

平成 30 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

平成 30 年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

再生医療
ヒト細胞製造システム
開発 WG 報告書

平成 31 年 3 月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

平成 30 年度 再生医療 ヒト細胞製造システム 開発 WG 委員名簿

(※は座長, 五十音順, 敬称略)

氏名	所属
※浅野 茂隆	早稲田大学 招聘研究教授
秋枝 静香	株式会社サイフューズ 代表取締役
天野 健太郎	株式会社竹中工務店 未来空間研究部 精密環境グループ長
池松 靖人	株式会社日立プラントサービス 再生医療協働研究所 所長
牛田 多加志	東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻 教授
梅澤 明弘	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長
小川 祐樹	大阪大学大学院 工学研究科 生命先端工学専攻 生物プロセスシステム工学領域 特任研究
北村 正樹	ディー・バリュー・サービス合同会社 事業戦略室 室長
紀ノ岡 正博	大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻 生物プロセスシステム工学領域 教授
小久保 護	澁谷工業株式会社 再生医療システム本部 参与技監
後藤 浩	日本エアーテック株式会社 設計本部 設計 3 部 部長
齋藤 充弘	大阪大学大学院 医学系研究科 未来細胞医療学共同研究講座 特任准教授
中村 浩章	アース環境サービス株式会社 開発本部 学術部 課長代理
水谷 学	株式会社リプロセル 技術アドバイザー
森 由紀夫	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 生産統括副本部長 生産技術部 部長 兼 品質管理部 部長
若松 猪策無	株式会社メディネット 経営管理部 サイエнтиフィックアドバイザー

TF 委員

谷本 和仁	澁谷工業株式会社 再生医療システム本部 次長
-------	------------------------

開発 WG 事務局

廣瀬 志弘 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 上級主任研究員

伊藤 弓弦 産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門 研究グループ長

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 10 月 17 日（水）

第 2 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 11 月 5 日（月）

第 3 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 12 月 19 日（水）

第 4 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 31 年 1 月 22 日（火）

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会

ガイドライン（手引き）素案検討タスクフォース委員会 開催日程

第 1 回 TF 委員会

開催日 平成 30 年 11 月 5 日（月）

第 2 回 TF 委員会

開催日 平成 30 年 11 月 12 日（月）

第 3 回 TF 委員会

開催日 平成 30 年 11 月 30 日（金）

第 4 回 TF 委員会

開催日 平成 31 年 1 月 9 日（水）

第 5 回 TF 委員会

開催日 平成 31 年 2 月 8 日（金）

目 次

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義	1
2. ガイドラインの検討過程	4
2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要	4
2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要	5
2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要	6
2.4 第 4 回開発 WG 委員会 概要	7
2.5 第 1 回タスクフォース委員会 概要	8
2.6 第 2 回タスクフォース委員会 概要	12
2.7 第 3 回タスクフォース委員会 概要	14
2.8 第 4 回タスクフォース委員会 概要	15
2.9 第 5 回タスクフォース委員会 概要	17
3. ガイドラインの検討結果	18
3.1 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン(手引き)(案)	18
4. 平成 30 年度の総括と今後の展望	19

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

平成26年11月25日に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が施行され、「細胞培養の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成26年11月25日に、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（医薬品医療機器等法）が施行され、医薬品、医療機器に続き、新規に「再生医療等製品」がカテゴリーに加わった。同時に、条件付き期限付き承認が制度化され、さらには、平成26年11月25日に、再生医療等製品の製造管理および品質管理の方法に関する基準である「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」（GCTP省令）が施行されたことにより、「より良い再生医療等製品をより迅速に」患者に届ける体制が整備された。再生医療の産業化を促進するためには、再生医療等製品を製造する企業の参画が必須である。再生医療等製品の製造において、クリーンルーム型Cell Processing Facility（CPF）が使用されており、建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが莫大になる。さらには、細胞操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの防止等、安全性を担保するために、現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためには、革新的な製造システムの構築が期待されている。

こうした状況を鑑みると、医療機関と細胞加工機関での活用に資するガイドラインを予め策定しておくことは十分に意義のあることである。また、医薬品医療機器等法下で企業が再生医療等製品を製造する上での実効的なガイドラインを策定しておくことは、再生医療の普及化、産業化を進めていく上で極めて重要である。しかし、再生医療は、全く新しい治療技術であるため、産業レベルでは未成熟の段階にある。再生医療の健全な発展には、製品製造の各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が不可欠である。このような再生医療に関する合理的環境構築に資するべく、平成17年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図1に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」、「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」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けたWGでの活動を加速化してきた。平成24年度からは、本WGの名称を、再生医療分野（細胞シート）開発WGから再生医療（ヒト細胞製造システム）開発WGに変更し、細胞加工の運用に関わる「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（手引き）」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」を策定した。また、近年の細胞加工物の製造では、再生医療新法等が成立した経緯を踏まえ、品質リスクマネジメントに対する考え方が重要視され始め、細胞培養加工施設の一部である、細胞加工装置の開発では、ユーザーが実施する設計管理における、メーカーの関わり方が

注目されている。そこで平成26年度は、細胞培養加工装置の設計管理の考え方を考慮した「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン（改訂版）（手引き）」を策定した。さらに併せて、細胞培養加工装置の自動化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（手引き）」を策定した。平成27年度からは、以上の社会基盤整備を踏まえた上で、細胞製造の運用に焦点を当てた一連のガイドライン（手引き）の作成作業を開始した。特に、細胞加工時に必須の器具である接液ピペットなどのシングルユース製品の品質確保、安定供給に関する「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）」ならびに再生医療等製品の製造工程における品質確保に必須の観察装置である顕微鏡に関する「再生医療等製品の製造所における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」を策定した。また、平成28年度からは、再生医療等製品の製造における設備・装置・機器の運用に関するガイドライン（手引き）の一環として、「再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成し、昨年度は、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

再生医療等製品（細胞加工物）の製造は、数日～数ヶ月間の期間を要する。その間、製品（細胞・組織）を含む容器は、インキュベータと無菌操作等区域を往復する。一般的に、無菌操作等区域における工程（細胞加工）の作業時間は、製造期間と比較して、非常に短時間で、同時に、工程間隔（単一の細胞加工物において1日以上の間隔。）の変更は困難であることが多い。このため、柔軟な工程の実施が難しく、製造期間を通して1つの無菌操作等区域を単一の製品で占有することは、施設の稼働率の面で極めて非効率となる場合が多い。施設（構造設備）の稼働率向上のためには、同時期に細胞加工の過程にある複数の製品において、無菌操作等区域およびそこに設置された培養装置を共用し、運用することが必須となる。

一般的に、無菌操作等区域は、一定期間、継続的に無菌操作環境が維持される運用が想定されている。無菌操作等区域にて、無菌操作を伴う工程において、工程の切り替え（以下、チェンジオーバーという。）を実施するには、1つの工程が終了する時に、無菌操作環境が維持された状態が確認され、次工程における細胞加工物への交叉汚染を否定できることが必須となる。迅速かつ簡便なチェンジオーバーを実施するためには、工程終了時に、無菌操作環境が継続的に維持されていることが確認できる方法や、環境を整えるための適切な方法と手順の考え方が必要になると考える。

自己細胞由来の細胞加工物の製造では、製品の特性上、全数検査を品質管理の原則とした製品が多く、無菌製品としての製造および品質管理方法は、ケースバイケースで検討が進められる。このような状況を踏まえ、自己細胞由来の細胞加工物の製造に限定し、「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン2015（手引き）」を作成した。一方で、チェンジオーバーは、自己細胞や同種細胞などの特定の原料に依存せず、無菌操

作等区域で行われる全ての工程において不可欠な運用の考え方である。また、細胞培養加工装置などの採用した工程でも、本チェンジオーバーの考え方は重要と考える。

そこで本年度は、再生医療等製品の製造において、培養容器を開放する無菌操作を伴う、全ての工程を対象とした、チェンジオーバーの基本的な考え方を提示する目的で「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン2015(手引き)」の改訂を検討した。

既に、国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological and clinical evaluation of medical devices）、TC 198（Sterilization of health care products）および TC 276（Biotechnology）において、細胞・組織培養加工プロセスや再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。特に、TC 198/WG 9（Aseptic processing）で討議されてきたヘルスケア製品の製造環境に関する規格（ISO 18362）が平成 28 年 2 月に発行された。また、アイソレータシステム規格（ISO/WD 13408-6）は、日本がプロジェクトリーダーとして改訂作業を主導している。これら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

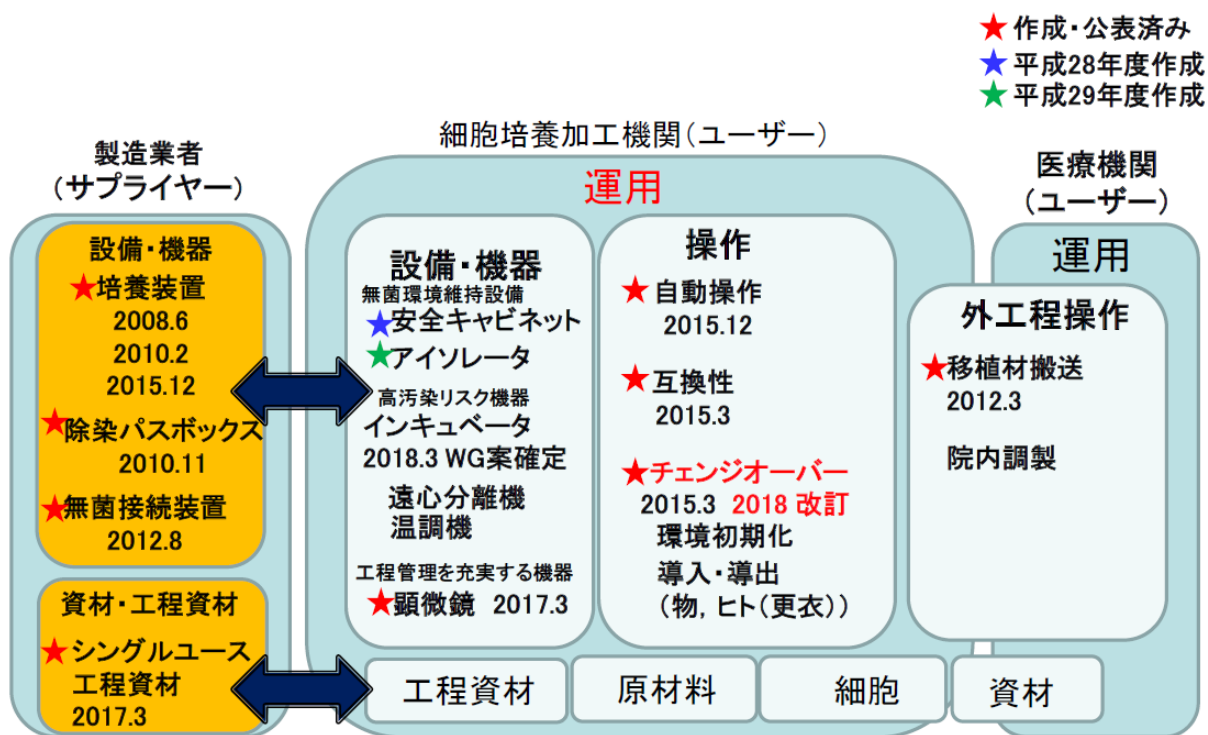


図 1. ヒト細胞製造とガイドラインの位置づけ
ガイドライン名（略称）と公表年月を示す。

2. ガイドラインの検討過程

平成 29 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（ヒト細胞製造システム）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討した上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織し、WG 委員会でガイドライン（手引き）案の討議、作成をおこなった。別途、タスクフォース委員会を組織し、効率的なガイドライン（手引き）案の作成のための活動を実施した。

4 回の開発 WG 委員会ならびに 5 回のタスクフォース（TF）委員会を開催し、各委員会では以下の議論が行われた。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 30 年 10 月 17 日(水) 16:00～17:50

(2) 開催場所：オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆（座長）、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、
小川祐樹、北村正樹、紀ノ岡正博、小久保護、後藤浩、齋藤充弘、
中村浩章、水谷学

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、仲山賢一、佐野省吾

経済産業省： 葭仲潔、中尾祐輔、神里奈々子、馬渡詩織

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

医薬品医療機器総合機構： 遠藤健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 平成 30 年度委員名簿

資料 3： 医療機器開発ガイドライン策定事業概要（事務局資料）

資料 4： ISO/TC 198/WG 9 と日本提案の現状（大阪大学 紀ノ岡委員資料）

資料 5： 「製造過程での作業・検体切り替えにおけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）の作成（株式会社リプロセル 水谷委員資料）

資料 6： 自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン 2015（手引き）

附録 1: 再生医療実用化に資するガイドラインと国際標準の動向（生物工学会誌抜粋）

附録 2: ISO/TC 198/WG 9（無菌操作法）活動報告会（案内・参加申込書）

(5) 議事概要

- ・浅野委員にWG委員会の座長に就任頂くことが承認された。
- ・事務局より、今年度は、細胞培養加工機関（ユーザー）向けの「チェンジオーバー」に関するガイドライン（手引き）を作成頂く方針であること説明した。
- ・紀ノ岡委員より、ガイドライン事業とISOの関係について、特に、2012年に公表された無菌接続インターフェース設計ガイドラインを例に、ISO/TC198/WG9（無菌操作）での議論の経緯とプロジェクトリーダーとして、ISO 13408-6: Isolator systemsの改訂作業の現状を解説頂いた。
- ・水谷委員に本年度のガイドライン作成の考え方についてご説明頂いた後、本年度の課題「細胞製造における工程間チェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」の作成に関して討議された。その結果、1. チェンジオーバー他、関連用語の定義を定める。2. ガイドライン（手引き）の適用範囲を決めることが提案された。
- ・効率的なガイドライン作成の手段としてタスクフォース（TF）委員会を設置し、WG委員会の開催スケジュールに合わせて、ガイドライン素案の作成を進めることが了承された。
- ・TF委員会で、上記1, 2を検討するとともにガイドライン構成案を議論し、その結果を次回11/5の第2回WG委員会にて委員に諮ることとした。
- ・次回（第2回）WG委員会の開催予定（平成30年11月5日（月）16:00～18:00、同会議室）を案内した。
- ・同日18:00～19:00、同会議室にて実務者会議（出席者：天野委員、小川委員、北村委員、谷本様、中村委員、水谷委員 事務局：廣瀬）を開催し、TF委員会委員として合計10名（秋枝委員、天野委員、池松委員、小川委員、北村委員、谷本様、中村委員、水谷委員、森委員、若松委員）を確定するとともに、TF委員会開催の日程調整をした。

2.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成30年11月5日(月) 16:00～18:00

(2) 開催場所：オフィス東京 3階 T3会議室

(3) 出席者

委員：浅野茂隆（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、北村正樹、紀ノ岡正博、小久保護、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、谷本和仁（TF委員）

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、成澤忠、栗原宏之、堀切陽介

経済産業省：中尾祐輔、馬渡詩織

国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 第 1 回 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録

資料 3： 「無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）の作成について

資料 4： 「無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）

(5) 議事概要

- ・本ガイドラインの最重要用語である「チェンジオーバー」の定義を検討し、「工程を切り替えること」とした。
- ・「初期化」「清浄化」ならびに「無菌的操作」などの重要用語について、TF 委員会にて検討することとした。
- ・「チェンジオーバーの基本的考え方」と「初期化とチェンジオーバーの相関」は、既発行ガイドライン「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン 2015（手引き）」における一番基本的な変更部分となるため、WG 委員より意見を頂き、ガイドライン案に反映することとした。
- ・適用範囲については、「無菌操作等区域にて無菌操作あるいは無菌的操作による細胞加工物の製造工程の切り替えに関する要件を記載する。」こととし、TF 委員会にて目次案の構成ならびに内容の検討を続けることとした。検討結果を次回 12/19 の第 3 回 WG 委員会にて委員に諮ることとした。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 平成 30 年 12 月 19 日(水) 16:00 ~ 17:40

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、北村正樹、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、久保一介、栗原宏之、堀切陽介

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 第 2 回 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録

資料 3： 「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライ

ン（手引き）」（案）

資料 4： Appendix A-1 飛沫管理（案）

資料 5： Appendix A-2 環境の初期化を伴わないチェンジオーバーでの清浄化（案）

(5) 議事概要

- ・ TF 委員会にて作成した「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）の背景、適用範囲、目的、用語の定義について検討した。
- ・ 「環境の初期化を伴わないチェンジオーバー」の項について、アペンディックスでの解説を含め、再生医療等製品の製造に特化した内容に再考することとした。
- ・ 本文、Appendix を含め、例示は、可能な限り具体的なデータに基づいた記述とし、読者（事業者）に寄り添った内容にする必要があるとの意見があった。
- ・ 内容の整備に伴い、用語の定義を充実していくこととした。
- ・ 上記を踏まえ、1/9 の TF 委員会にてガイドライン素案を完成し、次回 1/22 の第 4 回 WG 委員会にて委員に諮ることとした。

2.4 第 4 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 2019 年 1 月 22 日(火) 16:00 ～ 17:50

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆(座長)、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、小川祐樹、北村正樹、紀ノ岡正博、小久保護、後藤浩、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、森由紀夫、若松猪策無、谷本和仁

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、佐野省吾、堀切陽介

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 第 3 回 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録

資料 3： 「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」（案）

資料 4： Appendix（案）

(5) 議事概要

- ・ TF 委員会にて作成した「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」の本文案と Appendix 案について、委員で読み合わせをして内容を確認した。

- ・用語の定義に関して、「無菌操作・無菌的操作」について GCTP 省令での定義との相違を注釈として追記すること、および「インシデント」を新たに定義することとした。
- ・環境の初期化を伴わないチェンジオーバーの項について、薬機法と関連する内容については、解説として記載することとした。
- ・Appendix A1 については、飛沫発生メカニズムに基づく飛沫管理の内容とすべく記載を再考することとした。
- ・Appendix A2 については、表 A2.1 清浄化における清掃方法の組み合わせ例を明確化すべく記載整備することとした。また、図 A2.1 清拭の例の写真を意図が分かるように改善することとした。
- ・Appendix A3 については、施設見学を通じて再生医療等製品製造における環境初期化のイメージを共有化し、チェンジオーバーの要件をより具体化しつつ作成を進めることとした。
- ・上記を踏まえ、ガイドラインの WG 委員会案を完成させる目的で、2/8 に第 5 回 TF 委員会を開催し、作成した案を委員回覧後、2/22 を目途にガイドラインの WG 委員会案を確定するスケジュールで委員の合意を得た。

2.5 第 1 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時：平成 30 年 11 月 5 日(月) 10:00～15:00
- (2) 開催場所：日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 906 打合せ室
- (3) 出席者
 - 委員：天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、中村浩章、水谷学
 - 事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料
 - 資料 1：議事次第
 - 資料 2：タスクフォース委員会 平成 30 年度委員名簿
 - 資料 3：無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）
- (5) 議事概要
 - ・資料 3 に基づき、水谷幹事より、改定文書案に関する説明があった。議事内容は以下の通り。
 - 1) 「1.3 適用範囲」について
 - ・細胞培養については、環境を必要な状態で継続的に維持された状態とすること、つまりは必要区域の環境管理で重要であるとの考え方を示すため、適用範囲は、「本ガイドラインは、無菌操作等区域にて培養容器の開放を伴う、無菌操作あるいは無

菌的操作による細胞培養加工物の製造を実施する、細胞加工操作に係るプロセスについて、順を追って複数処理する場合において、作業後毎に生じるチェンジオーバーの要件について記載する。」とした。

- ・ガイドライン内で表現される「チェンジオーバー」についてはその定義を明確にする必要がある。製薬では「クロスコンタミネーション」を重要視していると考えますが、細胞培養では環境由来によるコンタミのリスクは少ないと考えている。リスクはヒトの作業に介在する部分大きい。
- ・一部の製薬メーカーは、「チェンジオーバー」を使用しているが、ほとんどが「ラインクリアランス」であり、「チェンジオーバー」の用語としての定義は明確になっていないと考える。
- ・図1に関して、「チェンジオーバー」が指し示す位置に「原状回復」の言葉が使用されている。「初期化・ラインクリアランス」という作業前提の意味合いになる可能性がある。「原状維持」されていることが必要であれば、言葉を変更してはどうか。
- ・「原状維持の確認」に変更すべきか。
- ・「確認」では、検査などの確認作業を伴うと受け取られる可能性があるため、別の表現か「原状維持」のみにすべきではないか。
- ・ガイドラインの中で、「アウトブレイク」が生じる可能性と対応についての考え方は入るのか。
- ・今回のガイドラインの範疇では、「無菌状態を担保する状態が作られている」という前提で、環境を継続維持することを求める内容である。
- ・ガイドラインでは、「逸脱」があった場合についての言及がされれば良いのではないか。
- ・文書中で意識した記載がある。
- ・「チェンジオーバー」の定義は「切り替え」自体を指す言葉と定義すると、「チェンジオーバー」自体の逸脱はないので、プロセス管理・モニタリングで逸脱がないように確認することが必要となる。リスクヘッジに関する考え方を入れる必要がある。
- ・産業界において衛生概念という考え方がない。例えば、環境消毒をする場合、病院ではある程度の基準があるが、汚染の程度の少ない製造環境についてはそのまま適用はできない（そのままである必要もない）。背景として、どういうリスクがあるのか、決め切れていない現状がある。本ガイドラインでは、衛生概念を前提に、衛生管理基準の考え方も引用して示す必要もあるのではないか。
- ・「培養容器の開放を伴う」という表現が必要か否か、議論が必要である。例えば、充填・分注工程は含めるのか。
- ・無菌評価で後ほど確認ができる工程なのか、確認できない工程なのかで、範囲内外

を考えてはどうか？作業の範囲や培養容器に関する説明を示す必要があると考えているので、文書の改定案を検討する。

2) 「4. 無菌操作環境の構築」について

- ・改訂案として、前ガイドラインの内容に「初期化」に関する記述を加えている。
- ・無菌操作法ガイドラインを参照させ、チェンジオーバーに焦点を当てて、その場合に付加・削除すべき部分を記載すればよいのではないか。
- ・4.1 節で無菌操作法ガイドラインについての参照を記載している。
- ・4.2 節は 4.1 節に含有されるため、削除することとする。4.3 節は無菌操作の確立と維持に関して記載したい。前提条件として、「初期化」し、「維持」し、「モニタリング」もすることを求める意味で必要な部分。
- ・4 章のタイトルは「設計要件」のままで良いのか。
- ・「環境の構築と維持」に変更してはどうか。
- ・4.3 のタイトルは「リスク評価による」を削除してはどうか。また、本文の「細胞加工作業～、リスク評価に基づいて」まで削除してはどうか。解説において、迅速法などの最新動向を踏まえた言及もすべきであろう。

3) 「3. チェンジオーバーの基本的考え方」について

- ・本ガイドラインの核となる重要な部分である。3.1 節の位置に記載した場合に重要な部分として、読み手に理解されるかが課題かと思う。
- ・3.1 節のタイトルの末尾の「...相関」はタイトルとして良いか。
- ・図 3.1 の「チェンジオーバー」の矢印が「原状維持」そのものを指し示してしまっているが良いか。
- ・チェンジオーバーは、「工程」から「原状維持」の区切りのポイントを指すこととする。チェンジオーバープロセスは、清浄化、セットアップ、検証まで含むので、図でいえば緑枠の部分となる。
- ・順番として「初期化」してから、「チェンジオーバー」となるため、3.1 節の文章の並び替えを行う（現状は逆転している）。
- ・図 3.1 の「点検等（無菌操作環境の破たん）」は、誤解の可能性があり、括弧の文章は削除してはどうか。

4) 「2. 用語の定義」について

- ・「エアロゾル」：気流で制御できない飛沫について整理して記載。
- ・「細胞・組織加工」：削除する。
- ・「除染」「消毒」：変更不要とする。
- ・「初期化」：「初期化」の英訳を「re-process」とした場合、ISO での記載内容を参考

にできる。ただし、医療機器での表現であるため、このガイドライン用に見直す必要があるかもしれない。谷本委員が原案を作成する。

- ・「清拭」：局法で記載している内容をどう捉えるかが重要。中村委員が原案を作成する。一方向の拭き上げが「清拭」であるため、定義づけしたい。具体的な内容はAPPENDIXに記載し、参照させる。「清拭」は拭いて清潔に保つこと、「拭き上げ」拭いて汚れを取り除くといったイメージではあるが混在しないようにする必要がある。

下記の言葉は既往のガイドラインで定義している。

「清掃（cleaning）」：清浄な環境を維持するために、塵埃や付着物等を、室内や機器等から取り除くこと。

「清浄化（clean up）」：製品の品質に影響しうる汚れや粒子などの異物を取り除くことで、キャリアオーバーなどの原因とならないようにすること。

- ・「チェンジオーバー」：本日の議論を踏まえて見直す。定義としては「切り替え」。プロセスの工程決定の手段として、設計する行為。事前にバリデーションのような意味合いであるが、手作業についてはバリデーションと表現できない。暫定案として以下とする。

「一般的には、製造ロットの異なる製品を扱う等のために作業ラインを換えることであるが、本ガイドラインでは細胞培養加工物の製造において、1つの無菌操作等区域において、細胞・組織を用いる加工作業（工程）を行った後に、次の細胞・組織を用いるプロセスの作業を行うことが可能となっていることを検証・確認された方法で新たな工程を開始することを指す。」

- ・「微生物」：より適切な表現があれば差し替える。
- ・「飛沫」：小川幹事が見直し。「速度を有する」の箇所、「速度を有して飛散した微粒子？」
- ・「飛沫核」：削除する。
- ・「標準作業手順書」：GMPの定義を確認して、小川幹事が記載する。
- ・「無菌」：日局を確認し、必要に応じて見直す。
- ・「無菌操作」：変更不要とする。
- ・「無菌操作等」：本文中に「無菌的操作」などの表現があり、説明文章を精査する。英訳は「cell processing using aseptic technique」とする。
- ・「無菌操作等区域」・「無菌的手法」：現状は残したままとする。

5) 「APPENDIX」について

A1 飛沫管理

- ・汚染が前提として受け取られないように文書の書き方は注意すべきである。
- ・「安全キャビネットの床面」→「作業台面」に差し替える。

A2 清浄化

- ・現在、たたき台を作成中である。
- ・維持管理において消毒の話を入れてしまうと矛盾してしまうのではないか。ガイドラインによる推奨できる範囲で記載する。

次回の TF 委員会の日程について

第 2 回 TF 会議 11/12 (月) 日本橋ライフサイエンスビルディング 15:00~
17:00

2.6 第 2 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時：平成 30 年 11 月 12 日 (月) 準備会議 14:00~15:00 TF 委員会 15:00~17:00
- (2) 開催場所：日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 906 打合せ室
- (3) 出席者
委員：天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、北村正樹、中村浩章、水谷学、森由紀夫
事務局：伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：議事次第
資料 2 工程図フローチャート
資料 3：無菌操作等区域の継続使用時におけるチェンジオーバーに関するガイドライン 開発ガイドライン 2018 (手引き) (案)

(5) 議事概要

事前準備会議

- ・小川幹事より、用語の定義について。
 - 1) 「チェンジオーバー」：工程を切り替えること
- ・その前に、「工程」の定義についても必要ではないか。
- ・本ガイドラインについては再生医療、細胞培養に準じた「工程」については定義してほしい。
- ・再生医療等製品におけるチェンジオーバーの範囲をまず決定してから進めていく必要がある。

TF 委員会

- 1) 第 2 回 WG での委員からの意見について
 - ・前回までの議事説明：チェンジオーバーの定義が固まるまでの経緯。
 - ・工程を切り替える際に実務側からリスクを深く考えて、もう少し広いガイドライン

にしていかななくてはならない。チェンジオーバーの意味は無菌操作に特化しすぎているが実際のチェンジオーバーはそれだけではない。更にリスクを拾いあげ網羅的に考えていく必要がある。

- ・再生医療の特殊性を示すために医薬品と再生医療等製品との違いまで盛り込む形になればいい。
- ・切り替えるものにフォーカスすることにより、リスクの違いから特殊性を示すことが出来る。
- ・製造承認されている森委員よりチェンジオーバーでフォーカスすべきパラメータを提案していただくことは可能か。
- ・自分たちの運用を説明できることが求められている。そのためには規定や数値で固めるのではなく、柔軟に対応できる文書にまとめていけるのではないか。本来必要なのはチェンジオーバー時のモニタリングにてしても評価する人の教育や、力量についてもガイドラインに書かれていてもいいのではないか。
- ・このガイドラインに教育や力量・手順まで書けるかは議論していかななくてははいけない。
- ・最終的にこのガイドラインにどこまで書き込む必要があるか。
- ・無限のゼロリスクを追い続けて、コストが上がり製品化が崩れるようなガイドラインではなく最適に製造できるガイドラインが必要。
- ・自己、他家共通にリスクを排除する内容を含めていければいいのではないか。

2) 「チェンジオーバーの基本的な考え方」フロー図について

- ・意見があれば TF 内に出してほしい。

3) 文書案の改定について

- ・5.1の「非密閉筐体設備における作業」については、一般的な考えに合わせる。
- ・6.の「チェンジオーバー」については作業が組み合わさったものであり、チェンジオーバーの手順というのは存在しない。

4) 用語の定義について

- ・初期化 (re-process) という言葉は使いますか。
- ・この場で再生医療の分野として作りたいと思う。
- ・清拭・拭き上げなどについては、本文や別の APPENDIX にも使用できるのであれば入れていきたい。
- ・清浄化、清掃、清拭、拭き上げなど定義づけを早々に行ってほしい。
- ・早々に案を作成する。
- ・無菌操作、無菌的操作はどのように使い分けますか。
- ・GCTP 省令には無菌操作等区域はあるが、無菌操作の定義はされていない。非常に

大きな議題となってしまいうためこの件についてはペンディングとする。

- ・他の定義についてはこのまま進めていく。

次回の TF 委員会の日程について

第 3 回 TF 会議を第 3 回ガイドライン WG 委員会までにもう 1 回実施する予定。
日程調整については改めて行う。

2.7 第 3 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時：平成 30 年 11 月 30 日（金）10:00～12:00

(2) 開催場所：大阪大学吹田キャンパス センテラス 6 階
日立プラントサービス再生医療協働研究所

(3) 出席者

委員：池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、水谷学

事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）

(5) 議事概要

1) 第 2 回 TF 委員会における討議内容の確認および本文素案の検討

- ・本文中に Appendix と紐づけされるように記載する（飛沫管理の言葉を入れる、Appendix 参照などを入れる）
- ・清掃に関する言葉の定義等は英語ではなく、概念をもって定義し、日本発として持っていくほうがよい。
- ・5.チェンジオーバー時のクロスコンタミネーション防止の要件の書きぶりは、最初に概要を示し、次に安全キャビネット、アイソレータ、自動培養装置、fMP の考え方を書く。周りの環境に応じて要件が異なる。
- ・図 2 のなかでの点線がチェンジオーバーを示している。（環境評価不合格は実線へ変更）
- ・定義について、無菌操作と無菌的操作の記載については、WG にて意見を求める。TF としては、定義として無菌的操作を入れる。（GCTP 省令での無菌操作は無菌的操作を含んでいるが、本ガイドラインでは無菌が担保されていない原料を示す無菌的操作を提案する目的で入れる方針）

2) チェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）Appendix の作成

2-1) 飛沫管理について

- ・本文中の図 2 に対応した記載を行う（残留リスクはないのか許容なのか）
- ・気流に乗る飛沫，乗らない飛沫の中間体をリスクに応じて考慮する記載ぶりに変える。
- ・A1.2 は文章ばかりで読みづらい。

2-2) 清浄化の手順策定の考え方

- ・対象物のモニタリングは難しいのではないかと（環境モニタリングとは異なる）
- ・設計時、対象物の残留リスクを考慮することは難しく、作業の範囲を設計するなどの方がよいのでは。対象物ではなく、次作業に影響を及ぼす可能性のある範囲とする。
- ・薬剤等の選択について対象物をどの範囲にするか（微生物のみではなく細胞もではないか）薬剤等ではなく、清浄剤にする（無菌医薬品製造指針より）。清浄剤に、殺芽胞するような試薬は入れない。清浄化は取り除くための議論であり、殺菌の議論ではない。
- ・外因性の芽胞については、初期化で殺滅できるように設計する。
- ・A2.1 5)について、製造中の迅速法は本文中の解説に入れている。
- ・清掃ができたかどうかのベリフィケーションをどこまで求めるのか。→難しい
- ・グレード A と B に分ける必要はなく、無菌操作等区域に絞る。
- ・A2.3 で、海外では EPA があるが、日本にはなく、物質名を記載するとそこはつかれるので、個別よりまとめた形で記載するほうがよいのでは。清浄剤としては 1) 滅菌水、2) エタノール等のみにする。
- ・wiping は ASPM という基準があり、ガイドラインに書く場合、新しい薬などが出てきた時への対応も考える必要がある。
- ・未知のリスクへの完璧な対応を対象としたすと、初期化になると考える。

3) 次回の TF 委員会の日程について

- ・第 4 回 TF 会議を第 3 回ガイドライン WG 委員会（12 月 19 日）後にもう 1 回実施する。
- ・再生医療等製品製造の実機・実環境を見学し、チェンジオーバーの要件をより具体化しつつ、ガイドライン案を集中的に作成することを目的とする。
- ・開催場所（金沢あるいは沖縄）と開催日程の調整については改めて行う。

2.8 第 4 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 2019 年 1 月 9 日（水）14:00～21:00
- (2) 開催場所： 澁谷工業株式会社 再生医療工場（石川県金沢市北陽台 2 丁目 1 番）

(3) 出席者

委員： 天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、中村浩章、水谷学

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 第 3 回 開発 WG 委員会 議事概要（案）

資料 3: 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）

(5) 議事概要

- ・再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）の本文案と Appendix 案について、読み合わせをしながら、確認・修正作業を実施した。
- ・1.1 背景 薬機法での再生医療等製品の定義は、遺伝子治療製品も含んでいるため、細胞・組織製品が本ガイドラインの対象であることを明確化するために、「細胞加工物」を併記することとした。
- ・1.2 目的、1.3 適用範囲 「無菌操作等区域」と「無菌操作」の記述があり、無菌が重複していることから「無菌操作」を「操作」に修正した。
- ・2 用語の定義 無菌的操作について、無菌操作との違いを明確化するため、ISO 18362 での定義を追記することとした。
- ・3.1 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバー 表 1 の分類について、本文の内容と整合性をとるべく記載整備することとした。また、図 1 は表 1 と重複するため削除することとした。
- ・本文の流れに合わせて、「6.無菌操作環境を継続的に維持する手順の妥当性確認」と「5.環境の初期化を伴わないチェンジオーバーの要件」の順番を入れ替えることとした。
- ・Appendix の例示は「可能な限り具体的なデータに基づいた記述とし、読者（事業者）に寄り添った内容にする必要がある」との第 3 回 WG 委員会での意見を踏まえて、Appendix A1 飛沫管理では参考論文を引用し、可能な場合、データも掲載することとした。また、Appendix A2 清浄化では、正しい清拭と異なる清拭での効果の違いが明確となる図を掲載することとした。
- ・Appendix A3 除染・消毒の議論が積み残しとなったことを受け、議論の継続と文書作成のため、第 5 回 TF 委員会を開催することとした。
- ・環境の清掃や清浄化の実際を見学し、Appendix の記載事項をより具体化しつつ、ガイドライン案を完成させることを目的とする。
- ・開催場所と開催日程の調整については改めて行う。

2.9 第 5 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 2019 年 2 月 8 日（金）13:30～18:30
- (2) 開催場所： アース環境サービス株式会社 彩都総合研究所 T-CUBE 2 階 研修室 3
（大阪府茨木市彩都あさぎ 7-11）
- (3) 出席者
委員： 池松靖人、小川祐樹、北村正樹、谷本和仁、中村浩章、水谷学
事務局： 廣瀬志弘
- (4) 配布資料
資料 1： 議事次第
資料 2： 第 4 回 開発 WG 委員会 議事概要（案）
資料 3： 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン開発ガイドライン 2018（手引き）（案）
資料 4： Appendix（案）
- (5) 議事概要
 - ・「本文 環境の初期化を伴わないチェンジオーバー」ならびに「Appendix A3 環境の初期化（清浄化および除染・消毒）の考え方」の作成に資する細胞製造装置を含む機器の除染・消毒に関する施設を見学した。
 - ・「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）」ならびに「Appendix（案）」の読み合わせした。
 - ・本文の用語の定義に、「環境維持操作」を製造指針の英語版から抜粋して追加することとした。
 - ・Appendix A2 清浄化策定の例では、清掃方法の要素との関係が明確になるように表を修正するとともに、具体的な例示を示すこととした。
 - ・その他、全文について記載整備を行い、本文と Appendix の TF 委員会案を完成した。
 - ・本文と Appendix の TF 委員会案を WG 委員に回覧し、2/22 締め切りで意見募集した上で、2/27 の合同検討会を目途に WG 委員会案として確定することとした。

3. ガイドラインの検討結果

3.1 再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

4. 平成 30 年度の総括と今後の展望

再生医療等製品の性質を考慮した規制の適正化・合理化の一環として、平成 26 年 11 月 25 日に、再生医療新法が施行され、「細胞培養加工の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成 26 年 11 月 25 日に、医薬品医療機器等法が施行され、医薬品、医療機器とは別に、「再生医療等製品」が新たに分類されるに至った。平成 26 年度は、これらの社会基盤整備の動きに合わせて、再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 活動の根幹である「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の国内法規制や国際標準化活動との連携を考慮した改訂作業を実施し、ガイドライン改訂版を公表した。本ガイドラインは、培養加工装置メーカーと培養加工装置ユーザー（再生医療等製品製造者）との開発初期（設計段階）からの共同、特に培養加工装置メーカーの培養加工装置ユーザーへの関与を骨子としており、培養加工装置導入後の培養加工装置ユーザーの適格性確認を円滑に実施することにより、再生医療等製品の品質確保に資する目的で策定された経緯がある。今後、本 WG には、新規法規制に準拠したヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される再生医療等製品の品質確保に資するガイドライン群、例えば、細胞培養加工に最適化された周辺器具や培養加工工程での細胞・組織の品質評価に資するデバイスに関する開発ガイドラインの策定が益々求められると考えられる。そこで、平成 27 年度は、具体的なメーカーとユーザーの連携を想定した上で、細胞加工時に必須の器具であるシングルユース製品の品質確保、安定供給に関する「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）」ならびに再生医療等製品の製造工程における品質確保に必須の観察装置である顕微鏡に関する「再生医療等製品の製造施設における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」を策定し、平成 28 年度は、再生医療等製品の製造に必須の設備・機器であるクリーンエアデバイスの運用に焦点と製造環境の清浄度維持と封じ込めを両立させた細胞操作に資する「再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。昨年度は、再生医療等製品の製造に必須の機器であるインキュベータの運用に焦点を当て、実際に再生医療等製品を商業ベースで製造している企業の意見を踏まえた上で、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

再生医療等製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれているが、培養加工技術の進歩と相まって、機械化・自動化による大量培養、大量生産が期待されている。これらの社会的要請に応えるため、再生医療等製品のサプライチェーン、バリューチェーンに関与する、再生医療等製品の製造施設における設備・装置・機器の運用に関するガイドラインを順次整備していくことが必須である。そこで次年度以降は、本年度の活動成果を基礎とした細胞培養加工機関での運用に資する「チェン

「ジョーバーガイドラインを踏まえた細胞培養加工装置（自動装置を含む）の運用ガイドライン」を検討していく予定である（図2）。また、本分野の健全な発展と我が国の産業競争力確保のため、本WGで策定されたガイドライン群を適切なタイミングで英訳し、適宜ISOなどのルールづくりの場で活用することも極めて重要である。



図 2. 次年度以降の検討課題

この報告書は、平成 30 年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成 30 年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

再生医療
ヒト細胞製造システム
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <http://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市並木 1-2-1
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器開発ガイドライン事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : md-guidelines@aist.go.jp