

- ② 導入遺伝子の性質
- ③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- ④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順（遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）
- ⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性
- ⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法
遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。）の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。

なお、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（平成15年法律第97号）に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。

上記の記述にかかわらず、最新の知見に基づき、細胞調製に使用された遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終調製物の一部を構成しない、と判断された場合は、その判断の根拠と、品質及び安全性に影響しないことを予め明らかにすることによい。

第7 調製方法

原料となる細胞・組織の受け入れから細胞の単離を経て最終調製物に至る調製方法として、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を文書化しておくこと。

1 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・組織から調製初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分離、単離及びそれらの洗浄等の方法を文書化しておくこと。細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

2 最終調製物の構成要素となる細胞の作製

ヒト細胞・組織の採取から細胞の単離を経て、最終調製物の構成要素となる細胞を取得するまでの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を文書化し、可能な範囲でその妥当性を文書中で明らかにしておくこと。

3 細胞のバンク化

細胞の調製のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を文書化し、自己由来細胞であることを踏まえ、可能な範囲でその妥当性を文書中で明らかにしておくこと。

4 調製方法の恒常性

細胞の調製にあたっては、調製工程を通じて、個別に調製した最終調製物の細胞数、生細胞率並びに最終調製物の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が最終調製物（ロット）間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いて予め評価することを考慮すること。

<具体例>

一般的には健常人ボランティアから得られた細胞等を試験的検体として用いられることが想定される。そのような場合には、患者への適用後に得られた情報を踏まえて、試験的検体で得られた条件を適宜変更することを考慮すべき場合も考えられる。

また、中間調製物で評価することが、原料としての細胞・組織の適格性や中間調製物までの調製過程の妥当性をよく反映し、また、最終調製に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。また、調製工程中の凍結保存期間や調製に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

<具体例>

また、第4章第3に例示したように、ロットを構成しないものや、開発初期段階にあるものについては、調製物等の試験検査の結果によって投与の可否が判断されることが現実的と考えられるが、最終調製物の試験検査の結果が患者への適用後に得られる場合も少なくない。そのような場合にあっては、最終産物での適切な検査に加えて、調製の各段階にある中間調製物において無菌試験やマイコプラズマ試験等を実施することで、無菌性担保を補完することも考慮すべきである。

第8 最終調製物等の試験検査

最終調製物の品質管理全体の方策としては、最終調製物の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、調製工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間調製物の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。最終調製物の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、調製方法、臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、調製工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間調製物の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されとの観点から、開発段階や対象患者数に応じた合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を予め明らかにしておくこと。

<補足>

最終調製物について、以下に示す患者自己免疫細胞療法に一般的と考えられる品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を予め設定すること。ロットを構成しない場合は個別に、ロットを構成する場合には、通常、個別ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

1 細胞数並びに生細胞率

得られた細胞数と生細胞率は、最終調製物又は必要に応じて適切な調製工程の調製品で測定すること。

<具体例>

一般的に最終調製物における生細胞率は少なくとも70%以上であることが求められる。

2 エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終調製物の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて妥当な基準等を設定すること。

3 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

可能な範囲で最終調製物について、患者に適用する前に無菌性(一般細菌及び真菌否定)を試験により示すこと。

<補足>

一般的に、原料となる末梢血からマイコプラズマが分離、検出される可能性は小さいと考えられるが、開発段階に応じて適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。ただし、適切に管理された作業環境と作業員への十分な教育訓練の実施、及び使用される培地や試薬等で適切にその存在が否定されていることが前提である。

評価可能な加工件数が得られる場合には、混入の可能性が小さいことを抜取検査等によって示しておくなどの方法も考えられる。

本ガイドラインでは、マイコプラズマ否定試験については、最終調製物で検証を行う場合は核酸増幅法を推奨する。核酸増幅法は、検証された手法を採用し、技術的に可能であれば生菌か死菌かの判別にも留意すること。

<補足>

ロットを構成しない場合においては、適用ごとに試験が実施され、適用の可否は直近のデータを参考にすることになる。また、最終調製物の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られないことが想定される。そのような場合には、中間調製物で無菌性を試験により示し、最終調製物に至る工程の無菌性を厳密に管理するほか、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法を予め設定する必要がある。この場合でも最終調製物の無菌試験等は必ず行うこと。

ロットを構成する調製物で、最終形態の密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

4 調製プロセス由来不純物試験

原材料に存在するか又は調製過程で非細胞成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等(例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等)については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を予め規定しておくこと。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について予め明らかにしておくこと。

<補足>

開発初期段階でリスク対象が限定的である場合においては、本章第6の1(4)に例示したように、少なくとも予め最終調製物での残存量を推定し、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を確認しておく必要はあると考えられる。その場合でも、想定されるリスク等について患者へ十分に説明し、インフォームドコンセントを得ておく必要がある。

5 細胞の純度試験

目的細胞以外の混入細胞の有無等の細胞の純度について試験項目、試験方法、判定基準を必要に応じて規定すること。

6 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、最終調製物中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定

すること。

7 ウイルス等の試験

HBV、HCV、HIV、HTLV-1 につき、第3章に示す治療に先立って実施する感染症検査の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、最終調製物の投与が患者の不利益にならないことを確認することも十分留意すること。セル・バンクや中間調製物においてウイルス否定試験が実施されている場合はこの限りではない。また、調製工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終調製物で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかもしれないが、可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

<補足>

その他、培養中に増殖することが確認されているウイルス種について、臨床上で問題となる可能性が否定できていない場合は、十分留意した上で、第2章第3の1(2)に従い対応することが望ましい。最終調製物に検出される可能性があるウイルスを網羅することは、現時点では現実的ではないが、検査を実施しない場合においては、リスク等についての説明と同意が必要である。

8 調製細胞の特性解析

最終調製物の構成要素となる細胞については、例えば、目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、生細胞率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。

<具体例>

例えば、患者自己免疫細胞においては、最終調製物の特性に応じて、表現型を規定すること。患者自己免疫細胞の代表的な表現型としては、例えば樹状細胞はCD14・CD80・CD86・HLA-DR・CD11c、T細胞はCD3・CD4・CD8・V γ 9、NK細胞はCD16・CD56、NKT細胞はCD3・V α 24V β 11・CD161等が挙げられる。また、患者の体調不良や想定外の細胞増殖不良等によって、予め設定された培養期間を超える場合が想定され、その妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを、健常人ボランティアから得られた細胞等を試験的検体として用い、適切な細胞特性指標等を用いて予め確認しておくことが望ましい。

9 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべきである。

10 細胞・組織由来の生理活性物質に関する考慮

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該最終調製物の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。

11 その他の試験等

上記1～10以外の項目についての試験等が必要な場合、試験方法及び規格を設定し、実施すること。また、試験検査の一部あるいはすべてを外部委託する場合においては、業者等と委託範囲や方法及び手順等について予め取り決めておくこと。

第9 最終調製物の形態、包装

最終調製物の形態、包装は、最終調製物の品質を確保、維持できるものでなければならない。

第10 最終調製物の保存及び運搬

最終調製物又は中間調製物を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、運搬手段（温度管理等を含む。）を予め検討して定めること。また、複数の医療機関において共同で実施する場合の原料及び最終調製物の搬送に関する要件は、第4章 第15を参照すること。

第11 最終調製物の安定性

最終調製物又は重要な中間調製物について、治療までの期間や使用形態を十分考慮して、細胞の生存・力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を予め設定すること。また、必要に応じて標準的な調製期間を超える場合や標準的な保管期間を超える長期保管についても健常人ボランティアから得られた細胞等を試験的検体として用いて検討し、安定性の限界を予め確認することが望ましい。最終調製物について、一定期間保管する場合には、保管条件、保管期間及びその設定の妥当性について予め確認すること。特に凍結保管、解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による調製細胞の安定性や規格への影響がないかを確認するために、必要に応じて試験項目及び基準を設定すること。

第12 最終調製物の識別

1 試験検査完了までの識別

第4章 第8に掲げる試験検査が完了し、最終調製物の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り、最終調製物を患者の治療に供してはならない。但し、試験検査の結果が患者の治療までに得られない場合には、中間調製物で無菌性を試験により示し、最終調製物に至る工程の無菌性を厳密に管理するほか、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法を予め設定する必要がある。なお、試験検査が完了するまでの間、最終調製物を保管する場合にあっては、表示や保管区域の隔離等による識別により、調製前の細胞・組織等と、患者へ供することが可能な最終調製物等を区別し、当該最終調製物が不適切に供されたり、操作が加えられたりしないような方策を考慮すること。

<具体例>

例えば、患者の識別に加え、試験検査中であることをラベルや保管場所を区別することで識別することが考えられる。また、開発初期段階にあっては同時期に複数の細胞を取り扱うことがなく、取り違いや混同の恐れがない場合等も想定される。そのような場合は上記を踏まえて必要最低限の対応を検討することも可能と考えられる。

2 治療実施医療機関への受渡しに伴う識別方法

調製実施医療機関内における細胞調製施設から責任医師への最終調製物の受渡し、及び調製実施医療機関から治療実施医療機関への最終調製物の受渡しにあたっては、取り違い防止及びトレーサビリティ確保の観点から、必要事項や受渡し時の識別方法について予め手順を定め、両方の医療機関で共有しておくこと。

第13 最終調製物の保管

患者自己免疫細胞を投与された患者に関して、将来新たに感染症が生じた場合等に、その原

因が当該患者自己免疫細胞に起因するかどうかを明らかにするために、原則最終調製物を採取、もしくは、その直近の調製細胞の一部を最終投与日から5年以上保管するとともに、可能な限り、投与前の血清等の試料を同じ期間保管しておくこと。

第14 調製プロセスに関する記録

- 1 調製プロセスにおいて行われた各操作、試験検査の記録並びに受渡しに関する記録を作成すること。
- 2 患者から採取された細胞・組織等に関する同意説明文書、同意文書、採取年月日、感染症検査結果、採取作業記録等の記録、前項の調製記録、試験検査記録、受渡し記録が確認できるようにしておくこと。
- 3 使用材料及び機器設備については、可能な限りトレーサビリティが確保される方策をとること。特に特定生物由来製品を使用する場合は必ずトレーサビリティを確保しておくこと。
- 4 上記1から3に掲げる記録については、原則として投与日より少なくとも10年以上保管すること。なお、治療記録については、投与日から10年以上保管すること。

第15 細胞・組織等の搬送について

複数の医療機関において共同で実施する場合等、採取した細胞・組織や投与する最終調製物の搬送を伴う場合には、以下に留意して適切な搬送方法とその手順を定めること。

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と最終調製物の搬送があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬送時間の記録、管理などが重要である。
- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておくことが必要である。
- ③ 搬送する細胞・組織及び最終調製物等の感染症に係る特性に応じて、公衆衛生への影響を鑑みて輸送方法等を考慮すること。

<具体例>

国立感染症研究所の定める「感染性物質の輸送規則に関するガイダンス」を参考にして、カテゴリ-Bに準じた輸送方法と手段（梱包方法や手続き）を採用することも考えられる。

- ④ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。

第16 廃棄物処理について

所在地の都道府県条例に従い、適正に廃棄物を処理すること。特に感染性廃棄物については、「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」を、液体廃棄物については「水質汚濁法」等に従い、廃棄物管理規定を策定し、適切に管理すること。

第17 最新技術の反映

調製プロセスや試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

第5章 細胞調製施設構造設備要件

患者自己免疫細胞を取り扱う細胞調製施設のうち、清浄区域（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）は、重要区域とそれに隣接す

る直接支援区域を有し、この細胞調製施設において無菌的に調製される患者自己免疫細胞の種類、及び調製工程に応じ、適切な温度、湿度及び清浄を維持できる構造及び設備を備えていること。

第1 空調設備

細胞調製施設は次に定める適切な空調設備を有すること。

- 1 換気は表1に示される基準を満たすよう、HEPAフィルターで濾過された空気供給を行うこと。また、必要に応じてプレフィルター及び中性能フィルターを設置すること。
- 2 一般的に各区域の清浄度レベルは、環境空気の単位体積当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数によって表される。また、粒径 $5.0\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数は定期的に測定し、傾向分析を行うことにより、環境条件の劣化を早期に発見するための有効な管理項目となる。
- 3 清浄区域はそこで取り扱われる患者自己免疫細胞及び組織等、及び資材の特性並びに微生物管理の観点から必要な温度及び湿度を管理できるようにすること。
- 4 温度及び相対湿度は、調製従事者の快適性及び微生物汚染の潜在的危険性に直接的な影響を及ぼすため、そのレベルを適切に設定し、維持、管理及びモニタリングすることを考慮すること。

<具体例>

微生物環境の制御を目的とする場合は、安定時で室温 20°C – 24°C 程度、相対湿度は少なくとも70%以下で、可能であれば60%以下に保つことが推奨される。

- 5 清浄度の異なる区域間においては、空気清浄度を維持するために、クリーンルームの大きさや機器、調製従事者の存在、封じ込めの必要性などを考慮して適切な気流と圧力差を設定すること。

<具体例>

空気清浄度の維持と封じ込めを意図した場合の圧力差は、通常 10Pa – 15Pa 程度の圧力差が設定される。

- 6 調製施設内で取り扱われる感染性の患者自己免疫細胞及び組織等の種類を考慮し、必要に応じて重要区域に設定されるバイオハザード対策用キャビネット等の1次バリアによる患者間の交差汚染及び作業員への感染防止に加え、外部環境への影響を鑑みて、クリーンルームに及ぶ2次バリアについても外部に空気が漏れいしないような適切な封じ込め対策を考慮すること。

<具体例>

バイオセーフティーレベル3以上に分類される病原性微生物に感染した、あるいはその可能性のある細胞及び組織等を使用する場合や、ウイルスベクターを用いた細胞調製を行う場合には、他のレベルとは独立させた空調機システムを備え、外部への排気口にもHEPAフィルターを備えることなどが考えられる。また、廃棄物（廃水を含む）は、廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアルに従い処理すること。

- 7 設定された室間差圧は、清浄度レベルの維持管理のために高い頻度で定期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、その原因を調査し、必要な措置および対策を講じることが必要である。異常時に備えて警報システムを備えることが望ましい。

<具体例>

定期モニタリングに加えて、少なくとも入室前と退室後の安定状態でモニターを行っておくことが必要である。

- 8 空気清浄度に応じた適正な換気回数の設定を考慮しなければならない。

<具体例>

グレードBに相当する直接支援区域では1時間当たり30回以上、グレードCのその他支援区域では1時間あたり20回以上の換気回数の設定が一般的な許容レベルである。また、調製室内のレイアウト等によって可能であれば下方気流を設定することが望ましい。ただし、適切な換気回数及び気流制御は、クリーンルームの大きさや機器、調製従事者の存在等に依存する為、妥当な換気回数を検討・設定すること。

- 9 所定の換気回数が維持されていることを定期的を確認することを考慮すること。

<具体例>

安定状態下における確認を1回/年の頻度で実施したり、日常点検で得られるHEPAフィルターの圧力損失値や室間差圧のデータ、あるいは清浄度のモニタリングデータを参考にしたりして、妥当な確認頻度を決定すること等が考えられる。

【表1 空気清浄度レベル】

名称		空気の清浄度レベル 注1)	最大許容微粒子数(個/m ³)			
			非作業時		作業時	
			≥0.5 μm	≥5.0 μm	≥0.5 μm	≥5.0 μm
無菌操作区域	重要区域	グレードA (ISO5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	グレードB (ISO7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレードC (ISO8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレードD	3,520,000	29,000	作業形態による注2)	作業形態による注2)

(注1) 括弧内のISOクラスは、作業時の浮遊微粒子数に対応したものである。

(注2) 最大許容浮遊微粒子数を規定しないケースもある。

第2 重要区域（グレードA）

患者自己免疫細胞の調製においては滅菌工程の設定が困難であり、容器に入れられた最終調製物はそれ以上処理されず、また汚染に対して無防備な状態にあるといえる。患者自己免疫細胞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たなければならない。また、環境における空気中の浮遊微粒子はそれらが患者自己免疫細胞に入り、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。従って、重要区域の浮遊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。

- 1 重要区域では、無菌環境を維持し、他の培養系（細胞が接し得る環境）を含む外部環境への汚染拡散や調製従事者及び公衆衛生への影響を最小限にとどめるよう設計された環境下において、患者自己免疫細胞の無菌操作（例えば、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）を行う。

<具体例>

患者自己免疫細胞療法においては、通常、バイオハザード対策用キャビネットやアイソレータ等の封じ込め装置が使用される。物理的封じ込めを意図して設計されていないクリーンベンチ等を使用することは、交差汚染防止の観点から好ましくない。

- 2 重要区域における浮遊微粒子測定と環境微生物測定は、適切な方法を定め、定期的を実施し、表2の環境モニタリング基準を満たすことを確認すること。この区域において微生物による汚染は認められるべきではなく、汚染が見られた場合は、徹底的にその原因を調査し、必要な措置および対策を講じなければならない。

- 3 重要区域の定期点検項目は、フィルターの完全性試験、流入風速、吹出風速、フィルター圧力損失等を管理項目として、適切な頻度の設定を考慮すること。
 <具体例> バイオハザード対策用キャビネットを利用する場合には、最低年1回実施するほか、感染症法に基づく定期点検についても1回/年の頻度で行うこと。点検項目が重複する場合は同時期に実施することでも良い。
- 4 重要区域に設置する必要のない設備は重要区域から離すこと。
 <具体例> バイオハザード対策用キャビネットの中に常時設置している器具等があることは避けるべきである。
- 5 重要区域への調製従事者の介入は、最小限とすること。

【表2 環境モニタリング基準】

	重要区域	直接支援区域	(単位)
清浄度レベル	グレードA	グレードB	
浮遊微粒子 [粒径0.5マイクロメートル以上]	3520	352,000	(個/m ³)
浮遊菌	<1	≦10	(cfu/m ³)
落下菌	<1	≦5	(cfu/plate)
付着菌(表面)	<1	≦5	(cfu/24~30cm ²)
付着菌(手指)	—	≦5	(cfu/5指)

第3 直接支援区域（グレードB）

- 1 直接支援区域における清浄度レベルの分類は、実施される作業の性質に応じてなされるべきである。重要区域に直接隣接するこの区域は、作業時において表1に示すグレードBの基準を満たさねばならない。
- 2 第4章に従い、目的に応じて適切に環境モニタリングの実施頻度を設定し、表2の環境モニタリング基準を満たすことを確認すること。
- 3 直接支援区域を移動する場合の培養容器は、第4章 第1の2（2）に示す、気密または密封容器を用いることが望ましい。
 <具体例> 直接支援区域に設置しているインキュベーター等で同時期に複数の患者の調製物が存在する場合は、インキュベーター内において容器に生じた結露を介して汚染拡大のリスク回避や、交差汚染防止のために気密または密封容器を用いなければならない。
- 4 細胞調製施設内への入室は、予め定められた手順に従い管理すること。
- 5 直接支援区域とその隣接する区域の間にはエアロック室を設ける等、室間差圧及び気流の逆転が起きないように十分な差圧を設けること。
 <具体例>
 差圧の目安として、第1の5に示すように、各室の扉を閉めた状態で10~15Paまたはそれ以上の差圧を維持することが望ましい。
- 6 上記、エアロック室は、インターロックシステムを考慮すること。
 <具体例>
 インターロックでない場合には、エアロック室の両側の扉が同時に開かないことを確実にする為の対応を実施すること。
- 7 直接支援区域とその隣接する区域の間には、滅菌済み資材、滅菌が困難な資材等の受渡し、及び必要な場合においては、除染作業等のためのパスルームやパスボックスを設けること。

第4 H E P Aフィルター

- 1 重要区域に空気を供給するH E P Aフィルター及び排気するH E P Aフィルターは、据付時のフィルターの完全性試験によるリーク試験後、最低でも1年に1回の頻度で試験されなければならない。
- 2 直接支援区域に空気を供給するH E P Aフィルターは、据付時のリーク試験後、定期的にフィルターの圧力損失（フィルターの上流側と下流側の差圧）、室間差圧、及び浮遊微粒子測定等により監視されなければならない。

<補足>

フィルターの圧力損失及び室間差圧の監視頻度に関しては、本章第7の環境モニタリングの目的と頻度を踏まえて決定されるべきである。例えば、ロットを形成しない場合や、開発の初期段階で、ベリフィケーションの結果が優先されるような場合においては、一般的に環境モニタリング頻度は必ずしも高く設定されないことが想定される。そのような場合では、施設の劣化等を検知するために重要な監視指標となるため、本章第1の7に示すように、少なくとも入室前と退室後の安定状態で監視されるべきである。

浮遊微粒子測定は本章第7に従い実施される。

- 3 重要区域のリーク試験の方法と頻度については、H E P Aフィルターの設置環境や使用目的に応じて、適切に定めなければならない。
- 4 H E P Aフィルターの完全性試験でエアロゾルを使用する場合には、P A O（ポリアルファオレフィン）を使用することが望ましい。その他のエアロゾルを使用する場合は、微生物の発育を助長しないことを確認した上で使用すること。
- 5 H E P Aフィルターの完全性に影響を及ぼしかねない事象若しくは状況が生じた場合、又は空気の品質が劣化していると判断された場合においては、H E P Aフィルターのリーク試験の実施を考慮すること。

<具体例>急な圧力損失の変化が生じた場合などにはリーク試験を実施すべきである。

第5 その他構造設備について

- 1 細胞調製施設は、患者自己免疫細胞を調製するのに適切な設備及び器具を備えていること。
- 2 患者自己免疫細胞の調製作業を行うのに支障のないサイズ・構造・配置であること。
- 3 設備レイアウトは、調製従事者の快適性と動作に配慮し、円滑かつ適切な患者自己免疫細胞の調製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、日常の清掃及び定期的な保守が容易なものであって、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。
- 4 清浄化及び維持管理が容易なものとし、設計意図に見合ったものであることを維持できるように定期的に点検を行うこと。特に部屋の密閉性を維持するために重要なシール部やドアパッキン類に注意すること。また、結露を防止するための断熱材についても有効に機能するように注意すること。
- 5 天井は確実にシールされていること。
- 6 浮遊微粒子あるいは微生物がたまったり気流を妨げたりする可能性のある凹凸構造、窓、扉周り等の横棧の設置は可能な限り避けること。やむを得ない場合は容易に清掃できる構造とすること。特に無菌操作区域にはスライディングドアは好ましくない。

<具体例>

天井から給気され、床付近から排気される、ダウンフローの気流設計が望ましいが、直接支