

平成20年度経済産業省委託事業

平成20年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

医療機器評価指標ガイドライン
再生医療分野（細胞シート）
開発WG報告書

平成21年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

再生医療分野 細胞シート 開発WG委員名簿 (敬称略、※は座長、五十音順)

- ※ 浅野 茂隆 早稲田大学 理工学術院 教授
- 岩間 明文 三洋電機(株) 研究開発本部 エコロジー技術研究所 課長
- 牛田 多加志 東京大学大学院 医学系研究科 教授
- 梅澤 明弘 国立成育医療センター 研究所生殖医療研究部 部長
- 小寺 良尚 愛知医科大学 教授
- 菊池 明彦 東京理科大学 基礎工学部 准教授
- 紀ノ岡 正博 大阪大学大学院 基礎工学研究科 准教授
- 高木 睦 北海道大学大学院 工学研究科 教授
- 田村 知明 オリンパス(株) 研究開発センター 再生医療グループリーダー
- 西野 公祥 川崎重工業(株) 技術開発本部 上級専門職
- 畠 賢一郎 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役研究開発部長
- 水谷 学 (株)セルシード 品質保証部 部長

開発WG事務局

- 田口 隆久 (独)産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 研究部門長

再生医療(細胞シート)開発WG会議

・第1回開発WG会議

開催日 平成20年11月 4日(火)

・第2回開発WG会議

開催日 平成20年12月16日(火)

・第3回開発WG会議

開催日 平成21年 1月20日(火)

目次

再生医療分野 細胞シート

| | |
|-------------------------------|----|
| 1. 当該技術分野の概要 | 1 |
| 2. ガイドライン作成の意義 | 2 |
| 3. ガイドライン検討過程 | 4 |
| 4. ガイドラインの改定に関する検討結果 | 10 |
| ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン | 11 |
| 5. 今後の展望 | 22 |

1. 当該技術分野の概要

再生医療は、不可逆的臓器不全や欠損に対するテーラーメイド医療を提供し、生物学的な機能再建を目指す先端医療である。この目的を達成するためには、採取された自己または非自己細胞を *in vitro* で標的である臓器に適応させるように組織化する技術の開発が必要である。その基本技術の一つが細胞シート化技術であり、特に我が国で開発された温度感受性高分子を利用した細胞シート作製技術は、その独創性、実用性で大きな比較優位を有している。この技術は既に角膜再生において臨床的に有用であることが自己細胞を用いて確認されている。また、肺手術や食道手術に組み合わせて用いることにより、従来法に比べ術後の状態が大幅に改善されるとの報告もある。最近では、この技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製可能になり、重層した細胞に毛細血管を誘導する技術の研究も進んでいる。

これによって、細胞シート作製技術の適用は大いに拡大することが期待されるようになった。その適用疾患の一つとして検討が進んでいる疾患に、自己骨格筋芽細胞を利用した重症心疾患がいる。これに関しては既に動物実験が行なわれており、その結果から臨床的な有用性が得られる可能性が示唆されている。

前年度に、ヒト細胞培養加工装置を開発するためのガイドラインを提示することができた。本年度は、再生医療における産業化の考え方を整理するとともに、国内外の当該分野の情勢調査により、上記ガイドラインの改定を行った。このガイドラインは、培養加工の最も基本的な要件のガイドライン、すなわち製造におけるアイソレーションの考え方を整理したものであるが、今後はさらに、製造や製造装置開発に必要な個々の要件について考える必要があるため、製造現場のニーズ調査を行った。

2. ガイドライン作成の意義

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、器官を修復し完全に治す先端的治療技術である。組織を再生するためには、細胞を調製し患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階で安全に有効な効果を生み出し、それを支える医療産業群を育成するために適切なガイドラインの設定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース(自己か非自己か)、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したガイドラインを策定する必要がある。

我が国では、皮膚、角膜、軟骨、骨などでは、組織工学技術を活用した再生医療のヒト臨床がすでに開始され、大きな注目と期待を集めている。さらに、皮膚や角膜などでは、臨床研究の枠組みを超えて、臨床化の段階に入ってきている。この角膜技術には、我が国の独創的技術である細胞シート技術が活用されている。この技術は他の再生医療への応用も期待されており、その中でも国民の期待の大きい重症心疾患への適用も視野に入ってきた。さらに、この細胞シートを製品として供給する企業も生まれてきており、これらの動きを加速するためには適切な専用のガイドラインが必要になっている。

平成17年度の活動において、本開発ワーキンググループでは、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を基本とし、さらに社会情勢等を勘案して、広く妥当であると認められる中立かつ公平なガイドライン案をつくり、これを公共の財産として活用させることで、安全性が十分に確保された再生医療の実用化・産業化を早期に実現させることを目的とした。特に、重症心疾患に対する再生医療をモデルケースとして取り上げ、議論を行った。細胞ソースや活用する組織工学技術など多数の選択肢があるなか、委員会での討議の結果、自己骨格筋由来筋芽細胞を細胞ソースとした培養骨格筋筋芽細胞シートを用いた移植医療技術に限定してガイドラインを検討した。

想定されている細胞シート移植を伴う臨床研究は、非自己細胞ではなく自己細胞を用いるものであることから、倫理上の課題が他者に拡がる可能性は低いが、臨床研究遂行の妥当性の根拠は明確に示される必要がある。他に適切な治療のない重篤な疾患患者が対象であること、動物実験結果が必ずしも人における結果として外挿できないことなどのリスクの説明、また自己決定権に基づいて臨床研究に参加を強く望む被験者が対象になる、などの観点が重要である。新しい治療法は、医療費抑制のための医療の効率化へ貢献するとともに、医療産業活性化の視点から企業が積極的かつ継続的にサポートできるものにする必要がある。平成18年度には、このような観点から、細胞シートを用いた再生医療の臨床研究における産業化に関わるガイドラインについて検討を進めた。

自己細胞を用いた再生医療の場合は、第一段階(臨床研究:トランスレーショナルリサーチ)にある技術が多いが、この段階に関しては、厚生労働省より平成18年7月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が発表されており、医師と被験者の合意のもと、この指針に従って実施することが可能になっている。自己細胞を用いた細胞や細胞シートによる重篤な疾患治療法開発においては、細胞の培養やシート化を安全かつ確実にを行う体制の整備が不可欠である。この工程を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、臨床研究をより迅速に発展させるためには、外部機関との連携も視野に入れることが必要であり、国民の要望にも合致する。

この観点から、細胞および細胞を用いた組織について外部委託を行う際のガイドラインについてまとめた。

さらに、細胞や細胞シート等を用いた再生医療を産業として振興するためには、自動化・機械化が避けられない課題であるため、19年度にについての最も基本的なガイドラインとしてヒト細胞培養加工装置開発のガイドラインをまとめ、さらに、20年度には、国内外の情報にもとづいて改定を行った。

この中では、アイソレーターの考え方について明確にまとめた。このようなガイドラインが整備されることによって、再生医療分野への産業界の参入を容易にし、ひいては、持続可能な再生医療の展開や発展が可能になり、我が国民の生活の向上に大いに貢献するものとする。

3. ガイドライン検討過程

合同検討会（第7回）での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発WGの運営方針を当産業技術総合研究所で検討し、また審査WGとの分担を前年度以上に明確にし、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、心臓外科医師や医療材料研究者を中心にした委員の選定を行った。

今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会に諮る形で討議を進めた。

3回の開発ワーキンググループ委員会（WG）を開催し、各委員会では以下の点の検討、議論を行った。

3-1 第1回再生医療開発WG委員会 議事概要

1) 開催日時 平成20年11月4日（火）18:00～20:00

2) 開催場所 オフィス東京会議室（東京都中央区京橋）

3) 参加者 委員：浅野茂隆（座長）、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦、菊池明彦、水谷学、牛田多加志、西野公祥、岩間明文、田村知明、畠賢一郎
経済産業省：加藤弘、島真一郎、清丸勝正、比嘉剛、加藤二子、鈴木隼人
オブザーバー：土屋利江（国立医薬品食品衛生研究所）
富田辰之介（産業技術総合研究所）
事務局：田口隆久（産業技術総合研究所）

4) 会議概要

(1) 取り組みについての主たる議論

- ・事務局より、本年度の検討課題案について説明があった。 1) 再生医療を促進する産業化の考え方について整理、 2) 昨年度策定した「細胞培養加工装置開発ガイドライン」について、世界の動き等を勘案し、世界標準に合致したガイドラインとすべく必要な点の修正、 3) 再生医療に関わる医療現場・生産現場における機械化・自動化のニーズとりまとめ、の3項目について検討を加えることで承認された。
- ・座長より、1) の再生医療を促進する産業化の考え方の骨子案について概要説明があり、次いで上記3課題について議論が進められた。
- ・現状で、各機関でCPCを整備しGMP基準で運用して行くのは無理があり、問題点と省略可能な工程の見直しがあれば実用化が加速される。
- ・必ずしも大学や病院の中にCPCを設置することが再生医療の促進にはつながらない。外注も考え

るべきである。

- ・細胞治療の観点からも上記の環境整備が重要である。企業化も比較的し易く、効果も期待できる。新薬投与と比較してもコスト面で優れている場合も多い。
- ・自己細胞から再生医療が始まるのは確かであるが、普及の観点からは同種細胞の利用に向かうべきである(例えば、角膜)。
- ・企業への細胞調製の委託は、再生医療の発展に不可欠な考え方である。
- ・国内に協同で1つの施設をつくり、そこで受託をうける培養施設をつくれれば集中的にこなせるし、コストダウンにつながり、大きな進歩になる。
- ・企業サイドからも、技術的には可能な考え方で、事業として成り立ちやすい。
- ・現状のヒト幹細胞指針のままでは、自己細胞の再生医療についての事業化が、企業としてよいかどうかは不明である。
- ・GMP 準拠の基準も設けても、例えば手術室がそれより遙かに低いグレードで運用されているのは全体の整合性がとれていない。
- ・自己細胞自体に製品化という産業化には矛盾がある。自己細胞であれば、細胞評価装置、細胞外機器などで産業化を考えるべきである。同種細胞ならば製品や薬として扱われても問題はない。
- ・自己細胞の場合は、製造工程の安全の問題だけでなく、診断など患者さんに返るメリットが必要である(付加価値が必要)。細胞を用いた医療の展開における作戦として重要である(治療効果のみを全面に掲げても認可されるまでに時間がかかりすぎる可能性がある)。
- ・規制の議論は合理的に進められていると思うが、細胞のもつファジーさをどのように扱うか、というところでコンセンサスが得られていない。
- ・欧米では、細胞の製品化の方向で検討が進められているので、日本もその状況を認識しつつ制度設計する必要がある。
- ・産業化の考え方の骨子案では、細胞治療に力点があって、再生組織の活用の面が弱いのではないか。セルソースは産業化のベースであることは理解できるが、ティッシュプラントーションを含めた産業化のシナリオにした方がよい。
- ・リスクベネフィットを定量的に評価する技術が臨床現場での普及の観点から重要である。
- ・無菌製剤製造については、ISO も含めて検討が進んでいるので、それを参考にするとともに整合性のあるガイドラインにする必要がある。クリーンルームスタイルとアイソレーター+自動機械化スタイルでのコスト比較の論文もあるので、その点も加味していきたい。また、海外動向についても情報を集めてブラッシュアップに生かして行く。英国では、オートメーション化の研究が進んでおり、その結果、創薬スクリーニング装置の世界シェア1位の企業が出現している。このような状況を踏まえつつ、日本の技術力を生かせる形にしたい。
- ・医療現場では、CPC は沢山出来ているが、それをどのように活用して行くのか方針が不明確である。多数の CPC をそのまま個々に使って行くのか、集約化して集中して管理し細胞を供給していくのか、が不明確である。
- ・過渡期が「センター方式」で、最終的に、小型化・自動化で臨床現場設置になるのではないか。
- ・CPC が80カ所以上完成したにも関わらず、管理の困難さゆえ稼働率は極端に低く、これが細胞療法の

発展を止めてしまっている現状がある。

- ・再生医療の医療現場、製造現場における機械化・自動化のニーズ調査は、アンケートなどで広く意見を求める必要がある。市場規模の正確な(希望的観測、政治的アドバルーンではなく)見積りも大切である。

3-2 第2回再生医療開発WG委員会 議事概要

1) 開催日時 平成20年12月16日(火)18:00~20:00

2) 開催場所 オフィス東京会議室(東京都中央区京橋)

3) 参加者 委員: 浅野茂隆(座長)、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦、牛田多加志、
菊池明彦、水谷学、西野公祥、岩間明文、田村知明、島賢一郎
経済産業省: 島真一郎、鈴木隼人、比嘉剛
オブザーバー: 澤田留美(国立医薬品食品衛生研究所)
末岡明伯(医薬品医療機器総合機構)
事務局: 田口隆久(産業技術総合研究所)

4) 会議概要

4-1) 再生医療を促進する産業化の考え方

・座長より「考え方」についての説明があった。再生医療がなかなか産業化しない理由を考えて、その解決方法に取り組む姿勢を示した。再生医療技術の産業化と特異的幹細胞の必要性と適正な自己組織化が必須要件であり、これがないと産業化の前提が成立しない。この条件を踏まえた上で産業化のプロセスを考えて行く必要がある。特異的幹細胞に関しては、自己・非自己細胞の問題、セルラインの利用、非自己の場合は倫理的問題・パブリックバンクの整備を考慮する必要がある。細胞については、分離、精製、培養、保存、さらには人工改変について科学的に研究開発し、安全性と科学性を担保することが重要である。次に、自己組織化に関しては、サイトカインやスキャフォールドの活用や組織化の体内・体外の差など科学的に解明すべき課題の解明が大切であろう。ここにおいても安全性と科学性の担保は重要である。皮膚、軟骨、歯といった組織については実用化に近づいているが、制度設計が十分にできているとはいえず、状況に合わせてガイドラインを整備していく必要がある。現時点では、ある面で過熱しすぎている状況もあるので冷静な議論が必要である。すなわち、ES細胞、iPS細胞の可能性は理解できてもすぐに応用可能な状況には到達しておらず、安全性、可逆性については十分に注意する必要がある。このような細胞を用いた再生医療の進展には、これらの問題に科学的に技術的に対処する必要があり、経産省の果たす役割は大きい。

不可逆的な荒廃に陥った組織や器官を再生させることは、その機能が複雑な構成要素の時間的・空間的に相互関係が成り立つことを考えると決して容易ではない。現状では再生を安易に考えすぎている面もあり、産業化が成功するためにも安全性、科学性の検証は重要である。また、再生医療なのか薬剤治

療なのかについてもバランス良く考える必要がある。

自動化についても、これまで、まず安全性を重視して議論を進めてきた。幹細胞は一つひとつ性質が異なるので、この点を十分に考慮したガイドラインを必要に応じて適正な時期に整備していくことが産業化の推進に役立つ。

- ・安全性を担保することに異論はなく、むしろ、安全性を科学的に表現し、それを医療現場に伝えて行くことが重要である。100%安全はあり得ないので、きちんと安全性とリスクを評価することが重要であり、この分野の発展を支援できる。
- ・医学の進歩についてリスク／ベネフィットをきちんと評価できるようにならないと再生医療の健全な進展は望めない。有効性の冷静な判断も必要である。
- ・自己細胞の場合は、一つの治療に対して一製品なので通常の品質管理の概念はそのまま当てはまらない。安全を担保した上で、医師・被験者の相互理解が重要であり、非自己の場合は薬事法の対応で構わない。
- ・治療の選択肢をふやすことは大切である。
- ・その選択を科学的に行えるような知識の集積が課題である。
- ・安全性を国民に納得してもらおう意味でも、技術者、産業界が積極的に荷担しより確実に働くプロセスの実現する必要がある。自動プロセッシングもその1つである。
- ・リスクが全くゼロの医療技術を開発しなくてはいけないとなると、自から新しいものができる可能性は潰れてしまう。この点を一般の人々にどう啓蒙していくかというのはかなり重要な課題である。
- ・将来解決できる技術と、いまこの瞬間にある技術には乖離があって、その上で、今使えるものを使って行く、という考え方が大切である。

4-2) 細胞培養加工装置開発ガイドラインのブラッシュアップ議論

委員から、ブラッシュアップ議論の基本になる最近の情勢について報告があった：

- ・製造設備の中に培養装置をどのように組み込んでいくかが重要である。ISOにはアイソレーターシステムがあり、その考え方を学ぶ必要がある。その過程で、除染パスボックスの考え方を整理することが機器システムの総合的開発に重要である。自己細胞の組織細胞製造加工における工程管理と品質管理の問題は、これまでにない新しい課題で、原薬や無菌製剤の製造に関する考え方に学ぶことも重要である。
- ・英国のアプローチは、哲学や概念を明確にしてプロセスエンジニアリングを行っており参考になる。プロセスそのものがテクノロジーという考え方は大切である。
- ・英国の基盤形成国が支援し、その基盤の上で競争を促すという仕組みが重要である。日本では、基盤形成で競争させているので逆に基盤形成ができないという面もある。

4-3) 再生医療に関わる製造現場や臨床現場における自動化ニーズについて：

- ・工程を分けて自動化を整理してみると良いのではないか。

3-3 第3回再生医療開発WG委員会 議事概要

1) 開催日時 平成21年1月20日(火)18:00~20:00

2) 開催場所 オフィス東京会議室(東京都中央区京橋)

3) 参加者 委員: 浅野茂隆(座長)、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦
牛田多加志、菊池明彦、水谷学、岩間明文、田村知明、畠賢一郎
経済産業省: 廣瀬大也、島真一郎
オブザーバー: 土屋利江(国立医薬品食品衛生研究所)
事務局: 田口隆久(産業技術総合研究所)

4) 会議概要

(1) 本年度の取り組みについての議論

4-1) ISO の TC150 の動向についての講演と議論

(国立医薬品食品衛生研究所 中岡竜介氏)

- ・講演内容として、TC150の組織と運営の概要、TC194の経緯と現状、TC150の今後の展開、TC198の状況、ASTMとの関係、再生医療品の分類についてのISOの動向、国内企業のISOへの積極参加の重要性について講演があった。
- ・講演に対する議論 : ISOでは、初期段階では、技術の詳細よりは考え方の標準化の流れが強いが、米国や日本では、国内で生まれた特定技術の標準化の流れが強い。
- ・日本の場合、国内の意見が集約化されていない印象がある。国内委員会の中でのTC間の情報交換もあまり活発でなかった。TC194はすでにISOが出ているので、今後は、TC198との連携に注力したい。
- ・アジアの連携について、標準化の進んでいる韓国、大きな市場となる中国と連携して標準化を進めることが大切である。
- ・世界で販売する機器開発をした経験から、ISOと国内規制のダブルスタンダードで苦労したが、現状はISOは多国間協議の妥協の産物なので、各国の国内規制の方が厳しい状況にある。なるべくそれを各国で調整しながらISOに合わせていこうとしているのが現状である。

4-2) ISO TC198の動向(紀ノ岡委員の報告とそれについての議論)

- ・代表は日本の企業の人、現在はWorking Draftを開始したところ。無菌製剤製造の中のpart7ということで、抗体生産や再生医療用途も含めた細胞を用いた生産、製造設備に対するISOを作っていく方針である。
- ・再生医療に関しては、まだ時間がかかりかかるという印象をもつ。まずは抗体生産とか、そのプロセスでの細胞を使った生産の規格をつくる、という形で概念作りを進めるようである。
- ・Working Draftが上がってきて、今回の会議が4月14日から16日にベルリンで開催される。方向としては、幹事国がドイツで、議長もドイツ人という形で進められている。このWGへの日本からの参加は可

能とのことである。

- ・Part8 は、メディカルデバイスでコンビネーションプロダクトという、注射器の中に薬剤が入っているような製品の標準化を検討する。従って、再生医療用途としては、製造設備の part7 に興味ある話題が多い。
- ・本開発 WG において、昨年度検討した細胞培養加工装置に関するアイソレーターの考え方やこれに付随するパスボックスの規格化などの検討が、この part7 とリンクするような形で今後進むことが望ましい。

4-3) 製造現場における自動化・機械化のニーズについての調査結果及び議論

- ・委員より、工程ごとに自動化・機械化ニーズを製造現場の実情に即した資料が提示され、これをもとに説明があった。
- ・特に、採ってきた組織をどのようにして無菌化するかが重要である。CPC に入れるときの入れ方や無菌化の仕方が問題である。アイソレーターについては、機械として基準をつくることはできるが、実際に細胞を導入する場合には、無菌化の段階を決めないと対応が難しい点が明確になっている。
- ・入ってくる形・状態が違う試料をどう処理するか、その品質を一定にするためには、どう処置すれば良いか、このプロセスが機械化できるか、が議論のポイントである。機械化・自動化が重要だと判断したプロセスについては、現状では対応する機械がないという認識なので、これらのポイントについて今後議論が深まれば良い。
- ・自動化のためのアイソレーター設計の場合、無菌製剤製造においてはアイソレーターの ISO part6 に規格はあるが、再生医療用途のための除染パスボックスの定義はない状態である。それを装置化する場合には、定義化から検討する必要があり、会議資料 7 の「除染パスボックスの要件」の議論を進めている。
- ・それと併せて、各工程で作業と装置とのマッチング、あるいは定義付けができると良い。審査 WG との議論も必要である。
- ・新規な装置を作る場合、新規工程の定義をしなければならない。
- ・標準的な作業が機械でなくても、人であっても、そこで何か達成している技術であれば、それを機械化するという発想がまず浮かぶ。人の手でも標準的なものは何か、目的とする要件は何か、などの議論はなかなか難しい。
- ・包装とか輸送というところでは、容器と細胞製品の二者の一方での評価の規格値が微妙にリンクしていて基準を決めにくい状況がある。
- ・再生医療製品での経験から、容器の性能基準づくりはかなり難しい。
- ・細胞がかなりファジーであるので 1 つの手法で判断しにくく、一般化が困難である。
- ・そういう総論がありつつも、この作業は大変重要なので、一つひとつを十分に検証していく必要がある。この資料は重要な提案である。
- ・組織の採取の中に「除菌処理」という工程があり、無菌化するのはすごく重要であるが、我々が検証した限りでは、人の組織を患者から頂き、培養工程に持ち込む際に完全に無菌化することは困難である。

(2) 今後の検討課題について

- ・今年度の製造現場での自動化・機械化ニーズの精緻化によって明確化してくる優先度の高い「ガイドラインの考え方」や「プロセス」や「規格」についてさらに議論を深め、必要に応じてガイドラインにまとめる。その際には、ISO などの世界の動向に配慮し、国際基準となるようなガイドラインにまとめるように努力するとともに、そのガイドラインが世界標準となるような働きかけも重視する。そのためにも、関係企業との情報交換・意見集約を密にし、また世界への情報発信に努める。

4. ガイドラインの改定に関する検討結果

再生医療分野に関する国内・海外の状況について検討したところ、表現や基準についてその状況と整合性のとれた記述が望ましい、との議論があった。

前年度に細胞シートを用いた再生医療における産業化に資するガイドラインとして、平成19年度に策定した「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン

(http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoku_fukushi/downloadfiles/200806-8.pdf)」

に対して下記を中心に改定した。

- ・細胞培養装置に対するISO等の基準を適用し、これに基づいた内容とした。
- ・無菌を保証する区域を「重要操作区域」と定義した。

ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン

1. 総則

1.1 目的

本ガイドラインは、細胞・組織培養加工装置の製造業者に、ヒト細胞・組織の培養を支援する装置の設計に関する基本的かつ標準的な考え方を示すことにより、培養装置の品質を確保することを目的とする。さらに、使用者の培養工程管理ならびに目的物であるヒト培養細胞・組織の品質管理の一助となることを望むものである。

本ガイドラインで、「培養加工装置」とは、細胞・組織を培養し、必要に応じてその中で加工する装置と定義付ける。

本ガイドラインの要件は、細胞・組織の種類によらず適用できるものであり、また、原則としてヒト細胞・組織の培養を含む加工を対象として記述したものであるが、他の培養を支援する加工装置にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。特に、2章「設計の指針」については、製品としてのヒト培養細胞・組織の安全性を確保するための根幹をなす要件を取り上げている。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、ヒト細胞・組織を培養し必要に応じて加工する装置の設計に対して適用する。なお、本ガイドラインは、これらの培養加工装置を製造する基本的指針であり、医療機器の設計の指針ではない。

2. 設計の指針

培養加工装置の設計にあたっては、下記の項目に配慮することが肝要である。

2.1 コンタミネーションの防止

雑菌の侵入防止に留意すべきで、培養系は、密封構造(クローズドな培養系)が維持できるなどの配慮が望ましい。異なるドナー由来の細胞同士のクロスコンタミネーションにも十分な配慮が必要で、細胞の接する部分は、ディスプレイが望ましい。繰り返し使用するものは、洗浄によって、清浄度が保たれる構造とすべきである。さらに、1 台の装置で複数のドナー由来の細胞を取り扱う場合には、細胞を含む培養系ごとに独立した密封構造を講ずるか、滅菌操作などを組み合わせて培養系ごとに経時的に独立した構造となること。細胞の播種、あるいは三次元組織および担体を装置に組み込む際、コンタミネーションがしにくいように配慮すること。

2.2 無菌保証

培養系内は、無菌性を担保すること。また、培養容器を開放する際、その環境は、表1に示す重要操作区域(グレード A)とすること。

例えば、培養系への物資の導入の際、その境界において、除染処理を施す必要がありパスボックスを設置すること。ここで、物資とは、培養容器、培地入り容器などを指し、パスボックスとは、重要操作区域を実現する除染パスボックスやクリーンベンチなどを指す。なお、除染機能を有しないパスボックス

を使用する際は、本パスボックスの周辺環境を直接支援区域(グレードB)とすることが望ましい。
培養加工装置の設置環境については、項目「4. 培養加工装置の設置」を参照のこと。

表1 清浄区域の分類*

| 第15改正 日本薬局方 | ISO14644-1 | 最大許容粒子数(個/m ³) 粒径:0.5μm以上 |
|---------------------|------------|---|
| 重要操作区域 (グレードA) | クラス5 | クリーンベンチ、セーフティーキャビネット、 クリーンブースなど 非作業時でクラス3、520の清浄度 作業時でクラス3、520の清浄度 |
| 直接支援区域 (グレードB) | クラス7 | 非作業時でクラス3、520の清浄度 作業時でクラス352、000の清浄度 |
| その他の支援区域 (グレードC) | クラス8 | 非作業時でクラス352、000の清浄度 作業時でクラス3520、000の清浄度 |
| その他の支援区域 (グレードD) | | 非作業時でクラス3520、000の清浄度 |

*平成18年度厚生労働科学研究(医薬品・医療技術等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究」(最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針)ならびにISO13408-1を参照

2.3 外部への汚染防止

装置に使用する材料、部品、基材は、周囲を汚染しない配慮がされていることが望ましい。

ウイルス感染細胞を取り扱う可能性がある場合、作業者の安全確保、培養系間の相互汚染防止の観点から、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知(平成14年3月29日付け医薬発第0329004号により改正))を参考にして、バイオハザード・レベルを考慮し設計することが望ましい。

培養容器の破損・損傷などにより培養液等が装置に飛散した場合、洗浄等が容易に行なえる構造が望ましい。

2.4 培養系取り違い防止(患者の細胞の取り違い防止)

培養系取り違い防止を目指し、培養系を開放する際には、作業者への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

容器密閉型培養加工装置の場合は、培養容器の空間は培養系と一致するが、筐体密閉型培養加工装置の場合は、培養系は培養容器を包含した空間となる。

ここで、処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報(バーコード、電子タグなど)と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.5 操作間違い防止

操作間違い防止を目指し、操作を指示する際には、作業員への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

ここで、「処置とは、作業員が保管する標準業務手順書に記載された情報(バーコードなど)と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.6 培養工程管理

培養工程の把握・管理を目指し、細胞特性評価が無菌的にかつ非破壊的、非侵襲的に実施できる付帯設備を導入し、作業員の工程判断を支援することが望ましい。

例えば、細胞特性評価とは、観察装置による細胞数解析や細胞・組織形態解析、培地分析装置による培地組成解析などを指す。

細胞・組織の培養工程に関する情報を管理するシステムにより、細胞・組織のロット管理による品質保証が行えることが望ましい。

記録形式は、常に指図に対して逸脱がないことを確認できる記録で、品質管理システム(Quality Management System)に対応した形が望ましい。

2.7 操作ログ管理

培養工程実施時の指示項目や機械的操作項目は実施ごとに、リアルタイム制御項目は必要な時間ごとに、ログを内部に記録保存するか、外部に出力できること。

例えば、種々のログを内部に記録保存する際は、ログデータは、改ざん防止の処置がなされていること。外部へは、アナログ出力が可能で、データロガーに接続できることが望ましい。指示項目とは、作業員による操作指示を示し、温度設定、培地交換指示などが挙げられる。機械的操作項目とは、機械的に動作する操作を示し、培地交換時のポンプ作動、バルブ開閉などが挙げられる。また、リアルタイム制御項目とは、常時制御する環境物性を示し、調温湿時の温度や湿度が挙げられる。さらに、突発的停電に対するログ管理を配慮することが望ましい。

2.8 異常の報知と集中管理への配慮

装置は、音、光、電話回線、LAN などを通じて、警報を発する手段を備えることが望ましい。また、リアルタイムで培養状態を監視する手段を備えることが望ましい。

培養状態の監視とは、培養環境・操作等の作業にかかわることや細胞挙動などの細胞にかかわることを指す。

2.9 フェールセイフ

万一の異常動作が生じた時に、安全側に安定するように配慮されていること。

コンピューターを使用しているものは、ウォッチドッグ回路(暴走監視用タイマー)または相当の安全策を施すこと。万一、異常動作が生じた場合、警報装置を備え早期に対応できるよう配慮することが望ましい。

2.10 安全装置の作動、警報、その確認手段

操作者への傷害や他設備への障害の伝播等を防止することを考慮する。危険可能性のある部位は、適切な表示で操作者への喚起を促すこと。培養工程異常や誤操作を検出する機構を有することが望ましく、検出した場合は警報等を発信し、作業員または管理者に連絡を行なう機能を有すること。

2.11 装置に対するバリデーション

装置については、自己が保有するセンサー等の機能部品の評価ができること。また、この評価結果は、保存ができることが望ましい。

2.12 材質の選定

培養液や細胞、組織が接する部位の材料は、成分溶出の少ない、細胞に影響を与えない十分に実績がある材料を選定すること。また、滅菌方法に応じた材料の選定も必要で、滅菌後の変質や、細胞に影響を与えないものを選定すること。

2.13 装置のメンテナンス

培養装置は清浄度を必要グレードに維持できるよう、メンテナンスを行いやすい機構を備えることが望ましい。

3. 要求事項

3.1 製造条件

培養装置の製造は、ISO9001 を参考にした製造管理を行うことが望ましい。

3.2 滅菌

試料及び培養液の接する可能性のある部位(培養系)は、滅菌により無菌性を担保すること。

3.3 材質、材料、構造

材料の材質、構造は、定期的な清掃及び万一の汚染時の清掃・消毒を考慮すること。液体、ガス等の流体に接続する配管及び配管構成物の内面は、当該流体に腐食されにくい材料を選定すること。

3.4 細胞・培養液の接する容器、回路

ディスプレイであることが望ましい。

プラスチック製品である場合、「プラスチック製医薬品容器」(日局参考情報)を参考することが望ましい。

3.5 電源

「電気用品の技術上の基準を定める省令」(通産省令第 85 号)の絶縁抵抗試験、絶縁耐力試験を満足し、操作者の感電防止に配慮すること。

3.6 包装

要求される場合、保管の期間中、包装は必要な清浄度または無菌性の維持を提供可能であること。

3.7 誤操作防止

間違いにくい表示を採用すること。

3.8 密閉性、耐圧性

無菌性を維持するために閉鎖された空間は密閉性を持つこと。密閉性は環境条件等から想定される圧力に対して十分な安全率を持って設計し、試験検査されること。

3.9 汚染、清浄度

試料及び培養液の接する可能性のある部位(培養系)は、無菌性が維持できる構造とすること。

例えば、筐体密閉型培養装置においては、培養系を無菌管理区域相当で設計すること。

培養系外の空間は、装置設置空間と同等の清浄度を保つことができるように設計すること。

3.10 シーケンス動作

動作操作手順を自動的に遂行するためのシーケンスプログラムは、適切に検証されるとともに、改訂等を管理すること。

3.11 設計変更

設計変更の管理、装置のバージョン管理を行うこと。

3.12 具備すべきマニュアル、ドキュメント

取扱・操作マニュアル、設置マニュアル、キャリブレーションマニュアル、メンテナンスマニュアル、交換部品リスト等

4. 培養加工装置の設置

培養加工装置の設置は、Cell processing center (CPC)の仕様を参考に、培養系の無菌を担保しつつ、平成18年度厚生労働科学研究(医薬品・医療技術等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究」(最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針)、ISO13408(Aseptic processing of health care products:ヘルスケア製品の無菌処理)におけるISO13408-1 Part 1: General requirements(一般要求事項)およびISO13408-6 Part 6: Isolator systems(アイソレータシステム)を考慮し、下記に従って設置することが望ましい。

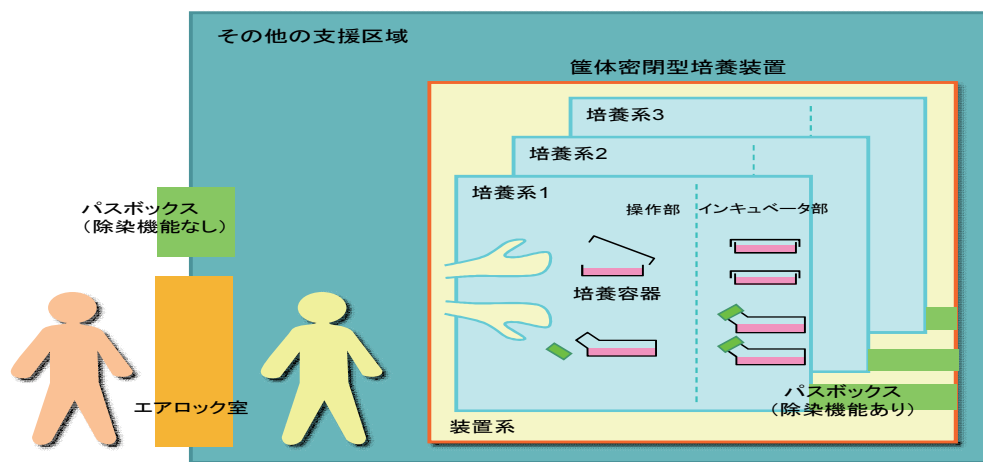
4.1 完全密閉式培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業中、培養系を開けることのない完全密閉式の培養加工装置、もしくは培養系へ、または培養系からの物質移送の際必ず除染機能の付いたパスボックスを介する場合(図1の3例)は、完全密閉式培養加工装置と定義され、表1に示すグレードCまたはDのその他の支援環境区域相当に設置できる。その他の支援区域とその外部である周囲の環境とは、エアロック室等を用いて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。さらに、また各清浄度への入室には適切な更衣を行うこと。

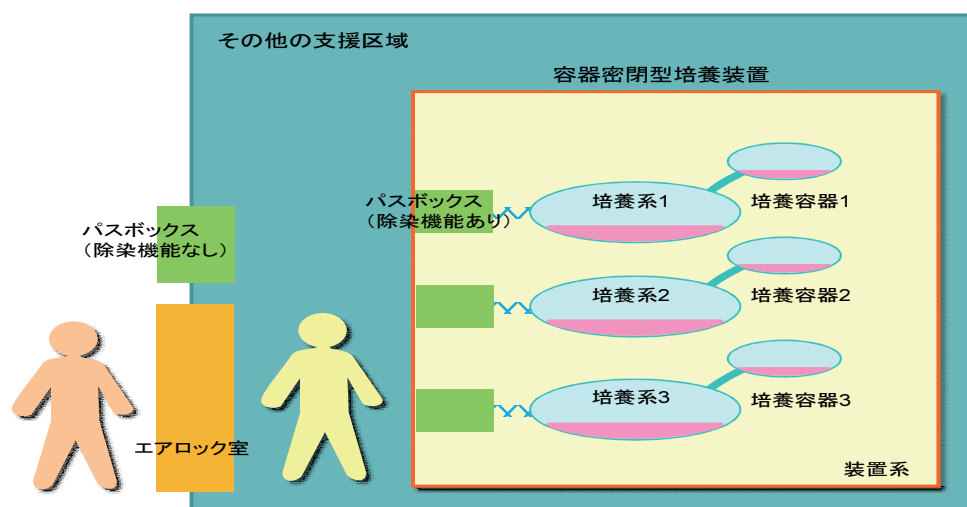
4.2 開放操作がある場合の培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業において、除染機能を有するパスボックスを附帯しない培養加工装置において培養系の開放操作がある場合(図2の4例)には、グレードBの直接支援区域に設置した安全キャビネット又はバイオクリーンベンチ内の重要操作区域(グレードA)で培養系の開放作業を行うこと。例えば、培養容器の開放時の作業場所として、クリーンベンチを使用し、培養系側のパスボックス(培養系から導出されたチューブジョイント等を含む)や培養容器本体をクリーンベンチ内へ導入し、本パスボックスを介して、対象を導入(接続)する。

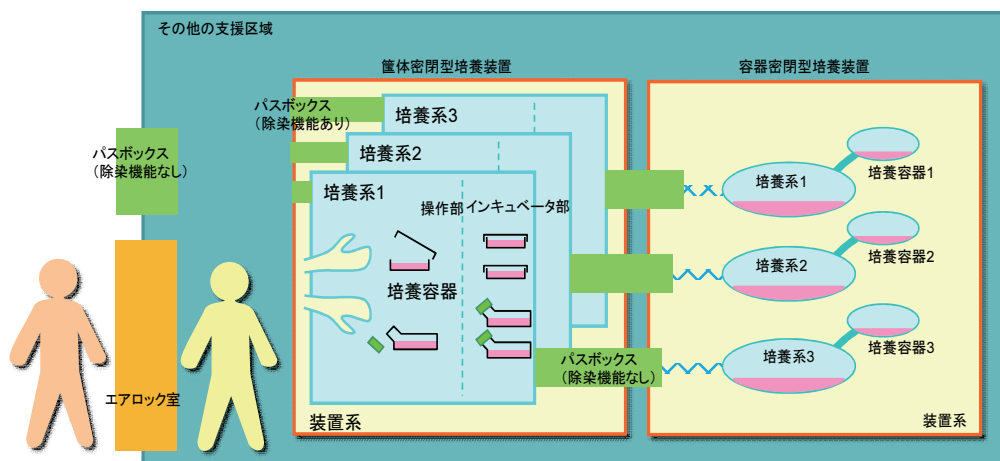
上記の直接支援区域(グレードB)のヒト細胞・組織の加工作業場所とその他の支援区域(グレードC)である周囲の環境とは、エアロック室等を用いて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。さらに、また各清浄度への入室には適切な更衣を行うこと。



(a)

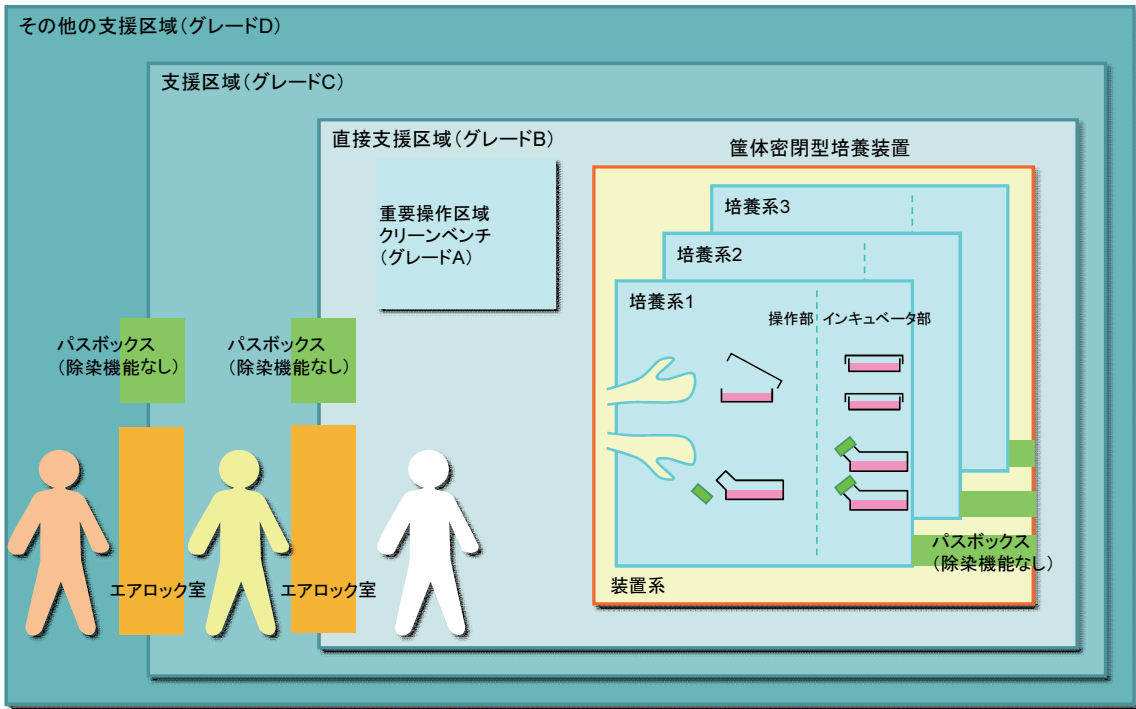


(b)

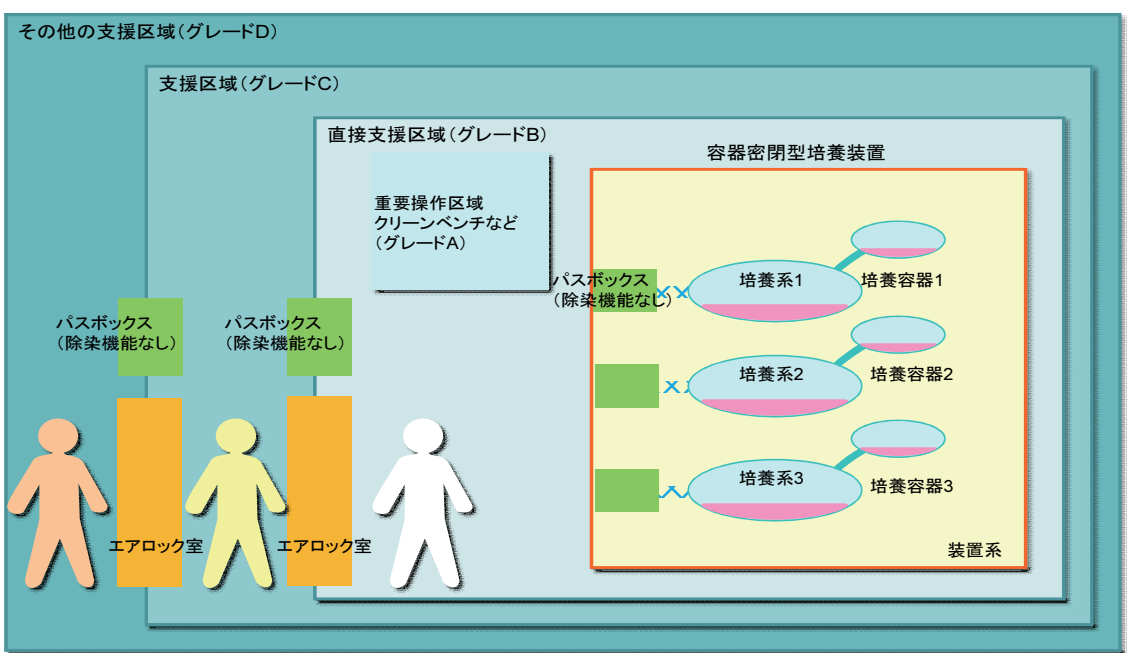


(c)

図1 除染ボックスが附帯されている完全密閉式培養加工装置の設置

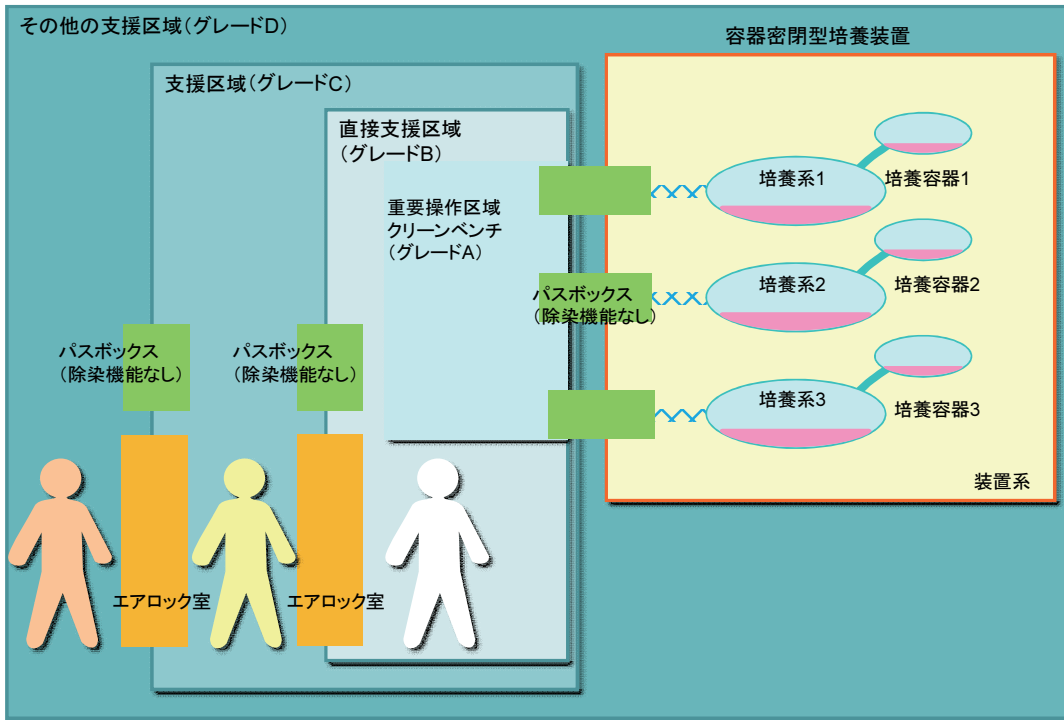


(a)

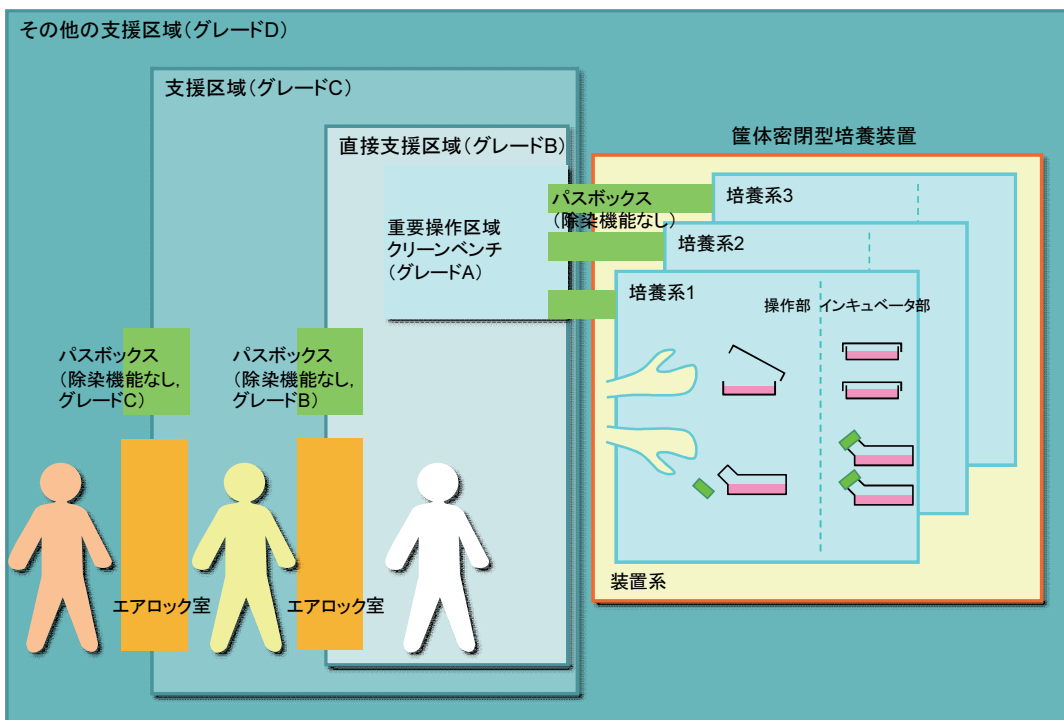


(b)

図2-1 培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置



(c)



(d)

図2-2 培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置

5. 参考規格

5.1 設計・検査基準

- ・電気用品安全法電気安全保安法:理科学機器等、汎用電気機器に適用される基準(比較的近い機器として、「電気ふ卵器」及び「電気冷蔵庫」の技術基準に準拠する。)

5.2 製造基準

- ・ISO9001 製造管理基準
- ・JIS 規格(医療機器安全評価関連 T-60601 等)

5.3 輸出対応基準

- ・EC 指令(欧州指令、CE マーキング)
- ・機械指令(98/37/EC に統合):1998-08-11
- ・EMC 指令(89/336/EEC、92/31/EEC):1996-01-01
- ・低電圧指令(73/23/EEC):1997-01-01
- ・RoHS 基準
- ・UL 規格(米国向け規格)

6. 用語解説

本ガイドラインにおける用語の定義は、次に掲げる通りとする:

6.1 培養加工 (Culture)

ヒト細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ、遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

6.2 培養工程 (Culture process)

下記の一連の処理において培養処理を含む工程

前処理: 容器の洗浄、滅菌、解凍、細胞分離、遺伝子処理など

培養処理: 培養容器への接種や容器内での細胞維持(初代・継代・組織培養)。ここで、付随する操作としては、環境(温度、湿度、ガス)維持、刺激付加、培地成分供給、工程・品質管理(培地成分分析や細胞観察)などが挙げられる。

後処理: 細胞回収、品質評価(出荷検査)など

6.3 培養系 (Culture space)

細胞の接しうる無菌空間

6.4 培養容器 (Culture vessel)

培養系を構成する容器

- 6.5 除染パスボックス (pass box with decontamination)
滅菌および粒子除去を施すことのできるパスボックス
- 6.6 密閉性 (sealing)
HEPA フィルターなどを介した気相の移動を除き、液相、固相の移動がない状態
- 6.7 培養加工装置 (Culture system)
ヒト細胞・組織の加工に対し、培養系内にて培養工程の一部又は、全部を支援する装置
- 6.8 容器密閉型培養加工装置 (Sealed-vessel culture system)
培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、培養容器を開放することなしに、一連の培養工程の一部又は全部を完了する培養加工装置
- 6.9 筐体密閉型培養加工装置 (Sealed-chamber culture system)
培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、必要な際に培養容器を開放し、一連の培養過程の一部又は全部を完了する培養加工装置
- 6.10 クリーンルーム型 CPC (Clean-room-type cell processing center)
清浄度の異なるクリーンルームを配置することで、無菌性を担保するセルプロセッシングセンター
- 6.11 アイソレーター型 CPC (Isolator-type cell processing center (chamber))
無菌性を担保できるアイソレータ(無菌操作ボックス)を基本構成とし、クリーンルームのレイアウトを簡略にしたセルプロセッシングセンター

5. 今後の展望

本年度は、再生医療の産業化に関する考え方を整理するとともに、細胞および細胞シート等を用いた再生医療の産業化におけるガイドラインとして昨年度提示したものについて、国内外の情勢も踏まえて改定を行い、さらに再生医療の産業化に必要な機械化・自動化ニーズについての調査・検討を行った。自己細胞を用いた医療、あるいは臨床研究は、基本的には医師と患者との間の契約にもとづく個別の医療行為であるが、その過程で細胞の増殖や加工を伴う業務が介在する場合には、外部委託も取り入れて実施した方がより安全で効率のよい医療を提供することができるようになる、と考えられる。

今後は、昨年度と今年度で提示された、ヒト細胞培養加工装置のガイドラインに加え、産業化した場合の再生医療関連品の生産プロセスに必要なガイドラインを整備し、産業としてのこの分野への関与を容易にするための基盤形成に資する活動を進めていくべきであろう。これに関しては、ISO などの国際標準に関わる団体でも検討が始まる様相であり、本開発 WG でもこれらの活動と連携しつつ、国際標準として十分に認められるガイドライン作成を心掛けていかなければならない。

この報告書は、平成20年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成20年度 戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
再生医療分野(細胞シート)
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1-3-1

経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室

TEL:03-3501-1562

FAX:03-3501-6613

URL:<http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566

茨城県つくば市東1-1-1

独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

TEL/FAX:029-861-7014

E-Mail:human-ws@m.aist.go.jp