

## 細胞調製施設の構造設備に付随する 製造管理・品質管理要件について

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野  
同・医学部附属病院細胞治療センター



登録番号：JQA-QMA11047

登録事業者：  
東京医科歯科大学医学部附属病院  
細胞治療センター  
東京都文京区湯島1-5-45

森尾友宏

# 本日の話題

- 1) 構造設備要件及び付随する運用・管理要件の検討体制
- 2) 細胞調製の原則
  - 環境モニタリング
  - 交差汚染防止・チェンジオーバー
- 3) 管理体制・人員と文書
- 4) リスクアセスメントと運用の実際

# 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

## (構造設備の基準)

### 第四十二条

細胞培養加工施設の構造設備は、厚生労働省令で定める基準に適合したものでなければならない。

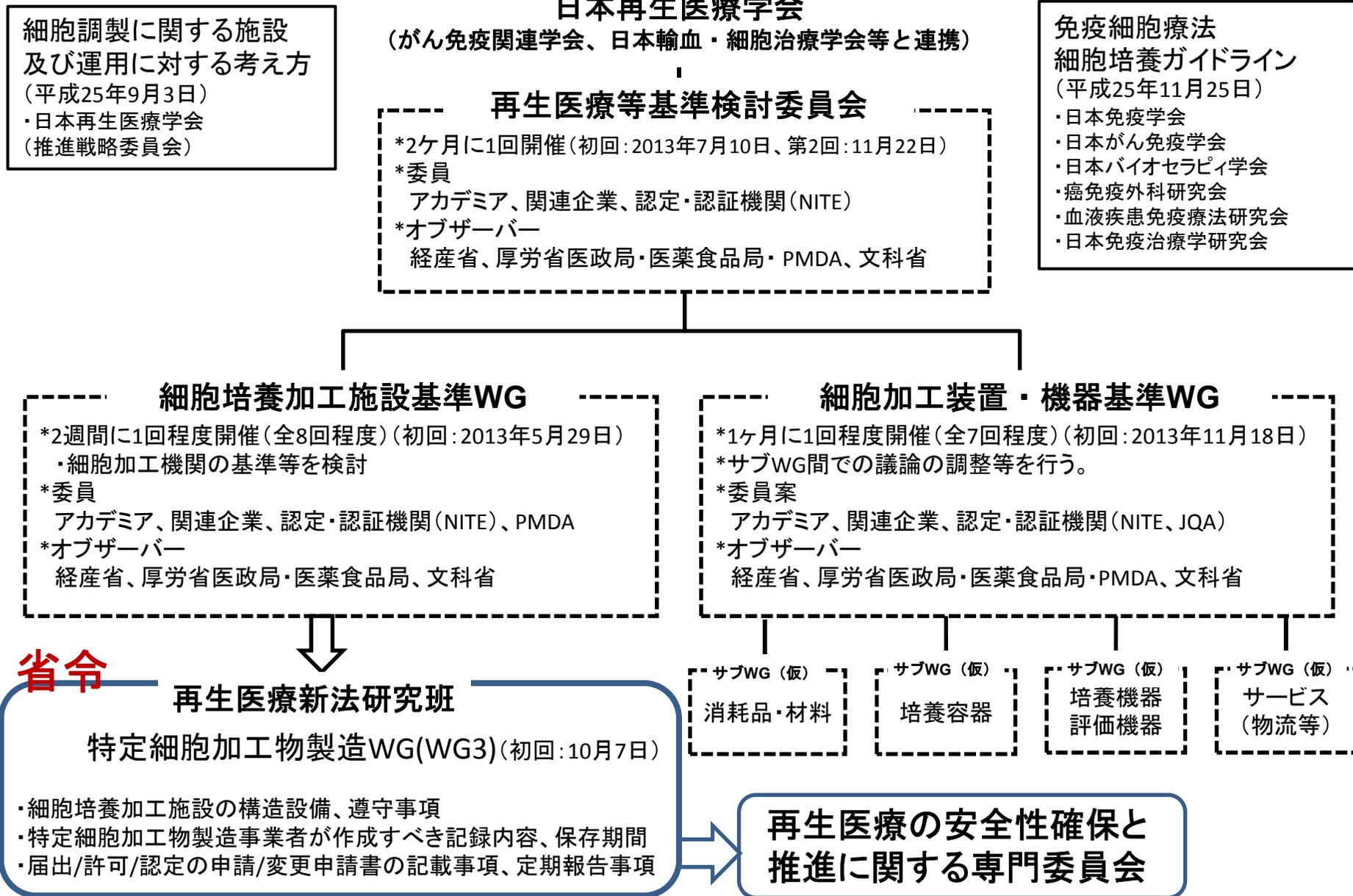


## (特定細胞加工物製造事業者の遵守事項)

### 第四十四条

厚生労働大臣は、厚生労働省令で、細胞培養加工施設における特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法、試験検査の実施方法、保管の方法並びに輸送の方法その他特定細胞加工物製造事業者がその業務に関し遵守すべき事項を定めることができる。

# 構造要件、管理要件についての議論の流れ



**PMDA細胞組織加工製品専門部会**

## 構造要件、管理要件についての議論の流れ 厚生労働省令・通知→運用に向けて(2014.04～)

平成26年度厚生労働科学研究（櫻井班）

GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

厚生労働省医政局研究開発振興課・再生医療研究推進室

医薬品医療機器等法との整合性検証

パブリックコメント  政令、省令の確定→通知

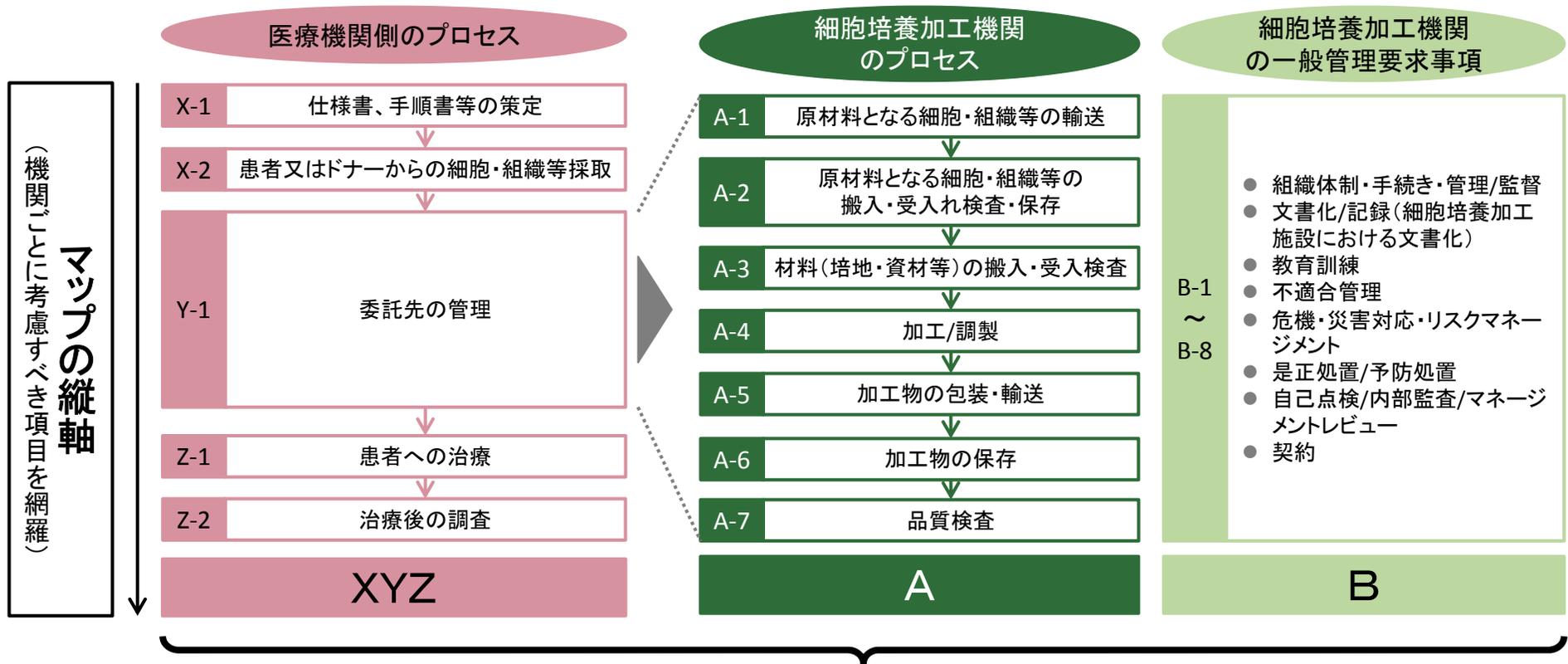
### どのような構造設備要件と管理要件で運用するか

#### PMDA科学委員会CPC専門部会

再生医療関連学会

- 細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方
- 免疫細胞療法細胞培養ガイドライン
- その他

# 細胞培養加工施設基準WG:細胞培養加工プロセスマップの構造



医療機関、細胞培養加工機関における各項目 (X-1、X-2、Y-1、Z-1、Z-2、A-1~A-7、B-1~B-8) について、議論の細かさによって「オレンジ枠」「青枠」に分け、それぞれに求められる内容・論点を整理

## 【オレンジ枠】

※既存の省令・指針及びcGTP、EMA Bioを参照し抽出した最大公約数的要件。項目によりさらに議論と絞り込みが必要

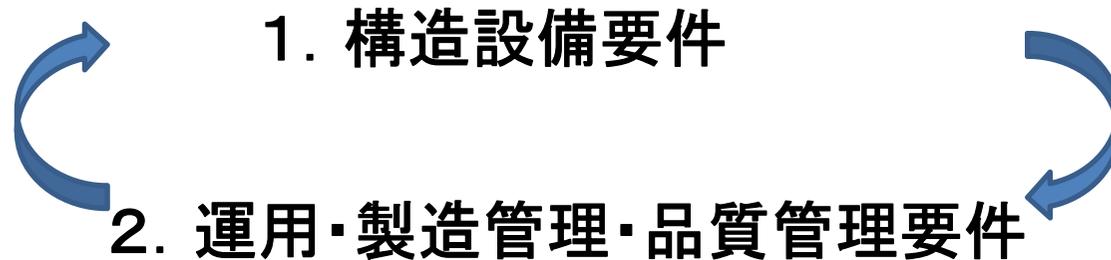
※個別の要件に左右されない上位概念であり、個別のケースによって変わる内容は下記の青枠で整理

- 哲学 ⇒ 項目ごとに必ず達成すべきと考えられる上位概念
- ハード面 ⇒ 哲学を達成する上で考慮すべきハード面(設備等)での要件
- ソフト面 ⇒ 哲学を達成する上で考慮すべきソフト面(手順等)での要件

## 【青枠】

- 細胞の種類、生産規模、開発段階、加工施設(医療機関・企業)など、個別のケースに即して考慮すべき要件・論点を整理

# 細胞培養加工施設基準WG検討事項



## サブWG

- ・環境モニタリング
- ・チェンジオーバー
- ・交差汚染

## 3. 特定細胞加工物の製造委託に当たっての留意点(契約など)

### 合意点の概要

- 安全・品質確保のための哲学は、再生医療新法も改正薬事法も同じ(又は近い)。一方、運用には最終製品の性質等に応じた差があってしかるべきである。
- 施設及び製造・品質管理の基準には、共通して最低限守るべき部分と細胞の種類等の状況・条件により上乗せすべき要求事項がある。
- 特定細胞加工物では、感染因子の混入、細胞の取り違い、クロスコンタミネーション、(感染の伝播)、プロトコルの混同などが特に留意すべきリスクである。
- 何が必要な基準かを論理的に考える必要があり、それとコストは別に考えるべき。
- 目的を達成する方法・やり方に関しては柔軟性を持たせるべきである。ただし、その際はリスク評価を伴った正当化が必要である。

## 構造要件の3原則 (細胞製剤調製の原則) 感染性因子

“FDA believes that, together with establishment registration, HCT/P listing, donor screening and donor testing requirements, **requirements for current good tissue practice** will increase **the safety of HCT/Ps**, and public confidence in their safety, **by preventing the introduction, transmission and spread of communicable disease**. The agency's actions are intended to improve protection of the public health while minimizing regulatory burden.”

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/TissueTissueProducts/QuestionsaboutTissues/ucm102994.htm>

**+取り違え防止**

# 構造要件(細胞製剤調製の原則)

細胞調製施設は、無菌環境維持による雑菌汚染(introduction)の防止、チェンジオーバーにおける適切な運用による交叉汚染(transmission)の防止、封じ込めによる汚染拡大(spread)の防止を考慮する必要があり、構造(ハード)と管理(ソフト)の両者の対応により、安全な運用が成り立つ。

(再生医療学会・考え方) (順番を改変)

## 薬局等構造設備規則

(昭和三十六年二月一日)

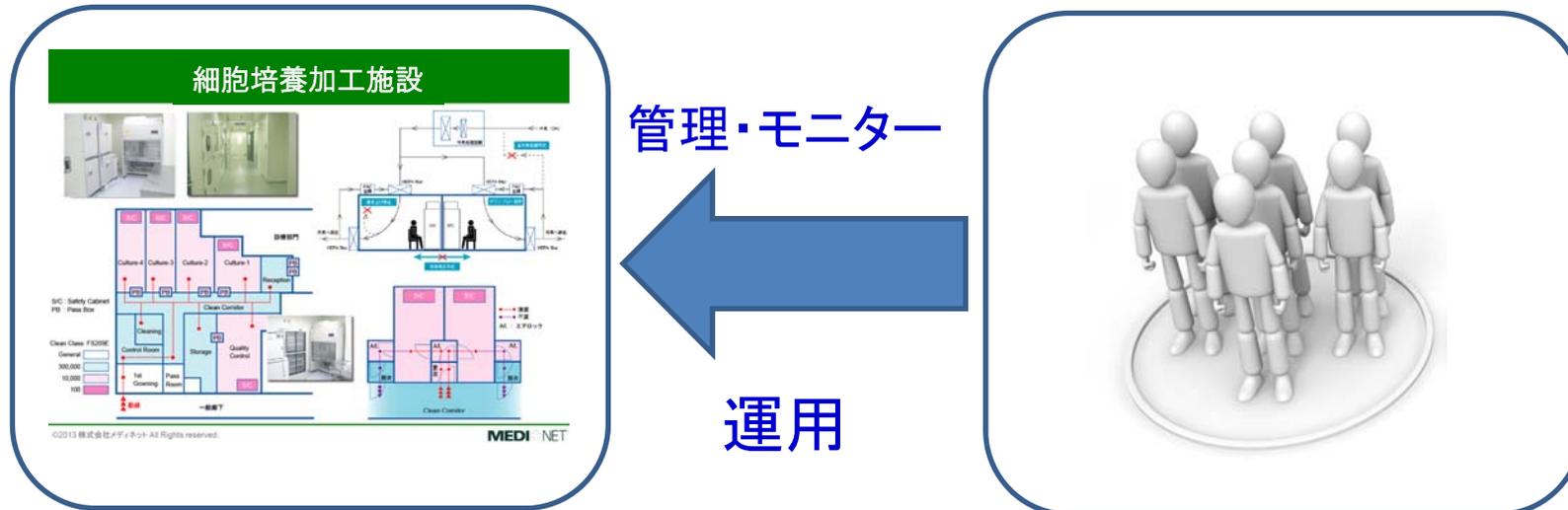
(厚生省令第二号)

平成22年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究

主任研究者: 室井正志(武蔵野大学薬学部, 環境衛生学)

無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針

# 細胞培養加工施設の構造設備の適切な運用管理



構造設備

管理者・作業者



基準書・手順書

# 環境モニタリング(environmental monitoring)

(「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」を特定細胞加工物用に改変)

## 無菌環境の維持(introductionの予防)、汚染拡大・交差汚染防止の基盤

調製環境の清浄度を維持する上で無菌操作等区域及び清浄度管理区域において

- 1) 微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないよう管理すること
- 2) 環境の悪化を事前に把握し調製品の汚染を防ぐこと
- 3) 清浄度維持のための清浄化及び殺菌又は消毒の効果を継続的に評価することにある。

環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の二つに分けられる。

微生物管理は、環境に存在する全ての微生物を解明することではなく、環境のバイオバーデンを科学的に推定すること、細胞加工品が適切な管理状態(無菌環境を指すことではない)において加工されたことを保証すること、及び必要に応じた環境維持操作(消毒等)を行うことを目的としている。

(細胞培養加工施設基準WG:環境モニタリングサブWG検討結果より一部改変)

# 無菌医薬品製造では

## 微生物管理に係わる環境モニタリング頻度

グレード	空中浮遊 微粒子	空中
A	作業中	作業
B	作業中	作業
C, D	製品や容器が 環境に曝露さ れる区域	月 1 回 週 2
	その他の区域	月 1 回 週 1

表 3 クリーンルームの面積に対応した最少サンプリング数

クリーンルームの面積(m <sup>2</sup> )*1	最少ポイント数
1	1
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
500	26

## 環境微生物の許容基準(作業時)

グレード	空中微生物	
	浮遊菌 (CFU/m <sup>3</sup> )	落下菌 <sup>注)2</sup> (CFU/plate)
A	<1	<
B	10	
C	100	5
D	200	10

\*1 面積は、表示された数値未満又は等しい値である。

注)1 許容基準は平均値評価とする。

注)2 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

(無菌操作法指針、再生医療学会・考え方、免疫細胞培養ガイドライン)

# 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法

本法は、無菌医薬品製造区域の清浄度評価方法及び評価基準値を示す。本法の主な目的は、①無菌医薬品製造区域がそれぞれ設計された清浄度、微生物制御を達成し、維持していることを確認すること。及び②無菌医薬品製造環境中の微粒子数、微生物数が適切に制御されていることを確認することである。

本法に示す評価方法及び評価基準値を参考に、製造設備ごとにリスクアセスメントを実施し、リスクに応じた基準値を設定すること。また測定方法については、合理的な根拠に基づき代替法を用いることができる。

[http://www.pmda.go.jp/public/pubcome\\_201106\\_2.html](http://www.pmda.go.jp/public/pubcome_201106_2.html)

特定細胞加工品製造においても各製造所においてリスクアセスメントを行うことが基本。また、構造設備、製造規模、作業人員、細胞の品質保証等を鑑みて適切な基準を設定し、投与を受けるものの不利益を最小限にとどめることに留意する。

# 交差汚染防止

(transmission/cross contamination防止)

調製細胞が1) ほかの細胞に存在する病原体から、2) 作業員から、3) 環境から汚染されることを防ぐ。1つの作業と次の作業の間での汚染を防ぐためにはチェンジオーバーについて規定する必要がある。

- 適切な製造環境\*
- 環境モニタリング
- 加工物における汚染物質の混在否定（少数培養においては最終製品の全数検査）
- 適切な人員による作業  
が前提（上位留意事項）である。

（PRP, 脂肪細胞等は議論から外す？）

適切な製造環境

- ゾーニング、動線、差圧・気流管理（アセスメント）、清掃・消毒・滅菌等

（細胞培養加工施設基準WG: 交差汚染WG、チェンジオーバーWG検討結果より抜粋、一部改変）

# 交差汚染防止

(transmission/cross contamination防止)

## 適切なチェンジオーバー

- 作業後機器清掃手順
- 作業後消耗品および器具の廃棄・消毒手順
- 加工後廃棄物、廃液の滅菌手順
- その他の作業手順（例えば、作業培養容器外壁消毒→培養器、安全キャビネット⇔清浄度管理区域間移動など）

の確立

（細胞培養加工施設基準WG: 交差汚染WG、チェンジオーバーWG検討結果より抜粋、一部改変）

手順策定においては各製造所においてリスクアセスメントを行うことが基本。構造設備、製造規模、作業人員、細胞の品質保証等を鑑みて適切な基準を設定し、投与を受けるものの不利益を最小限にとどめることに留意する。

# 製造管理及び品質管理(体制と人員)

## 品質リスクマネジメント

特定細胞加工物の品質に対するリスクについて適切な手続に従い評価、管理等を行う。

## 管理体制と人員

管理者養成？

製造部門      品質部門

(大学、研究所、病院では厳密には区別しがたい)

施設管理者は、製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。

製造管理・品質管理業務に従事する職員

# 製造管理及び品質管理(体制と人員)

## 製造管理・品質管理業務に従事する職員

### 省令に記載される要件

特定細胞加工物製造事業者は、製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施し得る能力を有する責任者（以下「業務責任者」という。）を、細胞培養加工施設の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

### 臨床培養士

以下のいずれか

- 再生医療の臨床における細胞／組織培養の2年以上の経験
  - 再生医療に関する学会発表または再生医療に関する論文
- + 過去2年以内に本学会総会に参加  
+ 過去2年以内の本学会主催講習会（再生医療資格認定セミナー）に参加  
（書面審査＋培養士試験＋実地試験）  
日本組織培養学会認定細胞培養士の資格（実地試験免除）

# 製造管理及び品質管理(加工施設基準書・手順書)

## 細胞培養加工施設ごと

- ・製造管理基準書  
(特定細胞加工物等の保管、製造工程の管理など)
- ・品質管理基準書  
(検体の採取方法、試験検査結果の判定方法など)
- ・衛生管理基準書  
(構造設備の衛生管理、職員の衛生管理など)

## 様々な手順書

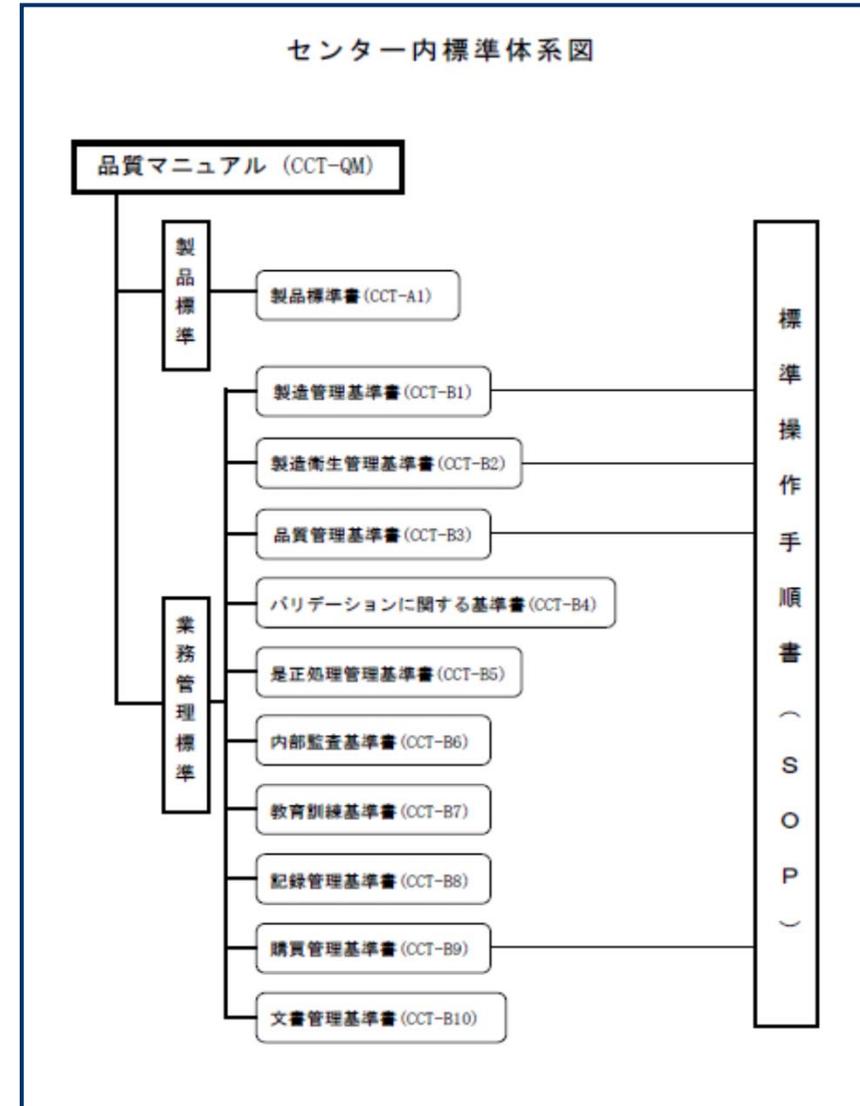
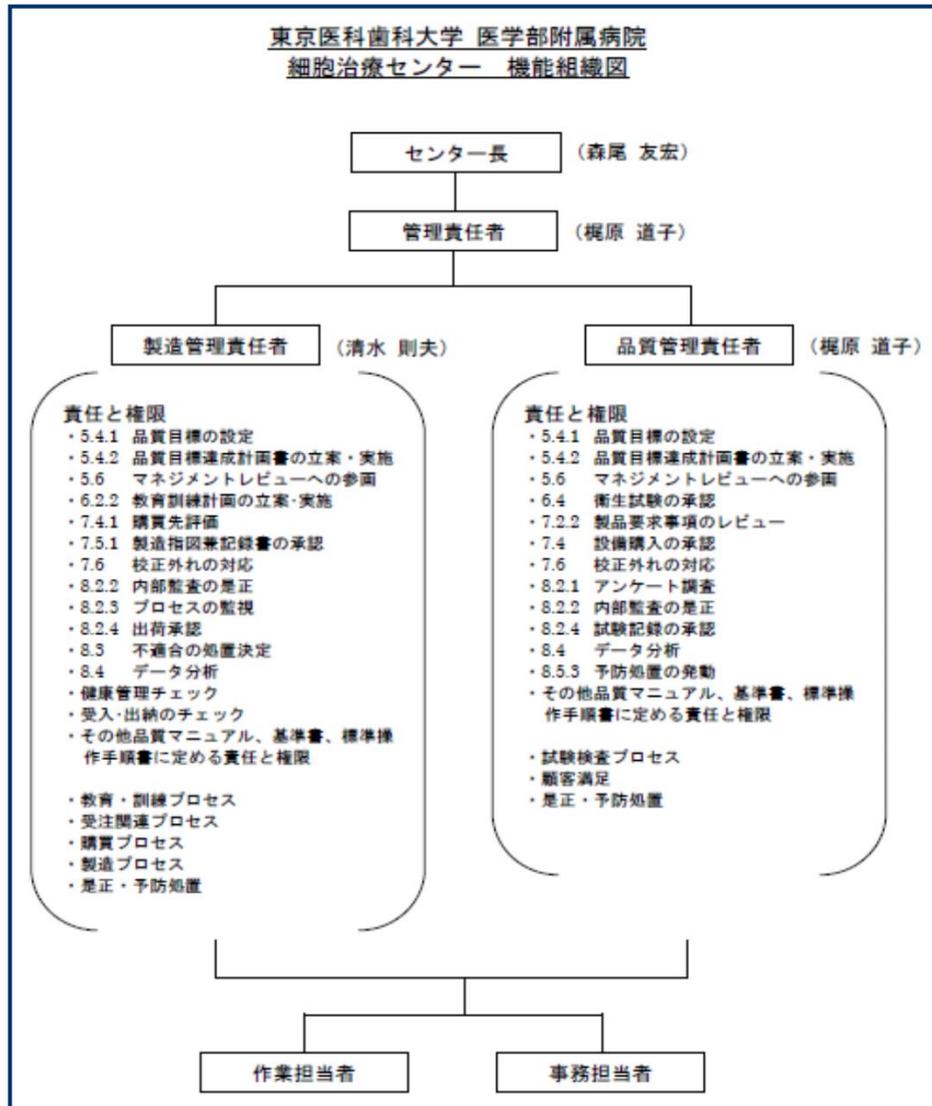
- ・特定細胞加工物の提供管理
- ・変更の管理、逸脱の管理
- ・品質不良処理、重大事故報告
- ・自己点検、教育
- ・文書記録管理
- ・品質の照査(→工程特性パラメータの照査)
- ・構造設備、製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証(清掃手順、定期点検など)

# 製造管理及び品質管理(加工物関連文書)

## 特定細胞加工物標準書

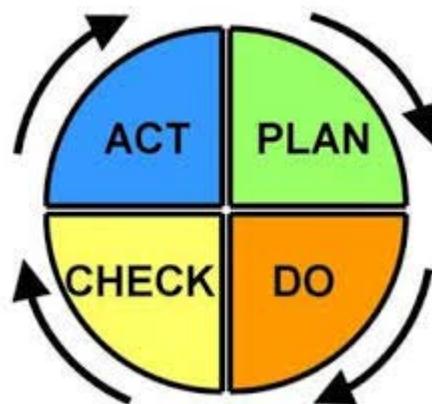
- ・特定細胞加工物概要書記載事項
  - ・製造手順
  - ・品質に関する事項
  - ・その他所要の事項
- 
- ・製造指図書(兼記録書)
- 
- ・資材の受入、保管、使用に関する手順書
- 
- ・特定細胞加工物の受け渡しに関する手順書

# ISO9001:2008に従った標準体系の例



構造設備・環境モニタリング、品質検査

リスクアセスメントおよびデータ蓄積の必要性



製造規模やリスクに応じた対応

# 東京医科歯科大学医学部附属病院 細胞治療センター(乱流)



## 最終製品(移植後CD4-T)における細菌検出 (2002.8-2013.12)

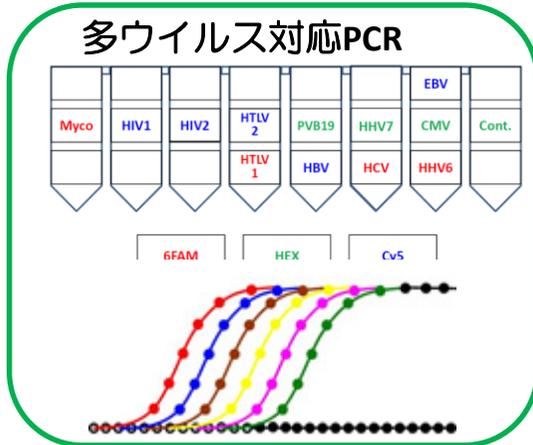
細菌検出	1/947	培養開始2日目に検出(患者由来)
エンドトキシン陽性	1/947	フィルター(セルストレイナー)が陽性
ウイルス	約6.5%	

## 最終製品(滑膜由来間葉系幹細胞)における細菌検出

細菌、エンドトキシン、ウイルス 0

# 微生物検出系の改善(再生医療実現化拠点ネットワーク)

## ウイルス

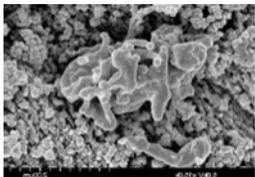


- 高感度・迅速
  - 多項目同時測定
  - **経済的(<1万円)**
- (ウイルス・マイコプラズマ  
・細菌・真菌統合系)

既存全自動PCR系

新規全自動PCR系

## マイコプラズマ



>120種対応PCR



日米欧三極  
局方対応



ネットワークプロ・関連研究共通検査系

- Kit化    • 技術移転
- 外部委託検査

## 細菌・真菌



短時間培養生菌検出  
mRNA検出

リアルタイムPCR

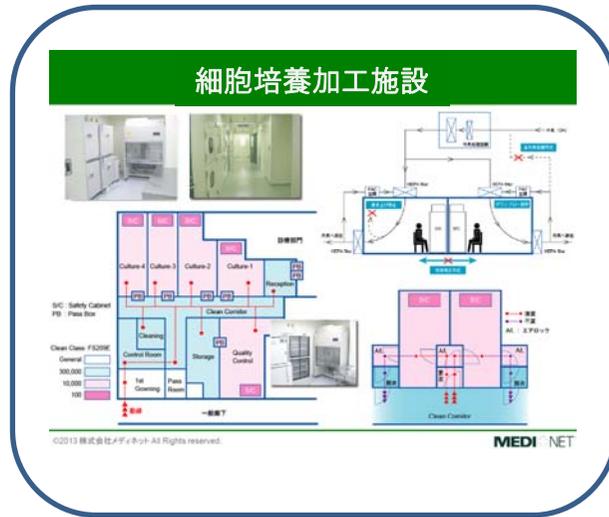


デジタルPCR



低価格全数網羅的検査の実現  
出荷基準同日判定  
安全性の高い再生医療製剤の提供  
試薬/機器/検査国内企業の参入と育成

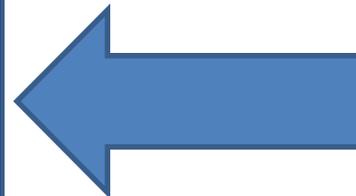
# 細胞培養加工施設の構造設備の適切な運用管理



構造設備

新規技術の反映

管理・モニター



運用



管理者・作業者

受領者のリスク



基準書・手順書