

タイトル：遺伝子細胞治療を支える—複数モダリティかつ柔軟な設備で—

著者：Stephen Judd and William Whitford

(Pharmaceutical Engineering, 2022, Vol. 42, No. 6, pp24-33)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 植木 絢子 (Junko UEKI)

遺伝子細胞治療 (Cell and gene therapies; C>) は、従来のバイオ医薬品に対するものとは異なる、製造スイートにおける独特のニーズをもっている。設備は、柔軟であることを念頭に造られなければならない、生存可能な状態を保ったまま、複数の製品と製品タイプを処理しなければならない。

遺伝子細胞治療は、遺伝子、細胞、または組織からなる先端医療医薬品(advanced therapy medicinal Products; ATMPs)の一種であり、遺伝性疾患ならびに後天性疾患を治療する方法を含む、再生医療の可能性を大いに広げるものである。C> のスポンサーは、現在、製造プラットフォーム、モデル、規模のみならず、多数の新規医薬品の開発に取り組んでいる。これは、酵素やモノクローナル抗体薬(monoclonal antibodies; mAbs)といった確立されたバイオ医薬品製造において、あまり一般的ではない、特別な製造上の考慮を要する。

これらの考慮には、プロセスの安全性（例えば、生物学的、化学的、溶質取り扱い安全のレベル）や、複数の拡張バッチや、一貫した無菌プロセスに対する要求事項が含まれる。C> は比較的新しい分野であるが故に持続的な進化を続けており、多様な研究パイプラインや化合物のタイプ、製造技術、臨床試験、商業規模の設備設計をもたらしてきた。これら全ての理由から、C> は、製造スイートにおいて、古典的な製品に対するものを超えて、独特のニーズや特別な考慮を要する。この論文では、C> に対する設備のタイプや設計の考慮について論じる。

柔軟な設備

多くの C> のプロセスにおいて、成功するかは、標的細胞に新規遺伝物質をいかに効率的に導入できるかにかかっている。これは多くの理由で難題である。すなわち、転写するポリヌクレオチドのサイズと数を見積もることや、特定の細胞で発現しているベクターの能力を予測すること、必要な製造規模を見積もること、ヒトの免疫が微生物としてベクターの微粒子に反応するかどうかを予測することは困難である。こういった理由から、数多くのウイルスベクター(viral vector; VV)システムが既に導入されており、多くの他の遺伝子ベクターシステムが開発中である。

この多様な展望や、プロセス特異的なサプライチェーンの問題により、複数の製品や製造モードを処理することになる、高度に柔軟な設備へのニーズをもたらしている。古典的な製品の十分確立したプロセスにまつわる、伝統的で確固たる設備設計のアプローチは、

C> の製造分野のニーズを満たさない。表 1 と 2 は、現在最も一般的な VV 法のみにおけるこの多様性の様相を例示している。それぞれのベクターのモダリティは、治療上の化合物や、臨床的な示唆や、修飾されるべき細胞や、進化する製造方法の現在の範囲における、明確な価値を示している。現在までで最も成功したベクターは、アデノ関連ウイルス (adeno-associated virus; AAV)、アデノウイルス (adenovirus; AdV)、レンチウイルス (lentivirus; LV) であった。AAV ベクターは一般にイン・ビボでの遺伝子治療に関連している。AdV ベクターは腫瘍溶解性ウイルス療法を含むワクチンの応用に有望である。LV ベクターは一般に CAR-T 細胞療法のような細胞外でのアプローチに関連している。

表 1 と 2 に引用した 2 報は同時期に発表されているが、現在の VV の展望を少々対照的な見方で示している。これはしかし、新規の C> 製品のスポンサーにとって、別の挑戦を強調している。設備とスイート設計は、多くの将来の未確定要素を支えるために、柔軟でなくてはならず、以下が含まれる：

- ライセンス取得に成功した特定の製品
- 検証されたプロセスの数とタイプ
- 大規模な製造オペレーションとフロー
- 発売の時間枠と要求される能力

複数モダリティの設備

複数モダリティの設備に要求されることは、複雑かつ変動的になり得る。それらは、製造会社の特定の重点事項や、薬品製造受託機関 (contract manufacturing organization; CMO) なのかといった要素に依存する。複数モダリティの C> 設備設計は、次に、柔軟な設備設計の基準の概説の後で概要を述べる。

CAR-T 製造設備

多くの細胞療法の設計に、重要で刺激的な進歩がみられるが、商業製品として最近承認されたこれら全ては、自家 (患者由来の) CAR-T 細胞が関与している。自家細胞療法は効果的だが、標本の物流や製造設備の製造能力の問題、異なる患者由来の細胞標本の変異性に現在重要な限界がある。同種療法 (ドナー細胞由来の細胞バンクから採用する) は、特定されたリスクの厄介な問題を克服できる場合、既製品を使用するという方法として拡張可能性に大きな潜在能力を提供する。

細胞を単離し活性化し形質変換し増殖させる技術には多くの進歩があるが、現在一般的な自家アプローチは製造設備に著しい設置面積を要する。100 個を超える特別装備を使用した年間 3000 人までのバッチの製造には自家療法のために 4500 平方メートルまでの設備を必要とする [3]。比して、例えばアロジーン・セラピューティクス社は、同社の同種療法の最有力候補である ALLO-501A は、自家療法の設備に必要な設備と製造バッチの一部で、年間 20,000 人分までの投与量を製造できると示している [4]。

このような可能性から、臨床試験中の複数の候補をもつ多くの CMO やオーナーメーカーは、自家療法または同種療法の治療薬、あるいは両方を並行して製造する能力を備えることで、自社施設の可能性を最大限に高めようと考えている。現在の設計の基準では、個々の治療薬（それぞれが別個の遺伝子ベクター成分をもつ）が全て専用のスイートで製造されることを要する。製品の交叉汚染のリスクを低減し、同一性保持の要件を保護するために、自家療法の作業に関連するスイートはまた、同種療法の作業から隔離する必要がある。しかしながら、消耗品の装備や培地の準備といった補助的な機能は、こういった複数モダリティの設備間で共有し得る。

図 1 の隣接図はこういったタイプの設備のための一つの潜在的な設計アプローチを示している。一方向性の人員の流れは、パーソナルエアロック (personnel airlock) の PAL-In/PAL-Out におけるバブルシンクアレンジメントを通してスイートの封じ込めを確実なものとするため、BSL-2（あるいはもっと高度な）空間を通して維持されるべきである。製品と廃棄物の流れは、交叉汚染リスクを避けるために、個別の移送ルートによって隔離されるべきである。しかしながら、個別の供給と返却のために通路は不要である。循環通路は、全ての製造中の製品と病原性のある廃棄物が移送に先立って適切に保持されることを保証する手順による管理が設けられている場合、双方向性の共用スペースとして役割を担うことができる。

ウイルスベクター製造設備

異なる製造モダリティの候補を検討中の CMO とオーナーメーカーの双方は、高価で継続的な設備変更を必要とせず、異なるモダリティの製造を促進する最大限の柔軟性を必要としている。数多くの新しい遺伝子導入技術が開発中であるが、VV 製造のための柔軟な設備設計が必要とする現在の要因は以下を含む：

- 製造バッチの戦略：その設備は一度に一つの製品のみを製造するキャンペーンに基づく運転か、または複数の製品が同時並行で製造されるか。
- 生産様式：連続して、あるいは同時に使用される、独特で独自の生産プロセスおよび設備があるか。
- 宿主細胞株の要件：製造プロセスは全て哺乳類の細胞株に基づいているか、昆虫の細胞株も使用されているか。
- 細胞培養モード：接着、浮遊、および／または連続培養の要件は何か。
- 生産方法：製造運転は一般的な一過性の遺伝子導入(transient transfection; TT)か、比較的新しい産生細胞株(stable producer lines; SPL)かその両方をサポートするか。
- 収量 対 需要 対 容量：培養量とバイオリアクターのスタイルは、製品／モダリティ間で類似しているか、異なるか。

もし製造がキャンペーンに基づいて運転される場合、多くの施設設計の側面は、製造エリアを清潔に保つために要求される厳密な切り替えプロトコルを伴い、単一の製品施設の側面に匹敵する可能性がある。もし製造運転が昆虫と哺乳類両方の細胞株を含む必要があ

り、そしてもし会社にとって単一の製造トレインのみ建設することが唯一実行可能であれば、こういったキャンペーンに基づくアプローチが要求される。

もし異なるモダリティでの製造が並行して同時に行われる場合、隔離要件はウイルス産生へのアプローチが TT または SPL に従うかどうかによる。図 2 は SPL に関連したプロセスの発展のロードマップを描いている。異なる VV が隔離された製造スイートで製造されるということは規制当局の要求事項である[5]。TT アプローチは装填されたウイルス粒子を製造するために N ステージの製造バイオリアクターにプラスミドを導入することを要する。SPL では、ひとたび宿主細胞が必要密度に達すれば、完全なウイルス製品を誘導して、ベクターと遺伝子導入の指示は、宿主細胞の遺伝子に統合される。

TT アプローチでは、異なる製品がよく似た宿主細胞株を使用するのだが、複数のバッチが閉鎖的な処理に基づいて同じ製造スイートの中で並行して製造されながら、ボールルームエリアの N-1 ステージまで、宿主細胞の増殖系を運転することは可能である。製品に特徴的な様相は、プラスミドカクテルの添加を通して N ステージのバイオリアクターの段階に導入される。このステップ以降で製造スイートを分離することは、異なる製品を同時並行で製造するために必要である。SPL で、ベクターの指示と新規遺伝物資の両方が既に宿主細胞種のストックに存在するため、異なる製品を同時並行で製造するには終始隔離する製造プロセスが要求される。

もう一つ考慮すべきは、下流プロセス(downstream processing ; DSP)のスイートやスペースの設計である。マルチトレインの上流プロセス(upstream processing ; USP)のスループットを最大化することは、USP がスタaggerド式で運転されることになりがちである。ここで DSP の運転は 4 日から 7 日かかることが多く、もし USP 運転に関連する Takt (サイクル) 時間がこれより大きければ、バッチ間の完全な「一時的な隔離」を確保するために必要となる DSP トレインは一つだけになる。次のバッチの作業前に DSP エリアを清掃するために厳しい切り替えプロトコルが要求されることになる。しかしながら、最も柔軟で合理化した DSP エリアの設計は、単一のボールルームスイートに完全な DSP トレインを配置することである。このアプローチは、多くの手段の一つを通じて、DSP トレイン全体で完全に閉鎖的なプロセスの運転が維持されるようにすることで容易となり得る。

考慮に入れるべきもう一つの要素は、迷入ウイルスの安全性である。すなわち、閉鎖的なプロセスは別の製品またはプロセス関連の病原体の潜在的な侵入から保護してくれる。このことは多くの場合に重要な要素となる。なぜならば、ウイルス粒子のサイズのために、AAV プロセスのみがウイルスろ過のプロセスを含んでいるからである。それゆえ、もしマルチベクター様式の設備が、ウイルスろ過の過程を含むプロセスで AAV を製造する可能性がある場合、前ウイルスと後ウイルスのエリアを隔離することは現実的ではないかも知れない。それゆえ、ここでリスク緩和の方法は製造プロセスの中に設計される必要があり、物理的な隔離に基づくべきではない。図 3 は前の議論を踏まえた複数モダリティの設備の取り得るアプローチを描いた一連の隣接図を示している。

ウイルスと非ウイルスのモダリティ設備

TT プロセスに対するプラスミドや CAR-T 細胞療法に対する LV といった、G&CT 製造に関連した、重要な処理前材料は、もし第三者機関によって供給されるのであれば、サプライチェーンの問題が出現し得る。

このサプライチェーンの完全性を守る一つのアプローチは、これらの鍵となるモダリティの運用を自社内に持ち込むことである。例えば、もし治療上の製品が TT モダリティに基づく CAR-T 細胞療法であれば、細胞療法のプロセスのみならずプラスミドとレンチウイルスベクターの製造を支える設備をもつことは、重要な利点となるであろう。

こういった設備は、3つの境界明瞭かつ隔離された製造エリアを必要とすることとなるであろう。すなわち、プラスミド産生は微生物発酵に基づく大腸菌、LV ベクター製造は生存陽性に基づく動物細胞、自家細胞療法(cell therapy; CT)のプロセスは直接的に臨床の患者由来の血液製品にかかわる。これらの異なる製造エリアが交叉汚染を起こすリスクを最小化することを確実にする設計は、新しい設備に十分なスペースが与えられることで、必要不可欠かつ達成可能である。

異なるエリアを隔離する方法としては、垂直統合型あるいは水平統合型がある。垂直に統合された設備では、異なる製造エリアが別々のフロアに分かれ、敷地面積が限られている場合に有益で、全体の設置面積がより狭くて済むという利点がある。水平に統合された設備では、全ての製造が同一フロアでなされ、材料と製品と廃棄物の流れを効率化できるというメリットがある。

柔軟な施設設計の考慮

柔軟性に対する要求は、多様な新規化合物、加工のモダリティ、設備設計、供給の安全性、製造規模を支えるために満たすべき要件から生じる。こういった柔軟な設備に関連するいくつかの鍵となる要素は：

- 複数のプロセス系列を支えるスイートの設計
- モジュール式のスマートオートメーションのためのスイートの設計[7]
- 複数の多様なアプリケーションが可能な機器
- 変更や切り替えが容易な製造系列設計
- 運転の容易化、装備が再配置される時に最適化した活動を支え、クリーンルームのグレードの最小化
- 想定されるモダリティの最も厳格な生物学的、化学的、および溶質取り扱い安全要件への準拠を支える設備設計

設備設計とプロセスの流れを超えて、C> の製造設備は複数モダリティの柔軟な設備の発達を支えるために商業的に利用可能となってきている。システムと機器の両方は、ボールルームの応用、スケールアップ／ダウンおよびスケールアウト／インの容易さといっ

た、運転のモジュール性を支えるのに登場している。それぞれの機器は、容量の可変性を可能にするために、サンプル数、生産量、流量、および／またはターンダウン比で設計されている。

シングルユース技術

シングルユース技術(Single-use technology; SUT)は、C> の設備分野でとりわけ利用されており、プロセスと製品の柔軟性を支える多くの利点を提供している。これらの利点は、交叉汚染リスクや、スイートの分類や、サービスの要求事項や、切り替え時間を減少させるばかりか、固有のプロセスの終結を含む。

SUT に関連する製品接触部品は使用後廃棄され、関連するバリデーション研究のみならず、装置の洗浄と滅菌の必要性がなくなる。SUT は、無菌コネクター、チューブ溶接、無菌切断法（つまり、チューブの封止や圧着）を使用した、完全閉鎖的プロセスの運転を促進する。完全閉鎖型作業により、クリーンルームのグレードを下げ、異種の製造プロセスを同時に行い、機器の搬入・搬出作業を合理化することができる。

図 3 で示すように V+(BSL-2 かそれ以上)のエリアでは、一方向性の人員、プロセス中の製品、廃棄物の流れが必要とされる。単一利用システム(single-use systems; SUS)間での輸送は、ハードパイプで結ばれた輸送ラインが設備間で無制限に走る可能性がある場所で、ステンレススチールの設備と比較して、特定のスイートの隣接が必要となる。このような一方向性の流れの要求と、SUS スイートの隣接要求とが組み合わさることで、どのように移送チューブがスイート間を走るべきか考える際、とりわけ複数の USP スイートが全て単一の DSP スイートに接続する場合、設備のレイアウトが複雑化する可能性がある。理想的には、輸送チューブは直接隣接するスイート間の壁と通して走るべきである。これが不可能な場所では、それぞれのクリーンルームの壁に隔離できるチューブの通路を設置することで、輸送通路を通して輸送チューブを短距離で高い位置にもってくる可能性がある。

新しい基準と装備

物理的なコネクターやサービスの設計書といった設計の要素における新興の基準は、プロセスに関連する分析、装備の維持、プロセスのモニタリングとコントロールを支える、データの転送や精選といった分野で起こっている。より多くのことができるのは確かであるが、ベンダーに依存しない機器や計測器の仕様が增加している。ベンダー間のプラグアンドプレイ方式の機器接続が現状でいくつかのプロセスで利用可能であり、一部の資産はカスタマイズする必要性に乏しい。

設備は、プロセスのスケールアウトや再構成において、柔軟に対応できるよう設計されている。個々のコンポーネント、スキッド、およびモジュールは、最小限のカスタマイズで追加、移動、または配置換えが可能である。また、このような機器設計を行うことで、初期設定や検証時とは異なる地理的条件や使用条件でもシステムを運用することができる。特に、最近増えているポードュラススイートでは、このようなプロセスの世界的な輸送を

容易にすることができる。

ユーティリティデザインと最適化

部分的に自動化された SUT ベースの装置は、「プラグアンドプレイ」であり、装置トレインの変更が必要な場合、製造室への出し入れが比較的容易である。製造室の変更を必要としない装置の交換の容易さは、ユーティリティパネル(utility panels; UPs)の設計と設置、およびそのような装置をサポートするアクセスにより支えられる。

UPs は、電源、データ接続、プロセス制御システム(process control systems; PCS)、プロセスガス供給、ジャケットサービス接続、および廃液接続など、関連する SUT および半自動化機器の操作に必要なサービスを提供するものである。UPs は、壁または天井に設置される。UP の設置場所の決定要因の例としては、天井に設置すると、長く引き回されるケーブルが必要なく、機器のレイアウトに柔軟性があるが、ドレン接続が必要な機器は、壁掛けパネルに関連付ける必要があることである。UPs の柔軟性を最大化する主な特徴は、共通の設計手法を維持し、カスタマイズされた SUT セル処理カートや 混合機などの機器に関連するプロセスオートメーション設計が、個々の機器ではなく、UPs に関連することを保証することである。

共通の設計アプローチは：

- 個別の装備部品に特化して設計された独特な UPs を避ける
- 異なる UP 種別の数に制限をかけ、それぞれの製造エリアや運転に最適なタイプを選択する
- それぞれのパネルのタイプに関連する完全な範囲のサービスはそれぞれの装備の能力が接続していることを必ずしも要求しないことを認める

PCS 接続の UP との関係は

- プロセスオートメーションは、UP に接続される機器ではなく、UP に関連付けられる（各 UP で標準化された機器トランスミッタ-接続）
- シングルユースミキサー(single-use mixers ; SUMs)とカスタム設計のプロセスカートは、頑丈なプラグアンドプレイ電気コネクタによって機器の接続を UP に持ち込む
- 特定の SUM やカートは自動化信号や設備の外枠の QR(quick response)コードをスキャンすることで PCS によって認識される
- SUM とカートが異なれば、必要な機器も異なり、PCS は現在接続されている機器を認識する

製造エリア全体に必要な柔軟性のレベルを決定するためには、徹底したアセスメントが必要である。各パネルに関連するサービスの数は、そのサイズとコストの要因であり、最大限の柔軟性と感覚的に必要とされるものとの間でトレードオフの関係にあるはずである。

クリーンルームのグレーディングアプローチ

初期の商業規模の C> 施設では、クリーンルームのグレーディングに保守的なアプローチが好まれたが、無菌操作のオープンハンドリングを含むプロセスは、現在では一般的にバイオセーフティキャビネット(biosafety cabinet; BSC)で行われている。したがって、グレード B のクリーンルームは比較的一般的であるが、関連する厳しい環境制御を維持するための制約のため、柔軟性が制限される傾向にある。VV 製造施設のような C> 施設をグレード C または潜在的にはグレード D の製造室で運用することは、上述したように SUT（およびクローズドプロセス操作）を使用する場合に実行可能なオプションであり、図 3 で強調されている。小規模な細胞療法の運転の場合、グレード B スイートにおける BSC の使用からの移行は、特定のプロセスの周囲に設計された特製の隔離システムといった隔離技術を用いて達成され得る。細胞工場と細胞培養器といった細胞培養の操作や、あるいは自動化あるいは半自動化されたシステムを遂行する重点操作が含まれる場合がある。CT プロセスに関連した繊細なチューブの操作に着手するのにより薄くてより柔軟な物質が現在入手可能な状態で、隔離システムの細胞工学は手袋の素材を効果的に選別することで最適化され得る。

隔離装置は、グレード D 環境として運用される可能性のある単一のボールルームスイートに複数のアイソレータを設置することで、同じエリアで並行して運用される様々な製品またはプラットフォームを容易にすることができる。このアプローチは、壁と気密式出入口から運転のための設置面積を最小にすることによって、そのエリアの柔軟性を最大化するであろう。C> 市場で行われた最近の産業調査は、CT 企業の 25%前後のみが現在こういった閉鎖プロセスの運転を伴うグレード C のクリーンルームを運転させていることを示している[8]。ただし、継続的に進歩する製造技術に基づいて、将来的にスイートの分類が縮小される方向に大きくシフトすることが予想される。

生物安全性への考慮

生物安全性は、複数モダリティの設備の設計において、もう一つの鍵となる役割を果たす。前述したように、設計は、予想される最も厳格な生物安全性の製品および生産要件に適合しなくてはならない。さらには、地理的地域や社内基準により、生物安全性の要件が異なる。企業戦略は、特定の施設がどこに立地するかにかかわらず、その企業が事業を行っている最も厳しい地域の規制に基づいていることが多い。

地域差の例は：

- TT プロセスで使用された遺伝的に修飾された HEK293（あるいは同等の）細胞株に関連した BSL は、EU で BSL-1、米国で BSL-2 として分類された
- 第三世代のレンチウイルスベクターシステムは、最近オランダで BSL-1(ML-1)にダウングレードされたが、他の地域では BSL-2 物質のままである[9]。

一つの共通したアプローチは BSL-2+の分類を使用することであり、それは、BSL-2 の基

準を超える特定の BSL-3 の要求事項を実装するリスクベースドのアプローチである。大多数の C> のモダリティは、BSL-2 のカテゴリーに属するので、BSL-2+は設備が幅広いモダリティに適合することを保証する強固な戦略を提供する。VV の性質上、C> 業務では、より病原性の高い物質となり、それらの BSL の分類へのガイドラインは表 3 に概要が示されている。

周囲の通路からスイートを封鎖することを確実にするためには、再循環や還流式设计が、高次の生物安全性レベルに関連した、暖房、換気、冷房(heating, ventilation, and air conditioning; HVAC)の中に考慮され得る。再循環アプローチは、製造スイート毎に個別の空気取り扱い単位(air handling unit; AHU)を要求し、複数製品/モダリティの運転で交叉汚染のリスクを上昇させるかも知れない。単回通気流路設計は、単一でより巨大な AHU 供給複数製造スイートを容易にするが、循環型アプローチと比較して有益性の要求を増加させるかも知れない。

設備からの排気に対する HEPA(High-efficiency particulate air)フィルターは、通常、より BSL の削減や非バイオハザード運転に含まれてはいない。閉鎖的なプロセスの運転を支えている施設から出てきた排気を通して排気の病原性物質の危険性は無視してよい。それゆえ、HEPA フィルターはこういった部屋や施設から出てきた排気には要求されないということになる。

製造スイートの製品または機器の交換は、再現可能で検証可能なプロセスである必要がある。適切な方法としては、過酸化水素水(vaporized hydrogen peroxide; VHP) による製造スイートの燻蒸消毒を含む。VHP は設備内部で可動式の発生装置により供給されるか、供給配管装置に設けた引き込み口を通じて製造設備内へ供給され得る。いずれのアプローチも、環境エリアから製造スイートを完全に隔離することが必須条件である。これは、VHP の蒸気を密閉隔離する配管設備への隔離装置や気密式出入口といった手段を用いて達成される。製造スイートの VHP 燻蒸は、BSL-2+戦略の一部として実施されることもある、BSL-3 要件の一例である。

廃棄物の取り扱いの考慮

いかなる C> のプロセスでも主たる製造プロセスで使用された使い捨ての消耗品は、特定のプロセスの BSL 分類に従いバイオハザード廃棄物として扱われる必要がある。除染/廃棄方法は多様で、それらは設備設計や運転に重大な意味をもちうる。採用されている主たる方法は、その場での浄化オートクレーブの使用である。これらの装置は大型で、ユーティリティの需要も大きく、サイクルタイムも長くなるが、廃棄物はその後、不活性プラスチック廃棄物として処分することができる。

代替案は、除染と廃棄の機能的な責任を、廃棄物管理専門業者に移転することである。アプローチの選択に影響を及ぼす要因は、法的または規制上の責任、再利用可能なガウン素材の除染、扱われた廃棄物の量、業者による回収の利用可能頻度などを考慮することである。もしバイオハザード物質を含む遺伝子組み換え生物が、回収前に長期保管する必要

がある場合は、温度管理のされた廃棄物蓄積エリアが必要となる可能性がある

もしオンサイトで除染することが採用されれば、必要な設備の位置が、施設の柔軟性に影響を与え得る。より低いBSLレーティング(BSL-1)は、製造設備のどこかに除染設備がなければならないことを示している。より厳格なガイドライン(BSL-3と潜在的にはBSL-2+)では、除染設備は特定のBSLエリアの境界にあるとしている。特定のBSLゾーンがどのように定義されているか(例えば、同じ施設内に複数の隔離された製造エリアがあるかどうか)によって、除染設備をどこに設置して柔軟性を促進するかが決まる。この例としては、ウィルス性および非ウィルス性モダリティの両方を製造する施設や、共通サポートエリアおよび循環スペースに関して施設がどのように運営されるかが挙げられる。

特定の製造エリアの境界に除染オートクレーブを導入することは、共通の廃棄エリアに導入することとは対照的に、柔軟性を増加させ得る。このアプローチはその設備の他のエリアにおける交叉汚染に対して強固な保護を提供するが、潜在的に追加の除染オートクレーブを必要とし、コストと特別の配慮を増加させる。代替アプローチは共通エリアに移送前に強固な廃棄物封じ込めの手段を確実にする詳細な手順を伴う。最も適切なアプローチは設備設計の段階で設計上のリスク評価を通して決定されるべきである。

複数の定まった製造エリアを含む設備にとって、液体廃棄システムの設計に注意深い考慮が要求される。個別のバイオ廃棄物廃棄システムがそれぞれのエリアに提供するか、パイプラインの設計によって異なるエリアから飛び込む廃棄物間で逆流や交叉流入が起こらないことを保証する必要がある。もし共通廃棄システムが望ましければ、廃棄物収集タンク/処理システムに独立して接続する各エリアから個別のヘッダーを実行する必要がある。

プロセスモデリングと3D設計

効果的な事前計画は、複数モダリティの設備に最適な柔軟性を確実にすることを要する。詳細なプロセスや構造上のモデルにより、様々な製造シナリオを比較して、製造能力や超過コストを負うことを制限することなく、特定の場所に対して最適なアプローチを決定することができる。

プロセスをモデリングするソフトウェアは、様々なプロセスを構築して、キャンペーンや並行した製造シナリオでスケジュールすることができる。これは、規定された各設計制約と優先順位に従って、特定のスループット要件の最適化をサポートする。このようなソフトウェアは、設備に関連した既知のプロセスに対してばかりではなく、潜在的なあるいは未知の将来の製品に対する理論上のシナリオを実行するためにも使用され得る。これらのモデルからの出力は、装備の要件を決定し、ボトルネックを特定し、設備と廃棄システムを「適正規模」にするであろう。現存の必要性和理論上のシナリオからの出力を支える設備と装備の配置設計は、規模の適正化と設備スイートの特別な計画を導き、将来の変更や拡大を支援する。

プロセスのモデリングと建築情報管理ソフトウェアの進歩により、今や設備の真のデジ

タルツインを開発できるようになっている。離散事象シミュレーション(Discrete event simulation; DES) ソフトウェアは、製造スイートと製造プロセスのフローを一連のイベントとして時間の経過とともにモデルすることができる。これにより、機器要件の正確な全体像と、全ての製造および補助的な操作がどのように組み合わせられて、施設に必要なスループットやその他の目標が達成されるかを正確に把握できる。これはとりわけ CT モダリティのような労働集約的なプロセスにとってとりわけ強力である。設備内でオペレーターの動きを計画することは、こういった空気ロックや主ガウン装着エリアやロッカールームといった付随的なエリアばかりではなく、双方の製造スイートの特別な計画に重大な利益をもたらす。

設備そのものの設計に関して言えば、ほぼ独占的に 3 次元(three dimensional; 3-D)のモデリングソフトウェアツールを使用して行われている。建築やプロセスの配管といった様々な工学分野では、種々のソフトウェアパッケージを使用する場合があります、単一の調整されたモデルとして統合され得る。最終的には、施設の 3D モデルができあがり、その中を人々が「歩き回る」ことで、各エリアの外観を把握し、人間工学的に最適な空間配置に調整することができる。DES ソフトウェアからの出力は、3D オブジェクトを使用して、製造およびサポート機器の向きと配置を示し、オペレーターがどのように相互作用し、活動を行うかを示すアニメーションモデルとなる。そのモデルで使用されている 3-D 物体をカスタマイズして特定の装備を正確に表現し、建物の実際の 3-D モデルを DES モデルに取り込むことができる。すると結果として融合されるコンピューター上のモデル（デジタルツイン）は設備がどのように表示され動作するかの両方で正確な仮想の描写を提供する。この極めて強力な手段は異なる装備と製造モダリティとプロセスの導入が、スタートアップの条件と比較して設備の要求事項にいかに関与を与えるかを示し、それに応じて企業が計画を立てられるようにする。

デジタルバイオ製造

最後に、こういったインダストリー4.0のような包括的なデジタル構想は、現在、バイオ医薬品製造に本格的に導入されている。バイオ医薬品製造のデジタル化は、複数製品／プロセスの設備における柔軟性を支えている。細胞培養の構造化、隔離、分散モデルと、バイオプロダクションのハイブリッド（機械的とデータ駆動）モデルに基づいた制御は、培養オミクス、プロセス分析、およびデータサイエンスの進歩により可能となる。エッジコンピューティング、IoT(Internet of Things)、機械学習(machine learning; ML)の支えるデジタルツインは、工場の保守とシステム制御、調達、プロセスの日程計画、予期と制御、切り替えの容易さにおいて、機能を進歩させている。

本文以上

図表の説明

表 1 ウイルスベクターのモダリティ[1]

表 2 臨床試験で使用されているウイルスベクターのまとめ（2021 年） [2]

図 1 自家と同種異形の多モダリティ施設のための隣接図

図 2 レンチウイルス製造のための安定した製造ラインの発展（Eureka Biotechnology[6]より転載許可）

図 3 VV 複数モダリティの設備設計アプローチのための隣接図