

Appendix

細胞製造のプロセス開発

(大阪大学)

2025年5月12日

第1版 (改訂0)

Appendix 細胞製造のプロセス開発

1. 作業区分の体系化の重要性

細胞製造では、無菌医薬品の製造に比べ、細胞反応が遅く（反応律速）、中断できない長期の一貫製造であること。培養中には多岐、多様にわたる煩雑な作業（培地交換、培地切り替え、継代などの作業）が反復的かつ断続的に行われること。主工程の準備段階としての副工程（培地等の試薬調製など）が多様で多工数であること。分離・精製技術が不完全で生産物の歩留まりで製品を用意できないこと。不安定な作業が製品品質（細胞特性）に影響を及ぼすこと、など固有の特徴を有する。よって、製造工程中、作業特性を鑑み、適切なタイミングで、細胞特性、環境特性および作業特性に対する管理項目での判断をすることが必要となる。これらの特徴を踏まえ、工程の設計を行う上で作業区分（Work classification）を明確にし、かつ洗練されることは、管理項目による工程判断や、製造安定化に資することと考えている。

作業区分を体系化するにあたって、ISO 21511:2018 に示されたプロジェクトマネジメントやプログラムマネジメントを行う組織に活用されている作業分解構造（WBS: work breakdown structure）の考え方にに基づき、製造工程の作業を階層化し、区分けを行う。ここで、WBS は、“decomposition of the defined scope of the project or programme into progressively lower levels consisting of elements of work（プロジェクトまたはプログラムの定義された範囲を、作業の要素からなる段階的に低いレベルに分解すること）”と定義されており、製造において WBS の考え方を当てはめると、図1に示すように、その下位要素としては、工程、作業、動作に分解できる²⁾。よって、製造全体は、複数の工程（副工程も含む）からなり、工程間には管理項目が存在する。工程内では、複数の一連の作業群、さらに個々の作業では一連の動作群が存在する³⁾。

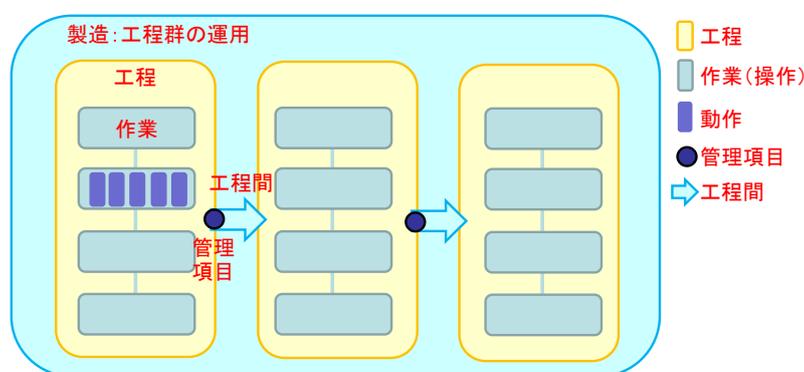


図1 細胞製造における工程、操作、動作の関係

2. 工程、作業、動作の定義と標準化

さらに、図2に示すように、JIS や ISO など、種々の定義では⁴⁾、工程は、入力を出力に変換し、品質管理を行って、次工程につながる活動のまとまりであり、作業は、対象物の物的、情動的な特性の人為的な変化、観察、評価、処理など、動作は、作業を行うときの、人の手足又は胴体の動きと定義されている。また、工程、作業、動作にまつわる用語としては、単位工程、単位作業、要素作業、要素動作が挙げられ、それぞれの用語の定義を示す。

細胞製造において、上述の細胞製造の特徴に合わせ、「単位工程（終了時に、管理項目で評価できる一連の操作）」、「単位作業（一つの作業目的を遂行する一連の動作からなる最小の作業区分）」、「動作（あるいは要素動作、パラメータで規定できる一つの指令での作業区分）」と再定義した。また、機械化、自動化のハード、ソフトの構築の効率化を目指し、単位工程・単位作業の設計する際には、「従来の工程・作業を適用する場合」と、「新規な工程・作業の創成が必要な場合」を区別し、単位工程ごとで構築する。さらに、製造の全工程を理解した時点で、工程、作業、動作が多岐にわたるため、類似性を鑑みそれぞれを取り纏め、「基本工程」「基本作業」「基本動作」を設定することで、全工程に対する工程開発の効率化を実現できると考えられる。将来的には、製造工程の設計思想が類似する場合は、細胞製造者（細胞製造を実施する者）を超えて、工程、作業、動作を標準化し、「標準工程」「標準作業」「標準動作」を設定することで、機械導入促進、多品目生産化、プロセスシミュレーションテストの簡略化、企業間連携などによる開発期間短縮・コスト削減に貢献できる。特に、分注・凍結工程、病院内での細胞洗浄工程に対しては、標準化の早期実現が期待される。

<p>工程(process) JIS Z 8141:2022 入力を出力に変換する、相互に関連する経営資源及び活動のまとまり (JIS Z 9900). 備考 経営資源には要員、財源、施設、設備、技法及び方法が含まれる。</p> <p>process ISO 9000:2005 set of interrelated or interacting activities that transforms inputs into outputs</p>	<p>作業(operation) JIS Z 8141:2022 作業(operation):対象物の物的、情動的な特性の人為的な変化、観察、評価、処理など。 備考 具体的には、取り扱われる原材料の加工(変形、変質)、運搬、検査、監視、帳票処理など。</p> <p>operation ISO 19119:2016 specification of a transformation or query that an object may be called to execute</p>	<p>動作(motion) JIS Z 8141:2022 作業を行うときの、人の手足又は胴体の動き。</p> <p>motion ISO/IEC 23093-1:2020 action or process of changing place or position</p>
<p>単位工程(unit process) (by ChatGPT) 工程のうち、原材料・部品に対して製品仕様に関係する特性・状態を変えたり、評価する繰り返しの最小単位</p> <p>unit process ISO 14040:2006 smallest element considered in the life cycle inventory analysis for which input and output data are quantified</p>	<p>単位作業(work unit) JIS Z 8141:2022 一つの作業目的を遂行する最小の作業区分</p> <p>work unit ISO/IEC/IEEE 24765:2017 a project task such as constructing or testing a function point, user story, feature, or requirement</p> <p>要素作業(work element) JIS Z 8141:2022 単位作業を構成する要素で、目的別に区分される一連の動作又は作業。 elements that constitute a work unit which are a series of motions or operations for individual purpose (translated by myself)</p> <p>unit operation ISO 13408-1:2008 defined chemical or physical step in a manufacturing process</p>	<p>要素動作(elementary motion/unit motion) (by ChatGPT) 作業を構成する最小単位の動作 smallest unit of motion that constitutes work (translated by myself)</p>

図 2 工程、作業、動作に係る種々の用語の定義

引用文献

1. ISO21511 : 2018, Work breakdown structures for project and programme management
2. 紀ノ岡正博, 細胞製造における機械化, 実験医学, 39, 21(2021)
3. 経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構: ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン[改訂] 開発ガイドライン2015 (手引き)
https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryuu/downloadfiles/pdf/201512.25.pdf
4. JIS Z 8141:2001, 生産管理用語
5. ISO 9000:2005, Quality management systems-Fundamentals and vocabulary
6. ISO 13408-1:2023, Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements

「ヒト細胞加工製品の製品開発における製造工程開発の手順に関する考え方」

Appendix 細胞製造のプロセス開発

紀ノ岡 正博 (大阪大学大学院工学研究科)

本考え方（ACE 指南書）は，日本医療研究開発機構（AMED）の再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（QbD に基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業）「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」（通称: ACE プロジェクト）の支援を受けて作成された。