

- (5) すべての研究者等は、患者および提供者の個人情報の保護を図るとともに、個人情報の取扱いに関する苦情等に誠実に対応しなければならない。
- (6) すべての研究者等は、個人情報の予期せぬ漏洩等の提供者等の人権の保障の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告しなければならない。
- (7) すべての研究者等は、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長により許可された臨床試験研究計画書に従って実施する等、本指針を遵守し、人間の尊厳及び人権を尊重して臨床試験を実施しなければならない。
- (8) すべての研究者等は、研究実施に当たっての適正な手続の確保、外部の有識者による実地調査、提供者等からの研究の進捗状況の問い合わせへの的確な対応、研究結果の公表等、研究の透明性の確保を図らなければならない。
- (9) すべての研究者等は、胚性幹細胞および体性幹細胞（同種）細胞の提供が善意に基づくものであることに留意し、既に提供されている試料等を適切に保存し、及び活用すること等により、人からの試料等の提供を必要最低限とするよう努めなければならない。

### 3) 研究機関の長の責務

- (1) 研究機関の長は、その機関における胚性幹細胞および体性幹細胞をもちいた臨床試験研究の実施に関する最終的な責任を有し、研究責任者及び研究担当者が研究計画に従って適正に研究を実施するよう監督しなければならない。その際、研究機関の長は、提供者等の人権を最大限保障すべきこと及び本指針、研究計画等に反した場合に懲戒処分等の不利益処分がなされ得ることについて、その機関の関係者に対する周知徹底を図らなければならない。
- (2) 研究機関の長は、胚性幹細胞および体性幹細胞提供者の個人

情報の漏洩防止のための十分な措置を講じなければならない。

- (3) 胚性幹細胞および体性幹細胞の提供が行われる機関等の長は、臨床試験研究において、個人情報の保護を図るため、個人情報管理者を置かなければならない。また、必要に応じ、指揮命令系統を明確にした上で、分担管理者又は個人情報管理者の監督の下に実際の業務を行う補助者を置くことができる。
- (4) 研究機関の長は、胚性幹細胞および体性幹細胞をもちいた臨床試験研究実施の可否等を審査するため、その諮問機関として、倫理審査委員会を設置しなければならない。
- (5) 研究機関の長は、すべての研究計画又はその変更について、倫理審査委員会の意見を尊重し、許可するか否かを決定しなければならない。この場合において、倫理審査委員会が不承認の意見を提出した研究については、その実施を許可してはならない。
- (6) 研究機関の長は、研究責任者から研究の実施状況について1年に1回以上定期的な報告を受けるほか、外部の有識者による定期的な実地調査を1年に1回以上実施する等、胚性幹細胞および体性幹細胞をもちいた臨床試験研究の実施状況を把握し、必要に応じ、又は倫理審査委員会が研究の変更若しくは中止の意見を述べた場合にはその意見を踏まえ、その変更又は中止を命じなければならない。
- (7) 研究機関の長は、倫理審査委員会に、臨床試験研究の実施状況に関する定期的な報告書の写しを送付しなければならない。

## (8) 提供者に対する基本姿勢

### 1) インフォームド・コンセントの重要性

- (1) 胚性幹細胞をもちいる臨床試験研究においては、文部科学省が公示した「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」（平成13年文部科学省告示第155号）に準拠し作製された胚性幹細胞はあくまでも基礎研究用であり、臨床試験研究

に用いる胚性幹細胞は GMP 基準に準拠して作製されたものである必要がある。薬務公報第 1867 号で公示された「細胞・組織利用医薬品の取り扱いおよび使用に関する基本的考え方」を発展させ、臨床試験研究に用いる胚性幹細胞の作製基準を明確にする必要がある。

- (2) 自己の体性幹細胞をもちいた臨床試験研究を行うための、患者本人に対するインフォームド・コンセントは、ICH-GCP に準拠した様式により受けるものとする。
- (3) 他人の同種体性幹細胞をもちいた臨床試験研究を行うためには、提供者に使用目的等、十分なインフォームド・コンセントを与える必要がある。すなわち、臨床試験研究責任者は、提供者に対して、事前に、その臨床試験研究の意義、目的、方法、予測される結果、提供者が被る可能性のある不利益、細胞等の保存及び使用方法等について十分な説明を行った上で、自由意思に基づく文書による同意を受けて、細胞等の提供を受けなければならない。
- (4) 臨床試験研究責任者は、提供者又は代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける手続においては、提供者又は代諾者等に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した文書を交付して説明を行わなければならない。
- (5) 提供者又はその代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができる。

#### (9) 胚性幹細胞を用いた臨床試験研究に関して

- 1) 体性幹細胞をもちいた臨床試験研究と異なり、きわめて倫理的問題が多いと考えられ、胚性幹細胞を用いた研究では、以下のことが問題になると考えられる。
  - (1) 提供者に対する倫理的配慮をどのようにするか。
  - (2) 研究用に樹立されたヒト ES 細胞を臨床試験研究に用いてよいかどうか。

- (3) 廃棄受精卵をもちいてもよいのかどうか。
- (4) その際の、審査体制をどうするのか。
- (5) IRB だけでは許可されず、国レベルでの審査体制が必要。
- (6) その場合、継代されている細胞では、遺伝子構造の変化が生じ、将来発ガンすることはないのか。
- (7) 文部科学省の指針との整合性を図る必要があるが、基本的に厚生労働省の指針は臨床応用をする際のものであり、自ずからその役割は異なる。
- (8) 胚性幹細胞をもちいた臨床研究も、細胞培養と言う操作が加わるが、当然 GMP に準拠した細胞プロセッシングを行う必要がある。
- (9) その細胞プロセッシングの部分に関する指針は、体性幹細胞と同様でよいか。
- (10) インフォームド・コンセントを提供者用と被験者（患者）用に作成する必要があるが、体性幹細胞の臨床試験研究と同様でよいか。

## VI. 将来展望

細胞治療、再生治療、遺伝子治療などの細胞をもちいる探索的臨床試験研究のためには、細胞プロセッシングということの重要性を述べてきた。ひとくちに cGMP といっても、大学や研究所附属病院で行う探索的臨床試験研究に要求されるいわゆる institutional GMP と企業等が業として行う full GMP は自ずから異なる。前者では指摘された点を改善して行くことが許されるが、後者では full GMP に明らかな違反があった場合は業務停止となる。

大学や研究所附属病院で前臨床試験あるいはフェーズ I の探索的臨床試験研究を行おうとする場合、これら先端医療開発を支援する部門としては既存の大学輸血部を発展させてゆくのが最適と考えられる。大学などで行う探索的臨床試験研究で有望なものが開発されれば、企業が主導する形で症例数を増やす方向に進捗してゆくであろうし、治療法として確立されれば細胞治療に特化した企業や血液センターが細胞プロセッシングを担当し、

一般病院に治療用細胞を供給してゆくようになると考えている。

## VII. おわりに

私が GMP 準拠の細胞プロセッシングなど先端医療開発のためのインフラストラクチャーの必要性を認識したのは約 10 年前である。当時、アンチセンス治療法の開発をめざし研究を続けていたが、基礎研究の成果を臨床応用しようとしても、臨床用グレードのアンチセンス核酸分子を合成してくれる企業は国内になく、米国のベンチャーと共同研究することとなった。しかし、当時わが国では、遺伝子治療のガイドラインもなく、ICH-GCP の何たるかも理解されず、臨床試験のためのインフォームド・コンセントの重要性も充分には認識されず、学内の倫理委員会もなかった。基礎研究の成果を臨床応用するにも、今日で言う探索的臨床試験研究（トランスレーショナル・リサーチ）のためのインフラストラクチャー（基盤）がわが国には決定的に欠落していることを痛感したのがその原点である。現在、京都大学では細胞治療、移植治療や再生治療などの探索的臨床試験研究に力が注がれており、21 世紀のあたらしい大学輸血部の在り方を構築するためにも、全力をあげて取り組まねばならないと感じている。

## VIII. 文献

- 1) <http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/societies-j/tissue/soukatu.html>
- 2) 早川堯夫：バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析、品質および安全性確保の評価科学。Bull Natl. Health Sci., 117:1-38, 1999.
- 3) <http://www.kansai-bio.com>
- 4) 日経バイオビジネス、2002 年 6 月号、p.56.
- 5) Tolbert WR, Merchant B, Taylor JA, Pergolizzi RG: Designing an initial gene therapy manufacturing facility. BioPharm 10:32-40, 1996.
- 6) Burger SR: Design and operation of a current good manufacturing practice cell-engineering laboratory. Cytotherapy 2:111-122. 2000.

## 先端医療センター等における細胞治療・再生治療開発のための GMP 準拠細胞プロセッシング施設が持つべき構造設備基準（GMP 細胞プロセッシング施設基準）について（案）

細胞治療・再生治療に用いるヒト細胞・組織（臨床用ヒト細胞）の取扱いについては薬務公報第 1867 号別添 1（平成 13 年 2 月 21 日）において「細胞・組織医薬品等の取り扱いおよび使用に関する基本的考え方」および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針（同別添 2）」とされたところである。これを受けて、厚生労働科学研究費による本研究では臨床用ヒト細胞を製造する施設が構造上遵守すべき適切な基準（案）を以下に「臨床用ヒト細胞・組織の製造施設の構造設備基準」（GMP 準拠臨床用ヒト細胞・組織製造施設の構造設備基準）として提案する。

### 記

#### GMP 準拠臨床用ヒト細胞・組織製造施設の構造設備基準（案）

一 当該製造施設の臨床用ヒト細胞・組織（製造の中間工程で造られたものであって、以降の製造工程を経ることによって臨床用ヒト細胞・組織となるもの（以下「中間製品」という）を含む。以下同じ。）を製造するのに必要な設備及び器具を備えていること。

二 臨床用ヒト細胞・組織製造施設のうち作業室又は作業管理区域（作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域をいう。2 つのクリーン・エリアが無菌製剤品質に対して特に重要である。すなわち、クリティカル・エリアとそれに隣接するサポート・クリーン・エリアは、製造する無菌的臨床用ヒト細胞・組織の種類、及び製造工程に応じ、適切な温度、湿度及び清浄を維持できる構造及び設備を有すること、および円滑かつ適切な臨床用ヒト細胞・組織の製造作業を行うのに支障のないような構造配置がなされており、かつ、製造作業後の清掃及び日常の定期的な保守が容易なものであり、天井、壁及び床の表面は、消毒液等による噴霧洗浄に耐えるものであること。

三 臨床用ヒト細胞・組織製造施設は次に定めるところに適合するものであること。

ア 採光、照明及び換気が適切であり、かつ清潔であること。

(1) 採光および照明は、臨床用ヒト細胞・組織の製造作業に必要にして十分な照度が得られるように留意すること。

- (2) 換気は下記に定める NASA 基準に合致するよう、陽圧環境下での高性能 (HEPA) フィルターで濾過された空気供給を行うこと。また、室圧、微生物、塵埃、湿度、および温度を適正にコントロールするための機器が、臨床用ヒト細胞・組織を製造、加工、包装あるいは保管等の各々の工程に対して適切に提供されねばならない。すなわち、臨床用ヒト細胞・組織の製造エリアへ適切に空気供給する際には、プレフィルターおよび粒子状物質捕集フィルター (中性能、HEPA フィルター等) を含む空気濾過システムを用いなければならない。
- (3) HEPA フィルターからの空気の供給は原則的に天井から行い、その排気は床面に近いところから行うようにすること。
- (4) 臨床用ヒト細胞・組織の無菌操作工程におけるクリティカル・エリアおよびサポート・エリアは、室内の粒子数のデータによりクラス分けされ、管理されなければならない。クリーン・ルームの性能試験は完成された設備の静的な条件下での評価項目が含まれるが、最終的な部屋またはエリアの分類は、動的な条件、すなわち作業者が存在し、機器がそこにあり、そして作業が進行している状態から得られるデータにより行わなければならない。無菌工程における設備モニターリング・プログラムは、通常作業を基本とする動的な条件下において、定められたクリーン・エリア分類に対する適合性を評価すべきである。
- (5) 十分な設計がなされたクリーン・ルームは、清掃、消毒が容易な素材で構成されている。容易に手が届くコーナーのみでなく、床と壁との接合部も、継目をなくし丸みを付ける (U 字型仕様) ことが必要である。床、壁、天井を平滑かつ堅い素材とすることで、清掃が容易となる。天井面とそれに組み込まれた HEPA フィルターとの間に生じる段差部分は、無菌化された臨床用ヒト細胞・組織に汚染が及ばないように設計すべきである。また、クリーン・ルームには、不要な機器 (電話、スピーカー等、作業者の集中力を妨げるもの)、資材は可及的置くべきではない。ただし、作業者の安全性を考慮した場合に必要であると判断された場合は、この限りではない。

表 1 : 空気清浄度分類<sup>a</sup>

| クリーン・エリア分類 | $\geq 0.5 \mu\text{m}$ | $\geq 0.5 \mu\text{m}$ | 微生物限界値 <sup>b</sup>   |                    |
|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
|            | 粒子数/ft <sup>3</sup>    | 粒子数/m <sup>3</sup>     | cfu/10ft <sup>3</sup> | cfu/m <sup>3</sup> |
| 100        | 100                    | 3,500                  | <1 <sup>c</sup>       | <3 <sup>c</sup>    |
| 1000       | 1000                   | 35,000                 | $\leq 2$              | $\leq 7$           |
| 10,000     | 10,000                 | 350,000                | $\leq 5$              | $\leq 18$          |
| 100,000    | 100,000                | 3,500,000              | $\leq 25$             | $\leq 88$          |

- a. すべての分類は、作業期間中に暴露された物、容器、栓等の近傍での測定値に基づいている。
- b. 操作の特性からその妥当性が確立された場合は、代替可能な微生物基準を使用することが可能である。
- c. クラス 100 の環境から得られたサンプルは、通常、微生物による汚染が認められてはならない。

イ 作業区域が明確に区別されていること。

- (1) 2つのクリーン・エリアが無菌製剤品質に対して特に重要である。すなわち、クリティカル・エリアとそれに隣接するサポート・クリーン・エリアである。
- (2) 臨床用ヒト細胞・組織の分離作業が完全に密閉式のシステムである場合には、上記クラス 10 万（サポート・クリーン・エリア）の環境で行うことができるものとする。
- (3) 臨床用ヒト細胞・組織の分離作業が完全に密閉式のシステムではなく、一部に開放式のシステムがある場合には、短期あるいは長期の細胞・組織培養を含まない場合に限り、上記クラス 1 万の陽圧の環境内に設置した安全キャビネット内（クラス 100）（クリティカル・エリア）で行うことができる。
- (4) 上記(2)の陽圧のクラス 1 万の臨床用ヒト細胞・組織の製造作業場所と周囲の環境とは、エアーロック室等を持ちいて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。
- (5) 上記、エアーロック室はインターロックシステムであること。
- (6) エアーロックとインターロックシステムにより、無菌工程エリアに通じる空気のバランスをより適切に制御することができる。



- (7) エアーロックは、無菌工程エリア入口と隣接する非清浄エリアとの間に設置すべきである。人の入り口あるいは、無菌工程室とそれに隣接する部屋との連結部等その他の境界部分も、エアーロックを設置する適切な位置と言える。
- (8) 上記(1)、(2)の臨床用ヒト細胞・組織の分離作業後、培養操作を必要とする場合は、上記クラス1万の無菌環境内に設置した安全キャビネット内(クラス100)で行うものとする。
- (9) ウイルスベクターをもちいて遺伝子導入を細胞に対して行う作業は、陽圧の作業所で行う必要があるが、外部に空気が漏れいしない構造であること。
- (10) より高い清浄度エリアの空気品質を維持するためには、隣接する清浄度が低いエリアとの間に、適切な気流と圧力差を設定することが重要である。より高い清浄度の部屋は、隣接したより低い清浄度エリアに対して通常、少なくともドアを閉めた状態で0.05インチ水柱の差圧を設けなければならない。
- (11) ドアを開けた場合、外へ向かう気流は汚染の進入を最小限とするのに十分でなければならない。
- (12) クリーン・ルーム間の差圧は、製造作業ごとにその期間中、高い頻度で連続的にモニターされるべきであり、設定された限界値からの差異が認められた場合は、その原因の調査が必要である。
- (13) 適正な換気回数はクリーン・ルームに応じて設定されなければならない。たとえば、クラス10万のサポート・クリーン・エリアでは、1時間あたり最低20回の換気回数を十分達成しうる気流が一般的な許容レベルである。
- (14) 設備モニターリングシステムは、設備環境に悪影響を及ぼす異常な変化を速やかに検出可能なものとするべきである。たとえば、室間差圧管理設備の仕様は、非清浄域空気の清浄域への侵入を防止するために、どのような緊急圧力低下に対しても速やかに検出(たとえば、アラーム警報)できなければならない。

#### ウ クリティカル・エリア(クラス100)

- (1) クリティカル・エリアでは、無菌性を維持できるように設計された環境下に、無菌化された臨床用ヒト細胞・組織の操作（たとえば、チューブの無菌的接続、培養液や薬剤、試薬等の無菌的添加）を含む。
- (2) このエリアが最も重要である理由は、容器に入れられた最終の臨床用ヒト細胞・組織はそれ以上処理されず、また汚染に対して無防備なためである。臨床用ヒト細胞・組織の無菌性を維持するためには、無菌操作を行う環境は作業期間を通じて適切な空気清浄度を保つべきである。環境における空気中の微粒子はそれらが臨床用ヒト細胞・組織に入り、物理的もしくは微生物のキャリアとして作用することで生物学的な汚染を引き起こす重要因子である。クリティカル・エリアの微粒子数は効果的な空調システムの使用により最小化されなければならない。
- (3) 無菌化された容器／栓が環境に暴露されたエリア、および充填／閉塞作業を行うエリアへ瞬時に近接する空気の作業中における許容微粒子数量は、通常、作業場所から1フィート以内の代表点において、0.5 ミクロン以上の微粒子数が1立方フィートあたり100個以下（クラス100）でなければならない。このクリティカル・エリアにおけるモニターリング・パラメータからの相違がある場合は、その理由を文書化して報告しなければならない。
- (4) 無菌操作域の空気清浄度測定は、気流上流にパーティクル・カウンターのプローブを向けて、無菌化された臨床用ヒト細胞・組織製品および容器が暴露される場所において行わなければならない。定期的モニターリングは、各作業の前後に実行されるべきである。
- (5) 固定式のリモート・カウント・システムによる微粒子モニターリングは、一般に移動式の微粒子カウントユニットをクリーン・ルーム内に持ち込んで測定するより信頼性の高いデータが得られ、また、クリーン・ルーム内に測定機器と測定者が入って行なうことにより環境汚染が懸念され、リモート・カウント・システムによる微粒子モニターリングを行なうべきである。したがって、固定式の微粒子モニターリングが可能な設備を設置するようにすべきである。
- (6) 上記(5)は、できれば、リアルタイムに微粒子モニターリングができるシステムが望ましい。
- (7) 臨床用試薬等の粉末の充填あるいは補充作業は、その性質上、製品への汚染が高いレベルの粉末微粒子を生成する場合がある。これらのケースでは、1フィート以内の点における空気品質を

測定しても、粉末微粒子の「バックグラウンド・ノイズ」のレベルを空気中の汚染物質から区別することは出来ない可能性がある。そのような場合、可能な範囲で、臨床用ヒト細胞・組織製品が曝露される、外部由来の真の微粒子汚染レベルを顕在化させるような方法で空気をサンプリングすべきである。実際には、臨床用ヒト細胞・組織製品の充填作業を除いた動的条件下において予め検証を行うことにより、作業中における非製品由来の発塵に関する指針を得るべきである。

- (8) クリティカル・エリアにおける空気は、充填／閉塞エリアから微粒子を押し流すに十分な風速で、作業期間中に気流の層流性を維持しうる HEPA フィルターを通過したラミナーフローとすべきである。所定場所における動的条件下で、正当かつ適切に層流性と空気の品質が維持されるよう、個々の工程作業に応じた速度パラメーターを確立しなければならない。
- (9) 適切な設計とコントロールとは、無菌操作工程やクリーン・ゾーンにおける、気流の乱れや空気の停滞を防止するものであるべきである。一旦、適切なパラメーターが確立されたら、気流パターンは気流の乱れに対して評価すべきである。試験は結果とともに文書化されるべきである。ビデオテープまたは他の記録装置は、後の機器構成の変更に対する評価を容易にするのみでなく、初期の気流評価にも有益である。しかし、正しく性能検証されたシステムでさえ、未熟な作業員からの発塵や操作による発塵、メンテナンスにおける発塵により機能を損なうことがある。
- (10) 上記の作業は、通常、クラス 100 の安全キャビネット内で作業を行うことにより、この基準は達成されると考えられるが、安全キャビネット内でのガスバーナーの使用は層流を乱し、また発塵の原因となるので使用すべきではない。
- (11) クリティカル・エリアにおける空気モニタリングで、通常、微生物による汚染は認められるべきではない。この環境での汚染が見られた場合は、徹底的にその原因を調査しなければならない。

## エ サポート・クリーン・エリア

- (1) サポート・クリーン・エリアは、さまざまなクラス（1万、1000、100等）と機能を含む。多くのサポート・エリアは、非無菌原料、調剤済み製品、途中工程資材、機器、容器／栓を準備もしくは保管、搬送するゾーンとして機能する。

これらのゾーンにおける環境は、最終製品への微粒子汚染物を最小化し、滅菌される前の資材および原料の微生物負荷（バイオバーデン）を制御できるように設計すべきである。

- (2) サポート・クリーン・エリアにおけるクリーン・クラスの種類は、実施される作業の性質に応じてなされるべきである。クラス10万のエリアは、さほど重要ではない当初の容器準備等の作業に対して適応される。無菌操作工程に直接隣接するエリアは、動的条件下において少なくともクラス1万の基準（表1参照）を満たさねばならない。工程の作業内容によっては、製造者はこのエリアをクラス1、000として規定することも、また無菌充填室全体をクラス100として維持する選択を行うことも可能である。

#### オ 空気濾過（メンブレン（圧縮ガス）フィルター）

- (1) 圧縮ガスは、適切な純度（たとえば、油分および水蒸気を含むしない）を有し、その微生物および微粒子の品質についても、可及的それが使用される環境における空気品質と同等あるいはそれ以上であるべきである。空気、窒素、二酸化炭素等の圧縮ガスは、クリーン・ルームでしばしば使われ、またページ用あるいはガス膜用として頻繁に使用される。
- (2) メンブレン・フィルターは、圧縮ガスをろ過して適切な高品質基準に適合させることが出来る。無菌濾過されたガスは、無菌化された物にガスが接触する場合に使用される。特定の機器もまた、可及的に無菌濾過されたガスが供給されるべきである。たとえば、無菌化のための微生物捕集メンブレン・フィルターは、オートクレーブのエア配管、真空凍結乾燥機の真空ブレーク配管、無菌化された物質を入れた容器、および乾熱滅菌機のペント等に可及的に使用されるべきである。無菌化されたタンクまたは液体は、微生物汚染防止のために、可及的に継続的に加圧された状態で保持されるべきである。メンブレン・フィルターを設置する予防手段は、非無菌空気や液体の逆流による汚染を引き起こす圧力変化への対策として可及的に適所に施すべきである。
- (3) ガス・フィルター（ペント・フィルターを含む）は乾燥状態であるべきである。ガス・フィルターの凝縮物はフィルターのつまりや微生物汚染を起こす可能性がある。頻繁なフィルター交換、加熱、および疎水性フィルターの使用により、ガス供給システムの水分残留が防止できる。これらのフィルターは、取り付けられた状態で完全性試験を行い、そしてその

後も可及的定期的（たとえば、使用後等）に試験すべきである。完全性試験が不合格となった場合は原因調査が必要である。

## カ 高性能（HEPA）フィルター

- (1) 無菌環境を保証するために、HEPA フィルターの完全性に対するメンテナンスは必須項目である。完全性試験は、シール・ガスケットの周囲からのリーク、フレームやフィルター・メディア上の多くのポイントからのリークを検出するために据付状態で実行すべきである。その後、完全性試験は無菌操作工程設備の HEPA フィルターに対して、適当な時間的間隔をあけて行うべきである。たとえば、そのような試験は、無菌工程室に対して、可及的 1 年に 2 回行うべきである。
- (2) 空気品質が許容値を下回った場合や、メディアフィルターの不適合もしくは製品の無菌試験の不適合に対する調査の一環として、付加的な試験が必要となる場合がある。完全性試験が必要とされるフィルターには、一般的にガラスバイアルを脱パイロジェン化するために用いられる乾熱滅菌トンネルのフィルター等も含まれる。
- (3) HEPA フィルターの完全性試験方法として認められている方法の 1 つが、dioctylphthalate（DOP）エアロゾルによるチャレンジ試験である。代替エアロゾルの使用も許容される。粘度等の重要な物理化学的特性が要求される条件を満たしているのであれば、Poly-alpha-olefin の使用もまた許容される。試験を実施する環境への微生物汚染の危険があるため、いくつかの代替エアロゾルの使用には疑問がある。これらのエアロゾルを使用する場合、微生物の発育を助長しないことが保証されなければならない。
- (4) 完全な HEPA フィルターは、直径 0.3 ミクロン以上の粒子を最低 99.97% 捕集する性能を持っている。チャレンジ試験に使用されるエアロゾルに、この粒径範囲の粒子が十分含まれていることを確認することが重要である。フィルター上流に導入するエアロゾルの粒径を把握せずに完全性試験を実施しても、リーク検出には無効である。DOP チャレンジ試験においては、フィルター設計の風量で空気 1 リットルあたり 80～100 マイクログラムのエアロゾルを、フィルターの上流に供給すべきである。そして、フィルター下流側では 1 分あたり最低 1 立方フィートのサンプリングレートで、適切な光度計のプロープによって走査される。走査は、フィル

ター面から約1～2インチの点で全フィルター面とフレームに対して実施すべきである。HEPA フィルターに対するこの総合的な走査結果は確実に文書化すべきである。しばしば業者がこれらのサービスを提供するが、これらの必須の証明作業が満足ゆくように実施されることについては、施設の品質管理責任者がその責任を負う。フィルター上流濃度の0.01%の値をひとつのプロープが示した場合、それは重要なリークを示唆していると理解すべきで、その結果、HEPA フィルターの交換もしくはフィルターの部分的な補修を行わなければならない。その後の確認再試験は、すべての補修及び修理エリアに対して実行すべきである。

- (5) フィルター完全性試験と効率試験には大きな違いがある。定期的に計画された完全性試験の目的は、フィルター・メディア、フィルター・フレーム、およびシールからのリークを検出することである。このチャレンジ試験には、通常1ミクロンから3ミクロンに整粒された多拡散エアロゾルを使用する。試験はフィルターを取り付けた状態で、フィルター面をプロープで走査する。測定された下流のリーク量は、上流の粒子濃度に対するパーセントとして得られる。一方、効率試験はフィルター捕集効率を決定することのみを目的として実施される。
- (6) HEPA フィルター完全性試験だけでは、フィルター性能をモニターするのに十分ではない。この試験は可及的に通常年間2回の実施を基本としている。フィルター通過風速の均一性ならびに隣接するフィルターとの相関等のフィルター特性に対する定期的なモニタリングが重要である。これらの変化、たとえば、風速低下は気流の層流性に影響しうるので、風速の変化は一般に汚染の可能性を増大させる。気流速度は、フィルター面から6インチ離れたところ、または作業表面近傍の定められた場所において、各々のHEPA フルタについて測定される。たとえば、無菌操作を行うクリーン・ゾーンに対しては、週1回程度の頻度でモニタリングを行うことが適切であろう。たとえば、目詰まりによる風量不足や、フィルター通過風速の不均一性が認められた場合は、HEPA フィルターを交換すべきである。

キ 臨床用ヒト細胞・組織の製造作業を行うのに支障のない面積を有すること。

ク 臨床用ヒト細胞・組織の製造作業工程が、クロスコンタミネーション

を可及的排除するため一方向性に進行するように配慮した構造であること。したがって、上記クラス10万、およびクラス1万の製造作業場所への入口と出口は少なくとも同一であってはならない。

- ケ 設備レイアウトは、作業者の快適性と動作を最適化する人間工学に基づくべきである。無菌室への人の入退室頻度は制限されるよう設計すべきであり、無菌室内のクリティカル・エリアへの立ち入り制限はさらに重要である。また、無菌工程室内の作業人数を必要最低限にすることも重要である。
- コ 防じん目的で無菌区域への入口にエアシャワー室を設けてはならない（エアシャワーは塵埃を周囲に飛散させ、コンタミネーションの原因となる）。
- サ 必要であれば、無菌および清浄管理区域以外に防虫設備を有すること。
- シ 臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う施設内に給水および排水設備は原則的に設けないこと。もし設ける必要があれば、排水管が外部の空気と直接接触しない構造をとり、かつ製造に必要な蒸留水等を供給するパイプ等の設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。
- ス 基本的にドレーンが無菌工程設備設置エリアに設けることは適切ではない。
- セ 廃水を含む廃棄物の処理に要する設備（廃棄物はすべて専用の袋等に入れて、管理区域外に持ち出して処分することが望ましい）又はオートクレーブ（ウイルスベクター等を持ちいた場合には排水および廃棄物を含めてすべてバイオハザード専用の袋に入れてオートクレーブ処理する必要がある）等の器具を備えていること。
- ソ 臨床用ヒト細胞・組織の製造作業工程に用いる器具は可及的ディスプレイのものを使用すること。それが不可能な場合、当該容器洗浄後の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。また、容器の乾燥作業、滅菌作業のバリデーションを行うこと。

- タ 臨床用ヒト細胞・組織の製造作業工程に必要な薬剤あるいは臨床用試薬は可及的 GMP 基準に準拠して作製されたものを外部から持ち込むこと。薬剤あるいは臨床用試薬の調整作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室又は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものであること。
- (1) 他の薬剤あるいは臨床用試薬の作業所と区別されていること。
  - (2) 天井、壁及び床の表面は、消毒液等による噴霧洗浄に耐えるものであること。
  - (3) 器具は、可及的滅菌又は消毒が可能なものであること。
  - (4) 調整作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、それぞれ専用であること。ただし、調整及び充てん作業又は調整、充てん及び閉そく作業がクローズドシステムによって一貫して行われる場合には、それぞれの作業と同一作業室で行われても差し支えない。
- チ 臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う施設作業員の消毒のための設備を有すること。
- ツ 臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う施設により、もし有毒ガスを発生する過程が含まれる場合は、その処理に要する設備を有すること。
- テ 臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う施設の作業室は、製造する臨床用ヒト細胞・組織の種類、感染性の有無及び製造工程に応じ、塵埃又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有すること。
- ト 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す原薬又は交叉汚染することにより他の原薬に重大な影響を及ぼすおそれのある原薬をその他の原薬と同時に製造する場合には、それぞれの臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う作業室を分離し、かつ、空気処理システムはコンプレッサー等を含めて完全に独立した系統であること。とくに、ウイルスベクターを用いて遺伝子導入等を行う作業所は、以上のことを厳守する必要がある。
- ナ 中間工程において、微量で過敏症反応を示す物質又は交叉汚染するこ



とにより他の臨床用ヒト細胞・組織の製造過程に重大な影響を及ぼすおそれのある物質が生成される原薬の製造設備は、当該物質による他の臨床用ヒト細胞・組織の汚染を防止する機能を有すること。

ニ 手洗設備、便所及び1次ガウニングのための更衣室は管理区域外に設けることを有すること。

ヌ 臨床用ヒト細胞・組織の製造を行う作業場所のうち、原料・原薬の秤量作業、臨床用ヒト細胞・組織の調整作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、繰り返すが、次に定めるところに適合するものであること。

(1) 作業室内に備える作業台は、作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないものであること。なお、無菌区域内にある作業台は腐食性ステンレス製のものであること（表面がコーティングしてあっても、木製のものはコンタミネーションの原因となりうる）。

(2) 当該作業室の作業員以外の者の通路とならないように造られていること。すなわち、臨床用ヒト細胞・組織の製造作業工程が、クロスコンタミネーションを可及的排除するため、一方向性に進行するように配慮した構造であること。当該作業室の作業員以外の者による治験薬への汚染のおそれがない場合であっても、この一方向性の原則は遵守されること。

(3) 当然、屋外に直接面する出入口や、窓がないこと。また、管理区域に入る前には必ず前室を設けること。非常口は管理区域外に設けること。

(4) 製造作業場所の管理区域への入口と出口は同一であってはならない。また、作業者の精神衛生を考慮し、外部を観察することのできる密閉式の窓を適宜設けることが望ましい。

(5) 室内の排水設備は原則的に設けないこと。もし必要であっても、作業室のコンタミネーションを防止するために必要な構造を有したもので、外部との空気と直接接しないものであること。

四 原料、資材、原薬、最終製品である臨床用ヒト細胞・組織を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること。これらの貯蔵システムは、厳重に管理され、必要であれば遡及調査が簡便かつ確実に行えるシステムを有すること。

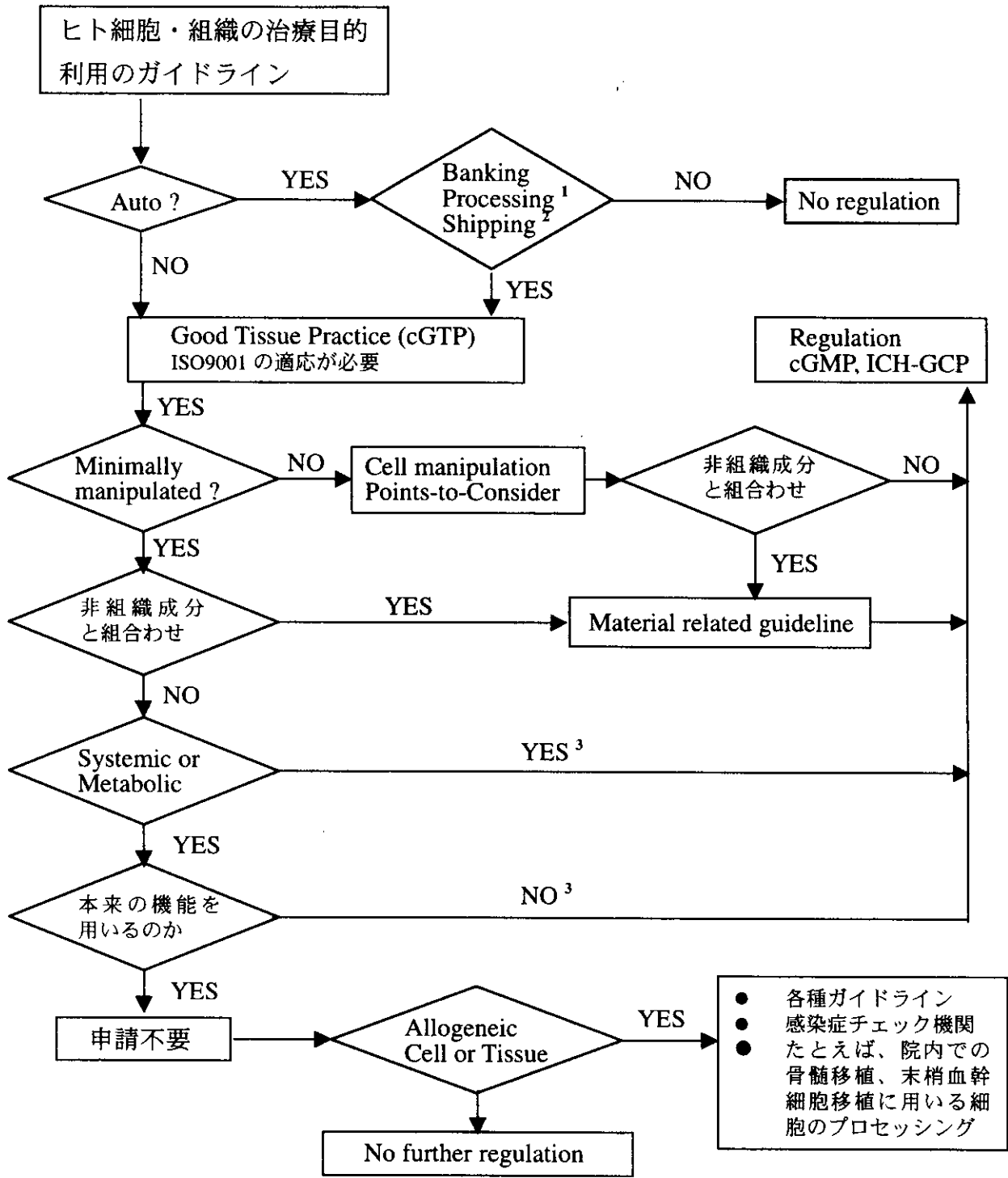
五 臨床用ヒト細胞・組織の作製に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。以下同じ。）は原則的に、品質の保証されたものを外部から供給すること。すなわち、臨床用ヒト細胞・組織の製造工程に供する蒸留水等を購入して用いる場合等であって、品質の保証された、たとえば注射用蒸留水等、適切な製造を行うのに支障がないと認められるものを用いなければならない。臨床用ヒト細胞・組織の製造に必要な質及び量の蒸留水等を製造する設備を施設内に備える必要がある場合には、その製造にもちいた機器や製造過程のバリデーションを別個にして、確実に行い、品質が保証された水を施設内で製造して用いる場合は、この限りではない。

六 原料、資材及び治験薬の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。ただし、臨床用ヒト細胞・組織の製造施設の品質管理責任者が、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関のバリデーションを定期的に行う必要がある。

七 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。

- ア 密封状態検査を行う必要がある場合には、密封状態検査の設備及び器具
- イ 異物検査の設備及び器具
- ウ 原料、資材及び治験薬の理化学試験の設備及び器具
- エ 無菌試験の設備及び器具
- オ 発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具
- カ 生物学的試験を行う必要がある場合には、生物学的試験の設備及び器具

ヒト細胞・組織を用いた細胞プロセッシング規制のフローチャート (案)



1 短期、長期の培養操作等  
 2 学外への提供等  
 3 ほとんどの再生治療はこの範疇に入るとというのが米国 FDA の見解

