再生医療等製品および周辺産業の発展に向けて

再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発の成果報告

要旨集

平成30年12月21日（金）

10:00～17:00

伊藤謝恩ホール

東京都文京区本郷7-3-1

主　催：

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
戦略推進部 再生医療研究課

幹細胞評価基盤技術研究組合

プログラム

10：00　開会　主催者挨拶
国立研究開発法人日本医療研究開発機構　理事　菱山 豊
幹細胞評価基盤技術研究組合　専務理事　織田　雅直

10：10　来賓挨拶
経済産業省　商務情報政策局
商務・サービスグループ　生物化学産業課長　上村 昌博

10：15　プロジェクト紹介
プログラムスーパーバイザー兼プログラムオフィサー
中畑 龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所）

10：30　中辻グループ総括成果報告
サブプロジェクトリーダー
中辻 憲夫（京都大学ウイルス・再生医科学研究所）

11：30　紀ノ岡グループ総括成果報告
サブプロジェクトリーダー
紀ノ岡 正博（大阪大学大学院工学研究科）

－（12：30～13：30　昼食休憩）－

13：30　中辻グループ成果報告
座長：淺田　孝（京都大学）
・「複数化合物を用いた安定品質・低コスト培地開発」
長谷川 光一（京都大学）
・「臨床応用可能な心筋細胞移植法の確立」
柴 祐司（信州大学）
・「大スケール神経細胞分化誘導法の開発」
赤松 和土（慶應義塾大学）

14：30　紀ノ岡グループ成果報告
座長：水谷　学（大阪大学）
・「再生医療用幹細胞培養基材の開発」
関口 清俊（大阪大学）
・「ボツリヌス菌由来ヘマグルチニンを用いたヒト iPS 細胞集塊分割技術とその高密度培養への応用」
金 美海（大阪大学）
・「レクチンを用いたヒト ES/iPS 細胞検出除去技術の開発」
舘野 浩章（産業技術総合研究所）

15：30　プロジェクト参加企業による成果ポスター発表

17：00　閉会

目次

１．プロジェクト紹介 1

プログラムスーパーバイザー兼プログラムオフィサー

中畑 龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所）

２．中辻グループ総括成果報告 2

サブプロジェクトリーダー

中辻 憲夫（京都大学ウイルス・再生医科学研究所）

３．紀ノ岡グループ総括成果報告 3

サブプロジェクトリーダー

紀ノ岡 正博（大阪大学大学院工学研究科）

４．中辻グループ成果報告

・「複数化合物を用いた安定品質・低コスト培地開発」 4

長谷川 光一（京都大学）

・「臨床応用可能な心筋細胞移植法の確立」 4

柴 祐司（信州大学）

・「大スケール神経細胞分化誘導法の開発」 5

赤松 和土（慶應義塾大学）

５．紀ノ岡グループ成果報告

・「再生医療用幹細胞培養基材の開発」 6

関口 清俊（大阪大学）

・「ボツリヌス菌由来ヘマグルチニンを用いたヒト iPS 細胞集塊分割技術とその高密度培養への応用」 6

金 美海（大阪大学）

・「レクチンを用いたヒト ES/iPS 細胞検出除去技術の開発」 7

舘野 浩章（産業技術総合研究所）

６．プロジェクト参加企業による成果ポスター発表

【中辻グループ】

・培地開発（日産化学） 8

・培地開発（リプロセル） 8

・培養装置開発・評価（ニプロ） 9

・培養装置開発・評価（富士フイルム） 9

・未分化細胞除去装置開発（オンチップ・バイオテクノロジーズ） 10

・神経３次元組織構築評価（サイフューズ） 10

・品質評価・サービス開発（タカラバイオ） 11

・搬送外容器開発（玉井化成） 11

・搬送内容器開発（JMS） 12

・細胞製造システム開発（パナソニックプロダクションエンジニアリング） 12

目次

【紀ノ岡グループ】
・自動培養技術（澁谷工業） 13
・自動培養技術（ニコン） 13
・自動培養技術（エイブル） 14
・自動培養技術（藤森工業） 14
・自動培養技術（クラレ） 15
・自動培養技術（島津製作所） 15
・自動培養技術（堀場アドバンスドテクノ） 16
・自動培養技術（大日本印刷） 16
・形成・梱包技術，つなぐ技術（澁谷工業） 17
・保存技術（大陽日酸） 17
・幹細胞評価技術（富士フイルム和光純薬） 18
・つなぐ技術（日本光電） 18
・つなぐ技術（住友ベークライト） 19
・スケジューリング（澁谷工業） 19

【プロジェクト紹介】

課題名：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

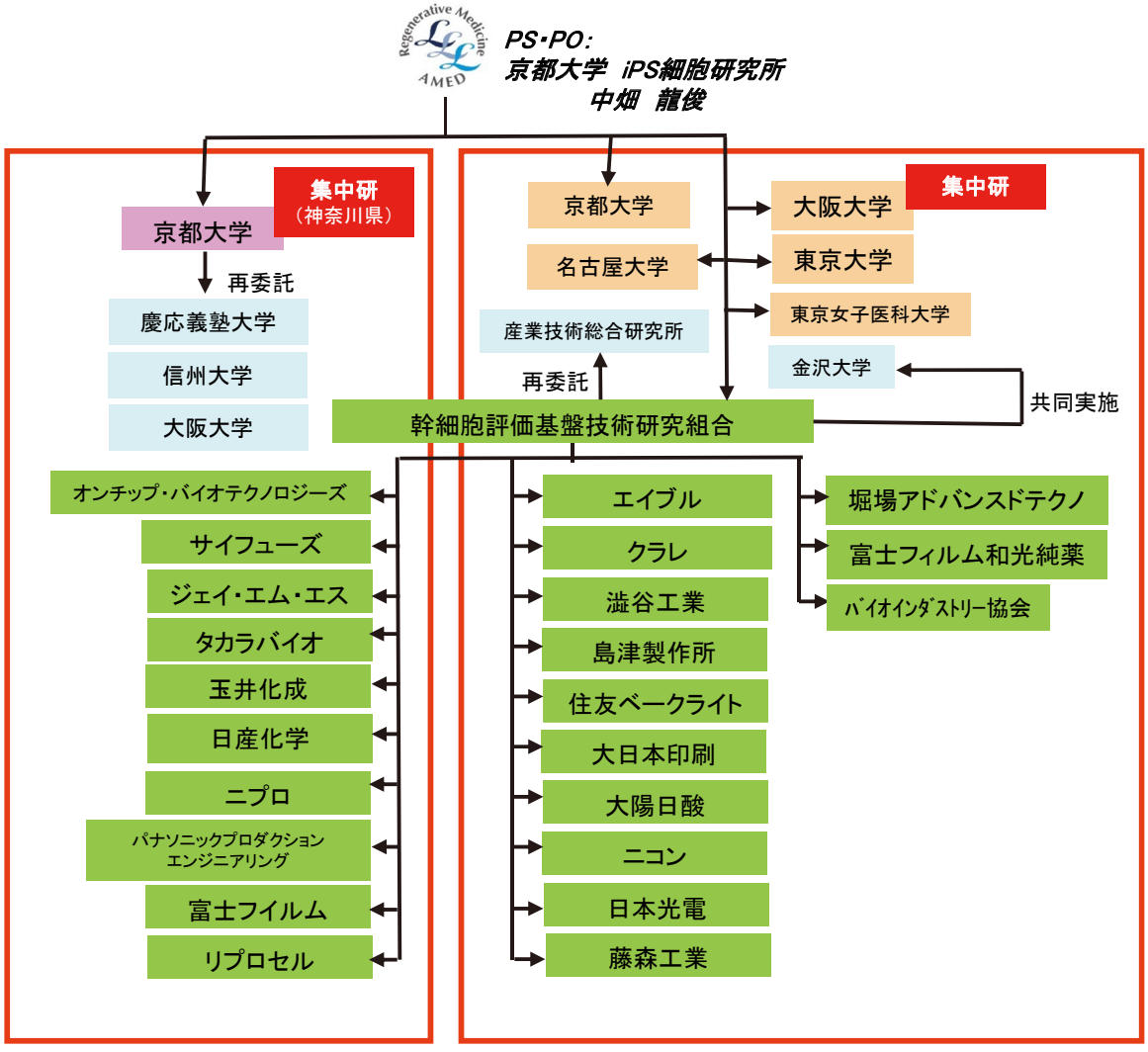
プログラムスーパーバイザー兼プログラムオフィサー：
京都大学 iPS 細胞研究所　中畑　龍俊

●本事業の目的および実施体制

医療の場に供される再生医療製品を安全かつ安価に製造・加工するための、各プロセス（拡大培養、分化誘導、分離精製、加工、保存、品質管理）が連携した製造システムを開発します。各プロセス及びプロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術に基づき、個別要素技術の自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発します。

これにより、ヒト幹細胞を応用した再生医療製品開発の促進および再生医療周辺製品の国際競争力の強化を図ります。

【平成３０年度プロジェクト体制図】



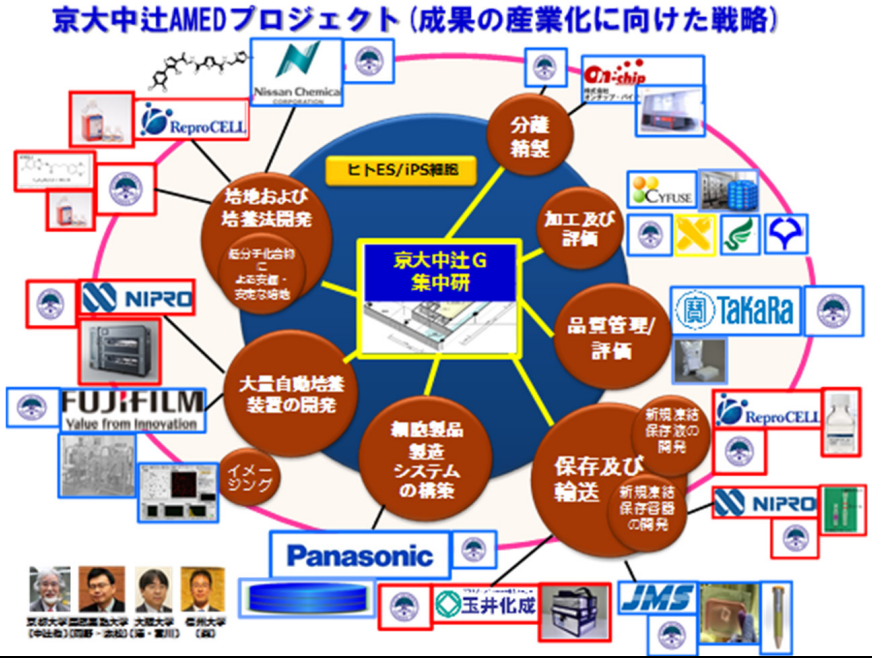
【中辻グループ総括成果報告】

課題名：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発

（心筋・神経）

サブプロジェクトリーダー：京都大学　中辻　憲夫

本プロジェクトはヒト多能性幹細胞（ES/iPS 細胞）から臨床グレードの分化細胞(心筋及び神経)を作製するシステム開発を実施。**未分化培地開発**では、複数化合物を用いた安定品質低コスト培地開発の開発を京大とリプロセル及び日産化学が実施。**分化法開発**では、心筋分化誘導法についてより臨床に適した条件の分化誘導法を京大・阪大で開発。また神経幹細胞の分化成熟促進技術を慶應大学で実施。**拡大自動培養装置開発**では、ニプロ及び富士フイルムが自動培養装置を開発。**分化細胞からの未分化細胞の除去法**では京大が化合物を開発、オンチップバイオが機器開発を実施。**分化細胞の加工技術及びモデル動物による評価**では大阪大学での心筋移植片を用いた心筋梗塞モデル動物での有意な心機能改善効果を確認、また信州大学では心筋細胞注入での細胞治療法の新手法開発。また神経細胞の脊髄損傷モデルでの 3 次元神経組織の移植効果をサイフューズが検討中。**品質評価**では分化マーカーと未分化マーカーを用いて、自動培養での分化心筋細胞の高品質を確認しタカラバイオにより実用化。**搬送関係**では JMS による移植細胞の内容器の開発、玉井化成による保冷剤及び高性能断熱容器を用いた超低温搬送容器を開発。**京大中辻 G 集中研（CPF）**を神奈川県ライフイノベーションセンター（LIC）に構築し、パナソニックプロダクションエンジニアリングによる製造系に応じた SOP 整備および集中研で実証するためのシステム環境を構築し、富士フイルムによるヒト iPS 細胞の未分化拡大培養及び心筋細胞への分化培養の実証試験における自動培養装置のシステムと連動した試験を現在検討中。本プロジェクトの全体像を以下の図に示す。京大で開発した技術を参加企業が実用化を目指す(ポスター参照)。



【紀ノ岡グループ総括成果報告】

課題名：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発
（網膜色素上皮・肝細胞）
サブプロジェクトリーダー：大阪大学　紀ノ岡 正博

生きた細胞を最終製品とする再生医療等製品の製造では、細胞の加工において、作業する時間などに依存して、想定外の製造のばらつき（内なる乱れ）のリスクが生じます。細胞製造システムでは、そのような細胞製品固有の製造性（細胞製造性）を考慮の上、製造スケールを検討し、技術を組み合わせ、首尾一貫した全工程手順を決定することが求められます。同時に、生きた細胞は滅菌することができないので、細胞の無菌性維持を担保しつつ、短時間で無菌操作を実施することが求められるので、各工程間を無菌かつ迅速につなぐための技術が重要となります。我々は、このような課題を解決する研究開発を進めています。

また、再生医療の普及には、患者をどのように治療するのかという考え方に対し、医療機関での連携（メディカルチェーン）を前提とした情報共有を前提とし、投与方法考慮した製品の要求や、サプライチェーンおよびバリューチェーンの構築に関連する要求に対応することが重要です。そこで我々は、再生医療の産業化に向けて、従来のモノづくりのみではなく、異なる領域をつなぐ、人材育成（ヒトづくり）、規制・標準化（ルール作り）を融合した、新たな社会システム（コトづくり）の創出に向けた活動を進めています。

本事業の成果では、２つの自動培養操作技術を軸に、iPS 細胞を原料とした製品の一貫製造を実施する、細胞製造システムを開発しました。１つは、容器開放の培養操作が行える製造システムです。アイソレータ技術を用いた自動装置を中心に、無菌性を維持しつつ迅速な工程間接続を可能とするモジュール方式（フレキシブル・モジュラー・プラットフォーム／fMP）を採用し、1 回の製造が 100 日以上の期間となる iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の一貫製造を実現しました。複数のモジュールを適切に管理し、安定して複数バッチの並行生産を実施可能なスケジューラ（生産管理システム）を利用することで、既存製造施設での手作業製造に対して、10 分の 1 以上の製造コスト削減を達成することが可能になりました。もう１つは、シングルユースの閉鎖系容器を用いた大量培養システムです。治療を目的とした iPS 細胞などの培養では、医薬品製造の培養工程では存在しない、培地交換や継代の工程操作が不可欠です。そこで、我々は、透析膜を利用した連続的な濃縮方法による閉鎖式の培地交換操作や、従来の酵素処理操作に依存しない、ヘマグルチニンを応用した細胞単離技術による継代操作を検討し、容量 10 L 以上の容器で、未分化 iPS 細胞の大量培養が実施できる手順を構築しました。また、これらの上流工程で製造した細胞は、分注から凍結、保存までの、下流工程の作業時間により製造ロットサイズが決定されると考えます。そこで、下流工程における製造ロットサイズ決定の指標となる考え方を検討し、大量培養終了後の凍結保護剤注入開始から分注後の凍結開始までの、下流工程の全ての手順と工数を考慮した、構造設備設計を行いました。

【中辻グループ成果報告】

複数化合物を用いた安定品質・低コスト培地開発

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点　長谷川 光一

ヒト多能性幹細胞（ES 細胞や iPS 細胞）は、未分化性を維持したまま無限に増殖可能で、人体を構成する殆ど全ての細胞種に分化可能な細胞です。このためヒト iPS/ES 細胞を必要な細胞に分化させることで、細胞移植治療や創薬、疾患メカニズムの解明等への貢献が大きく期待されています。細胞移植治療や創薬には大量の細胞が必要とされますが、一般的に分化した細胞は著しく増殖能が低下するため、未分化な iPS/ES 細胞を大量に生産し、その後分化させて使用することが望まれています。

現在、未分化なヒト iPS/ES 細胞を増殖させる培養方法には、培養細胞やバクテリア等で産生・精製された増殖因子や細胞外基質などのタンパク質成分が多量に必要です。これらのタンパク質の多い培養システムを安定性・安全性を担保したグレードで産生すると非常に高価となり、このことは iPS/ES 細胞を用いた細胞移植治療を広く一般的に用いることの課題の１つとなっています。私どもは、ヒト iPS/ES 細胞が未分化性を維持したまま増殖できるメカニズムを研究し、それを化合物で制御することで、タンパク質成分の少ない培養システムを開発しました。これにより、ヒト iPS/ES 細胞の培養液のコストを従来の 5 分の１から 10 分の１程度に抑えることが可能となりました。

臨床応用可能な心筋細胞移植法の確立

信州大学バイオメディカル研究所/医学部再生医科学教室

附属病院循環器内科　柴　祐司

多能性幹(ES/iPS)細胞を用いた心臓病に対する再生医療実用化の可能性が期待されているが、いくつかの課題が残されている。傷害心臓に移植された多能性幹細胞由来心筋細胞の多くは移植直後に喪失し、生着効率の改善が必要である。私たちは多能性幹細胞由来心筋細胞を小動物および霊長類心筋梗塞モデル動物に対して、マトリゲルを含む細胞生着因子とともに移植したところ、移植心筋細胞は効率よく生着しさらに宿主心筋と協調して収縮することにより、心筋梗塞後の心機能を回復させることを見出した。しかしマウス腫瘍細胞由来蛋白であるマトリゲルの臨床応用は困難であり、臨床応用可能な新たな移植法の開発が必要である。

マトリゲルの移植細胞に対する作用として、主要構成成分であるラミニンを介した single cell-induced apoptosis (anoikis) を抑制することが考えられている。私たちは、多能性幹細胞由来心筋細胞の特性解析から、最適なラミニンを複数同定し、in vivo 移植試験によって生着効率を検討し、良好な心筋細胞の生着を確認した。

本口演では、これまでの移植方法で行われた前臨床試験および新規移植法による心筋細胞移植の結果について紹介する。

再生医療のための大量培養に適した神経分化誘導方法の開発

慶應義塾大学医学部生理学教室

順天堂大学大学院医学系研究科ゲノム・再生医療センター　赤松和土

慶應義塾大学医学部生理学教室　岡野栄之

神経幹細胞はニューロスフェアと呼ばれる浮遊培養法を用いて培養することができる。我々は本サブプロジェクトで開発される浮遊培養を用いて大量培養された再生医療用のヒト ES/iPS 細胞から、同様の大量培養システムを用いて大量培養可能な神経幹細胞の誘導方法の開発を行った。ヒト ES/iPS 細胞をシングルセルに解離し低密度・低酸素で培養することにより従来の胚様体を介する方法の 3 ヶ月間から 2 週間にニューロスフェアの誘導期間を短縮した。この方法(dNS 法；Matsumoto et al. Stem Cell Reports 2016)は従来の方法では分化効率が低かった血球由来の iPS 細胞でも良好な神経分化を示した。さらに 3 種類の化合物を未分化 iPS 細胞に作用させることにより、誘導した神経系細胞の分化誘導速度が速まる方法を確立した(CTraS 法；Fujimori et al. Stem Cell Reports 2017)。この方法で誘導した神経系細胞の成熟度は高く残存未分化細胞も見られないため、移植細胞としての安全性と有効性が従来の方法より高いと期待される。今回、脊髄損傷モデル動物での CTraS 法を介して誘導した細胞の有効性評価の結果に関しても報告を行う。

【紀ノ岡グループ成果報告】

再生医療用幹細胞培養基材の開発

大阪大学蛋白質研究所　関口清俊

iPS 細胞等のヒト多能性幹細胞を医療応用するためには、これらの細胞を安全かつ安定に維持・増幅する培養技術の確立が不可欠である。細胞培養の成否は足場（基材）の選択に大きく依存している。私たちは初期胚の多能性幹細胞の足場がラミニン 511 であることに着目し、ラミニン 511 のインテグリン結合部位の組換え断片（511E8 断片）がヒト多能性幹細胞の培養基材として非常に有効であることを見いだした。組換え 511E8 断片は iMatrix-511TM として製品化され、ヒト多能性幹細胞用培養基材として現在多くの研究者に利用されている。しかし、自動培養装置に実装して医療用ヒト iPS 細胞の製造に供するためには、まだいくつかの課題が残されていた。その一つは 511E8 断片を培養器にコーティングした後で乾燥させると速やかに失活することである。そのため培養器をまとめてコーティングしておくことが難しく、継代時に毎回コーティングする必要があった。私たちは高濃度の血清アルブミンを添加することにより、(i)乾燥による 511E8 断片の失活を抑制できるだけでなく（特許 6101351 号)、(ii) 511E8 断片の足場活性がさらに強まること（特許 6278324 号）を見いだし、利便性の高いプレコート品および長期保存可能な 1×コーティング液の製品化に成功した。もう一つの課題は、511E8 断片の接着活性が非常に強く、細胞を培養器から剥離する際にスクレーパー操作を必要とすることである。この問題を解決するため、私たちは 511E8 断片の強いインテグリン結合活性を保持したまま、培養した細胞の剥離が容易な改変 511E8 断片を開発するとともに、トリプシン等の消化酵素を一切使わずに 511E8 断片上で培養した細胞をピペッティングだけで再現性よく剥離するプロトコールを最近確立した。これらの進捗に加えて、ヒト多能性幹細胞を目的の細胞に効率良く分化させる次世代型ラミニン組換え断片の開発状況についても紹介したい。

ボツリヌス菌由来ヘマグルチニンを用いたヒト iPS 細胞集塊分割技術とその高密度培への応用

大阪大学大学院工学研究科　金 美海

ヒト多能性幹細胞（iPS）は、無限に増殖する能力と様々な組織や臓器の細胞に分化する能力があるため、再生医療や創薬研究への実用化が期待されている。そのためには、高品質の細胞を安定的に大量供給する必要があるが、懸濁培養における未分化細胞の増幅を目的とした多くの場合、高い増殖速度を長時間維持することは困難であることから大量生産には不向きとされてきた。そこで本研究では、細胞集塊の自己崩壊、再形成を促す物質として、ボツリヌス菌由来のヘマグルチニン（HA，hemagglutinin）が細胞傷害性を示さずに E-カドヘリンと結合することにより、上皮細胞間接着を破壊する活性を持つことから、集塊培養中に添加することで集塊崩壊が自発的に生じると発想し、実現性について検

討した。HA 処理後のピペッティングによる細胞集塊分割効果は、添加時間に対して最も分割の度合いが強い時間があり、その時間以降では分割されにくくなるという傾向が確認された。また、HA 処理後のピペッティングによって小さな塊に分割された細胞集塊が、その後の培養により再凝集して細胞集塊を形成することが確認できた。よって、カドヘリンに吸着した HA は、細胞によりエンドサイトーシス（細胞内への取り込み）等によって HA が消化又は失活され、HA によるジャンクション崩壊は一時的なものとなり、集塊分割操作に適していると考えられた。さらにこの仕組みを利用して、ヒト iPS 細胞の高密度懸濁培養を可能とする培養技術への展開を行ったところ、HA 添加による細胞集塊の分割操作は、同一容器における細胞密度を大きくすることができ、容器削減、操作削減が実現でき、継代培養の自動化への展開が容易となることが分かった。以上、iPS 細胞の高密度培養のための操作開発観点から鑑みると、細胞集塊を割る培養手法と高密度培養としての展開は、多能性幹細胞の日常的な培養維持に加え、創薬・細胞治療などに応用するにあたり細胞を大量生産させる工程において、培養操作の簡便化および低コスト化に大きく貢献するものと期待される。

レクチンを用いたヒト ES/iPS 細胞検出除去技術の開発

国立研究開発法人 産業技術総合研究所　舘野浩章

ヒト ES/iPS 細胞を用いた再生医療の最大の課題は造腫瘍性である。私はヒト ES/iPS 細胞表層の糖鎖に着目することで、この課題を克服する新たなテクノロジーを開発し、社会実装することに成功した。私はまず高密度レクチンマイクロアレイを用いてヒト ES/iPS 細胞の網羅的糖鎖プロファイリングを行った。その結果、ヒト ES/iPS 細胞に発現する糖鎖構造を明らかにするとともに、特異的に反応するレクチン rBC2LCN を発見した（Tateno et al. J Biol Chem 2011)。次に rBC2LCN のヒト ES/iPS 細胞への反応機構について調べ、ポドカリキシンと呼ばれる糖タンパク質上の H タイプ 3（Fuc・1-2Gal・1-3GalNAc）に反応することを明らかにした（Tateno et al. Stem Cell Transl Med 2013)。そしてポドカリキシンが培養液中に分泌されることを見出し、培養液中のポドカリキシンを検出することで、ヒト ES/iPS 細胞を非破壊検出する技術を開発した(Tateno et al. Sci Rep 2014、Tateno et al. Regenerative Therapy 2017)。面白いことに rBC2LCN はヒト ES/iPS 細胞に結合後、細胞内に取り込まれることを見出した。そこで rBC2LCN に薬剤を融合させたレクチン-薬剤複合体を創出し、ヒト ES/iPS 細胞を選択的に除去する技術を開発した（Tateno et al. Stem Cell Rep 2015、Tateno et al. Molecules)。rBC2LCN を用いてヒト ES/iPS 細胞を検出除去する技術は国内外で特許取得するとともに、国内企業から実用化した。再生医療の現場への応用を促進するために、三胚葉分化過程における反応性や、ヒト iPS 細胞から誘導した肝細胞や神経細胞、心筋細胞への適用性について明らかにした。本講演では rBC2LCN を用いたヒト ES/iPS 細胞検出除去技術についてご紹介する。

【プロジェクト参加企業による成果ポスター発表】

《中辻グループ》

NP1　培地開発：bFGF の代替化合物（化合物の合成と化合物のスクリーニング評価）

日産化学株式会社

ヒト多能性幹細胞の未分化維持培養には bFGF(塩基性線維芽細胞成長因子)は必要不可欠な添加剤である。しかし、bFGF は生物由来の添加剤であるが故に、価格帯が高く、またロット毎による品質に違いが生じる課題がある。本研究課題において、我々は bFGF の機能を模倣し、かつ毒性の少ない合成展開化合物（リード化合物）を見出すことに成功した。リード化合物は、我々が保有している数千点の独自のライブラリー化合物と、新しく合成展開された化合物群の中から見出され、多能性幹細胞を未分化状態で増殖し得る特有の機能を有する。

本成果は、京都大学（ウイルス・再生医科学研究所、川瀬栄八郎特任講師）との共同開発にて行ってきた。これまで、京都大学では化合物のスクリーニング評価、日産化学では化合物の設計・合成、リード化合物の製品化検討（安全性、安定性）を実施してきた。本成果報告会では、これまで行ってきた課題への取組み、そしてリード化合物の製品化検討について報告する。

NP2　培地開発：再生医療に適用可能なグレードの多能性幹細胞培地開発

株式会社リプロセル

再生医療応用可能かつ安価な培地の上市を目指し、前 NEDO 事業内で開発した『ReproXF』をベースとして新規の多能性幹細胞培養培地の開発を行い 2018 年度に再生医療応用可能な成分で構成された安価な新規多能性幹細胞培養培地『ReproMedTM iPSC Medium』を開発し上市した。本培地は、ES/iPS 細胞の複数株にて未分化維持能を確認し、さらに心筋・肝臓・神経細胞に分化分化誘導が可能であることを確認した。

ヒト多能性幹細胞および分化細胞の凍結保存液の開発

再生医療応用可能かつ毒性の低い凍結保存液の上市を目指し、前 NEDO 事業内成果である凍害保護剤 A を用いた緩慢凍結保存液の開発を実施し 2016 年度に再生医療応用可能な成分で構成された『ReproCryo DMSO Free』を開発し上市した。さらに 2017 年度には ReproCryo DMSO Free をベースとして、動物を用いた安全性試験・原料の入手先の選定・GMP グレードでの製造体制の構築・PMDA との事前面談を実施し、マスターファイル登録を行い『ReproCryo RM』を上市した。本保存液は、複数株の iPS 細胞での凍結保存後の生存率及び増殖率において既存の保存液と同等またはそれ以上の性能であることを確認した。さらに iPS 細胞由来神経及び心筋細胞での凍結保存性の確認を実施した。

NP3　培養装置開発・評価：中型自動培養装置と閉鎖系凍結保存容器の開発

ニプロ株式会社

１．中型自動培養装置の開発

多能性幹細胞の自動培養（閉鎖系培養バッグ回路を用いた接着培養）の行程のうち既に確立されていた増殖培養、継代に加え、当該事業では、京都大学と共同で分化誘導培養の検討を進めた。京都大学の確立した神経誘導方法について、培養基質の改良、バッグ培養における至適条件の探索、自動運転プログラムの最適化を行うことにより、多能性幹細胞から神経幹細胞までの分化誘導について、手作業と同等の分化誘導効率となる自動培養手順を確立した。また京都大学が開発中である多能性幹細胞用の低コスト培地について、閉鎖系培養バッグを用いた培養条件の検討を進め、安定に培養可能な方法を確立した。

２．閉鎖系凍結保存容器の開発

当該事業において、京都大学と共同で、液体窒素が容器に混入することによる汚染・破損を防ぐことのできる閉鎖型の細胞凍結保存容器の開発を進めた。材質・形状仕様の検討、操作性・耐凍結性能の評価、多能性幹細胞による細胞凍結保存の評価を行うことによって、開放型の既存容器と同等レベルの凍結性能を持ち、より安全に使用できる閉鎖系凍結保存容器を開発した。

NP4　培養装置開発・評価：多能性幹（ES/iPS）細胞大量培養用新規バイオリアクターの開発及び臨床グレード細胞構築用細胞製造施設での展開

富士フイルム株式会社

京都大学と日産化学で発明された多能性幹細胞の無撹拌三次元培養法を用いて、10L スケールの多能性幹細胞の拡大培養装置および心筋分化誘導装置を開発し、集中研に導入および製造試作を実施している。これらの特徴は、従来一般的に開発されている手動の操作をロボットアーム等で機械化した培養装置ではなく、それぞれの手動の操作を化学プロセスの単位操作に変換し、それらのプロセスを密閉系で連結することにより具現化した。この手法により、従来の培養装置では小スケールしか実現できなかった培養を 10L スケールまで拡大することに成功した。これらの装置を LIC（集中研）に導入し、連動試運転を実施し、各プロセスが規定時間以内に完了できることを確認した。

また、品質管理評価に関して、細胞培養データ、培養装置からのプロセスデータおよび培養環境データをパナソニックプロダクションエンジニアリング社製の製造管理システムとのインターフェースを確認した。

再生医療用細胞製品の事業化検討については、LIC に集中研のクリーンルームを構築し、集中研の施設の運用および管理をシステム化し、製造工程および品質管理評価をモニター可能とするプロトタイプ開発を進め、製造管理システムの試運転を開始した。

NP5　未分化細胞除去装置開発：未分化細胞の完全除去のための繰り返しネガティブソーティング技術

（株）オンチップ・バイオテクノロジーズ

再生医療では、iPS 細胞から分化させた細胞を体内に移植して治療する研究が行われている。しかし移植する細胞中に iPS 細胞が混在すると腫瘍形成のリスクがある。そのため残存する iPS 細胞を除去する処理が必要となる。この目的のためにセルソーターが利用されることが普通である。通常のセルソーターは大気中において液滴単位で分取するため、液滴中に細胞数が 2 個以上含まない濃度まで希釈する必要がある。そのため細胞総数が多い程、希釈により液量が増加するため処理時間が長くなる。総細胞数が 10^8 個の場合、処理時間は数 10 時間となる。総細胞数が多い場合の処理時間の問題の他に、回収時の衝突による細胞ダメージの問題が、通常のセルソーターが有する問題である。上記問題を解決するために、使い捨て交換型マイクロ流路チップ内でパルス流によるダメージレスソーティングを行う装置(On-chip Sort)を改良し、繰り返しネガティブソーティング法を開発した（PCT/JP2016/064196)。この方法は、ソーティング速度は最大 1000 個／秒であり、不要細胞のみを蛍光染色してその蛍光を検出し除去ソーティングを行う。必要な細胞はスルーさせて回収する。回収した細胞群に対して処理を繰り返すことで、不要細胞の完全除去を実現する。細胞 10^7 個中に混在する 10^4 個の iPS 細胞の完全除去のための総処理時間は 60 分程度である。この方法の処理時間は除去すべき細胞数に依存するが、総細胞数にほとんど依存せず、総細胞数 10^8 個まで処理可能である。iPS 細胞数を低減する試薬処理との組み合わせは、処理時間の短縮を可能とする。

NP6　神経 3 次元組織構築評価：細胞版 3D プリンタを用いた三次元神経組織の構築と脊髄損傷モデル動物に対する移植法の検討

株式会社サイフューズ

【目的】多能性幹細胞を用いた再生医療等製品の開発において、拡大培養から分化誘導、製品への加工、評価、保存・搬送など上流から下流まで一貫した製造システムの構築が必要である。我々はこの中で特に三次元組織加工システムの開発に取り組み、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞から移植可能な三次元組織の構築を目指した。

【方法】慶應義塾大学において作製されたヒト iPS 細胞由来神経幹細胞を細胞版 3D プリンタ『regenova』によって積層し、三次元神経組織を構築する方法を検討した。また、三次元神経組織を搬送する方法、脊髄損傷モデルラットへの移植法、移植後の生着や機能を改善する方法について検討した。

【結果】脊髄の背側と腹側、それぞれの領域へ分化誘導された神経幹細胞を組み合わせることで背腹方向の極性を有する脊髄様三次元神経組織の構築法を確立した。また、三次元神経組織を適切に搬送するための一次容器、二次容器をプロジェクト参画企業と共同で開発した。最終的に、細胞版 3D プリンタで作製した脊髄様三次元神経組織を脊髄損傷モデルラットに移植する手技を確立し、6 週間後の生着を確認し、機能回復を検討中。

NP7　品質評価・サービス開発：

多能性幹細胞のゲノム品質評価：高感度変異検出手法の開発などの報告

タカラバイオ株式会社

多能性幹細胞の産業応用において、その細胞製品の安全性に関わる品質評価では、未分化幹細胞、分化誘導された細胞、純化された分化細胞、最終製品となる組織等の細胞のすべての段階においてゲノム変異やエピゲノム変化を検査することが有用である。当社では、遺伝子発現及びゲノム・エピゲノム品質管理のシステム開発をめざし、主に次世代シーケンサーを利用して、細胞の品質を管理するための基礎データの取得を行うとともに、①ゲノム品質評価手法としての高感度変異検出方法の開発、②未分化細胞の高感度否定試験法の開発（未分化細胞特異的発現遺伝子の RNA 定量 PCR 系構築）、③細胞製品の品質管理としての各種試験（核型解析試験・ウイルス否定試験・マイコプラズマ否定試験、等）による品質管理構築、を行い、それらの受託試験サービスの提供を行っている。特に、ゲノムの品質試験についてはガン関連遺伝子の変異リスクを評価･管理することが重要であると考えられており、非常に高感度な変異検出系を確立した。その中で、新しい変異検出ソフトを開発し、その評価データを取得し、これらの結果を実施例として、変異検出ソフトについて国内特許出願した。

NP8　搬送外容器開発：搬送システムの研究開発と搬送容器の研究開発、細胞搬送二次容器の研究開発

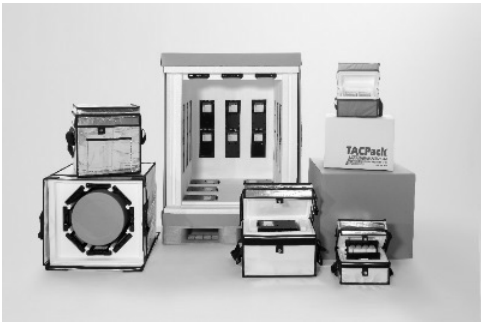
玉井化成株式会社

研究開発内容：

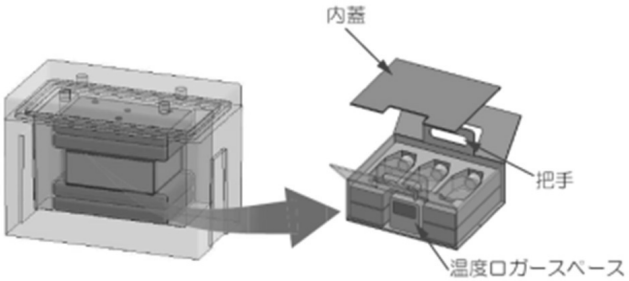
細胞搬送の要件を調査し、細胞搬送に適した温度に対応する融点・凝固点を呈する蓄熱材（PCM；Phase　Change　Material）の配合処方と蓄熱材ー断容器の最適な組合せに関する搬送容器の研究開発を実施した。

実績：

再生細胞搬送用として、37℃搬送容器を研究開発し、平成 28 年 4 月 1 日より販売を開始。更に、-40℃以下搬送容器を研究開発し、平成 29 年 4 月 1 日よりの販売を開始した。



容器内をご要望の温度（-50℃～37℃）に一定時間維持しながら、物品を輸送することができる搬送容器を研究開発



輸送の衝撃や振動を緩和し、更に、繰返し使用ができ、簡単に装着できる緩衝材を研究開発

NP9　搬送内容器開発：搬送システムの研究開発と搬送容器の研究開発
～搬送一次容器（内容器）の研究開発～
株式会社ジェイ・エム・エス

再生医療を実施する際に安全かつ確実な搬送システム及び搬送容器を開発することを目的として、当社は、細胞に直接触れる搬送一次容器（内容器）の研究開発を実施した。

従来、細胞搬送には、実験器具であるマイクロチューブや培養容器であるフラスコなどが流用されてきたが、再生医療の実用化のためには搬送に関する要求事項を十分考慮した内容器が必要である。

内容器への要求事項には、細胞品質に影響を及ぼす有害な溶出物が出ないこと、滅菌担保されていることなどの他、搬送中に密封が保たれること、破損しないことなどがある。加えて再生医療で用いられる細胞および細胞加工物の形態は様々であり、その取扱い方法、搬送温度なども様々である。そのため、内容器は、対象物に応じた仕様である必要がある。

本事業では、連携する再生医療実施機関に要求事項調査を実施し、対象物に適した容器仕様を検討し試作を行った。試作品については、搬送中、また搬送前後の取扱い方法も含め評価し、容器改良を実施した。本事業で研究開発した内容器については連携する再生医療実施機関へ提供を開始している。

NP10　細胞製造システム開発：細胞製造工程管理システムの開発
パナソニックプロダクションエンジニアリング株式会社

本研究では、標準手順書に基づいて行われる再生医療製品やその原材料となるヒト幹細胞の製造プロセスの全体において、原材料・製造履歴・品質評価等を一貫して記録し、統合的なトレーサビリティを提供することにより、高品質で信頼性の高い、安全かつ安価に再生医療製品を提供することをねらいとしている。

開発した「細胞製造統合管理システム」は、映像や音声を活用し、作業の高位平準化・人為的ミスの防止を図るビジュアルな作業ナビゲーション、作業者目線の映像から簡単に標準手順書を作成できるツール、自動製造装置の動作を詳細に記録できるインターフェース仕様などの特長がある。

また、細胞大量製造は、人による手培養と自動培養装置の組み合わせや多様な工程により行われる。工程全体を横断的に対応できる手段は限られているが、様々な生産形態にもシームレスに対応できるシステムとなっている。さらに、様々な細胞製造施設や運用形態、各種装置・機器にも適用できるシステム構造を有している。

《紀ノ岡グループ》

KP1　自動培養技術：細胞製造システムの開発

澁谷工業株式会社

手作業による細胞製造はその品質変動が大きいため、自動化により品質変動を最小限にすることが求められている。手作業での操作を単純に機械化すると細胞操作に種々の問題が発生するため、細胞培養に適した機械操作に置き換えることにより、解凍したストックから拡大培養し、分化誘導、細胞回収までの一貫製造工程の自動化に成功した。

また、従来の製造では作業者への徹底した教育・訓練により安全性を担保していたが、自動化により最大の汚染源である人を操作エリアから排除することができ、さらに無菌操作エリア内にインキュベータや観察装置を配置することで汚染リスクを大きく低減することができた。

本事業では、薬機法に対応した全自動の省スケール自動操作モジュールとインキュベータモジュールを開発した。

これらの自動培養技術の開発により、品質の安定した安全な細胞加工物や再生医療等製品の製造を可能とした。今後、この事業で培った自動化技術を広く普及させ、再生医療産業化の促進に貢献していきたい。

KP2　自動培養技術：観察インキュベータモジュール

株式会社ニコン

観察インキュベータモジュールは、無菌維持と過酸化水素除染に対応したインキュベータ機能と、ライブセルイメージングと細胞品質評価が可能な観察・解析機能を有する自動観察機能付き CO2 インキュベータです。

iPS 細胞由来再生医療製品の製造プロセスは、iPS 細胞を増幅してから目的の細胞に分化誘導し、純化プロセスを経て出荷可能状態にするまで長期間に渡ります。高効率・低コストで細胞の品質を安定させるためには、細胞培養技術者の目視による評価作業に代わって自動的・安定的に細胞の品質を管理できる細胞品質モニタリングツールが必要です。

観察インキュベータモジュールは、安定した培養環境により長期間のタイムラプスイメージングが可能です。オートフォーカスによりピントずれを抑え、タイリング撮影により容器全域の画像を得ることができます。さらに、経時的に撮影した画像を解析することにより細胞占有面積の増加曲線を作成したり、形成されるコロニーの形状から iPS 細胞コロニーの未分化と逸脱状態を判別することが可能です。

プロセス開発段階から観察インキュベータモジュールを使用して細胞の評価法を活用することにより細胞培養プロセスを安定させることができ、プロセス開発段階に作った指標から製造段階における品質管理基準を定義することができます。画像解析による細胞品質評価は、細胞培養におけるプロセスコントロール支援ツールとなります。

KP3　自動培養技術：大量培養モジュールの開発

エイブル株式会社

【背景】

iPS 細胞の浮遊攪拌培養においては、培養容器の開閉を行わなくとも操作を可能とする装置（容器密閉型培養装置）での実施が望まれている。本プロジェクトでは、培地交換作業をヒトの手を介さずに安全・確実に実行できる自動化装置を開発した。一方、iPS 細胞培養のスケールアップ手段として優れているタンク培養について、攪拌翼タイプのスケールアップの有効性を検証した。

【方法と結果】

iPS 細胞は浮遊攪拌培養によって直径数 100 マイクロメーターの凝集塊を形成し、自然沈降によって容易に培地と分離できる。攪拌の停止と培養槽の傾斜、培地の引抜きと添加のプロセスを自動実行する機能を有する培地交換装置を試作した。本装置を用いて iPS 細胞の未分化維持培養と心筋分化誘導を行ったところ、手作業とほぼ同等の培養成績を得た。スケールアップ検討用として、5L 培養槽（全容 10L）を試作して iPS 細胞の未分化維持培養を実施した。結果、未分化性を維持しながら 60 億細胞までの拡大培養に成功した。

【討論】

iPS 細胞の未分化および分化誘導培養における一般論として、本プロジェクトで開発した培地交換方法の可能性について議論したい。

KP4　自動培養技術：超大量懸濁培養装置の開発

藤森工業株式会社

近年、多能性幹細胞を用いた再生医療・細胞治療の産業化が期待されている。特にヒト iPS 細胞（hiPSC）を用いた同種細胞での研究開発が進められている。再生医療の実用化のためには、大量かつ安定的に細胞加工物を製造／供給することが重要となってくる。我々は、再生医療に用いられる hiPSC の大量（10^{10} 個の細胞）かつ安定的な薬機法下での製造を目的として培養装置の開発に取り組んだ。

再生医療における細胞培養ではコンタミネーションやキャリーオーバーのリスクを考慮することが重要であり、これらのリスクを低減する方法として、シングルユース製品の使用が考えられる。我々は、バイオ医薬品製造用途として開発してきたシングルユースバッグ技術（バッグやチューブアッセンブリ、細胞培養装置の設計／開発／製造）を再生医療へ応用し、最大 20L の細胞培養が可能となる GCTP 省令に適合する懸濁培養装置の開発を行った。また、検証用のダウンスケール機として 1L の培養装置を開発した。さらに、これらの培養装置において、シングルユースバッグのフレキシブルな接続性を応用し、前後工程と無菌的（閉鎖的）に接続可能なプロセス開発を行った。また、医療機器開発ガイドライン策定事業において、細胞加工に用いられる工程資材についての基本的な考え方を示した。

KP5　自動培養技術：ヒト iPS 細胞集塊大量培養のためのマルチディンプルデバイス開発

株式会社クラレ

人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell: iPS 細胞）を用いた再生医療の産業化を目指して、細胞製造システムの一環として細胞集塊を大量に培養することができるマルチディンプルデバイスを開発した。デバイスの外形寸法は SBS ウェルプレートに等しく（128mm×85mm）、培養面には約 14,000 個のディンプルが配列されている。一つのディンプルは開口直径が約 550 μm、深さが 400 μm の丸底形状であり、その表面は未分化 iPS 細胞が接着しないよう表面処理が施されている。培地はデバイス端部に設けられたリザーバーから水頭圧によって供給され、整流路を通じて培養面に流入する構造となっており、ディンプル内部の細胞集塊を流出させることなく培地交換が可能となっている。

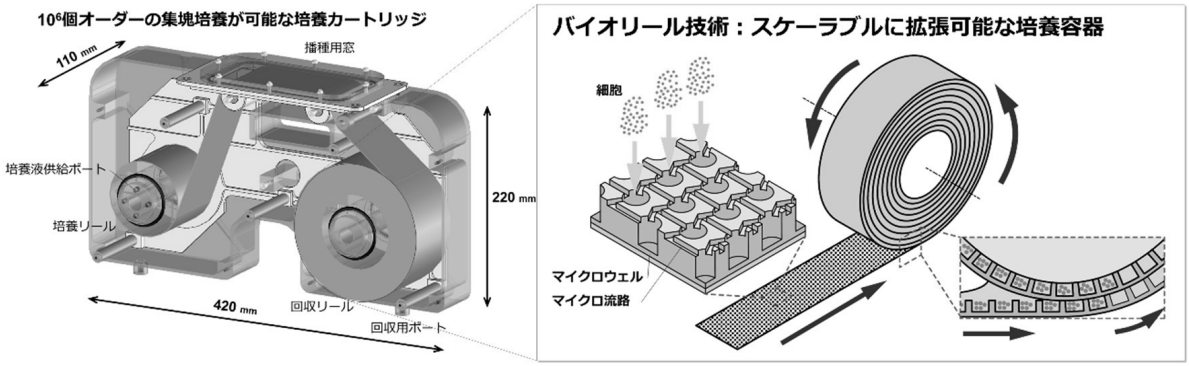
マルチディンプル面に未分化 iPS 細胞を播種すると、細胞は各ディンプル内に沈降した後、播種翌日から 2 日目には自発的に各ディンプルに一つの細胞集塊を形成し、細胞集塊の直径は培養期間を通じて変動係数約 10%と高い均一性を示した。また、自動培養装置を用いた実証実験において、高密度培養かつ高い拡大倍率の培養が可能であることを確認した。

KP6　自動培養技術：超大量集塊培養装置の開発

株式会社島津製作所

肝細胞治療等において要求される均質な細胞集塊を 10^6 個オーダーで培養可能な、超大量培養装置の開発を行った。

本培養装置では、マイクロディンプルが形成されたロール状の、バイオリールと呼ぶ培養容器を用いて培養を行う。マイクロディンプルはマイクロ流路によりネットワーク状に接続されており、閉鎖状態での長期潅流培養を行なう。ロール長さを調整することで、培養スケールに合わせたスケーラブルなプロセス設計が可能であり、10^6 個オーダー/容器までの拡張が可能である。バイオリールへの播種、培地交換はマイクロフルイディクス技術を用いて行なう。



KP7　自動培養技術：pH センサーの開発

株式会社堀場アドバンスドテクノ

pH は高密度・大容量培養において、培養状態を恒常的に維持する重要な指標である。これまで高温蒸気滅菌対応のガラス式 pH センサーが、培養液モニタリングに使用されているが、滅菌操作におけるコンタミネーションのリスクと、滅菌処理後の測定値ドリフトの問題がある。加えて、ロッド状の pH センサーでは懸濁撹拌培養の流れを乱し、培養への悪影響の懸念もある。

そこで本事業ではこれら課題を解決した、γ線滅菌済みかつ懸濁撹拌培養下で液流を妨げないシングルユースリアクター専用フラット pH センサーを開発した。

・目標と結果

	目標	結果
1	pH 測定の長期安定性 pH 変化±0.1 以内(4 週間)	PBS 溶液において、4 週間で pH 変化 0.06 を達成。
2	液流を妨げない pH センサー	培養バックへ溶着可能かつフラットな pH センサーを開発。
3	安全性	ガイドラインに基づいた安全性試験を実施し、有識者による安全性を確認。

KP8　自動培養技術：工程管理モニタリングシステムの開発

大日本印刷株式会社

大量培養の方法の１つである浮遊懸濁培養において、培養状態を把握するためにはサンプリングによる顕微観察が行われるが、頻繁に実施できないことが課題である。本プロジェクトを通して、安価な撮影機材を用いて培養容器外から非侵襲観察を行う手法の開発に取り組んだ結果、低コスト・低リスクにも関わらず、ほぼリアルタイムで培養状況をモニタリングすることが可能なシステムの開発に成功した。

取り組みにあたっては、撮影機材・撮影条件の選定と向上、画像解析による培養状態解析のコンセプト検証を並行して進めた。培養容器外からの撮影で得られるデータは、培養曹の奥行によりピントの合わない粒子を含み従来の顕微観察のデータに比べて不鮮明となるが、ピント強度を数値的に評価することで安定的な解析処理を行うことができる手法を開発した。また、培養曹内は攪拌されているため、撮影毎にデータがバラつき原理的に厳密な解析は不可能であるが、多数の画像を撮影することで安定した情報を取得する手法を開発した。さらに、観測画像のみから得られる特徴と培養曹全体の真の状態の関係を事前に把握しておくことにより、実運用時にはサンプリング作業などを伴わずに培養曹全体の状態を非侵襲に推定できる手法を開発した。加えて、これらの開発手法の安定性をさらに高めるため、撮影条件のキャリブレーションを行う冶具を設計・製作し、システムの運用手順を策定した。

KP9　形成・梱包技術，つなぐ技術：無菌空間接続技術の開発

澁谷工業株式会社

再生医療産業化に向け、生産量の増大や多種製品の製造、生産技術の革新等に対応可能な製造設備が求められている。それに応えるべく、種々の装置が柔軟に連結・脱離可能なモジュール（flexible Modular Platform：fMP）方式による一貫製造システムの構築を図った。

本システムでは、細胞の入荷後より培養工程を経て出荷段階までを効率的に運用するため、無菌性を維持しながら多種多様な無菌空間と無菌空間を、短時間でつなぐ新たな技術が必要とされる。

本事業では、本システムで必要となる「無菌インターフェース」、「形状やサイズの異なる接続口をつなぐアダプタ」、「接続部を短時間で除染するポッド」などのツールを開発した。

現在これらのツールを用いて、効率的で多目的に使用できる柔軟な一貫製造システムを構築し、大阪大学集中研究所で運用している。また、これらの技術を国際標準とする取組みも進めている。

KP10　保存技術：大規模細胞製造工場における凍結保存温度管理技術の展開

大陽日酸株式会社

AMED 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／ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（SPL: 阿久津英憲)」にて実施している技術（輸送から凍結、保存、解凍を含めたプロセスでの細胞品質の維持管理を確実に行う、GCTP 省令に対応する一連の機器）を iPS 細胞を中心とした大規模細胞製造工場の凍結保存工程に展開した。

細胞製造の工程設計では細胞が凍結保護液と混ざってから 2 時間を超えると生存率が60%程度まで低下するため、細胞の品質を確保するために素早く凍結処理する必要がある。大容量の試料を凍結処理する機器にはプログラムフリーザーを選定した。

KP11 幹細胞評価技術：ヒト iPS・ES 細胞マーカーrBC2LCN 関連製品の開発

富士フイルム和光純薬株式会社

産業技術総合研究所において見出された、rBC2LCN（AiLecS1） はセノセパシア菌由来のレクチンである BC2L-C の N 末端ドメインを大腸菌で発現させた組換え体レクチンで、ヒト ES/iPS 細胞（hPSC）表面に存在するポドカリキシン上のムチン様 O 型糖鎖である H-type3（Fucα1-2Galβ1-3GalNAc）に高い親和性を持つため、ヒト ES/iPS 細胞の未分化マーカーとして利用可能。StemSure®hPSC リムーバーは、rBC2LCN と緑膿菌由来エキソトキシン A の一部分が融合した組換えレクチン - 毒素融合タンパク質（rBC2LCN-PE38 とも呼ばれます）で、hPSC に取り込まれるとタンパク質合成を阻害し、細胞死を誘導するため、分化細胞中に残存する hPSC の除去に有用である。本プロジェクトでは、品質管理方法を策定しつつ、アニマルフリー、低エンドトキシンを実現した試薬の製品化を担当した。すべての原料及びすべての工程でアニマルフリーを実現化し、本プロジェクトの成果として、平成 29 年度にアニマルフリー、低エンドトキシン化をおこなった StemSure®hPSC リムーバーを発売した。

KP12　つなぐ技術：自動操作キャリブレータの開発

日本光電株式会社

【自動操作キャリブレータ】 再生医療等製品に使用するための高品質な細胞を安定的に生産し、患者に提供できるようにするためには、細胞製造工程中の培養操作に起因する最終製品への影響をできる限り小さくする必要がある。特に、外的刺激に敏感な細胞の製造については、培養作業者の培養操作の熟練度の差が培養成績に大きく影響し得る。しかし、この培養操作は定量化されておらず、培養操作の機械化のための動作仕様設計のほとんどがエンジニアの経験と感覚を基にした試行錯誤での設計である。今回、培養操作が最適化された自動培養装置を設計するために、我々は培養操作におけるディッシュの振動・傾きを測定するための慣性センサーを用いた定量評価システムを開発した。

【サンプリングデバイス】 無菌空間が担保されたアイソレータ内で製造された細胞加工製品の品質管理のために、分析用に採取したサンプルをアイソレータの外へ出す必要があるが、パスボックス経由の搬出は手間と時間がかかるのが課題であった。そこで我々は、アイソレータ内の無菌環境内から環境外への液体の一方向流を維持することにより、アイソレータの無菌環境を維持したまま簡便・迅速に分析用サンプルを外部へ取り出すことが可能なシステムを開発した。

本発表ではこの 2 項目の成果について報告する。

KP13　つなぐ技術：工程資材搬入用ポッドの開発

住友ベークライト株式会社

再生医療の細胞製造にはアイソレーターシステムが使用されている。資材をシステム内に導入するためには過酸化水素除染を行う必要がある。過酸化水素除染の課題として、過酸化水素が包装材を透過すると、過酸化水素が資材に吸着するため細胞培養に悪影響を与えることがわかっている。また導入手順に関しては、①使用前に安全キャビネットなどの無菌環境下で必要な資材をキット化（再梱包）する場合や、②過剰枚数入った既存の包装をそのまま導入する方法などが行われているが、それぞれの場合においてコンタミリスクの増加や時間の浪費、未使用のまま廃棄される資材が多い、などが課題となっている。
本検討では再生医療用細胞製造における資材の流れを解析し、資材コスト、製造コスト削減に向けた運用手順を提案することを目標として、効率の良い工程資材の導入手順である工程資材搬入用ポッドを開発した。

開発した工程資材搬入用ポッドは、再生医療用細胞製造において 1 日の工程に必要な滅菌済みの資材があらかじめキット化してあり、アイソレーターの接続口に直接接続し、接続口のみを過酸化水素除染することで短時間にアイソレーター内に資材を導入することが可能である。これによりコンタミリスクの低減、導入時間の削減や無駄な資材の廃棄を低減できる可能性を示した。

KP14　スケジューリング：統合マネジメントシステム

澁谷工業株式会社

再生医療等製品の製造では、その製造プロセスにおいて、原料細胞による想定外の製造バラツキや増殖停止など、細胞製品固有の問題が発生する。このため、一般的な製品の製造で使用しているスケジューラ（各工程を固定した時間で計画）では大きな誤差が生じ、大量製造を見据えた再生医療の産業化では機能しない。

日々刻々と変化する要素に対応するためには、スケジューラにシミュレーション機能やリスケジューリング機能を持たせ、スケジューラの計画をもとに各製造装置への指示、製造装置からの実績収集等、製造工程を管理する、統合マネジメントシステムが必要になる。

これらを解決するため、細胞製品固有の製造工程に基づき、製造工程の変化へ柔軟に対応可能な、スケジューラを作成した。スケジューラは、オペレーションズ・リサーチ技術を用いたことで、並行に走る複数の製造工程に対し、最適な製造設備や作業者を効率的に割り当て可能となった。また、スケジューラと連携し、様々なメーカの製造設備と通信仕様に基づいた接続が可能な統合制御機能を持たせることにより、細胞製造を一貫した仕組みで管理出来る統合マネジメントシステムが完成した。