

再生医療等製品の工程設計と無菌製造法の考え方



医療機器

レギュラトリーサイエンス研究会

第23回研究会

2021年12月21日

水谷 学

大阪大学

大学院工学研究科



附属フューチャーイノベーションセンター

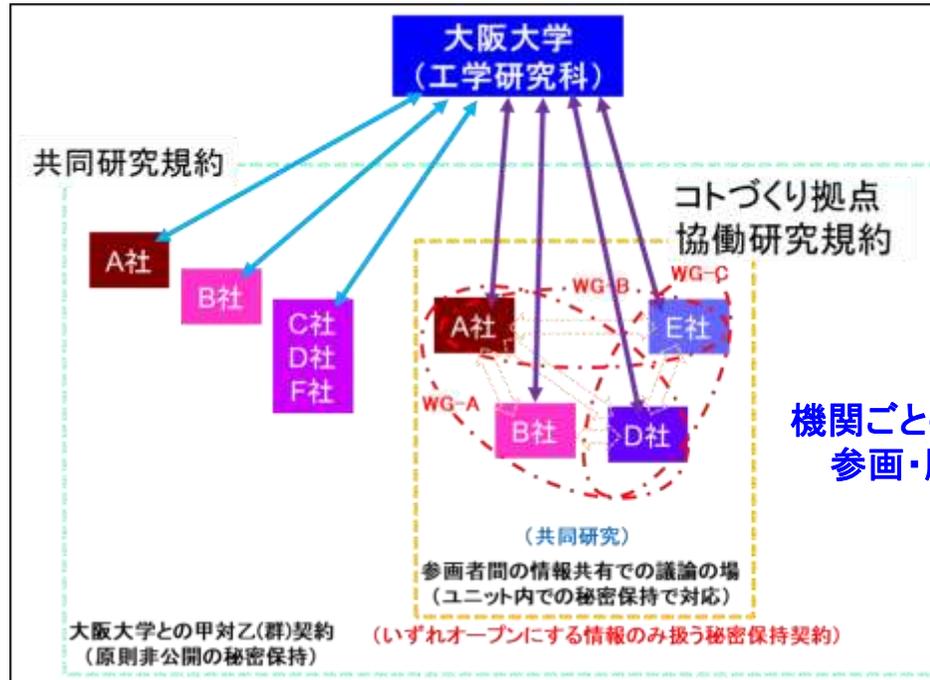
テクノアリーナ領域 紀ノ岡 細胞製造コトづくり拠点



細胞製造コトづくり共同研究・細胞製造コトづくり講座

細胞製造コトづくり共同研究:

生きた細胞を製品とする新産業に必要な標準化活動や規制対応の考え方を構築するため、複数の機関が協働して活動する枠組み。共通の課題を有する機関をまとめ、ワーキンググループを構成し課題解決に向けて議論を行う。



機関ごとのタイミングで
参画・脱退が可能

参画条件

- ・解決したい課題がある
- ・細胞製造コトづくり拠点規約 同意
- ・課題名公表同意
- ・機関名公表同意
- ・参画費用(WGのみ) 40万円/年

課題をご相談ください

細胞製造コトづくり講座:

細胞製造に関連する多種多様な企業から、本分野3年目くらいの技術者が20~30名ほど集まり、細胞品質設計、工程設計、無菌環境など多岐にわたる課題を設定、受講者が考察・報告を行い、全員で考え方を議論、センスを育む「学びの場」。

(例)「細胞製造設計講座」 第4期 講座スケジュール 参画条件

実施日	分類	テーマ	
第1回	概要	実施説明(水谷)	趣旨説明(紀ノ岡)
第2回		細胞製造性(紀ノ岡)	
第3回	無菌設計	構造設備	衛生管理
第4回	外工程	アウトライン説明(製品形態)	原料細胞・組織
第5回		製品保存・輸送	コールドチェーン
第6回	工程設計	アウトライン説明(製品開発)	製品設計の考え方
第7回		原料等・工程資材	調達(契約・購買・中間調製品)管理
第8回	(製品設計)	操作・動作	機械化・自動化
第9回		上流工程	下流工程
第10回	運用設計	アウトライン説明(生産活動)	製造計画・構造設備設計
第11回		バリデーション	ベリフィケーション
第12回	(製造設計)	無菌操作環境設計	筐体(開放・閉止・アイソレートシステム)
第13回		クリーニングバリデーション	無菌性保証・PST等
第14回	特別回 (詳細未定)	細胞凍結	製造コスト
第15回		資材迅速導入	微生物迅速試験法
第16回		国際標準化	リクエスト等

- ・細胞製造コトづくり拠点規約 同意
- ・1機関1名
- ・指定テーマの調査・発表実施
- ・参画費用 50万円/年
(実績)
- 第1期講座(2016年 4月 - 2017年 9月)
- 第2期講座(2017年10月 - 2019年 3月)
- 第3期講座(2019年 4月 - 2020年 9月)
- 第4期講座(2020年10月 - 2022年 3月)
- 「細胞製造設計講座」
- 第5期講座(2022年4月開講予定)

- 「細胞培養設計講座」
- 第1期講座(2022年4月開講予定)

参画者募集中



本日のお話し

1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方
2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法
3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について
4. 細胞加工製品製造の社会実装について

1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方

細胞加工製品

平成26年7月30日付け
政令第269号

再生医療等製品のうち
人又は動物の細胞に
培養等の加工を施したもの



最終製品： 生きた細胞あるいは培養組織

原料： 生きた細胞

- ・ 体細胞加工製品／体性幹細胞加工製品（**プライマリ**）
- ・ 人工多能性幹細胞加工製品／胚性幹細胞加工製品（**株化**）

＜細胞治療＞ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの

- ・ 細胞あるいは細胞分泌物の機能で疾病を治療・予防
- ・ シングルセルでの投与を想定

→ 多くは汎用の医療技術（点滴・注入）での投与が採用されている

＜再生医療＞ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの

- ・ 投与した細胞あるいはその分泌物の機能で**患者の治癒力を増大**させ機能を回復
- ・ または、投与した細胞（幹細胞）あるいは組織を継続的に生着させることで機能を回復

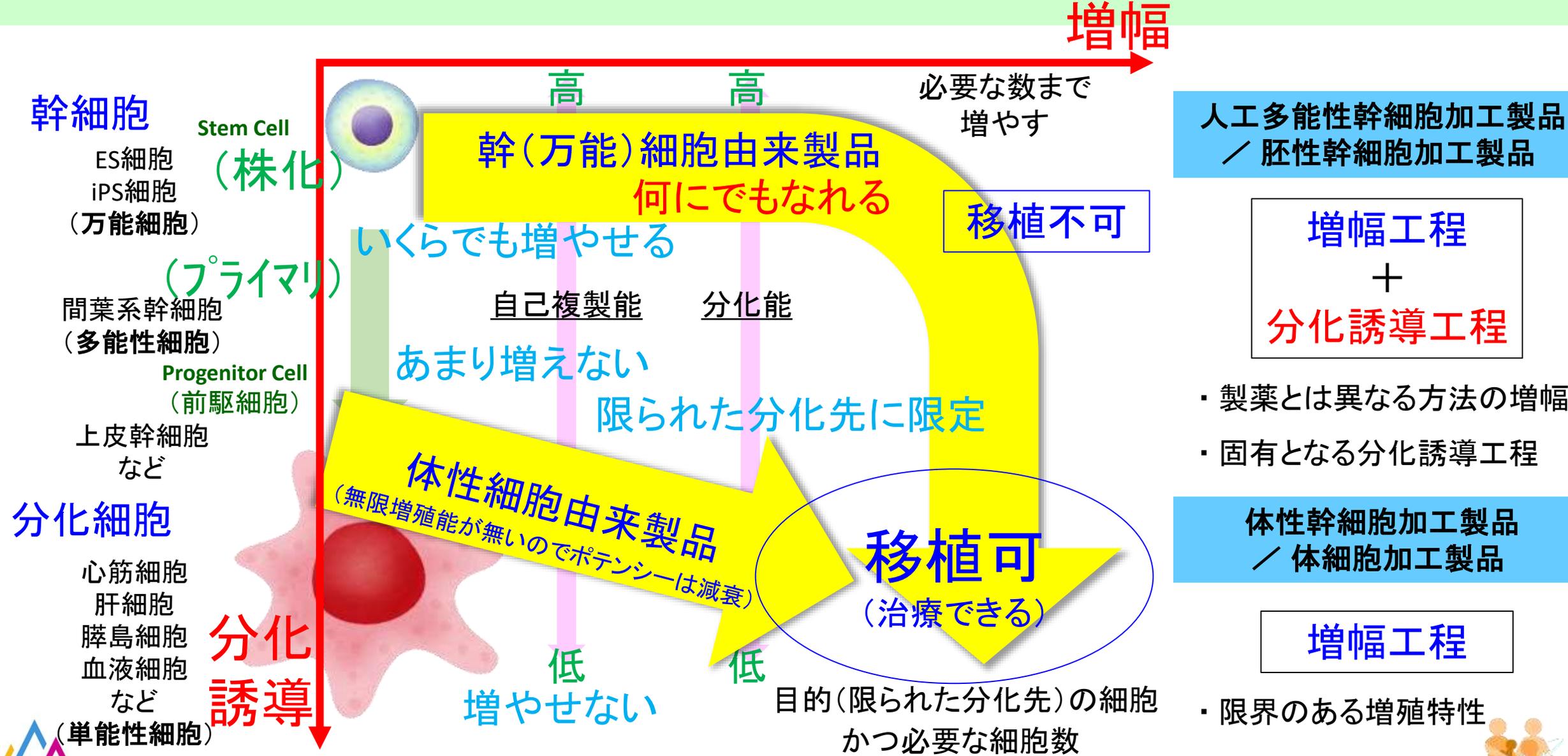
→ 治療対象と製品形態によるが、多くは局所的な投与が前提となる

→ 培養組織の投与では、外科的な手法（移植）が要求される

→ 機能を有する培養組織を生体外で作製する技術が要求される

適用疾患や原料細胞により
製造方法、製品形態が多様

1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方



人工多能性幹細胞加工製品
／ 胚性幹細胞加工製品

増幅工程
+
分化誘導工程

- ・ 製薬とは異なる方法の増幅
- ・ 固有となる分化誘導工程

体性幹細胞加工製品
／ 体細胞加工製品

増幅工程

- ・ 限界のある増殖特性

遺伝子導入等を含む培養が主なプロセス

1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方

《特徴》 最終製品： 生きた細胞あるいは培養組織

最終滅菌法が適用できない

- ・ 無菌操作法（無菌操作）が要求される



無菌医薬品製造と近似の手順構築

参考：「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」
(令和元年年11月28日付け事務連絡)

課題 原料の無菌性が保証できない場合
(ケースバイケースでの対応が要求される)



最終製品（細胞）の同定ができない

- ・ 品質規格に原料や手順等が含まれる



最終製品から原料等や手順が適切か判断できない

故障解析が困難！！

製品のバリデーションや一変が煩雑

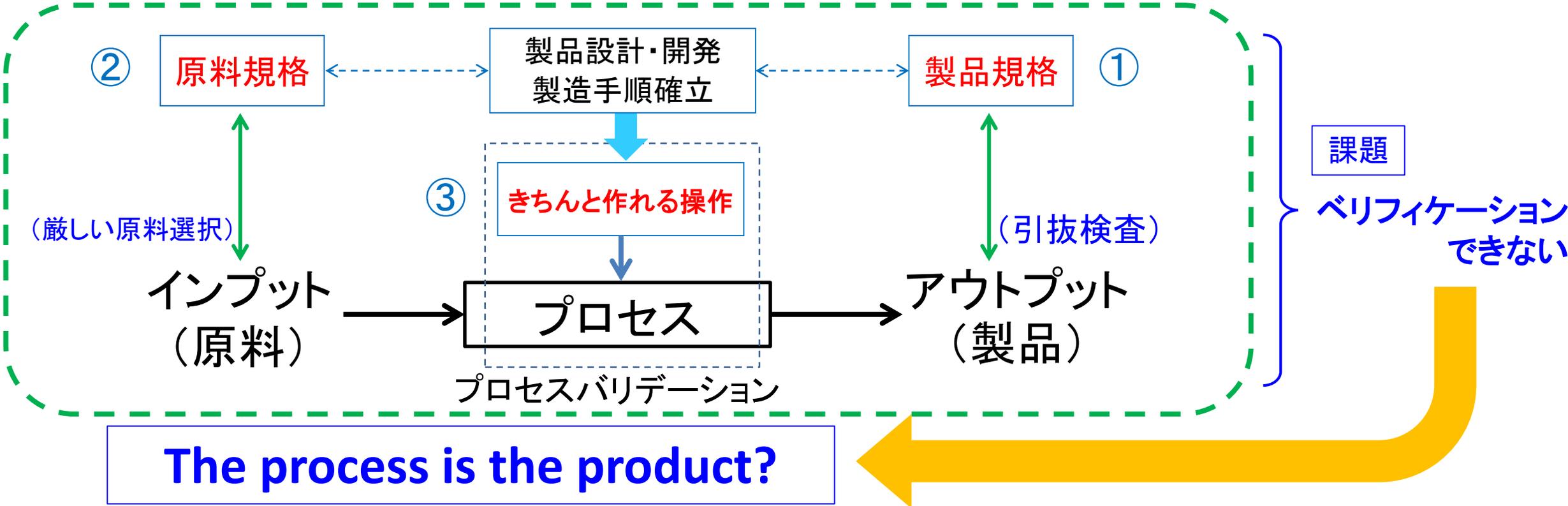
ジェネリックが成立しない？



1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方

《最終製品（細胞）の同定ができない》

同じものを作るシステム (品質マネジメントシステム(QMS)=ISO9000シリーズ)



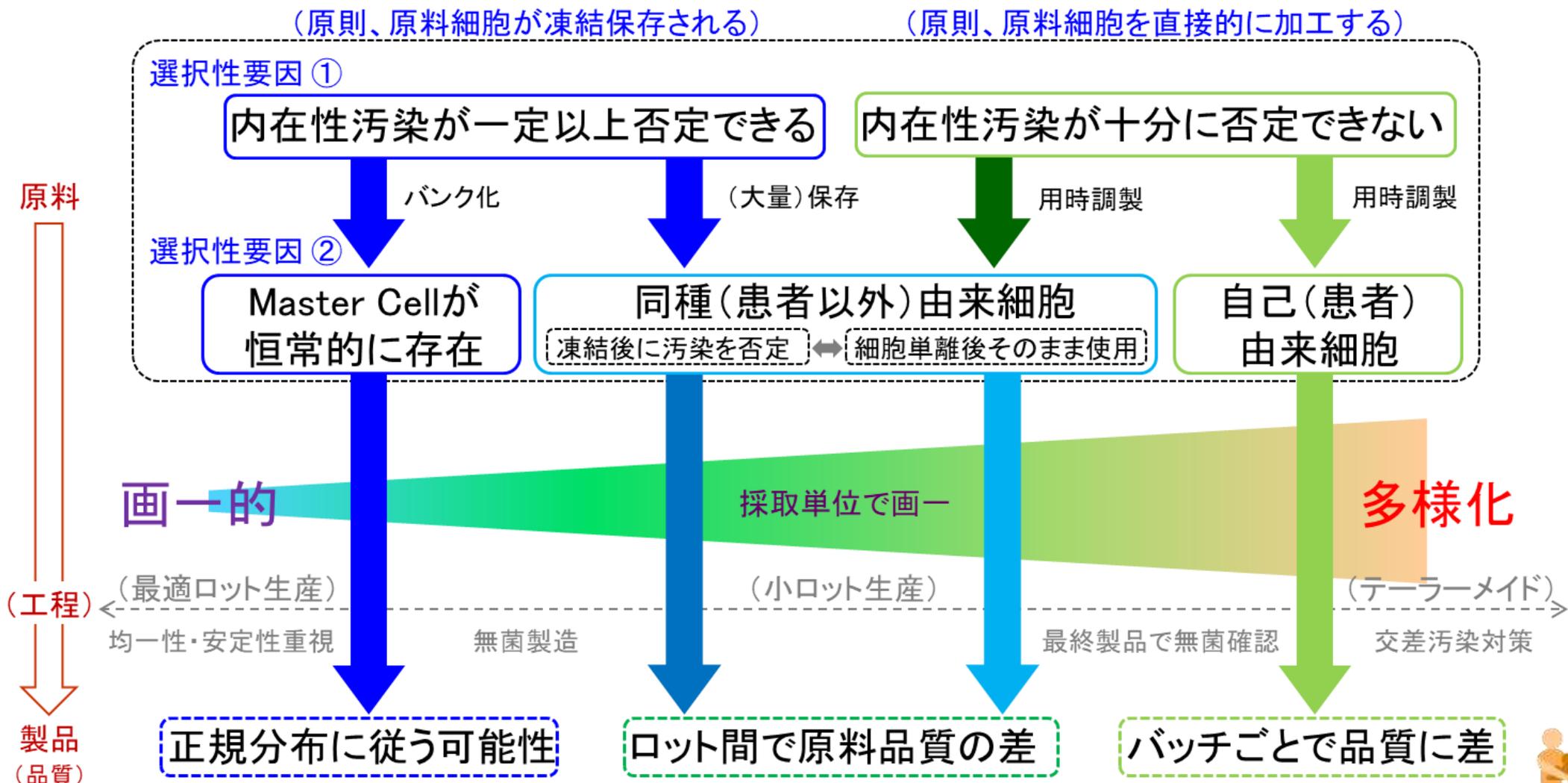
The process is the product?

(原材料や製造手順が変わると治験をやり直す必要が生じる可能性)

- ・ 重要品質特性(CQA)の明確化が困難 → バリデーションが煩雑
- ・ 製造方法とデザインスペースが予め固定 → 一変が困難

1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方

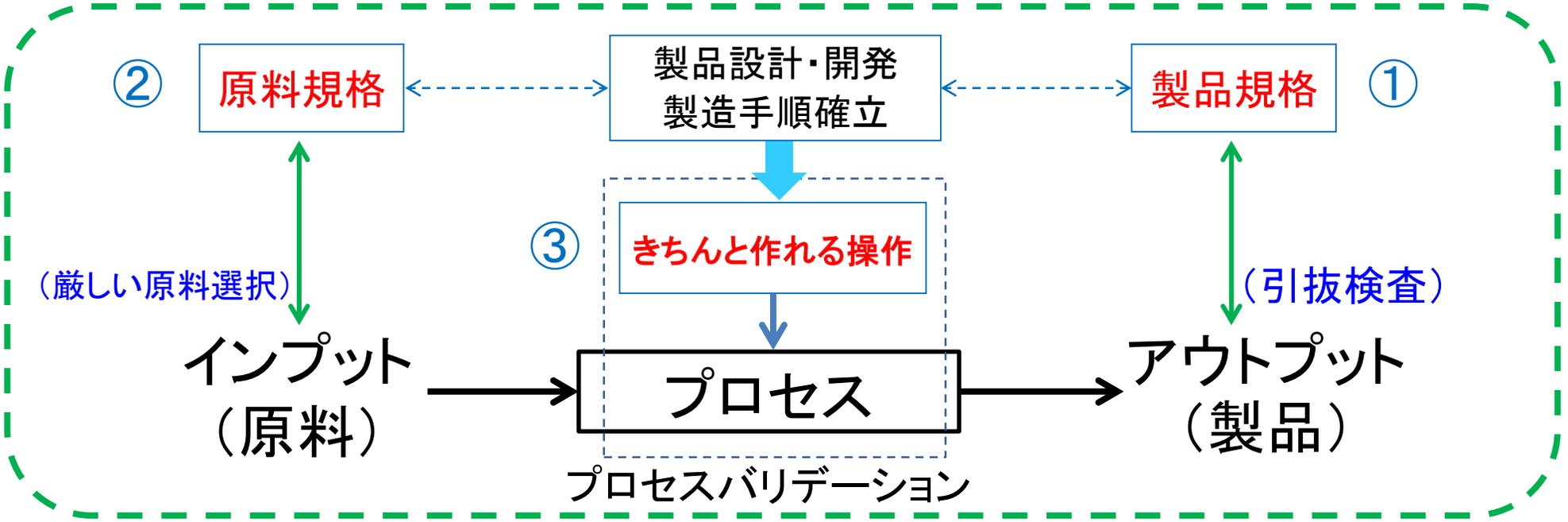
《もう1つの特徴》 原料： 生きた(ヒト)細胞



1. 生きた細胞を製品とする細胞加工製品を製造するための考え方

《まとめ》 細胞加工製品

同じものを作るシステム (品質マネジメントシステム(QMS)=ISO9000シリーズ)



内在性汚染の有無

原料品質のばらつき



最終滅菌できない

最終評価できない

安全性
と
有効性

- ・ 無菌製品 (Sterile相当) を製造できる
- ・ 妥当性 (バリデーション) が評価できる

工程管理と品質管理が必要

2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《最終製品の滅菌ができない》 ↔ 無菌性は最も重要な安全性要件

全工程

GCTPIにおける無菌製造を行う操作方法の分類

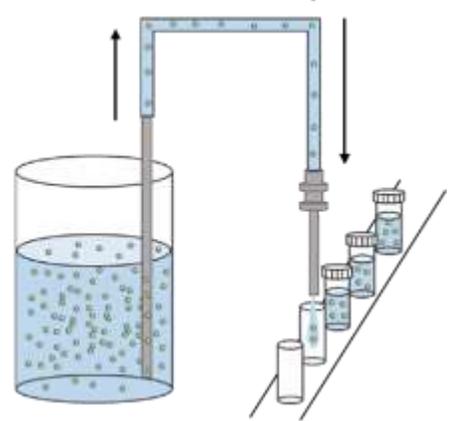
方法	導入物 (内容物)	導入作業 (介入)	環境 (非作業時)	環境 (作業時)
無菌操作	無菌保証できる	外装表面無菌化	グレードA	グレードA
無菌的操作	無菌保証できない	外装表面無菌化	グレードA	対象に応じて適切に管理

最終製品では Sterile相当が出荷条件

無菌化工程 (抗生剤等添加)

上流工程
無菌操作 + 無菌的操作

下流工程
必ず無菌操作



GCTPIにおける製品の無菌性確保に関する手順

	導入物	工程群 (前期)	工程群 (後期)	最終製品	備考
手順A	無菌保証できる	無菌操作	無菌操作	無菌	全工程無菌操作
手順B	無菌保証できない	無菌的操作	無菌操作	無菌	後期までに無菌確認
手順C	無菌保証できない	無菌的操作	無菌的操作	無菌	最終製品までに無菌確認

(ロットを形成)

(ロットを形成しない)

細胞懸濁液

リスクベースで
無菌包装

製薬と同様に最終製品あるいはその一步手前で無菌性を確保

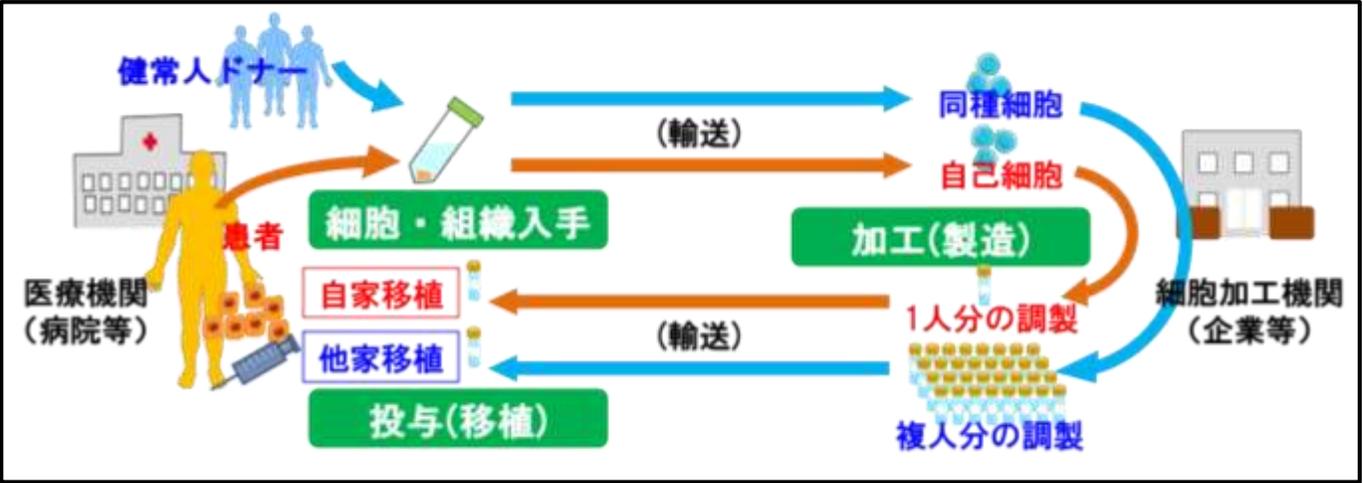
2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《参考》

最終製品の無菌性保証 = 無菌試験への適合

(前提)
ウイルス等の内在は
予め除外できること

自己由来細胞加工製品



同種由来細胞加工製品

必ずしも必要としない

ドナースクリーニング

利用の目的に応じ細菌，真菌，
ウイルス等の感染を否定

必ずしも必要としない

ウィンドウピリオド

ウィンドウピリオドを勘案した
検査又は管理

必ずしも必要としない

(必要に応じてHBV, HCV, HIVなど)

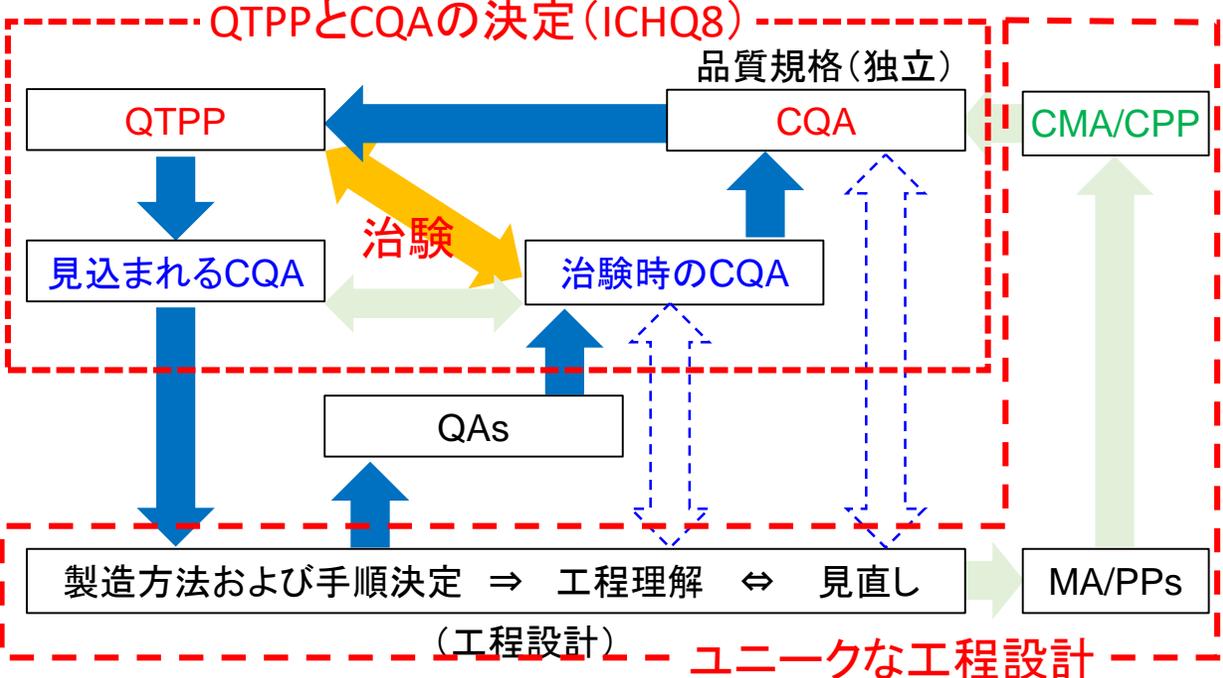
ウイルスクリアランス

HBV, HCV, HIV, HTLV, パルボウイルスB19を
否定, また, 必要に応じてサイトメガロウイルス,
EBウイルス, ウエストナイルウイルスなどを否定

2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《なぜバリデーションが煩雑？》

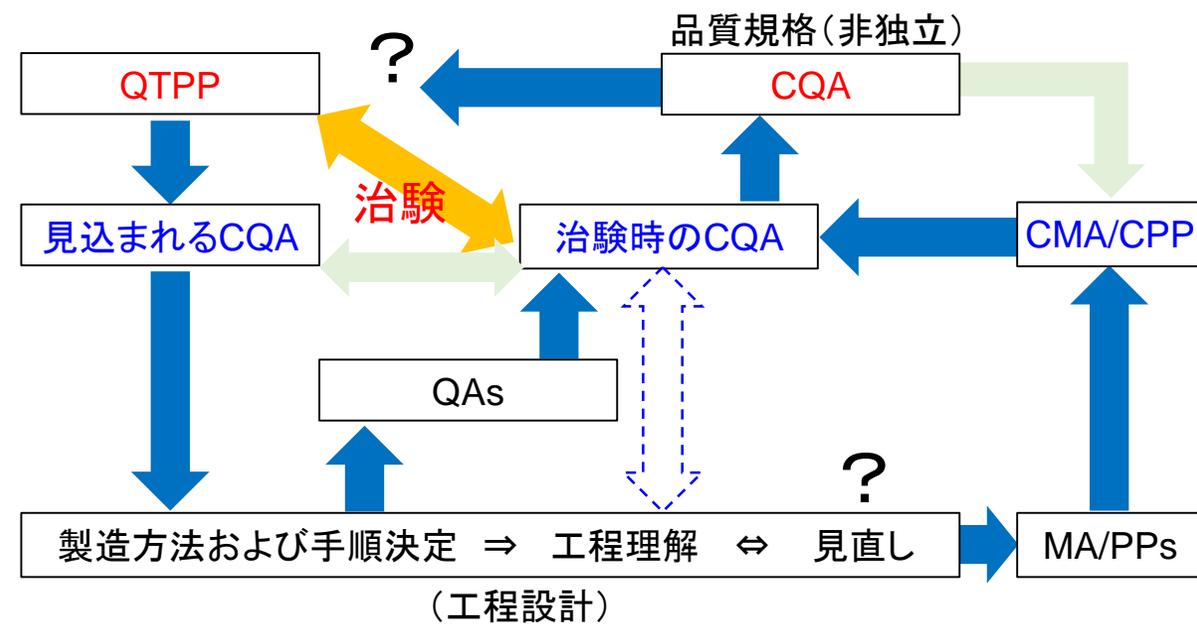
● 製剤での考え方



CQAの決定と製造方法(手順)は別に決める

- QTPP: 目標製品品質プロファイル
- CQA: 重要品質特性(製品品質)
- CMA: 重要物質特性(原料品質)
- CPP: 重要工程パラメータ(工程品質)

● 細胞加工製品での考え方

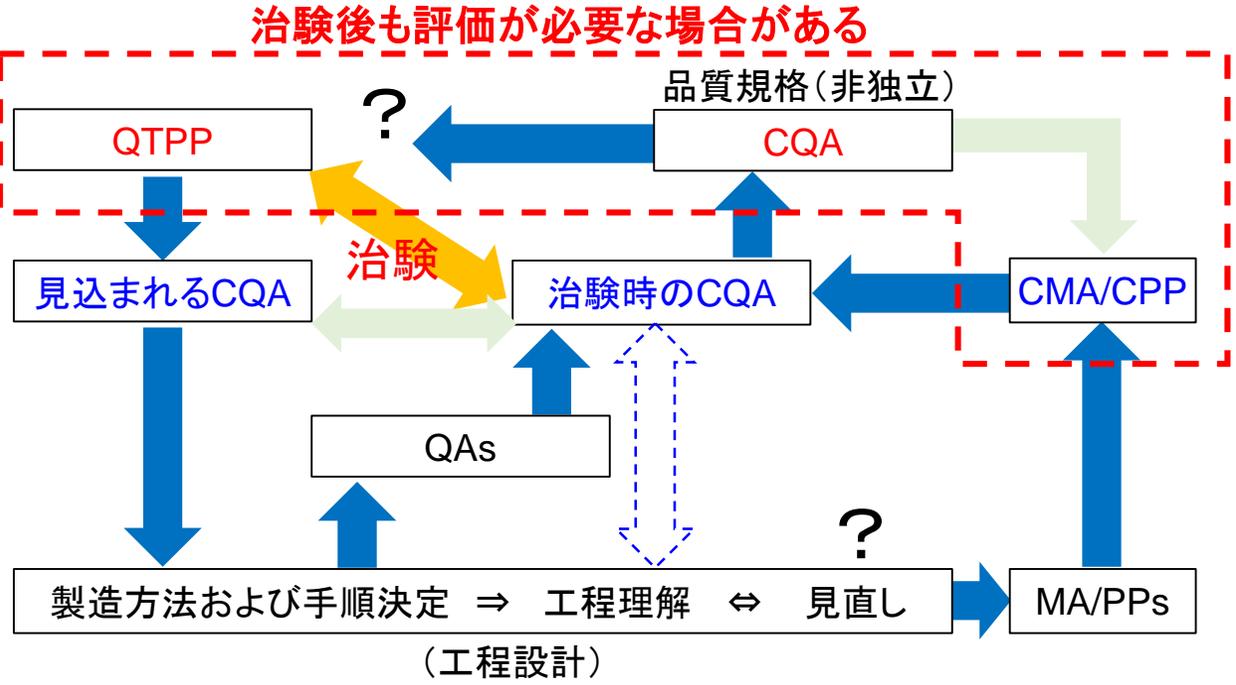


何が本当のCQAかがなかなかわからない

治験時のCQAが、原料等や工程パラメータが変わっても有効性の指標となるのか不明

2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《なぜバリデーションが煩雑？》



- QTPP: 目標製品品質プロファイル
- CQA: 重要品質特性(製品品質)
- CMA: 重要物質特性(原料品質)
- CPP: 重要工程パラメータ(工程品質)

ベリフィケーション (GCTP省令第14条)

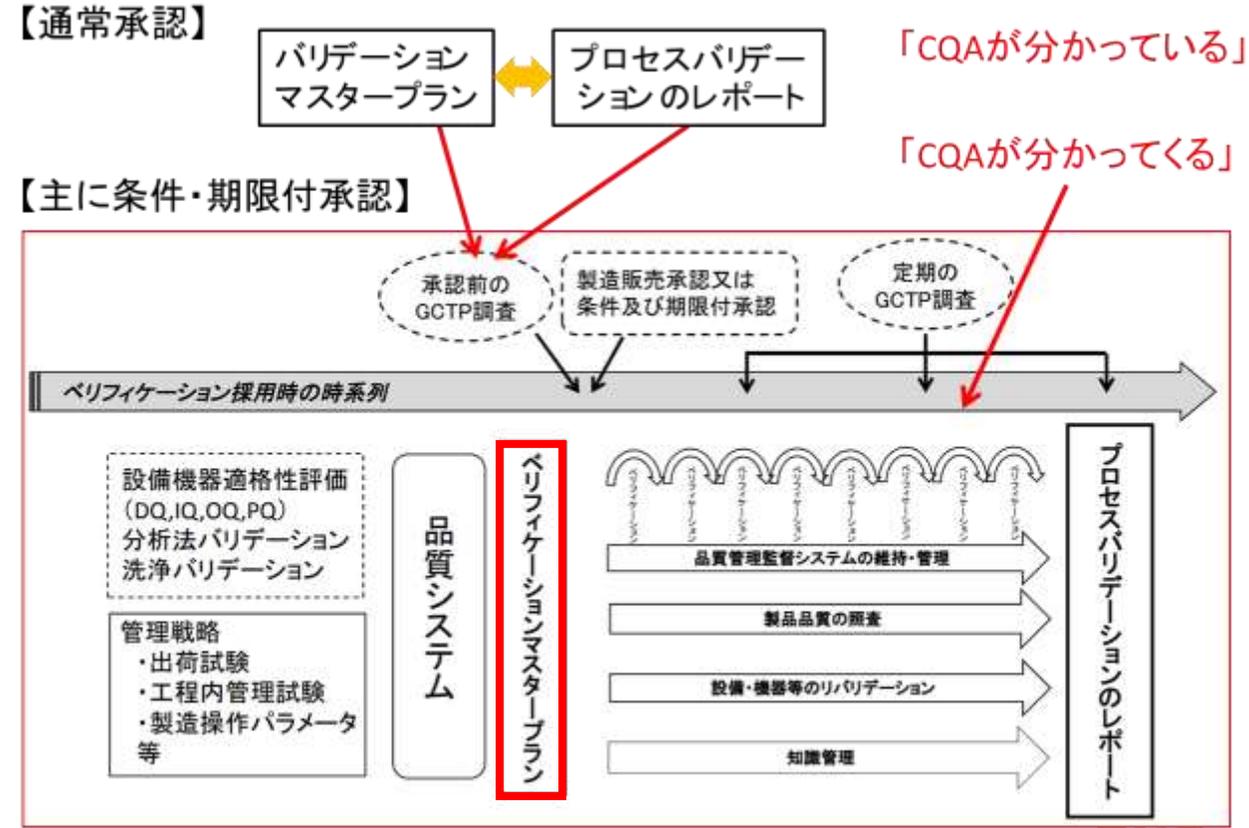
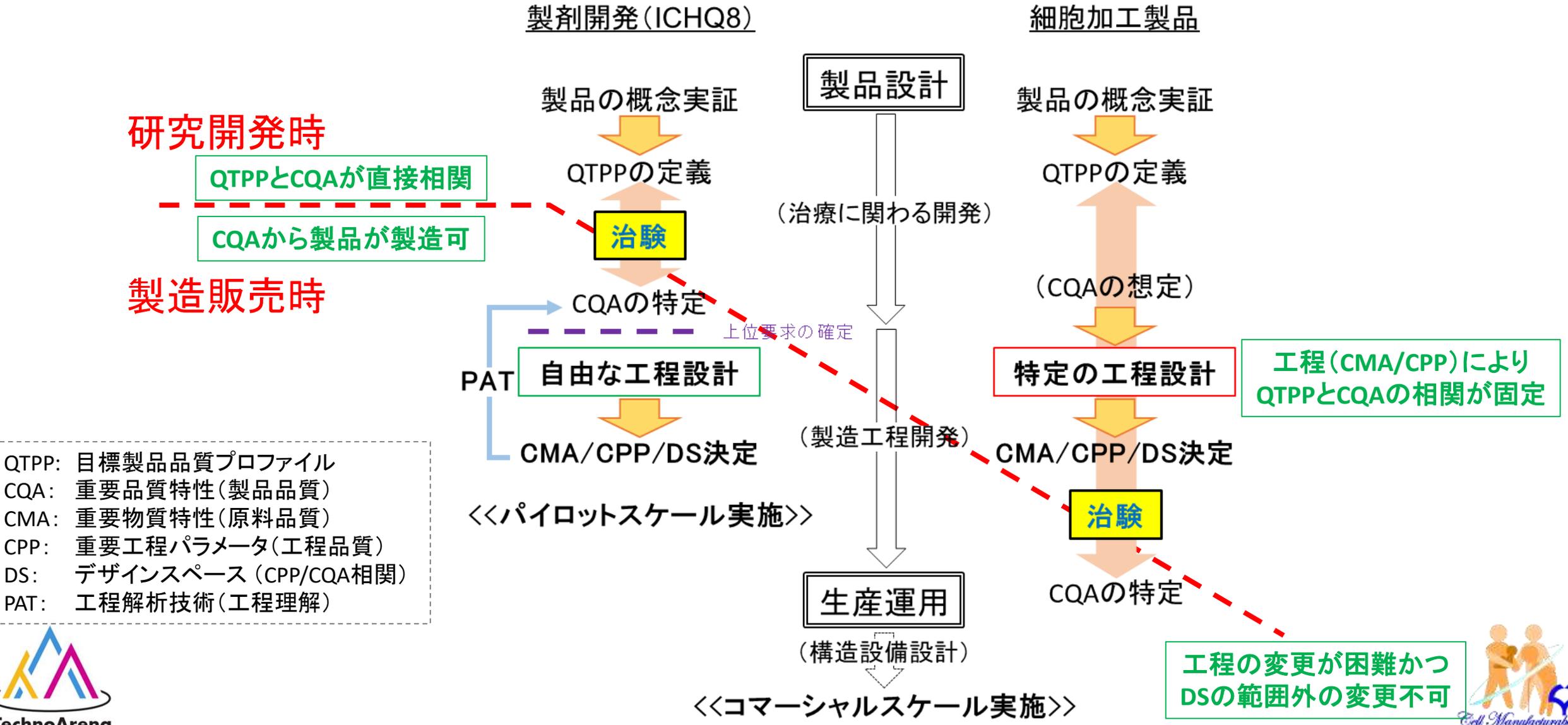


図: 平成27年7月28日付け薬食監麻発0728第4号。再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)

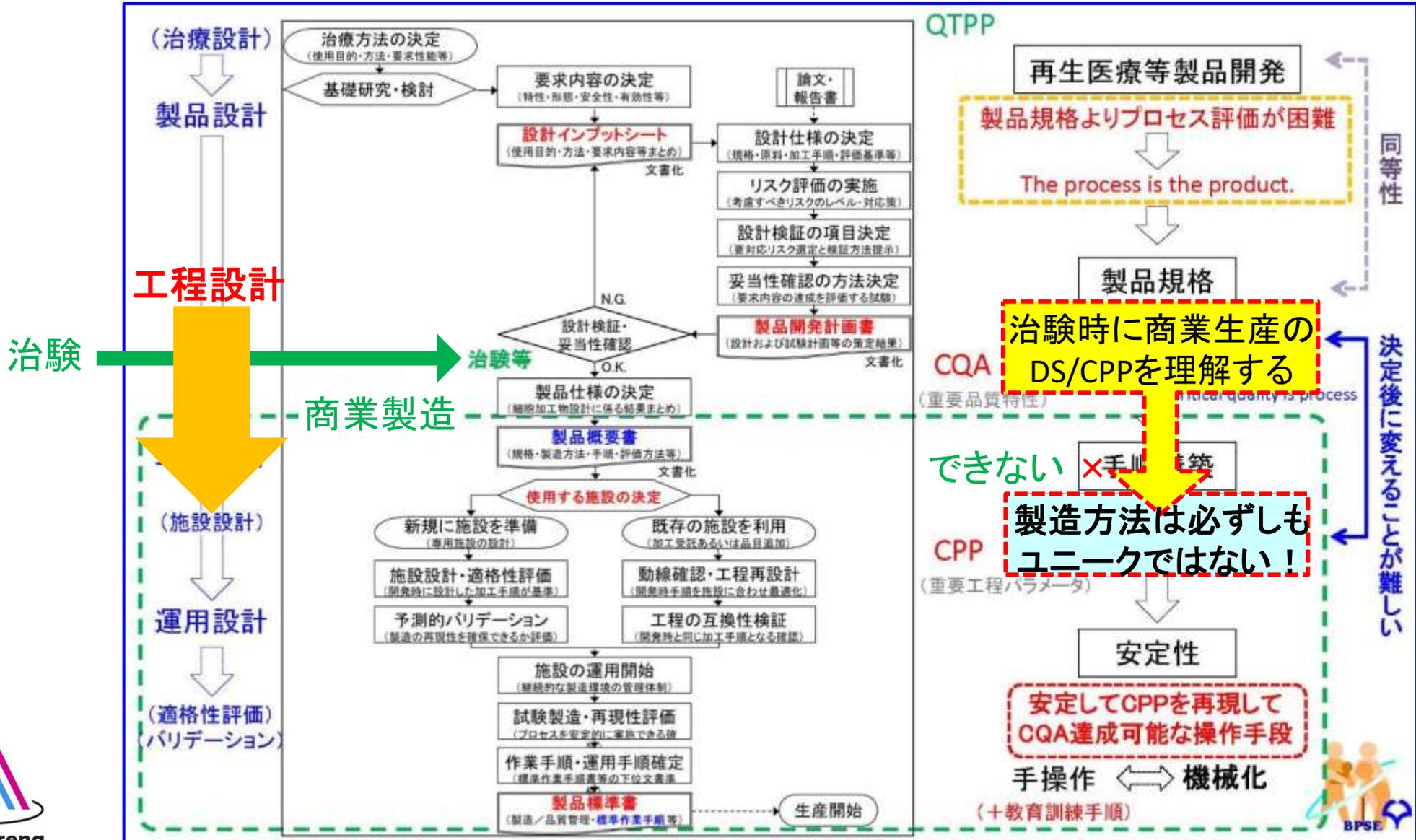
2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《なぜ工程変更(一変)が困難?》



2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《まとめ》



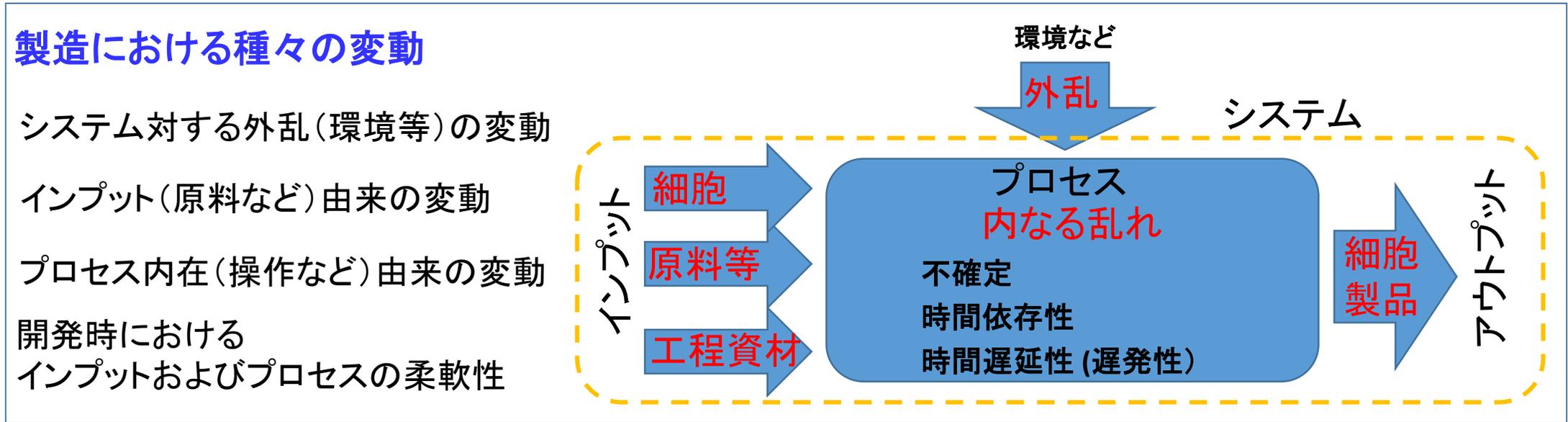
《ポイント》

固有の
工程設計の
考え方を
理解する

2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

《細胞製造性 (Cell Manufacturability)》 もう一つの特徴

生きた細胞は系(製造システム)の中で勝手に乱れる → 内なる乱れ



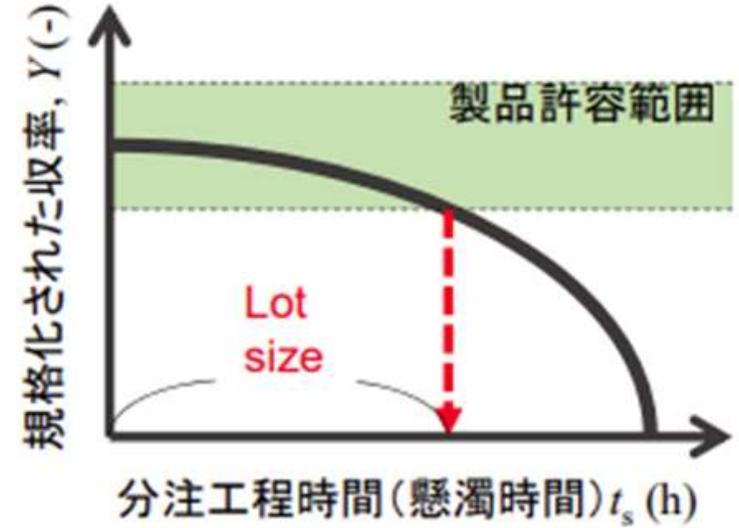
生きた細胞を原料とし、最終製品とする再生医療では、プロセスの内なる乱れを考慮し

スケールアップにおけるロットサイズの決定、機械化(自動化)に伴う工程変更等において

細胞の「時間依存性」および「遅発性」を考慮した互換性確認が必要

2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

例) 細胞製造性によるロットサイズの設定 (下流工程)



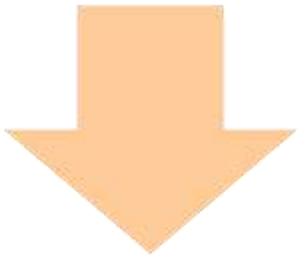
生きた細胞を扱う上では、必ずしも製品が同じ(均一)にはならない

$$\frac{\text{1本当りの懸濁液量}}{\text{射出速度}} \times \text{バイアル本数} = \text{製造(バッチ)スケール} \leq \text{細胞の活性維持可能時間}$$

線速度により細胞が受けるダメージリスク

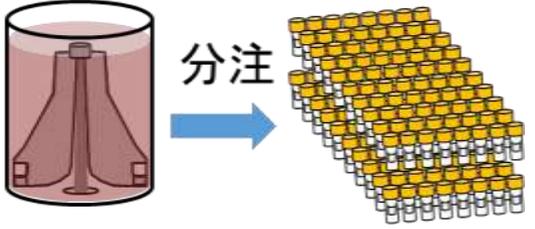
時間差により細胞の質が変化するリスク

保存液との混合により細胞が影響を受けない時間範囲にて設定可能



(治験時DS)

2時間までなら



(商業生産時)

2時間まで

2. 治験前から開始する細胞加工製品の工程設計と無菌製造法

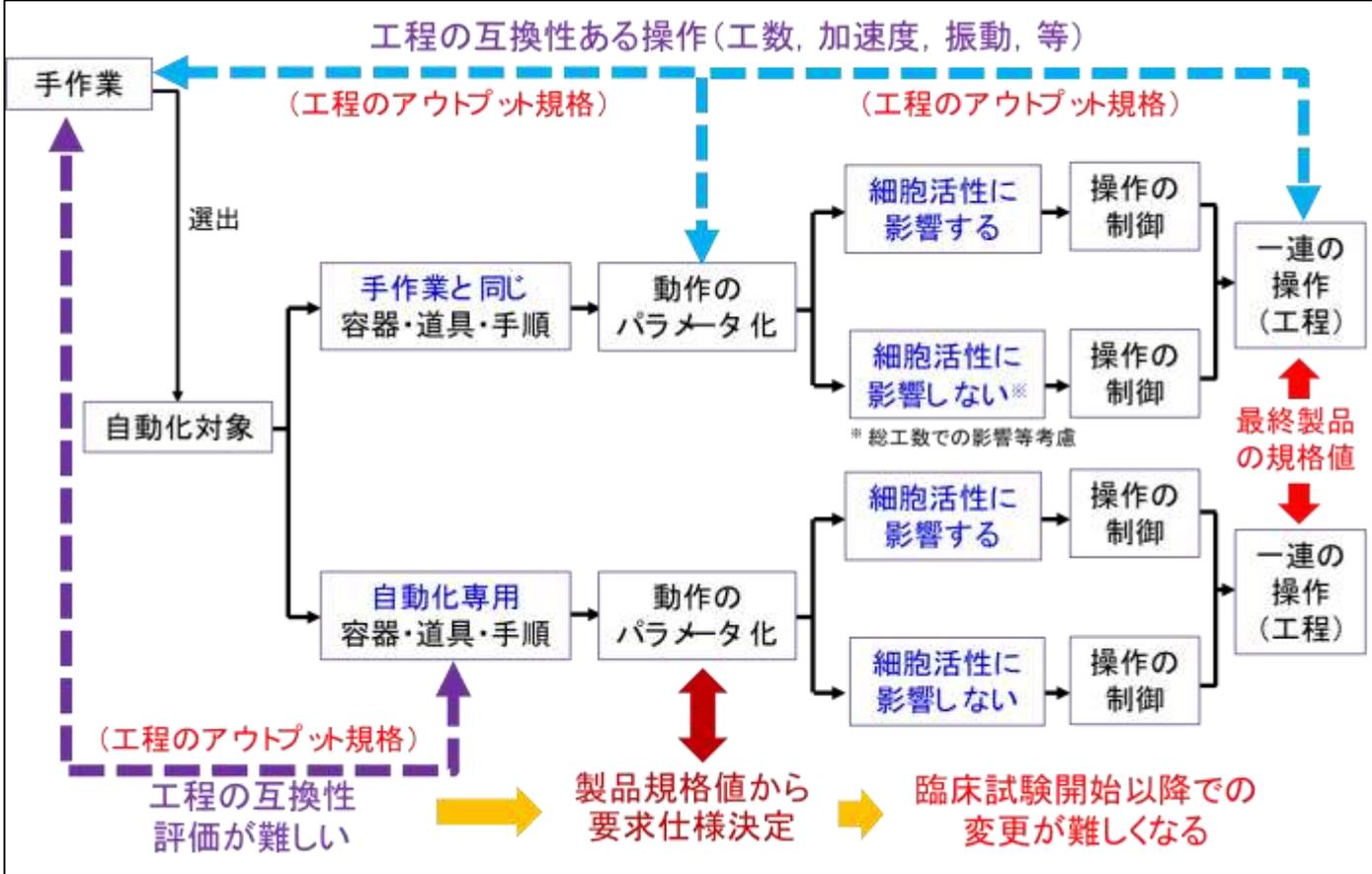
例) 細胞製造における互換性 (工程の機械化, スケールアップ)



AMED製造システム試作機 / 大阪大学吹田キャンパス

手作業からの大幅な手順変更が難しい場合
腕型のロボットは都合が良い?

軸数少ない装置
パラメータ化しやすい



手作業を機械化する互換性に関する考え方の一例

単位工程

終了時に, 管理項目で 評価できる 一連の操作

単位操作

パラメータ群で規定できる 一連の動作

単位動作

パラメータで規定できる 一つの動き (1指令分)

「23 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2015 (手引き)」

経産省HP: http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html

工程の順変更に伴う以下の項目を評価する

1. 製造環境の変更に伴う操作手順変更による間接的な影響による事項

A) 施設変更等の環境変化により生じる影響

B) 設備・機器等のレイアウト変更による動線の変化による影響

C) 設備・機器等の変更による振動の発生や風量・風向の変化による影響

2. 実作業の操作手順変更による直接的な影響による事項

A) 工程自動化を含む操作手順の変更による個別の操作時間の増減による影響

B) 資材・試薬の自動操作による容器の移動速度や加速度変化、注液速度等の変化による影響

3. 細胞が直接触れる容器等の変更を含む直接的な影響による事項

A) 細胞加工に用いる容器等の変更による影響 (培養容器、閉鎖系培養容器、等)

B) 加工とみなさない処理に用いる容器等の変更による影響 (遠沈管、ピペット、刃物等)

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

令和元年11月29日付け厚生労働省事務連絡

主任研究者：櫻井信豪（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審議役）

再生医療等製品の無菌製造法に関する指針

「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」作成班

分担研究者：

紀ノ岡正博（国立大学法人大阪大学）

協力研究者：

池松 靖人（株式会社日立プラントサービス）

大岡 和広（セルジーン株式会社）

佐藤 陽治（国立医薬品食品衛生研究所）

鮫島 正（テルモ株式会社）

中村 奈央（大日本住友製薬株式会社）

三浦 巧（国立医薬品食品衛生研究所）

水谷 学（国立大学法人大阪大学）

宮武 佑樹（ムンディファーマ株式会社）

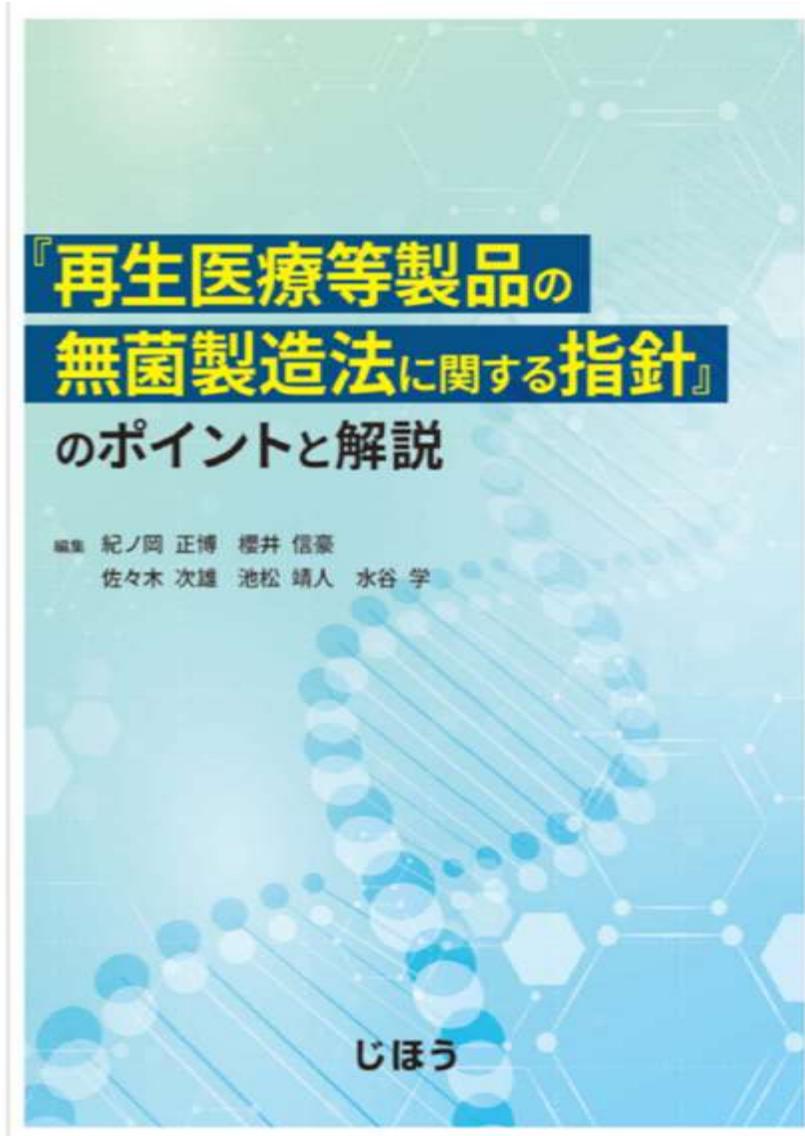
森 由紀夫（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）

（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医薬品品質管理部）

倉持憲路、鳴瀬諒子、植田真美、大森一二、近藤耕平、寶田哲仁、平山恵美子

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

参考書籍『再生医療等製品の無菌製造法に関する指針』のポイントと解説



編者

紀ノ岡 正博 大阪大学 大学院工学研究科 教授
櫻井 信豪 東京理科大学薬学部 教授
佐々木 次雄 大阪大学 大学院工学研究科 招へい教授
池松 靖人 大阪大学 大学院工学研究科 特任准教授
水谷 学 大阪大学 大学院工学研究科 特任講師

執筆者

水谷 学 大阪大学 第0～4章, A1～9, A11～12
小嶋 威 日揮株式会社 第5章
谷本 和仁 澁谷工業株式会社 第5章, 第8～9章
山本 宏 日本エアータック株式会社 第6章
中村 浩章 アース環境サービス株式会社 第7章, A10
中森 貴彦 ロート製薬株式会社 第10～12章
田中 節子 株式会社ビジョンケア 第10～12章
小池 哲央 ロート製薬株式会社 第11章
秋丸 仁朗 大日本住友製薬株式会社 第12章
松原 吉紀 旭化成株式会社 第12章
武智 浩一 富士フィルム和光純薬株式会社 第10章
福西 賢晃 住友ベークライト株式会社 第10章
池松 靖人 大阪大学 第10～14章
森 充生 協和キリン株式会社 第13章

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《基本方針》

目的：再生医療等製品の無菌性（安全性）に係る品質の確保

細胞製品の品質

ヒト細胞加工製品

非細胞製品の品質

プラスミドベクター製品等

or

+

無菌に関わる品質（共通）

無菌性保証（無菌操作法）

安全性に係るGxP要件

指針の焦点

製造方法（個別）

（近似？）



（固有課題が多い）

【無菌医薬品】原薬/容器/栓管理, CIP/SIP, 無菌充てん, ろ過滅菌, 凍結乾燥など

上流工程の議論が主流となる

（ケースバイケースを含む）

- ・ 無菌が担保できない原料の可能性
- ・ GCTP省令での「無菌操作」要求の考え方
- ・ 無菌操作環境構築および維持の考え方
- ・ 封じ込め（BSL2相当）要求の可能性
- ・ 無菌化工程（滅菌操作）を持ってない

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（無菌医薬品製造指針）とほぼ同じ考え方が採用できる

- 一般的な無菌操作法ではない（無菌的操作）
- 無菌的操作を考慮した製品の無菌性保証
- 無菌操作環境構築および維持の考え方
- 細胞源に依存した交叉汚染防止の考え方
- 全工程（上流）を通してのPSTの許容基準要求

無菌医薬品製造指針をベースとした、適切な無菌性保証の考え方を示す必要性



3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《章構成の考え方1》

無菌医薬品製造指針における各章の構成内容	文章案での記載	文章の改訂理由（修正方針）
1章 序論	新たに作成	再生医療等製品製造に合わせ変更
2章 用語の定義又は説明	修正・追記	新たに作成する文書に合わせ変更
3章 品質システム	削除 or 維持	GCTPの概念がシステム構築のため
4章 職員	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
5章 職員による汚染防止	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
6章 構造設備	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
7章 無菌医薬品に係る製品の作業所	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
8章 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
9章 原料並びに容器及び栓の管理	適宜書き換え	細胞製造に合わせ文章を修正
10章 無菌中間製品の保管及び輸送の管理	削除 or Appendix	採用できる想定が限定的なため
11章 環境モニタリング	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
12章 製造設備及びユーティリティの適格性評価	原則全文反映	GCTPの要求に合わせ文章を調整
13章 滅菌工程	削除 or Appendix	採用できる想定が限定的なため
14章 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)	削除 or Appendix	特記の優先度が低いと判断するため
15章 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)	削除 or Appendix	特記の優先度が低いと判断するため
16章 無菌充てん工程	削除 or Appendix	採用できる想定が限定的なため
17章 ろ過滅菌工程	削除 or Appendix	採用できる想定が限定的なため
18章 凍結乾燥工程	削除	要求される想定がないと判断
19章 アイソレータ／バリアシステム／ブローフィルシール	削除 or Appendix	特記の優先度が低いと判断するため
20章 プロセスシミュレーション	適宜書き換え	細胞製造に合わせ文章を修正
A1 細胞培養／発酵により製造する原薬	適宜書き換え	細胞を製品とする無菌操作に修正
A2 製薬用水	削除 or 維持	特記の優先度が低いと判断するため
A3 無菌医薬品製造所の防虫管理	原則全文反映	最新の考え方に合わせ文章を調整
A4 バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策	削除 or 維持	特記の優先度が低いと判断するため
A5 ケミカルハザード対策	削除	要求される想定がないと判断
A6 試験検査	削除 or 維持	採用できる想定が限定的なため

未成熟な細胞製造において
活用が限定的なものを削除



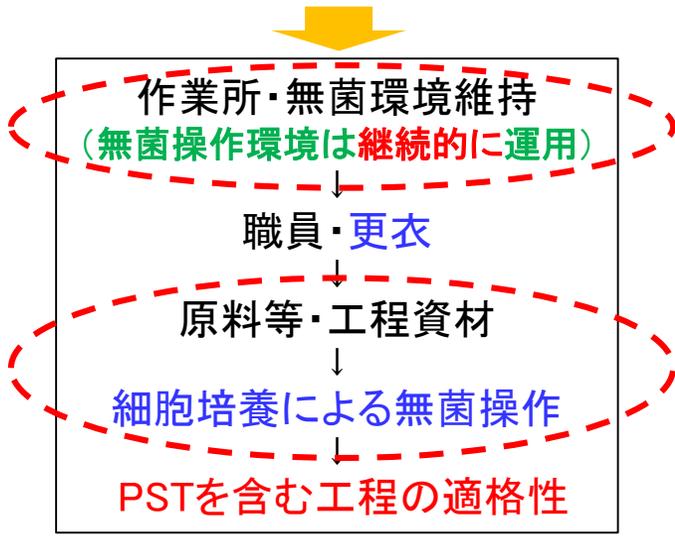
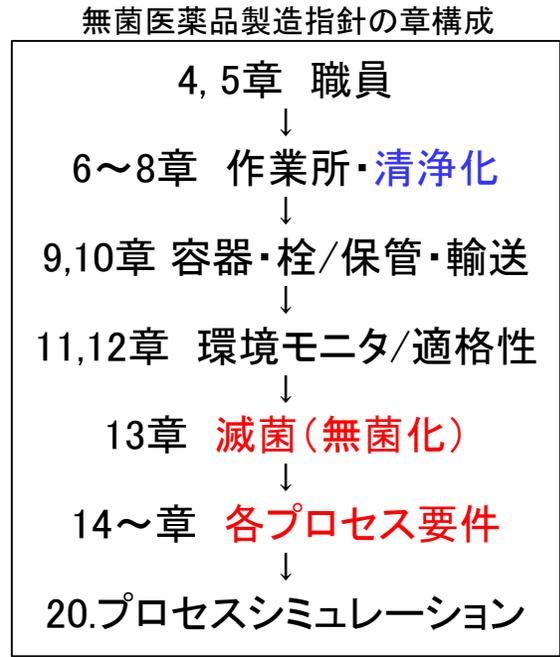
上流工程（細胞製造）に関わる
構造設備とその運用の考え方

作業所（構造設備）

- 1) 開放式（安全キャビネット）
- 2) アイソレータシステム

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《章構成の考え方2》



文章案における章構成と構成内容	
1章	序論
2章	用語の定義又は説明
3章	適用範囲
4章	要求事項
5章	製品の作業所
6章	製造設備及びユーティリティ
7章	作業所の衛生管理
8章	職員
9章	更衣
10章	原料等及び工程資材の管理
11章	無菌操作要件
12章	無菌操作工程の適格性確認
13章	微生物学的試験
14章	微生物迅速試験法
A1	有害生物管理

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《指針について留意すべき点・5～9章》

指針の記載：許容できる**最低限要求** → **必ずしも適切に運用できるとは限らない**

例)

- ・ 気流管理 → 必要に応じて差圧やバリア性能を適切に考慮
- ・ 開放式の筐体 → 直接介入による影響はリスクベースで個々に説明
- ・ アイソレータシステムの設置環境
(グレードD以上) → 導入などの運用を含め適切に妥当性を説明
- ・ 消毒または除染 → 消毒で除染相当の結果が得られるかはリスクベース

指針の下限要求のみで選択しても適切なマネジメントはできない

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《指針について留意すべき点・作業所／構造設備》

5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備の分類

無菌操作等区域を構成する構造設備の内、製品への汚染を直接的に防止する構造設備は、その外部へのバリア形態により、開放式とアイソレータシステムの構造設備に分類される。

5.3.1. 開放式

本指針における開放式とは外部に対して開放部がある構造設備の方式であり、具体的な構造設備としては一般的には**バイオハザード対策用キャビネット(安全キャビネット)**や工程中に開放するアクセス制限バリアシステム(RABS)等が該当する。

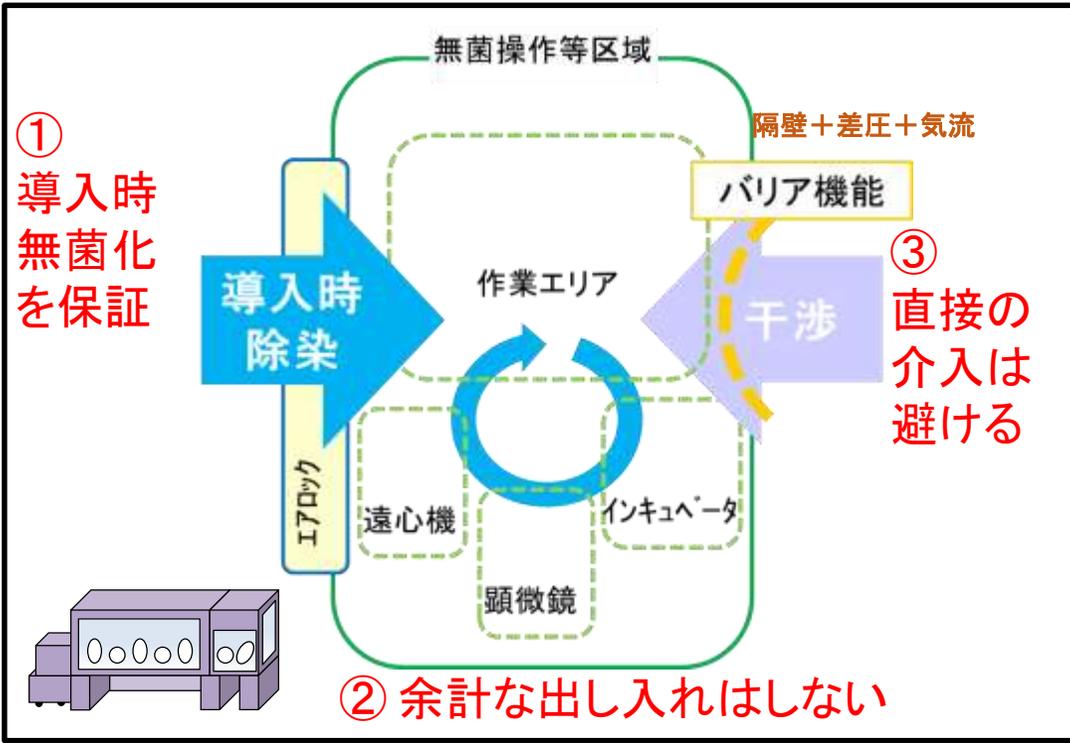
5.3.2. **アイソレータシステム**

本指針におけるアイソレータシステムとは、物品の導入手順を含む無菌操作時において、隣接する清浄度管理区域に対して開放部が無い無菌操作等区域を構成する構造設備の方式である。

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《細胞製造のマネジメントは多様》 基本方針に与える影響

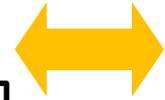
無菌操作法における最善の設計



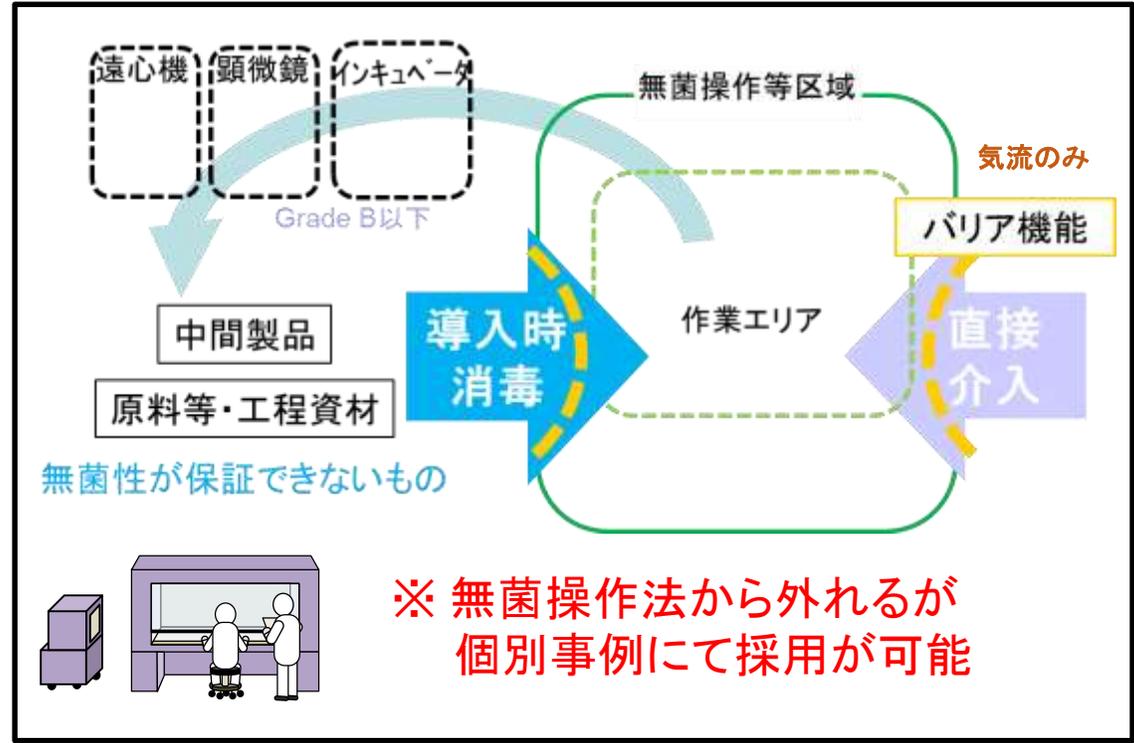
(例: ロットを形成する製品)

- ・ 製剤と同様の無菌操作
- ・ 従来通りの無菌性保証

【標準】



現状の細胞培養加工施設の典型例



(例: 自己細胞由来製品)

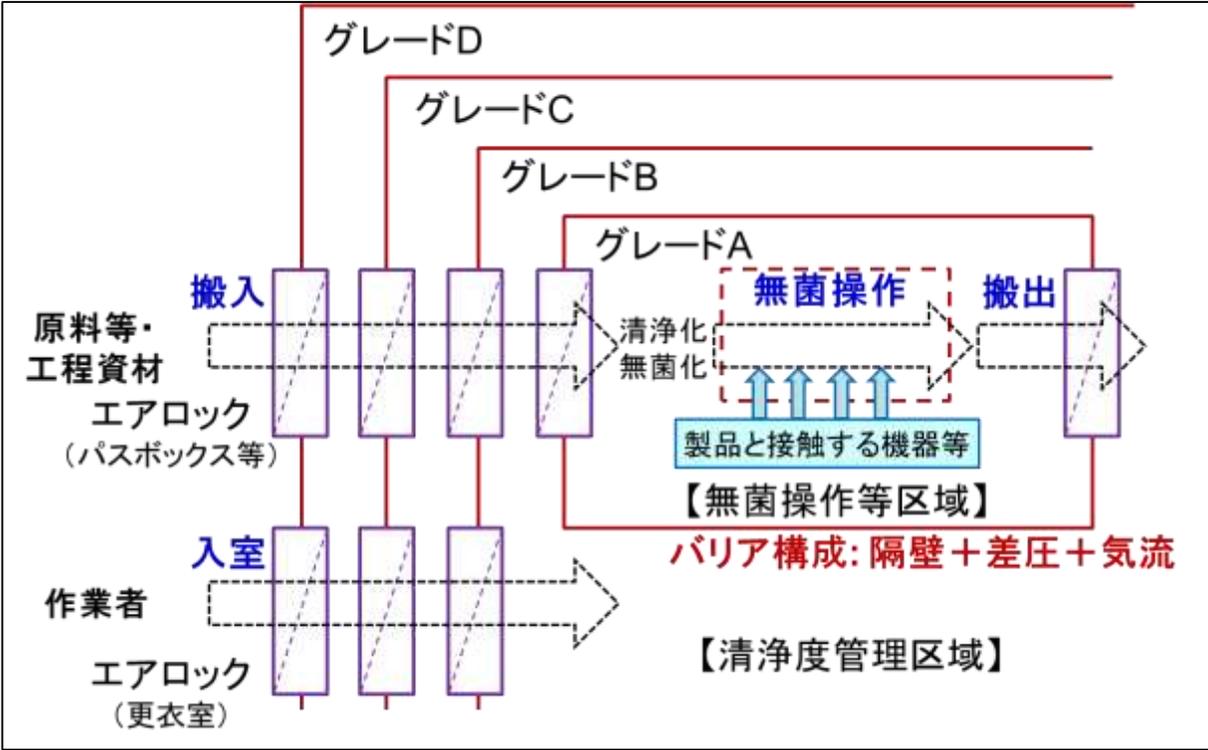
- ・ 特殊な無菌的操作
- ・ 最終工程での無菌性確認

【特殊事例】



適切な無菌操作は左であるが、指針でのミニマムリクワイアメントは右図

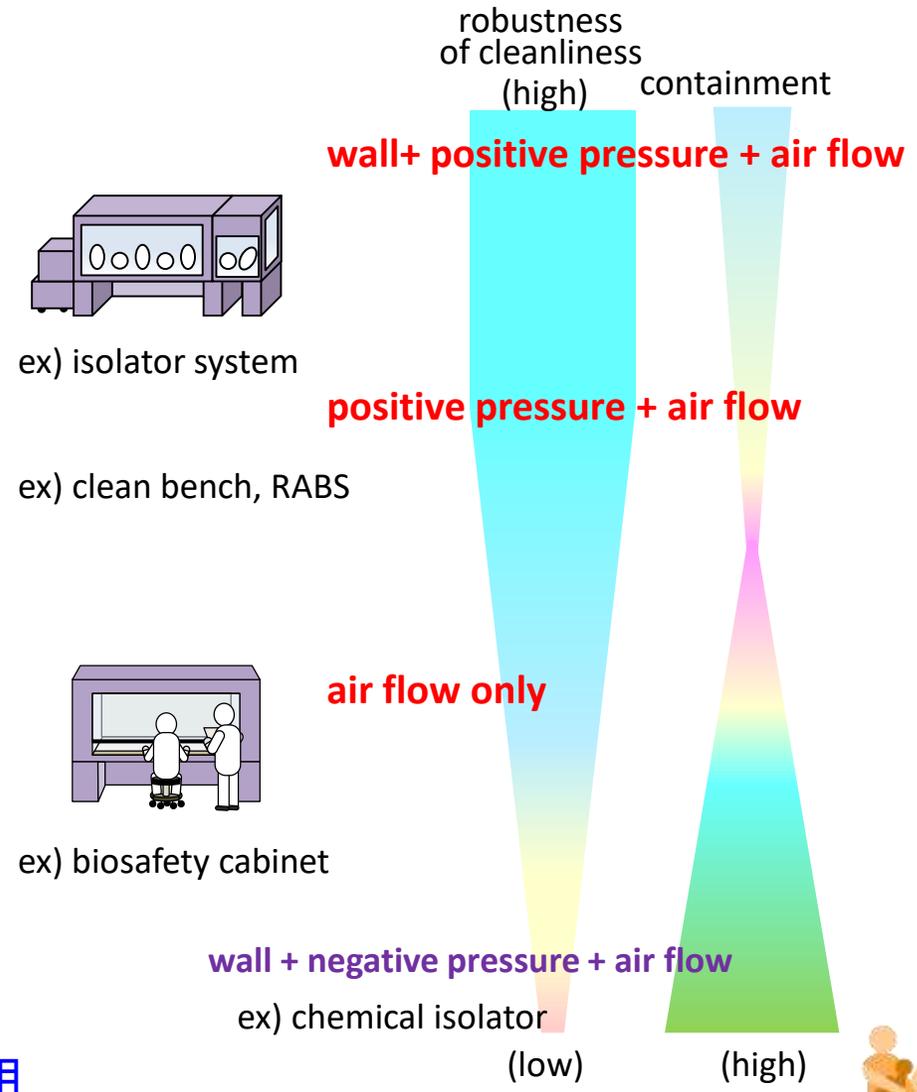
3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について



R2年度 産総研報告書より (経産省開発ガイドライン事業)

無菌性 vs. BSL

- 1) 継続的かつ適正な無菌操作
 - 2) ケースバイケースの封じ込め対応
- リーズナブルな運用



sealed-chambers of grade A

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《指針について留意すべき点2・原料等及び工程資材／無菌操作要件》

10章 原料等及び工程資材の管理 (⇔ 9章 原料並びに容器及び栓の管理)

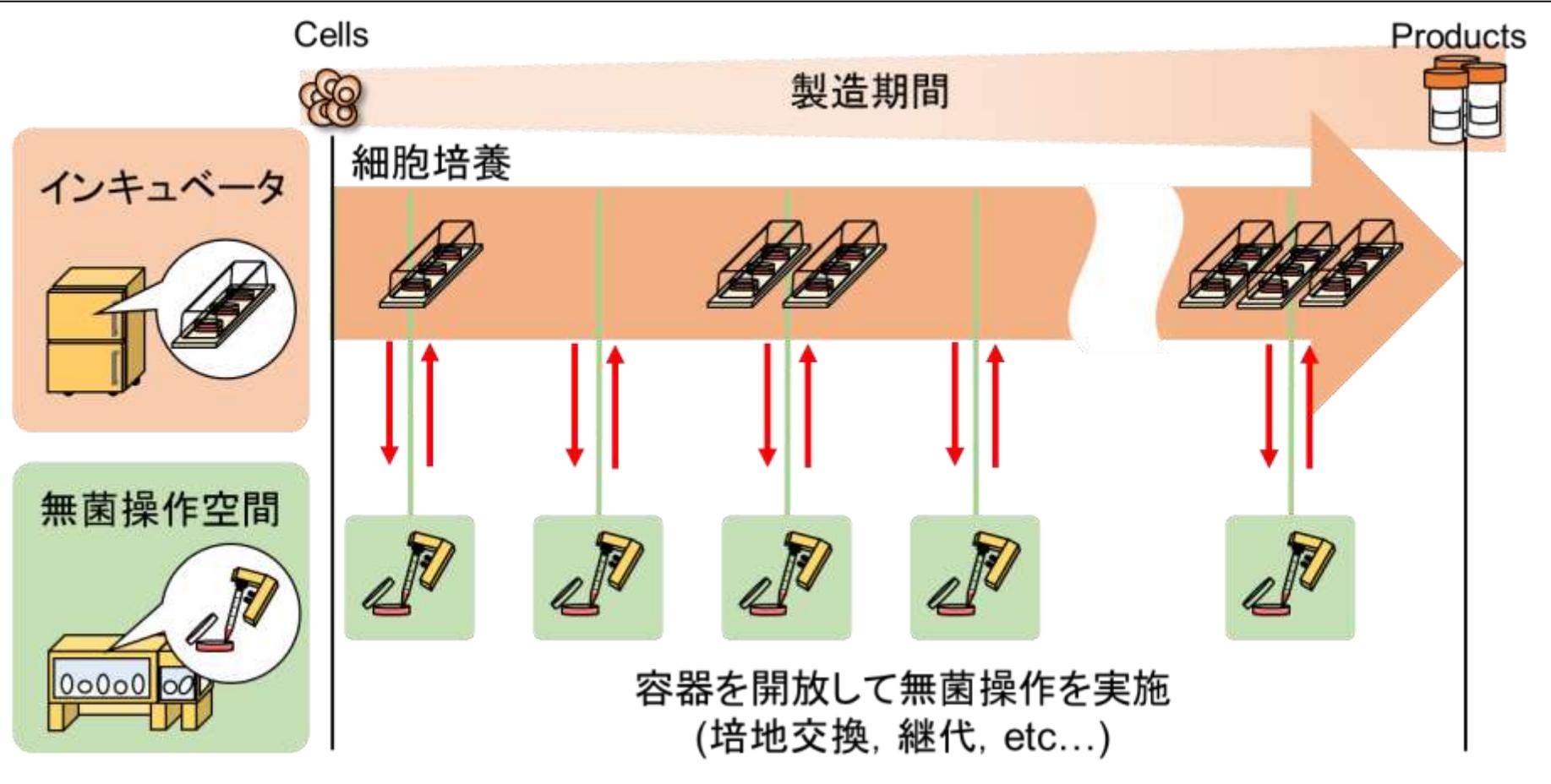
製造工程で使用する原料等及び工程資材については、用途、使用される環境、製品との接触の有無等を考慮して、**製品の無菌性を保証できるよう適切な管理手順を構築**すること。

11章 無菌操作要件 (⇔ A1 細胞培養／発酵により製造する原薬)

再生医療等製品の製造工程における無菌操作では、微生物汚染リスクを低減するために、**作業の種類に応じて適切な清浄度の環境で作業**すること。また、作業を行う環境への原料等及び工程資材の**搬入に関わる消毒又は除染・滅菌の手順及び動線を設定**し、搬入による微生物の持ち込みを回避すること。

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《無菌操作による細胞製造の凡例》

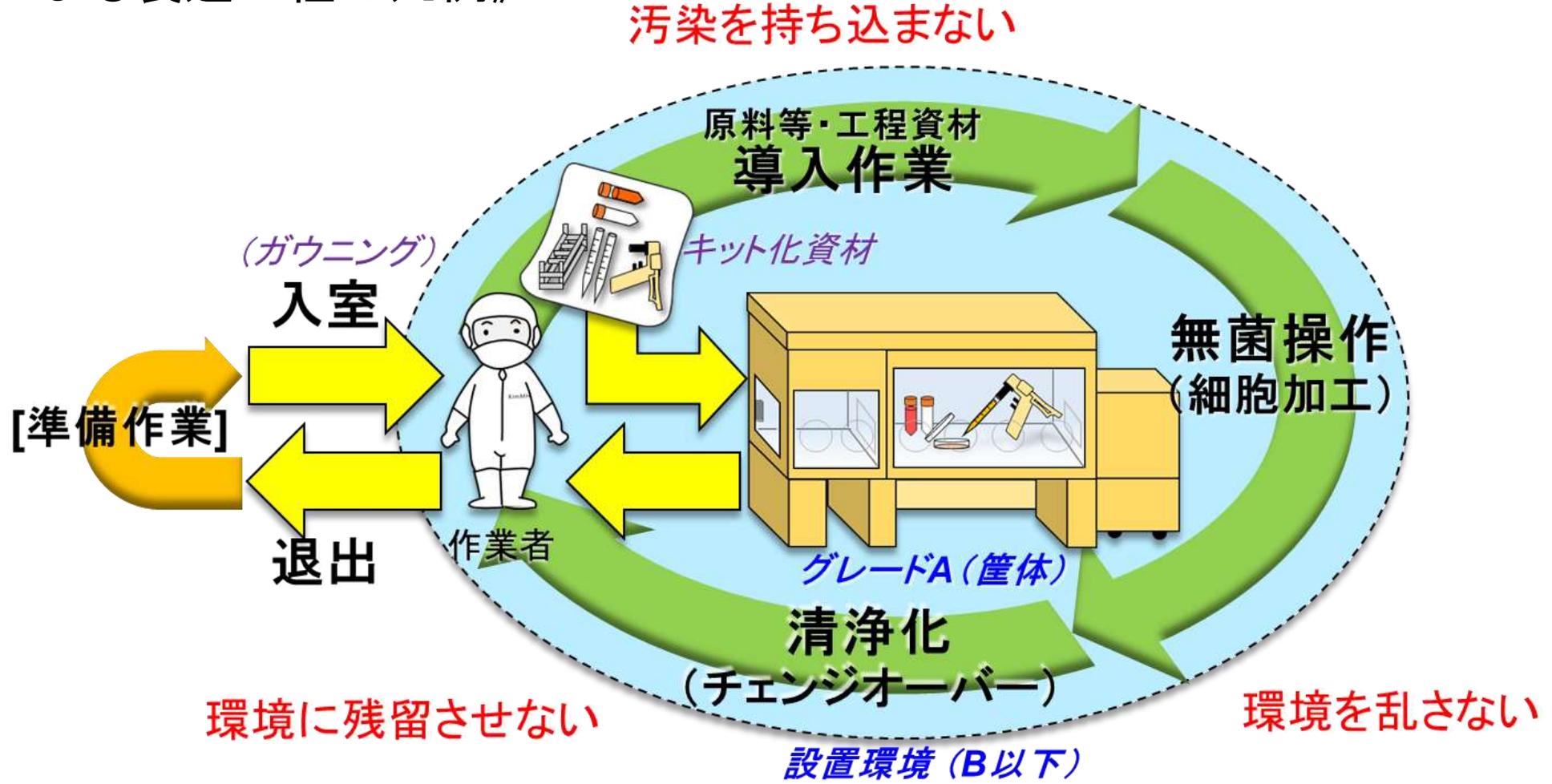


- ・ 無菌操作を行う時間はわずか
- ・ 作業間隔が変えられない
- ・ 実施期間が非常に長い

工程にフレキシビリティがない

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《無菌操作による製造工程の凡例》



細胞加工製品の製造では工程の内容に関わらず、同様の作業を繰り返す

「46 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン2019(手引き)」

https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryuu/downloadfiles/pdf/46_guideline.pdf

(令和元年12月公表)

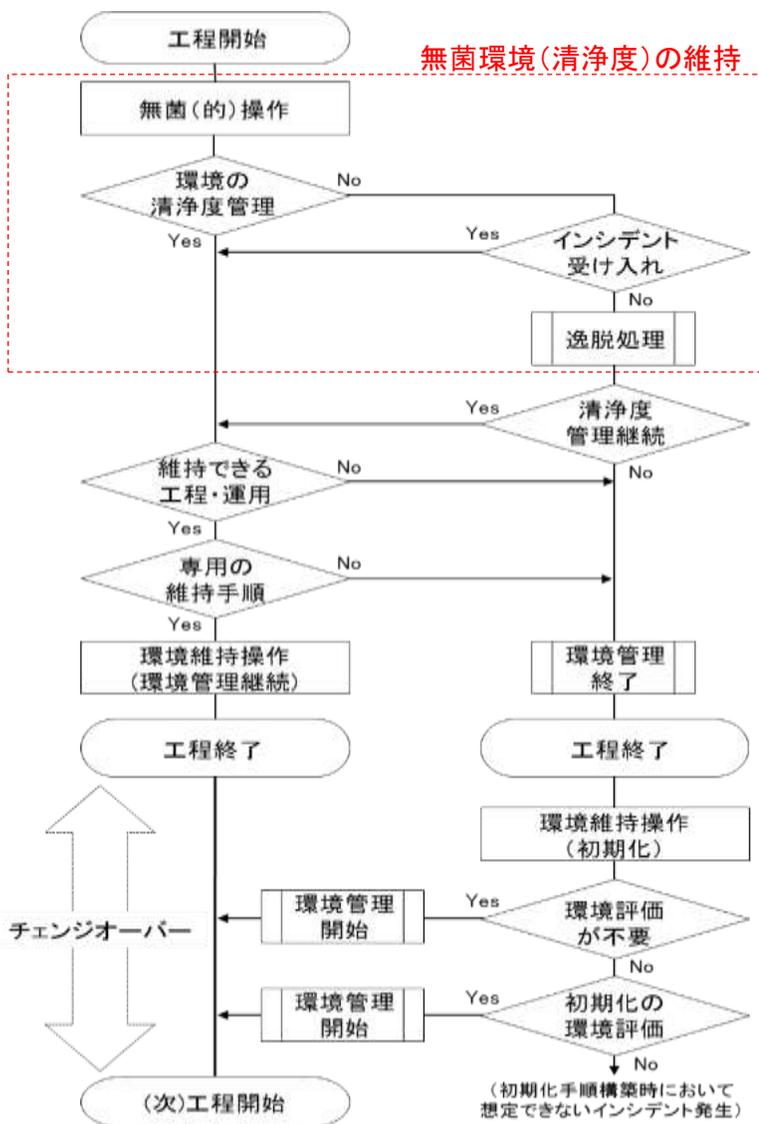


図1. 工程運用時における無菌操作環境の管理フロー

表1. 工程終了時における無菌操作環境の継続可能性

分類	無菌操作環境の状態		想定されるチェンジオーバー方法
	残留物による継続への影響	隣接区域を含む清浄度管理	
A. 無菌操作環境が維持されている	継続	管理値内	環境の初期化を伴わない
B. 無菌操作等区域のみの環境維持操作により無菌操作環境の継続性が維持できる	継続可能	管理値内	
C. 無菌操作等区域と隣接区域の環境維持操作で無菌操作環境の継続性が維持できる	継続可能	管理値外	
D. 無菌操作環境の再構築を要する	継続不可	---(*)	

* 清浄度管理の値に寄らない

- ・ 無菌操作環境運用手順の違い
- ・ 残留物リスクの違い

無菌操作環境の継続を前提とした清浄化要求

(微生物迅速試験法を暗黙に要求)

3. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針について

《その他の留意すべき点・無菌操作の適格性評価／微生物試験》

第12章 無菌操作工程の適格性評価 (⇔ 20章プロセスシミュレーション)

製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程における作業手順, 構造設備, 原料等及び工程資材, 及び職員等を管理するシステムを設計し, 適切な時期にバリデーションを行い, 無菌操作工程の適格性を確認・評価すること. 必要に応じて, 計画的に製造開始後の重要工程パラメータ, 環境モニタリングデータ, 職員の動作, 原料等及び工程資材の受入管理状態などの品質情報を継続的にモニタリングすることで, 適格性評価を補完すること.

プロセスシミュレーションを含むプロセスの適格性評価が必要と考えるため

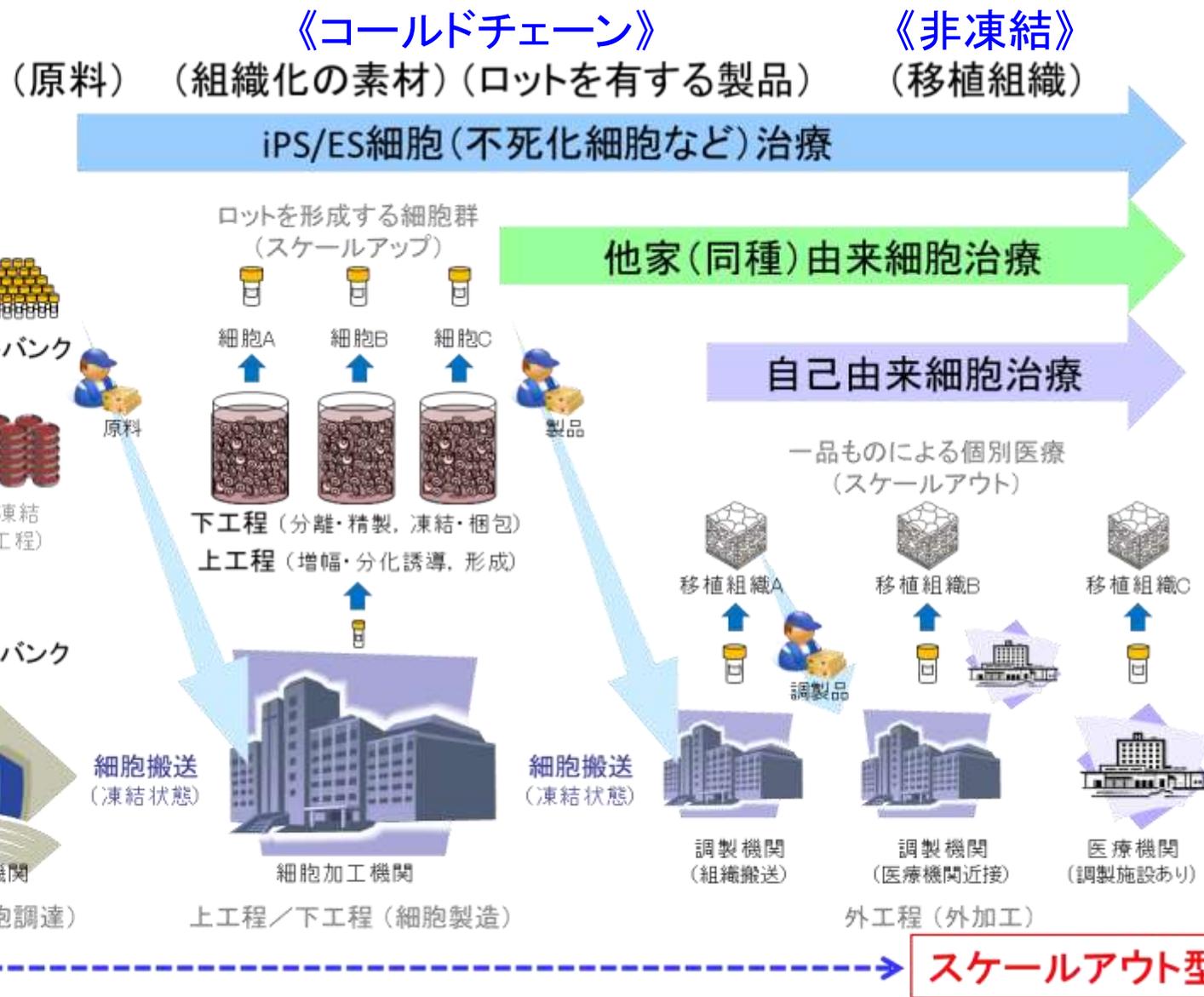
第13章 微生物管理試験 (⇔ A6 試験検査)

工程内管理試験及び出荷試験において, 微生物学的試験法により無菌性を保証するシステムを構築すること. 試験結果の判定に時間的制約等がある場合には, 第14章 微生物迅速試験法の採用を検討すること.

4. 細胞加工製品製造の社会実装について

《将来展望》

スケールアップ型



体性細胞／万能細胞
同種由来／自己由来
スケールアップ／アウト

目的の治療に合わせた

バリューチェーン

サプライチェーン

が重なることで

産業化が促進される

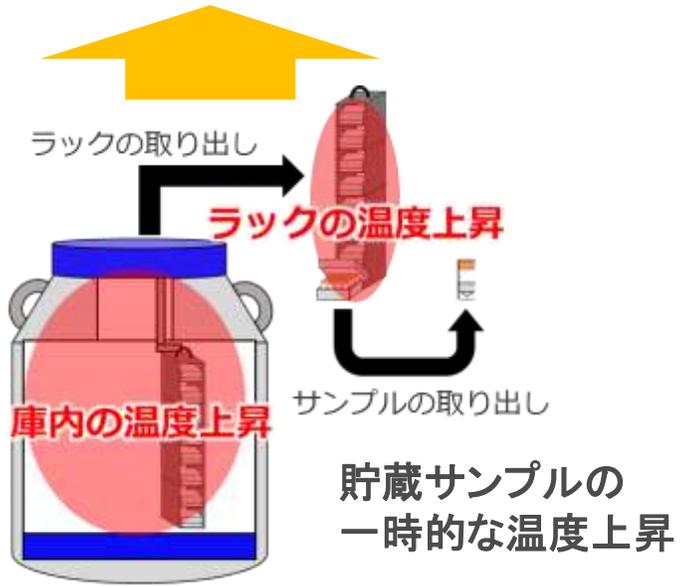
4. 細胞加工製品製造の社会実装について

《コールドチェーンにおける流通の課題》

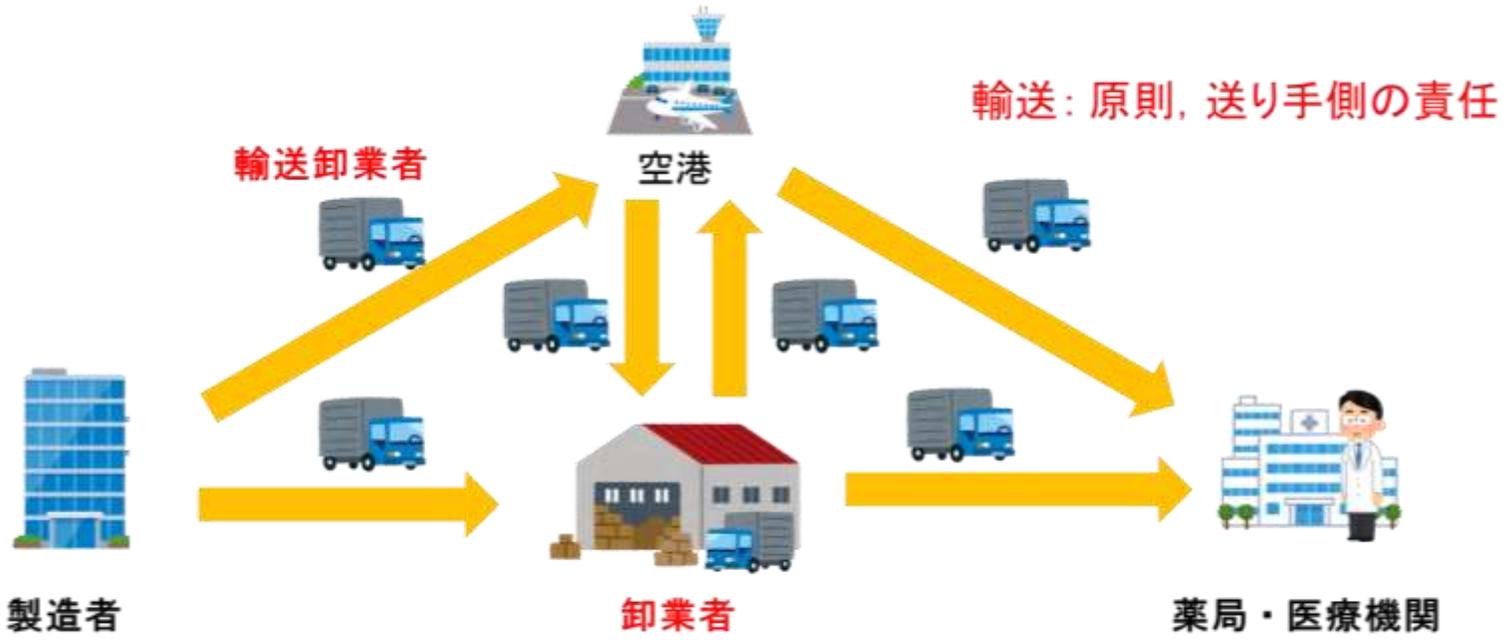
細胞の生死に対するリスク

- ・ 凍結時の氷晶形成
→ 膜破壊 (即死)
- ・ ミトコンドリアへの影響
→ アポトーシス (自殺)

一瞬に生じる



既存のGDP(流通)における問題点



逸脱: 製造者へ連絡 → 品質への影響を判断

- ・ 積み替え時の管理が重要 (物流には含まれない)
- ・ 保管時および輸送時の温度管理のみでは足りない

物流を流通に昇華するには化学反応と生反応の違いの理解が必要

再生医療等製品の工程設計と無菌製造法の考え方

ご清聴ありがとうございました

ご質問等はこちらまで

bpse_kotozukuri@bio.eng.osaka-u.ac.jp

大阪大学 大学院工学研究科

附属フューチャーイノベーションセンター

テクノアリーナ 紀ノ岡 細胞製造コトづくり拠点

水谷 学

