

# 細胞調製施設の構造・運用について

(公財) 先端医療振興財団  
再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室  
室長 松山晃文

**細胞製剤に対する汚染防止の原則は、次の3つに尽きる。**

- 1. 持ち込まない**
- 2. 拡散させない**
- 3. 増加させない**

**これら3つの原則を満足させるには、構造設備の完備(ハード)、衛生管理、作業員の教育と作業管理(ソフト)を確立し、遵守していく以外、方法はない。**

- 1) 構造設備の完備として、動線を考慮した作業室の配置、製造機器の配置・管理、空調設備の適切管理がある。**
- 2) 衛生管理としては、施設の消毒方法の確立、消毒効果の確認方法及び原材料の搬入方法の確立、感染性廃棄物の適切な処理方法の確立がある。**
- 3) 作業員の教育訓練と作業管理は、教育の年間スケジュールに基づき、衛生管理教育及び製造管理教育を行い、適切な作業方法を確立・遵守する。**

## 作業室の清浄度区分

CPC内のゾーニング(エリア分け)を決定する上で重要な目として、清浄度区分がある。この清浄度区分により、人と物品(製品や原材料等)の動線や気流方向も左右されるため、適切に設定する必要がある。

CPC内 作業室	清浄度クラス*		
	FED-STD-209D	EU-GMP・日本薬局方	ISO146441-1
居室(管理室)	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	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
処理室	1万	グレードB	ISOクラス7
陰圧系バッファゾーン	10万～1万	グレードC～グレードB	ISOクラス7～8

## 空調システム

細胞製剤は、その特徴として滅菌工程がないことが挙げられる。滅菌工程がない細胞製剤の無菌性、安全性については、製造工程での影響が大きく、構造設備における工夫や配慮が必要となる。

CPCの構造設備は、薬事法のみならず、建築法や消防法等の数々の法規を満足させると共に、品質の良い製品を製造する施設として、GMP上、重要な位置づけとなっている。

原材料の搬入から製品の出荷に至る全工程において、異物の混入、微生物汚染、他製品からのクロスコンタミネーションを防止できる構造設備とすることが重要である。CPCの構造設備の中で、クロスコンタミネーション防止を考える時、最も重要な設備として、空調システムが挙げられる。

異なるグレードの隣接する部屋との差圧は、FDA・EU-GMP・WHO-GMP及び厚生労働省 無菌医薬品製造指針では、10pa～15pa又は、それ以上と規定されているため、CPCの室圧設定は、これを踏まえ、設定する必要がある。

## 空調設備と作業室の環境に影響する要因

CPCで用いられている空調機、エアーハンドリングユニット(AHU)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

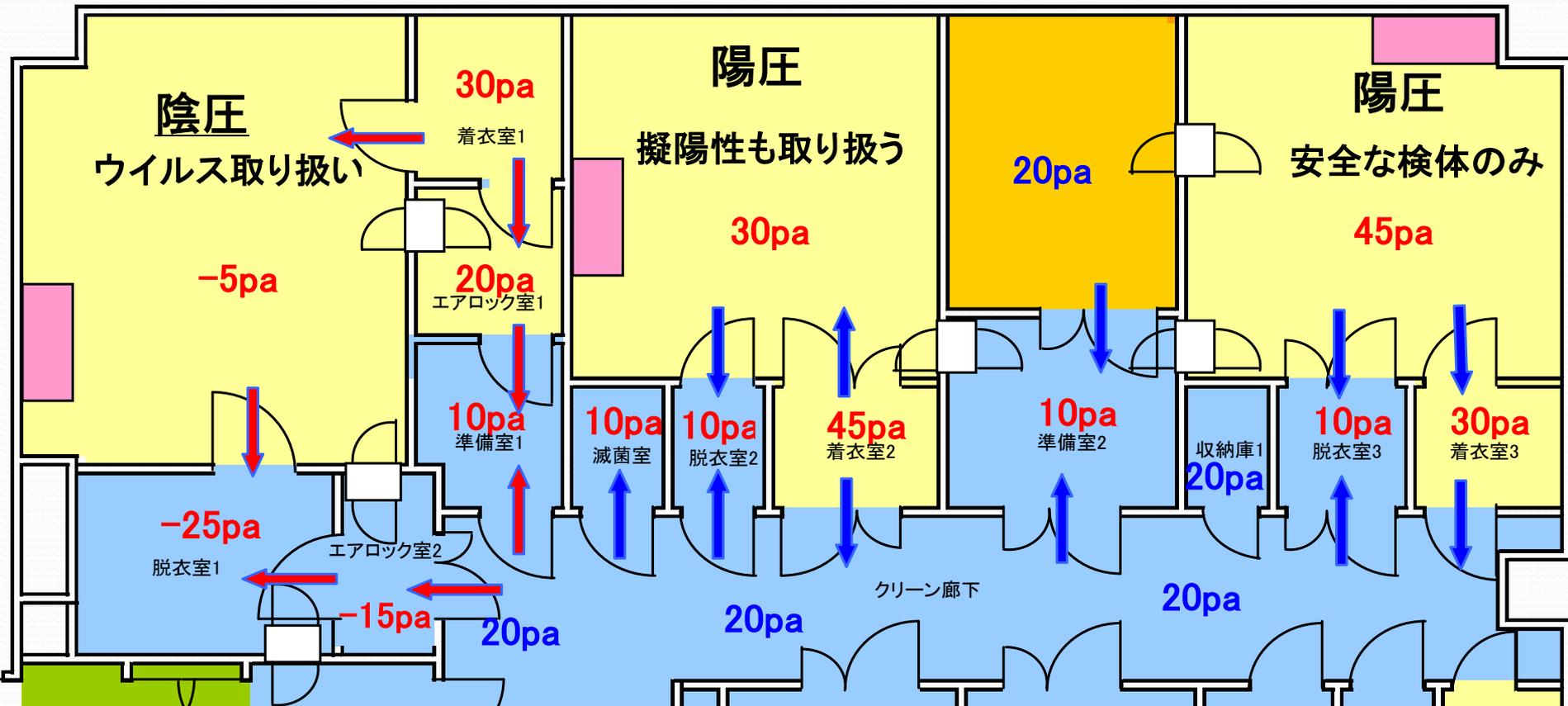
風量低下 ⇒ 室圧・換気回数の低下 ⇒ 清浄度低下

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

# 室圧設定例

気流の向き  
  


-  class 100
-  class 10000
-  class 100000
-  class 100000相当



## 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、CPC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]

CPC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、CPC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、CPC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、CPC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）

# I CPC内に生息する昆虫

CPC内部で世代を繰り返す昆虫で、徘徊昆虫が多い。原材料や製品に混入するチャンスが高く、中には単為生殖するものも居り、CPC内では絶滅対策が必要である。

代表的な昆虫として、コナチャタテムシ・トビムシ・ダニ・ヒメマキムシ・カツオブシムシ・シミ等がいる。



コナチャタテムシ



トビムシ



ヒメマキムシ



ダニ

## Ⅱ 排水系から侵入する昆虫

浄化槽やピット、排水溝から発生する昆虫で、トイレの壁などでよく見かける。CPC内には、排水管から侵入してくることが多く、発生源の多くが、不潔な所であるため、侵入すると、コンタミを引き起こす原因となる。代表的な昆虫として、チョウバエ・ユスリカ・ニセケバエ等がいる。



チョウバエ



ユスリカ



ニセケバエ

### Ⅲ 飛来侵入する昆虫

飛来する昆虫については、CPC外の水田、雑草地、河川、樹木等で発生するもの多く、自然が相手だけに対策が難しい。飛来昆虫に関しては、発生している場所に近づかないこと、CPCに入れないこと、入ったものは、捕捉・殺虫することが重要である。代表的な昆虫として、クロバネキノコバエ・タマバエ・ヨコバエ・カメムシ・キクイムシ・ユスリカ等がいる。



クロバネキノコバエ



タマバエ



キクイムシ

## IV 人・資材等に付着して持ち込まれる昆虫

原材料や人に付着して、CPCに持ち込まれる昆虫で、主にダンボールやクッション材に付着しているケースが多い。人に関しては、服や髪の毛、所持品等に付着し、更衣室を経て侵入するケースが多い。代表的な昆虫として、コナチャタテムシ・シミ・タカラダニがいる。



タカラダニ



コナチャタテムシ



シミ

## V CPC施設周辺の土壌や緑地から侵入する昆虫

建物の外周の土壌や緑地で見かけることが多い昆虫で、多くは、歩行でCPCに侵入する。CPC内部と外部との接点である、パスルームや搬入口のドアの隙間をなくすることが大切である。代表的な昆虫として、ダンゴムシ・ゲジ・ヤスデ・ハサミムシ・ワラジムシ・ケラがいる。



ワラジムシ



ハサミムシ



ゲジ



ヤスデ



ダンゴムシ

## [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、CPC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。
- ⑥ 防虫対策の効果を量的に確認し、評価する。

## [化学的対策]

化学的対策として多く用いられるのが殺虫剤である。CPCで用いられる殺虫剤に求められるのは、残留性が少なく、比較的安全な殺虫剤である。この条件に合うのが、ピレスロイド系殺虫剤である。

ピレスロイド系殺虫剤は、薬液を20～50 $\mu\text{m}$ の霧状にして、昆虫に直接噴霧するタイプと、50～100 $\mu\text{m}$ の粒子を昆虫の潜んでいる箇所や、通路に噴霧し、昆虫がその上を通過する際に、脚部分に殺虫剤を接触させ、死滅させるタイプがある。このピレスロイド系の燻煙剤もあるが、比較的  
安全とは言え、薬剤が広範囲に広がり、殺虫が必要のない箇所や機器まで薬剤が付着するため、CPC内で使用するには、不適である。

CPC内の手洗い場等、排水系から発生する昆虫の駆除に有効な薬剤として、昆虫成長制御剤がある。このタイプの殺虫剤は、人や家畜に対して毒性が少なく、臭気もほとんどない。この殺虫剤は、少量をピット等、幼虫が生息している水系に投入することで、幼虫の成長を阻害し、駆除できる。商品名 スミラブ粒剤(主成分ピリプロキシフェン)が広く使われている。

ピレスロイド系殺虫剤、昆虫成長制御剤以外の薬剤として、有機塩素系殺虫剤、有機リン系殺虫剤、カーバメイト系殺虫剤があるが、各殺虫剤の使用にあたっては、目的に合った有効成分、製剤の種類、処理方法等を吟味し、選択することが重要である。

比較的、安全性の高い殺虫剤を使用する時でも、原材料、資材及び製造機器等は、ビニールカバーやラップ等で養生を行うか、他の場所に移動するのが賢明である。

また、殺虫剤によるコンタミ防止のため、クラス10万～1万までの清浄度エリアでは、殺虫剤を使用しないことを含め、殺虫剤使用に関する手順書を作成し、遵守する必要がある。

# 清掃・消毒

## 清掃・消毒手順について

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。GMPでは衛生管理基準書に、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ている。

- 1) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項
- 2) 構造設備の清浄の間隔に関する事項
- 3) 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、製品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。

## 頻度

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、様々なファクターにより、製造施設の汚染状態が異なるため、他施設の設定が、そのまま適用出来るとは限らない。

一定期間、使用する作業室で模擬操作を行い、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、製造時及び非製造時についても設定を行う。製造施設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。

# CPCの清掃・消毒手順

清掃手順は、製造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) 空調機の稼働を確認する。
- 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。



# 製造機器の清掃・消毒手順

## 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。コンタミネーション防止のため、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。
- 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。



## 消毒剤

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。

### [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。

- 1) 対象微生物に対して、殺菌力が優れるもの
- 2) 作業性が良いもの
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 低濃度で殺菌力があり、殺菌時間が短いもの

6) 製造機器等への残存性や吸着性が少ないもの

7) 構造設備や製造機器に対して、腐食性が少ないもの

8) CPC及び周辺に対し、環境汚染上問題がないもの

以上が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。

**高水準消毒剤：**

グルタール、フタール、過酢酸、二酸化塩素。

芽胞を含むすべての微生物を死滅できる。

**中水準消毒剤：**

エタノール、イソプロパノール、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素。

栄養型細菌や、ほとんどのウイルス、真菌等、芽胞以外の微生物を殺滅できる。

**低水準消毒剤：**

グルコン酸クロロヘキシジン、塩化ベンザルコニウム。

大半の栄養型細菌と、いくつかのウイルス、真菌を殺滅できる。

## [消毒剤の性質]

消毒剤には様々な種類があるが、CPCで使用される代表的な消毒剤の性質について記載する。

### 1. アルコール系消毒剤

アルコール系消毒剤として、1価の低級アルコールが使用される。よく使用されるものとして、エタノールとイソプロパノールがある。



## 1)特徴

- ① 殺菌スピードが速い
- ② 多種の微生物に殺菌力を示す(殺菌スペクトルが広い)
- ③ 耐性菌が出来ない
- ④ 蒸発しやすく、残留しない
- ⑤ 毒性が少ない

## 2)欠点

- ① 芽胞や一部の真菌は殺菌できない
- ② 直ぐ蒸発するため、殺菌力に持続性がない
- ③ アルコール濃度が低下すると、殺菌力が低下する
- ④ 危険物の第4類に属し、可燃性がある

アルコールは、タンパク質を変性し、凝固させる性質があり、この性質を利用して殺菌を行う。殺菌機構は、細菌等のタンパク質の変性・凝固、代謝機構の阻害、溶菌作用の3つと言われている。細菌等の細胞への浸透力が強いため、他の消毒剤に比べ、著しく殺菌速度が速いのが特徴である。また、殺菌スペクトルが広く、殺菌効果が高いため、CPCでも広く使用されている。

## 2. アルデヒド系消毒剤

アルデヒド基を有する化合物で、消毒に使用されているものは、グルタルアルデヒドとホルムアルデヒドである。

I. グルタルアルデヒド  $\text{OHC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHO}$

II. ホルムアルデヒド  $\text{HCHO}$

### 1) 特徴

- ① 芽胞を含む全ての微生物に対して、殺菌効果がある
- ② 細菌や真菌だけでなく、ウイルスに対しても、不活性効果が期待できる
- ③ アルコール同様、耐性菌ができない

## 2) 欠点

- ① 目や鼻等に対して、刺激が強く、人体には使用できない
- ② 酸性では安定であるが、アルカリ性では不安定である

アルデヒド基( $-CHO$ )は、微生物の表層と内部のタンパク質活性基( $-NH_2 = NH -SH$ )と反応する。この反応で、微生物にタンパク凝固と酵素タンパクの作用を失活させることにより、殺菌作用を呈する

### 3. 塩素系消毒剤

塩素系消毒剤の代表的なものに、二酸化塩素と次亜塩素酸ナトリウムがある。  
塩素系消毒剤は、細菌やウイルスに対し、構成タンパクを酸化させることにより、構造が変化して、機能しなくなることにより、殺菌作用を呈する。

I. 次亜塩素酸ナトリウム     $\text{NaOCl}$

II. 二酸化塩素                       $\text{ClO}_2$

次亜塩素酸ナトリウム

#### 1) 特徴

- ① 芽胞を除く、多くの微生物に対して、殺菌効果がある
- ② 細菌や真菌だけでなく、ウイルスに対しても、不活性効果が期待できる
- ③ 耐性菌ができてにくい

## 2) 欠点

- ① 人体の皮膚には常用使用できない
- ② 水溶液に酸を混ぜると、毒性の強い塩素ガスが発生する
- ③ 分解しやすく、濃度の低下が起こる
- ④ 金属や布に対して、腐食性がある
- ⑤ 二酸化塩素より強い、塩素臭がある
- ⑥ 脱色作用がある

# 二酸化塩素

## 1)特徴

- ① 芽胞を含む、多くの微生物に対して、殺菌効果がある
- ② ノロウイルスやインフルエンザウイルス等、多くのウイルスに対して、不活性効果が期待できる
- ③ 耐性菌ができてにくい
- ④ 殺菌時間が短い

## 2)欠点

- ① 人体には使用できない
- ② ガスや水溶液状態で、紫外線により容易に分解する
- ③ 塩素に似た不快臭がある
- ④ 金属に対して腐食性があり、樹脂製品の劣化をもたらす