあたふたしてしまう。

これもかなり問題なのですが、蓋が開けてあるシャーレの上に手を通してしまうことです。たいていの場合、片手で蓋を開けることがよいことだと、どうも皆さん教えられているようなのですが、確実にやらないと、これが多くのコンタミネーションの原因になってしまいます。蓋のエッジのところが当たってしまって、これによってコンタミネーションをしてしまう。そして、ディスプレイが本体に突っ込んでしまう。あるいは転倒混和。きちんとやっていれば抗生物質を入れる必要はなくて、国内外の細胞バンクは抗生物質を入れないで培養してストックを作っています。市販の細胞に関しても、抗生物質は入っておりません。というのは、抗生物質を入れると、感染したときに発見が遅れてしまうのです。抗生物質を入れることによって死んでしまう細胞もいます。そして耐性菌が出てしまう、あるいは菌交代現象が起きてしまう。これは外科系の先生方は実感されていると思いますが、必要のないときには抗生物質を入れない方が、細胞のためには良いかと思います。抗生物質を入れないで感染してしまうのはその系に何か問題があるからであって、その問題を確実に検証する必要があると思います。

今ピペットの作法などをお見せしましたが、培養学会の講習にいらっしゃる方、

そういう方々によくあるのが、作業工程を覚えようとする、お作法を教えてくださいと思っているということなのです。頭で考えようとしないので、何かしたら、こうしたらいけないということを考えられないのです。ですから、突然のエラーに対応することができないので、そのあたりをどのように育てていくのかというのは非常に運営上の課題であると思っています。

細胞の血球計算まで数え、DMSO をいくつか添加し、DMSO を入れることによって細胞数がだんだん少



なくなっていく。そのときの生存率を出してくださいというときに、DMSO を 0% で、10% の DMSO の細胞数を割っていないのです。ただ単に、細胞数を血球計算盤で数えて、トリパンブルーで染まらなかった細胞数だけを生存率として、

こういったことが非常に最近の課題で、こういう方がどんどん増えてきています。始めたときよりも、かなり増えてきています。そういう意味では、

そういう意味では、そういう基礎教育というのが、実は理科系の基礎教育の非常に課題である。誰が責任を持つのかというのは、培養学会だけでは難しい問題がありますので、本当に根本から考える必要があるのではないかと考えております。

そういったことを啓蒙する意味においても、何をしたらいけないのかということを中心に数字で皆様方にお示しする必要があるのではないかと。iPS をターゲットにする方が皆様に聞いていただけるので、熟練者と初心者で培養すると、どうしてここまで差があるのか。私が培養すると非常に再現性が高くて、継代も 1 対 10 とか 1 対 20 でできるのですが、初心者がやると 1 対 4 でも細胞が死んでしまう、下手すると 1 対 1 でないと継代ができないということが生じます。

これはなぜなのかということ、いろいろな原因があります。ピペットの操作、不適切な継代のタイミング、あるいは継代に時間がかかってしまう。一体何が起きているのかという検証をする必要があるだろう。

結局、私がやると作業のステップが分かっていますから、ここで何回ピペッティングすればちゃんとほぐれる、どうすればいいかが分かっている、最低限のピペッティングの回数しかしないのですが、素人の方は分からないので何回もついピペッティングをしてしまう。この差が全て品質の差に出てきてしまいます。

そういう意味では、きちんと細胞の操作を検証することによって啓蒙

するということが非常に大事だし、交差汚染というのは、きちんと SOP で本来は防止できるものであると考えられているということ、こういった機器類のブレイクスルーも必要なのではないかと。そういう意味では、こういった課題が考えられるのではないかと考えております。全てを解決するのは難しいので、少しずつ私ができるところから努力をしているという状況です。以上です。ありがとうございました。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。いろいろご質問があろうかと思しますので、遠慮なくお聞きいただきたいと思っております。非常に広範にプレゼンしていただきましたが、いかがでしょうか。

○青井委員 すばらしいお話をありがとうございました。主に CPC の設備、構造と、少し言及されましたが SOP、手順という要素、もう 1 つは組織という要素があると理解しています。その組織という部分については、今日お話はありませんでしたが、海外の運用、日本の製造管理責任者、品質管理責任者という、基本的に同じ構造なのか、あるいは見て回られて、これは面白いなというか、日本と違うなと思われたようなことはありましたか。

○古江委員 基本的には海外、シェフィールドも UK stem cell bank も、Waisman も、品質を管理する人と評価をする人、実際の作業者は、少ないながらも別でした。きちんと別に構成されていて、自分がやったものを自分で評価するのはおかしいので、違う人たちがちゃんと評価する。それぞれ 1 人だったりするのですが、それでもその体制は守らなければいけないということで、守っていらっしゃるといのが現状でした。

○青井委員 大体運営委員会です。

○古江委員 運営委員会があるところまではなかなか。Waisman 研究所、UK stem cell bank は運営委員会があります。

○谷委員 Cha hospital ではテーマごとに、医師、博士、教授、研究者、前臨床チーム、区画関係管理で 1 チームを作っているとのことでしたが、これは成長した場合には、どのようなゴールになっていくのでしょうか。つまり、テーマが完了すればそれらのスタッフは解散してしまうのでしょうか、それともまた次のテーマに対応していくことになるのでしょうか。

○古江委員 現状では、多分まだオンゴーイングなので、ゴールした例はそんなにはないのだと思います。どのように分かれているのかというと、臍帯血由来の間葉系幹細胞とか、あるいは脂肪由来の間葉系幹細胞をどのように利用するのかという形でやっているの、まだほとんどの臨床がゴーイングで、製品化はしているけれども検証している段階なので、まだそこまではいっていないのではないかと思います。

○谷委員 この施設自体はベンチャー化されているのでしょうか。

- 古江委員           ベンチャー化されています。ただ、本体は病院なので、病院の売上げが全てその研究費に入っているという状況です。
- 谷委員               そのベンチャーのサポーターは病院自体ということですか。
- 古江委員           そうです、病院自体という形になっています。
- 谷委員               それと、細胞培養士の第一号を認定されているのが 2012 年ということですが、年間にどれぐらいの方が認定されているのでしょうか。
- 古江委員           まだそんなに多くなくて、毎年 5 人ぐらいずつです。
- 谷委員               再生医療学会でも同様の試みがなされているのではないかと思います、そちらとのクロストークはなさっているのでしょうか。
- 古江委員           再生医療学会からはいろいろなお話とご相談をさせていただいて、随分前から私たちは基礎研究も含めた形で指導させていただいています。再生医療学会の方は、あくまでも再生医療を目指した再生医療培養士なので、分野が違います。私たちの培養実習のコース I あるいはコース II を受けられた方は、再生医療学会の培養実習は免除という形で連携をしております。
- 谷委員               それと、米国等で CPC の専門家を雇えなくなってしまったとのことでしたが、それらの人たちの行き先は、細胞培養関連企業になっているのでしょうか、それとも全く違った職に就いていらっしゃるのでしょうか。
- 古江委員           今のところで聞いている限りは、ES でやっていた人たちは ES が解散になったら、間葉系幹細胞にいくとか、海外は間葉系幹細胞をいろいろなところがやっていますので、やはり同じようなところに行っていると思います。
- 谷委員               より給料の高いところに移動できているということですか。
- 古江委員           そうです。
- 岡崎委員           興味ある話をありがとうございました。何点かご質問したいのですが、1 つは品目チェンジのときです。1 つのユニットでいくつかのドナーを扱うことが、実際に行われている。その場合に、ドナー間の品目チェンジの環境のクリーンアップはどのようにされていたのでしょうか。
- 古江委員           クリーンアップしていないと言っていました。それについては、私達も結構しつこく聞いたのですが、「ある一定レベルの品質がきちんとチェックされているにもかかわらず、それ以上を何でする必要があるのか」と逆に聞かれました。
- 岡崎委員           それは一日のプロセスの中ではなくて、翌日にはクリーンアップをするという。
- 古江委員           しないと聞いていました。
- 中畑部会長           そこの辺は後でまた議論しなければいけないと思うのですが、今、全て性善説に基づいて施行されていますが、ヒューマンエラーも必ず計算し

て、考えて、今回の我々の中では、そういうものにも対応できるような形にせざるを得ないと思いますので、少なくともこの辺は議論があろうと思います。1人の人が扱った後のクリーンベンチは必ずクリーンアップするとか、あるいはインキュベーターを別にするか、そこのところは議論のあるところだと思いますが、その辺については、後でまた議論をする必要があると思います。

○古江委員 必ずしもクリーンアップしなくていいかどうかというのは、私も疑問に思うところではあるのですが、少なくとも海外の現状は、ワンドナー・ワンルームという形でやっていないところがあるということを経験提供させていただきただけなので、私もそれが一番良いと思っているわけではありません。ただ、どこまで必要なかというのも、ある程度コストの面との対応は考えていく必要があるかなと思っています。

○岡崎委員 日本の中の現状でのバリデーションをする必要はあるかなと、我々も考えています。

もう1点は、新しい技術を要するような培養案件が入ってきて従来の専属の培養士の方がそれを請け負う場合に、何らかの教育をする機関を設けるのか、そういった試みは何かされていますでしょうか。

○古江委員 それはどういう。

○岡崎委員 例えば現状、ある案件がスタンダードな技術のみを要する培養であれば、専属のものを設けることは可能だと思うのですが、例えばフェーズ1のような、非常にバリエーションのある培養技術が必要な場合に、では従来の専属の培養士で全部賄えるかどうかという問題があると思うのです。どのようにテクニカルトランスファーをしていくかという点が重要ではないかと思っています。

○古江委員 やはり基礎が大事で、iPS、ES細胞を [REDACTED] 指導する場合に、基本的な培養ができる人は何の問題もなくできます。確かに継代とか基本操作はできるけれども、よく見ると培養はできていない、普通の細胞でさえも培養ができていない人は、ES、iPS細胞はほとんど培養できないです。ただ、何も教えないで培養できる人は10人に1人か2人しかいません。ちゃんと教えると、1~2年経って培養できるのが、3人ぐらいだと思います。3年きっちり教えて、何とか50点あげられるかなというのが5人だと思います。それが本当の現状だと思います。ピペット操作でちゃんと右から左には移せますが、培養できる人は10人に3人しかいないと思った方が良いでしょう。

○岡崎委員 これからいろいろな新しい機器類が製造現場に入ってくると思うのですが、例えばそういう機器をある程度製造に慣れた段階で、実際のファース

ト・イン・ヒューマンの加工を行うようにするのか、そういった教育機関の動き方というのも、今いろいろな現場で問題になっているのではないかなと思います。専属を雇用するのではなくて、プロジェクトに特化した方をある程度インボルブするというのも、1つの方法かなと考えています。

○紀ノ岡委員

古江先生は今日、人材の話もしていただいたので、そこでコメントがあります。化学系の学部の学生実験においてもそうなのですが、今日ご提示いただいたピペットを使って物を流すというときに、メスピペットとピペットの区別ができていない。本来の化学実験でもそうなのですが、何のためのメスピペットで、何のためのピペットなのかの区別をしていない。それと、試薬瓶の話が出てきましたが、試薬瓶と分注瓶の違いが区別できていない。道具のもともとの定義が教育されていないと、その後で培養の話をして多分駄目だろうというのが私の思っていることで、大学でいうところの学部の学生実験で、ちゃんと教育がなされていないのだかなと思います。うちも結局ピペッターを使ってグヂュグヂュしていますから、ピペッターはそのためではなくて、本当は物を測るメスピペットであったはずが、いつの間にか混ぜるためのピペッターに変わっていると。そのもともとの定義から適用外しているということを理解しないと多分駄目で、その教育がもっと大切で、それは大学から始めないと無理かなというのが印象に残りました。

○森尾委員

1つがコメントで、1つが質問です。まずコメントですが、再生医療学会の培養認定士と、先行されている組織培養学会の培養士をクロストークしておくのは重要だと思っています。

これからのおそらく新しい枠組みで、例えば今、再生医療支援人材育成コンソーシアムというのを京大、阪大、東京医科歯科大で作っていて、それを全国の専門家、もちろん古江先生などのご意見もいただきながら作っていくと思うのですが、その中で教材、ビデオを標準化したものが必要だろうという話になっています。それはオールジャパンで作らせていただくのが良いと思いますし、おそらく一番進んでいらっしゃる古江先生のところのご意見を頂戴しながらになるかと思っていますので、ぜひよろしく願いできればと思っています。

2つ目が、今回のCPC専門部会の目的でもあるかと思うのですが、細胞培養加工施設のレイアウトです。先生は「機器のレイアウト」とおっしゃいましたが、全体のレイアウト、機器のレイアウト、ここら辺をしっかりと語れる専門家がすごく少ない。企業において薬事で動かすにはおそらく決まったものがあると思うのですが、再生医療はどうあるべきかと決めていくときに、その考え方みたいなところとか、専門家を育成するというと

ころが欠けているのかなと思います。ですので、今回の専門部会の意見を反映させながら、どういう哲学で、どういうレイアウトにすべきであるというようなものが、できていけば良いのかなと思っております。先生、いかがでしょうか、そこら辺のレイアウトに関する意見ということに関してです。

○古江委員

[Redacted]

○森尾委員

やはり再生医療の実情を知った方が、哲学を踏まえながら設計できる。そのような、これは企業になるのかアドバイザーになるのか分からないのですが、そういう体制が必要かなと思います。おそらく、皆さん紀ノ岡先生の方を向きながら話をされるのだと思うのですが、ぜひお願いできればと思っています。

○中畑部会長

紀ノ岡先生、何かご意見はございますか。

○紀ノ岡委員

少し勘違いされているおそれがあります。私は臨床用の細胞調製現場で働いたことはありません。現場を知ろうと思って、いろいろと見させてはいただいています。だから、私もまだ発展途上だと思っていただいた方がよくて、要は「おられない」というのが正確な表現かなと思っております。

○中畑部会長

今回は、自動化ということには全く触れないのですが、時代の流れとしては、人のやる作業をロボットでやるとか、あるいは別の方法でやるとか、自動化というのもある程度視野に入れていかないといけないと思います。そうすると、設備のレイアウトなどにしても、自動化ということになると、また少し違う要素で考えなければいけないので、その辺については、もし時間があればまた別の機会に議論をする必要があると思います。ほかに何かございますか。

○金子委員

面白いお話をありがとうございます。海外の各施設の写真を拝見しますと、基本はバイオセーフティキャビネットで、おそらく外側はグレード B

相当だと思うのですが、日本だとアイソレーター技術も大分浸透してきている感じはあるのですが、このあたりのことに関しては、海外の施設はどのような感じでしたか。

○古江委員

アイソレーターは見ませんでした。 [REDACTED]

○金子委員

というと、基本はバイオセーフティキャビネットとグレード B で、こういう細胞製品の無菌性に関しては問題ないという考え方ですね。

○古江委員

そうですね。ただ、間葉系幹細胞に関しては、閉鎖系で、タンク培養で、タンクからタンクに行くということはされていました。

○青井委員

それはどのグレードの部屋ですか。

○古江委員

グレード B です。

○岡崎委員

日本では GCTP という体制の中で、レギュラトリーの部分をやっていると思うのですが、例えば海外で視察された部分で、レギュラトリー、GMP、GCP など、いろいろあると思うのですが、その辺の教育というのは、特に施設等を管理されている開発者の方々の教育というのはどういう状況だったのでしょうか。

○古江委員

教育というよりは、自ら勉強するというような状況だと思います。 [REDACTED]

○岡崎委員

この専門部会での提案としての意見とさせていただけたらと思うのですが、私がふだんから感じるのは、そういった日本の各施設におけるメンター教育がまだまだできていないというのは感じるところです。こういった培養技術も非常に重要なのですが、その両輪として、組織的にどのように扱っていくかというレギュラトリーを理解した上で、実務教育など、そういった部分が成り立つのではないかなとは感じているところです。本当にメンター教育というのは、非常に重要ではないかと感じています。

○中畑部会長

古江先生が言われていましたが、人を育成するというのには一番のキーだということは皆さん感じていることだと思います。いかに施設を整え、いかに良い機械を入れても、結局は人が育っていなければ有効に使われないということになりますので、それは非常に重要なことではないかと思っておりますので、最終的にまとめる段階でも、その辺を織り込んだ答申を

作りたと思います。

今回、古江先生は、例えば抗生剤は使わない方が良いという形ではっきり言われたわけですが、現実的には、おそらく初代培養の1回ぐらい、1クールの間は抗生剤を使っても仕方がない、それはもともと人が完全に無菌な状態ではない、人から採ったサンプルを最初に培養しますので、その段階では使ってもいいけれども、それ以後は使ってはいけないということをはっきり言われましたが、その辺の抗生剤は使っているところも実際にはあろうかと思いますが、その点について何かご意見はございますか。私自身は先生と同じような、できるだけ使わないようにと昔からそういう方針でしたが、使っても仕方がないのではないかというご意見もあろうかと思いますが、いかがでしょうか。特に異論はないですか。

○紀ノ岡委員

患部にもよると思います。

[Redacted text block]

○中畑部会長

[Redacted text]

○佐藤再生医療製品等審査部長

[Redacted text]

○紀ノ岡委員

分かりました。できるだけ抜くという努力は必要なのですが、抜けないものもあるのではないかと思います。

○中畑部会長

それは1つの考えですね。

○古江委員

私は口腔内の粘膜を培養していたのですが、初代培養、2回目の培養ぐらいまでは、抗生物質がないと難しい場合もあるようですが、口腔内のあられだけ汚い環境の中でも、2回目以降はまず抜けます。2回目に抜けない場合は、ずっと抜けないです。細菌の感染の方が勝ってしまって難しいです。特に無血清で培養したりすると、ペニシリンは大丈夫なのですが、ペニシリンGだと細胞が増えないという状況が出てきてしまいます。そうすると、やはり耐性菌の問題なども出てきて、なかなかコントロールが難しいというのが現状かと思っています。問題がなければいいと思うのですが、抗生物質の使い方が非常に難しいと思います。



○谷委員

私は以前に ex vivo 遺伝子治療の臨床研究を行っていましたが、その際に自家腎がん細胞の培養と遺伝子導入操作を行いました。腎がんは非常にきれいなところから採取しますので培養上の問題はなかったのですが、当時米国の共同研究施設では自家大腸がん細胞の培養をして、遺伝子導入ワクチン細胞を作製しようとしていました。私も同所で何回かトライさせていただきましたが、この場合には抗生剤なくしては作製ができませんでした。要するに、採取する臓器によって培養法を選択しないといけません。先ほどのペニシリンが駄目な場合は例えばアミカシンを使うとか、そういった選択はしていたと思います。アミカシンの場合は比較的副作用等が低いということが考えられますので、そういう時代はございました。

○中畑部会長

以前に少し議論があったかもしれませんが、例えばインキュベーターがコンタミネーションして汚染してしまった場合、そのインキュベーターを、それに対してどう対応するかということも、結構深刻な。1回汚染したらそのインキュベーターは永久に使えないというのも、極端な意見としてありましたが、そのクリーンアップ、徹底的に乾燥させて消毒をすれば、期間を置けば、1回汚染したインキュベーターも使えるのではないかというご意見もありました。最終的には結論は出なかったのですが、この問題も、構造上は1回汚染すると、例えばカビが生えたときには、なかなかそれを完全になくすというのは難しいという意見もありましたので、その辺の問題も。

○岡崎委員

今、抗生剤の話が出たのですが、我々の施設では特に環境菌、ユニットの中にあるクリーンアップのときに使う薬剤を、耐性菌の予防のため、いろいろな物を違えて使うことを推奨されているのですが、我々の施設はしていません。その理由は、本当に交差耐性菌ができるかなという理論付けが曖昧なような気がしています。ユニットの中で起こるものは、培養液中と違って原則、菌は増えないので、耐性菌ができるという科学的根拠はどこにあるのかということで、抗菌スペクトルに留意することを前提に今は1剤で行っています。またウイルス製剤の場合には別の観点からの注意事項が必要になります。そこをもう一度見直す必要があるのではないかと考えているのですが、またいろいろなご意見をいただけたらと思っている懸案事項です。

それと、抗生剤の使用の有無については、我々のところも培養中に培養液中の混濁、いわゆるコンタミネーションの疑いがあるときに抗生剤を使った案件もございました。ただ、その場合にいろいろな意見が出ているのですが、今度は投与される患者さん側のアレルギーの問題も出てくると思

いますので、その場合には使わないというのではなくて、そのアレルギーに対して、こういう抗生剤を使って培養をした、それに対して注意してくださいと注意喚起するという方法も1つと考えています。大多数の患者さんにとっては、抗生剤の皮内反応をほとんどしなくなった現状を考えると、非常に安全性は高くなっていると思うのですが、まだアレルギーの問題はあると思いますので、使用したことを明示することも、1つの選択肢かなと思っています。

○青井委員

今、中畑先生がおっしゃった、例えばインキュベーターに菌が付いた場合、私個人がそれに持っている感じとしては、インキュベーターの中で何らかのお皿に汚染があっても別のお皿に汚染が伝わることはないのだろうと、今までの経験から思っています。そういうことに関して、古江先生のプレゼンの中で、シェフィールドでそういう検証も行われたという発表もありましたが、その問題はどこかでウェットのデータを創出して、それを根拠に何をすることが必要があるか。もちろん、それが染らないからといって、一旦汚染が起こっても、そのままで良いという結論にするかどうかはまた別の議論として、実際に科学的にどうなのかというのをきちんとした方法で作っていくことも、どういう枠組みでやるのが良いか分かりませんが、まずそこから思っています。

○古江委員

最近のインキュベーターは乾熱滅菌ができるようになっているものもありますので、そういう意味では庫内に関しては何らかの問題があっても、乾熱滅菌である程度のクリーンアップはできるかと思います。一番問題になるのはCO<sub>2</sub>のサプライ元の穴なのです。そこにカビが生えると、その庫内というよりも、CO<sub>2</sub>のジャックの接続のところからカビが吹き上げられるという問題があって、そこは確かによく問題になります。ただ、通常きちんと設置をされれば、まずコンタミネーションは起きなくて、それは多分CPC施設のフィルターの問題と同じ問題で、経年劣化が起きればそこが緩んできて、そこから感染が起きるということはありますので、きちんとメンテナンスをされていれば、起きる問題はCPCの問題と同じではないかと思います。

個人的な問題で、私は大学院生時代お金がない教室だったので、カビだらけのインキュベーターで培養していたのですが、コンタミネーションすることはありませんでしたので、やはりウェットな検証をして、その数値を見ていただいて検証していく。いくら話をしても机上の理論になってしまうと思いますので、検証していくということが必要なのではないかと思います。

○金子委員

今の検証に関して、先生方のおっしゃられるようにウェットでも検証し

ていくというのは大事だと思います。そうやって検証した実験結果を個々のケースに外挿できるかどうかというところで、例えばいくつかの施設でこういうパターンで検証して、その結果が出てきたとします。そのときに、ある別の施設で同じようにインキュベーターのコンタミネーションが起きたときに、こういうみんなで行った結果で大丈夫だったから、うちの施設で今回起きたことも大丈夫だろうと持っていけるのかどうかは、かなり慎重に適用していかなくてはいけないかなという気もするのですが、その辺はいかがでしょうか。

○中畑部会長     そこは悩ましいところですね。

○古江委員     何が原因かによりますよね。本当にそれが原因かどうかをきちんと突き止める必要があると思うのです。理論は、ある起きる現象は起きる現象で、そこにどれだけ今回の事例が当てはまるのかということきちんと検証すれば、多分外挿性はあると思います。もし、外挿性がないとすれば、ほかに理由があるのではないのでしょうか。

○金子委員     つまり、あるところから出たデータを外挿するにあたって、ちゃんと自分たちの施設の状況とか、そういうのに合わせて、闇雲に引っ張ってくるというのではなくてということですね。

○古江委員     そうです。

○金子委員     分かりました。

○中畑部会長     まだまだあるかと思いますが、次に金子先生にプレゼンいただいて、最後に総合的に議論したいと思います。金子先生よろしく願います。

○金子委員     私は iPS 細胞研究所の附属細胞調製施設の現状と現場で困っていることを紹介いたしまして、先生方にご意見いただければと思っています。

我々の研究所では 10 年の目標を掲げていまして、今回、話に関わってくるのは真ん中の 2 つです。再生医療用の iPS 細胞ストックを構築するという部分と、前臨床試験、臨床研究の推進ということに関わっています。その 2 点に関して具体的に説明いたします。1 つ目のポッチです。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。少し大きな目標ではありますが、掲げています。

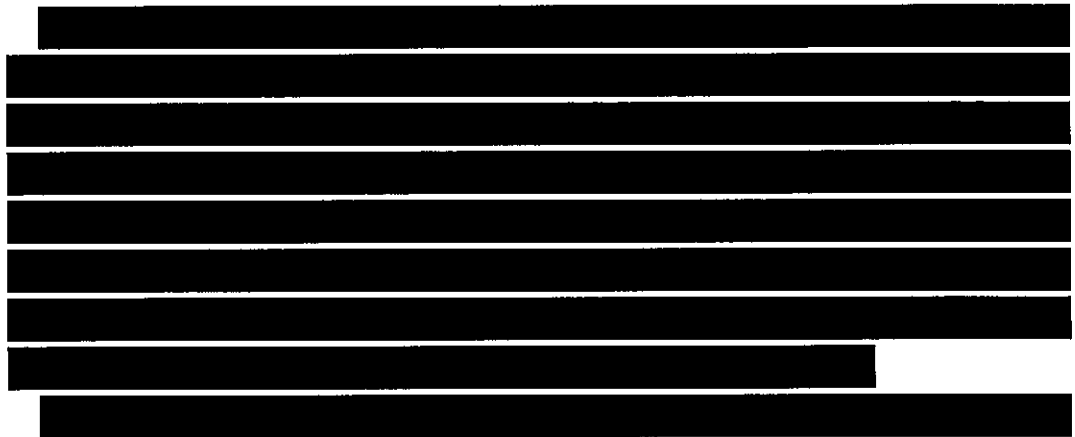
下のポッチです。iPS 細胞そのものを作って提供すること以外に、iPS 細胞から分化誘導して細胞を用いて、ここは臨床研究を推進するということをうたっています。さらにそれを実際にかみ砕いていくと、どのように考えているかといいますと、1 つ目のところですが、承認医薬品の原料として用いることができるものと考えています。iPS 細胞そのものをストックするというのは、この後、再生医療用の細胞に形を変えていきますが、

そういうものの原料としてマスターセルバンクとして、例えば企業や別の施設なりに導入されていくものだと思いますので、GMP/GCTPの対象になるのは、その後からだと考えています。

ただ、iPS細胞ストックは規制の対象外と考えていますが、もちろん作成にあたっては、そういうものが原料になることを踏まえて、GMPやGCTPの要求事項のうちの品質と安全性を担保する上で必要な事項については、GMPの考え方を準用して製造管理、品質管理を実施しています。もちろん、フルというわけではありませんが、準用しています。そして、製造販売業者が将来的に承認申請する際に、重要な原材料として審査に耐えるレベルの保証をしようと考えています。これが1つ目に関してのCiRAの方針です。

2つ目は、iPS細胞からの分化細胞を用いた臨床研究を推進することです。これは、ちょうど再生医療等の安全性確保法が出ていますので、その法律に則って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、品質管理を行うという方針です。附属細胞調製施設はご覧のようにiPS細胞研究所の2階にあります。組織としては、iPS細胞研究所の附属細胞調製施設で病院内、あるいは病院の管理下にある施設ではないということで、いわゆる再生医療新法に対応するために、届出ではなくて査察を受けて許可を得なくてはならないという部分が出てきます。そこで、我々は今、査察に関しての申請をいたしまして、ご連絡を待っています。

厚生労働省のホームページに出ている再生医療等安全性確保法と医薬品医療機器法の考え方と、その細胞等の流れになるのですが、CiRAにおいては再生医療製品、右側の医薬品医療機器法における原材料となる細胞を提供するという、先ほど説明しましたが緑の図の赤枠で囲ったところと、実際の治療用の細胞を加工、保存して出荷するというところを、左の赤枠ですが、担当します。そして、説明しましたように許可を受けた施設としてやっていくということで動いています。



我々の品質マネジメントの方針としては、先ほど GMP を準用すると説明しましたが、枠組みとしては品質保証の網目を全体の工程にかけて考えていまして、ドナーのところは、ある程度病院との契約によって病院側でいろいろチェックしていただいている部分もあるのですが、そのドナーからの検体受入れから始まって、設備、製造工程、人員の教育、品質の保証の方法に至るまで全体的にマネジメントをすることを考えています。

今のところ真ん中の赤い矢印で示しましたように、安全性確保法で求められるレベルの GCTP 製造には対応できると考えていまして、後ほどのスライドで少し触れますが、治験薬の製造等に関しては、まだ少し課題があると感じています。実際の構造設備と無菌環境、全てではなくて抜粋で説明いたしますが、現有の設備としましては細胞調製室が 6 室、バイオセーフティキャビネットが入った外調がグレード B で維持されている部屋、我々は開放型と呼んでいる部屋が 4 室、アイソレーターが入ってグレード C に入った閉鎖型と呼んでいる部屋が 2 室あります。

あとは、細胞の貯蔵室、管理室が製造エリアに接していまして、品質管理、品質保証は製造エリアから少し離れたフロアにあるのですが、品質保証部員が詰めている部屋と微生物検査、細胞特性の評価、遺伝子解析です。あとは所内の別部門と乗り入れの形になりますが、核型解析等をやる品質エリアがあります。部屋の使い分けですが、現時点で大きく分けているのは、グレード B のバイオセーフティキャビネットで、そちらは再生医療新法における自家移植用の iPS 細胞を製造していて、分化細胞も製造している形にしています。

同種 iPS 細胞ストックは、グレード C の部屋のアイソレーター内で使っています。これがレイアウトです。こちら側に 4 部屋の開放型の CPC が入っています。ここで着替えて入って作業して出て戻ってくるという形になっています。ここの廊下は白衣を羽織って入れる一般エリアとして運用しています。黄色い部分は管理室までです。一方、アイソレーターが入っているところは、グレード C のレベルの部屋にアイソレーターを配置して、1 ガウニングで作業して出てくるという形を取っています。室圧に関しては、アイソレーターの部屋は基本、陽圧で開放型です。バイオセーフティキャビネットの部屋は、差圧ゼロでここに山と谷を設けてという形で室圧を管理しています。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

我々が行っている製造品質管理は、かなり恵まれた環境であると思っています。とはいえ、設備、人員、制度に関してはアカデミアの附属細胞調製施設ですので、制約があることは確かだと思います。特に人員の柔軟な配置はなかなか大学人としての身分の問題があったり、雇用期間の問題があったり、給与がもうガチッと決まっていることがあったりで、なかなか苦勞している部分ではありますが、そういう中で人間を確保しながら、ここに書かれていますような製造管理、バリデーション、モニタリング、文書の整備等は何とかできているのではないかと考えています。品質に関しても、ここに挙げた事項、関連文書の整備、記録の承認と保管、データを取得、逸脱・変更の管理、集合教育、委託のときの手順化というところは対応しています。



時間も押していますので、組織と人材については軽く説明いたします。組織図としては、基本となるのは製造部門と品質部門が分かれています、品質部門に品質保証のグループと試験検査のグループがいて、その上に製造管理者がいるという形になっています。運営に関わるスタッフとしては、この表に示したとおりなのですが、いわゆる製造作業に入らないCPCの管理運営をするスタッフが全部で10名強必要という状況です。これは、製造管理部門、品質保証部門に5名、4名とそれなりに数を割いていますが、これでもなかなか仕事を回していくのが大変だというのが現状です。

人材のポリシーとしては、当局のご指導なども受けながら、今こういう形になっているのですが、基本、研究業務と兼務がない専従の管理スタッフを用意するということをやっています。製造管理者、品質保証、製造管理、業務責任者のあたりは、もちろん専従のスタッフが1人で何個か役職を兼ねています。製造作業は、iPS細胞作りが今のところは中心ですので、山中先生のところを出身とする製造スタッフという形で、何名か専門のスタッフがいます。

最近では分化細胞を作るにあたって、先ほど岡崎先生もおっしゃっていたのですが、各プロジェクトをやっている研究室から来てもらって、製造施設の中で働いてもらうという方法を取っているのですが、やはり、いろいろな研究室からいろいろなレベル感の方がいらっしゃるもので、レベルを統一しながらやっていくのが管理スタッフにとってはかなり大変で、固有のスタッフに技術移転をしてもらって、やっていくのが良いかもしれないとも感じています。

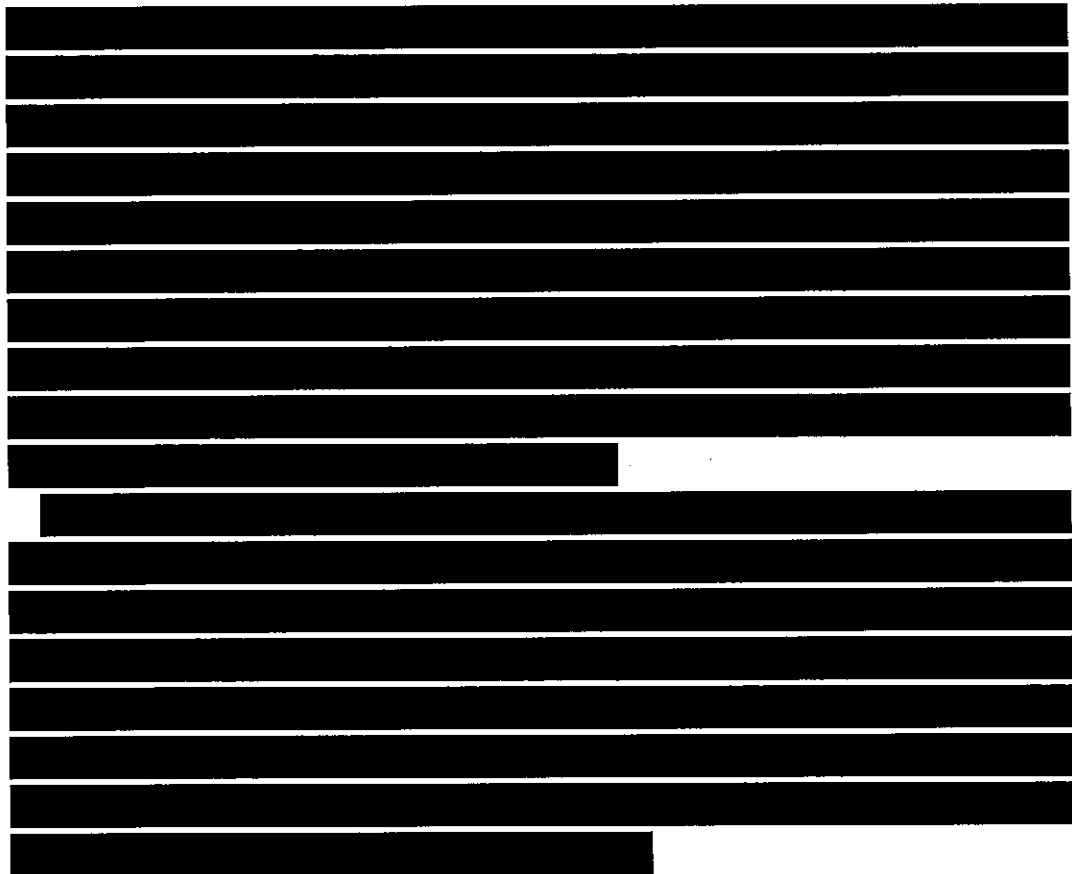


あとは、サポートをしてくださるスタッフに一部、保守業務を委託して、規制関連や品質情報関連は医療応用推進室というセクションと連携しています。教育訓練は、こちらに書いたとおりで年間計画を策定して、今は講師を呼んでビデオを撮り溜めて、それを今後活用してなるべく経費を抑えようとしています。委託先です。どうしても機器類の保守に関しては、メーカーの方に来ていただくざるを得ないので、そういう方のレベルを確認するというのをやっています。

話題提供です。現在は HLA ホモ iPS 細胞ストックとして、プラスミド法を使用しております。山中研で開発されたプラスミド法を使ってフィーダーフリー法で注力しています。 [REDACTED]

[REDACTED]ただ、再生医療でのニーズの存在として、iPS 細胞樹立法、主力はエピゾーマルベクターだと私も思っていますが、特に自家移植が目的の患者の場合は、エピゾーマルベクターではリプログラミングがうまくいかないなので、少し効率を上げなくてはということで、センダイウイルスベクターなどのウイルスベクターが必要になることが考えられると思います。分化誘導に関しては、外来遺伝子を入れざるを得ないケースも実際に存在しています。

今までの再生医療新法以前の部分では、遺伝子治療が良い例だと思うのですが、P2 レベルのウイルスベクターを使った CPC での作業は非常にたくさん行われていると思います。おそらく陰圧による封じ込めは、例えばレトロウイルスベクター等ではやっていないと考えておりました、差圧ゼロでの封じ込めが今までは一般的だったのではないかと感じているのですが、それはバイオセーフティキャビネットを設置したグレード B の部屋を想定しています。差圧ゼロですが、例えば私どもの施設で言いますと、室圧ゼロのところの壁を挟んで廊下があるという構造になっていましたが、実際、差圧ゼロといっても室圧変動はゼロではないですし、廊下など、特に最近、天井に関して結局は差圧ゼロでは封じ込められないのでは、という話が出ています。



最後のスライドです。話題提供の2つ目の Flowcytometry の無菌性です。第1回の会合でもフローサイトの無菌性は話題になったと思うのですが、今、我々はベクトン・ディッキンソン社の Influx を使っていて、流路がディスポーザブルなので患者ごとに替えられるという非常に大きな利点があります。ただ、欠点としてはソーティングの際に液的に入った状態ではあるのですが、細胞が空中にむき出しになるのでグレード A の環境が必要と考えています。

構造的にはシースタンクと排液タンクについて、流路はディスポーザブルですが、タンクについては滅菌が必要です。付属のゲージはオートクレーブ滅菌ができない構造になっていて、シース液を加圧するのですが、先ほど古江先生もおっしゃっていましたが、無菌性を保てるようなフィルターがないと駄目だと思っています。とはいえ、今まで Influx も動かして製造のトレーニングをしていますが、工程内無菌検査、あるいは完成品の検査においては、汚染はないというのが現状ですので、その辺のバランスをどう取るかというのは、確かに大事なところだと考えています。

次期 Flowcytometry として既にパンフレット等では出ておりますが、バイオセーフティキャビネットに入った Influx、あるいは Milteny 社が閉鎖型のディスポ回路で、私は本物を見たことがないのですが、MACSQuant

Tyto というものをそろそろ出してくるという話ですので、製造には使いやすいと考えています。取り留めのない話題提供でしたが、以上です。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。それでは、ご質問がございましたらお願いします。

○青井委員

[Redacted]

○金子委員

[Redacted]

○谷委員

2 つお聞きしたいことがあります。まず、アイソレーターシステムと普通のグレード B の部屋を自家用と同種用にお分けになっているのですが、これは特に意味があるのですか。例えばサンプリングの量がかなり異なるためであるとかいう理由からでしょうか。

○金子委員

これは、どちらかという作業する側の問題でありまして、分化細胞のプロジェクトを扱っているチームは、ふだんのベンチでの作業から、それを手順書にして実際の製造工程に持っていくということをしていますので、アイソレーターに書き換えるのが、なかなかハードルが高いようなので、バイオセーフティキャビネットを好まれます。

[Redacted]

○谷委員

次に、先ほどのウイルスベクターの件に関しましては私も非常に苦労した経験があります。先生もレトロウイルスベクターをご使用であると思いますが、私たちの施設（東京大学医科学研究所病院）では部屋自体を陰圧にしてその外側のガウンニング部屋をさらに陰圧にすることで、そこに圧差を設け、細胞プロセス室を比較陽圧状態にしました。そうすることで細胞プロセス室への空気の流入を防ぎ、汚染を防止するようにしました。私たちは今の施設（九州大学病院）もそのようにして設計しています。このような設計で今まで問題は発生していません。

○金子委員

ありがとうございます。その場合、うちの構造の問題もあるかと思うのですが、実際に作業をされる部屋の壁 1 枚向こう側というのは。

○谷委員

むろん壁に破損が生じた場合は、プロセス室全体は陰圧になっていますので外から外気が入ってしまいます。

- 金子委員 我々が心配しているのは、天井側をどのように考えたら良いのかと思っています。
- 谷委員 例えば、そこで漏れが発生しやすいのではないかという意味でしょうか。
- 金子委員 そうです。
- 谷委員 現在のプレハブ室ではあまり問題は生じていませんが、例えば大きな地震があったときの問題発生の可能性は高いとおもいます。東北大学病院が前回の東北震災の際にご経験をお持ちでして、CPC 連絡会でご発表をいただいたのですが、CPC ももちろん壊滅的な状態になって培養はできなくなったようにお聞きしています。
- 金子委員 ありがとうございます。
- 紀ノ岡委員 そもそも、今のご議論のベースが BSL の 2 レベルのウイルスに対する対応です。BSL の 2 の一般的な実験における対応は、封じ込めは不要である、それがベースになっています。ということは、この製造において、新法において、そもそも本当に必要かという議論はないはずなのです。GCTP 省令の安全法のところの言葉は、病原性を持つ微生物等を取扱う区域はという前提条件が付いていて、それは、病原性等の微生物に対するものは、BSL の 3 に相当する微生物か、2 なのか 1 なのかという言葉は、ここには書かれていないと思います。だから今、御判断いただくのは多分この次にくる言葉を見ないと、本当に陰圧の封じ込めが必要かというご議論にはならないと私自身は思っています。
- 一般的には 2 レベルでいきましょうという形で書いた経緯をもっています。例えば、これが 3 レベルですとおっしゃる場合は、一般の自家の細胞もどうすればいいのかという全部に波及するので、この GCTP 省令の定義文がまだ出ていないので、判断は不可能だというご理解が良いのではないかと思っています。今のところは、病原性を持つ微生物等という言葉のところがどこかというのは、まだ決まっていないので、2 の封じ込めが遺伝子の組換え実験に対応する以上に必要かどうかは、この文章の中身を見てからではないと判断できないと思います。
- 中畑部会長 どうも貴重なご意見ありがとうございます。
- 谷委員 例えば現在、一般的にはレンチウイルスベクターですと、2 にレベルダウンを申請して、それで許可をいただいています。ですから、実際はそれだけの危険性はあると考えて細胞処理を行うべきだと考えております。特に大量ウイルスベクター製造にあたっては、かなり慎重にやるべきであるという観点からストリクトにいたしています。
- 紀ノ岡委員 ウイルス製造の場合は、ごもっともだと思います。要は、遺伝子組換え

された iPS 細胞に対してどうかという議論は、また少し違うと思います。パーティクルの除去が完了しているものに対しては違うと私自身も思います。

○谷委員 私もその場合にはもちろん賛成です。

○中畑部会長 PMDA から何かご意見ございますか。

○佐藤再生医療製品等審査部長 どうもありがとうございます。差圧管理や病原微生物は非常に問題で、現場の製造でどのレベルまでそこを求めるかとか、実際、おそらく病原性について今の省令等については、すぐに定義が出るものではないと思っていますので、またぜひ、先生方の現場でのいろいろなご経験から、こちらの報告の中で、またいろいろご提言をいただければよろしいかと思っています。

○中畑部会長 ほかにご意見ございますか。

○櫻井品質管理部長 今回 GCTP 省令、再生新法の施行規則で書いている中で、一番大切なのは、品質リスクマネジメントの概念です。これは今まで GMP の中にはなかったものを省令に書き込んでいまして、これは各製造所において、どういう品質に対するリスク、作業上のリスク、交叉汚染のリスクとか、そういうものをそれぞれの方々に考えていただいて、先ほどの古江先生のご発表にも関連するのですが、リスクの高いところにリソースを提供しましょう、リスクのないところはコストダウンしたなどをきちんと明示してください、そういう中で、我々が査察に行ったときに合理的な根拠を持って大切なところにリソースを提供しているということを明示していただければ、それはそれで良いという判断ができると思います。

ですから、何が何でも物理的な封じ込めをしてくださいという話ではありません。それがソフトのところ、こういう形で担保できる、今までほとんど治験の段階で経験的にも汚染が拡大した事例はないケースとか、そういうところはソフトでカバーできる部分はたくさんあると思います。そういうリスクマネジメントをきちんとやっていただいた中で、リスクの高いところにリソースを注力していただく、そういう考えに基づいて物理的な封じ込めがどこまで要るのか、ハード的な対応でどこまでいけるのかというところを実際の現場の方々に取り組んでいただいて文章に残して、最終的な品質の確保に結び付けていただけたら良いと思います。非常に一般的な話で申し訳ありません。調査部門としましては、そういう品質リスクの考えに基づいて柔軟な考え方を省令の中で当局にも求めている認識でいますので、補足をいたしました。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。今後のこの部会での議論の中でも非常に重要な視点ではないかと思っています。非常にがんじがらめに縛って、で

きるだけ厳しいものを作っていくということではなくて、今、お話がありましたようなコストも考えて、できるだけ対応できるものを作っていくということで、今後の議論を進めていきたいと思います。ほかに何かございますか。

○長村委員

コンフィデンシャルな話をいただきまして、どうもありがとうございました。本当に日本最古の CPC を持っている我々としては、こういう大規模で新しいものを持っているのは羨ましい限りです。1 つ環境検査のところで、頻度をどの程度で行えばいいのかというのが非常に大きな問題だと思います。 [REDACTED] どのような形で決められたのかということと、有効な対応を取るということが結構難しいことだと思うのですが、その都度どのような対応を取られてきたのかということについて教えてください。

○金子委員

[REDACTED]

もう1つは、出てきたときの対応には基準があります。それぞれのグレードでどの程度まで容認できるかというところを下回っていることを確認するとともに、一応、できる限り菌種を決めて、持ち込みであるのか、それ以外の要素があるのかを推定してサニテーションの追加などに対応しています。

○紀ノ岡委員

[REDACTED]

○金子委員

[REDACTED]

○紀ノ岡委員

[REDACTED]

○金子委員

[REDACTED]

○紀ノ岡委員

[REDACTED]

○金子委員

[REDACTED]

○紀ノ岡委員

[REDACTED]

○金子委員

[REDACTED]

○紀ノ岡委員

○金子委員

○谷委員

○金子委員

○谷委員

○金子委員

○谷委員

○金子委員

○谷委員

○金子委員

○谷委員

○金子委員

<議題2：その他>

○中畑部会長　それでは、まだあると思いますが時間も少しオーバーしましたので、今日はこれで終わりにしたいと思います。どうも古江先生、金子先生ありがとうございました。それでは、事務局から何か連絡事項等ありますか。

○吉田事務局長　特に連絡事項はありませんが、冒頭に申し上げましたとおり、ただいまから資料 1-1、資料 2-1 を回収いたしますので、今一度、記名されているかご確認いただきたいと思います。次回の日程については、また追って連絡いたします。以上です。

<閉会>

○中畑部会長　本日の第3回科学委員会 CPC 専門部会を終了いたします。本日はありがとうございました。

