

再生医療等製品試験 Q&A 集

ARO 協議会 CRC 専門家連絡会

作成者

国立大学法人 東京大学	河野 美那子	国立大学法人 京都大学	鮫島 葉
国立大学法人 岡山大学	奥田 浩人	慶應義塾大学	岩田 衣未
国立大学法人 長崎大学	小橋川 智美	学校法人順天堂	白鳥 敦子

2023 年 5 月 25 日作成

目次

目次.....	1
はじめに.....	3
アンケート調査結果.....	4
1. 試験全体のスケジュール管理.....	11
Q1 被験者毎のスケジュール管理で気を付けることはありますか？.....	11
Q2 スケジュール管理に関して、再生医療等製品試験で注意することはありますか？14	
Q3 どのような理由で試験開始のスケジュールが変更される可能性がありますか？...15	
2. 製品の製造依頼.....	17
Q4 細胞採取としてアフレーシスを実施する際によくみられるトラブルはありませ か？.....	17
Q5 細胞採取から製造までで気を付けることはありますか？.....	18
Q6 製品管理について気を付けることはありますか？.....	19
3. 製品の搬入.....	20
Q7 再生医療等製品の搬入時に気を付けることはありますか？.....	20
Q8 再生医療等製品の搬入に備え、ドライランは必要ですか？.....	21
4. 製品の保管・管理.....	22
Q9 医薬品とは異なるため薬剤部で管理が難しいといわれました。院内のどこに保管す るのが適切ですか？.....	22
Q10 再生医療等製品の保管・管理を新しい部署に依頼するとき、どのようなことに気 を付けなければいでしょうか。.....	23
5. 医療機関での製品の調製.....	25
Q11 試験製品の調製は誰が実施していますか？.....	25
Q12 実施施設で試験製品の調製を行うにあたり、気を付けることはありますか？.....	25
6. 医療機関内での製品の搬送.....	28
Q13 施設内での再生医療等製品の搬送はどのように行いましたか？.....	28
Q14 再生医療等製品の搬送で特別に必要な物品はありますか？.....	29
7. 製品の投与/移植.....	30
Q15 製品の投与/移植が行われる際の手順書はどうなっていますか？.....	30
Q16 再生医療等製品試験に特有な準備、投与方法はありますか？.....	30

Q17 院内関連部署との調整に配慮する点はありますか？.....	31
Q18 ドライランを計画していますか？.....	33
8. 関連部署との連携.....	34
Q19 どのような点に気を付けて院内調整を行ったらいいですか？.....	34
Q20 どのような点に気を付けてスケジュール調整を行ったらいいですか？.....	35
Q21 関連部署との情報共有の方法は何かありますか？.....	36
9. 製品特有のフォロー.....	37
Q22 特殊な管理体制が必要ですか？.....	37
Q23 サイトカイン放出症候群（CRS）発現に備えた体制は？.....	38
Q24 サイトカイン放出症候群（CRS）対応の薬剤はどのように管理したらよいですか？.....	38
10. 費用.....	40
Q25 再生医療等製品試験の医療費について気を付けることはありますか？.....	40
11. 教育・規制.....	42
Q26 はじめて再生医療等製品の試験に対応する際、何から勉強したらいいですか？.....	42
Q27 再生医療等製品試験の同意説明文書を作成する時に気を付ける点はありますか？.....	42
Q28 再生医療等製品で行う前処置レジメンについて確認することはありますか？.....	43
Q29 関係部署のスタッフへの教育は必要ですか？.....	44
Q30 再生医療等製品の試験で、施設の体制や実施上の問題などありますか？.....	44
Q31 再生医療等製品の試験で関連部門との連携で難しい点はありますか？.....	45
Q32 その他.....	46
編集後記.....	47
参考文献.....	48

はじめに

2014年に「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」という）および「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下、「安確法」という）が施行され、それまで薬事上は医薬品や医療機器に分類されてきた再生医療に関わる製品は、再生医療等製品として定義されるようになった。これらの法整備や条件及び期限付承認制度の制定などをきっかけに、再生医療等製品の臨床試験の実施件数は年々増加している。しかしながら再生医療等製品の臨床試験では、製品自体があらかじめ製造されていない場合も多く、また、その原料として用いられる細胞が自己由来、同種由来であるかによっても製造過程や、臨床試験毎にプロセスが異なる。そのため、医薬品、医療機器の臨床試験と比べ、医療機関での実施体制の構築が容易ではない。再生医療等製品の臨床試験を適切に実施するためには、関連する法規制を十分に理解することや試験実施上の注意点を把握することが重要である。法規制に関する書籍は数多く出版されている一方、医療機関の現場目線で試験実施上の注意点を発信する機会は学会発表レベルで留まっているのが現状であり、実際には多くの医療機関が手探りで臨床試験の実施プロセスを構築している。

ARO 協議会 CRC 専門家連絡会では、再生医療等製品に関する施設間共通ツールの開発を目指し、まず手始めに ARO 協議会会員施設の CRC に対しアンケート調査を行った。各施設で実施した再生医療等製品の臨床試験について、「試験全体のスケジュール管理」、「製品の製造依頼」、「製品の搬入」、「製品の保管・管理」、「医療機関での製品調製」、「医療機関内での製品搬送」、「製品の投与/移植」、「投与後の製品特有のフォロー」、「院内他部署との連携」、「費用算定」、「関連法規やガイドライン」の項目ごとに「苦慮した事例」や「上手くいった事例、その際の工夫点」を調査した。再生医療等製品における臨床試験では医薬品、医療機器以上に事前に検討しておかなければならない事項も多く、今回アンケートで得られた CRC 目線の体験談や支援のポイントを共有することにより、医療機関での運用構築の手助けになればと願い、再生医療等製品試験 Q&A 集を作成した。

アンケート調査結果

Google form を用いてアンケートを作成した。アンケートは ARO 協議会会員の各施設で実施中もしくは過去に実施された再生医療等製品試験（治験、臨床試験いずれも可）について、1 試験につき 1 度回答を依頼した。

実施期間：2022 年 6 月 23 日（木）～7 月 13 日（水）

対象施設：北海道大学病院、東北大学病院、東京大学医学部附属病院、東京大学医科学研究所附属病院、名古屋大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院、群馬大学医学部附属病院、岡山大学病院、千葉大学医学部附属病院、慶応義塾大学病院、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、名古屋医療センター、筑波大学附属病院、長崎大学病院、がん研究会 有明病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、広島大学病院

1) 回答数及び回答施設、再生医療等製品臨床試験支援の有無

回答数：76 件

回答施設：アンケート対象施設の全 20 施設から回答を得た

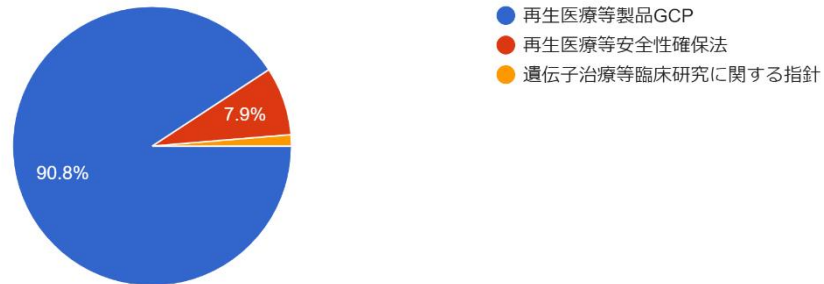
再生医療等製品臨床試験支援の有無

支援経験あり	20 施設（100%）
支援経験なし	0 施設（0%）

2) 支援した再生医療等製品臨床試験の法律又はガイドライン等への準拠

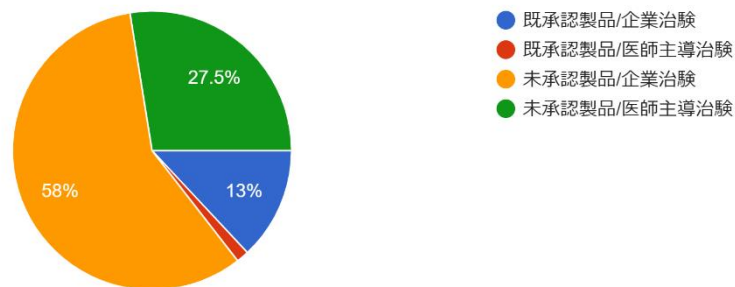
該当するものを選択してください

76 件の回答



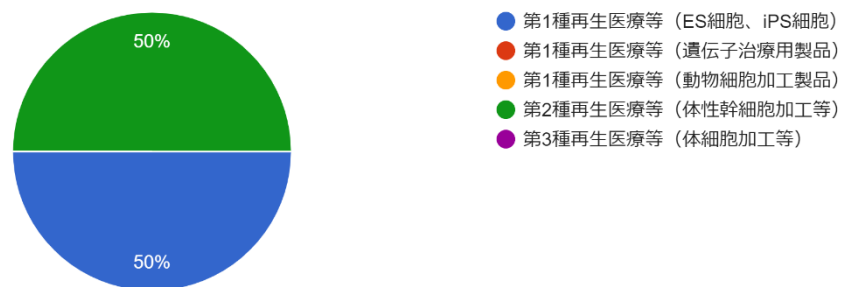
再生医療等製品 GCP と回答した方、
該当するものを選択してください

69 件の回答

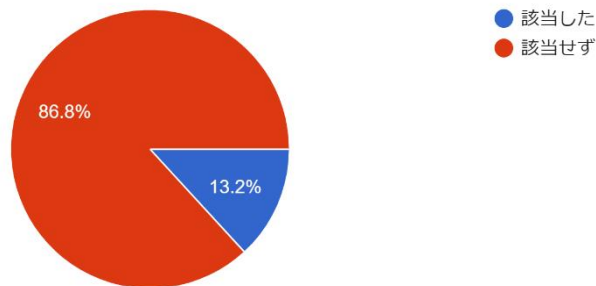


再生医療等製品安全性確保法と回答した方、
該当するものを選択してください

6 件の回答



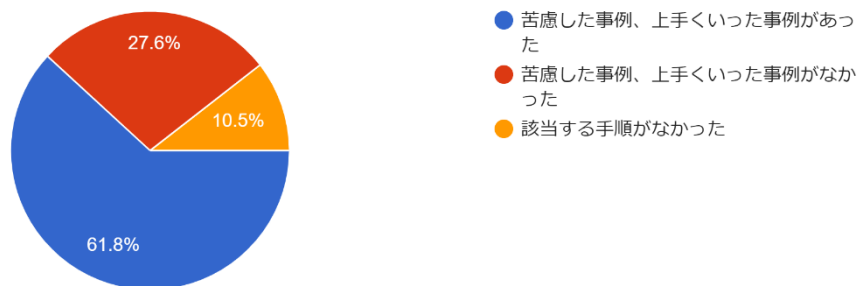
カルタヘナ法[※]について、
該当するものを選択してください
76 件の回答



※遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（通称：カルタヘナ法）

3) 再生医療等製品臨床試験の実施における、各項目での「苦慮した事例」や「上手くいった事例」の有無

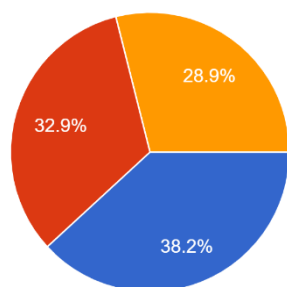
「試験全体のスケジュール管理」に関わること
76 件の回答



アンケート調査結果

「製造依頼」に関わること

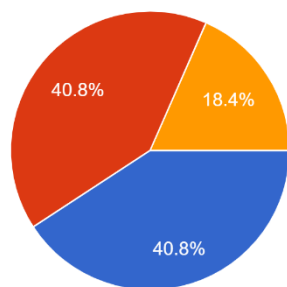
76 件の回答



- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

「搬入」に関わること

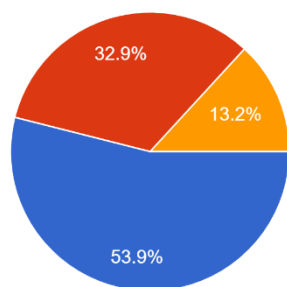
76 件の回答



- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

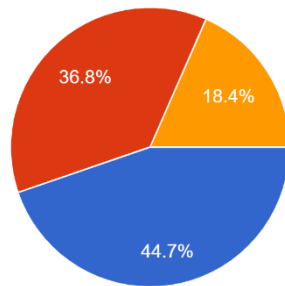
「保管・管理」に関わること

76 件の回答



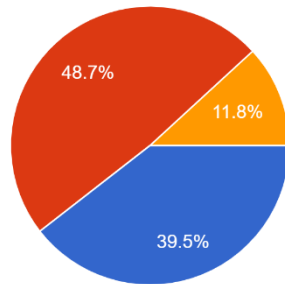
- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

「医療機関での製品の調製」に関わること
76 件の回答



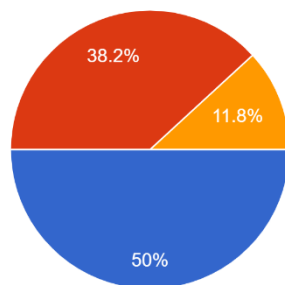
- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

「医療機関内での製品の搬送」に関わること
76 件の回答



- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

「製品の投与/移植」に関わること
76 件の回答

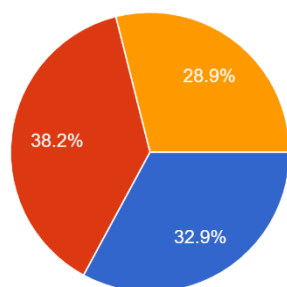


- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

アンケート調査結果

「投与後の製品特有のフォロー」に関わること

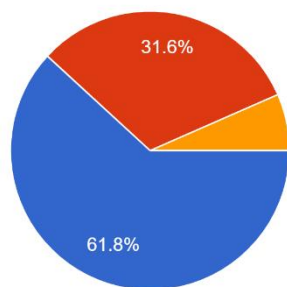
76 件の回答



- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

「他職種との連携」に関わること

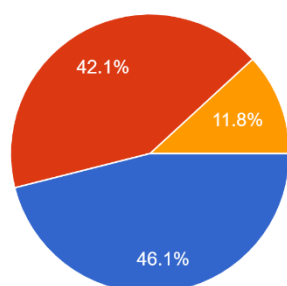
76 件の回答



- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

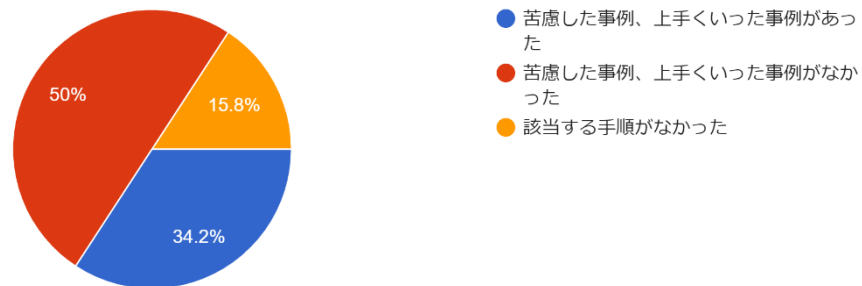
「費用算定」に関わること

76 件の回答



- 苦慮した事例、上手くいった事例があった
- 苦慮した事例、上手くいった事例がなかった
- 該当する手順がなかった

「関連法規やガイドライン」に関わること
76件の回答



－再生医療等製品の試験対応時のCRCの声－

アンケートの回答より、再生医療等製品の試験の法規の解釈の難しさ、積極的な研修会への参加、資料検索、関連図書購入などを行い、自信が持てないながらも施設で運用できるように努力されています。また、再生医療等製品の法規に関する最新情報の入手のしやすさ、勉強会、資料集などが望まれていることが伺えます。

- 研修の場、再生医療等製品に関する情報や関連法規も何が該当するのかわからないまま手探りで対応した。また、理解するのに時間を要する。
- 法規について、自身で調べて手探りで対応するが、実務として落とし込めているか、漏れていないかなど自信が持てない。不安がある。
- カルタヘナ法等の関連法規について試験開始前の段階で知る機会があれば、試験についても理解しやすく、支援体制についても具体的に考えられる。
- カルタヘナ法の申請内容が非開示であったため、申請した医師の指示通りに対応したが、十分な対応ができたか確認方法がなかった。
- 安確法が改訂を重ねられており、最新の法規規定が何なのか、確認するのに時間がかかる。(何かわかりやすい資料を熱望する)

1. 試験全体のスケジュール管理

Q1 被験者毎のスケジュール管理で気を付けることはありますか？

被験者にとっての最良な調整

被験者の病状が進行している状態で試験参加となるケースが少なくありません。しかしながら、自家細胞を採取し培養するなどして、個別に再生医療等製品を製造する場合、製造には1か月～3か月ほど要することもあり、移植日から逆算したスケジュール調整が必要になります。プロトコルで細かく検査実施時期が規定されており、施設での検査可能な曜日が固定され、予約が取りにくい検査が含まれる場合は、スケジュール調整に苦慮するケースがほとんどです。最短でのスケジュール調整をしても、細胞採取でのトラブルなどで、スケジュール再調整が必要になるケースは稀ではありません。CRCだけの努力ではどうにもならないことが多々あります。そういった試験であることを施設内で共有した上で、各部署連携して取り組むほかありません。また、同意説明の段階で被験者に十分理解していただき、可能な限りスケジュール調整に協力していただく必要があります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 患者の自己血を使用しての細胞培養であったため、幹細胞採取と同時に必要量の採血を行ったが、培養途中で予想量より血液が必要となり、急遽被験者に来院していただく必要が生じた（開始当初、血液量に不足が生じることは想定していなかった）。対策として、血液量不足が生じ、再採血が必要になる可能性を事前に被験者に説明するとともに、細胞培養を行っている担当医の研究室にも不足が予想される場合は出来るだけ早く連絡するよう依頼した。

《ポイント》

- ・製造におけるトラブル等発生時の連絡体制の確立
 - ・プロトコルに不足時の対応が明記されているか、そのプロトコルを根拠とし、説明文書に再採血について記載されているか確認が必要である。
2. プロトコル以外の各種手順書に採血や検査等のスケジュールに関する規定が多く、かつ自施設だけでなく、他施設の採血日や製品搬入日等も考慮しなければならず、日程調整がかなり煩雑だった。

3. 主幹施設でアフエレーシス、製品投与を行い、実施施設は観察のみという体制だったが、実施施設と主幹施設と被験者の移動も含めた日程調整が必要であり、煩雑であった。
4. プロトコルには検査期間、製造期限など、スケジュールの起点日が複数あり、スケジュール調整に難渋した。
5. 依頼者と規制当局等の話し合いの結果、投与基準の変更手続きを行う事となり、投与予定日が遅延した。プロトコル上、同意取得時より無治療で製品投与を待つ必要があるが病勢進行との時間との闘いであった。

《ポイント》

- ・被験者の不利益にならないよう治験継続か脱落か等の協議が必要

変則的なスケジュール調整

承認済みで商品化されている一部の再生医療等製品では、出荷基準を満たさなかった場合であっても試験担当医師が臨床的に有益と判断する場合に限り、規格外（out of specification；OOS）製品を治験製品として被験者に投与することが可能となります。これらの背景には製造した製品が自己由来であることが大きく関係しており、そのため通常診療の途中から臨床試験プロセスにシフトする変則的なスケジュール調整が必要になることがあります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 規格外製品の試験で、他院入院中の被験者を組み入れる場合、試験実施施設への転院前に、事前の治験説明はどこまで可能であるか、機密情報の扱いなど依頼者に確認する必要がある。転院に合わせてのスケジュール調整に苦慮した。
2. 通常の保険診療の流れに加えて新たに規格外製品の試験についての同意取得が必要であり、新たな手順が発生するため、元々のスケジュール通りに製品投与できるのが不確定で苦慮した。

予測できない製品完成日程に合わせた調整

幹細胞採取後から移植までの概ねの週数は決まっていますが、細胞の増殖速度に左右されるため、直前まで移植日が決定できないケースもあります。日程調整には被験者、担当医のみならず、病棟や手術室などの関係者が多く、急な対応が困難なことも稀ではありま

1. 試験全体のスケジュール管理

せん。細胞培養の特性や直前にならないと日程が決定しない理由を関係者に説明、理解いただき、柔軟な対応に協力いただく必要があります。また、被験者にはイラストを用いて細胞培養の過程を説明しておくことも有効です。院内関係者にはそれぞれに当事者意識をもってもらうことも大切になります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 製品の培養加工のため、投与7日前までの納入依頼かつ搬入後も7日以内に投与が必要であり、投与日(入院日)決定(ベッド調整等)の院内調整や被験者の投与前検査結果や体調変化によるハプニングの発生がないか等、迅速で慎重な対応を迫られる場面が毎回あった。

限られた製造ラインの中での調整

製造ライン数が少ないケースもあり、製造ライン予約の調整（他施設との調整、病勢との兼ね合い）に苦慮することは稀ではありません。さらに施設内で複数候補者がいる場合は、調整が困難なケースもあります。まずは製造ラインを確保し、タイトスケジュールであることをスタッフ内で共有し、協力して日程調整をしていく必要があります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 対象疾患の特性上、適格性基準を満たしアフエーシス可能である期間が短いにも関わらず、製品の製造ラインが少なく、他施設や他試験と競合するなどスケジュール調整に苦慮した。
2. 同意説明前に製造枠を確保する必要があり、通常の試験とは進め方が異なるため、事前に医師への周知と連携、スケジュール調整が必要であった。
3. 第I相は投与症例間で安全性確認のための期間をあける必要がある。その上、製品の製造完了と被験者の治療状況、再発状況に加味して当院での実施可能なスケジュールをいくつか準備する必要があった。また、依頼者が輸注の順番を規定しておらず、医師間で輸注の順番を協議する為、結果、治験製品の輸注可能な条件が都度、異なった。

医師、スタッフには理解されづらい試験特有の手順での調整

適格性確認の中央測定検査の結果に日数を要し、スケジュールがタイトであるにも関わ

らず、中央測定結果が律速要因になり、医師やその他スタッフの理解が得られず、スケジュール調整に苦慮するケースもあります。開始時点で、適格性の要件、手順、どの工程にどの程度時間を要するのか共有しておく必要があります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. アフェレーシス前に HBV 等の感染症検査を外注で実施する必要があるが、院内検査であれば当日中に結果が出るが、外注だと数日要するため一番の律速要因となってしまった。依頼者からは被験者の血液を使用して製品を製造するためと説明されたが、医師に理解いただくのに苦慮した。
2. アフェレーシス後の無作為化により再生医療等製品群もしくは標準治療群のどちらかに割り付けられる試験であったため、製造枠の予約や対応者（医師や MCPC）の予定を確認の上で発送日を決定しておかねばならないのが大変だった。また、標準治療群の被験者が PD となった際にクロスオーバーの可能性がある試験であったため、中央判定で PD と判定された後、迅速に製造枠の日程調整を行うことも大変だった。

Q2 スケジュール管理に関して、再生医療等製品試験で注意することはありますか？

製造施設の事情の影響

自家細胞を採取し培養するなどして、再生医療等製品を個別に製造する場合、医薬品とは異なり、細胞培養施設などのメンテナンス期間がある為、メンテナンス期間を避けたスケジュール調整を余儀なくされることがあります。事前に把握し、試験担当医師と組入れ不可の期間を共有しておく必要があります。

同試験内での製品完成の日数の差異

細胞培養から製品完成までの期間が被験者個々に異なることがあり、それにより移植日の日程調整がさらに必要になるケースがあります。実施可能なスケジュールを複数検討しておく必要があります。

1. 試験全体のスケジュール管理

限定されたスケジュール内での複数候補者の調整

複数の候補者がいる場合は、被験者の組入れを並行して行うことができないことがあります。1例毎の安全性確認後、細胞培養の都合など理由はさまざまです。それを踏まえた上で、エントリー期間内でのスケジュール調整が必要になります。

再生医療等製品の使用期限内での休日・夜間対応

試験の特性から土日や夜間帯に製品の調製が必要となる可能性があり、施設として対応可能か事前に調整しておく必要があります。

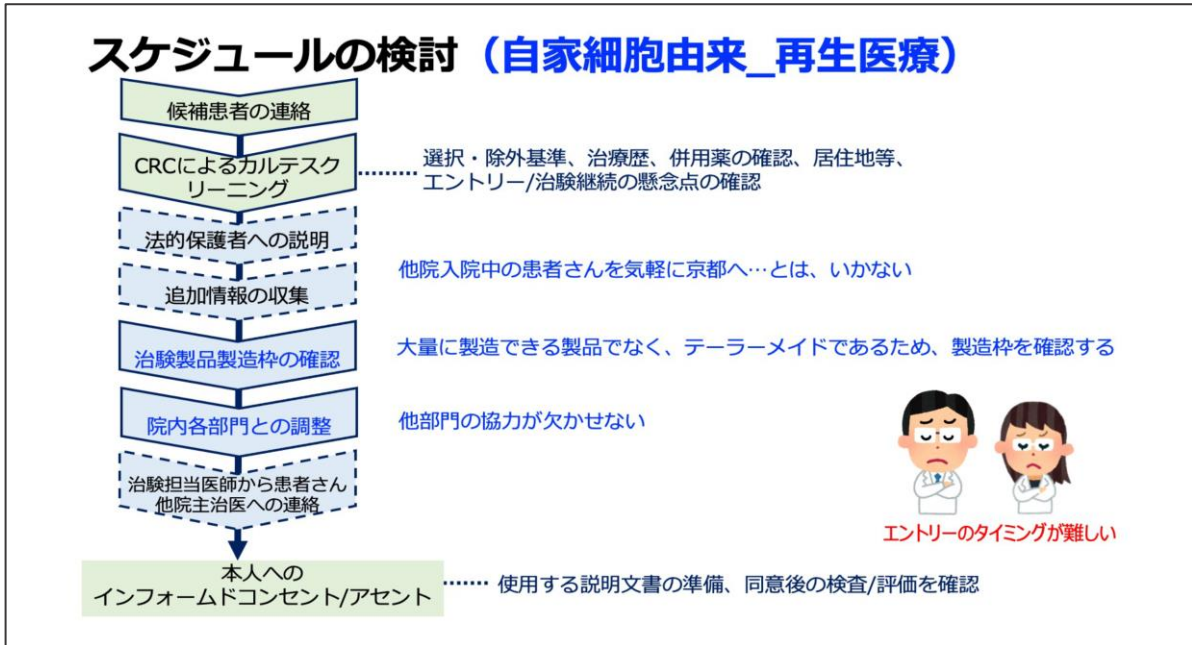
Q3 どのような理由で試験開始のスケジュールが変更される可能性がありますか？

試験開始の遅延

製品製造工程の見直し等々で製品搬入の目途がたたず、初回 IRB から組入れ可能となるまで年単位でずれることも時にはあります。そのため早期から CRC が関わることで準備を進めることもできるという利点もありますが、試験開始の遅延により、いざ開始した際に、再調整を余儀なくされることもあります。

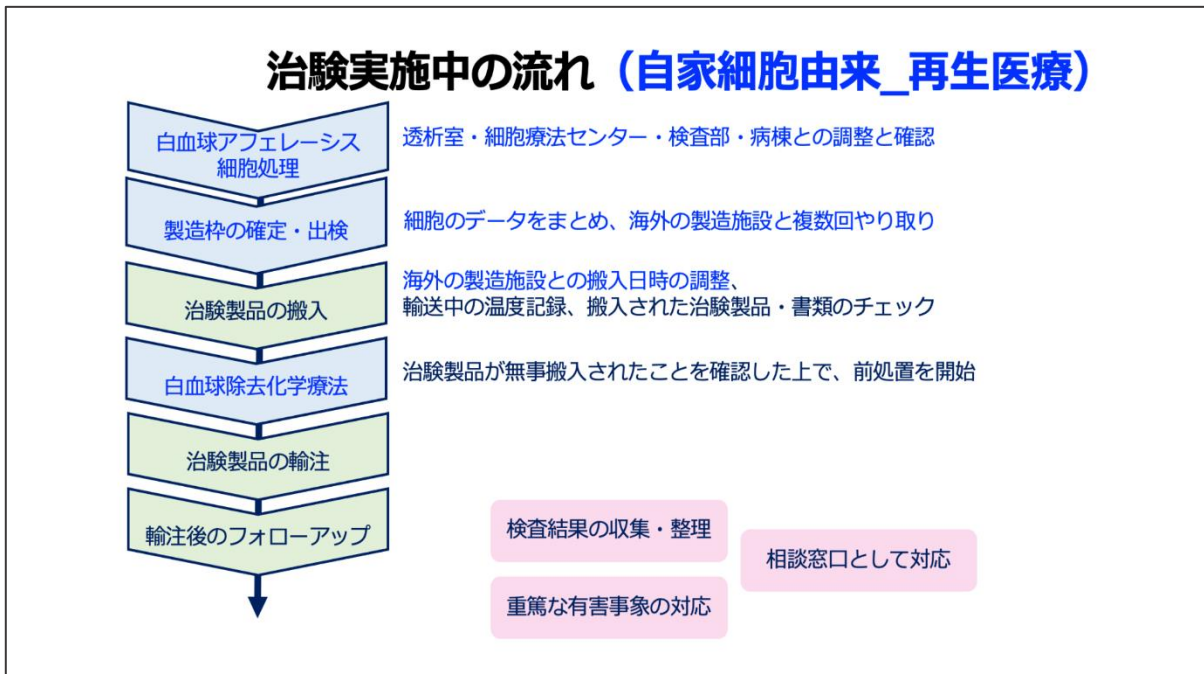
製造方法等の変更による施設手順の見直し

製造方法・搬入手順等の変更に伴い、受け入れ施設側の手順も見直す必要が生じます。手順の見直し⇒ドライランを繰り返し、精度をあげていくことが大切になります。



（京都大学医学部附属病院 iACT CRC ユニット提供）

図 1 スケジュール検討の流れの一例



（京都大学医学部附属病院 iACT CRC ユニット提供）

図 2 細胞採取から輸注までの流れの一例

2. 製品の製造依頼

Q4 細胞採取としてアフエーシスを実施する際によくみられるトラブルはありますか？

限られた予約枠及び再実施

タイトなスケジュールの中で、限られたアフエーシスの枠でのスケジュール調整が困難なケースは多くの場面で遭遇します。また、1 回目のアフエーシスで十分な細胞が採取できないといったことも、珍しいことではありません。実施時間についても、採取した細胞の送付先によって、日にちのみならず、時間の制約があることもあります。

不測の事態が発生することもあります。アフエーシス産物の処理方法の手順書、記録用紙などのツールを作成、細胞採取に関わる部署と打ち合わせ、ドライランを繰り返すことで、スムーズに進むことがあります。

試験と通常診療の手順の差異

アフエーシスの院内手順が、プロトコルと異なっている場合や、使用物品が指定されていることもありますので、事前確認が大切になります。

アフエーシス実施施設との調整

自施設ではなく、他施設でアフエーシスを実施し、製品を輸注するケースもあり、被験者の負担も大きく、被験者の移動も含めたスケジュール調整が必要になることもあります。

穿刺部位毎の手順の差異

アフエーシスのための穿刺部位によって、使用物品の変更や施設によっては、実施する診療科が異なり、急遽調整が必要になるケースがあります。

資材の準備

細胞採取の手順が詳細に規定され、自施設での運用とは異なる資材や手順の指定があるが、自施設の運用に準じた手順でもよいこともあるので、依頼者と事前のすり合わせが必

要です。

アフエレーシス後の検体発送手順

依頼者等から事前にアフエレーシス後の検体回収の最終回収時刻の説明がなく、直前になり最終回収時間が判明し、アフエレーシスの時間を再調整になったというケースもあります。特に海外への輸送の場合は注意が必要であり、依頼者よりフライトの詳細な情報を入手し、各部署と調整しておく必要があります。

Q5 細胞採取から製造までで気を付けることはありますか？

自施設での品質管理

細胞採取後、自施設で製造するか、他施設で製造されたものを搬入されるかによっても、CRC の負担が異なってきます。自施設で製造する際には、品質管理が重要になりますので、品質管理手順、品質の基準について把握する必要があります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 予備の治験製品の製造機器に異物付着が発覚した。精密な検証を行った結果、製造工程・治験製品の品質に影響はないとの判断であった。関係者で検証結果等の情報共有・ディスカッションを行い、問題なく移植へ進めることができた。

製造の不安定

細胞培養の結果、製品が完成しないケースも考えられますので、説明文書に明記するとともに、初回同意説明時に、十分に被験者に説明しておくことが大切です。

必要書類の煩雑さ

細胞製造依頼時は、治験責任医師等から提出する依頼書類が複数あり、煩雑なケースもあります。試験担当医師と手順について予め確認しておくことが大切です。

2. 製品の製造依頼

Q6 製品管理について気を付けることはありますか？

施設と依頼者との認識の一致

製品の品質管理は、施設側、依頼者側での解釈が異なる場合がありますので、依頼者へ事前に確認しておくことが大切です。

通常診療とは異なる部署での管理

医薬品の試験とは異なり、再生医療等製品では管理部門がない施設もあるかもしれません。どこが管理するのか、試験受託前に院内の受託体制について検討しておく必要があります。

想定外の製品完成時期

再生医療等製品が想定より早く完成し、その製品の使用期限と当初の移植日が解離しているといったケースもあります。スケジュールを前倒しにするのか、スケジュール通りなら製品の品質が保たれるのかなどの検討事項が発生します。製造元や依頼者によって判断が異なりますので、事前に確認をしておきましょう。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 細胞の増殖が良く、想定より早く製品が製造完了となる見込みとの一報が入った。予定のスケジュール（移植日）まで培養を継続すると、却って製品の品質低下が懸念された。一方で移植日を早めるとプロトコルの許容範囲逸脱、患者自身も多忙でスケジュール変更が難しく、手術枠変更は困難で、院内調整も難しい状況であった。製造部門、臨床部門、スタディーマネージャー等の関係者で対応を協議し、プロトコル逸脱よりも、安全で品質の良い製品を移植すべきではないかとの議論になったが、製造部門で再検討を行い、製造期間の延長は品質に影響しないと判断された。予定どおりのスケジュールで移植し、その後の観察期間においても特に問題なく経過し治験終了できた。

3. 製品の搬入

Q7 再生医療等製品の搬入時に気を付けることはありますか？

再生医療等製品の搬入時には、再生医療等製品の特性や品質管理の観点から下記の点にご留意ください。

搬入日のスケジュール調整

医薬品と同じように再生医療等製品にも使用期限があります。長期保管が可能な製品は、医療機関スタッフ、患者、病棟などの都合にあわせたスケジュール調整が可能と考えます。一方で、再生医療等製品の特性から使用期限が短い場合には注意が必要です。その場合は製品の搬入日にあわせて、移植や投与などの日程とその後の visit を調整する必要があり、事前の院内調整と適切な情報共有が重要と考えられます。

試験の実施体制によっては海外の製造所から直接搬送されるため、海外ベンダーとの日程調整が必要な場合や、予定通りに製品が届かないなどのトラブルも予想されます。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 移植当日に再生医療等製品が納品される上、夕方までの使用期限のため、手術開始時間などの相談や、手術部スタッフへの受け渡しの手順などを検討する必要があった。

搬入場所・搬入経路の確認

事前に再生医療等製品の搬入場所と搬入経路について確認しておく必要があります。必要に応じて、搬入業者に手渡しできるような搬入ルートの説明資料の準備があればよりスムーズに搬入当日を迎えられると考えます。

搬入の手順

依頼者等が作成する手順書に従って搬入しますが、確認手順が不十分な場合等、確認事項を追加する場合には、CRC が搬入時のフローやワークシートを作成している施設もあります。

3. 製品の搬入

搬入時に必要な書類が製品に同梱されていない、反対に異なる書類が同梱される事例が散見されます。事前に依頼者等へ確認しておくことが必要です。

一般的な治験使用薬と同様に、再生医療等製品でも搬送中の温度管理が求められます。ドライシッパー開封時に温度ロガーを確認する作業が必要になりますので、作業手順について事前に依頼者等へ確認しておくことが望ましいと考えます。

トラブル対応

搬送時のドライシッパーの一部が破損していた事例があるようです。このような場合、依頼者へ確認し、製品の品質を確認するのが望ましいと考えます。その他、再生医療等製品の搬入時には様々なトラブルが生じる可能性があります。事前にドライランを実施し、問題点を洗い出しておくことが必要です。ただし、予期しないトラブルもありますので、トラブル時のマニュアル作成や依頼者といつでも連絡がとれるような体制が必要と考えます。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 投与経路について事前にドライランを行っていたが、途中で輸送会社の変更があり、当日になって駐車場から搬入経路を訪ねる連絡や、予定時間に指定の場所に担当者が到着していないといったトラブルがあった。

Q8 再生医療等製品の搬入に備え、ドライランは必要ですか？

再生医療等製品搬入前のドライラン実施を推奨します。再生医療等製品 GCP では第 24 条第 7 項において、「依頼者が必要に応じ、再生医療等製品の使用方法その他の取扱方法を説明した文書を作成すること、それを責任医師等に交付し、必要に応じて教育訓練を行わなければならない」と規定されています。あくまで依頼者に宛てた規定ですが、多くの施設でドライランを念入りに実施したおかげで大きなトラブルなく製品が搬入できたと回答されています。類似した再生医療等製品の搬入を経験していて、搬入時の経路や手順が既に確認できているようであれば省略可能と考えますが、もし既存品と手順が異なる場合は、依頼者も巻き込んで事前にドライランを実施して問題点を洗い出すことは非常に有用と考えます。

4. 製品の保管・管理

Q9 医薬品とは異なるため薬剤部で管理が難しいといわれました。院内のどこに保管するのが適切ですか？

医薬品は室温、冷蔵条件で保管するものが多いため、薬剤部には冷凍庫を常設していない施設もあるようです。再生医療等製品は既存の医薬品とは異なり、モダリティが多様なため専用設備が求められることが多いです。そのため、自施設で製造する場合を除き、輸送及び使用するまでの一定期間保管しておく環境が必要です。再生医療等製品の多くは組織・細胞製品やウイルスベクター製品に分類されるため、製品の安定性など品質を確保する上でも輸送と保管には凍結条件が求められることがあります。そのため、医療機関では取り扱う製品の保管条件に見合った冷凍庫(-20℃)や超低温フリーザー(-80℃)、液体窒素冷凍庫(-196℃)を保管場所に設置しないといけません。

保管用の冷凍庫は自施設で購入して準備する場合もあれば、必要に応じ依頼者から貸与可能な場合もあります。医療機関としては、冷凍庫の設置場所、即ち製品の保管場所と管理者について、試験開始前に必ず取り決めしておくことが重要です。ただし、冷凍庫の設置にはサイズに見合ったスペースの確保が必要となり、その点で PI, CRC 含めた試験チームは関連部署との交渉に苦慮した施設が多いようです。今回、回答いただいた施設では、以下の部署に保管をお願いしていました。ただし、各部署の方針から細胞製品と、ウイルス製品を同じ場所で保管できないという理由から、再生医療等製品の管理者を再選定した施設もあるようです。

- ・ 薬剤部
- ・ 輸血(療法)部
- ・ Cell Processing Center (CPC)

《取り組み・苦慮した事例》

1. 細胞関連の再生医療等製品と、ウイルス関連の再生医療等製品を同じ場所で保管・調製はできないということから、再生医療等製品の管理者を誰が行うのか再検討する必要がありました。最終的に SOP 改訂を行い、加工細胞関連の再生医療等製品管理者（輸血細胞治療部）とは別に再生医療等製品管理者をもうけて（薬剤部）、

4. 製品の保管・管理

管理することとなりました。

また保管場所を選定する際、スペース以外に考慮すべきポイントとして「温度管理」と「非常用電源の確保」が挙げられます。

温度管理

製品の品質確保のため、温度ロガーの設置が必要です。ロガーの仕様について予め依頼者へ確認・協議しておくことでその後の運用検討につながった事例がありました。施設としてはアラームが鳴った場合の対応について設置時に取り決めをし、関係者に周知しておくことがスムーズな運用につながるようです。

非常用電源の確保

受領後、投与まで保管する際、非常用電源の確保が必要なため、他試験の製品と保管期間が重なると非常用電源の確保が困難と感じた施設もあったようです。

回答事例は少ないですが、手術で移植が必要な再生医療等製品の場合は、製品搬入後も37℃前後での保存が求められることや患者へのアクセスを考慮して、製品を手術室で保管するような試験もあるようです。恒温培養器の設置が必要と考えられ、スペースの確保や温度管理などの注意点は冷凍庫の場合と同様です。

Q10 再生医療等製品の保管・管理を新しい部署に依頼するとき、どのようなことに気を付ければいいでしょうか。

前述の輸血(療法)部やCPCは試験に携わった経験が少なく、通常診療とは異なる試験特有の手順に不慣れなことが多いです。特に試験開始前は保管条件等について、依頼者から様々な確認を求められ、直接モニタリング担当者と連絡をとってもらった場合もあります。CRCにはモニタリング担当者と製品管理者の橋渡しの役割が期待されています。その他、アンケートの回答が得られた施設では、試験の実施体制を構築する上で下記の点が課題として挙げられていましたので、事例とともに紹介します。

管理担当者と調製担当者

保管・管理担当者（液体窒素気相下で保管）と調製担当者が異なっており、情報共有が難しい場合には被験者や試験製品の情報を共有する方法を事前に決めておくことが望ましいと考えます。

書類保管

書類保管は多くの施設で苦慮した事例に挙げられていました。薬剤部は治験使用薬を管理した経験があるため、書類保管も問題なく対応できる事例が多いようです。一方、輸血（療法）部やCPCなど試験に慣れていない部署が製品を管理する場合は書類保管に苦慮するケースが多く、CRCが介入することで適切に管理できるようになった事例も幾つか挙げられています。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 試験対応が初めての部署（輸血部）であったため、書類管理のファイルを準備し、定期的にファイル管理の状況を確認した。ALCOAに基づく書類記載方法についても情報共有することで、記載不備が軽減した。
2. 試験に関する書類については、CRC側で原本を管理・保管したい旨を事前に関連部署へ説明し、必要に応じて関連部署には写しを保管いただいた。

盲検体制

再生医療等製品の試験でも盲検性の担保が必要なデザインの場合、場所の確保や非盲検担当者の設定が必要になった事例があるようです。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 非盲検担当者同士が割り付け群を確認する方法や場所に苦慮した。
2. 細胞療法部の人員が少なく、盲検性を維持した各種管理が難しいため、設定はなかったがCRCの非盲検担当者を設定し対応した。

その他、製品の保管期間の長期化によるスペースの圧迫など、通常診療に影響を及ぼす事例も散見されています。新しい部署に保管・管理を依頼する場合には試験進捗などの情報共有含め、懸念事項がある場合には早めの相談が功を奏することになるでしょう。

5. 医療機関での製品の調製

Q11 試験製品の調製は誰が実施していますか？

責任医師、分担医師が手順をしっかりと把握した上で実施し、問題なく実施出来たとの回答が複数ありました。また、細胞製剤の場合は、血液内科の医師や輸血部の医師が調製に慣れていることが多いため、調製をお願いする場合もあるようです。既に通常診療で類似の製品が使用されている場合は、通常診療で調製している担当者が調製することで混乱がなかったとの意見もありました。いずれの場合も、調製を行う担当者自身が手順をしっかりと把握していることが重要となります。

Q12 実施施設で試験製品の調製を行うにあたり、気を付けることはありますか？

手順書に記載の方法で実際に対応が可能か確認

手順書が複雑過ぎてわかりにくい、手順書自体に不備があったといった回答が数件ありました。可能な限り早めに手順書を入手し、調製担当者を含めた関係者で、必要な事項が記載されているか、対応可能な手順かなど確認・検討することが重要です。ドライラン実施を推奨します。調製担当者は日頃から、調製時のコンタミネーション等ができる限り少なくなるよう細かな点にも気を配って調製を行っており、特に、手術室に試験製品を持ち込む場合は、試験製品の外装を含め、汚染がないよう清潔に保つ必要がありますが、そういった点が十分に考慮されていない手順もあるようです。場合によっては、依頼者に修正や手順変更を交渉するなど、自施設用にアレンジした手順書の作成が必要となる場合もあるようです。

また、全量投与ではなく必要量を採取して投与する場合、細胞数の計算など投与量計算が複雑であったり、投与量の厳密な採取が求められ、対応に苦慮する事例もあります。投与量の計算方法や採取方法についても十分なシミュレーションを行う必要があります。

医師主導治験の場合は、手順書の作成段階で関連部署や調製担当者に内容のレビューを依頼するなど、現場の意見を取り入れた手順書を作ることによってトラブルなく実施出来たといった意見がありました。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 手順書に付属の様式を用いて調製記録を残すよう指示されていたが、当院の調製者が必要とする内容の記録が残らない様式であった。当初、様式の変更は認められないと言われたが、他施設からも要望があったようで、一部の様式については変更が許容された。
2. 手順書が作成されていたが、製造側のみで作成されており、スタッフに情報共有ができていなかった。そのため、院内運用とかみ合わない部分や、プロトコルに沿っていない部分があることが発覚し、そこから更に手順書の読み合わせや内容検討が必要となった。
3. 手術室で投与が必要な製品について、調製した治験使用薬は外装も清潔である必要があったが、繰り返し説明しても依頼者に医療者側が必要と考える清潔の概念や内容が上手く伝わらず、清潔な物品、手順に変更していただくことが出来なかった。そのため、施設独自で手順を検討する必要がある。

調製に使用する資材についても確認

調製に使用する資材が規定されている場合は、それらの資材が準備可能か、施設で採用がない場合は資材の提供や代替品の使用可否について依頼者等に確認することが必要です。普段使用していない製品を使用する場合は、使用になれてない故にミスやトラブルが発生することもあるので、関係者で十分に使用方法等を確認しておくことも重要です。

反対に、手順書に資材が記載されていない場合は、関係者間で認識の違いがないよう使用予定の資材を確認しておくことも必要です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 再生医療等製品に挿入するアダプターが再生医療等製品の凍結バッグと規格があつておらず、挿入にかなりの力が必要になり、アダプターが曲がってしまうなどの不具合があったが、代替品もなく、改善できなかった。
2. 再生医療等製品調製時、投与プライミング時ともに普段使用していない三方活栓を使用する必要があったため、事前に薬剤部および試験担当医師と CRC に対し、依頼者よりデモンストレーションの機会を設けた。三方活栓の使用も一か所ではなく操作ミスのリスクも高くなるため、使用は避けることが望ましい。
3. 投与の都合上、調製後の薬剤はバイアルで払い出すことになっていたが、調製担当

5. 医療機関での製品の調製

者との共有が不十分でシリンジで払い出された。手順書には払い出しの形態は明記されていなかったため、事前の確認が必要であった。

調製（解凍）～投与完了までに時間規定がある場合

調製（解凍）～投与完了までの時間が規定されており、タイトなスケジュールが想定される場合は、ドライラン等を実施し作業が想定の時間内で実施出来るか確認をすることが重要です。アンケート回答にもドライランやリハーサルを複数回実施したといった回答が多く見られました。また、解凍が必要な製品については、解凍に想定外の時間を要することもあるようで、可能であれば、ドライラン用の製剤を入手して解凍に要する時間を確認しておくなどの対応が出来ると良いでしょう。解凍を行う場所も施設の動線や運用を考慮し適切な場所を検討することも重要です。また、当日の流れや担当者毎の業務が確認出来るフローやチェックリストを作成することも円滑な業務実施に有用です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 搬入されたドライバスを使用する必要があったが、初めて使用する機器であり、想像以上に解凍に時間を要してしまった。
2. 被験者の部屋の前にウォーターバスを準備して溶解する手順とし、円滑に実施出来た。

6. 医療機関内での製品の搬送

Q13 施設内での再生医療等製品の搬送はどのように行いましたか？

通常診療の運用に合わせて実施

臨床で既に行われている運用に合せて処方や搬送を行い、問題なく対応できたといった意見がありました。既承認の類似製品を使用していたり、造血幹細胞移植を行うなど通常診療で細胞を扱っている施設は、施設の運用を確認し同じ流れにすることで混乱なく実施できると思います。

搬送ルートの確保、スタッフの調整が必要だった

新たに搬送ルートを検討し、搬送担当者の確保や調整が必要となる場合もあります。特に、製品の調製から投与までの時間に規定がある場合や、液体窒素気相に入れたまま搬送が必要な場合は、移動時間の確認や安全なルートの確保が必要になります。搬送はCRCや医師が行う場合もあれば、試験製品管理部門のスタッフなどに依頼する場合もあります。院内スタッフの協力も得て、無理のない搬送計画を立てることが重要です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 解凍後 30 分以内に投与完了する必要があるため、被験者側の準備や前投薬の投与状況など、製品の受け取りや解凍を行っている間に同時進行で確認する必要があるため、医師が二手に分かれるなど人員の確保と調整が必要であった。
2. 輸血部や医師、CRC 含めて計 3 回、管理表の書き方、納品、保管、搬送について打ち合わせし、輸血部の意見を取り入れながら進めた。最後の 1 回はダミー患者カルテで処方から受け取りシミュレーションを行った。カルテの処方方法についてマニュアルを作成した。
3. 液体窒素入り携行缶、再生医療等製品ともに安全に搬送できる搬入経路をあらかじめ設定し共有した。調製が不要で輸血部から病棟までは液体窒素入り携行缶に入れたまま搬送する試験は輸血部医師が搬送し、病棟医に渡す流れとし、調製が必要な試験は輸血部医師が調製し病棟医が輸血部で受け取ることにした。病棟医へも調製方法や役割について共有し、ドライランに参加してもらったことで当日も問題なく

6. 医療機関内での製品の搬送

対応できた。

事前に準備していても思わぬトラブルが発生することもあります。不測の事態に備えて可能であれば余裕のあるスケジュール調整を行い、関係者で流れをしっかりと把握しておきましょう。

Q14 再生医療等製品の搬送で特別に必要な物品はありますか？

医療機関内での搬送時に冷蔵、液体窒素下での搬送が必要な場合、専用の容器が必要になることがあります。搬送においてどのような容器が適切であるか依頼者等に確認し、施設に対応可能な容器がない場合は貸与の可否、購入が必要な場合は費用などについて事前に確認しておくことが必要です。温度管理を求められることがあり、ロガーによる温度記録の要否についても確認しておくといよいようです。また、搬送時に特別な注意が必要な製品の場合は、事前に搬送計画等の提出が求められることもあるようです。注意事項の確認漏れなどがないようにワークシートやチェックシートを準備した施設もありました。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 保冷で移送しなければならなかったため、発砲スチロールのケースに保冷剤等を入れて搬送した。
2. 投与直前まで温度管理が必要だったので、クーラーボックスに温度ロガーを設置し、病棟まで運んだ。
3. 投与直前まで保管でき、不測の事態の際に避難できる保管庫を準備した。
4. ドライラン前に施設内での輸送経路、院内マップの提供、搬入場所、担当者、所要時間、低温輸送装置の返却についてなど搬送計画等の提出を求められた。

《ポイント》

一般的に、凍結した細胞を解凍する際は、37°Cの温浴を用いて解凍を行う必要があります。液体窒素気相から取り出した細胞を室温や冷蔵状態に放置すると、0°C付近まで温度が上昇した際に再凍結を起こし、細胞膜が壊れてしまうことがあります。そのため、解凍直前まで凍結した状態で保管する必要があります。

7. 製品の投与/移植

Q15 製品の投与/移植が行われる際の手順書はどうなっていますか？

企業や治験調整事務局から提供される手順書はありますが、施設の体制に合わせて、関連部署が行うことも含めた手順書を具体的に作成することをお勧めします。一度、ドライランを行うことで、懸念点が見つかり、より安全に進めることができます。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 馴染みのない手法が必要になり手順書を作成した。
2. 調製および投与は通常診療の臍帯血移植手順に準じて実施する事に決めていたため、本院での実施には問題はなかった。しかし、本院の手順をプロトコルに規定していたため、他院での実施は大変そうであった。
3. 手順書の記載方法では院内の輸液ルートが適合せず、明らかにフラッシュ量が少ないため、フラッシュの量を追加した。
4. 依頼者が再生医療等製品の経験が少なく、手順がかなり煩雑で、確認の度に手順が変わることも多々あり調整に苦慮した。
5. アフェレーシスの終了時点を都度サンプリングしながら決定することとしたので、いつアフェレーシスが終わるか時間が読めず、被験者への負担が大きかった。

Q16 再生医療等製品試験に特有な準備、投与方法はありますか？

製品の準備、搬送、製品投与などの各種手順書が、施設に合った運用になっているか確認しましょう。該当部署と一緒に手順を確認し、施設の状況に応じた手順書を作成することが重要です。必要に応じて、院内運用で問題ないか依頼者との確認も行ってください。

確認ポイントは以下です。

- 製品の準備、搬送、製品投与などの各種手順書は、院内で実施可能な手順であるか
- 再生医療等製品投与に必要な資材等を使用可能か

7. 製品の投与/移植

- 製品払い出し部署から、投与部署までの搬送状況、温度管理等
- 製品の処方方法の打ち合わせ
- リスクを想定し、対応方法の検討（異物混入時や投与時反応が発生した場合）

《取り組み・苦慮した事例》

1. 提供資材では輸液ルートへの接続ができず、コネクタの接続及びコネクタの先まで再生医療等製品を満たすように調製する必要が生じた。
2. 製品を投与する際、インラインフィルターの通過障害や吸着が危惧された。FIH の場合、詳細な投与方法がないため医療資材メーカーへ確認の上、実施した。
3. 輸液バッグで製品が搬入され、輸液セットと合うか、接続方法も不明だった。搬入バッグと輸液ルートの接続は、事前に予備資材で接続方法を確認する必要があった。
4. 投与当日、搬入された製品のバッグが当院での使用経験のないバックだったことがわかり、バッグへの接続方法について、治験担当医師から治験調整医師に指示を仰ぎ、投与を行った。
5. 搬入された投与セットが国内未承認であった。院内で使用するにあたり医療安全部の許可が必要だったが、説明資料がなく苦慮した。
6. 治験製品概要書に記載されている投与資材（ルートや注射針）は通常診療を想定されておらず、通常使用する CV ポートや PICC,末梢ルートなどの院内採用資材を使用できず、病棟との調整に非常に苦慮した。
7. 再生医療等製品の処方オーダーを作成していなかったため、オーダーは紙での運用を行った。

Q17 院内関連部署との調整に配慮する点がありますか？

医薬品の試験に比べ、協力を依頼する部署が多くなります。通常診療下の院内運用を把握し、複数の部門と試験手順での乖離点についての対応を十分検討し、リスクを回避できるように院内調整を行う必要があります。製品の状態によっては、やむを得ない日程調整があることを説明し、施設の体制に応じた想定されるスケジュールを検討しておくといでしょう。

使用する製品に応じて以下の関連部署との関わりが見られます。

輸血部、細胞療法部、ME 管理、検査部門、他科診療科、看護部、手術部、透析室、ICU、薬剤部、放射線部、内視鏡部、栄養管理室、光学診療部、医事課、清掃部、CPC、感染管理部門、医療安全管理室

確認ポイントは以下です。

- 関連部署の洗い出し
- 試験手順が通常業務内で実施可能か実施部署と十分検討できているか
- 試験手順を反映し、自施設の手順で問題ないか依頼者と確認
- 各部門（他職種）で必要な連携
- 製品の感染性暴露の有無、必要な対応
- 関連部門との情報共有方法
- スタッフへの教育の必要性（勉強会開催）
- サイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）などの緊急を要する有害事象発生時の連絡、対応フローの作成、周知

《取り組み・苦慮した事例》

1. 複数回、関連部署とミーティングを行い、各職種（部門）の動き（役割）がわかる予定表、製品の品質・管理体制についての確認と検討、トラブル時のフローを作成した。
2. CRC が対応できない内容もあるので、CRC の対応範囲を明確にし、関連部署にもそれを伝えておいた。
3. 治験製品の解凍から投与完了までタイトな時間設定であったが、病棟と連携を図り、時間に関する逸脱はなかった。
4. 治験責任医師が直接各部署へ掛け合うことで、より受け入れがスムーズになる。

7. 製品の投与/移植

Q18 ドライランを計画していますか？

各部署との日程調整は大変ですが、事前にドライランを行うことで、より安全に投与を行うための具体的な準備、体制作りができます。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 輸液セット等が院内採用品ではなかったため、事前にドライランで使用した。
2. 製品の取り扱いについても練習用資材を用意し、練習した。
3. 投与量と投与速度の設定、事前のドライランが重要であった。
4. 搬送～投与までドライランを行い、スタッフの動きを確認した。

8. 関連部署との連携

Q19 どのような点に気を付けて院内調整を行ったらいいですか？

通常診療下の院内運用を把握し、複数の部門とコミュニケーションを図りながら院内調整を行うことで、円滑な治験チームでの協働を行うことができます。しかし、医薬品治験と比べ、関わる部署が多岐に渡り煩雑です。各部門（他職種）への申し送りや手順の説明を行うことで、確実に実施できるような支援を行うことが必要です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 投与の度に看護師が異なるので、都度、投与手順を確認した。
2. 関連部署の動きがわからないため、全体が把握できるまで時間を要した。
3. 製品の取り扱いについて事前に院内のグローバル感染症センターに相談して対応方法を決定した上で、各関連部署に注意点などを説明。投与後は利用した室内を次亜塩素酸ナトリウムで清掃することとなり、入院病棟に事前に準備を依頼するなど被験者対応以外の面でも協力を得る必要があった。放射線部への調整も、被ばくや清掃の関係でその日の最後に撮影した方が良いかなど、通常診療のスケジュールも含めた事前調整が必要であった。
4. アフェレーシスの手順自体に CRC も馴染みがないので、院内の通常手順と治験としての手順書のすり合わせに苦労した。
5. 歯科領域の移植であったため、幹細胞採取（骨髄穿刺）及び術後の全身管理は血液内科医師が担当、その他、通常の関連部門以外にも手術室、麻酔科と関連する部署が多く、各職種の動きがわかるクリニカルパスのような予定表を作成して対応した。特に他科の医師と連携しての被験者管理の必要性があったため、医師同士でも十分に情報共有を行った。
6. アフェレーシス、発送、保管、調製、払い出しを輸血部で実施したため、医師、検査技師、看護師への説明会を開催し、チェックリストを作成し、院内手順に近づけるように修正した。また、ドライランの際に調製の手順も練習できるように資材を準備し、手順書通りの流れを確認したことで当日も間違うことなく対応できた。精度管理については臨床工学士に協力してもらった。

8. 関連部署との連携

7. 実際に異物付着や無菌試験での小さいトラブルは発生したが、フローにそって情報共有を行い、問題なく治験を進めることができた。
8. 他治験に比べ、関連する部署が多く、何度も打ち合わせが必要だった。しかし、各部署の担当者と感染管理の対応方法を検討し、マニュアルを作成することができた。

Q20 どのような点に気を付けてスケジュール調整を行ったらいいですか？

製品特有の製造ラインの予約、他施設との製品調製のタイミングによっては、自施設での被験者、関連部署スタッフとの日程調整を余儀なくされる場合があります。また、患者の状態によっても急に輸注が必要になることもあるので、事前に変更の可能性があることも予測して柔軟な対応ができるように、策を講じておくことをお勧めします。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 自施設内の再生医療等製品投与の件数が多く、スケジュール調整は各部門との日程調整が必要であり、被験者の状態によっては急な日程の変更も必要であるため、予定日も含め頻りに連絡が必要であった点は大変であった。
2. 対象疾患は病勢進行が早いため、迅速なスケジュール調整が求められるが、関連部署/機関が多いため（担当医師1名、輸血部対応者3名、放射線部1名、検査部1名、検体提出の研究機関、CRC2名）スケジュールを調整することに苦慮した。他治験と異なり、容易に日程変更ができない。
3. アフェレーシスの機器の予約が重なることがあり、アロワンス内で日程調整をする経験があった。
4. 許容範囲のない連日の検査/輸注のため、休日を避けてスケジュールを組むことが出来ず、何度も各部署と打ち合わせたり、全ての部署を集めたりした。休日出勤数が一番少ないよう特定の曜日から開始するスケジュールでの実施を準備していたが、病状からすぐに治験製品を輸注する必要があり、準備していたスケジュールで実施できたことはなく、毎回スケジュールの練り直し（外注検査の休日の採取/提出の調整、各部署の休日出勤の依頼、担当ではないCRCへの引継ぎ資料作成等）が必要であった。

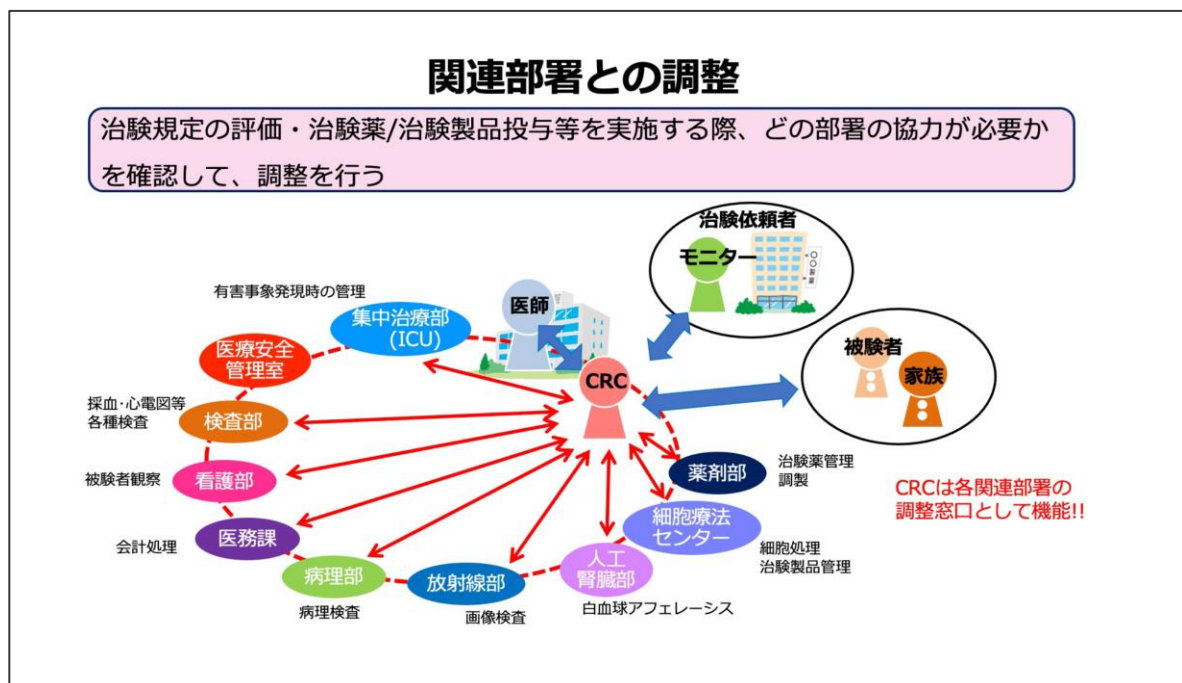
5. 時間外の対応となり、苦情を受けることが何度もあった。一方でスタッフの協力のおかげで無事、試験を実施できた。

Q21 関連部署との情報共有の方法は何かありますか？

関連部署、関係者が多くだけでなく、情報量も多く、現場が混乱しないような情報の共有、周知への工夫が必要です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 情報共有の仕方に悩んだ。情報が多すぎても少なすぎても、現場の混乱につながることをわかった。日程調整や日程決定通知、などは定型メールを作成した。
2. 製造期間中は定期的に全ての部署のスタッフが参加する進捗会議を行ったり、メールで細やかに情報共有を行った。



(京都大学医学部附属病院 iACT CRC ユニット提供)

図3 関連部署との調整のイメージ

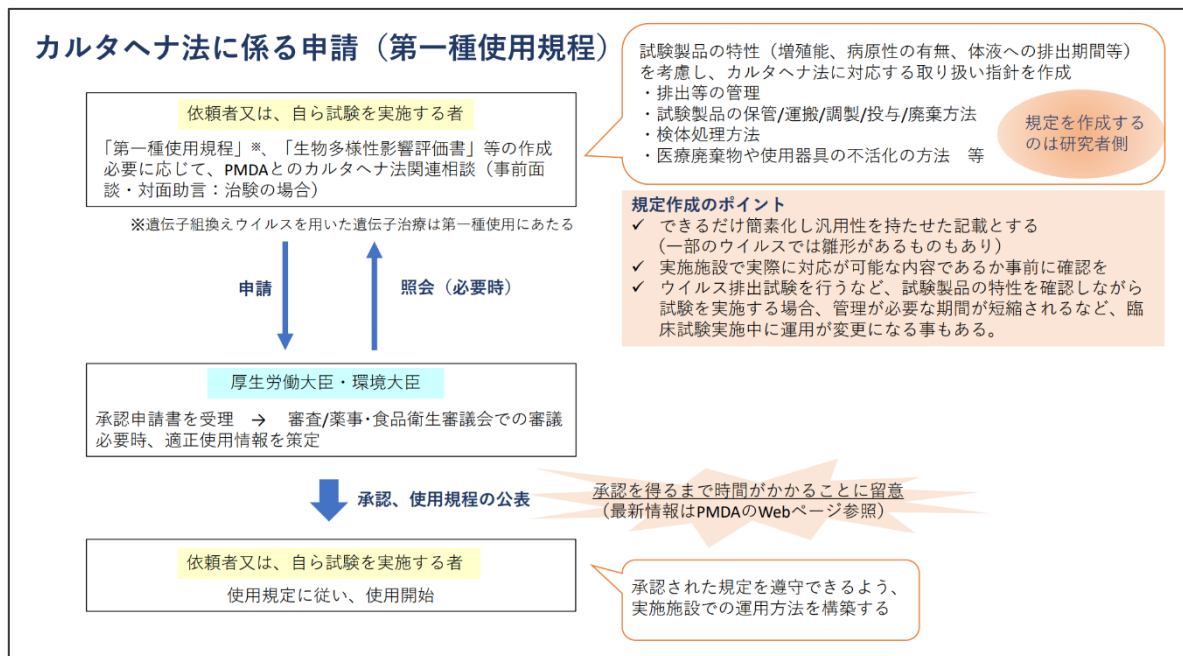
9. 製品特有のフォロー

Q22 特殊な管理体制が必要ですか？

製品によっては、カルタヘナ法に対応した管理体制が必要です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 個室管理や排泄物の管理を必要とした。
2. カルタヘナ法に従い、検体処理手順が複雑になっている。一度医局で遠心分離をしてから検査部にもっていく手間が発生。夜間休日に検体処理が発生した場合には、その作業を行うだけのために、休日出勤者を配置した。取り扱えるスタッフも限られてくる可能性がある。スケジュール調整時、体制を考慮する必要があった。
3. 感染対策についてプロトコル上の細かい規定が設定されておらず、隔離期間等のエビデンスが明確でなかった。



（東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター提供）

図4 カルタヘナ法に係る申請の流れ

Q23 サイトカイン放出症候群（CRS）発現に備えた体制は？

CRS 発現時の対応は、該当部署と事前に体制を整えておくことが大切です。CRS の治療に用いる薬剤が、治験使用薬として搬入される場合があるので、速やかに薬剤使用ができるようにしておきましょう。

《取り組み・苦慮した事例》

1. CRS に対する適応のない薬剤（治験使用薬扱い）、必要時すぐに使用できるよう、薬剤の管理手順を整えた。（試験薬保管場所、温度管理、輸液ルート of 保管、投与量のリスト化）また、被験薬を処方できる医師が限られている為、当直など調整が必要だった。
2. 試験開始前に CRS の対応について医師や病棟に周知するために勉強会や資料を配布して対応することで安全に管理することができた。
3. カルテに CRS 発生時の対応方法を記載し、誰もが対応ができるように体制を整えた。
4. ICU 入室基準（発熱、血圧低下、低酸素血漿、ICANS）を ICU 医師と診療科医師で決めておく。

Q24 サイトカイン放出症候群（CRS）対応の薬剤はどのように管理したらよいですか？

CRS 時の薬剤使用が速やかにできるように対応しておくことをお勧めします。治験使用薬として搬入される場合もあるので、留意が必要です。カルテに記載するなど、誰もがわかるようにしておきましょう。

《取り組み・苦慮した事例》

1. CRS 対応の薬剤が承認されていなかった（治験使用薬扱いであった）ため、必要時すぐに使用できるよう、治験使用薬を病棟設置の治験薬用冷蔵庫に配置し、休日の温度管理を医師に依頼した。
2. 夜間、休日の CRS 発生時の対応手順や追加検査などの事前準備が大変だった。

9. 製品特有のフォロー

3. 治験開始前に CRS の対応について医師や病棟に周知するために勉強会や資料を配布して対応することで安全に管理することができた。また、CRS 発生時に使用する薬剤が承認されておらず白箱提供であったため、処方できる医師が限られており、当直など調整してもらい、ICU の医師も分担医師に登録し、ICU の医師でも速やかに投与できるように準備した。カルテに発生時の対応方法について記載し、誰でも対応ができるよう体制を整えた。

10. 費用

Q25 再生医療等製品試験の医療費について気を付けることはありますか？

再生医療等製品試験における医療費の取り扱いは日々変化していますので、最新の情報を入手し、法律の規定と保険のルールをすり合わせる事が大切です。

類似試験や治療より費用の根拠としての妥当性を協議し、費用を決めましょう。

- アフェレーシス等の細胞採取及び処理に係る費用（末梢血単核球採取の診療報酬は採取、細胞調製及び凍結保存の有無により異なる）
 - 治験製品投与に係る費用
 - 治験製品の副作用に使用する薬剤や治療に関する費用
- 施設内で医事課と費用請求に関して、連絡ツール等を検討しておくで混乱なく実施できると思います。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 保険外併用療養費について、プロトコルに規定されている画像・検査にも関わらず、依頼者請求できない部分が多かった。

《ポイント》

再生医療等製品の保険外併用療養費期間は治験製品投与の前後7日間であることに留意し、通常診療での保険制度に準じて対応可能か検討する。

2. CAR-T（腫瘍特異的 T 細胞輸注療法）治療での保険点数がなかったため、輸注するにあたりどの費用を請求するかわからなかった。（手技料、アフェレーシスに伴う薬剤など）

《ポイント》

現行の診療報酬点数を参考に検討する。新しい製品の承認等により診療報酬改訂されることもあるので、最新の情報を確認する必要がある。近いものを根拠として妥当か検討し、依頼者または研究者と協議してください。

3. 治験製品の治療に使用する薬剤は適応外であることもあるため、CRS や脳症が発生して治療薬を使用する際の対応が大変だった。

《ポイント》

10. 費用

治験依頼者等の意向を確認し、特に高額な薬剤は使用及び費用請求の可否を十分に検討する必要がある。

4. 再生医療等製品は、依頼者より無償提供されているが、通常製品と同様に保険請求されてしまった。

《ポイント》

医務課との連携が重要です。

11. 教育・規制

Q26 はじめて再生医療等製品の試験に対応する際、何から勉強したらいいですか？

何の関連法規が該当するかを確認するところから始めるとよいでしょう。また、改訂を重ねているため、最新の法規定を確認する必要があります。

書式 19「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書」も事前に依頼者等と記載内容について、事前の打ち合わせがあれば急な対応の際にスムーズです。

学会や勉強会にも参加してみてください。それらの情報を各関連部署と情報共有しましょう。

- 薬機法
- 再生医療等製品の臨床試験の実施に関する基準の省令
- 再生医療等の安全性の確保等に関する法令
- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）

Q27 再生医療等製品試験の同意説明文書を作成する時に気を付ける点がありますか？

当該試験が準拠する法規制によって、説明文書に記載すべき事項が一部異なるため、準拠している法規制を確認し、記載すべき事項が説明文書に全て記載されているか確認しましょう。また、プロトコルに応じて、以下の内容を同意説明文書に記載しているか確認しましょう。

- 製品を製造するにあたり、事前に採血や組織採取を行います。製品を製造する際、組織不足で再度、組織採取をすることがあること、製品の培養が規格通りできず、投与できない可能性があること。
- 製品の出来具合によっては、投与日を変更する可能性があり、それに伴い、急な検査などスケジュール調整を行うこと。
- 特別な感染管理を必要とすることがあること。

11. 教育・規制

《取り組み・苦慮した事例》

1. 同意説明文書において、再生医療等製品や治験製品について等、被験者へ分かりやすい説明となるよう配慮したが、治験製品の作製工程が煩雑であるため、記載内容に苦慮した。
2. 慢性進行性の疾患を対象とした(医師主導)治験で、再生医療等製品だからこそその被験者の治験製品(の有効性)に対する期待度が高く、同意説明時や参加後のフォロー毎に、治験製品のベネフィットとリスク、疾患の進行や QOL の低下等の現状についても丁寧に説明するように努め被験者に継続して寄り添うように努めた。
3. アフェレーシス検体を発送する際に氏名を含む患者情報を添付しなくてはならないこと、web システムに氏名を含む患者情報を入力しなくてはならないこと、FAX にてあらかじめ氏名を含む患者情報を送付しなくてはならないこと等が手順として決まっており、ICF に該当する記載があるもののわかりにくかったため、医師より明確な説明を実施したうえで同意を頂いた。

Q28 再生医療等製品で行う前処置レジメンについて確認することはありますか？

前処置レジメンの設定根拠はあるものの遵守例は殆どありません。手術後に使用される場合は、多数の薬剤との配合変化の確認が必要です。再生医療等製品をする際、似たような治療などの勉強も行うと良いです。

Q29 関係部署のスタッフへの教育は必要ですか？

CRC だけでなく、どの部署も初めて関わる人が多いと思います。また、再生医療等製品といっても、治験毎に投与資材、方法、管理も異なります。専門職などから勉強会を開くなど知識を増やすことも必要です。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 病棟も初めての治療になるため、勉強会を開催し治験の説明や投与時の準備物品、CRS や神経症状が出た際の対応方法など具体的に相談し、対応マニュアルを作成し病棟へ設置することで安全に治験を実施することができた。

Q30 再生医療等製品の試験で、施設の体制や実施上の問題などありますか？

院内で既存製品の再生医療等製品投与に対する経験がある場合は、通常の体制があり、そのルートに則ることができます。しかし、臨床研究および治験での取り組みが最初となると再生医療等製品（細胞製剤）を投与する環境が整っていないことが多いと考えられます。取り組み・苦慮した事例を参考に体制構築を行うことをお勧めします。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 再生医療等製品ということで、医療安全管理部門との協議が必要であった。
2. 尿、唾液、血液、便などでそれぞれ排出期間が異なっている上、さらに個室管理という制約もあり、部屋の確保が大変だった。
3. 再生医療等製品の管理、搬入など特有なことが多く苦慮した。
4. カルタヘナ法での対応が必要な製品の取り扱いについてグローバルの感染症センターもしくは、院内の感染管理部門等へ問い合わせ、取り扱い時の注意点を確認し、関連部署へ説明した。被験者への製品投与後の室内は次亜塩素酸ナトリウムでの清掃が必要だったが依頼者提供がなかったため病棟での準備が必要だった。画像検査室においても被爆や清掃の関係でその日の最後に撮影するなど、事前打ち合わせ、調整が必要だった。

Q31 再生医療等製品の試験で関連部門との連携で難しい点がありますか？

再生医療等製品に関わる機会が少ないため部門により理解度に違いがあるようです。お互いが正しく理解し、感染管理対策を行うためにも、関連部署と法規の勉強会を行うことや情報共有を行うことが効果的なようです。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 再生医療にかかわる機会が少ない為か部門により理解度に違いがあり、COVID-19との違いやカルタヘナ法とはどういうものかなど正しく理解をいただく事が難しかった。病棟により感染予防への考え方に違いがあり、治験上必要でないにもかかわらず過度の感染予防対策を自ら行う病棟があり、その必要性がないことを理解いただくのが難しかった。
2. どういった関連法規が該当するかを確認するところから始めた為、部署内で情報共有した方が良かったと思った。
3. カルタヘナ法自体は、「生物の多様性への悪影響を及ぼさないような拡散防止」を目的に、第一種使用規定（ひいては依頼者版の拡散防止マニュアル）が作成されているのに対し、医療現場では、よくわからない未承認のウイルス（ましてやCOVID-19も大流行している）を拡大させない・他の人に移さないという考えが根本にある。医療従事者としてそういった観点は何よりも大切だとは思いますが、依頼者と現場との遺伝子組み換えウイルスに対する考え方の違いを感じた。
4. カルタヘナ法による不活化逸脱については、逸脱例が起こったあと、病棟での説明会、医師への連絡を取ることで、改善した。
5. 患者自身に購入していただく必要な物品（使い捨ての歯ブラシ、紙コップ、割りばし、スリッパ）等を感染制御部と相談しながら決める過程が大変だった。

Q32 その他

被験者への配慮や、急変時の対応等の安全管理について院内の体制を整えておく必要があります。

《取り組み・苦慮した事例》

1. 依頼者が治験の経験が少ないからか、治験製品の製造を含めスケジュール等、計画性の甘さを感じた。また、対応を求められる内容が臨床に即していないことが多く、問い合わせても回答に時間を要することが多かった。
2. 情報共有できる施設があまりにも少なく、また他医療機関から尋ねられることが多く、運用上取り決めたことが全国ルールになってしまっている感がありエビデンスがあるわけではないのにはいいか…という葛藤が常にあった。
3. マニュアルを作成する上で、他の施設でどのように対応しているのかというのが大変参考になりました。院内の関連部署への説明の際も、「〇〇病院ではこうやっている」と提示できると、スムーズに話が進みました。
4. アフェレーシス産物からの血算測定について、通常診療での CAR-T で測定している項目より多く、検査システム上の大幅な変更が必要となり時間を要した。
5. 関連部署とどのようなトラブルが発生する可能性があるか、その時の対応についてトラブル発生時の連絡フローやレベルに応じた対応方法を予め決めていた。また、同意説明文書への、製造過程に関するトラブルについての文案も相談できた。
6. 被験製品以外に多くの未承認のものを使用する。また、副作用の出現が類似品とは違ったため、他科、薬剤部との情報共有が必要だった。
7. 細胞療法の専門の部署ができるまでは製品の置き場所などにも苦労した。
8. 原料採取、処理、保管のプロセスは本治験以外ではない。それに伴い普段は関わらない部署（輸血部、外来処置室など）と協働する必要があった。
9. プレスリリースへの対応を検討する必要があった。
10. 一般/報道機関からの問い合わせがあった際の体制構築。
11. 試験より市販への切り替えの為、CRC 業務整理と施設認定への対応を行った。
12. CAR-T の場合、規格外治験自体は短期間で終了するが、その後の 15 年フォローが必須にも関わらず、依頼者側等の準備が整っていないことが発覚した。

編集後記

- アンケート調査で収集した事例を出来るだけ多く盛り込むよう工夫しました。「こんなことが起こるのか!」、「うちの病院と同じだ!」など参考にさせていただき、再生医療等試験の運用構築に少しでもお役立ていただけたら幸いです。

(東京大学 河野 美那子)

- ご協力いただいたご施設の CRC の貴重な経験談をもとに、解説、留意点などを掲載した Q&A 集が完成したと思います。「これどうしているのかな? Q&A 集見てみよう!」と、CRC の疑問解決、情報共有ができ、安全な実施体制の構築に役立ていただけますと幸いです。

(長崎大学 小橋川 智美)

- 再生医療製品の臨床試験では試験ごとの特殊性もあり、なかなか施設内で経験値を向上させることができませんでしたが、この Q&A 集の作成を通して、他施設での工夫された支援について学ぶことができました。これから再生医療等製品の臨床試験に取り組む方が理解を深めるきっかけになればと願っております。

(慶應義塾大学 岩田 衣未)

- 再生医療等製品試験を担当するようになり、医薬品とは異なる手間、関わる部署の多さに驚きました。色んな施設のアンケート回答を拝見して、皆の困っている点が共通しているところも多く、なんだか心強く感じました。この Q&A 集は ARO 協議会参加施設皆さんの苦勞がぎっしり詰まっています。事前にリスクやトラブルを回避できるきっかけにさせていただき、実施医療機関として臨床試験の質の向上に繋がることを期待しています。

(岡山大学 奥田 浩人)

- 再生医療等製品試験の初心者も経験者も、「どうしよう…」と壁にぶつかる事もあると思います。そんな時に、本 Q&A 集を通し、他施設で工夫した支援からヒントを得ることで、CRC の手助けとなり、院内運用の構築が少しでもスムーズに進む事への架け橋になることを願っております。

(京都大学 鮫島 葉)

- 再生医療の治験は初めてのことばかり、調整することも多くて戸惑いました。なにより、治験以前に院内での再生医療実施の経験が少なく手探りでした。そのような経験を踏まえて作成した Q&A 集が、皆様のお役に立つことを願っております。

(順天堂大学 白鳥 敦子)

最後になりましたが、Q&A 集の作成に際し、ご協力いただきました皆様には心より感謝申し上げます。
(作成者一同)

参考文献

日本臨床薬理学会(編), 下田和孝, 森下典子, 石橋寿子: CRC テキストブック第4版. 医学書院. 2021