

## 再生医療施設向け空調設備について

### 〇はじめに

製薬施設向け空調設備は、快適性を目的とするオフィス空調設備とは全く役割が異なります。微粒子・微生物による汚染および交差汚染を防止し、医薬品の品質・安全性を直接支える重要な“プロセス設備”としての役割を担っています。近年では、再生医療が実用化フェーズに入るなか、「CPC (Cell Processing Center/細胞培養加工施設)」の整備が急速に進んでいます。本稿では、CPC向け空調設備に求められる要件について紹介します。

### 〇CPCとは

CPCとは、患者やドナーから採取した細胞・組織を、医療に使える状態まで培養・加工する施設であり、再生医療や細胞治療に欠かせない中核施設です。外部からの微粒子や細菌の侵入を防ぐために、室圧、温度、湿度を厳密に管理し、クリーン環境を維持します。iPS細胞を用いた研究や治療を行う際にも、CPCが不可欠です。iPS細胞は温度やCO2濃度、培地の成分がわずかに変わるだけで、目的とは違う細胞に変化したり、品質が低下したりすることがあるため、常に一定の清浄な環境を保てる専用施設の確保が重要とされています。



### 〇CPC向け空調設備に求められる基本要件

CPCに適用される基準として、厚生労働省が定めたGCTP省令（再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令）があります。

- ・ **清浄度管理** : 微粒子+微生物の両方を管理  
HEPA/ULPAフィルター等のろ過装置の設置  
室内発塵(人・資材等)を前提とした適切な換気回数の設定
- ・ **差圧管理** : 汚染侵入や交差汚染の防止  
用途に応じて陽圧/陰圧の階層を構築
- ・ **温湿度管理** : 製品特性(吸湿、静電気等)や、結露対策(微生物増殖防止)を踏まえたレンジ設定
- ・ **保守性** : フィルタ交換、点検導線、清掃、停止時の復帰性(立上げ時間)まで含めた運用設計
- ・ **監視** : 室間差圧・温湿度などを常時監視し、逸脱時の判断手順(アラート設計)を明確化
- ・ **バリデーション** : 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化する



### 〇CPCの清浄度区域の分類

従来の無菌医薬品(注射剤、点眼剤など)の製造施設では、作業工程ごとに清浄区域が分類され、浮遊微粒子および微生物による汚染の程度が定められた限度内に維持されるよう管理されます。(表1、表2参照)  
CPCにおいても、同様の基準を用いて作業管理区域と清浄度レベルが設定されます。

- ・ **重要区域(グレードA)**  
滅菌された製品等が環境に暴露される製造作業を行う区域。製品への汚染リスクを高いレベルで防ぎ、製品の無菌性が維持できるように設計される。
- ・ **直接支援区域(グレードB)**  
クリーンルーム内に設置した開放系クリーンブースやRABS※を用いて無菌操作を行う場合、重要区域のバックグラウンドとして定義される。重要区域内の運転操作および運転監視を行う職員の作業区域となる。

表1 清浄区域の分類

名称	空気の清浄度レベル <sup>注1)</sup>	最大許容微粒子数(個/m <sup>3</sup> )				
		非作業時		作業時		
		≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm	
無菌操作区域	重要区域	グレードA (ISO 5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	グレードB (ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレードC (ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレードD	3,520,000	29,000	作業形態による <sup>注2)</sup>	作業形態による <sup>注2)</sup>

注1) 括弧内のISOクラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

注2) 最大許容微粒子数を規定しないケースもある。

※RABS・・・Restricted Access Barrier System

密閉性の高い無菌化装置。作業者と製品を物理的に隔離することが可能

・その他の支援区域(グレードC・D)

滅菌前の製品等が環境に暴露される製造作業を行う区域。滅菌前の薬液の調製を行う区域や、無菌操作に使用する装置、器具等を洗浄する区域等からなる。

表2 環境微生物の許容基準(作業時)

グレード	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌 (CFU/m <sup>3</sup> )	落下菌 <sup>注2</sup> (CFU/plate)	コンタクトプレート (CFU/24~30cm <sup>2</sup> )	手袋 (CFU/5指)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	----
D	200	100	50	----

注1 許容基準は平均値評価とする。

注2 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

○GPCの空調設備設計条件例(安全キャビネットを用いる場合)

1) 空調・環境条件

清浄区域の分類	グレードA	グレードB	グレードC	グレードD
主用途	細胞直接操作(SC内)	Aの背景エリア	準備・通路	更衣・前室
想定配置	安全キャビネット内	細胞調製室	準備室・廊下	更衣室等
清浄度(ISO)	Class 5	Class 7	Class 8	Class 8相当
清浄度(作業時)	ISO5維持	ISO7維持	管理対象	管理対象外可
換気方式	一方向流(層流)	乱流+補助	乱流	一般空調可
換気回数(目安)	(風速管理)	30~60回/h	20~30回/h	10~15回/h
温度	20~26°C	20~26°C	20~27°C	18~28°C
湿度	40~60%RH	40~60%RH	40~60%RH	管理目標のみ
最終フィルタ	HEPA	HEPA	HEPA or 中性能	中性能可

2) 圧力・気流条件

清浄区域の分類	グレードA	グレードB	グレードC	グレードD
圧力区分	最高圧	高	中	低
隣接室差圧	+10~15Pa以上	+10~15Pa	+5~10Pa	基準なし
気流方向	A→B	B→C	C→D	外部
扉開閉影響	即時回復必須	短時間回復	許容	問題なし
差圧監視	常時+警報	常時監視	定期監視	不要

○無菌医薬品と再生医療等製品の違い

従来の無菌医薬品と再生医療等製品の大きな違いは、製品が「生きている細胞」であるか否かです。

- ・従来の無菌医薬品：製品を容器に充填した後、最後に熱や放射線で最終滅菌できるものが多い
- ・再生医療等製品：熱や圧力をかけると生きた細胞が破壊されてしまうため、最終滅菌が不可能

そのため、GPCでは細胞の受け入れから培養、最終製品のパッキングに至るまで、細胞が環境に露出するすべての工程を、極めて厳格な無菌状態(無菌操作)で完遂しなければなりません。

○法規制におけるリスクベースアプローチと最新トレンド

前項で述べた通り、細胞の取扱工程には厳格な無菌状態が求められますが、従来の無菌医薬品製造工場のスペックを部屋全体にそのまま持ち込むと、深刻な「オーバースペック(過剰投資)」に陥るケースが散見されます。そのため、GCTP省令等においては、従来の無菌医薬品の厳格なルールを空間全体に適用するのではなく、「リスクベースアプローチ」という考え方が推奨されています。

例えば、安全キャビネットの代わりにアイソレーターや完全閉鎖系システムを導入し、装置の内部で最高レベルの無菌状態(グレードA)を担保した場合、製品が室内の外気に触れないため、部屋全体の要件を「グレードC」あるいは「グレードD」まで緩和できるケースがあります。

近年ではこの考え方を発展させ、比較的清浄度要件を緩和した大空間(ボールルーム)内に複数の閉鎖系装置を配置する「ボールルーム構想」の採用が進んでいます。これにより、将来の製品変更等に伴うレイアウト変更に対応しつつ、複雑な空調ダクトの取り回しや差圧制御を簡略化し、空調エネルギーの大幅な低減を図ることが可能になります。

※出典：無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

空調設備ニュース

- 編集 技術委員会空調部会
- 発行所 (一社)大阪空気調和衛生工業協会  
大阪市中央区安土町1丁目7-20 新トヤマビル3階  
TEL.06-6271-0175 FAX.06-6271-0177  
URL.http://daikuei.com/