

治療用自己免疫細胞の加工に 係わる構造設備基準

第1版

治療用自己免疫細胞の加工に係わる構造設備基準

- 第 1 当該加工施設は、治療用ヒト細胞・組織を加工するのに適切な設備及び器具を備えていること。
- 第 2 治療用ヒト細胞・組織加工施設のうち管理区域(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)には、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・エリアを有し、この管理区域において無菌的に加工される治療用ヒト細胞・組織の種類、及び加工工程に応じ、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。また、円滑かつ適切な治療用ヒト細胞・組織の加工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。
- 第 3 治療用ヒト細胞・組織加工施設は次に定めるところに適合するものであること。
- 1 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、治療用ヒト細胞・組織の加工作業に必要なして十分な照度を得られるように留意すること。
 - (2) 換気は表 1 に示される基準を満たすよう、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、治療用ヒト細胞・組織の加工エリアにおいては、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による空気供給を行うこと。
 - (3) 治療用ヒト細胞・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・クリーン・エリアは、室内の粒子数のデータにより区分され、管理されなければならない。

【表 1：空気清浄度分類^a】

クラス呼称	0.5 μ m 粒子数/CF	微生物限界値 cfu/ m ³
クラス 100	100	< 1 ^b
クラス 1,000	1,000	7
クラス 10,000	10,000	10
クラス 100,000	100,000	100

- 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. 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。

2 作業区域が明確に区別されていること。

- (1) 治療用ヒト細胞・組織の分離及び加工作業がアイソレーター等の完全に密閉式のシステムである場合には、上記クラス10万の環境で行うことができる。
- (2) 治療用ヒト細胞・組織の分離及び加工作業において、一部に開放式のシステムがある場合には、上記クラス1万(サポートクリーン・エリア)の環境内に設置した安全キャビネット又はバイオクリーンベンチ内のクリティカル・エリアで作業を行うこと。
- (3) 上記(2)のクラス1万の治療用ヒト細胞・組織の加工作業場所と周囲の環境とは、エアロック室等を用いて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。
- (4) 上記、エアロック室は、原則インターロックシステムであること。インターロックでない場合には、同時に複数の扉が開かないシステムを備えること。
- (5) エアロックは、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、エアロックを設置する適切な位置といえる。
- (6) 上記(1)(2)の治療用ヒト細胞・組織の作業工程中に、無菌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又はバイオクリーンベンチ内(クラス100)で行うものとする。
- (7) クリーン度の異なるエリア間においては、空気品質を維持するために、適切な気流と圧力差を設定すること。
- (8) クリーンルーム間の差圧は、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、その原因の調査が必要である。
- (9) 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。
- (10) 必要に応じて、設備モニタリングシステムを設置し、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。
- (11) 各清浄度に適切な更衣室を設置すること。

3 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設計された環境下において、治療用ヒト細胞・組織の無菌操作(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。
- (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治療用

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。治療用ヒト細胞・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治療用ヒト細胞・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) クリティカル・エリアにおける空気清浄度測定は、適切な方法を定め、定期的実施されるべきである。このエリア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なければならない。

4 サポートクリーン・エリア

- (1) サポートクリーン・エリアは、非無菌原料、調製済み製品、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、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。クリティカル・エリアに直接隣接するこのエリアは、動的条件において少なくともクラス1万の基準を満たさなければならない。環境微生物は、浮遊菌 10cfu/m³以下、表面付着菌は 5cfu/25cm²以下の基準を満たさなければならない。

5 空気濾過(メンブレン(圧縮ガス)フィルター)

圧縮ガスは、適切な純度を有し、その微生物および微粒子の品質についても、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。

6 高性能(HEPA)フィルター

- (1) クリティカル・エリアに空気を供給するHEPAフィルターは、据付時のリーク試験後、定期的に試験されるべきである。
- (2) サポートクリーン・エリアに空気を供給するHEPA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・室間差圧・清浄度試験等により監視されなければならない。
- (3) リーク試験の方法と頻度については、HEPAフィルターの設置環境や使用目的に応じて、適切に定めること。
- (4) チャレンジ試験でエアロゾルを使用する場合には、PAOを使用することが望ましい。

7 治療用ヒト細胞・組織の加工作業を行うのに支障のないサイズ・構造・配置

であること。

- 8 交差汚染の排除に配慮した構造とすること
 - 9 設備レイアウトは、作業者の快適性と動作に配慮したものとする。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、管理区域内への立ち入り制限を行うための設備を設けることが望ましい。
 - 10 管理区域の清浄度に影響を及ぼすような設備は設置しない。
 - 11 必要であれば、防虫対策の設備を有すること。
 - 12 管理区域内に原則、給水及び排水設備を設置しないこと。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、かつ加工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。
 - 13 廃水を含む廃棄物の処理設備(オートクレーブ等)を設置し、廃棄物は適切に処理すること。
 - 14 設備の滅菌や消毒などにより、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。
 - 15 治療用ヒト細胞・組織の加工を行う施設の作業室は、加工する治療用ヒト細胞・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。
 - 16 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す試薬又は交叉汚染することにより他の試薬に重大な影響を及ぼすおそれのある試薬をその他の試薬と同時に加工する場合には、それぞれの治療用ヒト細胞・組織の加工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。
 - 17 管理区域内にある作業台は耐腐食性ステンレス製のものであること。
 - 18 屋外に直接面する出入口や窓は設置しないこと。
 - 19 取り違え防止のための設備(バーコード管理システム、遺伝子検査システム等)の設置が望ましい。
- 第4 原材料、資材、最終製品を区分して、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。
- 第5 管理区域内で使用する水は、原則滅菌蒸留水以上の品質のものを使用すること。

- 第6 原料、培養工程中及び最終製品の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。無菌試験を行う試験室の環境は、細胞を調製する環境に匹敵するレベルとすべきである。また、指標菌の使用やケミカルハザードに留意し、必要に応じて別区域に検査室を設置すること。
- 第7 本基準は、科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、定期又は必要に応じて見直すこととする。

【参考規格】

21 CFR Part 1271: Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products (2005.04)

Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - cGMP (2004.09)

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（平成14年、京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター）