

令和 6 年 4 月 15 日

特定細胞加工物製造事業者 殿

厚生労働省医政局研究開発政策課長

(公 印 省 略)

「再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方」について

平素より厚生労働行政に御協力いただき厚く御礼申し上げます。

再生医療等（再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号。以下「法」という。）第 2 条第 1 項に規定する再生医療等をいう。以下同じ。）の提供に当たっては、当該再生医療等に用いられる細胞加工物（法第 2 条第 4 項に規定する細胞加工物をいう。以下同じ。）及びその原材料となる細胞（法第 2 条第 3 項に規定する細胞をいう。以下同じ。）について、適切に保管されることが重要です。

今般、令和 3 年度～令和 5 年度再生医療等実用化基盤促進事業「再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」（研究開発代表者：岡田潔 日本再生医療学会常務理事）において、別添のとおり「再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方」が作成されました。

つきましては、その内容について御了知いただくとともに、別添の記載事項を踏まえ、細胞加工物及びその原材料となる細胞の適切な保管に努めていただきますようお願いいたします。



再生医療等安全性確保法における 細胞保管に関する考え方

一般社団法人 日本再生医療学会

令和4年度 再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方 TF 委員

座長	紀ノ岡 正博	大阪大学 大学院工学研究科
構成員(五十音順)	宇野 友貴	大阪大学 大学院工学研究科
	川井 幸輔	岩谷産業株式会社 一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム
	飛田 護邦	順天堂大学 革新的医療技術開発研究センター
	中村 和昭	国立成育医療研究センター
	水谷 学	大阪大学 大学院工学研究科
	渡部 正利喜	株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング

第1版 令和6年4月15日 公開

再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方(以下「本考え方」という。)は、AMED事業「再生医療実用化基盤整備促進事業」(課題名:再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現)の支援を受けて作成しました。



1. 目次	
2. 序論.....	5
2.1. 背景.....	5
2.2. 目的.....	6
3. 適用範囲.....	6
4. 用語の定義又は説明.....	7
4.1. 一次容器.....	7
4.2. 液体窒素容器.....	7
4.3. 気密容器.....	7
4.4. 細胞保管管理責任者.....	7
4.5. 細胞保管機関.....	7
4.6. 細胞保管作業者.....	7
4.7. 細胞を保管する機関.....	7
4.8. 凍結保存器.....	8
4.9. 凍結保存容器.....	8
4.10. 保存.....	8
4.11. 保管.....	8
4.12. 密封容器.....	8
4.13. 無菌.....	8
5. 細胞保管における要求事項.....	8
5.1. 保管される細胞.....	9
5.2. 一次容器.....	9
5.3. 凍結保存器.....	9



5.4. 凍結保存器を設置する区域.....	9
5.5. 細胞を保管する機関の運用.....	9
6. 保管される細胞の在り方.....	10
6.1. 保存温度に関する基本的な考え方.....	10
6.2. 無菌性の確保.....	11
7. 一次容器の在り方.....	11
8. 凍結保存器の在り方.....	11
8.1. 凍結保存器の管理.....	11
8.2. 液体窒素容器の管理.....	12
9. 凍結保存器を設置する区域の在り方.....	13
9.1. 凍結保存器を設置する区域の設定.....	13
9.1.1. 凍結保存器を設置する区域を細胞培養加工施設内に設定する場合.....	13
9.1.2. 凍結保存器を設置する区域を細胞培養加工施設外に設定する場合.....	13
9.2. 凍結保存器を設置する区域の管理.....	13
10. 細胞を保管する機関における運用の在り方.....	14
10.1. 細胞を保管する機関における運用の基本的な考え方.....	14
10.2. 体制・責任者.....	14
10.2.1. 細胞保管管理責任者.....	14
10.2.2. 細胞保管作業員.....	15
10.3. 細胞の保管条件の設定.....	15
10.4. 細胞保管に関する管理手順書の作成.....	15
10.5. 記録・データの管理.....	16
10.6. 教育訓練.....	16



10.6.1. 教育訓練の担当者	16
10.6.2. 教育訓練の項目	17
10.7. 緊急時の対応	17
10.8. 細胞の輸送	18
11. 参考文献.....	18

2. 序論

2.1. 背景

再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成 25 年法律第 85 号。以下「本法」という。)が平成 26 年に施行され、本法下で再生医療等を臨床研究又は一般診療として行う場合は、本法を遵守する必要がある。本法の施行により、再生医療等の提供実態が徐々に明らかになり、多種多様な再生医療等技術へ対応するため、再生医療等の安全性及び科学的妥当性の在り方並びに再生医療等に係る研究の推進の方策について、厚生科学審議会再生医療等評価部会において検討が進められている。その検討の 1 つに、再生医療等に用いる原料となる細胞及び細胞加工物の保管の在り方が挙げられている。本法における再生医療等は細胞加工物を用いた医療技術であることから、当該細胞加工物の質により、その医療技術の質及び効果が大きく左右されることとなる。しかしながら、本法では、細胞培養加工施設以外の施設における原料及び細胞加工物の保管に係る管理基準や保管業務等の在り方について、明確に定められておらず、自家細胞及び同種細胞を用いた再生医療等の適切かつ安全な普及及び発展を目指す上で、より明確にすべきとの意見が散見されるようになった。今後は、現状の細胞保管の実態を踏まえ、その在り方について専門的かつ詳細に議論する必要がある。

このような背景を受け、令和元年度厚生労働科学特別研究事業「再生医療等安全性確保法における原料及び細胞加工物の保管に関する管理基準の策定に資する研究」(以下、「当該研究」という。)において、本法施行規則第 7 条(細胞の入手)に規定される「適切に細胞の提供を受け又は動物の細胞の採取をし、当該細胞の保管に当たり必要な管理を行っていること。」を中心に、現在提供されている再生医療等の状況を鑑み、細胞保管に関する基本的事項を示す管理基準(案)が策定された(表 1)。当該管理基準(案)は、細胞培養加工施設以外において保管(容器の開放、無菌操作は含まれない)された原料等となるヒト由来細胞又は細胞加工物を用い、本法に則った再生医療等を提供しようとする医師又は歯科医師を対象としている。

表 1 管理基準(案)¹⁾

1	原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の保管を行う施設の体制に関する事項
1.1	本法で定められた細胞培養加工施設以外において、原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の保管を行う施設に、保管に関する業務を管理・監督する責任者が配置されていることを確認すること。
1.2	本法で定められた細胞培養加工施設以外において、原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の保管を行う施設には、預かろうとする細胞の特性や感染リスク等を理解し、預託者と連絡・コミュニケーションが取れていることを確認すること。
2	細胞組織の採取に関する事項
2.1	本法で定められた細胞培養加工施設以外において、原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の保管を行う施設から、施行規則第 7 条に基づくトレーサビリティ及びドナーの倫理面及び安全面での適格性に関する情報提供が得られることを確認すること。
3	再生医療等の原料になり得る細胞(細胞に関するドキュメントを含む)の保管等に関する事項

3.1	本法で定められた細胞培養加工施設以外において、原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の保管を行う施設から、構造設備、取り違え防止策、汚染防止策、トレーサビリティの確保、職員の教育訓練、保管の手順、情報管理、記録管理及び預託者への逐次の逸脱報告などについて、管理上必要最低限の体制が整備されているか否かを確認できること。
3.2	将来的に、保管する原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物を用いて製造された細胞加工物を臨床使用の際に必要な情報(例えば、施行規則第7条に規定されている、利用の目的に応じた、既往歴の確認、診察及び検査等に係る情報)を把握するための連絡手段が確保されているか否かを確認できること。
4	その他の事項
4.1	保管した原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の再生医療等提供機関又は細胞培養加工施設への搬送体制に関する事項
4.1.1	本法で定められた細胞培養加工施設以外において原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の保管を行う施設から、当該細胞加工物を提供先(再生医療等提供機関又は特定細胞加工物を製造する特定細胞加工物製造事業者)に搬送する場合の具体的な要求事項は目的に応じて決まるものであるが、当該再生医療等を提供する医師又は歯科医師の定める原料等となるヒト由来細胞及び細胞加工物の受入基準を担保することができる搬送方法がとられているか確認できること。

当該研究においては、細胞保管に関する管理基準(案)を示すとともに、学会等が示す科学的根拠に基づいた技術的ガイダンスを示すことが重要であると述べられている。そこで、日本再生医療学会に「再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方タスクフォース」を設置し、本考え方の作成を行った。

2.2. 目的

本考え方においては、細胞保管を行う際に、再生医療等を行う医師又は歯科医師が考慮すべきこと、並びに細胞保管を行うことが想定される機関とその施設の在り方等についての基本的な考え方を示すことで、再生医療等の適切で安全な普及と発展に資することを目的とする。

3. 適用範囲

本考え方は、本法における、特定細胞加工物又はその原料等となるヒト由来細胞(以下、「細胞」という。)を凍結状態で保管しようとする再生医療等を行う医師又は歯科医師の業務及び細胞を保管する機関における業務に適用する。ただし、本考え方においては、組織(医療機関で採取された組織や、細胞培養加工施設で培養その他の加工が施された組織等)の保管は適用範囲外とする。

4. 用語の定義又は説明

4.1. 一次容器

本考え方においては、細胞の懸濁溶液に直接接触れる容器を指す。

4.2. 液体窒素容器

本考え方においては、凍結保存器へ冷媒として供給する液体窒素を貯蔵する容器を指す。

4.3. 気密容器

通常の取扱い、運搬又は保存状態において、固形又は液状の異物が侵入せず、内容医薬品の損失、風解、潮解又は蒸発を防ぐことができる容器を指す。「第十八改正日本薬局方」より。

4.4. 細胞保管管理責任者

本考え方においては、保管する細胞の特性を理解し、細胞の保管に関する十分な知識及び技術を有する者であり、細胞の保管及び細胞保管作業者の安全に責任を有する者を指す。

4.5. 細胞保管機関

本考え方においては、細胞を保管する機関の内、保管のみを実施する機関を指す。

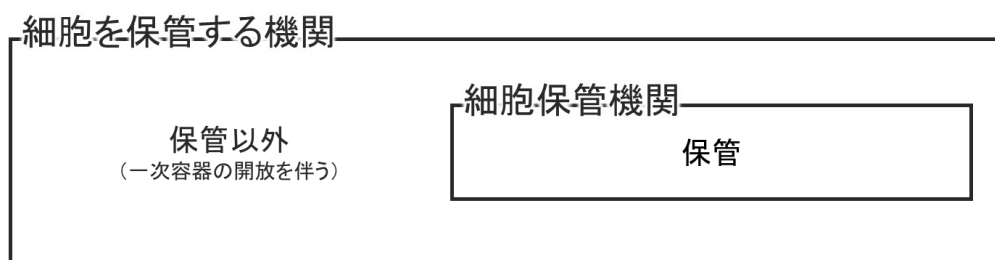


図1 細胞を保管する機関と細胞保管機関

4.6. 細胞保管作業者

本考え方においては、細胞保管管理責任者の下、細胞保管に関する教育訓練を受け、細胞保管の作業にあたる者を指す。また、細胞保管管理責任者及び細胞保管作業者を総じて「細胞保管作業者等」と記載する。

4.7. 細胞を保管する機関

本考え方においては、細胞を凍結状態で保管する機関を指す。

4.8. 凍結保存器

本考え方においては、定常状態で予め定められた保管条件を満たすことが可能な細胞を保管する機器を指す。例えば、液体窒素を冷媒とする容器や、電気式のディープフリーザー等が挙げられる。

4.9. 凍結保存容器

本考え方においては、凍結保存器の内、液体窒素を冷媒とする容器を指す。

4.10. 保存

本考え方においては、対象となる細胞の特性の変化を最小限に抑制することを指す。また、それを実現可能な条件を保存条件という。例えば、再生医療等を行う医師又は歯科医師が定める「保存温度」や「無菌であること」等の条件が挙げられる。

4.11. 保管

本考え方においては、予め定められた細胞の保存条件が逸脱しない環境を提供し維持することを指す。また、それを実現可能な条件を保管条件という。例えば、一次容器における「適切な密封性又は気密性、耐衝撃性を有すること」や、凍結保存器における「凍結保存器内の温度や冷媒を維持すること」等の条件が挙げられる。

4.12. 密封容器

通常の取り扱い、運搬又は保存状態において、気体の侵入しない容器を指す。「第十八改正日本薬局方」より。

4.13. 無菌

生育可能な微生物が存在しないことを指す。「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」より。

5. 細胞保管における要求事項

細胞保管においては、再生医療等を行う医師又は歯科医師が予め定めた細胞の保存条件を逸脱しないように保管条件を設定し、適切な管理及び運用を行うことが求められる。再生医療等を行う医師又は歯科医師は、細胞を保管する機関において、適切な細胞保管のマネジメントが実現可能であることを確認する必要がある。なお、細胞保管を実施する際に、当該細胞を用いて実施する再生医療等が未定である場合、細胞を保管する機関において保存条件を定める必要がある。その際、細胞を保管する機関は、当該細胞を用いて再生医療等を行おうとする医師又は歯科医師に、トレーサビリティを含む情報が適切に伝達されるよう準備しておき、当該細胞を用いて再生医療等を行おうとする医師又は歯科医師が、再生医療等への当該細胞の使用可否を判断できるようにしておく必要がある。



5.1. 保管される細胞

細胞の特性の変化が最小限に抑制される条件(例えば、保存温度、無菌であること等)を、予め定めておく必要がある。なお、保存条件の設定においては、細胞と温度の関係を十分に理解して設定すること。必要に応じて、想定される保管期間に対し、細胞の特性が維持されることを予め確認しておくことが望ましい。細胞の保存条件は、原則として、再生医療等を行う医師又は歯科医師が設定すること。

5.2. 一次容器

細胞の保存条件が逸脱しないような保管条件(例えば、適切な密封性又は気密性、耐衝撃性を有すること等)を設定し、その保管条件を満たす一次容器を選択する必要がある。一次容器が担う保管条件は、原則として、再生医療等を行う医師又は歯科医師が設定すること。

5.3. 凍結保存器

細胞の保存条件及び一次容器が担う保管条件が逸脱しないような保管条件(例えば、凍結保存器内の温度や冷媒を維持すること等)を設定し、その保管条件を満たすように適切に凍結保存器を管理する必要がある。なお、凍結保存器における保管条件は、原則として、細胞保管管理責任者が設定し、再生医療等を行う医師又は歯科医師が確認すること。

5.4. 凍結保存器を設置する区域

細胞の保存条件及び一次容器並びに凍結保存器における保管条件が逸脱しないような保管条件(例えば、区域内の温湿度を維持すること等)を設定し、その保管条件を満たすように適切に凍結保存器を設置する区域を管理する必要がある。なお、凍結保存器を設置する区域における保管条件は、原則として、細胞保管管理責任者が定め、再生医療等を行う医師又は歯科医師が確認すること。

5.5. 細胞を保管する機関の運用

細胞の保存条件、一次容器及び凍結保存器並びに凍結保存器を設置する区域における保管条件が逸脱しないように、必要な管理を行うための適切な運用(例えば、組織体制及び手順書等の構築、記録・データの保存、教育訓練の実施、緊急時の対応の策定、作業安全の確保等)を行う必要がある。

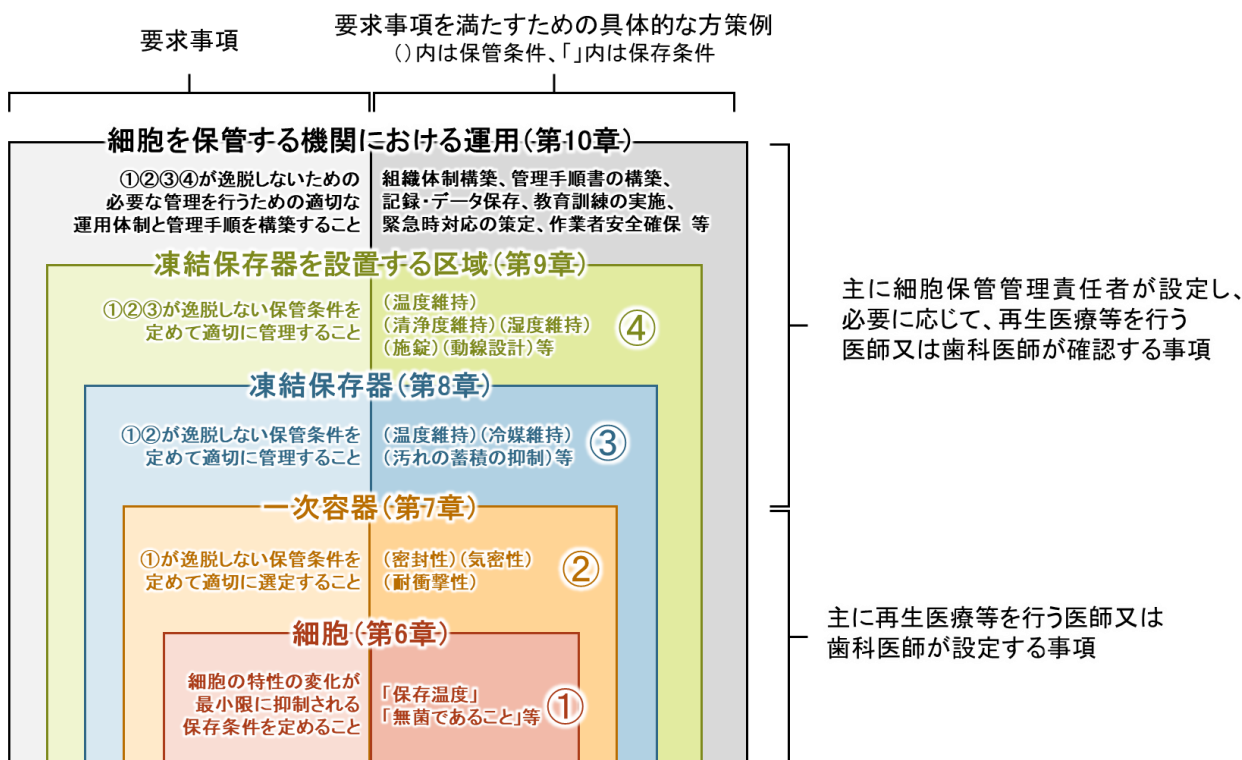


図 2: 細胞保管における要求事項とそれを満たすための具体的な方策の例

6. 保管される細胞の在り方

再生医療等を行う医師又は歯科医師は、細胞の保存条件を予め定めておく必要がある。定めておくべき細胞の保存条件として以下の例が挙げられる。

- ① 細胞の特性の変化が最小限となる保存温度であること。
- ② 細胞の無菌性が確保された状態であること。
- ③ その他、再生医療等を行う医師又は歯科医師が必要と判断すること。

6.1. 保存温度に関する基本的な考え方

生きた細胞は、代謝等の生物学的な反応によって、継続的にその状態を変化させるため、長期間その特性を維持することが困難である。長期に渡って細胞の特性を維持するためには、原則として、細胞の懸濁溶液を凍結させるだけでなく、細胞の懸濁溶液のガラス転移温度以下の温度にて保管を行うことで、生物学的な反応を停止させることが必要となる(例:水のガラス転移温度は約 -135°C ^[2])。ガラス転移温度よりも高い温度では、一次容器内に液体状態の水が残存しており、生物学的な反応が大幅に抑制されるが停止には至らない温度帯であると考えられている^[2]。この温度帯における、月単位や年単位の長期間の細胞保管においては、細胞の状態が徐々に変化し、

その特性を維持することが困難であると考えられている^[2]。一方で、ガラス転移温度以下の温度では、一次容器内に液体状態の水は残存しておらず、生物学的な反応が停止する温度帯であると考えられている^[2]。以上より、長期的に細胞の特性を維持するためには、原則として、保存温度をガラス転移温度以下に設定することが望ましい。なお、保存温度をガラス転移温度よりも高い温度に設定する場合、必要に応じて、予め想定される保管期間に対する細胞の特性への影響を評価し、その特性が維持されていることを確認することが望ましい。

6.2. 無菌性の確保

再生医療等を行う医師又は歯科医師は、必要に応じて、細胞の保管前に、細胞の無菌性が確保されていることを確認することが望ましい。

7. 一次容器の在り方

再生医療等を行う医師又は歯科医師は、予め定めた細胞の保存条件が逸脱しないような保管条件を設定し、その保管条件を満たすことが可能な一次容器を選択する必要がある。一次容器を選択する際は、以下の機能を有していることを確認することが望ましい。

- ① ガンマ線照射等により滅菌がなされている容器であること。
- ② 密封容器又は気密容器であること。なお、必要に応じて、一次容器表面を外部環境と直接接触させないように外装を併用する等の汚染への対策を講じることが望ましい。他の汚染への対策例として、細胞を保管する機関の細胞保管管理責任者と相談し、必要に応じて、凍結保存器内の汚れ(微生物を含む)の管理(「8.1. 凍結保存器の管理」を参照されたい)や、凍結保存器を設置する区域の清浄度の管理(「9.2. 凍結保存器を設置する区域の管理」を参照されたい)がなされるような環境で保管すること等が挙げられる。
- ③ 細胞の保存条件下で破損しない容器であること。
- ④ ラベルの貼り付けが可能であり、適切な識別が可能な容器であること。なお、使用するラベルは細胞の保存条件下で耐性を有するラベルを使用すること。
- ⑤ その他、再生医療等を行う医師又は歯科医師が必要と判断した機能を有した容器であること。

8. 凍結保存器の在り方

8.1. 凍結保存器の管理

細胞保管管理責任者は、予め定められた細胞の保存条件及び一次容器が担う保管条件が逸脱しないような保管条件を設定し、その保管条件を満たすように適切に凍結保存器を管理する必要がある。管理を行うにあたっては、凍結保存器の管理手順書を作成し、その管理手順書にしたがって管理を行い、記録書を併せて作成することが必要である。また、その管理手順書には、管理手順や保管条件からの逸脱が生じた場合の対応に関する内

容も含め、適切に対応できるように教育訓練しておくことが望ましい。凍結保存器の管理内容としては以下の例が挙げられる。なお、点検等の頻度については、細胞を保管する機関でリスクアセスメントを実施し、想定されるリスクに基づいて、その頻度を予め設定しておくことが望ましい。

- ① 凍結保存器を使用する前に適格性評価を実施し、予め定められた細胞の保存条件及び一次容器が担う保管条件を満たすことが可能であることを確認すること。
- ② 凍結保存器内の温度や液体窒素の液面の高さを適切に計測することが可能な手段を講じ、計測機器等が適切に設置されていることを適切な頻度で確認すること。
- ③ 凍結保存器の蓋や扉が適切に閉まっていることを適切な頻度で確認すること。
- ④ 凍結保存器内の温度や液体窒素の液面の高さが管理基準値内であることを適切な頻度で確認すること。
- ⑤ 凍結保存器内の温度や液体窒素の液面の高さの計測機器等を適切な頻度で校正すること。
- ⑥ 凍結保存器の蓋や扉の開閉等により、凍結保存器内に汚れ(微生物を含む)が蓄積し、細胞の無菌性の維持が困難になると想定される場合は、必要に応じて、適切な頻度で凍結保存器内の清掃を行うような手順を構築すること。ただし、細胞の保存条件及び一次容器が担う保管条件が逸脱しないようにすること。なお、凍結保存器内の汚れの蓄積を抑制する手段の例として、適切な清浄度の管理がなされる環境に凍結保存器を設置する等の対策が考えられる(「9.2. 凍結保存器を設置する区域の管理」を参照されたい)。
- ⑦ 凍結保存器内の除霜は、細胞の保存条件及び一次容器が担う保管条件が逸脱しないよう適切に実施すること。
- ⑧ 凍結保存器の内、電気式のディープフリーザーを用いる場合、必要に応じて、停電時等に適切に電力を供給できる設備を用意し、適切に管理すること。
- ⑨ その他、細胞保管管理責任者が必要と判断した項目について適切な頻度で確認すること。

8.2. 液体窒素容器の管理

細胞保管管理責任者は、凍結保存容器を使用する場合、凍結保存容器に供給する液体窒素を貯蔵する液体窒素容器を適切に管理する必要がある。管理を行うにあたっては、凍結保存器の管理同様に、液体窒素容器の管理手順書を作成し、その管理手順書にしたがって管理を行い、記録書を併せて作成することが必要である。また、その管理手順書には、管理手順や保管条件からの逸脱が生じた場合の対応に関する内容も含め、適切に対応できるように教育訓練しておくことが望ましい。管理内容としては以下の例が挙げられる。なお、点検等の頻度については、細胞を保管する機関でリスクアセスメントを実施し、想定されるリスクに基づいて、その頻度を予め設定しておくことが望ましい。

- ① 液体窒素容器内の液体窒素残量を適切に計測することが可能な手段を講じ、その残量を適切な頻度で確認すること。

- ② 液体窒素容器の交換を行う際は、液体窒素容器に付着する汚れが環境を汚染する可能性があることに留意し、動線を汚さないように養生等の対応を行うこと。
- ③ 液体窒素容器の接続部等に液体窒素ガスの噴出等の漏れがないことを適切な頻度で確認すること。
- ④ 液体窒素残量の計測機器等を適切な頻度で校正すること。
- ⑤ その他、細胞保管管理責任者が必要と判断した項目について適切な頻度で確認すること。

9. 凍結保存器を設置する区域の在り方

9.1. 凍結保存器を設置する区域の設定

凍結保存器を設置する区域は、外部からの出入りが制限され、予め許可された業務に係る細胞保管作業者等のみが出入りするよう管理された区域内に設定することが望ましい。また、細胞を保管する機関の定期点検等の維持作業において、細胞の保存条件並びに一次容器及び凍結保存器が担う保管条件が逸脱しないように、凍結保存器を設置する区域の管理手順書を構築し、適格性評価を実施することが望ましい。

9.1.1. 凍結保存器を設置する区域を細胞培養加工施設内に設定する場合

細胞培養加工施設内においては、作業所内のいずれかの区域に凍結保存器を設置する区域を設定し、その区域に専用の凍結保存器を設置することが望ましい。凍結保存器を設置する区域を独立に設定することが困難である場合は、適切な管理手順を構築することで、凍結保存器を設置する区域と、他の作業を行う区域を共有することが可能になる。また、凍結保存器内に蓄積する汚れの管理等、運用が煩雑になるため、高度な清浄度の管理を行う区域内に設定することは望ましくない。凍結保存器を設置する区域を、高度な清浄度の管理を行う区域内に設定する場合は、適切な管理手順の構築と、その適格性評価を実施し、取り扱われる検体や、実施される作業及びその動線に対して影響を及ぼさない又は、リスクが許容可能であることを確認することが望ましい。

9.1.2. 凍結保存器を設置する区域を細胞培養加工施設外に設定する場合

細胞培養加工施設外においても、凍結保存器を設置する区域を設定し、構造設備の管理及び運用を適切に実施することが望ましい。凍結保存器を設置する区域が、異なる業務が実施される区域と共有される場合は、構造設備の管理及び運用が継続的に実施可能であることを合理的に説明可能であることが望ましい。なお、凍結保存器を設置する区域への出入りの制限について、細胞を保管する機関でリスクアセスメントを実施し、想定されるリスクに基づいて、凍結保存器を設置する区域や凍結保存器自体の施錠、又は予め許可された細胞保管作業者等のみが出入りする等の適切な管理を実施することが望ましい。

9.2. 凍結保存器を設置する区域の管理

凍結保存器を設置する区域は、細胞の保存条件並びに一次容器及び凍結保存器における保管条件が逸脱しないような保管条件を設定し、その保管条件を満たすようにその区域を適切に管理する必要がある。管理を行

うにあたっては、凍結保存器を設置する区域の管理手順書を作成し、その管理手順書にしたがって管理を行い、記録書を併せて作成することが必要である。また、管理手順書には、管理手順や保管条件からの逸脱が生じた場合の対応に関する内容も含め、適切に対応できるように教育訓練しておくことが望ましい。管理内容としては以下の例が挙げられる。なお、点検等の頻度については、細胞を保管する機関でリスクアセスメントを実施し、想定されるリスクに基づいて、その頻度を予め設定しておくことが望ましい。

- ① 凍結保存器を設置する区域は、凍結保存器からの細胞の入出庫に関わる作業に影響を及ぼさないように、適切な室温度(管理幅)を設定して温度管理を実施すること。
- ② 結露等で微生物が増殖するリスクが生じる場合は、必要に応じて、湿度管理を実施すること。
- ③ 凍結保存器を設置する区域は、必要に応じて、適切に清浄度の管理を行うこと。
- ④ 凍結保存容器への液体窒素の供給が、清浄度が管理された区域内で実施される場合は、清浄度が管理基準値未満で維持可能であるように手順を構築すること。
- ⑤ 凍結保存器を設置する区域は、適切な頻度で清掃等を実施し、清潔に保つこと。
- ⑥ 凍結保存器を設置する区域内では、作業安全の観点より、適切な計測位置において、酸素濃度を測定すること。なお、区域内の酸素濃度が低下している場合、その情報を区域外から取得可能な手段を講じる(例えば、区域外に区域内の酸素濃度を確認可能なモニターの設置、警報音を鳴らす機器の設置等)とともに、対応手順を構築しておくこと。
- ⑦ その他、細胞保管管理責任者が必要と判断した確認項目について適切な頻度で確認すること。

10. 細胞を保管する機関における運用の在り方

10.1. 細胞を保管する機関における運用の基本的な考え方

細胞を保管する機関は、再生医療等を行う医師又は歯科医師が定めた細胞の保存条件、一次容器及び凍結保存器並びに凍結保存器を設置する区域における保管条件が逸脱しないように、必要な管理を行うため、適切な運用を行うことが求められる。なお、細胞保管における運用の基本的な考え方については、「11. 参考文献」で示す[3]などの関連文書も参照されたい。

10.2. 体制・責任者

細胞を保管する機関は、細胞保管作業等を定め、細胞保管に関する管理手順書等で明文化すること。

10.2.1. 細胞保管管理責任者

細胞保管管理責任者は、保管する細胞の特性を理解し、細胞の保管に関する十分な知識及び技術を有する者であり、細胞保管及び細胞保管作業者の安全に責任を有する者である。細胞保管管理責任者の役割として、以下の例が挙げられる。

- ① 再生医療等提供計画に基づいた細胞保管に関する管理手順書の作成及び運用(再生医療等を行う医師又は歯科医師は、細胞保管に関する管理手順書の内容を承認又は確認することが望ましい。)
- ② 細胞保管管理責任者の所属する細胞を保管する機関の細胞保管体制と実施状況の把握
- ③ 細胞保管に関する管理手順書から逸脱なしに細胞保管が行われているかの判定
- ④ 細胞保管作業者等に対する安全確保と教育訓練体制の構築
- ⑤ 細胞保管に関する各種記録の作成・管理
- ⑥ 再生医療等を提供する医師又は歯科医師との調整窓口の設置
- ⑦ 緊急時における連絡体制の構築
- ⑧ 緊急時における細胞保管の代替保管方法の確保

10.2.2. 細胞保管作業者

細胞保管作業者は、細胞保管管理責任者の指揮監督の下、細胞保管に関する教育訓練を受け、細胞保管の作業にあたる。

10.3. 細胞の保管条件の設定

細胞保管を実施する前に、細胞の特性に応じた保管条件を設定する必要がある。保管条件を検討する際、細胞保管管理責任者は、再生医療等を行う医師又は歯科医師から、再生医療等提供計画を含む細胞の特性に関する十分な情報を受け取り、再生医療等を行う医師又は歯科医師とともに適切な保管条件を設定する必要がある。また、短期的な細胞保管を目的とする場合(例えば、一連の検査結果等が判明するまでの保管等)と長期的な細胞保管を目的とする場合が想定され、目的に応じて凍結保存器を区別する等、交叉汚染や取違えを回避するような適切な管理手順を構築する必要がある。また、細胞を保管する機関において、再生医療等を行う医師又は歯科医師が把握していない状態で、保管中に凍結保存器間で細胞の移し替えが行われることは、細胞の状態に影響を与えかねず、避ける必要がある。したがって、保管中の凍結保存器間の移し替えについても、その可否や移し替えの条件及び頻度等について、予め保管条件の一部として設定しておくことが望ましい。

10.4. 細胞保管に関する管理手順書の作成

細胞保管管理責任者は、細胞保管に関する管理手順書を作成し、細胞保管作業者等に適切に細胞保管を行わせる必要がある。管理手順書に含まれる内容として以下の例が挙げられる。なお、管理手順書作成の際は、入出庫の対象となる細胞だけではなく、同一凍結保存器内における入出庫対象外の細胞の温度上昇と再下降による生物学的な反応の再開及び氷晶の再成長などのリスクを考慮し、細胞の懸濁溶液のガラス転移温度以上まで温度が上昇しないように、適切な管理手順を構築することが望ましい(「6.1. 保存温度に関する基本的な考え方」を参照されたい)。

- ① 細胞の受け入れ時の手順(受け入れ検査、入庫・在庫管理手順)に関する内容
- ② 細胞の輸送容器から凍結保存器への移し替えの手順に関する内容
- ③ 凍結保存器での保管中に行う定期点検やその頻度に関する内容
- ④ 凍結保存器間における細胞の移し替えの手順に関する内容
- ⑤ 凍結保存器から細胞の輸送容器への移し替えの手順に関する内容
- ⑥ 細胞の払い出し手順(出庫・在庫管理手順)に関する内容
- ⑦ 細胞の取り違えの防止、交叉汚染や微生物混入の予防に関する内容
- ⑧ 逸脱事項への対処等の手順に関する内容
- ⑨ その他、細胞保管管理責任者が必要と判断した内容

10.5. 記録・データの管理

細胞保管管理責任者は、細胞保管に関する管理手順書に基づき、作業記録書を作成し、必要な期間保管しておく必要がある。特に、デジタルデータは、必要に応じて、バックアップを作成することが望ましい。管理する内容として以下の例が挙げられる。

- ① 細胞を保管する機関における管理体制に関する内容
- ② 承認された管理手順書等に関する内容
- ③ 教育訓練に関する記録(例えば、実施計画書、実施記録書等)に関する内容
- ④ 凍結保存器に対する適格性評価の記録に関する内容
- ⑤ 細胞の受け入れ時の確認の記録(例えば、外観検査結果、到着時間、輸送温度等)に関する内容
- ⑥ 細胞の保管中の記録(例えば、再生医療等に用いられる特定細胞加工物等名、患者識別番号やロット番号、数量、入庫日時、出庫日時、入出庫を行った作業者の氏名等)に関する内容
- ⑦ 再生医療等を行う医師又は歯科医師による保管依頼書又は指示書に関する内容
- ⑧ 機器管理の記録(例えば、各種計測機器の校正、調温機器の正常動作確認記録等)に関する内容
- ⑨ 各種モニタリング結果の記録(例えば、保管中の凍結保存器内の温度等)に関する内容
- ⑩ 手順からの逸脱とその是正措置に関する記録に関する内容
- ⑪ その他、細胞保管管理責任者が必要と判断した項目

10.6. 教育訓練

細胞保管管理責任者は、細胞保管を実施する上で必要となる内容の教育訓練の計画を作成し、適切な頻度で、細胞保管作業者等に対して、教育訓練を実施する必要がある。

10.6.1. 教育訓練の担当者

細胞保管管理責任者は、細胞保管に関する教育訓練の担当者を選任し、細胞保管作業者等に対する適切な

教育訓練の体制を構築・実施させ、教育訓練が実施されたことを確認する必要がある。なお、細胞保管管理責任者が教育訓練の担当者を兼任することを妨げない。

10.6.2. 教育訓練の項目

教育訓練には、保管中の細胞へ影響を与える要因に関する内容(例えば、凍結保存器が設置される区域の環境や、保管中の温度等)や、作業安全に関する内容(例えば、細胞が持つ潜在的な細菌やウイルス感染のリスク等)に関する講義や実技を行うことが考えられる。また、凍結保存容器は冷媒として液体窒素を使用するため、高圧ガス保安法や労働安全衛生法(特に酸素欠乏症防止規則)等に準じた対応が求められ、高圧ガス保安教育やその他の適切な教育プログラムを実施することが望ましい。教育訓練の内容として以下の例が挙げられる。

- ① 保管する細胞の特性、用途、取り扱い上の注意点に関する内容
- ② 一次容器の概要(例えば、一次容器や外装梱包の形状、機能の概略等)に関する内容
- ③ 液体窒素等の高圧ガスの取り扱い上の注意点に関する内容
- ④ 細胞保管に関する管理手順(例えば、温度管理、入出庫、輸送手順等)に関する内容
- ⑤ 緊急時(例えば、設備の故障、事故、災害、停電、一次容器の破損による細胞の漏洩等)の対処方法、報告体制、再発防止策に関する内容
- ⑥ その他、教育訓練の担当者が必要と判断した内容

10.7. 緊急時の対応

細胞保管管理責任者は、緊急事態とする天災や事故等のケースを予め定めておくことが望ましい。緊急事態は、予め設定された細胞の保存条件、一次容器及び凍結保存器並びに凍結保存器を設置する区域における保管条件から逸脱する又は逸脱することが予想される事態であり、保管の目的や細胞の特性に応じて定義することが望ましい。また、細胞保管管理責任者は、再生医療等を行う医師又は歯科医師とともに、予め設定した保管方法に加えて、緊急事態発生時の代替保管方法や対応について、予め協議しておくことが望ましい。また、細胞保管管理責任者は、予め緊急連絡体制を構築し、再生医療等を行う医師又は歯科医師と共有しておくことが望ましい。また、緊急事態発生時は管理手順書や緊急時対応マニュアル等に従って対応することが望ましい。対応内容として以下の例が挙げられる。

- ① 再生医療等を行う医師又は歯科医師、細胞保管作業員等への緊急連絡
- ② 細胞の漏出・拡散の防止(感染性物質を含む疑いのある細胞を保管する場合)
- ③ 代替保管方法への移行
- ④ 緊急事態が収束した後、代替保管方法から通常の保管方法への復旧

10.8. 細胞の輸送

細胞を保管する機関で、細胞保管のために細胞を輸送する場合には、細胞保管管理責任者は、細胞の輸送容器及び輸送手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすることが望ましい。また、細胞の輸送上の留意点については、「11. 参考文献」で示す[4][5]などの関連文書を参照し、その管理を適切に行うことが望ましい。

11. 参考文献

- [1] 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究事業「再生医療等安全性確保法における原料及び細胞加工物の保管に関する管理基準の策定に資する研究」令和元年度 総括研究報告書
- [2] 凍結細胞製品で求められるコールドチェーンとその超低温保存技術, 水谷 学, 宇野友貴, 紀ノ岡 正博, Pharm stage, 株式会社 技術情報協会, Vol. 21, No. 3, p. 12-17, 令和3年06月
- [3] ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項
- [4] 再生医療等に用いられる細胞加工物等の輸送上の留意点に関する FIRM ガイド -第2版-
- [5] 細胞等の輸送に使用するドライシッパーの使用方法および使用上の注意点に関する Q&A-第2版

A1. 凍結保存容器からの入出庫作業時に生じる温度変動

A1.1. はじめに

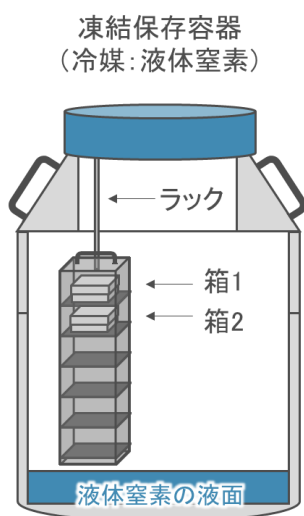
保管しようとする細胞の保存温度は、原則として、当該細胞の懸濁溶液のガラス転移温度以下の温度に設定されることで、細胞の生物学的な反応が停止し、長期に渡って、その特性を維持することが可能であると考えられている（「6.1. 保存温度に関する基本的な考え方」を参照されたい）。しかしながら、凍結保存容器における入出庫等の作業により、入出庫対象だけでなく、入出庫対象以外の一次容器内の温度が上昇と再降下（以下、「温度変動」という。）することが想定される。これにより、細胞の生物学的な反応の再開や、氷晶の再成長などが生じることで、細胞の特性が変化することが懸念される。したがって、入出庫対象以外の一次容器内の温度変動を考慮した適切な作業手順書を構築することが望ましい。本項では、凍結保存容器からの出庫作業を想定し、出庫対象以外の一次容器内の温度変動を測定することで、出庫手順書の構築に資する考え方の事例を提示する。

A1.2. 温度変動の測定

A1.2.1. 温度測定位置

本事例では、凍結保存容器を使用し、出庫作業に伴う温度変動の測定を行った。ポリプロピレン製の一次容器に、市販の凍結保存液を 0.5 mL 充填し、紙製の箱に詰めて、金属製のラックの上から一段目と二段目に設置した。一段目に設置された箱（以下、「箱 1」という。）及び二段目に設置された箱（以下、「箱 2」という。）の中で温度測定を行う一次容器に熱電対を挿入し、その配置を図 A1.1 に示す。なお、本事例においては、出庫本数を 1 本、20 本、40 本とした。

(A)



(B)

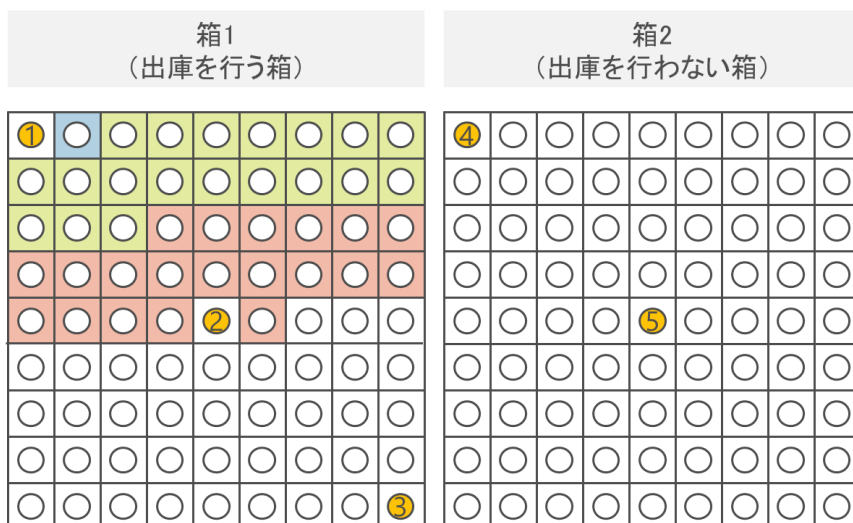


図 A1.1 (A)凍結保存容器内の箱 1 及び箱 2 の配置の概要。(B)箱 1 及び箱 2 内の温度測定位置の概要。なお、○は温度測定を行わない一次容器、●は温度測定を行う一次容器を表す。背景色は出庫対象となる一次容器を表す(1 本出庫時: ■、20 本出庫時: ■ + ■、40 本出庫時: ■ + ■ + ■)。

A1.2.2. 出庫手順と測定項目

凍結保存容器内に設置された一次容器内の温度が $-190\pm 5^{\circ}\text{C}$ であることを確認して測定を開始した。凍結保存容器からラック、箱 1 の順番で取り出し、箱 1 を開けて、所定本数の一次容器を取り出した。取り出した後、箱 1 をラックに設置し、ラックを凍結保存容器内に戻した。出庫のために凍結保存容器の蓋を開けた時間を開始時間、凍結保存容器にラックを戻して蓋を閉めた時間を完了時間とし、開始時間から完了時間までを作業時間とした。また、凍結保存容器が設置されている区域の室温と湿度を計測した。なお、本事例における凍結保存容器が設置されている区域においては、湿度管理はされておらず、室温は $20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ となるよう温度管理がされている。

A1.3. 測定された温度変動

本事例において測定された温度変動を図 A1.2 に示す。出庫作業によって、出庫対象以外である一次容器内の温度変動が確認され、出庫本数が増加するに伴って、温度上昇による最高到達温度が高くなる傾向が認められた。また、蓋の開閉を伴わない箱 2 に比べ、蓋の開閉を伴う箱 1 内に設置された一次容器内でその最高到達温度が高くなる傾向が得られた。これは、出庫本数が増加することで、作業時間が増加し、凍結保存容器が設置されている区域内の空気に曝露される時間が長くなったことに起因すると考えられる。また、箱 1 及び箱 2 内のいずれの温度測定位置でも、作業中に最高到達温度に達するのではなく、作業終了後しばらく経過してから最高到達温度に達する傾向が得られた。さらに、一次容器の設置位置によって温度変動の傾向が異なり、箱内の角部(①③④)では、作業開始から最高到達温度に達するまでの時間が短く、比較的シャープな山型の温度曲線を描く一方で、箱内の中央部(②⑤)では、作業開始から最高到達温度に達するまでの時間が長く、比較的ブロードな温度曲線を描いた。これは、箱の角部と比較して、箱内の中央部では、箱の壁面からの距離が長く、また、周囲に他の一次容器が設置されているため、箱外の空気からの熱伝達を受けにくいことに起因していると考えられる。一方で、本事例において使用した凍結保存液のガラス転移温度は、 $-140^{\circ}\text{C}\sim -120^{\circ}\text{C}$ の温度帯に存在すると考えられており、 -140°C 以上の温度をガラス転移温度以上の温度帯(黄背景色)と定義した場合、40 本出庫においては、①②③に設置された一次容器で、ガラス転移温度以上の温度に達することが確認された。

このように、箱内の配置、蓋の開閉、取り出し本数等により、温度変動の傾向が異なるため、入出庫に関する作業手順書を構築する際は、必要に応じて、予め想定される入出庫のケース(箱内の一次容器の配置や本数、出庫される本数、作業員等)における入出庫対象外の温度変動を考慮して、温度上昇による最高到達温度が、ガラス転移温度以上に達しないことを確認することが望ましい。

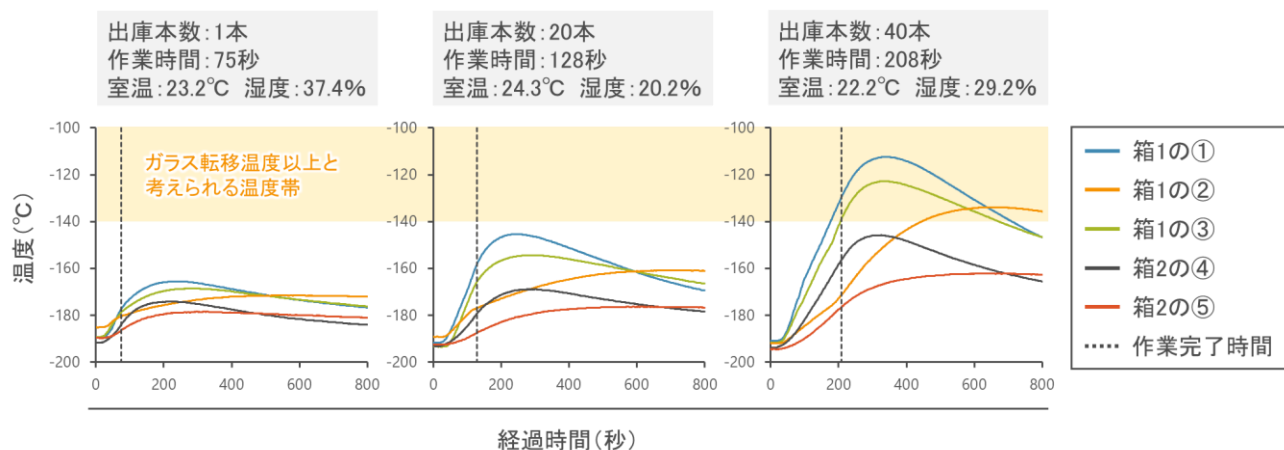


図 A1.2 出庫本数と出庫対象外の細胞に生じる温度変動の関係。グラフ中における実線は箱 1 及び箱 2 内で温度測定を行っている一次容器内の温度履歴を示す。また、点線は作業完了時間を表す。黄色の背景色はガラス転移温度が存在すると考えられる温度以上の温度帯を表す。

A1.4. 温度変動に影響すると考えられる他の要因の例

入出庫作業時に生じる温度変動に影響を及ぼすと考えられる他の要因の例として、凍結保存器が設置されている区域の温湿度が挙げられる。凍結保存器が設置されている区域において、温湿度の管理が行われていない場合は、建物外の温湿度に依存して、区域内の温湿度が変化することが想定される。細胞を保管する機関においては、「9.2. 凍結保存器が設置されている区域の管理」に示すように、種々のリスクを考慮した上で、必要に応じて、入出庫に関わる作業に影響を及ぼさないように、区域内の温湿度を適切に管理することが望ましい。

A1.4.1. 凍結保存器が設置されている区域の温度

夏のような気温が上がりやすい時期の場合、凍結保存器が設置されている区域内の温度が上昇し、同じ作業時間であっても、室温が低い場合と比較して、温度上昇による最高到達温度が高くなることが懸念される。そのため、入出庫対象外の温度変動を考慮し、作業手順書を作成したとしても、入出庫対象以外の温度が、ガラス転移温度以上の温度帯に達する可能性が高くなることが想定される。そのため、凍結保存器が設置されている区域内の温度は適切に管理することが望ましい。

A1.4.2. 凍結保存器が設置されている区域の湿度

梅雨等の湿度が高くなりやすい時期の場合、凍結保存器が設置されている区域内の湿度が上昇することで、入出庫作業時、凍結保存器内、一次容器を詰める箱、一次容器表面等に霜が堆積しやすくなることが想定される。霜の堆積により、入出庫時にラックから箱が取り出しにくくなることや、箱が開きにくくなることが懸念され、想定以上に作業時間が長くなることが予想される。湿度の管理について公的な基準は定められていないが、温度変動の観点から、必要に応じて、凍結保存器が設置されている区域の湿度を適切に管理することが望ましい。