

細胞製造コトづくりPJの概略 ～細胞製造サイエンスの必要性

水谷 学¹・紀ノ岡正博²

1. 細胞製造の産業化に向けて

再生医療や細胞治療に用いる細胞製品（再生医療等製品/特定細胞加工物）の製造管理では、生きた細胞を最終製品とするため、一般的な製造とは異なる、内なる乱れ（原料である細胞が想定外の製造のばらつきを生じさせる現象）が生じる。細胞製造の工程設計では、内なる乱れの理解および細胞製造性（cell manufacturability）の考慮が不可欠であり、従来の製造とは異なる手順が要求される。またこのとき、各工程間をつなぐ技術が重要となる。つなぐ技術の構築には、原料である細胞の加工から治療までのモノの流れや、治療を前提としたルール（規制）のあり方を理解できる人材の育成が求められる。

患者にどのような治療を実施するかを定めた提供計画を根拠に、必要な細胞の種類や数量（インプット）、最終製品の形態（アウトプット）および製造から保存、投与手順までの操作（プロセス）を検討する必要がある。このとき、製品（形態あるいは投与）に係る要求は、医療機関での連携（メディカルチェーン）を前提に情報がまとめられ、サプライチェーンおよびバリューチェーンが構築されていくと考える。したがって、再生医療産業の普及には、従来のモノづくりに加え、異なる領域をつなぐ、人材育成（ヒトづくり）、規制・標準化（ルールづくり）と融合した新たな社会システム（コトづくり）が不可欠となると考える。

日本医療研究開発機構（AMED）での、再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」では、原料から最終製品まで一貫した、細胞製造システムの開発を通じ、コトづくりの創出に向けた活動を進めている。

2. 細胞製造性をつなぐ技術

細胞製造では、生きた細胞に対し加工と呼ばれる培養操作や遺伝子導入などを経て、目的の特性を有する細胞群を必要量生成させ、適切な製品形態に調製し、活性を保ったまま出荷する。生きた細胞は、通常その変化（生反応）を止めることが困難で、時間とともに系内で勝手に乱れてしまう。変化を止めるためには、細胞を凍結状

態にする必要があるが、凍結処理を行うためには分注（下工程）の操作が必要となるので、培養時（上工程）では困難である。容器内の細胞を放置すれば、一般的な化合物（医薬品）と比較すると、それほど長くはない時間経過によって活性の低下や凝集、細胞死などの変化が生じる。そのため細胞を操作する工程の品質確保では、製造スケールや工数については、細胞の状態維持（細胞製造性）を最優先に手順を決定する必要がある。一つの工程操作が終了した後も、細胞が安定（インキュベータ内に静置）した状態に達するまでの工数および動作をケアした緻密な手順が不可欠となる。同時に、物理的衝撃やシェアなどによっても想定外の変化を生じる可能性があり、その変化は最終製品からの評価（品質検査）が困難であるため、操作および動作保証（バリデーション）や実施工数のトレサビリティ（再現性の確保）が重要となる。このとき、細胞製品の工程設計においては、前工程の終了時（アウトプット）から後工程の開始時（インプット）において細胞に必要以上の変化を生じさせず、再現性良く全工程が実施できるように、いかに工程間をつなぐか考慮すること（つなぐ技術）が不可欠となる。

大量生産について設計を行う場合、特に重要となるのは、工程変更に伴う互換性¹⁾の確保と、下工程の工数設計²⁾と考える。前者は、操作手順や工数を変更した工程については、細胞の同等性/同質性を証明するための技術が現状では十分ではなく、同一の製品を製造できることを確認することが困難であることに起因する。そのため、商業生産の大量生産時における操作（動作）については、製品開発段階において、あらかじめ開発時（臨床研究/治験における製造）の操作と互換性が得られるよう、一貫した設計管理が求められる。

また、後者の下工程の工程設計では、図1のように、細胞品質変化の予想が要求される。したがって、凍結保存液に懸濁した細胞が同一の活性を維持していられる時間が、製造スケールを制限する可能性が高いと予想する。

3. 細胞製造に最適化された製造システムの検討

同種iPS細胞のような、マスターセルバンクが樹立可能な原料を用い、ロットを構成する細胞製品を製造する

著者紹介 ¹大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻（特任講師） E-mail: mizutani@bio.eng.osaka-u.ac.jp

²大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻（教授）

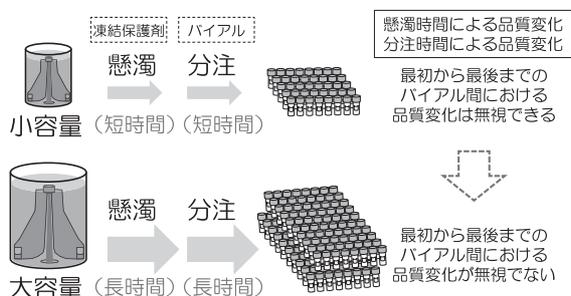


図1. 細胞製造性による下工程の工数設計の考え方

場合においては、製品の無菌性保証が重要となる。特に細胞製品では、生きた細胞を製品とするため、無菌化工程の設定が困難であり、全工程を通した無菌操作の確保が不可欠となる。このような製造では、細胞操作で一般的な安全キャビネットのような開放系の構造設備ではなく、アイソレータシステム³⁾のような周囲環境と隔絶できる構造設備が有効と考えられる。

一方で、細胞製造においては生きた細胞を育成（培養）することを目的とした工程設計が行われるので、現状では、全工程期間の短縮や、工程内での作業時間（培地交換や継代のインターバル時間を含む）を変えることは困難である。そのため、現状で一般的に行われる容器を開放し操作する製造方法では、製造ラインを一つのロットで占有すると、細胞加工操作を実施する無菌空間（無菌操作等区域）の稼働率が低下し、製造に係るコストが高くなる。コストを低減させる方法は、無菌操作等区域を適切に切り替え、複数の異なる由来のロットで共有することであるが、アイソレータを採用した構造設備は、無菌維持に対する堅牢性が高い反面、物品の再搬入に時間がかかり、開放系の構造設備と比較すると、稼働率を向上させることが非常に難しい。

そこで、筆者らの製造システム開発では、複数のアイソレータを無菌的に連結するための窓口（インターフェイス）を付与し、個々の機能（細胞培養、無菌操作、物質導入）を分離することで、独立したアイソレータシステム（モジュール）とし、無菌操作等区域の稼働率を向上させることを試みた。具体的には、図2に示される試作機のように、細胞加工を行う要素作業を、工程作業（細胞加工操作）、インキュベータ（培養細胞）、搬入パスボックス（原料・工程資材導入）の三つに分離し、個別に清浄化できる独立したアイソレータ型のモジュールとした。あらかじめ無菌化（除染）されたモジュール同士を無菌的に接続可能なインターフェイスで接続することで、1台の工程（作業）モジュールが、複数の由来が異なる製品（中間製品）の並行製造を安全かつ確実に実施

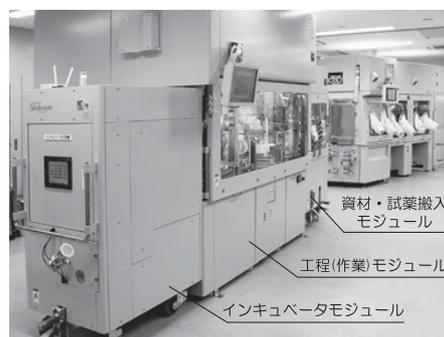


図2. 細胞製造システム試作機（大阪大学集中研究所）

できるシステムを提案している。

各モジュールおよび無菌接続インターフェイスは個別に無菌化あるいは清浄化して運用するので、各モジュールの無菌性は個別に保証可能で、除染バリデーションなど定期メンテナンスに係る費用も最小化できると考える。このような、必要に応じて種々の装置が柔軟に連結・脱離可能なモジュール方式についてfMP（flexible modular platform）と呼称し、交差汚染リスクを限りなく低減可能でありながら構造設備に係るコストを抑制できる、ハードウェア（設計）とソフトウェア（運用）を組み合わせた細胞製造システムの検討に取り組んでいる。技術的な課題は、工程作業開始時における連結時間（無菌接続インターフェイスの除染時間）の短縮であったが、現状では改善が進められ、1回10分程度で実施可能である。

同時に、工程作業モジュールの運用では、中間製品の入れ替えを行うための工程内作業（チェンジオーバー⁴⁾）の考え方が重要となる。一般的な手作業の細胞加工操作においては、作業者は床面を使用する。したがって、チェンジオーバー作業手順においては、交差汚染防止のため、工程作業ごとの床面清浄化（清拭）は不可欠となる。一方で、操作マネピュレータを採用し、機械操作による自動工程を視野に入れた細胞加工操作では、飛沫などのリスクが生じる床面へ触れずに作業を実施する設計が可能である。HEPAフィルターを通した一方向気流下で空間は常に清浄な状態が維持されるので、飛沫の付着部位を着脱できる部品で補うことで図3の右サイクルのように、作業後ごとに実施される清浄化時間*i*が省かれ、効率よく工程モジュールを共用でき、構造設備の稼働率を向上させると考える。

4. 細胞製造システムにおける付加的な要求事項

試作した装置をシステムとして、事業者が製造用に採用できるようにするには、さまざまな品質マネジメント

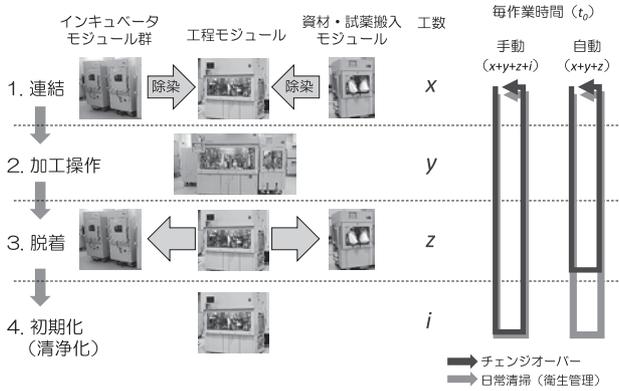


図3. fMPを採用した構造設備の稼働率に係る運用手順

要求に対応していく必要があると考え、開発を進めている。たとえば、工程モジュールは、再生医療の多様性に対応するため、どのメーカーの装置（工程モジュール）とも連結できることが望まれる。ハードウェアの連結は、無菌接続インターフェイスを利用することで容易に達成できるが、重要なのは、GCTP省令（薬機法の製造管理と品質管理の基準）に対応したシステムのバリデーションができることであり、ソフトウェアの適切な管理（統合マネジメントによるモジュール間の連携）が不可欠となる。

また、細胞加工を行う操作マニピュレータは、常に同じ動作で実施される必要がある。そのため、容器受け取り時の衝撃や動作時の振動が常に規定値内であり、同型のモジュール間（装置間）において動作に差異が生じてないことについて、メンテナンス時のバリデーションにおいて評価できることが必須となる。そのとき、細胞（あるいは容器）にかかる動作影響について数値化し、キャリブレーションが可能で、校正あるいはバリデーションに活用できるキャリブレータの開発が不可欠である。並行して、製品の品質管理、あるいはそれに伴う工程管理のため、製造環境の無菌性を維持しつつモジュール内から少量のサンプル溶液（試料）を取り出すサンプリングユニットや、製造中にモニタリングが可能な観察装置付きインキュベータの開発など、工程モニタリング技術が必要と考え開発を行っている。

5. 閉鎖系容器を用いた製造方法による 大量培養との連携

本稿では容器を開放して操作する工程を行う製造方法について紹介を行ったが、細胞システムの開発では、よ

り高密度な培養手順構築のため、バイオリアクターや培養槽のような、閉鎖系のシングルユース容器を用いた製造方法および手順の研究・開発も進めている。前述した製造システムは、筐体密閉型⁵⁾の無菌操作等区域（アイソレータ）を活用して無菌性の確保と維持を達成する容器ハンドリングを目的としているに対し、これらの閉鎖系容器は、容器密閉型⁵⁾のため送液チューブの無菌接続などを利用した液体ハンドリングを目的としている。このとき、細胞製造の多様性を考慮した開発戦略としては、液体ハンドリングから容器ハンドリングへの変換、あるいはその逆へ変換を短時間で可能とする、つなぐ技術の開発も不可欠となる。

治療に用いる細胞の製造では、一般的な医薬品製造で用いるCHO（chinese hamster ovary）細胞のように、培養に都合の良い細胞を選ぶことは困難である。そのため、閉鎖系培養容器を用いた未分化iPS細胞操作では、通常の細胞培養と同様に、培地交換や継代操作の工程が不可避となっている。したがって、これらの工程についても、細胞製造性に留意し、適切に工程設計を行うことが求められる。

6. 今後の展開

再生医療等へ適用する細胞製品では、原料となる細胞源と適用する治療法により、最終製品で想定される製品形態に多様性が存在する。細胞製造システムは、将来的に、さまざまな細胞製造の多様なニーズに対応する必要性が生じると予想する。多くの課題に対応し、規制に適合するためには、細胞製造性を考慮し、適切に患者に細胞製品を供給できる運用マネジメントの考え方を深化させる必要があると考える。

文 献

- 1) 経済産業省 医療機器開発ガイドライン「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）」（平成27年3月）。
- 2) Kagihiro, M. *et al.*: *Biochem. Eng. J.*, **131**, 31 (2018).
- 3) 谷本和仁: 幹細胞医療の実用化技術と産業展望, p. 164, シーエムシー出版 (2013).
- 4) 経済産業省 医療機器開発ガイドライン「24 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2015（手引き）」（平成27年3月）。
- 5) 経済産業省 医療機器開発ガイドライン「8-3 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】開発ガイドライン2015（手引き）」（平成27年12月）。