

3. 施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定とrotation、monitorの方法

担当責任者：近藤 恵子

公益財団法人 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター

研究要旨

先端医療センターCPC（細胞培養施設）の施設管理における清掃・消毒の実績を基に、施設での耐性菌出現を防ぐための薬剤選定(消毒剤)と rotation、monitor の方法について、先端医療センターにおける実績を基にまとめた。

すなわち、手順書に従った環境バリデーションの蓄積された結果と、耐性菌の出現がないことを確認した上で、下記を決定した。

- ・非作業時は次亜塩素酸ナトリウム 6% の 0.1%希釈液と加速化過酸化水素 6%を 2 か月毎にローテーションする。
- ・作業時はグレード A ・B は作業日毎の作業終了時に無菌エタノール 70%、グレード C ・D は 2 週間に 1 回エタノール (76.9~81.4vol%) を使用する。

【目的】

最終滅菌ができない再生医療等製品を製造する細胞培養センター（CPC：Cell Processing Center）は、微生物汚染、浮遊微粒子及び発熱物質の汚染リスクを最小限にするため、第十六改正日本薬局方で示されている空気の清浄度レベルに合わせた区域を維持管理することが必要である。そのひとつである作業区域の清浄化（清掃を含む）に関して、日本薬局方、PIC/S_GMP Annex1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products”、FDA “Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing”、PIC/S_GMP “Recommendation on the Validation of Aseptic Processes”、

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」などで規定され、作業区域の清浄化（清掃を含む）を適切に管理することが求められている。

この章では、先端医療センターCPC(細胞培養施設)の施設管理における清掃・消毒の実績を基に、薬剤選定(消毒剤)についての方法をまとめる。

【内容】

1. 薬剤の選定とローテーション

USP の "<1072> Disinfectants and Antiseptics" に記載されている消毒及び除染に関わる名称を下記に挙げる。

- ・清浄化剤（Cleaning Agent）
- ・生体消毒剤（Antiseptic）
- ・消毒剤（Disinfectant）

- 除染（Decontamination）
- サニタイズ剤（Sanitizing Agent）
- 殺芽胞剤（Sporicidal Agent）
- 滅菌剤（Sterilant）

CPC の管理区域では、第十六改正日本薬局方の清浄度区域に従いグレード A,B,C,D で分けられた区域ごとに、消毒剤

（必要に応じサニタイズ剤、殺芽胞剤を考慮する）を規定して使用する。

使用薬剤は、文書化された手順に従い環境バリデーションを実施し、データの蓄積を図り、耐性菌の出現がないこと、及び適用材質に対する腐食性、残留性を確認した上で、表 1 の消毒剤の選定とローテーションを決定した。

表 1 使用薬剤と頻度

	頻度	製品名	組成・成分
非作業時	、の消毒剤を 2 か月毎にローテーションして使用	ピューラックス	次亜塩素酸ナトリウム 6% の 0.1%希釈液
		ハイプロックス アクセル	加速化過酸化水素 6%
作業時	グレード A・B 作業日毎の作業終了時に を使用	芽胞菌フリー無菌ろ過済みアルコール	70%エタノール
	グレード C・D 2 週間に 1 回 を使用	日局 消毒用エタノール	エタノール 76.9~81.4vol%

グレード A,B,C,D 区域の非作業時の消毒は、定期的なものとして、清掃・消毒の専門業者に委託することが多い。

消毒剤を使用し、清掃・消毒作業を実施することで、年間を通じて菌による汚染を防止する。

2. 清掃・消毒に関する手順と実施

- (1) CPC における清掃・消毒作業は、衛生管理基準書の下位文書として定める「清掃・消毒作業手順書」により実施する。
- (2) この手順書により、非作業時には「表 1 使用薬剤と頻度」の、の消毒剤を 2 か月毎にローテーションして使用し、作業時には、の消

3. 環境モニタリングの方法

- (1) 表 1 に示した非作業時の専門業者による施設の清掃・消毒作業の際に、作業前後の施設の環境モニタリングを行っている。すなわち、衛生管理基準書の下位文書として以下の手順書を定めて、微生物学的環境検査を日局に従った方法で行い、清掃及び消毒作業が確実に行われたかを評価

している。もし、菌が検出された場合は、清掃管理を担当している作業員より、その事象を QA 及び製造管理者に報告し、OOS (Out of Specification) の手順に従い対応を検討する。

想定できる対処方法としては、菌の同定 (耐性菌、真菌、芽胞の確認)、原因究明、清掃及び消毒作業を再度専門業者に委託、異なる消毒剤 (必要に応じサニタイズ剤、殺芽胞剤を考慮する) にて専門業者に委託、な

どがある。

- 「浮遊菌測定手順書」
- 「落下菌測定手順書」
- 「(表面) 付着菌測定手順書」

(2) 環境モニタリングのサンプリング数に関しては、第十六改正日本薬局方等を参考として決められており、以下に実施例を示した。実際には、リスクアセスメントを行い、ワーストケースアプローチに基づいて設定する。

表 2 環境モニタリングのサンプリング数 (非作業時)

清浄度レベル	作業室名	床面積 (m ²)	ポイント数		
			浮遊菌	落下菌	付着菌
グレード A	安全キャビネット			1	3
グレード B	操作室	13.8	5	5	12
	着衣室	3.5	1	1	3
	パスボックス				2
グレード C	培養室	11.6	3	3	8
グレード D	脱衣室	2.7	1	1	2
	製品保管室	5.6	2	2	3
	準備室	8.4	3	3	6
	更衣室	3.6	1	1	2
	エアーロック室	5.6	1	1	2

(3) 浮遊微粒子モニタリングに関しては、「浮遊微粒子測定手順書」に従い、連続モニタリングを行っている。

【結果及び考察】

以上、先端医療センターCPC 管理における清掃・消毒時の薬剤選定と環境モニタリング方法について簡単にまとめた。先端

医療センターにおける実績としては、環境モニタリング基準に不適合になるような耐性菌の出現等の事例は起きていない。その事実を踏まえて、以下を提言する。

- 消毒手順のバリデーション計画書を作成し QA の承認を得る。
- 清掃・消毒作業の効果及び頻度に関して、バリデーション計画書に沿った環

境モニタリングを行い確立する。

- 2 か月間の微生物汚染を評価し、清掃・消毒作業後の環境モニタリングによって、以後の製造環境が適切であることを評価する。
- モニタリング結果により、環境悪化の傾向を把握し、薬剤の選定とローテーションの適切性を評価し、製品等の汚

染リスクの低減を図る。

- 菌の検出等の事象が生じた場合は、QA 及び製造管理者に速やかに報告し、OOS (Out of Specification) の手順に従い対応(変更管理含む) を検討する。

以上