

**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**

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 川真田 伸

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、公益財団法人先端医療振興財団が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（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	9
川真田 伸	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

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	
1. 製造所全体に渡るQMSの導入意義の明示	19
山我 美佳	
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	25
鹿村 真之	
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	31
近藤 恵子	
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	35
鹿村 真之	
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	40
鹿村 真之	
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	45

郷 正博

7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示 …………… 51

笹尾 真理 / 鹿村 真之

8. 作業員の教育メニューの提示 …………… 54

山我 美佳 / 鹿村 真之

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 …………… 57

橋本 尚子

(添付資料1) 職業性ストレス簡易調査票

(添付資料2) メンタルヘルス改善意識調査票

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 …………… 71

山我 美佳

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 …………… 76

山我 美佳

3. 作業員の技能教育実例提示 …………… 79

山我 美佳 / 鹿村 真之

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 …………… 83

郷 正博

. 学会等発表実績	89
. 研究成果の刊行物・印刷物	93

はじめに

医薬品開発分野では、global pharma を中心に国際的な市場での原料調達、多国籍にわたる製造施設との連携の上で国際治験を推し進めている。一方各国の規制当局もこの国際化の流れを受け、医薬品の製造工程・製品規格の国際化の観点からPIC/Sへの加盟を推進しており、我が国も昨年PIC/S GMP に加盟した。細胞製剤製造の分野でも、細胞治療に用いられる細胞加工製品の市場がまだ小さいが、患者の組み入れや製品販売の観点から国際的なmarketを想定した事業展開が進んでいる。我が国でも再生医療関連の法整備が進み、昨年再生医療等に使用される細胞製剤の製造について、医薬品GMPの枠組みに準じたGCTP省令が発令された。しかしこの再生医療等製品の実用化・産業化に当たっては、滅菌が出来ない出発原材料を使い、品質や工法が不均一・不安定で、lot形成がなく、process validation の実施が容易でなく、製品毎のverification を実施せざるを得ない製品の開発をどのように医薬品開発のレベルまで近づけられるのかが課題である。この課題に対して再生医療等製品の加工製造においても、医薬品GMPのglobal standard であるICH Q8-11のガイドライン、特にQ9のrisk management（リスク評価）の手法を用いて、不均一で品質に幅がある原料や変動のある製造工程が特徴である再生医療等製品に対して、どのように製品の品質と安全性を担保するのかの考え方を提言にまとめた。本提言が、我が国の細胞製剤製造者の国内及び国際的な事業展開の一考になれば幸いである。

業務主任者

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 川真田 伸

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

1. 製造所全体に渡るQMSの導入意義の明示

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

先端医療振興財団 細胞療法研究開発センターは、技術開発、生物学的特性及び安全性の観点から、品質の高い再生医療等製品やサービスを提供するという品質方針を掲げ、遂行している。

再生医療等製品を研究開発するに当たり、安全で高品質の製品及び技術が患者に届けられ、その効果、効能を患者が享受できることが最も重要である。その実現は、下記に示す意義より、「医薬品医療機器等法」に基づいた、製造所全体に渡る QMS の導入を通して可能となると考えている。

1. 製品品質の一貫性を達成するため、製品のライフサイクルを視野に入れ、各開発段階における品質に影響を及ぼす製造工程や品質の変動要因と許容範囲を、その時代の科学技術の進歩に基づき設定する。それによって、出荷の際に毎行っていた品質検査を必要最小限にしつつ、高い品質を保証することが可能となる。
2. 再生医療等製品の特徴とリスクを理解した上で、リスクマネジメントプロセスを活用する。すなわち、原材料受入から出荷まで、受容できるリスクレベルを科学的な設定根拠と共に判断し、最先端の科学技術を用いて、医薬品以上に想定されるあらゆるリスクに対して、影響度や頻度が望ましいレベルかどうかを評価し、受容できるレベルと変動範囲を設定する。この医薬品で確立している QbD (Quality by Design)、DS (Design Space) の概念の導入により、現行の受け入れ試験、工程内管理試験、出荷試験項目を必要最小限に抑えることができる。

今後の再生医療等製品の製造は、変動要因や不確実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厳しいリスク評価・管理、及び QbD、DS の概念の導入が重要ではないかと考えている。

そして科学の進歩に照らしあわせたリスク評価・許容リスク範囲の内容とプロセス全体の理解に対して QMS を通じて深化させ、その内容を規制当局と常時共有しておくことが重要である。

【目的】

先端医療振興財団 細胞療法研究開発センターは、技術開発、生物学的特性及び

安全性の観点から、品質の高い再生医療等製品やサービスを提供するという品質方針を掲げ、遂行している。

再生医療等製品を研究開発するに当たり、安全で高品質の製品及び技術が患者に届けられ、その効果、効能を患者が享受できることが最も重要であり、「医薬品医療機器等法」に基づいた、再生医療等製品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における、“製造所全体に渡るQMSの導入意義”について述べる。

【内容】

1. 背景

2013年6月に発出された科学技術イノベーション総合戦略にあるように、我が国は「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」において、再生医療等製品に対し国を挙げて推進することとなった。具体的には2013年5月に成立した議員立法である「再生医療推進法」をはじめとした数々の法規制、すなわち「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全確保法）」、「健康・医療戦略推進法」が成立し、先端技術の実用化に向けて法整備が整ってきた。

また、2014年11月25日から施行された「医薬品医療機器等法」では、医薬品、医療機器とは別に、新たに「再生医療等製品」の製品カテゴリーができ、再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認という制度が導入された。再生医療等製品の製造は、原料・製品の規格が化合物のように設定できにくいこと、出発原材料となる細胞自体を滅菌できないことや製造工程に

においても無菌化処理工程を設定できないことなど細胞製剤特有の問題があるが、「医薬品医療機器等法」の規定に基づき定められた「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、GCTP省令）」は、従来の医薬品のGMP省令を基に策定され、それを国際化対応するため、ICHの概念、すなわち製剤開発（Q8）、品質リスクマネジメント（Q9）、医薬品品質システム（Q10）及び原薬の開発と製造（Q11）を加味した章立て構成になっている。

「再生医療等安全確保法」は、そもそも保険対象外の医療を安全に患者に提供するために制定された法律である。これによって、医療行為の再生医療、細胞治療を、医師・歯科医師が、医療機関にて患者や他人から細胞・組織を採取し、培養、活性化、遺伝子導入などの加工を特定細胞加工物製造業者に委託することが可能となった。ただしその際には、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出する必要がある。

患者や他人から細胞・組織を採取し医療機関にて培養、活性化、遺伝子導入などの加工をして患者に戻す場合は、「医薬品医療機器等法」の対象外で、採取した細胞・組織を他の企業等で加工し、医療機関に戻して患者の治療に用いる場合は「医薬品医療機器等法」の中での再生医療等製品の製造行為とみなされる。

再生医療・細胞治療に関する製品を研究開発するに当たり、上記「医薬品医療機器等法」あるいは「再生医療等安全確保法」のどの規制下で製造するかを決め、それに

従って矛盾のない研究開発ステージゲートを設定し進めることが大切である。そして、再生医療等製品または特定細胞加工物を製造する者は、承認、認可及び届出という手続きの差はあったとしても、安全で高品質の製品及び技術が患者に届けられ、その効果、効能を患者が享受できることが最も重要である。そのために制定された「再生医療等安全確保法」も「医薬品医療機器等法」で述べられている考え方と基本的に同じである。従って、本章では「医薬品医療機器等法」に基づいた、再生医療等製品の製造における“製造所全体に渡る QMS の導入意義”について述べる。

2. ICH に基づいた再生医療等製品における品質保証に対する考え方

医薬品等の開発においては、1990 年代から大手製薬メーカーを中心に開発能力が飛躍的に進歩し、1990 年代後半には低分子化合物の臨床使用が開始され、EBM に基づく日進月歩で変わる科学技術を反映し、有用な新薬を迅速に着実に患者へ届けるべく、新薬の承認審査の体制整備と運用の強化が図られてきた。特に近年日米欧の 3 極間での新薬承認審査の基準の差異を埋めるために、2003 年に“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル全般に適用可能な調和された品質保証体系”のビジョンを掲げ、ICH Q トリオ (Q8, Q9, Q10) のガイドラインが 2000 年代初めに登場した。

Q トリオ (Q8, Q9, Q10) の概略は下記のとおりである。

Q8 : 製剤開発 (Quality by Design と Design Space の概念を導入) デ

ザイン、原材料・設備・プロセスをカバーするガイドライン

Q9 : デザイン、開発、製造、患者に至るリスクマネジメントのガイドライン

Q10 : 原料・設備・製造の品質保証体制 QMS、プロセス、製造、配送、患者に至るまでの製品の品質保証のガイドライン

これに加え、下記ガイドラインが順次検討された。

Q11: 原薬の開発と製造までを Q トリオの概念でカバーしたガイドライン

Q12: 製品のライフサイクルを通じて、より予測可能で効率的な方法で、承認後の“化学・製造および品質管理”(CMC)の変更の管理を容易にするためのフレームワークの提供を意図したガイドライン(現在最終稿を準備中)

これらのガイドラインを基に、我々が目指す品質保証に対する考え方を述べる。

- 1) 製品品質の一貫性を達成するために、製品のライフサイクル(設計段階から製品の終結まで)を視野に入れ、各開発段階における品質に影響を及ぼす製造工程や品質の変動要因と許容範囲を、その時代の科学技術の進歩に基づき設定する。すなわち、初期の設計段階から一定の変動に対する科学的根拠をもった対応を可能とする製品製造設計を考慮する (ICH Q8, Q11, Q12)。
- これによって、工程内及び出荷時の品質試験項目を、最先端の製造工程設計

技術や、厳しい工程管理によって絞り込み、出荷の際に毎行っていた品質検査を必要最小限にしつつ、高い品質を保証することが可能となる。(quality by design : QbD, ICH Q8)
さらには、工程の変更等による一変申請の対象も、科学的根拠に基づいた変更プロセスを説明することによって、その情報を規制当局と企業が共有し適切に判断することによって、現段階の科学に合致した製品仕様の変更手順を容易 (design space : DS, ICH Q8) にすることができる。

- 2) 再生医療等製品はある程度のリスクを伴うことを理解し、リスクマネジメントプロセスを活用する。すなわち、原材料の品質の幅、各工程におけるプロセス内容の幅、製造施設の清浄度などの変動幅、職員の技能の幅などから潜在的なハザード、危害に関する情報を収集し、頻度と重大性を考慮にいたしたリスク評価を行う。そのうえで、リスクが受容レベルを超えていないか、リスクの低減方法、利益・リスク・資源の間のバランスのととり方、残留リスクの受容性、リスク低減措置にて新たなリスクが発生しないかなど、リスクコントロールを行う。ゼロリスクは達成されないので受容できるリスクレベルを科学的な設定根拠と共に判断し、規制当局とも共有しておく (ICH Q8, Q9, Q10, Q11, Q12)
従前は一度決められた品質規格を変更しないように最大限の努力を払っていた。しかし、今後の製造工程及び品質

規格は、現行の科学や技術水準を反映させた適切なリスク管理及び十分な科学的理解に基づく工程管理によって設定され、品質及び安全性が担保されるべきである。この概念や容易な変更手順の合理性の考え方を Q8-12 はガイドラインとして示している。

3. 再生医療等製品の特異性を考慮した品質保証の提言

GMP の概念で規制される「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を抽出しておく必要がある。下記にその特徴を示す。

- 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。個別医療となりロットを構成できない。
- 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) 製造施設での交叉汚染の危険がある。などが挙げられる。

医薬品の製造黎明期においても、上記のうちの何項かは、当てはまる事例があったと考えられるが、今後の科学技術の進歩や

自動製造装置の導入などにより、品質保証のポイントが、従来の Quality by Testing (QbT) から、プロセス重視の Quality by Design (QbD) に転換した。GAMP5 で規定される computerized automated cell culture system の導入がこの傾向をさらに推進した。

上記の特徴を示す再生医療等製品における現行の製造は、製品毎、ロット毎に工程管理試験を行っている。

今後の再生医療等製品の製造は、変動要因や不確実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厳しいリスク評価・管理、及び QbD (Quality by Design)、DS (Design Space) の概念の導入が重要ではないかと考えている。すなわち、最先端の科学技術を用いて、医薬品以上に設計、製造工程(原材料の受け入れ、設備装置のクオリフィケーション・バリデーション、工程内管理、出荷等)の想定されるあらゆるリスクに対して、影響度や頻度が望ましいレベルかどうかを評価し、許容できるレベルと変動範囲を設定し、医薬品で確立している QbD、DS の概念を導入することで、現行の受け入れ試験、工程内管理試験、出荷試験項目を必要最小限に抑えることができる。これによって、品質や安全性が担保された形での再生医療等製品の事業化に現実として結びつくのではないかと考える。

そのリスク評価・リスク管理を実効あるものにするための組織体制である quality management system (QMS)、すなわち製品の品質リスクについて適切な手続き

に従い評価、管理等を行い、製造される製品の原料・製造手順及び品質の継続的改善を促進する組織的継続的な組織の取り組みが、再生医療等製品の製造と事業化に必須である。

具体的には、製造所全体における品質管理監督システムを確立し、製造所の立場での再生医療等製品の製造工程の検討から原料の受入、出荷管理、逸脱、変更管理、自己点検、教育訓練、品質情報の管理、回収などの製造及び品質管理において、品質に係るリスク、その頻度、重み、許容範囲についてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスを活用し、構造設備(ハード)、品質システム(ソフト)の両面から、達成レベルを設定し、継続的に管理し改善することが必要である。これら全てに対し手順書を作成し標準化することと、全てを記録として残すことで、システム全体で品質と安全性の確保を行うことに意義がある。そして科学の進歩に照らしあわせたりリスク評価・許容リスク範囲の内容とプロセス全体の理解を QMS を通じて深化させ、その内容を規制当局と常時共有しておくことが、再生医療等製品を事業化するための必要な要件であると考えている。

【結論及び考察】

再生医療等製品を安全かつ高品質に製造するに当たり、「医薬品医療機器等法」下にて、科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル全般に適用可能な品質保証体系として ICH に基づいた QMS の考え方を取り入れ、システム全

体で品質と安全性の確保を行うことの意義について述べた。

今後の再生医療等製品の製造は、変動要因や不確実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厳しいリスク評価・管理、及び QbD (Quality by Design)、DS (Design Space) の概念の導入が重要ではないかと考えている。

そして科学の進歩に照らしあわせたりリスク評価・許容リスク範囲の内容とプロセス全体の理解について、QMS を通じて深化させ、その内容を規制当局と常時共有しておくことが重要である。

以上

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

担当責任者：鹿村 真之

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

最終滅菌ができない再生医療等製品は、製造施設である CPC での作業に関して、第十六改正日本薬局方、ISO14644 及び GCTP 省令に基づき、構造設備のバリデーションを実施する際の清浄度や室間差圧は、非作業時のモニタリングデータであることから、細胞処理室(グレード B)における作業時の清浄度と室間差圧の情報を得ることを目的として、入室時と退室時の浮遊微粒子数の変化を検討した。

入室時の浮遊微粒子数の変化に関しては、作業者が更衣直後にその場で静止待機せずに細胞処理室に入室すると、浮遊微粒子数が顕著に上昇することが確認され、1 分間待機及び 2 分間待機後入室した際にはその数は減少した。

また、退出時の浮遊微粒子数の変化に関しては、ドアの開閉により浮遊微粒子数の上昇が認められた。

従って、細胞処理室(グレード B)が、直前の着衣室と比較して陰圧管理となっている CPC401 の構造において、下記 2 点が確認できた。

1. 着衣後の細胞処理室への入室は、着衣後すぐに移動せず、1 分間その場で静止待機することが適当である。
2. 細胞処理室からの退室は、ドアの開閉により微粒子が増えるため、他の作業員が作業をしている場合は注意が必要である。特にグレード A の安全キャビネットへの影響を考慮し、こまめにドアを閉めることが必要である。

【目的】

最終滅菌ができない再生医療等製品は、製造施設である細胞培養センター(CPC: Cell Processing Center)での作業に関して、ISO14644 シリーズである“Cleanrooms and associated controlled environments”に従い、空気の清浄度レベルに合わせた区域の環境モニタリングを通して、汚染の影響を受けやすい活動を

適切に管理している。また、第十六改正日本薬局方にも、無菌医薬品製造区域の空気清浄度が規定されており、ISO14644 との読み替えが可能である。

また、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(以下、GCTP 省令)」にも、再生医療等製品関連の構造設備規則に「清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること」並びに

「無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された正常な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」と規定されている。

CPC には上記規制に則った構造設備が備えられており、バリデーションにてその機能が担保されている。通常、構造設備のバリデーションを実施する際の清浄度や室間差圧は、非作業時のモニタリングデータであることから、作業時における清浄度と室間差圧の情報を得ることを目的として以下の検討を行った。

【内容】

1. 実施日

2015 年 2 月 19 日

2. 実施場所

先端医療センターCPC 401（着衣室、細胞処理室、脱衣室）

3. 実施方法

CPC401 は、通常の CPC とは異なり、製造作業を行う安全キャビネット(グレード A)が設置されている細胞処理室(グレード B)が、直前の着衣室と比較して陰圧管理となっている。これは、CPC401 では生体試料を扱うことから、作業者の安全性

を考慮した設計になっているためである。そのため、気流が着衣室から細胞処理室の方向に流れており（図 1）、着衣室から細胞処理室に入室する際、着衣室の浮遊微粒子が処理室に流入し、清浄度が乱れる可能性がある。そこで、細胞処理室への空中微粒子の流入が最小限となるように、着衣を終了した後、1 分間静止してから入室することとしている。

上記の状況を踏まえて、更衣終了後 0 分間、1 分間、2 分間着衣室内にて静止後に細胞処理室に入室し、入室時（ドア開閉時）及び 1 分後の浮遊微粒子数を測定する。測定場所は、ドア近辺（ドアから 90 cm 離れた場所）とし、細胞処理室への浮遊微粒子流入の程度と、着衣室内にて静止した後に入室することの妥当性を検証する。

また、脱衣室に関しても着衣室と同様にドアの開閉による清浄度の変化を検討する。CPC401 の脱衣室は、処理室と比較して陰圧管理となっており、退室する際に脱衣室の空気が処理室に流入しないことになっている（図 1）。そのことを検証するために、退出時に処理室ドア近辺（ドアから 90 cm 離れた場所）で浮遊微粒子数を測定する。

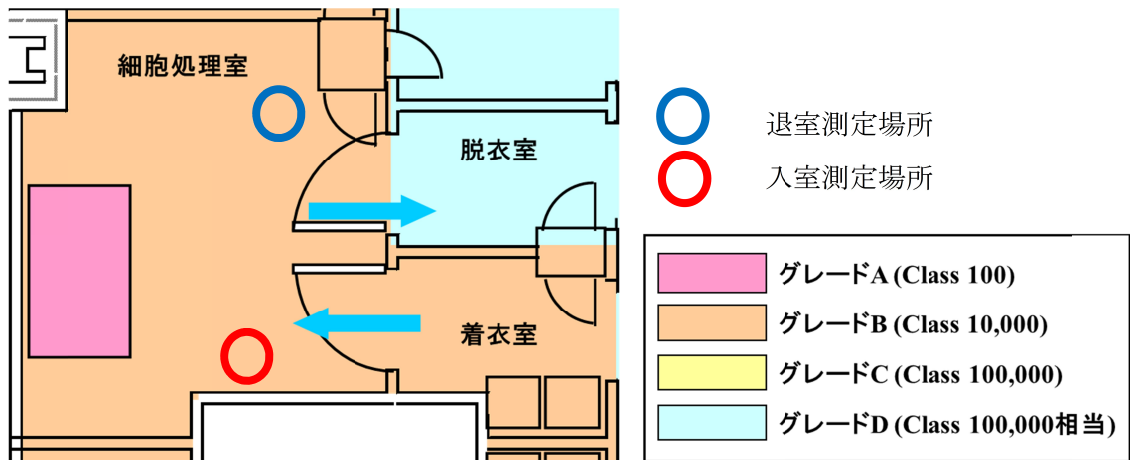


図 1 CPC401 気流方向

浮遊微粒子は校正済みのマニュアル式パーティクルカウンターを用いて測定する。測定する粒子径は第十六改正日本薬局方 参考情報 G4「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」空気の清浄度許容基準（表 1）に従って、0.5 μm 以上の浮遊微粒子及び 5.0 μm 以上の浮遊微粒子とす

る。

パーティクルカウンターは 1 分間の空気を吸引して測定し、吸引速度は 2.8 L / min で実施する。空気量としては実質 2.8 L の吸引であるため、1 m³（1,000 L）に換算した値（累積値）を浮遊微粒子数として採用する。

表 1 空気の清浄度

第十六改正日本薬局方	ISO 14644-1	許容空中浮遊微粒子数 非作業時（個/m ³ ）		許容空中浮遊微粒子数 作業時（個/m ³ ）	
		0.5μm 以上	5.0μm 以上	0.5μm 以上	5.0μm 以上
重要区域（グレード A）	クラス 5	3,520	20	3520	20
重要区域に隣接する 清浄区域（グレード B）	クラス 7	3,520	29	352,000	2,900
その他の清浄区域（グレード C）	クラス 8	352,000	2,900	3,520,000	29,000
その他の清浄区域（グレード D）		3,520,000	29,000	作業形態により異なる	

4. 実施環境

測定は製造作業中の CPC401 において実施した。CPC401 細胞処理室内には安全

キャビネットでの作業員 1 名、作業補佐 1 名、入退室実施者 1 名及びパーティクルカウンター操作者 1 名の計 4 名が入室し

ている環境下で検証を行った。細胞処理室内は作業時の環境を維持するために同時入室を 4 名までと規定しており、ワーストケース下での検証とした。

また、室圧に関しては、着衣室は 30 Pa、細胞処理室は 20 Pa に設定されており、安全キャビネットを作動中の実測値は着衣室で約 35 Pa、細胞処理室で約 20 Pa

であった。

【結果】

1. 入室時の細胞処理室における浮遊微粒子数の変化

入室時の浮遊微粒子数の結果を表 2 に示す。

表 2 入室時（着衣室 細胞処理室）の待機時間による浮遊微粒子への影響（個 / m³）

0.5 μm以上		
	入室時	入室1分後
更衣終了後0分間待機	38869.3	8127.2
更衣終了後1分間待機	10954.1	9540.6
更衣終了後2分間待機	12014.1	15547.7
5 μm以上		
	入室時	入室1分後
更衣終了後0分間待機	3886.9	353.4
更衣終了後1分間待機	1060.1	706.7
更衣終了後2分間待機	1766.8	1766.8

入室時のドアの開閉による浮遊微粒子数は、更衣後の待機静止時間が 0 分間の場合が最も高く、入室時に測定した 0.5 μm 以上の浮遊微粒子が 38869.3 個、5.0 μm 以上が 3886.9 個であった。

一方、1 分間待機及び 2 分間待機後入室した際に測定した 0.5 μm 以上の浮遊微粒子数は、それぞれ 10954.1 個、12014.1 個で、5.0 μm 以上の浮遊微粒子数は、そ

れぞれ 1060.1 個、1766.8 個であった。

細胞処理室に入室して 1 分後の浮遊微粒子数に関しては、更衣室に待機せずに入室した数の方が更衣後待機して入室した場合より少なかった。なお、待機時間 2 分間では入室 1 分後も浮遊微粒子が多く測定されたが、製造作業中であり、入室者がドア付近で待機していた影響があると考えられる。

2. 退室時の細胞処理室における浮遊微粒子数の変化

退室時の浮遊微粒子数の結果(3回測定)を表3及び図1に示す。

表3 退室時の浮遊微粒子数の結果(個/m³)

0.5 μm以上	(N=3)			
	1分前	退室時	1分後	2分後
1回目	3180.2	9187.3	2826.9	-
2回目	10247.3	12014.1	2473.5	-
3回目	2826.9	4240.3	3533.6	353.4
微粒子平均値(個/m ³)	5418.1	8480.6	2944.7	-
SE	1973.3	1854.9	254.5	-
5 μm以上	(N=3)			
	1分前	退室時	1分後	2分後
1回目	0.0	1766.8	0.0	-
2回目	1060.1	1413.4	353.4	-
3回目	0.0	353.4	706.7	0.0
微粒子平均値(個/m ³)	353.4	1177.9	353.4	-
SE	288.5	346.7	166.6	-

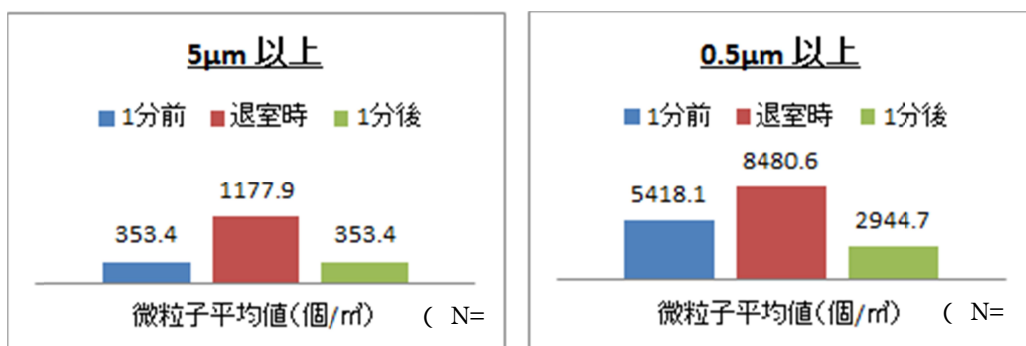


図1 退室時前後の浮遊微粒子数平均値(個/m³)

上記の結果より、退室時にはドアを開閉した直後に浮遊微粒子数が上昇していることが確認された。浮遊微粒子数は一時的に上昇するものの1分後、2分後には減少していることが確認された。

【考察】

作業者が細胞処理室に入室する際に、更

衣後その場で待機静止する時間の差によって、細胞処理室の浮遊微粒子数が変化するかを検討したところ、更衣直後に入室する場合に顕著に上昇することが確認され、1分間待機及び2分間待機後入室した際にはその数は減少した。従って、細胞処理室での浮遊微粒子数の上昇を抑えるために更衣室にて待機静止する時間が必要であ

り、「細胞処理室への空中微粒子の流入が最小限となるように、着衣を終了した後1分間静止してから入室する」という、現在の入室手順が妥当であることが確認された。

また、細胞処理室入室1分後の浮遊微粒子数に関しては、更衣室に待機せずに入室した浮遊微粒子の数の方が更衣後待機して入室した場合より少ない数であったため、作業員の移動による浮遊微粒子の流入は移動直後が大きく、1分後にはほぼ収まっているものと考えられた。

なお、待機時間2分間では入室1分後も浮遊微粒子数が多く測定されたが、製造作業中であり、入室者がドア付近で待機していた影響があると考えられたため、CPC401の環境では安全キャビネット稼働中に入室する際は、安全キャビネットの前面シャッターを閉めることとしている。

作業員による退室時の細胞処理室における浮遊微粒子数の変化に関しては、気流方向が細胞処理室から脱衣室へととなっているものの、ドアの開閉により浮遊微粒子数の上昇が認められた。処理室と脱衣室の

差圧は約10 Paと設定されているが、安全キャビネットを稼働させることが室圧に影響する可能性もあることから、CPC401において安全キャビネット稼働中に退出する際は、安全キャビネットの前面ガラス扉を閉めることとしている。事実、浮遊微粒子数の上昇が認められたものの1分後、2分後には浮遊微粒子数は減少しており、上記対応をすることでドア開閉時の影響が少なくなると考えられた。

上記より、細胞処理室(グレードB)が、直前の着衣室と比較して陰圧管理となっているCPC401の構造において、

- 1)着衣後の細胞処理室への入室は、着衣後すぐに移動せず、1分間その場で静止待機することが適当である。
- 2)細胞処理室からの退室は、ドアの開閉により浮遊微粒子が増えるため、他の作業員が作業をしている場合は注意が必要である。特にグレードAの安全キャビネットへの影響を考慮し、こまめにドアを閉めることが必要であることが分かった。

以上

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

担当責任者：近藤 恵子

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

先端医療センターCPC（細胞培養施設）の施設管理における清掃・消毒の実績を基に、施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定(消毒剤)と rotation、monitor の方法について、先端医療センターにおける実績を基にまとめた。

すなわち、手順書に従った環境バリデーションの蓄積された結果と、耐性菌の出現がないことを確認した上で、下記を決定した。

- ・非作業時は次亜塩素酸ナトリウム 6% の 0.1%希釈液と加速化過酸化水素 6%を 2 か月毎にローテーションする。
- ・作業時はグレード A ・B は作業日毎の作業終了時に無菌エタノール 70%、グレード C ・D は 2 週間に 1 回エタノール (76.9~81.4vol%) を使用する。

【目的】

最終滅菌ができない再生医療等製品を製造する細胞培養センター（CPC：Cell Processing Center）は、微生物汚染、浮遊微粒子及び発熱物質の汚染リスクを最小限にするため、第十六改正日本薬局方で示されている空気の清浄度レベルに合わせた区域を維持管理することが必要である。そのひとつである作業区域の清浄化（清掃を含む）に関して、日本薬局方、PIC/S_GMP Annex1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products”、FDA “Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing”、PIC/S_GMP “Recommendation on the Validation of Aseptic Processes”、

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」などで規定され、作業区域の清浄化（清掃を含む）を適切に管理することが求められている。

この章では、先端医療センターCPC（細胞培養施設）の施設管理における清掃・消毒の実績を基に、薬剤選定（消毒剤）についての方法をまとめる。

【内容】

1. 薬剤の選定とローテーション

USP の "<1072> Disinfectants and Antiseptics" に記載されている消毒及び除染に関わる名称を下記に挙げる。

- ・清浄化剤（Cleaning Agent）
- ・生体消毒剤（Antiseptic）
- ・消毒剤（Disinfectant）

- 除染（Decontamination）
- サニタイズ剤（Sanitizing Agent）
- 殺芽胞剤（Sporicidal Agent）
- 滅菌剤（Sterilant）

CPC の管理区域では、第十六改正日本薬局方の清浄度区域に従いグレード A,B,C,D で分けられた区域ごとに、消毒剤

（必要に応じサニタイズ剤、殺芽胞剤を考慮する）を規定して使用する。

使用薬剤は、文書化された手順に従い環境バリデーションを実施し、データの蓄積を図り、耐性菌の出現がないこと、及び適用材質に対する腐食性、残留性を確認した上で、表 1 の消毒剤の選定とローテーションを決定した。

表 1 使用薬剤と頻度

	頻度	製品名	組成・成分
非 作 業 時	、 の消毒剤を 2 か月 毎にローテーションし て使用	ピューラックス	次亜塩素酸ナトリウム 6% の 0.1%希釈液
		ハイプロックス アクセル	加速化過酸化水素 6%
作 業 時	グレード A・B 作業日毎の作業終了時 に を使用	芽胞菌フリー無菌ろ過済みアルコール	70%エタノール
	グレード C・D 2 週間に 1 回 を使用	日局 消毒用エタノール	エタノール 76.9~81.4vol%

グレード A,B,C,D 区域の非作業時の消毒は、定期的なものとして、清掃・消毒の専門業者に委託することが多い。

消毒剤を使用し、清掃・消毒作業を実施することで、年間を通じて菌による汚染を防止する。

2. 清掃・消毒に関する手順と実施

- (1) CPC における清掃・消毒作業は、衛生管理基準書の下位文書として定める「清掃・消毒作業手順書」により実施する。
- (2) この手順書により、非作業時には「表 1 使用薬剤と頻度」の、 の消毒剤を 2 か月毎にローテーションして使用し、作業時には、 の消

3. 環境モニタリングの方法

- (1) 表 1 に示した非作業時の専門業者による施設の清掃・消毒作業の際に、作業前後の施設の環境モニタリングを行っている。すなわち、衛生管理基準書の下位文書として以下の手順書を定めて、微生物学的環境検査を日局に従った方法で行い、清掃及び消毒作業が確実に行われたかを評価

している。もし、菌が検出された場合は、清掃管理を担当している作業員より、その事象を QA 及び製造管理者に報告し、OOS (Out of Specification) の手順に従い対応を検討する。

想定できる対処方法としては、菌の同定 (耐性菌、真菌、芽胞の確認)、原因究明、清掃及び消毒作業を再度専門業者に委託、異なる消毒剤 (必要に応じサニタイズ剤、殺芽胞剤を考慮する) にて専門業者に委託、な

どがある。

- 「浮遊菌測定手順書」
- 「落下菌測定手順書」
- 「(表面) 付着菌測定手順書」

(2) 環境モニタリングのサンプリング数に関しては、第十六改正日本薬局方等を参考として決められており、以下に実施例を示した。実際には、リスクアセスメントを行い、ワーストケースアプローチに基づいて設定する。

表 2 環境モニタリングのサンプリング数 (非作業時)

清浄度レベル	作業室名	床面積 (m ²)	ポイント数		
			浮遊菌	落下菌	付着菌
グレード A	安全キャビネット			1	3
グレード B	操作室	13.8	5	5	12
	着衣室	3.5	1	1	3
	パスボックス				2
グレード C	培養室	11.6	3	3	8
グレード D	脱衣室	2.7	1	1	2
	製品保管室	5.6	2	2	3
	準備室	8.4	3	3	6
	更衣室	3.6	1	1	2
	エアーロック室	5.6	1	1	2

(3) 浮遊微粒子モニタリングに関しては、「浮遊微粒子測定手順書」に従い、連続モニタリングを行っている。

【結果及び考察】

以上、先端医療センターCPC 管理における清掃・消毒時の薬剤選定と環境モニタリング方法について簡単にまとめた。先端

医療センターにおける実績としては、環境モニタリング基準に不適合になるような耐性菌の出現等の事例は起きていない。その事実を踏まえて、以下を提言する。

- 消毒手順のバリデーション計画書を作成し QA の承認を得る。
- 清掃・消毒作業の効果及び頻度に関して、バリデーション計画書に沿った環

境モニタリングを行い確立する。

- 2 か月間の微生物汚染を評価し、清掃・消毒作業後の環境モニタリングによって、以後の製造環境が適切であることを評価する。
- モニタリング結果により、環境悪化の傾向を把握し、薬剤の選定とローテーションの適切性を評価し、製品等の汚

染リスクの低減を図る。

- 菌の検出等の事象が生じた場合は、QA 及び製造管理者に速やかに報告し、OOS (Out of Specification) の手順に従い対応(変更管理含む) を検討する。

以上

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

担当責任者：鹿村 真之

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

再生医療等製品を製造する CPC の環境モニタリングの測定数は、ISO14644-1 等で規定されているが、浮遊微粒子測定の適切なポイントは、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等からワーストケースを想定して特定したハザードを、より高い確率で検出できる場所を選ぶことが重要である。

今回、適切な浮遊微粒子測定ポイント数と測定位置に関する情報を得ることを目的として、先端医療センター細胞処理室における浮遊微粒子測定を部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等から測定ポイントを決め行った。

その結果、

1. 全ての測定ポイントにおいて、作業時のグレード B の基準範囲内であった。
2. CO₂ インキュベータの温度調節用のファン等が設置されている場所の浮遊微粒子数が最も高かった。この場所は作業者によって汚染が発生しやすいことより、最も測定が必須な場所であることが確認できた。
3. 機器の配置等で気流が停滞するポイントでは浮遊微粒子数が多いことが確認できた。
4. 給排気口付近は一定に清浄度が維持されていた。

以上より、各清浄度区域に応じた部屋の環境の維持には、蓄積されたデータを基に科学的根拠からリスクアセスメントを行い、より効果的で実作業に応じた適切な測定ポイントを設定することが重要と思われる。具体的には、操作室の特定の部位で浮遊塵埃の停留が最小になるような操作室の構造と機器の配置、作業台である安全キャビネットの配置を給排気口の位置を考慮して設計し、各々の最大値を取ると考えられる地点で浮遊微粒子を測定し、測定される浮遊微粒子が各々の地点で引き下げられる等に部屋の配置デザインを再考することが望ましい。

【目的】

再生医療等製品を製造する CPC の環境を維持するための環境モニタリングの測定数に関しては、PIC/S_GMP Annex1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products”、第十六改正日本薬局方、ISO14641-1 “Cleanrooms and

associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness”、JIS B 9920 “クリーンルームの空気清浄度の評価方法 “などに記載がある、また、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、GCTP 省令）」には再生医療等製品関連の構造設備

規則に「清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること」とあり、CPC では清浄度を維持、管理するために重要な清浄度の区域（グレード A、B）では浮遊微粒子の測定を行っている。

浮遊微粒子測定は、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等からワーストケースを想定して特定したハザードを、より高い確率で検出できる測定ポイントを設定することが重要である。

従って、効率良くハザードを抽出するために、適切な浮遊微粒子測定ポイント数と測定位置に関する情報を得ることを目的として、以下の検討を行った。

【内容】

1. 実施日

2015年2月19日

2. 実施場所

先端医療センターCPC 401（着衣室、細胞処理室、脱衣室）

3. 実施方法

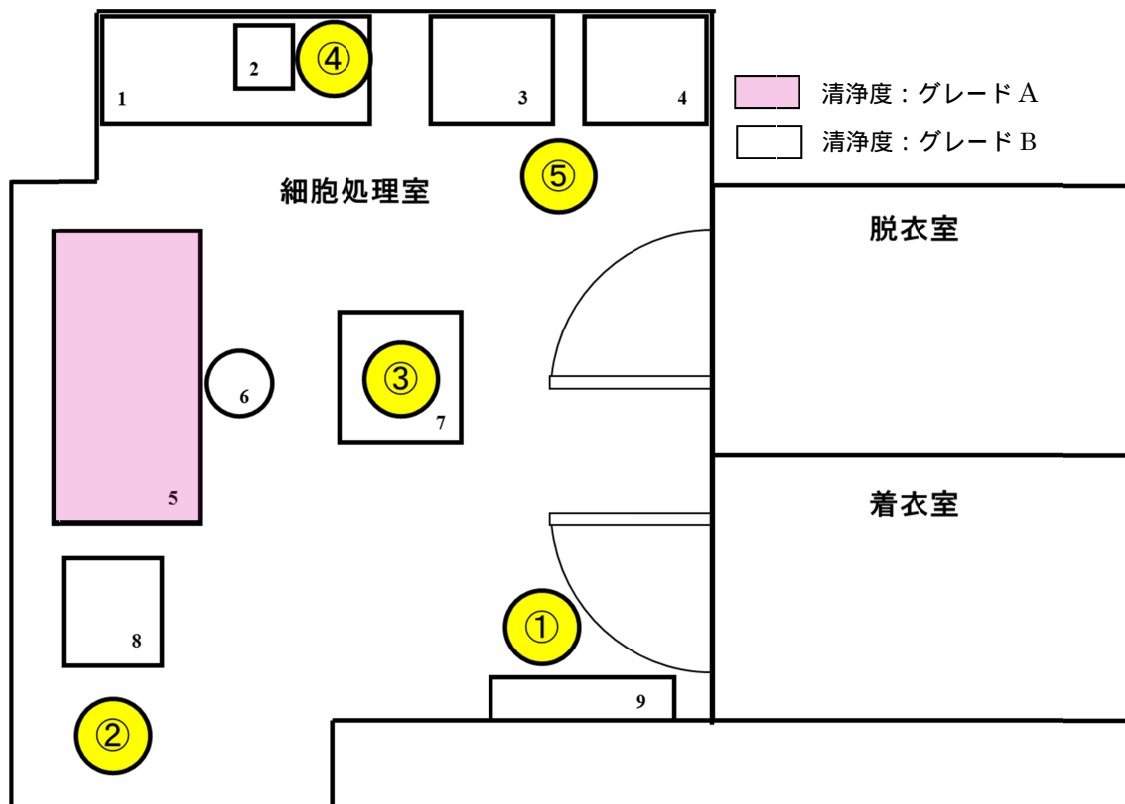
CPC401は、図2のように機器や給排気口が設置されている。これらの機器や給排気口を考慮し、浮遊微粒子測定ポイントを設定した（図2中黄色円）。これらのポイントは以下の理由で細胞処理室の清浄

度を反映すると考え、設定した。

- (1) 排気口及び入室位置である
- (2) 実作業での立ち入りが少なく、気流の吹き溜まりが生じると予想される区域である
- (3) 給気口の直下であり、作業スペース付近である
- (4) 現在 CPC401 細胞処理室の浮遊微粒子をモニタリングしているポイントである
- (5) CO₂ インキュベータ、パスボックスが設置されており、搬入等で気流が乱れるポイントである

各測定ポイントでは3回浮遊微粒子数を測定し、平均値での比較を行うこととする。また、浮遊微粒子は校正済みのマニュアル式パーティクルカウンターを用いて測定する。測定する粒子径は第十六改正日本薬局方 参考情報 G4「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」空気の清浄度許容基準に従って、0.5 μm 以上の浮遊微粒子及び5.0 μm 以上の浮遊微粒子とする。

パーティクルカウンターは1分間の空気を吸引して測定し、吸引速度は2.8 L / min で実施する。空気量としては実質2.8 Lの吸引であるため、1 m³（1,000 L）に換算した値（累積値）を浮遊微粒子数として採用する。



1: 作業台、2: 顕微鏡、3: CO₂ インキュベータ (2台上下連結)、4: パスボックス、5: 安全キャビネット、6: 作業椅子、7: 給気口、8: 遠心分離機、9: 排気口

図 2 CPC401 浮遊微粒子測定ポイント

【実施環境】

測定は製造作業中の CPC401 において実施した。CPC401 細胞処理室内には安全キャビネットでの作業者 1 名、作業補佐 2 名、及びパーティクルカウンター操作者 1 名の計 4 名が入室している環境下で検証を行った。細胞処理室内は作業時の環境を維持するために同時入室を 4 名までと規定しており、ワーストケース下での検証とした。

また、浮遊微粒子数の測定は、最終入室者が入室してから 5 分以上経過し、室内の浮遊微粒子が安定した後に実施した。

【結果】

表 3 に各ポイントでの浮遊微粒子数を示す。

表 3 各測定ポイントにおける浮遊微粒子数 (個 / m³)

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	1413.4	3886.9	706.7	2002.3
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	4593.6	3180.2	2120.1	3298.0
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	3180.2	2120.1	3180.2	2826.8
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	7067.1	3886.9	3180.2	4711.4
5.0 μm 以上	353.4	0.0	353.4	235.6

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	1060.1	706.7	0.0	588.9
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

平均浮遊微粒子数は > > > > は 5.0 μm 以上の浮遊微粒子は測定されな
 の順に高い値を示した。また、 以外で かった。

【考察】

今回、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等から測定ポイントを決め浮遊微粒子測定を行ったところ、全ての結果において、作業時のグレード B の基準範囲内であった。

のポイントは、0.5 μm 以上の平均浮遊微粒子数が最も多く、5.0 μm 以上の浮遊微粒子がここだけ検出された。これは、

の付近に CO₂ インキュベータの温度調節用のファン等が設置されていること、他の場所と比較して気流の乱れが大きいことが原因と考えられる。加えて、このポイントは作業台上であり、動線上作業者によって汚染が発生しやすい場所でもあるため、最も測定が必須な場所であることが確認できた。

また、のポイントは部屋の構造上気流が停滞するとの当初の予想通り、2 番目に高い浮遊微粒子数を示しており、機器の配置等で気流が停滞するポイントでは浮遊微粒子が高いことが確認できた。

排気口に最も近い や、給気口付近のでは、平均 2,000 ~ 3,000 (個 / m³) の浮遊微粒子が測定された。この値もグレード B の作業時の基準範囲内であり、清浄度が一定に維持されていると考えられた。

今回の結果にて、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実作業内容等に基づいて測定ポイントを設定することにより、製造作業中の浮遊微粒子測定を効果的に評価できるポイントを選定できることが

確認できた。また、各測定ポイントにおける測定値の差異とともに、どの測定ポイントがワーストケースを反映しているかについての情報も得ることができた。

今後クリーンルームの清浄度を評価する際には、今回の結果を基に下記の点を考慮したりスクアセスメントを行い、測定箇所を設定することが必要であると考えた。

- 部屋の構造上埃が溜まり易い場所
- 設置機器の構造(浮遊微粒子数に影響があるファンの有無など)
- 機器の位置
- 給排気口の位置
- 気流の流れ など

各清浄度区域に応じた部屋の環境の維持には、蓄積されたデータを基に科学的根拠からリスクアセスメントを行い、より効果的で実作業に応じた適切な測定ポイントを設定することが重要と思われる。具体的には、操作室の特定の部位で浮遊塵埃の停留が最小になるような操作室の構造と機器の配置、作業台である安全キャビネットの配置を給排気口の位置を考慮して設計し、各々の最大値を取ると考えられる地点で浮遊微粒子を測定し、測定される浮遊微粒子が各々の地点で引き下げられる等部屋の配置デザインを再考する。また実務的な観点から作業部位での測定浮遊微粒子を action level の基準値にし、必ずしも操作室の隅などのワーストケースを基準にしないという方策も一考すべきである。

以上

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

担当責任者：鹿村 真之

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

CPC の清浄度を保つためには、交叉汚染リスクを引き上げる要因の1つと考えられる使用機器（安全キャビネット、遠心機、CO₂ インキュベータ等）の滅菌及び環境モニタリングを行うことが重要である。

今回、滅菌方法とモニタリング方法について、模擬操作の実施を通して検討を行い、環境モニタリングにて評価した。

その結果、CPC のような解放系の室内での交叉汚染防止に、安全キャビネット、遠心機及び CO₂ インキュベータの現在実施している清掃・消毒作業において、施設の清浄度に応じた日本薬局方の環境微生物の許容基準に適合しており、許容基準値以上の菌は認められず、交叉汚染リスクを低減することができていると考えられた。

【目的】

再生医療等製品を製造する CPC や品質管理試験を実施する部屋では、製品の特性に応じ、第十六改正日本薬局方及び ISO14644-1 等で規定された清浄度が保たなければならない。そして、清浄度を保つためには、交叉汚染リスクを引き上げる要因の1つと考えられる使用機器(安全キャビネット、遠心機、CO₂ インキュベータ等)の滅菌及び環境モニタリングを行うことが重要であると考え、今回、滅菌方法とモニタリング方法について、模擬操作の実施を通して検討を行った。また、CO₂ インキュベータ内の汚染に最も関連する要因としてインキュベータ内の加湿用を使用する水の汚染防止方法についても合わせて検討を行った。

【内容】

1. 実施場所
先端医療センター 品質管理試験室
及び 細胞処理室
2. 安全キャビネット
 - (1) 日常清掃・消毒
作業後作業員による文書化された手順に従い下記の如く日常清掃・消毒を行っている。今回(栄養成分の違う)種々の培地(DMEM等)を用いて模擬操作を実施し、実施後の環境衛生をモニタリングした。
 - 1) 消毒用エタノール(70%)を含ませた滅菌済不織布で内部全体を一方方向に清拭する。(汚れがひどい場合は2回行う)

- 2) 消毒用エタノールを含ませた不織布でガラスの外表面及び取手を一方方向に清拭し、スイッチ部分を拭く。
- 3) 使用済みの不織布は感染性廃棄物として処理する。

(2) 定期清掃・消毒

清掃・消毒の専門業者にて、安全キャビネットの清掃・消毒作業を年に 1 回実施する。消毒剤は、次亜塩素酸ナトリウム 6 % を 0.1 % に希釈して使用し、その後 75%エタノールで清拭・残留薬剤除去を実施している。

(3) 環境モニタリング方法

定期清掃・消毒時は清掃・消毒の専門業者が、作業前後に環境モニタリングを実施している。専門業者の環境モニタリングは第十六改正日本薬局方 参考情報 G4「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」に従って培地を選定後（一般細菌：SCD 寒天培地、真菌：CP 加ポテトデキストロース寒天培地）、各微生物検査（浮遊菌、表面付着菌、落下菌）を実施している。

また、特に無菌試験は無菌条件下での作業が求められるため、無菌試験実施時は品質管理試験室作業員自らが、作業前後に作業区域の環境モニタリングを実施している。

環境モニタリングは、第十六改正日本薬局方 参考情報 G4「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」に従って実施しており、浮遊微粒子は作業前後 30 分までを確認している。また、各微生物検査（浮遊菌、表面付着菌、落下菌）では SCD 培地を使用している。

(4) 環境モニタリング結果

清掃・消毒の専門業者による施設の清掃・消毒作業（定期清掃・消毒）前後のモニタリングでは、施設の清浄度に応じた日本薬局方の環境微生物の許容基準に適合しており、許容基準値以上の菌は認められなかった。

また、無菌試験実施時に作業員が実施している環境モニタリングにおいても同様に、環境微生物の許容基準に適合しており、月々の清掃・消毒作業によって清浄度が保たれていることが確認できた。

(5) 交叉汚染防止

安全キャビネットでの交叉汚染を防止するために、試験目的に応じて安全キャビネットの使用を制限しており、特に無菌条件が求められる無菌試験で実施する安全キャビネットは無菌試験の実施以外では使用しないように定めている。その他、細胞を培養する際に使用する安全キャビネットや培地性能試験等の陽性菌株を使用する安全キャビネットもそれぞれ異なる安全キャビネットを使用している。上記の安全キャビネットは品質試験室としても区分けされた部屋に設置しており、物理的な隔離処置を実施している。

3. 遠心機

(1) 日常清掃・消毒

作業後作業員による文書化された手順に従い下記の如く日常清掃・消毒を行っている。

- 1) 作業後遠心機内の水滴を不織布で拭き取る。

- 2) 消毒用エタノール(70%)を含ませた不織布で内部及び外部を清拭する。(汚れがひどい場合は2回行う)
- 3) 内部が乾燥するように蓋を開けておく。
- 4) 使用済みの不織布は感染性廃棄物として処理する。

(2) 交叉汚染防止

遠心を行うチューブや遠心管等の蓋がしっかりと閉まっているかを確認し、遠心作業を行う。また、同日に試験が重なり、異なる細胞を使用する場合は作業を行う時間を分け、交叉汚染防止に努めている。

4. CO₂ インキュベータ

(1) 作業員による日常及び定期清掃・消毒

作業後作業員による文書化された手順に従い下記の如く日常清掃・消毒を行っている。今回(栄養成分の違う)種々の培地(DMEM等)を用いて模擬操作を実施し、インキュベータ内で培養した。作業としては、

- 1) CO₂ インキュベータ開閉時に内部を確認し、加湿用バット以外の場所に水滴等を確認した場合は水滴を不織布で拭き取り、その後消毒用エタノール(70%)を含ませた不織布で外部を清拭する。
- 2) 半年ごとにCO₂ インキュベータ内棚、ネジを含め取り外しが可能なものは全て取り外す。取り外した内装は消毒用エタノール(70%)で清拭後、局法収載滅菌処理方法

である乾熱滅菌法にて滅菌する。

内装を取り外した後のCO₂ インキュベータは内部を確認し、水滴等を不織布で拭き取った後に滅菌蒸留水を含ませた不織布にて拭き上げる。拭き上げる際にはCO₂ インキュベータ内部のみではなく、内扉及び外扉等についても実施する。蒸留水で拭き上げた後、消毒用エタノール(70%)を含ませた不織布にて清拭する。

- 3) CO₂ インキュベータ下部に設置されているCO₂ インキュベータ用加湿バットの加湿用水は滅菌蒸留水を使用しており、1か月ごとに交換している。交換の際にはバット内の加湿用水を廃棄し、残っているバットの水分を拭き取った後、滅菌蒸留水で浸した不織布で拭き、消毒用エタノール(70%)を含ませた不織布にて清拭する。
- 4) 使用しているCO₂ インキュベータはドアの開閉時に一定時間、加湿用水に殺菌灯が照射される形式のものを使用している。殺菌灯の照射は加湿用水のみに照射され、培養中の細胞への影響はない。
- 5) 使用済みの不織布は感染性廃棄物として処理する。

(2) 定期清掃・消毒

清掃・消毒の専門業者によるCO₂ インキュベータの清掃・消毒作業を年に1回に実施する。清掃・消毒は内部のみだけでなく、外装及び内装についても実施している。消毒剤として、6%次亜塩素酸ナトリウム液を0.1%に希釈して

使用し、その後 75%エタノールで清拭・残留薬剤除去を実施している。

(3) 環境モニタリング方法

定期清掃・消毒時に専門業者が、日常清掃・消毒作業は品質管理試験室の作業員自らが、作業前後に施設の環境モニタリングを実施している。

環境モニタリングは、第十六改正日本薬局方 参考情報 G4「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」に従って培地を選定後(一般細菌:SCD 寒天培地、真菌:CP 加ポテトデキストロース寒天培地)、各微生物検査(浮遊菌、表面付着菌、落下菌)を実施している。

(4) 環境モニタリング結果

年に 1 回の清掃・消毒の専門業者による CO₂ インキュベータの清掃・消毒作業、及び 2 ヶ月に 1 回の施設の清掃・消毒作業前後の環境モニタリングにて、施設の清浄度に応じた日本薬局方の環境微生物の許容基準に適合しており、許容基準値以上の菌は認められなかった。また、加湿用水にかび等も発生しておらず、培養細胞のコンタミネーションも認められていなかった。

(5) 交叉汚染防止

CO₂ インキュベータでの交叉汚染を防止するために、CO₂ インキュベータを数台設置し、培養目的に応じて使用する CO₂ インキュベータを区別しており、物理的な隔離処置を施している。

【考察】

CPC のような解放系の室内での交叉汚染防止に、安全キャビネット、遠心機及び CO₂ インキュベータの清掃・消毒作業の

適格性を検討したところ、現在実施している方法において、環境微生物の許容基準値に不適合な菌の増殖は認められず、交叉汚染リスクを低減することができていると考えられた。

今後より清浄度の維持が可能で、効果的な交叉汚染防止を可能とするため、以下の方法を提言する。

(1) 安全キャビネット

- 1) 作業終了時の消毒作業に加え、年に 1 回、定期清掃は、次亜塩素酸ナトリウム 6% を 0.1% に希釈して消毒作業を行い、70%エタノールで清拭・残留薬剤除去を行うことにより、作業領域の清浄度の維持が可能である。
- 2) 試験実施時(平均週 1 回)に 1 回の施設の環境モニタリングを実施することにより、汚染の早期発見、対応が可能である。
- 3) 安全キャビネット内の清浄度の維持に、安全キャビネット内の表面付着菌のモニタリングを行うが、コンタクトプレート法では培地成分が付着する可能性がある。安全キャビネット内の表面付着菌のモニタリングは、表面付着菌の有無をさらに調べるため清拭できない部位を中心にスワブ法で実施することが望ましい。

(2) 遠心機

- 1) ローター等の取り外し可能な部品は、滅菌処理が可能な材質のものを選択する。

- 2) 遠心機の消毒手順に係る効果及び頻度を、環境モニタリングプログラムを通して確立する。
- 3) 環境モニタリングによる測定ポイント及び測定箇所は、リスクアセスメントに基づいて作成する。
- 4) 遠心機内部は入り組んでいるため、表面付着菌のモニタリング方法はスワブ法を採用する。

(3) CO₂ インキュベータ

作業員及び清掃・消毒の専門業者による日常清掃・消毒作業が適切に行われていたが、今後は下記の事項を検討実施することにより、インキュベータ内の清浄度の維持が可能であり、汚染の早期発見、対応が可能となる。

- 1) 清掃・消毒の専門業者による CO₂ インキュベータの清掃・消毒作業を年に 1 回に実施する。使用薬剤は次亜塩素酸ナトリウム 6% を 0.1% に希釈して使用し、75% エタノールで清拭・残留薬剤を除去する。
- 2) 半年ごとに CO₂ インキュベータ内棚、ネジを含め取り外しが可能なものは全て外し、局法収載滅菌処理方法である乾熱滅菌法にて滅菌する。その際、内部及び外装についても清掃・消毒作業を実施する。
- 3) 環境モニタリングによる測定ポイント及び測定箇所は、リスクアセスメントに基づいて作成し、消毒・滅菌手順に係る効果及び頻度を確立する。

- 4) 加湿用水には滅菌蒸留水を使用し、定期的に交換及び殺菌灯の照射などの滅菌処理を行うことにより、インキュベータ内の汚染リスクを低減する。
- 5) 表面付着菌のモニタリング方法は清掃・消毒専門業者と相談しながらスワブ法も検討する。

安全キャビネット、CO₂ インキュベータ、遠心機などの消毒・滅菌は、交叉汚染を防止する為にも、菌の検出がないということが前提であり、必須である。現在我々が行っている消毒方法で問題は生じていないが、もし菌が検出された場合は、菌を同定し専門業者による消毒・滅菌とその後のモニタリングを実施し、無菌を確認したのち、作業を再開する。その後も同様の菌などが検出した場合は、対策を講じるが、リスクの削減に要する費用(消毒作業の繰り返し)に比べて削減効果が少ない場合によっては機器の破棄を含めて検討する。これらの方策はあらかじめ規定した清掃手順書に従って実施する。

以上

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

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

先端医療振興財団における再生医療等製品の製造施設では、滅菌として autoclave (オートクレーブ) 滅菌と乾熱滅菌を行っている。生物等汚染リスク低減のためには、オートクレーブ及び乾熱滅菌を用いた滅菌法が有効であるが、滅菌の実作業を行った結果を下記に提言する。

1. オートクレーブ滅菌は、簡易滅菌パウチ、もしくは滅菌袋で包装することによって被滅菌物の滅菌を行うべきである。また、廃液ボトルは蓋を開けた状態で簡易滅菌パウチにより包装し滅菌を行うことが適切と考えられる。
2. 乾熱滅菌は、庫内の位置や容器の形態にかかわらず滅菌され、想定されている滅菌条件において滅菌が完全であった。

以上より、乾熱滅菌の信頼性は高いが、オートクレーブ滅菌は微細な条件の違いによって、滅菌が不完全であることが確認された。オートクレーブ滅菌においては、積載パターンを含めて、滅菌条件の詳細を常に意識する必要がある。また、機器バリデーション実施等、機器管理も重要である。

【目的】

生物等汚染リスク低減のためには、オートクレーブ滅菌及び乾熱滅菌を用いた滅菌法が有効であるが、実際どの程度滅菌出来ているのか、滅菌バリデーションを行う必要がある。Biological indicator (バイオロジカルインジケター) 等を用いた、滅菌の実作業を行い、結果を提言にまとめる。

【内容】

先端医療振興財団が実施中の医師主導治験における治験製品製造施設では、滅菌としてオートクレーブ滅菌と乾熱滅菌を

行っている。再生医療製品の製造工程に使用する資材は、一般的には消耗品であるため、施設における滅菌の重要性は高くない。しかし、すべての資材を消耗品にすることが可能とは限らないため、滅菌及び滅菌バリデーションは重要である。エンドトキシンを不活化できることから、可能な限り乾熱滅菌することが望ましいが、材質によっては不可能な物も多い。そのため、オートクレーブ滅菌と乾熱滅菌を使い分ける必要がある。以下に、当財団が実施した、それぞれの滅菌バリデーションについて簡単にまとめた。

1. オートクレーブ滅菌のバリデーション

(1) 目的

121、20分の条件でオートクレーブを作動させた場合に、被滅菌物が適正に滅菌されるための、被滅菌物の包装方法とチャンバー内の場所等の条件を検証すること。

(2) 機器

高圧蒸気(オートクレーブ)滅菌器 平山製作所 HV-50

(3) 実施方法

以下の条件における、滅菌の効果を確認する。

条件：

1) 被滅菌物の包装方法

- ・(蓋のある容器の場合は)蓋を閉じる、または緩めて閉じ、容器全体は包装しない。
- ・滅菌用の袋(簡易滅菌パウチ等)で包装する。
- ・アルミホイルで包装する。

2) オートクレーブチャンバー位置

- ・上
- ・下

バイオロジカルインジケータを被滅菌物内に設置し、121、20分の条件で滅菌を行う。滅菌後、バイオロジカルインジケータを57.5のインキュベータで24時間培養する。また、陽性コントロールとして、未滅菌のバイオロジカルインジケータを同じインキュベータで培養する。

使用したバイオロジカルインジケータ：

ACE test / 福沢商事 / H3723 / Lot:130503 / Exp.2014.11.03

(4) 評価項目および基準

- 1) バイオロジカルインジケータに含まれている培地の色調変化により、各条件の滅菌効果を確認する。滅菌が完全であれば、培地の色調は紫から変化しない。滅菌が不完全であれば、指標菌が繁殖し、培地が酸性になり紫から黄色へ変化する。
- 2) 陽性コントロールの培地の色調が紫から黄色に変化することを確認する。

(5) 結果および評価

1) 1回目

1回目は から までの条件を検討した。各条件におけるバイオロジ

カルインジケータの色調を表 1 に示す(紫：滅菌適合、黄：滅菌不適合)。

表 1 オートクレーブ滅菌下の各条件と結果 (1回目)

条件 No.	被滅菌物(対象物)の種類	被滅菌物の包装方法	チャンパー内設置場所	結果
	ステン角型ポット	蓋を閉める	上	黄
		簡易滅菌パウチ	下	紫
		簡易滅菌パウチ	上	紫
	廃液ボトル	緩めた状態で蓋をする	上	黄
	採血管立て	簡易滅菌パウチ	上	紫
	陽性コントロールのため滅菌なし			黄

の結果より、使用したバイオインジケータが有効であることが示され、 、 の結果よりチャンパー

上下どちらに設置しても完全に滅菌されていることが示された。図 1 に実施時の写真を示した。

①ステン角型ポット内	②オートクレーブ下段	③オートクレーブ上段	④廃液ボトル内	⑤簡易滅菌パウチ内 (採血管立て入り)
				
滅菌 -	+	+	-	+

図 1 オートクレーブ滅菌後のインジケータ写真

以上の結果、ステン角型ポット内と廃液ボトル内は滅菌が不完全であ

ったため、以下の から までの条件で 2 回目の検討を行った。

2) 2回目

表2 オートクレーブ滅菌下の各条件と結果(2回目)

条件 No.	被滅菌物(対象物)の種類	被滅菌物の包装方法	チャンパー内設置場所	結果
	エアサンプラー蓋	アルミホイルで覆う	上	紫
	エアサンプラー蓋	アルミホイルで覆い ステン角型ポットに 入れ蓋を閉める	上	黄
	ステン角型ポット	蓋を閉める	上	黄
	廃液ボトル	蓋は閉めずアルミホ イルで口を覆う	上	黄
	廃液ボトル	蓋を開けた状態で簡 易滅菌パウチへ入れ る	上	紫
	メガネ	滅菌袋	上	紫
	陽性コントロールのため滅菌なし			黄

2回目の検討より、ステン型ポット内に入れ蓋を閉めた状態で滅菌を行ったものと廃液ボトルの蓋を閉じた状態で滅菌を行ったものは、1回目の検討同様、滅菌が不完全であることが示された。

(6) 結論

蓋を閉めた状態のステン角型ポット内や、アルミホイル等で口を塞いだ廃液ボトル内は滅菌が不完全であった。すなわち、ステン角型ポット内に被滅菌物を入れ滅菌を行うことは、滅菌条件として適切でないことが結論された。したがって、簡易滅菌パウチ、もしくは滅菌袋で包装することによって被滅菌物の滅菌を行うべきである。また、廃液ボトルは蓋を開けた状態で簡易滅菌パウチにより包装し滅菌を行うことが適切と考えられる。

2. 乾熱滅菌のバリデーション

(1) 目的

250℃、30分の条件で乾熱滅菌器を稼働させた場合、包装方法、庫内の位置に関わらず、被滅菌物が滅菌されているかどうかを検証する。

(2) 機器

乾熱滅菌器 東京理化器械 NDS-420

(3) 実施方法

以下の条件における、滅菌の効果を確認する。

条件：

- 1) 乾熱滅菌器、庫内の位置
 - ・上段 (左奥、右奥、左手前、右手前)
 - ・下段 (左奥、右奥、左手前、右手前)
- 2) 被滅菌物の包装方法
 - ・(蓋のある容器の場合は)蓋をし、容器全体を包装しない。
 - ・ガラス器具の口はアルミホイルで覆う。

表3 乾熱滅菌下の各条件と結果

条件 No.	被滅菌物(対象物)の種類	被滅菌物の包装方法	庫内設置場所	結果
	(バイオロジカルインジケータのみ)	アルミホイルで覆う	上段 左奥	-
	同上	同上	上段 右奥	-
	同上	同上	上段 左手前	-
	同上	同上	上段 右手前	-
	同上	同上	下段 左奥	-
	同上	同上	下段 右奥	-
	同上	同上	下段 左手前	-
	同上	同上	下段 右手前	-
	ステン型ポット	蓋を閉める	下段	-
	ピーカー	口をアルミホイルで覆う	上段	-
	メスシリンダー	同上	上段	-
	陽性コントロールのため滅菌なし			+

バイオロジカルインジケータのアンブルを被滅菌物内に設置し、250、30分の条件で滅菌を行う。尚、庫内の位置による滅菌効果を確認する目的で、バイオロジカルインジケータのアンブルを準備し、滅菌の際はバイオロジカルインジケータのアンブルをアルミホイルで覆った状態にする。

滅菌後、バイオロジカルインジケータのアンブルを割り、芽胞菌の付いたガラス線維ろ紙を取り出し、寒天培地(ソイビーン・カゼイン・ダイジェストブロス培地)に接種し、インキュベータ35.0設定で7日間培養を行う。また、陽性コントロールとして、未滅菌のバイオロジカルインジケータから取り出した芽胞菌の付いたガラス線維ろ紙を、同様にインキュベータで培養する。

使用したバイオロジカルインジケータ：

ACE test / 福沢商事 / H6302 / Lot:130207 / Exp.2014.08.07

(4) 評価項目および基準

1) ガラス線維ろ紙の周辺に芽胞菌由来コロニーが検出されなければ、滅菌は完全に行われているとみならず。滅菌が不完全であればコロニーは検出される。

2) 陽性コントロールを接種した培地からコロニーが検出される。

(5) 結果および評価

培地における菌増殖の有無(+、-)を表3に示した。

(+ : 菌増殖有 滅菌不適合、- : 菌増殖無 滅菌適合)

の結果より使用したバイオロジカルインジケータが有効であることが示され、から の結果より庫内上下段、場所に関わらず滅菌されていることが示された。またステン角型ポット内、ビ

ーカー内、メスシリンダー内においても検討時の包装方法で滅菌されていることが示された。

(6) 結論

庫内上下段、場所に関わらず滅菌された。ステン角型ポット内は蓋を閉めた状態でも中は滅菌され、びーカー、メスシリンダーにおいても口をアルミホイルで覆っていても中は滅菌されていた。したがって、想定されている滅菌条件において滅菌が完全であることが結論され

た。

以上より、乾熱滅菌の信頼性は高いが、オートクレーブ滅菌は微細な条件の違いによって、滅菌が不完全であることが確認された。オートクレーブ滅菌においては、積載パターンを含めて、滅菌条件の詳細を常に意識する必要がある。また、機器バリデーション実施等、機器管理も重要である。

以上

7. 適切なガウニングの材料、手順、クリーニング方法提示

担当責任者：鹿村 真之

担当協力者：笹尾 真理

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

再生医療等製品を製造する細胞培養センター（CPC：Cell Processing Center）には、第十六改正日本薬局方に示されている「重要区域（グレード A）」、「重要区域に隣接する清浄区域（グレード B）」及び「他の清浄区域（グレード C, D）」にて製造するため、作業員の靴を含む専用の作業衣等の着用及びクリーニングにも特別な配慮が必要である。CPC 清浄度区域の環境を汚染しないため、作業員（及び CPC に立入る者すべて）は立ち居振る舞い、ガウニングに特別な配慮が必要となる。以下に、適切と思われるガウニングの材料、手順、クリーニング方法の一例を提示する。当財団では手順書によりガウニングの手順を定め、表面付着菌等による確認を実施している。

各清浄度を維持管理し最終製品への交叉汚染を防止するためには、職員により持ち込まれた細菌が、製造工程や最終製品を汚染することのないように、ガウニングは適切な教育プログラムによって運用されることが非常に重要である。そして、清浄区域への入室の承認を受けた職員のスキルの維持のためにも、毎年正しい方法でガウニングが行われているかを再評価することが大事である。

【目的】

再生医療等製品を製造する CPC には、第十六改正日本薬局方に示されている「重要区域（グレード A）」、「重要区域に隣接する清浄区域（グレード B）」及び「他の清浄区域（グレード C, D）」にて製造するため、作業員の靴を含む専用の作業衣等の着用及びクリーニングにも特別な配慮が必要である。当財団では手順書にてガウニングの手順を定め、表面付着菌等による確認を実施している。

また、GCTP 省令の第十一条三十項には下記のような記載がある。

- イ 製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽、作業マスク及び作業手袋を着用させること
- ロ 製造作業に従事する職員が清浄度管理区域又は無菌操作等区域へ立入る際には、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせること

このように、CPC の環境を汚染しないため、作業員（及び CPC に立入る者すべて）は立ち居振る舞い、ガウニングに特別な配慮が必要となる。以下に、適切と思わ

れるガウニングの材料、手順、クリーニング方法の一例を提示する。

【内容】

1. ガウニング材料

専用の更衣等とその品質は作業区域のグレードに応じて決められるべきで、ガウン等はそれ自体が原因となって環境や製品を汚染してはならない。そのため作業性や防塵性能に優れたものを選定する必要がある。

ガウニング材料の選定には以下の事項に留意する。

- (1) 一般環境用シューズ：清潔さを保つため洗浄、クリーニングに耐えられる素材を選定する。
- (2) インナーウェア：クリーニングに耐えられるもの。体毛等の脱落を防止するため裾が絞られているもの、2重になっているもの等が望ましい。
- (3) ヘアネット：ヘアネットはすべての髪および耳を完全に覆うものとする。
- (4) 滅菌衣：できるだけ使い捨てが望ましい。リユースの場合、滅菌方法のバリデーションを必要とする。
- (5) 手袋：扱う予定の殺菌剤その他の化学薬品に耐性のあるものを選定すること。防塵性を考慮し、パウダーフリーのものとする。

2. ガウニング手順

当財団におけるガウニングは、全ての段階で、作業衣等に汚れや破れ等がないかを手順に従って確認している。

なお、これらの更衣手順はイラストや写真の掲示により、作業員他 CPC に入入り

する全ての者が正しい更衣を行えるよう配慮することが望ましい。

(1) 一般環境：更衣レベル 1

専用区域に入る前に、専用の靴に履きかえる。さらにロッカーで清潔なインナーウェア、ヘアネット等を着用する。必要であればあご髭カバーの使用も考慮すること。衣服の異物は接着性ローラーを使って除去する。

(2) グレード D：更衣レベル 2

グレード D に入る前に、滅菌衣、手袋、フェースマスクと清浄度管理区域専用靴を着用する。（オーバーシューズも可）

(3) グレード C、B：更衣レベル 3

(2)に加え、滅菌済みの手袋(2重手袋)、フード付き無塵衣(オーバーガウン)、滅菌あるいは消毒済みの靴に履きかえるか靴カバーとゴーグルを着用し、体表面の露出を極力抑えるものとする。フードの裾、上着の裾、ズボンの裾、袖はそれぞれ無塵衣、靴、手袋等に入れること。ゴーグルを使用しない場合でも飛沫を避けるためフェースマスクは必須とする。安全キャビネットで作業する場合はアームカバーを着用するものとする。

これらは原則として入退室の都度、交換する。

脱衣の前に、作業に用いた無塵衣等の微生物汚染に関する検査を行う。

(4) 脱衣

脱衣室で全ての使い捨ての着衣等を袋に入れ、まとめて感染性廃棄物として産廃業者にて処理する。脱衣の際にガウンの外側に付着した感染性物質

が脱衣室内、作業者を汚染しないよう配慮する。廃棄物は必要に応じ、施設から搬出する前にオートクレーブ等の滅菌処理を行う。滅菌して再利用するものがある場合はオートクレーブバッグから回収し、持ち出す。靴を交換し、使用後の靴は UV 付きのロッカーで殺菌する。

3. ガウニングの認定

作業員を含む CPC に入退室する全ての関係職員に対して、無菌操作区域に持ち込まれる汚染を最小限にとどめるために、適切な更衣手順等について教育訓練を実施することが重要である。具体的には微生物の基礎知識、無菌操作、搬出入、入退室、クリーニング等の基礎教育が必要である。また、指導者がついてガウニング手順の訓練を行なったのち、訓練の実効性について、浮遊微粒子測定及び微生物学的方法により確認することが望ましい。この確認の結果は職員本人に知らせることも必要である。

実際に我々の行っているガウニングの教育及び認定を下記に示す。

- (1) 衛生管理、微生物学等の必要な知識の取得
- (2) 資格のあるトレーナーの監督の下でグレード D へのアクセスの評価
- (3) グレード B へのアクセスの許可は、トレーナーの監督の下で数日間連続して着衣ののち、指、手首、腕、マスク、肩、首回り、胸の表面付着菌をサ

ンプリングして検出される菌が合計で規定された数以下である。

4. クリーニング

CPC 中の無菌操作等区域では原則としてガウン等は入室の都度交換しており、一般環境及びグレード D、C の管理区域で使用する作業衣は外部のクリーニング業者を利用している。クリーニング業者の外部委託に関しては産廃業者と同様に、訪問監査にてサービスの品質保証体制及び実施状況について確認し、適切に実施し得る能力を有し、それを恒常的に維持、向上できるマネジメントシステムが社内に構築された企業であるかの評価を行った上で業務を委託することとしている。

【結論及び考察】

再生医療等製品を製造する CPC は、薬局方という「重要区域(グレード A)」「重要区域に隣接する清浄区域(グレード B)」及び「他の清浄区域(グレード C, D)」を含み、その清浄度を維持管理し最終製品への交叉汚染を防止しなければならない。ガウニングは、職員により持ち込まれた細菌が、製造工程や最終製品を汚染することのないように、適切な教育プログラムによって運用されることが非常に重要である。そして、清浄区域への入室の承認を受けた職員のスキルの維持のためにも、毎年正しい方法でガウニングが行われているかを再評価することが大事である。

以上

8. 作業員の教育メニューの提示

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、特に細胞培養センター（CPC：Cell Processing Center）のような清浄度に応じた環境を維持した中での作業では、職員は規定された清浄度区域の環境を破らないような配慮のもと作業を行い、汚染を防止しなければならない。清浄度区域に応じた CPC への入退室から始まり、一つ一つの作業を SOP で取り決め、培養技術および分析技術を標準化し、職員の訓練を継続して行うことが大事である。

当財団では、教育訓練のシステムは、トップマネジメントの品質宣言、教育訓練責任者の指名、職員の作業内容・能力に応じた教育訓練の年間計画の策定と承認、個々の教育訓練及び各職員の教育が年間計画通りに進捗しているかを教育担当者が評価し、職員の知識や経験が向上するように努めている。

品質試験に関わる職員を今回例示として挙げた。品質試験特有の教育と実地訓練（無菌試験、エンドトキシン試験等）に関して教育担当者の監視下のもと実作業を行い、合格した者に資格を与えている。

【目的】

「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 26 年厚生労働省令第 93 号）」（以下「GCTP 省令（Good Cell/Tissue Practice）」という。）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を通し、より適切な教育プログラムについて提示する。

【内容】

再生医療等製品の製造および管理をす

るにあたり、実作業を行う職員に対し、適切な教育・訓練をトップマネジメントの監督のもと実行されなければならないということは、各種の GMP および ICH 等に明記されている。

GCTP 省令第 21 条(教育訓練)には、教育訓練の計画的な実施、衛生管理、微生物学、医学、獣医学等の教育訓練の実施、微生物等による汚染防止措置に関する教育訓練の実施、と実施に関する製造管理者への文書報告と、記録の保管を義務づけている。

1. 教育訓練に対する基本的考え方

当財団は教育訓練プログラムを構築するにあたり、下記の考え方を基本にしている。

- (1) 教育訓練に関する手順を製造所ごとに作成する。
- (2) 職員の健康管理に配慮する。
- (3) 職員の教育訓練を通して業務の経験を積み、失敗のない製造作業及び適切な品質試験を行う。
- (4) 職員は業務に関する基礎知識や周辺知識を得る。
- (5) 職員の製造工程や品質評価に影響のある健康状態又は不適切な服装、飲食物の持ち込みをしないように文書化して各人の理解の差を少なくする。
- (6) 適切な教育プログラムの実現によって、後に続く逸脱や回収などが事前に回避でき、製品の品質の向上に大きく貢献できる。
- (7) さらに職員各々が、適切な作業を適切な判断にて対処することが可能と

なる。

2. 再生医療等製品を製造する環境での教育訓練

CPC のような清浄度に応じた環境を維持した中での作業では、職員は規定された清浄度区域の環境を破らないような配慮のもと作業を行い、汚染を防止しなければならない。清浄度区域に応じた CPC への入退室から始まり、一つ一つの作業を SOP で取り決め、培養技術および分析技術を標準化し、職員の訓練を継続して行うことが大事である。

作業員に対して実施資格を与えることも一つの解決策である。資格要件の中には、培養技術だけでなく、適切な入退室及びガウニングができることも含まれ、職員が装着した作業着の表面付着菌検査等の結果を評価項目に加えることも推奨される。

教育訓練のシステムは、まずトップマネジメントが品質宣言を行うことから始まり、組織の教育訓練責任者を指名し、職員の作業内容、能力に応じた教育訓練の年間計画を立て QA の承認を受ける。個々の教育訓練及び各職員の教育が年間計画通りに進捗しているかを教育担当者が評価し、職員の知識や経験が向上するように努めなければならない。

3. 当財団で行っている教育訓練

当財団で行っている教育訓練を、品質試験に関わる職員を例にとって具体的に述べる。

- (1) 教育責任者による年間計画の作成と承認：QA の中で教育責任者を選任し、教育年間計画を立てる。全員

が対象となる教育（衛生管理、法規制、微生物・医学、文書管理、手順書の体系生物学など）と、製造、品質試験特有の教育を個々の能力に応じて作成し QA マネージャーの承認を受ける。

(2) 新人教育（講義）：(1)の教育計画を基に、初期教育として、清浄度区域、入退室手順、微生物汚染の防止などの衛生管理、品質体系及び文書体系など、作業を適正かつ円滑に実施するための基本事項について講義を行う。

(3) 品質試験特有の教育と実地訓練（無菌試験、エンドトキシン試験等）：

1) 基本的事項の講義後、実際に行う品質管理試験についての講義を行う。

2) 講義後に実作業の見学を行う。
実作業の見学は受講者が作業を理解するまで行い、教育担当者が合否の判断を行う。

(4) (3) の合格者は、教育担当者の監視下のもと実作業を行う。

1) 各試験には試験成立条件（陽性対照や陰性対照の反応の有無等）が設定されており、試験成立条件全ての成立及び実作業動作に問題がなければ合格とする。

(5) 教育訓練に合格した者は品質試験の実施資格が与えられ、以後、品質試験の実施及び記録書の確認者としての作業が可能となる。

(6) 教育責任者による教育訓練の進捗状況を行い、年末に達成度の評価と翌年の教育計画を立てる。

【結論及び考察】

再生医療等製品の製造および品質管理をするにあたり、当財団の教育訓練プログラム構築の考え方、CPC のような特殊な環境における作業での教育訓練、及び品質試験に関わる職員の教育訓練の実例を提示した。

GMP では、職員に教育、訓練、経験蓄積を行い、その記録を残し、教育訓練効果を評価し、個人のレベル認定をトップダウンにより実施することが教育訓練であると示している。今後も、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、効果的な教育訓練システムを機能的に運用することによって、職員のスキルが向上し、製品の安全と品質の維持向上に大きく寄与することが可能となると考えている。

以上

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

担当責任者：橋本 尚子

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

無菌性製品の品質を高め、効率的な工程管理を行うため、製品の品質に影響する要因のうち、作業側側の要因を抽出する目的で、CPC環境が作業者にどのような負荷があるかをアンケート調査した。(調査期間：2015/2/1 - 2/28、対象：細胞製造または品質試験に従事した7名、細胞処理室及びQC室での作業後に 職業性ストレス簡易調査票、及びCPC作業環境に特化した質問を加えたメンタルヘルス改善意識調査票によるアンケートを実施し、CPC作業環境における職業性ストレスについて解析した。)

結果及び考察

- (1) 全ての作業員が 何らかの職業性ストレス要因を有していたが 重篤なストレスにさらされている者は見られなかった。
- (2) ストレス要因としては 作業の量、質が最も頻度が高く、細胞製品製造の特殊性が示唆された。
- (3) CPC環境は、現在の状況で概ね良好であったが、空間の狭さ、バックアップ人員不足などが改善すべき項目として挙げられた。また室温についてもコストの面から今後改善策が必要と考えられた。
- (4) 調査期間中の作業スケジュールの問題から、調査対象人数が少なかったため、さらに多くの人数での調査が必要と考えられた。
- (5) 職場環境の向上に、リスクアセスメントを行い、潜在リスクを特定し提言していくことが重要である。

【目的】

2014年11月から施行された「医薬品医療機器等法」により、再生医療等製品においては、条件及び期限付承認の項目が追加された。また、「再生医療等安全確保法」により、医療機関から企業への、細胞製品の製造・加工の外部委託が可能となった。この新体制は世界中の再生医療に関わる

企業の注目を集め、日本における再生医療製品等の開発、製造は今後飛躍的に増加することが予想される。しかし、上記の法の施行によって 細胞製品開発製造における安全性保証に対する要求が低くなったわけではなく、逆にグローバル企業の参入により、PIC/S GMP等に対応する高い品質保証システムが求められている。今回

我々は、無菌性製品の品質を高め、効率的な工程管理を行うため、製品の品質に影響する要因のうち、作業側側の要因を抽出する目的で、CPC 環境が作業者にどのような負荷を与えているかについてアンケート調査を行った。

【方法】

先端医療振興財団 細胞療法開発センター内の CPC, QC 室において、調査期間（2015/02/1~2015/02/28）内に細胞の製造または品質検査に従事した技術者 7 名を対象とし、CPC (Cell processing room, QC room) 内での作業後に 職業性ス

トレス簡易調査票(添付資料 1;平成 14 ~ 16 年度厚労科研費補助金労働安全衛生総合研究報告書より引用)ならびに、CPC 作業環境に特化した質問を加えたメンタルヘルス改善意識調査票(添付資料 2 ; 産業医科大学高度研究、MIRROR を用いた職場改善の取り組みから引用、一部改変)の 2 種類のアンケートに答えてもらい、CPC 作業環境における職業性ストレスについて解析した。

なお、本研究は先端医療センター内倫理委員会にて承認を得ており、対象者に対し説明を行い文書によるインフォームド・コンセントを得ている。

【結果】

(1) CPC 環境 : (表 1)

	温度	湿度	面積	室 圧 (最 大)	ガウニング	アンケート 対象作業者
CPC area 1 (Processing Room)	22 ± 3	50% ± 15%	16~20 m ²	35 Pa	清潔上下 + ディ スポつなぎタイ プ (2 重)	製造 5 名 (女性)
CPC area 2 (Processing Room and QC room)	19 ± 3	50% ± 15%	16~20 m ²	35 Pa	清潔上下 + ディ スポエプロン + ディスポつなぎ (3 重)	QC 2 名 (男性)

当施設には 2 つの CPC エリアに 6 区画 (各々 Cell processing room, QC room 等含む) と 1 つの独立した QC エリアが現在稼働中であるが、今回の対象となった作業者は表 1 で示される区画のどちらかで作業を行っていた。いずれの区画も作業部屋の広さはほぼ 16~20 m²、室圧差も最大 35 Pa、最低は 0 Pa であった。室温

はガウニングの違いもあり 22 と 19 の 2 種類であった。

(2) 作業状況

表 2 に示すように CPC 内での作業時間は平均 1 日 4 時間、週あたり平均 15 時間程度に調整されていた。

(表2) CPC 内での作業時間

作業時間 最大/日	作業時間 平均/日	作業時間 最大/週	作業時間 平均/週
7hr ± 2hr	4hr ± 1 hr	26hr ± 4 hr	15hr ± 5 hr

(3) 従事者の年齢及び経験

従事者は、20代5人、30代2人で、経験は半年～4年と比較的若くCPC内作業の経験も4年以内であった。

(4) 職業的ストレス状況及びCPC環境改善要望(表3)

1) 職業的ストレス簡易調査表より、陽性ストレス因子を抽出し、作業者が感じているストレスの強さで点数化した(*)。また、「ストレスによる心身の反応」の内容、ストレスとなった要因について作業者ごとに抽出した。また、メンタルヘルス改善意識調査票からは、CPC環境内での作業に関連する改善希望項目を抽出した。

その結果、全員何らかのストレスを有していたが、6人中1人のみが中等度のストレス状態で、その他の5人は強いストレスのかかっている状況ではなかった。また、6人中5人で「仕事の量あるいは質」がストレスの要因の一つであることが挙げられた。さらに、のアンケートでは環境要因はストレスの要因としては抽出されなかったにも関わらず、個別で改善要求を調査するのアンケートでは、CPC環境について改善希望が見られた。

【考察】

今回期間内に行われた作業が限定されていたため、調査対象が7名で、そのうち評価可能であったものが6名と少なく、統計学的解析には至らなかったが、職業的ストレス状況については、全員が何らかのストレス要因を有しストレスによる心身症状を示していた。(表3)このうち5名については比較的軽度なストレス状態であったが1名(CP-3)は中等度以上の心身症状を示していた。ストレス要因としては仕事内容(量、質)に関するものが5/6に、対人関係、仕事のコントロール、上司のサポートがそれぞれ1/3にみられた。再生医療等製品製造、品質管理の作業は低分子化合物の製造とは違い、原材料が生物であることから、そもそもが潜在的感染のリスクを持っていること、性質が不均一であること、些細な逸脱、規格外が患者さんのリスクに直結することなどから作業工程が複雑であったり、取り扱いに細心の注意を要求されたりするケースがしばしばあり、作業者にとっては作業の量や質が大きな負担になることがこのアンケートの結果からも推察された。またのアンケートでは、急な体調不良等が発生しても代替りの作業者がいないことについてストレスを感じている作業者も見られ、医薬品、医療機器としての細胞及び関連製品の製造、

(表3) 職業的ストレス状況 及び CPC 環境改善要望

	陽性ストレス因子 点数*	ストレスによる心身の反応	ストレスとなった要因	CPC 環境、作業関連改善希望点
CP-1	4	抑うつ感	仕事の質、量、働きがい コントロールできやすさ	音
CP-2	3	なし	仕事の質、対人環境	なし
CP-3	12	身体愁訴、抑うつ感、不安感、イライラ感	仕事の量、対人環境、満足度	空間の広さ、室圧、匂い、不規則な勤務、開始時間
CP-4	8	身体愁訴、抑うつ感	仕事の質、家族サポート	急な休みのバックアップ
QC-1	2	不安	上司のサポート	空間の広さ、急な休みのバックアップ、裁量性
QC-2	7	イライラ感	仕事の量、上司のサポート コントロールできやすさ 適正	空間の広さ、急な休みのバックアップ、裁量性

(*) ストレス因子として抽出されたもののうち、「やや高い / 多い」を 1 点、「高い / 多い」を 2 点とし(低いほうがストレス要因となる場合はこの逆)合計した。

品質保証作業はまだまだ新しい分野であり、十分な技量のある技術者が少ないことや、機械化が十分でないことが示唆された。

一方、作業環境については、この職業性ストレス簡易調査票ではいずれの作業者においてもストレス要因としては検出されなかった。この理由として、1 回の作業時間が比較的短く設定されており、また 1 週間当たりの作業も適切にコントロールされていること、表 1 に示す作業環境が比較的良好であることなどが推察されたが、CPC 作業環境に特化した質問項目を加えたメンタルヘルス改善意識調査票(改変版)による結果では、職業性ストレス簡

易調査票では作業環境がストレスの要因ではなかったにも関わらず 6 名中 4 名が空間、音、室圧、臭いなどについて改善が必要と答えていた。職業性ストレス簡易調査票では環境に関する質問は 1 文のみであるため、比較的重大でない環境要因を拾い出すことが出来ない可能性も考えられた。

CPC 作業環境は、通常多数の機器が据え付けられ、すれ違いすら制限されるような狭い空間内で 2 重 3 重のガウニングを行い、高い室圧差の中で作業を行うことを要求される。今回作業者の半分に空間が狭いと感じており、快適な作業空間を確保す

るためには、機器のコンパクト化、作業動線のシンプル化、交叉汚染を防ぎつつ部屋毎の機能の分業化集約化などが必要と考えられた。また、室温は今回の調査では、無塵衣+1重ガウニング+女性作業員の状況では21で、無塵衣+2重ガウニング+男性作業員の状況では19で、問題なく、適正であったと考えられたが、室温を2度下げるとはCPC運営コストに大きな影響を与えると予想され、製品の品質を保ちつつ、コストの削減を行うためには、状況に応じた作業場温度の設定、無塵衣、ガウン、手袋などの素材の改良等が必要と考えられた。

【結語】

1. CPC作業環境が作業員に与える影響を調べるため、先端医療振興財団 細胞療法開発センターで細胞製品製造、品質検査に従事する作業員を対象に職業性ストレス調査を行った。
2. 全ての作業員が何らかの職業性ストレス要因を有していたが、重篤なストレスにさらされている者は見られなかった。
3. ストレス要因としては作業の量、質が最も頻度が高く、細胞製品製造の特殊性が示唆された。
4. CPC環境は、現在の状況で概ね良好であったが、空間の狭さ、バックアップ人員不足などが改善すべき項目として挙げられた。また室温についてもコストの面から今後改善策が必要と考えられた。
5. 調査期間中の作業スケジュールの問題から、調査対象人数が少なかったため、さらに多くの人数での調査が必要と考えられた。
6. 職場環境の向上に、リスクアセスメントを行い、潜在リスクを特定し提言していくことが重要である。

添付資料 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				
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. 仕事を手につかない				
18. 悲しいと感じる				
19. めまいがする				
20. 体のふしづしが痛む				
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 .

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に工夫されている				
32. 作業内容は難しすぎないように工夫されている				
33. 作業時間が長すぎないように工夫されている				
34. 作業量は多すぎないように工夫されている				
35. 作業中の待ち時間が長すぎないように工夫されている				
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に配慮されている。				
39. 休憩時間中は確実に休める				
40. 仕事の区切りがつ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に配慮されている				

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。

--

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れ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
(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
(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
(一般)	、 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れ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、設計図書を手に入る。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られた、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】

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 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、上記の注意点を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 で保存し、24 時間以内に試験を実施しない場合は、- 60 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

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、治験時のように短時間で少数例の使用に限定される場合であれば、25kGy 以上の照射を保證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

学会等発表実績

なし

・ 研究成果の刊行物・別刷

なし