

CPC 作業員の教育・SOP 作成における GCTP 適合の原則と現場対応

鮫島 葉月 (株)レトロクラーク 代表取締役

1 はじめに

GCTP は、国で定められた再生医療等製品の製造にかかる要件であり、正式な名称「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」のとおり、医薬品 GMP とは異なる区分となっている。もちろん GXP シリーズであるため、根幹となる大部分は同一であるが、再生医療等製品に特有のロット形成やバリデーション概念が異なっている。

企業等が再生医療等製品の製造販売を目指すにあたっては、治験を経て、製造を予定している細胞培養加工施設（以下、CPC という）において最終的にこの GCTP 適合性調査を受ける必要がある。しかしながら、そこに至るまでの治験実施時に「GCTP を念頭に」製造を行うこと自体、スケールアップや製造手順の変更を含むため、綿密な出口戦略を必要とするひとつのハードルとなっている。そこには、GCTP で求められている本質の理解と、細胞加工物の特性と密接に結びついた、開発時からのテクニカルな積み重ねが必要となるといえる。

ここでは、特に製造初期からの積み重ねが必要となる、教育訓練および SOP の作成について、GCTP への対応を具体的に取り上げながら、GCTP 適合体制を構築するにあたって必要となる考え方を整理したい。したがって CPC 作業員といっても、外部から製造を受託する CMO 系の施設における論とは別になるので注意されたい。

2 治験実施時の GCTP という目標

PMDA による GCTP 適合性調査は、前述のよう「申請した再生医療等製品の製造を行う上での最終的な確認」である。とうぜん、調査までの期間には、調査を受ける CPC において治験製造が実施されており、これは治験薬 GMP に基づいた製造となっていることが前提だ。

治験薬 GMP 製造を行うための施設自体は、原則の基準にのっとったかたちとなっていれば、差支えはない。CPC の原則は、封じ込め機能と衛生環境の保持にあるため、加工物の無菌性、病原性微生物の否定などに必要となる衛生管理の運用を中心として、治験品の特性に合わせた入出庫等の調整を行うことで、構築することが可能だ。それを超える製造・品質管理への施設最適化は、再生医療等にかかる治験品が、初期の間きわめて製造数が少なく、小規模に行われるケースが多いため、実際のところ現実的ではない。したがって、治験プロトコルが実施可能な範囲で、原則的 CPC 基準が満たされていれば初期の治験は行うことができ、通常は初期の治験からフェーズが進むどこかの段階で、最終的な再生医療等製品を製造できる施設へ製造を移管し、ステップを上げることになる手法が一般的だろう（ただし無論のこと、製造移管では製造動線等が変わることで、製品の品質にかかる影響を検討する必要があるため、初期から詳細なデータを取得できる体制にしておかねばならないとは言うまでもない）。もちろん、製造場所を変えることなく、最初期から GCTP を見据えた施設をもって治験を始めることは不可能ではないが、CPC は管理コストが大掛かりなため、製造スケールが小さくても基本のコ

ストが下がらず、資金面でかなりの負担が生じることは否めない。また、臨床研究から進められた医師主導治験など、院内 CPC において初期の治験を行うケースでは、どうあれ最終的には製造場所を移管せざるを得ない。

このような背景において、治験実施段階から GCTP 適合の全段階までに生じる CPC その他管理の振れ幅を、図 1 にまとめた。このように、治験では進捗段階により、施設とともに管理レベルの変更が余儀なくされるケースが多い。現実的には、このステップアップに対応すること自体、いわゆるケースバイケースで一概に言えず難しいのだが、特に一貫した方針が必要となる教育訓練と SOP の作成においては、それが顕著だといえるだろう。

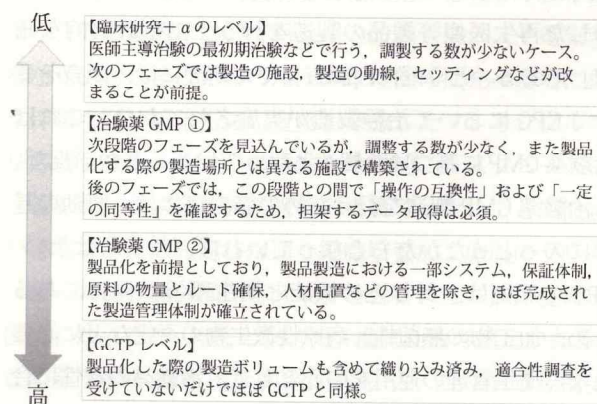


図 1 治験薬 GMP における管理レベルの幅

胞加工物を製造現場で安定的に扱える人員」となると、とたんにハードルが上がってしまうのが実情だ。定型化した教育訓練を外部セミナーなどで受けてくれば、一定のレベルになれるというものではないだろう。

また、そもそも GCTP 自体が「ハコ」(= CPC) ではなく、そこで製造される「モノ」に紐づく要件であるから、モノが千差万別である以上、管理体制もケースバイケースの判断が必要になってくる。そのため適切な教育訓練を構築すること、そのものに手間と時間が必要である上、規模の小さい企業はもとより、大企業であっても部署の人材に限られるといった、再生医療業界のマンパワー不足も背景に、教育体系の適正性を判定できる人間がそもそも少ないという状況に陥りがちである。殊に、製造バッチが少ない初期治験段階では、研究開発段階からかかわってきた主要人員以外は製品に対する理解が不足しがちであり、数少ない作業員が、CPC という特殊施設で管理者を兼務しながら現場の対応も行わなければならないケースとなると、教育や人材育成に時間を割くことはもはや困難を極める。

しかしながら、いかに困難であっても教育を行わないという選択肢はなく、GCTP 適合を見据えるとなると、必ずどこかで想定製造スケールやボリュームに合わせ、安定した製造を行うことが可能な体制作りが求められる。そこで以下に、GCTP 適合体制を構築することを前提とした、CPC 作業員の教育のポイントを整理した。

3 CPC 作業員の教育

教育訓練は、どのような分野においても必要となる主要な管理軸であるが、ことに再生医療における教育訓練の難しさは、際立っていると一言していい。この理由はひとえに、再生医療等製品や製品未然の特定細胞加工物が品目ごとに特性が大きく異なるという特徴から生じている。

再生医療等に用いる製品/細胞加工物は、その由来、種類、製造方法、培養期間、特性などあらゆる条件が目的に応じ千差万別であり、培養技術や品質管理方法が定型化しにくい。たとえば、無菌操作や FACS 解析、PCR 解析など、細胞を扱う上でのエッセンシャルな技量を持つ人員は決して少なくはないのだが、「A という特定細

3.1 マンパワー不足の軽減=作業担当区分

そもそも再生医療業界は慢性的なマンパワー不足であり、CPC に潤沢に人材がいる、という話は、過去十年以上にわたり、筆者は一度たりとも耳にしたことがない。そしてこれからも当面、解消されることはないと考えられる。

そうであるのなら、知識も経験もある人材が適切に教育を受けて現場に投入されるのを待つのではなく、少ない人員でいかに効率的に製造を行うか(ここでは自動培養装置のような、抜本的な技術展開は除いて考える)を検討するしかない。このひとつの答えが、CPC で生じる各業務の作業区分を明確にし、作業を分担することで

ある。たとえば、丁寧な日常清掃、日々のパーティクルの測定と記録、空中浮遊菌や落下菌試験のための培地設置および回収、といった作業のみを担当する、衛生系の作業員ならば、行うべき教育訓練の幅は明確に決まってくるし、増員のハードルも下がる。細胞についての知識や品質検査の知識がなくても、日々のOJTによって微粒子の流入や落下菌の多寡を肌で覚えた作業員は、リスクを理解し清掃をきちんと実施してくれるはずだ。このように、一連の行為と結果のフィードバックをセットにして業務を切り取ることで、再生医療やCPC作業が専門ではない人材でも業務を行うことができ、同時に培養を行うメンバーの負担を減らすことができる。

衛生の他には、培養資材の発注と受け入れ試験、CPC内の資材在庫管理などをパッケージ化することもできるし、文書管理の補助としてファイリング、登録様式の管理、管理文書の版管理といったデスクワークの人間を教育することも考えられる(表1)。

CPCでは、どうしても入退室に手間とコスト(クリーンウェアやディスポーザブルグローブ等)がかかってしまうため、特に初期の運用では入室した培養の人員があれこれと作業が行いがちになる。しかし、GCTP体制に移行した際は、やはりシステマチックで無理のない運営が求められるのであるから、初期から製造に付帯する、切りだせる業務を整理した上で、切り出した業務に限定した教育訓練を行い、非専門でありながらも余人に代えがたい人材を育てていくことが、安定したCPC運営の一助となるだろう。

表1 CPC業務のカテゴリ区分

実業務区分	実務例
衛生管理系	日常清掃、パーティクル測定(手動測定の場合) 落下菌/空中浮遊菌/付着菌の測定と培地回収 除染剤の準備、廃棄物処理、ウェアのクリーニングなど
購買管理系	資材の在庫管理、発注作業、使用期限の管理 CPCへの搬入作業、資材受け入れ試験の実施と記録など
文書管理系	記録用紙の印刷、ページ脱落や記録抜けのチェック 各記録のファイリング、ラベリング 様式管理、版の管理など
施設・機器管理系	室圧、CPC内の温湿度の記録と確認 冷蔵冷凍機器やインキュベータの温度記録管理 小型機器の除染・滅菌、シリアルナンバー管理など
培養補助系	試薬の調整、使用試薬ロットの管理 記録補助など

3.2 製造と開発の違い

先に述べたよう、初期の治験は開発に携わった主要な人員がそのまま培養加工/製造に携わることが多い。しかし、逆説的だがそのようなメンバーは、CPCという特殊な施設における作業に慣れていないわけではない。本来、開発と製造は橋渡しを必要とする別のエリアの行為であり、同じ人員がかかわり続けることは本質的に難しい。この点からも、3.1で述べたようなCPC特有の業務はできるだけ切り出して、培養にかかる作業を純化し、安定した工程に落としておくことが、以降の教育では重要となる。これは、CPCエリア内において行う品質管理試験も同様であり、使用する試薬の調製からラベルの作成、添付、記録など、開発時にプラスして行わなければならない作業はできるかぎりCPC内では切り出されることが望ましいだろう。

シンプルで頑健性のある工程の整理は、このあと述べるSOP作成において重要な要素となるが、教育訓練でも、GCTPにむけた適切な教育の評価系の作成や増員計画の策定に必要である。

4 SOPの作成

SOPを作成する上での現場の「課題」は、実は半分は、ここまで述べた人員や教育の課題と複雑に絡み合っただけで由来しているといえる。すなわち、SOPという教育時に必須となる文書において「どのような人員が」「どのような場面で」「どのような知識のもとに」使うかというセッティングが、治験時とGCTP下では異なる可能性があるのである。これは特に、培養作業において顕著にあらわれる。最初期、培養条件を振って検討したような人員が工程を書き下ろしたSOPは、製造時には勝手に悪くなる。逆に製造を見越して作成するには、アーリーステージの治験では縛りがきつすぎるというケースもあるだろう。

なによりも、GCTP下の製造管理では、培養技術が長けている少数の人間の手技、知識に依存して行うことは困難であり、一定の頑健性をもった工程に落とさなければ賄っていくことは難しい。そこで、SOPを作成する