

陰圧のクリーンルームでは、ウィルスによる汚染も考えられるため、ガス滅菌対応の施設が多い。室内の壁やダクトの材質も、ガス滅菌による変色や錆を防止するために、フッ素樹脂のカラー鋼板や、ホルマリンガス対応のダクト等、特殊なものが使用される。

ベクターや感染性の検体を取り扱われる環境であるため、クリーンルームの陰圧に加え、汚染された空気が外部に漏れ出さないよう、バッファエリアを設け、空気を押し込めている。陰圧のクリーンルームに付帯している脱衣室の室圧は、陰圧のクリーンルームより、さらに低く設定する必要がある。これは、脱衣行為で発生する塵埃や作業衣に付着している感染性の異物が、陰圧のクリーンルームに流れ込むのを防止すると共に、脱衣室に設置されているオートクレーブから発生する蒸気のみストが、陰圧のクリーンルームに流れ込むのを防止するためである。まれに陰圧のクリーンルームと脱衣室の室圧が逆転している施設があるが、コンタミネーションの危険性から、好ましい状態ではない。

陰圧系統と陽圧系統の空調システムは、別系統にするのが望ましい。別系統にする理由は二つある。一つは、一系統で陰圧系統と陽圧系統に空気を供給していると、空調システムでトラ

ブルが発生した場合、気流の逆流が発生し、汚染された空気に製品や人体が暴露する危険性があるためである。二つ目は、各施設の仕様にもよるが、施設全体に停電が発生した場合、バックアップ電源だけでは空調機を稼働させることが出来ない可能性があるためである。バックアップ電源は、施設全体の電力量をカバー出来ず、50%供給で設定されている施設が多い。一系統で稼働している場合は、消費電力が大きすぎて、この50%供給では、空調機が運転出来ないが、二系統にしておくと、一系統あたりの消費電力が低く抑えられ、危険性の高い陰圧系統の空調機を優先的に稼働することが出来る。

2.5 温湿度制御

一般医薬品の錠剤や高分子系の薬剤は、吸湿するとひび割れ、膨潤、変色、カビの発生等のリスクがあるが、細胞製剤は、室内環境に直接暴露される時間が短いため、一般医薬品の湿度条件(30%RH~50%RH)よりは、高め(35%RH~65%RH)でも支障はないと考える。CPC室内の床材は、長尺塩ビシートを使用している施設が多いが、湿度が30%RHより下がると、静電気が発生しやすくなり、処理時に細胞製剤への影響が懸念される。

温度管理も、製品への影響よりは、作業員の快適性が主となる。通常は $22^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ で管理する事が多いが、無菌衣の重ね着等で、汗をかかないよう配慮する必要がある。汗がコンタミネーションの原因になることが有るため、夏場は通常より $1^{\circ}\text{C}\sim 2^{\circ}\text{C}$ 低めに設定することが多い。

温湿度の測定は、熱発生場所からさけて、部屋の温湿度の差が大きいと思われる点を選び測定する。測定の高さは、通常床面から $100\text{cm}\sim 150\text{cm}$ とする。モニタリングシステムを採用している施設は、この点を注意し、センサーの設置場所の選定を行う。

2. 6 換気回数と清浄度

CPC内の換気回数と清浄度には、密接な関係がある。室内の換気量は、室内容積に相当する空気量が、1時間当り何回入れ替わったかで表す。これを換気回数(回/時)という。室内に存在する浮遊微粒子は、HEPA フィルターを通過した、ごく少量の浮遊微粒子と、室内で発生する浮遊微粒子からなり、取り入れた外気に含まれる浮遊微粒子、フィルター効率、循環空気率、送風空気量の関数で表される。経験値から、クラス1万程度の換気回数は、 $40\sim 50$ 回 クラス10万程度では、 20 回前後である。

2. 7 差圧

CPC内の管理区域は、異物混入、クロスコンタミネーション防止、微生物汚染防止の目的で、各作業室、作業区域に気圧差(以後 差圧)を設け、気流方向を決定する必要がある。GMP対策上、室間差圧及び気流方向は重要な項目である。

「陰圧のクリーンルーム」の項でも説明したが、感染性検体を取り扱う処理室は、バイオハザード防止の目的で、大気圧より低く設定するが、一般的には、陽圧で管理される。

隣接する2室間の差圧は、2室の清浄度により異なるが、約 10Pa 程度の差で設計される

のが通常である。差圧計の設置場所は、HEPA フィルターからの気流の影響を受けやすいため、風速(動圧)を感知しない場所に設置するのが望ましい。

室内の気流の流れは、HEPA フィルターからの吹き出し口と、排気口及び局所排気の位置により決まるが、作業員が気流を感じるような設定は、避けるべきである。

2. 8 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)

2. 9 日常管理とメンテナンス

CPCの設計や施工が完全であったとしても、設備の維持管理・使用状況が不適切であれば、設備の性能を生かすことが出来ないばかりか、汚染防止を行うことも、生産物の品質を確保することも出来なくなる。

構造設備が機能を維持し、稼動しているかどうかを判断するために、日常管理項目として、データのサンプリングは1日に1回は行うこ

とが望ましい。

日常管理のためのモニタリングシステムの設置は、有用であるが、設置場所や警報の通報先が適切でないと意味がない。

設備や機器等のメンテナンス及びバリデーションについては、設備や機器の能力を十分発揮させ、室内環境を維持、管理する上で重要なポイントである。バリデーション手順書に基づき、メンテナンス及びバリデーションの年間計画を立て、実行することが重要である。

2. 10 HEPA フィルターの見詰まり管理

CPC内の作業室に設けられているHEPAフィルターの見詰まりを監視するために、差圧計が設置してある。通常、差圧計は作業前に点検し、異常がないことを確認後、作業に取り掛かるため、居室か前室に設置してあることが多いが、エアハンドリングユニット(AHU)が収まっている空調室に設置されていることもある。この差圧計の数値は、初期の圧力損失が60pa~80paとして、300paを越すと、HEPAフィルターの交換時期である。

HEPAフィルターの交換は、CPC内のHEPAフィルターを一斉に取替え、設置後に空調機のバリデーションを行うことが望ましい。取替えには、空調機を1日停止する必要がある。空調機が停止すれば、ブレイク状態であるため、消毒及び環境測定も行う必要があり、この日程も加味しなければならない。このため、日頃から、差圧管理を行い、交換時期を設定する必要がある。一般的には、HEPAフィルターの交換は、2~4年程度になるが、周辺の環境や使用状況により、変動するため、日頃からの差圧管理は重要である。

2. 11 プレフィルターと中性能フィルター及び排気ファンVベルトの取替え

HEPAフィルターの取替え頻度より多いのが、プレフィルターと中性能フィルターの取替えである。この2種類のフィルターは、HEPAフィルターの寿命を延ばすことを目的に、エアハンドリングユニット(AHU)に組み込まれている。このフィルターを管理している差圧計は、エアハンドリングユニット(AHU)本体に設置してあり、300paで交換となる。プレフィルターだけを取り替えても、差圧は低下するが、2回に1回は、中性能フィルターも取り替える必要がある。交換時間は、15分~30分程度である。プレフィルターと中性能フィルターを取り替えている時間を利用し、屋上等に設置されている排気ファンのVベルトも同時に取り替える。

2. 12 ドレン排水ピットとストレーナーのメンテナンス

プレフィルターと中性能フィルターの取替えと同時にできるメンテナンスとして、ドレン排水ピットとストレーナーのメンテナンスがある。エアハンドリングユニット(AHU)のコイルに冷水が循環し、冷却されたところに、吸気された空気を通る際に、水が凝縮され、ドレンパンに落ちる。この凝縮水を空調機から排出するための溜まりをドレン排水ピットと呼んでいる。この排水ピットに、コイル部分の錆や水垢が溜まるため定期的に清掃を行う必要がある。また、加湿用の蒸気を供給する蒸気配管も、配管内部の錆が溜まるが、この錆を配管途中で集めるのがストレーナーという部品で、ここに集まった錆を定期的に排出させる必要がある。この2箇所のメンテナンスをエアハンドリングユニット(AHU)が停止した時に行うことで、度々停止せずに済み、効率的である。

3 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。

3.1 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

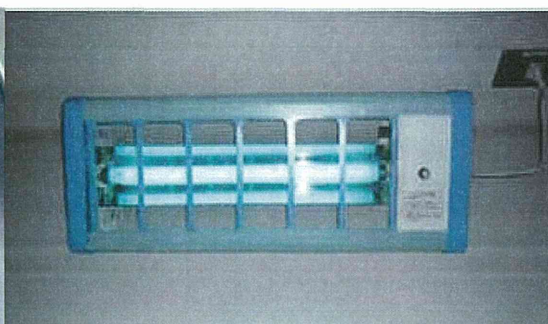
C内で発生しているのか、人や資材に付着し、持ち込まれた昆虫なのか、または、CPC外から侵入してきた昆虫なのかが、把握でき、適切な防虫対策をとることが出来る。また、侵入してきた昆虫に関し、侵入箇所を特定することにより、施設の不具合箇所の発見と、補修計画を立てることが可能となる。

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。

- 1) 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。
- 2) 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。



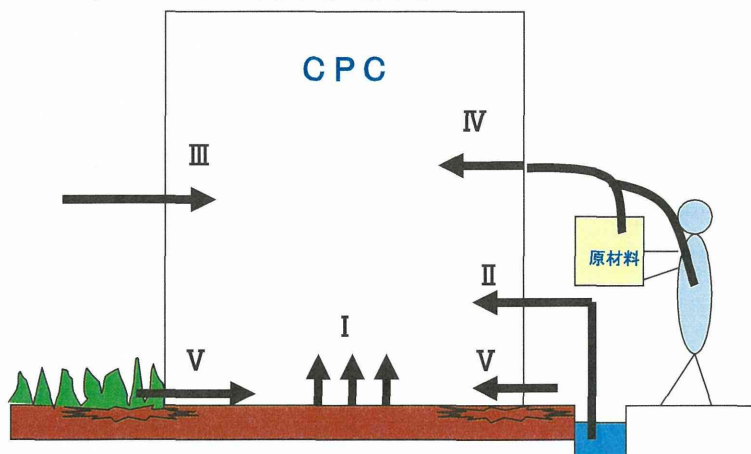
徘徊昆虫用 トラップ



飛来昆虫用 ライトトラップ(粘)

[昆虫のCPC内の侵入及び発生箇所別分類]

【 昆虫の侵入及び発生箇所 概略図 】



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、



コナチャタテムシ



トビムシ



ヒメマキムシ



ダニ

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。

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、



チョウバエ



ユスリカ



ニセケバエ

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。

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



クロバネキノコバエ



タマバエ



キクイムシ

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。

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

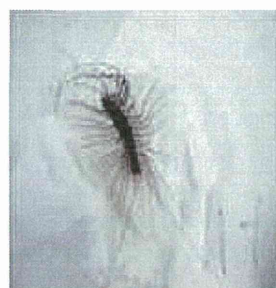
スルームや搬入口のドアの隙間をなくすることが大切である。代表的な昆虫として、ダンゴムシ・ゲジ・ヤスデ・ハサミムシ・ワラジムシ・ケラがいる。



ワラジムシ



ハサミムシ



ゲジ



ダンゴムシ



ヤスデ

[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。

- 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、CPCの製造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
 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としたときの誘虫性は、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）の誘虫性は、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。CPC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。CPC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CPC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。



防虫フィルム施工例

各種光源の誘虫性（白熱電球を100とした時の誘虫性 %）

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

[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 μm の霧状にして、昆虫に直接噴霧するタイプと、50～100 μm 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

【製造施設で見られる代表的な鼠】

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。

[効果の評価]

物理的対策及び化学的対策を実施した後の評価は、対策後、昆虫相調査を行い、客観的に評価を行う。対策前後の捕獲数の差から、防除率を求めて、効果の評価を行う。

3.2 防鼠対策

防鼠対策は、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。

CPC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、CPC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。



ハツカネズミ



クマネズミ



ドブネズミ

[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CPC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。

[化学的対策]

1) 殺鼠剤

殺鼠剤には、速効性のものと、遅効性のものがある。使用にあたり、鼠に警戒心を起させずに致死量を喫食させる必要があるが、速効性のものは、早く駆除できるが、鼠の群れにストレス症状を起し、生き残った鼠が殺鼠剤に寄り付かなくなることがある。遅効性のものは、ストレス症状を起すことなく駆除できるが、駆除までに時間がかかる。殺鼠剤の剤型には、固形状、粒状、粉状、ペースト状のものがあり、何れも有効成分が致死量含まれている。

現在市販されている殺鼠剤のタイプには、喫食性殺鼠剤と接触性殺鼠剤がある。

喫食性殺鼠剤は、餌に致死量の有効成分と、誘引成分が含まれており、鼠が好んで喫食するように工夫されている。

接触性殺鼠剤は、鼠が体を舐める性質（グルーミング）を利用した殺鼠剤で、生息範囲の通路等に散布し、鼠が通る時に体に付着させ、グルーミング時に舐めることで、殺鼠するものである。殺鼠剤として、シリロシド、ノルボルマイド、ワルファリン、リマリン系、インダンジオン系の殺鼠剤がある。使用に際しては、人に対する危険性に留意することが重要である。

2) 防鼠剤・防鼠器具

喫食性殺鼠剤や接触性殺鼠剤は、殺鼠が目的であるが、殺鼠以外の化学的対策として、電気コー

ド等の咬害防止を目的とした、忌避剤（咬害防止剤）と特定の場所に寄せ付けない、超音波防鼠器

がある。



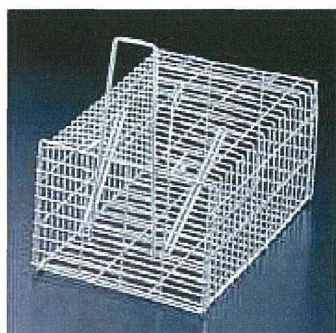
超音波防鼠器

忌避剤（咬害防止剤）は、抗生物質の一種であるシクロヘキシミドが主成分で、対象物にスプレーで噴きつけるタイプと塗布するタイプがある。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。

CPCの重要設備である空調機が停止すれば、ブレイク状態となり、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。

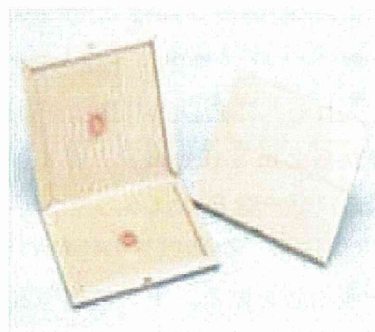
捕鼠器具は、現在でも広く使用されている鼠駆除用具で、生息場所の通路等に設置して使用する。金網タイプと粘着シート（粘着板）タイプがある。殺鼠剤で死んだ鼠は、人目につかない場所で腐敗し、悪臭やウジ虫が発生することがあるのに対し、この捕鼠器具は、捕獲した鼠を確認して処理できることが長所である。ただ、広範囲の防鼠対策には適さない。



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）

[防鼠対策の評価]

鼠の生息調査に基づき、物理的対策及び化学的対策を実施した後の評価は、対策後、再び生息調査を行い、評価する。

CPCにおける動物管理として、次の1)～3)

を繰り返すことが重要である。

- 1) 定期的な生息調査実施
- 2) 調査結果に基づく対応策の検討・実施
- 3) 実施した対応策の評価

防虫や防鼠に使用する薬剤の多くは、人に対し

ても有害な薬剤であると共に、原材料や製品へのコンタミが無いよう、使用方法・使用場所・薬剤の管理方法について、検討し、手順書等に纏めておくことが重要である。

4 清掃・消毒

4. 1 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。

3) 消毒剤塗布器は、マイクロファイバークロス

[用具]

CPCで使用する清掃用具や消毒用具は、その清浄度別に用意し、使用することが望ましい。例えば、クラス10万相当やクラス10万エリアで使用している掃除機をクラス1万の製造エリアで使用しない等、コンタミネーション防止に努めなければならない。

- 1) 掃除機は、クリーンルーム仕様で、排気口にHEPAフィルターか、ULPAフィルター付きのものを使用し、排気による再汚染を防止する。



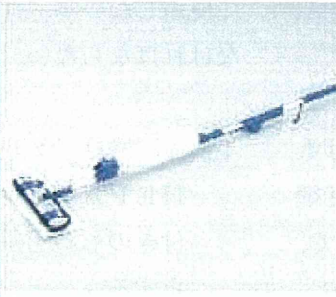
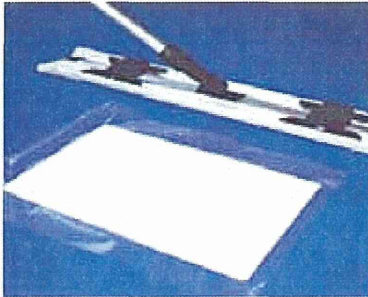
- 2) モップについては、使用時に繊維くずが発生する、紐状のものは使用しない。紐状のものは、塵埃が発生するだけではなく、使用後の乾燥時間が遅く、雑菌が繁殖し易いため、CPCでの使用は好ましくない。CPCで使用するモップは、塵埃の発生量が少ない、不織布（以下マイクロファイバークロス等という）を台座にセットできるタイプのものが望ましい。

等を台座にセット、自動的に消毒剤を供給で

きるもの（商品名：ディスインフェクター30）が、広く使用されている。

- 4) その他、天井や壁の高い部分への処理用に、脚立が必要である。脚立は、消毒剤が付着し、錆が発生することがあるため、アルミ製で酸

化膜処理がなされているものを使用する。備品として、精密機器を養生するポリエチレンフィルムと固定用のテープ及び、使用済みのマイクロファイバークロス等を入れる感染性用のゴミ袋も必要である。



[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に、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、ディスパ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。

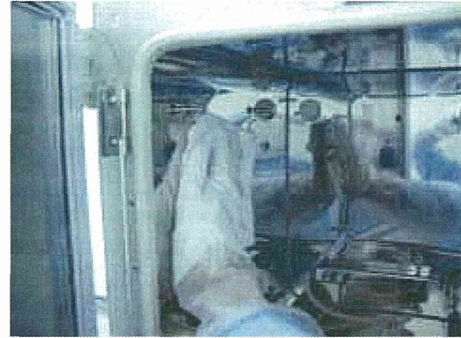


2. 内部

- 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。



[清掃・消毒用液体]

- 1) 水が起因のコンタミネーション防止のため、消毒剤の調製用を使用する水は、固形微粒子、有機物質、無機物質等を含まないものが望ましい。
- 2) 注射用蒸留水が最適であるが、水道水等を使用する場合は、穴径0.2 μm のメンブランフィルターでろ過したものを使用する。

- 3) 消毒剤自体に、固形微粒子、有機物質、無機物質等を含んでいる可能性がある場合は、調製後、穴径0.2 μm のメンブランフィルターでろ過し、使用する。

まれに、消毒剤自体が、ある種の細菌やカビの胞子により汚染されていることがあるため、注意が必要である。

4. 2 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、施設の状態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。

[消毒剤の性質]

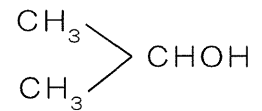
消毒剤には様々な種類があるが、CPCで使用される代表的な消毒剤の性質について記載する。

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。

I. エタノール $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{OH}$

II. イソプロパノール



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

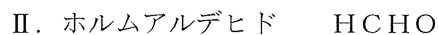
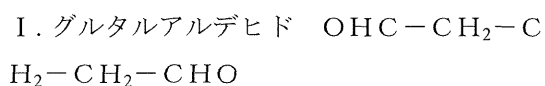
アルコールは、タンパク質を変性し、凝固させる性質があり、この性質を利用して殺菌を行う。殺菌機構は、細菌等のタンパク質の変性・凝固、代謝機構の阻害、溶菌作用の3つと言われている。細菌等の細胞への浸透力が強いいため、他の消毒剤に比べ、著しく殺菌速度が速いのが特徴である。また、殺菌スペクトルが広く、殺菌効果が高いため、CPCでも広く使用されている。

市販されている消毒用エタノールは、75%～80%位の濃度のものが多く、この濃度のものが、殺菌力が強いとされている。耐性菌ができず、他の消毒剤にできた耐性菌にも殺菌力を示すのも特徴である。人体に対する毒性や皮膚に対する刺激が少なく、他の消毒剤と比べ、安全性の高い消毒剤と言える。そのため、構造設備の消毒だけでなく、手指の消毒にも使用される。ただし、エタノールは脱脂作用があるため、頻繁に手指に使用していると、手荒れの原因となるので、注意が

必要である。最近は、この欠点を改善した、エタノールを主成分とし、界面活性剤等を配合した手指消毒剤（市販名 ウェルパス・ヒビコール等）が発売されており、各CPCで使用されている。イソプロパノールは、エタノールに比べ、工業的に安価に製造できることもあり、エタノール同様、広く消毒剤として使用されており、50%～70%位の濃度のものが、殺菌力が強いとされている。エタノールとイソプロパノールは、危険物の第4類に属し、可燃性が有るため、危険物に指定されており、施設における指定数量が定められているため、多量の備蓄には、注意が必要である。

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。



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

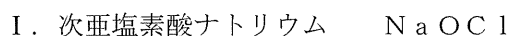
アルデヒド基（ $-\text{CHO}$ ）は、微生物の表層と内部のタンパク質活性基（ $-\text{NH}_2 = \text{N}$
 $\text{H} - \text{SH}$ ）と反応する。この反応で、微生

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。

製造施設の消毒で、グルタルアルデヒドは、主に0.5%程度の水溶液を塗布して使用するが、ホルムアルデヒドは、自動噴霧器により、ミストを発生させ使用する方法と、加熱し気化させて、ガスになったものを使用する方法がある。比較的安価で、広い空間を消毒できるメリットがあるが、消毒後にエアレーションを行い、残留しているガスをアンモニアガス等により、中和して排気する必要がある。エアレーションにより、排気を行う際に、排気ガスにより、周辺に影響があるため、排気ダクトを通し、屋上等高い場所に設置されている排気口から排気するのが望ましい。また、排気ダクトや排気ファンは、ホルムアルデヒドガスによる錆が懸念されるため、ホルムアルデヒドガス対応のものを使用する必要がある。グルタルアルデヒドとホルムアルデヒドは、何れも刺激性が強いため、取り扱いには、保護手袋や保護マスクを着用して、作業にあたるのが重要である。

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。



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
- ⑤ 消臭効果がある

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

[消毒剤の使用条件]

微生物に対して、消毒剤の選定、使用条件、使用方法等により、その殺菌力に大きな差が生じる。消毒剤を使用するにあたり、注意しなければならないのは、期待すべき効果が、実際は得られていないことが発生することである。

考えられる原因として次の項目がある。

- 1) ターゲットとしている微生物に対する消毒剤の選択が適切でない
- 2) 使用する消毒剤に耐性菌があることを知らない
- 3) 消毒剤の使用条件を知らずに施工した適切な使用条件で消毒を行われなければ、殺菌されずに残った微生物により、コンタミネーションが発生する危険性がある。

消毒剤が適切な殺菌力を発揮するポイントとして、次の3項目が考えられる。

- 1) 消毒剤の使用濃度
- 2) 消毒剤の使用温度
- 3) 消毒時間

上記の3項目について説明する。

① 消毒剤の使用濃度

消毒剤の濃度とその殺菌力の関係は、濃度が高くなれば、殺菌力は強くなるが、消毒剤により、濃度と殺菌力の変化は、異なる。消毒剤がその効力を発揮する濃度には、最小発育阻止濃度（M I C : Minimum inhibitory concentration）と最小殺菌濃度（M B C : Minimum bactericidal concentration）がある。

最小発育阻止濃度（M I C）とは、濃度0%の無作用レベルから濃度を上げて行き、細菌の発育が止まり、繁殖できなくなる状態のときの濃度をいう。

最小殺菌濃度（M B C）とは、最小発育阻止濃度（M I C）から、さらに濃度を上げて行くと、細菌の生存が確認できない状態になる。このような状態になる最低の濃度をいう。

実際に、C P Cで消毒を行う場合は、施設の殺菌が目的であるため、消毒剤の濃度を最小発育阻止濃度（M I C）で使用しても、意味がない。最小殺菌濃度（M B C）で使用すれば、当初は殺菌力があるが、空気による消毒

剤の酸化や有機物等の要因により、消毒剤の濃度が、最小発育阻止濃度（MIC）以下になり、殺菌力を失うことがあるため、消毒作業終了時点においても、殺菌力を発揮する有効濃度を設定する必要がある。そのため、消毒剤の調製は、目分量で行わず、メスシリンダーや計量カップ等を使用し、正確に調製することが重要である。

消毒剤は、使用期限内のものを使用し、開封後は、有効成分の酸化や変質が発生することがあり、濃度低下が懸念される。消毒用エタノール等は、揮発による濃度低下が起きやすいため、注意が必要である。購入単位も、大容量の容器単位で購入し、長期間かけて消費するのではなく、少し割高ではあるが、使い切りができる単位で購入する

ことが望ましい。

また、製造施設単位で、開封後の使用期限を設定し、容器に「開封日」と「使用期限」を記載して管理すると共に、希釈された消毒剤については、用時調整が原則で、保存は好ましくない。但し、保存する場合は、使用時間を設定し管理することが重要である。CPC内に、長期間、噴霧器や洗ビンに小分けされた消毒用アルコールを見かけることがあるが、小分けされた消毒用アルコールは、時間と共にアルコールが揮発し、濃度が低下して、殺菌力が低下する。そのため、小分けする消毒用アルコールは、その日の作業で使い切れる量を用意し、余ったものは廃棄する。また、少量残ったもの同士を移し変えて使用することは、避けるべきである。



一斗缶



4 L ボトル



スプレーボトル

② 消毒剤の使用温度

消毒剤の殺菌力は、使用温度に影響を受ける。使用温度が高くなれば、殺菌力は強く、使用温度が低くなれば、弱くなる傾向がある。使用消毒剤の種類にもよるが、一般的には、室温で使用する。CPCのような、室温が管理されたところでの使用は問題ないが、CPC外の支援設備等、季節により20℃以下になる場所を消毒する際は、殺菌力が低下することがあるため、注

意が必要である。消毒剤にもよるが、5℃以下によると、著しく殺菌力が低下するといわれている。

② 消毒剤の消毒時間

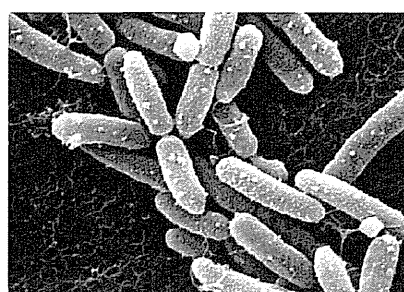
消毒剤が殺菌力を発揮するには、一定の時間、微生物と接触する必要がある。多くの消毒剤は、一定の条件下で微生物に接触させると、生残菌数は、ほぼ対数的に減少する。一般的には、殺菌前の菌数の90%を死

滅させるために要する時間をD値といい、D値の小さい消毒剤ほど、殺菌力が強いといわれている。実際には、消毒剤は様々な要因により、時間と共に分解され、濃度が低下するため、設定される消毒時間は、余裕をみた時間を設定する必要がある。

思わぬコンタミネーションが発生する危険性がある。このような耐性菌を増加させないために、製造施設に対する消毒剤と手指の消毒剤とは、別の系統のものを使用し、製造施設の大規模な消毒を行う時には、芽胞をも死滅させることができる、グルタルアルデヒドなどの高水準の消毒剤を使用するなど、清浄度をコントロールする必要がある。各製造施設においては、消毒の年間計画を立て、計画的に消毒を実施することが望ましい。

[耐性菌対策]

CPCでは、製造時前後の消毒及び定期的な消毒、また大規模な消毒やブレイク時などの臨時的な消毒も行われているが、特定の消毒剤による消毒を繰り返していると、その消毒剤に対する耐性菌が増加する傾向がある。多くのCPCで、入口付近に設置されている手洗い場では、緑膿菌が繁殖しやすいが、ただ漫然と同じ種類の消毒剤を使用していると、多剤耐性緑膿菌（MDRP）が増加してくるケースが多く、作業靴やドアノブに付着し、



緑膿菌

4. 3 清掃・消毒後の環境測定

清掃・消毒が終了すれば、その検証のため、CPC内の環境測定を行う。環境測定の項目

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、代表的な規格を記す。

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	
	0.5~5μm	5μm以上	0.5~5μm	5μm以上			機器設備	手袋
				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	—

WHO-GMP								
グレード	1m ³ あたりの最大許容浮遊微粒子(個/m ³)				微生物評価基準			
	非作業時		作業時		浮遊菌	落下菌	付着菌	
	0.5~5μm	5μm以上	0.5~5μm	5μm以上			機器設備	手袋
				CFU/m ³	CFU/4h 直径90mm	CFU/Plate 直径55mm	CFU/glove	
グレードA	3,500	0	3,500	0	<3	<3	<3	<3
グレードB	3,500	0	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	—

日本薬局方					
グレード	1m ³ あたりの最大許容浮遊微粒子(個/m ³)		微生物評価基準		
	非作業時	作業時	浮遊菌	付着菌	
				機器・設備	手袋
	0.5μm以上	0.5μm以上	CFU/m ³	CFU/24~30cm ²	
グレードA	3,530	3,530	<1	<1	<1
グレードB	3,530	353,000	10	5	5
グレードC	353,000	3,530,000	100	25	—
グレードD	3,530,000	—	200	50	—

[浮遊微粒子測定]

浮遊微粒子測定方法には、光散乱式粒子計数器法、凝縮核粒子計数器法、電子顕微鏡法、光学顕微鏡法等がある。比較的簡単に浮遊微粒子を測定でき、環境への影響も少ない。

計数器は小型化され、CPCの24時間モニタリングシステムに組み込まれている。他の測定法と比べて、取り扱い易く、測定操作も簡単であるため、CPCの多くは、光散乱式粒子計数器法を採用しており、ここでは光散乱式粒子計数器法を説明する。

光散乱式粒子計数器法は、パーティクルカウンターを用いる方法で、浮遊微粒子を含む空気を吸引口から吸引し、レーザー光の照射領域を通過させ、このときに生じた散乱光量を電気信号に変換する。散乱光は微粒子の大きさと一定の関係があり、散乱光量と電気信号の強さが比例することや、電気信号の強さから、微粒子の

径が選別できる。これにより、個数と粒子径を計数する方法である。

測定機器

パーティクルカウンター

測定方法

- 1) 電源スイッチを入れ、30分程度ウォームアップする
- 2) 吸引口にミリディスク等のフィルターを取り付け、ブランクテストを行い、検出個数ゼロ個を確認する
- 3) 測定箇所の床上1mにおける、粒径0.3~2.5μmの範囲の塵埃を測定する
- 4) 採取空気量は、1.0cft/minとする
- 5) 正式記録は、粒径0.5μm以上の微粒子を対象として、1箇所を3回測定し、平均値を算出する(0.3μmの微粒子は、参