再生医療ソリューション

福島 幸生 Fukushima Yukio
北村 尚和 Kitamura Naokazu
岩山 大輔 Iwayama Daisuke
松崎 和仁 Matsuzaki Kazuhito
吉居 瀬奈 Yoshii Sena
谷口 潤 Taniguchi Jun
小林 豊茂 Kobayashi Toyoshige
大友 純 Otomo Jun

再生医療は，細胞を原料として，高度な細胞培養技術で加工した細胞もしくは組織を移植して病変部の機能回復や根治を可能にする新しい医療技術であり，世界中で本格的な産業化に期待が高まっている。また，2014年11月に再生医療関連法が施行され，国内での産業化が促進されることが予想される。日立は，グループ内に有する細胞製造における設備や機器，情報システム，サービスなどの幅広いリソースを提案してきた。今後，日立グループのリソースの提案にとどまらず，必要に応じて顧客との共同開発や他社との連携も視野に入れ，「One Hitachi」で顧客の課題に対応した再生医療ソリューションを幅広く展開していくことをめざしている。さらに，再生医療関連の業界団体や関連企業との広い連携により，再生医療産業の発展の一端を担っていく。

1. はじめに

再生医療は，人体を構成する基本単位である細胞を原料とし，高度な細胞培養技術で加工した細胞もしくは組織を移植することで，病変部の機能回復を可能にする新しい医療技術である。再生医療は，これまで治療が困難であった病変部を細胞レベルで根治するため，高い治療効果が数多く報告され，世界中で実用化に期待が高まっている[1)]。日本国内においては，すでに培養皮膚と培養軟骨が再生医療等製品として上市され，医師主導によるがん免疫細胞治療も多くなされている。また，臨床研究段階および治験段階の再生医療は90件近くに及び，これらの実用化を促進する法整備が世界に先駆けて推進されている。

今後，再生医療が臨床で広まるにつれて，細胞培養を中心とした細胞処理技術がますます重要になっていく。これまで日立グループは，医薬品製造装置や半導体製造装置などで培った技術を応用し，細胞培養における設備や機器，システムの研究開発や製造を行ってきた。本稿では，再生医療を取り巻く状況から，日立グループの再生医療ソリューションの提供内容について紹介する。

2. 再生医療を取り巻く環境の変化

2.1 再生医療新法と薬事法改正(薬機法)

日本における再生医療に関わる法制度はこれまで，臨床研究および自由診療は医師法・医療法（必要によりヒト幹細胞指針[2)]）で，再生医療製品は薬事法[3)]（医療機器扱い）でそれぞれなされていた。2014年11月に，臨床研究および自由診療は新たに再生医療等安全性確保法[4)]（以下，「再生医療新法」と記す。）が，再生医療等製品は薬事法を改正した医薬品医療機器等法[5)]（以下，「薬機法」と記す。）がそれぞれ施行され，再生医療において，日本は世界でも先進的な法制度を有している（図1参照）。

再生医療新法は，臨床研究および自由診療での再生医療の安全性を確保する目的で，以下の2点を盛り込んでいることが主な特長である。

(1) 移植に使用する細胞・組織などのリスクに応じた対応を義務付けること

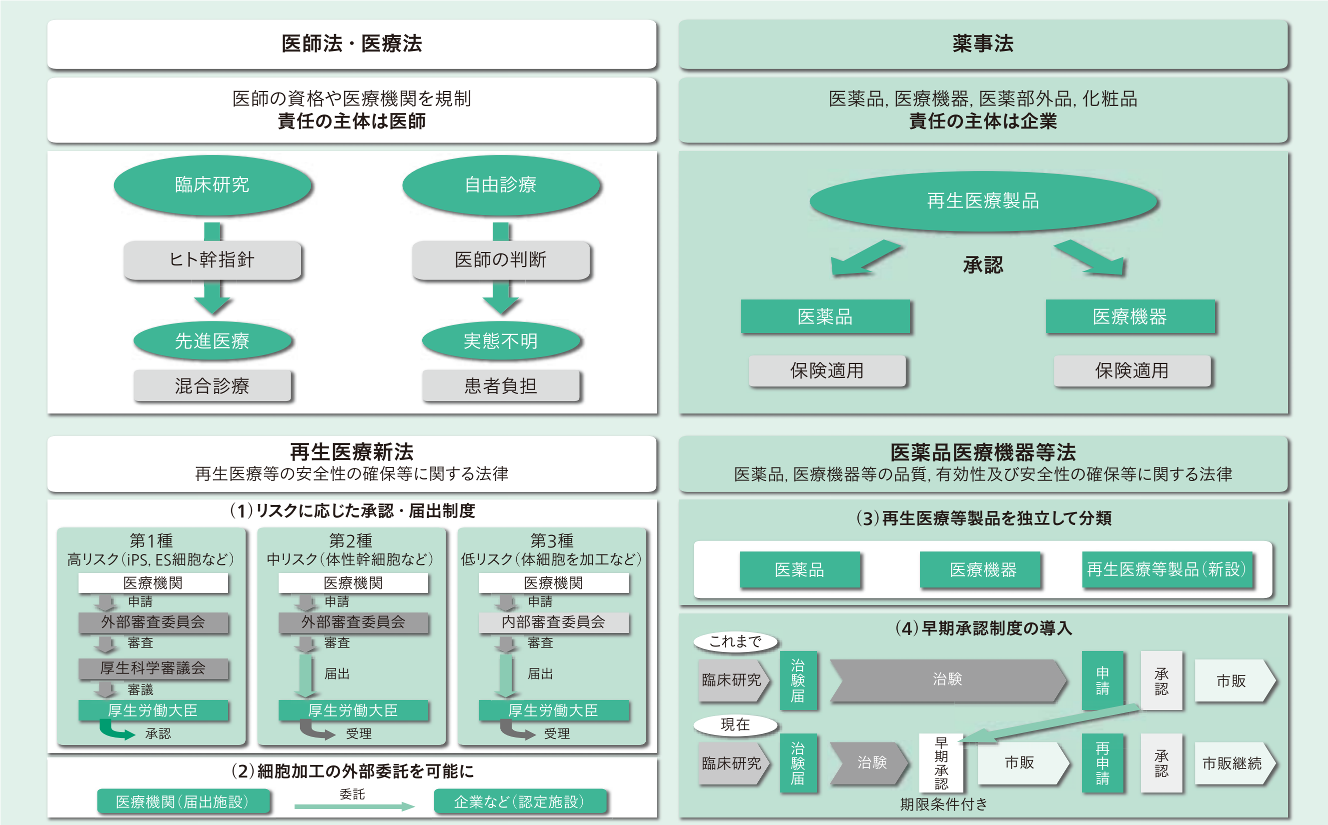
(2) 細胞加工の外部委託を可能にすること

また，薬機法は，以下の2点を盛り込んでいることが主な特長である。

(3) 医薬品，医療機器に加え，再生医療等製品というカテゴリーができたこと

(4) 治験時に条件付き承認制度ができたこと

これらの特長において，(1)，(3)，(4) は再生医療製品の実用化推進に関わる。(2) は細胞加工の効率化に関わり，医療機関外への細胞培養の委託を可能とすることから，製造した再生医療用の細胞や組織の医療機関への安定供給を



注：略語説明　iPS（Induced Pluripotent Stem），ES（Embryonic Stem）

図1　再生医療新法と改正薬事法（薬機法）

2014年11月に再生医療に関わる法律が施行された。以前の法体制と比較して，施行後では，（1）リスクに応じた対応，（2）細胞加工の外部委託，（3）再生医療等製品の新規分類，（4）条件付き承認制度が特長である。

実現するために，設備・機器，輸送，情報システムなどが一体となったインフラ構築が今後は重要となっていくことが予想されている。

2.2　再生医療イノベーションフォーラム

再生医療の産業化を目的として，産業界が主体となり，一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM：Forum for Innovative Regenerative Medicine）[6]が2011年に発足した。FIRMの会員企業数は，急速に増加してすでに100社を超え（2014年11月現在）ており，国内の産業界の再生医療に対する関心は高い。FIRMは事業内容により，規制制度部会，医療経済部会，広報部会，事業部会，標準化部会，サポーティングインダストリー部会に分かれている。再生医療においては，まだ標準的な基準（ガイドラインを含む）が少なく，各社で個別に対応しているのが現状である。そこで，サポーティングインダストリー部会内に5つのワーキンググループ（設備・機器，自動培養装置，器材，培地・試薬，細胞輸送）を設け，それぞれのワーキンググループで機器の標準化をめざして活動している。日立は，FIRMに副会長会社として参加し（2014年11月現在），再生医療業界でリーダーシップの役割の一端を担っている。

3.　日立が取り組んできた再生医療

日立は，グループ内の企業それぞれの特長を生かし，再生医療に対して，これまで幅広い領域にわたって取り組んできた（図2参照）。

一般的な再生医療では，患者または提供者から採取された細胞は病院から細胞処理施設※1）（CPC：Cell Processing Center）へ輸送される。CPC内での細胞処理に関わる法規制に基づき，専門技術者もしくは自動培養装置で細胞培養・加工を行い，移植のために必要な検査を行う。その細胞培養・加工では，必要な細胞処理用機器を使用する。その後，対象患者の待つ病院に輸送されたのちに移植する。移植後の病変部は体外診断装置などで経過を観察する。

日立グループはこの一連の工程において，関連事業の展開と必要な技術の研究開発に取り組んでいる[7)～9)]。ここでは，CPC，CPC内機器，細胞培養工程管理システム，細胞輸送について，具体的な内容を紹介する。

3.1　CPC（細胞処理施設）

CPCで処理された細胞や組織は，直接患者の体内に投与あるいは移植されるため，製品の無菌性が要求される。

※1）CPF（Cell Processing Facility）とも呼ばれる。

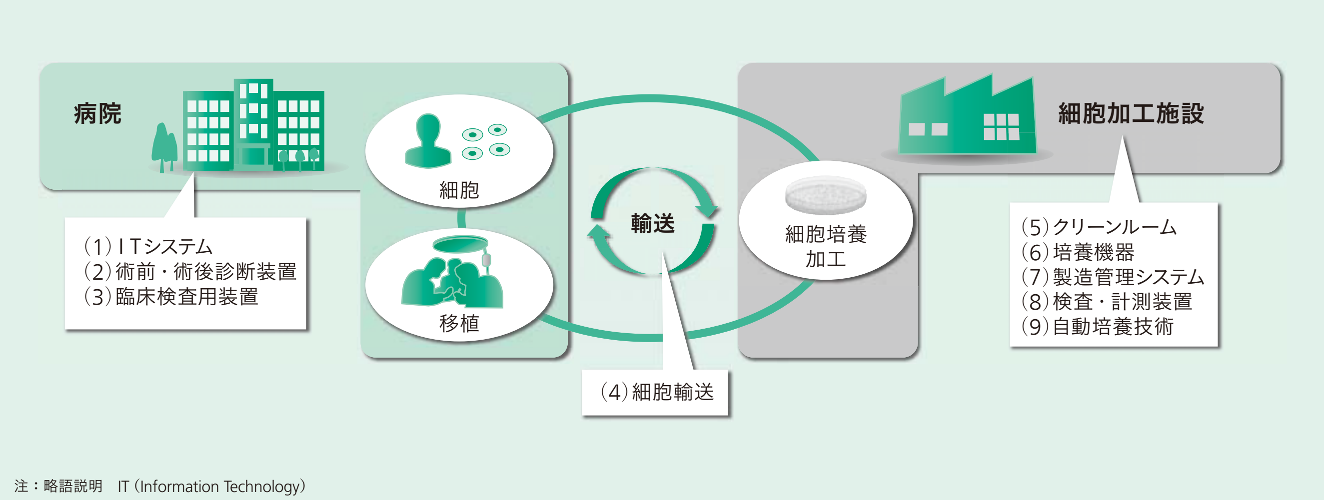


図2 | **日立がこれまで取り組んできた再生医療**
再生医療における細胞処理工程全般の中で，日立グループは図中に挙げた（1）～（9）の分野で関連事業に幅広く取り組んでいる。なお，細胞採取や移植などの医療行為などは含まない。

法規では，構造や設備に関して，「清浄な空気を供し，かつ，適切な差圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」など多くの要求事項が挙げられている。また，運用と維持管理に関しても多くの要求事項がある。これらを満たしたうえで，円滑に作業を行え，コストを抑えた施設を提供していく必要がある[10), 11)]。

CPCは，無菌操作を行う細胞調製室，細胞の培養室，細胞の凍結保管室，着衣室，脱衣室，器具洗浄室，管理室などの部屋や，液化炭酸ガスや液体窒素を供給するユーティリティなどで構成される（**図3**参照）。また，病原性物質が混入しているおそれがある細胞を扱うCPCでは，バイオセーフティルームを作って室内を陰圧にし，室外への病原性物質の漏出を防止する。このような多くの小部屋の室圧を適正に管理して清浄度を守るとともに，汚染物質の飛散を防止する必要がある。

株式会社日立プラントサービスは，医療施設のみならず，医薬品工場や半導体製造工場など，清浄度が要求される施設の設計・施工を40年以上行っており，上述の特性を持つCPCに対応したさまざまな技術を保有している。例えば，低気圧の通過などに伴う外気の圧力変化やドアの開閉に起因する室圧の変動を高精度に予測するシミュレーターを開発し，低風量で安定した室圧制御を実現している[12)]。再生医療分野では，2004年に公益財団法人献血供給事業団にCPCを納入して以来，これらの技術を進化させながら，多くの大学，財団，民間企業，医療機関にCPCを納めてきた（**図4**参照）。

また，規制当局への提出書類の作成支援，設備のメンテナンス，定期的な再バリデーションによる性能検証も行っ

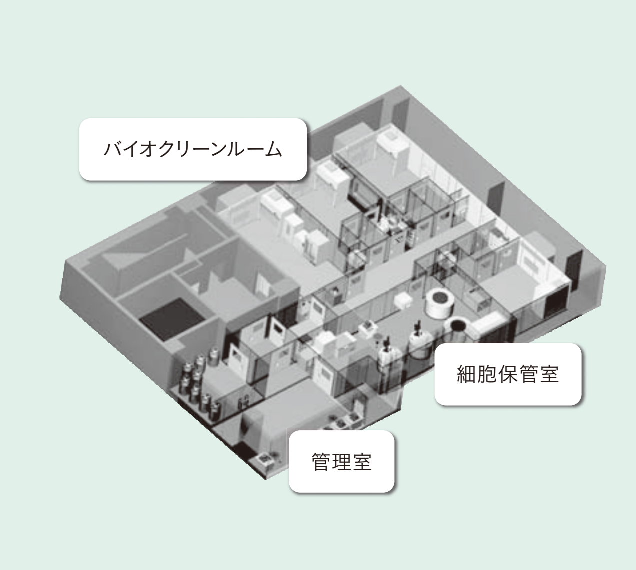


図3 | **CPC（Cell Processing Center）の構成例**
法規の要求事項を満たし，コストを抑えたうえで，効率のよい作業を実現する。

図4 | **CPC内部**
献血供給事業団の四つ木CPCの例を示す。浮遊微生物数が1 m^3当たり10個以下に制御された室内に置かれた安全キャビネット内で調製作業を行う。

ており，CPCのライフサイクルでのソリューションを提供している。

3.2　細胞処理用機器

再生医療の細胞培養工程において，重要な工程である細胞操作（播種，加工，継代，培地交換など）は，適切な無菌レベルの環境（以下,「無菌状態」と記す。）で実施される。再生医療における適切な無菌レベルとは，一般的にISO（International Organization for Standardization）クラス5という基準を満たす環境である。この無菌状態を作り出すための細胞培養施設内に設置する機器として，主にバイオハザード対策用安全キャビネット（図5参照）とアイソレーターがある。

これらの機器はともに，作業者の手作業で細胞操作を実施する作業環境において，無菌状態を確保しつつ，内部の空気が外部に漏れない構造であることが特長である。バイオハザード対策用安全キャビネットは，手元が解放状態でエアーバリアを構成し，作業環境の無菌状態を保ちつつ，内部の細胞や培地などが外部に漏れない構造である。株式会社日立産機システムは，国立感染症研究所（現在）と共同でバイオハザード対策用安全キャビネットを国内で初めて開発し，この技術を再生医療用顧客ニーズに合わせて応用した製品を現在提供している。一方，アイソレーターは，細胞操作の作業環境を密閉状態にし，清浄空気の供給や殺菌（除染を含む）で作業環境の無菌状態を維持するとともに，アイソレーターの周囲への漏出も防止することが可能になる。

図5｜細胞処理用機器
細胞処理施設内で再生医療をサポートする機器であるバイオハザード対策用安全キャビネットを示す。

細胞操作においては，遠心分離機を使用し，特定の細胞を分離・精製する工程を有するケースが多い。日立工機株式会社は，再生医療向け遠心分離機を製造している。また，その他の細胞処理用機器として，パスボックスやエアシャワーなどの空調機器など，各種検査機器も提供している。

さらに，日立製作所中央研究所は，現在の人手による細胞培養を自動化して24時間作業可能にすることにより，生産性を向上させるため，角膜・食道再生向け自動培養装置や，心筋再生向け大量培養装置を開発してきた[13)～20)]。これら自動培養装置は，培養容器や流路類の細胞培養空間が単回使用の閉鎖系構造であることが特長であり，雑菌などによる汚染や交差汚染のリスクを最小化して安全に細胞を培養する高度な培養システムである。角膜・食道再生向け自動培養装置は，細胞シートの作製が可能である。心筋再生向け大量培養装置は，1.5畳程度の培養面積を有し，継代機能によって細胞を1,000倍に大量増殖させることが可能である。これらの研究開発で培った技術を生かし，CPCや細胞処理管理システムなどと連動した安全・安心な自動培養をめざしていく。

3.3　細胞培養工程管理システム

再生医療の製造業務においては，医薬品の製造管理システムと同等レベルの製造管理および品質管理が求められている。現在，医薬品製造企業の多くはMES（Manufacturing Execution System）を積極的に活用し，製造業務の厳格化と効率化を図っている。

日立製作所は，医薬品製造業向けに特化したMESパッケージであるHITPHAMS（Hitachi Pharmaceutical Manufacturing Execution System）を1995年に製品化し，医薬品製造業において多くの導入実績をあげている[21), 22)]。HITPHAMSは製薬企業における製造管理業務の効率や製品の品質信頼性の向上を実現するもので，従来の薬事法に対応したシステムであるが，再生医療新法および薬機法で対応する内容が大半であり，再生医療業界においても導入の検討がされ始めている。具体的な機能を以下に示す（図6参照）。

HITPHAMSの主な機能は，製造指図管理と記録管理機能である。製造に関連した，細胞，試薬などの在庫管理，入出荷管理，保管・出納管理の機能もある。再生医療等製品は最終製品が特定の個人に使用される形態であることから，厳格な在庫管理が必要であり，端末を現場に配置し，製造のタイミングで確実な現物確認を実施することで，記録作業が効率化するとともに製造ミスの防止を実現する。

システムの基盤として，.NET Framework[※2)] を採用し

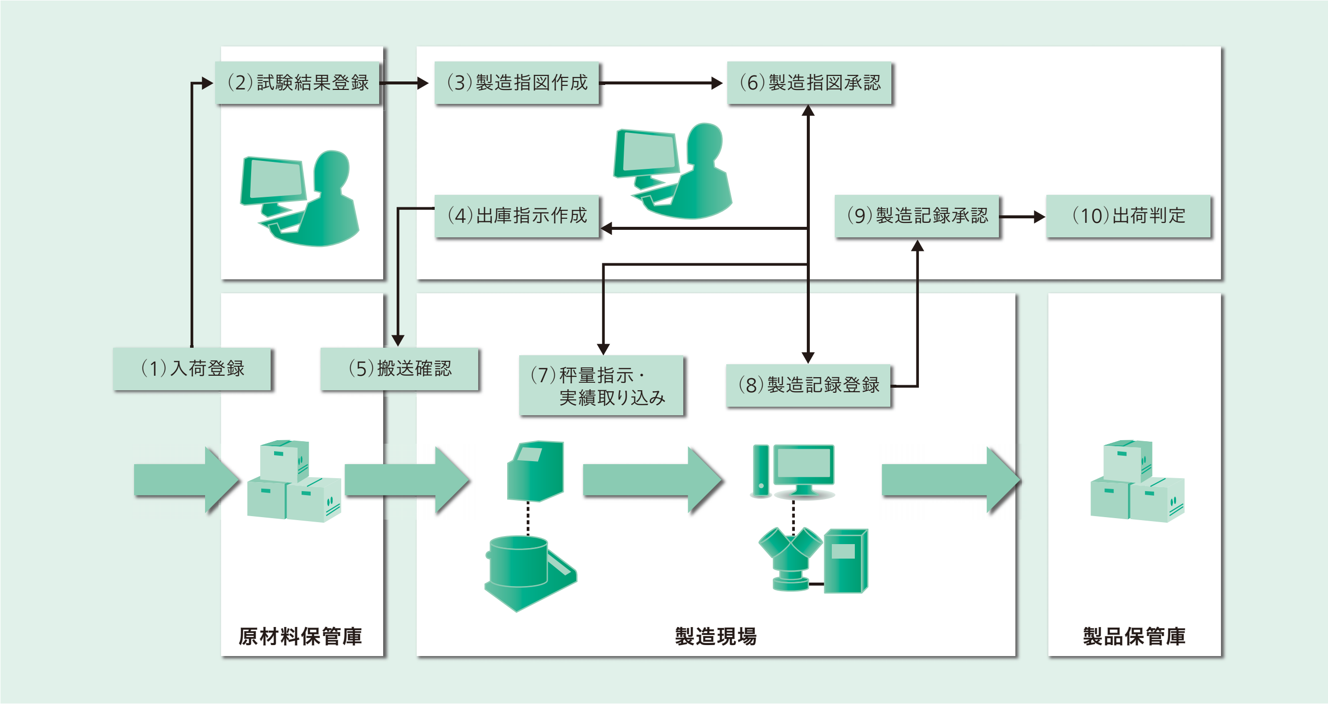


図6｜HITPHAMSの機能概要
入庫管理，製造指図管理，在庫管理，品質管理，試験結果管理および出荷判定の機能により，再生医療製品の製造業務の効率化と品質信頼性の向上を実現する。

ており，Windows※2)のバージョンに依存しないシステム構成を実現している。また，顧客ニーズに対応し，タブレット端末などの携帯情報端末を活用して運用可能なシステムとしている。これらにより，例えば詳細な作業手順を表示して，現場の作業記録を効率的に入力・記録することを可能にし，再生医療独自の工程にもフレキシブルに対応することができるようになっている。

3.4　細胞輸送

これまで，日立製作所は研究所を中心に株式会社日立物流との共同の形で，再生医療用細胞輸送に向けた定温輸送容器を開発し，実証試験を行ってきた[23)～26)]。今回の新法施行に伴い，外部受託機関からの安定的な細胞輸送の需要が急速に高まると予想される。しかし，細胞輸送に関する輸送業界の標準的な基準（ガイドライン）がなく，各社が個別に対応しているのが現状である。

そこで，FIRMサポーティングインダストリー部会の輸送ワーキンググループにおいて，日立がリーダーシップを取って輸送業界をまとめ，ガイドライン策定を進めている。これが策定されれば，品質保持（輸送による品質変化の最小化），事故防止（輸送者・第三者への被害最小化），輸送市場，輸送資材製造の拡大（アウトソーシングした場合の品質安定化による）などの懸案事項を解決することが可能となり，より安価で安全な細胞輸送の実現が期待される。日立は，これらの業界活動も含め，細胞輸送容器の提供のみならず，顧客ニーズに対応した細胞輸送サービス事業の実現をめざしている。

4.　日立がめざす再生医療ソリューション

日立グループにおいては，バイオ医薬品（抗体医薬，ワクチンなど）製造業向けの機器，再生医療向け設備・機器，さらに病院・医療機関向けの診断・検査・治療関連の機器の製造が主たる既存事業である。特に，再生医療分野では，これまでは製品ごとに顧客に設備・機器などの提案をすることが中心であった。2014年4月に日立製作所ヘルスケア社が発足し，顧客視点で再生医療の日立グループのリソース（機器，システム，サービスなど）を横断的に提案するだけでなく，運用･保守サービスや，共同開発の提案，さらには他社との連携を推進している。これまで取り組んできた既存事業をベースに，今後は，顧客の課題に対応した再生医療ソリューションとして，製薬会社や再生医療関連の研究機関に対して，「One Hitachi」として幅広く展開していくことをめざしている。

謝辞

本稿を執筆するにあたり，これまでご指導，ご支援いただいた東京女子医科大学，大阪大学，ならびに関係各位に感謝申し上げる。

※2) .NET Framework，Windowsは，米国Microsoft Corporationの米国およびその他の国における登録商標または商標である。

参考文献など

1) 再生医療の実用化・産業化に関する報告書，再生医療の実用化・産業化に関する研究会（2013.2），
http://www.meti.go.jp/press/2012/02/20130222004/20130222004-2.pdf
2) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針，医政発0930第1号，厚生労働省，
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000063418.pdf
3) 薬事法，http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html
4) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律，
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000030847.pdf
5) 薬事法等の一部を改正する法律，
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/dl/140825_0-1.pdf
6) 再生医療イノベーションフォーラム（FIRM），http://firm.or.jp
7) 武田，外：細胞プロセシングを活用した再生医療への取り組み，日立評論，93，3，320～323（2011.3）
8) 齊藤，外：ナノインプリント技術を応用したナノピラー細胞培養シート，日立評論，88，9，754～758（2006.9）
9) 中嶌，外：再生医療に向けた細胞シートの自動培養装置と輸送技術，日立評論，95，6-7，479～485（2013.6-7）
10) 紀ノ岡：細胞加工施設（Cell processing facility; CPF），再生医療，12，4，394～395（2013）
11) 小林：臨床に資するための細胞処理施設，Geriatric Medicine，52，3，285～288（2014）
12) 高橋，外：セルプロセッシング施設およびバイオセーフティ施設への取り組み，日立評論，89，5，430～435（2007.5）
13) 小林：角膜上皮細胞シート用自動培養装置，細胞治療・再生医療のための培養システム，第20章，181～188，シーエムシー出版（2010）
14) 小林：角膜および食道再生用小型自動培養装置，再生医療の細胞培養技術と産業展開，第18章，177～186，シーエムシー出版（2014）
15) 小林:自動培養装置が拓く再生医療の未来，医療機器学，81，6，446～451（2011）
16) 小林：自動培養装置の開発要件と開発事例，クリーンテクノロジー，24，7，31～34（2014.7）
17) T. Kobayashi, et al.: Corneal regeneration by transplantation of corneal epithelial cell sheets fabricated with automated cell culture system in rabbit model, Biomaterials, 34, pp. 9010-9017（2013）
18) R. Nakajima, et al.: A novel closed cell culture device for fabrication of corneal epithelial cell sheets, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, In press, DOI: 10.1002/term.1639（2012）
19) R. Nakajima, et al.: Fabrication of transplantable corneal epithelial and oral mucosal epithelial cell sheets using a novel temperature-responsive closed culture device, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, In press, DOI: 10.1002/term.1728（2013）
20) 小林，外:精密工学の再生医療への貢献，精密工学会誌，80，3，252～258（2014.3）
21) 松本，外：医薬品製造業向け製造管理システム「HITPHAMS Ver2.0」の開発，日立評論，89，5，414～417（2007.5）
22) 芹沢，外；薬事法改正による医薬品製造業態の変化に対応した統合型生産管理システム，日立評論，86，10，695～698（2004.10）
23) 培養細胞の長距離輸送を実現する定温細胞輸送サービス，株式会社日立物流，
http://www.hitachi-hb.co.jp/service/pdf/cell_transport_panel.pdf
24) 再生医療用細胞の定温輸送サービス，株式会社日立物流，
http://www.hitachi-hb.co.jp/service/packing_01.html
25) T. Nozaki, et al.: Transportation of transplantable cell sheets fabricated with temperature-responsive culture surfaces for regenerative medicine, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2, 190-195（2008）
26) 野崎，外：施設間輸送の技術開発の現状と輸送事業の展望，幹細胞医療の実用化技術と産業展望，第6章，シーエムシー出版（2013）

執筆者紹介

福島 幸生
日立製作所 インフラシステム社
産業プラント・ソリューション事業部 プロセスプラント本部
バイオエンジニアリング部 所属
現在，再生医療および製剤施設の基本計画に従事
ISPE会員，化学工学会会員

北村 尚和
日立製作所 インフラシステム社
産業プラント・ソリューション事業部 プロセスプラント本部
バイオエンジニアリング部 所属
現在，再生医療の基本計画に従事
再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）会員

岩山 大輔
日立製作所 インフラシステム社
産業プラント・ソリューション事業部 プロセスプラント本部
バイオエンジニアリング部 所属
現在，再生医療の基本計画に従事
博士（医学）
日本再生医療学会会員，バイオメディカルサイエンス研究会会員

松崎 和仁
株式会社日立産機システム 営業統括本部
ソリューション営業統括部 産業システム営業部 所属
現在，再生医療向け細胞処理用機器の事業に従事
日本空気清浄協会会員

吉居 瀬奈
日立製作所 社会イノベーション・プロジェクト本部
ソリューション・ビジネス推進本部 産業ソリューション本部
医薬・食品システム部 所属
現在，医薬品製造管理システムの企画，取りまとめに従事

谷口 潤
日立製作所 社会イノベーション・プロジェクト本部
ソリューション・ビジネス推進本部 産業ソリューション本部
医薬・食品システム部 所属
現在，医薬品製造管理システムの企画，取りまとめに従事
PDA日本製薬学会会員，ISPE会員

小林 豊茂
日立製作所 ヘルスケア社 ヘルスケア事業本部
ソリューションサービス本部 戦略プロジェクト部 所属
現在，再生医療ソリューションサービス事業に従事
博士（医学）
日本再生医療学会会員，国際再生医療学会（TERMIS）会員，
再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）会員，
医薬品産業情報研究会（PIフォーラム）会員

大友 純
日立製作所 ヘルスケア社 ヘルスケア事業本部
ソリューションサービス本部 戦略プロジェクト部 所属
現在，再生医療ソリューションサービス事業に従事
博士（理学）
日本再生医療学会会員，
再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）会員