

4. 環境monitoring測定point数の適正化のための模擬操作の実施と解析

担当責任者：鹿村 真之

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

再生医療等製品を製造する CPC の環境モニタリングの測定数は、ISO14644-1 等で規定されているが、浮遊微粒子測定の適切なポイントは、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等からワーストケースを想定して特定したハザードを、より高い確率で検出できる場所を選ぶことが重要である。

今回、適切な浮遊微粒子測定ポイント数と測定位置に関する情報を得ることを目的として、先端医療センター細胞処理室における浮遊微粒子測定を部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等から測定ポイントを決め行った。

その結果、

1. 全ての測定ポイントにおいて、作業時のグレード B の基準範囲内であった。
2. CO₂ インキュベータの温度調節用のファン等が設置されている場所の浮遊微粒子数が最も高かった。この場所は作業者によって汚染が発生しやすいことより、最も測定が必須な場所であることが確認できた。
3. 機器の配置等で気流が停滞するポイントでは浮遊微粒子数が多いことが確認できた。
4. 給排気口付近は一定に清浄度が維持されていた。

以上より、各清浄度区域に応じた部屋の環境の維持には、蓄積されたデータを基に科学的根拠からリスクアセスメントを行い、より効果的で実作業に応じた適切な測定ポイントを設定することが重要と思われる。具体的には、操作室の特定の部位で浮遊塵埃の停留が最小になるような操作室の構造と機器の配置、作業台である安全キャビネットの配置を給排気口の位置を考慮して設計し、各々の最大値を取ると考えられる地点で浮遊微粒子を測定し、測定される浮遊微粒子が各々の地点で引き下げられる等に部屋の配置デザインを再考することが望ましい。

【目的】

再生医療等製品を製造する CPC の環境を維持するための環境モニタリングの測定数に関しては、PIC/S_GMP Annex1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products”、第十六改正日本薬局方、ISO14641-1 “Cleanrooms and

associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness”、JIS B 9920 “クリーンルームの空気清浄度の評価方法 “などに記載がある、また、「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（以下、GCTP 省令）」には再生医療等製品関連の構造設備

規則に「清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること」とあり、CPC では清浄度を維持、管理するために重要な清浄度の区域（グレード A、B）では浮遊微粒子の測定を行っている。

浮遊微粒子測定は、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等からワーストケースを想定して特定したハザードを、より高い確率で検出できる測定ポイントを設定することが重要である。

従って、効率良くハザードを抽出するために、適切な浮遊微粒子測定ポイント数と測定位置に関する情報を得ることを目的として、以下の検討を行った。

【内容】

1. 実施日

2015年2月19日

2. 実施場所

先端医療センターCPC 401（着衣室、細胞処理室、脱衣室）

3. 実施方法

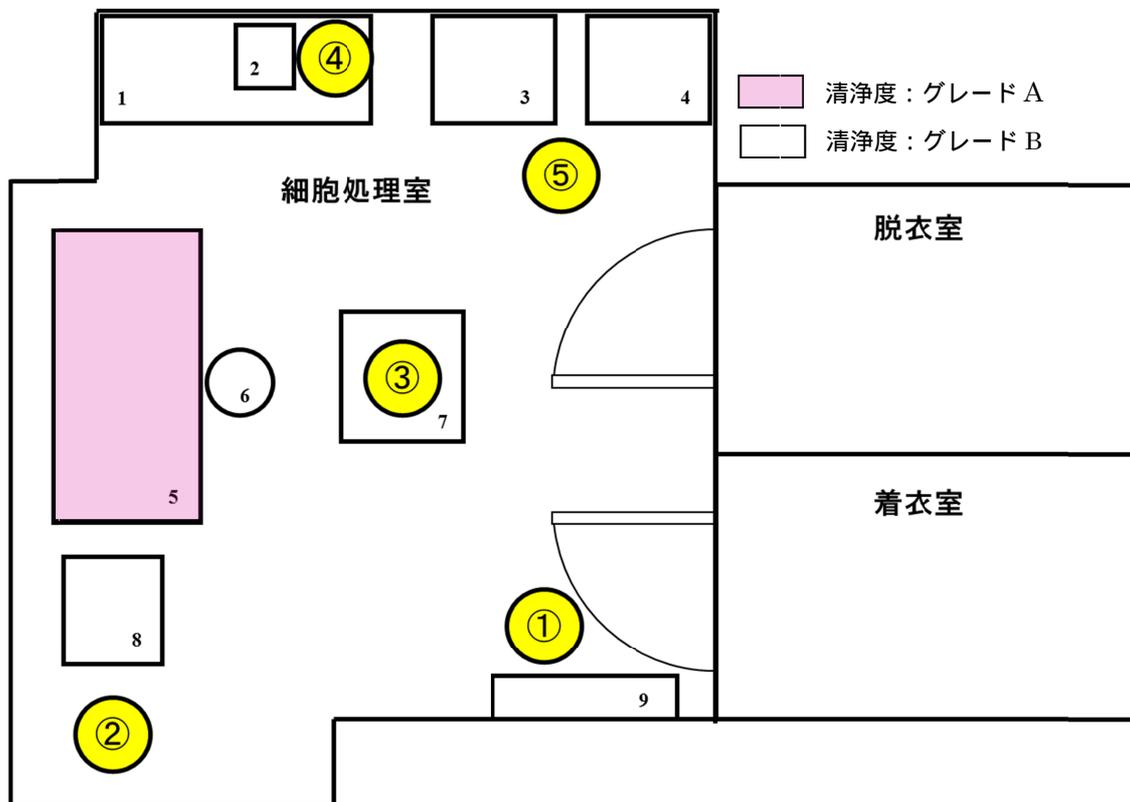
CPC401 は、図 2 のように機器や給排気口が設置されている。これらの機器や給排気口を考慮し、浮遊微粒子測定ポイントを設定した（図 2 中黄色円）。これらのポイントは以下の理由で細胞処理室の清浄

度を反映すると考え、設定した。

- (1) 排気口及び入室位置である
- (2) 実作業での立ち入りが少なく、気流の吹き溜まりが生じると予想される区域である
- (3) 給気口の直下であり、作業スペース付近である
- (4) 現在 CPC401 細胞処理室の浮遊微粒子をモニタリングしているポイントである
- (5) CO₂ インキュベータ、パスボックスが設置されており、搬入等で気流が乱れるポイントである

各測定ポイントでは 3 回浮遊微粒子数を測定し、平均値での比較を行うこととする。また、浮遊微粒子は校正済みのマニュアル式パーティクルカウンターを用いて測定する。測定する粒子径は第十六改正日本薬局方 参考情報 G4「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」空気の清浄度許容基準に従って、0.5 μm 以上の浮遊微粒子及び 5.0 μm 以上の浮遊微粒子とする。

パーティクルカウンターは 1 分間の空気を吸引して測定し、吸引速度は 2.8 L / min で実施する。空気量としては実質 2.8 L の吸引であるため、1 m³（1,000 L）に換算した値（累積値）を浮遊微粒子数として採用する。



1: 作業台、2: 顕微鏡、3: CO₂ インキュベータ (2 台上下連結)、4: パスボックス、5: 安全キャビネット、6: 作業椅子、7: 給気口、8: 遠心分離機、9: 排気口

図 2 CPC401 浮遊微粒子測定ポイント

【実施環境】

測定は製造作業中の CPC401 において実施した。CPC401 細胞処理室内には安全キャビネットでの作業者 1 名、作業補佐 2 名、及びパーティクルカウンター操作者 1 名の計 4 名が入室している環境下で検証を行った。細胞処理室内は作業時の環境を維持するために同時入室を 4 名までと規定しており、ワーストケース下での検証とした。

また、浮遊微粒子数の測定は、最終入室者が入室してから 5 分以上経過し、室内の浮遊微粒子が安定した後に実施した。

【結果】

表 3 に各ポイントでの浮遊微粒子数を示す。

表 3 各測定ポイントにおける浮遊微粒子数 (個 / m³)

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	1413.4	3886.9	706.7	2002.3
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	4593.6	3180.2	2120.1	3298.0
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	3180.2	2120.1	3180.2	2826.8
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	7067.1	3886.9	3180.2	4711.4
5.0 μm 以上	353.4	0.0	353.4	235.6

・ポイント

	1 回目	2 回目	3 回目	平均値
0.5 μm 以上	1060.1	706.7	0.0	588.9
5.0 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0

平均浮遊微粒子数は > > > > は 5.0 μm 以上の浮遊微粒子は測定されな
 の順に高い値を示した。また、 以外で かった。

【考察】

今回、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実業務等から測定ポイントを決め浮遊微粒子測定を行ったところ、全ての結果において、作業時のグレード B の基準範囲内であった。

のポイントは、0.5 μm 以上の平均浮遊微粒子数が最も多く、5.0 μm 以上の浮遊微粒子がここだけ検出された。これは、

の付近に CO₂ インキュベータの温度調節用のファン等が設置されていること、他の場所と比較して気流の乱れが大きいことが原因と考えられる。加えて、このポイントは作業台上であり、動線上作業者によって汚染が発生しやすい場所でもあるため、最も測定が必須な場所であることが確認できた。

また、のポイントは部屋の構造上気流が停滞するとの当初の予想通り、2 番目に高い浮遊微粒子数を示しており、機器の配置等で気流が停滞するポイントでは浮遊微粒子が高いことが確認できた。

排気口に最も近い や、給気口付近のでは、平均 2,000 ~ 3,000 (個 / m³) の浮遊微粒子が測定された。この値もグレード B の作業時の基準範囲内であり、清浄度が一定に維持されていると考えられた。

今回の結果にて、部屋の構造、設置機器、給排気口の位置及び実作業内容等に基づいて測定ポイントを設定することにより、製造作業中の浮遊微粒子測定を効果的に評価できるポイントを選定できることが

確認できた。また、各測定ポイントにおける測定値の差異とともに、どの測定ポイントがワーストケースを反映しているかについての情報も得ることができた。

今後クリーンルームの清浄度を評価する際には、今回の結果を基に下記の点を考慮したりスクアセスメントを行い、測定箇所を設定することが必要であると考えた。

- 部屋の構造上埃が溜まり易い場所
- 設置機器の構造(浮遊微粒子数に影響があるファンの有無など)
- 機器の位置
- 給排気口の位置
- 気流の流れ など

各清浄度区域に応じた部屋の環境の維持には、蓄積されたデータを基に科学的根拠からリスクアセスメントを行い、より効果的で実作業に応じた適切な測定ポイントを設定することが重要と思われる。具体的には、操作室の特定の部位で浮遊塵埃の停留が最小になるような操作室の構造と機器の配置、作業台である安全キャビネットの配置を給排気口の位置を考慮して設計し、各々の最大値を取ると考えられる地点で浮遊微粒子を測定し、測定される浮遊微粒子が各々の地点で引き下げられる等部屋の配置デザインを再考する。また実務的な観点から作業部位での測定浮遊微粒子を action level の基準値にし、必ずしも操作室の隅などのワーストケースを基準にしないという方策も一考すべきである。

以上