

第 3 部

各製造品目特性を考慮した具体的洗浄方法

第1章 原薬製造設備・機器における洗浄手法

第1節 原薬製造設備の汚れ別洗浄方法選定

旭化成ファインケム(株) 松本 博明

はじめに

医薬品の製造設備は、「原薬製造設備」と「製剤製造設備」に大別される。原薬の製造設備は、薬事法上においては「医薬品製造業許可申請書に添付される構造設備一覧や図面、製造用機械器具一覧」に記載された、「出発物質以降の製造に使用する設備」となるが、その大部分は、薬事法のみならず化学プラントとして消防法や公害防止法等の規制を受けることとなる。

原薬の製造設備はその機能に応じて分類することが可能で、原薬の物性に応じて設計されることとなる。製造工程を大別すると、「反応工程」「培養工程」「抽出工程」及び「分離精製工程」「後工程」となるが、分離精製工程においては、上記「反応」「培養」「抽出」で得られたクルードの液体を樹脂や活性炭、晶析といった汎用方法にて期待される品質を獲得できることが多い。

原薬を製剤製造業者に出荷する場合、その原薬の品質を示す必要があり、この品質を示すものは「原薬の規格及び試験方法」と呼ばれる。この原薬の規格及び試験方法は、大別して、「物性規格」「純度規格(不純物規格)」「微生物規格」に分けられるが、特に問題となる純度規格については、その品質を左右する不純物量の規格を設け、一定限度以下に管理する手法が多く用いられる。しかしながら、この不純物は単に反応や培養、抽出に起因するものばかりではなく、多目的設備における交叉汚染や洗浄液に残留等、場合によっては専用設備においても、プロセスに起因する不純物よりも毒性が強いものが残留することが問題になる場合がある。これら不純物は、不純物の量そのものは微量ではあっても、その混入を検出できなかったり、全く想定外の場所から混入する等、配慮しなければならない場合が多い。本節では、まずこれら原薬製造設備の特性、分類を示すことにより、以降の原薬製造設備洗浄を考察するための一助とする。

1. 原薬製造設備の概要

原薬の基本骨格は、反応工程(化学合成)、発酵、または遺伝子組み換え技術等によって形成される。その原料は「原薬出発物質」として定義され、この原薬出発物質は原薬GMPガイドライン¹⁾やICH Q7²⁾にも、その要件が規定されている。この基本骨格は上記工程によって達成され、原薬製造工程に投入された原薬出発物質を生理学的、薬理的な作用を有する化合物、また

第3部

は、その前駆物質に変化されることとなる。

これら基本骨格を生成した工程品は、その後、残留した原材料、副生成した物質等と分離する工程に移送される。これら工程は「抽出工程」「ろ過工程」「膜分離工程」等が挙げられ、更に、これら残原料や副生物等を除去した工程品は「精製工程」に移送され、中間体や原薬から不要な微量不純物を除去することとなる。この工程は「クロマト精製工程」「再結晶工程」等が挙げられるが、分離工程及び精製工程は、その意味において明確に区分することは難しく、分離・精製工程といわれることもある。

後処理工程は、基本的には原薬の物理的品質を達成する工程であり、「粉碎工程」「篩過工程」、更には、水分や残存溶媒等を除去する乾燥工程等がある。

原薬の製造においては、上記の工程を組み合わせた工程が何回も繰り返されることが多く、いわゆる「one pass」として、骨格形成工程－分離工程－精製工程－後処理工程が1回のフローとして製造されることはさほど多くない。

2. 原薬製造プロセスと設備の詳細

2.1 反応工程(合成工程)

合成反応は、化学合成法により原薬を製造する工程であり、原薬出発原料からその反応特性に応じて数段階の化学反応を経て医薬品としての薬効を発現させるための基本骨格を製する工程である。この工程では、途中に反応工程中間体を分離する場合も多く、この場合は中間体規格を用いて、反応自身をコントロールする手法が多く用いられる。また、この工程では、目的とする物質以外の反応副生成物が生ずることが普通であり、また、この反応副生成物の量を反応段階でコントロールすることで、以降の精製工程への負担も変わってくる。したがって、反応段階での条件設定は製造コストそのものに影響を与えることが多く、開発段階からパラメータの設定や反応至適条件の確立が重要な鍵となる。

原薬の合成反応は大部分が有機反応であり、反応メカニズムとしては、酸化、還元、ハロゲン化、置換、加水分解等、多くの反応単体の組み合わせによって形成される。これらの反応に影響を及ぼす因子は、原料の品質(純度)、製造設備の仕様、製造プロセスにおける条件設定等があり、通常、各種の触媒を用いることが一般的である。製造条件設定においては、温度や圧力、真空度、攪拌翼の回転数等、多くのパラメータをマトリックスを組んで検討することが必須であり、通常、このパラメータの設定は医薬品の開発段階に小スケールで行われたものを順次ラボ、キロラボ、パイロット、そして商業生産へとスケールアップしていく手法が取られる。近年では、これら製造条件の設定、確立については「Process Performance Qualification(PPQ)」

第2章 製剤製造設備汚れ別洗浄・滅菌方法選定

第1節 製剤製造設備

武州製薬(株) 小宮 正明 安部 義昭 宮嶋 勝春

はじめに

医薬品製造現場における洗浄は、単に設備の汚れを落とすためのメンテナンスの一環として行われるものではなく、製品間の交叉汚染を防止し、不良医薬品を排除する上で極めて重要なプロセスである。洗浄が適切に行われなかった場合、先に製造された製品中の薬物やその分解物、そして賦形剤(添加剤、色素や香料などを含む)などの成分、洗浄に使用された洗浄剤、装置の構成成分、装置に潤滑剤として使用されているオイルなどの成分、作業由来(手脂など)の成分、エンドトキシンなど様々な物質¹⁾が、次に製造される製品に混入することとなる。また、洗浄後の乾燥が不十分で装置内に水が残留すると、そこで増殖した微生物が製剤に混入する事態も生ずる。近年はバイオ医薬品も数多く開発されており、このような製品では薬物工程で使用される培養細胞の混入にも注意が必要となる。問題は、目視検査で混入が検出される場合を除き、仮にいろいろな成分が混入したとしても、製剤中のそのような成分を製造ロット毎に検出する手順は通常設定されていないということである。その結果、混入成分が抗がん剤などのような高薬理活性物質や有害性の強い成分の場合、重大な医療事故にも繋がる可能性があるということになる。つまり、洗浄は医薬品製造工場において取り組まなければならない最も重要な業務の1つとなっているのである。本節では、まず装置に残留する可能性のある主な成分の特徴と、洗浄時の留意点・残留性基準値などについて紹介した後、当社及びHaiderらの著書²⁾をもとに代表的な装置の洗浄プロトコルについて紹介する。これらの内容と関係する事項が、“第3部第2章第2節 製剤製造設備の洗浄方法、留意点”にも記載されており参照頂きたい。なお、製剤機械技術研究会(製剤機械技術学会)が1999年に行った洗浄に関するアンケート調査³⁾の結果は、洗浄に対する各社の取り組み・考え方をよく示しており、本節でもその結果を随所で引用している。

1. 洗浄対象物と洗浄に係わる留意点

“はじめに”で記載したように、製造後の装置に残留する可能性のある成分は数多く存在する。各装置の洗浄方法を設定する場合、このような残留する可能性のある成分の物理化学的な

特徴や安全性情報を十分に理解することが重要であり、それと同時に装置の構造や材質も、採用される洗浄方法によっては混入物質となる可能性があるため、十分な評価検討が必要である。内服固形製剤を製造する場合、これまで微生物の残留性評価を洗浄バリデーションの対象としないケースもあったが、第十六改正日本薬局方(局方)の製剤総則において、“非無菌製剤においても微生物による汚染や増殖を避けること”と明記されたことなどから、今後は内服固形製剤製造においても微生物の残留性評価は必須となると考えるべきであろう。

1.1 薬物とその分解生成物

薬物の残留性は洗浄の中で最も厳格に評価すべきものであり、洗浄方法を設定する場合にはその物理薬学的な特性を十分考慮する必要がある。また、最初から製剤に含まれている類縁物質や工程中で生成した薬物分解物質は、薬物と同様の活性を有している可能性があり、その残留性に十分注意が必要となる。通常、水が薬物の洗浄に使用されることが多い。しかし、薬物の水への溶解性(溶解度)が低い場合、洗浄剤や温水の使用が必要となる。例えば、洗浄に使用される水の温度に関するアンケート調査結果によれば、常温～60℃未満(造粒機、コーティング機など)が約64%で、60～80℃が約9%、それ以上の温度とする回答も約2%あった。また、使用する水の種類としては、予備洗浄、本洗浄の場合には水道水が最も多く(60%)、仕上げ洗浄(リンス水)では精製水を使用する(約60%)という結果であった。なお、この精製水を使用する際にメンブランフィルターを使用しているという回答が50%あり注目すべきである。さらに、薬物の溶解度により洗浄方法を変更するかという質問に対して約68%の企業が変更していると回答し、具体的な方法としては(1)洗浄時間の延長、(2)洗浄水の温度、(3)洗浄剤の使用、が挙げられていた。なお、洗浄剤については、“1.3 洗浄剤”に詳細を記載する。

薬物の洗浄性を考える場合、一般には溶解度が重要な特性と見なされ、洗浄バリデーションのワーストケース設定根拠とされることが多い。しかし、筆者らは溶解度だけでワーストケースを設定する場合の問題点を経験している。例えば、コンテナ洗浄(CIP洗浄)において、ワーストケースとして設定されていた薬物Aの洗浄方法に基づき、新たな製品である薬物Bを洗浄したところ洗浄が不十分である結果となり、この場合は薬物Aではなく薬物Bがワーストケースになることが明らかになった。薬物Aの溶解度は薬物Bの溶解度よりも低かったが、接触角(°)は薬物Aの接触角<薬物Bの接触角となり、溶解度から考える疎水的な性質ではなく、接触角から評価した疎水性を基にワーストケースを設定すべきであることが示唆された。このようなケースはマニュアル洗浄ではなく、CIP洗浄のような自動洗浄で発生する可能性があると考えている。通常CIPでは水圧・水量などのパラメータが洗浄効果を決定しており、溶解度をワーストケース設定指標にする場合には、これらの因子と洗浄効果の関係について十



第 4 部

3極要求事項をふまえた
戦略的な洗浄バリデーションの実施

第1章 洗浄バリデーションに関わる 洗浄バリデーションマスタープラン作成方法

キョーリン製薬グループ工場(株) 三宅 幸弘

はじめに

洗浄バリデーションマスタープランとは、複数の洗浄バリデーションの実施が求められる事態において想定されるバリデーション活動を取りまとめ、文書化することを目的として作成されるものである。

しかしながら現時点において洗浄バリデーションマスタープランについて確固たる認識を有する事業所はそれほど多くなく、従来の洗浄バリデーションのやり方を踏襲している状況においては、洗浄バリデーションマスタープランとは耳慣れない言葉であり、通常求められる洗浄バリデーション計画書に加えて洗浄バリデーションマスタープランを作成することは付加的な作業であるように感じられ、作成にあたって労力も発生することを懸念される場合も少なくないと想像する。

しかし、洗浄バリデーションマスタープランを作成することで、広範囲で複雑な洗浄バリデーションが求められる場合でもこれを整理してその概要や対象を明確にすることができ、科学的及び理論的根拠に基づいた実施方法の提示により当局等の第三者への説明もより容易にすることが可能となる。また、明確かつ堅牢な洗浄バリデーションマスタープランを確立することで、戦略的な実施による実施対象の絞り込みで省力化も期待できる。規模や複雑性によっては、独立した洗浄バリデーションマスタープランを作成するのではなく、変更管理文書やバリデーション計画書等従来から作成している文書に洗浄バリデーションマスタープランの概念を取り込むことで、その機能を包括させることも可能である。そのためには、本章で述べる洗浄バリデーションマスタープラン作成の意義と目的を理解したうえで、各社の枠組みの中での確立及び運営が求められる。

1. 洗浄バリデーションマスタープランの戦略的アプローチの確立手法

洗浄バリデーションマスタープランの主な目的は、上述したように広範囲で複雑な洗浄バリデーションを整理してその概要や対象を明確にし、科学的及び理論的根拠に基づいた実施方法を策定することにある。これにより第三者への説明もより容易にすることができ、戦略的な実施による実施対象の絞り込みも期待できる。

広範囲で複雑な洗浄バリデーションが発生する事態の例を次に示す。

- ・(査察の指摘等により)複数製品の洗浄バリデーションの再実施が必要となった場合
- ・新工場の稼働
- ・新規製造ライン導入による複数製品の製造ラインの変更
- ・新製品の導入による設備共用製品の変更
- ・既存製品の製造ライン変更による設備共用製品の変更 等

このような場合に影響の及ぶ全ての製品や製造設備について洗浄バリデーションを実施することは相当な労力が必要であり、必要とされる全てのバリデーション活動を漏れなく実施したという確証を得ることは容易ではない。そのため、各社におかれてはよりリスクの高い製品(ワーストケース)を対象、あるいは複数製品を組み合わせる洗浄バリデーションを実施し、バリデートするという手法を実践しているところもあるかと思われる。しかし、ワーストケースの選定根拠や実施した洗浄バリデーションをもって対象範囲全てをバリデートしたと結論するに不十分・不明瞭である場合も散見される。このような事態を防ぐためには、実施にあたってバリデートの対象を明確にし、科学的・論理的な洗浄バリデーションを実施することが必要とされる。そのため、洗浄バリデーションマスタープランを作成して、これらについて文書化し、確固たる根拠に基づいた戦略的なアプローチによるバリデートが求められるのである。

1.1 対象範囲の明確化

必要なバリデーション活動を特定し、適切にバリデートするためには対象範囲の明確化が不可欠である。対象範囲の明確化とは、具体的にバリデートすべき洗浄工程を特定する作業であり、どの製品、どの製造工程、どの製造機器を対象に行われるのかをリスト化し示すことである。

新製品導入による設備共用品目の変更を例とする(図1)。経口固形製剤A, B, Cの製造に共用する製造ラインで新たに製品Dを適用し共用することになった場合、製品Dの洗浄工程のみをバリデートするだけでは不十分である。製品Dの製造スケール、薬効成分の薬理的性質や物理的特性によって、既存製品A, B, Cを対象に実施した洗浄バリデーションのワーストケースや残留許容限度量に変更される可能性があるため、製品A, B, C, D全体で改めて洗浄をバ

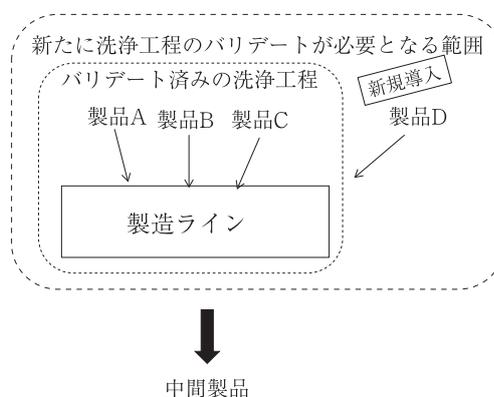


図1 新製品導入によるバリデート範囲の変更例

第4章 サンプルング方法の設定

大日本住友製薬(株) 野崎 義人

1. サンプルング方法概略

一般的に、洗浄終点を決定するために表1のようなサンプルング方法が使用される¹⁻⁴⁾。

表1

方法	内容	備考
スワブ法	洗浄後の装置の特定箇所を選択し、洗浄用の液体を浸み込ませた材料で一定の面積を拭き取り、予め定めた溶剤に溶かし分析を行う。	最もよく使用される方法であるが、作業者の差異に気をつける必要がある。
リンス法	最終のリンス洗浄液を採取し分析を行う。スワブ法が使用できない箇所や機器の全内表面を評価することができる。	洗浄の完成度が高い場合には有効である。
ダミー(プラセボ)法	装置の洗浄終了後にプラセボを使用して対象物質の混入量を測定する。	微量残留物質の検出には適さない。
実生産(Finish Product)法	上記プラセボ法と類似しているが、次の切換え製品の製造を洗浄後に実際に行い、製品中の残存量を測定する。	交叉汚染があった場合には製品が廃棄処分となるリスクを伴う。
クーポン法	対象機器のサンプルング箇所と同材質の断片を用い対象物質を負荷し、定めた洗浄作業を行った後に分析を行う。	目視確認における限度基準を定める時等に使用される。
溶媒法	通常の洗浄作業には使用しないが、溶解度の高い他の溶媒を使用し回収率を高める方法である。	本法とスワブ法を組み合わせることで実施することが有効な場合がある。

2. 主要なサンプルング方法と留意点

第2章の一般的事項で触れたように、洗浄バリデーションを効率的に進めるためにグループングは重要である。具体的には、製剤や製造装置を洗浄特性の類似したもの同士をグループとして分類することである。グループを代表するものとして、最難溶性製品、最強薬効成分、洗浄が困難な物質(物質の性質がわからない場合が多く経験的な部分が大切)、新製品等が挙げられる。これらの選定根拠は、科学的であり文書化されていなければならない。例えば物質の付

第6章 洗浄作業手順書作成のポイント

武州製薬(株) 宮嶋 勝春

はじめに

洗浄はラインクリアランスの一部として実施されているが、複数品目を同じ製造設備を使用して製造する共用ラインにおいては、交叉汚染を防ぐために極めて重要な作業となっている。特に製造ライン上の残留物による交叉汚染をうけた製品を使用する消費者は、例えば、色素のような製剤表面で混入が確認できるような場合を除き、ほとんど交叉汚染に気付くことはない。また、洗浄バリデーションにより検証された方法で洗浄が行われている場合、洗浄後の確認は目視で行われることが多く、毎回製造後ラインに残留している薬物や洗浄剤等を定量的に評価することは、一部の例外を除き行われない。こうした観点からも洗浄バリデーションは、極めて重要な工程といえることができる。さらに、高薬理活性医薬品が近年増加しており、微量の薬

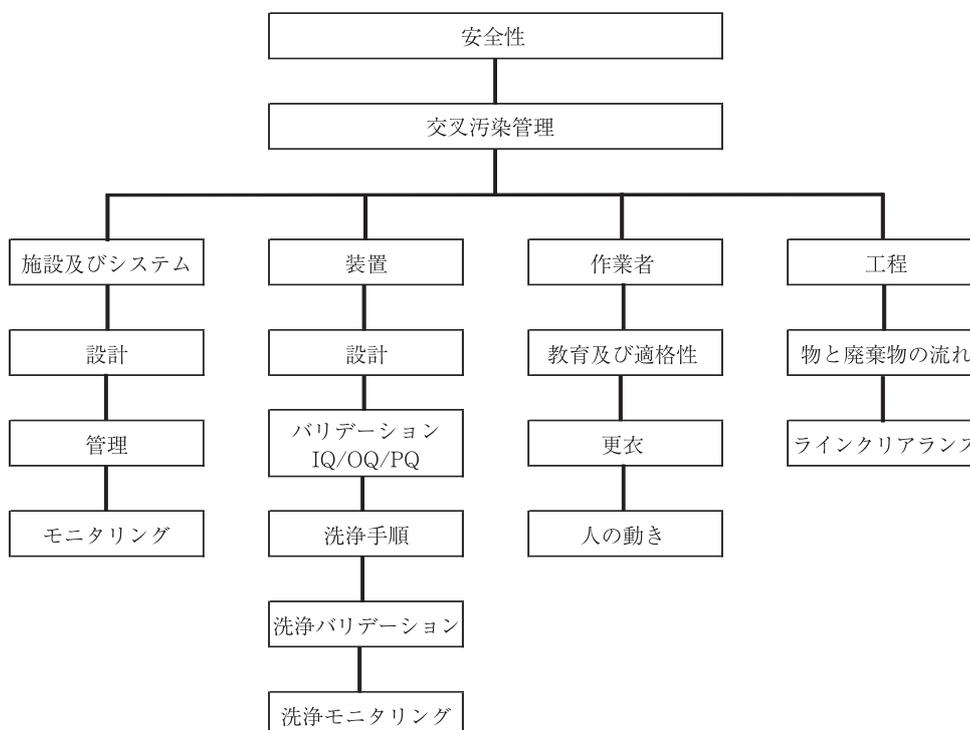


図1 交叉汚染防止のための取り組み¹⁾

物混入でも健康被害につながる可能性が出てきており、洗浄バリデーションによる洗浄方法の検証とともにその残留許容値についての十分な検討が求められている。もちろん、洗浄だけで交叉汚染を防ぐことが可能なわけではなく、図1¹⁾に示したように施設・製造機器・作業員・工程に対して、管理が必要となることはいうまでもない。本稿では、洗浄バリデーションに対する戦略と、それに基づく洗浄に関する作業手順書作成時に検討すべき事項について紹介する。

1. 洗浄バリデーションにおける検討事項

1.1 洗浄バリデーションとは

医薬品製造工場で行われる洗浄とは、“製造に使用された装置・機器に残留している物質(薬物、洗浄剤、添加剤等)を除去すること”と定義することができる。その上で洗浄バリデーションとは、“製造に使用された装置・機器上に残留している物質をあらかじめ設定した手順で洗浄を行うことにより除去できることを、恒常的に且つ科学的に検証し、その結果を文書化すること”といえることができる。洗浄バリデーションに関する最初の規制上の文書は、1993年に発行された“FDA Cleaning Validation Mid Atlantic Region Inspection Guide”であろう。これに続いて、同じ年の7月“Guide to Inspection of Validation of Cleaning Process”が発行されているが²⁾、この中には洗浄バリデーションに求められる主要素が記載されており、それは今日でも変わっていない。その主要ポイントを次に紹介する。なお、このガイドには、微生物の除去について明確な記載がないが、今日行われる査察では微生物も洗浄バリデーションの対象とするよう指摘を受けることが多い。

洗浄バリデーションに含めるべき要素：

- (1) 洗浄手順の文書化(各装置に対する洗浄手順を確立し文書化すること)、専用設備(流動層のバグフィルター等)と洗浄剤・洗浄に使用する溶媒の残留等に関する記述
- (2) 具体的なバリデーションの手順
- (3) 実施責任者と承認者
- (4) バリデーションの判定基準(許容基準)
- (5) 再バリデーション実施時期に関する記述
- (6) サンプリング方法、分析方法等を含めたバリデーション計画書の作成
- (7) バリデーション計画に従った実施
- (8) 洗浄バリデーションの有効性を示す報告書

洗浄バリデーションを考える場合、その戦略が重要となる。しかし、それは対象となる医薬

第7章 PIC/S 査察と洗浄バリデーションに対する要求事項

GEヘルスケア ジャパン(株) 河崎 忠好

はじめに

2012年3月9日、厚生労働省(MHLW)は、厚生労働省名で、医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び各県当局を代表して、PIC/Sへの加盟を申請した。ヨーロッパの主要な産業国をはじめ、米国(2011)やカナダ(1999)、オーストラリア(1995)、及びアジア地区のシンガポール(2000)、マレーシア(2002)、インドネシア(2012)、台湾(2013)等が既に加盟してPIC/Sが世界標準となりつつあるにもかかわらず、日本は主要産業国の中でまだ参加していない唯一の国であった。2013年3月の時点では日本の他にブラジルや韓国、フィリピン等も参加申請中であり、これらを含めると世界で約50の規制当局が参加を表明している大きな枠組みとなっており、世界中の医薬品製造業者及び規制当局がその動きに注目しているところである。そのような枠組みに日本もいよいよ参加することを表明したわけで、これからの日本の医薬品産業におけるGMP管理とそれを監視する規制当局の動きに注目せざるを得ない。PIC/SのGMP管理基準全体をとらえると範囲が非常に広がるため、ここでは医薬品製造における重要項目として位置付けられている交差汚染の防止や不純物の混入を予防するための管理として求められている洗浄バリデーションについてPIC/Sに参加している規制当局の査察時の注目点とその対応を見ていくことにする。

1. 医薬品GMPとPIC/S

1.1 PIC/Sとは？

まず初めに、このPIC/Sという枠組みがどのようなものであるかを改めて確認しておくことにする。PIC/Sは、Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(医薬品査察協同スキーム)といわれるもので、当初ヨーロッパの十数か国の規制当局が協力して取り交わされていたPIC(Pharmaceutical Inspection Co-operation: 医薬品査察協定)を前身として発展させた形で組織され、PIC/S委員会によって1995年11月2日に承認された査察に関する協定の枠組みである¹⁾。

PIC/Sの目的は、医薬品製造の査察に携わる査察官の共通の基準を作成し、査察官の視点を養い、その活動を支援することでお互いの査察に対する相互的な信頼を確保することとしている。

められる。したがって、曖昧さが危惧される場合の論理の組み立て方は非常に重要となる。更に科学的判断をするためにはさまざまな分析や実証を行う必要が出てくることになり、それらから得たデータを基に何らかの判断するには統計的な処理が必要な場合が出てくることになる。洗浄バリデーションにおいては、洗浄プロセスの頑健性や分析結果の妥当性を評価するためにはこの統計的な処理による判断は重要である。

3. PIC/SによるGMP査察と洗浄バリデーション

今回のPIC/SのGMPガイドライン改正は、先にも述べたように、既にICHで合意がなされているICH Q7Aガイドラインを取り入れたことであり、このことは既に米国FDAが提唱している『21世紀のcGMPの考え方』を取り入れたことをも意味している。参考までに、PATのガイダンス¹⁵⁾でも紹介されているように、このcGMPに取り入れられているポイントを図2に挙げておく。

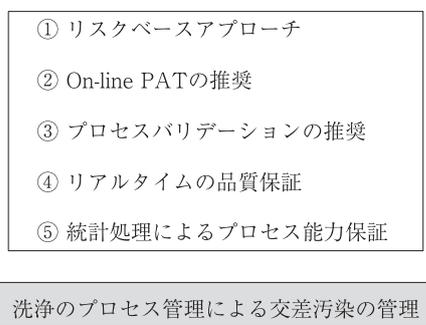


図2 洗浄バリデーションの新しい概念

これらのポイントを要約すると、

- ① リスクベースのアプローチとは、即ちリスク評価を行なったうえでのプロセスを構築するという点で、プロセスの理解が重要となるため、洗浄バリデーションにおいても組織横断的なチームによるリスクの洗い出しと分析のアプローチが必要となる。
- ② On-line PATの推奨とは、即ちモニタリングによるプロセスの保証であり、これまで洗浄プロセスが完了してから分析を行ってその品質を確認してきたものをオンラインでのCQAs(重要品質特性)を測定してその工程能力を担保することを推奨しているということになる。
- ③ プロセスバリデーションの推奨とは、即ち洗浄プロセス全体を通して洗浄性能に影響を与えるCPPs(重要プロセスパラメータ)を特定し、設計されたデザインスペース内でプロセスの変動要因を管理し、その管理データに基づいて洗浄を担保するという点である。
- ④ リアルタイムの品質保証とは、これまでの最終品の品質管理に加えOn-line PATを含めたプロセスによる品質管理を行うことでより洗浄工程の安定性を高めるという考え方である。
- ⑤ 統計処理とは、データの信頼性評価に基づく洗浄工程のプロセス能力の保証であり、統計学的根拠に基づき必要とされる数のデータを得た上で統計的手法によりその安定性等を評

第2章 クリーンルームの清掃・洗浄・殺菌手順と清浄化方法

イカリ消毒 杉浦 彰彦

はじめに

医薬品製造施設、実験動物施設、医療施設等の清浄度を維持するために、日常及び定期・臨時的な清掃及び消毒殺菌作業があるが、ここではバイオクリーンルームにおける清掃の考え方とその方法について述べる。バイオクリーンルームの清掃目的は施設全体の清浄度を高めることが重要であり、その作業の仕上がり具合によって、次の工程である消毒殺菌の効果が左右されることとなる。微生物の栄養源が混入している塵埃等を除去し増殖を抑制する効果もある。また、製品への異物混入リスクを低減させる効果もある。クリーンルーム内に付着した有機物・塵埃等があると、その中心部や、その物に微生物が付着することも十分に考えられる。そのような状態では消毒剤の浸透性を悪くし効果を低減させ消毒剤を不活化させたりして完全に消毒できない部分が生じることもある。病院や、実験動物施設等で用いられる古い手法では消毒剤を噴霧した後まきっ放しにするケースがあったが(消毒剤の持続)、医薬品製造施設のケースでは製品に影響を及ぼすと考えられる(施設への薬剤残留)区域にはその消毒剤の回収(リンス)洗浄を行い、残留物をなくす必要がある。

1. 粒子(塵埃・汚れ)の発生源について

クリーンルームにおける粒子の主な発生源は設備生産機器(機器の設備の稼働、運搬や移動に伴う発塵)と人・原料・包装材料等があげられる。そのなかでも微生物関連でヒト由来の飛散によるケースが最も多いといわれている。人間からは毎日1億個のフケ等の粒子が出て、5日間に1回皮膚の置換が行われ体毛等も抜け変わるといわれている(図1)。また製造工程における原料の散乱による微細な粉塵(粒子)の発生や、生産機器の稼働による駆動部・スイッチ類の摩耗による粉塵の発生、包装材料の組み立て時の塵、包装材料等に付着し侵入する虫等がある。また虫卵は特に持ち込まないための注意や工夫が重要である。

人間が視覚的に確認できる粒子は約0.01 mm(10 μ)である。毛髪の径は平均0.08 mm(80 μ)である。もちろん微生物(細菌・ウイルス)を肉眼で見ることにはできない。目視できない物等を除去することは容易ではない。

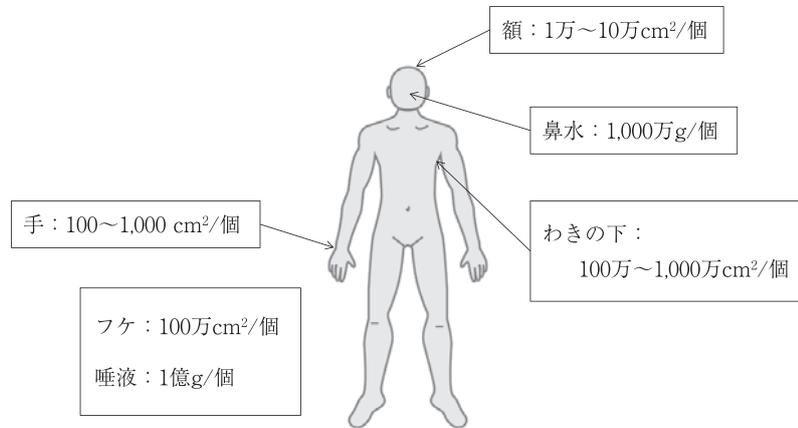


図1 人の各部位から出る細菌数

2. 粒子(塵埃・汚れ)の清掃(除去)方法

クリーンルームは、できるかぎり汚染(塵埃の発生)されないように設計されているが、工場・研究所の維持、運営、生産プロセスの稼働、人の存在等、あらゆる要因から生じる汚染(塵埃)はクリーンルーム内を汚染させる。製造また研究プロセスにとって、この汚染(塵埃)を堆積させないために十分な周期で清掃が必要である。

粒子は、ドライな状態、ウェットな状態、中間的な状態で存在する。これらの粒子を除去する方法として、大きく分けて、真空掃除機による方法(ウェット&ドライ)、湿式清掃による方法、清拭方法、付着法等がある。細分すると、①掃き掃除、②拭き掃除(清拭)、③吸引掃除、④洗浄法、⑤粘着法、⑥帯電付着法、⑦組み合わせ法の7種に分けられる(図2)。

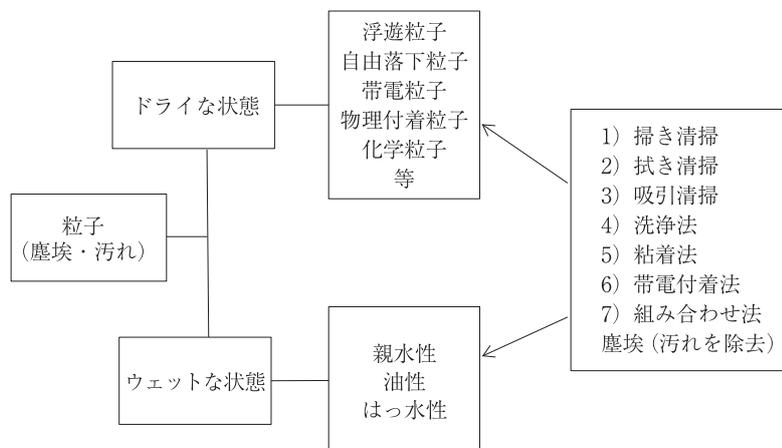


図2 粒子(塵埃・汚れ)の種類とクリーン化法