



第22回日本再生医療学会総会
令和5年3月25日, 京都

シンポジウム37 JSRM再生医療施設認定制度が目指すもの

再生医療等の品質確保の観点から

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

第22回日本再生医療学会総会

筆頭発表者のCOI開示

筆頭発表者氏名：佐藤 陽治

演題発表に関連し、
開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

『再生医療等安全性確保法』における 再生医療等の「品質確保」

- 再生医療等に用いられる「特定細胞加工物」の品質確保
 - 原料細胞、細胞以外の原料・材料・資材
 - 製造管理・品質管理による最終製品としての特定細胞加工物

- 「医療行為(サービス)」としての再生医療等の品質確保

- 認定医の配置・教育
- 臨床培養士とその他の人員の配置・教育
- 院内の部門間の連携

- 再生医療等の「臨床データ」の品質確保
 - データ・マネジメント
 - データの信頼性保証(CSVなど)

再生医療施設認定制度

「特定細胞加工物の品質」を理解する者による、特定細胞加工物の利用／製造

安全性と
科学的妥当性(有効性)の確保

再生医療等安全性確保法の構成(細胞培養加工施設関係)

- 第35条 特定細胞加工物の製造の許可(院外、国内)
- 第36条 許可の更新(5年毎)
- 第37条 変更の届出
- 第38条 PMDAによる調査の実施
- 第39条 特定細胞加工物の製造の認定(外国)
※第35条(第1項を除く)から第38条までの規定を準用
- 第40条 特定細胞加工物の製造の届出(院内等)
- 第41条 廃止の届出
- 第42条 構造設備の基準
- 第43条 管理者の設置
- 第44条 特定細胞加工物製造事業者の遵守事項(製造管理、品質管理等)
- 第45条 特定細胞加工物の製造に関する記録及び保存
- 第46条 厚生労働大臣への定期報告
- 第47条 緊急命令
- 第48条 改善命令等
- 第49条 許可の取消し等
- 第50条 認定の取消し等
- 第51条 停止命令
- 第52条 立入検査等
- 第53条 PMDAによる立入検査等の実施
- 第54条 厚生労働省令への委任

細胞培養加工施設の遵守事項

再生医療等安全性確保法

法第2条第8項

「特定細胞加工物製造事業者」とは、特定細胞加工物の製造の許可若しくは認定を受けた者又は特定細胞加工物の製造の届出をした者をいう。

- ・ 国内の医療機関等以外で製造を行う場合 : 許可
- ・ 国外で製造を行う場合 : 認定
- ・ 国内の医療機関等内で製造を行う場合 : 届出

※ 許可、認定及び届出については細胞培養加工施設ごとに必要

● 構造設備基準（法第42条）

細胞培養加工施設の構造設備は、構造設備に係る基準に適合したものでなければならない

● 製造管理・品質管理等の基準（法第44条）

特定細胞加工物製造事業者は、製造管理・品質管理等の基準を遵守しなければならない

（基準の内容）細胞加工物の製造及び品質管理の方法、試験検査の実施方法、保管の方法等

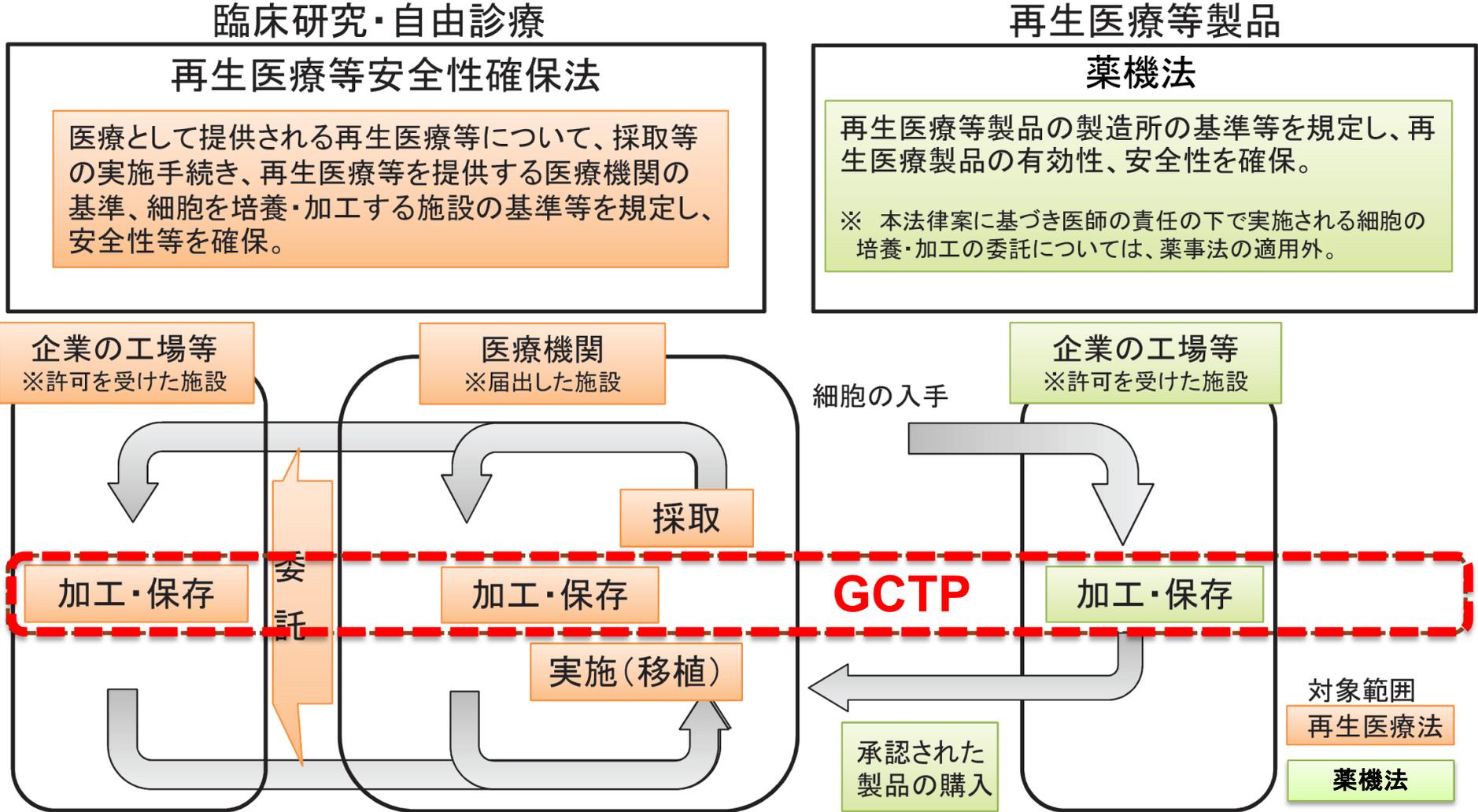
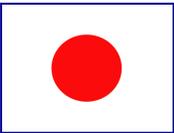
細胞培養加工施設の遵守事項

再生医療等安全性確保法

	再生医療等安全性確保法	薬機法 (再生医療等製品)
構造設備	<u>法第42条に基づく基準 (省令)</u> 院外：許可 (PMDA調査) 海外：認定 (PMDA調査) 院内等：届出	<u>薬局等構造設備規則</u> (PMDA調査)
製造管理・品質管理等	<u>法第44条に基づく基準 (省令)</u> * 場合により厚生労働大臣又はPMDAによる立入検査又は質問	GCTP省令 (PMDA調査)

- ・ 法第42条、第44条ともに、再生医療等技術のリスク分類、特定細胞加工物の製造場所が院内か院外かに関わらず、同じ基準が適用される。
- ・ 細胞培養加工施設の許可、認定又は届出にあたり必要になるのは法第42条への適合。

再生医療等安全性確保法と薬機法の関係



法第44条に基づく製造管理・品質管理等の基準

平成26年厚生労働省令第110号 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則

- 品質リスクマネジメント（省令第92条）
- 製造部門及び品質部門（省令第93条）
- 施設管理者（省令第94条）
- 職員（省令第95条）
- 特定細胞加工物標準書（省令第96条）
- 手順書等（省令第97条）
- 特定細胞加工物の内容に応じた構造設備（省令第98条）
- 製造管理（省令第99条）
- 品質管理（省令第100条）
- 特定細胞加工物の取扱い（省令第101条）
- 検証又は確認（省令第102条）
- 特定細胞加工物の品質の照査（省令第103条）
- 変更の管理（省令第104条）
- 逸脱の管理（省令第105条）
- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理（省令第106条）
- 重大事態報告等（省令第107条）
- 自己点検（省令第108条）
- 教育訓練（省令第109条）
- 文書及び記録の管理（省令第110条）

法第44条に基づく製造管理・品質管理等の基準

平成26年厚生労働省令第110号 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則

- 品質リスクマネジメント (省令第92条)
- 製造部門及び品質部門 (省令第93条)
- 施設管理者 (省令第94条)
- 職員 (省令第95条)
- 特定細胞加工物標準書 (省令第96条)
- 手順書等 (省令第97条)
- 特定細胞加工物の内容に応じた構造設備 (省令第98条)
- 製造管理 (省令第99条)
- 品質管理 (省令第100条)
- 特定細胞加工物の取扱い (省令第101条)
- 検証又は確認 (省令第102条)
- 特定細胞加工物の品質の照査 (省令第103条)
- 変更の管理 (省令第104条)
- 逸脱の管理 (省令第105条)
- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理 (省令第106条)
- 重大事態報告等 (省令第107条)
- 自己点検 (省令第108条)
- 教育訓練 (省令第109条)
- 文書及び記録の管理 (省令第110条)

- 第1条 趣旨
- 第2条 定義
- 第3条 適用の範囲
- 第4条 **品質リスクマネジメント**
- 第5条 製造部門及び品質部門
- 第6条 製造管理者
- 第7条 職員
- 第8条 製品標準書
- 第9条 手順書
- 第10条 **構造設備**
- 第11条 **製造管理**
- 第12条 **品質管理**
- 第13条 製造所からの出荷の管理
- 第14条 バリデーション又はベリフィケーション
- 第15条 **製品の品質の照査**
- 第16条 変更の管理
- 第17条 逸脱の管理
- 第18条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 第19条 回収処理
- 第20条 自己点検
- 第21条 教育訓練
- 第22条 文書及び記録の管理
- 第23条 記録の保管の特例

【薬機法】
再生医療等製品
製造管理・品質管理基準
(GCTP)

法第44条に基づく製造管理・品質管理等の基準

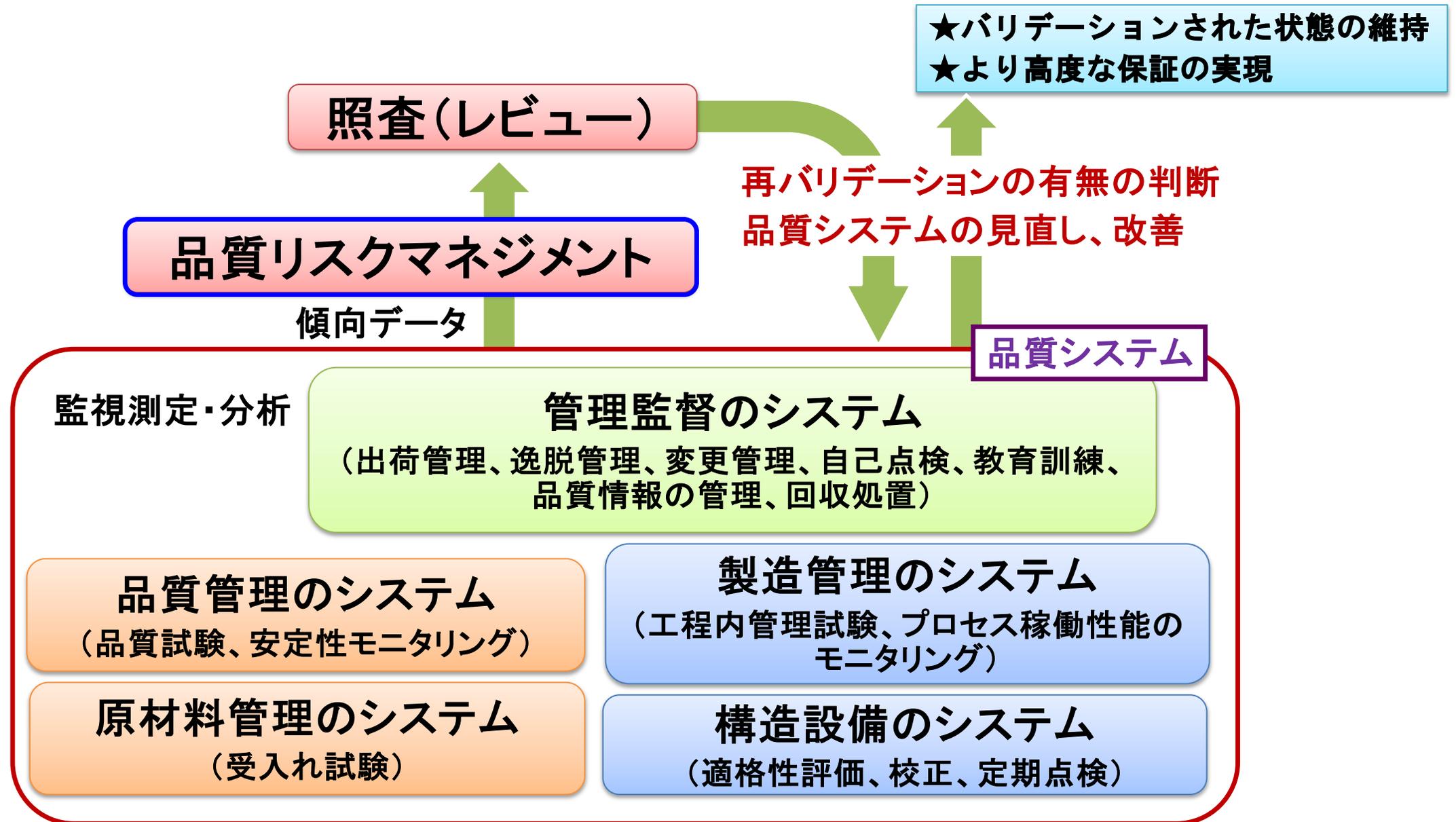
平成26年厚生労働省令第110号 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則

(教育訓練)

第百九条 特定細胞加工物製造事業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 
- 一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
 - 二 製造又は試験検査に従事する職員に対して、特定細胞加工物の製造のために必要な衛生管理、微生物学、医学その他必要な教育訓練を実施すること。
 - 三 清浄度管理区域及び無菌操作等区域等での作業に従事する職員並びに特定細胞加工物の製造に使用する人若しくは動物の細胞又は微生物等の培養その他の加工等に係る作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。
 - 四 教育訓練の実施状況を施設管理者に対して文書により報告すること。
 - 五 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

細胞加工物の製造管理・品質管理／GCTPの運用イメージ



「品質リスクマネジメント」の流れ (ICH-Q9)

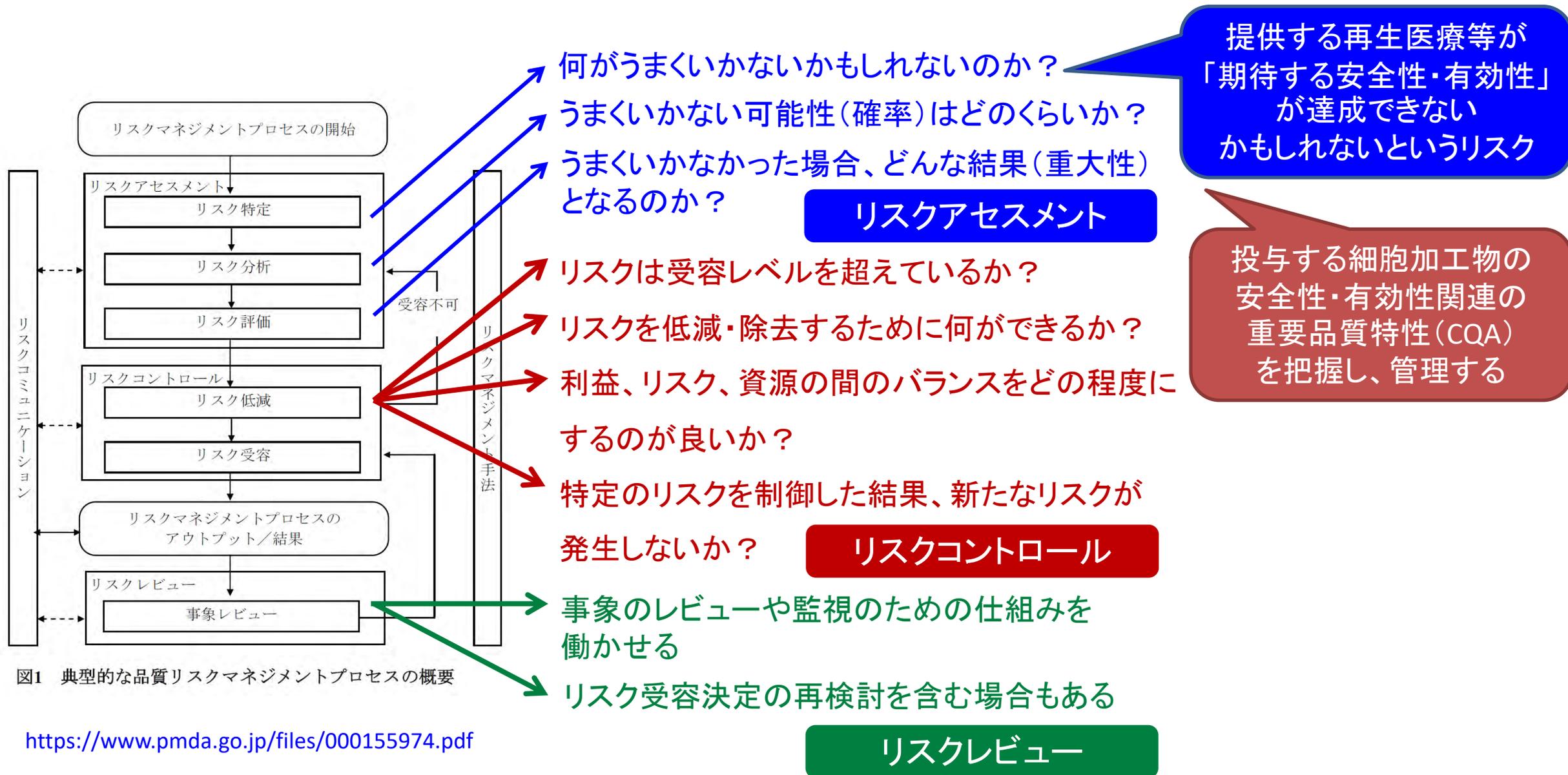


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

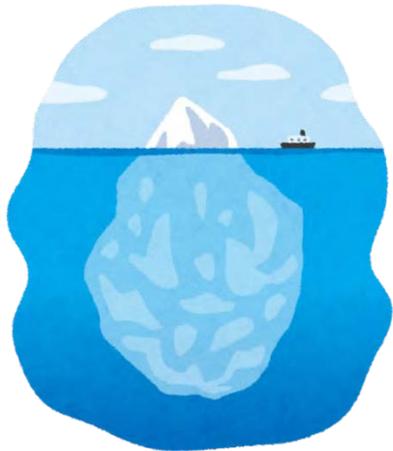
「期待する安全性・有効性」を達成するのに必要なものは何か？

特定細胞加工物／細胞加工製品の「重要品質特性(CQA)」

& CQAを基盤とする「規格及び試験方法」(Specifications [ICH Q6B])

大きな問題

特定細胞加工物／細胞加工製品の場合、
すべてのCQAを網羅することは極めて困難



13

CQAの「同定」と「検出・測定」ためのツールが必要

CQAを探索・評価する際の課題

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

➤ 有効性関連のCQA

CQAの「同定」と「検出・測定」ためのツールが必要

The diagram features a yellow box with a green border at the bottom containing the text 'CQAの「同定」と「検出・測定」ためのツールが必要'. From the top-left corner of this box, a blue arrow points to the text '➤ 有効性関連のCQA'. From the top-right corner of the box, a red arrow points to the text '➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)'. Additionally, a long red arrow originates from the top-right corner of the box and points towards the top-left corner of the slide.

CQAを探索・評価する際の課題

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

不均質な分布を示すハザード・有害不純物を漏れなく
検出できているか？測定法の感度を理解しているか？

=偽陰性(&偽陽性)の回避

特に、患者の体内で増殖する可能性のあるハザード
(例:ウイルス、造腫瘍性細胞)
の検出感度の理解は必須

CQAを探索・評価する際の課題

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

不均質な分布を示すハザード・有害不純物を漏れなく
検出できているか？測定法の感度を理解しているか？

=偽陰性(&偽陽性)の回避

➤ 有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能とリンクした細胞特性を

薬理

いかに同定する(掘り当てる)か？

… **作用機序**が明確でない製品の場合は、とても難しい

CQAを探索・評価する際の課題

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

不均質な分布を示すハザード・有害不純物を漏れなく
検出できているか？測定法の感度を理解しているか？

=偽陰性(&偽陽性)の回避

➤ 有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能試験

いかに同定する(掘り当てる)か？

薬理

… 作用機序が明確でない製品の場合は、とても難しい

「有効性」の持続的再現性の確保のために必要

『再生医療等安全性確保法』における 再生医療等の「品質確保」

- 再生医療等に用いられる「特定細胞加工物」の品質確保
 - 原料細胞、細胞以外の原料・材料・資材
 - 製造管理・品質管理による最終製品としての特定細胞加工物

モノの品質確保だけでは
「再生医療等の品質確保」
は完成しないことにも注意！

- 「医療行為(サービス)」としての再生医療等の品質確保

再生医療施設認定制度

- 認定医の配置・教育
- 臨床培養士とその他の人員の配置・教育
- 院内の部門間の連携

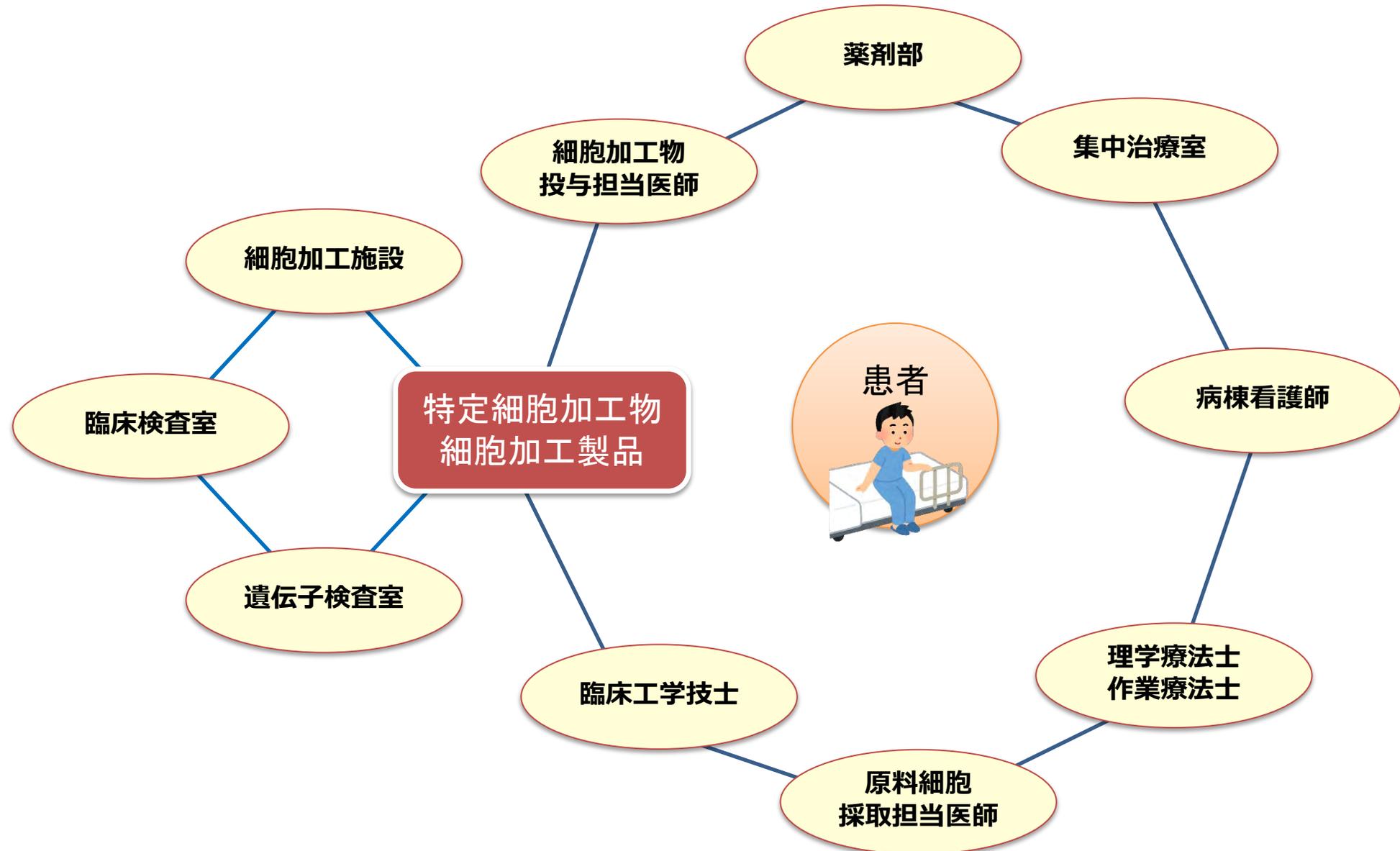
「特定細胞加工物の品質」を理解する者
による、特定細胞加工物の利用／製造

- 再生医療等の「臨床データ」の品質確保

- データ・マネジメント
- データの信頼性保証(CSVなど)

安全性と
科学的妥当性(有効性)の確保

再生医療等の品質確保のための院内部門間の連携



まとめ

- **再生医療等の安全性と科学的妥当性(有効性)の確保**には、「**特定細胞加工物／細胞加工製品の品質**」を理解する者による、**特定細胞加工物／細胞加工製品の利用・製造が不可欠**
- 「**特定細胞加工物／細胞加工製品の品質**」を理解する者は、再生医療認定医、臨床培養士の**教育訓練**によって確保される
- **再生医療等の安全性と科学的妥当性(有効性)の確保・向上のためには**、**制度や作法の教育だけでなく、品質に関する考え方や品質リスクマネジメントの考え方の教育が重要**
- なお、「**再生医療等の品質**」の確保には、**投与加工細胞の品質だけでなく、医療施設内の多くの部門間の組織的連携(&関連部門の教育)が必要**

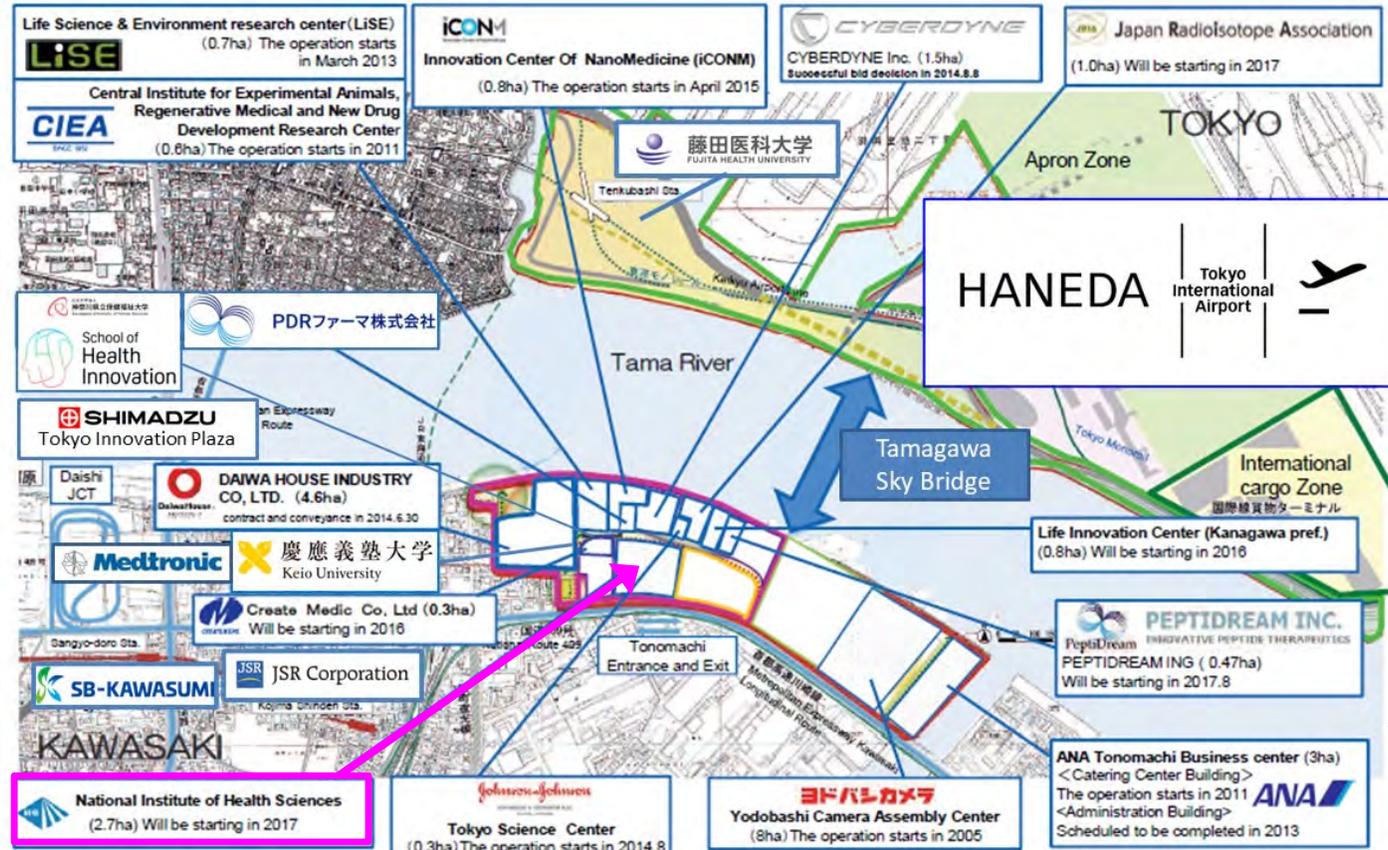
ご清聴、ありがとうございました



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生細胞医療製品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>

** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html> を改変