

平成 29 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 29 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 30 年 3 月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

平成 29 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 取締役 細胞製品開発部長
天野 健太郎	株式会社竹中工務店 技術研究所 環境計画部 空気環境グループ長
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
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 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
齋藤 充弘	クオリプス株式会社 研究開発部門 部長
須賀 康之	清水建設株式会社 エンジニアリング事業本部 プラント事業部 プロジェクト計画部 医薬プラントグループ 主査
平井 克也	パナソニック ヘルスケア株式会社 バイオメディカ事業部 新規事業推進部 新規事業販売推進課 課長
本郷 孝幸	株式会社アステック 東京営業所 営業部
水谷 学	株式会社早稲田大学アカデミックソリューション 客員研究員
宮川 功章	ワケンビーテック株式会社 テクニカルセンター 技術本部 統括部長
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 生産統括本部長 製造部部長
山崎 幸登	ローツェライフサイエンス株式会社 代表取締役社長
山本 宏	日本エアーテック株式会社 設計本部 取締役 設計本部長
若松 猪策無	株式会社メディネット 管理本部 サイエнтиフィックアドバイザー

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 29 年 9 月 27 日（水）

第 2 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 29 年 10 月 20 日（金）

第 3 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 29 年 12 月 14 日（木）

第 4 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 1 月 22 日（月）

第 5 回 開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 2 月 21 日（水）

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会

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）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 29 年 9 月 29 日（金）

第 2 回 TF 委員会

開催日 平成 29 年 10 月 11 日（水）

第 3 回 TF 委員会

開催日 平成 29 年 11 月 15 日（水）

第 4 回 TF 委員会

開催日 平成 29 年 11 月 21 日（火）

第 5 回 TF 委員会

開催日 平成 29 年 12 月 6 日（水）

第 6 回 TF 委員会

開催日 平成 29 年 12 月 13 日（水）

第 7 回 TF 委員会

開催日 平成 29 年 12 月 27 日（水）

第 8 回 TF 委員会

開催日 平成 30 年 1 月 12 日（金）

第 9 回 TF 委員会

開催日 平成 30 年 2 月 9 日（金）

目 次

再生医療（ヒト細胞製造システム）

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
3. ガイドラインの検討結果	19
3.1 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	19
4. 平成 29 年度の総括と今後の展望	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

再生医療を産業化し、迅速に社会に還元していく政策の一環として、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。再生医療等製品に関しては、2018年3月現在、5品目が製造販売承認を取得した状況であり、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。

再生医療新法が施行された現在、臨床研究をより迅速に発展させるためには細胞加工機関との連携が必要であり、国民の要望にも合致する。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、昨年度からは、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、本年度は、「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。

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。

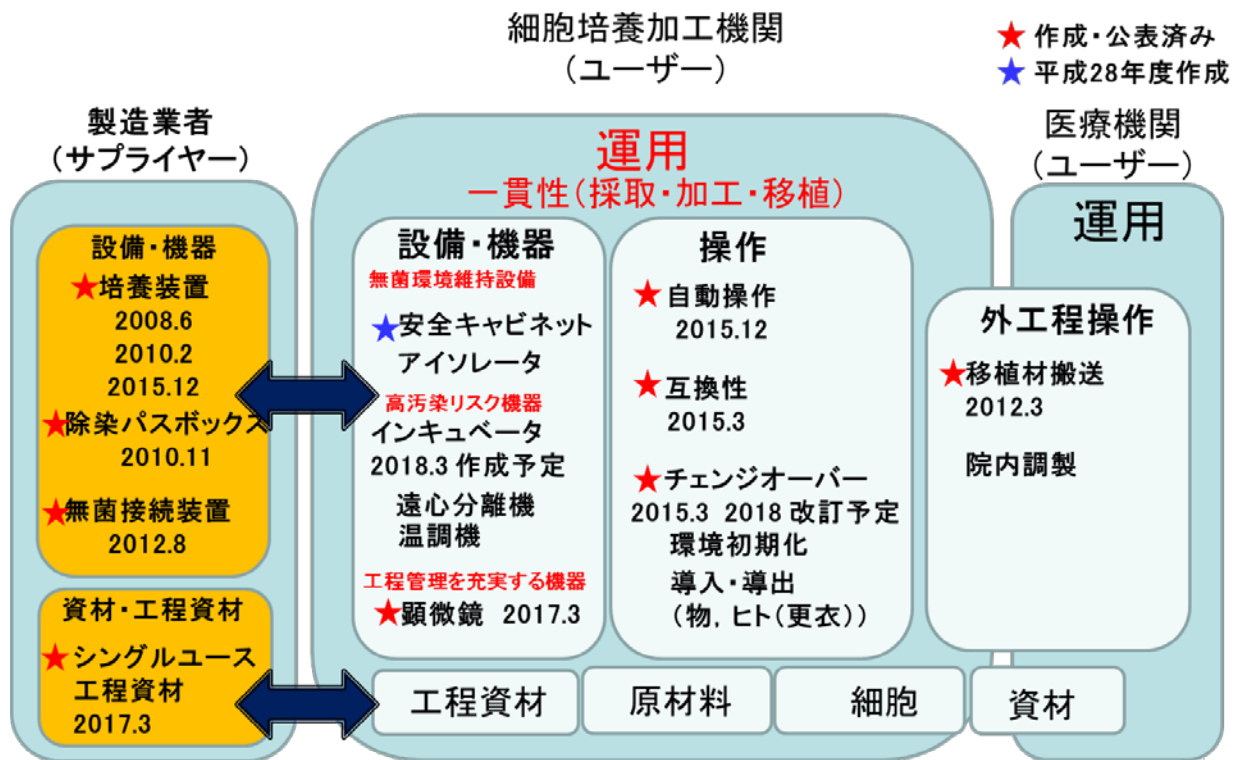


図 1. ヒト細胞製造とガイドラインの位置づけ
() 内はガイドライン発行年月

2. ガイドラインの検討過程

平成 28 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 委員会ならびに 9 回のタスクフォース委員会を開催し、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 29 年 9 月 27 日（水） 16:00～17:52
- (2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）
- (3) 出席者 委員：浅野茂隆、秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、
紀ノ岡正博、小久保護、平井克也、本郷孝幸、水谷学、
宮川功章、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無
オブザーバ
日本医療研究開発機構：浅沼直樹、中島健
経済産業省：中島教順
医薬品医療機器総合機構：松岡厚子
ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 1 回委員会 議事次第
資料 2：平成 29 年度 委員名簿
資料 3：平成 29 年度再生医療開発 WG の概要について（事務局）
資料 4：ガイドライン事業と ISO の関係について（紀ノ岡委員）
資料 5：「再生医療等製品の製造施設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）の作成に係る考え方について（水谷委員）
- (5) 会議概要
 - 1) 開会、出席者自己紹介、資料確認
 - 2) 座長選出、座長挨拶（浅野茂隆）

3) 本年度の取り組みについての議論

- ・事務局より、今年度は、細胞培養加工機関（ユーザー）向けの「インキュベータの運用」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。また、無菌操作区域と設備について、設備の特徴を考慮した、作業中における系の開放の可否に関する考え方について解説頂いた。
- ・水谷委員より、「再生医療等製品の製造施設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）の作成に係る考え方について説明頂いた。市販のインキュベータを対象とし、薬機法下で運用される製造所に向けたガイドラインとすること、インキュベータ利用時の汚染リスクを踏まえた適切な運用のための考え方を示すこと、また、新法下での適用を視野に入れ、無菌的に接続するインキュベータの考え方について、Appendix に示すことが説明された。
- ・ユーザー側委員から、汚染リスク評価の定量化、IQ、OQ と日常点検・定期メンテナンスの関係の明確化ならびに適切な性能を発揮するための施設設置時の留意事項の具体化が要望された。
- ・紀ノ岡委員より、これまで運用に関するガイドラインの一環として、無菌環境維持にかかわる設備（アイソレータ、安全キャビネット）、工程管理を充実する機器（顕微鏡）のガイドラインを作成してきた背景を受け、今年度は、高汚染リスク機器の例として、インキュベータを取り上げでほしいこと、また、日本再生医療学会では、新法対応のガイドラインを考慮しているため、本ガイドライン事業では、薬機法対応のガイドラインを作成してほしいとの意見が出された。
- ・ユーザー側委員より、ガイドラインの作成趣旨を踏まえ、適切なタイトルを考えてほしいとの意見が出された。
- ・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。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 10 月 20 日（金） 16:00～17:25
- (2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）
- (3) 出席者 委員：秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小久保護、須賀康之、平井克也、本郷孝幸、水谷学、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無

オブザーバ

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美、河野健

澁谷工業株式会社：谷本和仁

ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1：平成 29 年度 第 2 回委員会 議事次第

資料 2：平成 29 年度 第 1 回委員会 議事録概要

資料 3：平成 29 年度 第 1 回 TF 委員会 議事録概要

資料 4：平成 29 年度 第 2 回 TF 委員会 議事録概要（案）

資料 5：「再生医療用途インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」素案作成について（本郷委員）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 1 回 WG 委員会の議事録概要の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

- ・本郷委員より、第 1 回および第 2 回 TF 委員会の議事概要をもとに、TF 委員会での活動状況の報告があった。以下、委員より意見が出された。
- ・ガイドライン（手引き）の対象として、インキュベータが必要な理由を、本文・背景に記載する。
- ・「温度及びガスなどを制御するインキュベータ」との記述では、バイオリアクタが含まれるとの指摘があった。既存の通知などに定義があるか、バイオリアクタが対象機器に入るかを含め、インキュベータを定義することが必要である。
- ・インキュベータは、「製造機器」と位置づける。また、清浄度の呼称は、清浄度管理区域、無菌操作等区域などとし、ISO 5、Grade A などは使用しない。
- ・ガイドラインの内容として、製品実現のため適切に機能を発揮させるべく通常運用時の確認事項や知っておくべきことを中心に記述する、ならびに製造所での汚染高リスク機器、汚染源としての考え方・清浄度への影響を含めた取扱いやリスク評価について、通常運用時の確認事項+αを記述するとの意見が上がった。一般的なインキュベータの運用の考え方に加え、リスクを明確に記載しつつ、どのように管理していくかについて、TF 委員会で検討する。
- ・ガイドライン（手引き）の内容を踏まえ、適切なタイトルを考える。
- ・Appendix 「無菌的に接続するインキュベータ」について、無菌操作をおこなう空間に設置されるインキュベータ（アイソレータ、安キャビなどとの接続の可否は重要ではない）に変更すると良い。

- ・ 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。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 12 月 14 日（木） 16:00～18:05
- (2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）
- (3) 出席者 委員：浅野茂隆、秋枝静香、牛田多加志、紀ノ岡正博、小久保護、
齋藤充弘、須賀康之、平井克也、本郷孝幸、宮川功章、水谷学、
山崎幸登、山本宏、若松猪策無
- オブザーバ
日本医療研究開発機構：浅沼直樹
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：松岡厚子
澁谷工業株式会社：谷本和仁
ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦、永富和行、杉浦由実

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 3 回委員会 議事次第
- 資料 2：平成 29 年度 第 2 回委員会 議事録概要
- 資料 3：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運用に関するガイドライン 2017（手引き）（案）

(5) 会議概要

- 1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 2 回 WG 委員会の議事録概要の確認
- 2) ガイドライン（手引き）案についての議論
 - ・ 本郷委員より、TF 委員会での活動状況の報告後、ガイドライン（手引き）案の説明があった。以下、委員より意見が出された。
 - ・ ガイドラインの適用範囲を明確化するため、市販の理化学機器であるインキュベータを対象とし、薬機法に従い「細胞加工物」を扱うことが明確になるように、背景、目的、対象機器ならびに対象範囲の記載を修正すること。
 - ・ 理想的なインキュベータでも、運用がダメだと意味がなく、管理・運用が重要である。
 - ・ 3 章（インキュベータ）は、4 章以降の実運用の流れと繋がらない。「機能が何か」については、4 章以前に記載が必要であるが、「インキュベータとは」は、背景に記載し、3 章全体を Appendix に移動することを含め、インキュベータの機能と試験方法を中心に章立てを再考すること。

- ・ 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。

2.4 第 4 回開発 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 30 年 1 月 22 日 (月) 16:00~17:53
- (2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室 (東京都中央区京橋 1-6-8)
- (3) 出席者 委員：天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、須賀康之、本郷孝幸、宮川功章、水谷学、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無
- オブザーバ
- 日本医療研究開発機構：浅沼直樹
- 経済産業省：中島教順
- 医薬品医療機器総合機構：松岡厚子
- 澁谷工業株式会社：谷本和仁
- ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一、幡多徳彦
- 事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 4 回委員会 議事次第
- 資料 2：平成 29 年度 第 3 回委員会 議事録概要
- 資料 3：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運用に関するガイドライン 2017 (手引き) (案)

(5) 会議概要

- 1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 3 回 WG 委員会の議事録概要の確認
- 2) ガイドライン (手引き) 案についての議論
 - ・ 本郷委員より、TF 委員会での活動状況の報告後、ガイドライン (手引き) 案の説明があった。以下、委員より意見が出された。
 - ・ インキュベータについて、理化学機器であろうとなかろうと、目的の細胞がきちんと培養できることが重要である。細胞が安定して培養できることを、ユーザー要求 (UR) に追記すること。
 - ・ 本文について、ハード側からの UR に関する内容に偏った印象を受ける。ユーザーがどのようにガイドラインを使うか。どういうインキュベータを使うかなどに関する内容を UR の項目に追記することが必要である。
 - ・ インキュベータの運用について、その範囲と定義を明確化し、「1.2 目的」を修正すること。タイトルについて、例えば「初期設置と維持管理」などガイドラインの内容を反映した記述に修正すること。

- ・WG委員会の開催スケジュールに合わせて、TF委員会にてガイドライン素案の作成を進めることとした。

2.5 第5回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時 平成30年2月21日(水) 16:00~17:44
- (2) 開催場所 オフィス東京 3階 T3会議室(東京都中央区京橋1-6-8)
- (3) 出席者 委員：浅野茂隆、秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、
紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、須賀康之、平井克也、本郷孝幸、
宮川功章、水谷学、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無
オブザーバ
日本医療研究開発機構：中島健
国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美
医薬品医療機器総合機構：松岡厚子
澁谷工業株式会社：谷本和仁
ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料1：平成29年度第5回委員会 議事次第

資料2：平成29年度第4回委員会 議事録概要

資料3：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2017(手引き)(案)

(5) 会議概要

- 1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第4回WG委員会の議事録概要の確認
- 2) ガイドライン(手引き)案についての議論
 - ・本郷委員より、TF委員会での活動状況の報告後、ガイドライン(手引き)案の説明があった。以下、委員より意見が出された。
 - ・今後、多様な再生医療等製品が開発されるに伴い、インキュベータの使用方法も多様化する趣旨の内容を「1.1 背景」に追記すると良い。
 - ・インキュベータを多段積みで使用する際の留意事項について、「3. インキュベータの設置」の項など、適切な場所に追記する。
 - ・読み手を配慮して、できるだけ専門用語の略語を避けること(例えば、適格性確認に関するDQ、IQ、OQ、PQなど)。
 - ・ガイドライン(手引き)のWG委員会案の確定作業を以下のスケジュールで進める。
 - 3/7までにメールベースで意見を頂く。

- 頂いた意見を検討し、ガイドライン（手引き）の WG 委員会案を作成後、WG 委員に最終確認後、3/20 日処にガイドライン（手引き）の WG 委員会案を確定する。

2.6 第 1 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 9 月 29 日（金） 10:00～12:15
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也、宮川功章
オブザーバ：山崎幸登
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料
 - 資料 1：平成 29 年度 第 1 回タスクフォース委員会 議事次第
 - 資料 2：タスクフォース委員会 平成 29 年度委員名簿
 - 資料 3：平成 29 年度 第 1 回再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録概要
 - 資料 4：「再生医療等製品の製造施設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）の作成に係る考え方
 - 資料 5：再生医療用途 CO2 インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」素案作成について
- (5) 会議概要
 - 1) 開会、出席者自己紹介
 - 2) 開発 WG 概要及びタスクフォース委員会の趣旨説明
 - ・事務局より、今年度は、細胞培養加工機関（ユーザー）向けの「インキュベータの運用」に関するガイドライン（手引き）を作成する旨説明があった。
 - 3) 再生医療等製品の製造施設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）の作成に係る考え方について
 - ・水谷委員より資料の説明があった。
 - ・ガイドラインの章立ては過去のものとは合わせる方針で進める。
 - ・WG の森委員より汚染リスクの定量化だけでなく、IQ、OQ と日常点検・定期メンテナンスの関係の明確化ならびに適切な性能を発揮するための施設設置時の留意事項を具体化して欲しいとの意見があった。
 - ・WG の紀ノ岡委員より、アイソレータ接続型のインキュベータもガイドラインの対象とするのであれば、無菌操作の観点も十分考慮するよう指摘があった。

4) 再生医療用途 CO2 インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」素案作成について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・ガイドラインの対象機器として、「バイオリクター」まで含めるか否かを議論したが、結論として序論もしくは Appendix で概要を記載する方針となった。
インキュベータのタイプは機能や用途の違いにより多岐にわたるので、次回の TF 委員会にて対象の絞り込みを行う。また、タイプの違いに関しては、仮の章立ての 3 章（CO2 インキュベータ）にて詳細を記載することで検討する。
- ・本ガイドラインでは、インキュベータを「製造機器」の位置づけで扱う。また、清浄度の呼称については、「ISO5」や「Grade A」等の記載を用いると無菌医薬品と同等のレベルで認識される恐れがあるので、「無菌操作等区域」等の呼称を用いる。
- ・対象範囲は、インキュベータのライフサイクル（導入～設置～運用～廃棄）のどこを対象とするかを次回の TF 委員会にて検討する。ただ、PQ に関しては、検証項目がユーザー、製品に依存する割合が高いので対象としない。
- ・品質リスクアセスメントは CPF の導入・運用に必要な不可欠なツールである為、本ガイドラインにも盛り込む方針とする。
- ・適用法規は薬機法をターゲットとする。
- ・章立ての大枠を本郷委員にて検討し、次回 TF 委員会にて詳細の検討および役割分担を決定する予定。

5) 今後の予定

- ・水谷委員よりガイドラインのマスタースケジュールの説明があり、2018 年 2 月に

WG

の承認が得られるよう計画的に進めることとなった。

2.7 第 2 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 10 月 11 日（水） 17:30～19:00
- (2) 開催場所 ヨコハマグランドインターコンチネンタルホテル 3 階 アドリア
（神奈川県横浜市西区みなとみらい 1-1-1）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也、宮川功章
事務局：伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 2 回タスクフォース委員会 議事次第
資料 2：第 1 回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要
資料 3：ガイドラインの目的・適用範囲について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・WG 委員会からの意見に関して、一部、修正を行う（森委員からのご意見の部分）。

2) ガイドラインの目的・適用範囲について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・今後の用語の表記として、カタカナ調音記号は、JIS 規格に従い「その言葉が 3 音以上の場合には、語尾に長音符号を付けない。」こととする。よって、「インキュベーター」ではなく、「インキュベータ」と表現し、「メーカー」や「ユーザー」についてはこのままとする。
- ・「目的」の「・・・特殊性に配慮している。」の文章は、現状削除する。
- ・「対象機器」のインキュベータに関する文章は、「再生医療等製品の製造所にて、清浄度管理区域内または無菌操作等区域で、再生医療等製品の製造に使用される温度およびガス等を制御するインキュベータとする。」にまとめる。
- ・「対象機器」の「平成 25 年法律第 85 号・・・参考とされることが望ましい。」の文章は、「対象範囲」の節に移す。
- ・「目的」「対象範囲」に記載されるガイドラインの適用範囲は、「設置（移設・再設置含む）、使用方法、定期検査・点検、教育等」の表現に統一する。
- ・「対象範囲」の「ユーザー企業」は「ユーザー」とする。

3) 目次案と執筆担当について

- ・資料にある執筆担当案で作業を進めることとする。2 章の「用語の定義」は、原稿が一通り揃った後、説明が必要な用語をピックアップし、執筆担当を中心に文書を作成することとし、取り纏めを宮川委員にお願いする。
- ・4 章の設置に関しては、メーカーからの注意事項を参考にしたいため、設置マニュアル等の情報をご提供いただくこととする。
- ・5 章は、無菌製造を行うためにインキュベータを使用する際の「作業」についてまとめる。
- ・6 章は「定期検査」、「点検」についてまとめる。
- ・例えば、培養容器を取り扱いながらの使用上の注意等は「作業」にあたり、加湿用の水の確認等は「点検」にあたる。実際の現場での言葉の使い方や作業担当者などについては、WG 委員のユーザーサイドのメンバーに確認を取るものとする。
- ・6 章と 7 章のタイトルは、「培養容器」を「インキュベータ」へ修正する。
- ・執筆担当者ごとに書式がまちまちにならぬように、フォーマットを統一して作業を行う。テンプレートは本郷委員から案内する。

4) ガイドラインのタイトルについて

- ・「再生医療用途インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」を案とする。

5) 今後の予定

- ・次回以降の年内数回の日程調整をスケジュールで行うので、案内が来たら各位の予定を記入すること。

2.8 第3回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 11 月 15 日（水） 15:00～18:00
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也、宮川功章
オブザーバ：山崎幸登
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 3 回タスクフォース委員会 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 議事録概要
資料 3：第 2 回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要
資料 4：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・5 章：インキュベータの使い方と 6 章：インキュベータの定期点検を中心に内容を確認した。
- ・5 章：インキュベータの使い方では、使用上の注意点として、運用と機器に関する内容を分けて記載することとし、具体例は、Appendix に記入することとした。また、衛生管理（日常清掃、定期清掃）を 5 章に記載することとした。
- ・6 章：インキュベータの定期点検については、各メーカーの機器要領書を参考に記載していくこととした。
 - ・WG 委員のユーザー委員の意見を取り入れ、ユーザーが使い易い内容にしていくことで TF 委員の合意を得た。

3) 今後の予定

- ・3 章：インキュベータとは、4 章：インキュベータの設置ならびに 9 章：リスク

評価の内容を確認することを目的に、11/21 に第 4 回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.9 第 4 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 11 月 21 日（火） 15:00～18:00
- (2) 開催場所 株式会社アステック 東京営業所 会議室
（東京都千代田区外神田 5-3-1 秋葉原 OS ビル 2F）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、谷本和仁、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章
オブザーバ:小久保護
事務局：伊藤弓弦、廣瀬志弘
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 4 回タスクフォース委員会 議事次第
資料 2：第 3 回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要
資料 3：再生医療用途インキュベータの運用に関するガイドライン 2017 素案について

(5) 会議概要

- 1) 前回議事録の確認
 - ・本郷委員より議事概要の説明があった。
- 2) ガイドライン素案について
 - ・本郷委員より資料の説明があった。
 - ・9 章：リスクマネジメントを中心に内容を確認した。
 - ・9.1 リスクアセスメントの項目について、最小限の要件かつユーザーへの啓発を兼ねた内容を記述することとした。
 - ・9.4 リスクコントロールの事例については、ユーザーが想定する細胞製造に合致する組み合わせを選択できる構成とすることで TF 委員の合意を得た。
- 3) 今後の予定
 - ・3 章：インキュベータとは、4 章：インキュベータの設置ならびに第 2 章：用語の定義の内容を確認することを目的に、12/6 に第 5 回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.10 第 5 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 12 月 6 日（水） 9:00～12:00
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室

(東京都中央区日本橋本町 2-3-11)

- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、須賀康之、谷本和仁、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章
オブザーバ：小久保護
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 5 回タスクフォース委員会 議事次第
資料 2：第 4 回ガイドライン素案検討タスクフォース (TF) 委員会 議事録概要
資料 3：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・1 章：総則、2 章：用語の定義ならびに 4 章：インキュベータの設置を中心に内容を確認した。
- ・1.1 背景の項目について、インキュベータが制御するのは、温度とガス濃度であり、湿度は制御しないこと、および「環境」と「環境制御」を分けて定義することとした。
- ・インキュベータの設置環境については、清浄度管理区域内とし、無菌操作等区域は削除することとした。
- ・4.2 新規導入インキュベータの設置については、メーカーが入手する情報とユーザーが提供する情報を整理し、初期化から適格性確認に至る手順を示すことを確認した。

3) 今後の予定

- ・素案全体を確認し、12/14 の第 3 回 WG 委員会での討議用資料を作成することを目的に、12/13 に第 6 回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.11 第 6 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 12 月 13 日 (水) 15:00～18:00
(2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
(東京都中央区日本橋本町 2-3-11)
(3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、須賀康之、谷本和仁、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1：平成 29 年度 第 6 回タスクフォース委員会 議事次第

資料 2：第 5 回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要

資料 3：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・4 章：インキュベータの設置、5 章：インキュベータの使い方および 6 章：インキュベータの定期検査・点検を中心に内容を確認した。
- ・5.1 使用上の確認事項については、インキュベータ本体について、5.2 使用上の注意事項については、操作について、それぞれ記述することとした。
- ・ガイドライン（手引き）のタイトルとして、薬機法下での使用を鑑み「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運用に関するガイドライン 2017(手引き)」とすることを確認した。
- ・12/14 の第 3 回 WG 委員会で、主にユーザー委員の意見を取り入れ、更にガイドライン素案をブラッシュアップすることとした。

2.12 第 7 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成 29 年 12 月 27 日（水） 14:00～17:00

(2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 打ち合わせ会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）

(3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、谷本和仁、幡多徳彦、平井克也
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1：平成 29 年度 第 7 回タスクフォース委員会 議事次第

資料 2：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。

- ・「3 章：インキュベータについて」および「4 章：インキュベータの設置について」を中心に内容を確認した。
- ・清浄度管理区域に設置するインキュベータの機能と試験方法を追記し、3 章全体 Appendix に移動することとした。
- ・インキュベータの設置については、設置に向けた手順を追記することとした。
- ・Appendix の項目を精査し、本文の参照にならない事項については、参考情報として纏めることとするので、TF 委員の合意を得た。

3) 今後の予定

- ・素案全体を確認し、1/22 の第 4 回 WG 委員会での討議用資料を作成することを目的に、1/12 に第 8 回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.13 第 8 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 30 年 1 月 12 日（金） 15:00～18:40
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、谷本和仁、須賀康之、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 8 回タスクフォース委員会 議事次第
資料 2：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・全般（総則から Appendix まで）を確認し、追記・修正した。
特に、背景に関して、第 3 回 WG 委員会で指摘を受けた、理化学機器としてのインキュベータを再生医療等製品の製造に活用するための運用ガイドラインの内容に繋がる記述となるように修正した。
- ・修正したガイドライン素案について、1/22 の第 4 回 WG 委員会での議論を効率的にするため、WG 委員に回覧し、確認頂くことにした。

2.14 第 9 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 30 年 2 月 9 日（金） 14:00～17:00
- (2) 開催場所 株式会社アステック 東京営業所 会議室
（東京都千代田区外神田 5-3-1 秋葉原 OS ビル 2F）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也
事務局：伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 9 回タスクフォース委員会 開催案内
資料 2：ガイドライン素案について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運用に関するガイドライン 2017（手引き）案
- (5) 会議概要
- 1) 第 4 回 WG 委員会における討議内容の確認
 - ・ WG 委員会からの意見に関して、本郷委員の記録を確認した。
 - ・ 森委員による修正案を確認した。
 - 2) 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運用に関するガイドライン（手引き）素案作成
 - ・ 文書全体に関して、内容の再確認修正を行った。
 - ・ 今後の用語の定義の再確認、表記の統一をはかった。
 - ・ 計画書／報告書の作成者を GCTP 省令に準拠した内容とした。
 - ・ 各種図表、Appendix の番号を整理した。
 - ・ 定期検査、日常点検に関して混乱を招く「頻度の情報」は削除した。
 - ・ PMDA 松岡先生からのコメントに従い、規格文書の記載方法を統一化した。
 - ・ リスクマネジメントと参考文献の章立てを変更した。
 - 3) 今後の予定
 - ・ メールベースで第 5 回 WG での審議に向けて文書の完成を目指す。

3. ガイドラインの検討結果

3.1 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）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

4. 平成 29 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、昨年度は、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。本年度は、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。また、図 2 に示すように、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。

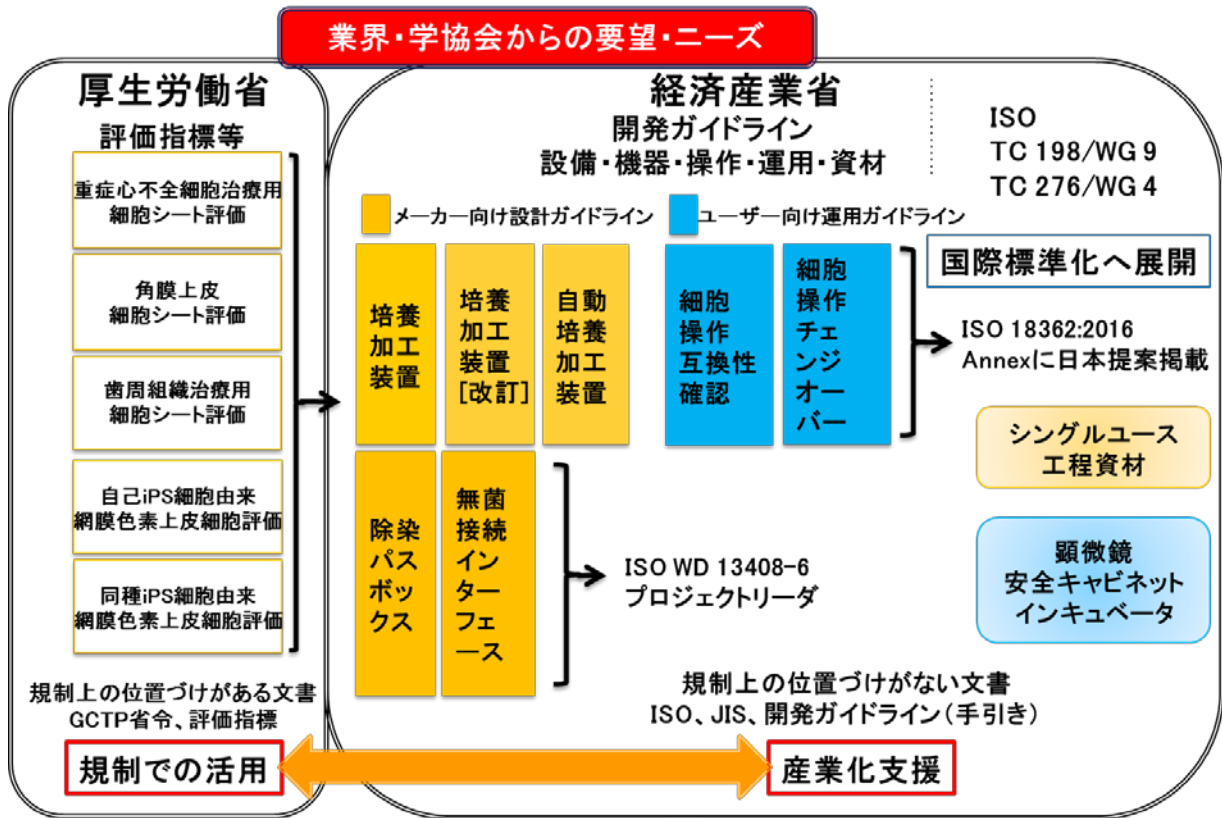


図 2. 開発ガイドラインの国際標準化への展開

この報告書は、平成 29 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 29 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