

令和3年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

令和3年度 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)

再生医療
ヒト細胞製造システム
開発WG報告書

令和4年5月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

令和3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
※紀ノ岡 正博	大阪大学大学院 工学研究科 生物工学専攻 生物プロセスシステム工学領域 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 技術研究所 社会システムグループ長
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 名誉教授
梅澤 明弘	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所長
梅谷 彩也子	富士フィルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所 研究員
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
坂井 一郎	日立造船株式会社 機械・インフラ事業本部 設計部 電子線グループ長
櫻井 信豪	東京理科大学 薬学部 薬学科 教授
杉山 和也	第一三共株式会社 バイオロジクス本部 細胞治療研究所 研究員
中村 浩章	アース環境サービス株式会社 彩都総合研究所 CPC 運営室 室長
水谷 学	一般社団法人免疫細胞療法実施研究会 理事
森 充生	協和キリン株式会社 品質本部 品質管理部 部長
山本 宏	日本エアーテック株式会社 管理本部 企画室 室長
吉松 美佳	ヤンセンファーマ株式会社 研究開発本部 CMC 企画部 マネージャー

ガイドライン(手引き)素案検討タスクフォース(TF)委員会 委員名簿

(五十音順, 敬称略)

氏名	所属
池田 卓司	ニッタ株式会社 クリーンエンジニアリング事業部 技術部 部長
小川 祐樹	大阪大学大学院 工学研究科 生物工学専攻 特任研究員
谷本 和仁	澁谷工業株式会社 プラント生産統轄本部 製薬設備技術本部 製薬設備技術Ⅱ部 兼 再生医療システム本部 部長
中山 秀喜	株式会社堀場アドバンスドテクノ Bio Industry 事業部 Microbiologist
宮下 野恵	株式会社日立プラントサービス イノベーション推進本部 フロントエンジニアリング部 課長

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 健康医工学研究部門 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 令和 3 年 7 月 12 日（月）

第 2 回 開発 WG 委員会

開催日 令和 3 年 9 月 3 日（金）

第 3 回 開発 WG 委員会

開催日 令和 3 年 10 月 14 日（木）

第 4 回 開発 WG 委員会

開催日 令和 3 年 12 月 10 日（金）

第 5 回 開発 WG 委員会

開催日 令和 4 年 1 月 28 日（金）

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（TF）委員会 開催日程

第 1 回 TF 委員会

開催日 令和 3 年 8 月 10 日（火）

第 2 回 TF 委員会

開催日 令和 3 年 8 月 31 日（火）

第 3 回 TF 委員会

開催日 令和 3 年 9 月 10 日（金）

第 4 回 TF 委員会

開催日 令和 3 年 10 月 8 日（金）

第 5 回 TF 委員会

開催日 令和 3 年 11 月 5 日（金）

第 6 回 TF 委員会

開催日 令和 3 年 11 月 19 日（金）

第7回 TF 委員会

開催日 令和3年12月3日(金)

第8回 TF 委員会

開催日 令和4年1月14日(金)

第9回 TF 委員会

開催日 令和4年1月21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	3
2.1 第1回開発WG委員会 概要.....	3
2.2 第2回開発WG委員会 概要.....	4
2.3 第3回開発WG委員会 概要.....	5
2.4 第4回開発WG委員会 概要.....	6
2.5 第5回開発WG委員会 概要.....	7
2.6 第1回タスクフォース委員会 概要.....	8
2.7 第2回タスクフォース委員会 概要.....	9
2.8 第3回タスクフォース委員会 概要.....	10
2.9 第4回タスクフォース委員会 概要.....	11
2.10 第5回タスクフォース委員会 概要.....	12
2.11 第6回タスクフォース委員会 概要.....	12
2.12 第7回タスクフォース委員会 概要.....	13
2.13 第8回タスクフォース委員会 概要.....	14
2.14 第9回タスクフォース委員会 概要.....	14
3. 令和3年度の総括と今後の展望	16
参考資料	17
次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 合同検討会 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発WG 令和3年度報告.....	17
別添	20

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

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、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、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、「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）」、「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）」、「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）」ならびに「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）」を作成した。

チェンジオーバー（細胞製造における工程切り替え）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、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「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）」を作成した。

再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く；以下、再生医療等製品）では、最終製品の安全性と有効性が確保されている必要がある。最終製品に関わる無菌性の担保は、製品の安全性の中で最も重要な項目であり、最終滅菌ができない再生医療等製品では、無菌操作法を用いた製造で達成する必要がある。原則、製造の全工程を通じて無菌操作を実施する。一方で、再生医療等製品の製造では、必ずしも無菌性が保証されない体細胞・組織が原料とし

て用いられることがあり、無菌操作を実施することが困難な場合がある。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あるいはISO 18362:2016では、製造プロセスに対してリスクベースにより無菌操作法を行うことで最終製品の無菌性の担保が考慮されている。

そこで、本年度は、無菌操作法による再生医療等製品を製造する設備・装置において、継続的に無菌操作を実施するための運用の考え方を示し、製品の無菌性確保に資することを目的とする「再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

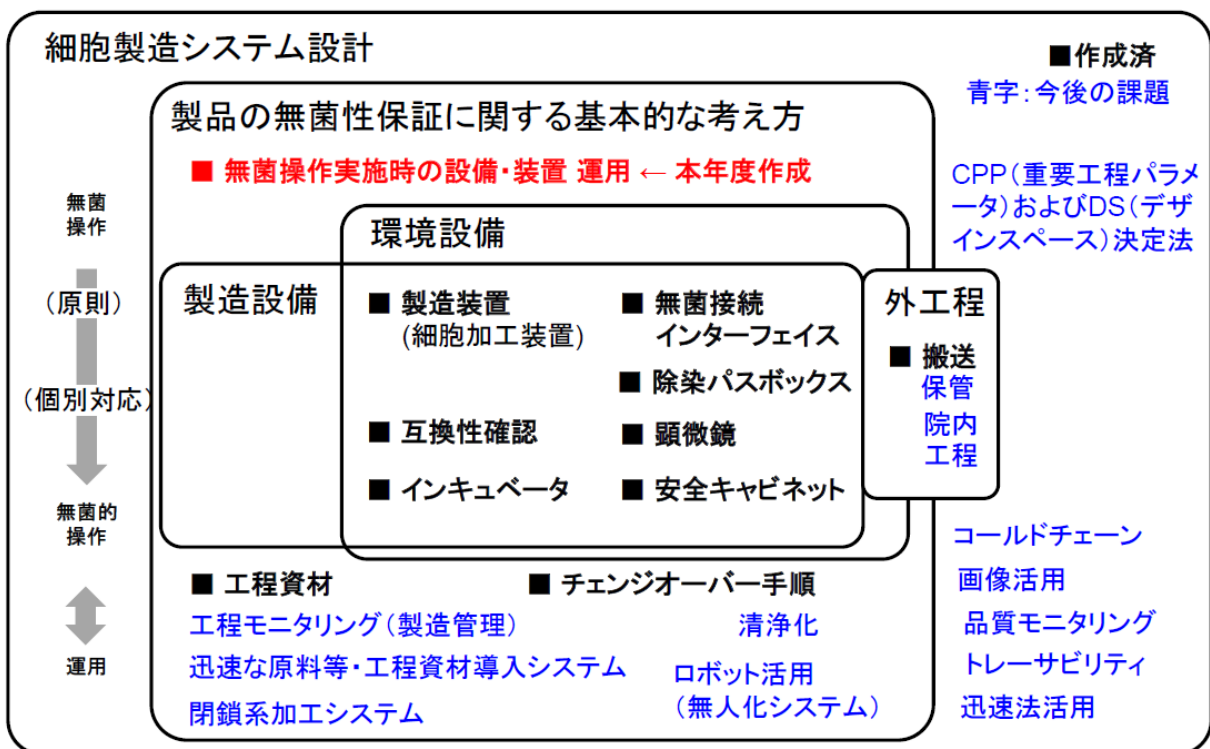


図 1. ヒト細胞製造システム設計におけるこれまで作成したガイドラインの位置づけ

2. ガイドラインの検討過程

令和2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。

5回の開発WG委員会、9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： 令和3年7月12日（月）15:30～17:18

(2) 開催場所： WEB会議（Microsoft Teams）

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、
牛田多加志、梅澤明弘、梅谷彩也子、小久保護、坂井一郎、
櫻井信豪、杉山和也、中村浩章、水谷学、森充生、山本宏、
吉松美佳、谷本和仁（TF委員）

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 加藤 知彦、北村幸喜
経済産業省： 小関義彦
国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1： 議事次第

資料2： 委員名簿

資料3： ガイドライン事業概要

資料4： 「再生医療等製品の無菌製造に要求される設備・装置の運用に関する
ガイドライン（手引き）（案）の作成について（水谷委員資料）」

(5) 議事概要

委員の自己紹介後、座長を委員互選により、大阪大学・紀ノ岡委員とすることで満場一致した。事務局より開発WG委員会概要を説明した後、水谷委員から、本年度の活動内容、ガイドライン案の作成スケジュールを説明頂き、委員の承認を得た。

- ・従来の自己細胞製造のような無菌的操作についてではなく、将来のロボット化・無人化を見据えた無菌操作の議論を行うため、昨年度作成した細胞の無菌製造を行う設備設計の考え方を踏まえ、清浄化を含む運用の考え方を検討する。
- ・新規にバイオ医薬製造の考え方をを持ったユーザー委員をお迎えして、ガイドライン作成のため、その経験を共有頂く。
- ・厚労省通知、既存ガイドラインなど、議論に必要な資料パッケージを委員で共有する。
- ・執筆担当者と執筆分担について、水谷委員より説明があった。

今後、TF 委員会委員を中心にガイドライン案を作成し、次回 9/3 開催予定の第 2 回 WG 委員会にて議論することとした。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 3 年 9 月 3 日（金）15:30 ～ 17:26

(2) 開催場所： WEB 会議（Microsoft Teams）

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、
牛田多加志、梅澤明弘、梅谷彩也子、小久保護、坂井一郎、
櫻井信豪、杉山和也、水谷学、森充生、山本宏、吉松美佳

(TF 委員) 池田卓司、谷本和仁、中山秀喜、宮下野恵

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 峯田浩司、新木和孝、加藤知彦、
北村幸喜

経済産業省： 小関義彦、毛利涼楓、村上早紀

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、草川森士

事務局： 廣瀬志弘

(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
（案）

資料 3： 「再生医療等製品の無菌製造に要求される設備・装置の運用に関する
ガイドライン（手引き）」（案）の作成について（水谷委員作成資料）

(5) 議事概要

事務局より第 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（案）を説明した後、水谷委員から資料（「再生医療等製品の無菌製造に要求される設備・装置の運用に関するガイドライン（手引き）」（案）の作成について）をもとに、タスク

フォース委員会での議論、昨年度ガイドラインと本年度ガイドライン案の相違、本年度ガイドライン案のコンテンツ案を説明頂いた。議論は以下のとおり。

- ・構成を明確にして、昨年度と今年度の関係を理解できるようにする。
- ・上位概念を示すことが、今年度の主眼。同時に下位概念を示すと、今後改訂しやすくなる。上位概念に変更はなく、下位概念だけ変更する方針で進める。
- ・上位概念としては、無菌操作に対しての基本的な考え方を示すことが必要である。結果として、製品の無菌性の確保に役立つことになる。
- ・ガイドライン案の目的は、「無菌操作を実施する運用の考え方を示すことで、製品の無菌性確保に役立てることを目的とする。」とするのが一案である。
- ・用語については、行政発出文書または学会提示文書での定義を優先する。今後議論が必要な用語としては、「ユーザー・メーカー」、「設備・装置」、「無菌操作法」、「無菌操作」、「無菌的操作」などがある。

今後、TF 委員会で第 3 章および第 4 章から第 6 章の骨子を中心にガイドライン案を作成し、10/14 開催予定の第 3 回 WG 委員会で議論することとした。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 3 年 10 月 14 日（木）15:30 ～ 17:22

(2) 開催場所： AP 東京八重洲 A 会議室

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、
牛田多加志、梅澤明弘、梅谷彩也子、小久保護、坂井一郎、
櫻井信豪、杉山和也、中村浩章、水谷学、森充生、山本宏
(TF 委員) 池田卓司、谷本和仁、中山秀喜、宮下野恵

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 峯田浩司、新木和孝、加藤知彦、
小宮百合子

経済産業省： 小関義彦、村上早紀

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美

事務局： 廣瀬志弘

(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
（案）

資料 3： 再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・
装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）

(5) 議事概要

出席者全員の自己紹介後、事務局より第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（案）を説明した。中村委員、水谷委員、谷本委員から、タスクフォース委員会での議論に基づき作成した資料3（再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案））をもとに説明頂いた。議論は以下のとおり。

- ・「無菌製剤」の記載について、読者が混乱しないように定義を併記して記載するか、従来の言葉（例えば、ヒト細胞加工製品）にするかは、タスクフォースで検討する。
- ・無菌操作、無菌的操作、無菌操作法について、GMPの無菌操作とGCTPの無菌操作や無菌的操作を説明する必要がある場合は、序文または本文中に原則論を含めて追記することを、タスクフォースで検討する。

今後、TF委員会で本文（第3章から第6章）を中心にガイドライン案を作成し、12/10開催予定の第4回 WG 委員会で議論することとした。

2.4 第4回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 令和3年12月10日（金） 15:30～17:35

(2) 開催場所： AP 東京八重洲 F+G 会議室 (12F)

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、
牛田多加志、梅澤明弘、梅谷彩也子、小久保護、坂井一郎、
櫻井信豪、杉山和也、中村浩章、水谷学、森充生、吉松美佳
(TF 委員) 池田卓司、谷本和仁、中山秀喜、宮下野恵

オブザーバー：

経済産業省： 小関義彦

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美

事務局： 廣瀬志弘

(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（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・
装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）

資料4: Appendix 5: 清浄化を伴わないチェンジオーバーの運用に関わる製造
装置の設計・検証事例（案）

(5) 議事概要

委員自己紹介後、事務局より第3回WG委員会議事録を説明した。
中村委員、谷本委員、水谷委員から、ガイドライン案の説明があった。
議論は以下のとおり。

- ・本文全体を通して、無菌操作に無菌的操作が入る記述にするか、第3章の表2を新規に作成する。
- ・Appendix 5の実施例を簡潔に記述することをTF委員会で検討する。

今後、TF委員会委員を中心にガイドライン案を作成し、次回1/28開催予定の第5回WG委員会にてWG委員に諮ることとした。

2.5 第5回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時： 令和4年1月28日（金）15:30～17:47

(2) 開催場所： Teams会議

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、
牛田多加志、梅澤明弘、梅谷彩也子、小久保護、坂井一郎、
櫻井信豪、杉山和也、中村浩章、水谷学、森充生、山本宏、
吉松美佳

(TF委員) 池田卓司、小川祐樹、谷本和仁、中山秀喜、宮下野恵

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 都築博彦、小宮百合子

経済産業省： 小関義彦、神谷大二郎

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、草川森士

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（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・
装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）


資料4: Appendix（案）

(5) 議事概要

事務局より第4回WG委員会議事録を説明した。

中村委員、谷本委員、坂井委員、池田委員、中山委員、宮下委員、水谷委員から、ガイドライン案の説明があった。議論は以下のとおり。

- ・本文について、2.用語の定義 「汚染管理戦略」の「(3)より改変」の「より改変」を削除。

- ・ 3.1.3 の表 1、中間製品の「無菌保証されている」という文言を「無菌が一定の条件で確認されている」に変更。
- ・ 3.2 の下から 3 行目の文章の「耐えること」を削除。
- ・ 7 の「参考」を「参考文献」に修正。
- ・ Appendix について、図 A1.1 の管理室のところのグレードも含めて、この図全体を以前のガイドラインに合わせて記載し直す。
- ・ A1.2.1 の「正業」を「製造」に直す。下から 2 行目の「タイベック」を「ガス透過性滅菌バッグ（例 タイベック®）」に修正する。
- ・ A1.2.2 の最後の「尚、文中・図中の『』は手操作を意図する」を図のキャプションに持っていく。
- ・ A1.2.3 のタイトルを修正する。
- ・ 図 A1.2 の中に書いてある文言をキャプションに持って行って、縦軸をべき数に変える。その上の「吸収線量は 12kGy (=2.0×6)」の「(=2.0×6)」を取る。その下の「吸収線量 (kGy)」の「(kGy)」を取る。
- ・ A1.3.2.2 の最後の 3 行、「電子線照射による除染導入（省略）参考にできる」までのところを A1.3.1 の最後に持ってくる。
- ・ 議論があった A2.1.2 の真ん中あたりの「除染・滅菌」は指針のとおり、このまま記載する。
- ・ A2.2.1 「励起発光特性」という文言の確認をする。
- ・ A2.3.1 「Hi-ATP」という文言を検討する。
- ・ A2.3.5.3 A2 「スポアディスク（Mesa Labs 社、型番 NAS-152、Geobacillus stearothermophilus ATCC7953）等」を削除し、「ステンレスディスクに固定化された BI を用いることができる」に変更する。
- ・ 図 A3.2 「BSC」のところを確認する。図について、全体に単位の括弧の丸括弧とかぎ括弧をそろえて、縦軸の単位の%を削除する。A3.2 のキャプションの最後に参考文献を入れる。同様に A4.4.2 の図にも参考文献を入れる。

今後、修正したガイドライン（案）、Appendix（案）を WG/TF 委員に回覧して、メールベースで検討したうえで、ガイドラインの WG 案としての確定を紀ノ岡座長にお願いする。その後、2/21 開催予定の第 2 回合同検討会にて合同検討会委員に諮ることとした。

2.6 第 1 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 3 年 8 月 10 日（火）16:00～18:02
- (2) 開催場所： Microsoft Teams 会議
- (3) 出席者

委員： 池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎、杉山和也、谷本和仁、
中村浩章、中山秀喜、水谷学、宮下野恵、森充生

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 第 1 回 WG 委員会 議事録

資料 3： 第 1 回 TF 委員会 説明資料（水谷委員資料）

(5) 議事概要

- ・ 自己紹介の後、第 1 回 WG 委員会ならびに 8/4 に実施したユーザー側委員との意見交換会の内容について、事務局、水谷委員、中村委員より説明があった。
- ・ 水谷委員より今後のスケジュール（WG 委員会および TF 委員会の開催日程）について説明があった。
- ・ 中村委員より、ガイドラインの構成案について説明があった。章立て、執筆担当者については第 1 回 WG 委員会で説明された案の通りに決定した。
- ・ 各章の責任者については、5 章は担当者間で決定し報告することとなった。4 章は坂井委員、6 章は中村委員に決定した。
- ・ 適用範囲については、適宜決定することが前提であることから、継続して議論することとなった。
- ・ これまでのガイドライン（手引き）で使用してきた「ユーザー」と「メーカー」の略称については、ガイドライン（手引き）を利活用する際に混乱を生じないよう継続して議論することとなった。
- ・ 厚労省から発出されている「無菌製造法指針」を補完する内容となるよう作成を進める。
- ・ 緒言等については、適宜ユーザー側の委員と相談して作成を進める。

【今後の予定】

8 月 31 日 第 2 回 TF 委員会 3 章の内容確認。

9 月 10 日 第 3 回 TF 委員会 4～6 章の内容について議論。Appendix 含めたコンテンツの確定。

10 月 8 日 第 4 回 TF 委員会 4～6 章の素案（たたき台）完成。

11 月 5 日 第 5 回 TF 委員会 文章全体を順次確認、追記、修正。

2.7 第 2 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 3 年 8 月 31 日（火）15:05～17:02

(2) 開催場所： Microsoft Teams 会議

(3) 出席者

委員： 池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎、杉山和也、谷本和仁、
中山秀喜、水谷学、宮下野恵、森充生

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 再生医療等製品の無菌製造に要求される設備・装置の運用に関するガイドライン（手引き）（案）（水谷委員資料）

(5) 議事概要

- ・水谷委員より、ガイドラインの構成案について説明があった。
- ・序論の構成について検討を行い、目的等本文内容が決定した後に引き続き検討することとなった。
- ・1章総則について検討を行い、WGでの議論の素案として取りまとめた。
- ・3章の素案について検討を行い、章立てについて再検討を行うことが決定された。
- ・製造販売事業者を対象として、(ユーザー)は抜く方針であることが決定された。
- ・「運用」の言葉の整理（本ガイドラインのターゲットは生産活動）を行う。
- ・操作の範囲として、容器ハンドリング、液ハンドリング共にガイドラインに加える方針である。
- ・「設備」と「装置」を定義づけ。
- ・昨年のガイドラインと統合する案が出された。
- ・原料採取の「無菌操作」と製造の「無菌操作」の違いがある。
- ・自己由来製品の取扱いについては保留。
- ・無菌操作には、作業と環境管理も含む

2.8 第3回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 令和3年9月10日（金）15:30～17:15

(2) 開催場所： Microsoft Teams 会議

(3) 出席者

委員： 池田卓司、小川祐樹、坂井一郎、杉山和也、谷本和仁、中村浩章、
中山秀喜、水谷学、宮下野恵、森充生

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 再生医療等製品の無菌製造に要求される設備・装置の運用に関するガイドライン（手引き）（案）（中村委員資料）

(5) 議事概要

中村委員より、ガイドライン素案について説明があった。議論は以下のとおり。

- ・ 昨年のガイドラインとの関連、位置づけがわかるようなタイトルに変更する。無菌操作が目的のガイドラインと分かるようなタイトルにすると良い。
- ・ 本文は、無菌操作法、無菌操作、無菌的操作を区別して記述する。
- ・ 規制要件と、運用の考え方を区別して記述する。
- ・ 無菌操作が前提で、リスクベースであることを序論等で説明する。
- ・ 全体として、無菌操作：あるべき論をまず記載し、無菌操作法：リスクベースの考え方を記載する形で整える。
- ・ 4章は基本概念で、A1はその事例を示す。
- ・ 昨年度WG委員会で指摘があった経済メリットは無菌に関連しない。本ガイドラインでも記述するかは検討が必要である。
- ・ 次回の第4回TF委員会（10/8）に、第3章の文章案の確認ならびに第4章の骨子を確認することとした。

2.9 第4回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 令和3年10月8日（金）15:30～17:55

(2) 開催場所： Microsoft Teams 会議

(3) 出席者

委員： 池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎、谷本和仁、中村浩章、
中山秀喜、水谷学、宮下野恵、森充生

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1： 議事次第

資料2： 再生医療等製品の無菌製造に要求される設備・装置の運用に関するガイドライン（手引き）（案）（中村委員資料）

(5) 議事概要

中村委員より、ガイドライン本分素案の第3章について説明があった。議論は以下のとおり。

- ・ 再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）を「無菌製剤」と記述することについて、WG委員会で議論して頂く。
- ・ 製造方法で、無菌操作及び無菌操作法どちらも被っているので、修正する。
- ・ クローズシステムを含めるかどうかについて、WG委員会でも議論する。
- ・ 要件に関することは、3章ではなく5章に移す。3章は概念的なところまでにする。無菌操作等区域に限定せずに、清浄度管理区域も含めた書き方にする？
- ・ 第3回WG委員会（10/14）で、WG委員に第3章の文章案を確認する。

2.10 第 5 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 3 年 11 月 5 日（金） 15:30～17:40
- (2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 912 室 および Teams 会議（W）
- (3) 出席者
- 委員： 池田卓司（W）、池松靖人（W）、小川祐樹、坂井一郎（W）、杉山和也（W）、谷本和仁、中村浩章、中山秀喜、水谷学、宮下野恵（W）
- 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（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）（中村委員資料）
- (5) 議事概要
- 中村委員、谷本委員、水谷委員から、ガイドライン案の説明があった。議論は以下のとおり。
- ・ 第 3 章について、無菌製造法での無菌製剤製造から再生医療等製品製造を整理して記述した。
 - ・ 第 4 章では、原料等や中間製品を製造環境に開放する製造における導入手順を議論し、記述した。
 - ・ 今後、第 5 章、第 6 章、アペンディックスの検討を進め、TF 委員会委員を中心にガイドライン案を作成し、次回 12/10 開催予定の第 4 回 WG 委員会にて議論することとした。

2.11 第 6 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 3 年 11 月 19 日（金） 15:22～18:10
- (2) 開催場所： 大阪大学吹田キャンパス 産学共創 A 棟 B1 会議室 および Teams 会議
- (3) 出席者
- 委員： 池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎（W）、谷本和仁（W）、中村浩章、中山秀喜、水谷学、宮下野恵（W）、森 充生（W）
- 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（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・

装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）

資料 3： A5. 清浄化を伴わないチェンジオーバーの運用に関わる製造装置の設計・検証事例（案）

(5) 議事概要

中村委員、水谷委員、池田委員から、ガイドライン案の説明があった。また、宮下委員から、Appendix A-5 案の説明があった。議論は以下のとおり。

- ・ 第 5 章について、作業時における製造環境の評価の考え方を整理して記述した。
- ・ 第 6 章について、チェンジオーバーに向けた清浄化の考え方を議論し、記述した。
- ・ 清浄化を伴わないチェンジオーバーの運用に関わる製造装置の設計・検証事例を議論した。
- ・ 今後、TF 委員会委員を中心にガイドライン案全体の繋がりを考慮し、定義すべき用語の抽出ならびに Appendix の充実を図ることとした。
- ・ 次回の TF 委員会は 12/3 に実施し、12/10 開催予定の第 4 回 WG 委員会にて議論することとした。

2.12 第 7 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 3 年 12 月 3 日（金） 15:00～18:05

(2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 913 室 および Teams 会議

(3) 出席者

委員： 池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎（W）、谷本和仁、中村浩章、
中山秀喜、水谷学、宮下野恵、森充生（W）

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（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）

(5) 議事概要

中村委員、谷本委員、水谷委員から、ガイドライン案の説明があった。

- ・ 序文から第 6 章までを通して、特に無菌製造法で再生医療等製品製造ならびに原料等を製造環境に開放する製造における導入手順に関する記載を確認した。
- ・ Appendix 5 を含めて、12/10 開催予定の第 4 回 WG 委員会にて WG 委員に諮る。
- ・ 1/28 開催予定の第 5 回（最終回）WG 委員会でガイドライン案の WG 委員会案を確定すべく、TF 委員会委員を中心に用語の定義および Appendix 1～4 を作成す

る。

2.13 第 8 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 4 年 1 月 14 日（金） 14:00～17:40
- (2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 912 室 および Teams 会議
- (3) 出席者
 - 委員： 池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎（W）、谷本和仁、中村浩章、中山秀喜、水谷学、宮下野恵（W）、森充生（W）
 - 事務局： 廣瀬志弘（W）
- (4) 配布資料
 - 資料 1： 議事次第
 - 資料 2： 再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）
- (5) 議事概要

中村委員、池田委員より、ガイドライン案の説明があった。本文ならびに Appendix A-3 について、読み合わせをした。議論は以下のとおり。

- ・ 本文の表 2「最終製品の無菌性を確保するまでの無菌操作と無菌的操作の例」で無菌操作の定義を明確化できる表に改訂する。
- ・ Appendix A-3 「A3.2.2 バイオパーティクルウインタの使用法」ならびに「A 4.3 Hi-ATP 法を表面付着菌検査へ適用する際の検討事項」について、実際の運用に基づいた記述とする。

上記の議論を踏まえてガイドライン案を改訂後、1/21 に第 9 回 TF 委員会（最終 TF 委員会）で、1/28 開催予定の第 5 回 WG 委員会（最終 WG 委員会）での承認を得るべく座長（紀ノ岡委員）参加のもとに、読み合わせをおこなうこととした。

2.14 第 9 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 4 年 1 月 21 日（金） 13:00～18:20
- (2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 913 室 および Teams 会議
- (3) 出席者
 - 委員： 紀ノ岡正博、池田卓司、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎（W）、谷本和仁、中村浩章、中山秀喜（W）、水谷学、宮下野恵、森充生（W）
 - 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（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）

(5) 議事概要

中村委員、池田委員、坂井委員、宮下委員より、ガイドライン案の説明があった。序文から第 6 章まで、ならびに Appendix（A1～A4）を通して、1/28 開催予定の第 5 回（最終回）WG 委員会での承認を得るべく座長（紀ノ岡委員）参会のもとに、読み合わせをおこなった。議論は以下のとおり。

- ・ 本文内で使用されている参考情報は、「7. 参考」に纏めて、正式名称として記載する。
- ・ Appendix A-1 の図 A1.1 に施設の例の図を入れる。アイソレータと安全キャビネット、過酸化水素と電子線滅菌をまとめる。
- ・ Appendix A-3 の図 A3.2 は、清拭における圧力と湿潤時間の影響を示す図に工夫する。

ガイドライン案を修正後、WG 委員に回覧することとした。今後、第 5 回（最終回）WG 委員会でガイドライン案の WG 委員会案を確定すべく、WG 委員に諮ることとした。

3. 令和 3 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 年度以降は、これらの社会基盤整備の動きに合わせて、新規法規制に準拠したヒト細胞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を作成してきた。

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も順次整備してきた。今後は、最近の細胞加工（細胞製造）の委託・受託が増加している現状を考慮すると、既に作成した搬送ガイドラインを見直して、細胞や細胞加工製品の流通に関する考え方を整理することは重要な課題である。2012 年公表の搬送ガイドラインは、研究開発（臨床研究）用途であったため、薬機法対応の流通ガイドラインを新規に作成する必要がある。細胞や細胞加工製品の流通では、医療機関から細胞加工業者あるいは細胞加工業者から医療機関へ無菌的かつ細胞の活性を維持したまま運搬するシステムについて、必要要件を定めていくことが必要である。

現在、細胞の輸送に関しては、ISO 21973 があるが、積み替え時の管理などを含む規格はない。また、細胞加工製品の輸送については、ISO 21973 に記載がなく、関連する規格もない。この認識のもと次年度以降は、ISO 21973 を参考に細胞加工製品の流通に関する開発ガイドラインおよび ISO 提案文書のたたき台を作成するための基本的な考え方を検討する。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。

参考資料

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 合同検討会 再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WG 令和3年度報告

資料2-1

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会 再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WG 令和3年度報告

WGメンバー: 16名(敬称略・50音順) ※ 座長

※紀ノ岡 正博	大阪大学大学院 工学研究科 教授	坂井 一郎	日立造船(株) 機械・インフラ事業本部 電子線グループ長
秋枝 静香	(株)サイフーズ 代表取締役	櫻井 信豪	東京理科大学 薬学部 教授
天野 健太郎	(株)竹中工務店 技術研究所 社会システムグループ長	杉山 和也	第一三共(株) 細胞治療研究所 研究員
池松 靖人	(株)日立プラントサービス再生医療協働研究所 所長	中村 浩章	アース環境サービス(株) 彩都総合研究所 GPC運営室 室長
牛田 多加志	東京大学大学院 工学系研究科 名誉教授	水谷 学	一般社団法人免疫細胞療法実施研究会 理事
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 研究所長	森 充生	協和キリン(株) 品質管理部 部長
梅谷 彩也子	富士フィルム(株) バイオサイエンス研究所 研究員	山本 宏	日本エアージェット(株) 管理本部 企画室 室長
小久保 護	澁谷工業(株) 再生医療システム本部 参与技監	吉松 美佳	ヤンセンファーマ(株) 研究開発本部 CMC 企画部 マネージャー

令和3年度の活動

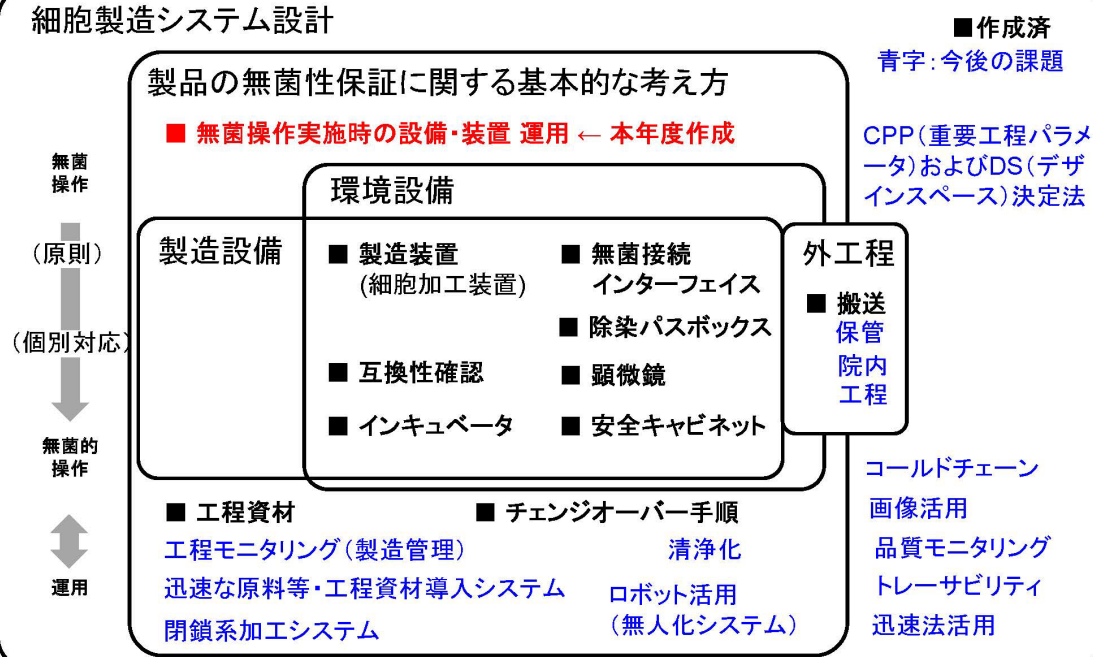
- WG: 5回開催(7/12, 9/3, 10/14, 12/10, 1/28)
- TF: 9回開催(8/10, 8/31, 9/10, 10/8, 11/5, 11/19, 12/3, 1/14, 1/21)
- 再生医療等製品(遺伝子治療用製品を除く)の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン(手引き)(案)の検討
- ISO/TC198/WG9およびISO/TC276/WG4における再生医療等製品の製造に関する調査

令和3年度における検討内容

- 無菌操作法による再生医療等製品(遺伝子治療用製品を除く)を製造する設備・装置において、継続的に無菌操作を実施するための運用の考え方を示し、製品の無菌性確保に資することを目的としたガイドラインを取り纏め、WG案として確定
- ISO/TC198/WG9およびISO/TC276/WG4活動に参画し、考え方の整理と提案文書作成の討議に関与

再生医療(ヒト細胞製造システム)開発ガイドラインWG 各ガイドラインの位置づけ

細胞製造システム設計



再生医療等製品(遺伝子治療用製品を除く)の製造で使用する 設備・装置における無菌操作に関するガイドライン(手引き)(案)

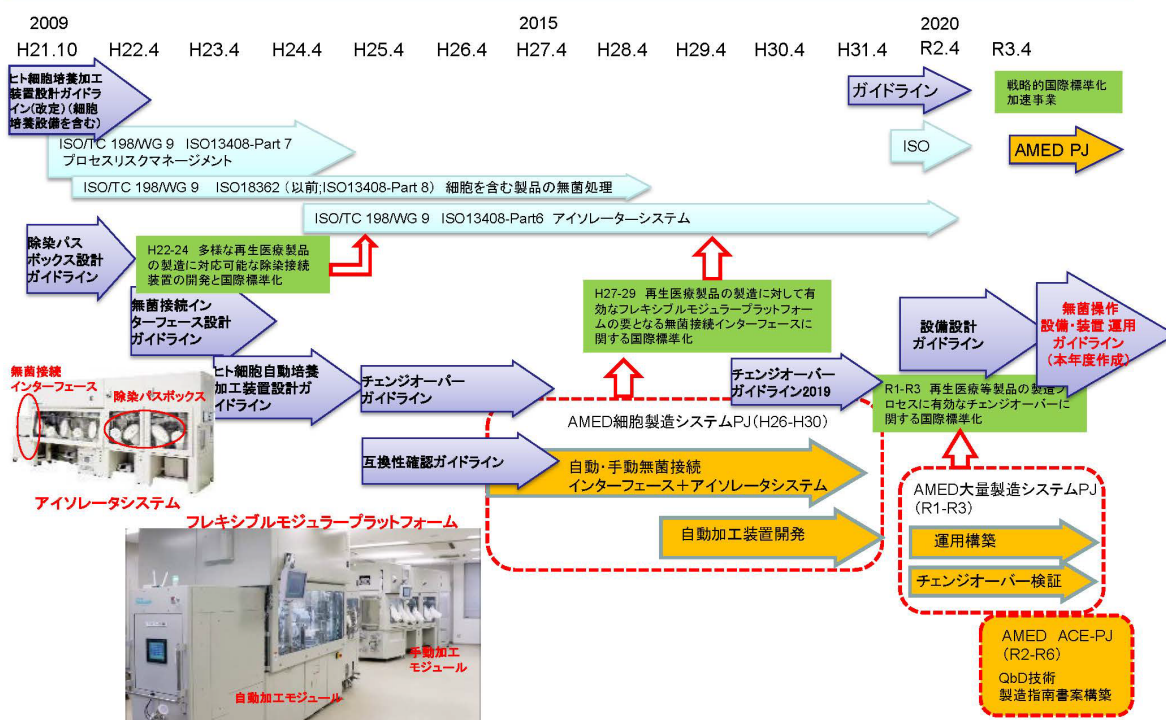
再生医療等製品(遺伝子治療用製品を除く)では、最終製品の安全性と有効性が確保されている必要がある。再生医療等製品の製造では、必ずしも無菌性が保証されない体細胞・組織が原料として用いられることがあり、無菌操作を実施することが困難な場合がある。その場合、**製造プロセスに対してリスクベースにより無菌操作法を行うことで最終製品の無菌性の担保が考慮されている。**無菌操作の原則を理解の上で、製品ごとに要求される最適な施設の運用が実施できるように、**設備・装置の供給者が協力して進めることが望ましい。**

本ガイドラインは、無菌操作法による再生医療等製品を製造する設備・装置において、**継続的に無菌操作を実施するための運用の考え方を示し、製品の無菌性確保に資することを目的とする。**

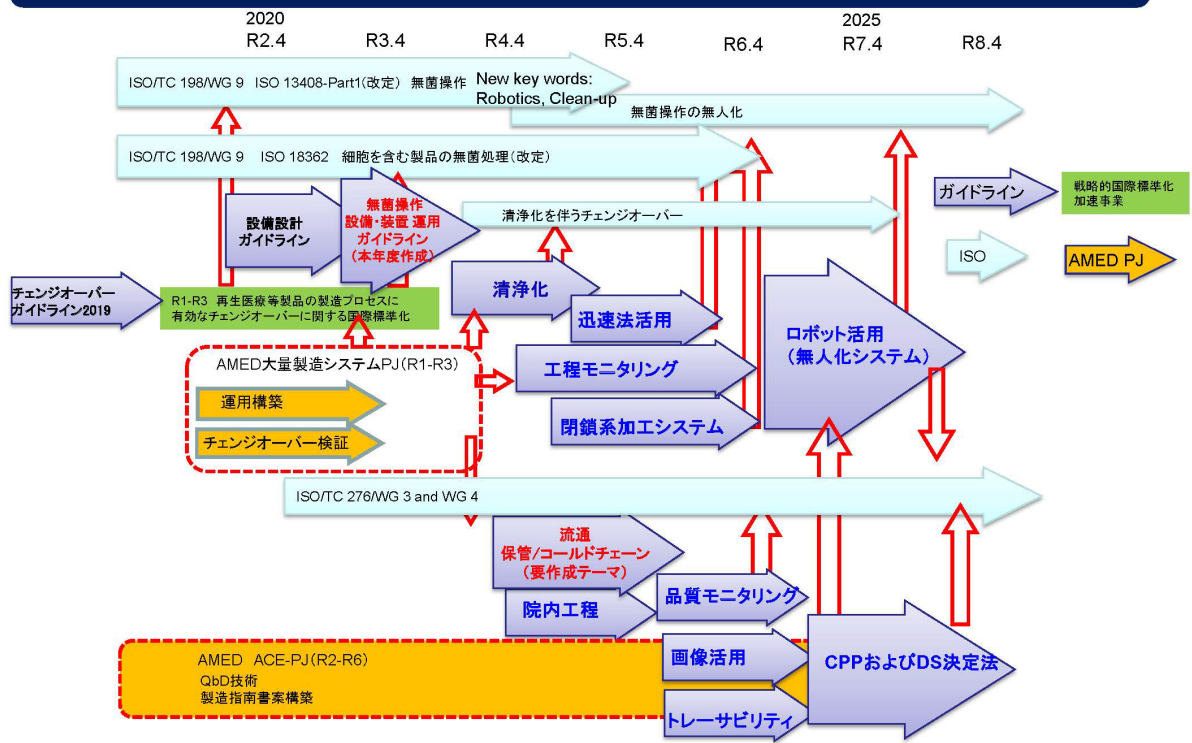
目次

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 総則 <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 目的 1. 2 適用範囲 2. 用語の定義 3. 再生医療等製品の無菌操作 | <ol style="list-style-type: none"> 4. 導入手順の構築 5. 細胞加工区域の環境評価 6. 細胞加工区域の清浄化 7. 参考文献 |
|--|--|

開発ガイドライン・国際標準化(ISO)・関連プロジェクトとの関係 ①



開発ガイドライン・国際標準化(ISO)・関連プロジェクトとの関係 ②



別添

再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造で使用する設備・装置における無菌操作に関するガイドライン（手引き）（案）

この報告書は、令和3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 —

令和3年度 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)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
医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <https://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 健康医工学研究部門
医療機器等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