



再生医療等安全性確保法下での 細胞加工施設の管理運用入門 ～バリデーションってなんですか？～

はじめに

本教材は細胞（培養）加工施設をこれから利用したり、運用したりしようとする方、細胞加工施設の適格性検査（いわゆるバリデーションと呼ばれたりすることがあるもの）について初めて学ぶ方を対象に書かれています。医師・歯科医師、培養士、研究者をはじめ、様々な方にご利用いただけるものになっています。少なからぬ施設では、なぜ？どうして？とその必要性、哲学を深く問わずに、定期的に適格性検査を行っているものと思われます。この小冊子を読んでもいただき、今一度基本に立ち返って、施設の運用や管理について、皆で考えていただけると嬉しく思います。

この教材では、東京医科歯科大学の輸血・細胞治療センターや、関連施設などでの実例を紹介しながら、皆さんがQ&Aを読み進めるうちに、施設の運用・管理についての基本的な部分について理解が進むようにと願って作られました。施設の運用・管理には色々な考えがある中で、「私たちはこう考えて、このように実施しています」、という1つの考え方の体系を示すことを目的として作成しています。

細胞加工施設としては特に、東京医科歯科大学の輸血・細胞治療センターなどの、いわゆる「届出」施設（病院内に設置された施設）で、開放型の細胞培養室を運用して、臨床研究を行っているようなケースを想定して書かれています。従って、治験以降に用いる施設や、外部委託を引き受ける施設などでは、必ずしも当てはまらない部分があります。

いずれにしても、できるだけ辛いところに手が届くような記載に努めました。本文はQ&A形式にして、最初に問いに対する簡単な答えを示し、その後に少し詳しい解説を加えるようにしています。少し難しい部分もありますが、まずは言葉の定義を確認しながら、気になるところから読んでいただければ、概略が把握できると思います。

この小冊子が、日頃どのようにメンテナンスを行い、またどのような適格性検査が必要かについて、皆さんが判断を下すのに、少しでも役に立つようにと願っています。

この小冊子の作成に当たっては様々な方から多大なるお知恵を拝借しました。東京医科歯科大学再生医療研究センターの水野満先生、クオリップスの田中雅教様、共同研究を進める大日本印刷の皆様とは何度も内容を吟味し、議論を重ね、形を整えてきました。中でも大日本印刷の村岡恵さんには、議論をリードしていただき、細部に亘って入念に仕上げていただきました。この場を借りて心からお礼を申し上げます。

2018年11月2日

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
同・創生医学コンソーシアム長

森尾 友宏

目次

第1章

CPF利用の基本とメンテナンス

0. 臨床応用までの道のり
1. CPFの使い方
2. CPFの清浄度を維持する仕組み
3. CPFの空気処理システムとは
4. CPFの清掃で気を付けることは？
5. 環境モニタリングとは何ですか？
6. 設備補修など、特別な管理はどうしたら？
7. トラブル発生時の対応は？

第2章

バリデーションってなんですか ～構造設備の適格性評価～

8. 品質管理、品質リスクマネジメントとは？
9. 「バリデーション」って何ですか？
10. 「バリデーション」関連用語の意味
11. なぜ適格性評価が必要なのか？
12. 日常点検と適格性評価
13. 空気処理システムの点検と適格性評価
14. 東京医科歯科大学での適格性評価について教えてください

第3章

適格性評価計画の立てかた TMDUの実例を参考に

15. 実施項目について
16. 実施頻度について
17. 適格性評価のコストダウン
18. メンテナンスによる代替法
19. 臨床研究は基準が低い？

付録

- 付録1. 関連法中での用語定義
- 付録2. 動画で見る適格性評価
- 付録3. 座談会
アカデミアでの特定細胞加工物製造における
細胞加工施設の運営管理のあるべき姿とは

本教材の構成

Q&A形式で各項の要点をまとめています
まずはこちらをお読みください

0 臨床応用までの道のり

再生医療の基礎研究をしています。実用化を目指していますが、そのためには治験や臨床研究などが必要ですね。ぼんやりとはわかるのですが、どんな順番で何をすればいいのでしょうか。

医薬品や医療機器と同様に再生医療においても新たな製品の開発には、細胞や動物を用いた**基礎研究**および**前臨床試験**などを経て、ヒトでの**臨床研究**や**治験**を行い、**製造販売**や**自由診療**という形での実施を目指します。再生医療の臨床研究は他分野に先駆けて法律が制定されました。

本文ではQ&Aの内容を詳しく解説しています。

再生医療における法規制

再生医療分野の臨床研究は、2014年より「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、安全性確保法）」で規制されています。本法は再生医療等の安全性を確保するため、臨床研究や自由診療として行われる再生医療等について**提供機関や細胞培養加工施設についての基準**が設けられました。安全性確保法では安全な再生医療を迅速に国民に届けるべく、細胞培養加工施設を許可（届出）制とし、医療機関は必要に応じて許可を得た施設への製造委託が可能であるとされています。

また、再生医療等をリスクに応じて三段階に分類してそれぞれに必要な手続きを定め、各計画は再生医療等委員会にて審査されます。安全性確保法では、製造した特定細胞加工物について**医師や歯科医師が最終的な投与の可否を決定**する（安全性確保法施行規則第10条）^{※1}とされており、**医師の判断が品質管理において重要な役割を果たします**。

続く治験および製造販売の段階は一般の医薬品と同様に「**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（以下、薬機法）**」^{※2}により規制されています。製造販売にあたっては薬機法のもと**医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査**を受けます。この段階では**有効性及び安全性だけでなく、製品の安定供給や経済性**などの観点も加わり、製造販売時には**GCTP省令^{※3}**と呼ばれる省令に基づく**臨床研究とは異なる品質管理**が求められます。治験の段階では製造販売時と製品の特徴が一部異なるため**治験薬GMP^{※4}**と呼ばれる別の基準が設けられています。

再生医療等のステータスごとの法規制の違いと、製造物の使用状況などを表1にまとめました。製造物が置かれた状況に応じて**規制（品質管理の要点）は変わっていきます**。このため、研究成果の実用化に向けては各段階で要求されることにどう対応していくかが**事前に戦略をたてる**ことが重要ともいえます。

表1 再生医療のステータスごとの規制の違い

ステータス	臨床研究・自由診療	治験	製造販売
主な実施機関	アカデミア・病院	アカデミア・企業	企業
製造・加工施設	安全性確保法施行規則	薬機法・治験薬GMP	薬機法・GCTP省令
審査機関	再生医療等委員会	PMDA	
製造物の呼称	特定細胞加工物	再生医療等製品	
投与対象	特定患者	限られた範囲の患者	患者を特定しない
品質管理の要点	医師（企業）が患者に対して品質を保証する	品質管理の要領に従って品質を保証する	品質管理の要領に従って品質を保証する
主な製造設備	GMP、そのほかの施設等（製造施設）	GMP（治験薬GMP）	GMP（GCTP省令）

本稿の狙い

本稿では**安全性確保法**で運用される**細胞加工施設（CPF）**で**臨床研究を行う皆さん**に向け、施設の管理運用について**適格性評価（いわゆるバリデーション）**を中心に考え方の基礎をご紹介します（※1）。臨床研究では前述のように**医師が製品の品質について理解し、投与の可否を判断**する必要があります。これは**製造環境（製造設備）の管理についても把握する必要があります**ことを示します。あまりなじみのない分野かと思いますが、本稿が皆さんの一助になれば幸いです。

※1: 本稿では主に病院内に設置された届出施設における実例を参考にしており、届出施設では状況が一部異なる可能性がありますが、基本的な考え方は共通していると考えています

より深い理解のための
参考資料や
法律、ガイドライン紹介

さらに詳しく

- 関連法規
- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律（施行規則/取扱い）
 - 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
 - GCTP省令（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）
 - 治験薬GMP通知

有識者の先生など
Professionalからの
ワンポイントアドバイス

表1では製造数が変わり、製造状況や使用状況が変わることに連動して規制が変わることに注目してください。品質管理の基準は製造物の状況によって決まるのです

本資料の完全版をご希望の方は以下アドレスまでご連絡ください。

統合研究機構事務部総務企画係
kenkyu-soumu.adm@tmd.ac.jp