4. 輸送容器の漏れや輸送中の温度変動，振動の問題を防止するための方策の事例提示

担当責任者：郷　正博

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

再生医療等製品の最終製品を封入する輸送用容器に関して、現在実施中の医師主導治験の製品を例に、欧州から日本への航空機輸送シミュレーションと、輸送時の温度管理、容器からの漏れの有無、最終製品の品質及び安全性の確認等の検討結果をまとめた。また、市販容器から新規輸送用容器を選定する際に必要な評価項目について検討した。

輸送用容器の無菌性が保証されていない場合、容器はガンマ線滅菌等を行うが、治験時のように短期間で少数例の使用に限定される場合であれば、25kGy 以上の照射を保証することで十分であると考えられた。

容器の材質はガンマ線により劣化が起こらない材質を選択し、滅菌後一定期間経過した後にも再度試験を実施することで、滅菌後の有効期間を明らかにすることが重要である。

輸送用容器の安全性試験（材質の安全性評価）と気密性（漏れ）試験については、専門の外部委託会社を利用し、プラスチック製容器の場合、通常、日本薬局方の一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」に従って実施する。ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン製容器の場合、灰化試験（強熱残分、重金属、鉛、カドミウム）と細胞毒性試験、及び漏れ試験を実施することが必要と考えられる。

容器の航空機輸送のバリデーションの実施は、航空機輸送に耐えられる輸送用容器が必要となるため不可欠である。

最終製品の安定性は、一定の温度範囲内で保証されている場合が多いため、輸送シミュレーション時の輸送時間とその際の温度管理は極めて重要である。

また、輸送用容器自体及び輸送用容器内の最終製品の性状（形態）の維持に関する確認、航空機輸送時における輸送用容器の目視及び安全性試験両レベルでの気密性の確認は、輸送用容器の輸送時シミュレーション時における必要な評価項目である。

【背景及び目的】

輸送用容器の一般的評価項目、最終製品の安定性・安全性を含む評価項目、輸送システムの評価項目等項目に沿って、当財団での細胞加工製品等の輸送実施事例を基に提言とする。

通常の再生医療等製品は、特に臨床試験においては、被験者の問診と感染性検査を実施し、陰性であることを条件としているため、輸送用容器で輸送する検体は感染性物質とは見做されない。すなわち、「適用免除　ヒト由来検体（Exempt human

specimen)」と明記することで危険物規則の適用対象にはならない。したがって、防漏型の一次及び二次容器に加えて外装容器を備えるなどの要件を満たすことが必要十分条件とされている（「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス　世界保健機関」2013-2014 版）。

先端医療振興財団が神戸大学と共同実施している軟骨再生に関する医師主導治験においては、治験製品である IK-01（軟骨細胞含有コラーゲンゲルマトリックス）最終製品を封入する輸送用容器（二重容器）として、市販の容器を用いている。当該製品は、安全な材質であるとともに、細胞毒性試験、エンドトキシン試験、無菌試験等の安全性試験を実施、適合している。また、気密性については、95kPa の気圧下における漏れ試験に適合している。

当該容器は、欧州における多数の輸送実績を有しており、専用の輸送システム（輸送用断熱箱、冷剤等）が確立されている。例えば、輸送する容器２個は、固定されて動かないように、穴にはめ込むような鋳型にセットし、冷剤で挟む（サンドウィッチにする）ようにして、輸送箱内にセットする（図 1）。

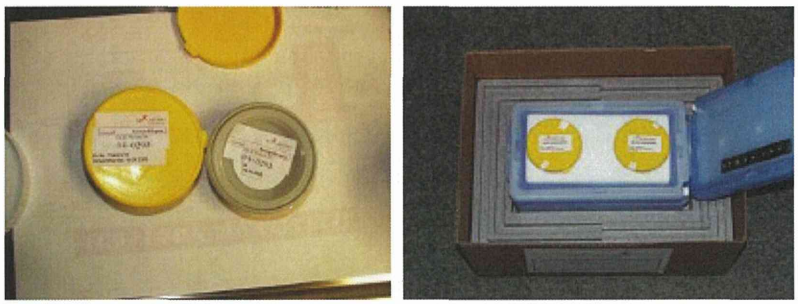

図１　輸送用容器（外側容器と内側容器）の外観(左)、輸送用断熱箱にセットした写真(右)

上記を踏まえて、当財団が、IK-01 最終製品の欧州から日本への航空機輸送を実施した際には、実際の輸送シミュレーション（具体的には、ウィーン空港－成田空港間の航空機輸送を含む施設間の輸送シミュレーション）を行うことを中心として、主に以下の評価を追加実施した。

- 輸送時の温度をデータロガーにより記録することによる温度管理の確認
- 輸送用容器からの漏れの有無の確認
- ゲル形態の確認と細胞生存率の測定
- 輸送後の安全性試験（無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験）
- 過酷な負荷を与えた後のゲル形態の確認

最後の項目は過酷安定性試験として実施したもので、30℃において回転速度 50 回転/分の条件の培養振とう器内で IK-01 最終製品を 48 時間放置した。そして、温度を 37℃に 1 時間（1 日目）、シェーカー回転速度を 150 回転/分に 1 時間（2 日目）変更する過酷な負荷を加えた。その後、ゲル形態の確認と細胞生存率の測定、細胞の分化状態の確認を行った。

実際の治験時に本輸送用容器を使用する前には、上記評価の全てに適合すること

を確認した。すなわち、本容器に関しては、前述のように、製造販売元による評価試験が十分に実施されていたうえに、使用実績が多数あったことから、上記のような輸送シミュレーションを中心とした評価で十分であった。

一方、輸送用容器を市販容器から選択する場合、容器に関する十分な評価試験が実施されていないことがほとんどである。そのような場合、あるいは輸送用容器を特別注文する場合、再生医療等製品の最終製品用輸送用容器として、どの程度の評価試験が必要かについての明確な基準はない。そこで、本容器（IK-01 最終製品用輸送用容器）の代替品を決めることを目的として、輸送用容器の必要十分な評価項目について検討した。

【方法及び結果】

本容器（IK-01 輸送用容器）の代替品探索時の基本的条件は以下である。

- 再生医療等製品を直接封入する一次容器
- 承認後すなわち市販後の製品用ではなく、治験製品用に使用する輸送用容器、ただし承認後に使用することも可能な容器
- 凍結する細胞製剤用ではなく、冷蔵あるいは常温条件で使用する輸送用容器
- 最終製品を封入後の有効期限が最大1週間程度の容器
- 陸路及び航空機輸送に耐えられる輸送用容器
- 感染性試料用ではなく、非感染性試料用容器

以上の基本的条件を前提として、特定の再生医療等製品用の輸送用容器を検討するうえで重要な評価項目は以下と考えられる。

- 輸送用容器の形状とサイズ（特定の再生医療等製品の封入と取り出しに関する適性）
- 輸送用容器としての無菌性（必要に応じて滅菌実施）
- 輸送用容器の材質（安全性試験）
- 気密性（振動と気圧変化存在下における液漏れの有無）
- 輸送用容器の堅牢性

輸送用容器の形状とサイズについては、特定の再生医療等製品の性状（ゲル、シート、懸濁液など）とサイズに依存して、適切に選択する必要がある。

市販の容器は、無菌的に製造されていても滅菌等による無菌性を保証している例は少ない。したがって、多くの場合、使用者側が滅菌する必要がある。ガス滅菌（EOG 滅菌）は、神経毒性及び発がん性が指摘されているうえに、滅菌及び残留バリデーションが容易でないため、一般的には推奨できない。そのため、通常ガンマ線滅菌等が行われる。滅菌バリデーションを実施することが望ましいが、治験時のように短期間で少数例の使用に限定される場合であれば、25kGy 以上の照射を保証することで十分と考えられる。ただし、ガンマ線滅菌により、容器の材質（例えば、ポリプロピレン）に劣化が起こるため、以下

に記載する容器の安全性試験については、滅菌後一定期間経過した後にも再度試験を実施することで、滅菌後の有効期間を明らかにすることが重要である。

輸送用容器の安全性試験（材質の安全性評価）と気密性（漏れ）試験については、専門の試験検査機関に委託することで行う。試験は、プラスチック製容器の場合、通常、日本薬局方の一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」に従って実施する。ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン製容器の場合、灰化試験（強熱残分、重金属、鉛、カドミウム）と細胞毒性試験、及び漏れ試験を実施することが必要と考えられる。

当財団では、輸送用容器の代替品候補として市販容器４種類を、その形状とサイズ等の条件を基に選択し、ガンマ線滅菌後に漏れ試験を実施し、適合を確認した後、灰化試験と細胞毒性試験を実施した。なお、容器の灰化試験と細胞毒性試験については、蓋と容器本体の材質が異なる場合、別々に行う必要があることには留意する必要がある。当財団が実施した例においても、１種類の容器の蓋に関して、強熱残分が検出された（塗料由来と考えられた）。また、前述の通り、特に気密性（漏れ試験）に関しては、ガンマ線滅菌後の有効期限についても留意する必要がある。

【考察】

以上の基本的試験に合格した容器について、さらに輸送シミュレーションによる検証が必要である。治験においては、航空機輸送に耐えられる輸送用容器が必要となるため、容器の航空機輸送のバリデーションを実施する必要がある。輸送用容器の航空機輸送バリデーションにおける基本的な評価項目は以下と考えられる。

- 輸送時間と温度管理
- 輸送用容器の堅牢性と気密性
- 最終製品の性状（形態）安定性
- 安全性試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験）

最終製品の安定性は、一般的に、ある一定の温度範囲内で保証されている場合が多いため、輸送シミュレーション時の輸送時間とその際の温度管理は極めて重要である。また、輸送用容器自体及び輸送用容器内の最終製品の性状（形態）の維持に関する確認、航空機輸送時における輸送用容器の目視及び安全性試験両レベルでの気密性の確認は、輸送用容器の輸送時シミュレーション時における必要な評価項目である。

輸送バリデーションにおいては、温度や振動等に関して、ワーストケースを考慮した条件についても検討することが重要である。なお、輸送バリデーション実施に関しては、ガイドライン「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（平成２５年３月経済産業省）」等の内容を十分反映するように考慮することが望ましい。

以上

Ⅲ.　学会等発表実績

なし

Ⅳ.　研究成果の刊行物・別刷

なし

厚生労働科学研究委託費
再生医療実用化研究事業

（委託業務題目）リスクアセスメントに基づく細胞加工製品
等の品質評価、検査基準のあり方に関する提言

発　行　　平成 27 年 3 月
発行者　　川真田　伸
事務局　　〒650-0047　神戸市中央区港島南町 1 丁目 5 番地 4 号
臨床研究情報センター　3 階　細胞療法開発センター
（078-306-3062）
印刷所　　株式会社トライス