

201205013A

厚生労働科学研究費補助金
特別研究事業

再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の
基準に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

平成 25(2013)年 3 月

研究代表者 大石 和徳

厚生労働科学研究費補助金

特別研究事業

再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の
基準に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

平成25(2013)年3月

研究代表者 大石 和徳

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金 特別研究事業

再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の
基準に関する研究

班員名簿

氏 名	所 属	職 名
大石 和徳	国立感染症研究所 感染症情報センター	センター長
浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	部 長
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所	教 授
辰井 聡子	立教大学 法務研究科	教 授
城川 美佳	富山大学附属病院 専門医養成支援センター	コーディネーター
重松 美加	国立感染症研究所 感染症情報センター	主任研究官

目 次

I. 平成24年度総括研究報告

「再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の基準に関する研究」

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所 感染症情報センター）----- 3

II. 平成24年度分担研究報告

1. 再生医療に用いられる細胞培養・加工施設（CPC）の設計、デザイン、
施設管理要件等に関する研究

重松 美加（国立感染症研究所 感染症情報センター）----- 11

参考資料 調査時の写真

2. 細胞培養・加工施設における運用管理に関する研究

城川 美佳（富山大学付属病院 専門医養成支援センター）----- 31

参考 今後の再生医療に係る細胞調製施設のあり方についての意見

資料1：「再生医療に係る細胞調製施設の人員に関する調査」調査依頼状

資料2：「再生医療に係る細胞調製施設の人員に関する調査」調査票

III. 参考資料

EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary
Use Volume 4

1. Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use
Legal basis for publishing the detailed guidelines

2. Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use

I . 総括研究報告書

再生医療に用いられる細胞培養・加工施設の基準に関する研究

研究代表者 大石 和徳（国立感染症研究所 感染症情報センター）

研究要旨 再生医療におけるヒト幹細胞を用いる臨床研究が推進されているが、研究の被験者および従事者双方の安全性等の確保において、細胞調整施設の整備、安全性、セキュリティ等の確保は、そこで生産される細胞製品の品質の確保と投与される被験者の安全に不可欠である。CPC 施設を設置する際には、その維持と運用を母体組織の目指す長期プランに沿って設計し、安全、維持、品質管理のための活動を無理なく継続できる人の動線と物の流れを可能にする必要がある。欧米に比べ施設設計に合目的性や柔軟性が低く、施設の長期維持運用に課題がみられた。また、訪問調査および質問票調査結果から、国内の各施設は、人的、経済的制限のある中で工夫して運用していることが分かった。清浄度管理等の明確な数値目標は達成しているが、管理目標や基準の科学的根拠及び論拠、あるいは実施する研究プロジェクトの特性に由来するリスクアセスメントが細胞調整施設の管理運用側に理解されているとは言えない。臨床研究から治療への実用化を考えて行くにあたり、専任管理者の設置が難しい事及び技術者の人材育成は国際的課題でもあるが、特に本邦では管理運用に必要な人材の確保や研修の環境作りが行政上の急務であると考えられた。

研究分担者

浜口 功 国立感染症研究所 部長
大和 雅之 東京女子医科大学 教授
辰井 聡子 立教大学 教授
城川 美佳 富山大学附属病院 コーディネーター
重松 美加 国立感染症研究所 主任研究官

治療技術への応用が期待されることから、医学領域のイノベーションとして注目が寄せられている。

また、iPS 技術は患者の直接的治療のみではなく、薬物の有効性安全性の評価ツールや、薬物産生等への利用が可能であることから、経済界、産業界からも注目されている。

A. 研究目的

ヒト幹細胞を用いた再生医療は、これまでの医学的常識を覆す人工多能性幹細胞（iPS 細胞）技術の発見もあり、治療が困難又は、治療法が無い疾患の

一方で実施されている研究は、iPS 細胞のみならず胚性幹細胞（ES 細胞）もまだ基礎実験から臨床研究への移行期にあり、ヒト体性幹細胞においては臨床研究、

治験が始まったばかりである。したがって、臨床研究を取り巻く環境整備と臨床研究推進の支援が不可欠である。それに加えて臨床研究では、何らかの疾病や外傷を負った「患者」が対象とされる研究となることから、安全性を確保しつつ早期の実用化に向けて効率的な研究が望まれている。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針において、材料の採取現場と患者へ投与する臨床研究の現場を繋ぐ施設として、細胞調整施設（Cell Processing Center: CPC）と記載されている幹細胞をヒトへ使用できる状態に加工する施設がある。臨床研究を進める上で必要とされる施設であり、複数の大学および研究施設に設置されている。

本研究班は、この CPC の作業者の作業環境の安全と、そこで準備される臨床研究材料の安全性を保ち、品質管理を可能とし、効率的な臨床研究を推進するために必要な施設の設計とデザインおよび運用管理の必須要件について調査、検討し、報告する。

B. 研究方法

本研究班は分担者の役割を3つに分けて進め、総括において班としての提案を報告する。

- ① CPC 施設設計、管理、デザインの要件の検討班（重松、大和）
- ② CPC 施設の運用に関わる人材の配備、教育研修等への提案班（城川、辰井）
- ③ 上記①および②班に対して総合的な助言と支援を行う班（浜口、大石）

1) 英米の施設のサンプル調査およびインタビュー調査の実施

①及び②両班の共同で、並行して実施した。すでに臨床研究に着手し、幹細胞の樹立およびバンキング等の国内の仕組みを整備しつつある英米の施設のうち、3か所を対象とした。

①班の活動：国際的なコンセンサスとなっている CPC の設計とデザインの基本的なコンセプト、エビデンス・ベースのリスク緩和対応と経験的対策、リスク評価、費用対効果の検討など、設立あるいは改修時に検討した要件を抽出した。

②班の活動：海外の先行する CPC で採られている人員体制、および CPC 利用者のコンピテンシー、効果的な教育研修実施のための要件を抽出した。

2) 海外調査の結果を踏まえた国内での調査

①班の活動：国内施設のうち条件の異なるものを10件選択して訪問し、国内の現状を設計図面および、実際の CPC 施設と運用状況についての管理者および利用者からの情報収集を行い、検討した。以上の結果と欧米のクリーンルームの基準、GMP 基準等を参照に、安全性を考慮した臨床研究および治験で使用する CPC の必要最低限の要件についてまとめた。

②班の活動：国内10施設の CPC を訪問しておもに施設運用者、利用者から、CPC の管理体制と関係者の教育研修体制についてのヒアリング調査を

実施した。更に、国内の再生医療の実施予定がある施設、および CPC を保有している施設に対して質問票調査を実施し、その結果を踏まえて施設以外のソフト面から、臨床研究および治験で使用する CPC での必要最低限の要件についてまとめた。

③班の活動：研究実施中に急速に進展した国内の臨床研究への流れや、臨床応用に向けての環境整備に関する現状を踏まえ、①及び②班の入手情報の分析の方針、解釈、効果的な提示方法、現況下での活用等についての助言を逐次行った。それぞれの調査結果から導き出された CPC の要件について総合的視点で検討し、安全、維持可能、臨床研究の促進等を考慮の上、国内の CPC として最低限必要な要件についてまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究において倫理面の問題は無いが、ヒト幹細胞を取扱う再生医療における細胞調整施設の図面、入退室方法、細かな運用管理情報などは、情報セキュリティ管理の対象となる。また、各施設での研究内容の詳細は各々の知的財産であり、訪問調査において取り扱いに配慮を必要とする。したがって、本研究班では固有名詞の使用をせず、事例あるいは数でしめす他、アンケート調査は匿名化して取扱い配慮を行う。その他、研究施設に対する調査や実態調査なども含め、すべて事前の説明を行い、関係個人や施設情報の機密保持について同意を得た上で実施し、個人や研究機関の不利益と

ならないようにセキュリティに配慮し、厳密な情報管理を行うため倫理面の問題は生じない。

C. 結果

1) CPC 施設設計、管理、デザインの要件の検討

1. 施設とその内部の機器、およびハードウェアの運用については、国内のいずれの施設もクリーンルームのグレードに従って設計された室内で、定期的な清浄度の確認試験を行い運用していた。

2. 人及び物品の動線が交錯しているところが散見された。

3. デザインは大きく2つに分類され、規模と合わせて4分類として検討した。

4. 各施設は各々先行する施設のいずれかを参照し、運用指針などはそこから入手していた。

5. 病院に併設、あるいは病院内に設置されている CPC では、使用目的が限定的で取扱う細胞がほぼ同じであったり、使用者がきわめて少ないことが多かった。運用を簡素化し、より経済的に運用する必要を認識しているにも関わらず、英米の施設で見られた様な自施設用の運用指針の改編の跡が見られなかった。

6. 専従の管理者が不在の施設が多かった。研究実施母体の責任者が同一であることは、国際的にも利害相反の面から問題視されている。

7. 施設の構築とメンテナンスが一部企業に集中していることが特徴的であった。

2) CPC 施設の運用に関わる人材の配備、教育研修等の検討

1. 管理責任者の多くが CPC を利用する臨床試験や治験にかかわりがあることが明らかになった。研究の実施可否の決定委員会と施設運用の決定権者の併任が半数を超えていた。

2. 研究に必要な手技の訓練担当が可能なスタッフは存在するが、cGMP (Current Good Manufacturing Practices)、GCP (Good Clinical Research Practice) 等については教育スタッフがいない。

3. 臨床応用へ移行するに際して、CPC 外へ製品が運ばれる可能性が高いにも関わらず、運搬に関する基準が無く、統一性が無い。

4. 職員数も少なく、身分が不安定であるなど、教育研修の材料の欠損、環境の不備、提供者の不足など多くの問題点があった。

5. 管理運用に求められる書類や、cGMP を満たすために必要な書類の一覧の用意がされていない。記入例も含め、申請希望者を支援する書類が無かった。

D. 考察

ヒト幹細胞研究の領域の発展が急速であることと、関係者が多岐にわたることと、知識の幅が大きく、それを埋めて共通の認識と基盤の上に、専門性を築く時間が足りていないと思われる。施設については機器の専門家、クリーンルームの専門家は民間技術者に存在しても、先端医療の専門性は十分でない。逆に研究者は iPS 細胞を始めとした再生医療の先端技術には通じていても、機械工学、

コンピュータ技術、流体力学、封じ込め原理、管理学、運用技術については必ずしも専門家ではあり得ない。施設面の調査結果からは、こういった支援技術分野の方々と、設計段階から会話を頻繁に持って、相互理解を得たところは、それが施設の維持運用のし易さにつながっている。研究者の動きを邪魔しないので、自然に必要な清浄管理ができる様になっている。コミュニケーションが鍵であり、それに必要な時間を避けるか、代行できる専従者を設置できるかという問いになる。

CPC 運用管理に係る責任者の多くが、当該 CPC を利用する臨床試験や治験に参加、あるいは主任研究者であるために利益相反が生じる可能性がある。そうした可能性を考慮した人員配置が必要と考える。CPC 利用者に対しては、cGMP、GCP、施設理念等についての教育訓練が必要であるが、現状では研究に必要な技術以外の教育訓練の内容や利用者求められるコンピテンシーが不明確である。どのような能力・知識・態度が必要であるかを明示し、定期的に適切な研修の運用が必要である。CPC の設置と運用に関して必要な書類は、今後臨床応用が進むに従い一層煩雑化し、GMP 関連文書だけでも対応に専門性が必要となる。将来的な運搬まで含めた全体像を把握したうえで、研究者だけでなく、CPC 運用のために必要な人材の確保を可能とする環境を用意して行く必要があると考えられた。

E. 結論

人的、経済的制限のある中で、各施設とも工夫して CPC 施設を運用しているが、臨床研究から治療への実用化を考えて行くにあたり、管理運用に必要な人材の確保研修の環境作りが行政上の急務である。CPC 施設を設置するには、その維持と運用を母体組織の目指す長期プランに沿って設計し、安全、維持、品質管理のための活動を無理なく継続できる人の動線と物の流れを可能にする必要がある。

F. 健康危険情報

とくになし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含み)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業
分担研究報告書

再生医療に用いられる細胞培養・加工施設（CPC）の設計、デザイン、
施設管理要件等に関する研究

研究分担者	重松 美加	（国立感染症研究所 主任研究官）
海外招聘専門家	Vibeke Halkjaer - Knudsen	（米国立サンディア研究所 主席プロジェクト長）
研究分担者	大和 雅之	（東京女子医科大学 教授）
研究分担者	城川 美佳	（富山大学附属病院 コーディネーター）
研究分担者	辰井 聡子	（立教大学 教授）
研究分担者	浜口 功	（国立感染症研究所 部長）
研究代表者	大石 和徳	（国立感染症研究所 センター長）

研究要旨 再生医療におけるヒト幹細胞を用いる臨床研究は、急速に推進されている。細胞調製施設の整備、安全性、セキュリティ等の確保は、細胞製品の品質の確保と投与される被験者の安全に不可欠である。海外からクリーンルームと封じ込め施設の両方のデザイン設計の経験豊富な研究者を招へいし、異なる規模と利用目的の10件の施設を調査し、最低限必要な要件について検討した。CPCは機関の目的に合わせて、中長期の維持運用を念頭に設計することが必要である。4種類に大別したデザインがあるが、いずれもそれぞれに適した動線管理、気流管理、清浄度管理の基本を理解して採用するならば、運用が可能である。建設資材の材質に対する理解や、更衣の動作による汚染のリスク評価と更衣室のサイズの検討など、スペースの不足から犠牲にされている部分もあり、再検討が必要である。専任管理者の設置が難しい状況は国際的にも課題であるが、国内でも人員養成が必要である。

A. 研究目的

ヒト幹細胞を用いた治療の検討は、基礎実験から臨床応用を行う移行段階に入っている。

人工多能性幹細胞、胚性幹細胞、ヒト体性幹細胞を含むヒト幹細胞を用いた再生医療においては、「細胞」の提供者から採取した（間葉系幹細胞、骨芽細胞、線維芽細胞や、皮膚、臍帯血、血液など）を分離したり、

幹細胞系を樹立する手順を必要としたりする。こういった細胞あるいは組織を研究や治療に利用できる形に処理する施設は、細胞調製施設／細胞加工施設（本邦においては Cell Processing Centre: CPC）と呼ばれるが、そこで実施される作業から一定の清浄環境の要件が求められる。現在はほとんどの施設が、すでに確立しているクリーン

ルームの基準に準拠して設計、デザインされている。

一方で臨床応用するヒト幹細胞の中には、ベクターやウイルスを用いた組換え操作により、その利用目的に合わせて準備するものが想定される。使用ウイルスによってはそれ自体が封じ込め対象であったり、組換え操作からの廃棄物を環境拡散させないために封じ込めが必要な場合がある。操作の段階によって、封じ込め対策とクリーンルームの対応を使い分ける必要があり、両種の設計の融和を必要としている。

CPC は臨床研究に必要な材料を調製し、提供していく上で重要な施設であるにもかかわらず、これまでその要件について明示されていない。「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直しが進められており、その過程でも CPC の施設・設備の基準や質的管理の仕組みの設立等の要望が報告された。

本分担は、CPC 施設についての設計、デザイン、設備等とそのメンテナンスに関するヒト幹細胞を用いる臨床研究（「ヒト幹細胞臨床研究」）を実施する機関の指針等の検討及び、海外の再生医療に関わる施設のサンプル調査を実施した上で、国内の CPC 施設についての現状の情報収集を行い、CPC 施設として最低限度必要とする要件について報告する。尚、施設管理については本分担において取り扱い、CPC 内での活動の業務管理に係る運営は人材育成等を含め分担第二班で検討する。

B. 研究方法

1) 幹細胞の樹立およびバンキング等の国内の仕組みの整備が本邦より先行して

いる英米の施設（米国 2 施設、英国 1 施設）のサンプル調査およびインタビュー調査を行った。

2) 上記調査および Good Manufacturing Practice (GMP) 等の参考文献を参照し、欧米での臨床研究、臨床治験の現状と仕組みづくりの過程で課題とされた事項を施設設計とデザイン、施設運用についてまとめた。

3) 再生医療の実施を申請し、現在 CPC あるいは類似施設を保有している国内施設の中から、規模、地理的条件、取り扱い材料などの異なるものを選択し、協力可能であった施設 10 数か所を訪問調査し、設計図面および、実際の CPC 施設と運用状況についての管理者および利用者からの情報収集を通じ、現状について検討した。

4) クリーンルームの基準、GMP 基準等を参照に、安全性を考慮した臨床研究および治験で使用する CPC 施設の必要最低限の要件についてまとめた。

C. 研究結果

1) 海外施設の調査

以下の 3 施設を訪問調査した。当該施設の CPC デザインと内部構造について調査し、施設管理責任者および品質管理・人材管理責任者等より情報収集を実施した。

①既に加工・処理済みの細胞やベクターを他の研究施設へ共有している米国の Center for Biomedicine and Genetics, Center for Applied Technology Development, Beckman Institute of City of Hope、

②基礎研究と動物実験を実施し、臨床研

究を目指している cGMP iPSC Facility Group, Eli and Edythe Broad Center of Regenerative Medicine and Stem Cell Research, University of California Los Angeles (UCLA)及び、

③英国内の研究用幹細胞株のメインバンク機能を目指す国立生物標準制御機構 (NIBSC) 英国幹細胞バンク (UK Stem Cell Bank)

三施設とも、施設の設計と構造の意図(ポリシー)が明確で、研究の中長期目標に合わせて施設の在り方を選択していた。CPCの保有と維持は各機関の活動の目的達成手段であり、それに必要な指針と規則に従い、長期的計画に沿って必要な改良を加え、必要最小限の要件の中で維持、運用を確実にできる方法を取る選択をするべきという認識を共有していた。独立した複数のCPC棟である場合も、高層階の1フロアのところもあり、目的のために設計し建設したものも、既存施設を利用したものもあった。

1. 用途に合わせた設計と設備の選定
実施する研究の内容により、材料となる細胞と加工・処理後の細胞の使用方法が異なるだけでなく、その過程の操作手技が異なり、汚染リスクが違う。実験プログラム実施の内部認可の際に、汚染リスクの存在する工程や実験結果への影響に加え、実験従事者および製品品質への影響に関するリスク評価がCPC運用の側で行われており、施設は利用者の長期的使用目的(臨床応用するのか、基礎実験と動物実験にとどまるのか)を踏まえて設計し、内部の機器類の整備も必要最小限設置し、動線

の交錯が無いように活動空間を確保することに注意が払われていた。目的に合わせてデザインされた施設ほど、動線管理、清浄度管理に適しており、緊急時の避難や、作業中の不測の事故に際して迅速に作業者の退去および医療支援が行える様に、外部回廊や内部廊下を用意していた。単純化し、図1を示す。

2. 費用対利便を考慮して必要最低限の整備

CPCが維持され、継続的に運用されることが、実験研究を行うためにもっとも重要なことである。したがって、予算的に厳しい現在は特に、経費についても配慮され、優先順位や必要性を吟味して機器類等の整備の選択が行われている。安全性や製品品質の低下は許容されないため、研究組織内では無く、組織的に設備運用側の委員会で検討されていた。

3. メンテナンスを主体にランニングコストを考慮してデザインと材料を選択

施設はその建設材料により、施工コストが変わる。また、同時に材料によりメンテナンスの方法や頻度が変わってくる。清浄度を保つための消毒や清掃が可能であることは当然だが、アルコールや過酢酸への耐性は材料により異なり、劣化による取替頻度も変わることから、材料の選択は設備の運用効率と大きく関係し、設計時に定期的メンテナンスの想定も行う必要がある。

4. 基礎、臨床の実験の成果と治験の違い

以下の二点は、被験者が人間であるかどうかで大きく異なる。

- ① 法規制：生物学的材料を用いた実験の指針や、組換え実験の指針はそれが研究の段階である限り、National Institute of Health や Medical Research Centre の管轄に入る。したがって、比較的研究を推進する形で作られている。但し、臨床研究を行う場合でも、被験者が人となる治験の段階で医薬品や医療材料を管理規制する国家組織、たとえば FDA 等による安全性と品質管理の規制に準じて実施している。
- ② 査察と施設認定
第 III 相の臨床研究および臨床に用いる細胞膜などの製品を生産する活動へ移ると、FDA 相当の国家機関の規制にもとづき施設とプロセスの認証を受け、定期的な査察を受け入れなければならない。欧州は EMA による認可も必要となる。特に訪問したカリフォルニア州では、州として独自に規制を設けており、FDA、NIH とも合わせて、バイオセーフティとバイオセキュリティ、品質管理など4種類以上の査察を受けている。これらは、CPC としての運用の認可というより、医療に用いる製品を生産するため

の GMP 施設の認可である。

5. 管理と研究の分離

CPC 施設は研究のための手段として位置付けられているため、研究の透明性、製品の安全性のためのバイオセキュリティの担保、実験成果の論文発表を可能とする環境管理等、複数の要件がその管理運用の構造に課せられていた。下の3点は訪問先で共有に指摘されていた施設運用の心がけ（ポリシー）である。

- ① 厳格な品質管理
- ② 関係者及び周囲環境からの信頼
- ③ 患者と雇用者利益＝安全安心
特に昨今、研究発表成果への疑義が指摘されたことや、施設のバイオセキュリティの破たんによる環境汚染、実験室内感染や事故への対策が求められており、利益相反に関して十分な配慮が必要と考えていた。そのため、人材不足から施設責任者や管理者と研究を実際に行う者が併任しているところも皆無ではないが、基本的に施設管理は幹細胞の研究者では無い人が行っていた。研究に有利なルールの変更を安全や品質管理に優先することが無い様に抑止するとともに、「管理」に必要な建築構造、気流管理、圧格差管理、施設運用、経済効率等の知識を研究者に要求し、過負荷をかけて研究の沈滞を招かないようにという配慮でもあった。二者に要求される素養と知識が異なり、管理学が独立した領域として認識されている学問体系があるために、自然に役割の分離

がなされている。管理している区域についても、施設全体の共用部のルールと、研究や実験を行っている実験室内のルールに線引きがされており、裁量の範囲が明確になっている。

6. 安全の最優先

CPC 内部で取り扱うヒト幹細胞の汚染を避け、清浄度を保つために必要な要件として、動線管理と気流によるバリア（あるいは圧格差）がある。その基本的考え方として挙げられたのが下の①と②であり、これは品質管理（被験者の安全）の目的と、中で作業に従事する人の安全な労働環境を担保するためでもある。緊急時の想定をし、リスク評価をして脱出経路を設計することを強調された。良い労働力を確保するためには、労働者への安全配慮は不可欠で、CPC も Occupational Safety & Health Administration (OSHA) 等労働基準監督機関の査察を受ける立場にあることから、火災、電力消失、労働者の昏倒等の緊急事態への対処方法の提示を求められる。

- ① 一方向の動線
- ② 物と人の動線の分離
- ③ 緊急時対応

7. 根拠ある気流バリアの選択

上記で挙げた清浄度の確保の方法であり、細胞調製室へ向ってステップアップし陽圧を設計するか、途中で陰圧部を作るシンク型を選択するかなど、動線やドアの開閉方向、使用材料の耐用度、管理体制等、総

合的に検討して決定していた。

8. 基準マニュアルの整備

より臨床治験や応用に近い活動をしているところの方が整っていた。メンテナンスや、通報の機構、入退室管理等、各ステップのうち、共通に使用する部分について、CPC 管理側が責任と指導性を持っており、遵守が施設利用の条件となっていた。違反時の改善や退去要請の権利も保有していた。但し、研究のプロトコルに係る部分と、実験室内のみで完結する活動に関しては、研究者の自由裁量とそれぞれの研究プログラムごとの違いを容認していた。

9. 人員の教育研修

下記の3項目、どんな人が働き、どの様にかかわっているのかを知っていること、施設の利用方法についての訓練に責任を持つこと、ルールを守って CPC 環境を維持するコンプライアンスを挙げる事を重要と考えていた。人材が少ない新しい領域であることから、教育訓練や研修を行えるスタッフも少なく、e-ラーニングの活用、複数人による技能確認、作業者と作業確認者の二人体制での日常的なチェック等、様々に組み合わせたアプローチを採っていた。中でも、知識と実動ができる事の違いを明確に人指摘しており、「経験有なら即できる」という受け止め方はせず、現場での確認を行うとともに、「人は失敗をするものである」が品質管理は厳格に行うという姿勢で、必ず

作業実施者と実施確認者（時に 2 人）の組み合わせで、品質劣化やストレス環境下で作業者に不測の事故が発生するリスクの排除に努めていた。

- ① 技術の把握
- ② 施設利用の熟練
- ③ 日常業務の背景原理への理解
＝コンプライアンスの向上

2) 国内施設の調査

平成 25 年 2 月現在で、国内で指針に則りヒト幹細胞の臨床研究を承認された施設は 66 件あり

(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/iryuu-usaisei.html>)、そのうちの一部が CPC を保有していた。また、複数の施設が特定の施設内に設置された CPC を利用している例もあった。これらの一覧の中から、厚生労働省が実施した調査および平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「胚性幹細胞（ES 細胞）、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究（研究代表者 松山晃文）」を参照し、特徴ある施設を選びそのうち日程調整が可能であった 10 件を訪問調査した。内訳は、大学内研究施設 4、大学病院内の施設 4、国立研究機関内施設 2 の計 10 施設である。施設図面の提供、管理マニュアルの提示、動線図、配管図、圧管理、清浄度管理、入退室管理等の資料の現地での提供を受け、可能なところは実際に CPC 施設へ通常の手順を確認しつつ入室した。

施設的设计については、機関ごとに異なる制約はあるが、浮遊粒子、微生物検査等

の清浄度管理はクリーンルームの要件に準じ、運用していた。個別の図面に言及した問題点は施設のセキュリティ上避け、総括した一覧を示す。

1. CPC の施設設計のポリシーが不明瞭：ヒト幹細胞を用いた再生医療に関する CPC の設計や運用の基本については、教科書や資料が少ないため、既存の施設で協力を得られるところに準じて建設しているため、個別の研究課題や機関全体の構造を考慮したデザインにモデル変更できるか否かは、設置当時の関係者の実験室等の設計経験により大きく異なる。規模や使用頻度が異なることが多く、維持管理や利用者の技量による違いへの考慮もあまり見られなかった。
2. 動線管理：デザインの選定時に、人及び物の動線についての検討と交錯による汚染リスクが検討されていない。特に、廃棄物の取り扱いと、緊急退避時の汚染リスクについての検討が不足していた。
3. ガウニング（更衣）室のサイズ：CPC における汚染源は、まず、出入りする作業者と資材である。提供細胞は基本的に検査され感染性が無い前提のため、人の更衣と資材の消毒は非常に重要である。多くの施設が既存施設の中に再構築あるいは、病院施設の一部を使い、スペース的な限界があるなどの制限がある。その中で細胞調製室のスペースを十分にとるために、監視室、サプライ室、更衣室のスペースが犠牲となって

いた。このうち、特に二次更衣のスペースについては、細胞調製室の清浄度の維持のためにも、必要なスペースであるが、小さい傾向があった。

4. 施設図面の適正管理：ヒト幹細胞を用いた研究の実施には、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会に関係書類の提出が求められている。必ずしも関係者がこの図面を理解していない場合や、記載と現状が齟齬している場合も見られた。常に最新の状態を反映し、定期的な見直しが必要であるが、指針等には明確な記載がなかった。
5. 圧格差の意味の理解度：各室間に圧格差が存在する場合は、単純にドアを開閉する場合のドアの重さにも影響がある。特に配慮を必要とするのは以下の2点であるが、施設によりエビデンスや清浄度を担保できる仕組みについての理解が十分ではなかった。理論の理解不足は施設に適した柔軟性の低下を招き、コンプライアンスに影響する。
 - ① 入退室動作による乱流
 - ② 材質の選定ミスマッチ、メンテナンス計画の不備
6. 消毒・滅菌への理解：封じ込め実験室は内部が最も汚染しているので、持ち出しがなければ良いが、ほとんどの場合にクリーンルームが基本の清浄施設であるCPCは、対象細胞や実験プロジェクトの間で汚染を避けるために、清拭消毒を行う。壁や天井が一体化してスムーズであることが重要であり、床に接触し

た設備が無いよう心掛ける必要がある。意識的に汚染が発生する経路リスク評価がなされていない施設で、個々の影響は小さいが清浄度管理を困難にする突出物等が存在した。

7. 人手不足、教育指導担当の不足：人材管理と運用の分担研究へ譲るが、先端研究を行っており国内で最も整備されたCPCにおいても、技量を持った人材の不足と教育スタッフの不足を指摘している。
8. 施設使用マニュアルの不備：指針のみで個別の作業についての具体的なマニュアルを記述した形の文書として持たない所から、作成しているものの改定期間が長い所まであり、十分に整備されているとは言いにくい。作業者が昏倒した場合や、ストレスによる過呼吸等の健康障害が発生した際の危機対応のマニュアルを作成しており、救護ルートが確保されているところは極めて少なかった。一方で火災対応はほとんどの施設が行っていた。

D. 考察

1) 再生医療が先行する欧米では、その規制法も含め、テーラーメイド、リスク評価に基づく優先順位、管理機構と責任の明文化が必要と言っている。厳しい管理を敷くというより、全体像を備え、必要な要件を満たして、柔軟に効率性を持って設置運用することを目指している。CPCの設計とデザインの基本理念を明確にし、設置運用を適切に行える環境作りが本邦においても必

要である。CPC の施設とその中に設置する設備は、そこで実施する活動に合わせて設計、設置、管理、運用するべきである。汚れやほこりの蓄積や交差汚染を防止するために、効果的な清掃、消毒、管理を可能とし、最終製品への品質を阻害する様な影響が最小となるデザインと配置を目標とする。

2) 次に清浄度管理に関して考察する。病原体実験用の封じ込め施設は、最奥の実験室に最も危険なものがあり、そこから外部へ出さないように圧格差をつけて、すべて実験室内にとどまる様に設計する。しかし、同時に実験室内の人が安全に働ける環境が必要である。したがって、オペレーターの安全性はバイオセーフティキャビネットで保ち、環境への拡散防止を二次バリアとなる実験室のデザインで担保している。これに対してクリーンルームは、最奥のキャビネット内が最も清浄度が高く、この一次バリアによって、材料の安全性と清浄度を担保する必要がある。二次バリアとなる実験室は外部の環境からキャビネット内を守るためにあり、結果として、汚染と清浄の関係が封じ込めとは正反対となる。

では、単純にエアロックを介して内部を陽圧管理すればよいのだろうか。CPC 施設の方がはるかに複雑な構成を求めている。一般管理区域として監視、モニタリング、在庫管理の部屋が存在する。その他支援区域として物品搬入用の外廊下等があり、グレード D (ISO 8) の一次更衣を行うガウニング室がある。次にグレード C が想定される内部廊下あるいは支援区域を抜けて、二次更衣を行う二次ガウニング室を経て、グレード B (ISO 7) の直接支援区域 (direct support area) つまり細胞調製室に入る。

無菌操作を行うグレード A の重要区域 (critical area) は BSC キャビネットあるいはグローブボックスとなる。浮遊粒子の数でグレードが示されるが、それが入らない様にするには、常に外へ向かって気流が流れ出すか、きれいな空気を細胞調製室に流して、それ以外は絶対に入らない状況を作ればよい。したがって、図 2、図 3 はいずれも正解である。ただし、圧格差というのは高い方から低い方へ「押し」力でもある。設備への負荷もかかり、大きくしすぎると大規模メンテナンスの期間が短くなり、気付かないうちに漏れや乱流が発生し、汚染リスクも上がるので、設備のモニタリングが一層肝要となる。同時に力を入れてドアを開くと、その勢いによる乱流が発生し、入退室時に更衣室あるいは脱衣室の空気が逆流する可能性がある。単純な圧格差により清浄度が保たれているのではなく、一定の方向へ空気が流れることで保たれているので、人の動作や物の移動が大きく影響する。これについては、封じ込め実験室ではあるが、最近測定したデータが論文化されている (A. M. Bennet et al. Applied Biosafety 2005)。

3) 清浄度にかかわる要件として、動線管理がある。訪問調査した施設には、大きく分けて 4 つのパターンの CPC があった。①: 一般廊下から中へ入る単室のもの、②: 2 つが共通のエントランスから左右に振り分けて存在するもの、3 つ以上の細胞調製室を持ち、③: 支援廊下を共有して横一列に並ぶもの、④: 最後に共有二次更衣室等を持つ大きな施設である。どの構造にも一長一短があり、施設で取り扱う細胞がどこからきて、加工・調製後にどこへ持ってゆ

くのか、何人が作業を行うのか、いくつのプロジェクトが並行して進められているのか、吸排気のダクトがどのように整備されているのか、監視システムは何でどのように運用しているのか等、多くの施設に特異的な「環境」によって最適なものが決まると考える。したがって、ここでは、①～④までの構造として、それぞれで適切と考える人と物の動線を書いた例示を図4～図7に示すことで、今後のデザインの参照として提供したい。

4) 資材の選択と適切な処置について簡単に言及する。使用する消毒剤はアルコールだけではなく、腐食性を持つものもある。CPC に使用しているナットのステンレス含有量や、天井部分のパネルの塗装等の実施方法によっては、当該部分の腐食を進め、短期間で改修を必要とすることにもなる。HEPA フィルターに対する影響も考慮することが必要で、定期的な交換やチェックではなく、モニターを必要とする。時間と手間がかかっても、リスク評価の結果必要であると判断されない限りは、通常のアアルコールでの清拭の方が経費も少なく済む可能性もある。そういった消毒や滅菌を必要とするような封じ込め作業も行う計画がある際には、設置時に材質まで考慮して導入することで、後日のメンテナンスが容易となる。特に多くで見られたのは、清拭消毒において、滑らかな表面はアルコールの作用上も、拭き残しや液だれを起こして汚染を広げないためにも重要であるが、一部ナットを切っておらず、スクリューが露出したり、無理からぬ事情ではあるが、メンテナンス用扉が存在したり、多くの機器のコードが床に落ちているところもあった。管理

を行う人材の養成は、研究の技術を向上させる人材育成同様に重要である。今回はほとんどの施設が単一の会社により設計、建設されていたにも関わらず、細部においては大きな差が見られた。メンテナンスについても一定期間で無条件に行われており、運用側の知識や、監視システムで管理している意味の理解が求められる。

5) モニター項目については、安全を測定するもの、清浄度を監視するもの、施設の使命の達成状況を図るもの等により異なる。CPC として当然監視をしているべきものとして、施設が期待通りに動作していることを示すのが、パーティクルカウント、流入出の気流の速度と量、圧管理状況、HEPA フィルターの漏出の有無、そして設備の整備状況（劣化速度や状況）などがある。これらは、封じ込め実験室でも同様であるが、CPC 施設を設置した場所の空気や、風、湿度、気温といった環境条件や、使用頻度と使用方法で異なるため、基礎データを計測して、比較してモニターできる準備が必要と考える。

6) 細胞調製施設内の作業監視の方法も様々な方法が採用できる。キャビネットを用いる開放型の室か、グローブボックスの様に閉鎖系であるかによっても異なるし、実験者と管理者が同時に入室して、一方は作業にかかわらず、支援と管理記録に従事する場合と、同じ管理者がモニター越しに工程管理を行う場合などで、カメラを必要とするか、最悪に備えた一定の大きさの窓でよいのか、音声連絡のスピーカーも必要かなど異なる。いずれも経費が掛かり、中で実施される作業から、業務従事者の安