別添

特定細胞加工物の微生物学的安全性に関する指針

令和７年 10 月６日　第１版

目次

１　はじめに……2
２　特定細胞加工物の微生物学的安全性の考え方について……2
（１）　従事者の無菌操作に関する知識及び手技の習熟……3
（２）　製造工程管理……4
（３）　無菌試験等の確認試験……4
３　微生物学的安全性の確保のための無菌試験の役割……4
（１）　工程内管理……5
（２）　出荷判定・投与判断……5
（３）　培養工程のない特定細胞加工物……5
（４）　長期保存される特定細胞加工物……5
４　無菌試験の設定における検討事項……6
（１）　投与方法（経路、形態、量を含む。）とリスク……6
（２）　検出感度の考え方……6
（３）　無菌試験実施のタイミングや検体の選択に関する考え方……7
５　無菌試験の選択……8
（１）　迅速無菌試験法の方法……8
（２）　無菌試験の検出感度の設定……8
（３）　迅速無菌試験の妥当性の確認方法……9
（４）　無菌操作と記録……10
６　特定細胞加工物等製造施設における環境モニタリングと清掃……10
７　投与後の監視……11
別添１　迅速無菌試験法の具体例……12
別添３　迅速無菌試験法の性能と特定細胞加工物への適用……18
別添４　無菌操作工程における無菌性を担保するために留意すべき事項……19
（１）　細胞採取における留意点……19
（２）　細胞の移送における留意点……19
（３）　CPC における留意点……19
（４）　無菌操作における留意点……19
（５）　培養 CO_2 インキュベーターの取扱い……20
（６）　無菌操作処理後の資機材等の取扱いの留意点……20
別添５　環境モニタリングについて……21
（１）　特定細胞加工物製造区域ごとの環境管理基準値……21
（２）　環境モニタリングの頻度……21
（３）　微粒子測定……22
（４）　微生物測定……22
別添６　特定細胞加工物等製造施設の清掃・消毒について……24
（１）　CPC の清掃・消毒について……24
（２）　CPC の清掃・消毒頻度について……24
（３）　CPC の清掃・消毒手順について……24
（４）　製造に用いる機器の清掃・消毒手順について……25
（５）　消毒剤について……25
特定細胞加工物の適切な無菌試験の実施に関する検討会議……27
構成員……27

〔本文書で用いる略称〕
法：再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）
施行規則：再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成 26 年厚生労働省令第 110 号）
施行通知：「「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」等の取扱いについて」（令和７年５月 15 日付け医政研発 0515 第 18 号厚生労働省医政局研究開発政策課長通知）

１　はじめに

滅菌工程の適用が不可能な特定細胞加工物の提供において、安全性を確保する上で最も重要な課題の一つは、細菌や真菌、ウイルスなどの微生物汚染による感染症への対策である。細菌等に汚染された特定細胞加工物の投与により局所感染や敗血症などの重篤な有害事象が惹起される可能性があり、特定細胞加工物の製造工程での汚染の防止や特定細胞加工物の無菌性を確認する試験（無菌試験）を実施するなど、十分な安全対策が求められる。製造工程での汚染の防止では、原料細胞の採取から培養工程などの製造・加工操作や製造・加工における衛生環境、さらに製造した特定細胞加工物の患者への提供といった一連の過程において十分な管理を実施することが求められる。また、こうした微生物学的安全性の確保においては、無菌操作といった技術の習熟、その環境維持や業務手順の最適化による製造工程管理とともに、特定細胞加工物の品質管理として、無菌試験をはじめとした微生物汚染が起きていないことを確認することが重要な柱となる。

２　特定細胞加工物の微生物学的安全性の考え方について

再生医療等に用いる特定細胞加工物の微生物汚染を防止するためには、１） 細胞の採取、２）特定細胞加工物の製造、３）輸送、及び４）医療機関での投与に至る一連の過程においてリスク管理策を講じることが必要である（表１）。このため、法においては、再生医療等提供基準に基づき、再生医療等提供計画においてこれらの過程における安全性の確保策を規定し実施すること、特定細胞加工物の培養加工の工程について無菌操作を含む技術の習熟のための教育研修を履行すること、特定細胞加工物の製造を行う特定細胞加工物等製造施設（以下「CPC」という。）の構造設備や製造・品質管理等の規定を設け、遵守することが義務付けられている。

本指針は、これらの法令上の義務を履行する上で、細胞の採取方法、特定細胞加工物の製造や投与方法等がそれぞれ異なる特定細胞加工物について、再生医療等の提供における各過程に求められる具体的な微生物汚染のリスク管理の方法を示すことを目的としている。

なお、第１版においては、特に製造工程における無菌試験の在り方に焦点を置いて記載している。

表１　特定細胞加工物の微生物学的安全性に関わるリスク管理事項

１．細胞の採取
・細胞の採取方法に応じた無菌的採取
２．特定細胞加工物の製造
・細胞培養加工従事者の無菌操作等の技術の習熟と教育 ・製造工程の管理 ・無菌性の確認試験の実施（工程内管理試験や提供の可否を判断するための試験） ・環境モニタリングと清掃・消毒
３．輸送
・細胞を採取した施設から特定細胞加工物を製造する施設（CPC）への輸送

・特定細胞加工物の CPC から医療機関への輸送
４．医療機関での投与
・医療機関での保管（有効期間） ・投与における清潔操作

（１） 従事者の無菌操作に関する知識及び手技の習熟

特定細胞加工物等製造事業者は、特定細胞加工物を製造する CPC の清浄度管理区域・無菌操作等区域等で作業に従事する職員及び特定細胞加工物等の製造に使用する細胞又は微生物等の培養加工等に係る作業に従事する職員について、法令等に基づき、以下の事項を順守することが求められる。

- 微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること（施行規則第 109 条第３号関係）
- 当該教育訓練に関して、作成する手順書にその詳細を定めること（施行規則第 97 条第４項第９号関係）
- 教育訓練担当者を指定すること（施行通知Ⅶ(70)省令第 109 条関係）
- 関係法令の改正やガイドラインの発出又は改訂に伴い手順書等が改訂された場合は、作業を行う者に内容を周知徹底させること（施行規則第 104 条第１項第２号関係）
- 教育訓練の実施に関する記録を作成し、法令上必要な期間保管すること（施行規則第 109 条第５号及び第 110 条第３号関係）

当該教育訓練の実施については、教育訓練を受ける各職員が有する経験と知識・技能を踏まえた上で、少なくとも以下の事項について満たすことができるよう計画すること。

① 教育訓練には少なくとも以下の内容を含むこと（これらの内容をすべて同時に行う必要はないが、文書化された計画に基づいて逐次実施すること）。
   (ア) 微生物学の基礎知識
   (イ) 無菌操作法の知識と技術面
   (ウ) 製造設備と製造環境の清浄度に関する理解
   (エ) 消毒法・滅菌法・清掃などに関する理解
   (オ) 作業衣のガウニングや作業者の衛生面
   (カ) 汚染された無菌製品が投与された場合に起こる危険性
② 新たに作業を行うこととなる者には、事前の教育訓練を行うこと。
③ 既に教育訓練を受けた者には、原則として年１回以上の再教育訓練を行うこと。
④ 教育訓練の効果は定期的に実際の手順を踏まえた技能評価※等により評価し、一定以上の成績をおさめた者のみが作業に従事できるようにすること。
   ※ 液体培地を用いて実際の無菌操作の製造手順を模擬すること等による無菌操作プロセスシミュレーションに参加することで、作業実施者の無菌操作の技能の習熟度を評価することが望ましい。具体的な方法については、PIC/S GMP ガイド アネックス 2A の無菌プロセスシミュレーションが参考となる。

（２） 製造工程管理

細胞培養を含む加工を行う者の無菌操作に関する知識及び手技の習熟に加え、その無菌環境を含め、十分に評価された製造工程を確立すること、更に確立された工程について特定細胞加工物等標準書（施行規則第 96 条関係）及び特定細胞加工物の適切な取扱いを定めた製造管理基準書（施行規則第 97 条第２項関係）を定め、それらに基づいた製造を行うことが法令上義務づけられている。その際、製造工程の十分な清浄性を担保するための CPC の管理（清浄な製造環境の整備）などを定めた衛生管理基準書（施行規則第 97 条第１項関係)、特定細胞加工物の検査手順等を定めた品質管理基準書（施行規則第 97 条第３項関係。品質管理マニュアルとして定められることもある。）及びその他の詳細な手順書（施行規則第 97 条第４項関係）を策定し、これらに基づき、適切な管理及び試験を実施することも求められる。

（３） 無菌試験等の確認試験

これらの手順書等に基づいた工程管理や CPC の清浄性管理、そのための無菌操作技術の習熟を通じて、無菌工程操作が十分に機能していることを確認するために、適切な製造段階（工程内や投与前など）での微生物学的安全性を確認する試験の実施が求められる。具体的には、細菌や真菌等の汚染の有無を確認する無菌試験やマイコプラズマによる汚染の有無を確認するマイコプラズマ否定試験等がこれらに該当する。この中でも特定細胞加工物の無菌性を確認するための無菌試験は極めて重要である。

このように、特定細胞加工物の工程管理や基準書・手順書等に基づいた無菌操作と無菌試験等の確認試験は、特定細胞加工物の製造工程における微生物汚染に対する安全性の確保の両輪として位置付けられる。

３ 微生物学的安全性の確保のための無菌試験の役割

法の下での再生医療等の提供に用いられる特定細胞加工物には、１）製造量が限られているテーラーメイドの加工物である場合や、２)生きた細胞を用いることから製造から投与までの間に十分な時間を確保することが難しい場合があり、医薬品等の品質規格を定める日本薬局方等で求められているような無菌試験（以下「局方無菌試験」という。）を厳格に適用することが困難であることも多いという特徴がある。

局方無菌試験の適用が困難な特定細胞加工物にも適用可能な無菌試験として様々な迅速無菌試験法が開発されており、特定細胞加工物の最終的な提供の可否の判定のみならず、工程内管理としてもこのような迅速無菌試験の実施が求められる。

（１） 工程内管理

迅速無菌試験は、製造工程における微生物汚染の早期発見、交差汚染の防止、汚染が起きたときの原因究明などで重要な情報を提供する。特定細胞加工物の製造における工程管理には、採取した細胞の播種から、細胞の培養・加工、さらに投与のための細胞の回収といった一連の工程の適切性を担保することが求められる。このような工程中での無菌試験は、工程内管理の一貫として、微生物による汚染の早期発見のために利用される。特に、細胞加工物の培養が一週間以上に及ぶ場合には、微生物による汚染に気が付かずに細胞加工物を培養し続けてしまうことによる汚染の拡大を防止するため、工程内管理として特定細胞加工物の中間体の無菌試験を実施することが必要である。

（２） 出荷判定・投与判断

最終産物である特定細胞加工物の出荷判定や投与の可否の判断のためには、適切なタイミングでの無菌試験の実施が必要である。無菌試験では、特定細胞加工物の特性に応じて、試験法を設定する。具体的には、使用する無菌試験法の標榜上の検出感度（検出限界）等に加え、投与量や投与部位・経路等に応じて、検査に用いる検体のサンプリング方法や量も含めて無菌試験の感度等を事前に確認する。このような確認を行ったうえで、特定細胞加工物を用いた再生医療等の提供の可否を判断するための試験法として特定細胞加工物の製造時に適用することが必要である（別添１、図２）。詳細については、「４．無菌試験の設定における検討事項」を参照すること。

（３） 培養工程のない特定細胞加工物

第三種再生医療等として最も多く提供されている多血小板血漿（以下「PRP」という。）等、培養工程がなく、製造工程そのものが非常に短時間である特定細胞加工物がある。このような特定細胞加工物の場合、万が一、微生物の迷入があった場合でも製造工程中での増殖リスクは低いと推察されるため、製造工程での菌の増殖リスクが低いことを考慮した場合には、十分な汚染防止対策を前提に無菌試験の実施を不要とする選択肢もあり得る。ただし、製造した特定細胞加工物を長期に保存する場合や体内で免疫細胞による監視が存在しない無菌的部位（関節腔、腹腔、髄腔等）への投与を行う場合には、無菌試験の実施を考慮すること。また、製造した特定細胞加工物の一部について定期的に無菌試験を実施し、製造工程の無菌性の検証を行うことが求められる。

（４） 長期保存される特定細胞加工物

製造された細胞加工物を極低温の安定な条件に保存し、必要に応じて解凍して患者に投与する特定細胞加工物では、製造した特定細胞加工物の提供の可否を判断する無菌試験に要する時間的制約は大きなものではないと考えられる。このような場合、培

養法を用いた感度の高い無菌試験法を実施することが望ましい。

４　無菌試験の設定における検討事項

（１）　投与方法（経路、形態、量を含む。）とリスク

通常、無菌製剤である医薬品においては、極めて高い検出感度（試験に供した検体あたり１コロニー形成単位（以下「cfu」という。））を用いた無菌試験（局方無菌試験）の実施が求められるが、時間的、量的制約のある特定細胞加工物においては、こうした局方無菌試験に沿った試験実施を求めることは現実的ではない場合がある。そのため、投与方法や投与量によるリスクを考慮し、局方無菌試験の実施が困難である場合は、リスクベースの迅速無菌試験を実施することが有用である（別添１表１、図２）。

例えば、採取した細胞を培養し製造した特定細胞加工物を血中に投与する場合には高いリスクが想定され、無菌試験の実施が必須である。一方、数 10mL の自己血液から医療機器として承認されたキットを用いて PRP を調製し、抜歯等の後の止血や組織再生を目的に使用（皮下投与）する場合には汚染による感染症発症のリスクは低く、無菌試験の実施を不要とする判断が可能な場合もありうるかもしれない（別添１表２）。但し投与部位を含めたリスクの評価が必要である。その一方で培養工程を伴わない特定細胞加工物であっても定期的に無菌試験を実施し、無菌製造工程の完全性を担保することが重要である（３（３）参照)。

（２）　検出感度の考え方

無菌製剤に適用される医薬品の局方無菌試験の検出感度は、１cfu/検体とされ、実質的に検体に対してほぼ 100%の無菌性を担保しているが、このような感度を特定細胞加工物に適用することは試験に供しうる検体量や時間的制約等から現実的でない場合がある。一方で、**非培養条件又は数日程度の培養下での濁度の目視やグラム染色のみを、無菌試験として採用することは検出感度の点から無菌試験法として不適切である**（ただし、培養法と併用した迅速無菌試験を工程の確認のための試験や検体を濃縮して、その濃縮物に対してグラム染色試験を用いることはあり得る)。

迅速無菌試験法として利用される各種試験法の標榜上の検出限界値（Limit-of-detection：LOD）（以下、「標榜検出感度」という。）を別添１表１に例示している。ここに示している検出感度は、各試験法での検査対象とした検体に含まれる細菌に対する「標榜上の検出感度」であり、無菌試験の対象（特定細胞加工物、その培養液又は適切な洗浄液。以下「被験物」という。）の全体量に占める試験に供するために採取する検体量（以下「被験用量」という。）の割合やメンブランフィルター法などの濃縮法の適用の有無によって最終的に求めるべき被験物の全体量に対する検出限界値（以下「目的検出感度」という。）は異なってくる。すなわち、標榜検出感度は、目的とする個別の特定細胞加工物に対して必要とされる目的検出感度を表しているわけではないことに注

意する必要がある。検出感度の考え方の詳細については、５．（２）①を参照すること。

（３） 無菌試験実施のタイミングや検体の選択に関する考え方

どの無菌試験をどのタイミングでどの検体を用いて実施するかは、提供される再生医療等のリスク分類（第一種、第二種、第三種）や製法の違いで異なる。例えば、第一種では同種細胞から製造された特定細胞加工物がロットを形成している場合もあり、その場合、構成するロット中から適切な数量の検体をサンプリングし、無菌試験に供することによって、構成するロット全体の無菌性を評価することも可能となる。

また製法における培養の有無や、培養期間の違い（短期か長期か）、特定細胞加工物の凍結保存の有無などによって適用できる無菌試験や無菌試験の最適な実施時期が異なる。

例えば、３－４日の比較的短期の培養工程で、培養工程中に微生物培養法を用いた迅速無菌試験を実施した場合、再生医療等の提供の可否を判断、又は提供するまでに最終産物における無菌試験の陰性確認を行うことが不可能な場合が多い。従って、このような短期間しか培養しない場合には、出荷判定又は提供の可否の判断を目的として培養法以外の迅速無菌試験を実施することが有用であり、培養法を用いた無菌試験を別途実施する場合には、その結果は工程管理の一環である工程内試験か、中間体試験として位置付けられる。ただし、試験検体採取以降の工程を閉鎖系の無菌化工程として実施できることが確認でき、無菌化工程以降で菌の増殖が否定できる場合にはこの限りではない。最終産物を被験物とする場合には試験結果が得られるまでの時間も考慮する必要があり、検査の検出感度に加え、試験実施のタイミングについても十分に考慮すること。

また、特定細胞加工物を外部機関に委託して製造している場合には、委託機関からの輸送に時間を要する可能性があり、迅速無菌試験法の実施から患者への投与までに時間が空いてしまう可能性がある。このため輸送等の間に検査時点では検出限界以下であったわずかな汚染菌の増殖を引き起こす可能性も危惧される。このため、無菌試験の結果を適用できる有効期間を規定しておくこと。また、このような迅速無菌試験法では検出できなかったわずかな汚染が顕在化するリスク等を考慮して輸送時の温度管理（施行規則Ⅶ(48)省令第 99 条第１項第 25 号関係）や不適切な取扱いによる汚染防止や交差汚染の防止対策（施行規則Ⅶ(43)省令第 99 条第１項第 11 号関係）をあらかじめ検討すること。また、実際の輸送時における温度等の記録も保管しておくこと。

なお、培養・加工工程で適用する無菌試験が増殖性の生きた微生物の有無を確認できるものである場合には、特定細胞加工物を用いた再生医療等が提供された後に結果が判明するものの場合であっても、陽性反応が出た場合の迅速な患者対応が可能となる。そのため、迅速無菌試験を実施した場合であっても、提供後を含めた包括的なリスク管理の一環として培養法による無菌試験を実施することが有用である。

したがって、特定細胞加工物の無菌試験として、最終産物である特定細胞加工物のみ

ならず製造工程中での無菌試験の実施タイミングを含めて、どの試験をどの段階で実施するかは、目的とする特定細胞加工物の製造方法の特性や、工程内管理として用いるのか、出荷判定又は人への投与判断に用いるのかという目的によっても異なってくる（別添１図１）。無菌試験に求める感度の適切性については、投与する特定細胞加工物の量や投与部位なども考慮して判断する必要がある（別添１）。

５　無菌試験の選択

（１）　迅速無菌試験法の方法

再生医療等安全性確保法に基づく特定細胞加工物に利用可能な迅速無菌試験用の検査キットや検査機器が開発されている（別添１表１）が、特定細胞加工物の細胞特性等によって、メーカーが標榜しているような十分な感度が得られないケースもある。その選択に際しては、試験法の標榜検出感度や精度（得られた検査値がどれだけ真の値に近いか）が、目的とする個別の特定細胞加工物に適用できることをあらかじめ評価すること。

但し、ほとんどの迅速無菌試験法に用いられるキットや機器のバリデーションは開発メーカーが実施しており、それを再生医療等提供機関やその製造受託を行っている特定細胞加工物等製造事業者が再度実施することを意味するものではない。例えば、特定細胞加工物の製造では、様々な培地成分や薬剤が用いられており、その培地成分や培養・加工に用いている原材料等が試験系を阻害することがないかなど、被験物が試験に対して干渉を示さないこと、すなわち採用しようとしている標榜感度や精度が、適用しようとしている個別の特定細胞加工物で得られることを確認しておくことを意味するものである。

（２）　無菌試験の検出感度の設定

①　特定細胞加工物に使用する迅速無菌試験の検出感度の考え方

無菌試験で必要とされる感度の考え方としては、被験物の全体量から被験用量（試験に供するために採取する検体量）をどれだけ設定するかが重要となる。被験用量は無菌試験法の種類によって大きく異なっている点にも留意が必要である（別添１表１）。例えば、100mL の培養液（細胞洗浄液なども含む。）を被験物として、そこから１mL の検体を採取して試験を行う場合、使用する無菌試験の標榜検出感度が被験用量あたり 10cfu であったとしても、被験物の全体量から考えた目的検出感度は、1000cfu しか得られないことになる（下記式）。

$$[\text{目的検出感度}] = [\text{標榜検出感度}] \times \frac{[\text{被験物の全体量}]}{[\text{被験用量}]}$$

その一方で、例えば、被験物として培養液又は洗浄液全量を対象としてメンブランフィルター法を適用し、混入する微生物をトラップした当該メンブランをそのまま試験に供した場合には、被験物の全体量を用いて無菌試験法を適用したことになる。このように、メンブランフィルター法は無菌試験法の感度を向上させるための手法の一つとして挙げられる。

以上のとおり、被験物の全体量における被験用量の割合の関係性によって目的検出感度を設定することが必要である（別添１図 2)。

② 検体の種類

無菌試験の実施において、被験物としてどの検体を用いるかも検出感度や精度に大きく影響する。無菌試験に供する検体の選択に関しては、投与のタイミングとも関連するが、特定細胞加工物の出荷判定又は投与の判断の目的で実施する場合は製造した細胞加工物を対象として検査を実施することが基本となる。一方で、製造後に直に投与する計画の場合又は最終産物の培養上清や細胞懸濁液を被験物とした方がより高感度に測定できる場合といった、検出感度等の点から合理的な理由がある場合もあり得る。また、接着細胞やオルガノイド等の培養工程において無菌試験を実施するときには、培養上清を採取し、試験に供すること、特定細胞加工物としてリンパ球などの懸濁培養を行っている場合には細胞懸濁液のまま又はその遠心上清を試験に供することも想定される。ただし、このような場合には、無菌試験実施以降の工程での汚染を十分に防止する工程管理上の対策が必須となる。また、このような検体の違いが、アッセイの手法や検出感度に大きく影響することがあり、採取した検体により検出感度がどのように影響を受けるのかをあらかじめ確認し、適切性を評価しておくこと。この評価においては、どの検体を用いた場合に最も効率よく汚染を検出できるのかを踏まえて検体の設定が求められる。

特定細胞加工物を採取し、出荷の判定やその投与の可否を判断するための無菌試験としては、1）投与する細胞懸濁液以外に、2）細胞洗浄液、3）最終産物の培養上清、などを被験物として実施することが想定される。ただし、細胞の特性や培養条件などによっても最適な検体が異なる可能性がある。

（３） 迅速無菌試験の妥当性の確認方法

迅速無菌試験に用いるキットや機器は、多くの場合、その開発メーカーや製造企業等が検出感度、精度、正確性、頑健性などの評価（バリデーション）を実施していると想定される。このような無菌試験キット等を利用する場合には、必ずしも企業等で実施されたバリデーションを繰り返して確認する必要はないが、目的とする特定細胞加工物に適用した場合に、標榜検出感度等が得られるかについては、あらかじめ個別に評価しておくこと。

例えば、培地に抗菌性物質などが含まれている場合、培養法を併用した無菌試験を実

施したとしても、残存する抗菌性物質の静菌作用により十分な増殖が得られず偽陰性となる可能性がある。また、培地成分に核酸増幅法（以下「NAT」という。）を阻害する因子が含まれる場合、検体から抽出した核酸にも阻害物質が残存していれば NAT の感度が低下する可能性がある。

（４） 無菌操作と記録

無菌試験や無菌操作については、法に基づいて、特定細胞加工物等概要書及び標準書並びに衛生管理、製造管理、品質管理の各基準書を整備することに加え、特定細胞加工物の品質の照査に関する手順を手順書として具体化し、製造管理の一環として、それに従った操作及びその記録により実効性を十分に担保すること（施行規則第 103 条関係)。具体的には、実施した無菌操作の重要な工程や無菌試験の結果を記録しておくこと。また、試験の結果については、陰性の結果のみならず陽性コントロールや陰性コントロールを用いている場合には、その結果などの関連データも記録しておくこと（施行規則第 99 条第１項第３号関係)。更に、無菌試験に用いるキットのロットナンバーが更新された際もその情報を記載し、ロット変更時等には改めて標榜検出感度等が得られるか再確認を行うこと（施行規則第 99 条第１項第４号関係)。

６　特定細胞加工物等製造施設における環境モニタリングと清掃

特定細胞加工物の製造においては、施行規則に規定される製造管理の一環として、清浄度管理区域、無菌操作等区域及び無菌操作等区域への前室を含む作業室及び作業管理区域の清浄性確保のために環境モニタリングを定期的に実施すること（施行規則第 99 条第１項第９号関係)。環境モニタリングは、無菌操作等区域の清浄度を確認することが本来の目的であるが、その他の作業管理区域における環境モニタリングで検出された微生物を同定しておくことにより、当該環境中に多く存在する微生物を把握し、どのような微生物に対して十分な感度を持った無菌試験を実施するべきかが明確になる。特に採取時に汚染が起こりやすい検体を取り扱わなければならない製造を行うようなケースでは重要である。

清掃や消毒は CPC の構造設備の清浄度を保ち汚染リスクを低減させるために必須である。清掃・消毒・除染は各施設の特定細胞加工物等製造事業者が作成する標準作業手順書に定められた方法に従い、日常的及び定期的に実施し、その結果を記録・保管すること（施行規則第 99 条第１項第７号関係)。

環境モニタリングと清掃の具体的な手法については、それぞれ別添５及び別添６を参照すること。なお、CPC の構造設備については取り扱う特定細胞加工物の特性等に応じて異なることから、これらの文書を基本とし、各 CPC の特性に応じてその手法を定めること。

7　投与後の監視

特定細胞加工物を投与した後の疾病等の発生の有無の把握は、提供される再生医療等の安全性を確保する上で必須である。特定細胞加工物の投与後に疾病等の発生を速やかに把握するため、投与後の患者の健康状態をフォローアップする体制を整備（施行規則第 18 条及び第 19 条関係）するとともに、投与後の健康状態の確認の記録を保管すること（法第 16 条関係）。特定細胞加工物の過剰な目的作用や目的外作用による疾病のみならず、特定細胞加工物の微生物汚染によって菌血症や敗血症等の徴候が現れないかを投与後の一定期間健康状態を監視することが重要であり、投与された微生物の菌量が少ない場合や微生物の種類によっては、一定時間が経ってから発症することもある点に留意すること。このため、投与後、患者が帰宅する場合にも健康状態の把握の重要性を伝え、何らかの兆候があれば、速やかに再生医療等を提供した医療機関に連絡するように指示すること。

別添１　迅速無菌試験法の具体例

再生医療等に用いる特定細胞加工物の迅速無菌試験に適用可能な数多くの試験キットや検査機器が販売されている（表１）。ただし各試験法が単一の手法を意味しているのではなく、例えば NAT であれば、用いるゲノムの抽出法、増幅法、増幅産物の検出法などの様々な組み合わせによる手法が用いられており、さらには一連の手法をキット化した製品が販売されている。

生きた細胞を本質とする特定細胞加工物は製造後の有効期間が短く、十分な検出感度を持った無菌試験の実施は難しいことが想定されており、表１に示した迅速無菌試験法では、医薬品等の品質基準を定めた公定書が求める水準の検出感度を達成することは困難とされている。ただし、どれだけの検出感度を持つ無菌試験を実施すべきかについては明確な基準はない。米国における公定書である米国薬局方（USP）では、米国における病院内の細菌感染の調査から、投与物に 100cfu を超える微生物汚染があった場合に、投与された者に感染症が発生することを報告している。その一方で、細胞治療においては投与部位によるリスクの違いがあり、皮下や皮内などは発症リスクが比較的低く、静脈注射は高リスクとされ、米国薬局方（USP GC1071）では投与量や投与部位を考慮したリスクベースの考え方が提唱されている（表２）。

表１．迅速無菌試験法での標榜検出感度と試験に要する時間、被験用量

	分析法	標榜検出感度（cfu）	試験時間	被験用量(mL)
	グラム染色	10^4～10^5	30 分	0.1
培養法	呼吸法(CO_2産生、O_2消費)	110	1 ～7 日間	-10
	ATP による生物発光（培養法との併用）	1～10	2～7 日間	1～1000
	マイクロカロリーメーター（培養法との併用）	-10^4	2～7 日	1
直接法	ATP による生物発光（非培養）	-10^3	30 分	1～1000
	フローサイトメトリー	10～100	6～8 時間（増幅）	0.1～2
	核酸増幅法（NAT）	10～100	2～4 時間	0.2～2
	固相サイトメトリー	1～10	2～3 時間	1～1000
参考	局方無菌試験法(EP, JP, USP 公定書)	理論値：1～3	14 日間	40～500

JP:日本薬局方、EP:欧州薬局方、USP:米国薬局方

迅速無菌試験法は、検体を培養することにより高感度に検出可能（１検体あたり 1-10cfu）な試験法（培養法）と、培養を行わず、菌の有無の代替指標となるシグナルを検出する直接法（１検体あたり 10-100cfu 前後）に分類される（表１）。表に示したそれぞれの試験法の標榜検出感度が、そのまま目的検出感度となるわけではないことに注意する必

要がある。表１には試験に用いることのできる被験用量の幅を記載しているが、特定細胞加工物の量や試験系によって被験用量は大きく異なる。このため目的とする特定細胞加工物やその培養上清等の被験物の全体量に対する被験用量の割合が非常に少ないと、十分な検出感度が得られない可能性がある。迅速試験法の適用にあたっては、被験物の全体量における被験用量の割合と迅速試験法の標榜上の検出感度の関係性を考慮して、十分な目的検出感度を設定する必要がある。

表２．投与量や投与部位による感染症伝播リスク

投与部位（ルート）	代表的な投与量(mL)	リスクレベル
皮内	＜0.1	非常に低
皮下	＜１	低
筋肉内	＜0.3	中程度
髄腔内	1～10	高
静脈カテーテル静注	1～60	比較的高
ピギーバック点滴静注	25～250	高
点滴静注	＞250	高

また対象とする被験物の全体量に対する被験用量については、米国薬局方（USP1071）に考え方が示されている（表３）。

表３．迅速無菌試験における被験物の全体量に対する被験用量の割合の考え方

被験物の全体量	被験用量
1mL 以下	複数検体の１バイアル
1～40mL	1mL
40～100mL	20mL
100mL 以上	10%又は 20mL 以上

ただし表３は、用いる迅速無菌試験法との組合せによっては、この考え方に従う必要はなく、例えば被験物全体をメンブランフィルターで濾過することによって微生物をトラップした場合は、被験用量に関わらず、被験物全体を対象に検査を行ったことと同等の検出感度が得られると考えてよく、それに ATP 産生を測定する生体蛍光法を適用することにより高感度な検出が可能になる。

（１）培養法

表１に例示した培養法を併用した迅速無菌試験法は、菌を培養して増幅し、それを高感度な手法を用いて検出しようとする方法であり、公定書である日本薬局方（JP）無菌試験法で提示されている 14 日間の培養をより短時間の培養で置き換えようとする手法と考えることもできる。検出手法の改良（ATP 産生、O_2 消費・CO_2 産生、微小カロリー産生）

により短期間で判定が可能であるが、菌の特性（好気性菌か嫌気性菌か、至適培養温度、培地成分、糖質の資化性）が異なるために、できるだけ多くの菌種を増幅可能な複数の条件で培養することが重要となる。いずれにしても２～７日間の培養を行うことにより直接法よりも高感度な測定が可能である。ただし、特定細胞加工物の出荷判定や投与の可否の判断に用いるには時間的制限がある。このため、このような手法は、むしろ、製造工程での無菌性を保証するための工程内管理試験として有用性がある。さらに基準書に従った特定細胞加工物の製造の妥当性を示すことにもなる（図１）。

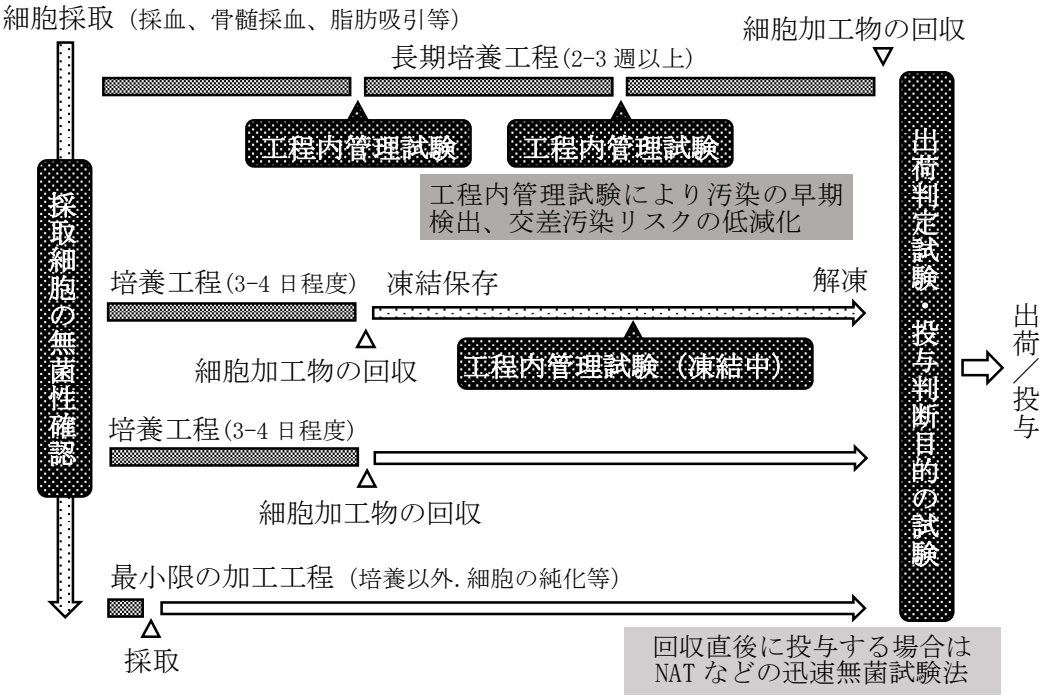

図１　製法の違いに応じた無菌試験の適用（例）

一方、特定細胞加工物を製造後、一定期間超低温で安定に保存し、必要に応じて解凍後、患者に投与する場合には、出荷判定や投与の可否を判断するための試験として用いることが可能である。ただし、細胞を解凍後、さらに一定期間培養後に投与する場合には、出荷判定又は患者への投与可否を判断するための迅速無菌試験が求められる（図 1)。

（２）直接法

一方、直接法では、細菌や真菌に特異的なリボゾーマルRNAの遺伝子が種間の保存性が高いことを利用し、これらの遺伝子の特定共通配列をPCR等により増幅して検出するNATや、生きた菌体が産生するATPを生物発光の原理を用いて高感度に検出する方法、あるいは、生きた菌体の中で菌の酵素により強い蛍光物質に代謝される化学物質を菌に取り込

ませ、生成した蛍光物質の有無を固相サイトメトリーによって検出する方法がある。

いずれの試験法も数時間から８時間ほどで結果が得られることから、調製した特定細胞加工物の投与の可否を判断する試験として使用が可能とされている。ただし、NAT やフローサイトメトリー法に適用できる被験用量には制限（表１）があり、表２に例示したような十分な被験用量を用いた試験が適用できない可能性がある。この場合、適切な検出感度を担保するための方策としては、1）大量の培養上清等から多数（大用量）の検体を採取し、試験を実施する、2）検体を濃縮して試験を実施することなどの対応が必要となる。対象とする被験物からどの程度の量の被験用量を採取するかということと、標榜検出感度によってどれだけの目的検出感度で無菌性を確認できるかについての関係の具体例は図２を参照すること。

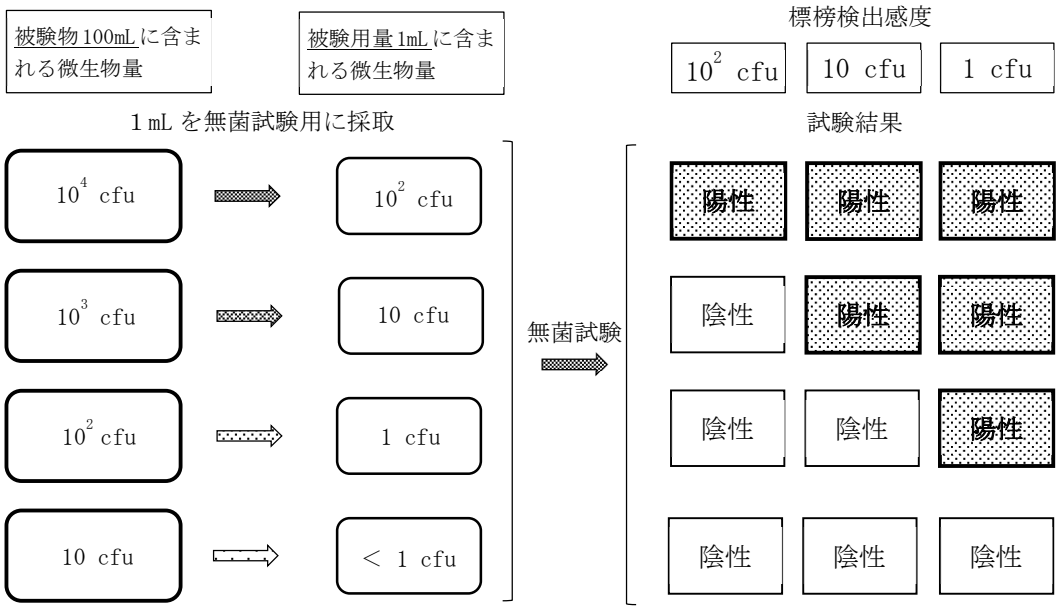

図２　被験物の採取量（被験用量）、標榜検出感度と試験結果の関係

上記（１）培養法や（２）直接法による迅速無菌試験法に関しては、高感度化を含めて様々な試験法が開発されており、濃縮等による高感度化、検出手法の高感度化、アッセイの自動化や検出手法の迅速化など、様々な手法が提案されている。用いる特定細胞加工物の製造工程やその特徴に応じて、利用可能であることを評価することが重要であり、個別にバリデーションを求めるものではないが、特定細胞加工物に適用した時に、採用しようとする迅速無菌試験法が標榜検出感度や精度が担保できることを確認する必要がある。

別添

別添２　再生医療等提供計画における記載方法

再生医療等提供計画においては、再生医療等提供機関が作成する「特定細胞加工物等概要書」、CPC が作成する「特定細胞加工物等標準書」及び各基準書（無菌操作を担保するための「衛生管理基準書」、細胞加工物の無菌操作や製造工程において操作法や操作における確実性を担保する管理法などを定める「製造管理基準書」及び工程内試験や投与の可否を判断するための「品質管理基準書」をいう。）に、無菌性を担保するための操作法や試験法などを記載する必要がある（施行規則第８条、第 96 条及び第 97 条関係）。

以下に、特定細胞加工物等標準書における記載例を示す。

記載例

特定細胞加工物の製造工程

製造工程	製造工程の概略	製造工程での操作法や検査
	(1) 細胞分離・単離工程 （工程管理①）	・・・
	(2) 細胞培養工程 （工程管理②、中間体①）	工程管理試験②：培養上清 2mL を無菌的に採取し、メンブランフィルターでろ過する。ろ過後メンブランフィルターを無菌的に取出し、2−7 日間 30℃で、2 種類の培地を添加して培養。培養後 ATP による生物発光の有無を検査：判定基準　陰性
	(3) 遺伝子導入工程 （工程管理③、中間体②）	・・・
	(4) 最終培養工程 （工程管理④）	・・・
	(5) 充填工程	・・・

特定細胞加工物等の規格・試験法

規格	判定基準	試験方法
	1) 細胞数：○○個以上	
	2)　細胞生存率：○%以上	
	3)　細胞マーカー：○+細胞○○%以上	
	4)　感染症検査（提供 1 日目と 4 時間前）	
	(1)　無菌試験：陰性	培養上清 2ml を無菌的に採取し、抽出キット A により DNA を調製（100μL）。調製し

別添

		た DNA 溶液 5μL を用いて 16SrRNA ゲノム検出用 qPCR により検査：判定基準　陰性
	(2)　マイコプラズマ否定試験：陰性	
	(3)　エンドトキシン試験：○EU/mL 未満	
	5)　…	
	*感染症検査は提供 4 時間前と出荷当日に培養液を用いて行うが、提供の可否は提供 4 時間前の結果を持って行う。	

別添３　迅速無菌試験法の性能と特定細胞加工物への適用

迅速無菌試験の実施に際しては、市販されている測定キットや専用の機器が用いられていることが多い。その一方で、試験に供する特定細胞加工物や培養液の違いによって、その適用方法が異なる可能性がある。このために、適用する特定細胞加工物の特性に応じて、市販されている機器等のプロトコールを最適化する必要がある。すなわち、検査キットや機器等が標榜する検出感度や精度が得られることを確認するとともに、常に目的とする検出感度が得られていることを試験ごとに確認することが重要である。

このためには、適切な陽性ランコントロール及び陰性ランコントロール*1 を設定し、試験の成立を確認することが必要である。また得られた結果は、単に陰性の確認のみを記載するのではなく、用いたランコントロールの結果についても記録として保存しておく必要がある。

無菌試験において微生物の増殖アッセイの評価に用いるモデル菌種としては、以下の表４のものが挙げられることから、無菌試験の性能評価にあたっては参考とすること。

表４．微生物の増殖アッセイの評価に用いる代表的なモデル菌種
（EP 細胞培養製品の迅速無菌試験 EP2.6.27）

菌種	推奨菌株
好気性培地	
Staphylococcus aureus	ATCC 6538, NCTC 10788, NCIMB 9518
Bacillus subtilis	ATCC 6633,
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118
Candida albicans	ATCC 10231, IP 48.72, NCPF3179
Aspergillus brasiliensis	ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007
嫌気性培地	
Clostridium sporogenes	ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 or ATCC 11437
Bacteroides fragilis	ATCC 25285, CIP 77.16, NCTC 9343

*1：核酸増幅試験では、対象とする検体からのゲノムの抽出、増幅操作の日内変動や日間変動等を管理するために規定値（一般的には定量限界量）を含む陽性ランコントロール及び陰性ランコントロールを同時に検査し、試験の成立の確認に用いる。

別添４　無菌操作工程における無菌性を担保するために留意すべき事項

（１） 細胞採取における留意点

・ 清潔な採取：原料である細胞・組織は、滅菌済みの医療機器や資機材を用い、必要なガウンテクニックにより無菌的に採取を行うこと。

（２） 細胞の移送における留意点

・ 清潔な移送：採取した検体は無菌性が担保できる容器に保存すること。採取した容器は専用の清浄なボックスに入れて、適切な温度管理の下 CPC まで移送すること。

（３） CPC における留意点

・ 無菌操作における着衣：オートクレーブ等の処理がされた無塵衣、スリッパ、キャップなどを着用すること。
・ CPC 内使用物品（消耗品、什器備品等）の消毒処理等：洗浄、消毒用アルコール、紫外線(UV)処理等により CPC 内の使用物品を消毒処理し、適切な換気を行うこと。
・ 設備床面及び壁面の材質・構造：洗浄、殺菌処理が容易なコーティング処理を行うこと。定期清掃や衛生管理検査を実施するとともにその記録を行うこと。
・ 外部から基材等の持ち込み：パスボックス等を用いた搬入・搬出を実施し、ヒトの導線と区別すること。

（４） 無菌操作における留意点

・ 無菌操作前の準備及び終了時：クリーンベンチ等は UV 照射（10～30 分、終了後５～20 分）及び、換気をすること。
・ 細胞処理：培養液・細胞処理酵素類、ピペット等（ピペット等はオートクレーブ等により滅菌)、チップ等の搬入：クリーンベンチ等への搬入直前に消毒用アルコールの噴霧及び拭き取りをすること。
・ 原料細胞・組織のクリーンベンチ等への搬入に容器等の表面の除染を行い、汚染防止に留意すること。
・ 細胞操作前の準備：クリーンベンチ等での作業にあたっては手袋（手術用等）を二重に装着すること。
・ 細胞加工操作：細胞・組織を入れた容器を取り出し、汚染が生じないように細胞加工操作を実施すること。
・ 分離操作における汚染防止対策：遠心操作、フローサイトメトリー、磁気ビーズ分離では操作中の汚染が生じやすいことから、細心の注意を払って操作を実施すること。

（５） 培養 CO_2 インキュベーターの取扱い

・ CO_2 インキュベーターの庫内エアーを UV 処理すること。

・ 交差汚染防止、取違防止のため、可能な限り１品目ごとに使用し、共用を回避すること。やむを得ない場合には庫内での交差汚染防止策をとること。

（６） 無菌操作処理後の資機材等の取扱いの留意点

・ ヒト細胞と接触した基材（消耗品）：搬出搬入は別ルートで外部へ持ち出すとともに感染性廃棄物として処理すること。

・ 再使用機器：洗浄処置するとともにオートクレーブ等で滅菌処理すること。

・ 培地成分等：培地は細胞加工物ごとに使用し共用しないこと。少量の培地や酵素類は分注して保管し、一回ごとに使いきること。

別添５　環境モニタリングについて

特定細胞加工物製造区域の環境モニタリング

特定細胞加工物製造区域の環境モニタリングの主な目的は、①特定細胞加工物製造区域がそれぞれ設計された十分な清浄度、微生物制御能が達成され、維持されていることを確認すること、及び②特定細胞加工物製造環境中の微粒子数、微生物数が適切に制御されていることを確認することである。

（１）　特定細胞加工物製造区域ごとの環境管理基準値

特定細胞加工物製造環境の空中浮遊微粒子は、空調システムの稼動状況を把握する重要な指標の一つであり、生物学的には微生物の担体となり得る。製造区域ごとに要求される作業中の空気の清浄度及び環境微生物の許容基準を表５及び表６に示す。

表５．空気の清浄度

作業区域・領域の名称	区域・領域環境の役割	作業時許容空中浮遊微粒子 (0.5μm以上) (個/m^3)	適用する清浄度レベル
無菌操作等区域	汚染リスクが十分に低減され、細胞加工物を開放可能な環境	3520	A
清浄度管理区域（１）	隣接する無菌操作区域の清浄度への影響を考慮すべき環境	352000	B
清浄度管理区域（２）	無菌操作区域に隣接せず、製造作業の品質を考慮する環境	3520000／予め決めず	C／D

表６．環境微生物の許容基準（作業時）

Grade	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌 (CFU/m^3)	落下菌 (CFU/プレート)	コンタクトプレート手袋 (CFU/24-30cm^3)	コンタクトプレート手袋 (CFU/手袋)
A	生育なし			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	－
D	200	100	50	－

（２）　環境モニタリングの頻度

特定細胞加工物の製造区域では、空中浮遊微粒子及び微生物のモニタリングが必要であ

り、細胞加工物が環境空気と直接接触するグレード A においては、作業シフトごとに適切な頻度で浮遊微粒子や空中微生物のモニタリングを行うこと。作業時のモニタリング頻度は作業シフトごと、作業終了時等において実施すること。

（３） 微粒子測定

微粒子数の測定には、粒径別に計測できるパーティクルカウンター(微粒子計測器)を用い、0.5μm 以上及び 5μm 以上の大きさに分類して測定結果の恒常性が得られていることを確認すること。

（４） 微生物測定

環境モニタリングに用いられる微生物測定法には、浮遊菌数測定法、表面付着菌数測定、落下菌数測定法などがある。浮遊菌又は表面付着菌の捕集や測定に関しては、種々のサンプリング装置及び方法があるため、モニタリングの目的及び対象物によって、適切なサンプリング装置及び方法を選定する。

① 培養による測定

1. 浮遊菌数測定

一定量の空気を吸引する方法で、サンプリングした空気の容量あたりの菌数を測定する。浮遊菌数測定のサンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。特に、グレードＡでは、浮遊菌の１回のサンプリング量は１m^3とする。

2. 表面付着菌数測定

付着微生物のサンプリング面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定する。

i) コンタクトプレート法

原則として機器や器具表面からの採取面積は 24 ～ 30cm^2とし、サンプリング箇所に、コンタクトプレート全体を均等に数秒間接触させる。

ii) スワブ法

無菌材質のスワブを適切なリンス液に浸し，あらかじめ規定された表面積を拭き取ることによってサンプリングを行う。サンプリング後、スワブを適切な一定量のリンス液に入れて攪拌し、適切な方法で微生物数を測定する。

iii) 粘着集菌法

粘着剤を塗布したサンプリングシートを検査対象物に均等に貼付し、剝がす。この操作を同一箇所について。複数回繰り返す。

3. 落下菌数測定

測定場所でカンテン培地を入れた一定の大きさのペトリ皿(通例，直径 9cm)の蓋をとり、一定時間放置後，表面に落下した微生物を培養し、集落数を計数する。本法は、一定体積中の微生物の総数を定量的にモニタリングするには有効でないが、製品又は

装置が空中に浮遊する微生物によって汚染される可能性を、長時間モニタリングできる利点がある。使用時の注意点として長時間の曝露条件で、培地が乾燥して菌の発育を阻害することがないことを確認すること。落下菌数測定で得たデータは、これ以外の浮遊菌数測定の結果と組み合わせて考えることが有用である。

4. 培養

環境モニタリングでは，微生物を再現性よく検出する培養条件を採用する。培地とその培養条件は、目的とした微生物によって異なる。培養日数については、通例５日間以上とされるが、信頼性の高い集落数の計測値が得られたと判断される場合に限り，培養５日間以前の計測値を採用してもよい。また、嫌気性細菌を対象とする場合には、嫌気培養とする。

② 迅速法による微生物測定

迅速法においては多くの場合、従来の培養法と比較して短時間のうちに測定結果を得ることが可能である。一般に以下の三つの観点から科学的に検証された装置を使用する.

i) 捕集法(ろ過，衝突，粘着，空気の吸引など)

ii) 検出シグナル(蛍光，発光など)

iii)検出装置

なお，迅速法においては従来の培養法よりも、多くの場合，得られる微生物の測定値は高くなることから、使用に際しては、機器の適格性評価、校正方法についても十分に検討すること。また，培養法とは測定原理が異なるため、許容基準に関しては科学的論拠を基にそれぞれ設定する必要がある。その際、結果として従来法に比較して、同等以上の微生物管理ができるように設定すること。

別添６　特定細胞加工物等製造施設の清掃・消毒について

（１）　CPC の清掃・消毒について

CPC の清浄度管理にとって、清掃・消毒は重要な項目の一つである。衛生管理基準書には、構造設備の衛生管理に関する事項として、次の事項を記載するよう求められる。

i)　清浄を確保すべき構造設備に関する事項

ii) 構造設備の清浄の頻度に関する事項

iii)構造設備の清浄作業の手順に関する事項

製造機器及び作業室に関し、清浄度を維持管理し、特定細胞加工物への汚染防止を行うために、清掃方法について留意する必要がある。清掃は、清掃だけに留まらず、その後に行う消毒作業の前処理としても重要な作業である。CPC では、清掃作業時に発生する菌汚染が懸念されるため、清掃と消毒をセットにして作業を行うのが、清浄度維持に効果的である。

（２）　CPC の清掃・消毒頻度について

清掃・消毒の頻度については、清浄度区分、作業室の換気回数、作業室の使用頻度、動線、入室した作業員の延べ人数、入室時の装備等、様々な要因により、CPC の汚染状態が異なると想定されるため、施設毎の作業頻度や作業内容を考慮した設定が不可欠である。

すなわち、作業室で模擬操作あるいは製造を行い、浮遊塵埃及び付着菌、浮遊菌、落下菌の検査を実施して汚染状態の測定を行い、その結果に基づき、清掃・消毒の頻度を決定するのが望ましい。頻度については、製造時のみならず非製造時についても設定を行う。CPC の清浄度を保つには、ただ漠然と、頻度を設定するのではなく、測定データに基づき、設定するのが望ましい。

（３）　CPC の清掃・消毒手順について

清掃手順は、施設により異なるが、代表的な手順を記す。

①　床・壁・天井

1. 事前に滅菌が必要な清掃器具等は、二重包装した滅菌バッグ等に入れ、高圧蒸気滅菌で滅菌を行う。また、マイクロファイバークロス等の医療機器を用いる場合は、ステンレス容器等に蒸留水等を入れたものに浸し、高圧蒸気滅菌で滅菌を行う。
2. 製造作業の終了を確認する。
3. 空調機の稼動を確認する。
4. 消毒剤を吸い込まないよう、モニタリングシステムのパーティクルカウンター用の吸引ポンプを停止すると共に、パーティクルカウンターの吸い込み口を密閉する。
5. 製造機器、備品、火災報知機や各種センサー等、消毒剤がかかると錆など影響があ

るものには、必要に応じてポリエチレンフィルムで養生を行う。

6. HEPA フィルター又は ULPA フィルター付きの掃除機で吸引清掃を行う。
7. 消毒剤塗布器で消毒剤を塗布し、所定時間放置する。消毒剤塗布器で塗布し難い場所は、手で塗布する。
8. 所定時間放置後、ディスポーザブルのマイクロファイバークロス等をセットし、消毒用アルコールを染み込ませたモップで清拭する。モップで清拭しにくい場所は、手で清拭を行う。

② 作業机・ドア・ドアノブ・その他備品

1. 滅菌されたディスポーザブルのマイクロファイバークロス等に消毒用アルコールを染み込ませたもので、塵埃や汚れを除去する。
2. 滅菌されたマイクロファイバークロス等に消毒剤を染み込ませたもので、拭き上げ、所定時間放置する。
3. 滅菌されたマイクロファイバークロス等に消毒用アルコールを染み込ませたもので、清拭する。

（４） 製造に用いる機器の清掃・消毒手順について

① 外装

1. 予め、滅菌されたディスポーザブルのマイクロファイバークロス等に消毒剤を染み込ませたもので、外装を拭き上げ、所定時間放置する。
2. 所定時間放置後、滅菌されたマイクロファイバークロス等に消毒用アルコールを染み込ませたもので、清拭する。

② 内部

1. 予め、滅菌されたディスポーザブルのマイクロファイバークロス等に消毒剤を染み込ませたもので、内部を拭き上げ、所定時間放置する。
2. 所定時間放置後、滅菌されたマイクロファイバークロス等に消毒用アルコールを染み込ませたもので、清拭する。清拭は、奥から手前方向に一度拭きし、折り返すなどして面を変える。汚染防止のため、同一面で、一度清拭した箇所を再度拭き上げることが無いように注意する。
3. 消毒が困難な部品や棚は、二重包装した滅菌バッグ等に入れ、高圧蒸気滅菌を行う。

（５） 消毒剤について

CPC で微生物管理を実施するにあたり、各作業室の清浄度や作業内容に応じ、消毒剤を使用する必要がある。また、環境測定で検出された微生物の種類に対応する消毒剤の選定は、微生物による汚染防止から、慎重かつ適切に行う必要がある。なお、消毒剤には腐食

性の高いものもあることから、その特性を理解したうえで選択すること。

［消毒剤の選定］

一般的な消毒剤選定の基準は、以下の項目を念頭に選択する。

i)　対象微生物に対して、殺菌力が優れるもの

ii)　作業性が良いもの

iii)　CPC という特殊な作業環境に対して、安全性が高く、効力が安定しているもの

iv)　消毒剤の原液が化学的に安定で、保存時に効力の低下が少ないもの

v)　低濃度で殺菌力があり、殺菌時間が短いもの

vi)　製造機器等への残存性や吸着性が少ないもの

vii)　構造設備や製造機器に対して、腐食性が少ないもの

viii) CPC 及び周辺に対し、環境汚染上問題がないもの

ix)　作業者（清掃・消毒作業者を含む）の健康に悪影響を及ぼす可能性の低いもの

以上は一般的な消毒剤選定の基準であるが、施設の状況や環境測定時の検出微生物の対応等、用途に応じ、重要とする項目が異なる点に留意すること。

別添

特定細胞加工物の適切な無菌試験の実施に関する検討会議

構成員

	氏名	所属・役職
	内田　恵理子	国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子医薬部　主任研究官
	岡田　潔	大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院　産学連携・クロスイノベーションイニシアティブ　特任教授（常勤）
	菊野　茂	一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム サポーティングインダストリー委員会　検査部会　部会長
○	紀ノ岡　正博	大阪大学大学院工学研究科生物工学専攻　教授
	辻　晋作	一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 特定細胞加工物等委員会　細胞加工部会長
	飛田　護邦	順天堂大学　革新的医療技術開発研究センター　先任准教授
	松山　晃文	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター 次世代創薬創生センター長
	丸山　良亮	独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部　部長
	山岸　拓也	国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 第四室　併任　応用実地疫学研究センター　室長
◎	山口　照英	日本薬科大学　客員教授

（令和７年８月現在）

◎座長　○副座長　（五十音順、敬称略）