

平成26年度厚生労働科学研究委託費（再生医療実用化研究事業）

委託事業実績報告書（総括）

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

業務主任者：川真田 伸

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 事業統括

研究要旨

再生医療等製品は無菌化できない出発原材料や原材料を使用し、しかも受け入れ使用される原料の品質や規格の幅の存在が前提とされている。また製造工程の十分には確立されたものではない。これらの事情から再生医療等製品の品質は、多く場合 process validation でなく、製品毎に品質を確かめる verification による確認が行われている。また細胞製品の品質規格に関しても規格値の設定等の知見が集積しておらず、製造自体（自家細胞で特徴的に見られるように）常に個別製造・order made の状況で、これらが再生医療等製品の商業ベースでの普及を阻んでいる。無菌化できない出発原材料や原材料を使用し、しかも品質や規格の幅がある原料を使用する再生医療等製品に、安全性と品質の担保を与えることが、再生医療等製品の商業化・普及に必須である。

本委託業務では、細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格、製造施設のモニタリング、製品の製造工程における不均質性・変動要因、運搬・輸送時の脆弱性を勘案した原料・製品の規格等について“risk management（リスク評価手法）”の手法を用いて存在するリスク事象の同定とその頻度と重大性を考慮にいたしたリスク評価を行った。そして、同定したリスクうちで、回避できるリスクを回避する提案案件：施設の rotation 消毒法、滅菌機器による滅菌作業法の提案、交叉汚染防止のための使用機器滅菌・消毒法などと、ゼロリスクはない（同一の細胞、原料 lot、工程は使えない）という前提で リスクの検出感度を高めリスクを軽減したうえで、許容できるリスク幅（規格幅）を設定し受容する案件：清浄区画を保つための室間最低差圧設定、環境モニタリング設置場所の設定、原料の規格幅や製造工程の変動幅等について、一部は実作業・模擬作業を実施して本提言にまとめた。具体的には、CPC稼働時の差圧と入出室 SOP との組み合わせで担保できる清浄度の関係を明示する為の模擬操作実施と解析、施設での耐性菌出現を防ぐため薬剤選定と rotation、monitor の方法の提示、環境 monitoring 測定 point 数の適正化のための模擬操作の実施と解析、安全 cabinet、遠心器、CO₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の模擬操作の実施と解析、autoclave 及び乾熱滅菌を用いた滅菌操作の実施と解析、適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示、作業員の教育メニューの提示、さらに CPC 等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診と解析（倫理委員会での問診内容の審査を受け、IC 取得後、問診実施）、原料、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策例提示、使用機器の性能の変動を最少にするための考え方の事例提示、作業員の技能教育事例提示、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を提言として報告書にまとめた。

業務項目の担当責任者氏名

	業務項目	氏名	所属
業務主任者	研究総括	川真田 伸	公財)先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター 事業統括
細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言			
担当責任者	1. 製造所全体に渡るQMSの導入意義の明示	山我 美佳	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター 専門役
担当責任者	2. CPC稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の模擬操作実施と解析	鹿村 真之	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター チームリーダー
担当責任者	3. 施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定とrotation、monitorの方法の提示	近藤 恵子	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター マネージャー
担当責任者	4. 環境 monitoring 測定 point数の適正化のための模擬操作の実施と解析	鹿村 真之	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター チームリーダー
担当責任者	5. 安全cabinet、遠心器、CO ₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の模擬操作実施と解析	鹿村 真之	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター チームリーダー
担当責任者	6. autoclave及び乾熱滅菌を用いた滅菌法のvalidationのための滅菌操作実施と解析	郷 正博	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター グループリーダー
担当責任者	7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示	鹿村 真之	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター
担当協力者		笹尾 真理	
担当責任者	8. 作業員の教育メニューの提示	鹿村 真之	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター
担当協力者		山我 美佳	
担当責任者	9. CPC等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診	橋本 尚子	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター グループリーダー
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			
担当責任者	1. 原料、使用機材のsupplierやlotの差評価に向けた方策	山我 美佳	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター 専門役

担当責任者	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	山我 美佳	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター 専門役
担当責任者	3. 作業員の技能教育実例提示	鹿村 真之	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター
担当協力者		山我 美佳	
担当責任者	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	郷 正博	公財)先端医療振興財団 細胞療法開発センター グループリーダー

A . 研究目的

委託業務では、細胞加工製品等特有の問題である、細胞出発原料や原材料の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方及び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施設運営、要員トレーニング、試験検査のあり方について、一部は実作業・模擬作業を実施し、リスク評価の観点から検討考察する。

B . 研究方法

細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言では、

1. 製造所全体に渡る QMS の導入意義についての説明。
2. CPC 稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の模擬操作実施と解析。
3. 施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定と rotation、monitor の方法の提示。

4. 環境 monitoring 測定 point 数の適正化のための模擬操作の実施と解析。
5. 安全 cabinet、遠心器、CO₂ 培養器の滅菌法とモニター方法提言の為の模擬操作実施と解析。
6. autoclave 及び乾熱滅菌を用いた滅菌法の validation のための滅菌操作実施と解析。
7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示。
8. 作業員の教育メニューの提示。
9. CPC 等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診実施。(倫理委員会で問診内容の審査をうけ、IC 取得後、問診実施)

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では、

1. 原料、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策例提示。
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。
3. 作業員の技能教育実例提示。

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を事例提示。一部は実作業実施して報告書にまとめる。

C . 研究結果

細胞加工製品等の無菌性保証及び生物等汚染リスク低減策や製品・原料資材の規格及び試験検査のあり方への提言では、

1. リスクマネジメントの役割とそれを可能にする製造所全体に渡るQMSの導入意義について解説した。
2. CPC稼働時の差圧と担保できるクリーン度の関係を明示する為の模擬操作を実施し、適切な部屋間の室圧差（15Pa）について考察を加えた。
3. 施設で実施している耐性菌出現を防ぐため薬剤rotation、清掃法SOPと清掃後の monitor の方法を提示した。
4. 環境 monitoring 測定 point 数の適正化のための模擬操作を実施し、モニターの配置やaction level について考察を加えた。
5. 安全 cabinet、遠心器、CO₂培養器の滅菌法を定期製造の事例および模擬操作を実施して、提言にまとめた。
6. autoclave 及び乾熱滅菌を用いた滅菌法の validation のための滅菌操作を実施し、autoclave では、どのような場合に不完全な滅菌がなされるか明示した。

- 7.適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法を提示した。
- 8.作業員の教育メニューを提示した。
- 9.CPC 等の閉鎖環境における労働が身体・精神に及ぼす影響を調査するための問診実施、全体的な傾向について考察を加えた。

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では、

1. リスクアセスメントを用いた原料、使用機材の supplier や lot の差評価に向けた方策の事例と容認できる誤差やリスクにつて考察した。
2. 使用機器の性能の変動を最少にするための方策を事例に示した。
3. 作業員の技能教育内容とスケジュールの提示をした。
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を事例として提示した。

D . 考察

GCTP 省令で規制される「再生医療等製品」については、GMPの省令で規制されている医薬品と同様の規制の考え方が適用されるが、医薬品と比べた再生医療等製品の特異性及び再生医療等製品の製造における特異的な問題点を事前に抽出しておく必要がある。下記に再生医療等製品の特徴を示す。

1. 出発原材料を(目的外集団も含め) 個体差のあるヒトから採取する。
2. そこから目的となる細胞だけを増

- 殖させ、製品となる細胞に加工する。
3. 自分の細胞も出発原材料となる。
個別医療となり lot を形成できない。
 4. 原料の培地や出発原材料に細菌が存在していても、無菌化処理は出来ない。
 5. 製造の細胞培養工程で、細菌増殖の危険があるが、無菌化処理を設定できない。
 6. 製造工程自体手作業で、human error があり、process validation の設定が難しい。
 7. 製造施設での交差汚染の危険がある。

つまり、再生医療等製品は無菌化できない出発原材料や原材料を使用し、しかも受け入れ使用される原料の品質や規格の幅の存在が前提とされている。また認可された製品の数や種類、生産量も限られおり各工程におけるプロセス自体の妥当性も十分には検証されていない。さらに自動化が進んでいない製造現場では、人的ミスによる交叉汚染や作業員の操作ミス、作業員の技能差などからくる製品品質の“揺らぎ”などの医薬品にはない変動要因がある。このため lot を形成しない製品であるとか、process validation が確立していない製品であるという理由で、validation ではなく、製品毎品質を確認する verification の考え方・手法が主流である。しかし verification だけの状態にとどまっていれば、工程や原料の幅に関する考察や feed back がなく、試験コストや品質担保の観点から再生医療等製品の市場は今後も限られたものにならざるを得ない。上記の前提に立って、

再生医療等製品は、原料や規格、工程に変動要因あるからこそ、医薬品製造で国際的に活用されている ICHQ9 ガイドラインの“risk management(リスク評価手法)”を有用に活用すべきと考える。つまり潜在するリスクの推定をその頻度と重大性から行い、リスクを評価する。そのうえで回避できるリスクの場合は、リスクを回避する方策を設定する、リスクを回避することで生じる新たなリスクの発生評価と対応する SOP を完備する、ゼロリスクはない(出発原材料である細胞は lot を形成しない、同一 lot の原料や機器は使えない、工程に変動要因がある等)という前提で、リスク低減措置を講じ、受容できるリスクの範囲を設定することが重要である。特に最新の科学の成果をいち早く取り入れ、原材料や製造工程、施設環境の変化・進歩を製品に反映させるためには、科学的根拠に基づいた規格幅を設定し、規格幅を超えた場合の変更管理、設定した規格幅から推定リスクの受容可能性を評価することが肝要で、上記のうち(リスク低減措置を講じたうえで、受容できるリスクレベルを設定する)が最も重要である。つまり evidence base、science base の観点から既存の規格幅を改訂し、現行の科学の進歩を取り入れながら、予備試験や事前の評価試験に基づいて、リスク・ベネフィットの観点から安全性・信頼性が担保される原料・工程・製品の規格幅を弾力的に設定・受容できる仕組みを製造組織として構築していることが重要である。またその規格設定の根拠となる試験結果を開発当初から規制当局と共有しておくことが、迅速な許認可を実現するために必要である。

今回の委託研究では、室間差圧設定、環境モニタリング方法、原料や製造工程の不均一・不安定性などの許容リスクレベル設定案件（許容範囲設定）と、回避できるリスクを回避するリスク案件である、施設の単一薬剤長期使用による消毒法の防止、不十分な滅菌法の防止の提案などについて、一部は実作業・模擬作業を実施して本提言にまとめた。また CPC 作業員の労働調査も行い、閉鎖空間・無音・無人・3重の作業衣を着ての陽圧下長時間作業製造現場での作業にて初めての聞き取り調査を行った。これらにより作業環境の改善への提案や人的ミス防止に向けた解析も行った。実施項目ごとの詳細は各項目の考察欄に記した。

E . 結論

再生医療等製品における現行の製造は、製品毎、lot 毎に工程管理試験を行っている。

再生医療等製品の製造は、変動要因や不確定要因が多い分野であるからこそ、最先端の科学技術を用いたリスク評価・管理が重要であると考え。すなわち、最先端の科学技術を用いて、設計、製造工程で想定されるあらゆるリスクに対して、影響度や頻度を加味して評価し、リスクの推定とそ

の回避、リスク低減措置を講じたうえで残留リスクが受容可能である範囲の設定を通じて、品質と安全性が担保された製造・品質評価体系を製造所として構築する必要がある。

そのためにリスク評価システムを活用するが、そのリスク評価システムが有効に活用されるためには、製造所組織としての QMS が機能していることが前提である。また前述のリスク評価は evidence base、science base で行い、受容できるリスクレベルを開発初期の段階から規制当局と常時共有しておく（使用言語を統一しておく）ことも肝要であり、この作業も再生医療等製品を事業化するための必要な要件である。

F . 健康危険情報	なし
G . 研究発表	なし
1. 論文発表	なし
2. 学会発表	なし
H . 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）	なし
1. 特許取得	なし
2. 実用新案登録	なし
3. その他	なし