



第6回再生医療産学連携バリューチェーンセミナー

場所：日本橋ライフサイエンスビルディング 2F 201 大会議室

日時：2020年2月18日（火）10:00～12:45

主催：一般社団法人日本再生医療学会

協賛：一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム

第6回 再生医療産学連携バリューチェーンセミナー

— プログラム —

10:00 - 10:05 開会挨拶：畠賢一郎 (JSRM / J-TEC)

10:05 - 10:35 基調講演：「CPCの効率的な運用管理を目指して」

田中雅教 (クオリップス株式会社)

13:45 - 14:45 技術講演：「FIRM サポートティングインダストリー部会 CPC-WG の活動紹介」

長谷川雅一 (ダイダン株式会社)

「施設計画時のクリーンルームの諸課題」

中岡将士 (三機工業株式会社)

「細胞加工施設における設備・機器の課題～CO₂ インキュベーター」

宮川功章 (ワケンビーテック株式会社)

「環境モニタリングの諸課題」

水上 敬 (リオン株式会社)

「施設運用時の衛生上の課題」

中村吉信 (アース環境サービス株式会社)

11:35 - 11:50 休憩

11:50 - 12:40 総合討論：座長 畠賢一郎 (JSRM / J-TEC)、齋藤充弘 (JSRM / 大阪大学)

12:40 - 12:45 閉会挨拶：齋藤充弘 (JSRM / 大阪大学)



世界初のiPS細胞を使った
心筋細胞シートをはじめ、
各種細胞製品の製造や
それらの実用化を目指し、
挑戦し続けます。

CUORiPS

第6回再生医療産学連携バリューチェーンセミナー
施設管理（CPC）の諸課題

CPCの効率的な運用管理を目指して

クオリップス株式会社 製造・品質管理部
田中 雅教

1



会社概要

所 在 地	本 社 : 東京都中央区日本橋 大阪オフィス : 大阪大学吹田キャンパス内 大 阪 ラ ボ : 大阪大学吹田キャンパス内 製 造 施 設 : 大阪府箕面市（現在建築工事中）
設 立	2017年3月21日
事 業 内 容	<ul style="list-style-type: none">大阪大学・心臓血管外科・澤教授のグループの研究成果を基軸としたiPS細胞由来心筋シートの開発・事業化再生医療関連製品に係るCDMO事業（準備中）
社 員 数	29名（2020年1月現在）
主たる株主	第一三共株式会社、京大イノベーションキャピタル株式会社、テルモ株式会社、三菱商事株式会社



クオリップスの強み

- ・ヒトiPS細胞の安定的な未分化継代培養
- ・ヒトiPS細胞の分化誘導、分化細胞作製（特に心筋細胞）
- ・ヒトiPS細胞由来心筋細胞の高純度精製と未分化細胞除去
- ・ヒトiPS細胞および分化細胞の分析、特性評価解析法
- ・臨床用ヒト細胞加工物の製造プロセス開発
- ・独自コンセプトに基づく細胞培養加工施設による効率的な製造



沿革

2017年 3月	株式会社Cuore（現 クオリップス株式会社） 神奈川県横浜において設立
2017年 6月	株式会社セルキューブより、事業譲渡を受け、大阪大学との 産学連携共同研究講座「最先端再生医療学共同研究講座」を承継
2017年 6月	社名をクオリップス株式会社に変更
2017年 8月	第一三共株式会社と株式引受契約締結
2017年10月	第一三共株式会社と共同研究開発契約締結
2018年 2月	大阪大学・吹田キャンパス内に研究施設を立ち上げ
2018年 6月	東京都中央区に本店を移転
2018年 7月	第一三共株式会社、京都大学イノベーションキャピタル株式会社、 テルモ株式会社、他を引受先とする第三者割当増資を実施



施設管理者の 関心ごと（悩みごと）



施設管理者に求められるもの

製品特性を踏まえた基本思想の確立
それに基づく管理戦略（目的の明確化）

原理原則を医薬品に求めて比較するアプローチになりがちでは



再生医療等製品の一般特性

- ① 製品がヒト由来であるために動物を用いた評価が限定的であること
- ② 製品の製造方法、製品の由来（ES 細胞、iPS 細胞、体性幹細胞、体細胞等）が多種多様であること
- ③ 生きた細胞を含み、細胞が有する多様な特徴により臨床的な効果を期待するというその特徴から、**有効性及び安全性と相関性の高い品質特性**（以下、「重要品質特性」）を厳密に特定することは容易ではないこと
- ④ 原料や加工等により製品品質に**高い不均質性**が生じること
- ⑤ 生物活性試験等においては適切な標準品がなく、試験毎のばらつきも大きいこと
- ⑥ 製品の**製造量に限りがある場合**に試験検査に用いる検体量が制限される
- ⑦ 原料がヒトの細胞又は組織であるため厳密な管理の実施が困難であり、また**原料の入手が困難**であること
- ⑧ 製造工程パラメータの最適化の検討が十分にできない場合があること
- ⑨ 医薬品のような工程における微生物又はウイルス等の**外来性感染性物質**に対する不活化／除去を厳密に行うことは困難であること



出典：再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて（別添）

8



自己再生医療等製品の特性

- ① 治験開始前に患者由来の検体を入手することが難しく、健常人由来等の患者以外の検体を用いて特性解析を実施した場合は、**治験開始段階で得られる試験製品の特性解析結果と、患者由来の細胞を用いて実施する治験製品の特性解析結果は、必ずしも同等でない可能性があること**
- ② 患者毎に製造する必要があるヒト（自己）由来製品では、**患者毎に細胞の特性が異なり、工程の変動要因が複雑であり特定することは容易でないこと**
- ③ 製造の限界によりヒト（同種）由来製品に比べて少ない症例数で治験を実施せざるを得ないことが少なく治験で得られる有効性及び安全性に係る情報が限られることが多いこと
- ④ 製造可能な製品の量に制限があり、特性解析を実施する上で、十分な検体量が得られないことが考えられること



出典：再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて（別添）

9

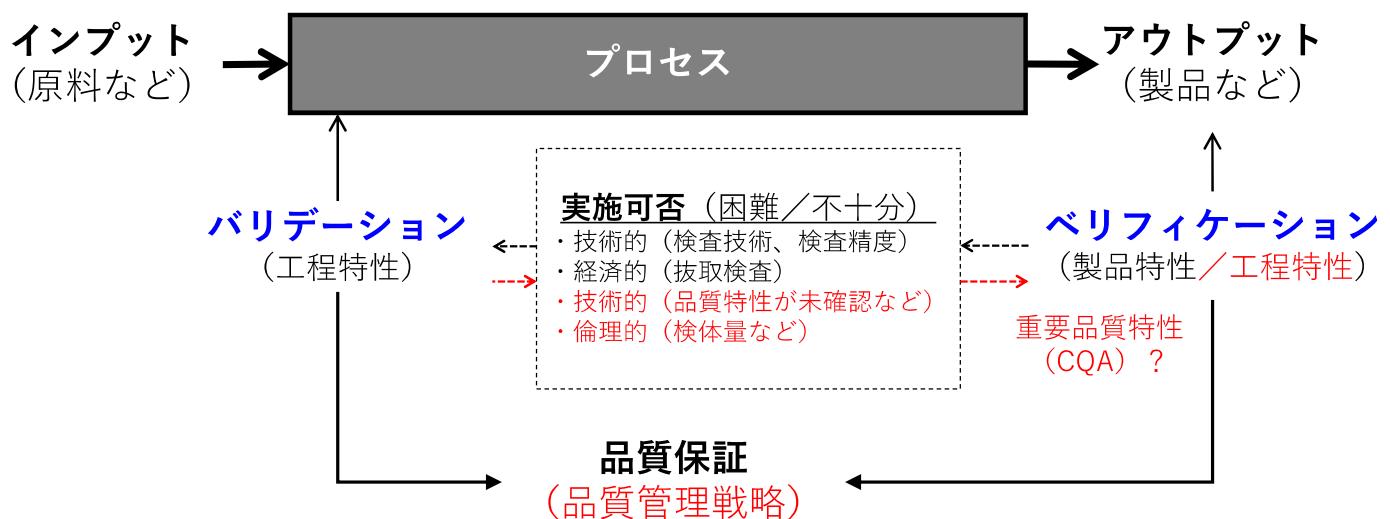


特性検討の留意点（代表例）

影響の対象	影響の種類	影響の程度	施設管理に与える影響の例
対象患者	疾患の重篤度	高／低	BCP対策（堅牢性・冗長性確保）
公衆衛生	颁布性	不特定／特定	混同防止対策
	颁布性	多数／少数	IT化（ERP/MES/LIMS等）の要求レベル
	颁布性	同種／自己	交差汚染防止対策、職員への感染防止対策
	颁布性	開発用／商用	職員の教育訓練、QMS構築レベル
製造コスト	ロット構成	有／無	品質保証（全数／抜取、PV／VF）
	製造期間	長期／短期	BCP対策（堅牢性・冗長性確保）
	製造スケール	大／小	FA化レベル
	製造頻度	高／低	IT化（ERP/MES/LIMS等）の要求レベル 環境モニタリングプログラム運用の柔軟性
	保管（在庫）	可能／不可	BCP対策（堅牢性・冗長性確保）
原料調達	原料選択性	有／無	品質保証（PV／VF）、交差汚染防止対策
	原料等の入手の容易性	容易／困難	BCP対策（堅牢性・冗長性確保）
	原料等の汚染リスク	高／低	交差汚染防止対策、職員への感染防止対策



施設管理者の関心ごと



GCTPにおけるベリフィケーション

GMP省令[1] QMS省令[2]	GCTP省令[3]	治験薬GMP[4]
なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ やむを得ない理由によりバリデーションを行うことができない場合において、手順書、記録、計画書、報告書等から、製造手順等が期待される結果を与えたことを確認し、これを文書とすることをいうものであること。[5] ・ なお、ベリフィケーションの適応対象となる製品の製造工程に関しては引き続きベリフィケーションを行うことが求められ、再バリデーション（省略）を行うことは求められないこと。[6] ・ ベリフィケーションの目的は、最終的に恒常的な製造をするために妥当な製造条件を設定していくことにある。よって、工程内管理項目、操作パラメータ、並びに製品規格を含む管理項目及び管理幅の見直しの必要性の検証もこれに含まれる。[7] 	当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

[1] 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理基準に関する省令（平成16年12月24日 厚生労働省令第179号）

[2] 医療機器及び体外用診断医薬品の製造管理及び品質管理基準に関する省令（平成16年12月17日 厚生労働省令第169号）

[3] 再生医療等製品の製造管理及び品質管理基準に関する省令（平成26年8月6日 厚生労働省令第93号）

[4] 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について（平成20年7月9日 薬食発第0709002号 別添 厚生労働省医薬食品局長通知）

[5] 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」について（平成26年8月12日 薬食発0812 第11号 厚生労働省医薬食品局長）

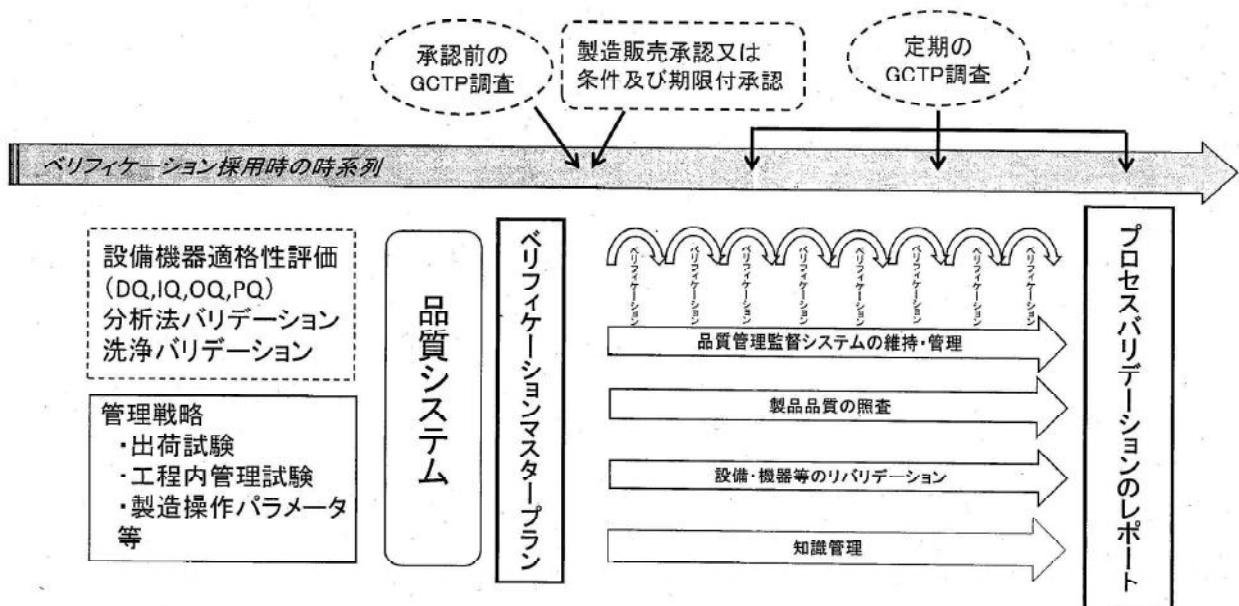
[6] 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて（平成26年10月9日 薬食監麻発1009 第1号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長）

[7] 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）（平成27年7月28日 薬食監麻発0728第4号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長）

(別紙)



再生医療等製品のベリフィケーションの概念図





自家移植でのPVは可能か

3.3.1 ベリフィケーションの実施について

機構は、本品の製造方法に関して、患者自身の骨格筋を用いるため細胞が由来する患者の個体差に対する工程パラメーターの最適化の検証は困難であるとしてプロセスバリデーションが実施されていないこと、また、本品及び本品を用いて調整される骨格筋芽細胞シートの有効性及び安定性に関連する重要特性が十分に把握されているとは言い難いことを踏まえ、本品の目的とする品質が製造ごとに確保できるよう、（省略）

・・・製造工程の理解に基づく品質リスク評価により本品の品質への影響が想定される管理項目として、期待する骨格筋芽細胞の集団を特定されるための複数の細胞マーカー、骨格筋芽細胞としての特性を維持するための培養密度等の工程パラメーター、出荷する細胞がシート形成能を有すること等、重要品質特性となる蓋然性が高いと考えられる品質特性を管理するための項目が規格及び試験方法、並びに工程パラメーター及び工程内管理試験に設定されていると考えられる。



出典：審議結果報告書（ハートシート） 平成27年9月2日

14



他家移植なら可能になるのか

3.4.2 ベリフィケーションの実施について

本品の製造工程については、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。しかしながら、機構は、以下の点を踏まえると、現時点において本品の原料である骨髓液の品質特性に由来する製造工程の変動要因が特定されているとは言えないと考える。したがって、プロセスバリデーションとして実施された限られた回数の検証結果をもって本品の目的とする製品品質が恒常的に得られることができないと判断することは適切でなく、今後の製造におけるベリフィケーションにより本品の品質確保を行うよう、品質における管理戦略を見直すことを求めた。

- これまでに骨髓液の本品製造に関わる品質特性の解析がなされておらず、原料及び製造工程において管理すべき品質が定まっていないこと
- 骨髓液ドナー毎の品質のばらつきに起因すると考えられるDCBの規格不適合ロットが複数認められていること
- 申請者が立案している管理戦略において、骨髓液の品質特性の変動により生じ得る品質リスクを踏まえた工程内管理試験等の設定がなされていないこと



出典：審査報告書（テムセル） 平成27年8月11日

15



再生医療等製品におけるPST



12.2.2. 実施要領 1) 対象工程	プロセスシミュレーションは、無菌操作等区域への原料等及び工程資材等の搬入から無菌操作終了後の細胞容器の搬出に至る全ての工程を対象とする。ただし、再生医療等製品の特徴を考慮し、一連の製造工程の期間が長い、又は一連の操作が複数の工程から構成される等の場合、 単位操作ごとにプロセスシミュレーションを計画することも可能であるが、その場合はリスク評価により正当化すること。
2) 時期と頻度 ①製造開始前の評価	設計された製造手順、施設設備、原材料・資材、環境等を組み合わせ、期待されたように最終製品の無菌性が確保されることを、実生産前にプロセスシミュレーションを少なくとも3回実施することにより確認する。ただし、実生産を想定できるよう特有の変動要因（設備・機器、人員、等）の影響を考慮し、組み合わせ、繰り返し回数、実施間隔、等を適切に設定しなければならない。
②製造開始後の評価	製造開始後、定期的に無菌操作工程の適格性をプロセスシミュレーションにより評価しなければならない。実施頻度は半年に1回を下回らないこととするが、半年に1回を下回る場合は、それを正当化できるリスク評価を行うこと。
5) 職員	再生医療等製品の無菌操作工程は、手作業で行われることが多く、プロセスシミュレーションには無菌操作工程に従事する各職員の無菌操作スキルが大きく影響することが推測されるため、無菌操作工程に携わる職員に対する、無菌操作に関する教育訓練が重要である。 教育訓練によるスキル取得の認定に加え、技能の確認としてプロセスシミュレーションに少なくとも年1回の頻度で参加しなければならない。
8.1. 職員の教育訓練 9)	職員を無菌操作等区域における作業に従事させる際の可否を判断するため、当該工程についてのプロセスシミュレーションに参加させるか、又は当該工程と同等の技能による無菌操作と見なせる他の工程のプロセスシミュレーションに参加させること。



出典：再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（別添1） 令和元11月28日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

16



やるからには実効的な方法で

Q 5 3 : 推奨される認定制度における実技確認としてプロセスシミュレーションテスト結果を採用することは可能か。 [8.1. 職員の教育訓練 4]

A 5 3 : 職員の認定制度における実技確認の1つとして、プロセスシミュレーションテストの結果を利用することは可能である。ただし、プロセスシミュレーションテストの目的は、**標準化された当該プロセスに影響を与えるすべての要因を総合的に評価するものである**ことから、参加する各職員の基本的な無菌操作技術はその必要要件を満たしていること、また、経験が浅い職員がこれに従事する場合には、より上級の職員の監督下でこれに従事することが望ましい。

Q 6 8 : プロセスシミュレーションテストを職員の要員認定の一環として実施することを妨げないと考えて差し支えないか。 [12.2.2. 実施要領 5) 職員]

A 6 8 : 差し支えない。ただし、**その頻度及びサンプル量ともに限られている場合も考えられ、プロセスシミュレーションテストによる検出力は必ずしも高くない**ため、本文に記載のとおり、スキル取得の認定等を含めた体系的な教育訓練体制が重要であることに留意する必要がある。



出典：再生医療等製品の無菌製造法に関する指針の質疑応答集（Q&A）（別添2）
令和元11月28日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

17



再生医療等製品だけに特有の問題でもない

====

無菌操作法による医薬品の無菌性の保証は、環境微生物モニタリング（EMM）による無菌操作に適した環境の評価と、定期的なプロセスシミュレーションテスト（PST）による作業者と操作手順の妥当性の確認の組み合わせによってこの保証レベルが評価される。なお、PSTは365日分のある日の適切に維持された環境状態での操作の妥当性の確認であり、サンプル量としては数%である。また、EMMも限られた時間と範囲でのサンプリングから微生物環境の変動を検出するものであり、すべて時間的、数量的に限定的である。（省略）

さらに、科学技術の新法に対し、①アイソレータやRABSといった高度無菌化技術が開発されたが、無菌試験ではその高度なレベルを評価できない（より高度な微生物測定技術の確立に期待する）、②再生医療等製品が登場し、従来の無菌化のアプローチや無菌試験のような評価の手法が適用できなくなってきた、といった課題もある。このような理由により、無菌試験はむしろ、適切に保証ができる新たなアプローチが必要であるといえる。（省略）

====

再生医療等製品は無菌性が必要であるものの、再生医療等製品に対する滅菌やろ過は不可能である。また、製品の総量が1mLに満たないような製品や、製造後から出荷までの期間が数十時間と短い製品が考えられるため、その製品特性上、無菌試験などの従来の技術による無菌性保証が不可能となっており、再生医療等製品に医薬品と同様なアプローチでの無菌管理や無菌性保証を求めることは、現実として不可能である。また、そのような管理を求めるることは、患者の便益（benefit）を高めることに、必ずしもつながらない。（省略）

====



スキル認定とPSTのリンク

要件の認定（責任と権限の付与）

責任者	製造部門									品質部門		
	プロセス① (判断)			プロセス② (判断)			プロセス③ (判断)					
上級	プロセス① (判断)	プロセス② (判断)	プロセス③ (判断)	設備機器① (判断)	品質検査① (判定)	品質検査② (判定)						
中級	操作①	操作②	操作③	操作④	操作⑤	操作⑥	操作⑦	操作⑧	操作⑨	設備機器① (操作)	品質検査① (操作)	品質検査② (操作)
基本知識、基本無菌操作技能												
初級	入退室、衛生管理関連技能											



指針原案作成実務者メンバー (現所属で記載、敬称略、五十音順)

氏名	所属	氏名	所属
秋丸 仁朗	大日本住友製薬	中森 貴彦	ロート製薬
飯村 信	第一三共	原 芳明	ザルトリウス・ステディム・ジャパン（元）
池松 靖人	大阪大学 大学院	平井 克也	PHC
内山 佳奈子	テルモ（元）	平澤 真也	日本エアーテック
江頭 章	アステラス製薬	福西 賢晃	住友ベークライト
小野 敦子	メディネット（元）	松田 博行	藤森工業
小池 哲央	ロート製薬	松原 吉紀	旭化成
小久保 護	澁谷工業	水谷 学	大阪大学 大学院
小嶋 威	日揮	森由紀夫	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
鮫島 正	テルモ	山崎 大亮	新潮会 足立慶友リハビリテーション病院
武智 浩一	富士フイルム和光純薬	山本 宏	日本エアーテック
田中 節子	ヘリオス（元）	横山 兼久	住友ベークライト（元）
田中 雅教	クオリップス	吉松 美佳	第一三共
谷本 和仁	澁谷工業	佐々木 次雄 (アドバイザー)	大阪大学 大学院
冨塚 聰也	JCRファーマ		

CUORIPS

20



同種iPS細胞由来製品製造施設の基本設計コンセプト



- 長期に亘る製造期間 → 製造後期での汚染等によるコストインパクト
- 段階的なスケール上昇 → 単位面積当たりの生産性と自由度の低下
- 大量培養（製造） → コストインパクト
- 製品の在庫保管 → 保管設備に係るBCP対策
- 多岐に亘る教育、PST → 施設、設備の拡大化（生産性低下）
- 計画的保守等 → BCP対策、施設全体の停止による生産性低下
- 逸脱、故障 → 製造後期の製造中止によるコストインパクト

CUORIPS

止めない

拡げない

汚染されない

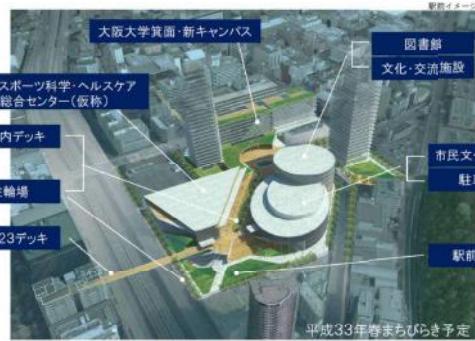
22



CLiC-1

Cuorips Labo-integrated Cell Processing Facility-1st

鉄道延伸と(仮称)箕面船場駅前のまちづくりの状況【まちづくり】



◆ビジネス拠点としての高い価値を活かして、新たな企業集積をめざしていく。

出典：箕面市

アース環境
Earth Environmental Service Co.,Ltd.

大阪大学大学院
工学研究科

一社堂製レバセイターナー
ダイダン

Invention & Innovation
NITTA



24

来年度竣工・稼働予定

CUORIPS



是非ご指導ください@再生医療学会

大量培養を伴う再生医療等製品の効率的な製造を可能とする新しいCPF設計コンセプトの妥当性検証（O-02-1）

寺尾 尚子1, 脇村 溫子1, 宮川 演1, 石川 烈1, 梅田 典子1, 松尾 恵倫子2, 多田 光輝2, 横川 裕也2, 長谷川 雅一2, 田中 雅教1
クオリップス株式会社1, ダイダン株式会社2

【目的】大量培養を伴う再生医療等製品の製造では、比較的長期に亘る製造期間中に大きく培養スケールを変更する必要があるため、従来の設計では単位面積当たりの生産性やその自由度に課題が生じる。さらに、職員を介した汚染リスクが高いことから教育訓練やPSTの実生産環境での実施が重要であり、加えて様々な計画的運転停止も考慮しなければならない。これらの課題を軽減するために、半開放型気流制御ブースを用いた局所管理方式による新しいCPF設計コンセプトの妥当性を検証した。

【方法】クオリップスの製造施設（Cuorips Labo-integrated Cell Processing Facility for Advanced Therapy-1st: CLiC-1）の計画設計を対象に、コンピューターによる気流シミュレーション解析と試作ブースを用いた実験により、ブースの品質特性であるバリア機能を評価した。

【結果】シミュレーション解析から、各ブース外方向の気流生成により開口部で必要な風速を確保できることが確認された。また、試作ブース実験ではブース外で想定される外乱パターンはバリア機能に影響を与えないことを確認した。

【考察】各ブースは気流制御バリアにより外乱の影響を受けず、隣接するブースでの教育訓練やPST等の実施が可能となり、生産性向上に寄与することが示唆された。今後は実際の施設での試験を通じて本コンセプトの実証を行い、施設全体を通してリスク分析の結果とともに運用方法への反映を進めることとしている。

半開放型気流制御ブースを利用した新しい設計コンセプトに基づく再生医療等製品製造施設におけるリスク分析（O-23-3）

宮川 演1, 寺尾 尚子1, 脇村 溫子1, 石川 烈1, 梅田 典子1, 多田 光輝2, 松尾 恵倫子2, 横川 裕也2, 長谷川 雅一2, 田中 雅教1
クオリップス株式会社1, ダイダン株式会社2

【目的】大量培養を伴う再生医療等製品の製造において課題となりうる単位面積当たりの生産性やその自由度の制限等について、半開放型気流制御ブースを用いた局所管理方式による新しい設計コンセプトに基づくCPFを設計し、そのリスク分析を試みたので報告する。

【方法】クオリップスの製造施設（Cuorips Labo-integrated Cell Processing Facility for Advanced Therapy-1st: CLiC-1）の計画設計を対象にして、実運用時の様々な想定ケースについてコンピューターによる気流及び温度シミュレーション解析も利用して影響を評価し、対策を検討した。

【結果】クリティカルなリスクとしては、外気処理系統の不具合による室圧低下及び室間コンタミネーション、内気処理系統の不具合による半開放型気流制御ブースのバリア機能の破綻、外気温の季節変動と製造期間中に大きく変動する室内熱負荷の影響が挙げられた。また、実運用時の様々な想定ケースで気流等に与える影響が考えられた。

【考察】新しいコンセプトに基づく製造施設として想定されたリスクに対して、設計と実運用時のモニタリング方法への反映を行った。今後は実施設において今回想定されたリスクを評価及び検証し、モニタリング手順等の運用手順へ反映させる計画としている。

CUORIPS

25

こころ 動かそう いのち 繋ごう



<https://cuorips.co.jp>

第6回再生医療産学連携バリューチェーンセミナー

テーマ：施設管理（CPC）の諸課題

<技術講演①>

FIRM サポートティングインダストリー部会

CPC-WGの活動紹介

FIRM サポートティングインダストリー部会 CPC-WG
長谷川 雅一（ダイダン株式会社）

1

FIRM サポートティングインダストリー部会



- ◆ 周辺産業に関わる製品・サービスのあるべき姿を
ユーザー・サプライヤー双方の視点から議論・整理し,
その実現に向けた活動、提言を行います。
- ◆ CPC／製造機器／試薬・培地／物流／器材・材料
／検査機器の6つの専門ワーキンググループを中心
に活動を進めています。

今年度の活動

- FIRMの枠組みを活用した、製品創出企業との連携強化
→ 製造プロセス（等）における課題の整理と対策検討
- 海外の再生医療周辺産業の実態調査

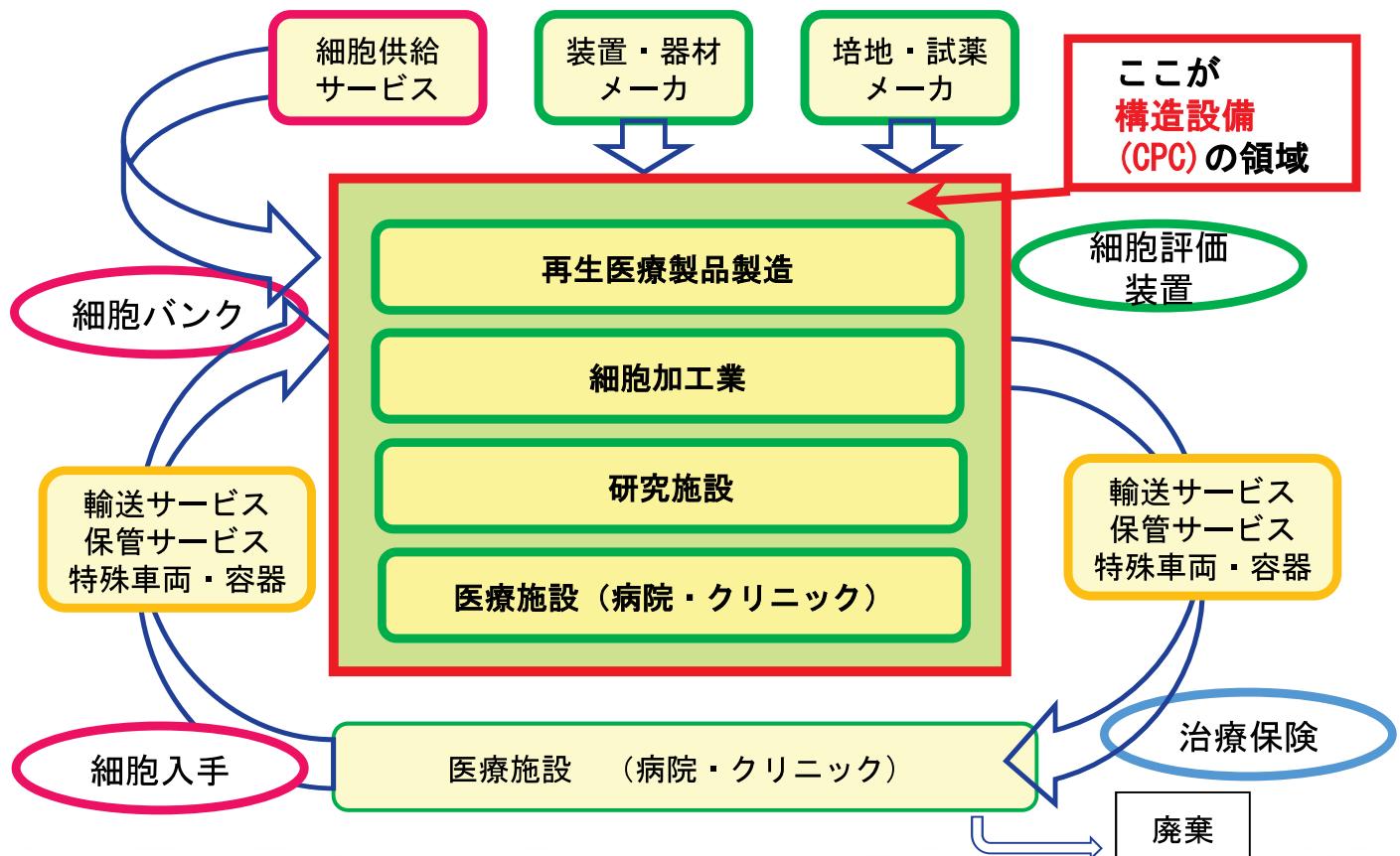
2

部会組織



3

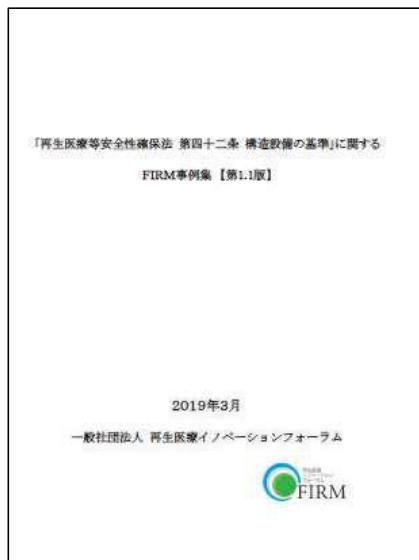
再生医療のバリューチェーン



4

【目的】

再生医療等安全性確保法、医薬品医療機器等法の下での再生医療の産業化を目指して、細胞培養加工施設（CPC）計画・運用の一助となる取組み（FIRM事例集作成等）を行う。



新法42条事例集
第1.1版

5

CPC-WGメンバー（24社）

役割	社名	氏名
リーダー	ダイダン株式会社	長谷川 雅一
リーダー補佐	アース環境サービス株式会社	中村 吉信
リーダー補佐	パナソニック環境エンジニアリング株式会社	田中 和範

社名	社名
アース環境サービス株式会社	株式会社竹中工務店
アルフレッサホールディングス株式会社	千代田テクノエース株式会社
三機工業株式会社	日本エアーテック株式会社
三建設機械株式会社	株式会社バイオミメティクスシンパシー
株式会社 GC リンフォテック	パナソニック環境エンジニアリング株式会社
清水建設株式会社	原田産業株式会社
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	P H C 株式会社
新日本空調株式会社	ビオメリュー・ジャパン株式会社
株式会社精研	株式会社日立製作所
大成建設株式会社	株式会社日立プラントサービス
ダイダン株式会社	リオン株式会社
大日本印刷株式会社	ワケンビーテック株式会社

青字：WG企画チームメンバー所属企業（11社）

*2020年2月現在

CPC-WGの活動（本年度）

具体的な活動は、ゴールと期間を明確にした実行テーマ毎に実施

実行テーマ	内容	期間
① CPC-WG活動レビュー	実行テーマ検討の前段として、これまでのWG活動内容を振り返り	完了
② WGメンバー希望調査	WGの活動、実行テーマに関してWGメンバーにアンケート調査	完了
③ 無菌製造指針の討議	無菌製造指針、Q&A公開後に内容の読み合わせ・討議を実施	2~3ヶ月 5回程度開催
④ 既存施設の課題抽出	これまでヒアリングしたCPCの現状を分析・整理し、課題抽出	3ヶ月 6回程度開催
⑤ 第三種施設のあるべき姿の検討	第三種施設、クリニック内CPCの構造設備・運用の在り方について情報収集、意見交換	3ヶ月 6回程度開催
⑥ 規制当局との情報、意見交換	CPCの構造設備・運用に関して、厚労省、PMDA関係者との情報・意見交換	6ヶ月 3回程度開催
⑦ 機器勉強会	第3回機器勉強会の企画・開催（来年1月頃）	3ヶ月 6回程度開催
⑧ セミナー開催	CPCの構造設備・運用に関するセミナー開催	2ヶ月 3回程度開催

7

CPC機器勉強会

【主催】	FIRMサポートインダストリー部会 CPC-WG
【目的】	CPC（細胞培養加工施設）使用者、設計者等に必要な情報を提供すること
【内容】	CPC内の装置・設備の特徴、管理運用についての勉強会
【対象】	FIRM会員（製品創出企業・CPCユーザー、建設会社、各種機器・装置・資材メーカーなど）

開催実績

2018（第1回）
安全キャビネットと
CO₂インキュベーター

2019（第2回）
除染とサニテーション

2020（第3回）
無菌製造法に関わる
環境モニタリング
→4月に開催予定

構成

前半：講演+Q&A



【参加者】100名程度
【内容】

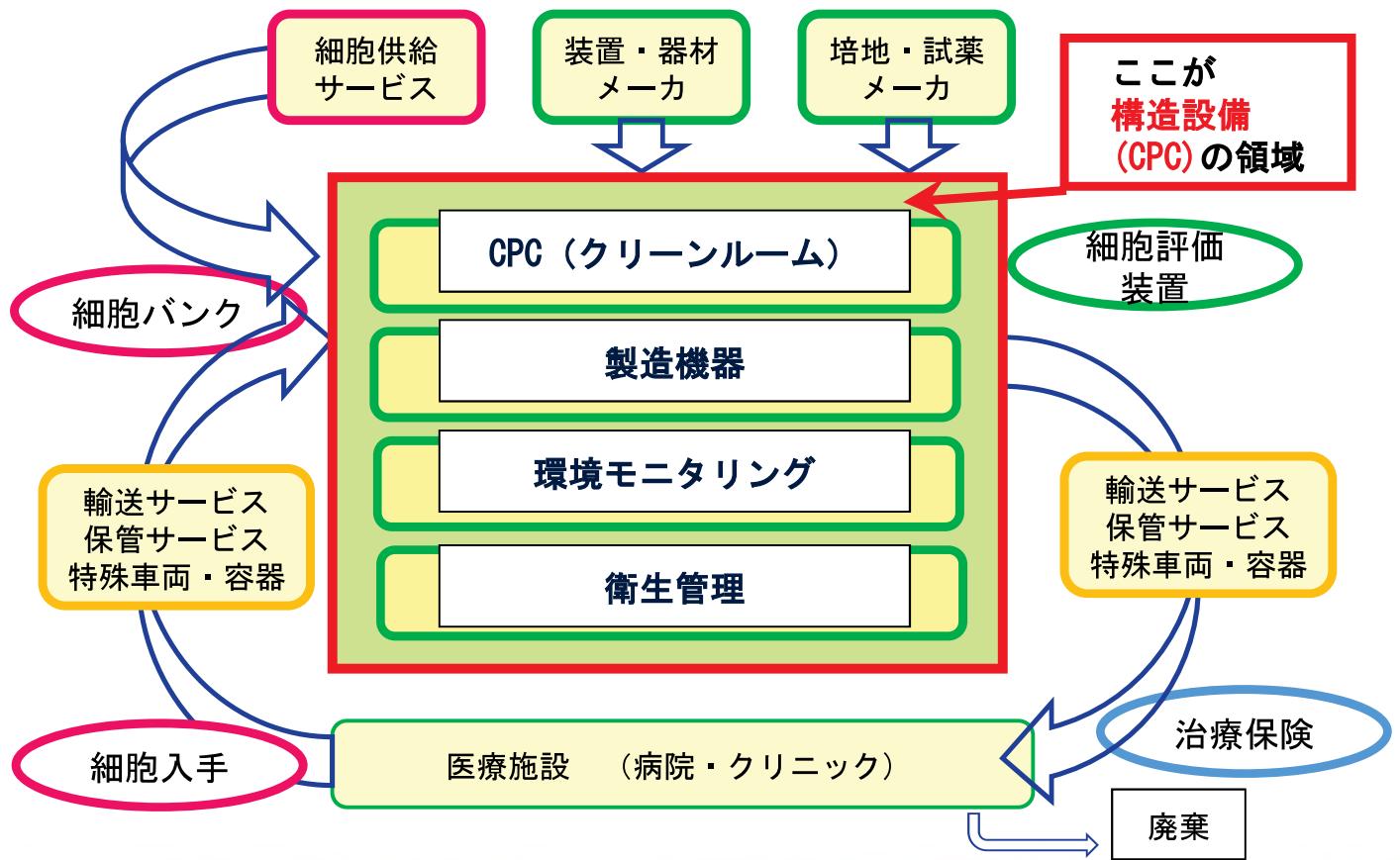
- ・基調講演
- ・製品/サービス紹介

後半：機器見学会



8

本日の講演テーマ



9

本日の講演テーマ

- 三機工業株式会社 中岡 将士
「施設計画時のクリーンルームの諸課題」
- ワケンビーテック株式会社 宮川 功章
「細胞加工施設における製造機器の課題
～CO₂インキュベーター～」
- リオン株式会社 水上 敏
「環境モニタリングの諸課題」
- アース環境サービス株式会社 中村 吉信
「施設運用時の衛生上の課題」

施設管理(CPC)の諸課題

施設計画時のクリーンルームの諸課題

2020年2月18日



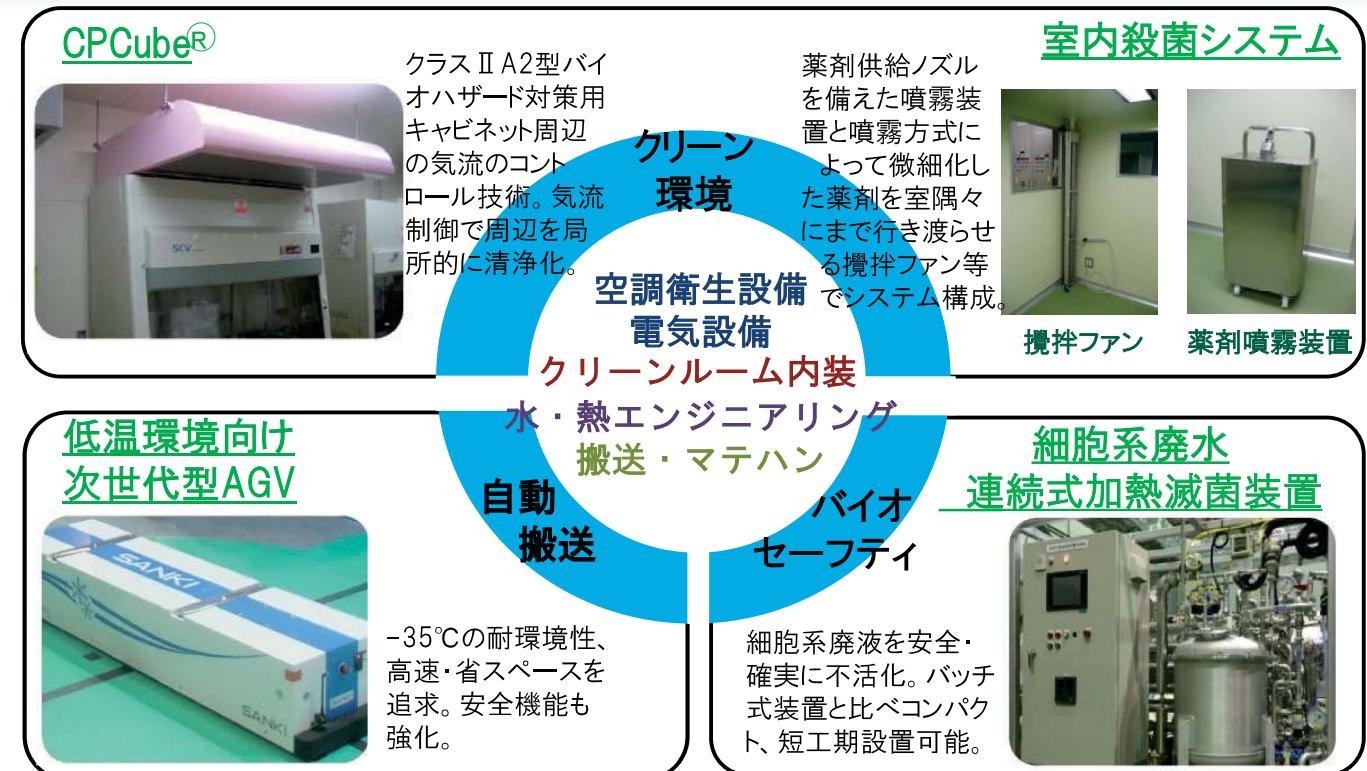
三機工業株式会社
中岡 将士

三機工業の事業領域



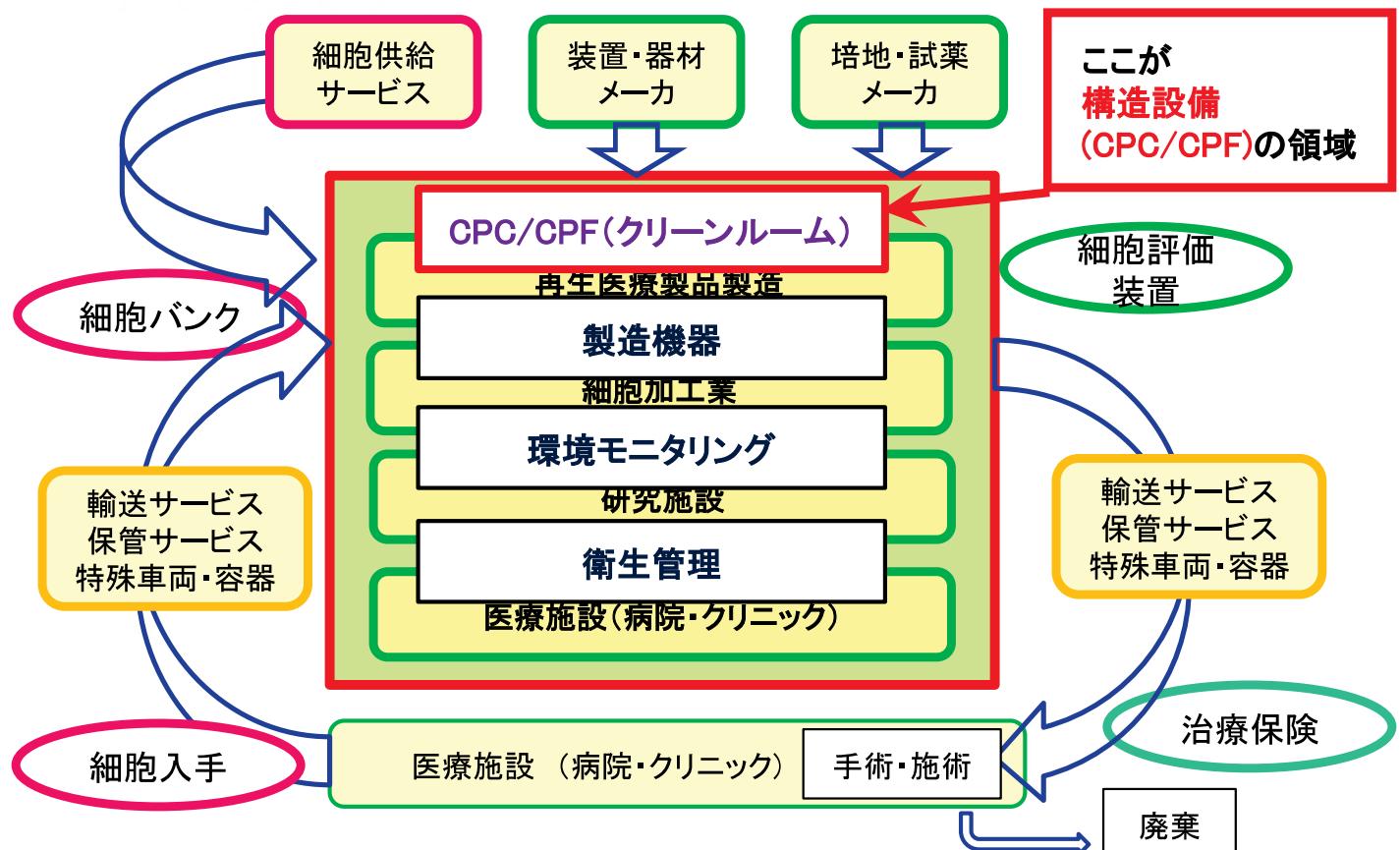
構造設備(CPC)へのアプローチ

様々な事業領域からのトータルエンジニアリング



3

周辺産業とは 再生医療のバリューチェーン

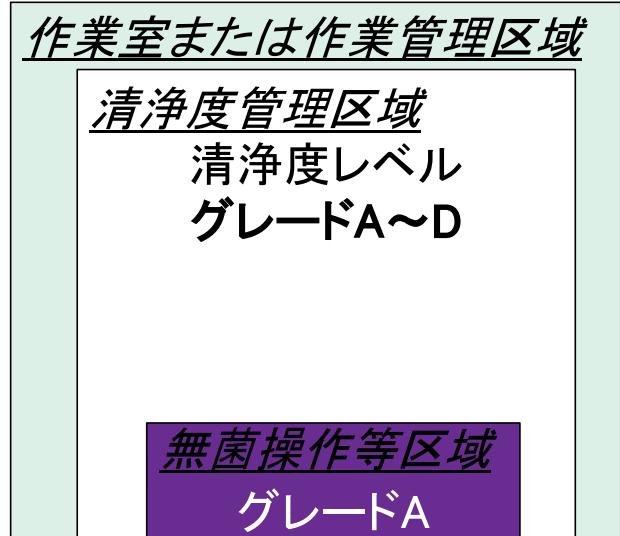


4

無菌医薬との清潔度の法規制要求の比較



無菌医薬品製造指針、2011年



再生医療等製品の無菌製造法に関する指針、2019年

5

無菌操作を可能にする構造設備と無菌操作等区域の違い

●無菌操作を可能にする構造設備

クリーンルーム、RABS、安全キャビネット、アイソレータ

●無菌操作等区域

GCTP省令第2条第8項「無菌操作等区域」による

※適切に設計された無菌操作を可能にする構造設備(ハードウェア)とその環境を適切に運用・管理すること(ソフトウェア)で達成

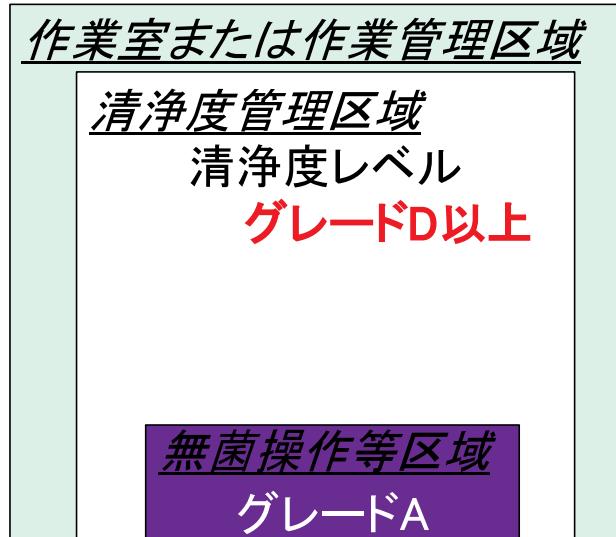
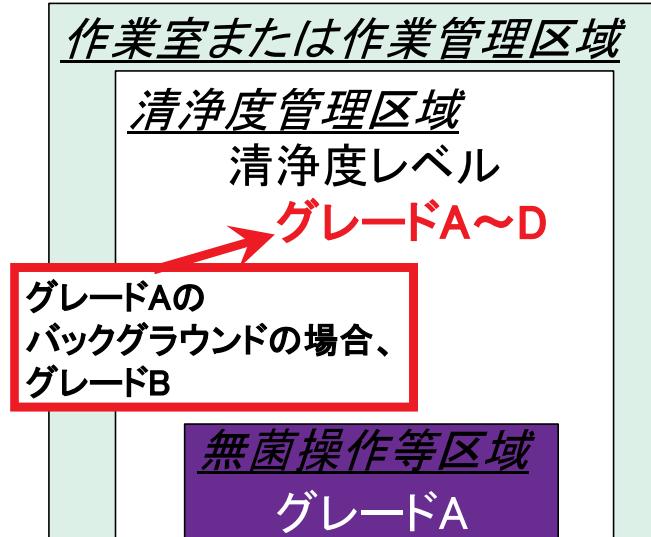
※ 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針の質疑応答集(Q & A)、2019年 Q14参照

6

再生医療の清浄度区分の図解

開放式の場合

閉鎖式の場合



※ 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針、2019年

7

再生医療等製品の無菌製造法に関する指針

5. 製品の作業所

5. 2. 構造設備

5. 2. 2. 空調システム

2) 空調システム及びその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風量、換気回数、一方向気流、室間差圧、HEPAフィルターの完全性、浮遊微粒子数、微生物等が含まれる

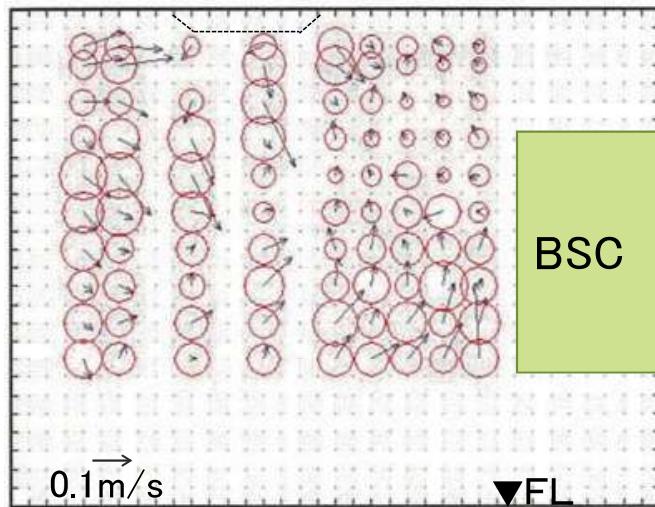
11) 換気回数は、作業内容の製品に対する汚染リスクを評価し、定められた清潔度レベルを維持するために適切な換気回数を設定すること。通常、グレードBを設定した領域では30回/時間、グレードCを設定した領域では20回/時間を確保することが望ましい。所定の換気回数が維持されていることを定期的に検査すること。

また、作業室内において床付近の塵埃や微生物が室内に舞い上がり環境を劣化させることを防ぐため、必要に応じて上昇気流の発生を抑制すること。グレードDを設定した領域においても、微生物や異物汚染のリスクに応じて同様の配慮をすることが望ましい。

8

構造設備(CPC)、気流はどのようになってるか

空調吹出



安全キャビネット(BSC)設置した構造設備(CPC)の気流分布の例
(三次元風速計による測定結果)

9

構造設備(CPC)、気流はどのようになってるか

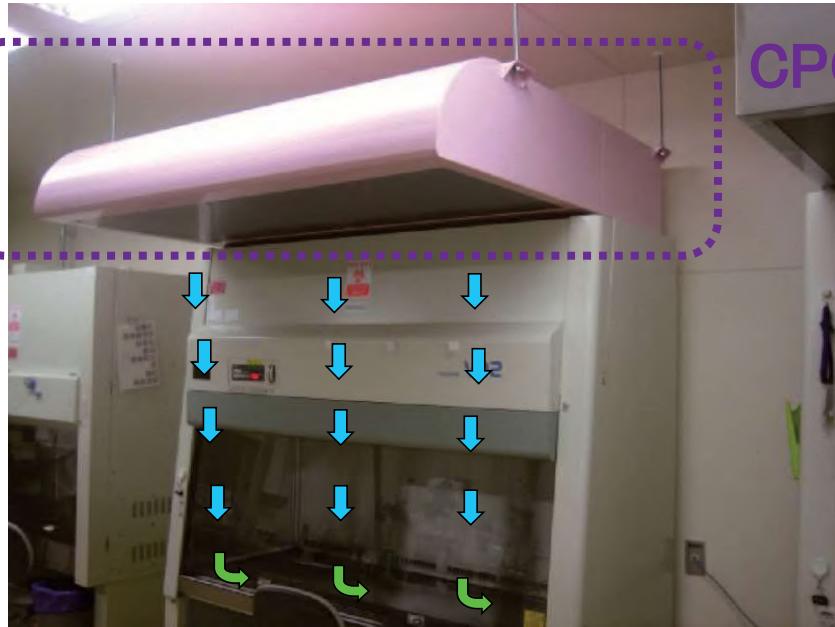
空調吹出



安全キャビネット(BSC)設置した構造設備(CPC)の気流分布の例
(模式図)

10

CPCube®



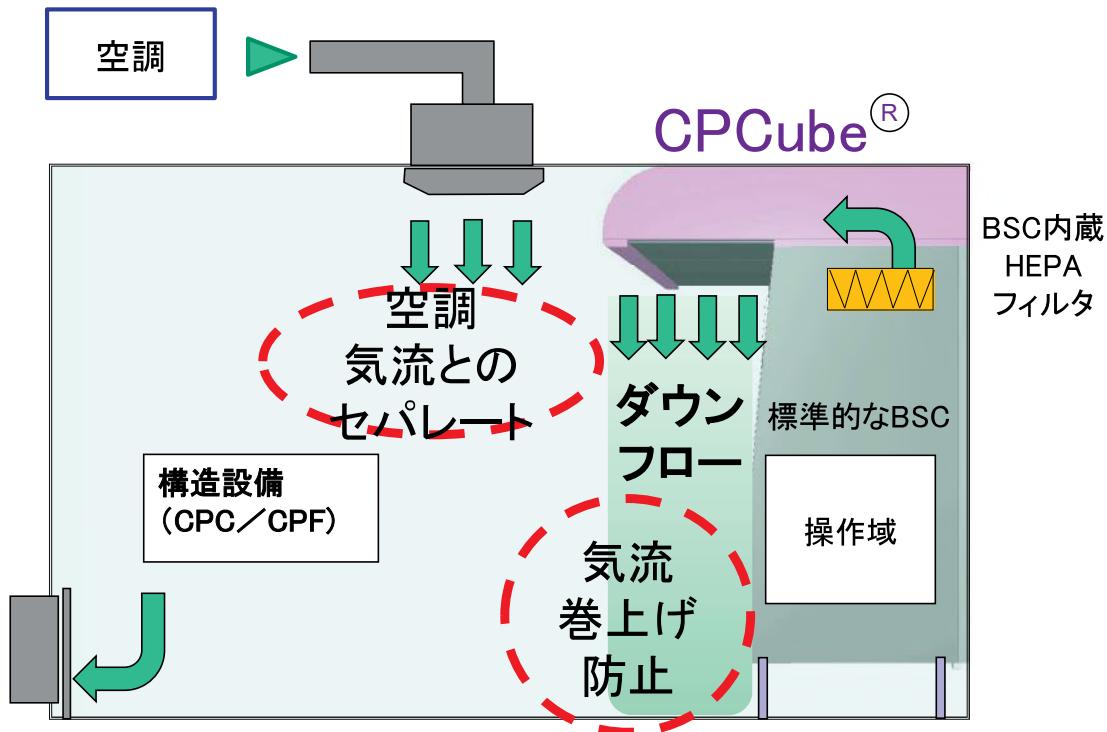
CPCube®

- ・安全キャビネットの上部に設置
- ・電源不要
メンテナンス容易

室内に放出される浄化した排気を積極的に利用し、**BSC前面作業域の局所クリーン化**を実現

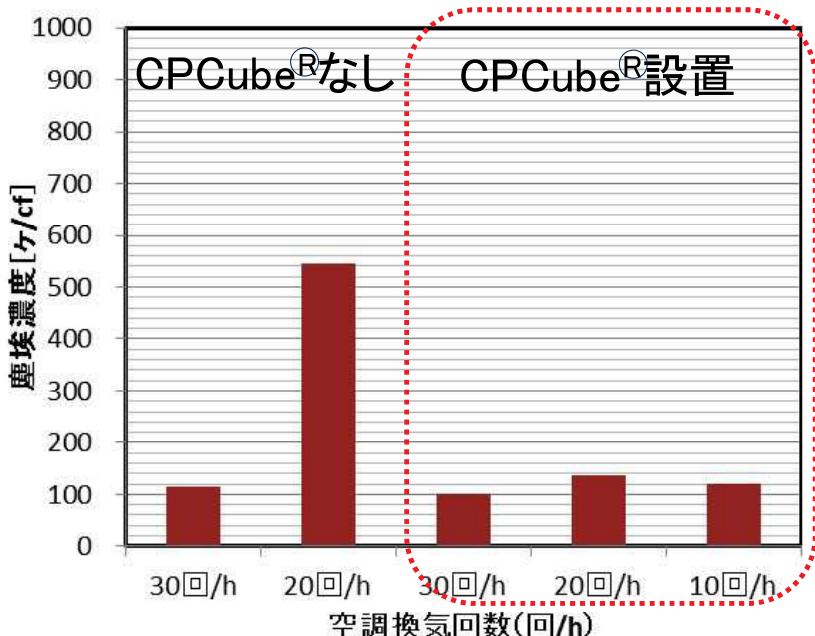
11

CPCube® 新しい気流設計の提案



12

CPCube®の清浄効果 -净化性能-



空調換気回数に影響を受けることなく、
BSC前面作業域を高清浄度に維持することが可能

13

再生医療の構造設備(CPC)の特徴

- 施設規模
 - ・小部屋で構成される場合など比較的小さなクリーンルーム
- 工程間技術
 - ・手作業による工程もあり自動化が困難な場合が多い
- 施設建設計画
 - ・製造施設や受託施設、臨床研究施設など用途によって
構造設備要件は様々
- 清浄度維持と封じ込め
 - ・クリーンルームとしての製品への**コンタミネーション防止**と
バイオセーフティとしての**作業者保護の両立**が必要

※ 所属企業の見解ではなく、演者個人の見解です。

14

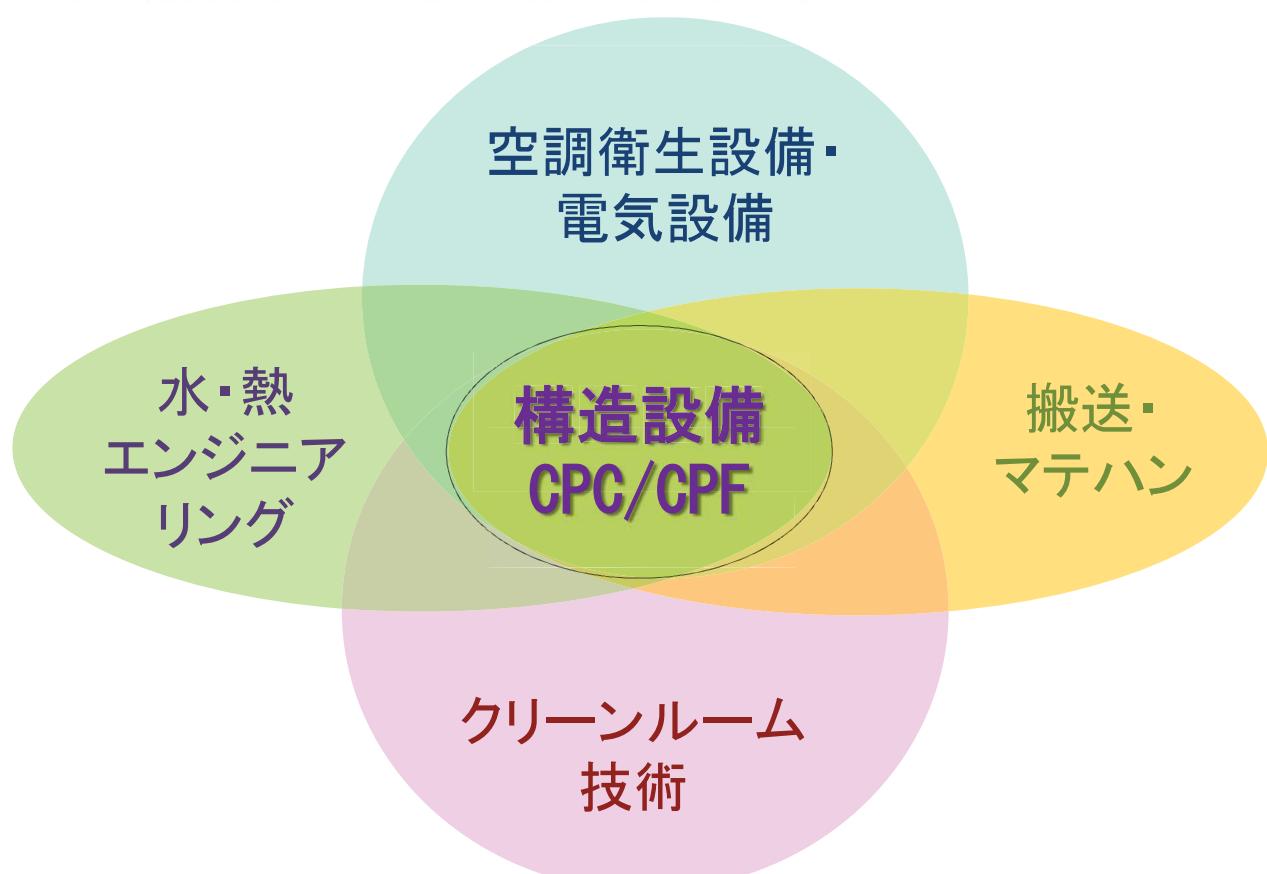
施設計画時のクリーンルームの諸課題

- ◆ 施設構築、運用時の適切なコミュニケーションは図れてる?
・培養のプロと施設計画、運用の間を「通訳」できる**人材の必要性**
- ◆ 計画時の施設規模とスペックは?
・リスクベースによる施設計画で**運用初期時「余剰」施設となることも**
- ◆ 設置、運用される機器同士の相性は?
・構造設備全体をひとつの「システム」として構築する**バリューチェーンの親和性向上**
- ◆ 稼働後の経済的施設運用の重要性は?
・新技術導入や運用方法、モニタリング点数の変更等の**議論の必要性**

※ 所属企業の見解ではなく、演者個人の見解です。

15

ご清聴ありがとうございました。



16



ワケンビーテック株式会社

ACTIVE,
CREATIVE,
INNOVATIVE.

細胞加工施設における設備・機器の課題 ～CO₂インキュベーター

2020/02/18

ワケンビーテック 技術本部

宮川 功章

<https://www.wakenbtech.co.jp>

WAKENBTECH CO., LTD.

ワケンビーテック株式会社



- ▶ 創業1972年5月
- ▶ 母体となる和研薬株式会社のメーカー部門として発足、2012年3月、ホールディングス化に伴い分離独立
- ▶ 純粋培養を主軸に、バイオ・ライフサイエンス分野に展開
- ▶ 輸入製品・自社開発製造品を研究・製造分野に展開、一貫したサポート体制をご提供
- ▶ 大阪に自社ラボを構え、各種実験・検証を行う

WAKENBTECH CO., LTD.

CPCにおける製造機器のあり方とは



- ▶ CO₂インキュベーターや安全キャビネットなどは、研究・実験機器がルーツで、特定細胞加工物の製造に最適化されているとは言えない
- ▶ GMPやGCTP省令、無菌製造指針など各種法令・ガイドラインへの適合
- ▶ それぞれの「細胞製造」の現場運用に適した装置開発の必要性

WAKENBTECH CO., LTD.

3

CPCにおける実態

- ▶ 培養チャンバーの容量が生産力に直結する
= 培養容器の数
- ▶ 現状では150～180Lクラスの装置を二段積みにし、複数台で活用する事例が多い
- ▶ 上段の装置は女性にはアクセスしにくく扱いづらい
- ▶ 積み重ねの関係で隙間など多く、清掃がしにくい
- ▶ 故障時や保守点検、バリデーション時のメンテナンス対応がしづらい



ランニングコスト

- ▶ 施設建設時のイニシャルコストだけでなく、運用時のランニングコストにも着目すべき
- ▶ 電気代・ガス代(CO₂ガス)のほか、保守点検や年次バリデーションのコストは台数分がかかる
- ▶ ex. 装置故障時の冗長性を考慮すると、一定のバックアップ体制は必要と考える



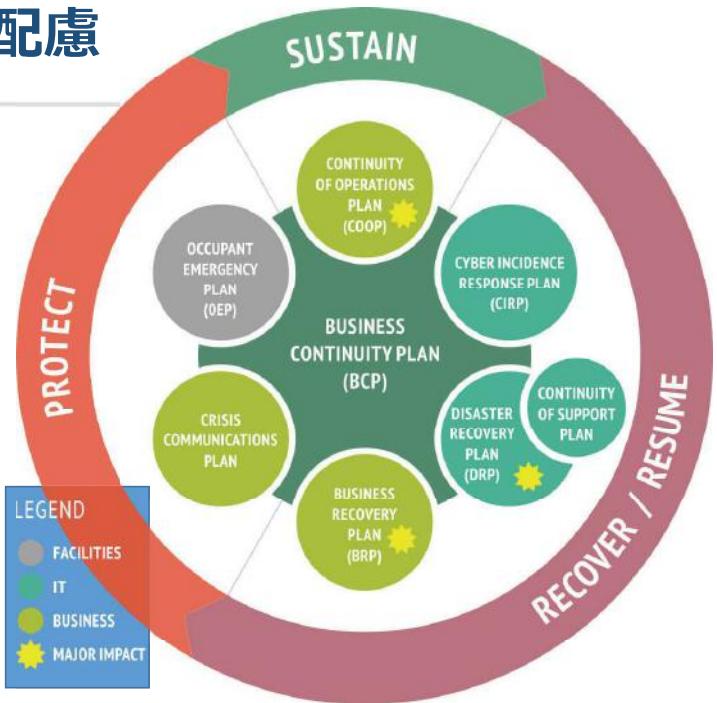
コンタミネーションコントロール

- ▶ CO₂インキュベーターの最大の悩みは、加湿に伴う培養環境の汚染(雑菌・カビの繁殖)
- ▶ 加湿水の維持管理や交換は、グレードBエリアの成立条件の不文律になっている
- ▶ HEPAフィルターや銅製チャンバー、循環ファンの廃止など各社工夫を凝らしている
- ▶ 装置の自律除染機能過酸化水素、過酢酸、乾熱・湿熱方式など様々だが、消費電力や、運用・環境への影響に配慮が必要



BCP～災害や非常事態への配慮

- ▶ 耐震・免震への配慮
装置の転倒などによる施設の損傷
作業者への影響、避難経路の阻害
- ▶ 電源の二重化(非常用電源や発電機)
容量・能力は妥当か？
- ▶ ガスラインの冗長化構成、異常発生時のトリアージ
- ▶ 装置の異常監視、制御パラメータの連続計測
出力方式は、業界標準がなく各社まちまち



Copyright 2020; WAKENBTECH CO., LTD.

ワケンビーテックからのご提案



NeXCell P870



- ▶ 業界最大クラスの870L容量
- ▶ 一般的なミドルサイズの5倍のキャパシティ
- ▶ 女性でも最上段の棚板にアクセスしやすい
- ▶ 分割ガラスドアでドア開閉時の環境変化を最小限に
- ▶ スターラーやロッカーなど、各種機器を庫内に入れて使用可能
- ▶ 本体左右に2つのアクセスポートを装備

WAKENBTECH CO., LTD.

9

多段型培養フラスコへの対応



- ▶ 付着性細胞の大量培養に、多段型フラスコの需要が拡大している
- ▶ 10段培養容器を最大30個利用可能
- ▶ フル負荷でも無負荷状態と変わらない、優れた温度分布と復帰性能
- ▶ 培養容器内の水準(平坦性)を担保する、強化型棚板を採用

WAKENBTECH CO., LTD.

10

コンタミネーションコントロール



- ▶ ドア開閉時は循環ファンは停止、設置環境に影響を与えない
- ▶ 低圧損で高湿度に耐えうるPTFE HEPAフィルターを搭載
- ▶ ドア開閉後10～15分でチャンバー内をISOクラス5環境に維持
- ▶ 清拭しやすいチャンバーインテリア
- ▶ WATERBAGを用いることで、加湿水の交換を容易にし、カビの拡散をさせない

WAKENBTECH CO., LTD.

11

コストセービング



- ▶ 容量対比で75%の導入コスト（当社比）
- ▶ 電気代の削減（約1/4）
- ▶ 保守やバリデーションコストを削減（1/5）
- ▶ CPC内の専有面積も低く抑えられる、スペースセービング効果
- ▶ 大容量チャンバーゆえの、様々な培養用途に対応できる拡張性

WAKENBTECH CO., LTD.

12

将来に向けて

- ▶ 電子錠や非接触認証を用いたセキュリティ管理
- ▶ MODBUSやEthernetによる監視体系の標準化
- ▶ ドア開閉時間や環境変化ログを用いた運用分析
- ▶ RFIDを用いた培養容器のトラッキング
- ▶ オーディットトレイル～イベントや操作履歴の管理
- ▶ 来たる5GやIoTへの適合と検討

NexCell

Next Generation Cell Platform

メーカー・業種・業界の枠を超えた、次世代へのブレインストーム
競争から協奏への取り組み、お声掛けをお待ちしています

環境モニタリングの 諸課題

2020年2月18日(火)

再生医療産学連携バリューチェーンセミナー

リオン株式会社

技術開発センター

要素技術開発室 微粒子センサ開発G

水上 敬



リオン株式会社の概要

- 創立：1944年(昭和19年)
- 代表者：代表取締役社長
清水健一
- 従業員：886名
(連結2019年3月31日)
- 主な事業：
 - 医療機器事業
(補聴器、医用検査機器)
 - 環境機器事業
(音響・振動計測器)
 - 微粒子計測器事業
(パーティクルカウンタ)
- 特長
 - 日本国内生産
 - 日本国内サポート



東京都国分寺市本社



再生医療施設で求められる清浄度

- 細胞培養時の清浄度の連続測定は、無菌担保のため必須

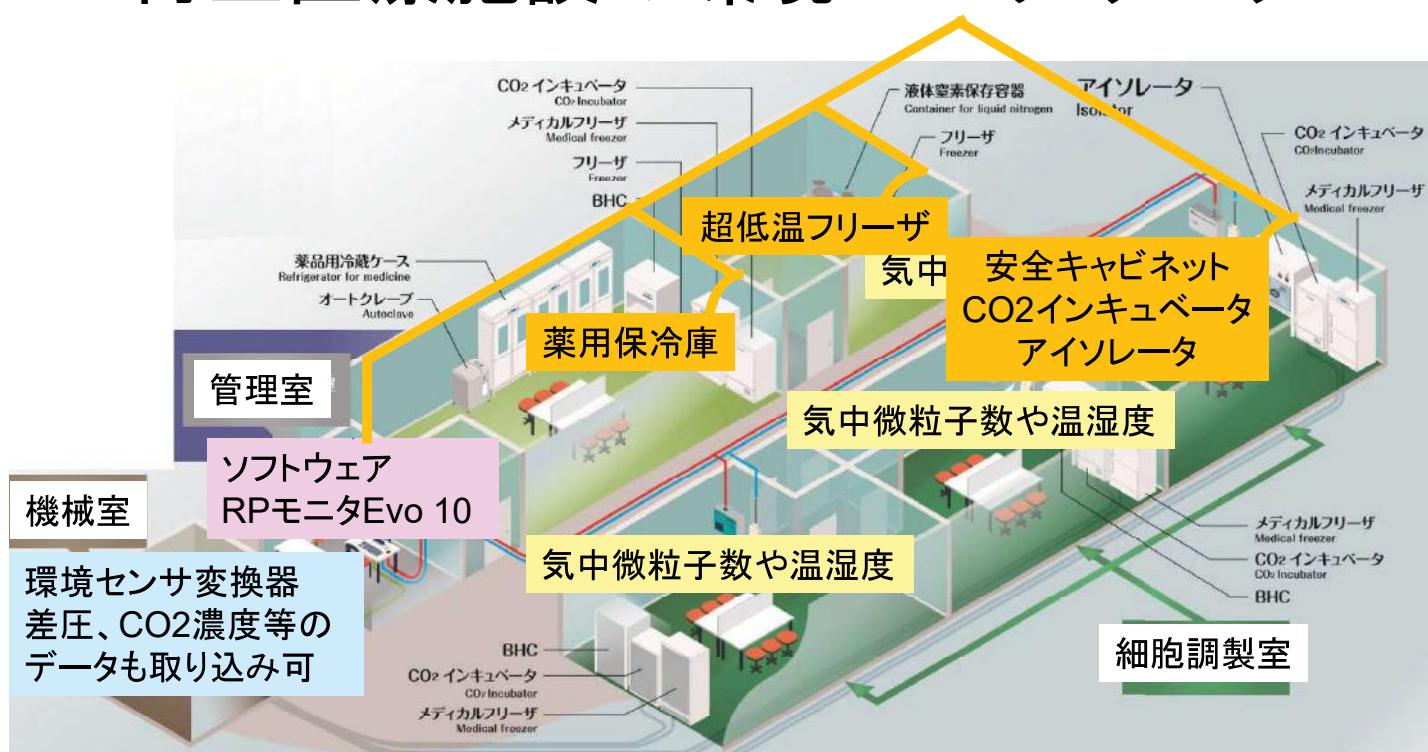
EU-GMP Annex1, PIC/S GMP Annex1 第十七改正日本薬局方※					ISO 14644-1:2015			
グレード	最大許容微粒子数 (個/m ³)				清浄度クラス	上限濃度 (個/m ³)		
	非作業時		作業時			0.5 μm	5 μm	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm				
A	3 520	20	3 520	20	5	3 520	—	
—	—	—	—	—	6	35 200	293	
B	3 520	29	352 000	2 900	7	352 000	2 930	
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	8	3 520 000	29 300	
D	3 520 000	29 000	—	—	9	35 200 000	293 000	

※JP17参考情報「環境モニタリング」は第二追補で削除となったが、
厚労省事務連絡により引き続き参考に供される。

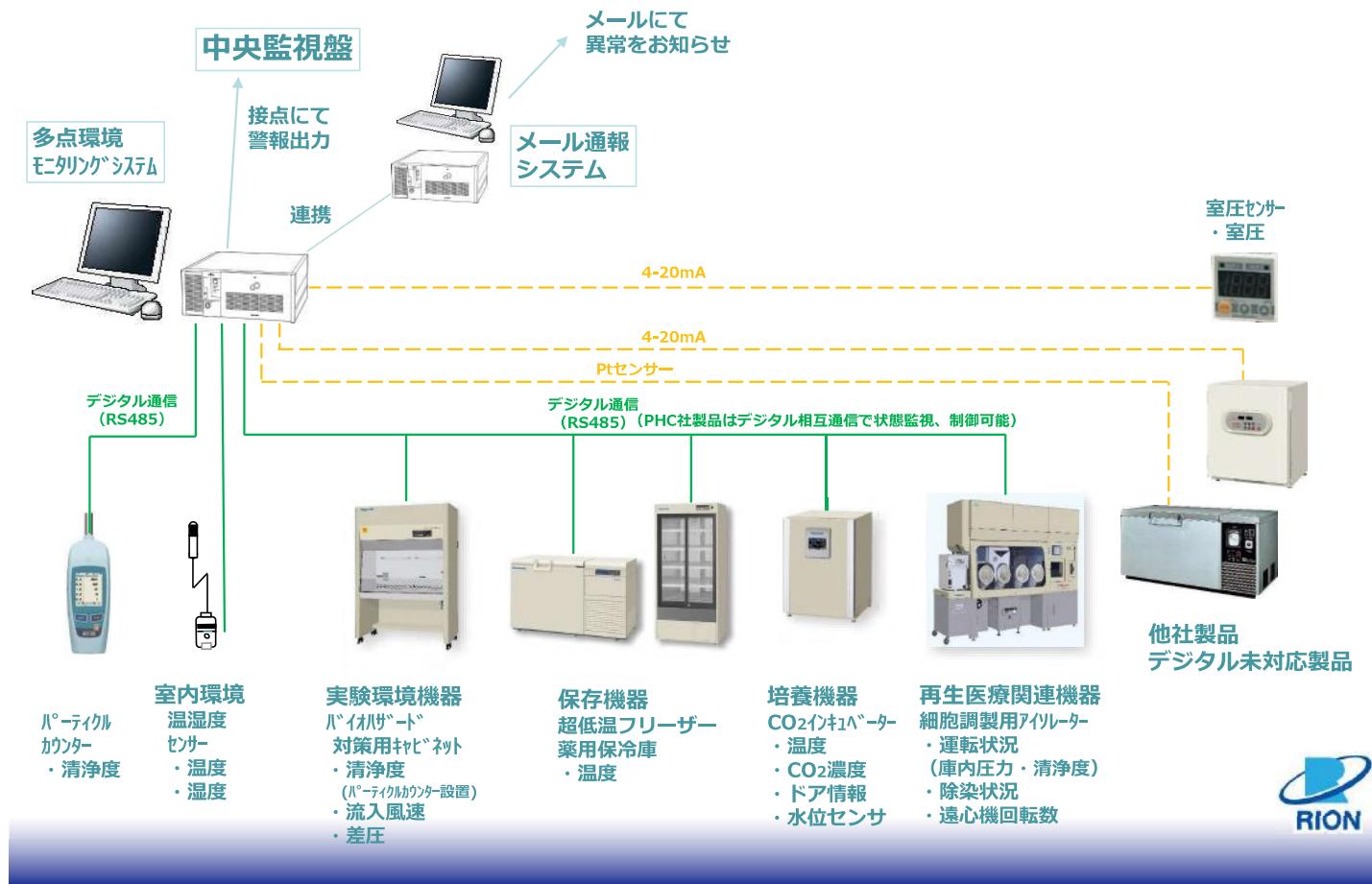
<https://www.pmda.go.jp/files/000230315.pdf>



再生医療施設の環境モニタリング



再生医療施設の環境モニタリングシステム



気中パーティクルセンサ

◎ポンプ内蔵

容易に設置

- 小流量
(2.83L/min)



KA-03

◎ポンプ別

小型で安価



KA-02

- 大流量
(28.3L/min)



KC-31M



KA-05

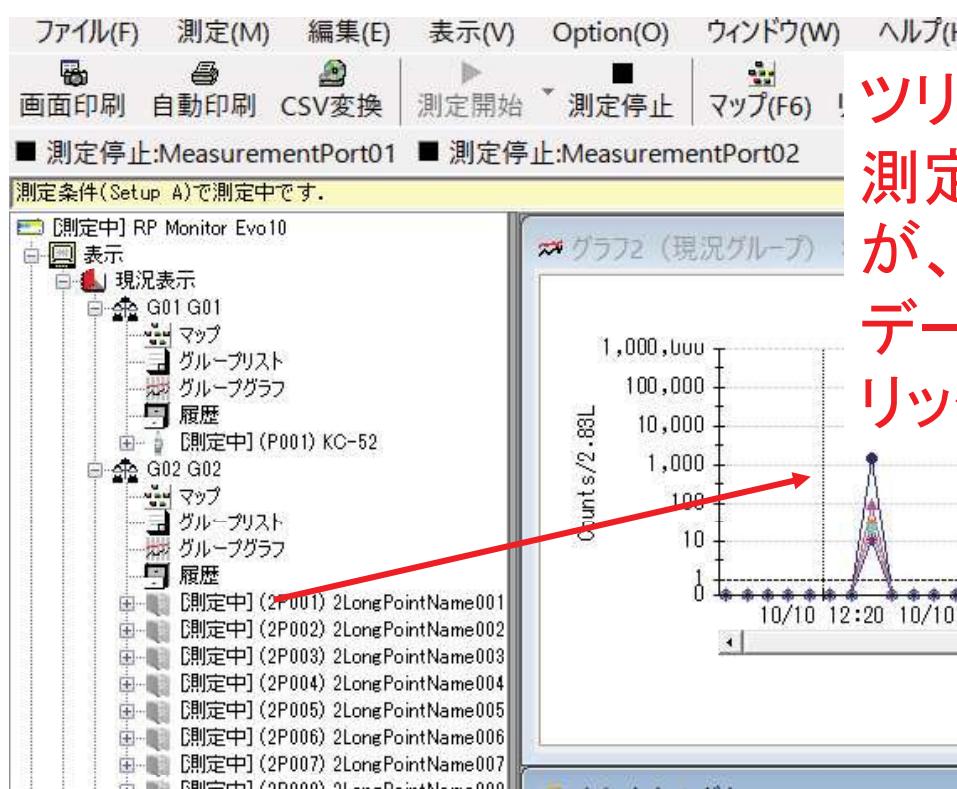


ソフトウェア RPモニタEvo 10

- ・コンピュータ化システム適正管理ガイドライン対応(21CFR Part.11 要求事項対応)
- ・ID/パスワードにより、アクセス権限を管理
- ・測定データは、改ざん防止のためバイナリ形式で保存
 - CSVテキストへ自動もしくは手動変換
- ・運転履歴表示機能
 - 日時(いつ)、ID(誰が)、内容(何を、どうした)の記録
 - バイナリ形式で保存。CSVへの変換可。



ソフトウェア RPモニタEvo 10



ツリービューを採用
測定中であることが、一目でわかる
データもダブルクリックで閲覧可



環境モニタリングの課題

- 「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」の5.4.3に「**環境モニタリングの留意事項**」として9項目が記載されている。

e.g. 8) 微粒子の計測については、サンプル量及び吸引能力により評価判定が異なるので、**適切な評価ができるような機器**及び評価方法によること。



施設管理（CPC）の諸課題 施設運用時の衛生上の課題

アース環境サービス株式会社
本社営業部 中村吉信



会社概要

名称 アース環境サービス株式会社
代表者 代表取締役社長 松本吉雄

【沿革】

1978年 設立
1986年 「総合研究所」を大阪に創設
1989年 大塚製薬(株)アース製薬から増資
1997年 ISO9001認証取得
2005年 本社を東京に移転
2009年 ISO/IEC17025 総合研究所認証取得
2013年 国際本部を開設
2016年 彩都総合研究所を開設

【グループ会社】

- ・大塚ホールディングス(株)
- ・大塚製薬(株)
- ・アース製薬(株)
- ・大鵬薬品(株)
- ・(株)大塚製薬工場等



アース環境サービスのトータルヘルスケア

★大塚グループの確かなブランドのもと、プロ集団による総合力でおとどけします。

医薬品GMPのノウハウや微生物管理や防虫ノウハウをバックボーンに医薬品化粧品工場はもとより食品工場・包材工場などの総合環境サービスを販売しています。医薬品GMPに基づくものつくりの現場を熟知しているからこそ現場主義の圧倒的技術力をご提供し、高品質・高価値のサービスを提供します。

★医薬品GMPの3原則のコンセプトにコンビネーションセラピーを実践する総合環境衛生管理の真髄です。

ソフト、ハード、システムという3つの柱を現場に即してくみ上げそれを継続実践できるような仕組みつくりをするのが私たちのサービスの出発点です。



★トータルヘルスケアシステムの柱

現場主義、科学的根拠に基づく実証、作業の再現性の継続衛生管理の総合的な維持管理が我々の使命です。



 アース環境 サービス株式会社
Earth Environmental Service Co.,Ltd.

細胞加工培養施設を対象とした トータルヘルスケア

適切なGMP環境状態を維持管理するための業務を総合的に受託します。

1. 施設の衛生リスクアセスメント

2. 環境モニタリング及び評価・検証

3. オリジナル衛生プログラム構築支援/除染作業

4. 層別の従業員教育（実地・実務教育）

5. 弊社施設を利用したエビデンスデータ取得支援

〈環境モニタリング〉 〈除染等作業〉 〈実地・実務教育〉



〈プログラム作成支援等〉



〈有害生物リスクアセス〉



 アース環境 サービス株式会社
Earth Environmental Service Co.,Ltd.

施設運用の弊社の考え方

細胞加工培養施設の衛生管理

「汚染を持ち込まない」
「持ち込んだ汚染を取り除く」



細胞加工培養施設の衛生管理

持込まれる汚染

【人由来微生物】

- *Staphylococcus* 属
- *Micrococcus* 属

【資機材、モノ由来微生物】

- *Bacillus subtilis* 属

微小昆虫類

- チャタテムシ、トビムシ



施設運用の弊社の考え方

細胞培養施設の衛生管理

「汚染を持ち込まない」



- ・持ち込まない施設とする。
- ・持ち込まないルールを作る。
- ・持ち込まない意識を持つ

施設運用の弊社の考え方

細胞加工培養施設の衛生管理

「汚染を持ち込まない」

【施設が行うべきこと】

- ・持ち込まない施設とする。
- ・持ち込まないルールを作る。
- ・持ち込まない意識を持つ

【弊社の支援業務】

- 構造設備診断（有害生物管理）
- 衛生に関するリスクアセスメント
- S O P 設定策定支援
- 作業従事者への教育

施設運用の弊社の考え方

細胞培養施設の衛生管理

「持ち込まれた汚染を除去する」

【施設が行うべきこと】

- ・除去方法を決める。
- ・除去のタイミングを決める。
- ・除去の頻度を決める。

【弊社の支援業務】

- 環境モニタリング（清浄度把握）
- サニテーションプログラム策定
- 除染のためのバリデーション
- サニテーション、除染施工



→施設運用時の課題（細胞培養施設の衛生管理）

○施設の構造設備は、目的達成のために

- ➡どのような施設構造が清浄度を維持できるのか？
- ➡有害生物侵入を防げるのか？

○CPC施設の清浄化の目的達成のために

- ➡どのような清浄化が最適といえるのか？
- ➡どの程度の清掃が必要なのか？

○上記のような施設管理運用をおこなうためには

- ➡どのように人材が必要なのか？
- ➡どのように教育していくべきか？



→施設運用時の課題（細胞培養施設の衛生管理）

○施設の構造設備は、目的達成のために

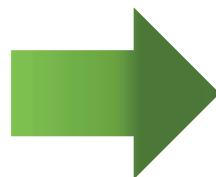
- ➡ どのような施設構造が清潔度を維持できるのか？
- ➡ どのような構造が有害生物侵入を防げるのか？

○CPC施設の清浄化の目的達成のために

- ➡ どのような清浄化が最適といえるのか？
- ➡ どの程度の清掃が必要なのか？

○上記のような施設管理運用をおこなうためには

- ➡ どのように人材が必要なのか？
- ➡ どのように教育していくべきか？



2020年10月
教育・実証用
CPC竣工

 アース環境サービス株式会社
Earth Environmental Service Co., Ltd.

主な特徴① 「日本で唯一の汚せる施設」

除染

- 二酸化塩素
- 過酸化水素
- 過酢酸



生産を目的としたCPFでは逸脱となる「汚染」をあえて再現し、衛生管理の教育が可能

レギュラトリサイエンスに紐づく実証事件が可能

→施設運用時の課題（細胞培養施設の衛生管理）

○施設の構造設備は、目的達成のために

- どのような施設構造が清潔度を維持できるのか？
- どのような構造が有害生物侵入を防げるのか？

○CPC施設の清浄化の目的達成のために

- どのような清浄化が最適といえるのか？
- どの程度の清掃が必要なのか？

○上記のような施設管理運用をおこなうためには

- どのように人材が必要なのか？
- どのように教育していくべきか？



2020年10月
教育・実証用
CPC竣工

施設運用時の課題を
解決し再生医療産業界の発展
に貢献したいと願っています。