

明 細 書

発明の名称：設備及びこれを用いた物品の製造の実施方法

技術分野

[0001] 本発明は、設備及びこれを用いた物品の製造の実施方法に関する。

背景技術

[0002] 従前より、物品の製造を開始する前に、プロセスシミュレーションテストが行われている（例えば、特許文献1参照）。プロセスシミュレーションテストは、再生医療等製品や医薬品等の物品の製造工程や製造方法が、当該物品を製造するのに適切かどうかを検証するためのテストである。プロセスシミュレーションテストでは、例えば、製造手順、設備、材料、製造のための環境等を、実際の製造と同じ条件にして実施し、製品について期待している無菌性が確保されること等を検証する。

[0003] そのため、プロセスシミュレーションテストでは、例えば、実際の物品の製造工程で用いられる人員、設備等の変動要因を考慮し、全工程又は工程ごとに繰り返し実施する必要がある。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2018-505669号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] ところで、物品の製造に先立って、クリーンルーム内でプロセスシミュレーションテストが実施されると、プロセスシミュレーションテストを実施している最中は、同じクリーンルームで実際の製造を開始することができず、非効率である。また、複数の工程を行う際にも、一の工程を実行している最中は、他の工程を並行して実行することができず非効率である。

[0006] そこで、複数のクリーンルームを用いて、プロセスシミュレーションテストと物品の製造とを、同時期に並行して実施したり、複数の製造工程を同時

期に並行して実施したりすることが行われている。

[0007] しかし、複数のクリーンルームを使用する場合、クリーンルームを出入りしたり、複数のクリーンルーム間を行き来したりする際に、クリーンルームの内部に汚染が発生する可能性が高まる。クリーンルームの内部の汚染は、例えば、クリーンルーム間を移動する際に通過する清浄度の低いエリアにある浮遊微粒子及び／又は微生物がクリーンルーム内部に流入することによって引き起こされる。

[0008] しかも、作業者がクリーンルームの外部（例えば、通路）からクリーンルームの内部に移動する際、クリーンルームの外部とクリーンルームの内部とでは清浄度が異なるため、作業者は、その都度、清浄度に応じた衣服に替える必要があり、非効率である。

[0009] 本発明は、上記事情に鑑みてなされ、物品の製造と他の作業とを同時期に並行して実施する際に、物品の製造を行う場所の清浄度を保ちながらも、効率よく作業を行うことができる設備及びこれを用いた物品の製造の実施方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明に係る一態様の設備は、クリーンルームと、前記クリーンルーム内に設けられ、出入口を有する複数の作業ブースと、前記複数の作業ブースの各々が有する出入口に沿って設けられ、前記出入口を通過して外から内へ向かう気流を妨げるバリア部と、を備える。前記複数の作業ブースの各々の内部の区域と、前記複数の作業ブースの外部でかつ前記クリーンルームの内部の区域とが、同じグレードの清浄度である。

[0011] 本発明に係る一態様の物品の製造の実施方法は、上記設備を利用して行われる物品の製造の実施方法である。前記複数の作業ブースのうちの少なくとも一つの作業ブースで前記物品の製造を行い、前記複数の作業ブースのうちの前記物品の製造を行う作業ブースとは別の作業ブースで前記物品の製造とは別の作業を行う。

発明の効果

- [0012] 本発明に係る上記態様の設備及びこれを用いた物品の製造の実施方法は、物品の製造と他の作業とを同時期に並行して実施する際に、物品の製造を行う場所の清浄度を保ちながらも、効率よく作業を行うことができる、という利点がある。

図面の簡単な説明

- [0013] [図1]本発明の一実施形態に係る設備の見取図である。
[図2]同上の設備の清浄度を示す見取図である。
[図3]同上の作業ブース及びサポートブースの斜視図である。
[図4]同上の物品の製造方法のフローチャートである。
[図5]同上の物品の製造を実施する工程表である。

発明を実施するための形態

- [0014] (1) 実施形態
(1. 1) 概要
以下、本実施形態に係る物品の製造の実施方法を説明する。
- [0015] 本実施形態に係る物品の製造の実施方法（以下、「製造の実施方法」という場合がある）は、図1に示すように、少なくとも、クリーンルーム1と、クリーンルーム1内に設けられた複数の作業ブース2と、を備えた設備8を利用して行われる。
- [0016] 本実施形態に係る製造の実施方法によって製造される物品は、高い清浄度に保たれた作業ブース2で製造される再生医療等製品が含まれる。ここでいう「再生医療等製品」とは、(1) ヒト又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、(イ) 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの、もしくは(ロ) 疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は(2) 遺伝子治療を目的として、ヒトの細胞に導入して使用するものを意味する。上記(1)には、細胞加工製品及び組織加工製品が含まれる。また、上記(2)には、遺伝子治療製品及び遺伝子治療薬が含まれる。
- ヒト細胞加工製品の例としては、例えば、ヒト体細胞加工製品、ヒト体性幹細胞加工製品、ヒト胚性幹細胞加工製品、及びヒト人工多能性細胞加工製

品等が挙げられる。

動物細胞加工製品の例としては、例えば、動物体細胞加工製品、動物体性幹細胞加工製品、動物胚性幹細胞加工製品、及び動物人工多能性細胞加工製品等が挙げられる。

遺伝子治療製品の例としては、例えば、プラスミドベクター製品、ウイルスベクター製品、及びその他の遺伝子発現治療製品等が挙げられる。

「再生医療等製品」の具体例としては、例えば、心筋再生製品、軟骨再生製品、皮膚再生製品、癌免疫療法に用いられる細胞（例えば、樹状細胞、NK細胞、Tリンパ球等）、遺伝性疾患治療製品等が挙げられる。

[0017] ただし、本発明に係る物品は、再生医療等製品が含まれた物品に限らず、例えば、特定細胞加工物、医薬品、加工食品等が含まれた物品であってもよい。医薬品としては、例えば、抗がん剤、血友病治療剤、バイオ製剤、血漿分画製剤、ワクチン製剤、コンパニオン診断薬、希少疾病用製剤等が挙げられる。

[0018] 上述した物品を製造するに当たり、例えば、製造に入る前に適切な回数（例えば、3回）のプロセスシミュレーションテストを実施することが、省令又は／及び通知によって義務付けられている。例えば、再生医療等製品の分野では、「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」（「GCTP省令」）等によって、製造に入る前にプロセスシミュレーションテストを行うことが要求されている。

[0019] また、プロセスシミュレーションテストについて、製造に入る前だけでなく、定期的な頻度（例えば半年に1回以上）で、製造工程ごとに実施する必要がある上に、各製造工程に携わる作業者全員が行う必要がある。このため、物品の製造を行う際には、極めて多くのプロセスシミュレーションを実施する必要がある。

[0020] プロセスシミュレーションテストは、細胞、細胞と直接接触する培養液、薬液等に代えて微生物培養用培地等を用い、例えば、物品の製造に当たっての手順、設備、原料、資材、環境、人員等を実際の製造と同様の条件で、製

造工程を実施することにより、無菌操作に関する工程の適格性を評価する。

[0021] 一般に、プロセスシミュレーションテストを実施すると、同時期に並行して、プロセスシミュレーションに対応する物品の製造や、他の物品の製造ができない。プロセスシミュレーションの実施と同時期に並行して物品の製造を行おうとすると、従来では、製造のための他のクリーンルームが必要であるからである。

[0022] これに対し、本実施形態に係る設備 8 は、クリーンルーム 1 と、クリーンルーム 1 内に設けられた複数の作業ブース 2 と、各作業ブース 2 の出入口に沿って設けられたバリア部と、を備える。バリア部は、作業ブース 2 の外から出入口を通過して内へ向かう気流を妨げる機能を有する。設備 8 では、複数の作業ブース 2 の内部の区域と、複数の作業ブース 2 の外部でかつクリーンルーム 1 の内部の区域とが、同じグレードの清浄度である。

[0023] このため、複数の作業ブース 2 のうちの少なくとも一つの作業ブース 2 で物品の製造を行いながら、当該製造と同時期に並行して、物品の製造に使用していない他の作業ブース 2 のいずれかで、他の作業（例えば、プロセスシミュレーションテスト）を行うことができる。しかも、万が一、他の作業ブース 2 で汚染が生じて、物品の製造を行っている作業ブース 2 内の汚染を防ぐことができる。

[0024] その上、図 2 に示すように、作業ブース 2 内の区域と、作業ブース 2 の外部でかつクリーンルーム 1 の内部の区域と、が同じグレード（ここではグレード B）の清浄度である。このため、作業者は、作業ブース 2 に対する出入りや、作業ブース 2 間の行き来を行う際に、清浄度に応じた衣服に替える必要がなく、効率よく作業を行うことができる。

[0025] ここでいう「他の作業」とは、一の作業ブース 2 を用いた物品の製造とは異なる作業を意味する。「他の作業」としては、例えば、当該物品の製造に先立って実施されるプロセスシミュレーションテストのほか、別の作業ブース内に設置された機器のメンテナンス、物品の製造に携わる者の教育訓練、当該物品の製造とは異なる他の物品の製造等が挙げられる。作業ブース 2 内

に設置された機器としては、例えば、遠心分離機、バイオハザード対策用キャビネット 25、後述の空気流入装置 61 等が挙げられる。

[0026] 以下では、まず、本実施形態の製造の実施方法に用いられる設備 8 の詳細を説明し、次いで物品の製造の実施方法について説明する。

[0027] (1. 2) 設備

設備 8 は、物品の製造及び他の作業（例えば、プロセスシミュレーションテスト）を行うためのものである。設備 8 は、図 1 に示すように、クリーンルーム 1 を備えており、クリーンルーム 1 内に複数（ここでは九つ）の作業ブース 2 と、各作業ブース 2 に一対一で対応する複数のバリア部と、を備える。バリア部は、上述したように、作業ブース 2 の出入口に沿って設けられており、作業ブース 2 の外から出入口を通過して内へ向かう気流を妨げる機能をもつ。バリア部は、本実施形態では、サポートブース 3 によって構成されている。クリーンルーム 1 内には、作業ブース 2 とサポートブース 3 の他、各サポートブース 3 に隣接する通路 13 が設けられている。

[0028] (1. 2. 1) クリーンルーム

クリーンルーム 1 は、室内の空気が一定の清浄度に保たれた部屋である。クリーンルーム 1 は、建物内の一の部屋で構成されており、外周が内壁又は間仕切りで囲まれている。また、クリーンルーム 1 は、一又は複数の出入口 11, 12 を有しており、具体的には、一の入口 11 と、一の出口 12 とを備える。クリーンルーム 1 の外側において、入口 11 に通じる箇所には更衣室 14 が設けられている。更衣室 14 は、クリーンルーム 1 とクリーンルーム 1 の外部との間で、作業者が移動する際に、衣服を替えるための部屋である。クリーンルーム 1 内の清浄度は、後述のとおり「グレード B」に設定されているのに対し、クリーンルーム 1 の外部の清浄度が、「グレード C」に設定されている。したがって、清浄度の異なる空間を行き来する際には、更衣室 14 で衣服を替える必要がある。

[0029] ここで、図 2 には、設備 8 内の清浄度区域を示している。図 2 に示す清浄度のグレードは、以下の表 1 及び表 2 のように、最大許容微粒子数及び環境

微生物数を用いて定義される。本実施形態に係る設備 8 では、作業ブース 2 の内部と、作業ブース 2 の外部でかつクリーンルーム 1 の内部（ここでは通路 1 3 及びサポートブース 3）と、が同じ清浄度「グレード B」となるように設定されている。ただし、「グレード B」のうち、モニタリング頻度に応じて、「グレード B」と「グレード B+」とで区別する場合がある。本実施形態では、通路 1 3 が「グレード B」に設定され、作業ブース 2 及びサポートブース 3 が「グレード B+」に設定されている。また、作業ブース 2 内の物品を扱うバイオハザード対策用キャビネット 2 5（B S C ; Biosafety Cabinets）が「グレード A」に設定されている。

[0030] 本発明では、グレード B（「グレード B+」を含む）の清浄度の区域を「清浄度管理区域」とし、グレード A の清浄度の区域を「無菌操作等区域」という場合がある。このように、クリーンルーム 1 内を、通路 1 3、作業ブース 2 及びサポートブース 3 において、作業内容に応じた清浄度を管理することにより、外部からの浮遊微粒子及び微生物による汚染を防止する。

[0031] ここで、本発明でいう「清浄度管理区域」とは、作業を行うエリアのうち、物品の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が設備 8 内の空気に触れる場所を指す。また、「無菌操作等区域」とは、作業を行うエリアのうち、無菌操作により取り扱う必要がある物品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が設備 8 内の空気に触れる場所、及び無菌試験等の無菌操作を行う場所を指す。

[表1]

		最大許容微粒子数（個／ m^3 ）				補足
		非作業時		作業時		
		$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	
グレードA	無菌操作等区域	3520	20	3520	20	
グレードB+	清浄度管理区域	3520	29	352000	2900	モニタリング頻度高
グレードB		3520	29	352000	2900	
グレードC		352000	2900	3520000	29000	

[表2]

	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌	落下菌	装置、壁等	手袋
	(CFU/m ³)	(CFU/4時間)	(CFU/24-30cm ²)	(CFU/5指)
グレードA	<1	<1	<1	<1
グレードB	10	5	5	5
グレードC	100	50	25	-

[0032] (1. 2. 2) 作業ブース

作業ブース2は、クリーンルーム1内に設けられており、主に、物品の製造を行うためのブースであって、部屋内を仕切った一空間を意味する。作業ブース2は、主に物品の製造を行うために用いられるが、物品の製造に用いられない場合、プロセスシミュレーションテスト又は／及び機器のメンテナンス又は／及び作業者の教育訓練が実施されることもある。

[0033] 本実施形態に係る設備8は、図1に示すように、複数のブース2として、九つの作業ブース2を備える。九つの作業ブース2のうち、四つの作業ブース2（これを第一の作業ブース群という）は、第一方向に並んでおり、隣り合う作業ブース2は隣接している。また、第一の作業ブース群に対して、第一方向に直交する方向（第二方向）には、一の作業ブース2（これを「受け渡しエリア7」という場合がある）を介して、四つの作業ブース2（これを第二の作業ブース群という）が設けられている。第二の作業ブース群の四つの作業ブース2は第一方向に並んでおり、隣り合う作業ブース2は隣接している。したがって、受け渡しエリア7は、それ以外の全ての作業ブース2に対してアクセス可能である。ここでいう「アクセス」とは、物品の製造に用いられる物を受け渡しできることを意味する。

[0034] 各作業ブース2内には、物品の製造を行う際に用いられる機器が設置されている。機器としては、例えば、作業台（不図示）、遠心分離機（不図示）、バイオハザード対策用キャビネット25等が挙げられる。本実施形態では、上述の通り作業ブース2内は「清浄度管理区域」であるが、バイオハザード対策用キャビネット25の内部は「無菌操作等区域」である。ただし、清

浄度のうちの「無菌操作等区域」は、バイオハザード対策用キャビネット 25 の内部のみでなくてもよく、バイオハザード対策用キャビネット 25 の内部に加えて、例えば、作業台の上面を「無菌操作等区域」としてもよい。

[0035] ここで、図 3 には、作業ブース 2 及びサポートブース 3 の概略の斜視図を示す。図 3 では、説明の便宜上、一つの作業ブース 2 及び一つのサポートブース 3 のみを記載しているが、実際は、図 1 に示すように複数の作業ブース 2 が並んでいる。

[0036] 作業ブース 2 は、図 3 に示すように、前壁 21（中間壁）と、一对の側壁 22 と、後壁 23 と、これらの上端に設けられた天壁（天板）24 と、で仕切られている。天壁 24 には、陽圧生成部 6 としての複数の空気流入装置 61 が取り付けられている。空気流入装置 61 によって、クリーンルーム 1 内から、作業ブース 2 に空気を導入し、通路 13 に対し、作業ブース 2 内を陽圧状態に保つことができる。陽圧生成部 6 については、後述の「（1. 2. 5）陽圧生成部」で詳述する。

[0037] 本発明では、作業ブース 2 を陽圧状態に保つことで、前壁 21 に形成された出入口（第一開口部 4）を通してサポートブース 3 に向かう気流を形成し、サポートブース 3 の通路 13 に面する出入口（第二開口部 5）を通して、通路 13 に向かう気流を形成することができる。これによって、出入口（第一開口部 4）を閉塞することなく、作業ブース 2 の外から出入口を通過して内へ向かう気流を妨げることができる。要するに、本実施形態では、サポートブース 3 がバリア部を構成する。

[0038] サポートブース 3 によって、例えば、ウイルス、細菌、カビ、微生物等（以下、「微生物等」という）が、クリーンルーム 1 内の空間（ここでは通路 13）から作業ブース 2 内に侵入することを防ぐことができる。複数のサポートブース 3 は、複数の作業ブース 2 に対して一対一で隣接して設置されている。

[0039] （1. 2. 3）通路

通路 13 は、クリーンルーム 1 の出入口と、サポートブース 3 の出入口（

第二開口部５）とをつなぐ、作業者が通過するエリアであり、クリーンルーム１内の一部の空間である。通路１３は第二開口部５に面している。通路１３は、図２に示すように、清浄度管理区域（グレードＢ）に設定されている。

[0040] （１．２．４）バリア部

バリア部は、各作業ブース２の出入口（第一開口部４）に沿って設けられており、作業ブース２の外から出入口（第一開口部４）を通過して内へ向かう気流を妨げる機能をもつ。本実施形態に係るバリア部は、上述したように、サポートブース３である。サポートブース３は、作業ブース２と、通路１３との間に設けられる。サポートブース３内には、作業ブース２の内から作業ブース２の出入口（第一開口部４）を通して通路１３へ向かう気流が形成されており、これによって、作業ブース２の外から出入口（第一開口部４）を通過して内へ向かう気流を妨げることができる。その結果、気流に乗って微生物等が作業ブース２内に侵入するのを妨げる。本実施形態では、この微生物等が作業ブース２内に侵入するのを妨げる機能をもって「バリア機能」とする。

本発明では、バリア部のバリア機能は、例えば、通路１３に対して陽圧状態を保つことで実現されるが、サポートブース３から通路１３へ向かう気流を生成することでも実現可能である。また、バリア部は、作業ブース２の出入口を閉じる扉によって構成されてもよいし、作業ブース２の出入口に沿って流れるエアカーテンにより構成されてもよい。

[0041] サポートブース３は、図２に示すように、クリーンルーム１内の空間（ここでは通路１３）の清浄度と同じく、清浄度管理区域である。ただし、本実施形態では、サポートブース３は、モニタリング頻度を、通路１３よりも多くしており、グレードＢ＋に設定されている。

[0042] サポートブース３は、図３に示すように、作業ブース２とサポートブース３との間を前壁２１と、前壁２１に対して前方向に間隔をおいて配置された対向壁３１と、一对の側壁３２と、天壁３３と、で仕切ることで構成されて

いる。なお、本実施形態では、天壁 3 3 と天壁 2 4 とは一体であるが、各々が別体であってもよい。また、隣り合う側壁 2 2 と側壁 3 2 とは別体であるが、一体であってもよい。

[0043] 設備 8 は、図 1 に示すように、サポートブース 3 と当該サポートブース 3 に対応する作業ブース 2 とを通じさせる第一開口部 4（つまり、作業ブース 2 の出入口）と、サポートブース 3 と通路 1 3 とを通じさせる第二開口部 5（つまり、サポートブース 3 の通路 1 3 に面する出入口）と、を備える。

[0044] 第一開口部 4 は、前壁 2 1 を貫通することで形成されている。第一開口部 4 は、人が通過可能な大きさに形成されている。第一開口部 4 は、本実施形態では、扉を有しておらず、常時開放しているが、本発明では、第一開口部 4 は、扉によって開閉可能に閉じられてもよい。第一開口部 4 は、前壁 2 1 の幅方向の中央に形成されてもよいし、前壁 2 1 の幅方向の端部に形成されてもよいし、前壁 2 1 の幅方向の端部と中央との間に形成されてもよい。

[0045] 第二開口部 5 は、対向壁 3 1 を貫通することで形成されている。第二開口部 5 は、人が通過可能な大きさに形成されている。第二開口部 5 は、扉を有しておらず、常時開放している。ただし、第二開口部 5 も、第一開口部 4 と同様、扉によって開閉可能に閉じられてもよい。第二開口部 5 は、第一開口部 4 に対し、開口面に直交する方向に見て、重なる位置に形成されている。ここでいう「重なる」とは、少なくとも一部が重なることを意味し、第一開口部 4 と第二開口部 5 の全体が重なっていてもよいし、一部が重なっていてもよい。

[0046] 本発明では、第二開口部 5 の位置は、第一開口部 4 に重なっていなくてもよく、第二開口部 5 は、対向壁 3 1 の幅方向の中央に形成されてもよいし、対向壁 3 1 の幅方向の端部に形成されてもよいし、対向壁 3 1 の幅方向の端部と中央との間に形成されてもよいし、側壁 2 2， 3 2 に形成されてもよい。

[0047] 第二開口部 5 は、第一開口部 4 に通じている。また、第二開口部 5 の開口面積は、第一開口部 4 の開口面積よりも小さい。したがって、陽圧生成部 6

によって作業ブース2を陽圧にした結果、第一開口部4を通じてサポートブース3内に流れ込んだ空気は、第二開口部5を通じて、クリーンルーム1内の空間に流れる気流を生成する。

[0048] このように、通路13よりも陽圧に保たれる作業ブース2が設けられることで、サポートブース3がバリア部となり、通路13から作業ブース2内に微生物等が侵入することを一層防止することができる上に、作業者が通路13を通過する際に生じる気圧の変化（外乱）が、作業ブース2内の清浄度に影響を与えるのを抑制することができる。

[0049] （1．2．5）陽圧生成部

陽圧生成部6は、作業ブース2を陽圧に保つ。これにより、作業ブース2から第一開口部4を通して出る気流が生じ、サポートブース3内から第二開口部5を介して通路13に向かう気流を生成することができる。

[0050] 本実施形態では、陽圧生成部6は、図3に示すように、複数（ここでは二つ）の空気流入装置61によって、作業ブース2にクリーンルーム1内の空気を導入し、作業ブース2内を陽圧にする。空気流入装置61は、作業ブース2に面する天壁24に取り付けられている。作業ブース2が陽圧になると、作業ブース2内の空気は、第一開口部4を通じてサポートブース3内に流れるため、サポートブース3内を陽圧にする。したがって、陽圧生成部6によって、サポートブース3内から第二開口部5を通過して通路13に出る気流が生成される。

[0051] 空気流入装置61は、天壁24を貫通する設置孔（不図示）に取り付けられている。空気流入装置61は、クリーンルーム1内の空気を取り込む空気取り込み口を通して作業ブース2内に取り込むファン62と、フィルタ63と、を備える。フィルタ63は、ファン62により形成される気流が流れる流路に設けられており、空間内を浮遊する微生物等、糸くず、埃等の異物の通過を妨げる。フィルタ63としては、例えば、中性能フィルタ、帯電フィルタ、HEPAフィルタ（High Efficiency Particulate Air Filter）、ULPAフィルタ（Ultra Low Penetration Air Filter）等が挙げられるが、

性能及びコストの観点から、H E P Aフィルタが用いられることが好ましい。また、陽圧生成部6は、本実施形態では二つの空気流入装置61を備えたが、本発明では、一つの空気流入装置61であってもよいし、三つ以上の空気流入装置61であってもよい。

[0052] 陽圧生成部6によって、作業ブース2が陽圧に保たれた結果、作業ブース2から、第一開口部4、サポートブース3及び第二開口部5を通過し、クリーンルーム1内の空間に向かう気流が生じる。これにより、作業ブース2の出入口に沿ってバリア部が形成されるため、微生物等が作業ブース2内に侵入するのを効果的に防ぐことができる上に、作業者が通路13を通過する際の外乱の影響が作業ブース2内に伝わるのを、一層抑制することができる。この結果、作業ブース2内に汚染が生じるのを防ぐことができる。

[0053] 空気取り込み口は、図1に示すように、通路13に面して複数箇所に設けられている。空気取り込み口と空気流入装置61とは、空気流通路（例えば、ダクト）を介して通じている。複数の空気取り込み口は、通路13に沿って間隔をおいて配置されている。通路13内の空気は、空気取り込み口に吸い込まれることで通路13内に流れを作るため、通路13内には通路13に沿った流れが生じる。複数の取り込み口から取り込まれた空気は、ダクト及びフィルタ63を介して作業ブース2に供給され、第二開口部5から通路13に出る。

[0054] このように、通路13を流れる空気は、フィルタ63を通過しながら循環を繰り返す。ここで、クリーンルーム1には、複数の差圧ダンパが設けられており、通路13内の圧力を調整しているため、従来のクリーンルーム1では、仮に通路13を流れる空気に汚染が生じると、汚染を生じさせる微生物等が、差圧ダンパからクリーンルーム1の外に漏洩する可能性があった。しかし、本実施形態に係る設備8では、通路13を流れる空気は、通路13に面する空気取り込み口から取り込まれ、フィルタ63を通過しながら循環を繰り返すため、万が一、通路13や一の作業ブース2に汚染が生じて、汚染を生じさせる微生物等が差圧ダンパから外に出ることを大幅に抑制できる

。この結果、隣接する別のクリーンルームへの交差汚染、及び／又は環境への汚染拡大を抑制できる。

[0055] (1. 3) 物品の製造の実施方法

以上のような構成の設備 8 を利用して、物品の製造を実施する。物品は、図 4 に示すように、マスターセルバンク (MCB) 又は／及びワーキングセルバンク (WCB) を作製する第一の工程 S 1 と、未分化 iPS 細胞の拡大培養を行う第二の工程 S 2 と、分化誘導を行う第三の工程 S 3 と、未分化 iPS 細胞を除去する第四の工程 S 4 と、凍結により保存する第五の工程 S 5 と、パッチを作製する第六の工程 S 6 とを経て、製品完成 S 7 に至る。

[0056] ここで、図 5 には、物品の製造の際に、各工程に対して割り当てられた、作業ブース 2 を黒塗りで示している。図 5 中の「作業ブース」の番号は、図 1 の作業ブース 2 に記載の番号に対応している。図 5 からわかるように、物品の製造を行う期間中に、物品の製造に使用していない作業ブース 2 が幾つか存在している。

[0057] そこで、本実施形態に係る製造の実施方法では、物品の製造に使用していない作業ブース 2 を利用して、プロセスシミュレーションテスト (図 5 中では「PST」と記載する) を実施する。例えば、第一の工程 S 1 及び第二の工程 S 2 を、番号 1-1 の作業ブース 2 で行う約 4~7 週間の期間は、同時並行して、番号 1-2, 2-1, 2-2, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4 の作業ブース 2 にて、プロセスシミュレーションテストを実行する。また、第三の工程 S 3 及び第四の工程 S 4 を番号 1-1, 1-2, 2-1, 2-2, 3-1, 3-2, 3-3 の作業ブース 2 で行う約 4 週間の期間は、同時並行して、番号 3-4 の作業ブース 2 でプロセスシミュレーションテストを実施する。

[0058] すなわち、本実施形態に係る物品の製造の実施方法では、複数の作業ブース 2 のうちの少なくとも一つの作業ブース 2 で物品の製造を行い、複数の作業ブース 2 のうちの物品の製造を行う作業ブース 2 とは別の作業ブース 2 でプロセスシミュレーションテストを行うこととなる。

[0059] これによって、使用していない作業ブース2を用いてプロセスシミュレーションテストを行うことができるため、使用されていない作業ブース2をできる限り減らして、効率的に空間を使用することができる。したがって、本実施形態に係る製造の実施方法では、物品の製造とプロセスシミュレーションテストとの両方を実施する際に、大きな設備8を必要としない。

[0060] なお、第6の工程S6では、病院等からのオーダーに応じて、重要中間体を解凍し、パッチ作製を行う（約3日）が、オーダーがない期間は、作業ブース2で物品の製造を行わない休止期間となる。第6の工程S6はオーダーに応じて行う工程であるため、第6の工程S6を実施する期間を、物品の製造を行う作業ブース2が存在しない期間として扱い、いずれかの作業ブース2でプロセスシミュレーションテストを実施することもできる。ここでいう「重要中間体」とは、iPS細胞から約2カ月半かけて製造した心筋細胞を凍結保存したものを意味する。

[0061] （2）変形例

上記実施形態は、本発明の様々な実施形態の一つに過ぎない。実施形態は、本発明の目的を達成できれば、設計等に応じて種々の変更が可能である。以下、実施形態の変形例を列挙する。以下に説明する変形例は、適宜組み合わせで適用可能である。

[0062] 上記実施形態では、説明の便宜上、クリーンルーム1内における作業ブース2の他の部分を「通路13」と称したが、クリーンルーム1内の通路13に当たる空間を含めて「作業室」としてのクリーンルーム1であり、培養を行う空間として用いることもできる。

[0063] 本実施形態に係るクリーンルーム1は、いわゆるバイオリジカルクリーンルームであるが、本発明では、インダストリアルクリーンルームであってもよい。

[0064] また、上記実施形態では、第一開口部4及び第二開口部5は常時開放していたが、本発明では、第一開口部4及び第二開口部5は、扉によって開閉可能に閉じられてもよい。

[0065] また、上記実施形態では、「グレードB+」と「グレードB」とは、最大許容微粒子数及び環境微生物数を用いた定義では同じとしつつ、モニタリング頻度を異ならせることで区別したが、「グレードB+」と「グレードB」とは最大許容微粒子数を用いて区別してもよいし、及び環境微生物数を用いて区別してもよい。一方で、「グレードB+」と「グレードB」とを、区別することなく同じ清浄度（グレードB）として扱ってもよい。

[0066] （3）まとめ

以上説明したように、第1の態様に係る設備は、クリーンルーム1と、クリーンルーム1内に設けられ、出入口を有する複数の作業ブース2と、複数の作業ブース2の各々が有する出入口に沿って設けられ、出入口を通過して外から内へ向かう気流を妨げるバリア部と、を備える。複数の作業ブース2の各々の内部の区域と、複数の作業ブース2の外部でかつクリーンルーム1の内部の区域とが、同じグレードの清浄度である。

[0067] この態様によれば、複数の作業ブース2のうちの少なくとも一つの作業ブース2で物品の製造を行いながら、当該製造と同時期に並行して、物品の製造に使用していない他の作業ブース2のいずれかで、他の作業を行うことができる。しかも、万が一、他の作業ブース2で汚染が生じて、物品の製造を行っている作業ブース2内の汚染を防ぐことができる。その上、作業ブース2内の区域と、作業ブース2の外部でかつクリーンルーム1の内部の区域と、が同じグレードの清浄度であるため、作業者は、作業ブース2に対する出入りや、作業ブース2間の行き来を行う際に、清浄度に応じた衣服に替える必要がなく、効率よく作業を行うことができる。

[0068] また、バリア部が設けられることで、他の作業ブース2のメンテナンスを行ったり、クリーンルーム1内の空調を行う空調装置にトラブルが生じたりして、クリーンルーム1に汚染が生じたとしても、バリア部によるバリア機能によって、物品の製造を行う作業ブース2の清浄度を保つことができる。また、物品の製造を行う作業者のトレーニングを物品の製造を行う作業ブース2とは別の作業ブース2を用いて行った場合、クリーンルーム1に生じる

汚染リスクとなり得るが、バリア部によって、物品の製造を行う作業ブース 2 の清浄度を保つことができる。

[0069] 第 2 の態様に係る設備 8 は、複数の作業ブース 2 の各々の内部の区域と、複数の作業ブース 2 の外部でかつクリーンルーム 1 の内部の区域とが清浄度管理区域である。

[0070] この態様によれば、物品が製造される作業ブース 2 内の空間を、効率よく高い清浄度とすることができる。すなわち、より高い清浄度が必要なエリアを局所的に作業ブース 2 で区画するため、例えば、清浄化された空気を、当該作業ブース 2 を通じてクリーンルーム 1 に給気することで、クリーンルーム 1 の全体を高い清浄度に保つ場合に比べて、必要な区画において効率よく高い清浄度に保つことができる。

[0071] 第 3 の態様に係る設備 8 は、第 1 又は第 2 の態様において、複数の作業ブース 2 のうちの少なくとも一部の作業ブース 2 の内部には、無菌操作等区域がある。

[0072] この態様によれば、物品が製造される空間について、無菌性を保った空間とすることができる。

[0073] 第 4 の態様に係る設備 8 は、第 1 ～第 3 のいずれかの態様において、バリア部は、作業ブース 2 の出入口を閉塞することなく、出入口を通過して外から内へ向かう気流を妨げるように構成されている。

[0074] この態様によれば、作業者は、作業ブース 2 に対する出入りや、作業ブース 2 間の行き来が行いやすく、効率よく作業を行うことができる。

[0075] 第 5 の態様に係る設備 8 は、第 1 ～第 4 のいずれかの態様において、複数の作業ブース 2 の各々は、一对の側壁 2 2 と、一对の側壁 2 2 の後端に設けられた後壁 2 3 と、一对の側壁 2 2 の前端に設けられて出入口が形成された前壁 2 1 と、一对の側壁 2 2、後壁 2 3 及び前壁 2 1 の上端に設けられた天井 2 4 と、を有する。

[0076] この態様によれば、作業ブース 2 によって清浄度が高いエリアを囲んでいるため、物品の製造を行うための空間を局所的に高い清浄度に保ちやすい。

- [0077] 第6の態様に係る設備は、第5の態様において、複数の作業ブース2の各々は、作業ブース2の内部を陽圧に保つ陽圧生成部6を有する。陽圧生成部6は、天壁24に設けられてクリーンルーム1内の空気を当該作業ブース2の内部に導入する少なくとも一つの空気流入装置61である。
- [0078] この態様によれば、仮にクリーンルーム1内に汚染が生じて、汚染を生じさせる物質が、作業ブース2内に流入するのを防ぐことができる。
- [0079] 第7の態様に係る設備8は、第6の態様において、空気流入装置61は、作業ブース2の内部に導入する空気を通すフィルタ63を有する。
- [0080] この態様によれば、クリーンルーム1内の清浄度を常に高く保つことができるため、万が一、一の作業ブース2に汚染が生じて、当該汚染がクリーンルーム1内に拡がることを防止される。
- [0081] 第8の態様に係る設備8は、第7の態様において、複数の作業ブース2をつなぐ通路13を更に備える。空気流入装置61は、通路13に面する空気取り込み口から取り込まれた空気を、フィルタ63を通して作業ブース2の内部に導入する。
- [0082] この態様によれば、作業ブース2又は／及び通路13で汚染が生じて、汚染が含まれた空気をフィルタ63を通して作業ブース2内に導入することができるため、当該汚染がクリーンルーム1の外に漏洩することを抑制することができる。
- [0083] 第9の態様に係る物品の製造の実施方法は、第1～第8のいずれかの態様の設備を利用して行われる。物品の製造の実施方法は、複数の作業ブース2のうちの少なくとも一つの作業ブース2で物品の製造を行い、複数の作業ブース2のうちの物品の製造を行う作業ブース2とは別の作業ブース2で物品の製造とは別の作業を行う。
- [0084] この態様によれば、使用していない作業ブース2を用いてプロセスシミュレーションテスト等の他の作業を行うことができるため、使用されていない作業ブース2をできる限り減らして、効率的に空間を使用することができる。その結果、物品の製造とプロセスシミュレーションテストとの両方を実施

する際に、大きな設備 8 を必要としない。

[0085] 第 10 の態様に係る物品の製造の実施方法は、第 9 の態様において、別の作業は、前記物品の製造の無菌性に関する適格性を確認するためのプロセスシミュレーションテスト、別の作業ブース内に設置された機器のメンテナンス、又は物品の製造に携わる者の教育訓練である。

[0086] 第 11 の態様に係る物品の製造の実施方法は、第 9 又は第 10 の態様において、物品は、再生医療等製品を含む。

[0087] この態様によれば、再生医療等製品を製造するに当たり、一のクリーンルーム 1 内において、物品の製造とプロセスシミュレーションテストとの両方を行うことができ、大きな設備 8 を必要としない。

[0088] 第 2 ～第 7 の態様に係る構成については、本発明における設備に必須の構成ではなく、適宜省略可能である。

符号の説明

- [0089]
- | | |
|-----|---------|
| 1 | クリーンルーム |
| 1 3 | 通路 |
| 2 | 作業ブース |
| 2 1 | 前壁 |
| 2 2 | 側壁 |
| 2 3 | 後壁 |
| 2 4 | 天壁 |
| 6 | 陽圧生成部 |
| 6 1 | 空気流入装置 |
| 6 3 | フィルタ |
| 8 | 設備 |