背景

未来を語って前に進む産業

細胞製造における技術開発（特に，大量・無人細胞製造に向かって）

「“Risk-reducing technology”」の開発方法

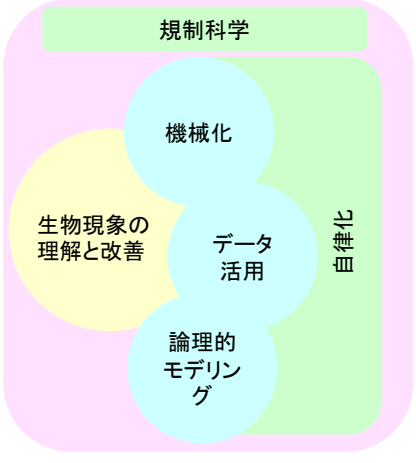
ばらつきを減らす
逸脱を減らす

⇨ **自律型細胞製造技術開発の継続性**

賢くなる（賢い）システムとは

無人製造（ダークファクトリー）の実現

困難課題の克服
製品の収量と品質の向上
製品の収量と品質の安定化
製造プロセス開発コストの削減
経験を活かしたシステムの開発



新技術の開発に向けた細胞加工における課題の要件

細胞製造の原理：細胞製造性，無菌操作など
製造へのアプローチ：Quality by Design アプローチ
プロセス上の困難性：制御困難性
細胞加工：生物学的側面の理解
貧弱な技術（開発必要な技術）：
品質計測（バイオアッセイ），機械化，スケーリング，プロセスモニタリング，自動化（+自律化），ロボット，デジタルツイン，分離・精製プロセス

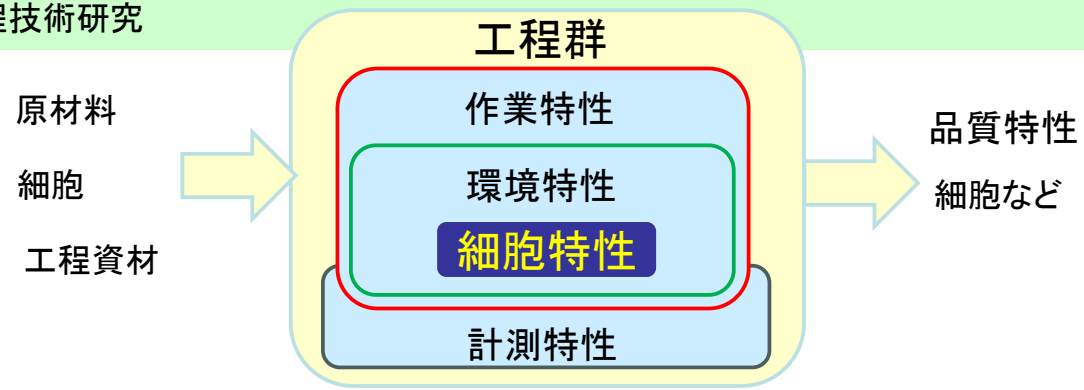
細胞製造プロセスにおける困難性を理解・体系化し，
論理的設計に基づく技術構築をしませんか（高収率，高安定）

Cell Manufacturability

背景

細胞製造における工程技術研究

細胞製造性での考え方



細胞挙動の理解
特性の変動解明

細胞挙動の理解を基に，各特性およびそれら連携におけるゆらぎ・内なる乱れを鑑みたばらつきの解明

細胞製造リスク低減技術（Risk-Reducing Technology）の開発

❶ 工程状態評価技術
❷ 細胞ポテンシー計測技術
❸ スケーリング技術
❹ 安定性促進技術
❺ 不安定性抑制技術
❻ 無菌操作技術
❼ デジタルツイニング

背景

コアテクノロジー

実施対象細胞
●MSC, ●iPS ●その他

研究開発段階
開発中 展開中 社会実装済み

アウトプット
文書化（論文，標準化，規制）（準備中を含む）
装置・ソフト試作 特許（出願，登録） 上市

学問体系化

細胞製造性
細胞を育む難しさの理解
- 作業分解
- 工程特性
- ゆらぎ
- 安定化

適応型QbDアプローチ
細胞製造の社会実装への道筋
- 同等性/同質性
- 制御困難性

頭脳集団

細胞製造コトづくり拠点
考え方を広める
- 指南書作成
- 規制ガイダンス
- 標準化（JIS,ISO）
- 設計者人材育成

細胞製造リスク低減技術技術構築

一貫製造での工程開発

安定・大量製造工程の構築

品質特性計測

❶ 工程状態評価技術

細胞・培養状態把握
- 細胞数
- 培養コンフルエンシー
- 細胞接着
- 細胞接触（接触阻害）
- 培地成分
- 細胞分布（空間）
- タイトジャンクション形成
- 細胞流動性
- EV生成
- ROS

❷細胞ポテンシー計測技術

生存ポテンシー
- 細胞接着・増殖能
- 凍結細胞生存能
- 細胞遊走評価
- 細胞剥離評価

機能ポテンシー
- 細胞伸展評価
- 細胞形態評価
- 血管連結評価
- コラーゲンリモデリング能計測
- リンパ球増殖抑制能計測
- DNA損傷評価

高収率化

❸ スケーリング技術

スケールアップ
- 新規足場活用法
- 細胞集維持法
- 大量培養
- 無継代高密度培養法
- 無撹拌大量培養法
- 超大量培養法

スケールダウン
- 自動懸濁培養システム

大量分注・凍結
- 新規凍結保護剤

スケールアウト
- クリーンルームフリー細胞調製技術（ソフトポッド）

安定化

❹ 安定性促進技術

機械化（自動化）
- 自動培養継代装置
- 自動分注システム
- 自動モニタリング技術
- リスクアセスメント手法
- 培養状態推定技術
- プログラム凍結装置
- コールドチェーン技術

❺ 不安定性抑制技術

作業特性由来抑制
- 動作計測技術

環境特性由来抑制
- 塑性流体活用技術（大量培養，分注）

細胞特性由来抑制
- 細胞状態同期化
- Eggshell構造解消

DX化

❼ デジタルツイニング

ロボット動作管理技術
- オペレータフリー技術
- 物流技術（資材導入，製品導出，保管技術）

データ統合技術
- デジタル記録ツール
- インタフェース構築

AI最適化技術
- 工程診断技術

シミュレーション技術
- モジュール化
- 表現・解析ツール

バーチャルファクトリー技術
- 仮想空間・作業設計技術

無菌操作

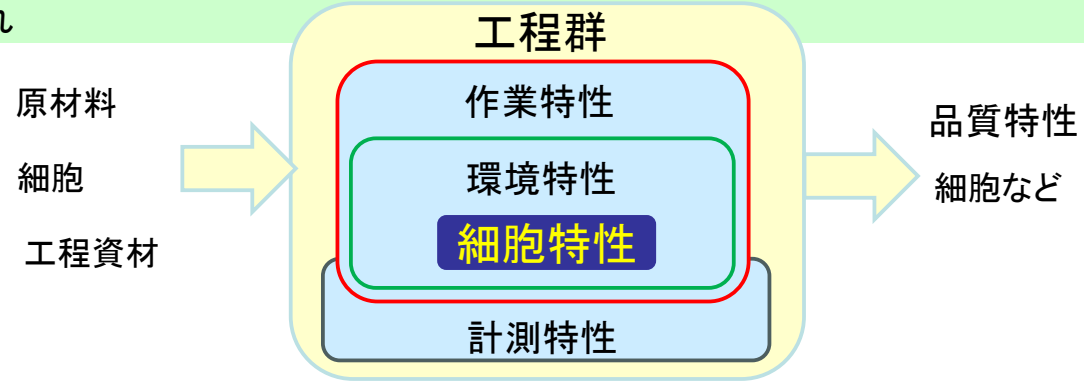
❻ 無菌操作技術
- 無菌操作
- アイソレータシステム
- 無菌操作技術
- 気流評価・管理
- 飛沫発生抑制操作
- チェンジオーバー
- 清掃手法
- 清掃操作技術

無人製造システムの構築

無人細胞製造施設

背景

工程技術研究の流れ



細胞製造性

細胞を育む難しさの理解

- 工程特性（細胞・環境・作業特性）
- 作業分解（動作，作業，工程）
- ばらつき（ゆらぎ・内なる乱れ）
- 制御困難性
- 無菌操作

適応型QbDアプローチ

細胞製造の社会実装への道筋

- 研究・開発ステージ
- 同等性/同質性
- 一貫製造
- 安定・大量製造
- インテリジェンシー

無人製造システム

理想製造の確立

- デジタルツイニング

適応型QbDアプローチ

CQA：製品重要品質特性　fCQA：製品重要品質特性　iCQA：中間産物重要品質特性
CSS:製造開始時の重要初期状態　dCQA：投与時の重要品質特性　CMA：重要原料特性
tCPP　暫定的重要プロセスパラメータ

製造における特性群

治療設計
TPP
QTPP
CQA（決定）
製品設計
品質規格
同等性/同質性の明確化

製造工程研究
（製造工程開発への技術移転）
細胞特性
環境特性
作業特性
MA
QA

基礎研究
（製品の品質および製造プロセスの技術開発）
製造工程研究，リスクアセスメント，製造工程開発，デザインスペース，管理戦略に資する技術構築研究
（例，細胞・環境・作業特性評価方法，製造工程の方法，手順化，機械化，スケールアップ等の可能性 など）

（品質設計）　リスクアセスメント　（工程設計）

生産設計
CMC開発活動

製造工程開発

製造工程開発プログラム
CQA（確定前）
PP　MA
tCPP　CMA
PAT
iCQA　CSS

【製品のライフサイクルを想定した計画】
設計-1　必要な製造数を達成する製造工程手順と最適な入力値（条件）を設定する活動

治験製造URS
品質確度の明確化
変更管理
(PACMP)
製品妥当性

【想定の生産計画に対応する手順・条件】
設計-2　治験後の変更に対して一貫性ある品質を考慮した製造工程を設計する活動

設計-3　実製造スケールと相同する手順，条件及び環境を加味した製造工程を検証する活動

CQA（確定）
DS決定　インプロセスの品質特性評価

承認後CMCコミットメント

【実際の生産計画に対応した手順計画】
設計-4　生産計画に基づいた実製造スケールにて品質を安定して満たすことを検証する活動

承認申請準備

商業製造URS
品質確度の検証
品質の安定化
GCTP省令に対応

CQA
（確定後）
CPP　CMA
PAT
iCQA　CSS

製造工程
妥当性確認
（バリデーション）

CPPの決定/DSの確定

製造承認

実製造
商業生産において一貫して品質を確保するための継続的なプロセス検証活動

生産運用

Cell Manufacturability

議論を行うときの立ち位置の確認

