

平成26年度経済産業省委託事業

平成26年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業  
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

再生医療  
ヒト細胞製造システム  
開発WG報告書

平成27年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所



平成 26 年度 再生医療 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 招聘研究教授
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 再生医療センター センター長
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 再生医療システム本部 参与技監
齋藤 充弘	大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 講師
高木 睦	北海道大学大学院 工学研究院 教授
高橋 恒夫	京都大学 再生医科学研究所 幹細胞研究部門 客員教授
田村 知明	オリンパス株式会社 医療技術開発第二本部 医療探索部 探索 2 グループ 課長
中嶋 勝己	川崎重工業株式会社 マーケティング本部 MD プロジェクト部 MD 技術開発室長
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	株式会社早稲田大学アカデミックソリューション 客員研究員
若松 猪策無	株式会社メディネット CP (セルプロセッシング) 部 信頼性保証室

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  
 伊藤 弓弦 産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター 研究チーム長  
 弓場 俊輔 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究グループ長

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 26 年 10 月 10 日（金）

第 2 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 26 年 12 月 12 日（金）

第 3 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 27 年 2 月 13 日（金）

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG タスクフォース委員会 開催日程

第 1 回 ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン素案検討タスクフォース委員会

開催日 平成 26 年 11 月 6 日（木）

第 2 回 ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン素案検討タスクフォース委員会

開催日 平成 26 年 12 月 2 日（火）

第 3 回 ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン素案検討タスクフォース委員会

開催日 平成 27 年 1 月 16 日（金）

## 目 次

### 再生医療（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.....	3
3. ガイドラインの検討結果.....	8
ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン [改訂] 開発ガイドライン 2014 (案)	
4. 平成 26 年度の総括と今後の展望.....	9

### 参考資料

1. 紀ノ岡委員の講演資料  
    「ISO 13408-6 への無菌接続ポートの提案に対する現状」
2. 紀ノ岡委員の講演資料  
    「これまでの経緯と全体概要説明」
3. 水谷委員の講演資料  
    「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版作成について」
4. 高橋委員の講演資料  
    「開発ガイドライン作成において考慮したいポイント」

## 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

再生医療技術に関する臨床研究をより迅速かつ有効に発展させるためには外部機関との連携が必要であり、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日公表）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た。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してきた。こうした政策的背景のもと、平成26年11月25日に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が施行され、「細胞培養の医療機関からの企業委託」が可能となった。企業が細胞培養加工物を加工する上でのプロセスに関する実効的ガイドラインを策定しておくことは極めて重要である。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」、「除染パスポックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」ならびに「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。平成24年度からは、本WGの名称を、再生医療分野（細胞シート）開発WGから再生医療分野（ヒト細胞製造システム）開発WGに変更し、細胞培養加工装置の自動化について、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（案）」を策定した。

細胞培養加工物は、加工工程において外因性の微生物汚染を防止するために、一般的な無菌製剤製造に用いられる無菌的操作環境と同等の清浄度管理のもと無菌操作で加工されることが求められる。しかし、細胞・組織加工のための無菌操作は、一般的な無菌医薬品の製造で求められる「最終製品が無菌であること」を保証しているわけではない。このため、重要区域において容器を開放しながら加工操作を行うことは、操作に伴って発生するエアロゾルを介して重要区域を汚染させる可能性が否定できない。従って、同一設備で由来の異なる細胞操作を行なう場合は、予め定められたチェンジオーバー手順に従ってクリーニング（消毒・除染を含む）を実施し、先行操作による汚染の可能性を限りなく低減することが求められる。以上の背景により、昨年度は、「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（案）」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（案）」を策定した。

「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン2009」では、最終の滅菌処理ができない細胞培養加工物について、主に、無菌的操作環境の構築について、基本的な考え方と留意点を提示した。これに対し、近年の細胞培養加工物の製造では、再生医療新法等が成立した経緯を踏まえ、品質リスクマネジメントに対する考え方が重要視され始めた。特に、細胞培養加工施設の一部である、細胞加工装置の開発では、ユーザーが実施する設計管理における、メーカーの関わりかたが目目されている。そこで本年度は、細胞培養加工装置の設計管理の考え方を考慮した、本ガイドラインの改訂作業を実施した。

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）、TC 198（Sterilization of health care

products) および TC 276 (Biotechnology) において、細胞・組織培養加工プロセスや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、TC 198/WG 9 (Aseptic processing) で討議されているヘルスケア製品の製造環境に関する規格案が FDIS のステージまでできているものの、ISO 規格は存在せず、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。

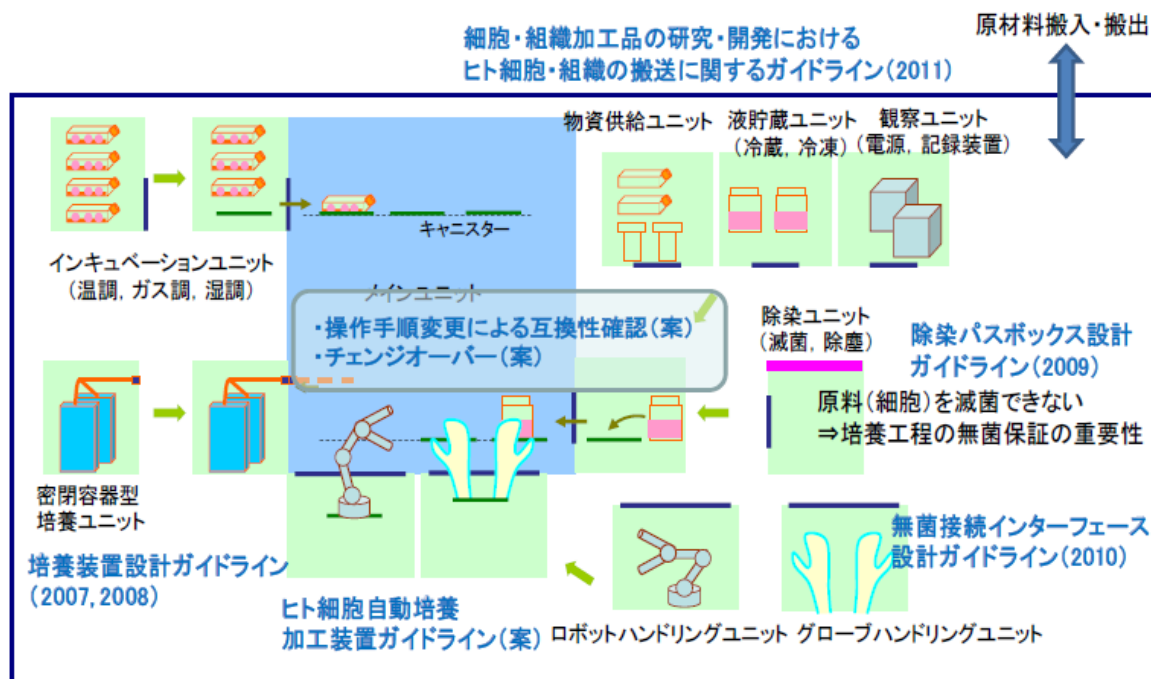


図1. ヒト細胞培養加工施設とガイドラインの位置づけ

## 2. ガイドラインの検討過程

平成 25 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、WG 委員会でガイドライン案の討議、作成をおこなった。別途、タスクフォース委員会を組織し、効率的なガイドライン案の作成のための活動を実施した。

3 回の開発 WG 委員会ならびに 3 回のタスクフォース委員会を開催し、各委員会では以下の議論が行われた。

### 2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 10 月 10 日（金） 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、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、高橋恒夫、  
田村知明、中嶋勝己、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、若松猪策無

経済産業省：山田裕介、中川琢磨

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦、鎮西清行、大西芳秋

(4) 配布資料

資料 1：平成 26 年度 第 1 回委員会議事次第

資料 2：平成 26 年度委員名簿

資料 3：ISO 13408-6 への無菌接続ポートの提案に対する現状（紀ノ岡委員ご提供）

資料 4：これまでの経緯と全体概要説明（紀ノ岡委員ご提供）

資料 5：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版作成について  
（水谷委員ご提供）

(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（山田裕介）

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。

これまで本 WG では、ヒト細胞の培養加工に用いる装置の設計ガイドラインを策定してきた。その一環として、平成 25 年度は、装置の運用に焦点を当て、細胞培養加工の工程に関するガイドライン案を 2 件作成した。本年度は、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」に関して、国内法整備との整合性および国内外の開発動向に対応した見直しと改訂版の作成を検討する。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での活動状況が報告された。

本年 4 月にシドニーで開催された WG 9 会議で、日本提案である細胞加工施設レイアウト



トが入った規格案（ISO DIS 18362）が討議されていることが報告された。また、無菌接続インターフェースの標準化については、ISO 13408-6（Isolator systems）の Annex に追加する活動が進んでいることが報告された。

- ・水谷委員より、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂方針について説明があった。

本ガイドラインの改訂版を作成するにあたり、一般的要求事項（上位概念）、目的、適用範囲などを見直すこととし、これらを実行する有識者数名からなるタスクフォースを編成することについて WG 委員の合意を得た。

## 2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 12 月 12 日（金） 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、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、高橋恒夫、田村知明、中嶋勝己、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、若松猪策無

NEDO：石倉峻

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦、玉野上佳明

(4) 配布資料

資料 1：平成 26 年度 第 2 回委員会議事次第

資料 2：平成 26 年度 第 1 回委員会議事録概要

資料 3：講演・開発ガイドライン作成において考慮したいポイント（高橋委員ご提供）

資料 4：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 講演

- ・高橋委員より、国内外における細胞培養装置・機器関連の開発現状をご紹介頂いた。併せて、ガイドライン改定に向けた要望をご提示頂いた。

3) 本年度の取り組みについての議論

- ・事務局より、本年度は、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」に関して、国内法整備との整合性および国内外の開発動向に対応した見直しと改訂版の作成すること、本ガイドラインの改訂版（案）を作成するにあたり、有識者数名からなるタスクフォースを編成したことが報告された。

- ・水谷委員より、タスクフォースによる「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂作業について説明があった。ユーザー側とメーカー側から合計 6 名からなるタスクフォースを編成し、11 月 6 日ならびに 12 月 2 日にタスクフォース委員会を開催したことが報告された。これまでのガイドラインと同様、メーカー側に対する一般的な設計指針の作成に加え、ユーザー側をサポートするための内容を盛り込むこととし、その一

環としてユーザー側の要求仕様への対応を考慮することとした。この方針について WG 委員の合意を得た。今後、タスクフォース委員会での議論を経て、ガイドラインの改訂版(案)を作成し、次回の WG 委員会でガイドライン案として確定していくこととした。

### 2.3 第3回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 27 年 2 月 13 日 (金) 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、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、高橋恒夫、  
田村知明、中嶋勝己、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、若松猪策無

NEDO：竹本吉範

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

オブザーバ：久保寛嗣 (日本光電工業株式会社)

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦、鎮西清行、大西芳秋

(4) 配布資料

資料 1：平成 26 年度 第 3 回委員会議事次第

資料 2：平成 26 年度 第 2 回委員会議事録概要

資料 3：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版(案)について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り纏めについての議論

- ・事務局より、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂版の作成に関して、タスクフォースを合計3回開催して、ガイドライン案の作成を実施したことが報告された。
- ・水谷委員より、タスクフォースによる「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂作業について説明があった。「培養加工装置の開発における設計管理」の章に、ユーザー要求仕様に関するユーザー側をサポートするための内容を記述した。続いて、ガイドライン案全体の構成について議論した。「前文」にガイドライン改訂の背景と経緯を明記すること、およびガイドライン本文に対する「解説」文章をよりコンパクト化する方針について WG 委員の合意を得た。今後、タスクフォース委員を含め、ガイドライン案の修正作業をメールベースで実施し、3月中旬を目処に WG 委員会でガイドライン案として確定していくこととした。

### 2.4 第1回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 11 月 6 日 (木) 15:00~18:00

(2) 開催場所 株式会社ニコン 本社 第 4 会議室 (東京都千代田区有楽町 1-12-1)

(3) 出席者

委員：水谷学、中嶋勝己、秋枝静香、市村昌紀、久保寛嗣、砂山裕信、松田博行、  
和田陽一

オブザーバ：秋山裕和、清田 泰次郎、能見淑子

事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1：平成 26 年度 第 1 回タスクフォース委員会議事次第

資料 2：平成 26 年度 タスクフォース委員名簿

資料 3：医療機器開発ガイドライン策定事業の概要（事務局提供）

資料 4：タスクフォース委員会について（水谷委員ご提供）

資料 5：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案の作成について

(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

・事務局より、医療機器ガイドライン策定事業について説明した。水谷委員より、タスクフォース委員会の位置づけと趣旨説明の後、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン（改訂版）」の素案作成について討議した。本ガイドライン（改訂版）を作成するにあたり、第 1 回ワーキンググループ委員会での議論を踏まえ、背景、目的、適用範囲などを見直すこととした。また、装置メーカーと装置ユーザーとの連携による臨床現場での使用を具体的に想定した内容を記述していくことで、タスクフォース委員の合意を得た。タスクフォース委員で分担し、第 2 回ワーキンググループ委員会までに、ガイドライン（改訂版）素案を作成することとした。

## 2.5 第 2 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 12 月 2 日（火） 15:00～18:00

(2) 開催場所 株式会社ニコン 本社 会議室(東京都港区港南 2-15-3 品川インターシティ C 棟)

(3) 出席者

委員：水谷学、中嶋勝己、秋枝静香、市村昌紀、久保寛嗣、砂山裕信、松田博行、  
和田陽一

オブザーバ：清田 泰次郎、能見淑子

事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1：平成 26 年度 第 2 回タスクフォース委員会議事次第

資料 2：平成 26 年度 第 1 回タスクフォース委員会議事録概要

資料 3：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案について

(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

- ・水谷委員より、タスクフォース委員会の位置づけと趣旨説明の後、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン（改訂版）」の素案作成について討議した。11月6日に開催した第1回タスクフォース委員会での議論を踏まえ、背景、目的、適用範囲などを追記するとともに、装置・設備に関する要求事項に関する内容を追加していくこととした。特に、ユーザーインターフェイスの項目については、ユーザーが要求する仕様を装置メーカーが強く意識する必要性を記述する項目となるため、臨床現場で効果的に活用できるガイドラインとすべく留意して追記していくこととした。追記事項については、タスクフォース委員で分担し、12月12日に開催予定の第2回ワーキンググループ委員会までに、ガイドライン（改訂版）素案を作成することで、タスクフォース委員の合意を得た。

## 2.6 第3回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成27年1月16日（金） 13:30～21:00
- (2) 開催場所 澁谷工業株式会社 RP 森本工場 会議室（石川県金沢市北陽台2-1）
- (3) 出席者
  - 委員：水谷学、中嶋勝己、秋枝静香、市村昌紀、久保寛嗣、砂山裕信、松田博行、和田陽一
  - オブザーバ：秋山裕和、能見淑子
  - 事務局：廣瀬志弘
- (4) 配布資料
  - 資料1：平成26年度 第3回タスクフォース委員会議事次第
  - 資料2：平成26年度 第2回タスクフォース委員会議事録概要
  - 資料3：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案について
- (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
    - ・水谷委員より、12月12日に開催された第2回ワーキンググループ委員会での討議内容の説明後、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン（改訂版）」の素案作成について討議した。「1. 総則」から「4. 培養加工装置の設置」の各項目について、逐次文章の確認を実施した。本ガイドラインの目的は、装置の品質確保であるが、それが装置を使用して製造される細胞・組織加工物の品質確保にも直結するということを意識した内容を追記することとした。細胞加工操作については、もともと無菌ではない細胞・組織を対象とするため、無菌性の維持ではなく、無菌的な操作を実施するための環境を維持することが重要との観点で、文章を追記することとした。また、再生医療新法や医薬品医療機器等法との整合性を踏まえ、ベリフィケーションの考え方も取り入れることとした。追記事項については、タスクフォース委員で分担し、2月13日に開催予定の第3回ワーキンググループ委員会までに、ガイドライン（改訂版）素案を完成することで、タスクフォース委員の合意を得た。

### 3. ガイドラインの検討結果

#### ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン [改訂] 開発ガイドライン 2014 (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\\_iryou\\_fukushi.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryou_fukushi.html)

#### 4. 平成 26 年度の総括と今後の展望

再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）ならびに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）が施行された平成 26 年は、再生医療の産業化を現実のものとするためのスタートの年として「再生医療元年」と位置づけられている。再生医療に関する公的な取り決めであるガイドラインや標準は、技術の実用化に向けた有効な手段であると考えられる。細胞あるいは再生組織の再生医療への使用に際しては、医療機関から患者様の細胞・組織を採取した後、細胞培養加工施設で適切な培養・加工を施し、患者様へ戻す一連のプロセスが必要となる。しかし、再生医療は、新規の治療技術であるため、細胞・組織の採取から、細胞・再生組織の移植に至る各工程を担う医療関連産業群を育成・支援するためにも適切なガイドラインや標準の策定が望まれている。

細胞・組織加工製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・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。これらの社会的要請に応えるべく、平成 24 年度は「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。また、平成 25 年度には、「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）」の実効性を高め、ヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される細胞・組織加工製品の品質確保のために「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（案）」を策定した。同時に、細胞・組織加工製品の用途が拡大し、多品目・大量生産が見込まれるため、培養プロセスの柔軟な運用のための製造ラインの切り替えに関する「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（案）」を策定した。

再生医療等製品の性質を考慮した規制の適正化・合理化の一環として、平成26年11月25日に、再生医療新法が施行され、「細胞培養加工の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成26年11月25日に、医薬品医療機器等法が施行され、医薬品、医療機器とは別に、「再生医療等製品」が新たに分類されるに至った。本年度は、これらの法整備の動きに合わせて、既に策定済みのガイドライン、特に再生医療（ヒト細胞製造システム）開発WG活動の根幹である「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン2009」の国内法規制や国際標準化活動との連携を考慮した改訂作業を実施し、ガイドライン改訂案を策定した。今後本WGには、新規法規制に準拠したヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される再生医療等製品の品質確保に資するガイドライン群、例えば、細胞培養加工に最適化された周辺器具や培養加工工程での細胞・組織の品質評価に資するデバイスに関する開発ガイドラインの策定が益々求められると考えられる。

## 参考資料

1. 紀ノ岡委員の講演資料  
「ISO 13408-6 への無菌接続ポートの提案に対する現状」
2. 紀ノ岡委員の講演資料  
「これまでの経緯と全体概要説明」
3. 水谷委員の講演資料  
「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版作成について」
4. 高橋委員の講演資料  
「開発ガイドライン作成において考慮したいポイント」

1. 紀ノ岡委員の講演資料

「ISO 13408-6 への無菌接続ポートの提案に対する現状」



2013年11月19－21日

TC198WG9会合(ケルンにて)

日本提案の議論受け入れ(無菌接続ポート)→日本ガイドライン回覧, ISO 13408-6のAnnexへの挿入議論; 承諾

2013年12月2日

日本ガイドライン(R&D Guideline for the Design of an Aseptic Transfer Interface)を回覧し, 意見募集(年内)

→UK,USA,DE, FRからアドバイスあり→概ね良好で, 今後の議論の承諾

2014年3月

国内メンバーでのメール審議

ISO 13408-6 2005

2013年10月22日に提示された Systematic Review

投票メ切: 2014年3月17日

2014年3月12日

Annexに挿入するよう投票

(Systematic Reviewなので, 大幅な修正はしないが, 今後の継続審議のために, コメントすることとした.)

2014年4月2日

TC198会議(シドニーにおいて), 日本提案については, 今回のSystematic Reviewには入れないが, 継続審議とすることとした.

次回WG9会議(調整中); 2015年2月10－12または17－19日, ベルリンにて

次回TC198会議(調整中); 2015年12月13－18日, 場所未定



2014年3月12日 Annexに挿入内容

Annex (draft) **Requirements for design and operation of an aseptic transfer interface and personnel training**

Cell preparation for use in regenerative medicine often requires handling by human operators, therefore it is critical to take measures to prevent microbial contamination from operators. Isolator technology is employed for this reason to develop an advanced cell culture system. An isolator integrated system needs an interface that enables aseptic connection and disconnection between devices to meet the requirement of diverse aseptic processing.

A transfer system using rapid transfer ports (RTP) or Double Porte de Transfert Etanche (DPTE) is known as a conventional interface. Furthermore there are other types of interface which are also desired for connecting transfer devices including Rectangle Double-door Transfer Port (R-DTP). Those interfaces have versatile mechanism and variety of shapes of connections. This Annex describes the requirements for design and operation of a transfer interface and personnel training.

#### General requirement

- 1) In designing an aseptic transfer interface, a risk assessment shall be carried out regarding the system structure and the operational conditions including decontamination, and the results shall be reflected in the specification.
- 2) An aseptic transfer interface shall be structured to maintain the sterility of isolators .
- 3) An aseptic transfer interface shall employ materials that are resistant to the decontaminating agent used.
- 4) A written procedure describing the operations for connecting and disconnecting an aseptic transfer interface shall be prepared based on the results of validation studies.
- 5) As in isolator system, a leak from connecting part of an aseptic transfer interface raises safety concerns for operators during decontamination as well as surrounding environment. Acceptance criteria of the leak shall be determined considering the number of air changes with the surrounding room and the exposure level of decontaminating agent. All system shall be considered for possible leak.
- 6) An aseptic transfer system shall be validated. Validation items include reproducibility of leak when the aseptic transfer interface is connected, compatibility with decontaminating system, particulate monitoring and microbial sampling.
- 7) An aseptic transfer interface with a seal at the connecting part shall be structured to allow cleaning of the connecting part to maintain sterility and containment of the seal's contact part

#### Personnel Training

The training for using an aseptic transfer interface shall include at least the following:


- 1) The operation and maintenance of the aseptic transfer interface;
- 2) Safety management and material compatibility of the decontamination agent with aseptic chambers based on MSDS;
- 3) The standard operating procedure specific to the devices to be connected and disconnected; and
- 4) A risk assessment of the operation for connecting and disconnecting the aseptic transfer interface.

#### Routine Control

A maintenance plan shall be prepared for consumables to specify the time for replacement.



# TC198WG2014年4月1-3日 シドニー

	Date 2014-04-04	ISO/TC 198	N 1105
---	--------------------	------------	--------

**Report of the meeting  
of ISO/TC 198/WG 9 "Aseptic processing"  
31<sup>st</sup> March to 2<sup>nd</sup> April 2014, Sydney, Australia**

**1 Opening and roll call of delegates**

The meeting was opened by Dr Alexander Hummel, Convener of ISO/TC 198/WG 9, who welcomed the delegates to Sydney, Australia.

The meeting was attended by 13 experts from 5 countries. The members introduced themselves and it was noted that the following are present:

Dieter, Bachmann, DE  
Wolfgang Bohm, DE  
Eric Dewhurst, UK  
Gordon Ely, US  
Dr Motohiro Hirose, JP  
Dr Masahiro Kino-oka, JP (1<sup>st</sup> - 2<sup>nd</sup> day)  
Ph. D. Mamoru Kokuho, JP  
Karen Longstaff, AU, (1<sup>st</sup> - 3<sup>rd</sup> day)  
Gerd Pahlisch, DE, (1<sup>st</sup> - 2<sup>nd</sup> day)  
Susan Springthorpe, CA, (1<sup>st</sup> day)  
Martell Winters, US (1<sup>st</sup> - 2<sup>nd</sup> day)

13名  
6か国

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

**2 Approval of the agenda**

- Doc ISO/TC 198WG 9 N 547


The draft agenda was accepted with the following changes:

- TOP 7 will be handled prior to TOP 4

**3 Review of the minutes of the last meeting in Cologne, Germany**

- Doc ISO/TC 198WG 9 N 531

There were no written comments on the report of the last meeting of ISO/TC 198/WG 9 in Cologne (Germany), November 2013. Therefore the report was accepted as presented.



Page 2 of doc ISO/TC 198 N 1105

**4 Systematic Review of ISO 13408-2:2003 (ver 2) "Aseptic processing of health care products - Part 2: Filtration"**

- To note: Results of Systematic Review
- To agree on a proposal on how to further proceed
- Doc ISO/TC 198WG9 N 524 and N 545

Secretariat informed that the systematic review of ISO 13408-2 was running until 2014-03-17. Then voting results and comments received during systematic review of ISO 13408-2 in N 545 were discussed. It was agreed that **ISO 13408-2:2003 should be revised**, comments received will be addressed during this revision.

**5 Systematic Review of ISO 13408-4:2005 (ver 2) "Aseptic processing of health care products - Part 4: Clean-in-place technologies"**

- To note: Systematic Review initiated
- Doc ISO/TC 198WG9 N 541

Secretary informed that the systematic review of ISO 13408-4:2005 was initiated. National Standards Bodies are required to respond by 2014-06-16 using the ISO electronic balloting system.

**無菌接続ポートの標準化に対する議論**

**6 Systematic Review of ISO 13408-6:2005 (ver 2) "Aseptic processing of health care products - Part 2: Isolator Systems"**

- To note: Results of Systematic Review
- To agree on a proposal on how to further proceed
- Doc ISO/TC 198WG9 N 525 and N 546

Secretariat informed that the systematic review of ISO 13408-6 was running until 2014-03-17. Then voting results and comments received during systematic review of ISO 13408-6 in N 546 were discussed. It was agreed to **confirm ISO 13408-6:2005**. Comments received during the systematic review will be handled during the next revision/amendment of the document.

**7 ISO/CD 18362 "Processing of cell-based health care products requiring control of microbial contamination"**

- Discussion on received comments
- Finalization of the manuscript for the DIS issue **細胞培養加工施設基準**
- Doc ISO/TC 198WG 9 N 538 and N 542

Secretariat informed that the 2<sup>nd</sup> CD Vote on ISO/CD2 18362 was running until 2014-02-24. The CD was agreed (17 x yes, 11 x abstentions), no negative votes.

Then comments received on ISO/CD2 18362 in N 542 were discussed. Consensus on addressing comments received.

Highlights of discussion:

- Title change "Manufacturing of cell-based health care products - Control of microbial risk during processing"
- Reasons for title change:
  - title was changed to eliminate the duplicity regarding "requirement" for contamination control.

Page 3 of doc ISO/TC 198 N 1105

- translation of the title into other languages was difficult. New title was requested.
- Appropriateness of the cited normative references was re-evaluated. Introduction and Clause 9 have been expanded in order to describe the control of infectious agents as e.g. viruses more clearly.
- Clause 10 has been updated to address the requirements related to process simulation and process confirmation studies more clearly. Table 1 details now the application of process simulation and process confirmation studies to the manufacturer of CBHPs.
- The general paragraph related to the applicability of some ISO 18362 requirements was reworded for clarification.
- Several other paragraphs (e.g. Introduction, 5.1 "process definition", 5.2 "risk management", 6.4 "Material & personnel flow", 6.5 "HVAC-System", 9.4 "Virus elimination/inactivation", and Annex C) have been reworded for clarification.
- Bibliography was updated.

Based on the resolution on comments, ISO/TC 198/WG 9 recommends to **proceed ISO/CD 18362 to the DIS ballot**.

**8 ISO 13408-1 "Aseptic processing of health care products - Part 2: General requirements"**

- Presentation of status of work for possible revision by US Sub-Tag ISO/TC 198/WG 9
- Doc ISO/TC 198WG 9 N 544

Gordon Ely gave a brief overview about the steps the US Sub-Tag ISO/TC 198/WG 9 has done concerning revision of ISO 13408-1. Due to several ongoing projects, it was agreed not to activate the revision of ISO 13408-1, yet.


All ISO/TC 198/WG 9 experts are asked to contribute on the further development of a first working draft on the future revision of ISO 13408-1 (if you are interested in contribution, contact the WG 9 Secretary). The Working Draft that has been prepared by US Sub-Tag will be circulated within WG 9 for comments (3 months).

Action: ISO/TC 198/WG 9

**8 Brief review of significant discussion, progress or recommendations to come out of the meeting of ISO/TC 198/WG 9**

ISO/TC 198 will be requested:

- To proceed ISO/CD 18362 to the DIS ballot (See TOP 7).
- To establish a resolution about the revision of ISO 13408-2:2003 (see TOP 4)
  - Target dates:
    - CD: October 2015
    - DIS: April 2016
    - FDIS: April 2017
    - IS: October 2017
  - Project leader: Karen Longstaff (AU) and Eric Dewhurst (UK)
- To establish a resolution about the confirmation of ISO 13408-6:2005 (see TOP 6)



参考 **Sydney Meeting of ISO/TC 198, Sterilization of health care products  
Sydney, Australia 4 April 2014(全体会)**

**ISO/TC 198/WG 9, Aseptic processing**

決議 13,14 ISO 18362についての協議(DIS;2タイトル変更 Manufacturing of cell-based health care products - Control of microbial risk during processing)  
ISO 13408-6:2005 (Aseptic processing of health care products - Part 6: Isolator systems)の承認

**ISO/TC 198/WG 8, Microbiological methods**

決議 12 NWIP(new work item proposal)のプラン ;Microbiological testing of biological and tissue-based products for sterilization validation

**ISO/TC 198/TG 1, Assurance of sterility**

決議 18, 19 Guidance on aspects of a risk-based approach for assuring sterility of terminally-sterilized, single-use health care products

NWI(new work item)が承認されるとTG(Task Group) 1 を設立する予定. 次回のミーティングで紹介予定

**Next Meeting**

決議 21 次期予定(本日現在;2015年12月, 場所未定)



Doc. 198 N1108  
April 2014

**TG1の議事録** The Convenor, Karen Longstaff

**Brief report of the meeting of ISO/TC 198/TG 01 'Assurance of Sterility'**

**3 April 2014**

**Sydney, Australia**

Draft NWIについての議論; *Guidance on aspects to be considered as part of a risk-based approach to assuring sterility of health care products*

Title: *Guidance on aspects of a risk-based approach to assuring sterility of terminally-sterilized, single-use health care products.*

Scope: The Scope of the NWIP was revised to:

- ;restrict it to terminally sterilised, single-use health care products that cannot withstand processing to a  $10^{-6}$  sterility assurance level (SAL);
- ;emphasize that the Technical Specification will not provide 'acceptance criteria' for selecting or approving an SAL other than  $10^{-6}$  for a terminally sterilized product;
- ;exclude sterilization of used and reusable medical devices;
- ;emphasize the importance of considering benefits to patients from the product; and
- ;remove the reference to aseptic processing.





WG9との調整(ISO CD 18362で対象とする無菌の表記内容なしの細胞製品に対しては、言及しない)

### 7.3 Cell-based health care products without a label claim for sterility

Cell-based health care products that are supplied to the user without a label claim for sterility and which are manufactured using aseptic techniques (rather than being processed aseptically) are encompassed by ISO CD 18362 *Processing of cell-based health care products requiring control of microbial contamination*, which is being developed by WG 9. TG 01 agreed that these products are outside of the scope of the current NWIP but agreed that ISO TC 198 will need to further consider this product group in the future.



NEW WORK ITEM PROPOSAL	
Date of presentation 2014-05-15	Reference number (to be given by the Secretariat)
Proposer ISO/TC 198/TG 01	<b>ISO/TC 198 / SC</b> <b>N 1112</b>
Secretariat AAMI (for ANSI)	

A proposal for a new work item within the scope of an existing committee shall be submitted to the secretariat of that committee with a copy to the Central Secretariat and, in the case of a subcommittee, a copy to the secretariat of the parent technical committee. Proposals not within the scope of an existing committee shall be submitted to the secretariat of the ISO Technical Management Board.

The proposer of a new work item may be a member body of ISO, the secretariat itself, another technical committee or subcommittee, or organization in liaison, the Technical Management Board or one of the advisory groups, or the Secretary-General.

The proposal will be circulated to the P-members of the technical committee or subcommittee for voting, and to the O-members for information.

See overleaf for guidance on when to use this form.

**IMPORTANT NOTE: Proposals without adequate justification risk rejection or referral to originator.**

Guidelines for proposing and justifying a new work item are given overleaf.

### Scope

New ISO Technical Specification to provide guidance on identifying aspects that should be considered as part of a risk based approach to selecting a sterility assurance level (SAL) for a terminally-sterilized, single-use health care product that cannot withstand processing to a 10<sup>-6</sup> SAL. These aspects would include a) benefit to patient, b) material compatibility constraints [e.g., medical devices combined with pharmaceuticals or biological materials] and c) intended use of product [e.g. patient contact versus non-patient contact]. This Technical Specification could facilitate discussions between the manufacturer, regulatory authorities and conformity assessment bodies.

**THIS TECHNICAL SPECIFICATION WILL NOT PROVIDE ‘ACCEPTANCE CRITERIA’ FOR SELECTING OR APPROVING AN SAL OTHER THAN 10<sup>-6</sup> FOR A TERMINALLY STERILIZED PRODUCT.**

This Technical Specification will not be applicable to the sterilization of used or reprocessed medical devices.



2. 紀ノ岡委員の講演資料

「これまでの経緯と全体概要説明」

経済産業省 医療機器開発ガイドライン策定事業  
再生医療(ヒト細胞製造システム)開発ワーキンググループ  
第1回開発 WG委員会

## 全体概要説明

大阪大学 大学院工学研究科

紀ノ岡 正博

平成26年10月10日(金)



### 経済産業省 医療機器開発ガイドライン策定事業 再生医療(ヒト細胞製造システム)開発ワーキンググループ委員会

#### これまで作成されたガイドライン

【平成20年6月公表】

ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン

【平成22年2月公表】

ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン[改訂] (ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009)

除染パスボックス設計ガイドライン

【平成24年8月公表】

無菌接続インターフェース設計ガイドライン

【平成25年3月公表】

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

【公表準備中】

ヒト細胞自動培養加工装置の設計ガイドライン(案)

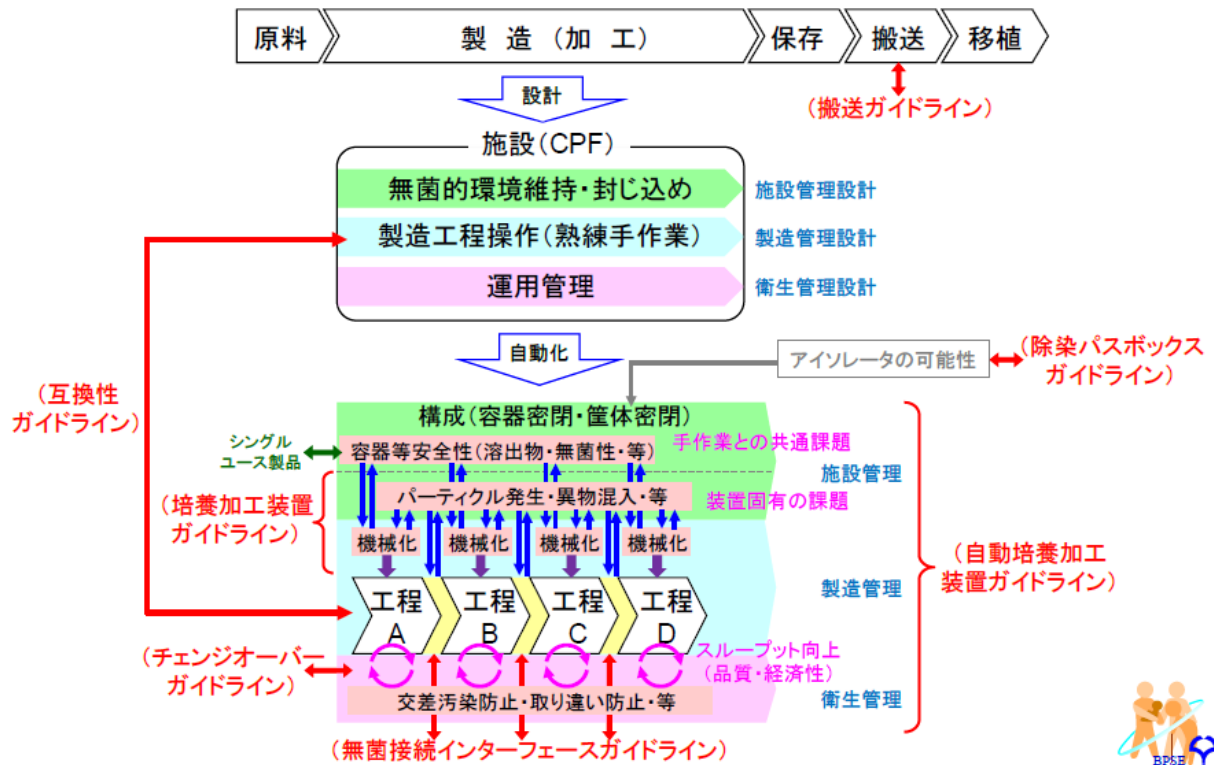
【平成25年度作成】

ヒト細胞培養の工程間におけるチェンジオーバーに関するガイドライン(案)

ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン(案)



# 再生医療製品製造における本ガイドラインの位置づけ



3. 水谷委員の講演資料

「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版作成について」



## ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009 国内法整備との整合性および国内外の開発動向に 対応した見直しと改訂版作成について

2014年10月10日(金)

水谷 学

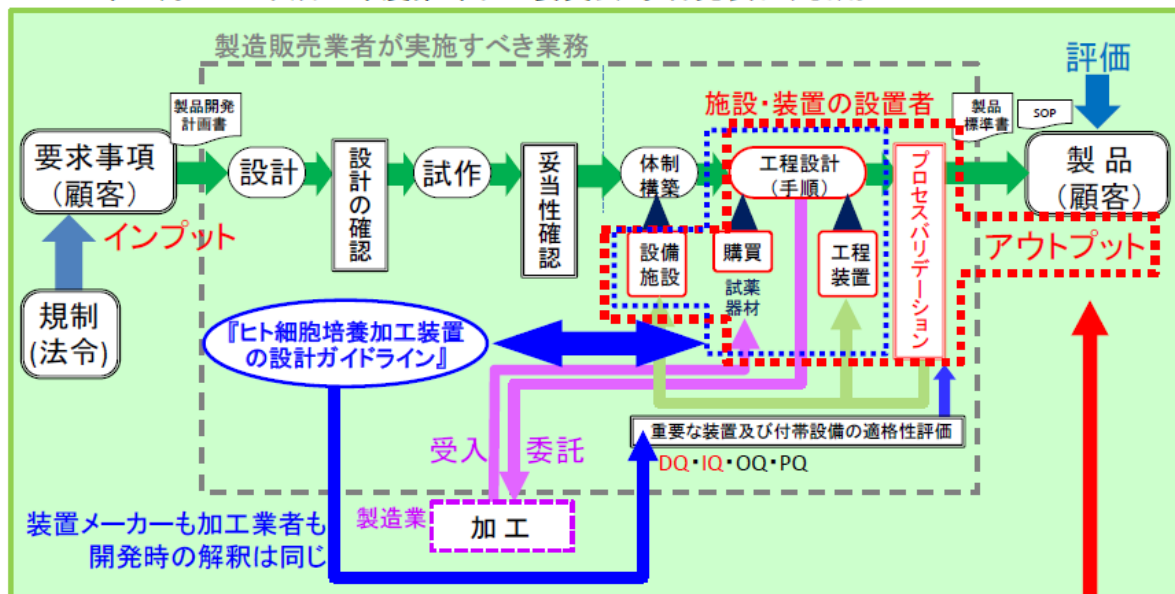
株式会社 早稲田大学アカデミックソリューション

(大阪大学 大学院工学研究科)



### 『ヒト細胞培養加工装置開発ガイドライン』の位置づけ

2012年12月26日 平成24年度第2回WG委員会 水谷発表より引用



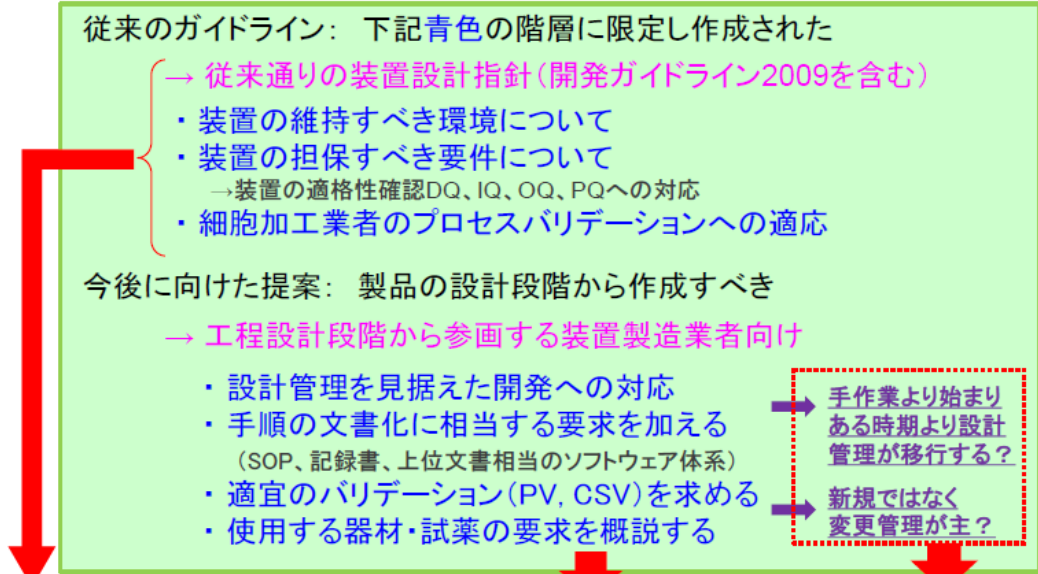
ガイドライン活動の理想図は今も変わっていないが...

いまだ達成には至らない



# 変更方針に係る提案の説明要素について

2012年12月26日 平成24年度第2回WG委員会 水谷発表より引用・追記



① 従来製造の考え方(バリデーション)により無菌製造と適格性確認に特化      ② 細胞を適切に培養することの重要性      ※ 平成25年度に別提案「互換性ガイドライン(案)」

要求環境 (従来部分)

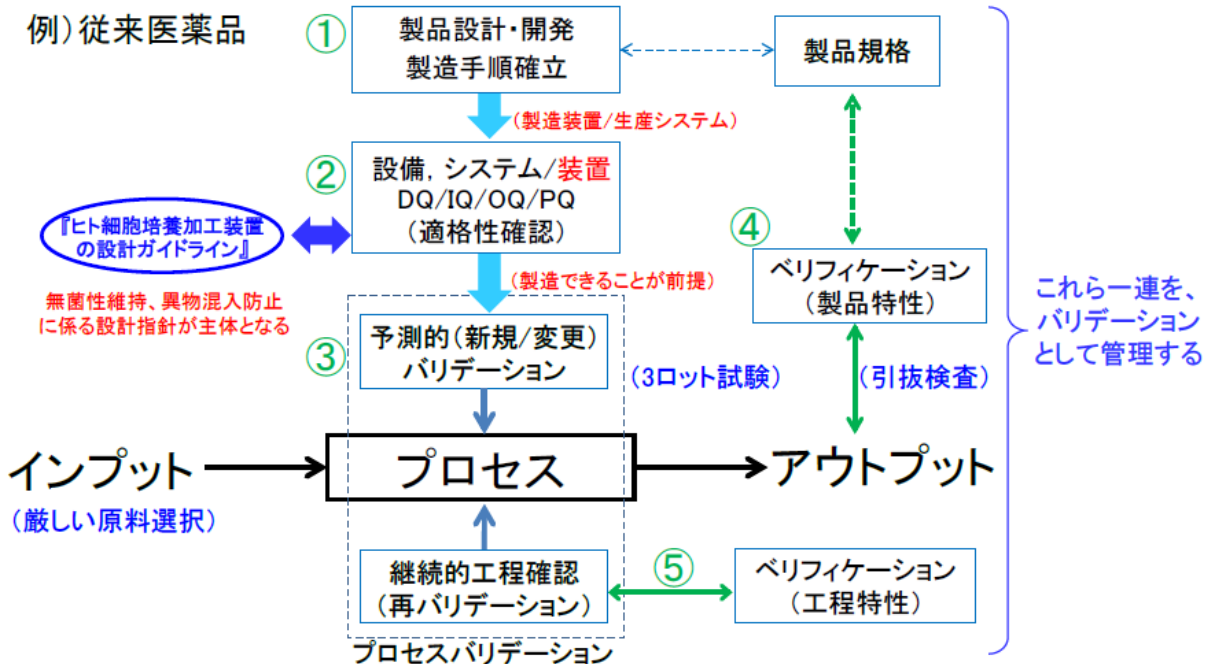
操作手順 (要追加部分)

品質 (検証手順)

設計時に両者が一体(従来医薬品タイプ)か、否(現状の再生医療製品タイプ)か！



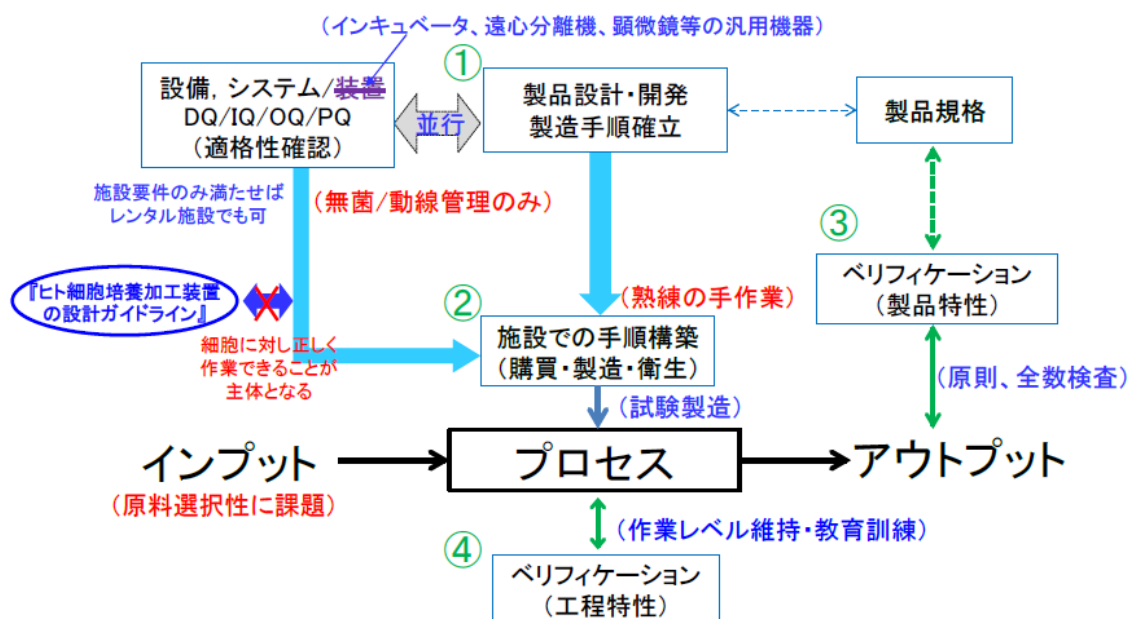
## 施設設計時に製造工程(装置)が含まれる場合



現状では、本行程内に細胞操作(手順)そのものを網羅できておらず、無菌性維持、異物混入対策のみが突出してしまう！



## 多くの再生医療製品における設計行程の現状について



施設・設備と、細胞操作(手順・時間制限)を並行して設計できる  
生きた細胞を対象とした設計のガイドラインの提示が求められている



## 昨年度における最も重要な議論

J-TEC 森氏(タスクフォース委員)の意見まとめ:

- ・ 再生医療製品製造において最も重要なのは、適切に細胞を扱えること
- ・ 無菌性や異物混入は、適切な細胞操作を阻害しないように達成する
- ・ 設計上、操作手順の再現性が『主』で、無菌性異物混入は『従』である

浅野先生(委員長)から昨年頂いた宿題:

- ・ 自動培養装置(加工装置)に特化した内容を求めていくべき

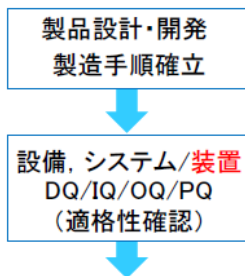


生細胞の取り扱い・熟練手作業の機械化を主体に再構築  
個々の装置カテゴリにおいて具体的な標準化を促していく

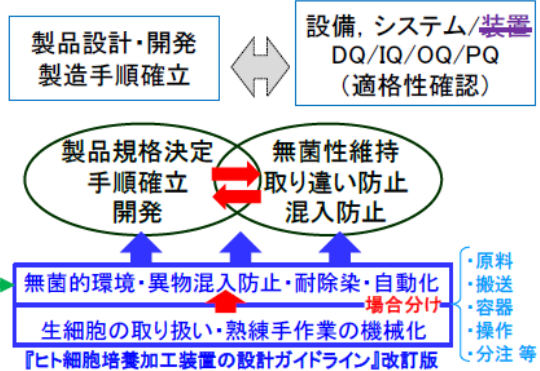


# 具体的な、設計ガイドライン改訂の方針(案)

従来医薬品など(ガイドライン2009)



現状の再生医療製品(改訂方針)



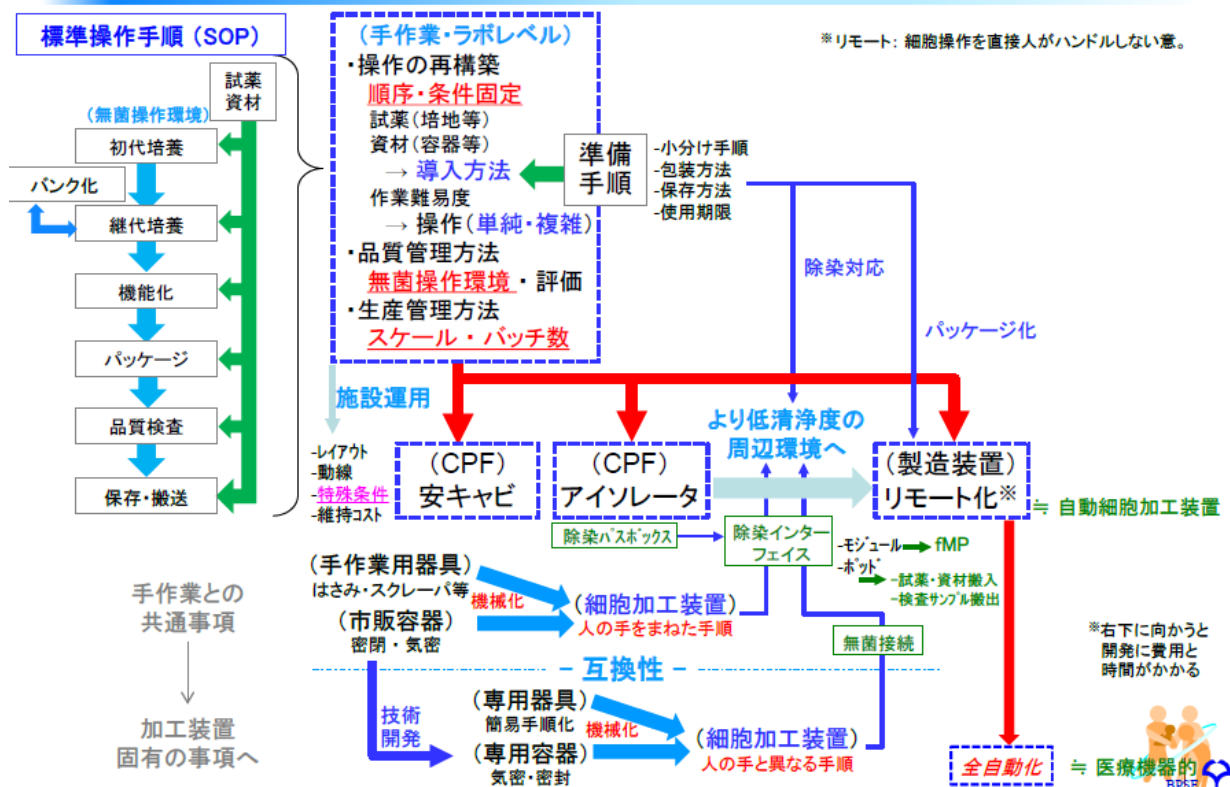
開発手順が積み上げになっているので、指針は適格性評価でまとめられることでよい

並行する施設・設備設計と加工装置設計を、指針を積み上げとすることで体系化すべき

開発ガイドライン2009およびこれまでに開発された細胞加工装置(例)をベースに章立てを再構成したい



## (参考) 製造工程の設計手順と開発方針の関係



4. 高橋委員の講演資料

「開発ガイドライン作成において考慮したいポイント」

再生医療(ヒト細胞製造システム)開発ガイドライン作成において  
考慮したいポイント:  
国内外の細胞分離、培養、保存機器開発の現況から

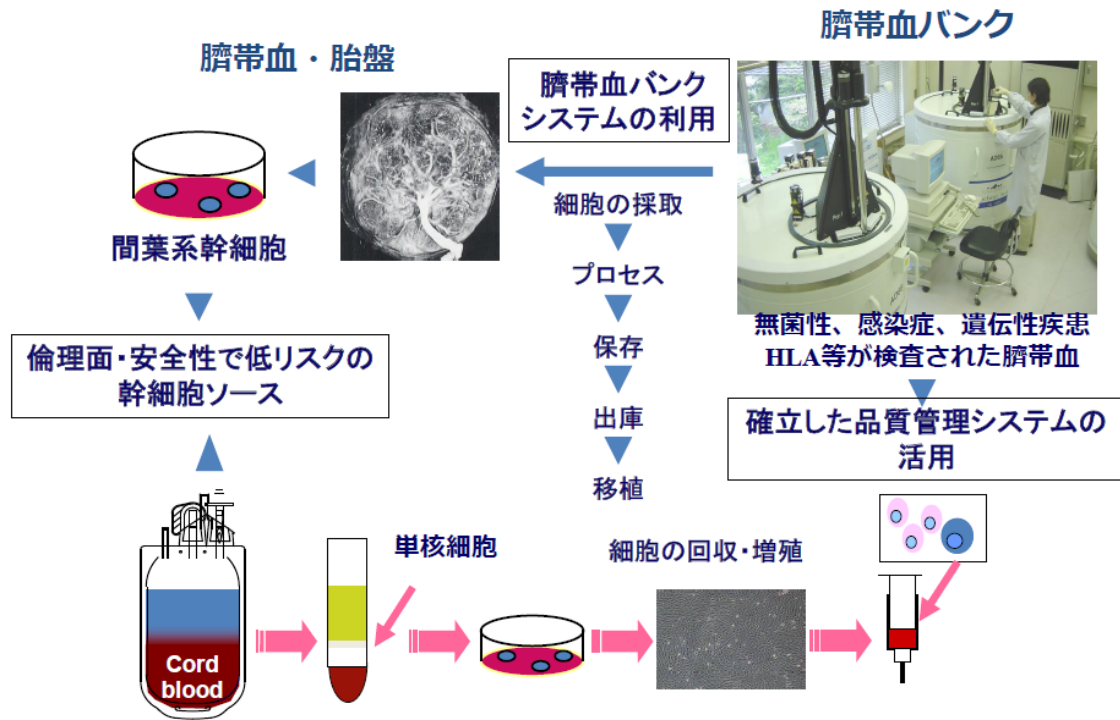
2014年12月12日

平成26年度 再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WG委員会  
高橋恒夫

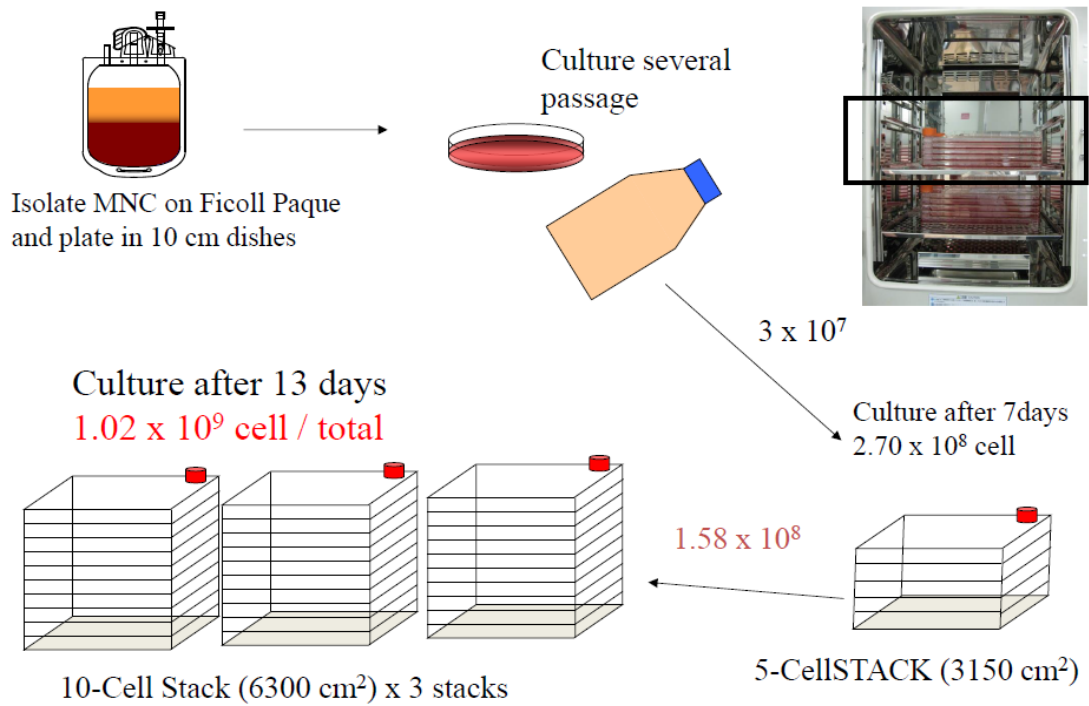
1. これまでの細胞調製・培養の経験から  
臍帯血バンキング  
胎盤・臍帯血由来間葉系細胞の培養  
樹状細胞の培養  
臍帯血赤血球前芽細胞の培養・増殖  
ヒトES細胞の培養
2. 再生医療、細胞治療の動向
3. 培養関連機器開発の状況(国外)
4. ユーザーから培養装置開発に期待されること



# 臍帯血・胎盤の再生医療利用への可能性



## 臨床使用に向けた大量培養



Zhang et al. JCB 112:1206-1218 (2011)

## Clinical trials using BM-MSC: how many MSCs necessary?

### Standard Severe Acute GVHD Protocol

2 x 10<sup>6</sup> / kg  
2 times / week  
4 week

Body weight 35 kg  
Total cell number of BM-MSC  
5.6 x 10<sup>8</sup>

### Acute Myocardial Infarction (Osiris Protocol)

Highest dose  
2 x 10<sup>6</sup> / kg  
Single dose

Body weight 75 kg  
Total cell number of BM-MSC  
3.7 x 10<sup>8</sup>

### Crohn's Disease (Osiris Protocol)

High dose: 4 x 10<sup>8</sup> 2 times  
2 x 10<sup>8</sup> 2 times over 2 weeks  
Low dose : 2 x 10<sup>8</sup> 2 times  
1 x 10<sup>8</sup> 2 times over 2 weeks

Total cell number of BM-MSC  
High dose: 1.2 x 10<sup>9</sup>  
High dose: 6.0 x 10<sup>8</sup>

### Diabetes (Osiris Protocol)

2 x 10<sup>6</sup> / kg  
3 times / month

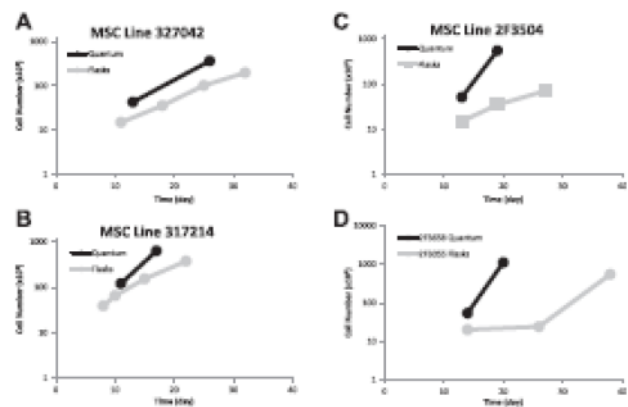
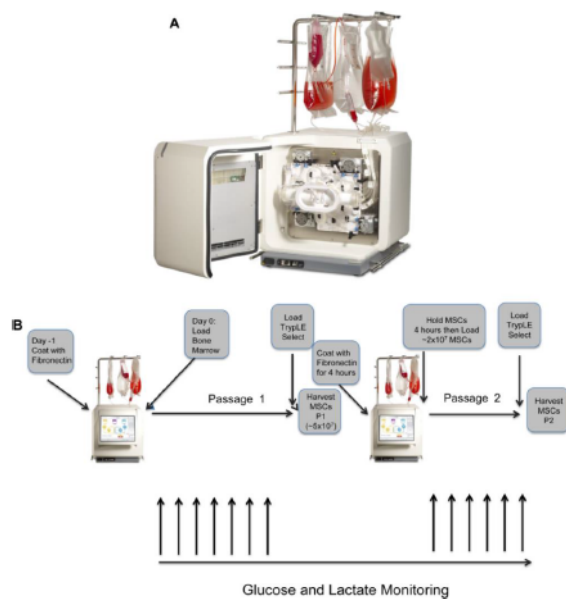
Body weight 75 kg  
Total cell number of BM-MSC  
4.5 x 10<sup>8</sup>

### Clinical trial for Epidermolysis Bullosa (Minnesota Protocol)

2 x 10<sup>6</sup> / kg

Body weight 35 kg  
Total cell number of BM-MSC  
7.0 x 10<sup>7</sup>

## 閉鎖系培養システム (テルモ社BCS) Quantum Cell Expansion System



PATRICK J. HANLEY et al,  
Cytotherapy, 2014; 16: 1048~1058

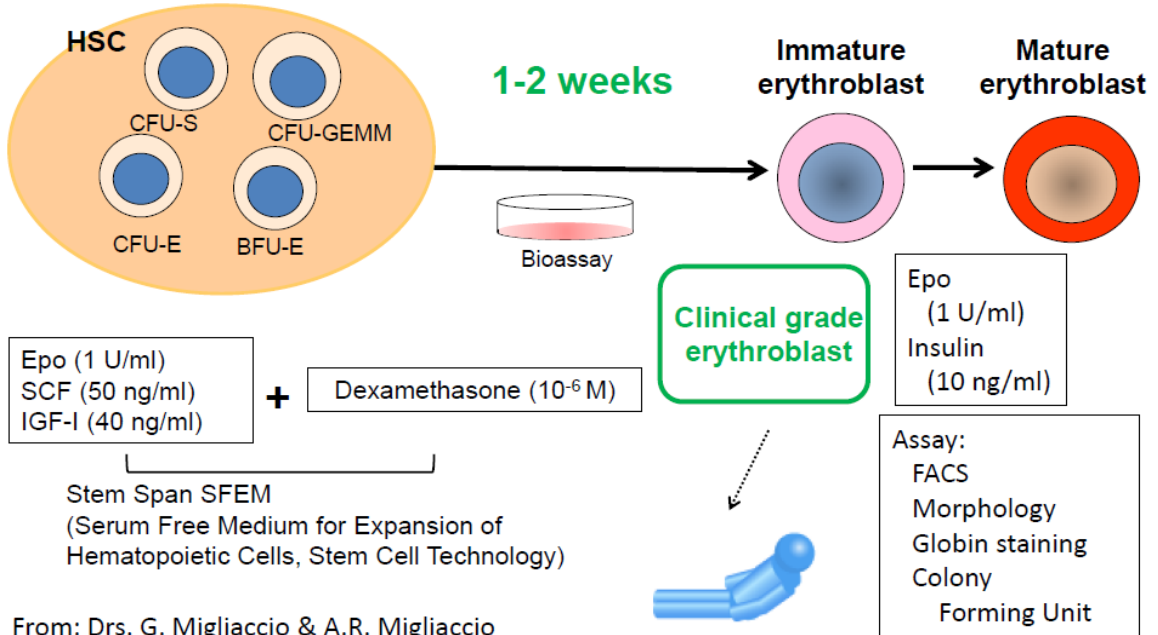


# Protocol for Erythroblast Expansion

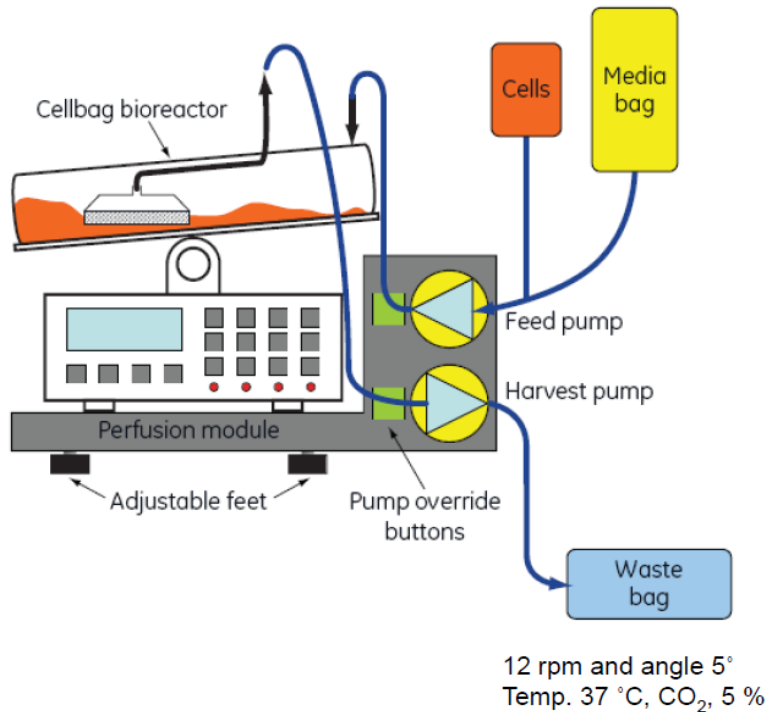
**Precursor of Erythroblast**  
Cord blood derived MNC

Patients: sickle cell disease  
Thalassemia

Need chronic red cell transfusion



From: Drs. G. Migliaccio & A.R. Migliaccio



Bag material: Ethylene vinyl acetate (EVA)/low density Polyethylene copolymer

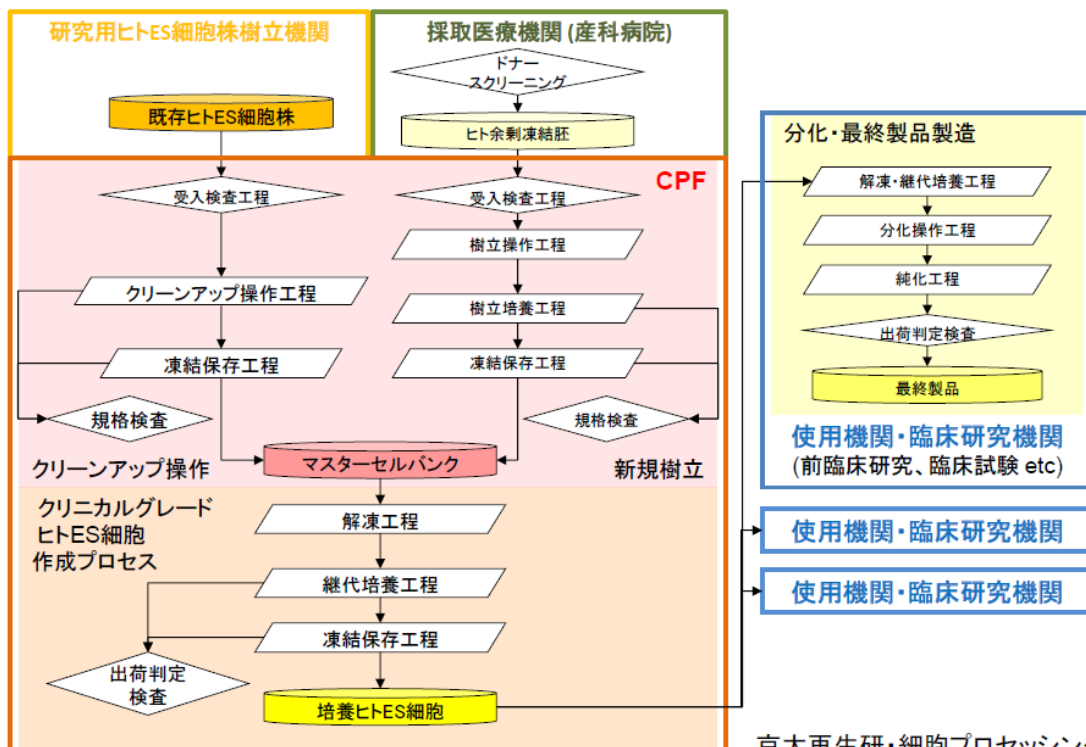
# Large scale expansion of erythroblasts from cord blood

## GE Bioreactor system



Bioreactor wrapped in aluminum foil

## 培養ヒトES細胞全工程フローチャート



# ISCBI : International Stem Cell Banking Initiative

- 2008.4 ISCF clinical grade stem cell meeting in Beijing
- 2008.10 Draw up Research grade guideline at Bar Harbor
- 2009.7 Meeting in Barcelona
  - Publication : In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2010 Apr;46:169-72
- 2010.6 Meeting in San Francisco
- 2010.9 Meeting in England
- 2011.6 Meeting in Toronto
- 2013.6 Meeting at Bar Harbor
- 2014 Publication of clinical grade guideline (in press, Regenerative Medicine)

染色体検査の範囲と妥当性  
 テラトーマ検査の妥当性  
 感染症、無菌試験の最小セット  
 ドナー選択基準、及び取り扱う  
 培地のリスク管理  
 長期安定性のリスク管理  
 凍結保存時のViabilityや安定性のリスク管理  
 トレーサビリティの確保  
 国際的なMTAと搬送のルール



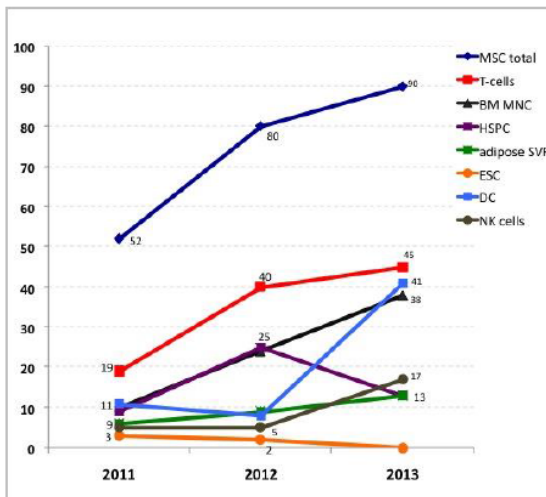
Research grade guideline



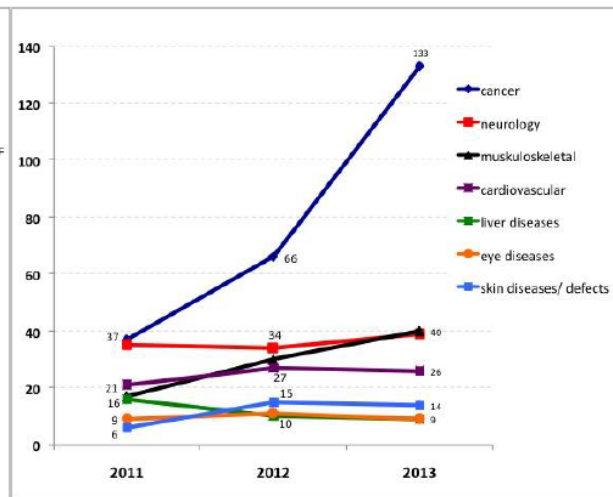
Japanese translation version



## 現在の細胞培養の需要 (US) 治験に使用されている細胞種の動向



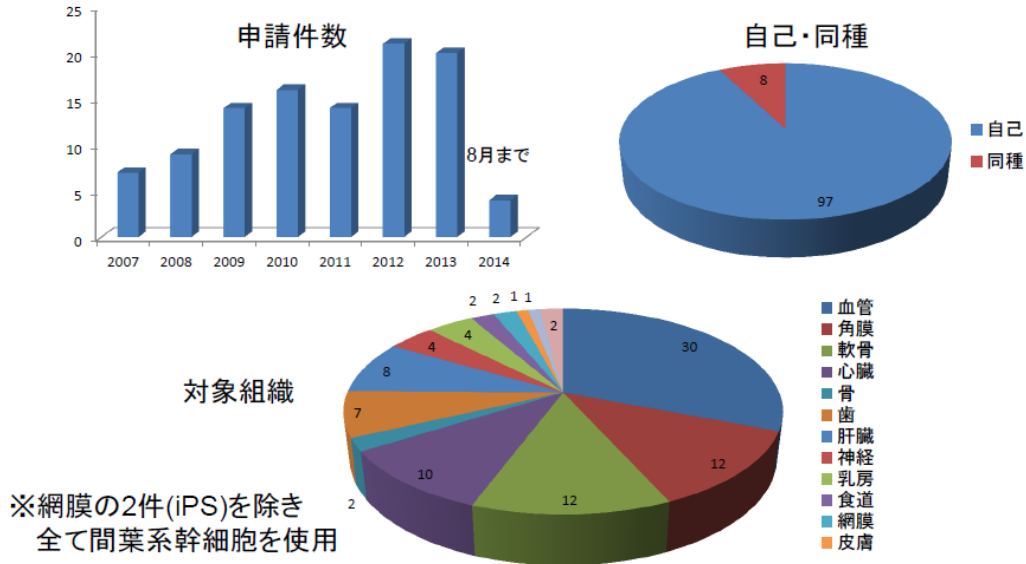
Cell types



Target diseases

Report from <http://celltrials.info/>  
 Data from Clinicaltrials.gov

## 現在の細胞培養の需要（国内） 国内の幹細胞を用いた臨床研究の動向



参考: 国立医薬品食品衛生研究所

13

## 細胞プロセッシングのワークフロー



- 細胞プロセッシングには様々なプロセスが介在する。
- 細胞種によっては、培養工程も一つではなく、要所で規格試験と凍結保存等のストック、バンキングが必要になる。
- 培養前後も細胞種、用途によって、数々の工程が考えられ、それぞれに必要な機器は多彩である。

# 再生医療の周辺産業への主要参入企業

品目	世界市場	日本市場
細胞加工施設 (OPF)		パナソニックヘルスケア 日立プラントテクノロジー
セルプロセッシング・アイソレータ	バイオスフェリックス	パナソニックヘルスケア(渋谷工業) 日本エアータック
インキュベーター	サーモフィッシャーサイエンティフィック パナソニックヘルスケア	
安全キャビネット	エスコ ニューエア サーモフィッシャーサイエンティフィック	日立アプライアンス 日本エアータック ダルトン パナソニックヘルスケア
自動培養装置	Terumo BCT TAP biosystems ATMI Hamilton Company Miltenyi Biotec	カネカ ツーセル 川崎重工業 日立製作所・日本光電・エイブル・セルシード・澁谷工業 島津製作所 ニプロ 東京エレクトロン パーパス ジェイテック 東洋製罐 メディネット(アステック) 旭化成
顕微鏡(位相差)	オリンパス カールツァイス ライカ ニコン	オリンパス カールツァイス ライカ ニコン

経済産業省 平成24年度中小企業支援調査  
(再生医療の周辺産業に関する調査)報告書

## Selected Standards of Potential Relevance to Tissue Engineering and Regenerative Medicine Products

TABLE 2. SELECTED STANDARDS OF POTENTIAL RELEVANCE TO TISSUE ENGINEERING AND REGENERATIVE MEDICINE PRODUCTS

Standard	Title
ASTM F 2027	Standard Guide for Characterization and Testing of Raw or Starting Biomaterials for Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2064	Standard Guide for Characterization and Testing of Alginates as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Products Application
ASTM F 2150	Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2211	Standard Classification for Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2212	Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2312	Standard Terminology Relating to Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2315	Standard Guide for Immobilization or Encapsulation of Living Cells or Tissue in Alginate Gels
ASTM F 2347	Standard Guide for Characterization and Testing of Hyaluronan as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Product Applications
ASTM F 2603	Standard Guide for Interpreting Images of Polymeric Tissue Scaffolds
ASTM F 2383	Standard Guide for Assessment of Adventitious Agents in Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2386	Standard Guide for Preservation of Tissue-Engineered Medical Products
ASTM F 2450	Standard Guide for Assessing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue-Engineered Medical Products
AAMI/ISO 13022	Tissue-Engineered Medical Products—Application of Risk Management to Viable Materials of Human Origin Used for the Production of Medical Products
ASTM F 2103	Standard Guide for Characterization and Testing of Chitosan Salts as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Product Applications
ASTM F 2451	Standard Guide for <i>In Vivo</i> Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage
USP 31:2008	Nonresorbable and Resorbable Surgical Suture
ASTM F 0754	Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene Polymer Fabricated in Sheet, Tube, and Rod Shapes
ISO 10993	Biological Evaluation of Medical Devices
ASTM F 1609	Standard Specification for Calcium Phosphate Coating for Implantable Materials
ASTM F 1088	Standard Specification for Beta-Tri-calcium Phosphate for Surgical Implantation
ASTM F 2149	Standard Test Method for Automated Analyses of Cells—The Electrical Sensing Zone Method of Enumerating and Sizing Single-Cell Suspension
ASTM F 2739	Standard Guide for Quantitating Cell Viability Within Biomaterial Scaffolds
ASTM F 1983	Standard Practice for Assessment of Compatibility of Absorbable/Resorbable Biomaterials for Implant Applications
AAMI/ANSI/ISO 7198	Cardiovascular Implants—Tubular Vascular Prostheses
AAMI/ANSI/ISO 5840	Cardiovascular Implants—Cardiac Valve Prostheses
ISO 14160	Sterilization of Single-Use Medical Devices Incorporating Materials of Animal Origin—Validation and Routine Control of Sterilization by Liquid Sterilants
AAMI/ANSI/ISO 13408	Aseptic Processing of Health Care Products
AAMI/ANSI/ISO 11138	Sterilization of Health Care Products—Biological Indicators
AAMI/ANSI/ISO 11137	Sterilization of Health Care Products—Radiation
AAMI/ANSI/ISO 11135	Sterilization of Health Care Products—Ethylene Oxide

It should be noted that although standards are useful starting points in the absence of product-specific guidance(s), product developers are strongly encouraged to contact the Food and Drug Administration for product-specific considerations.  
AAMI, Association for the Advancement of Medical Instrumentation; ANSI, American National Standards Institute; ASTM, American Society for Testing and Materials; ISO, International Organization for Standardization; USP, United States Pharmacopoeia.

From: Considerations for tissue-engineered and regenerative medicine product development prior to clinical trials in the United States. Lee MH. et al. Tissue Eng Part B Rev. 2010 Feb;16(1):41-54



## 現在の主な自動培養装置 (1)

- 血球系、浮遊系細胞の培養を主目的とする、バック型細胞培養システム

- TERRA/旭化成
- メディネット/アステック
- ニプロ
- 東洋製罐 等



## 現在の主な自動培養装置 (2)

- 接着系細胞の培養を閉鎖系バッグシステムで再現するシステム

- Millipore (USA) Clinimax
- ATMI (USA) Integrity xpansion
- テルモ BCS
- カネカ
- 東京エレクトロン等



## 現在の主な自動培養装置 (3)

- 手作業の細胞培養を再現する自動培養装置
  - 川崎重工
  - TAP Biosystems(UK) CompactSelect
  - J-TEC KB-4000 etc



川崎重工



いずれもガイドライン改定において提案されている「自動培養加工装置」の範疇に属すると考える。

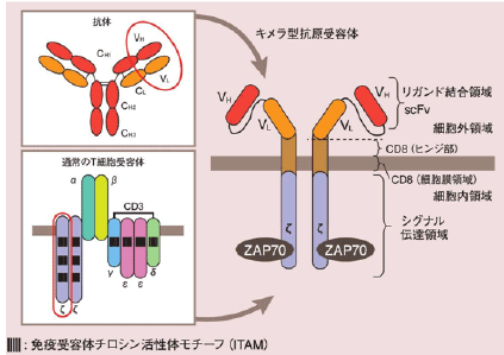
## 現在の自動培養加工装置に対する課題

- 培養スケールの課題
  - 自動培養装置は、手作業では実行し得ないスケールでの培養が要求される可能性が高い。
    - この場合、手作業の再現＝要求性能の再現、とは限らない可能性がある。
    - 要求性能のベリフィケーションに培養スケールの概念の導入が必要な可能性がある。



## 多様な免疫細胞療法

### ・CAR-T細胞療法



From HP: メディネット

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

Shannon L. Maude, M.D., Ph.D., Noelle Frey, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D., Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David M. Barrett, M.D., Ph.D., Nancy J. Bunin, M.D., Anne Chew, Ph.D., Vanessa E. Gonzalez, M.B.A., Zhaohui Zheng, M.S., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahle, Ph.D., Jan J. Melenhorst, Ph.D., Susan R. Rhee, M.D., Angela Shen, M.D., David T. Teachey, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D., David L. Porter, M.D., and Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

**BACKGROUND:** Relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) is difficult to treat despite the availability of aggressive therapies. Chimeric antigen receptor-modified T cells targeting CD19 may overcome many limitations of conventional therapies and induce remission in patients with refractory disease.

**METHODS:** We infused autologous T cells transduced with a CD19-directed chimeric antigen receptor (CTL019) lentiviral vector in patients with relapsed or refractory ALL at doses of  $0.76 \times 10^6$  to  $20.6 \times 10^6$  CTL019 cells per kilogram of body weight. Patients were monitored for a response, toxic effects, and the expansion and persistence of circulating CTL019 T cells.

**RESULTS:** A total of 30 children and adults received CTL019. Complete remission was achieved in 27 patients (90%), including 2 patients with binetmonab-refractory disease and 15 who had undergone stem-cell transplantation. CTL019 cells proliferated in vivo and were detectable in the blood, bone marrow, and cerebrospinal fluid of patients who had a response. Sustained remission was achieved with a 6-month event-free survival rate of 67% (95% confidence interval [CI], 51 to 88) and an overall survival rate of 78% (95% CI, 65 to 95). At 6 months, the probability that a patient would have persistence of CTL019 was 58% (95% CI, 50 to 92) and the probability that a patient would have relapse-free B-cell aplasia was 73% (95% CI, 57 to 94). All the patients had the cytokine-release syndrome. Severe cytokine-release syndrome, which developed in 27% of the patients, was associated with a higher disease burden before infusion and was effectively treated with the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab.

**CONCLUSIONS:** Chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy against CD19 was effective in treating relapsed and refractory ALL. CTL019 was associated with a high remission rate, even among patients for whom stem-cell transplantation had failed, and durable remissions up to 24 months were observed. (Funded by Novartis and others; CART19 ClinicalTrials.gov numbers, NCT01626495 and NCT01029366.)

From the Division of Oncology, Children's Hospital of Philadelphia (S.L.M., R.A., D.M.B., P.A.S., S.R.F., D.T.T., S.A.G.), the Departments of Pediatrics (S.L.M., R.A., D.M.B., P.A.S., S.R.F., D.T.T., S.A.G.), Biostatistics and Epidemiology (P.A.S., S.A.G.), and Pathology and Laboratory Medicine (J.M., B.L., C.H., S.A.G.), the Division of Hematology-Oncology (N.F., D.L.P.), and Abramson Cancer Center (N.F., A.C., V.E.G., Z.Z., S.F.L., Y.D.M., J.M., B.L., C.H., D.L.P., S.A.G.), Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania — all in Philadelphia, and Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, N.J. (S.J.). Address reprint requests to Dr. Maude at the Division of Oncology, Children's Hospital of Philadelphia, 3006 Colten Pavilion Research Bldg, 3501 Civic Center Blvd., Philadelphia, PA 19104, or shmaude@chop.edu.  
Dr. Maude and Frey contributed equally to this article.  
N Engl J Med 2014;371:1207-17.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1407222  
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

N ENGL J MED 371:1207-17

1507

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org by WILLIAM GERBER on November 5, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## 自動培養加工装置への要求項目

項目	内容
細胞種特性	接着培養、浮遊培養 MSC, ESC, iPSC, 分化細胞
最終ユーザー	同種、自家 バッチ培養、多株同時並行
培養スケール	MCBレベル( $\sim 10^8$ )、WCBレベル( $\sim 10^{10}$ )、 最終製品レベル( $\sim 10^{16}$ )
出荷形態	凍結細胞、細胞シート等
工程内検査	サンプリング、細胞観察、マーカー検出等



## 現在の自動培養加工装置に対する課題

### • サンプルング、凍結保存の課題

- 培養スケールにかかわらず、工程の分割、分割点での凍結保存が必要になる可能性が高い。
  - 効率の良い凍結、解凍システムは現時点では、自動化が行われていない。
  - 全工程を「自動細胞培養装置」としてカテゴリライズするのは困難な可能性がある。



## 凍結保存における課題

### 凍結装置

1. サンプルの出し入れなく検体抽出機能
2. CPF内設置可能な液体窒素を用いないプログラムフリーザー
3. 大量検体の保存

### 凍結チューブ とバッグ

1. 液体窒素の混入のない細胞チューブの開発
2. 凍結開始温度の制御を可能とする容器
3. 大量培養・分化細胞の保存バッグの開発

### 凍結保護剤

1. DMSOの代替保護剤の開発
2. 凍結保護剤の細胞添加・除去の自動化
3. ガラス化法の浮遊細胞への適用と自動化

## ガイドライン改定への要望（1）

自動培養加工装置のガイドライン改訂に当たり、ユーザー側からは以下の要素が考慮していただければと考える。

- 今後、様々な細胞が再生医療に使われてくる。
  - 需要が見込まれる細胞を想定したガイドラインが必要。
- 移植細胞・組織like細胞塊は採取から凍結保存まで多くのプロセスを経てつくられる。
  - 各工程の連携がスムーズに行われることを想定したガイドライン。
- 実際に必要となる細胞数を想定した培養スケールアップ対策。
  - 培養スケールに応じたベリフィケーションの検討。

## ガイドライン改定への要望（2）

個々の機器に関しては：

- Low-touch：人の介入が出来るだけ少ない
- Functionally closed, sterile：クローズドシステムであり無菌性を心配しなくてよい
- Single use：細胞の接触するパーツはシングルユーズである
- High recovery (>90%) of viable cells：細胞機能は別として、生細胞数の回収率が90%以上であること
- Low inter- and intra-operator variability：作業者において、また作業者間において操作に差が生じないこと
- Low capital cost：低価格であること
- Flexible (multiple cell types, processes)：複数の細胞タイプやプロセッシングに対応しうること
- cGMP-ready：GMPに対応していること

この報告書は、平成26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26年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業  
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

再生医療

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事業実務委員会

TEL/FAX : 029-861-7840

E-Mail : [human-ws-ml@aist.go.jp](mailto:human-ws-ml@aist.go.jp)