

平成 22 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 23 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所

平成 22 年度 再生医療分野(細胞シート)開発 WG 委員名簿

(※は座長、五十音順、敬称略)

※浅野 茂隆	早稲田大学 理工学術院 教授
牛田多加志	東京大学大学院 医学系研究科 教授
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部 部長
菊池 明彦	東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 教授
紀ノ岡正博	大阪大学大学院 工学研究科 教授
小久保 護	澁谷工業株式会社 プラント生産統轄本部 技術本部 部長
小寺 良尚	愛知医科大学 医学部 教授
高木 睦	北海道大学大学院 工学研究院 教授
田村 知明	オリンパス株式会社 研究開発センター 再生医療グループリーダー
西野 公祥	川崎重工業株式会社 技術開発本部 上級専門職
畠 賢一郎	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役研究開発部長
平澤 真也	日本エアーテック株式会社 代表取締役社長
水谷 学	株式会社セルシード 技術開発部 部長
山本 宏	三洋電機株式会社 コマーシャルカンパニー バイオメディカ事業部 部長

開発 WG 事務局

廣瀬 志弘	産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 主任研究員
田口 隆久	産業技術総合研究所 関西センター 所長

再生医療分野(細胞シート)開発 WG 委員会 開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 22 年 10 月 26 日(火)

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 22 年 12 月 14 日(火)

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 23 年 1 月 11 日(火)

開発 WG 委員会 小委員会

開催日 平成 23 年 2 月 18 日(金)

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. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義	2
3. ガイドラインの検討過程	4
4. ガイドラインの検討結果	9
無菌接続インターフェース設計ガイドライン 2010（案）	
5. 平成 22 年度の総括と今後の展望	12

参考資料

1. 当該技術分野の概要

欧米あるいはアジア諸国において、臓器移植が活発に実施されているが、日本においてはドナー数の確保が困難なため移植を受けられない患者が多数存在する。このような問題点を解決する方法として再生医療技術が注目されている。日本発の技術として、ヒト iPS 細胞の樹立が挙げられることから、日本の再生医療技術は世界のトップレベルであることには異論がない。また、細胞操作の基盤技術の 1 つに日本発の技術である細胞シート化技術が挙げられる。特に、我が国で開発された温度応答性培養表面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、既に自己細胞を用いた角膜再生治療や重症心疾患治療において臨床応用されており、術後の状態が大幅に改善されることが報告されている。最近では、細胞シートを積層する技術や積層した細胞シートに毛細血管を誘導する技術など、従来では不可能であった基盤技術が格段に進展しており、細胞シートを利用した再生治療の適用が多様な疾患領域へ拡大することが期待されている。

一方、再生医療製品に関しては、日本ではわずかに 1 製品（重症熱傷用自己培養表皮）が製造販売にこぎつけたのみという状況であり、再生医療を産業化し、迅速に社会に還元していくことが強く求められている。再生医療の産業化を促進するためには、医療機関、大学・研究機関の関与と併行して、再生医療製品を製造する民間企業の参画が不可欠である。また、医療行為は医師の責任において実施されるものであるが、細胞・組織操作工程の一部は外部委託製造の可能性も示唆されており、臨床研究の進展のためにも民間企業の参画が求められている。

再生医療製品の製造には、操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの防止等、安全性を担保するためのポイントがある。また、従来のクリーンルーム型セルプロセッシングセンター（CPC）は、建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが膨大化する。これらの問題は、再生医療の産業化に対する大きな障害となっており、人手を介さない製造技術の確立、つまり CPC フリーでの細胞操作が望まれている。

このような状況を踏まえ、平成 20 年度は、筐体密閉型のアイソレータにおける細胞培養操作のための設計・開発ガイドラインを作成した。また、平成 21 年度は、アイソレータ設備に必須であるパスボックスの設計・開発のガイドラインを作成するとともに、本 WG での検討成果を国際標準の議論の中で活かしていくために、平成 20 年度作成のガイドラインの英訳と ISO/TC198/WG9 委員会への参画による成果活用をおこなった。現在、海外も含め数社が自動培養装置等を開発しているが、これらの装置等は 1 台で完結し、多様な再生医療製品の製造システムに対応することは困難である。このため、細胞培養の様々なプロセスを実行する装置群を自在に組み合わせで一連のシステムを完成する必要がある。

本年度は、国際標準化を意識した再生医療製品の製造プロセスに使用される装置群を無菌的に、かつ自在に分離、結合することが可能な無菌接続インターフェースの設計ガイドラインを作成することとした。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

再生医療製品の製造は、細胞の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待される。再生医療製品の製造において、全てのプロセスが閉鎖空間内で無菌的に実施されることが必要である。しかし、CPCを用いた現在の製造プロセスでは、接続した2台の装置を分離すると、1台は必ず開放状態となり、外部環境からの汚染および内部環境の周辺への漏出を防止することはできない。さらに、現状では複雑で多様な再生医療製品の全てに対応可能な一貫した無菌製造システムは存在せず、複数のプロセスの中から機械化が容易な1つないし2つのプロセスを抜き出して製品化したものが多い。現在、必要な全てのプロセスを1台の装置で網羅可能な自動培養装置等の開発が行われているものの、これらは1台で完結しているため、将来的な応用を考えた場合、現在想定している操作やプロセス以外、必要な製品に対応しきれないことが考えられる。

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、組織再生により、構造・機能を復活させる先端的根治技術である。組織を再生するためには、細胞を操作した後、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、各段階でそれを支える医療産業群を育成し、支援するために適切なガイドラインの策定が望まれている。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。

既に我が国では、皮膚、角膜、心筋、軟骨、骨などでは、再生医療の実用化が進みつつある。さらに皮膚、角膜、心筋再生などでは、臨床研究の段階を超えて、広く臨床適用される段階にきている。この角膜や心筋の再生技術には、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。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、これらの企業の活動を加速化するためにも適切なガイドラインが必要である。

一般的に、先進的な基礎研究で得られた知見に基づいて新しい医療法が開発され、安全かつ広く患者の治療に使われるようになるには2段階の臨床試験を経る必要がある。第1段階が臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）であり、第2段階が治験（医療化）である。

第1段階では、基礎研究の成果を元に新しい治療法が考案され、その安全性や有効性が科学的合理性をもって説明可能なレベルに達していることを確認し、被験者である患者への十分な説明と同意のもとで臨床研究が実施される。この段階で得られた結果により、この新しい治療法の有効性が実証され、臨床化、市場化への道が開かれる。臨床研究の前に説明可能なベネフィットが存在しなければならないが、この段階ではまだ十分には実証されておらず、当然リスクも伴う。このリスク最小化の努力と同時に被験者を守る十分な公的セーフティネットの整備も必須である。

第2段階では、臨床研究の成果を踏まえ、医療化すべき根拠が明確になり、リスクとベネフィットの比が明確になってきた治療法について治験を実施する。最終的には国の承認を得て一般化した治療法が確立し、製品化が進む。

この2つの臨床試験を迅速に進める体制を整えることが、行政側に求められた重要な課題で

ある。自己細胞を用いた再生医療の場合は、第1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（平成22年11月全部改正）に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が施行されており、医師と被験者の合意の元、この指針に従って臨床研究を実施することが可能になっている。細胞操作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。こうした状況を鑑みると、企業が再生医療製品を製造する上での、製造プロセスに関するガイドラインを予め策定しておくことは十分に意義のあることである。上記の厚生労働省指針に加え、医薬発第906号、医薬発第1314号別添1、薬食発第0208003号、および薬食発第0912007号等の通知が既に発出されており、これらの内容に準拠しつつ、再生医療の産業化を促進し得るガイドラインを策定することが肝要である。

無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの開発により、再生医療製品の製造に関わる装置群を、無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の機器・装置を自由に接合することが可能となれば、再生医療製品の製造企業は製品製造システム開発にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できる。また、機器・装置開発側にとり、全工程を網羅する一貫したシステムの開発は多額の開発コストを要するが、無菌接続インターフェースを装置に組み込むことにより、単一装置の開発であっても再生医療分野に参入可能であり、トータルコストを低減することができる。また、日本発の無菌接続インターフェースが国内外の装置群に組み込まれることにより、日本が再生医療関連機器の開発で世界をリードすることも可能である。既に国際標準化機構(ISO)の再生医療関連の専門委員会(TC)であるTC150(Implants for surgery)、TC194(Biological evaluation of medical devices) およびTC198 (Sterilization of health care products) において、再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。現在のところ、再生医療用途の培養装置や無菌操作プロセスに関しての規格はまだ存在せず、我が国が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

本年度は、装置間の接続部における除染操作が、多様なインターフェース形状を持つ装置間の接続を実現できると考え、無菌接続インターフェース設計ガイドラインの策定に向けた活動をおこなった。本ガイドラインでは無菌接続インターフェースについての設計要件、及び、除染、オペレータトレーニング及び日常管理等について記載した。

3. ガイドラインの検討過程

合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討し、また、審査 WG との分担を明確にした上で、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、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織した。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、委員会に諮る形で検討を進めた。

3 回の開発 WG 委員会と 1 回の開発 WG 委員会小委員会を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

3.1 第 1 回開発 WG 委員会 議事録概要

- (1) 開催日時 平成 22 年 10 月 26 日（火） 18:00～20:00
- (2) 開催場所 オフィス東京 4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）
- (3) 出席者

委員：浅野 茂隆（座長）、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、
小久保 護、小寺 良尚、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏
オブザーバ：山根 隆志（産業技術総合研究所）
経済産業省：門川 員浩、加藤 二子、吉野 正人、安達 昌孝
事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘、本間 一弘

(4) 会議概要

- 1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（吉野 正人、安達 昌孝）
- 2) 座長選出、座長挨拶（浅野 茂隆）
- 3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題案の説明があった。

再生医療製品の製造において、1 機器のみで製造を完結することは困難である。また、CPCでの製造はコスト面での懸念があるため、安全性を担保しつつ多様な再生医療製品を、効率的に製造するため、様々な装置を組み合わせ、統合するシステム化が必要である。本年度は、再生医療に用いる細胞培養・加工装置類を無菌的かつユニバーサルに脱着するための除染インターフェースの開発の必要性を鑑み、国際標準化を意識した「除染インターフェース設計ガイドライン」の策定をおこなうことで委員会としての合意を得た。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC198/WG9委員会への参加報告を頂いた。

・小久保委員より、「除染インターフェースについて」に関する講演を頂いた。

・自己細胞を用いた再生医療製品製造の品質管理のハードルが高い現状を考えた場合、工程管理を厳格にすることで、品質管理のハードルを下げることはできるのではないか。

・製造施設の中に細胞培養装置や関連機器をどのように設置していくのかも新しい課題である。アイソレータシステムの考え方を知り、その過程で、除染インターフェースの考え方を整理していくことが、将来の自動細胞培養装置開発に重要である。

- ・自己細胞の取扱いルールについては、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」にて、規制緩和の方向で現在討議されている。CPCに関係するコストの低減化が期待されるため、需要が見込まれ、再生医療製品製造の外部委託の考え方にも馴染む「自動細胞培養加工装置」の設計ガイドライン策定にスムーズに繋げていくことが大事である。

4) 次回（第2回）WG委員会の開催予定

平成22年12月14日（火）

- ・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」を作成し、次回のWG委員会にて討議することとした。

3.2 第2回開発WG委員会 議事録概要

(1) 開催日時 平成22年12月14日（火） 18:00～20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室（東京都中央区京橋1-6-8）

(3) 出席者

委員：牛田 多加志、梅澤 明弘、紀ノ岡 正博、小久保 護、小寺 良尚、高木 睦、
田村 知明、西野 公祥、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏
オブザーバ：安佛 尚志（産業技術総合研究所）、片岡 正俊（産業技術総合研究所）、
長瀬 喜則（医薬品医療機器総合機構）

経済産業省：門川 員浩、加藤 二子

事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘

(4) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第1回WG委員会の議事録（案）の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

- ・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

本年度は、再生医療用途の除染インターフェースの開発に資する「除染インターフェース設計ガイドライン」の策定をおこなう。アイソレータシステムの考え方を知り、その過程で、除染インターフェースの考え方を整理していくことが重要。また、従来のCPCでの製造と比較したコスト低減化を把握しておくことが、将来の「自動細胞培養加工装置」の設計ガイドライン策定にスムーズに繋げていく上でも重要。以上の観点より、以下2名の委員より講演いただいた。

- ・平澤委員より、「バイオ、電子産業のクリーン・バイオハザード技術利用方法」に関する講演を頂いた。
- ・水谷委員より、「ランニングコスト抑制可能な再生医療機器製造施設の検討」に関する講演を頂いた。
- ・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」の内容について討議した。
- ・除染インターフェースを含む無菌チャンバーの設置環境について、特に清浄度レベルの考え方を整理する必要があるとの意見があった。
- ・その他の修正点、コメント等について、年内目処に意見を徴収することとした。

3) 次回（第3回）WG委員会の開催予定

平成23年1月11日（火）

- ・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」について、詳細に検討することとした。

3.3 第3回開発WG委員会 議事録概要

(1) 開催日時 平成23年1月11日（火） 18:00～20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室（東京都中央区京橋1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆（座長）、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、
小寺 良尚、高木 睦、田村 知明、西野 公祥、平澤 真也、水谷 学、山本 宏
オブザーバ：山根 隆志（産業技術総合研究所）、長瀬 喜則（医薬品医療機器総合機構）
経済産業省：門川 員浩、加藤 二子
審査WG：加藤 玲子、澤田 留美
事務局：本間 一弘、廣瀬 志弘

(4) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第2回WG委員会の議事録（案）の確認

2) 除染インターフェース設計ガイドライン（案）の検討

- ・事務局より、現時点でのガイドライン（案）最新版の状況説明をおこなった。

「除染インターフェース」について、インターフェースは広く一般に使われている用語
とは言い切れないので、用語の項で定義することとした。また、物資の受け渡しをする
ための用語に「ポート」も使われているため、タイトルについて再考することとした。
ISO/TC198/WG9のアイソレータ関係の専門家の意見も取り入れて、決定することとした。
日常管理の項、圧ホールド試験とガス検出法が例示されているが、新規に参入する企業
の便宜のためにも、具体的な規格があると良いとの意見があった。

3) 次年度以降の取り組みについての議論

- ・紀ノ岡委員より、次年度以降の取り組み案について話題提供があった。

再生医療の産業化促進のため、タイムリーなガイドラインを策定していくことが重要で
ある。今後、種々の規制がかかってきた場合、それをクリアしていくためのツールとし
てのガイドラインといった考え方もある。培養装置、自動化、計測機器などは日本が技
術優位にある分野なので、国際市場での優位性を獲得すべくガイドラインを整備してい
くべきである。来年度以降、再生医療製品の製造に関して、自動化、病院から製造施設
への細胞・組織の搬入または製造施設から病院への搬出など、再生医療製品の運搬とい
った事項も製造プロセスに組み込んだガイドラインが有望な検討候補である。

4) 今後の予定について

- ・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」について、2月初旬を目途にWGとし
ての確定版に向けた改訂作業をおこなうこととした。

3.4 平成 22 年度 再生医療開発 WG 委員会 小委員会 議事録概要

- (1) 開催日時 平成 23 年 2 月 18 日（金） 13:00～16:30
- (2) 開催場所 澁谷工業株式会社 RP システム森本工場 会議室（石川県金沢市北陽台 2-1）
- (3) 出席者

委員：紀ノ岡 正博、小久保 護、西野 公祥、水谷 学、山本 宏

オブザーバ：米田 健二（澁谷工業株式会社）

事務局：廣瀬 志弘

(4) 会議概要

1) 開会、出席者の自己紹介、小委員会の位置付け説明

- 2) 除染インターフェース設計ガイドライン（案）の検討におけるプロトタイプ機器の見学
・小久保委員より、澁谷工業株式会社で試作中の除染インターフェースの実物を用いて、システム概要の解説があった。

委員それぞれが、機構や操作方法を 1 つ 1 つ確認することを通して、再生医療に用いる細胞培養・加工装置類を無菌的かつユニバーサルに脱着するための除染インターフェース設計の基本的要件につき、今後ガイドライン（案）に盛り込むべきポイントの再確認をおこなった。

3) 除染インターフェース設計ガイドライン（案）の検討

- ・事務局より現時点でのガイドライン（案）の完成状況について説明があった。

2月4日締切で、委員から集めた意見、コメントを反映させたガイドライン（案）を用いて、改訂作業をおこなった。まず、「除染インターフェース」の名称について、再度検討をおこなった。無菌チャンバー同士を無菌的に接続させることが可能な機構であるため、「除染」ではなく「無菌」が相応しいとの意見があった。また、専門家の意見やオリジナリティーを考慮し、「インターフェース」は名称として残すこととした。従って、名称を「無菌接続インターフェース」とすることで、委員一同、合意した。

再生医療製品の製造において、1 機器のみで製造を完結することは困難である。また、CPCでの製造はコスト面での懸念があるため、多様な再生医療製品を効率的に製造するため、様々な装置を組み合わせ、統合するシステム化が必要である。以上の観点を踏まえ、ガイドライン（案）の前文を全面的に改訂した。さらに、ガイドライン（案）の本文についても、変更名称および前文と齟齬が生じないことを目的に全面的に改訂した。

4) 次年度以降の取り組みについての討議

製造施設の中に細胞培養装置や関連機器をどのように設置していくのかは新しい課題である。アイソレータシステムの考え方の中で、無菌接続インターフェースの考え方を整理していくことが、将来の自動細胞培養装置開発に重要である。このような観点から、次年度は「自動化」について、ヒトとコンピュータとの関係を整理しつつ、その定義から考察し、細胞・組織および再生医療製品の輸送・運搬に関する事項も含めた「自動細胞培養装置を利用した製造プロセス設計ガイドライン」を検討していくのが相応しいとの意見で委員一同が合意した。

5) 今後の予定

本小委員会で改訂した「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（案）」を委員全員に回覧し、2月28日（月）を目途にWGとしてのガイドライン（案）の確定版を作成することとした。

4. ガイドラインの検討結果

無菌接続インターフェース設計ガイドライン 2010（案）

1. 序文

再生医療用途での細胞調整は、人手による作業に頼る割合が多くなり、作業者からの微生物汚染を防ぐ対策が非常に重要な課題となる。このためアイソレータ技術を採用した先進的な培養システムの構築が試みられている。一方、本技術を採用した場合、多様な無菌操作への対応には、装置間を無菌的に脱着することが可能なインターフェースが求められる。

従来の医薬品製造設備では、RTP(Rapid Transfer Ports)またはDPTE(Double Porte de Transfert Etanche)を用いた接続システムが知られているが、インターフェース形状が円形であり、装置間の接続ではより汎用性のある機構が求められている。

本開発ガイドラインは、接続部において多様な形状を持つ装置間における、接続インターフェースを設計するための方針を規定する。また、関連する除染、オペレータに対するトレーニング、日常管理などについても記載する。

2. 用語

無菌接続インターフェース (Aseptic transfer interface) : 物品等の無菌移載を目的とし、無菌性を損なうことなく複数の無菌チャンバーを接続する装置。

アイソレータ技術 (Isolator technology) : 隔離された空間において、除染により局所的な無菌環境を達成・維持する技術。

除染 (Decontamination) : 再現性のある方法により生存微生物を除去し、又はあらかじめ指定されたレベルまで減少させることをいう。

微生物(Microorganism) : 一般に、細菌、真菌、原虫、ウイルス等を総称するものであるが、この指針においては細菌及び真菌を指す。

無菌(Sterile) : 生育が可能な微生物が存在しないことをいう。

無菌チャンバー (Aseptic chamber) : 無菌操作を目的とする道具及び装置を収容する筐体 (アイソレータを含む)。

滅菌(Sterilization) : 病原性、非病原性を問わず、全ての種類の微生物を殺滅し、又は除去し、対象とする物の中に微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。

消毒(Disinfection) : 対象物の表面に付着した微生物を安全なレベルまで減少させ又は除去すること。

無菌操作(Aseptic processing) : 微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料及び資材、構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充填その他の作業を行うことをいう。

3. 一般要件

- 1) 無菌接続インターフェースの設計においてはシステムの構造、除染を含む運転条件に関するリスク評価を行い、結果を仕様で反映すること。
- 2) 無菌接続インターフェースは、無菌チャンバーの無菌性を維持できる構造とすること。
- 3) 無菌接続インターフェースは、使用する除染剤に耐性のある素材を使用すること。
- 4) バリデーシヨンの結果を基に、無菌接続インターフェース脱着作業に係る手順書を作成すること。

4. 除染

- 1) 無菌接続インターフェースの除染対象エリアは適用する除染剤に対して最も抵抗性を示す微生物を対象とし、その減少をバリデーシヨンしたものであること。(一般的には芽胞の6ログの減少が適用される。)
- 2) 除染剤としては一般的に過酸化水素蒸気が使用されているが、これに限ったものではない。過酸化水素蒸気以外の除染剤としては、過酢酸のミスト又は蒸気、オゾンガス、二酸化塩素ガス等である。
- 3) 除染中の温度、湿度及び除染剤濃度が許容された範囲であること。
- 4) 除染中、除染剤の漏出により周囲作業環境、隣接する無菌チャンバー内の除染剤濃度が環境許容基準を超えないこと。
- 5) 除染工程の確立に当たって、又は日常の除染工程実施の際においては、以下の点を配慮すること。
 - i) 必要に応じて除染対象エリア内表面が洗浄され乾燥していること
 - ii) 除染剤の投入量が予め定められた範囲であること
 - iii) 適切なバイオロジカルインジケータを選択すること
 - iv) 適切なケミカルインジケータを選択すること
 - v) 除染対象エリア及び周囲の温度が予め定められた範囲であること
 - vi) 除染対象エリアの湿度が予め定められた範囲であること
 - vii) 除染剤の暴露濃度が予め定められた濃度以上であること
 - viii) 除染剤の暴露時間(除染時間)が予め定められた時間以上であること
 - ix) 除染剤の拡散が均一であること
 - x) 予め定められた差圧が保たれていること
- 6) エアレーシヨンプロセスがバリデートされていること。
- 7) 除染に使用するミスト、蒸気又はガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した作業者がインターフェース脱着を行うこと。
- 8) 除染剤の使用前に、あらかじめ定められた除染剤の組成との同一性を確認すること。

5. 作業者のトレーニング

無菌接続インターフェースの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌接続インターフェースの運転及び維持管理
- 2) 化学物質等安全データシートに基づいた除染剤の安全管理及び無菌チャンバーとの材料適合性
- 3) 脱着対象装置に特異な標準作業手順
- 4) 無菌接続インターフェース脱着作業のリスク評価

6. 日常管理

無菌接続インターフェースの日常管理には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 除染を実施するときは、事前にリーク試験を行うこと。以下にリーク試験の例を示すが、リーク試験はこれらの方法に限らない。
 - ① 圧ホールド試験 (Positive Pressure Test: Guideline for Gloveboxes Second Edition AGS-G001-1998, July 1998)
 - ② ガス検出法 (Oxygen Analyzer: Guideline for Gloveboxes Second Edition AGS-G001-1998, July 1998)
- 2) 消耗資材について、維持管理のための計画を作成し、交換の時期を明らかにしておくこと。
- 3) 除染を実施するときは、除染に影響を及ぼすと考えられる適切な項目（例えば温度、湿度、ガス濃度等）について、あらかじめ定めた測定箇所において測定し、除染性能を確認すること。

7. 再適格性確認

再適格性確認及び結果の解釈に関する規定を予め定義すること。

5. 平成 22 年度の総括と今後の展望

我が国の再生医療技術は、世界のトップレベルにあり、経済社会に大きな波及効果をもたらすことが期待される革新的技術の 1 つと捉えられている。日本発の細胞シート工学の概念からも分かるように、再生医療技術は医療技術と工学的技術の融合が必須である。しかし、再生医療に求められる無菌性を担保した装置群間の接続方法は世界的に見ても存在していない。現在は、多様な組織を再生するにあたり、施設毎に CPC に代表される専用の製造システムの構築・維持、再生医療製品の安全性確保と品質管理などに膨大なコストがかかることから、優れた技術を保有しながらも、再生医療産業がなかなか発展しない現状がある。一方、再生医療製品の製造には、対象とする疾患に合わせた製造工程を柔軟に組み替える必要がある。個々の細胞操作に関する装置の局所無菌環境の構築技術は確立されつつあるものの、これらをユニバーサルに接続でき、かつ接続部の除染が可能な一貫したシステムの構築ならびにその技術は未整備の状態である。

本年度は、この現況も鑑みて、再生医療の産業化を推進するため、再生医療製品の製造に関わる各種装置群を無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの設計ガイドラインの策定に向けた活動をおこなった。無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の装置群を自由に脱着することが可能になれば、再生医療関連企業は製品の製造にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できると考えられる。

本 WG での活動において、平成 20 年度は、筐体密閉型のアイソレータにおける細胞培養加工のための設計・開発ガイドラインを作成した。また、平成 21 年度は、アイソレータ設備に必須であるパスボックス（除染機能付き）の設計ガイドラインを作成した。本年度の無菌接続インターフェースの設計ガイドラインと合わせて、再生医療製品の製造プロセスにかかわる指針が着実に整備されつつある。

今後は、再生医療製品の製造プロセスにおいて、製品製造の効率化向上はもとより、取り違い・クロスコンタミネーションの防止、汚染防止および製品の品質向上を目的とした自動化（人手フリー）による製造プロセスに関するガイドライン、さらには、細胞・組織の採取ならびに再生医療製品の移植を担う病院機関と再生医療製品製造企業との間の運搬・搬入に関するガイドラインの策定が必要と思われる。また、本 WG での検討成果を ISO/TC198/WG9 をはじめとした国際標準の議論の中で活かしていくために、既に策定したガイドラインについて、英訳を進めるのと併行して、用語を含めた総合的な見直しをおこない、現状との整合性をとりつつ改訂版を策定することも大事な作業と思われる。

参考資料

1. 実証試験
2. 紀ノ岡委員の講演資料
3. 小久保委員の講演資料
4. 平澤委員の講演資料
5. 水谷委員の講演資料

1. 実証試験

[実証試験概要]

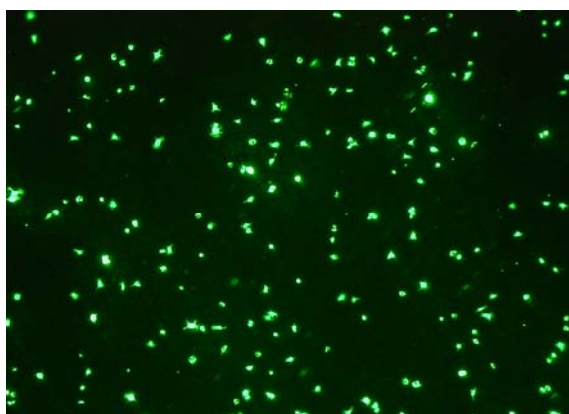
無菌接続インターフェースを利用したアイソレータシステムで細胞培養を実施する場合、あらかじめインターフェースを除染した後に、細胞を無菌環境に導入するため、通常のCPCでの培養より、細胞等が培養工程に入るまでにより多くの時間を要する。また、グローブを装着しての操作になるため、通常の状態より、培養操作時間が長くなることが想定され、室温かつ低CO₂濃度下での培養による細胞の機能低下が懸念される。実証試験では、これらの要因が、細胞の接着、生存性および分化に及ぼす影響を検討した。

[方法]

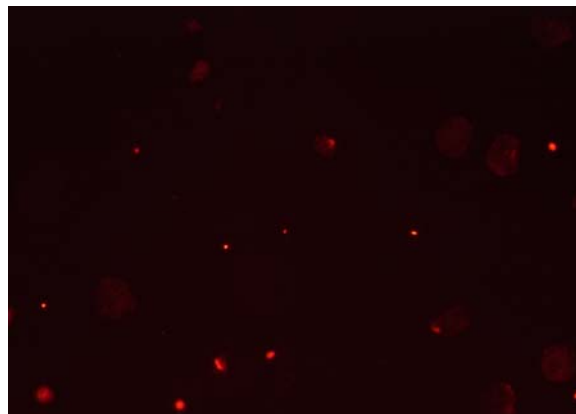
ラット骨髄由来の間葉系幹細胞(MSC)をクリーンベンチ内(室温かつ低CO₂濃度下)で12ウェルプレートに 5×10^4 cells/wellとなるように播種した。細胞をCPCに搬入後、培養工程に入るまでの所要時間については、多くの施設が30分以内としている現状を踏まえ、1群はMSC播種後、クリーンベンチ内で30分間静置した後、インキュベータに導入した。他の1群はMSC播種後、クリーンベンチ内で6時間静置した後、インキュベータに導入した。インキュベータ導入後、2時間後における細胞の接着と生存性をLive/Dead試薬を用いた蛍光顕微鏡観察で確認した(図1)。細胞の生存性を確認した後、MSCを骨分化誘導培地で3週間培養した後、骨分化能を位相差顕微鏡観察で評価した(図2)。

[結果]

(A)



B)



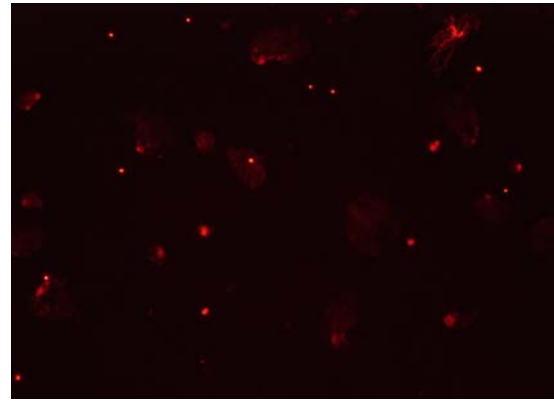
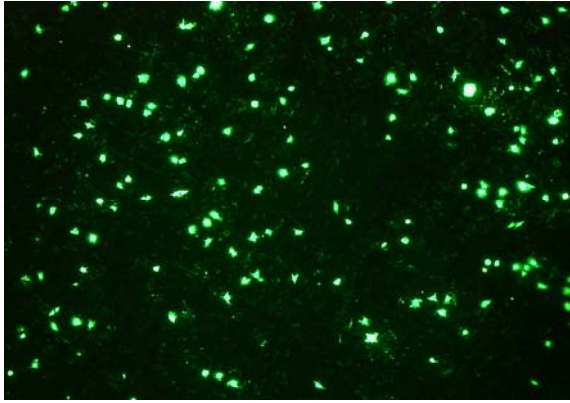


図 1. MSCの蛍光顕微鏡像

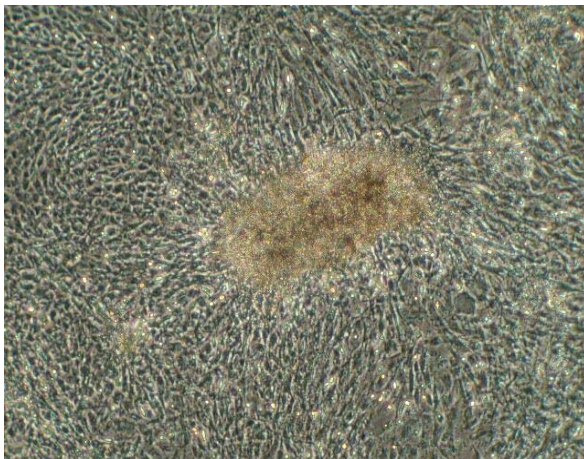
(A) クリーンベンチ内で30分間静置、インキュベータ導入後、2時間後における Live/Dead 試薬染色像。

(B) クリーンベンチ内で6時間静置、インキュベータ導入後、2時間後における Live/Dead 試薬染色像。

上図（緑色）は生細胞、下図（赤色）は死細胞をそれぞれ示す。

(A)、(B)ともに、僅かながら死細胞の存在が認められるが、良好な接着性を示した。また、接着した細胞のほとんど全てが生存していることが示された。従って、クリーンベンチ内で6時間静置することによるMSCの接着、生存に及ぼす影響は、通常の培養と同程度のものと確認された。

(A)



(B)

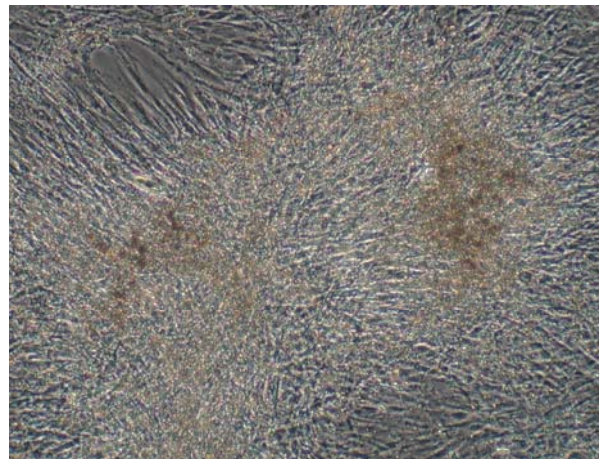


図 2. MSC の位相差顕微鏡像

(A) クリーンベンチ内で 30 分間静置した MSC を骨分化誘導培地で 3 週間培養後の位相差顕微鏡像。

(B) クリーンベンチ内で 6 時間静置した MSC を骨分化誘導培地で 3 週間培養後の位相差顕微鏡像。

褐色の構造物は骨芽細胞と骨基質から構成される再生骨組織を示す。

(A)、(B) とともに、増殖性、再生骨組織形成性に差は認められなかった。従って、クリーンベンチ内で 6 時間静置することによる MSC の骨分化に及ぼす影響は、通常の培養と同程度のもものと確認された。

2. 紀ノ岡委員の講演資料

ISO/TC198総会(平成22年9月20-24日, 中国広州)
Sterilization of health care products 報告

WG9

幹事国:ドイツ

Convener: Dr. Alexander Hummel (Germany)

出席者: 25名(9カ国)

日本

小久保護(澁谷工業)

紀ノ岡正博(大阪大学)

廣瀬 志弘(産業技術総合研究所)

伊藤敦夫(産業技術総合研究所)

山本宏(三洋電機)

ISO 13408 Aseptic Processing of Healthcare Products

Part 1: 一般要件—改訂版(2008制定)

Part 2: ろ過滅菌操作(2003制定)

Part 3: 凍結乾燥による無菌製品の製造(2005制定)

Part 4: CIP、装置の定置洗浄(2005制定)

Part 5: SIP、装置の定置滅菌(2006制定)

Part 6: アイソレーター・システム(2006制定)

Part 7: Alternative processes for atypical medical devices and combination products

Part 8: Cell-based health care products



Part 7: Alternative processes for atypical medical devices and combination products

最終滅菌のできない従来型では未対応の医療機器製造に対して、無菌プロセスの構築を目指したプロセスシミュレーションに関する代替手法のためのガイダンス

予定

・11月1日までに修正

・DIS(Draft international standard)への登録合意 来年2月

Part 8: Cell-based health care products

再生医療用途を含む細胞を用いた無菌製造に対する設備設計指針
類似会議であるTC194SC1との議論

予定

・12月15日までに修正

・議論予定



再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは 無菌製剤製造の観点を踏まえた私見

最終滅菌法を適用する医薬品製造設備



無菌処理区域 (Aseptic process area, APA)

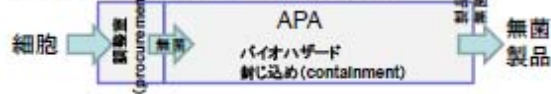
目的: 無菌処理プロセスの担保による無菌製品の保証
 無菌試験法に基づいた無菌処理(環境の無菌性)の担保
 無菌性の維持
 設備構造による無菌処理の担保(空気清浄度に対する制御、圧力制御、換気の制御、人、物資の流れ制御)
 汚染物の持ち込み防止

最終滅菌法を適用しない医薬品製造設備



問題点
 未知の内在性汚染
 無菌保証のない物資(採取細胞)の持ち込み

無菌が担保できない物資を用いた製造

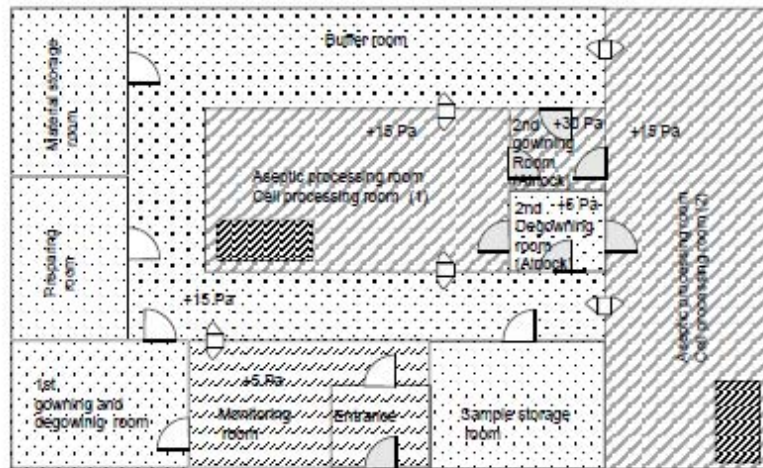


未知汚染に対するバイオハザード処理

細胞調製室(箱)における物資の無菌性担保
 無菌が担保された物資のみ無菌処理区域への導入

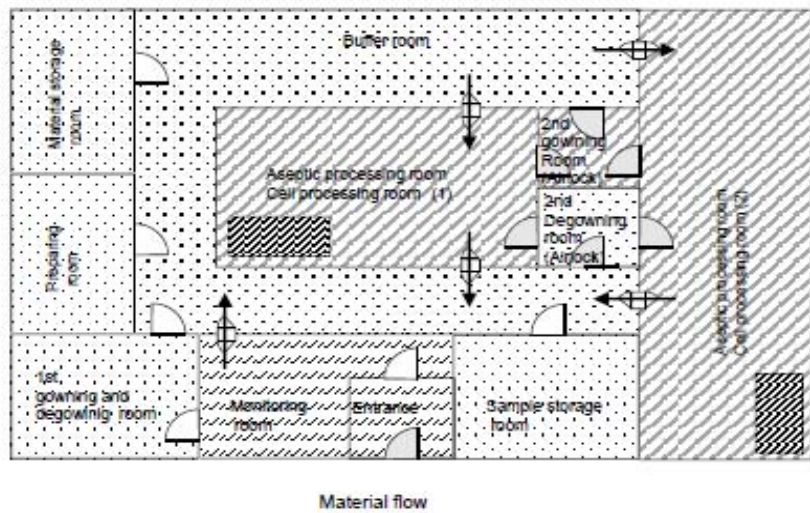
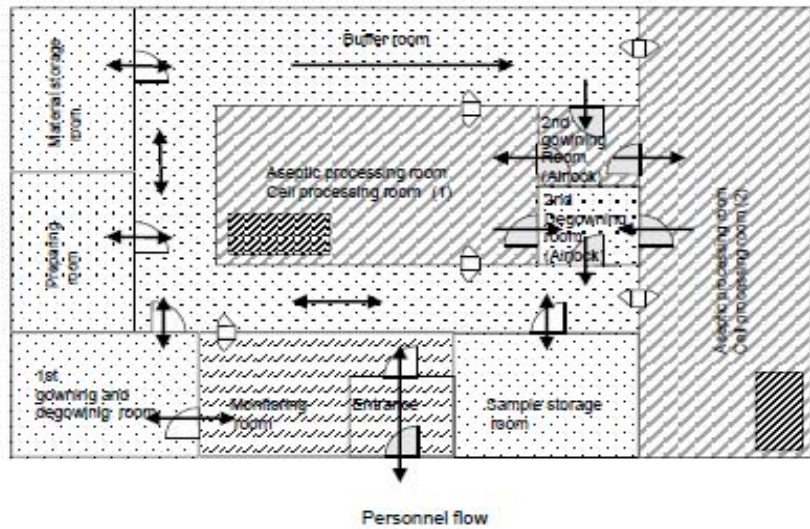


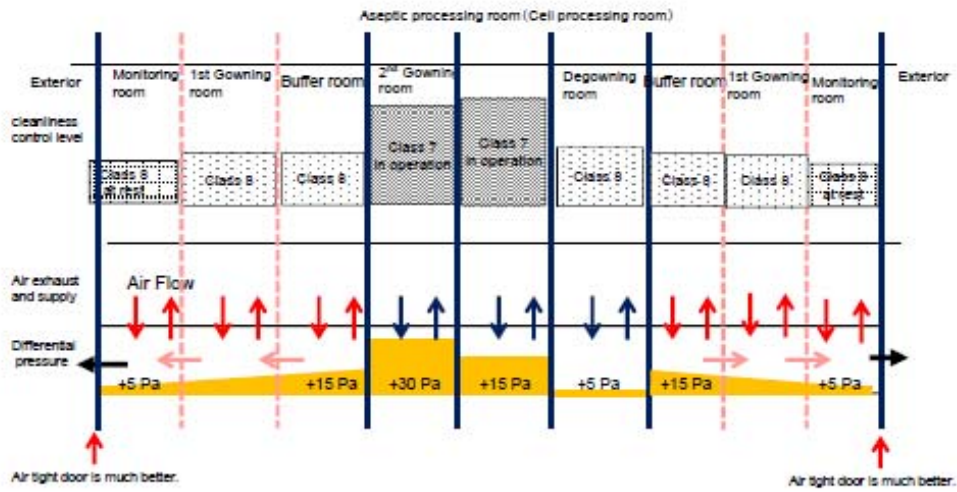
環境の無菌性担保による無菌処理区域の再構築



- | | | |
|---|---|-------------------------------|
| Critical processing zone (Class5, Safety cabinet) | In direct support zone (Class 8 in operation) | Door for airlock (Tight door) |
| Direct support zone (Class 7 in operation) | Indirect support zone at rest (Class 8 at rest) | Door for non-airlock |
- Classification of cleanrooms
- Material airlock (Pass box)

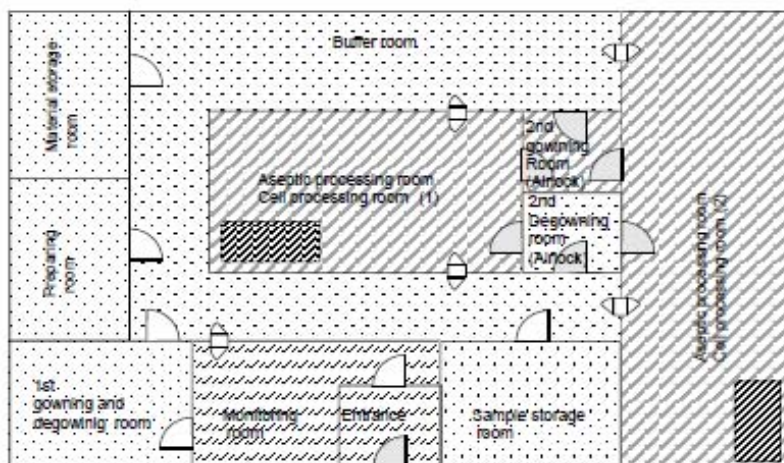






封じ込め容器内での物質(細胞)導入
 無菌処理室における無菌性の崩壊
 環境の無菌性試験
 無菌処理室における無菌性の再構築
 出荷

1部屋多検体でもよいが、リスクマネージメントの観点から1部屋1検体となりやすい
 (もし、無菌でない物質が混入した場合、環境の無菌性が崩壊するため、既に存在する検体の無菌性担保が崩壊→出荷の時点で無菌性が担保できない)



物質(無菌製品) ● 物質(細胞を入れた封じこみ容器)



再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは

無菌処理の考え方の違いによるギャップ

現状(薬事法下では、無菌製剤製造と同じ基準)
無菌処理施設(無菌製剤製造)
(Aseptic Processing Area, APA)

- 日米欧の無菌操作法による
無菌医薬品製造のガイドライン
- EU GMP Annex 1 Revision (Feb. 2008)
- US Aseptic Processing Guidance (2004)
- 「無菌操作による無菌医薬品の製造に関する指針」(2006)

ISO 13408 Aseptic Processing of Healthcare Products (ISOTC198WG9)

工程環境の無菌試験での担保



製品に対する無菌試験で担保?

ヒト組織バンキングビジネスにおける処理施設?

- EU tissue directive (2006/86/EC)など

治療施設での加工?



除染(無菌化)の重要性

原料(細胞)を滅菌できない
⇒培養工程の無菌保証の重要性

細胞・組織製造における将来技術(液体だけではなく固体を主体とする製造)

容器搬送, 固形物輸送技術の確立: 除染バスボックスを介した無菌空間への物資搬入

再生医療製品の製造における要求仕様:

多様性

→チェンジオーバー(ラインの組み替え)の多い操作

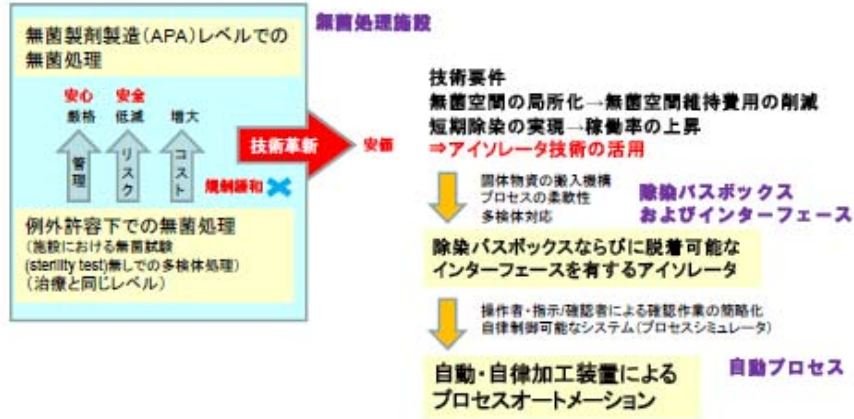
→容器搬送の操作が多い



細胞・組織製品製造に関わる産業化研究

再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは

要件:非滅菌物質(固体)を用いた無菌操作(搬入・加工・搬出)でかつ最終滅菌製品不可



安心・安全・安価を実現する革新型製造プロセス



細胞・組織製品製造に関わるガイドライン策定 (提案)

H21.10 H22.10 H23.4 H23.10 H24.4 H24.10 H25.4

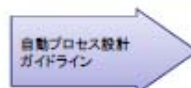
無菌処理施設



除染バスボックスおよびインターフェース



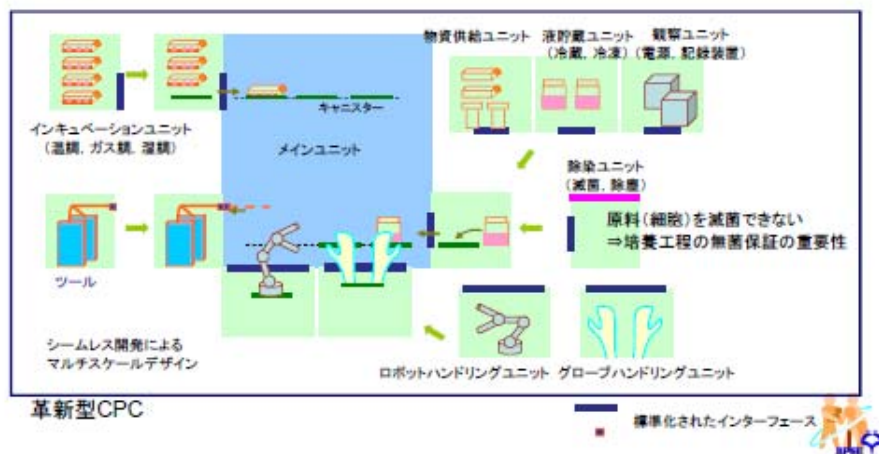
自動プロセス



モジュール統合化技術: インターフェースの標準化による工程の柔軟性

独立した無菌ユニットを基礎としたモジュール化により工程のフレキシビリティを実現する。さらに、ユニットの連結・独立を可能とすることで種々の培養手法(現状培養法から将来的な工程変化)に対応し、初期設備に対する過大投資の防止(ビルトアップ式、追加式)、ランニングコストの低下(アイソレータ型CPCの確立)を目指す。

連結・脱離できるユニットモジュールと標準インターフェースによる統合化という革新的思想により、種々のツールユニットを各企業にて保有する先進的技術を生かした製品開発が可能となり、広範な産業分野の活性化が実現、新産業における雇用拡大が期待できる(企業活力の活性化)。



3. 小久保委員の講演資料

除染インターフェイス

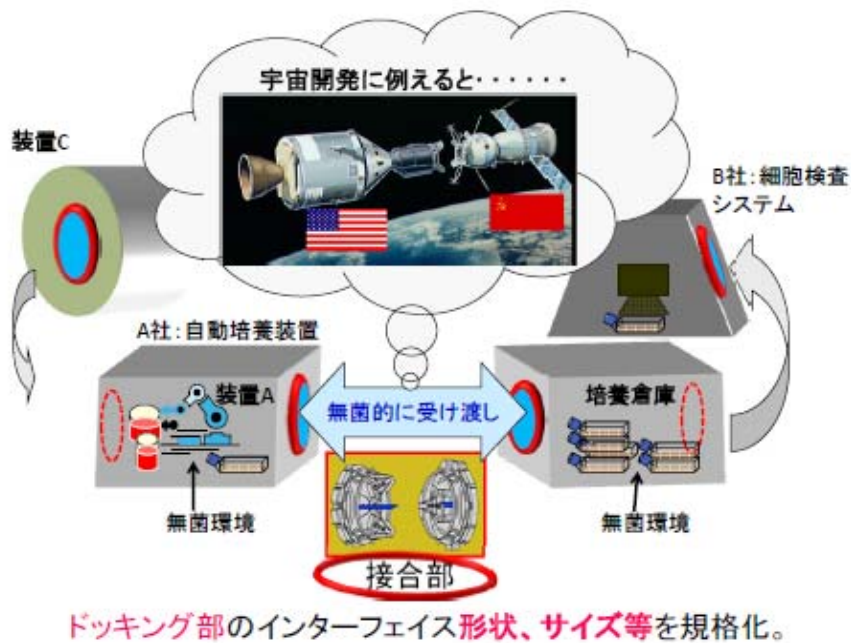
再生医療の生産設備の課題

再生医療の国内の潜在患者数は100万人を超えるとされ、再生医療産業の実現化は国民の福祉と健康の増進に向けて急務である。しかし、再生医療は細胞の培養(増殖・加工)に複数のプロセスを必要とし、さらに無菌的に行う必要がある。これらにかかる人手・時間・コストは多大であり、産業化の妨げになっている。

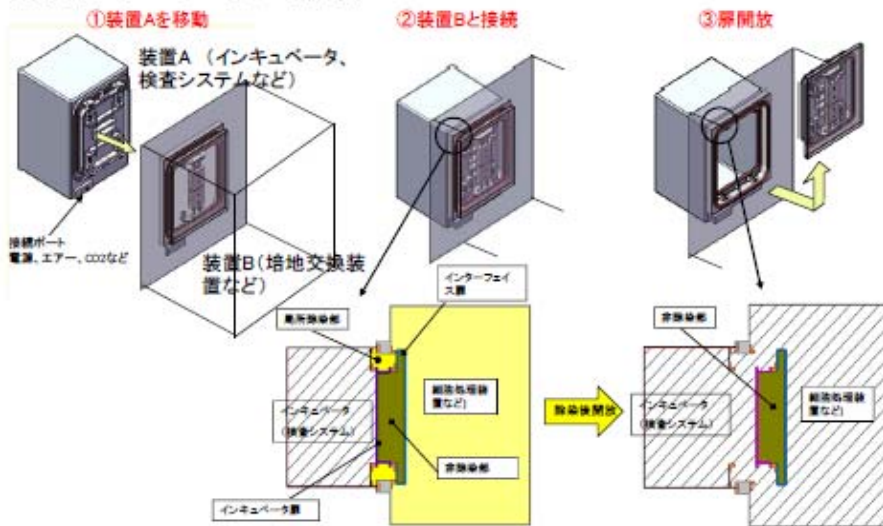
除染インターフェイス設計ガイドラインの策定について

再生医療産業化は急務であるが、細胞培養プロセスはほぼ全て手作業で高コストとなり、このプロセスの自動化が必要。数社より自動培養装置等の開発が行なわれているが、これら是一台で完結し、多様な再生医療製品の製造システムに対応することは困難である。このため、細胞培養の様々なプロセスを実行する装置を自在に組み合わせ一連のシステムを完成する必要がある。そのため、**国際標準化を意識した各装置が無菌的に、自由に分離、結合できる接続方式の設計ガイドラインを策定する。**





除染インターフェイスの機構



接続要件: 無菌性, 除染能力
 接続機構: 扉構造, 形状: サイズ, 高さ
 競争力: 除染時間, 接続簡易性, 自動化へのハードル

4. 平澤委員の講演資料

平成22年度 医療機器開発ガイドライン策定事業 第2回 再生医療(細胞シート)開発WG委員会

1. 弊社紹介
2. 無菌製剤製造の実例
3. バイオハザード封じ込めの考え方と実例
4. 半導体産業で使用される移動BOXの考え方
と経緯

2010年12月14日

日本エアーテック株式会社

平澤 真也

電子工業分野におけるクリーン技術

1. 電子工業

半導体:電子 ~ コンピューター, 薄型TV, DVD
携帯電話等

精密 ~ 飛行機, ロケット, HDD,
デジタルカメラ等

印刷 ~ カラーフィルター, フォトマスク,
ICカード

材料 ~ 単結晶シリコン, コンデンサー,
薬品

バイオ分野におけるクリーン技術

- ①医薬品 ⇒ 無菌化、規格化、バリデーション、アイソレーター
無菌製剤、原薬、点眼薬、血液製剤、抗生物質
- ②医療、病院
⇒ 医療従事者の安全、クリーン/ハザードの採用拡大
院内感染、無菌化、細菌検査、抗癌剤調整、
再生医療、不妊治療、免疫治療

- ③食品 ⇒ 食の安全 無菌充填・包装
異物混入防止、防虫
乳業、飲料水、食品加工、容器
- ④大学、研究所 ⇒ バイオハザード施設、CPC施設
遺伝子組換え、ES/iPS細胞、
再生医療
新興・再興感染症
鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ研究施設

無菌製剤製造の実例

- 顧客(エンジニアリング会社)のノウハウにより
手法が異なる。
製薬、治験薬、原薬、
設備投資額／利益／規模
輸出先
- 製造工程 ～ アイソレーター+クリーンブース
クリーンブース
- 検査工程 ～ アイソレーター
BHC
クリーンブース

無菌アイソレーター導入の主目的

- 製造ラインの局所的な無菌化
- 製造エリアと作業エリアの完全隔離
- **無菌保証レベルの向上**
- **設備費/運転費の削減**
- 作業員の負荷低減

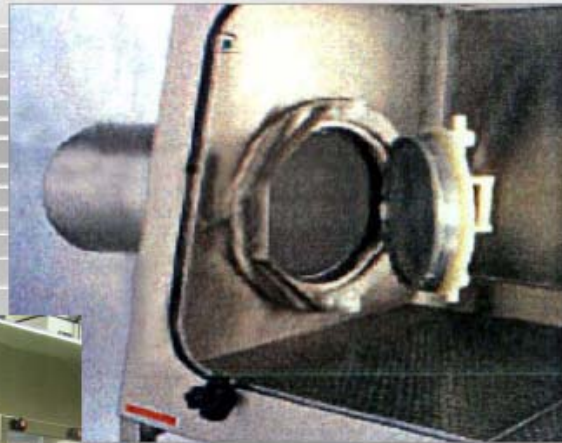
クリーンブースより導入
費用は高額となる。
上記特性と費用を比較
し決定されます。



注射剤の無菌試験用 無菌アイソレーター



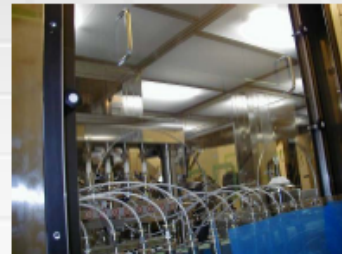
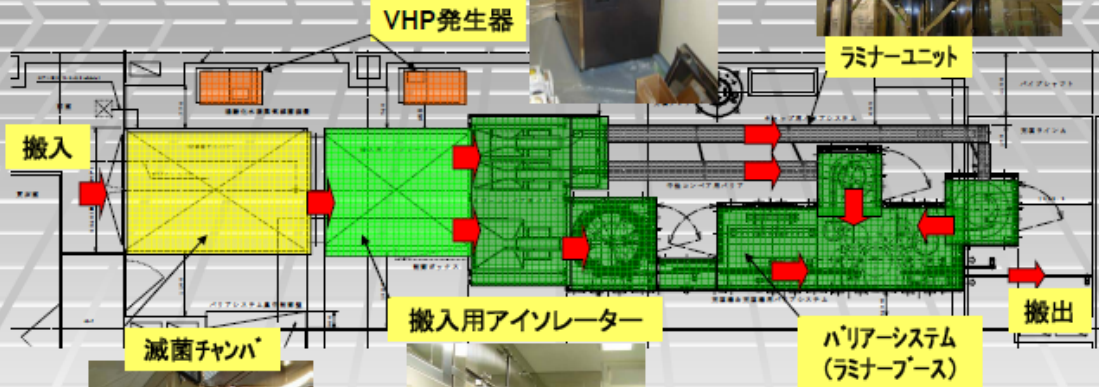
RTP
(Rapid Transfer Port)



パスボックス方式

点眼薬用 製造ライン例

AIRTECH JAPAN, LTD.



移動型アイソレーター

AIRTECH JAPAN, LTD.

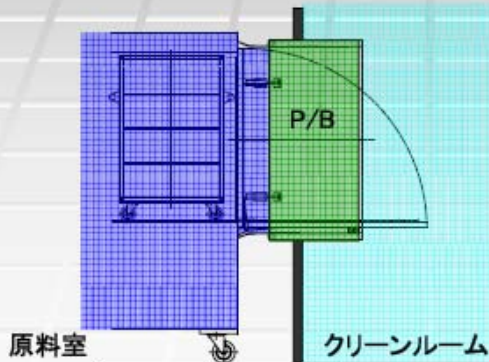
自動滅菌/中和装置

H₂O₂滅菌機



<原材料の無菌搬入>

移動型滅菌搬入装置



原料出入時

自己細胞を用いた細胞・組織加工

- 細胞種類、生産量でレベルを分けてはどうか
- 細胞培養プロセスの各装置において、操作・処理されたワーク(細胞)がクローズされ、他装置へ移動する場合、装置間はクリーンブース(コンベア等)で良いのでは？

バイオハザード封じ込めの考え方と実例 大学・研究所の事例

- **バイオハザード**
(生物災害:病原性微生物, DNA組換など)
- **バイオセーフティー(技術)**
 - ・バイオハザード(生物災害)対策を総称する用語
 - ・封じ込め施設+PPE、運用

バイオセーフティの歴史的背景

1876	コッホ炭疽菌の純粋培養に成功
1880	病原体の取扱の基本手順が確立
1886	ピペットによるジフテリア菌の実験感染
1940～ 1969	生物兵器開発～知的封じ込めシステムの確立 Design Criteria for Microbiological facilities
1971	CDCがウイルスの分類、病原体取扱指針発行
1972	米国ガンウイルスプロジェクト(NCI)封じ込め施設とBHC開発
1973	英国実験室にて天然痘ラボ感染(1978も発生)
1974	組換DNA実験指針(NCI)
1976	バイオハザードキャビネット規格 NSF No.49発行
1983	CDC/NIH BSLマニュアル出版

BSL はバイオハザードを封じ込め、作業中、環境を守るレベルを示す

- **BSLは扱う菌や物質によりBSL1 から BSL4 に分類される。(資料②参照願います)**
- **BSL には以下が含まれる。**
 - ①**設備** : 建屋、壁、天井、空調等
 - ②**安全機器** : バイオセーフティキャビネット等
 - ③**PPE** : グローブ、マスク、衣服、靴等
 - ④**運用** : 作業マニュアル、教育、訓練、管理等

Standard of Bio-hazard room (Physical containment)

Level (BSL)	Safety Equipment (Primary Barriers)	Laboratory facilities (Secondary Barriers)
P1	None required	Hand washing sink, Open bench
P2		BSL 1 plus: Autoclave
P3	Class I /Class II BSC Lab clothing, Gloves, Face protection	BSL 2 plus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Negative airflow into lab ▪ Double-door access ▪ Exhausted air not recirculated
P4	Class III BSC	BSL 3 plus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Separate building ▪ Dedicated supply and exhaust, vacuum, and decontaminant system

Source : CDC, BMBL

物理的封じ込め(設備と安全機器)

- 一次隔離(人用) 安全機器例
 バイオセーフティーキャビネット
 感染動物用アイソレーター
- 二次隔離(環境) 設備例
 P3(BSL3)ルーム

一次隔離 安全キャビネット(BSC)



PPEの例



PPE=Personal Protective Equipment

- Wear : **disposable**, overall
- Glove : **rubber**, double
- Shoes : **inner shoes** and shoes cover
- Mask : **non-woven** type
- Fastener : **taping**

運用例

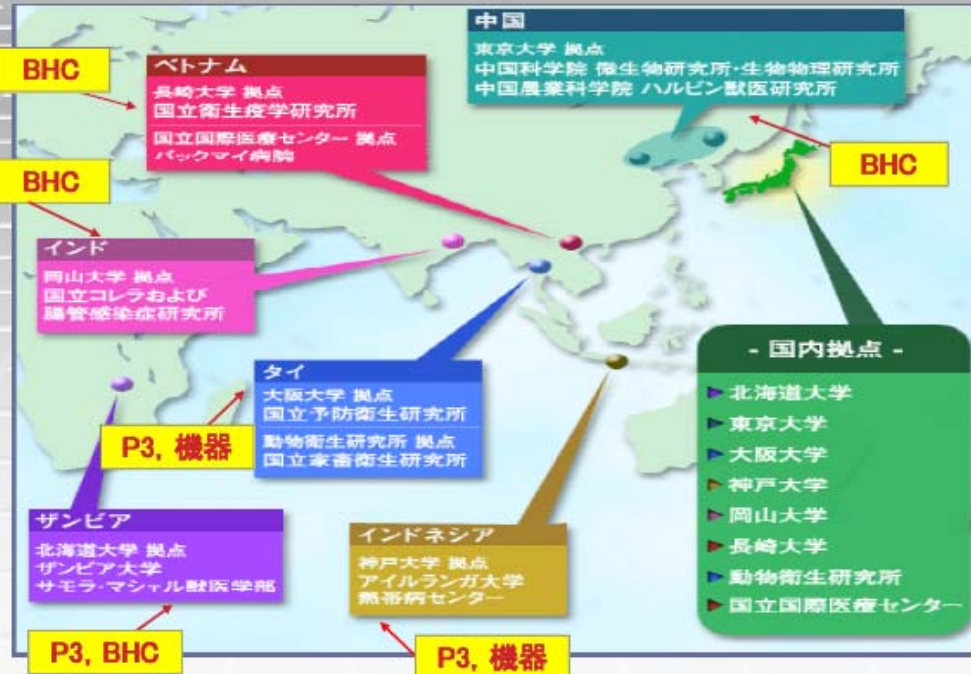
- **BSL-1:** 扉、窓は閉める。実験室内の飲食禁止、オートピペット使用等。
- **BSL-2:** BSL-1 に加え、作業者の制限, 実験区域の限定等
- **BSL-3:** BSL-2 に加え、PPE着用、排出物はオートクレーブで滅菌、名簿以外の作業者の立ち入り禁止等
- **BSL-4:** BSL-3 に加え、退出時はシャワーで全身洗淨、入室時は下着を含め全身更衣等

二次隔離 P3ルーム 感染症関係物件の施設例

- **国内**
東大医科研向けP3 ルーム
- **海外** 感染症対策を推進する大学と協調
Airlangga Univ. P3 Room

感染症研究への協力

Research of infectious diseases by countries collaboration



バイオハザード施設内における菌・ウイルスの取扱い

- 外部に出すものは滅菌
 (搬出する生菌、ウイルス等は、密閉容器に入れ梱包し、外部滅菌を行う。)
- 一室一検体ではない。
- BHCの滅菌は1回／年

半導体製造における工程間のウェハ移動

- 半導体:産業の
- シリコンウェハに何千ものチップを微細加工する。
- 多数の製造工程を経て加工される。
- 各装置間のウェハの移動はFOUPにて行われる。
Front Opening Unified Pod



FOUP外観

FOUP導入の理由

→ デバイスメーカーにとって原価低減の手段であり、それ以上意味はない。



半導体製造工程に関し、標準化をすすめる。

- ↑
 - 15年以上前は、各工程、各メーカーとも独自方式であった。
 - 約10年前に標準化が行われ、台湾、韓国、米国企業がいち早く採用

I300Iガイドラインの目次

序論	1	2.11 代替のユーザーインターフェイスの位置	22
IC ビジネスドライバー (IC メーカーのための要求)	3	2.12 工場内における装置の配置	22
1. Cost/cm ² の削減	3	2.13 通信インターフェイス	23
2. 過去のウェハ天口径から学ぶこと	3	2.14 カート連結インターフェイス	23
3. 国際的な参加が不可欠	3	3. 例外ロットのハンドリングガイドライン	24
4. 投資効果の向上	3	3.1 例外ロットのハンドリング	24
5. 装置稼働率の向上	3	3.2 装置とAMHSの故障中におけるFOUPのハンドリング	25
6. 連続生産の実現	4	4. CIMガイドライン	27
7. 工場生産の増加	4	4.1 製造装置ガイドライン	28
8. 歩留まり向上についての知見の強化	4	4.2 ロードポートガイドライン	30
9. 工場の物流システムと生産計画の制御性の向上	4	4.3 製造装置の物品ハンドリングガイドライン	33
10. ウェハ当たりのチップ数の向上	4	4.4 製造装置の物品管理ガイドライン	37
11. 作業者の生産性と生産安全性の向上	4	4.5 製造装置の故障制御ガイドライン	40
12. 量産に至るまでの期間の削減	5	4.6 AMHS 装置ガイドライン	41
13. 装置の据え付け・立ち上げ時間とコストの削減	5	5. PERSON GUIDED VEHICLE (PGV) ガイドライン	43
14. 運転コストの削減	5	5.1 PGV 総合ガイドライン	43
15. 在庫の削減 (製品仕掛り品および最終製品)	5	5.2 PGV の安全性と人間工学ガイドライン	44
16. フットプリントの削減	5	5.3 PGV 連結インターフェイスガイドライン	45
17. 装置コストの削減	5	5.4 PGV 移動ガイドライン-FOUPとLoad Port間	46
18. 装置を構築するためのコストの削減	5	5.5 PGV 搬送ガイドライン	47
19. 材料消費量の削減	5	6. レチクルキャリアの取り扱いに関するガイドライン	48
20. ターンアランド・タイムの短縮	6	6.1 レチクルキャリアポッド(RCP)ガイドライン	48
21. 装置の発注から納入までのリードタイムの短縮	6	6.2 レチクル搬送に関わるリソグラフィやミニエンバイロメント装置のガイドライン	51
22. 安全性と人間工学上の配慮	6	7. バックエンドキャリアおよびインターフェイスのガイドライン	53
23. 環境問題に対する配慮	6	7.1 キャリアの容量	54
工場生産性の目標 (サプライヤのためのガイドライン)	7	7.2 ウェハ取扱いのためのキャリア配置	54
1. 工場生産性ガイドライン	8	7.3 キャリアタイプ	55
1.1 装置の生産性と性能	8	7.4 ロードポート	56
1.2 環境、安全、健康	9	7.5 高架搬送(OHT)用のサポート	57
1.3 施設コストとユーティリティの消費	10	7.6 バッファーを用いた連続処理	58
1.4 ウェハトレイサビリティと探知	12	7.7 統合ミニエンバイロメント	59
2. オリジナル I300I の 14 のガイドラインの詳述 (基本コンセプト)		7.8 スロット/キャリアの整合性	59
(装置のインターフェイスおよびキャリア用)	13	7.9 片側ロードポート	59
2.1 キャリアの容量	13	7.10 ロードポートの直線配置	59
2.2 ウェハハンドリング上のキャリア配置	13	7.11 ユーザーインターフェイスの位置	60
2.3 キャリアタイプ	14	7.12 工場内における装置の高密度配置	60
2.4 ロードポート	14	7.13 通信インターフェイス	61
2.5 高架搬送(OHT)のためのサポート	16	7.14 カート連結インターフェイス	61
2.6 バッファーを使用した連続生産	17	付録 A 用語解説	62
2.7 統合ミニエンバイロメント	18	付録 B 関連規格	65
2.8 スロット/キャリアの整合性	20	付録 C 300 mmプロセスおよび計測装置のためのバッファリング	70
2.9 片側ロードポート	21	付録 D I300I の連絡先	77
2.10 ロードポートの直線配置	21		

半導体製造工程標準化

- 製造装置 (ステッパー、スパッター等) ~ インキュベーター、BHC 滅菌機 操作用ベンチ、アイソレーター
- ウェハ ~ 培地 (シャーレー)
- ウェハカセット ~ 滅菌パスボックス (密閉容器)
- 搬送装置 ~ 手動?
- 設備 ~ 電源、ガス、滅菌用ガス、材料の給排出
- CIM (Computer Integrated Manufacturing)
- 環境 ~ クリーンルームの方式、レベル

標準化のメリット

- ユーザーは複数の装置メーカーから標準品を入手可能
より安く購入可
- 装置メーカーは、同一仕様で複数のデバイスメーカーに販売可、設計効率の向上

標準化のデメリット

- 最も優れた技術力のある会社が、2番手以下にノウハウを伝達する必要がある。
- 価格競争

<検討項目>

- FOUNP(密閉搬送BOX)
滅菌する機能はないが、それ以外は今後検討を行う除染パスボックスと類似
- | | |
|------------|------------------|
| ① 大きさ | ⑦ 接続方法／位置(高さ) |
| ② 搬送方法 | ⑧ 気密ガス導入口位置 |
| ③ 密閉方法 | ⑨ (操作)清掃 |
| ④ 開閉方法 | ⑩ リーク率、アウトガス、視認性 |
| ⑤ 開閉時の汚染防止 | ⑪ グローブ |
| ⑥ 重量 | ⑫ 材質(耐薬品性) |

FOUP～ME対応ウエハーキャリア

長所 : 重量低減

: CR清浄度Class 1000可能、CRランニング及び設備費用低減

: ウエハーキャリア内清浄度Class 1

: OHTを使用することによりCR面積減

: 装置のメンテナンス時クロスコンタミ減

: (投資コスト低減)

: ケミカルコンタミ対応(N₂ガス)

短所 : FOUP価格が高い

: オープナー(扉開閉)機構及び発塵

: ケミカルコンタミ(FOUP自体から)

: 搬送スピード遅い(扉開閉の分)

: 管理(清掃)困難

: 生産装置にロードポートが標準で必要

: 初期投資コスト大(現状)

: 自動化実績無

: FOUPの検証がまだ完全ではない

: CR清浄度を落とすことにより装置内でウエハー

が暴露する時のコンタミが問題

→ 安価となった

→ 解決

→ 解決

→ 解決

→ 専用の洗浄機が開発

→ 必要だが、これ以上のメリット有

→ 解決

→ 解決

→ 解決

→ 問題無

5. 水谷委員の講演資料

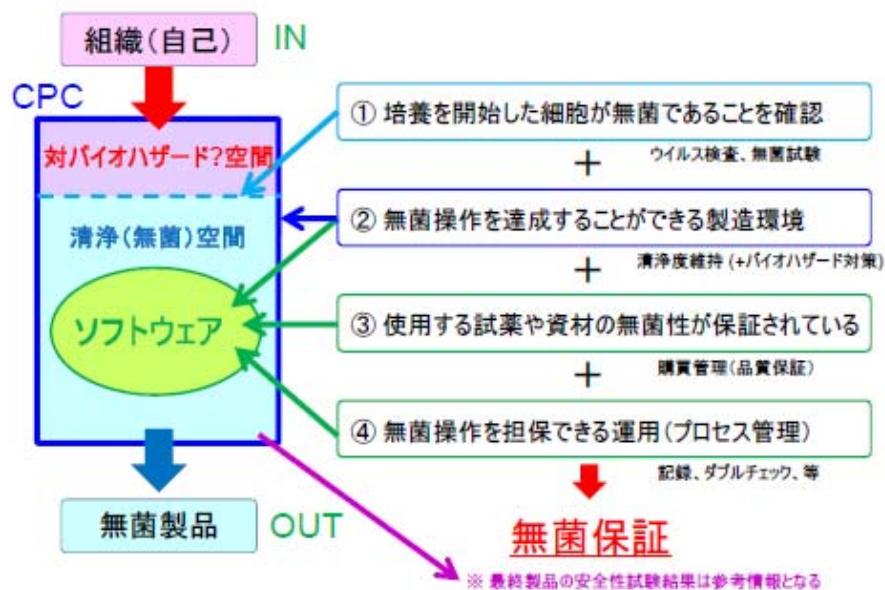
ランニングコスト抑制可能な 再生医療機器製造施設の検討

2010.12.14

株式会社 セルシード
水谷 学



自己再生医療用製品の製造工程における要件



再生医療製品の製造施設になぜCPCが必要か？

(1) 無菌性を保証すること

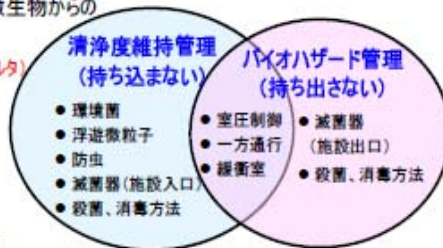
- 患者様由来の細胞(原材料&製品)は、①出荷前に滅菌が不可能、
 ②最終製品の無菌試験の結果まで性能を維持したまま保管することが不可能
 → 日本薬局方に定められた無菌操作を達成する施設要件である、
ISO 5 (class 100) 以上の清浄度を満たす製造施設が必要。
 → 製造中すべてが無菌環境、無菌作業ならば、プロセスで無菌性を保証できる！
 ①清浄度区分管理 ②差圧管理 ③空気の流れ ④作業着、原材料・製品の動線
 ⑤施設環境微生物監視 ⑥滅菌・消毒・清掃 ⑦更衣 など

(2) 公衆衛生、作業者の安全を守ること (バイオハザード対策)

- 原材料由来のウイルスや感染性微生物からの
 感染予防対策をすること
 ①BSL2 ②独立吸排気(HEPAフィルタ)

(3) 法律(薬事法)に従い、 GMPレベルでの製造・品質基準を 満足すること

- 製造条件(環境、機器)が常に
 要件を満たしていることを保証する
 (確認、記録、保存)



CPCの問題点

バイオハザード封じ込めとバイオクリーン環境維持性能の
 両立が可能な部屋配置を特徴とする。

- 1) 直接製造に関与しない緩衝区域(管理区域)に相応の床面積が必要
- 2) 維持コストや労力が莫大

- ①日常の運営と設備の管理 ②定期バリデーション
 ③年次点検 ④衛生費 etc ...



ヒト(汚染源)が入室することにより発生する管理要件が非常に多い

「無菌操作環境にヒトが直接入ってこないシステムとは何か」

アイソレータ

すでに無菌製剤製造において、無菌製造区域を実現するために非常に高い潜在能力をもつ設備として広く用いられており、ISO13408-6で規格化されている。

【参考】アイソレータとは

無菌操作を行う重要管理区域を最小限とし、微生物学的汚染の主要原因である作業者を物理的に完全に隔離した設備。作業はグローブ等を介して行い、アイソレータ内部はガス除染剤で除染することができる。



送風機



無菌試験用アイソレータ

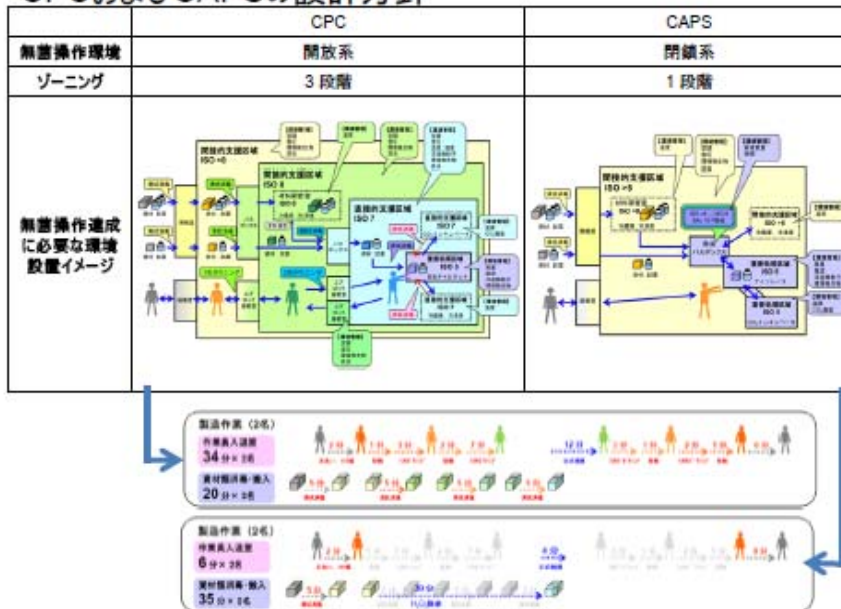


※資料提供：道谷工業株式会社

原材料受入から出荷まで一貫して扱える
再生医療用の設備・装置が必要





(Cell Aseptic Processing System, 以後“CAPS”)

CPCおよびCAPSの設計方針



ランニングコスト計算の対象となる施設(CAPS)の検討

具体的なレイアウト案(ランニングコスト算出基準施設)

CPC	CAPS
	
<p>ISO 5: 2 m² ISO 7: 21 m² ISO 8: 41 m² ISO >8: 5 m²</p> <p>総計 69 m²</p>  <p>無菌操作イメージ</p>	<p>ISO 5: 7 m² ISO >8: 42 m²</p> <p>総計 49 m²</p>  <p>無菌操作イメージ</p>

「コスト」計算前提

- 1) “ライフサイクルコスト”の計算ではない
- 2) 製造原価計算のうち、
 - ・ 施設設備費(原価償却費)
 - ・ その他イニシャルコスト
 - ・ 土地建物使用料 等を除外

「ランニングコスト」に含まれる項目

- 1) 製造に由来する原材料、人件費
- 2) 無菌環境を維持するための衛生費
- 3) 製造設備・機器類の年次点検費
- 4) 施設光熱費 (電気、水道、CO₂ ガス)

CAPSおよびCPCの年間ランニングコスト試算結果

(単位: 千円)

項 目		CAPS (床面積: 49 m ²)	CPC (床面積: 69 m ²)
製造に由来する原材料・人件費コスト	原材料費	1,020	1,020
	人件費	1,890	2,460
無菌環境を維持するための衛生費コスト	ガウニング関連費	30	1,120
	清浄維持費	3,080	8,300
製造設備・機器類の年次点検費用		5,420	7,930
施設光熱費等(電気、水道、CO ₂ ガス)		4,050	5,500
総 計		15,470	26,330
1症例当たりのコスト		1,290	2,190

培養期間は28日、年間症例数は12症例を前提とし、直接製造にかかる費用と施設を維持・管理するための費用のみを積算した。

参考) 清浄度管理区域の分類

清浄度管理区分	ISO区分 (ISO14644)	FED-STD-209
重要処理区域 (Critical Processing Zone) グレードA	5	作業時 クラス10,000 の清浄度
直接的支援区域 (Direct Support Zone) グレードB	7	非作業時 クラス100 の清浄度 作業時 クラス10,000 の清浄度
間接的支援区域 (Indirect Support Zone) グレードC	8	非作業時 クラス10,000 の清浄度 作業時 クラス100,000 の清浄度
間接的支援区域 (Indirect Support Zone) グレードD	>8 *	非作業時 クラス100,000 の清浄度

* ISO 14644に本区分の定義はないが、便宜上 >8とする。

この報告書は、平成22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22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 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
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