

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

Programs of Cell Processing Centers for Regenerative Medicine and Bio-safety Facilities for Handling Bacteria and Viruses

高橋 稔 Minoru Takahashi
茅花 徹 Tetsu Kayahana

宮腰 隆志 Takashi Miyakoshi
後藤田 龍介 Ryusuke Gotoda



注:略語説明 PB(Pass Box)

図1 ヒト由来細胞調製施設の構成例

造血幹細胞を扱うCPC(Cell Processing Center)の構成例を示す。ここでは、ナースクリーニングを終えた細胞を扱う。治験を行うCPCIは、より多様な設備仕様で構成される。

わが国の平均寿命もすでに80歳を超え、医療の目的は従来の平均寿命の伸長からQOL(生活の質)の向上へと変わりつつある。高齢者のQOLを向上させるためには、失われた身体機能の回復が必要であり、先端医療の分野では、その一助として、再生医療の実現に期待が高まっている。また、65歳以上の高齢者人口が急増するわが国においてQOLを維持するためには、免疫力が低下している高齢者を脅かす感染症に対する予防が重要である。これらの先端医療の研究には、さまざまな冷凍空調技術を導入した専用の研究施設が必要である。例えば、再生医療の研究には細胞調製施設、細菌やウイルスを扱う研究にはバイオセーフティ施設がそれぞれ必

要となる。株式会社日立プラントテクノロジーは、バイオメディカル関連の施設建設について計画から設計・施工、バリデーションに至るまで一括して対応できるように取り組んでいる。

1.はじめに

再生医療とは、人工的に培養したヒト由来細胞や組織などを使用し、損傷した皮膚(ぶ)、角膜、臓器などを再生して患者の機能回復を図る先端医療である。このほか、バイオセラピーと呼ばれる遺伝子治療や免疫治療、細胞治療も含まれ、難病治療やQOL(Quality of Life)の向上に役立つと期待されている。再生医療の臨床研究には、CPC(Cell Processing

Center と呼ばれるヒト由来細胞の調製施設が必要であり、医薬品などの製造管理および品質管理基準であるGMP(Good Manufacturing Practice)に準拠して、計画、設計、建設、運用、管理することが求められる(図1参照)。

株式会社日立プラントテクノロジーは、1960年代の半導体製造の黎明(れい)期から日立製作所の半導体部門と連携してクリーンルーム建設を行い、これまでに数多くの関連事業の工場建設に従事してきた。これと並行して、病院空調設備建設の一環として、無菌手術室、一類感染症向け病室を開発し、多くの病院に納入してきた。さらには、実験動物舎、動物検疫施設、BSL(Bio-Safety Level)を含めたバイオセーフティ施設や製薬工場の建設にも携わってきた。

これらの経験、技術を融合して、バイオメディカル関連の施設計画への専門的な対応を可能とするため、2003年、空調システム技術本部内にバイオメディカルエンジニアリングセンターを設立した。

ここでは、セルプロセッシング施設とバイオセーフティ施設の構造基準や具体的な建設事例、および、株式会社日立プラントテクノロジーにおける取り組みについて述べる。

2. 再生医療の臨床研究を支えるCPC

2.1 再生医療の研究概況

再生医療研究が始まったのは、十数年前からである。1995年にハーバード大学とマサチューセッツ工科大学の研究グループが実験用マウスの背中の下に軟骨細胞を注入し、ヒトの耳を再生した。これにより、再生医療の可能性が示唆され、ティッシュエンジニアリングの研究が開花した。

図2は、骨髄や臍(さい)帯血に含まれる幹細胞を用いた再生医療の可能性を示しており、実用化されれば画期的な治療になるものと期待されている¹⁾。

わが国では、1999年に政府が「ミニアム・プロジェクト」の一つに取り上げ、2002年には、「バイオテクノロジー戦略大綱」²⁾の中でも再生医療の実現に向け、臓器再生などの研究、幹細胞バンクの整備などを掲げた。最近では、骨髄などから採取される間葉系幹細胞を用いた細胞治療や角膜、皮膚、軟骨、歯槽骨、臍(すい)島などの再生にも研究されている。

2.2 CPCの構造設備基準

再生医療の研究は、医薬品や医療材料(機器)の研究に近いが、感染性因子混入のリスクが高いため、よりいっそうの

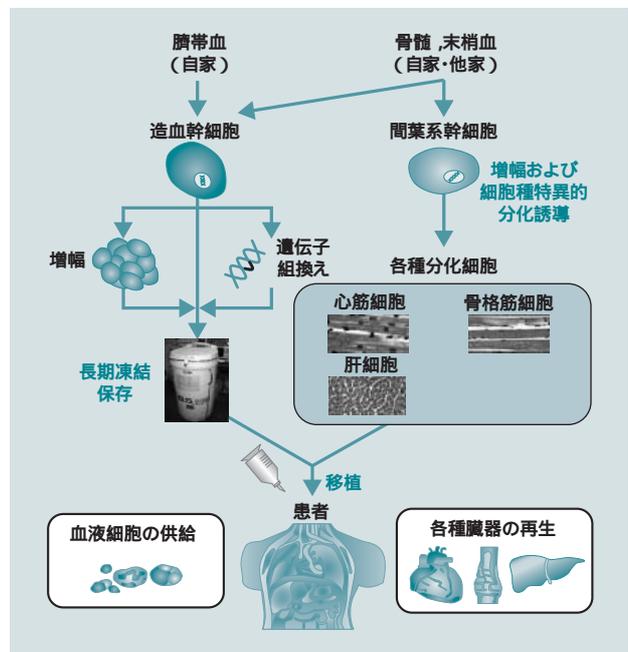


図2 幹細胞を主体とした再生医療の可能性

造血幹細胞や間葉系幹細胞などの体性幹細胞による再生医療の可能性が示されている。当面は、自家細胞が対象であるが、それでも多岐にわたる課題がある。

安全性が求められる。再生医療を含め、医療の研究段階は、非臨床試験と臨床試験に大別できる。非臨床試験は、動物実験主体の研究である。臨床試験は、治験とも呼ばれ、患者の選定条件を決めて実施する臨床試験であり、医師主導の治験と企業主導の治験に分けられる。製品化までの流れは、医師法および薬事法で異なるが、細胞組織利用医薬品として扱うと、図3に示すような流れと許認可が関係する。このほかにも関連する法令、通知が多く、かつ、頻繁に見直しが必要

基礎研究*	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針：厚生労働省第425号(2006.9.1)
非臨床試験	医薬品GLP：厚生省令第21号(1997.3.26)
臨床研究	
確認申請	•細胞組織製品に対する上乗せ通知 確認申請通知：医薬発第906号(1999.7.30)、医薬発第1314号(2000.12.26)
臨床試験第～相	医薬品GCP：厚生省令第28号(1997.3.27) 治験薬GMP：薬発第480号(1997.3.31)
承認申請	
製造段階	GMPハード：薬局等構造設備基準 厚生省令第2号(1961.2.1) 医薬品GMPソフト：厚生労働省令第179号(2004.12.24) 生物由来原料基準：厚生労働省告示第210号(2003.5.20 2005.3.31一部改正)
市販段階	GVP：厚生労働省令第135号(2004.9.22) GQP：厚生労働省令第136号(2004.9.22) GPSP：厚生労働省令第171号(2004.12.20)
*関連する 文部科学省告示	(a)ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針：平成13年文部科学省告示第155号(2001.9.25) (b)特定胚の取扱いに関する指針：平成13年文部科学省告示第173号(2001.12.5)

注：略語説明 GLP(Good Laboratory Practice)、GCR(Good Clinical Practice)
GMP(Good Manufacturing Practice)、GVP(Good Vigilance Practice)
GQP(Good Quality Practice)、GPSP(Good Post-marketing Study Practice)
ES(Embryonic Stem)

図3 細胞組織利用医薬品の開発に関する関連法規

細胞組織利用医薬品の治験申請では、製品の品質・安全性などからヒトへの投与の妥当性を評価するため、上乗せ規制として確認申請の制度がある。

表1 医薬品製造施設における空調設備の規格・基準の抜粋
このほかに、落下菌、付着菌(機器設備、手袋)に関する規格・基準もある。

項 目		FDA	ISO13408-1	EU-GMP	JP15
清浄度 (in operation) 対象粒径 (:0.5 μm以上)	重要区域(FDA) 重要操作ゾーン(ISO) グレードA(EU-GMP, JP15)	3,520 (個/m ³)	3,500 (個/m ³)	3,500 (個/m ³)	3,530 (個/m ³)
	直接支援区域(FDA) その他操作ゾーン(ISO) グレードB(EU-GMP, JP15)	35,200 (個/m ³)	350,000 (個/m ³)	350,000 (個/m ³)	353,000 (個/m ³)
	その他の支援区域(FDA) 非無菌支援区域(ISO) グレードC(EU-GMP, JP15)	3,520,000 (個/m ³)	3,500,000 (個/m ³)	3,500,000 (個/m ³)	3,530,000 (個/m ³)
浮遊菌数	重要区域(FDA) グレードA(EU-GMP, JP15)	浮遊菌数1 (CFU/m ³)	EU-GMPに準拠	浮遊菌数<1 (CFU/m ³)	空中浮遊微生物数<1 (CFU/m ³)
	直接支援区域(FDA) グレードB(EU-GMP, JP15)	浮遊菌数10 (CFU/m ³)	EU-GMPに準拠	浮遊菌数10 (CFU/m ³)	空中浮遊微生物数<10 (CFU/m ³)
	その他の支援区域(FDA) グレードC(EU-GMP, JP15)	浮遊菌数100 (CFU/m ³)	EU-GMPに準拠	浮遊菌数100 (CFU/m ³)	空中浮遊微生物数<100 (CFU/m ³)
	グレードD(JP15)				空中浮遊微生物数<200 (CFU/m ³)
温度・湿度			製品属性維持, 快適性		
室間差圧		12.3 Pa以上		10 ~ 15 Pa	
気流・風速・換気回数		laminar airflow 0.45 m/s ± 20% 20回/時間以上	数値規定なし (十分な速度を有する 空気の供給)	グレードA: 作業位置で 風速0.45 m/s ± 20% laminar airflow	グレードA: laminar airflow

注:略語説明 FDA(Food and Drug Administration), ISO(International Organization for Standardization), JP(Japanese Pharmacopoeia)

れるため、継続的に注視していく必要がある。

CPCは、再生医療の臨床試験全般にわたり活用される。現時点では、CPCの構造設備基準に関する国際的な統一規格はなく、各国ごとに対応している。わが国では、平成14年度厚生労働科学研究の中で、臨床用ヒト細胞を製造する施設が構造上順守すべき適切な規準案として、「臨床用ヒト細胞・組織の製造施設の構造設備基準」が提案されているが³⁾、規格化には至っていない。

しかし、2006年7月3日に厚生労働省から「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が通知され、同年9月1日から施行された。この指針により、CPCは、「医薬品の臨床試験の実施基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)、いわゆるGCP省令に基づく、治験薬GMPに沿った構造設備基準で建設し、臨床研究に使用することが必須となった。

GMPに適合するうえで最も重要な要件は「バリデーション」の実施である。バリデーションは、工程や方法を科学的根拠、妥当性をもって設計し、それが初期の目的どおり機能していることを検証するシステムである。わが国のバリデーション基準としては、1995年に、厚生省薬務局長通知(薬発第158号)が通知されたが⁴⁾、2005年に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知(薬食監麻発第033001号)で改定されている。現在、再生医療の研究の多くは臨床研究段階であり、業として製造を行うものではないので薬事法で規制はされない。

しかし、将来、販売承認を受ける場合には、非臨床段階

からGLP(Good Laboratory Practice), 治験薬GMPなどに適合したデータを準備する必要がある。

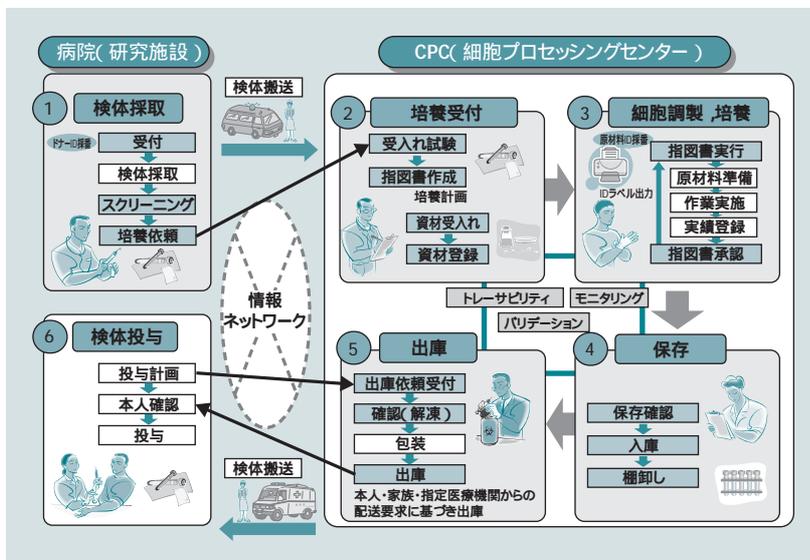
具体的な設備規格として、空調設備にかかわる内容を表1に示す。同表は、無菌医薬品製造にかかわる構造設備の基準の中で、特に、空調設備に関する規格、基準を抜粋した結果である。ここに示すように清浄度、浮遊菌数、温湿度、差圧、風速、他について、米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)⁵⁾やISO(International Organization for Standardization)⁶⁾などで規格があるが、それぞれの規格に若干の差異があることがわかる。CPCの設備規格が規格化されていない現段階では、これらの規格を満足する形で施設を建設する必要があると考える。

わが国では最近までガイドライン的な提示がなかったが、2006年7月4日に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課品質指導係の事務連絡として同表に示すEU-GMP(欧州連合における医薬品GMP)が指導されている。

2.3 CPCの構成例

CPCは、図1で示したように細胞調整室、品質試験室、細胞保存室などで構成される。ヒト由来細胞は、細胞調製室内に設置される安全キャビネット内の無菌空間で調製される。CPCには、バイオクリーン技術、バイオセーフティ技術が適用され、微差圧制御により、各室間が目的に応じてゾーニングされ、コンタミネーション防止などを実現している。

ヒトの動線としては、着衣室(ガウニング室) 細胞調製室



注:略語説明 ID(Identification)

図4 統合型CPC管理支援システム

CPCにおける製造管理、品質管理、安全管理のほか、トレーサビリティ、製造品質記録保管などを行い、省力化、ヒューマンエラー防止に貢献する。

脱衣室(デガウニング室)の方向で、すべてのドアを電子錠付きとし、インターロックをとることで同時開放をなくして一方向通行を確保している。パスボックスも同様な構造で一方向が確保されている。これらは、クロスコンタミネーション防止に不可欠な構造である。清浄度は、表1に示した規格や基準に基づき、稼働時および非稼働時ごとに定められ、細胞調製を行う安全キャビネット内は、高清浄度に管理されており、従来の米国連邦規格で表現するとクラス100の清浄度空間となっている。図1に示した例は、財団法人献血供給事業団・東京大学医科学研究所に納入したCPCであり、延べ床面積は約200 m²である。保管する細胞は専用の容器に入れられ、液体窒素タンク内で最長30年間保管管理される。

また、CPCでは細胞の受入れ、細胞調製・培養、保存、細胞出荷の過程で、「製造(調製)管理」、「品質管理」、「安全管理」、「トレーサビリティ」などに関する膨大なデータの管理が必須であり、情報システムの導入が不可欠である。日立プラントテクノロジーが開発した「統合型CPC管理支援システム」の概要を図4に示す。このシステムは、すでに、病院内に設置されたCPCにおいて運用が開始されようとしている。

3. バイオセーフティ施設

3.1 わが国における施設の概況

バイオセーフティ施設は、従来、バイオハザード安全施設とも呼ばれ、病原体や遺伝子組換え実験における生物材料の拡散防止と実験者への感染を防止する機能を持った施設である。1970年代に入り、ラッサ熱、マールブルグ病など、致死の危険性が高い感染症が発生し、高度安全隔離病棟や危険な病原体を厳重に密閉して研究管理するための施設が世

界的に必要となってきた。

わが国では、これらの患者を治療するための高度安全病棟が1979年に都立荏原病院に建設されており、1981年には検査、研究のための高度安全実験室が国立予防衛生研究所(現 国立感染症研究所)に建設され、日立プラントテクノロジーも建設に従事してきた。

また、組換えDNA研究により、これまで自然界に存在しなかった微生物が作られる可能性が提起され、1976年に米国国立衛生研究所(NIH)から組換えDNA実験のガイドラインが提示された。

わが国でも1979年に文部省から「組換えDNA実験指針」が公示され、1984年には独立行政法人 理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター組換えDNA実

験棟に物理的封じ込め対策(Physical Containment)P1~P4レベルのバイオセーフティ施設が完成している⁶⁾。現在、最高レベルのP4施設は、国立感染症研究所と理化学研究所の2か所であり、日立プラントテクノロジーが施工した。P2、P3施設については大学、研究所、製薬会社などで多数建設されている。

3.2 バイオセーフティ施設の設備規格

バイオセーフティ施設は、病原微生物を対象とするものと、非病原微生物を対象とするものとに分類され、後者は遺伝子工学上(組換えDNA)の実験を意味している。組換えDNAのバイオセーフティ対策は、生物学的封じ込め対策(Biological Containment)と物理的封じ込め対策の二つの方法の組み合わせによって行われるが、2004年2月19日にカルタヘナ議定書に基づき施行された「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を順守し、対応する必要性がある⁷⁾。

(1) 生物学的封じ込め対策

この対策は、特殊な培養条件以外では生存しない宿主(DNAの組換え分子を移入される生細胞)と宿主依存性が高く他の細胞に移行しにくいベクター(宿主に異種のDNAを運ぶDNA)を組み合わせた宿主-ベクター系を用いることにより、封じ込めを行う対策である。組換え体の環境への伝播(ばん)、拡散を防止するため、特に生物学的安全性が高いと認められ宿主-ベクター系を用いることにより、実験の安全性を確保することを目的としている。

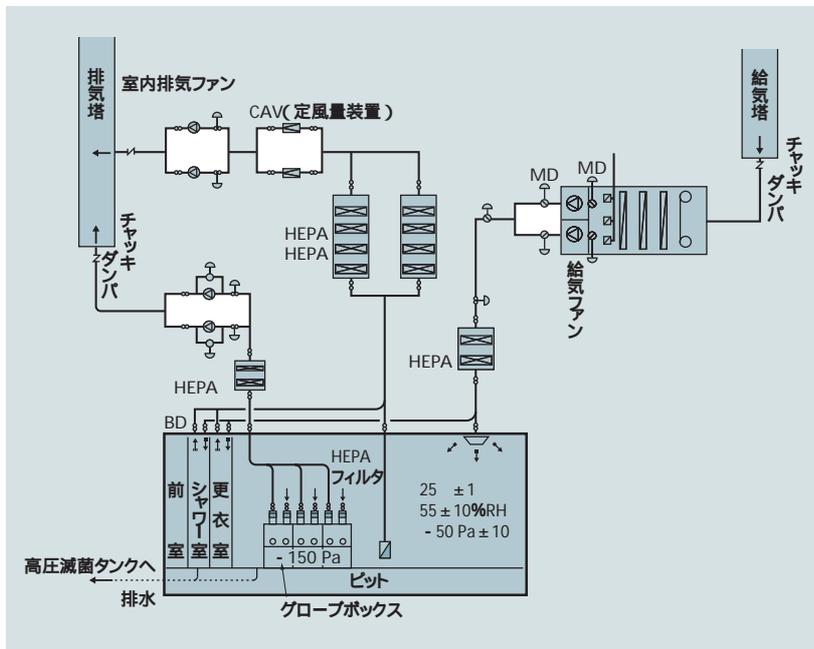
(2) 物理的封じ込め対策

物理的封じ込め対策は、これまで、P1、P2、P3、P4の四つの段階に分類されていたが、2004年に入り、世界保健機関

表2 リスク群分類とBSL分類の関係および主な作業方式
 リスク群が大きくなるに伴い、個体および地域社会へのリスクが高くなる。

リスク群	BSL	実験室の型	作業方式	安全機器
1	基本 BSL1	基本教育, 研究	GMT	特になし(開放型作業台)
2	基本 BSL2	一般医療, 診断 検査, 研究	GMT + 保護衣, バイオハザード標識	開放型作業台 + エアゾ ル発生の可能性ある場 合はBSC
3	封じ込め BSL3	特殊診断検査, 研究	BSL2 + 特別な保護 衣, 入域の制限, 一 定気流方向	全操作をBSC, または他 の封じ込め機器を用い て行う。
4	高度封じ込め 実験室 BSL4	特殊病原体施設	BSL3 + 入口部はエア ロック, 出口にシャ ワー, 特別な廃棄物 処理	クラス BSCまたは陽圧 スーツ + クラス BSC, (壁に固定した)両面オー トクレープ(給排気は濾過)

注:略語説明 BSL(Biological Safety Level), GMT(Good Microbiological Technique)
 BSC(Biological Safety Cabinet)



注:略語説明 CAV(Constant Air Volume), HEPA(High Efficiency Particulate Air Filter)
 MD(Motorized Damper), BD(Butterfly Damper)

図5 BSL4実験室の空調制御系の構成
 給気系, 排気系空調設備も二重化されており, 一方が予備機の役割を持っている。

(WHO)の指導によりBSL1, BSL2, BSL3, BSL4に呼称変更されている^{7),8)}(表2参照)。詳細な施設基準要件は省略するが, BSL4に関しては, スーツラボ(宇宙服のようなもの)の併用も指導されている。

3.3 バイオセーフティ施設の構成例

わが国最高レベルの高度安全実験室であるBSL4(P4)実験室の空調設備の制御系を主体とした構成を図5に示す⁶⁾。この実験室は, 基幹機器は二重化されており, フェールセーフが厳格であり, 生物材料の拡散防止と実験者への感染防止をあらゆる観点から万全とした施設である。現在, わが国には稼働中のBSL4はないが, 早期稼働を目指した調査研究が2005年末に開始された。

4. 一類感染症向け病室

65歳以上の高齢者人口が急増するわが国において, 免疫力の低下している高齢者を脅かす感染症に対する予防は重要な課題である。高齢者の感染症としては, 結核などが挙げられるが, 数年前に, 新感染症SARS(重症急性呼吸器症候群)が発症し, 世界中を騒がせたことは記憶に新しい。現在, わが国でSARSは, 一類感染症と定義されている。

1999年4月に従来の伝染病予防法, 性病予防法, エイズ予防法が統合され, 感染症法(感染症の予防および感染症の患者に対する法律)が施行された。それに伴い, 感染症向け病室を設置した指定医療機関の整備が進められている(表3参照)。日立プラントテクノロジーでは, 感染症法の施行に先駆け, NPO法人バイオメディカルサイエンス研究会の協力を得て, 病院設備研究班を組織し, 一類感染症向け病室を開発した。この病室では, 一類感染症の患者, 疑似症者, 保菌者を最大30日入院させて, 検査, 治療を行う。図6は, 日立プラントテクノロジーの研究所内に建設したモデル病室(床面積21 m²)の概要であり, 管理区域内の廊下に対して前室, 病室が2段階で陰圧制御されており, 封じ込めが万全となるように構成されている。

表3 対象感染症と指定医療機関の関係

医療機関の指定は都道府県の知事によって指定される。

対象感染症	指定医療機関	
一類感染症 (エボラ出血熱, SARS など)	第一種感染症 指定医療機関	第二種感染症 指定医療機関
二類感染症 (コレラ, 赤痢 など)		
三類感染症 (O157)	一般病院	
四類感染症 (マラリア など)		
五類感染症 (エイズ など)		
指定医療機関設置数	1か所/1都道府県	約4~10か所/1都道府県

注:略語説明 SARS(Severe Acute Respiratory Syndrome)

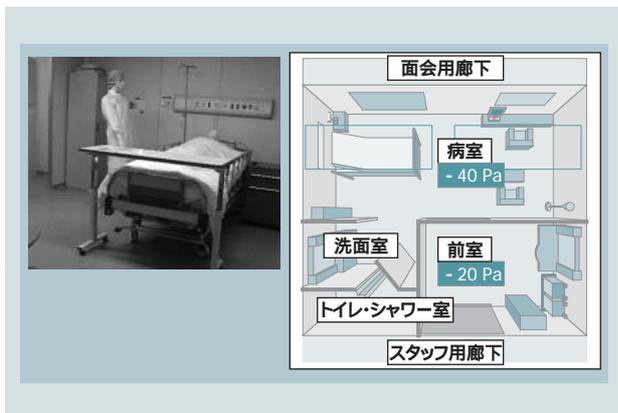


図6 一類感染症向け病室の概要

スタッフ用廊下と前室間のスライディングドア、および前室と病室間のスライディングドアはインターロックされており、陰圧が確実に確保される構造となっている。

5. おわりに

ここでは、セルプロセッシング施設とバイオセーフティ施設の構造基準や具体的な建設事例、および、株式会社日立プラントテクノロジーにおけるこの分野への取り組みについて述べた。

ヒト細胞調製施設やバイオセーフティ施設の計画、建設には、レギュレーション、バイオクリーン技術、バイオセーフティ技術だけでなく、さまざまな技術、経験を融合してトータル的に取り組む必要がある(図7参照)。

再生医療は、その可能性が示されてから十数年間の歴史であり、まだ、黎明期にあると言える。複雑な処理、手順が必要とされる細胞調製の自動化や、さらに使いやすいCPCの開発など、今後の課題も多い。

しかし、QOLの向上についての関心は、わが国のみならず、高齢化が進む世界中の国々に共通したニーズであり、再生医療をはじめとした先端医療の伸展への期待が高い。

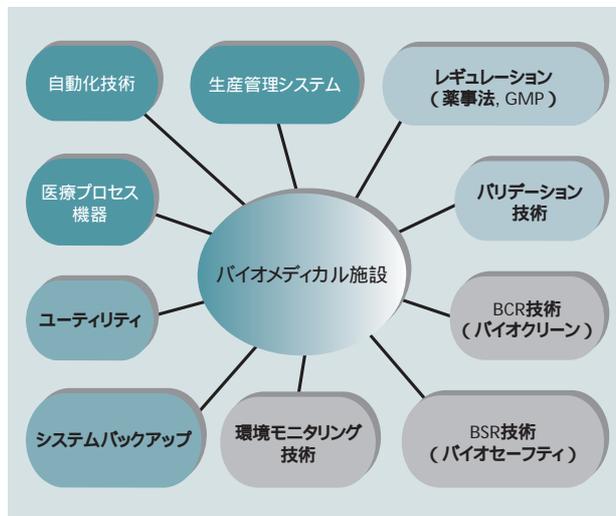
執筆者紹介



高橋 稔
1971年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社、空調システム事業本部 技術本部 バイオメディカルエンジニアリングセンタ 所属
現在、バイオ関係設備の技術開発に従事
工学博士
空気調和・衛生工学会会員、日本バイオセーフティ学会会員



茅花 徹
1971年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社、空調システム事業本部 技術本部 バイオメディカルエンジニアリングセンタ 所属
現在、バイオ設備案件の計画、開発に従事



注:略語説明 BCR(Biological Clean Room), BSR(Biological Safety Room)

図7 バイオメディカル施設向けトータルエンジニアリング

日立プラントテクノロジーが対応するレギュレーションから生産管理に至るトータルソリューション技術を示す。

株式会社日立プラントテクノロジーは、日立グループ内の技術も応用しながら、この分野の発展に貢献していく。

参考文献

- 1) 中畑:造血幹細胞移植と再生医療, 日本再生医療学会誌Vol.3, No.1, pp.33-41(2004.2)
- 2) 内閣官房, 内閣府編:バイオテクノロジー戦略大綱(2003)
- 3) 平成14年度厚生労働科学研究費補助金総括・分担研究報告書:先端医療センター等における細胞治療・再製治療開発のためのGMP準拠細胞プロセッシング指針の作成に関する研究(2002)
- 4) 医薬品GMP関係法令集:厚生省薬務局監視指導課編, 薬事日報社
- 5) FDA:Guidance for Industry, Sterile Drug Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice(2004.9)
- 6) 高橋:先端医療を支える冷凍空調技術 冷凍空調が世界を救う(前), 冷凍80(935), 959-800(2005.9)
- 7) 国立感染症研究所:国立感染症研究所病原体等安全管理規程(2006.7)
- 8) バイオメディカルサイエンス研究会:実験室バイオセーフティ指針(WHO第3版) (2006.11)



宮腰 隆志
1969年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社、空調システム事業本部 技術本部 バイオメディカルエンジニアリングセンタ 所属
現在、バイオ設備案件の計画、開発に従事



後藤田 龍介
1987年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社、研究開発本部 松戸研究所 空調システム部 所属
現在、空調システムの研究開発に従事
空気調和・衛生工学会会員