

ひと、暮らし、みらいのために
Ministry of Health, Labour and Welfare

特定細胞加工物の微生物学的安全性に関する指針案について

指針案作成の経緯①：令和6年12月に発令した再生医療等安全性確保法に基づく改善命令に関して

第102回再生医療等評価部会

令和7年1月24日

資料1-3

事案の概要

- 令和6年10月、再生医療等の提供を行っていた医療機関から、疾病等報告、及び同法人の細胞培養加工施設（CPC）から、重大事態報告等がなされた。報告された事案の概要は以下の通り：
 - ✓ 当該医療機関で提供した再生医療等によるものと疑われる敗血症のために医療機関への入院を要する症例が2名発生。投与された特定細胞加工物の参考物の検査で当該感染症の起因微生物が陽性となった。
- 本件については、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると判断したため、翌日、当該再生医療等の提供及び当該特定細胞加工物の製造の一時停止を命ずる緊急命令を発令。
- その後、国立感染症研究所の協力を得て、同法人医療機関及び細胞培養加工施設に対して、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構による立入調査を実施。
- 立入調査等の結果を踏まえ、同年12月24日に同法人の2医療機関及びCPCに対して、改善命令を発令。

同定された問題点

本事案の発生においては、複数の課題が同定された。

① CPCでの細胞受入時の無菌試験時点での汚染の可能性

- CPCでの細胞受入時の無菌試験に関し、CPCにおける検査では陰性であったが、同一検体を用いて国立感染症研究所で検証的に実施した検査では、患者検体からごく少量の起因微生物が同定された。

② 細胞培養加工過程での交差汚染の可能性

- 最終産物（特定細胞培養加工物）の無菌試験において、患者検体から起因微生物が同定された。

③ 最終産物の無菌性確認の培養期間が不十分であった可能性

- 中間生成物の無菌試験は、直接法により最終産物の患者投与2日前に採取したものをその翌日に用いて実施（1日培養と目視による確認）されていた。

※ この他、計画にはない凍結・再培養を繰り返したことや最終産物のCPCから医療機関Bへの輸送の温度管理が適切に実施されていなかったことが汚染微生物の汚染や増殖に寄与した可能性がある。

また、上記の安全管理上の課題に加え、以下の課題が同定された。

- 記録が適切に保存されていなかったことで、事後的に汚染経路の詳細の検証を行うことが困難であった。
- 事案発生後、認定再生医療等委員会は、医療機関からの報告を受け、十分な原因究明や再発防止策がとられない状態で、再生医療等の提供の継続を可としていた他、厚生労働省への報告は、委員会への報告ののち、施行規則上の報告期間を超過してから報告がなされた。

本事案を通じて同定された課題

本事案を通じて、以下の課題が明らかとなった。

- (1) 製造工程における清潔操作技術
- (2) 最終産物の無菌性を確認するための無菌試験
- (3) 輸送時の温度管理や環境モニタリング
- (4) 疾病等報告に関する認定再生医療等委員会の審査等業務、厚生労働省への報告体制

今後の対応方針（案）

同定された課題について、再発防止のため、以下の対応を検討したい。

1. 製造工程における清潔操作技術

- ・ CPCに対し、製造工程の清潔操作に関して、研修の履行や業務手順の徹底について周知。

2. 最終産物の無菌性を確認するための無菌試験

- ・ 本事案やAMED研究等の結果を踏まえ、厚生労働省の事業において、再生医療等の提供の実情も踏まえた適切な無菌試験の実施に関するガイダンス（迅速無菌試験法に関する技術的指針を含む。）の案を作成し、本部会で策定し、医療機関等へ周知。

3. 輸送時の温度管理や環境モニタリング

- ・ 技術的観点について検討し、2で作成するガイダンスや既存文書等への盛り込みを検討。

4. 疾病等報告に関する認定再生医療等委員会の審査等業務、厚生労働省への報告体制

- ・ 認定再生医療等委員会における疾病等報告への対応方法の具体について、委員会の審査の質の向上事業において検討を行い、その結果を「認定再生医療等委員会の審査等業務のガイドライン」に反映を検討。
- ・ 疾病等報告に関して、規定期間内の厚生労働省への報告義務について研修会等で改めて周知。

特定細胞加工物の微生物学的安全性に関する指針について（案）

- ✓ 最終産物の無菌性を確認するための無菌試験等について、事業費で検討体制を組み以下の指針案を作成した。当該案の内容についてご意見をいただきたい。

1. はじめに

2. 特定細胞加工物の微生物学的安全性の考え方について

- ① 従事者の無菌操作に関する知識及び手技の習熟
- ② 製造工程管理
- ③ 無菌試験等の確認試験

3. 微生物学的安全性の確保のための無菌試験の役割

- ① 工程内管理
- ② 出荷判定・投与判断
- ③ 培養工程のない特定細胞加工物
- ④ 長期保存される特定細胞加工物

4. 無菌試験の設定における検討事項

- ① 投与方法（経路、形態、量を含む。）とリスク
- ② 検出感度の考え方
- ③ 無菌試験実施のタイミングや検体の選択に関する考え方

5. 無菌試験の選択

- ① 迅速無菌試験法の方法
- ② 無菌試験の検出感度の設定
- ③ 迅速無菌試験の妥当性の確認方法
- ④ 無菌操作と記録

6. 特定細胞加工物等製造施設における環境モニタリングと清掃

7. 投与後の監視

特定細胞加工物の微生物学的安全性に関する指針について（案）

1. はじめに（特定細胞加工物を用いた再生医療等技術における安全性確保について）

- ・ 滅菌工程の適用が不可能な特定細胞加工物の提供における安全性確保では、細菌や真菌、ウイルスなど微生物汚染による感染症への対策が最も重要な課題の一つである。
- ・ 特定細胞加工物の製造工程での汚染の防止や特定細胞加工物の無菌性を担保する試験（無菌試験）を実施するなど、十分な安全対策が求められる。

2. 特定細胞加工物の微生物学的安全性の考え方について

- ・ 再生医療等に用いる特定細胞加工物の微生物汚染を防止するためには、以下の一連の過程においてリスク管理策を講じる必要がある。
 - I. 細胞の採取
 - ・ 細胞の採取方法に応じた無菌的採取
 - II. 特定細胞加工物の製造
 - ・ 細胞培養加工従事者の無菌操作等の技術の習熟と教育
 - ・ 製造工程の管理
 - ・ 無菌性の確認試験の実施（工程内管理試験や提供の可否を判断するための試験）
 - ・ 環境モニタリングと清掃・消毒
 - III. 輸送
 - ・ 細胞を採取した施設から特定細胞加工物を製造する施設（CPC）への輸送
 - ・ 特定細胞加工物のCPCから医療機関への輸送
 - IV. 医療機関での投与
 - ・ 医療機関での保管（有効期間）
 - ・ 投与における清潔操作

特定細胞加工物の微生物学的安全性に関する指針について（案）

3. 微生物学的安全性の確保のための無菌試験の役割

- 特定細胞加工物には、1) 製造量が限られているテーラーメイドの加工物である場合や、2) 生きた細胞を用いることから製造から投与までの間に十分な時間を確保することが難しい場合があり、医薬品等の品質規格を定める日本薬局方等で求められているような無菌試験（以下「局方無菌試験」という。）を厳格に適用することが困難であることも多いという特徴がある。
- 局方無菌試験の適用が困難な特定細胞加工物にも適用可能な無菌試験として様々な迅速無菌試験法が開発されており、特定細胞加工物の最終的な提供の可否の判定のみならず、工程内管理としてもこのような迅速無菌試験の実施が求められる。

4. 無菌試験の設定における検討事項

- ① 投与方法（経路、形態、量を含む。）とリスク
 - 採取した細胞を培養し製造した特定細胞加工物を血中に投与する場合には高いリスクが想定され、無菌試験の実施が必須である。
- ② 検出感度の考え方
 - 非培養条件又は数日程度の培養下での濁度の目視やグラム染色のみを、無菌試験として採用することは検出感度の点から無菌試験法として不適切である。
- ③ 無菌試験実施のタイミングや検体の選択に関する考え方
 - 特定細胞加工物の無菌試験として、最終産物である特定細胞加工物のみならず製造工程中での無菌試験の実施タイミングを含めて、どの試験をどの段階で実施するかは、目的とする特定細胞加工物の製造方法の特性や、工程内管理として用いるのか、出荷判定又は人への投与判断に用いるのかという目的によっても異なってくる。

特定細胞加工物の微生物学的安全性に関する指針について（案）

5. 無菌試験の選択

① 迅速無菌試験法の方法

- 迅速無菌試験法の選択に際しては、試験法の標榜検出感度や精度が、目的とする個別の特定細胞加工物に適用できることをあらかじめ評価すること。

② 無菌試験の検出感度の設定

- 被験物の全体量における被験用量の割合の関係性によって目的検出感度を設定することが必要である。また、被験物としてどの検体を用いるかも検出感度や精度に大きく影響する。

③ 迅速無菌試験の妥当性の確認方法

- 迅速無菌試験に用いるキットや機器を目的とする特定細胞加工物に適用した場合に、標榜検出感度等が得られるかについては、あらかじめ個別に評価しておくこと。

④ 無菌操作と記録

- 特定細胞加工物等概要書及び標準書並びに衛生管理、製造管理、品質管理の各基準書を整備することに加え、特定細胞加工物の品質の照査に関する手順を手順書として具体化し、製造管理の一環として、それに従った操作及びその記録により実効性を十分に担保すること。

6. 特定細胞加工物等製造施設における環境モニタリングと清掃

- 清浄度管理区域、無菌操作等区域及び無菌操作等区域への前室を含む作業室及び作業管理区域の清浄性確保のために環境モニタリングを定期的実施すること。

7. 投与後の監視

- 投与後の患者の健康状態をフォローアップする体制を整備すること。
- 投与後の健康状態の確認の記録を保管すること。

再生医療における感染症汚染を防止するための安全対策

1. 再生医療提供において細菌感染による重篤な疾病発症（交差汚染リスクも）
 2. 滅菌工程の適用が不可能な特定細胞加工物の提供における安全性確保では、細菌や真菌、ウイルスなど微生物汚染による感染症への対策が最も重要な課題
 - i. **製造工程における管理や適切な製造実施体制の確立**
 3. 細胞加工物への細菌等の**汚染要因**
 - i. 原料採取における汚染（皮膚常在菌・環境由来菌等）
 - ii. 製造工程における汚染（細胞の不適切な取扱い、培地等の汚染、環境由来菌等の汚染）
 4. 再生医療に用いられる特定細胞加工物の無菌検査における課題
 - i. 特定細胞加工物：**1) 無菌化工程が適用不可能. 2) 製造後すぐに投与される場合など時間的制約が多く、長期の培養が必要な局方無菌試験の適用が困難な場合が多い ⇒ 代替としての迅速無菌試験法の適用**
 - ii. 迅速無菌試験をどのように適用していくべきか（十分な感度の担保）
 - iii. 市販キットを用いていた場合：製造途中の中間工程細胞や特定細胞加工物の特性によっては感度が十分でない可能性
 - iv. 細胞加工物（培養上清や細胞洗浄液を検査するケースも含む）から**少量しか無菌試験**に供しない場合（**採取量**）⇒ 十分な感度がえられない可能性
 - v. **抗生物質を使用した製造**では、培養法で陰性と判断されるリスク
- 参考：局方「無菌試験」：無菌化工程が適用可能で、大量製造される無菌医薬品に適用
5. 無菌試験として迅速無菌試験をどのように適用するべきか

再生医療における細菌感染の安全対策

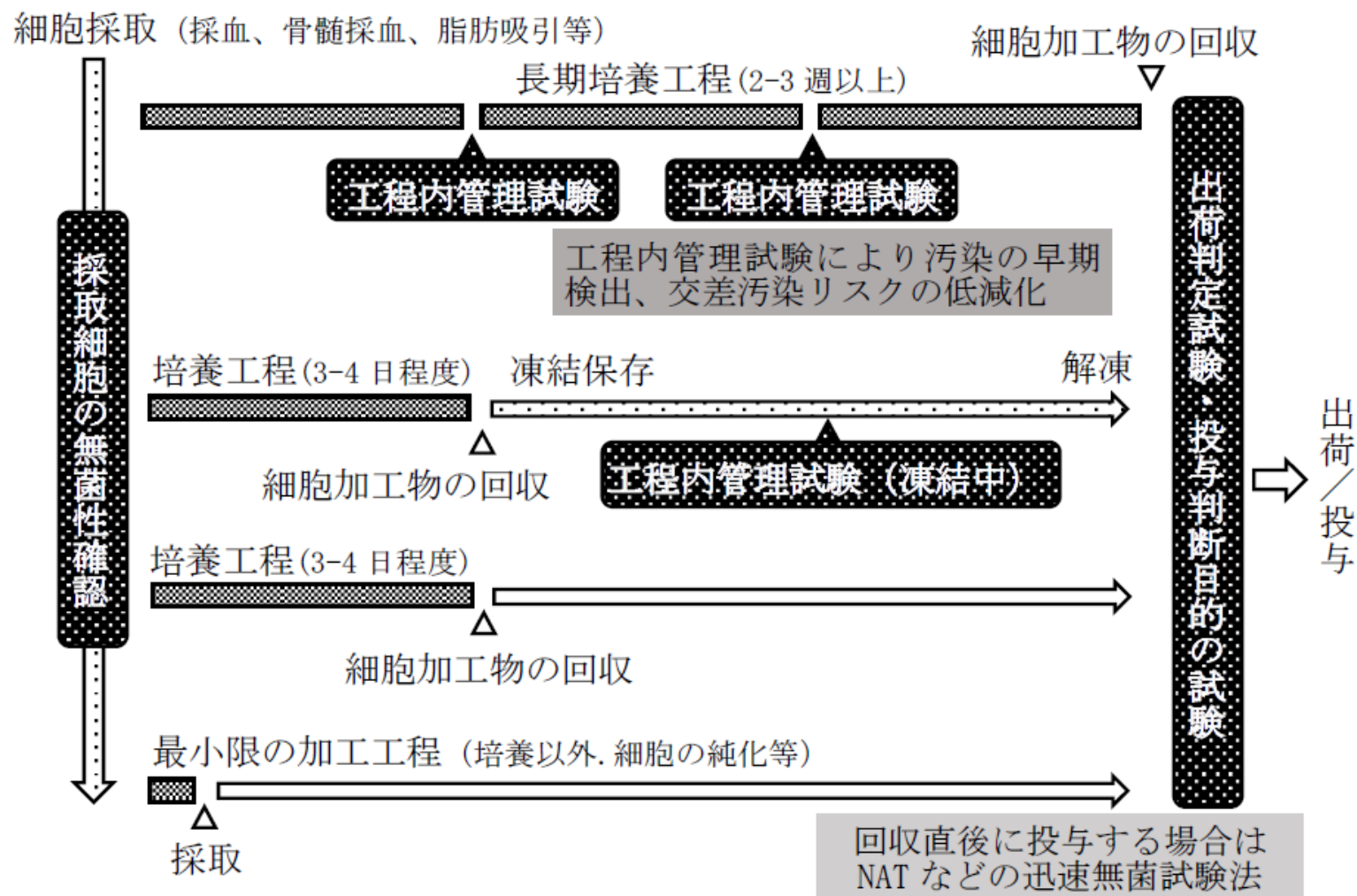
適切な細胞加工工程の樹立

十分な感度をもった無菌試験の適用

細菌汚染への対応策

1. 特定細胞加工物の製造工程での汚染の防止対策
 - i. 原料細胞の採取から培養工程などの製造・加工操作や製造・加工施設の衛生環境の整備と無菌操作の検証
 - ii. 細胞加工施設等の洗浄及び消毒（定期的）
 - iii. 環境からの細菌汚染の防止策：適切な環境モニタリングの実施
 - iv. 作業従事者への教育訓練とその検証：無菌操作の十全性を確認するために、培地等を用いて一連の無菌操作（プロセスシミュレーション）を実施し、技能の習熟度を評価
2. 特定細胞加工物の無菌性を担保する適切な無菌試験の選択と実施
 - i. 特定細胞加工物の製法や細胞加工物等の特性に応じた最適な無菌試験法の選択：培養法を適用した生菌検査や核酸増幅法などの直接法の使い分け
 - ii. 試験のタイミング及び試験検体の選択の適切性：製造工程内での無菌性確認・患者への投与の可否を判断する試験の選択
 - iii. 選択した試験法が特定細胞加工物の試験として感度や精度等の適切性の確認：細胞加工物によっては検査キットや検査機器の標榜する感度が得られない可能性（試験法の適用前に感度の確認を実施する必要性）
 - iv. 試験法の最適化：十分な感度を得るための被検検体の選択や採取する検体量の適切性を確認

特定細胞加工物の製造に応じた試験法の選択と試験タイミング



迅速無菌試験法での標榜検出感度と試験に要する時間、被験用量

	分析法	標榜検出感度 (cfu)	試験時間	被験用量 (mL)
	グラム染色	$10^4 \sim 10^5$	30 分	0.1
培養法	呼吸法 (CO ₂ 産生、O ₂ 消費)	110	1 ～ 7 日間	～ 10
	ATP による生物発光 (培養法との併用)	1 ～ 10	2 ～ 7 日間	1 ～ 1000
	マイクロカロリーメーター (培養法との併用)	$\sim 10^4$	2 ～ 7 日	1
直接法	ATP による生物発光 (非培養)	$\sim 10^3$	30 分	1 ～ 1000
	フローサイトメトリー	10 ～ 100	6 ～ 8 時間 (増幅)	0.1 ～ 2
	核酸増幅法 (NAT)	10 ～ 100	2 ～ 4 時間	0.2 ～ 2
	固相サイトメトリー	1 ～ 10	2 ～ 3 時間	1 ～ 1000
参考	局方無菌試験法 (EP, JP, USP 公定書)	理論値 : 1 ～ 3	14 日間	40 ～ 500

JP: 日本薬局方、EP: 欧州薬局方、USP: 米国薬局方

- *: 標榜検出感度は目的とする特定細胞加工物から採取した検体中の感度であり、目的細胞加工物全体の感度を意味するものではない。
必要とされる感度は特定細胞加工物等からどれだけの検体を用いて試験を行うかによって変わる

$$\text{目的検出感度} = \left[\text{標榜検出感度} \right] \times \frac{\left[\text{被験物の全体量} \right]}{\left[\text{被験用量} \right]}$$

本指針の活用について

1. 特定細胞加工物を用いた再生医療研究実施機関や再生医療提供機関
 - i. 製造従事に対する教育、技能評価
 - ii. 細胞加工製造施設の管理や環境モニタリング、洗浄、消毒等の実施方法
 - iii. 教育やCPC管理について記録し、結果の保管
 - iv. 迅速無菌試験法の採用に際して実施した検討結果の記録
 - v. 無菌試験の実施記録：陰性、陽性対照（コントロール）を含めた試験結果の記載
2. 認定再生医療等委員会、特定認定再生医療等委員会
 - i. 本指針に基づいた審査の実施
 - ii. 感染症による疾病等発症時における対応の適切性を評価
 - iii. 再生医療提供機関への教育