

添付資料 1.

① 職業性ストレス簡易調査票

A あなたの仕事についてうかがいます。最もあてはまるものに○を付けてください。

	そうだ	まあそ うだ	ややち がう	ちがう
1. 非常にたくさんの仕事をしなければならない				
2. 時間内に仕事が処理しきれない				
3. 一生懸命働かなければならない				
4. かなり注意を集中する必要がある				
5. 高度の知識や技術が必要なむずかしい仕事だ				
6. 勤務時間中はいつも仕事のことを考えていなければならない い				
7. からだを大変よく使う仕事だ				
8. 自分のペースで仕事ができる				
9. 自分で仕事の順番・やり方を決めることができる				
10. 職場の仕事の方針に自分の意見を反映できる				
11. 自分の技能や知識を仕事で使うことが少ない				
12. 私の部署内で意見のくい違いがある				
13. 私の部署と他の部署とはうまが合わない				
14. 私の職場の雰囲気は友好的である				
15. 私の職場の作業環境（騒音、照明、温度、換気など）はよ くない				
16. 仕事の内容は自分にあっている				
17. 働きがいのある仕事だ				

B 最近1か月間のあなたの状態についてうかがいます。最もあてはまるものに○を付けてください。

	ほとんどな かった	ときどきあ った	しばしばあ った	ほとんどい つもあった
1. 活気がわいてくる				
2. 元気がいっぱいだ				
3. 生き生きする				
4. 怒りを感じる				
5. 内心腹立たしい				
6. イライラしている				
7. ひどく疲れた				
8. へとへとだ				
9. だるい				
10. 気がはりつめている				
11. 不安だ				
12. 落ち着かない				
13. ゆううつだ				
14. 何をするのも面倒だ				
15. 物事に集中できない				
16. 気分が晴れない				
17. 仕事が手につかない				
18. 悲しいと感じる				
19. めまいがする				
20. 体のふしぶしが痛む				
21. 頭が重かったり頭痛がする				
22. 首筋や肩がこる				
23. 腰が痛い				
24. 目が疲れる				
25. 動悸や息切れがする				
26. 胃腸の具合が悪い				
27. 食欲がない				
28. 便秘や下痢をする				
29. よく眠れない				

C あなたの周りの方々についてうかがいます。最もあてはまるものに○を付けてください。

次の人たちはどのくらい気軽に話ができますか？				
	非常に	かなり	多少	全くない
1. 上司				
2. 職場の同僚				
3. 配偶者、家族、友人等				
あなたが困った時、次の人たちはどのくらい頼りになりますか？				
4. 上司				
5. 職場の同僚				
6. 配偶者、家族、友人等				
あなたの個人的な問題を相談したら、次の人たちはどのくらいいきいてくれますか？				
7. 上司				
8. 職場の同僚				
9. 配偶者、家族、友人等				

D 満足度について

	満足	まあ満足	やや不満	不満
1. 仕事に満足だ				
2. 家庭生活に満足だ				

添付資料 2.

② メンタルヘルス改善意識調査票

この調査票には、職場において望ましいと考えられる状態が述べられています。

年齢		性別	
現在の職種（主に）	<input type="checkbox"/> 製造 <input type="checkbox"/> 品質検査		
経験年数	製造	年	品質検査
主な作業場所	<input type="checkbox"/> Grade A,B <input type="checkbox"/> Grade C,D <input type="checkbox"/> 両方		
作業時間	1日あたり	最大	時間
	1週間あたり	最大	時間

あなたの職場について、(1)すでに実現しており改善は不要、(2)できれば改善が必要
(3)ぜひ改善が必要、(4)職場とは関係がない項目である、の中から、
最も近いものを1つ選び、○印を付けて下さい。

組織運営・教育

	実現しており改善は不要	できれば改善が必要	ぜひ改善が必要	この職場は関係がない
1. 人の配置や仕事量の割り当てが適切に行われ、特定の人に負荷が偏らない				
2. 仕事の指示をする人が明確になっており、誰に従うか迷うことはない				
3. それぞれの技能に見合った難易度の仕事が割り当てられている				
4. 業務分担の内容は明確化されている				
5. 他のグループとの連携・協力はうまくいっている				
6. 配置転換・グループ換えは適切に行われている				
7. 仕事の方針はみんなの納得のいくやり方で決められている				
8. 職場では、だれでも自由に意見や考えを述べることができる				
9. 顧客からの意見が製品開発やシステム作りに反映されている				
10. 仕事の目標、作業の見通しや位置づけの情報がきちんと伝えられている				
11. 進捗状況・達成度について上司と定期的に話し合う場が設定されている				
12. ミーティングの回数や内容が適切で、情報や問題が共有できている				

	実現しており改善は不要	できれば改善が必要	ぜひ改善が必要	この職場は関係がない
13. 能力や経験に見合った訓練や能力開発のための研修が行われている				
14. 上司が部下の訓練や研修の機会を積極的に与えている				

作業・業務の改善

15. 本来の業務を圧迫するほどの余分な仕事はない				
16. 生産や注文などの入力作業による負荷は多すぎない				
17. 資料や報告書の作成は必要最小限になるように配慮されている				
18. 出張業務時の連絡・支援のためのシステムが整備されている				
19. 仕事の大きな負荷が長期化する場合の補充・支援は速やかに行われている				
20. 顧客や関連業者とのトラブル発生時の相談・支援体制はできている				

対人関係

21. 職場の中で、勝手にふるまう者はいない				
22. 職場の中で、取り残されたり孤立したりする者はいない				

作業室環境

23. 作業室の温度は適切に調節されている				
24. 作業室の照明は適切に調節されている				
25. 自分の業務に必要な作業空間は十分に確保されている				
26. 作業室の室圧は適正に調節されている				
27. 作業室の音は適切に調節されている				
28. 作業室の匂いは適切に調節されている				
29. 作業室に入る手続き、更衣は煩雑すぎない				
30. 作業室内は殺風景すぎない				

作業内容

	実現しており改善は不要	できれば改善が必要	ぜひ改善が必要	この職場は関係がない
31. 作業内容は煩雑すぎないよう工夫されている				
32. 作業内容は難しすぎないよう工夫されている				
33. 作業時間が長すぎないよう工夫されている				
34. 作業量は多すぎないよう工夫されている				
35. 作業中の待ち時間が長すぎないよう工夫されている				
36. 作業内容は緊張しないで良い様に工夫されている				
37. 作業時間の開始は適切に管理されている				

勤務時間・休息

38. 残業や休日出勤が多くなりすぎないよう配慮されている。				
39. 休憩時間中は確実に休める				
40. 仕事の区切りがいたら他の人に気がねせずに帰れる				
41. 時間が不規則な勤務でも、健康面に配慮した勤務体系になっている				
42. 休日出勤はないか、あっても連日にはならない				
43. 休日出勤の後には代休をとりやすい				
44. 年休はとりやすい				
45. 体調不良時など急な休みも取りやすい				
46. 混雑する時間・経路を避けて通勤できる				

裁量・権限

47. 現場の担当者には、円滑に仕事を進めるために十分な権限がある。				
48. その日の業務量を、自らの裁量で調節できる				
49. 責任が重すぎないよう配慮されている				

技能活用・やりがい

50. 職場では、各人の能力や工夫を生かすことができる				
-----------------------------	--	--	--	--

上司の支援

51. 上司は部下からの報告・相談を受け、適切な業務調整を行っている				
52. 上司が忙しすぎないので、部下からの相談を受ける余裕がある				
53. 上司が忙しすぎないので、部下からの相談を受ける余裕がある				

同僚の支援

54. 同じ職場のメンバー同士で、互いに協力できている				
-----------------------------	--	--	--	--

上記以外に 必要なことがありましたら 自由に記述してください。

--

平成26年度 委託業務成果報告（業務項目）

- ③ 細胞加工製品等の実生産における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方の提言

1. 原料、使用機材のsupplierやlotの差評価に向けた方策

担当責任者：山我 美佳

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

研究要旨

PIC/s GMP では、出発原材料の供給者の品質管理は特に重要であり、最終品質に大きく影響するため選定は十分に吟味して行い、それはリスクベースドアプローチによって行われるべきとあり、また、GMP においても「重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。」「供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。」とある。

再生医療等製品の最終製品が恒常的に品質を確保するための、原材料やサービスの提供会社を下記手順にて選定し、継続した品質を維持するように定期的に確認を行う。

- (1) 要求品質の設定、(2) 重要度の分類、(3) 供給業者の評価、
- (4) 訪問監査（必要により）、(5) QA による承認、
- (6) 取り決め書の作成、契約の締結、(7) 定期監査の実施

研究段階ではあまり考慮されなかった概念ではあるが、原料のロット差による品質のばらつきの大きい再生医療等製品においては、研究初期段階から実製造まで目を向けた原材料及びサービス提供会社の監査の重要性を強く認識している。

また、もし同ロットが得られない場合にも、研究開発初期段階から、原材料のロットの変更によるハザード、危害に関する情報を収集し、頻度と重大性を考慮にいったリスク評価を行う。そのうえで、受け入れ可能な原材料のロットによるバラツキの幅、使用機器の品質のバラツキを、予備試験などを実施してあらかじめ決定しておき、同一ロットを使用しないことによるリスクを科学的根拠に基づいて軽減したうえで、規格内に入る原材料や機器の受け入れを受容する仕組みの構築も肝要である。

【目的】

PIC/s GMP には、出発原材料の供給者の品質管理は特に重要であり、最終品質に大きく影響するため選定は十分に吟味して行うこと、それはリスクベースドアプローチによって行われることと記載されている。また、厚生労働省薬食監麻発 0830

第1号、平成25年8月30日の第11条(品質管理)関係に、「重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。」「供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。」とある。

今回我々は、再生医療等製品の製造の際に使用する原料、使用機材に関して、PIC/s GMP と日本の GMP に基づき、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策を提言する。

【内容】

1. 最終製品が再生医療等製品の製造の際に、恒常的に品質を確保するためには、原材料やサービスの品質確保が必須である。原材料の購入、サービスの提供を受ける際の supplier の選定と品質の維持のための方法を下記に示す。

- (1) 要求品質の設定
- (2) 重要度の分類
- (3) 供給業者の評価
- (4) 訪問監査（必要により）
- (5) QA による承認
- (6) 取り決め書の作成、契約の締結
- (7) 定期監査の実施

2. 要求品質の設定

原料や資材、機器の購入、サービスの提供を受ける際には、その要求品質が決まっていることが前提である。

生物由来原料であれば、日本の生物由来

原料基準に適合するよう要求事項を設定し、出発細胞・組織であれば、ドナー選択からウイルス試験、輸送までの全ての段階について、要求条件を設定する。また、トレーサビリティが正確に識別手順に従い行われ記録が残されているか、匿名化はどのように行われているかなども要求品質の条件に含まれる。

原料の継続使用で、同一のロットの原料が入手できない場合は、あらかじめ原料の性能試験を要求品質として設定しておき、実際にロットごとの性能試験（たとえばウシ血清の場合は標準細胞の増殖試験・増殖曲線）を実施し、性能試験において一定の基準値に合致したものを原料として受け入れる方策も同時に進めるべきである。

3. 重要度の分類

原材料の購入、受けるサービスは、予め設定した重要度分類に沿って分類分けをし、重要なものに対しては、より注意深く可能な限り多くの情報を収集し、適切な供給業者を選択できるようにする。

再生医療等製品を CPC で製造する場合の重要度分類案を表 1 に例示する。

表1 原材料、サービスの重要度分類

重要度	内容	対象
I (重要)	最終製品の品質に直接影響するもの	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出発原材料である細胞組織 ・ 生物由来原料 ・ 細胞組織に直接触れるもの ・ 外注検査サービス ・ サニテーションサービス ・ 産業廃棄物処理サービス ・ CPC 用衣服のクリーニングサービス ・ 細胞組織等輸送サービス
II (中間)	最終製品の品質に間接的に影響するもの	<ul style="list-style-type: none"> ・ 工程で使用する試薬、材料 ・ 細胞組織に直接触れないもの
III (一般)	I、II 以外	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造に直接関係しない原材料

4. 供給業者の評価（書類監査）

供給業者を評価には、すでに作成されている供給業者リストと、供給業者評価チェックリストを用いて、その供給業者から恒常的に品質が維持された原料、サービスが得られるかを質問状として送付して、書類による返事をもらい内容を確認する。

供給業者評価チェックリストは、要求品質や求めるサービスによって変わってくるが、

- (1) 会社の経営状況は健全か
- (2) 取引実績があるか
- (3) 社内の品質保証システムが明確に存在しているか
- (4) 社内の教育訓練により提供するサービスが均一であるか
- (5) 下請け業者に委託している場合は同質な技術が得られるか
- (6) 継続して原材料やサービスが提供できるか

などの項目が共通して含まれる。

個別の評価項目は、その方面によく精通

している者により作成することが効果的な確認につながる。必要により専門家の意見なども参考にするのが望ましい。

生物由来原料は十分に安全性が確保されているものを調達しなければならないため、感染性及び病原性を示す可能性のあるウイルスからのリスクを最小化するために、生物由来原料基準への適合性を厳しく確認する必要がある。

5. 訪問監査（必要により）

2 の重要度分類で重要とされた原材料やサービスに関しては、訪問監査を行うことが望ましい。訪問監査は、監査の訓練を受けた各部門から構成されたメンバーにて、多方面から評価できるようにする。

訪問監査により、会社の品質方針、品質保証体制、品質保証部門の内部監査を含む実務、文書体系、教育システムを具体的に確認できる。また、設備や実際に稼働している施設を見学して、技術力と要求品質に合致しているかを具体的に確認すること

ができる。

訪問監査によって、事前に収集した情報と実際が異なることや、先入観で適切と考えていたが実は重要な確認ポイントに改善が必要な点が発見されるなど、より適切な判断材料が確認できる。

有効な訪問監査をするためには、訪問前に訪問先の技術を理解して、品質に関する課題を抽出しておくことが重要である。そして、訪問監査前に質問状を事前に訪問先に送付し、効率的に確認ができるようにする。訪問監査後は速やかに文書にてフィードバックし、提供業者と良い関係を保ちつつ品質の改善への取り組みを促すように心掛けなければならない。

監査結果は下記のように確認項目に対する内容と、その評価を A～C で示し、総合判定を行う。

確認事項	内容	評価

<評価レベル>

- A (適合) : 監査項目に対し、適合している。
- B (要改善) : 監査項目に対し、概ね適合しているが一部不備な点がある。
- C (不適合) : 監査項目に対し、不十分で改善すべき点がある。

再生医療等製品で使用している原料は、研究用試薬の場合や、訪問監査の経験が少ない会社を訪問する場合も少なくない。医薬品や医療機器の原材料供給業者のような QMS の要件を満たす企業ではないことがある。評価結果に上記評価レベルの B

や C の項目がいくつかある場合は、項目ごとに個々に品質への影響を判断し、総合的に採用の可否を判定する。

また、生物由来原料の生物由来原料基準への適合性に関して、使用する原料が海外製品のために、海外業者の生物由来原料基準に沿った情報を提供してもらえないことが時折問題となる。詳細な情報はノウハウであるとの主張、海外業者の日本の規制に対する理解の低さ、提供する製品のマーケットサイズなどが情報を詳細に得られない理由として挙げられる。その解決策として、マスターファイル登録制度を利用することも奨励されているが、その登録手続きに対する時間や工数がかかることで躊躇する会社も少なくないと聞く。

そのようなリスクを回避するためには、研究開発初期からリスクアセスメントを行い、リスクを抽出し、管理することが重要である。供給会社の変更が品質に大きく影響する原料に対する問題点は早期に抽出し、開発後期で後に戻れないような状況にならないように努めなくてはならない。

ロットによる品質への影響に関しても同様に、研究の初期段階からどの程度ロットの変更による最終製品の品質の影響があるかをリスク評価し、リスク低減措置を講じ、製造工程を最終化することが重要である。

6. QA による承認

原材料供給業者の承認は、書類や訪問による監査の結果を基に、その業者が要求品質を継続的に安定提供できることを確認したうえで承認することである。品質保証

担当者の承認を得た業者からサービスを受けるようにしなければならない。

7. 取り決め書の作成、契約の締結

重要な原料の提供は品質契約書を取り交わす。特に、責任範囲、費用負担、規格、輸送条件、監査、変更管理、逸脱、原材料管理、報告方法等は詳細に取り決めておく。

サービスに関する契約も、上記内容に準じて要求品質が恒常的に得られるように取り決める。

8. 定期監査の実施

重要な供給業者が QA により承認された場合、取り決め書を作成し、供給契約書を締結するが、締結以降も年 1 回の定期監査を行い、品質の確認を行うことが必要である。

【結論及び考察】

最終製品が恒常的に品質を確保するための、原材料やサービスの提供会社の選定について、(1) 要求品質の設定、(2) 重要度の分類、(3) 供給業者の評価、(4) 訪問

監査（必要により）、(5) QA による承認、(6) 取り決め書の作成、契約の締結、(7) 定期監査の実施について述べた。研究段階ではあまり考慮されなかった概念ではあるが、原料のロット差による品質のばらつきの大い再生医療等製品においては、研究初期段階から実製造まで目を向けた原材料及びサービス提供会社の監査の重要性を強く認識している。

また、もし同ロットが得られない場合にも、研究開発初期段階から、原材料のロットの変更によるハザード、危害に関する情報を収集し、頻度と重大性を考慮にいたりリスク評価を行う。そのうえで、受け入れ可能な原材料の規格幅を、予備評価試験などを実施してあらかじめ決定しておく（つまり、同一ロットを使えない場合、違うロットや類似の原材料等を受け入れるリスクを軽減したうえで）、規格内に入る原材料等を受け入れるという仕組みを構築しておくことも重要である。

以上

2. 使用機器の性能の変動を最少にするための方策例提示

担当責任者：山我 美佳

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

研究要旨

同質の再生医療等製品を継続して製造するには、製造設備、機器が同じ性能のものを使用しなくてはならない。使用機器の性能の変動を最少化するためには、正しい適格性評価（Qualification）を行う必要がある。

すなわち、その機器が使用目的通りに稼働し、適切に維持・校正されているかを作成した URS を基に DQ, IQ, OQ, PQ により評価し、文書化し保存する。機器の適格性を評価する際、機器メーカーやベンダーから受けた情報のみには頼るのではなく、機器のエンジニアリングの基本的な理解の上に立った適切な評価を行わなければならない。

また、機器の変更を行う場合は変更管理を行い、変更が製品の品質に影響がないことを手順書に従い確認する。

重要なことは、新設する機器の要求事項を適切に決定し、要求事項に見合う機器の特性を明確化し、それらの内容を URS に反映することである。そのためには、エンジニアリングの観点からの機器に対する知識と理解が求められ、それらは日々の教育訓練を通して高められると考えている。

【目的】

同質の再生医療等製品を継続して製造するには、製造設備、機器が同じ性能のものを使用しなくてはならない。使用機器の性能の変動を最少化するためには、正しい適格性評価（Qualification）を行う必要がある。本章では、当財団で実施している適格性評価をおりまぜながら、方策を提示する。

【内容】

1. 適格性評価（Qualification）

適格性評価（Qualification）は、その

機器が使用目的通りに稼働し、適切に維持・校正されているかを評価し、文書化し保存することである。もし、機器の変更を行う場合は、変更管理を行い、変更が製品の品質に影響がないことを手順書に従い確認することとなる。

機器の適格性を評価する際、機器メーカーやベンダーから受けた情報のみには頼るのではなく、機器のエンジニアリングの基本的な理解の上に立った適切な評価を行わなければならない。

適格性評価はまず適切なユーザ要求仕様書（URS）が作成されたのち、下記の 4

段階でユーザ要求仕様書に沿って設計書ができているかを確認する。

DQ (Design Qualification : 設計時適格性評価)

IQ (Installation Qualification : 設備据付時適格性評価)

OQ (Operational Qualification : 運転時適格性評価)

PQ (Performance Qualification : 性能適格性評価)

2. ユーザ要求仕様書 (URS)

ユーザ要求仕様書 (URS) は、機器ごとに目的とする用途と欲しい機能を明確にし、文書化したもので、DQ 以降の適格性評価の基本となるものである。そのためには、エンジニアリングの基本的知識も必要となる。QA によって承認された URS をメーカーあるいはベンダーに書面で送り、設計図書を入手する。URS は数社に同様のものを提出して、より要求に合致した機器を選択するのが良い。

設計図書の確認は、メーカーと話し合いを重ねることが大事である。なぜならば、その機器を開発したメーカーの担当者や専門家と話し合うことによって、求める機能が明確になるからである。また、設計図書の内容に間違っただけの情報が含まれる場合のリスクを回避する意味もある。より適切な URS にするために、話し合いののち、初期の URS の条件を微調整することもある。

3. DQ (Design Qualification : 設計時適格性評価)

DQ は、メーカーから入手した設計図書が URS の条件を満たしているかを書面上で確認することである。このプロセスにおける、設計図書と URS の要求事項の合致性は、できるだけ多くの情報 (その機器の HP、取扱説明書、パンフレットなど) から確認するのがよい。多くの情報が入手できれば、より正しい情報による適格性の判断が可能となる。複数のメーカーあるいはベンダーから入手した設計図書に対して DQ を行い、採用する機器を決定する。なお、DQ 計画書、DQ 報告書は QA が承認する。(IQ、OQ、PQ も同様である。)

4. IQ (Installation Qualification : 設備据付時適格性評価)

IQ は、DQ で承認された機器の購入後に、承認された仕様どおりに据え付けられたかを確認することである。すなわち、設計図書どおりの材料、構造、据付状態 (位置、配線状態) であることを確認する。確認には校正された計測器を使用する。据え付け前には、事前の打ち合わせを実施し、当日は立ち合い、設計どおりに機器が据え付けられているか確認する。HEPA フィルター設置を例にとれば、型番、寸法、据付位置、材質、損傷の有無、定格風量、粒子捕集率、圧力損失等の性能に関する証明書、納品リストなどである。

5. OQ (Operational Qualification : 運転時適格性評価)

OQ は据え付けられた機器が、意図する運転範囲内で、URS の要求どおりの能力にて稼働できるかを確認するものである。CPC における HVAC (空調) システムで

あれば、要求する清浄度区域によって定めた、気流方向、換気回数、HEPA フィルターリークテスト、室圧、浮遊微粒子、温湿度などの試験を行う。試験に用いる計器は、校正済みのものを用いる。IQ と OQ は同時に行われることが多い。

IQ での据付状態確認、及び OQ での稼働時の機能の確認時の状態が“機器の機能の初期状態”となり、その機能を維持するために、計画的にメンテナンスを行う。

6. IQ 及び OQ 後の maintenance

IQ 及び OQ を終えた機器の中で品質保証に使用する重要な機器は、Calibration に関する手順書及びマニュアルを作成し、機器の正確性を実証する。Calibration はトレーサビリティが確保されている公認標準器あるいは標準品を用いて行うが、単体の Calibration は定期的に外部にて行うことが多い。一方、標準品を用いた Calibration は、試験前に行うこととしている。

Calibration を行うことによって、品質を保証するための試験等のデータの信頼性を保証することができる。日々の

Calibration を行う際は、黒または青の油性のボールペンでデータを残し、記録を保存する。誤字などによる修正は予め手順書で定めた方法で行う。

もし、Calibration 基準に合致しない計測器があれば、すぐに廃棄又は修理に出す。また、教育を徹底し、取り決められた対応方法に従って対処できるようにし、記録はきちんと残すようにしている。

【結論及び考察】

使用機器の性能の変動を最少にするための方策として、URS の作成から、Qualification、Calibration の実際について述べた。重要なことは、新設する機器の要求事項を適切に決定し、要求事項に見合う機器の特性を明確化し、それらの内容を URS に反映することにある。すなわちどの程度、ユーザーが URS を明確に記載できるかが重要であり、そのためにはエンジニアリングの観点からの機器に対する知識と理解が求められ、それらは日々の教育訓練を通して高められると考えている。

以上

3. 作業員の技能教育実例提示

担当責任者：鹿村 真之

担当協力者：山我 美佳

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

研究要旨

「GCTP 省令」に、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、トップマネジメントは職員を教育訓練し、経験を積ませる義務があると明記されており、PIC/s GMPでも強調されている。

今回、当財団で実施している品質試験（下記 3 試験）の教育システムについて、実例を提示する。

- (1) エンドトキシン試験
- (2) マイコプラズマ否定試験
- (3) 無菌試験

また、2014年8月以降で教育訓練を実施した対象者3名は、講義の受講、作業見学を経て、実地訓練を行った結果3名とも合格であった。

合格後の3名には、その後本試験の実施を担当し、実施した全ての試験において試験成立条件を満たしていた。これらのことから、教育訓練のメニューとして、実施している訓練は適切であると考えられた。

職員に対し、教育訓練を実施し経験を積ませることは、製品の安全及び品質の維持向上に直接影響するものであり、当財団で実施している品質管理視点の教育システムはより適切であった。

今後も職員に対し適切な教育訓練及び認定を行うことで、経験を蓄積し、毎年個人のレベルに合わせた教育プログラムを作成し、個人の能力と適性を適切に把握し評価することによって、レベルアップを図る予定である。この活動によって、製品の安全と品質の維持向上に貢献出来ると考えている。

【目的】

①の8でも記載した通り、「GCTP 省令」に、製造業者等は、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、トップマネジメントは職員を教育訓練し、経験を積

ませる義務があると明記されており、PIC/s GMPでも強調されている。職員に対し、教育訓練を実施し経験を積ませることは、製品の安全及び品質の維持向上に直接影響するものであり、これはトップマネ

ジメントの重要なタスクである。

この章では、当財団で実施している教育システムについて、職員（作業員）の技能教育での実例提示として品質試験の注意点を中心に述べる。

【内容】

1. 品質試験

再生医療等製品の品質管理試験として、本章では下記 3 つの試験の実例を提示する。

- (1) エンドトキシン試験
- (2) マイコプラズマ否定試験
- (3) 無菌試験

2. エンドトキシン試験

菌体内毒素（エンドトキシン）とは、グラム陰性菌の外膜に存在する物質で、グラム陰性菌が死んで溶菌・破壊・分裂するときに遊離してくる物質である。強い発熱性があり、ホルマリンで無毒化されない。薬局方によると、エンドトキシン試験は、ゲル化法、比濁法及び比色法によって行う。

試験を実施する際の注意点について下記に挙げる。

- (1) 試験はエンドトキシンによる汚染を避けて行う。
- (2) 試験に用いる全てのガラス製及びその他の耐熱性器具は有効とされている方法（通例、少なくとも 250 °C で 30 分の乾熱処理）により乾熱処理を行う。
- (3) プラスチック製品を用いる場合は、エンドトキシンが検出されないこと、及びエンドトキシン試験に対する干渉作用のないことが確認されたもの

を用いる。

- (4) エンドトキシン標準溶液は用事調製とし、速やかに使用すること、またエンドトキシンはミセルを形成して存在するため、十分な攪拌が必要であること。

教育訓練担当者は、上記の注意点に留意して対象者の作業を確認する。対象者の作業に問題がなく、下記に示す試験成立条件に適合していた場合、教育訓練に合格したものと見なす。

- 1) 検量線の相関係数が規定値を超えている。
- 2) 各測定値の CV 値が規定の範囲内である。
- 3) 反応干渉因子試験に適合している。

3. マイコプラズマ否定試験

- (1) マイコプラズマは無細胞壁の原核生物で、人工培地に発育可能な最小の微生物である。マイコプラズマに感染した細胞は、増殖性に影響が見られ生存率の低下が認められる場合もあるが、通常は不顕性となり、外見上は変化が認められないことが多く、細胞とともに継代される。薬局方では、

A：培養法
B：DNA 染色法
C：PCR 法
の 3 法がある。

- (2) 試験を実施する際の注意点について下記に挙げる。
 - 1) マイコプラズマ否定試験を実施する前には、試験試料がマイコプラ

ズマ発育阻止因子を有するかどうか試験しておく必要がある。(手法の適合性試験)

- 2) 発育因子が含まれる場合は、遠心分離、細胞の継代などの適切な方法により発育因子の中和あるいは除去を行う。
- 3) 試験試料の保存温度に関して、採取後 24 時間以内に試験を実施する場合は、2 ～8 °Cで保存し、24 時間以内に試験を実施しない場合は、-60 °C以下保存する。
- 4) 必ず陰性対照から作業を行い、陽性対照は一番最後に作業を行う。
教育訓練担当者は、上記の注意点に留意して、対象者の作業を確認する。対象者の作業に問題がなく、下記に示す試験成立条件に適合していた場合、教育訓練に合格したものと見なす。
- 5) 陰性対照において反応が認められない。
- 6) 陽性対照において反応が認められる。

4. 無菌試験

- (1) 無菌試験とは、検体又は試料に由来すると判断される微生物が、視覚的に観察できるかどうかを調べる試験で、無菌であることが求められている原薬又は製剤に適用され、“適”の結果が得られても、それは単に本試験条件下で検体中に汚染微生物が検出されなかったことを示していると言われている。試験法はメンブランフィルター法と直接法がある。ロッ

トごとに実施する培地性能試験後の適合性試験は、被験製品の無菌試験と同時にすることもできる

- (2) 本試験は無菌条件下で行われることが必須であり、下記対応が必要である。
 - 1) グレード A 環境下での試験の実施 (操作室はグレード B)。
 - 2) 作業区域の適切な環境モニタリングの実施 (作業時の微生物評価の実施)
 - 3) 適切な汚染防止処置の実施 (使用する器具類の滅菌、消毒等)。
教育訓練担当者は上記の注意点に留意して、対象者の作業を確認する。対象者の作業に問題がなく、下記に示す試験成立条件に適合していた場合、教育訓練に合格したものと見なす。
 - 4) 陰性対照において反応が認められない。
 - 5) 陽性対照において反応が認められる。

5. 教育訓練の実例

2014 年 8 月以降で教育訓練を実施した (対象者 3 名)。

対象者は講義の受講、作業見学を経て、実地訓練を行った。その結果 3 名とも合格であった。

合格後の 3 名には、その後本試験の実施を担当してもらい、実施した全ての試験において試験成立条件を満たしていた。これらのことから、教育訓練のメニューとして、現在実施している訓練は適切であると考えられた。

【結論及び考察】

当財団で実施している教育システムについて、職員の技能教育での実例提示として品質試験の注意点を中心に述べた。

職員に対し、教育訓練を実施し経験を積ませることは、製品の安全及び品質の維持向上に直接影響するものであり、当財団で実施している品質管理視点の教育システムはより適切であった。

今後も職員に対し適切な教育訓練及び認定を行うことで、経験を蓄積し、毎年個人のレベルに合わせた教育プログラムを作成し、個人の能力と適性を適切に把握し評価することによって、レベルアップを図る予定である。この活動によって、製品の安全と品質の維持向上に貢献出来ると考えている。

以上