

再生医療等安全性確保法の下で運営される特定細胞加工物製造施設の施設要件について

川真田 伸

現在、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（安全確保法）の下、治療の再生医療等提供計画が4,319件登録されており、細胞加工施設は3,048件が届け出られている。殆どがクリニック併設の簡便な小規模細胞加工施設で特定細胞加工物の加工を行っていると思われる。特定細胞加工物の有効性、安全性の確保に一層の確実性が必要となっている。特定細胞加工物の製造においては、構造設備の要件を満たすことが重要なファーストステップであり、運用例の蓄積とともに理解が進んでいる。一方、品質の管理体制は実質的に実施機関の努力義務となっており、有効性と安全性の担保のボトルネックになっている。全ての医療機関にGCTP並みの運用を求めることはできないが、次の4点を検討することで、さらなる有効運用に期待できる。1. 生体組織の採取、加工、患者への投与の過程でのリスク定量化と低減策の策定、2. QMS文書の構築と運用の検証、3.(病院のCPCの場合) 診療実施者とCPCの施設責任者そして病院長の間責任の区分の明確化、そして、4. 新たに有効な治療が開発された場合の、再生医療等製品としての薬事開発への導出の検討、である。

キーワード：再生医療等安全性確保法、特定細胞加工物製造所、細胞培養加工施設、無菌操作、リスクマネジメント

はじめに

現在、幹細胞を用いた再生医療や細胞治療は、平成26年11月制定の再生医療等の安全性の確保等に関する法律（安全確保法）、臨床研究法、医療法及び医師法に基づいて実施されている。施行から2021年現在に至る約7年間で「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」は5度改訂された。改訂の主なポイントは、臨床研究法との整合を図る目的から、認定再生医療等委員会の設置要件、再生医療を提供する機関及び細胞を製造・加工する機関の実施体制と責任、そして再生医療等提供計画の記載事項・取り扱い等である。最新の令和3年2月1日付け（令和3年厚生労働省令第14号）での改訂では、臨床研究の実施に際しWHOが公表を求めるIPDシェアリング（匿名化された被験者データの二次利用）の有無の記入をインフォームドコンセントに明記することが盛り込まれた。このように、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（薬機法）の枠外で治療を提供する場合にも、治験や臨床試験と同等なレベルで、患者がリスクとベネフィットを理解したうえで先進的な再生医療を選択できる仕組みが整いつつある。

特定細胞加工物の製造における製造所の設備等、いわゆるハードの面での基準には実質的な変更はないが、運用例の蓄積とともに理解が進んでいると認識している。一方、品質管理、品質保証のソフトの面に関しては薬機法に準じる内容となっているものの、施設の届出時に品質文書や記録の提出義務がなく実質的には努力義務になっている。従って、安全確保法では製造されたものに対する品質管理上のリスクが見えにくいということが制度上の課題である。現実的には、直ちにソフトの面である品質管理のルールを厳格化することは難しい中で、まずは、ハードの面での基準・要件はしっかりと満たしておくことが重要である。本稿では、社会的な要請などを勘案しながら、安全確保法の運用で重視すべき構造設備要件について解説したい。

安全確保法の施行状況

厚生労働省「再生医療等安全性確保法の施行状況について（令和3年6月30日現在）」¹⁾によれば、平成26年の制定から令和3年6月までの間に156の認定再生医療等委員会が設置された（図1）。内訳は、特定認定再生医療等委員会が64、認定再生医療等委員会（第3

再生医療等安全性確保法の施行状況について

(令和3年6月30日現在)

(1) 認定再生医療等委員会

委員会の分類	認定再生医療等委員会の件数							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
特定認定再生医療等委員会	2	1	34	7	11	3	6	64
認定再生医療等委員会※	0	3	50	10	13	4	12	92
合計	2	4	84	17	24	7	18	156

※第3種再生医療等提供計画のみに係る審査等業務を実施する委員会

(2) 細胞培養加工施設

許可等の分類	細胞培養加工施設の件数							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
許可	0	1	37	5	19	0	5	67
届出	91	123	1475	281	540	195	343	3,048
合計	91	124	1,512	286	559	195	348	3,115
認定(国・地域別)	韓国(7)、中国(1)、台湾(2)							10

(3) 再生医療等提供計画

再生医療等の分類	治療・研究の区分	再生医療等提供計画の件数							合計
		北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
第1種再生医療等提供計画	治療	0	0	1	0	2	0	1	4
	研究	0	0	6	3	6	4	1	20
第2種再生医療等提供計画	治療	26	11	480	59	173	32	97	878
	研究	0	1	20	5	10	6	9	51
第3種再生医療等提供計画	治療	90	134	1,626	320	663	213	391	3,437
	研究	0	1	45	4	4	1	2	57
合計	治療	116	145	2,107	379	838	245	489	4,319
	研究	0	2	71	12	20	11	12	128

図1 再生医療等安全性確保法の施工状況について。厚生労働省ホームページ：再生医療等安全性確保法の施行状況について(令和3年6月30日現在)より。

<https://www.mhlw.go.jp/content/000536605.pdf> (2021年8月16日現在)

種のみ審査)が92である。細胞加工施設は、3,115施設が登録されており、内訳は、許可施設が67、届け出施設が3,048である。再生医療等提供計画については、治療が4,319件、研究が128件登録されており、内訳は、第1種が治療4件、研究20件、第2種が治療878件、研究51件、第3種では治療3,437件、研究57件である。

特に第2種、第3種の治療に関しては、多血小板血漿(PRP)による疼痛緩和、スキンケア、アンチエイジング、骨折・靭帯損傷治療や脂肪由来MSCを用いた変形性膝関節の治療、 $\gamma\delta T$ 細胞を用いたがん免疫療法などが多くを占めており、いずれもクリニックが自由診療に基づく治療を行っている。細胞加工施設の内、届け出で運営されている施設が全国に3,048カ所あることから、殆どがクリニック併設の簡便な小規模細胞加工施設であると考えられる。このように、安全確保法の制定により、新たな医療技術開発や、再生医療の実用化の実態の見える化も含めて、一定の成果が出つつある。一方で、患者に投与される特定細胞加工物の有効性、

安全性の確保に一層の確実性が必要となっている。

特定細胞加工物が製造・提供されるしくみ

安全確保法の第2条第4項では、「この法律において「細胞加工物」とは、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したものをいい、「特定細胞加工物」とは、再生医療等に用いられる細胞加工物のうち再生医療等製品であるもの以外のものをいい、細胞加工物について「製造」とは、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施すことをいい、「細胞培養加工施設」とは、特定細胞加工物の製造をする施設をいう。」と定められている。特定細胞加工物のうち、政令で指定される医療技術を除いたものが、安全確保法の対象範囲となる(図2)。

再生医療等製品は、薬機法に基づく製造販売業許可を取得した事業者(主に企業)によって製造・提供されるのに対して、特定細胞加工物は、安全確保法に基づき院内の届出施設で製造するか、厚生労働大臣の許可を得た外部機関に委託して製造する(図3)²⁾。出来上

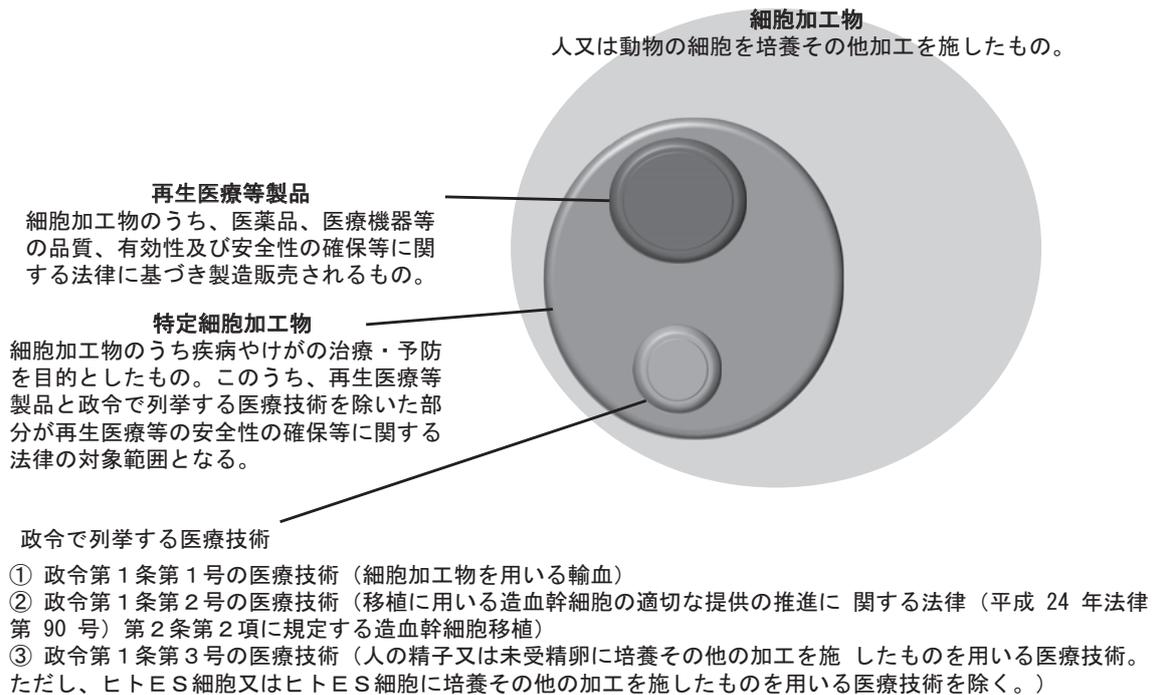


図2 再生医療等安全性確保法における特定細胞加工物の対象範囲のイメージ。

再生医療等安全性確保法による細胞培養加工の外部委託（医薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法）

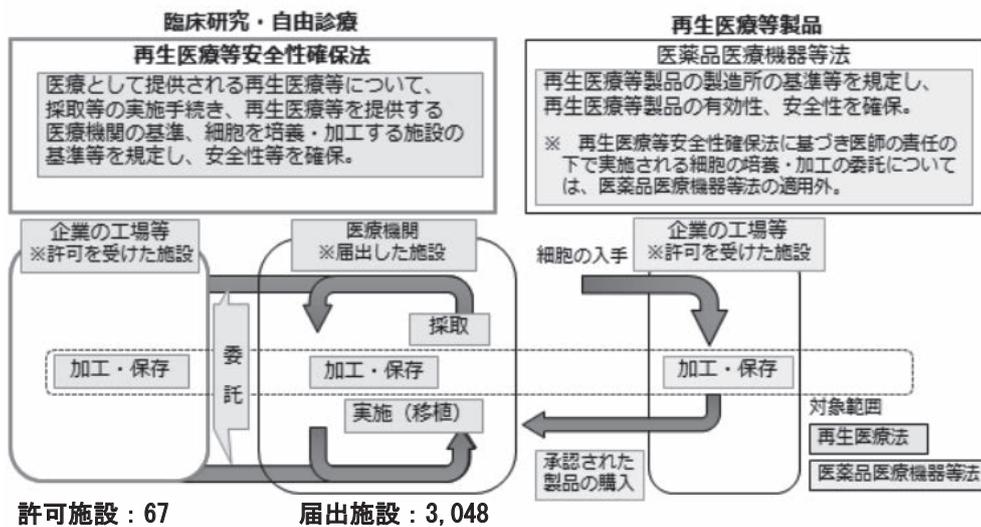


図3 再生医療等安全性確保法による細胞培養加工の外部委託（薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法）。厚生労働省ホームページより一部改変。

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000150542_00004.html (2021年8月16日現在)。

許可及び届出施設の数は今3年6月30日付のもの。

がった特定細胞加工物は、医師法（自由診療）か臨床研究法（臨床研究）に基づき患者に投与される。安全確保法の施行以前は、細胞加工物の加工・試験を行う組織の体制や製造所の構造設備に関する基準など、品質や安全性を確保するための法的な枠組みが存在せず、医師又は医療機関で判断せざるを得なかった。安全確

保法の制定によって、現場任せであった品質や安全性の確保に一定の基準・ルールが設けられたことは重要な進展である。その実効性・確実性の担保が今後の課題であるが、解決を図るためには、更に踏み込んだ対策が必要と考えている。

構造設備基準、順守事項等	
第89条 (細胞培養加工施設の構造設備)	第101条 (特定細胞加工物の取扱い)
第90条 (施設管理者の基準)	第102条 (検証又は確認)
第91条 (特定細胞加工物製造事業者の順守事項)	第103条 (特定細胞加工物の品質の照査)
92条～110条までに定める。	第104条 (変更の管理)
第92条 (品質リスクマネジメント)	第105条 (逸脱の管理)
第93条 (製造部門及び品質部門)	第106条 (品質等に関する情報及び品質不良等の処理)
第94条 (施設管理者)	第107条 (重大事態報告等)
第95条 (職員)	第108条 (自己点検)
第96条 (特定細胞加工物標準書)	第109条 (教育訓練)
第97条 (手順書等)	第110条 (文書及び記録の管理)
第98条 (特定細胞加工物の内容に応じた構造設備)	第111条 (特定細胞加工物の製造に関する記録に関する事項)
第99条 (製造管理)	第112条 (定期報告)
第100条 (品質管理)	

図4 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則のうち、細胞培養加工施設の構造設備基準及び、製造事業者等の遵守事項に関する条項。厚生労働省ホームページより。

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000150542_00004.html (2021年8月16日現在)。

安全確保法における細胞培養加工施設の構造設備の要件

安全確保法第42条(構造設備の基準)は再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(省令)の第89条(細胞培養加工施設の構造設備)及び、第44条(特定細胞加工物製造事業者の遵守事項)については、省令第92条(品質リスクマネジメント)から第110条(文書及び記録の管理)に規定されている(図4)²⁾。特に、第92条から第110条までは、特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法等に関する規程だが、薬機法の内容をほぼ踏襲しており、薬機法に準じた書類や施設体制を想定したものとなっている。

自施設又は委託先の施設が省令第89条の要件へ適合するかは「細胞培養加工施設の構造設備チェックリスト」で確認し、特定細胞加工物製造の許可申請又は届出に添付する必要がある。チェックリストの確認には、実際の施設をよく知る専門家の意見が欠かせないが、安全確保法の下で製造を行う多くの事業所は小規模、少人数で運営されており、施設の維持管理のエキスパートを確保することが難しい。そのような場合は、普段、定期点検やバリデーションなどを委託している業者に相談し、チェックリストの内容を一緒に確認しながら判断する必要がある。

この他、申請時には、安全確保法第40条第2項に規程の「細胞培養加工施設の構造設備に関する書類施設に関する書類」が必要となる。再生医療等提供計画等の記載要領等について(平成26年11月21日付け厚生労働省医政局研究開発振興課事務連絡(最終改正:令和3年1月28日))の中で次のイ～ハの図面を含む資料を添付するように指示がある。

(1) 細胞培養加工施設の構造設備に関する書類

細胞培養加工施設の構造設備に関する書類には次の図面を含めること。

イ 細胞培養加工施設付近略図

周囲の状況がわかるものであること。例えば、航空写真が挙げられる。

ロ 細胞培養加工施設の敷地内の建物の配置図又は建物の平面図

細胞培養加工施設と同一敷地内にある建物を全て記載するものであるが、例えば、建物の一部を細胞培養加工施設として用いる場合、当該建物のフロアのどの位置に細胞培養加工施設が所在しているかを示す図面は必要であるが、細胞培養加工施設と関連のない部分の詳細な図面は含めなくても差し支えない。

ハ 細胞培養加工施設平面図

許可申請に係る細胞培養加工施設の範囲を明示し、製造工程、試験検査及び保管に必要な室名及び面積が識別できるものであること。例えば、表示例として、窓、出入口、事務室、秤量室、調製室(混合、溶解、ろ過等)、充てん室、閉そく室、包装室、試験検査室、原料等の倉庫等製造工程に必要な室名を表示すること。また清浄度管理区域及び無菌操作等区域を図示すること。

ニ その他参考となる図面

その他参考となる図面としては、主要な製造用機器器具と試験用機器器具の配置を含む図面が挙げられる。また、製造しようとする特定細胞加工物の製造工程のフロー図を含めること。

「イ」は、病原性や毒性のあるものについて周囲環境への影響のリスクを明確化することが目的である。「ロ」は、血液や組織の採取から、細胞の培養・加工、そし

て患者への特定細胞加工物の投与がどのように実施されるのかを示すことが目的である。「ハ」で最も重要な点は、無菌操作が行われる場所が特定されており、その区域の清浄度が適切に維持できることを示すことである。「ニ」については、PMDAによる査察・調査時に要求される。機器・器具配置図と工程のフロー図から製造の動きをより具体的にイメージでき、機器の種類、台数が特定されているか、工程に沿ったものであるか、微生物汚染や検体の取り違えの防止のリスクがコントロールされているかを検証する助けとなる。上記はいずれも、製造工程上のリスクを特定し、定量化し、そしてコントロールするために必要な基本情報である。なお、「ハ」と「ニ」については、各地方厚生(支)局から作成例が公開されている。関東信越厚生局の資料では、(1)PRP(多血小板血漿)を製造し投与する場合、(2)手術室にて患者から脂肪組織由来幹細胞を分離して、培養せずに投与する場合、(3)病院内の細胞培養加工施設にアイソレーターを設置し培養を行う場合、(4)大学の研究所等に細胞培養加工施設を設置する場合が例示されている³⁾。いずれのケースにおいても、無菌操作を行う場所が特定されており、無菌性の確保のためのリスクコントロールが可能であることを示すことが重要である。

無菌操作を行う区域

アイソレーターは閉鎖系であり、グレードC環境に設置することで内部をグレードA環境に維持することができる。グレードB環境の面積を縮小できるため、大学の細胞加工施設(CPC)でもアイソレーターの導入例が多い。一方、安全キャビネットは開放系で気流のカーテンによって内部の清浄度を維持するため、グレードB環境に設置する必要がある。アイソレーターと安全キャビネットは構造や運用方法に違いはあるが、いずれも構造設備のチェックリストでは「無菌操作等区域」及び「無菌操作を行う区域」で同様の確認が求められる。設置時の据付時適格性確認(IQ)と稼働性能適格性確認(OQ)、あるいは定期バリデーションを実施した業者から提出される報告書の結果をもとに記載することになるが、前述の通り、アイソレーターと安全キャビネットは構造と無菌性を維持する仕組みが根本的に異なるため、検証方法も異なる点に留意が必要である。なお、無菌操作については一般社団法人日本再生医療学会から「再生医療等安全性確保法における細胞培養加工施設での無菌操作に関する考え方」が出版されている。この教本には、機器に関するURSや実際の運用方法が詳細に記載されている。

アイソレーターの延長線上として、グレードA環境のチャンバー内で細胞培養を自動で行うシステムが検

討されており、各社で開発が進められている。近い将来実現されると期待しているが、治療目的で使用するためには、乗り越えなければならない課題がいくつかある。一つ目は、作業中に培地や試薬がこぼれた場合、あるいはバッチごとのチェンジオーバーでの、清掃・洗浄方法の確立、及び洗浄バリデーションの手法の確立である。開発メーカーは、設計段階で洗浄がしやすいデザインにしておく必要があるし、デザインとセットで洗浄バリデーション開発が必要である。二つ目は、扱う培養系のスケール、数量の制限である。細胞の操作と培養を装置内(グレードA)で行う場合は、アイソレーター部分の容積が培養のスループットに直結する。この空間を広くすればキャパシティは増えることになるが、洗浄や汚染のコントロールが難しくなることに留意が必要である。三つ目に、アイソレーター部分をユニット化してインキュベーターユニットなどと着脱するような場合には、接合の都度無菌性がバリデートできる仕組みが必要となる。四つ目に、これはアイソレーターにも共通するが、物品をグレードAへ搬入する際に汚染源の持ち込み、また、グレードAから取り出す際に病原体などが外部に与えるリスクをコントロールする必要がある。この点は、装置メーカーよりもむしろユーザーが主体となり、実際のサイトでの検証を経て手順を確立するプロセスが必要となる。

安全確保法のマネジメントに関する規程が第91~110条にあり、GCTP省令とほぼ同様の内容である。ただし、GCTPとは異なり、PMDAによる特定細胞加工物製造許可調査あるいは事前の書類審査で、QMS基準書、各手順書などの書類、製造の記録書等の提出は求められない。従って、特定細胞加工物の品質と安全性の確保は、実質的には実施機関の努力義務となっていることは先に述べた。背景には、QMSや手順書類は新規創設の段階から実運用を通じた評価と更新によってはじめて機能するようになるため、専門人材の継続的確保が必要な点が挙げられる。本来、「製造」を想定しない医療機関で、専属スタッフの確保も含めて薬機法並みのQMSの運用を求めることが難しい。このような現状が、先進的な医療の有効性や安全性の確保におけるボトルネックとなっていることを、社会に共通する課題として広く認知を図る必要がある。

まとめと提言

病院やクリニックなどの医療機関では予算や人員に限界があり、製薬企業のように薬機法に適合した体制を一律で要求することは現実的ではない。しかし、本質的な課題は、どのようにして特定細胞加工物(あるいは製品)の安全性と品質を担保するかであり、これは、安全確保法、医師法、薬機法のいずれにおいても

検証が必要である。そのために以下の4点が必要である。

1. 生体組織の採取から加工, 患者への投与の過程のどこに, どのようなリスクがあるのか, リスクをどのように定量化するのか, リスクを低減するにはどうすればよいか, 残存リスクをどのように評価するのかを確立する必要がある。通常の医療従事者の多くは, ものづくりの経験がないことが予想されるため, 必要に応じて外部のGMPコンサルタントを活用することも有効である。

2. 施設要件の整備に加え, QMSの構築とそれに基づく各手順書の整備, さらにその適正運用について検証が必要である。勿論, 書類の整備・維持だけでもワークボリュームが大きい, 整備された基準書や手順書が実際に機能し, これらに基づいて意図した性能と安全性のものが製造できること, 問題が起きた場合に早期に検出し被害を最小限にとどめること, 問題の原因分析ができ, 改善策・再発防止策がとられることが常に検証される仕組みとなっていなければ形だけの文書になりかねない。これは, 認可を受けた製造所だけでなく, 医療機関で製造を行う場合でも同様である。

3. 病院のCPCで特定細胞加工物を製造・検査する場合は, 病院長をトップマネジメントに置いた品質マネジメントシステムを構築し, 診療実施者とCPCの施設責任者そして病院長の間で, 責任の区分を明確にしておく必要がある。品質マネジメントシステムには,

生体からの組織の採取から加工(保管も含む)そして投与まで, 安全性や品質に関わる全ての部門を含めた体制とし, 責任区分を明確化しておくことで, どのプロセスで問題が起きてても管轄する部署が速やかに発見・対処できる仕組みが機能する。

4. 最後に, 新たに有効な治療が開発された場合は, 是非とも再生医療等製品としての薬事開発も考慮して頂きたい。再生医療等安全確保法や医師法下で製造された特定細胞加工物の医師主導治験で安全性や有効性が確認されれば, 新たな医療技術として普及できる可能性がある, 企業への導出, 連携により, 資金的, 人的リソースの確保が進むことも予想される。

著者のCOI開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ: 再生医療等安全性確保法の施行状況について (令和3年6月30日現在).
<https://www.mhlw.go.jp/content/000536605.pdf> (2021年8月16日現在).
- 2) 厚生労働省HP: 細胞培養加工施設について (概要).
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/000150542_00004.html (2021年8月16日現在).
- 3) 関東信越厚生局ホームページ: 再生医療等安全性確保法説明会 (特定細胞加工物製造関係) の配布資料.
<https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/iji/documents/saisei-setsumeikai.pdf> (2021年8月16日現在).

FACILITY REQUIREMENTS FOR SPECIFIED CELL PROCESSING PRODUCT MANUFACTURING FACILITIES OPERATED UNDER THE ACT ON SECURING SAFETY OF REGENERATIVE MEDICINE

Shin Kawamata

R & D Center for Cell Therapy, Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

Keywords:

Law for Securing Safety of Regenerative Medicine, Specified Cell Processing Product Manufacturing Facility, Cell Culture and Processing Facility, Aseptic Operation, Risk Management