


再生医療製品製造設備と培養装置について

大阪大学 大学院工学研究科
紀ノ岡 正博

kino-oka@bio.eng.osaka-u.ac.jp
http://www.bio.eng.osaka-u.ac.jp/ps/indexj.html

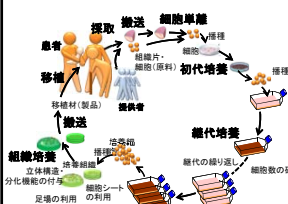
細胞製造設備と培養装置
将来像と組織ファクトリーの取り組み
標準化への取り組み

平成24年10月19日



再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは


医療用の細胞/組織培養に固有の問題とプロセス設計



- 原料、製品の滅菌性
- 培養器内における不均一性 (足場依存性細胞培養)
- コンタミネーション、ヒューマンエラーの絶対回避
- 大型の培養容器は不要
- 熟練技師による操作

特に自家細胞培養
細胞集団における不均質性
サンプル採取、センシングに対する制約
再現性に乏しい多回の回分操作
生産スケールの変動
操作(工程)の柔軟性(多品目生産)

Kino-oka et al. J. Biosci. Bioeng. (2009).



再生医療・幹細胞産業の展望


平成 22 年度 中小企業支援調査報告書(再生・細胞医療の産業化に向けた基盤整備に関する調査)
(平成23年3月、シード・プランニング)

M. J. Lysaght : 再生医療製品(関連含む), 1,200億円 (2007) (為替80円/ドルと仮定)
再生医療製品で処置を受けた患者の総数は累計で120 万人

2020年世界市場予測

- 細胞由来再生・細胞医療製品および自己細胞由来再生・細胞医療サービスの市場成長予測 4,577億円
- 製造設備の市場規模は、再生・細胞医療製品の市場規模に比例する。(再生医療では59%)
ここで、培養装置は製造設備の11%
- 支援製品・サービス市場の成長予測

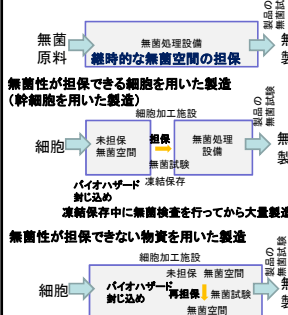
細胞加工施設 2,700億円
培養機器 297億円
培養容器 215億円



再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは

安心・安全・安価を実現する革新型製造プロセス


最終滅菌法が適用できない医薬品製造設備



- 無菌原料 → 無菌処理設備 → 無菌製品 (無菌空間の維持 → 汚染源を持ち込まない)
- 細胞 → 細胞加工施設 → 無菌製品 (無菌性が担保できる細胞を用いた製造(幹細胞を用いた製造))
- 細胞 → 細胞加工施設 → 無菌製品 (無菌性が担保できない物質を用いた製造)

無菌空間の確保 → 汚染源を持ち込まない
適切な封じ込め処理 → 汚染物を持ち出さない、交差汚染の防止

また、クロスコンタミネーションを防止する必要あり。



再生医療・幹細胞産業の展望


産業規模の広がり: 体細胞から幹細胞(iPS細胞を含む)への展開 (為替80円/ドルと仮定)

Devyn Smith : 幹細胞製品 2010年 400億円
Devyn Smith : Commercialization challenges associated with induced pluripotent stem cell-based products Regen Med. 2010 Jul;5(4):593-603.

メルク社(旧:ミリオア): 幹細胞由来製品 80-160億円(2008)
McBride R: Stem Cell firms shift from treatments to tools. The Boston Globe, 5 June (2008).

ライフテクノロジー社: 初代細胞および幹細胞製品, 約2,400億円(2008年, 15%成長)
Barthelemy N: Investor presentation. Presented at: Life Technologies Investor Day, Cell Systems, Carlsbad, CA, USA, 2 June 2010.

Bioinformant社: 幹細胞ビジネス全般(抗体市場を除く)
1,024億円(2011年, 10.4%成長), 予測 1,680億円(2016年)
「幹細胞の研究製品: 機会・ツール・技術」 Stem Cell Research Products: Opportunities, Tools & Technologies Research (2012年05月)(BIOINFORMANT WORLDWIDE, LLC)



再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは

安心・安全・安価を実現する革新型製造プロセス

3Sの実現 (security, safety and cost-saving)
再生医療に必要な細胞が安全かつ適正価格での供給が実現。これにより、根治医療として期待の高まっている再生医療の普及が加速し国民の健康年齢増大と医療費削減に大きく寄与する。相反する要素を含んだ、安心・安全かつ低コストに細胞調製を実現できる(Win-Win構造の実現)。

CPF(cell processing facility)の必要性

低コスト (cost savings)	小型化 (compact)	汎用性 (versatility)	人介の最小限 (minimum intermediation of operator)
---------------------	---------------	-------------------	---

①無菌処理施設

無菌製剤製造 (APA)レベルでの無菌処理


技術要件
無菌空間の局所化→無菌空間維持費用の削減
短期除染の実現→稼働率の上昇
⇒アインレータ技術の活用

②除染バスボックスおよびインターフェース

除染バスボックスならびに脱着可能なインターフェースを有するアインレータ

③自動プロセス

自動・自律加工装置によるプロセスオートメーション



細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設) ①無菌処理施設

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

2次更衣での作業風景 (セルシード提供)

- 汚染源である作業者の入室 ⇒ 衛生管理が煩雑となる ⇒ 施設が大きくなり ⇒ コストの増大

① ドア ② エアロック用タイトドア ③ パスボックス

ISO5 ISO7 ISO8 ISO8 at rest

細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設) ①無菌処理施設

Personnel flow

① ドア ② エアロック用タイトドア ③ パスボックス

ISO5 ISO7 ISO8 ISO8 at rest

細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設) ①無菌処理施設

清浄度管理区域の分類

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

* ISO 14644に本区分の定義はないが、便宜上 >8とする。

① ドア ② エアロック用タイトドア ③ パスボックス

ISO5 ISO7 ISO8 ISO8 at rest

細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設) ①無菌処理施設

Material flow

① ドア ② エアロック用タイトドア ③ パスボックス

ISO5 ISO7 ISO8 ISO8 at rest

細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設) ①無菌処理施設

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

- 1) 直接製造に関与しない緩衝区域(管理区域)に相応の床面積が必要
- 2) 維持コストや労力が莫大
 - ① 日常の運営と設備の管理 ② 定期パレードション
 - ③ 年次点検 ④ 衛生費 etc ...

実施機関にとっては大きな負担

ヒト(汚染源)が入室することにより発生する管理要件が非常に多い

① ドア ② エアロック用タイトドア ③ パスボックス

ISO5 ISO7 ISO8 ISO8 at rest

細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設) ①無菌処理施設

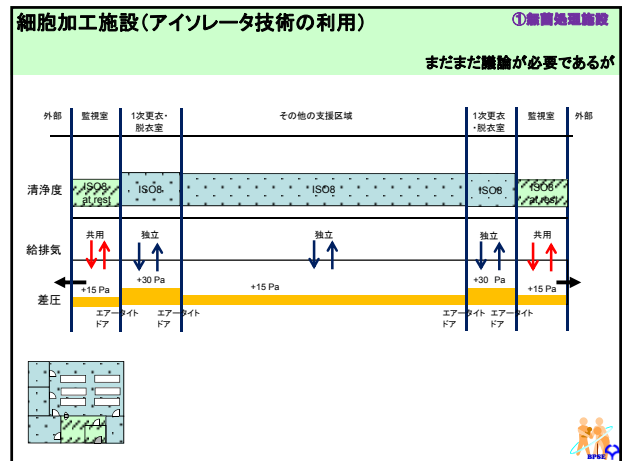
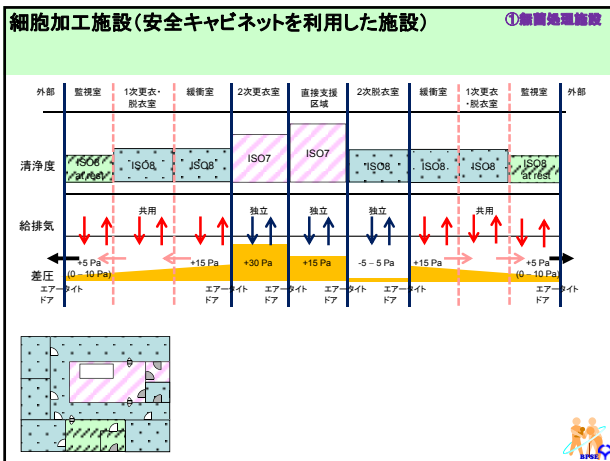
封じ込め容器内の物質(細胞)導入
無菌処理室における無菌性の崩壊
環境の無菌性試験
無菌処理室における無菌性の再構築
出荷

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

物質(無菌製品) 物質(細胞を入れた封じこみ容器)

① ドア ② エアロック用タイトドア ③ パスボックス

ISO5 ISO7 ISO8 ISO8 at rest



細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)

Cell processing facility based on isolator technology (ISO 13408-6, 2008).

①無菌処理施設

無菌製剤製造工程におけるアイソレータ 澁谷工業 *Shitaya*

無菌試験用アイソレータ

無菌製剤生産用アイソレータ(ワクチン生産システム)

過酸化水素滅菌器 HYDEC2000

細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)

①無菌処理施設

アイソレータを採用した新施設と従来型CPFの年間ランニングコスト試算結果

アイソレータ型加工施設	従来型加工施設 (CPF)
Closed system	Open system
Single-stage segregation (1 zone)	Multistage segregation (3 zones)
ISO 5: 7 m ² ISO >8: 42 m ² Total 49 m ²	ISO 5: 2 m ² ISO 7: 21 m ² ISO 8: 41 m ² ISO >8: 5 m ² Total 69 m ²

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
- 多種・多機体対応
- 工程間での製品無菌管理 ⇒ 手順確立が難しい

細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)

①無菌処理施設

アイソレータを採用した新施設と従来型CPFの年間ランニングコスト試算結果

水谷孝, 船尾淳子, 「ランニングコストを抑える革新型CPCの設計と自動化の可能性」, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 2010, p. 274-280.

「コスト」計算前提

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

「ランニングコスト」に含まれる項目

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

細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)

①無菌処理施設

アイソレータを採用した新施設と従来型CPFの年間ランニングコスト試算結果

水谷 宇 能見 淑子 "ランニングコストを抑える革新型CPCの設計と自動化の可能性". 細胞治療・再生医療のための培養システム. シーエムシー出版. 2010.p. 274-280.

(単位: 千円)

項目	新施設 (床面積: 49 m ²)	従来CPF (床面積: 69 m ²)
製造に由来する原材料・人件費コスト	1,020	1,020
無菌環境を維持するための衛生費コスト	30	1,120
製造設備・機器類の年次点検費用	3,060	8,300
施設光熱費等(電気、水道、CO ₂ ガス)	5,420	7,930
施設光熱費等(電気、水道、CO ₂ ガス)	4,050	5,500
総計	15,470	26,330
1症例当たりのコスト	1,290	2,190

自動化にて特に効果が得られると考える。製造を行える作業者の教育訓練(約半年)および人員の確保のための費用を含まない

今後効果の評価を行っていく必要がある

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

ランニングコスト資産から、ライフサイクルコスト試算ヘシフトし、今後評価を進める

フレキシブル・モジュール型プラットフォーム

Flexible Modular Platform (FMP)

②除染パスボックスおよびインターフェース

どのような技術が今後必要なのだろうか

ドッキング部のインターフェース形状・サイズ等を規格化

宇宙開発に例えると.....

アポロとソユーズのドッキング(1975年7月17日)

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)で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)

削減短期除染の実現 → 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

無菌操作部

除染パスボックス

インターフェース

Panasonic Ideas for Life パナソニックヘルスケア(旧 三洋電機)

遠心分離器

http://us.sanyo.com/Biomedical-Cell-Processing/Integrated-Cell-Processing-Workstation-CPWS-CPWS-010P

フレキシブル・モジュール型プラットフォーム

Flexible Modular Platform (FMP)

②除染パスボックスおよびインターフェース

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 Tangley, Yang Binbin, Brett Botting, and Gerhard Eggert

GETINGE La Calhene

Staging Area

Pass Through to Class C

Waste Packaging

Class C

Pass Through A to B

Class B

Filling Machine Class 100 LAF

Final Transfer Inside Class A

Pass Through C to B

Components

Bag

フレキシブル・モジュール型プラットフォーム

Flexible Modular Platform (FMP)

②除染パスボックスおよびインターフェース

コンパクト化(無菌製造設備の省スペース) 多機体対応

Module: 工程において無菌空間を維持するもの

Pod: (モジュールに対して)ポータブルで資材搬入ならびに搬出を伴うもの

インキュベーションモジュール (温調, ガス調, 湿度)

メインモジュール

大量培養モジュール

モジュール群

プラットフォーム(CPC, ISOクラス8)

多様性に富む操作への対応できるユニバーサルデザイン

フレキシブル・モジュール型プラットフォーム

Flexible Modular Platform (FMP)

②除染パスボックスおよびインターフェース

無菌接続インターフェースの開発

装置B (インキュベータ, 検査システムなど)

装置A (アイソレータ本体など)

装置C

装置D

戦略的国際標準化推進事業(経済産業省) H22-24 「多様な再生医療製品の製造に対応可能な除染接続手段に関する標準化」

大阪大学 OSAKA UNIVERSITY

産総研

Shizuoka

- 装置A・Bのドッキング
- ドアAの閉鎖
- 各ドアの結合
- ドア間の除染
- ダブルドアを開放
- 無菌空間A・Bの閉鎖

細胞培養工程での自動培養手法確立への取組み

③自動プロセス ④操作の安定化 ⑤省力化

対象スケールによって異なる培養手法設計

(1コロニー) 10^2 マイクロスケール 10^4 cells \Rightarrow ディスポーザブルチップでの小型培養、ハンドリング技術
細胞全数を対象とした培養工程・品質の評価

マイクロチップの利用
未成熟技術

ノーマルハンドリングスケール (人手で可能な培養スケール) 10^3 \rightarrow (< 1 L)
汎用性培養容器 (T-フラスコ) の利用
スタート技術 (従来技術)

\Rightarrow ロボットアームまたは直交動作システムの利用
細胞の自己遊走性の制御
立体的構造物 (組織化) への展開
立体組織としての品質評価

10^7 ラージスケール 10^9 (< 10 L)
固有培養容器 (大型フラスコ、バッグ) の利用
担体を利用した懸濁培養 (攪拌混合操作)
 \Rightarrow 送液を主体とするハンドリング、攪拌槽での培養 (タンク培養)
担体からの細胞剥離を伴う継代操作技術の構築
細胞集塊形成、単細胞化の制御を伴う培養

未成熟技術

メガスケール $< 10^{10}$ (< 100 L)

海外の自動培養装置を用いた実践的取組み例

③自動プロセス ④操作の安定化 ⑤省力化

ATMI 容器密閉型培養装置

Integrity Xpansion

国内の自動培養装置を用いた実践的取組み例

③自動プロセス

筐体密閉型培養装置

容器密閉型培養装置

川崎重工業 R-CPX <http://www.khi.co.jp/news/detail/c3100315-1.html>

カナカ P4CS <http://www.kaneka-cell.com/index.html>

海外の自動培養装置を用いた実践的取組み例

③自動プロセス ④操作の安定化 ⑤省力化

TAP Biosystems 筐体密閉型培養装置

Cell Culture Automation and Quality Engineering: A Necessary Partnership to Develop Optimized Manufacturing Processes for Cell-Based Therapies

Journal of the Association for Laboratory Automation 13 (3) 152-158 (2008)
Thomas, R.J., Chandra, A., Hourd, P.C., Williams, D.J. (Loughborough University)

クリーンルームへの設置例

The Compact Select automated cell culture platform
A-Robot arm, B-Flask incubator, C-Plate incubator, D-Flask decappers, E-Flask holders, F-Media pumps, G-Pipette head, H-Cedex automated cell counter.

海外の自動培養装置を用いた実践的取組み例

③自動プロセス ④操作の安定化 ⑤省力化

Aastrom Biosciences <http://www.aastrom.com/stem-cell-therapy/stem-cell-manufacturing/> AASTROM 容器密閉型培養装置

Remodelling of ischemic tissue, Modulation of inflammation, Promotion of angiogenesis, Therapeutic Effect

CD14 Monocyte, CD45 Lymphocytes T-B, CD90 Mesenchymal Stem Cells

製造装置の将来像について

③自動プロセス ④操作の安定化 ⑤省力化

培養モジュール

多くの工程が **筐体密閉型装置** で操作
 \Rightarrow 複数ラインへの適用による稼働率の向上

対象の多様性 \Rightarrow オールインワン細胞調製装置 (研究指図から製造への展開 (便利道具))

柔軟性 \Rightarrow 製造設備としての培養装置 自由自在な組み合わせ コスト削減と安心・安全の両立

フレキシブル・モジュール型プラットフォーム (FMP)
部品統一による複数製造ラインでの使用
モジュール型細胞調製装置 (院外、院内製造型)

小型細胞調製装置 (院内、在宅型)
対象の限定による **単純化・小型化**
 \Rightarrow 汎用性が低いのが簡易化・小型化が可能

全ての工程が **容器密閉型装置** での達成

同一室内での多量・多様体製造

