再生医療分野

（ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン［改訂］）

開発ガイドライン 2009

平成２２年２月

経済産業省

目次

１．総則
1.1　目的
1.2　適用範囲

２．設計の指針
2.1　コンタミネーションの防止
2.2　無菌保証
2.3　外部への汚染防止
2.4　培養系取り違い防止（患者の細胞の取り違え防止）
2.5　操作間違い防止
2.6　培養工程管理
2.7　操作ログ管理
2.8　異常の報知と集中管理への配慮
2.9　フェールセイフ
2.10　安全装置の作動、警報、その確認手段
2.11　装置に対するバリデーション
2.12　材質の選定
2.13　装置のメンテナンス

３．要求事項
3.1　製造条件
3.2　滅菌
3.3　材質、材料、構造
3.4　細胞・培養液の接する容器、回路
3.5　電源
3.6　包装
3.7　誤操作防止
3.8　密閉性、耐圧性
3.9　汚染、清浄度
3.10　シーケンス動作
3.11　設計変更
3.12　具備すべきマニュアル、ドキュメント

４．培養加工装置の設置
4.1　完全密閉式培養加工装置の設置
4.2　開放操作のある場合の培養加工装置の設置

５．参考規格

5.1　設計・検査基準

5.2　製造基準

5.3　輸出対応基準

６．用語解説

6.1 培養加工　(Culture)

6.2 培養工程　(Culture process)

6.3 培養系　(Culture space)

6.4 培養容器　(Culture vessel)

6.5 除染パスボックス　(pass box with decontamination)

6.6 密閉性　(sealing)

6.7 培養加工装置　(Culture system)

6.8 容器密閉型培養加工装置　(Sealed-vessel culture system)

6.9 筐体密閉型培養加工装置　(Sealed-chamber culture system)

6.10 クリーンルーム型 CPC　(Clean-room-type cell processing center)

6.11 アイソレーター型 CPC　(Isolator- type cell processing center (chamber))

１．　総則

1.1 目的

本ガイドラインは、細胞・組織培養加工装置の製造業者に、ヒト細胞・組織の培養を支援する装置の設計に関する基本的かつ標準的な考え方を示すことにより、培養装置の品質を確保することを目的とする。さらに、使用者の培養工程管理ならびに目的物であるヒト培養細胞・組織の品質管理の一助となることを望むものである。

本ガイドラインで、「培養加工装置」とは、細胞･組織を培養し、必要に応じてその中で加工する装置と定義付ける。

本ガイドラインの要件は、細胞・組織の種類によらず適用できるものであり、また、原則としてヒト細胞・組織の培養を含む加工を対象として記述したものであるが、他の培養を支援する加工装置にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。特に、２章「設計の指針」については、製品としてのヒト培養細胞・組織の安全性を確保するための根幹をなす要件を取り上げている。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、ヒト細胞･組織を培養し必要に応じて加工する装置の設計に対して適用する。なお、本ガイドラインは、これらの培養加工装置を製造する基本的指針であり、医療機器の設計の指針ではない。

２．　設計の指針

培養加工装置の設計にあたっては、下記の項目に配慮することが肝要である。

2.1　コンタミネーションの防止

雑菌の侵入防止に留意すべきで、培養系は、密封構造(クローズドな培養系)が維持できるなどの配慮が望ましい。 異なるドナー由来の細胞同士のクロスコンタミネーションにも充分な配慮が必要で、細胞の接する部分は、ディスポーザブルが望ましい。　繰り返し使用するものは、洗浄によって、清浄度が保たれる構造とすべきである。　さらに、1 台の装置で複数のドナー由来の細胞を取り扱う場合には、細胞を含む培養系ごとに独立した密封構造を講ずるか、滅菌操作などを組み合わせて培養系ごとに経時的に独立した構造となること。　細胞の播種、あるいは三次元組織および担体を装置に組み込む際、コンタミネーションがしにくいように配慮すること。

2.2 無菌保証

培養系内は、無菌性を担保すること。　また、培養容器を開放する際、その環境は、表１に示す重要操作区域（グレードA）とすること。

例えば、培養系への物資の導入の際、その境界において、除染処理を施す必要がありパスボックスを設置すること。　ここで、物資とは、培養容器、培地入り容器などを指し、パスボックスとは、重要操作区域を実現する除染パスボックスやクリーンベンチなどを指す。　なお、除染機能を有しないパスボックスを使用する際は、本パスボックスの周辺環境を直接支援区域（グレードB）とすることが望ましい。

培養加工装置の設置環境については、項目「４．培養加工装置の設置」を参照のこと。

表１　清浄区域の分類*

第 15 改正 日本薬局方	ISO14644-1	最大許容粒子数（個/m^3） 粒径：0.5μｍ以上
重要操作区域 （グレード A）	クラス 5	クリーンベンチ、セーフティーキャビネット、クリーンブースなど 非作業時でクラス 3、520 の清浄度 作業時でクラス 3、520 の清浄度
直接支援区域 （グレード B）	クラス 7	非作業時でクラス 3、520 の清浄度 作業時でクラス 352、000 の清浄度
その他の支援区域 （グレード C）	クラス 8	非作業時でクラス 352、000 の清浄度 作業時でクラス 3520、000 の清浄度
その他の支援区域 （グレード D）		非作業時でクラス 3520、000 の清浄度

*平成１８年度厚生労働科学研究（医薬品・医療技術等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究」（最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針）ならびに ISO13408-1 を参照

2.3 外部への汚染防止

装置に使用する材料、部品、基材は、周囲を汚染しない配慮がされていることが望ましい。

ウイルス感染細胞を取り扱う可能性がある場合、作業者の安全確保、培養系間の相互汚染防止の観点から、「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」（平成 7 年 11 月 15 日付け薬発第 1062 号厚生省薬務局長通知（平成 14 年 3 月 29 日付け医薬発第 0329004 号により改正））を参考にして、バイオハザード・レベルを考慮し設計することが望ましい。

培養容器の破損・損傷などにより培養液等が装置に飛散した場合、洗浄等が容易に行なえる構造が望ましい。

2.4 培養系取り違い防止（患者の細胞の取り違え防止）

培養系取り違い防止を目指し、培養系を開放する際には、作業者への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

容器密閉型培養加工装置の場合は、培養容器の空間は培養系と一致するが、筐体密閉型培養加工装置の場合は、培養系は培養容器を包含した空間となる。

ここで、処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報（バーコード、電子タグなど）と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.5 操作間違い防止

操作間違い防止を目指し、操作を指示する際には、作業者への確認を行うための処置を施すこと

が望ましい。
ここで、「処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報（バーコードなど）と装置側　の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.6 培養工程管理

培養工程の把握・管理を目指し、細胞特性評価が無菌的にかつ非破壊的、非侵襲的に実施できる付帯設備を導入し、作業者の工程判断を支援することが望ましい。
例えば、細胞特性評価とは、観察装置による細胞数解析や細胞・組織形態解析、培地分析装置による培地組成解析などを指す。
細胞・組織の培養工程に関する情報を管理するシステムにより、細胞・組織のロット管理による品質保証が行えることが望ましい。
記録形式は、常に指図に対して逸脱がないことを確認できる記録で、品質管理システム（Quality Management System）に対応した形が望ましい。

2.7 操作ログ管理

培養工程実施時の指示項目や機械的操作項目は実施ごとに、リアルタイム制御項目は必要な時間ごとに、ログを内部に記録保存するか、外部に出力できること。
例えば、種々のログを内部に記録保存する際は、ログデータは、改ざん防止の処置がなされていること。外部へは、アナログ出力が可能で、デ―タロガーに接続できることが望ましい。　指示項目とは、作業者による操作指示を示し、温度設定、培地交換指示などが挙げられる。機械的操作項目とは、機械的に動作する操作を示し、培地交換時のポンプ作動、バルブ開閉などが挙げられる。また、リアルタイム制御項目とは、常時制御する環境物性を示し、調温湿時の温度や湿度が挙げられる。さらに、突発的停電に対するログ管理を配慮することが望ましい。

2.8 異常の報知と集中管理への配慮

装置は、音、光、電話回線、LAN などを通じて、警報を発する手段を備えることが望ましい。また、リアルタイムで培養状態を監視する手段を備えることが望ましい。
培養状態の監視とは、培養環境・操作等の作業にかかわることや細胞挙動などの細胞にかかわることを指す。

2.9 フェールセイフ

万一の異常動作が生じた時に、安全側に安定するように配慮されていること。
コンピューターを使用しているものは、ウォッチドッグ回路(暴走監視用タイマー)または相当の安全策を施すこと。　万一、異常動作が生じた場合、警報装置を備え早期に対応できるよう配慮することが望ましい。

2.10 安全装置の作動、警報、その確認手段

操作者への傷害や他設備への障害の伝播等を防止することを考慮する。危険可能性のある部位は、適切な表示で操作者への喚起を促すこと。培養工程異常や誤操作を検出する機構を有することが

望ましく、検出した場合は警報等を発信し、作業者または管理者に連絡を行なう機能を有すること。

2.11 装置に対するバリデーション

装置については、自己が保有するセンサー等の機能部品の評価ができること。また、この評価結果は、保存ができることが望ましい。

2.12 材質の選定

培養液や細胞、組織が接する部位の材料は、成分溶出の少ない、細胞に影響を与えない十分に実績がある材料を選定すること。また、滅菌方法に応じた材料の選定も必要で、滅菌後の変質や、細胞に影響を与えないものを選定すること。

2.13 装置のメンテナンス

培養装置は清浄度を必要グレードに維持できるよう、メンテナンスを行いやすい機構を備えることが望ましい。

3.要求事項

3.1 製造条件

培養装置の製造は、ISO9001 を参考にした製造管理を行うことが望ましい。

3.2 滅菌

試料及び培養液の接する可能性のある部位（培養系）は、滅菌により無菌性を担保すること。

3.3 材質、材料、構造

材料の材質、構造は、定期的な清掃及び万一の汚染時の清掃・消毒を考慮すること。液体、ガス等の流体に接続する配管及び配管構成物の内面は、当該流体に腐食されにくい材料を選定すること。

3.4 細胞・培養液の接する容器、回路

ディスポーザブルであることが望ましい。

プラスチック製品である場合、「プラスチック製医薬品容器」（日局参考情報）を参考することが望ましい。

3.5 電源

「電気用品の技術上の基準を定める省令」（通産省令第 85 号）の絶縁抵抗試験、絶縁耐力試験を満足し、操作者の感電防止に配慮すること。

3.6 包装

要求される場合、保管の期間中、包装は必要な清浄度または無菌性の維持を提供可能であること。

3.7 誤操作防止

間違えにくい表示を採用すること。

3.8 密閉性、耐圧性

無菌性を維持するために閉鎖された空間は密閉性を持つこと。密閉性は環境条件等から想定される圧力に対して充分な安全率を持って設計し、試験検査されること。

3.9 汚染、清浄度

試料及び培養液の接する可能性のある部位（培養系）は、無菌性が維持できる構造とすること。
例えば、筐体密閉型培養装置においては、培養系を無菌管理区域相当で設計すること。
培養系外の空間は、装置設置空間と同等の清浄度を保つことができるように設計すること。

3.10 シーケンス動作

動作操作手順を自動的に遂行するためのシーケンスプログラムは、適切に検証されるとともに、改訂等を管理すること。

3.11 設計変更

設計変更の管理、装置のバージョン管理を行うこと。

3.12 具備すべきマニュアル、ドキュメント

取扱・操作マニュアル、設置マニュアル、キャリブレーションマニュアル、メンテナンスマニュアル、交換部品リスト等

4.　培養加工装置の設置

培養加工装置の設置は、Cell processing center (CPC)の仕様を参考に、培養系の無菌を担保しつつ、平成１８年度厚生労働科学研究（医薬品・医療技術等レギュラトリーサイセンス総合研究事業「無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究」（最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針)、ISO13408（Aseptic processing of health care products：ヘルスケア一製品の無菌処理）における ISO13408-1 Part 1: General requirements（一般要求事項）および ISO13408-6 Part 6: Isolator systems（アイソレータシステム）を考慮し、下記に従って設置することが望ましい。

4.1　完全密閉式培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業中、培養系を開けることのない完全密閉式の培養加工装置、

もしくは培養系へ、または培養系からの物質移送の際必ず除染機能の付いたパスボックスを介する場合（図１の３例）は、完全密閉式培養加工装置と定義され、表１に示すグレードＣまたはＤのその他の支援環境区域相当に設置できる。 その他の支援区域とその外部である周囲の環境とは、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。 さらに、また各清浄度への入室には適切な更衣を行うこと。

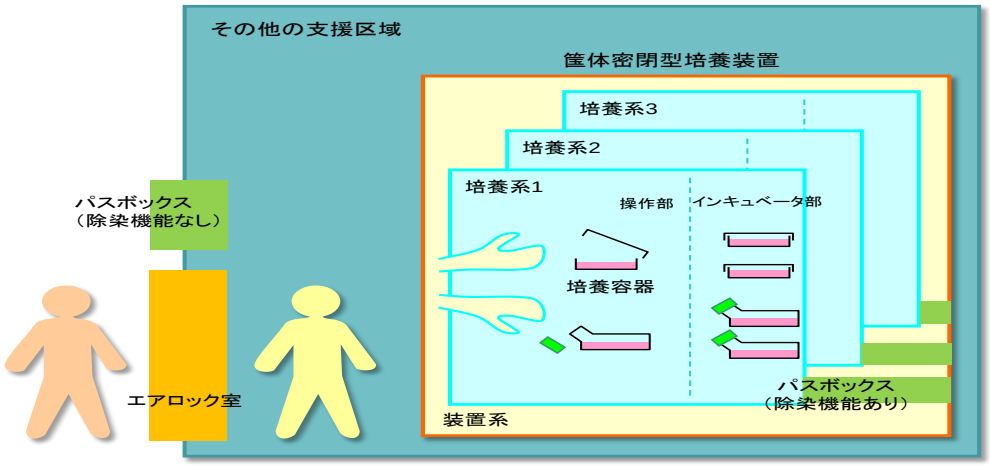
4.2　開放操作がある場合の培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業において、除染機能を有するパスボックスを附帯しない培養加工装置において培養系の開放操作がある場合（図２の４例）には、グレードＢの直接支援区域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重要操作区域（グレードA）で培養系の開放作業を行うこと。

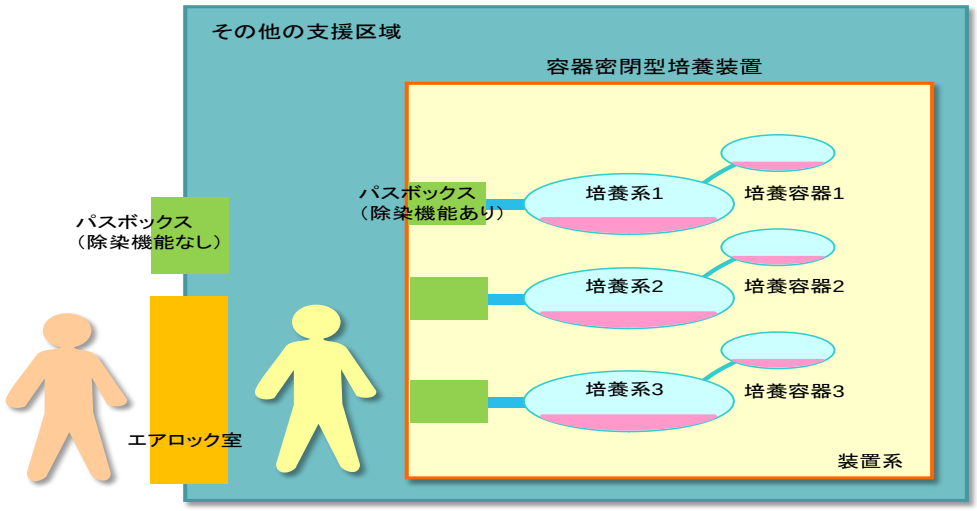
例えば、培養容器の開放時の作業場所として、クリーンベンチを使用し、培養系側のパスボックス（培養系から導出されたチューブジョイント等を含む）や培養容器本体をクリーンベンチ内へ導入し、本パスボックスを介して、対象を導入（接続）する。

上記の直接支援区域（グレードB）のヒト細胞・組織の加工作業場所とその他の支援区域（グレードC）である周囲の環境とは、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。

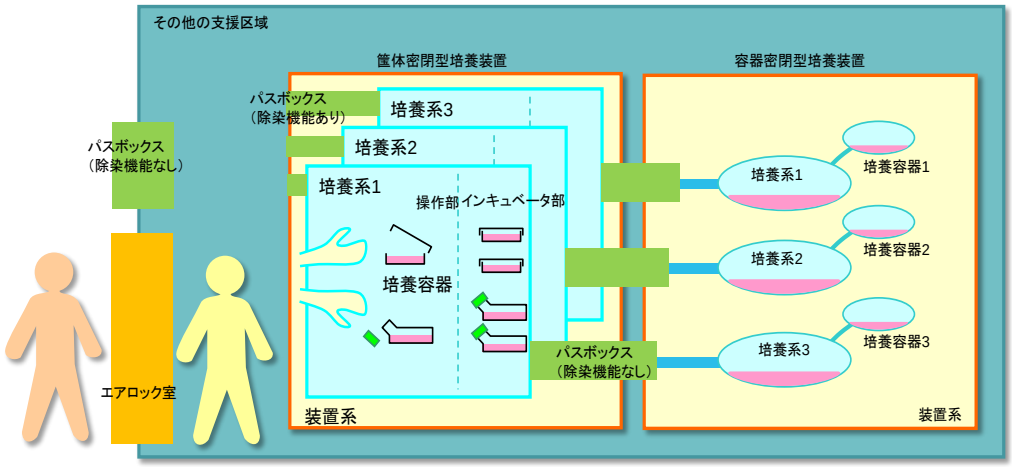
さらに、また各清浄度への入室には適切な更衣を行うこと。



(a)

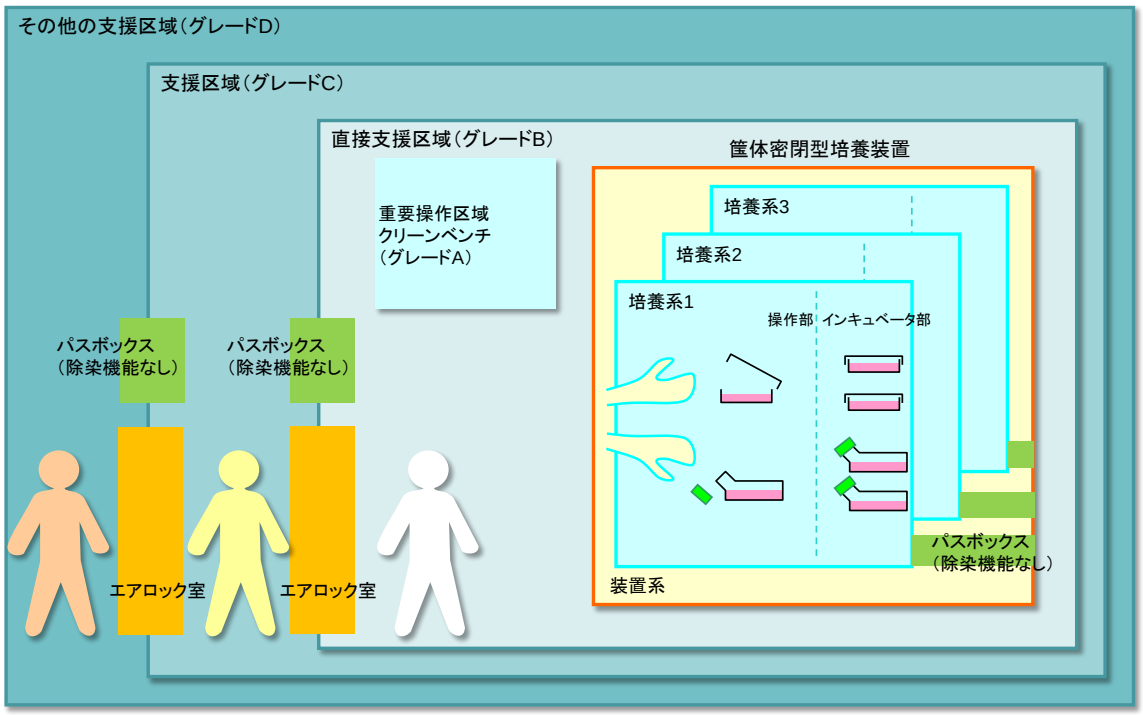


(b)

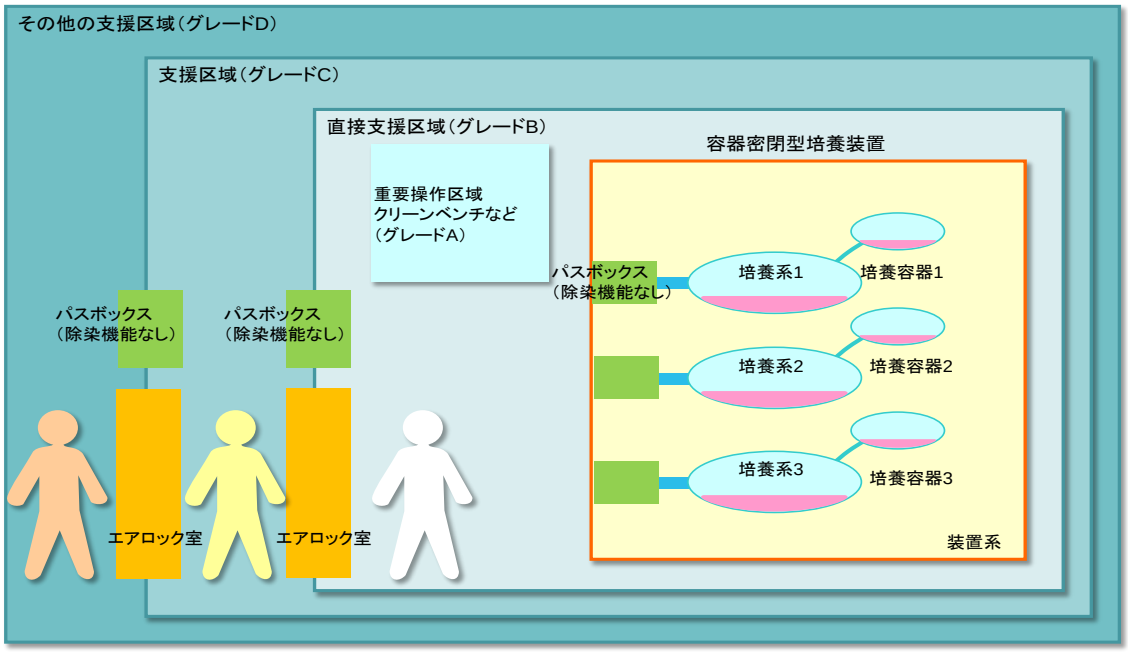


(c)

図１　除染ボックスが附帯されている完全密閉式培養加工装置の設置

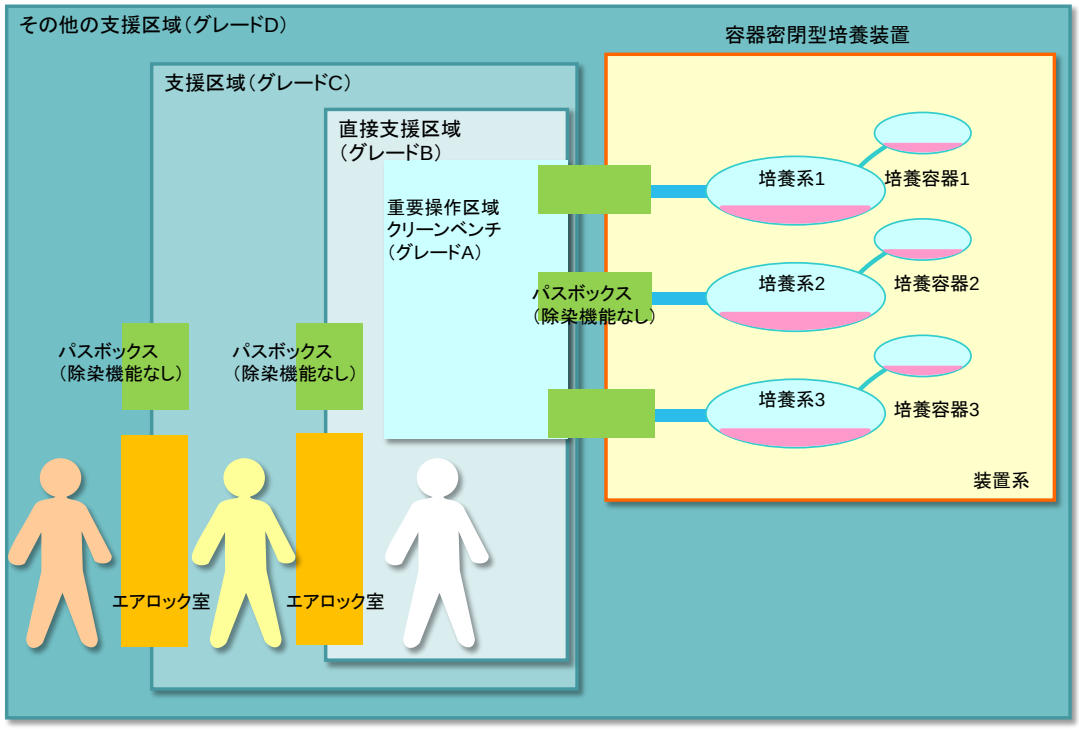


(a)

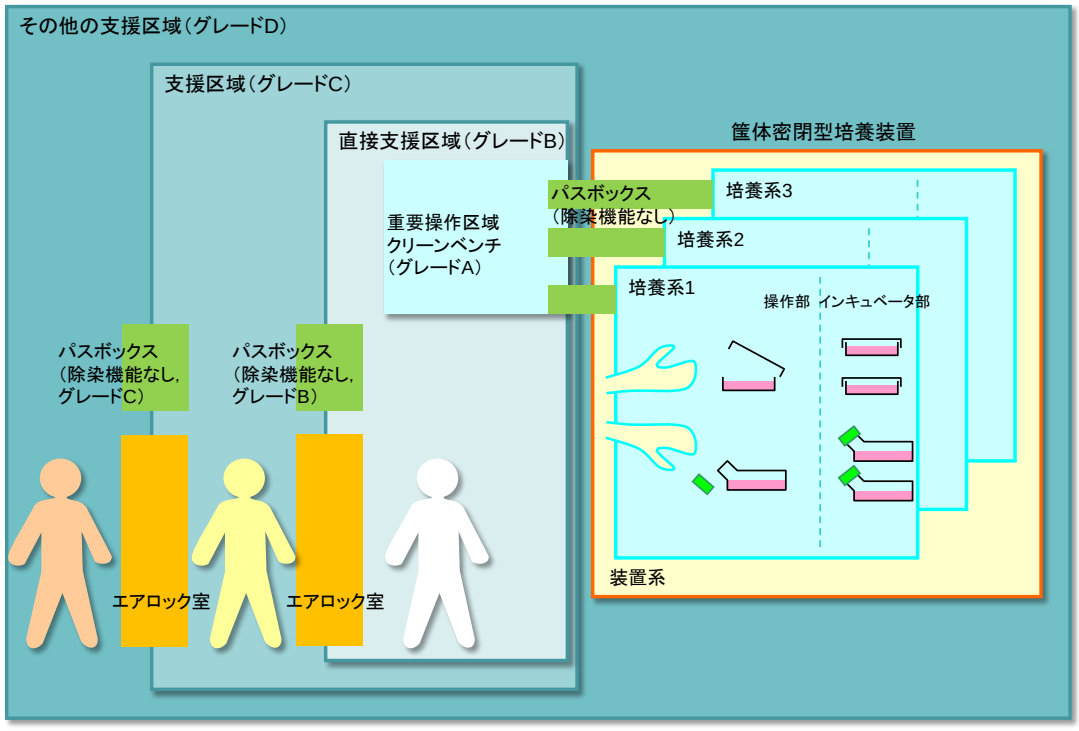


(b)

図２－１　培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置



(c)



(d)

図２－２　培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置

5.　参考規格

5.1　設計・検査基準

・電気用品安全法電気安全保安法：理科学機器等、汎用電気機器に適用される基準（比較的近い機器として、「電気ふ卵器」及び「電気冷蔵庫」の技術基準に準拠する。）

5.2　製造基準

・ISO9001 製造管理基準
・JIS 規格（医療機器安全評価関連　T-60601 等）

5.3　輸出対応基準

・EC 指令（欧州指令、CE マーキング）
・機械指令（98/37/EC に統合）：1998-08-11
・EMC 指令（89/336/EEC、92/31/EEC）：1996-01-01
・低電圧指令（73/23/EEC）：1997-01-01
・RoHS 基準
・UL 規格（米国向け規格）

６．　用語解説

本ガイドラインにおける用語の定義は、次に掲げる通りとする：

6.1　培養加工　(Culture)

ヒト細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ、遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

6.2　培養工程　(Culture process)

下記の一連の処理において培養処理を含む工程

前処理：容器の洗浄、滅菌、解凍、細胞分離、遺伝子処理など

培養処理：培養容器への接種や容器内での細胞維持（初代・継代・組織培養）。 ここで、付随する操作としては、環境（温度、湿度、ガス）維持、刺激付加、培地成分供給、工程・品質管理（培地成分分析や細胞観察）などが挙げられる。

後処理： 細胞回収、品質評価（出荷検査）など

6.3　培養系　(Culture space)

細胞の接しうる無菌空間

6.4　培養容器　(Culture vessel)

培養系を構成する容器

6.5　除染パスボックス　(pass box with decontamination)

滅菌および粒子除去を施すことのできるパスボックス

6.6　密閉性　(sealing)

HEPA フィルターなどを介した気相の移動を除き、液相、固相の移動がない状態

6.7　培養加工装置　(Culture system)

ヒト細胞･組織の加工に対し、培養系内にて培養工程の一部又は全部を支援する装置

6.8　容器密閉型培養加工装置　(Sealed-vessel culture system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、培養容器を開放することなしに、一連の培養工程の一部又は全部を完了する培養加工装置

6.9　筐体密閉型培養加工装置　(Sealed-chamber culture system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、必要な際に培養容器を開放し、一連の培養過程の一部又は全部を完了する培養加工装置

6.10　クリーンルーム型 CPC　(Clean-room-type cell processing center)

清浄度の異なるクリーンルームを配置することで、無菌性を担保するセルプロセッシングセンター

6.11 アイソレーター型 CPC　(Isolator- type cell processing center (chamber))

無菌性を担保できるアイソレータ（無菌操作ボックス）を基本構成とし、クリーンルームのレイアウトを簡略にしたセルプロセッシングセンター