

平成 24 度経済産業省委託事業

平成 24 度戦略的技術開発委託費  
医療機器等の開発・実用化促進のための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（ヒト細胞製造システム）  
開発 WG 報告書

平成 25 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所



平成 24 年度 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員名簿

（※は座長，五十音順，敬称略）

氏名	所属
※浅野 茂隆	早稲田大学 理工学術院 先進理工学部 教授
牛田 多加志	東京大学大学院 医学系研究科 疾患生命工学センター 教授
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター センター長
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 製薬設備技術本部 参与技監
小寺 良尚	愛知医科大学 医学部 造血細胞移植振興寄附講座 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 医療技術開発本部 医療探索部 探索 2 グループ 課長
西野 公祥	川崎重工業株式会社 マーケティング本部 新市場開発部 基幹職
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 常務取締役 事業開発室長
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	独立行政法人科学技術振興機構 FIRST 岡野プロジェクト 技術コーディネータ
山本 宏	パナソニックヘルスケア株式会社 バイオメディカビジネスユニット システム設計グループ 再生医療システムチーム チームリーダー（参事）

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（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 24 年 11 月 20 日（火）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 24 年 12 月 26 日（水）

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 25 年 2 月 6 日（水）



## 目 次

### 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義.....	1
2. ガイドラインの検討過程.....	4
3. ガイドラインの検討結果.....	8
ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン 2012（案）	
4. ガイドラインの英文化.....	9
5. 平成 24 年度の総括と今後の展望.....	10

### 参考資料

1. 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課  
    「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（概要）  
    平成 25 年 2 月 22 日
2. 紀ノ岡委員の講演資料  
    「ISO/TC 198/ WG 9 活動について」
3. 水谷委員の講演資料  
    「培養加工装置の設計ガイドライン-今後の進め方について-」
4. 事務局調査資料  
    「再生医療分野の国際標準化動向」

## 1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

新しい医療機器や医療技術が医療現場で普及していくためには、医療機器の技術シーズ開発と並行して医療機器の評価や審査の基準を定めていく必要がある。これによって、研究開発の方向性と事業の経済的見通しを明確化できるとともに、信頼性の高い製品を世に送り出すことが可能となる。

代表的な新しい医療技術である再生医療分野に関しては、日本発の技術として、ヒトiPS細胞の樹立や細胞シート化技術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、臨床症状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が多様な疾患領域へと拡大することが期待されている。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べく、また、今後、iPS細胞を利用した再生医療製品の実用化に寄与するためにも適切なガイドラインの策定が求められる。

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、再生医療は、全く新しい治療技術であるため、各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が望まれている。このような情勢により、平成17年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図1に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」ならびに「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」を策定してきた。また、昨年度は、製造設備への原料搬入、製品搬出のための「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けたWGでの活動を加速化してきた。

再生医療製品に関しては、平成25年3月現在、日本ではわずかに2製品が製造販売承認を取得している状況であり、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・研究機関の活動と併行して、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。再生医療製品の製造には、細胞の増殖・加工などの複数のプロセスが存在し、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。また、現在、再生医療製品の製造において、クリーンルーム型セルプロセッシングセンター（CPC）が使用されており、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莫大になる。さらには、細胞操作の安定性、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に、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、再生医療の実用化、産業化のためには、革新的な製造システムの構築が期待されている。例えば、アイソレータ技術と無菌的に脱着可能な無菌接続装置技術の組み合わせにより、再生医療製品の製造にかかる人手・時間・コストが大幅に削減できる可能性がある。また、日本発の無菌接続装置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。

このように再生医療の産業化が予期される中、再生医療製品の製造における、安心(Security)・

安全(Safety)・安価(cost-Saving)の3Sにかかわる技術構築は不可欠なものと考えられる。再生医療製品の製造工程では、細胞採取や継代培養さらには分化・組織培養など、種々の細胞加工が不可欠となり、多くの煩雑な操作が必要とされ、また、未滅菌資材の使用を避けることができない。それに加え、人為的作業ミスの排除や厳密管理が要求される。現状では、院内や企業内の細胞加工施設にて、熟練オペレータが煩雑な一連の培養作業を実施しており、操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの予防等、安全性を担保するために多大な労力が払われている。しかし、再生医療製品の製造に関する技術は、まだ開発段階であり、製品としての培養細胞・組織の安心・安全の担保、多大なコストなど解決すべき課題は多い。その結果、産業化の妨げとなりやすく、再生医療製品の品質向上と人的作業ミスの排除が実現でき、安全性と有効性の保証に貢献する技術革新が望まれている。特に、培養加工装置による操作の簡略化や製造プロセスの自動化は、品質の向上、安定化、作業効率向上および設備・管理コストの省力化により低コスト化が実現できると期待されている。また、培養技術に関する研究の進展に伴い、より高機能な再生医療製品を製造するため培養工程が複雑化され、人手では困難な操作を含む培養方法が採用されつつある。従って、培養加工装置による操作の自動化は、質の高い培養細胞・組織を生産する手段としても不可欠なものとなる。

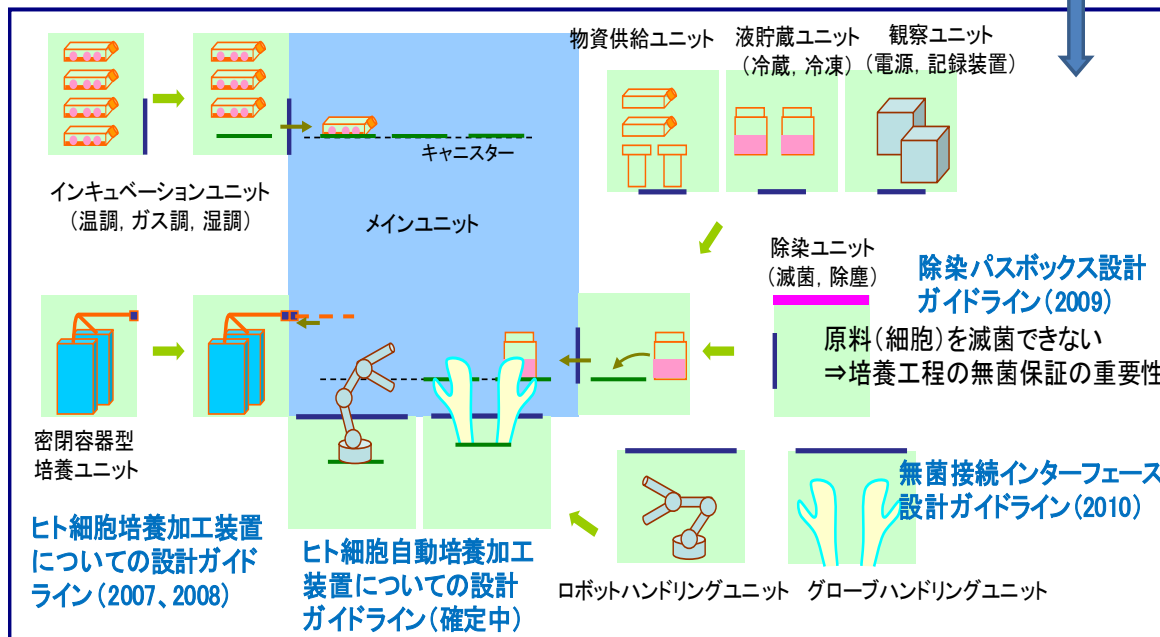
培養加工装置に対する要求事項は、機械化、小型化、無菌性、解析能、連続性、自律化、保証化が挙げられ、装置開発には、温調、ガス調、滅菌・無菌化、送液、ハンドリング、観察・分析、モニタリング、情報解析、制御、工程管理などの技術の統合が必要となる。一般的な工程の自動化は、対象操作の選択、各操作の機械化、マルチスケール化、機構の多様化、連続化、インテリジェント化、品質向上といった順で達成される。また、細胞製品製造における自動培養加工装置の意義と方向性については、雑菌汚染に対するリスク軽減およびコストの観点から1,000Lまでの生産スケールではディスポーザブル化が可能であることや無菌操作の簡略化が期待されてきた。さらに、今後、培養加工装置自体が、小型の無菌空間(クリーンルーム)として設計されると、製造における設営コストや工程管理コストの省力化に貢献できると考えられる。

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TC 150(Implants for surgery)、TC 194(Biological evaluation of medical devices)およびTC 198(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、上述のような革新的ヒト細胞加工施設の構築に資する開発ガイドラインを策定する本WGの名称を、再生医療(細胞シート)開発WGから再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WGに変更し、培養加工装置の自動化・自律化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン」を検討した。

細胞・組織加工品の研究・開発における  
ヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン(2011)

原材料搬入・搬出



( )内はガイドライン策定年度

図 1. ヒト細胞培養加工施設と設計ガイドラインの位置づけ

## 2. ガイドラインの検討過程

平成 23 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（ヒト細胞製造システム）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、当該開発 WG での討議内容に則し、合同検討会での承認のもと、開発 WG の名称を、再生医療（細胞シート）から再生医療（ヒト細胞製造システム）に変更した。また、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 委員会を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

### 2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 24 年 11 月 20 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、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

経済産業省：早川 貴之、苗倉 力、木下 裕絵、安原 清英、細川 尚紀

NEDO：武井 良之、勢藤 陽子

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、河野 健

事務局：廣瀬 志弘、本間 一弘、山岸 正裕

(4) 配布資料

資料 1：平成 24 年度 第 1 回委員会議事次第

資料 2：平成 24 年度委員名簿

資料 3：再生医療開発 WG 委員会の概要とこれまでの経緯

資料 4：ISO/TC 198/WG 9 の活動報告

資料 5：ISO/TC 198/WG 9 N475 資料

資料 6：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 7：無菌接続インターフェース設計ガイドライン 2012

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（早川 貴之）

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の説明があった。

本 WG の名称について、討議内容に則し、「細胞シート」から「ヒト細胞製造システム」に変更することが提案され、委員の合意を得た。本 WG は平成 17 年度より、一貫して再生医療の産業化促進のための開発ガイドラインを整備していくことを目的として活動している。平成 19 年度、20 年度に、ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドラインを改訂版

も含めて策定した。また、平成 21 年度に、除染パスボックスの設計ガイドライン、平成 22 年度に、無菌接続インターフェース設計ガイドライン、平成 23 年度に、ヒト細胞・組織加工品の搬送に関するガイドライン（案）をそれぞれ策定した。本年度は、昨年度の WG での議論を踏まえて、自動培養装置のガイドラインを策定することとした。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での活動状況の報告がなされた。本年 4 月にパリで開催された WG 9 会議で、再生医療用途アイソレータ技術を紹介し、無菌接続インターフェースの標準化に向けた活動が着々と進んでいることが報告された。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン（案）」について説明があった。12 月中旬を目途に、委員からのコメントを頂き、また、関連する専門家から構成される TF での意見も参考に、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。

## 2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 24 年 12 月 26 日（水） 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、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、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：早川 貴之、苗倉 力

NEDO：平林 集

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

事務局：廣瀬 志弘、田口 隆久、山岸 正裕

(4) 配布資料

資料 1：平成 24 年度 第 2 回委員会議事次第

資料 2：平成 24 年度委員名簿

資料 3：平成 24 年度 第 1 回委員会議事録概要

資料 4：今後の進め方について（水谷委員ご提供）

資料 5：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 6：ガイドライン策定事業の ISO 活動への展開について（紀ノ岡委員ご提供）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での現状報告がなされた。本年 4 月にパリで開催された WG 9 会議で、再生医療用途アイソレータ技術を紹介した。その後、TF が組織され、紀ノ岡委員が TF メンバーとなり、活動を継続している。当該 WG では、細胞を用いた無菌製品と未無菌製品が混同して標準化作業が進んでいるため、従来の規格や策定中の規格案との摺り合わせが困難との理由により、新たな番号（ISO WD 18362）を取得し、規格案を作成し直すこととなった。来年 5 月の WG 9 総会での討議に向け、現在 WD を作成中である。

・水谷委員より、培養加工装置の設計ガイドライン策定に関する今後の進め方について、以

下の提案があった。「ヒト細胞自動培養加工装置」については、従来の「ヒト細胞培養加工装置」に対して、何の指針を付加したのかを明確すると良い。また、工程管理について、装置製造企業に何を求めるのかを整理すると良い。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン（案）」について説明があった。来年1月中旬を目途に、委員からのコメントを頂き、また、関連する専門家から構成されるTFでの意見も参考に、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。

### 2.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成25年2月6日（水） 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、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、  
田村 知明、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、早川 貴之、苗倉 力

NEDO：阪本 剛

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

事務局：廣瀬 志弘、田口 隆久

(4) 配布資料

資料1：平成24年度 第3回委員会議事次第

資料2：平成24年度委員名簿

資料3：平成24年度 第2回委員会議事録概要

資料4-1：再生医療分野の国際標準化動向（事務局提供）

資料4-2：細胞培養装置の海外動向（紀ノ岡委員ご提供）

資料5：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン（案）」について説明があった。委員から頂いたコメントをもとに、整合性を含めガイドライン案のWG最終版に向けた確認をおこなった。特に、5.3 輸出対応基準をアップデートすべきとの意見に従い、企業委員を中心に改訂作業をおこなうこととした。その他、2月中旬を目途に、委員からのコメントを頂き、また、関連する専門家から構成されるTFでの意見も参考に、本ガイドラインのWG案を確定することとした。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9での現状報告がなされた。1月にワシントンで開催されたWG 9会議で、細胞を用いた無菌製品のプロセッシングに関する規格案（ISO WD 18362）が討議され、来年5月のWG 9総会でのCD案作成に向けたコメントが募集されていることが報告された。

・来年度の本WGでの活動候補として、下記の提案があった。

- ① 「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン」の英訳版の作成
- ② ヒト細胞培養施設要件などの学会（日本再生医療学会など）との協調
- ③ ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との同等性確認に関するガイドライン作成



### 3. ガイドラインの検討結果

#### ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン 2012（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/healthcare/report\\_iryoku\\_fukushi.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html)

#### 4. ガイドラインの英文化

「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン 2012」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版を作成した。

-----  
R&D Guideline for the transportation of human cells/tissues in the clinical research on cell/tissue processed products, 2012 (Draft)  
-----

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : [human-ws-ml@aist.go.jp](mailto:human-ws-ml@aist.go.jp)

=====  
-----  
R&D Guideline for the transportation of human cells/tissues in the clinical research on cell/tissue processed products, 2012 (Draft)  
-----

The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device.**

【Secretariat】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : [human-ws-ml@aist.go.jp](mailto:human-ws-ml@aist.go.jp)

## 5. 平成 24 年度の総括と今後の展望

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。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る。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。また、自己細胞を用いた再生医療の場合は、臨床研究段階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3日（平成22年11月1日全部改正）に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下、ヒト幹細胞指針）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。

細胞培養加工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。実際、経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（平成25年2月22日）では、「細胞培養の医療機関からの企業委託」に関する提言がなされている。また、厚生労働省は、「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」を組織し、細胞培養の医療機関からの企業委託に関する法制化を検討中である。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。

再生医療製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞の増殖・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ている。本年度は、係る社会的要請に応えるべく、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を策定した。現在、細胞培養加工に関する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。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・装置を自由に脱着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。

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は、TC 198/WG 9

(Aseptic processing) で 2012 年提案の規格案 (WD 18362) が具体的に討議されつつあるものの、策定された規格は存在せず、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。

上述の政策的動きに加え、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、更に平成24年9月7日付けで、ヒト体性幹細胞（薬食発0907第2号、同第3号）、iPS細胞（同第4号、同第5号）ならびにES細胞（同第6号）を対象とした通知が発出されるに至っている。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。

今後は、ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との同等性確認に関するガイドラインの策定が必要になってくるであろう。また、近年の本分野の技術開発の進展に呼応し、また国際標準化活動との連動を考慮し、既に策定したガイドラインについて、用語を含め、全体的に見直し、国際的な整合性をとりつつ改訂版を作成していくことも重要であると考えられる。

## 参考資料

1. 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課  
「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（概要）  
平成 25 年 2 月 22 日
2. 紀ノ岡委員の講演資料  
「ISO/TC 198/ WG 9 活動について」
3. 水谷委員の講演資料  
「培養加工装置の設計ガイドライン-今後の進め方について-」
4. 事務局調査資料  
「再生医療分野の国際標準化動向」



1. 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課

「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（概要）

平成 25 年 2 月 22 日

平成25年2月22日

## 「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」

### の最終報告書を取りまとめました

経済産業省は、我が国が強みを有する再生医療の実用化・産業化を促進するとともに、これを支える各種関連技術分野の充実を図るための制度及び支援のあり方について検討を行うため、平成24年7月から「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」を開催してきました。

このたび、研究会の最終報告書を取りまとめましたので、発表します。

#### 1. 背景

再生医療は、手術・投薬など従来の手法では治療困難とされる疾患の根本治療に途を開くものであり、世界的にも高く期待されています。将来的には慢性疾患・高齢化に伴う疾患等の治癒により、社会保障費の抑制にも貢献する可能性があります。

他方、我が国における再生医療への取り組みは、研究活動においてはトップレベルにあるものの、その実用化においては欧米等の格差が懸念される状況にあります。

そのため、再生医療の特性を踏まえた安全性等の基準の整備や、細胞加工や品質管理を効率的に行うための制度的枠組みの構築、ビジネスモデルが成立する事業環境整備が急務となっています。

#### 2. 必要な制度的枠組み

①. 医師法・医療法の下で、医師・医療機関によって行われる再生医療は、細胞・組織の採取から加工、検査、移植までの全作業を医師・医療機関自らが実施しなければならず、非効率性・コスト高の原因となっています。そのため、再生医療に必要な細胞・組織の加工業務について、医師・医療機関から外部の事業者（細胞加工機関）に委託できる制度の整備が必要です。同時に、細胞加工機関の適性確保のための第三者認証等の担保措置の整備も求められます。

②. 薬事法の承認を得て販売される再生医療製品は、主として患者自身の細胞を用いることによる原材料の不均一性など、従来の医薬品の審査・承認手続きをそのまま適用することは不適切です。そこで、安全性の確認・有効性の推定を前提とする早期承認制度の導入や、再生医療の特性を踏まえた安全性等の基準の整備が必要です。



### 3. 最終報告書のその他のポイント

○再生医療の将来市場予測(数値は概数):

		2012年	2020年	2030年	2050年
国内の再生医療 の市場規模	製品・加工品	90億円	950億円	1.0兆円	2.5兆円
	周辺産業	170億円	950億円	5500億円	1.3兆円
	合計	260億円	1900億円	1.6兆円	3.8兆円
世界の再生医療 の市場規模	製品・加工品	1000億円	1.0兆円	12兆円	38兆円
	周辺産業	2400億円	1.0兆円	5.2兆円	15兆円
	合計	3400億円	2.0兆円	17兆円	53兆円

○再生医療の製造・加工に係る費用と削減効果:

#### (1)再生医療の製造販売承認

☆ 治験の短縮化、早期承認制度の実現、一部変更承認手続きの負担軽減と製造工程の柔軟な変更・効率化、市販後調査の負担軽減等が費用に大きく影響します。- 再生医療製品の製造費用 → 約2割削減の可能性

(年間症例数 500例の場合: 1製品当たり360万円→290万円)

(年間症例数 1,000例の場合: 1製品当たり230万円→180万円)

- 治験関係費用 → 約6割削減の可能性

(1,230百万円/7年間 → 538百万円/2年間)

#### (2)再生医療の細胞加工機関

☆ 自動培養装置等の活用により、受託数が増え安定的な事業が実施されれば、細胞加工品が更に合理的な価格で提供できる可能性が拡大します。

- 1品あたり加工費用 150~200万円 (年間500症例の場合)

○再生医療の周辺産業の拡大:

臨床用途の再生医療の周辺機器に特化した品質・安全性等の合理的な基準が必要です。

→ 再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)による業界基準の整備により、周辺機器に求められる要件を明確化が求められます。また、必要に応じ、各基準についてJIS/ISO等の標準化を図ります。

### 4. 今後の課題

○ 今後、検討すべき課題は以下のとおりです。経済産業省では、引き続き、望ましい制度の整備に向けて関係省庁へ働きかけを行うとともに、再生医療分野への企業の参入を促していきます。

- 再生医療の治療の特性に対する理解の促進
- 細胞加工機関に求められる基準と担保措置の整備
- 再生医療の審査手続きの合理化・透明化
- 再生医療の実用化のための技術開発
- 市場拡大に向けた業界団体(FIRM: 再生医療イノベーションフォーラム)における取組の活性化
- 再生医療の特性に適したリスク・費用負担の検討

(参考) 開催日程

- 第1回(平成24年7月13日) 再生医療を巡る現状確認・問題点の抽出
- 第2回(平成24年9月21日) 再生医療に係る制度に関する論点整理
- 第3回(平成24年11月5日) 中間取りまとめ
- 第4回(平成25年2月22日) 最終取りまとめ

(本発表資料のお問い合わせ先)

製造産業局生物化学産業課長 江崎

担当者: 下田、木下

電話: 03-3501-1511 (内線 3741~7)

03-3501-8625 (直通)

2. 紀ノ岡委員の講演資料

「ISO/TC 198/ WG 9 活動について」

# ISO TC198/WG9(無菌処理)の活動報告



Date	ISO/TC 198	N 1006
2012-04-20		

平成24年4月17-19日  
ISO TC198/WG9 meeting(パリ)

## Report of the meeting of ISO/TC 198/WG 9 "Aseptic processing" 17 to 19 April 2012, Paris, France

(第1項目)(4月17日)  
日本から5名参加の承認



左から、小久保護、曲田純二、佐々木次雄、廣瀬志弘、紀ノ岡正博

### 1 Opening and roll call of delegates

The meeting was opened by Dr Alexander Hummel, Convenor of ISO/TC 198/WG 9, who welcomed the delegates to Paris, France.

The meeting was attended by 20 experts from 8 countries. The members introduced themselves and it was noted that the following are present:

Wolfgang Böhm, DE  
Eric Dewhurst, UK  
Dr Motohiro Hirose, JP (guest)  
Dr Masahiro Kinooka, JP  
Ph. D. Mamoru Kokubo, JP  
Angelica Lapos, BR (guest)  
Karen Longstaff, AU  
Lisa N. Macdonald, US  
Junji Magata, JP  
Laurel McConnell, CA  
Didier Meyer, FR  
Annett Mueller (DIN Secretary), DE  
Gerd Pahlisch, DE  
Tsuguo Sasaki, JP  
Dr Kurt Schmidt, DE  
Susan Springthorpe, CA  
Robert Tomaselli, US  
Martell Winters, US

Dr Alexander Hummel, Convenor of ISO/TC 198/WG 9, DE  
Margarethe Boresch, DIN Secretary, DE

Apologies were received from Mr Patrick Heiderweirt (BE), Mr Christian Jarling (DE), Mr Brian R. Matthews (UK), Mrs Amy Michel (FR), Mr Harald Schulz (DE), Mr. Kunio Kawamura (JP), Mrs Birte Relsassen (SE) and Mr Mark Smith (DE).

## ○アイソレータ技術の紹介と無菌接続インターフェースの標準化に向けた取り組み

(第2項目)(4月17日)  
日本側から細胞加工施設に関する新たな取り組みについて発表することを提案をし、最終日に行うことを受理された。

(第10項目)(4月19日)  
日本側からアイソレータ技術について紹介し、フレキシブルモジュラー型プラットフォームの考え方、ならびにRTPやモジュール間インターフェースなど、無菌接続インターフェースの標準化の重要性を示した。結果、ISO13408-6(アイソレータ)のAppendixに要件を掲載する方向で、今後議論を行ってよいとの承諾を得た。

(配布資料は、5月14日に、ISO/TC 198/WG 9 N 475として記録)

### 2 Approval of the agenda

- Doc ISO/TC 198WG 9 N 469

議事録より

The draft agenda was accepted by adding the following document:

- N 471 to item 4.1
- N 472 to item 6
- Presentation from Dr Masahiro Kinooka "New trend for manufacturing of cells and tissues based on flexible modular platform" to item 10
- Proposal for an Amendment 1 on ISO 13408-2 from Mr Magata to item 10

### 10 Other business

- Presentation from Dr Masahiro Kinooka
- Proposal for an Amendment 1 on ISO 13408-2 from Mr Magata

Dr Masahiro Kino-Oka showed the presentation "New trend for manufacturing of cells and tissues based on flexible modular platform". The presentation will be circulated.

Action: Secretary



ISO/TC 198/WG 9 N 475

ISO/TC 198/WG 9  
Aseptic processing  
E-mail of Secretary: [margarethe.boresch@din.de](mailto:margarethe.boresch@din.de)  
Secretariat: DIN

Presentation\_Masahiro Kinooka

Date of document: 2012-05-14  
Expected action: Info

#### Background

Please find attached the presentation "New trend for manufacturing of cells and tissues based on flexible modular platform" showed by Dr Masahiro Kinooka during the last WG9 Meeting in April 2012 in Paris.

配布資料について



発表の様子(発表者:紀ノ岡)



## ○細胞加工についての議論と新番号の取得に向けた取り組み

議事録より

(第6項目)(4月17-19日)  
ISO 13408-8:無菌製造(aseptic processing)における議論において、細胞を用いた無菌製品(sterile product)と未無菌(un-sterile product)が混同して標準化しているために、ISO13408-1とのすり合わせが難しいと判断。結果、新たな番号取得(ISO 18362, H24.6取得)を目指して、作成しなおすこととした。そのためのタスクフォースが設定され、日本からは紀ノ岡が参加することとした。

## ○第1回タスクフォース会議

キックオフミーティング(19日、WG9会議終了後)を行い、今後の議論すべき内容について検討した。

## ○次回WG9ミーティング

平成25年5月6-9日(ウィーン)とすることとし、それまでにWDの作成が不可欠。

- 6 ISO NP/CD 13408-8 *Cell-based health care products* (official deadline 2012-05-03)  
— ISO NP/CD for comments – Discussion on received comments  
• Doc ISO/TC 198WG 9 N 453, N 454 and N 456

Comments on ISO/WD 13408-8 have been reviewed and resolved last meeting (see N 453). Convenor and Secretary finalized the text for vote on ISO/CD 13408-8 (2-month ballot) considering discussion on comments. The document was then forwarded to ISO/TC 198 Secretariat.

It was noted that due to the ISO-regulations it is not possible to start a CD ballot for projects that are registered at stage 0 directly. Therefore the ISO/TC 198 Secretariat initiated a combination NP-CD ballot in order to reactivate the project and confirm international support (see N 456). Unfortunately this is a 3-month ballot instead of the planned 2-month ballot on CD. Therefore the ISO deadline for vote is 3 May 2012. After consultation of the ISO/TC 198 Secretary, Joe Lewelling, and the Convenor, the Secretariat of WG 9 asked the National Standard Bodies to submit their comments until 10 April 2012 in order to avoid the cancellation of the Paris meeting.

Dr Hummel thanked all of the experts who provided the comments for Part 8 until 10 April 2012. He also informed the WG that voting results are not available, yet. It may also be possible that additional comments will be received after the official deadline. If so, these comments must be also resolved. Then the available comments have been reviewed and resolved.

Action: WG 9

The main topic was whether Part 8 needs to be decoupled from the ISO 13408 series. ISO 13408-1, the overarching standard of the series, is dealing with aseptic processing of sterile products (maintenance of sterility). It was agreed by the Working Group that processing of CBHP, which includes processing of sterile and non-sterile products, is much broader and therefore the document should become a standalone document in order to address all processing requirements of CBHP accordingly.

### 新番号取得について

Therefore the Working Group agreed to develop current Part 8 separately from the ISO 13408 series and the following new Title was agreed on: "Processing of cell-based health care products". ISO/TC Secretariat is asked to check whether this is in line with ISO Internal Regulations.

### タスクフォース設置について

It was agreed to establish a task force that will develop a revised draft based on resolution on comments on NP-CD 13408-8. Members of task force are Mrs Longstaff, Mr Winters, Mr Meyer, Mr Kinooka, Dr Schmidt, Mr Böhm, and Dr Hummel. It was noted, that due to the expected overall restructuring of the NWIP a few meetings will be needed. Concerns raised that the time schedule for the NWIP given by ISO cannot be held. Therefore the WG asks the TC Secretariat to check whether the time schedule can be expanded up to the maximum allowed under ISO rules, when activating the work item via TC resolution.



## ISO/TC 198/WG 9 N 475

### [ISO/TC 198/WG 9](#)

Aseptic processing

E-mail of Secretary: [margarethe.boresch@din.de](mailto:margarethe.boresch@din.de)

Secretariat: DIN

## Presentation\_Masahiro Kinooka

Date of document 2012-05-14

Expected action Info

### Background

Please find attached the presentation "New trend for manufacturing of cells and tissues based on flexible modular platform" showed by Dr Masahiro Kinooka during the last WG9 Meeting in April 2012 in Paris.



# New Trend for Manufacturing of Cells and Tissues Based on Flexible Modular Platform (fMP)

Masahiro KINO-OKA

Department of Biotechnology, Osaka University, Japan

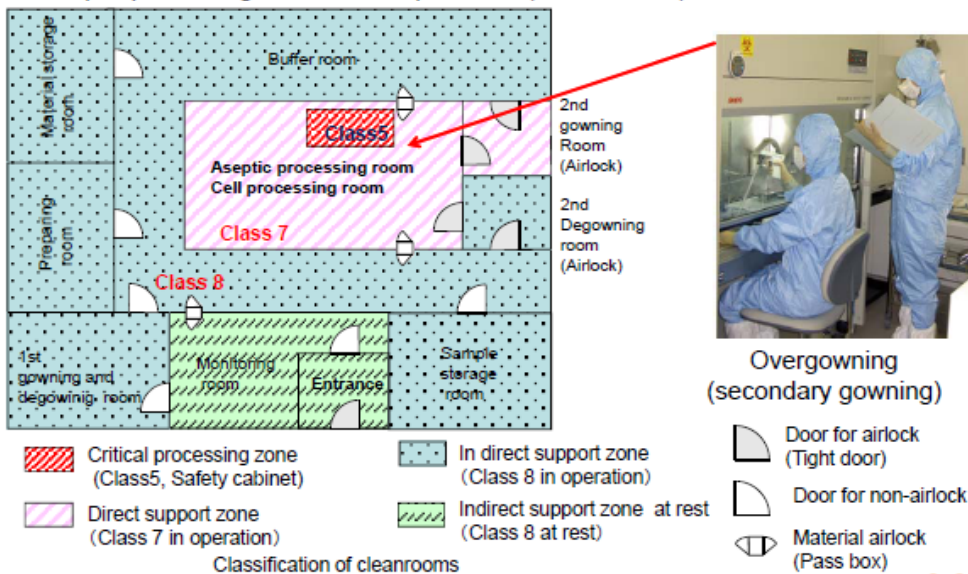
Expectation of facility for cell processing

Process and facility designs for cell manipulation  
by considering safety, security and cost-saving



## Expectation of facility for cell processing

Representative layout based on the guideline of general requirements  
in aseptic processing of healthcare products (ISO 13408-1).



This layout has been established for the large-scale production.



Expectation of facility for cell processing

Conventional "Cell Processing Facility" causes the low performance.

## Prospective system of 3S(Safety, Security, cost-Saving) for the manufacturing of cells

### Facility design in small-scale production

Application of isolator system with **aseptic compact space and prompt start-up (change-over)** to realize the cost-saving performances in small-scale production.

### Automation

Development of automation system in cell cultures toward autologous transplantation will realize the stable production due to the fluctuation of material quality and production scale.



Expectation of facility for cell processing

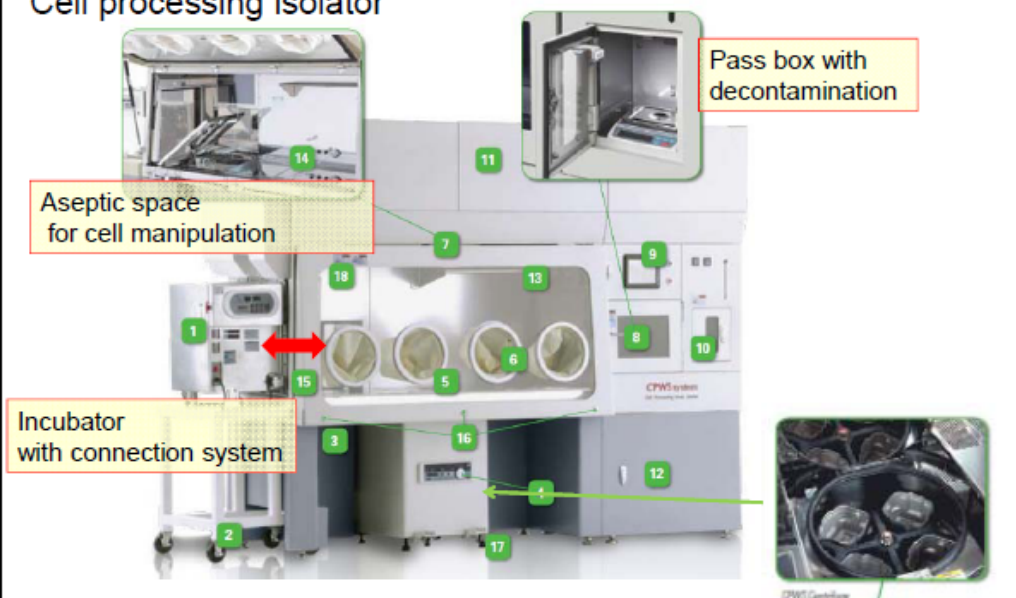
<http://www.sanyobiomedical.com/>

**SANYO**

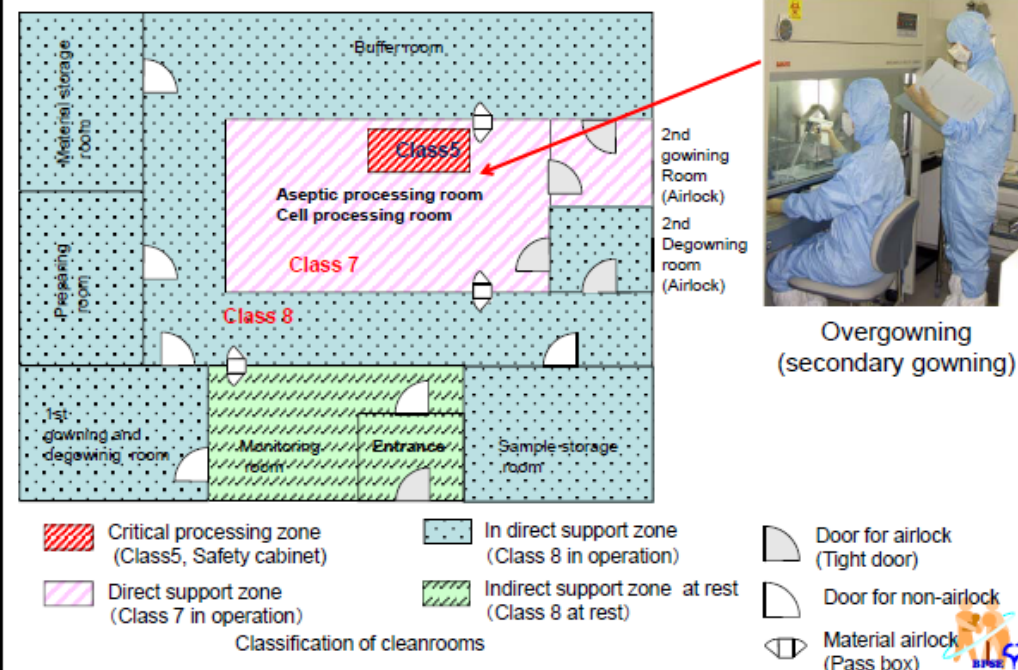
Many transfers of solid materials (culture vessel etc.), rather than liquid handling.

Proposal for clinical research

### Cell processing isolator

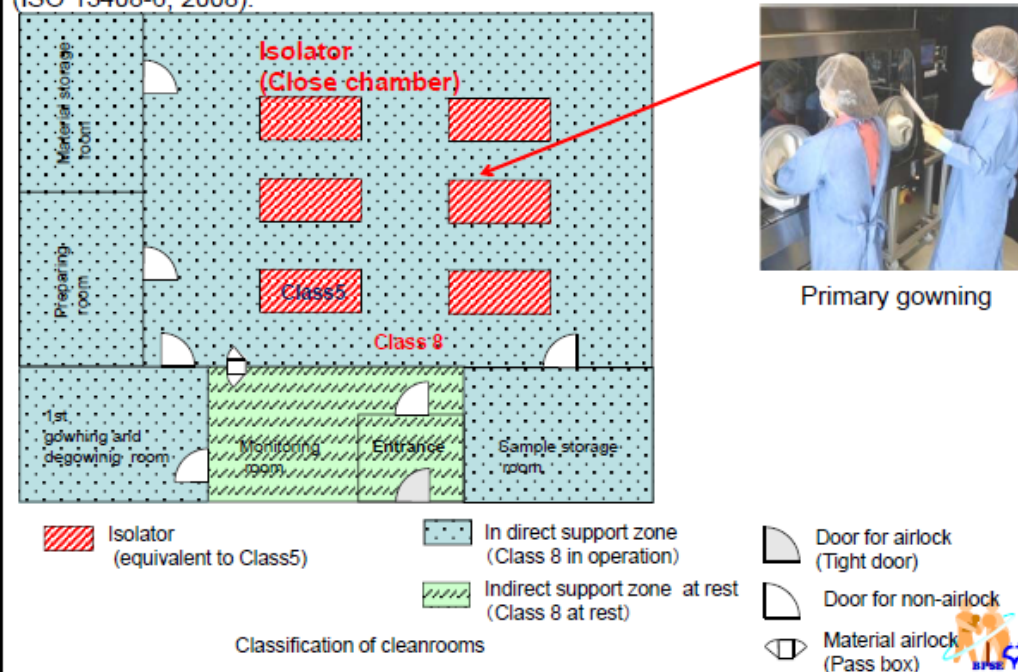


Expectation of facility for cell processing



Expectation of facility for cell processing

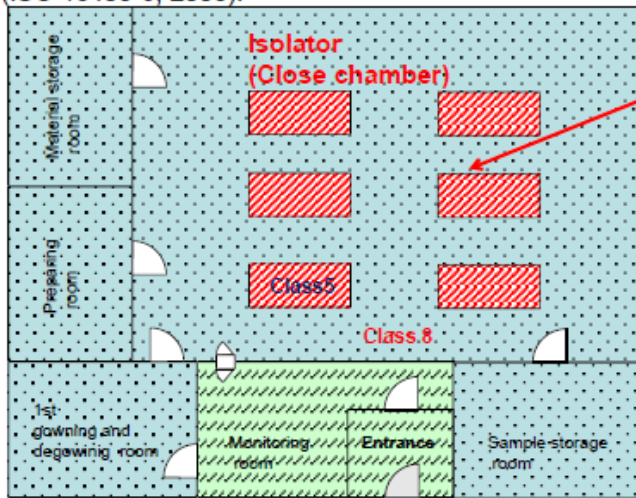
From Conventional "Cell Processing Facility" to "Isolator-Based Facility" (ISO 13408-6, 2008).





Expectation of facility for cell processing

From Conventional "Cell Processing Facility" to "Isolator-Based Facility" (ISO 13408-6, 2008).



Primary gowning

Supporting technologies of isolator system are required. (material transfer system)

due to many transfers of solid materials (culture vessel etc.), rather than liquid handling.

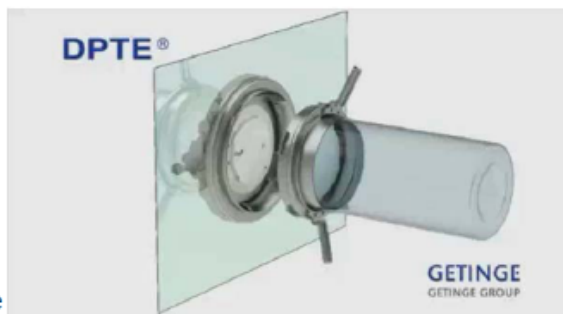


Transportation of materials into/ from isolator system

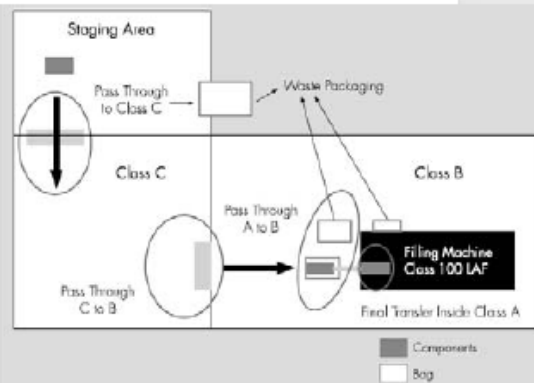
Pharmaceutical technology, 32-38, May (2003)

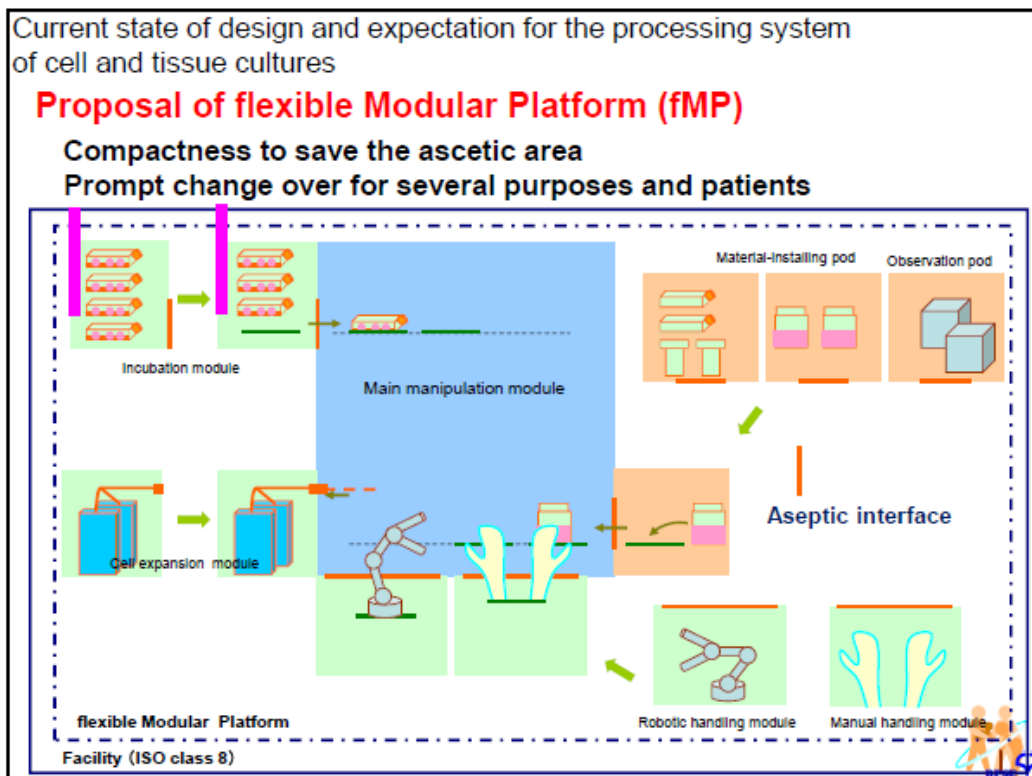
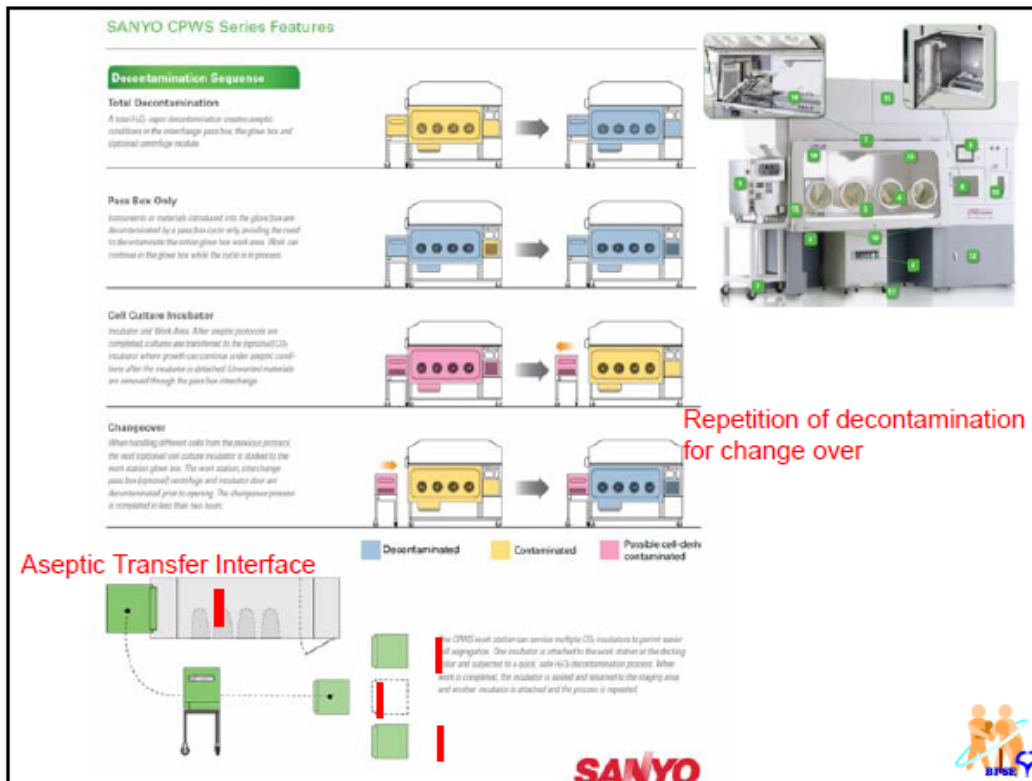
The Validation of a Rapid Sterile Transfer Port (RsTP) System used in Barrier Filling Lines An Improved Strategy for Materials Handling in the Pharmaceutical Industry

Stephen Topping, Suraj Baboota, Brett Botelho, and Graham Leppert

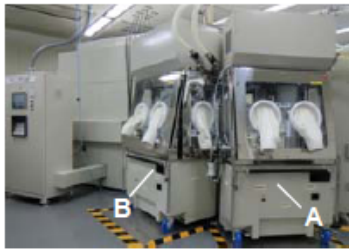


GETINGE La Calhene



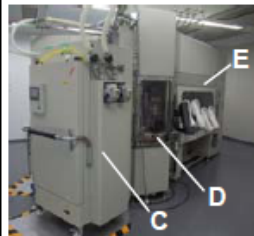
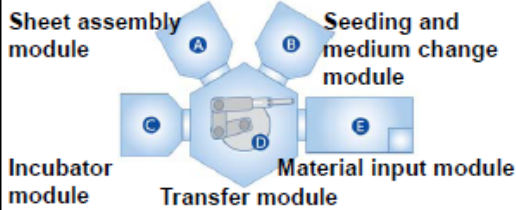


Current state of design and expectation for the processing system of cell and tissue cultures



Prospective system of 3S tissue factory for the manufacturing of tissues

May 2011 Starting operation for experiment

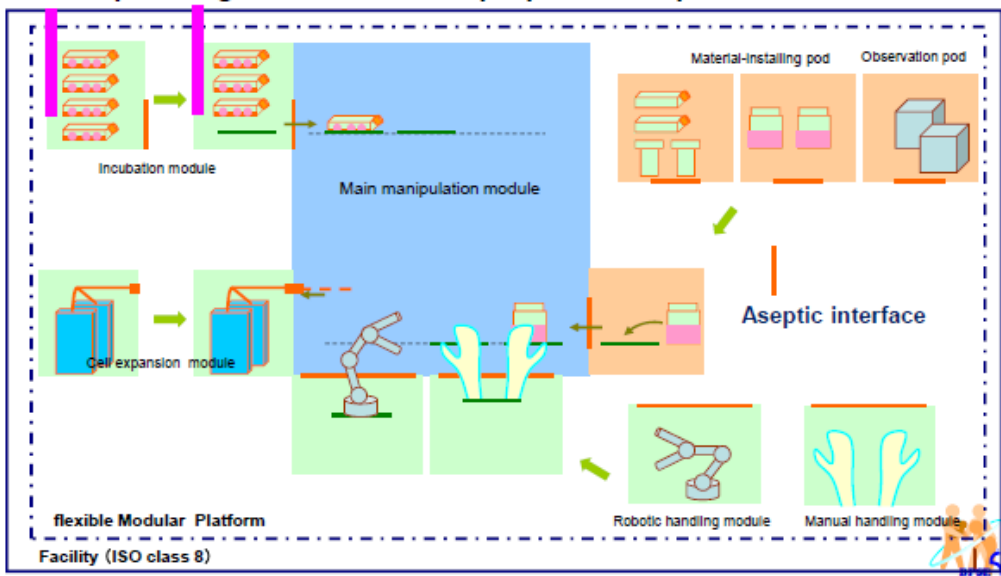


Current state of design and expectation for the processing system of cell and tissue cultures

**Proposal of flexible Modular Platform (fMP)**

Compactness to save the ascetic area

Prompt change over for several purposes and patients



## To realize flexible Modular Platform (fMP)

We think the establishment of **interface** between modules (isolators) is one of the critical issues, similarly to the interface between isolator and box (RTP).

These aseptic interfaces will be valuable to encourage the practical use of isolator system.

In the cell processing, it is considered that the standardization of the aseptic interfaces (including the RTP and interface between the modules) will be required to realize the mutual use (to make compatible system) of the modules (isolators) by different manufacturers.

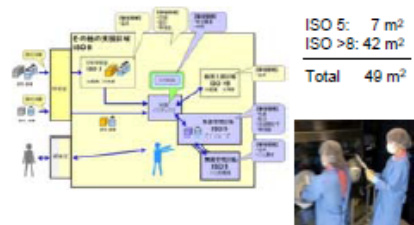
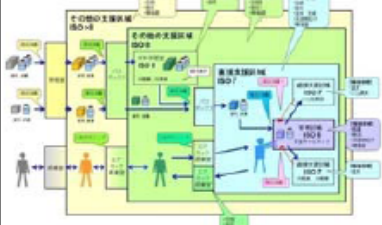
### **Proposal**

We hope that the guidance for the aseptic interfaces would be inserted into the appendix in future ISO 13408-6.



## Expectation of facility for cell processing

In case of low availability, the CAPS leads to cost-saving.

CAPS	CPF
Closed system	Open system
Single-stage segregation (1 zone)	Multistage segregation (3 zones)
 <p>ISO 5: 7 m<sup>2</sup> ISO &gt;8: 42 m<sup>2</sup> Total 49 m<sup>2</sup></p>	 <p>ISO 5: 2 m<sup>2</sup> ISO 7: 21 m<sup>2</sup> ISO 8: 41 m<sup>2</sup> ISO &gt;8: 5 m<sup>2</sup> Total 69 m<sup>2</sup></p>

### Clean area classification

Clean area	ISO 14644	FED-STD-209
Critical processing area	5	Class 100 In operation
Other Processing area	7	Class 10,000 In operation (Class 100 at rest)
Support area	8	Class 100,000 In operation
Support area	> 8	Class 100,000 at rest

- Critical processing area (biosafety cabinet, clean booth, etc.)
- Minimum clean class that can be placed *biosafety\_cabinet\_into*
- Minimum clean class that can be placed *isolator\_into*

Nohmi and Mizutani et al. (CellSeed)  
TERMIS 2009

Prospective facility for manufacturing of tissue engineering products based on isolator technology



## Expectation of facility for cell processing

In case of low availability, the CAPS leads to cost-saving.

Assuming 12 autologous samples are processed in a year production lifetime, shown below is an annual running cost<sup>6</sup> result comparing CAPS and CPF.

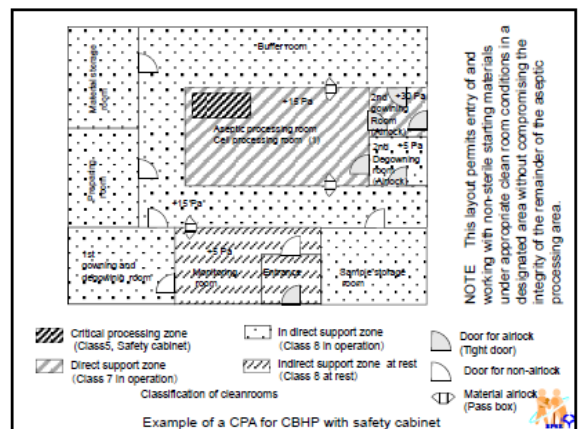
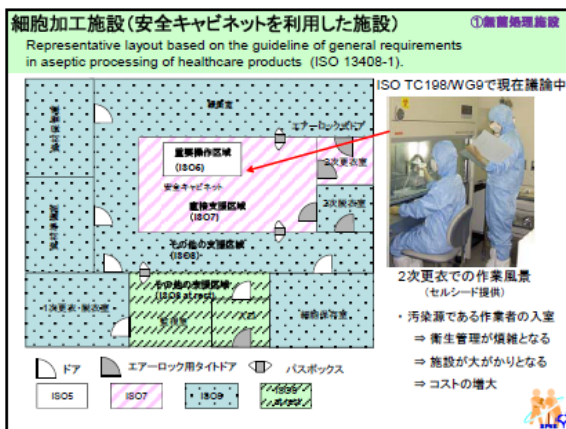
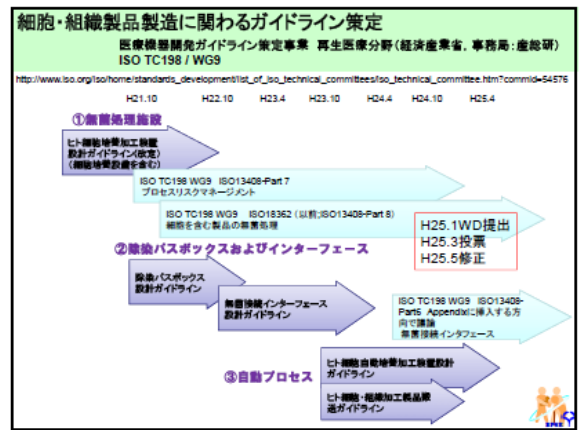
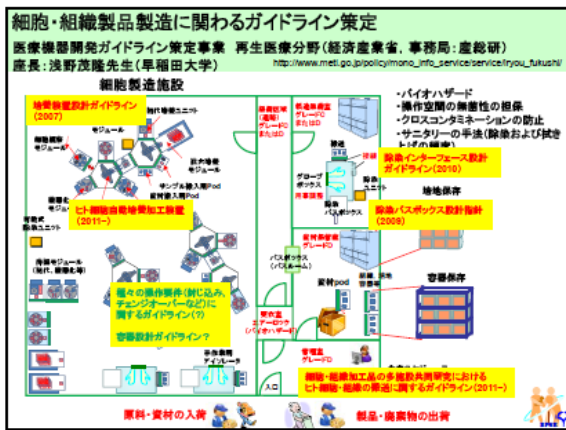
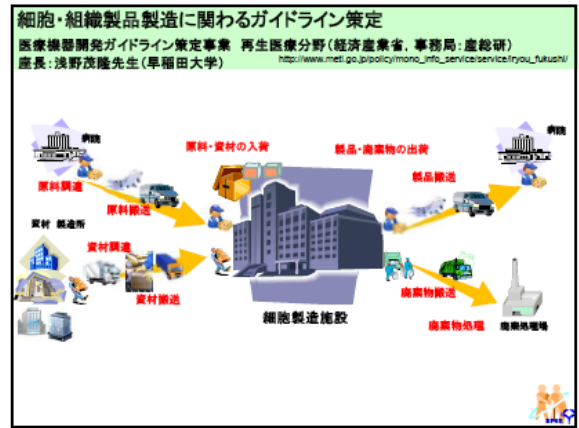
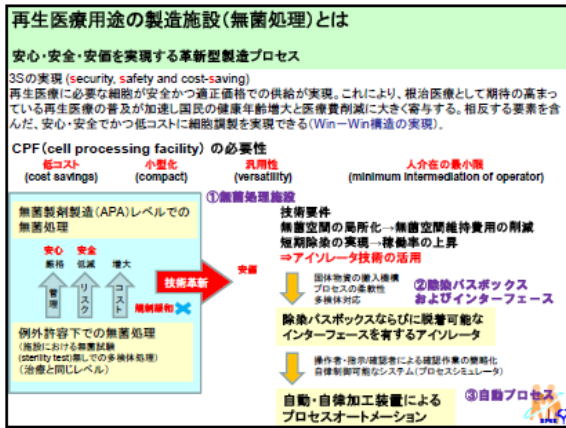
Exchange Rates : 1 Euro = 100 JP ¥

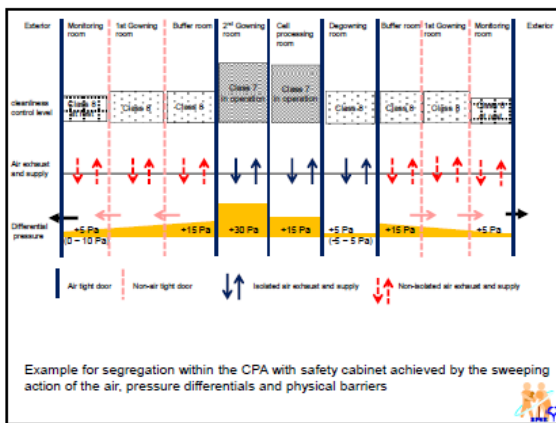
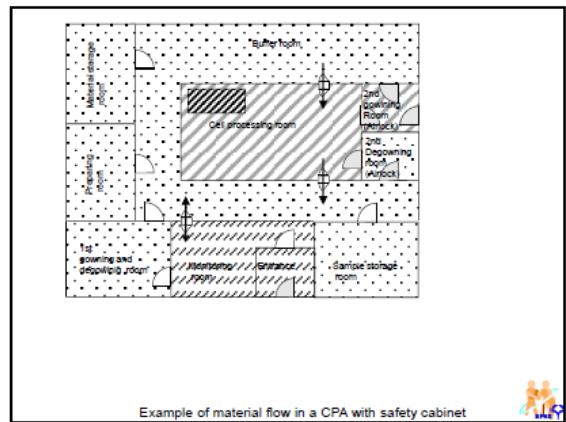
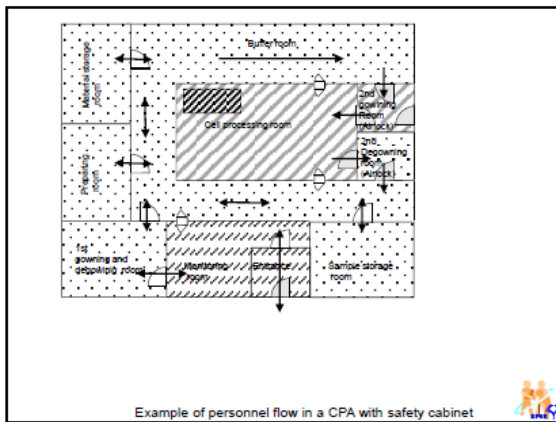
Item		CAPS (Euro)	CPF (Euro)
1	Direct manufacturing cost	10,200	10,200
	Direct labor cost	18,900	24,600
2	Gown / laundry cost ( ) : if the disposable gowns are used	300	3,000 (+ 8,200)
	Environment cleaning cost	30,600	83,000
3	Facility & Equipment maintenance, validation cost	54,200	79,300
4	Utility cost	40,500	55,000
<b>Total</b>		<b>154,700</b>	<b>255,100</b>
<b>Cost per Sample</b>		<b>12,900</b>	<b>21,300</b>

Cost-saving to be 61%









### 細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)

①無菌処理施設

#### アイソレータ技術と除染(無菌化)の重要性

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)かつ最終滅菌製品不可汚染源である作業者の入室制限 → 無菌空間の局所化(1次更衣, 無菌維持局所)  
 削減短期除染の實現 → 稼働率の上昇  
 多様性への適用(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

インキュベータ  
インターフェース  
Panasonic Helix  
無菌操作部  
除染パスボックス  
遠心分離機

http://us.sanyo.com/Biomedical-Cell-Processing/Integrated-Cell-Processing-Workstation-CPWS-CPWS-D10P

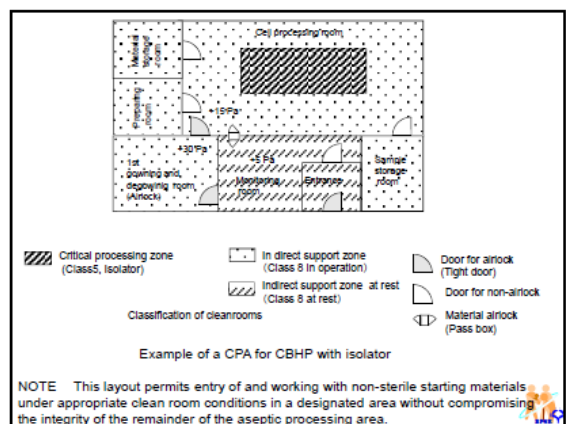
### 細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)

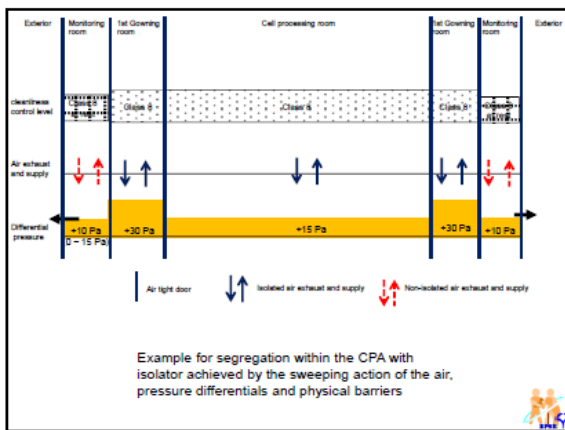
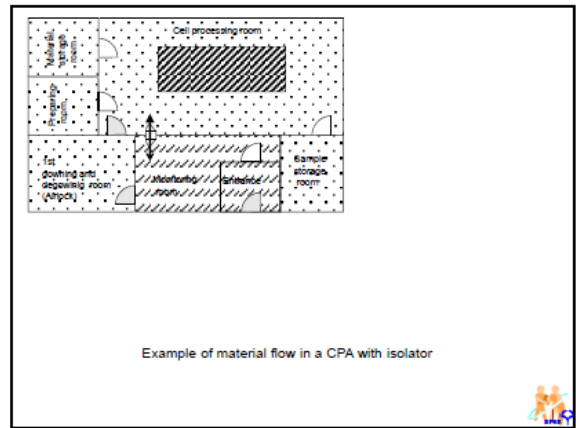
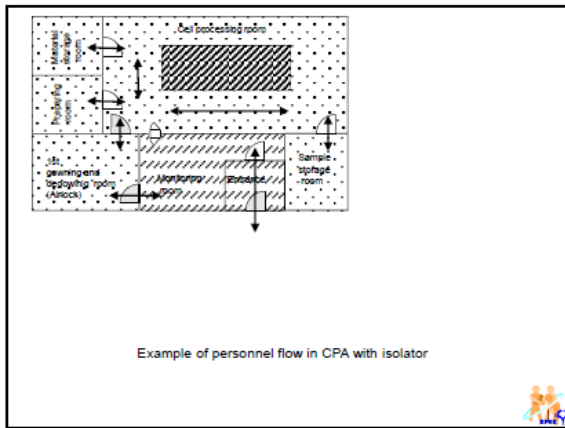
①無菌処理施設

1次更衣での作業風景

- 施設面積が大幅に削減
- ハンドグローブによる作業 ⇒ 製造操作が煩雑となる
- 多様・多機体対応
- 工程間での製品無菌管理 ⇒ 手順確立が難しい

ISO5, ISO7, ISO9, Pass Box, Door, Airlock, Pass Box





### 装置のパッケージ化

多様な再生医療製品の製造に対応可能な無菌接続手段に関する標準化  
 平成 22年度～平成24年度  
 委託先: 大阪大学, 産総研, 京谷工業

どのような技術が今後必要なのだろうか

D社 インキュベータ    C社 バスボックス    A社 培養操作装置    B社 細胞観察装置

柔軟に種々の企業同士で脱着できるドッキング部の  
インターフェイス形状・サイズ等を規格化

装置間の無菌接続ポート

無菌接続ポートでの取り組み  
国内:  
・無菌接続ポートの試作・試験  
・複数企業での実践的試用  
・設計ガイドライン発表(経産省)  
国外:  
・ISO TC198/WG9会議にて発表  
・ISO発行に向けた協議開始

宇宙開発に例えると……  
 フォトプロセスのトランジスタ  
 (1975年7月17日)  
 接続部の標準化

### 最先端研究開発支援プログラム

再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション  
 ～ 臓器ファクトリーの創生～

中心研究者: 筒野 光夫  
 分担研究者: 清水 達也, 紀ノ崎 正博, 松浦 勝久

参加機関: 東京女子医科大学, 大阪大学, 早稲田大学, 物質・材料研究機構, 旭化成, 日立製作所, エイブル, 淀谷工業, セルサード, テルモ, 日本光電工業

研究支援担当機関: 科学技術振興機構

### 組織ファクトリーの創生

最先端研究開発支援プログラム

VIDEO T-FACTORY

組織ファクトリー  
Cell Sheet Tissue Factory

個別シート個別化モジュール  
インキュベータモジュール  
細胞大規模化培養モジュール  
細胞凍結・解凍モジュール  
細胞凍結-溶融の凍結モジュール  
トランスファーモジュール  
材料投入/回収モジュール  
細胞凍結-解凍モジュール

(組織ファクトリー)  
 - 機能別にモジュール単位で構成  
 - 無菌的に連結・着脱ができる  
 - 大量生産や多量少量生産が可能

(独自モジュール方式の採用)  
 - モジュールの自由な連結が可能  
 - インターフェイス標準化による無菌接続  
 - 新たなモジュール開発による拡張性

一貫した自動製造を達成

再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション



## 海外動向

### OScale-Up and Manufacturing of Cell-Based Therapies II

平成25年1月21-23日 米国サンディエゴ

容器密閉型バイオリアクターの運用について

スケールアップにおける容器選択(同種細胞移植): フラスコレベル, 多層容器, コンパクト多層容器, 多層バック培養装置, フォローファイバー型培養装置, マイクロキャリアー懸濁培養装置

コンパクト多層容器(ATMI社)の完成度が高い。

### OISO TC198/WG9

平成25年1月22-24日 米国ワシントンD.C.

ISO 18362(細胞加工における無菌処理)のためのWDの修正

今後, 3月まで修正, CD投票後, 平成25年5月6-8日 コメントに対する対応

### OKFDAでの議論

平成25年1月28日 韓国Osong

KFDAにおける細胞加工施設についての議論

無菌製剤製造と同じ基準: 患者由来の細胞を調達室にて管理⇒無菌検査が終了後⇒無菌処理施設




海外の状況

ATMI

Integrity<sup>™</sup> Xpansion<sup>™</sup>  
Multiplate Bioreactor for Cell-Based Product Manufacturing

ATMI LifeSciences  
The Science of Maximum Quality<sup>™</sup>



Integrity<sup>™</sup> Xpansion<sup>™</sup> Multiplate Bioreactor System



Fraunhofer Institute for Manufacturing Engineering and Automation

### The Automation Control System behind the Tissue Factory

Frank Kusch, Director, Learning  
Fraunhofer Institute for Manufacturing Engineering and Automation, Stuttgart, Germany

Advanced Automated tissue production in a sterile environment requires high reliability and safety. The system is designed to ensure the highest quality of the produced tissue. To this end, the system is designed to ensure the highest quality of the produced tissue.

enable online access of process data and control parameters. The system is designed to ensure the highest quality of the produced tissue.

control are derived from specific and precise data of each module. In order to ensure the highest quality of the produced tissue, the system is designed to ensure the highest quality of the produced tissue.

work. Fraunhofer IPA has developed a control system that ensures the highest quality of the produced tissue. The system is designed to ensure the highest quality of the produced tissue.

#### Methods

##### Design Principles

Modular architecture

High reliability

Scalability

Flexibility

High safety

High quality

High efficiency

High performance

High accuracy

High precision

High resolution

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

High contrast

High brightness

#### The Tissue Factory

Fully automatic and standardized production of skin tissue models.

Three modules: cell extraction, cell expansion, and tissue distribution.

Seamless documentation of process and measurement data.

Production of 60 to 5000 modules per month under sterile conditions.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

Adaptation for production of other types of biological tissue possible.

The Skin Factory

3. 水谷委員の講演資料

「培養加工装置の設計ガイドライン-今後の進め方について-」

# 培養加工装置の設計ガイドライン

## 今後の進め方について

第2回 再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WG委員会

2012年12月26日(水)

水谷 学

科学技術振興機構 FIRST岡野プロジェクト

### 『ヒト細胞培養加工装置開発ガイドライン』の前提について

#### 目的)

細胞・組織(自動)培養加工**装置の製造業者に**、  
ヒト細胞・組織の(自動)培養加工を行う装置の  
**設計に関する基本的かつ標準的な考え方を示す**

+

1.2 適用範囲  
本ガイドラインは...培養加工装置  
を製造する基本的指針であり、  
**医療機器の設計指針ではない**

+

2. 設計の指針  
下記の項目に配慮  
2.1 **コンタミネーションの防止**  
2.2 **無菌保証** ...

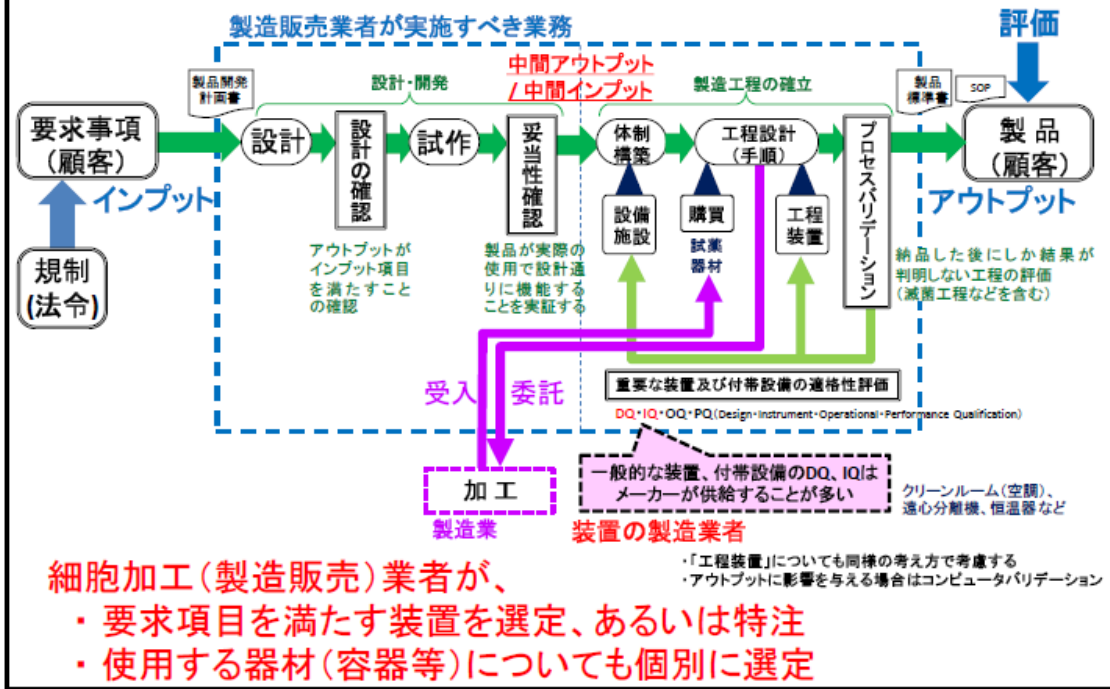


規制準拠のレベルで実施する細胞加工(臨床用)の  
**『工程装置』** や **『設備・施設』** が示唆される

(例: 遠心分離機、電動ピペッタ、ホモジナイザー)

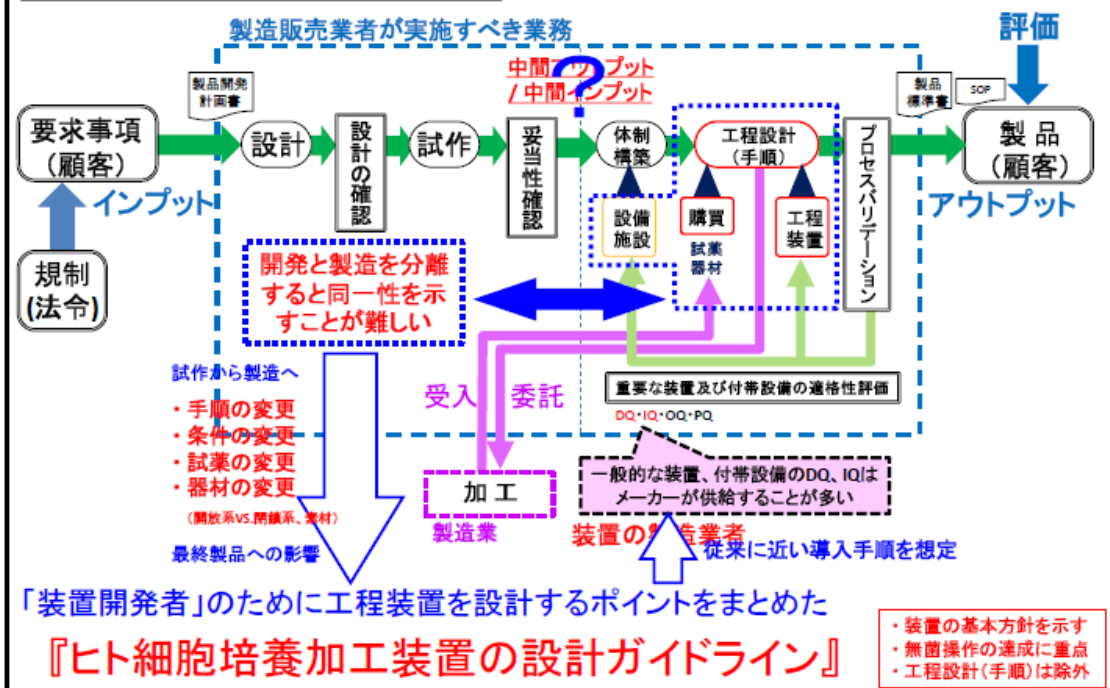
(例: 安キャビ、アイソレータ、クリーンルーム)

一般的な医療機器の製造工程構築



再生医療の製造工程に係る装置開発の位置づけ(1)

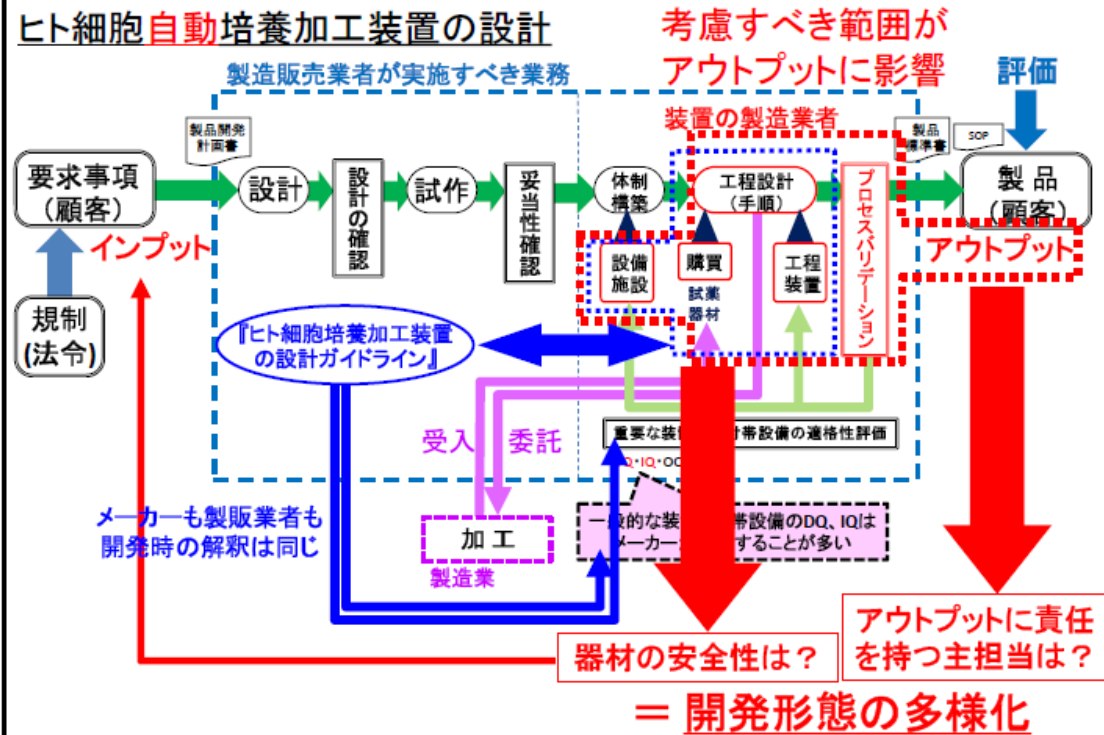
再生医療製品の工程確立手順



## 再生医療の製造工程に係る装置開発の位置づけ(2)



### ヒト細胞自動培養加工装置の設計



## 培養装置の開発の範囲および開発主体について(例示)



1つ目: 現状の手作業の工程を自動化するという、

**加工業者が主体**で、製造環境(条件)を満たすように自動化するもの

→ 従来手順の実施が可能なDQ、IQ、OQ、PQの実施で導入可能  
(大部分が『ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン』の範疇であると考えられる)

2つ目: 自動化の時点で何らかの工程改造を前提とし、

**加工業者と装置メーカーが共同**で工程手順設計と自動化を進めるもの

→ 従来製品(開発品)との同一性、あるいは、新たに治験を考慮  
(プロジェクト志向で進められるが、組織の最終形態(責任)を明確にする必要あり)

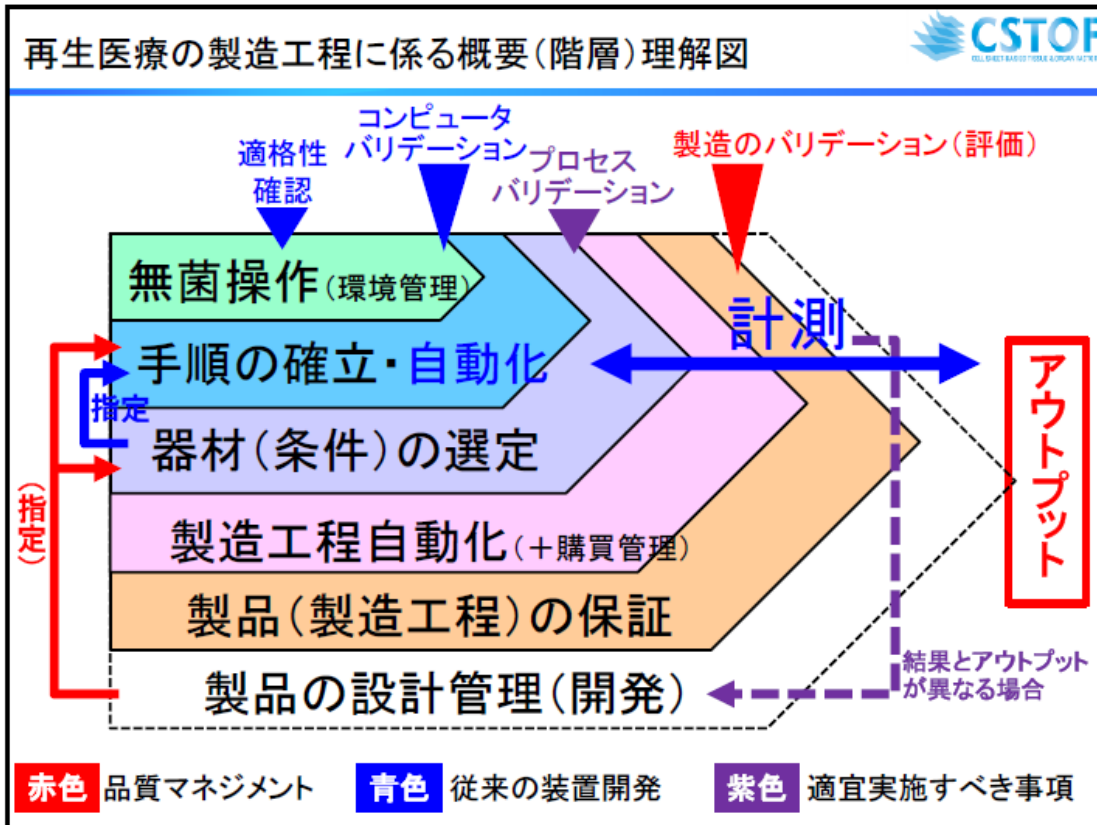
3つ目: 装置設計に、品質マネジメントのソフトウェアを一体化し、

装置のみならず、周辺器材、メンテを含めた**“再生治療まるごと”**開発

→ 装置販売機関が、医療機器のような保証で医療機関に供給  
(申請(安全性・有効性)に係る全データを装置販売側が準備する)

※ 実際、現状で参入している多くの装置製造業者は、2, 3つ目ではないか？





まとめ CSTOF  
CELL SHEET BASED TISSUE & ORGAN SYSTEMS

今後の進め方の提案

今年度： 前図青色の階層に限定し作成  
→ 従来通りの装置設計指針を支持

- ・ 装置の維持すべき環境について
- ・ 装置の担保すべき要件について  
(装置の適格性確認への対応)
- ・ 細胞加工業者のプロセスバリデーションへの適応

次年度以降： 製品の設計段階(赤色)から作成  
→ 工程設計段階から参画する装置製造業者向け

- ・ 設計管理を見据えた開発への対応
- ・ 手順の文書化に相当する要求を加える  
(SOP、記録書、上位文書相当のソフトウェア体系)
- ・ 適宜のバリデーション(PV, CSV)を求める
- ・ 使用する器材・試薬の要求を概説する





4. 事務局調査資料

「再生医療分野の国際標準化動向」

## 再生医療分野の国際標準化動向

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

廣瀬 志弘

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

### 再生医療の現状

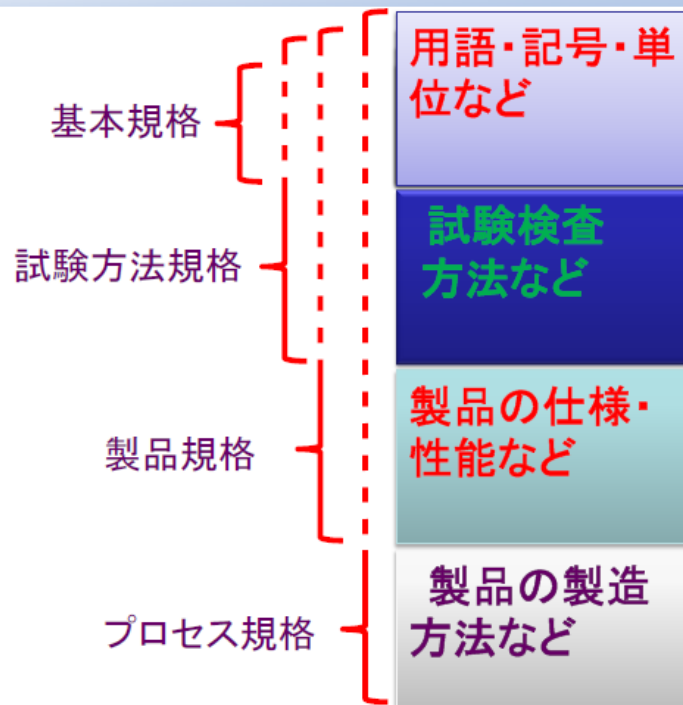
- ・各施設独自のプロトコールによる家内手工業的手法
  - ⇒ 製品化(企業化)は2製品(自己培養表皮、自己培養軟骨)のみであり、実用化(産業化)には至っていない

### 再生医療の実用化(産業化)への道筋

- ・再生医療の早期実用化に関わる評価技術の確立  
(再生医療関連機器開発が製品化に結びつく評価技術の確立)
- ・確立した評価技術のJIS、ISO、ASTM等への**標準化**
- ・**標準化**された評価技術を使い、メーカーが企業化、製品化
  - ⇒ 研究開発の方向性と事業の経済的見通しを明確化
  - ⇒ 信頼性の高い製品を世に送り出すことが可能

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

## 規格の包含関係



NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

## 研究関連技術を標準化するメリット

- 1) (国際)標準にすることで、その関連技術を牽引できる
- 2) 関連技術を用いた製品の市場化(関連産業の発展と波及)が期待できる
- 3) 国際社会でその技術の確固たる地位を確保できる
- 4) その技術で評価したものは他の国でも同様の扱いを受ける

### 産業競争力の強化に直結

自らに有利な国際標準を策定する  
自らに不利な国際標準を作らせない

### 技術や方法を国際標準化する手段

### ISOの国内審議団体に提案

例

ISO/TC 194: 日本医療器材工業会

ISO/TC 150: 日本ファインセラミックス協会、日本医療器材工業会

ISO/TC 198: 日本医療機器学会

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

## 標準の種類

### デジュール標準(再生医療分野の標準化)

公的標準化機関で、公開された手続きにより、科学的裏付け、各国コンセンサスに基づき作成された公的標準  
ISO標準、JIS標準 → 規制、強制法規

### デファクト標準

個別企業等の標準が、実勢、取捨選択、淘汰によって、市場で支配的となった事実上の標準  
Windows(OS)、TCP/IP(通信プロトコル)、  
国際的コミュニケーションツールとしての英語など

### フォーラム標準

関心のある企業等が集まって学会等により作成した標準  
DVDなど

## ISOの役割

- ISOは工業製品およびサービスなどの国際的な商取引の促進を目的とする国際標準化機関（参加国、163ヶ国）であり、国際標準規格文書（ISO規格）を制定している。
- ISO規格は単独では法的拘束力を持たないが、各種規制や認証制度などに引用されることで強制力が生ずる。





## ISOの策定手順



TR: 参考(技術)文書であり定期的に見直す必要があるが、その見直しまでの期間等については規定が無い。  
 TS: ISOにするには次期尚早だが近い将来にはISOになると判断されたもの。3年以内に見直しをおこなう。

## 専門委員会(Technical committees :TC)

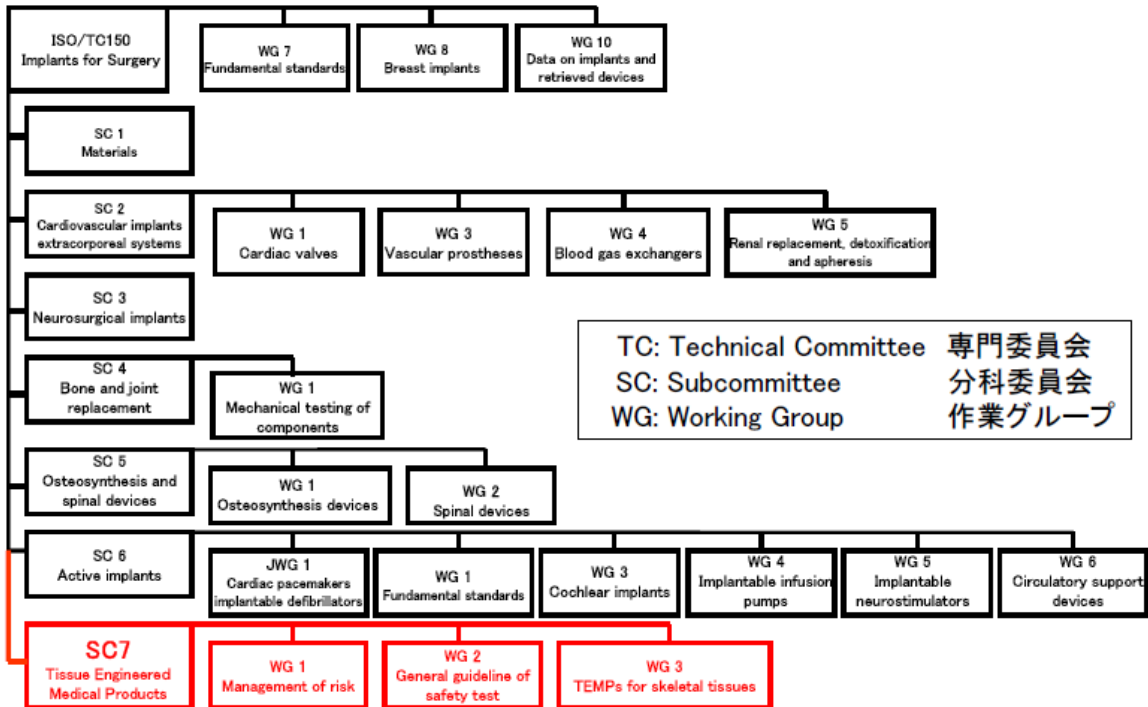
### 代表例

- TC 1: Screw
- TC 8: Ships and marine technology
- TC 17: Steel
- TC 20: Aircraft and space vehicle
- TC 42: Photography
- TC 229: Nanotechnology

### 再生医療分野に関連するTC

- TC 150:Implants for surgery**
- TC 194:Biological evaluation of medical devices**
- TC 198: Sterilization of health care products**
- TC XXX :Biomimetics**
- TC XXX:Biotechnology**

## TC 150: Implants for surgery



## ISO/TC 150/SC 7の構成

幹事国: 日本 (国内委員会委員長: 日本大学歯学部 堤 定美 教授)

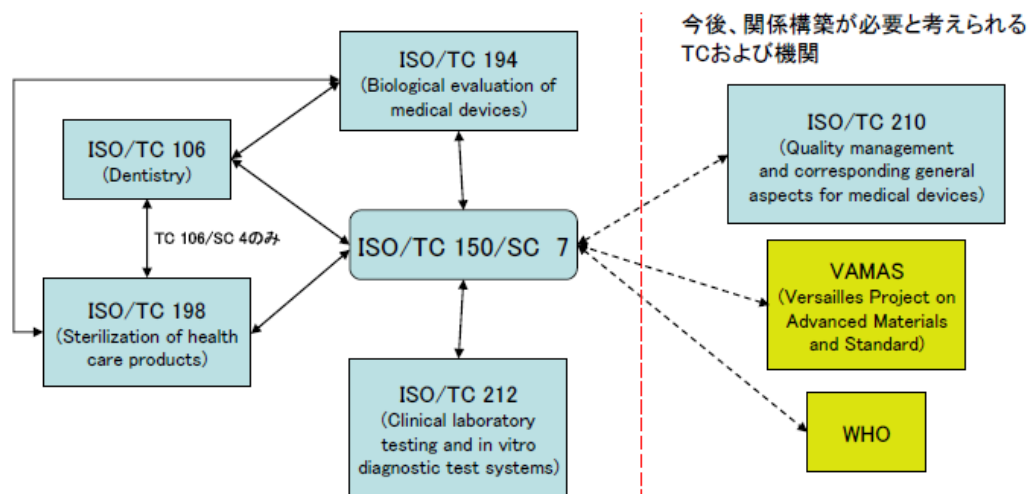
国際幹事: 中岡 竜介 博士 (国立医薬品食品衛生研究所)

議長: Dr. David Kaplan (CDRH, FDA)

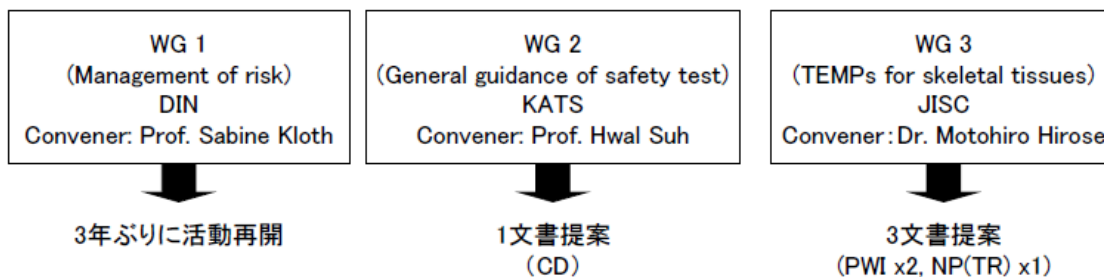
P-member: 11ヶ国 (Austria, Belgium, Canada, Germany, Japan, Republic of Korea, Netherlands, Sweden, Switzerland, United Kingdom, United States of America)

O-member: 3ヶ国 (Australia, France, Romania)

Liaison: 相互 (あるいは一方的に) 作成中文書を公開しあい、意見を出し合うことが出来る連携国際機関



## ISO/TC 150/SC 7のWG(作業グループ)



### SCOPE

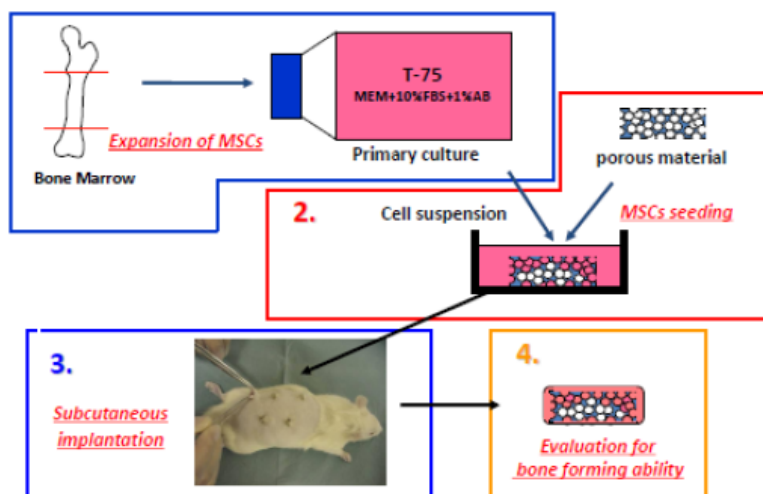
Standardization for the general requirements and performance of tissue engineered medical products with the exclusion of gene therapy, transplantation and transfusion

### 適用範囲

再生医療製品の有効性及び一般的事項に関する標準化

### Tissue engineered medical products – Test method of in vivo bone formation in porous materials implanted in subcutaneous site 皮下移植した多孔性材料中の生体内骨形成の試験方法

MEXT科学技術振興調整費として平成17年度より平成19年度まで実施  
平成18年度にウィーン総会、平成19年度に天津総会で内容を説明。PWIとして登録。  
ラット又はヒト骨髓からMSCを採取、多孔性材料中に導入後、皮下に埋入して骨形成量を測定するための試験方法の作成およびその妥当性検証をおこない、本法を国際標準化する。



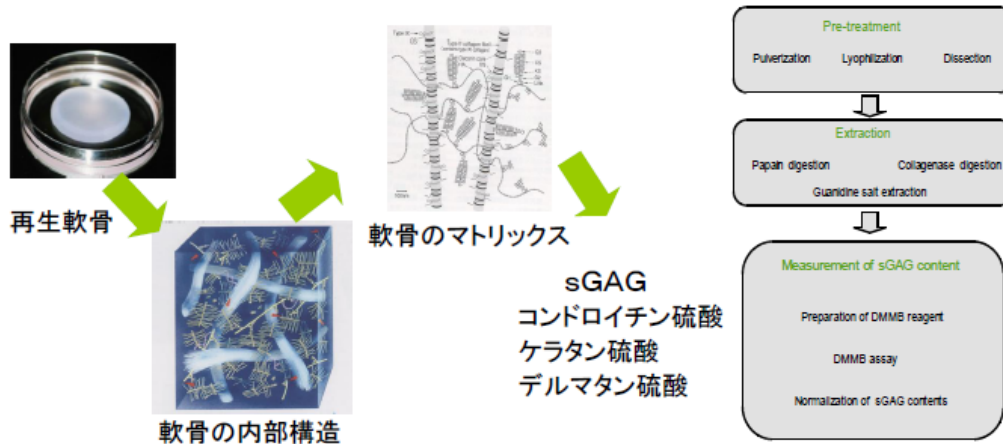


Tissue engineered medical products – Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis

再生関節軟骨中の硫酸化グリコサミノグリカンの定量法

MEXT科学技術振興調整費として平成17年度より平成19年度まで実施  
平成19年度に天津総会で内容を説明。PWIとして登録。

再生軟骨組織の主要な細胞外基質成分である硫酸化グリコサミノグリカン(sGAG)を測定するための試験方法およびその妥当性検証をおこない本法を国際標準化する。



NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

再生医療分野のISO/TC 150委員会活動の歴史

2001年: ISO/TC 150にWG11が設立され、再生医療分野での標準化活動が開始された

2006年: 提案規格に対して各国の賛成が得られず、WG 11が頓挫して、消滅

2007年: 日本を幹事国としてISO/TC 150にSC 7が設立され、再出発

現在討議されている再生医療ISO規格案 (TC 194, TC 150, TC 198)

- (1) ISO TC 194/SC 1 IS 13022: Medical products containing viable human cells – Application of risk management and requirements for processing practice 提案年:2006 → 2012年3月21日 IS発行
- (2) ISO TC 150/SC 7 CD 16086.2: Tissue engineered medical products – Guidance of Human and Animal Cell-based Implants – General Requirements 提案年:2004 → 2012年11月 廃案
- (3) ISO TC 150/SC 7 DTR 16379 (TR): Tissue engineered medical products – Evaluation of anisotropic structure of articular cartilage using diffusion tensor MRI 提案年:2009
- (4) ISO TC 150/SC 7 PWI 13018: Tissue engineered medical products – Test method of in vivo bone formation in porous materials implanted in subcutaneous site 提案年:2006
- (5) ISO TC 150/SC 7 PWI 13019: Tissue engineered medical products – Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis 提案年:2007
- (6) ISO TC 198/WG 9 DIS 13408-7: Aseptic processing of healthcare products – Part 7: Atypical medical devices and combination products 提案年:2008
- (7) ISO TC 198/WG 9 CD 13408-8: Aseptic processing of health care products – Part 8: Cell-based health care products 提案年:2009
- (8) ISO TC 198 WD 18362: Processing of cell-based health care products 提案年:2012

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

## 再生医療関連のISO規格案と各国規制の現状

- ・ISO規格化には長期間を要する → 2001年から11年かけてIS 1件



高度先進的または科学論文的規格案だと、各国の理解、賛同が得にくい？

例えば、試験法については原理・原則・一般論だけを本文に記述し、具体的手法はAnnex(informative)に記載する規格案が、各国足並みがそろわない現状では相応しいのではないか

- ・Risk Management 規格案(TC 194/SC 1 IS 13022)に、2010年6月「幹細胞については各国の規制を超えるものではない」旨、盛り込まれた

- ・EUはEU共通の規制、その他は各国独自規制で実用化が進められている  
→ 各国とも国内整備を優先か？



各国の賛同とエキスパートの獲得を視野に入れた、より基本的で産業化に資する規格案の提案が必要

## ASTM international (ASTMi)

(American Society for Testing and Materials: 米国試験材料協会)

1898年に設立された世界最大級の民間規格制定機関(非営利団体)で、材料・製品・システム・サービスに関する規格を会員の自発的な発案と総意によって作成し、出版しています。現在、120カ国以上からの総計3万2,000名以上の製造業者、使用者、最終消費者、政府、学会代表者等が会員となっており、製造、調達、規定に関する活動の基本となる文書を作成しています。ASTMiは約130分野(プラスチック、金属、塗料、繊維、石油、建設、エネルギー、環境、消費財、医療サービス・機器、コンピュータシステム、電子など)の標準試験方法、仕様、作業方法、ガイド、分類、用語集を作成し、出版しています。

(日本貿易振興機構(ジェトロ)HPより抜粋)

再生医療分野に関しては、Committee F04 で規格案が討議されている

## ASTM international (ASTMi) Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devices

会員: 約800名

総会: 年2回(5月、11月)

現在までに、約50の再生医療関連の規格を発行

[F04.01](#) Division I – Resources

[F04.02](#) Division II – Orthopaedic Devices

[F04.03](#) Division III – Medical/Surgical Devices

[F04.04](#) Division IV – Tissue Engineered Medical Products

•

[F04.15](#) Material Test Methods

[F04.16](#) Biocompatibility Test Methods

[F04.18](#) Device Retrieval Analysis

[F04.21](#) Ost eosynthesis

[F04.22](#) Arthroplasty

[F04.25](#) Spinal Devices

[F04.30](#) Cardiovascular Standards

[F04.31](#) Neurosurgical Standards

[F04.32](#) Plastic and Reconstructive Surgery

•

[F04.33](#) Medical/Surgical Instruments

[F04.41](#) Classification and Terminology for TEMPs

[F04.42](#) Biomaterials and Biomolecules for TEMPs

[F04.43](#) Cells and Tissue Engineered Constructs for TEMPs

[F04.44](#) Assessment for TEMPs

[F04.45](#) Adventitious Agents Safety

[F04.46](#) Cell Signaling

•

[F04.93](#) US TAG ISO/TC 150  
Implants for Surgery

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

薬事申請時: 安全性、有効性評価方法の使用根拠が求められる

JISやISO手法であればそれが根拠に

ISOになればそれに準ずるもの → ASTMiなど

標準化文書: 著作権あり(draft含む) → 無許可の複製、翻訳、転載、引用は不可  
ISOでの例外: 国内審議委員会での審議用、メンバー国の国家規格への採用  
(ISO翻訳JISはOK)

ASTMiは正式な国際規格ではなく、著作権で運営資金の一部を賄っているため  
それをJISやISOに採用することは許されていない

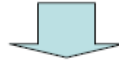
↓  
ISOとASTMiの対立(?)

↓  
ASTMi、各国標準化機関とも連携を保ちながら  
国際標準化を進めていくことが必要

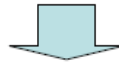
NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

## 再生医療技術のISO化における問題 果たして再生医療品は医療機器なのか？

現時点では、再生医療品はEUでは先端医療(ATMP)、FDAではbiologics、日本では明確な規定なし



規制での国際調和がなされていないため、現段階で再生医療品(幹細胞を含む)のISO化は難しい！



技術に関連したISO化は可能(用語、評価項目、評価試験法、移植材料、製造設備など)

- ・現状では、ES細胞、iPS細胞、間葉系幹細胞等はまだ研究開発の歴史が浅く、即座にISO等の標準化団体において詳細な製品規格等を策定する状況にはない。
- ・他方で、ISOでは関連TCが複数にわたり(TC150、194、198)、議論が個別に行われている状況。まずは国内の関係者が協力して、幹細胞の定義を検討し、幹細胞関連用語の国際標準化を推進する
- ・将来的には、幹細胞の品質の試験方法の規格化を目指す。  
4府省原案 国際標準化戦略-アクションプラン第2弾-(平成23年1月)

## 今後必要な対応

- ・各国の現状調査(特に規制状況)      ・P-member、エキスパート集めと討議参加要請
- ・ISO化が必要なジャンルの再考察      ・規制当局間の意見調整(IMDRF、ICH)
- ・研究機関、国内企業の意見調査とその集約、ISOへの積極的な参加要請

IMDRF: International medical device regulators forum (国際医療機器規制機関フォーラム)

ICH: International conference on harmonization of technical requirements

for registration of pharmaceuticals for human use (日米EU医薬品規制調和国際会議)

- ・アカデミア(学会)における標準化活動の強化
- ・標準化活動への更なる支援(研究費など)

しくみをつくることも大事だが、  
しくみを動かす人財(動かせる人財)の確保がより大事。

この報告書は、平成 24 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 24 年度 戦略的技術開発委託費  
医療機器等の開発・実用化促進のための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 (ヒト細胞製造システム)  
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ヘルスケア産業課  
医療・福祉機器産業室  
TEL : 03-3501-1562  
FAX : 03-3501-0315  
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8564  
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 : 029-861-7840  
E-Mail : [human-ws-ml@aist.go.jp](mailto:human-ws-ml@aist.go.jp)