

細胞調製施設の構造設備について

(公財) 先端医療振興財団
再生医療実現拠点
ネットワークプログラム(JST)
開発支援室 室長
松山 晃文

1. 細胞調製施設に必要な作業区分と清浄度

細胞調製施設内のゾーニング(エリア分け)を決定する上で重要な項目として、清浄度区分がある。各部屋の作業内容を考慮し、適切に清浄度を設定、区分し、清浄度の高い作業室から、低い作業室への気流の流れを確保する事により、コンタミの危険性を減少することが出来る。

不適切な清浄度区分を設定すると、コンタミが発生する確率が高くなる。また、過度な設定は、施設のランニングコストが高くなるなど、用途に応じた適切な清浄度を設定する必要がある。

細胞調製施設	対応する清浄度クラス		
作業室	FED-STD-209D	EU-GMP・日本薬局方	ISO146441-1
居室（管理室）・搬入室	一般空調・10万相当	一般空調・グレードD	ISOクラス8～9
前室・準備室	10万相当・10万	グレードD・グレードC	ISOクラス8
パスルーム	10万相当・10万	グレードD・グレードC	ISOクラス8
一次更衣室	10万相当・10万	グレードD・グレードC	ISOクラス8
二次更衣室	(10万)・1万	(グレードC)・グレードB	ISOクラス7～8
脱衣室	10万相当～10万	グレードD・グレードC	ISOクラス8
操作室（処理室）	1万	グレードB	ISOクラス7
陰圧系バッファーゾーン	10万・1万	グレードC・グレードB	ISOクラス7～8

また、環境測定を行う場合、グレードBと、グレードCでは、グレードBの方が、管理基準は厳しくなり、維持管理するには、技術的に高いレベルが必要となる。製品の品質を落す事なく、用途に応じた適切なクラス設定を行う必要がある。

EU－GMP								
グレード	1m3あたりの最大許容浮遊微粒子(個／m3)				微生物評価基準			
	非作業時		作業時		浮遊菌	落下菌	付着菌	
							機器設備	手袋
	0.5～5 μ m	5 μ m以上	0.5～5 μ m	5 μ m以上	CFU/m3	CFU/4h 直径90mm	CFU/Plate 直径55mm	CFU/glove
グレードA	3,500	1	3,500	1	<1	<1	<1	<1
グレードB	3,500	1	350,000	2,000	10	5	5	5
グレードC	350,000	2,000	3,500,000	20,000	100	50	25	—
グレードD	3,500,000	20,000	—	—	200	100	50	—

2. 汚染機会を減少させる建材及び構造

細胞調製施設内での製造では、作業室内の浮遊塵埃、浮遊菌、付着菌からの汚染を防ぐため、機器、天井、壁、床等の消毒を行う。細胞調製施設の内装は、消毒剤に耐え発塵の少ない建材を選択し、使用しなければならない。

細胞調製施設における一般的な建材の例を下記に示す。

細胞調製施設内	下地	表面仕上げ
天井	化粧珪カル板	
	石膏ボード	耐水性ビニール系塗料
	塩ビ板	
壁	30mmカラー鋼板(断熱材入り)	樹脂焼付け塗装・フッ素樹脂焼付け塗装
	化粧珪カル板	
	石膏ボード	耐水性ビニール系塗料
	ステンレス鋼板	
床	フリーアクセスフロアー	塩ビ長尺シート
	コンクリート・モルタル	塩ビ長尺シート・エポキシ樹脂
		ウレタンライニング
窓	アルミ枠・ガラス	耐水性ビニール系塗料
ドア	鋼板・アルミ	樹脂焼付け塗装

内装部分の構造 (天井・壁・床部分)

天井及び壁と床の接合部分は、清掃が容易なように R を付ける。また、建材に鉄や木材の使用を避ける。これは、鉄による錆の発生や、木材からの発塵・異物発生及び昆虫の発生を防ぐためである。天井や壁の接合部分は、防腐剤入りのコーキング材で消毒剤が浸み込まないように処理する。床のシートも、塩ビシート等の溶接を行い、ゴミや消毒剤の侵入を防ぐ。



一般的な施設の仕上げ例

(塩ビと壁との間に隙間が出来て、埃や水が入り込む)



クリーンルーム用の R 巻上げ仕上げ例

(清掃が容易で埃が溜まり難い構造となっている)

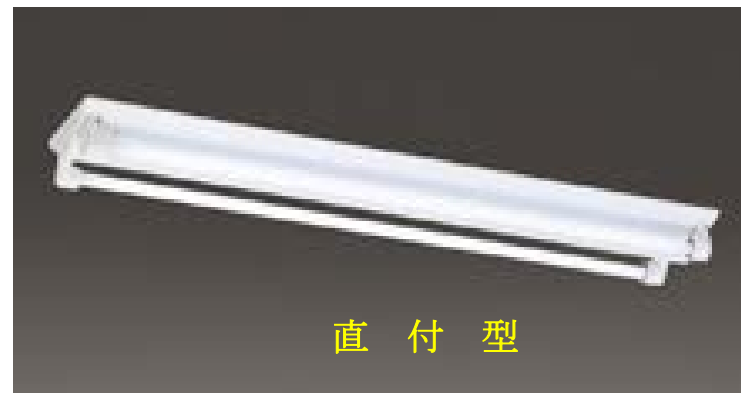
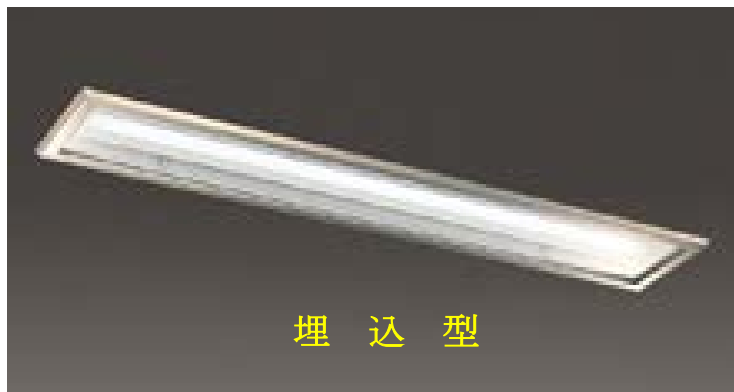
(照明器具)

細胞調製施設内に設置される照明器具は、一般用のものではなく、クリーンルーム対応のものを使用する。 埋込型と直付型の2つのタイプがある。

埋込型は器具本体を天井に埋め込むタイプで、比較的密閉度が高く、グレードA～グレードB程度のクリーンルームに使用される。埋込型は、本体と同じ大きさの開口部を天井に開けて、はめ込むため、本体と天井部分とに隙間が出来やすい。

直付型は、本体が天井に露出するタイプで、グレードB～グレードCのクリーンルームに使用されることが多い。直付型は、天井とCPC内との貫通部の取り付け部分と電源引き込み部分にパッキンを設置し、気密させているが、完全ではない。

埋込型、直付型、双方とも、防腐剤入りのコーキング材で隙間を塞ぎ、異物の流入や空気の漏れを防止必要がある。



(点検口)

天井や床に設置されている点検口は、気密を確保するため、エアータイト仕様のものを設置するのが望ましい。エアータイト仕様でないものが設置するのであれば、防腐剤入りのコーキング材で目張りを行う。これにより、天井裏や床下からの塵埃、昆虫の侵入を防ぐと共に、空気の漏れを防ぎ、室圧の維持を図る。

(電源コンセント及び消防設備等)

細胞調製施設内に設置されているコンセント及び消防設備であるスプリンクラー、煙感知器、熱感知器、スピーカー等は、建材に穴を開けて取り付け、細胞調製施設側からカバーを設置し、この穴を塞ぐ様な施工がされている。

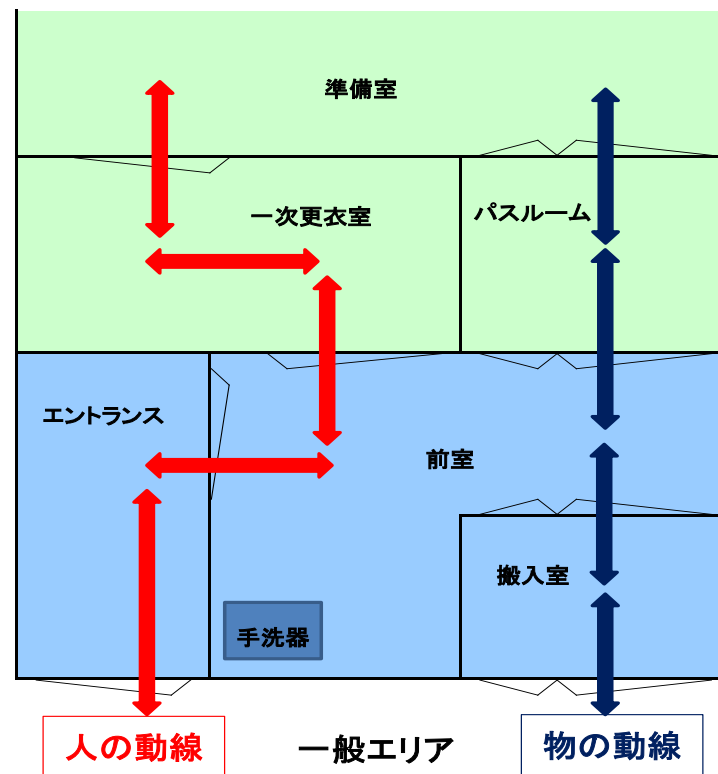
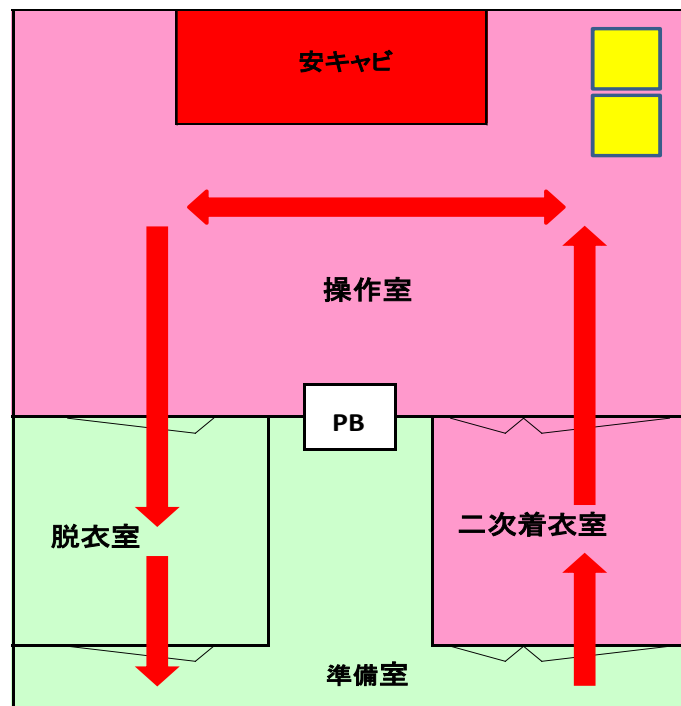
コンセントに関しては、施工業者にもよるが、この部分が不完全に施工されている事が多い。一般用で、カバーにパッキンが無く、2箇所止めをされているものが使用されていれば、ゴムパッキン又は、シリコンパッキン入りで、4～6箇所止めのカバーに変更するか、防腐剤入りのコーキング材でカバーと建材との隙間を塞ぎ、塵埃、昆虫の侵入を防ぐと共に、空気の漏れも防ぐ。また、消毒剤による漏電の危険性があるコンセントには、蓋付きのコンセントか、シャッター付きのコンセントを設置するのが望ましい。

消防設備に関しては、比較的穴が大きいため、室内側からだけでなく、天井裏部分からも、防腐剤入りのコーキング材で隙間を塞ぐ等、対応する。

3. 人と物の動線

動線計画をたてるに当たり、早い時期に施設内での更衣計画を明確にすることが重要である。作業環境に対して、一番の汚染源となるのは人であるため、各グレードで着用する無塵着、無菌着がディスポーザブルかリサイクル(洗濯)か等、施設内での更衣計画をたて、人の動線を決定する。グレードBの操作室等は、コンタミ防止のため、ワンスルー(ワンウェイ)にするのが望ましい。

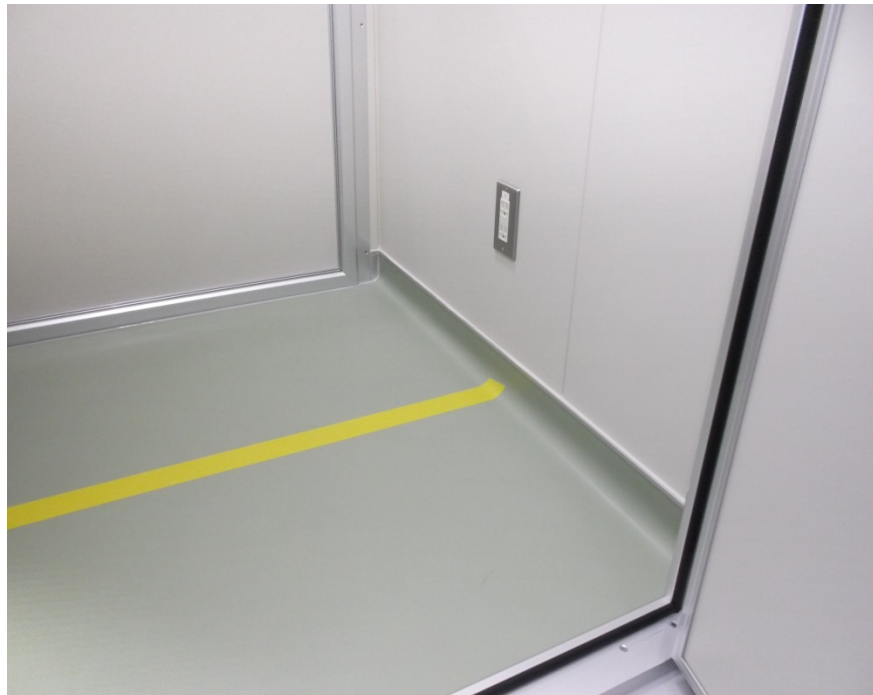
物の動線は、原材料、製品、廃棄物、サンプル等の動きを把握し、決定する。施設内の限られたスペースで制約が多いが、最も搬入搬出量が多い動線が、なるべく短くなるよう設定し、流れが一方向になるよう考慮する。



パスルーム

パスルームは、比較的大きな物品や機器の搬入搬出に使用され、パスボックス同様クリーンルームへの一定量以上の空気の流入・流出を防ぎ、室圧の異常な変化を防止する機能を有する。扉はエアータイトのものが使用されることが多く、入口と出口の扉が同時に開かないように、インターロック機能を有する。

異なるグレード間に設置されるパスルームは、床の中央にラインテープでゾーン別けを行うことにより、清浄度の高いエリアへのコンタミの危険性を軽減する。



搬入室・パスルーム内のエリア別け 例

パスボックス

パスボックスは、入口と出口の扉が同時に開かないように、インターロック機能を有し、パスボックスの底板は、物品の搬入搬出の際に、発塵の少ない素材を使用する。一般的には、殺菌灯付きのパスボックスが多く、内部の材質は、発塵対策と耐紫外線対策を兼ねて、ステンレスを使用することが多い。

パスボックスは、検体、原材料、器具類、測定機器等を出し入れするため、コンタミの危険性がある。そのため、用途に応じ、複数個設置するか二段のものを設置し、上の段と下の段で搬入搬出するものを決めておくことで、コンタミの危険性を軽減させることが可能であると考ええる。



二段パスボックス 例

4. 環境モニタリングと防虫防鼠

環境モニタリングの項目として、浮遊微粒子、付着菌、浮遊菌、落下菌の4項目がある。評価基準については、EU-GMP、日本薬局方、WHO-GMP等の規格があるが、規格値に大差はない。

環境モニタリングに関する注意点

- ① 環境モニタリングを行うにあたり、各細胞調製施設が測定ポイントの設定をどのような根拠で設定したのかが重要である。その施設の汚染度を正しく反映するような設定を行うこと。

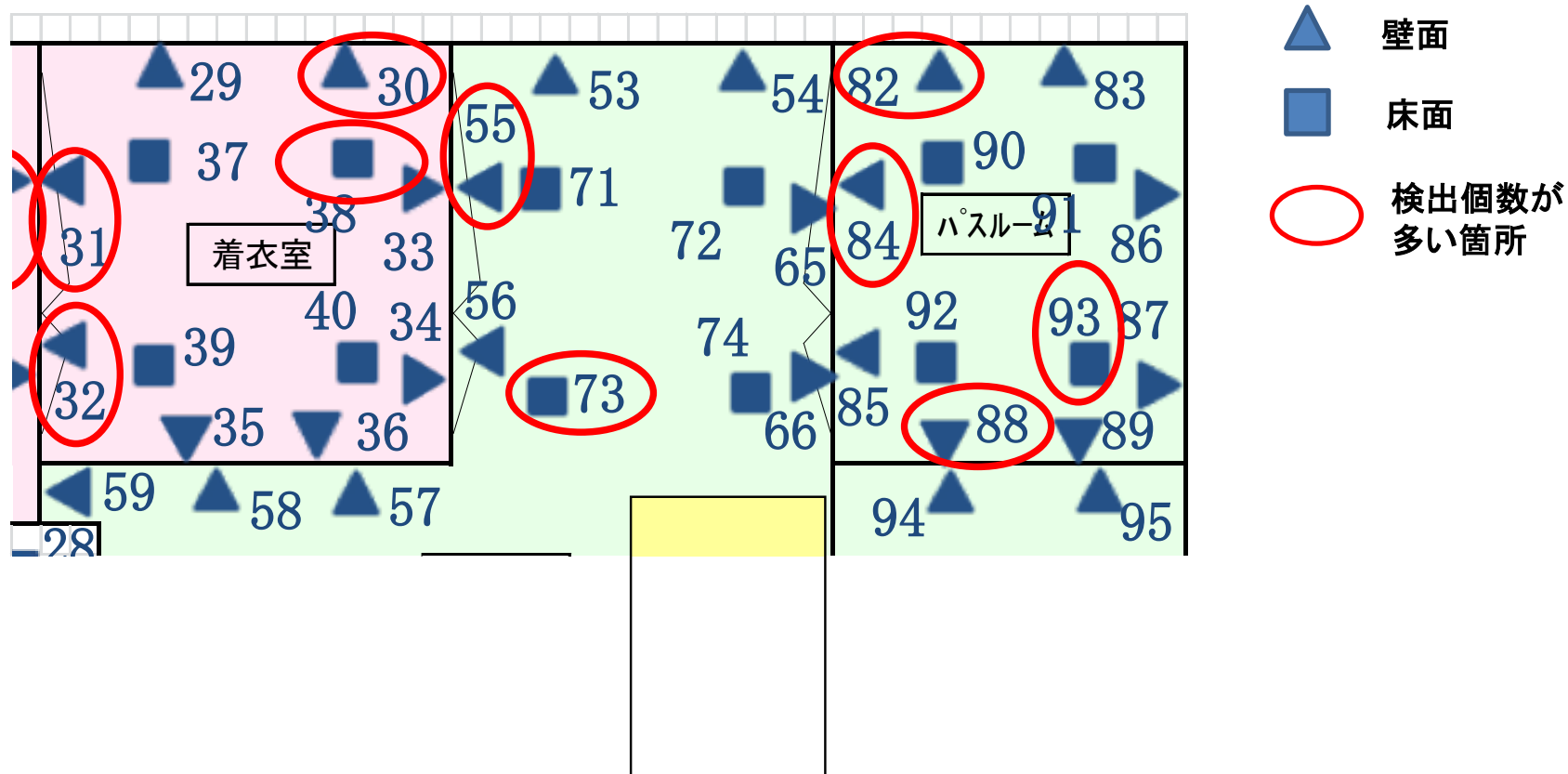
環境モニタリングの測定ポイントの設定方法として、何日間か作業を行った後、各作業室を基盤の目の様に区切り、その交点を全て測定し、検出個数の多い箇所(ダーティーポイント)を測定ポイントとして、設定する。次ページの図は、付着菌の測定ポイントを設定した際の一例であるが、同様の方法で、他項目の測定を行い測定ポイントを設定する。浮遊微粒子測定用のパーティクルカウンターもダーティーポイントに設置すべきである。

- ② パーティクルカウンターやエアーサンプラー等の測定機器の校正を定期的に行うこと。また、測定機器の特性をよく理解し使用すること。

一般に、エアースAMPLERは機種により捕集効率に差があることは知られている。

また、浮遊菌の種類や培地の種類や状態によっても、捕集効率が異なる。空気を取り込む羽の角度により、サンプリング量が変わるため、定期的な校正が重要である。

付着菌 測定ポイント設定の一例



防虫防鼠対策

薬事法では、異物が混入したものや、微生物汚染された製品は、不良製品として取り扱われ、これを防止するために、細胞調製施設においては、高度な衛生管理が要求される。菌汚染を含め、異物混入対策として、重要な項目に防虫防鼠対策がある。製造施設として、製造上不必要な動物は排除されるべきで、特に昆虫や鼠に関しては、非衛生的な動物とされ、それら個体の排泄物や、個体が接触した箇所から、製品へのコンタミが無い様に十分注意すべきである。

防虫対策

昆虫相調査

細胞調製施設の防虫対策を立てるにあたり、クラス10万までの全エリアに捕虫トラップを設置し、春夏秋冬に捕獲される昆虫の種類、数及び捕獲場所の調査を行う。捕獲された昆虫の生態から、細胞調製施設内で発生しているのか、人や資材に付着し、持ち込まれた昆虫なのか、または、細胞調製施設外から侵入してきた昆虫なのかが、把握でき、適切な防虫対策をとることが出来る。また、侵入してきた昆虫に関し、侵入箇所を特定することにより、施設の不具合箇所の発見と、補修計画を立てることが可能となる。

昆虫相調査に用いられる捕虫具には、粘着トラップとライトトラップがある。

粘着トラップは、ゴキブリの捕獲用に市販されているトラップと同じ様に、板状に粘着剤を塗布したもので、徘徊する昆虫の捕獲に使用する。異物混入等の対策のため、細胞調製施設用のものは、トラップ内部に餌や誘引剤は設置しない。

ライトトラップは、飛来昆虫で、走光性の虫の捕獲に使用する。ライトトラップには、電撃式と粘着式のものがある。



徘徊昆虫用 トラップ



飛来昆虫用 ライトトラップ（粘着式）

[防虫対策の実施]

防虫対策の基本項目

- ① 特定の昆虫を対象にするのではなく、細胞調製施設内の全ての昆虫を対象とする。
- ② 前記、昆虫相調査から得られたデータを基に、採るべき対策と優先順位を決定する。
- ③ 対策として、物理的対策、化学的対策(殺虫剤)、衛生管理、作業員教育を効果的に組合せて実施する。
- ④ 昆虫の大規模な発生や、殺虫施工が困難な箇所等があれば、必要に応じて、専門業者に相談し、指導を受ける。
- ⑤ 防虫対策の効果を量的に確認し、評価する。

物理的対策

物理的な対策として、施設や資材保管場所等の密閉化と侵入防止化がある。

1) 密閉化

出入り口等： エアーロック室の設置（作業室の陽圧管理）

防虫カーテン・フィルム

二重ドア

自動ドア

ドア隙間のシール

ガラス取り付け部分のシール

壁・天井：パネル隙間のシール

各種取り付け機器・器具との隙間シール

排水口 ： トラップ（水封）の設置。

2)侵入防止化

出入り口等：ガラス面に防虫フィルムの貼付
ドアと床との隙間にカバー設置(ゴムラバーのストッパー)
純黄色蛍光灯の設置
ナトリウム灯の設置
ライトトラップの設置
トラップの設置

排水口：防虫網の設置・排水トラップの水の補給

排気口：防虫網の設置

侵入防止化の純黄色蛍光灯の設置とライトトラップの設置は、相反する性質を利用している。

純黄色蛍光灯は、白熱電球に集まる昆虫の数を100としたときの走光性は、10以下で、飛来昆虫数を大幅に減少させることができる。

一方、ライトトラップに使用されている捕虫用蛍光灯(以下 ブラックライトという)の走光性は、1300位で非常に高く、昆虫が集まりやすい。この光を利用し昆虫を粘着マットに付着させたり、電撃殺虫器の高圧電流で殺虫する。細胞調製施設内では、この2種類の光を上手く利用することで、防虫管理を行っている。

細胞調製施設の外部へ、ブラックライトの光が漏れると、一般エリアの昆虫を細胞調製施設に誘い込むことになるため、設置場所や取り付け角度を工夫する必要がある。光が漏れる場合は、ガラス面に、防虫フィルムを貼付する等、工夫することが大切である

各種光源の走光性(白熱電球を100とした時の走光性)

低圧ナトリウム灯	4	白色蛍光灯	113
純黄色蛍光灯	8	メタルハイドランプ	135
高圧ナトリウム灯	35	白色自然蛍光灯	158
虫除け蛍光灯	49	高圧水銀灯	260
白熱電球	100	ブラックライト	1300



防虫フィルム施工例

防鼠対策

防虫対策は、比較的多くの施設が実施されているが、防鼠対策を確実にしている施設は少ない。これは、日中に鼠を目撃することや、鼠による被害が少なく、鼠に対する関心が希薄なことに加え、鼠に対する情報や知識が十分でないことに起因していると思われる。

細胞調製施設は近代的な建屋の中に設置されているが、餌の少ないビル内部での鼠の繁殖例や、鼠の環境に対する適応力の強さを考えれば、防鼠対策を怠ることは出来ない。

鼠の生息調査

鼠は昆虫と違い、行動する範囲や通路が一定している。外部からのストレスが無い限り、変更しないとされている。その習性を利用し、糞や尿による汚れ、足跡、かじった跡、目撃情報等により、生息場所や行動範囲を特定し、その情報を基に、防鼠対策を立てると効果的である。

生息調査は原則、細胞調製施設外の一般エリアとし、パイプスペースや電気設備、機械室、倉庫、ラボ等に捕鼠器具を設置し、捕獲の有無を確認する。また、調査用に設置した餌の摂取状態、糞及び、かじり跡等の状況を目視確認し、生息状態を調査する。

[防鼠対策の実施]

防鼠対策の基本項目

- 1) 防鼠対策は、作業場単位ではなく、製造施設単位で行う。
- 2) 防鼠対策としては、防虫対策同様、物理的対策と化学的対策(防鼠剤)があり、これらを効果的に組合せて実施する。
- 3) 製造施設単位の大規模な生息が確認されれば、専門業者に相談し、指導を受ける。

物理的対策

物理的対策の基本は、鼠を細胞調製施設管理区域に入れないことであるが、防鼠構造にするには、構造設備を建築する際に行うべきであり、完成後に行うには、構造上困難な場合が多いため、ここでは、施工後に行える対策を示す

窓 : 地階・1階の窓に金属スクリーンを入れる。
 二階以上の窓は、周辺の木々の枝、電線等から2m50cm以上離す。
 無理な場合は、金属スクリーンを入れる。

ドア : 金属以外の建材のものは、下部に鉄や亜鉛版を貼る。
ドアに換気孔がある場合は、間隔は0.8cm以下とする。
自動開閉装置を設置する。

換気孔 : 自動開閉羽板を設置する。

排気孔 : 0.8cm以下の金属網目・金属格子を入れる。

各種配管 : 壁や床から立ち上がっている各種配管と建材との隙間部分に座金を入れる。

下水口 : 0.8cm以下の金属網目・金属格子を入れる。
排水口の皿に防鼠ブラシ入りのものを使用する。

防鼠器具

捕鼠器具は、現在でも広く使用されている鼠駆除用具で、生息場所の通路等に設置して使用する。金網タイプと粘着シート(粘着板)タイプがある。殺鼠剤で死んだ鼠は、人目につかない場所で腐敗し、悪臭やウジ虫が発生することがあるのに対し、この捕鼠器具は、捕獲した鼠を確認して処理できることが長所である。ただ、広範囲の防鼠対策には適さない。



捕鼠器具（角型 金網タイプ）



捕鼠器具（籠型 金網タイプ）



捕鼠器具（粘着タイプ）

また、特定の場所に鼠を寄せ付けない、超音波防鼠器もある。

超音波防鼠器は、18～20KHZの超音波を発振させて、鼠を対象物から忌避させるもので、比較的広い場所での使用に効果がある。

細胞調製施設の重要設備である空調機が停止すれば、ブレーク状態となり、製造に致命的なダメージが発生するが、外部要因での停電は別にして、鼠の咬害による電気コードのショートや、鼠自身が電気設備に入り、ショートさせる事態を回避するために、忌避剤(咬害防止剤)と超音波防鼠器を組合せて使用すれば、高い効果が期待できる。



超 音 波 防 鼠 器

5. 封じ込めを考慮した気流計画

室圧・差圧

細胞調製施設の各室の室圧設定は、細胞調製室(処理室)の封じ込めと、清浄度の維持を考慮し、設定する。異なるグレードの隣接する部屋の室間差圧については、各基準とも、下図の様に10～15paに規定している。

項目	FDA 無菌製剤ガイダンス	EU-GMP Annex 1	厚生労働省 無菌医薬品製造指針	WHO-GMP (TRS902,Annex 6)
クラス100/Grade A における気流の速度	0,45m/sec(90 feet/min) ±20%(一方向流)	0.36～0.54m/sec (ガイダンス値)(層流)	0.45m/sec±20%の平均 風速が推奨される (一方向気流)	約0.45m/sec±20% (ガイダンス値)(層流)
換気回数 (1時間あたり)	クラス100,000において 少なくとも20回 クラス10,000において さらに多くの回数	—(注1)	直接支援区域 30回/時間 グレードC 20回/時間 を確保するのが望ましい	少なくとも20回 (Grade B,C,Dにおいて)
運転終了後に“at rest” の清浄度に復帰する までの時間	—	15～20分 (ガイダンス値)	直接支援区域において、 15分～20分程度	15～20分 (ガイダンス値)
HEPAフィルタの 使用区域	クラス100 無菌操作室	Grade A,B,C	重要区域(グレードA) 及び直接支援区域 (グレードB)	Grade A,B,C,D
異なるグレードの隣接 する部屋との差圧	少なくとも10～15Pa (0.04～0.06インチ水柱) 無菌操作室とクラスが 規定されない部屋の 間は十分な陽圧差 (少なくとも12.5Pa)	10～15Pa (ガイダンス値)	10～15Pa 又はそれ以上 適切な差圧 (その他の支援区域 (グレードC,D)内)	10～15Pa (ガイダンス値)

同じ清浄度区分の部屋間でも、発塵を伴う作業や、汚染物質やミストが飛散しないように、適切な気流方向・差圧を設定する必要がある。

グレードが異なる部屋間の清浄度は、グレードBの部屋の隣は、グレードCというように、一段階ずつ変化するように設定するのが望ましい。

室間差圧の変動要因は、排気ファンの起動・停止やドアの開閉等、人為的な要因と外風圧等の自然的な外乱による要因があり、室間差圧を大きくしないようにコントロールすることが重要である。

瞬間的な室圧の変化は、センサーや制御装置ではコントロールが出来ないため、異なるグレードの部屋間には、ドアの開閉による室間差圧を変動を防ぐよう、必要に応じ、エアロック室を設ける必要がある。

感染性検体を取り扱う陰圧の細胞調製施設の細胞調製室(処理室)の室圧は、大気圧より低く設定される。さらに汚染された空気が外部に漏れ出さないよう、エアロック室を設け、空気を押し込める必要がある。

気流

細胞組織等を調製する部屋で、無菌環境を保てる場所として、安全キャビネットがある。FDA 無菌製剤ガイダンスでは、グレードA(クラス100)における気流速度は、一方向流で、 $0.45\text{m/sec} \pm 20\%$ WHO-GMPでは、水平方向層流 $0.45\text{m/sec} \pm 20\%$ と規定されている。

各基準では一方向流方式と層流方式の2つの表現が用いられている。ISO 13408-1では両方の用語の定義がされているため、気流と風速規格の適用においては注意が必要である。(FDA 無菌製剤ガイダンス2004 でも層流と一方向流の違いについて定義)

無菌操作を行う区域での風速は、流体力学的には、層流域の風の流れではなく、乱流域の風の流れに属している。

規格	一方向流(unidirectional airflow)	層流(laminar airflow)
ISO 13408-1	流れの方向が一つである気流。平行な流線に沿った気流速度は単一でなくともかまわない。	平行な流線をもち、一様な速度をもった空気の流れ。
ISO/DIS 14644-4	安定した気流速度とほぼ平行な流線をもち、クリーンゾーンの断面全体で整流された気流。	定義なし
FS 209 E	一般に平行な流線をもち、単一方向で流れ、断面に対し、均一な風速をもつ空気の流れ。 従来、層流(laminar airflow)と呼ばれていた。	定義なし
JIS Z 8122	限られた区域内で、平行な流線に沿って一方向に一様な速度で動く空気の流れ。	定義なし

細胞調製室(処理室)には、無菌操作を行うグレードAの区域として、安全キャビネットが設置される。このグレードAの安全キャビネットを設置されている細胞調製室(処理室)は、グレードBとし、多くは非一方向流方式の細胞調製施設とされる。

非一方向流方式の細胞調製施設として、留意すべき点として、次の項目がある。

- ① 吹出口面積を広くし、吹出風速を抑え、吹出口周りの室内空気を誘引させない。
- ② 吹出口は、空気が拡散しやすい形状を選択し、室内全体に供給空気が行きわたる様に吹出口を配置する。
- ③ 吸込口(排気口)は、発塵源付近に設置し、室内で発生した塵埃を速やかに排出させる。

フィルター

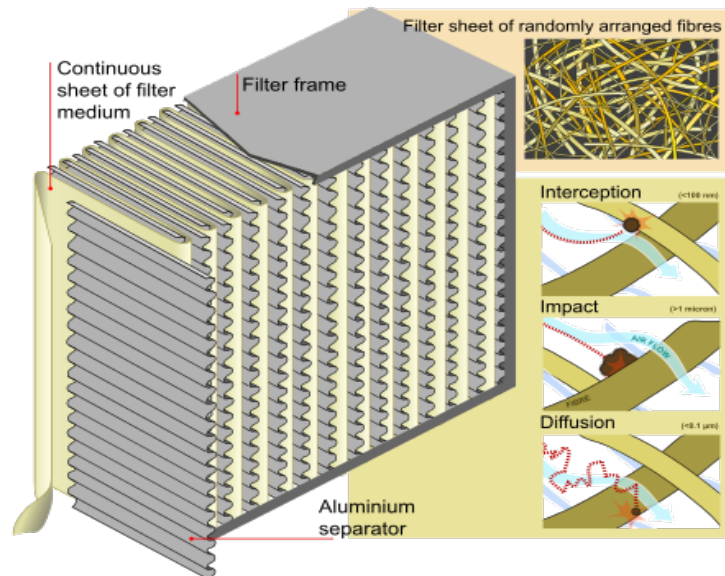
細胞調製施設で使用するフィルターは、比較的大きなゴミを取り除く、プレフィルター、最終フィルターの目詰まりを防ぐ目的で使用する 中性能フィルター、高性能フィルター、最終フィルターとして使用される超高性能フィルターの HEPAフィルターがある。

HEPAフィルターは、JIS Z 8122 で「定格風量で粒径が $0.3\mu\text{m}$ の粒子に対して99.97%以上の粒子捕集率を有し、初期圧力損失が245Pa以下の性能を持つエアフィルター」とされる。

HEPAフィルターは、設置後、定期的にリーク試験を行う。フィルターリーク試験は、JIS B 9927等に記載されている方法で行う。

フィルターリーク試験は、HEPAフィルターの上流側に試験粒子(PAO)を投入し、フィルター下流側で粒子濃度を測定し、上流側濃度と比較し、0.03%以下であれば合格とされる。

HEPAフィルターの交換時期は、初期圧力損失の2倍の圧力損失値を交換の目安とすることが多い。



6. 空調設備と細胞調製施設の環境に及ぼす影響

細胞調製施設で用いられている空調機が異常をきたすと、どのような影響があるのか、制御要因毎に記す。

温度変化 ➡ 原材料・製品の品質低下・作業性の低下 不快・微生物の繁殖

湿度変化 ➡ 原材料・製品の品質低下・作業性の低下 不快・微生物の繁殖

室圧変化 ➡ 空気の逆流 ⇒ 汚染・コンタミネーション

風量低下 ➡ 室圧低下 ⇒ 清浄度低下

圧損増大 ➡ 風量低下 ⇒ 室圧低下 ⇒ 清浄度低下

清浄度低下 ➡ 原材料の品質・製品の品質・汚染・コンタミネーション

塵埃の発生 ➡ 蓄積⇒ 圧損増大 ⇒ 風量低下 ⇒ 室圧低下 ⇒ 清浄度低下

ガス・臭気発生 ➡ 汚染・不快

故障停止 ➡ 環境維持不可 ⇒ 作業停止・ブレイク(施設再消毒)

7. 細胞調製施設で使用する製造機器類とその性能評価

細胞調製施設で使用する主な機器として次の様な機器がある。

安全キャビネット : 室内循環型 ・ 室外排気型 (一部排気型、全排気型)
 インキュベーター : CO2インキュベータ ・ マルチガスインキュベーター
 遠心機 : 大容量遠心機 ・ 多本架遠心機 ・ 高速遠心機
 滅菌器 : 蒸気滅菌器 ・ 感熱滅菌器
 冷凍庫・冷蔵庫 : 薬用ショーケース ・ バイオフリーザー ・ ディープフリーザー

これらの機器は、用途や機能に応じ各グレードのエリアに設置される。

安全キャビネット : グレードB (HEPA吹出口直下が望ましい)
インキュベーター : グレードC (培養専用室が望ましい)
 グレードB (HEPA吹出口付近が望ましい)
遠心機 : グレードB (排気口付近が望ましい)
滅菌器 : グレードC及びグレードD
冷凍庫・冷蔵庫 : グレードC及びグレードD

滅菌器や冷蔵庫など、ミストや水気を発生させる機器に関しては、グレードCやグレードDに設置するのが望ましい。

細胞調製施設で使用する全ての製造機器、品質保証用の分析機器及び、空調設備について、操作手順書、バリデーション要領書、バリデーション記録書、修理ログを整備する必要がある。

バリデーションを実施するにあたり、バリデーション手順書と共にバリデーションマスタープランを作成し、これに基づき実施する。

8. 製造用水

細胞調製施設で製造される製造用水は、不純物の混入や菌汚染防止対策がとられている設備で製造されることが必要であり、日本薬局方参考情報に収載されている品質管理が適用される。

微生物やエンドトキシンによる汚染が無い製造用水を日常的に供給する設備を有するには、設備の設置場所、ユースポイントの熱水によるフラッシング、製造された水の菌及びエンドトキシン検査、貯水タンク内の菌管理等、製造用水製造設備の設置スペース、配管の熱水循環による滅菌、菌のサンプリングなど、かなりの人手と施設維持のランニングコストが必要となる。

医薬品の注射剤を製造するには、製造用水製造設備が必要となるが、多量の製造用水を必要としない細胞調製施設に関しては、人手とコストを考えれば、原材料としての製造用水の購入も考えるべきである。