

# 製薬関連クリーンルームシステム

峰岸 裕一郎(みねがし ゆういちろう)

松木 幹夫(まつき みきお)

大輪 正(おおわ ただし)

## ① まえがき

医薬品の製造（以下、製薬と略す）においては、医薬品の品質向上がますます重要視されてきている。この品質向上に大きな影響を及ぼす製造環境として、クリーンルーム

表1 HEPA フィルタの細菌汚過効率

エアフィルタの種類 ( )内はメーカー名	実験回数	細菌汚過効率(%) Mean ± S.E.	エアゾルの 通過速度 (m/s)
DOP-99.97 フィルタ (Flanders)	20	99.9999 ± 0.0000	0.025
DOP-99.97 フィルタ (Cambridge)	19	99.9994 ± 0.0007	0.025
DOP-99.97 フィルタ (Oshitari)	20	99.9964 ± 0.0024	0.025
DOP-95 フィルタ (Oshitari)	17	99.989 ± 0.0024	0.025
DOP-75 フィルタ (Oshitari)	20	99.88 ± 0.0179	0.05
NBS-95 フィルタ (Flanders)	20	99.85 ± 0.0157	0.09

表2 各種フィルタの汚過効率

検定法 フィルタ	各種検定法による汚過効率 (%)					
	DOP	NBS 大気 じん	AFI 大気 じん	NBS 人工 じん	AFI 重量法	細菌
粘性式、油浸繊維 衝突式フィルタ	0~2	5~12	3~10	50~60	65~75	10~60
粘性式、油浸金属 繊維衝突式フィル タ	0~2	5~12	3~8	55~60	70~75	10~60
乾式、中性能フィ ルタまたは市販の 電気集じん器	45~55	80~85	60~70	98~99	NA	90~95
乾式高性能フィ ルタまたは市販の電 気集じん器	65~75	90~95	78~88	99+	NA	95~99
乾式病院形フィ ルタ	95~98	99+	99+	NA	NA	99+
HEPA フィルタ	99.97	NA	NA	NA	NA	99.99+

NA (not applicable) : その粉体に対しては当該の試験法は適用できない。

(以下、CR と略す) は必要不可欠であり、この CR の品質向上が強く要求されている。

製薬業界で要求される CR は、空中の浮遊微粒子数と浮遊微生物数の両方の制御が必要となるバイオロジカルクリーンルーム（以下、BCR と略す）である。現在の BCR のクリーン化技術は、一般工業用 CR と同様に、高性能フィルタ [HEPA (High Efficiency Particulate Air) フィルタ] の除じん、除菌機能を利用した空気循環方式を採っている。表1、表2に古橋らによる HEPA フィルタの細菌汚過効率測定の結果を掲げる。

BCR 内の空中浮遊微生物数は、上述の HEPA フィルタを用いた空気循環によって、十分な値まで減少させることが可能であるが、微生物の場合は、一般の微粒子と異なり増殖するため、殺菌対応や清掃のしやすさなどについても配慮されていなければならない。

富士電機は、CR システムとそれを構築するための CR 機器の両面について、製薬業界のニーズにこたえるべく、技術向上に努めている。

本稿では、製薬業界向け CR についての現状と、その技術的成果について述べる。

## ② 製薬関連 CR の現状

### 2.1 関連法規と CR

製薬関連 CR の建設および改修は、製薬会社の増産計画だけでなく、薬事法などの法的規制による製造環境の向上を目的に実施されてきている。以下に法的規制の動向について述べる。

わが国の製薬業界では、1974年に厚生省薬務局が示した「医薬品の製造並びに品質管理に関する基準」(GMP)において、異種医薬品間の交差汚染防止が明確にされ、製造設備ごとの仕切りや空気処理系の独立が必要となった。

さらに、1994年には、上記 GMP が大幅に改定され、製品の品質評価を立証するためのバリデーションの実施が必須(ひつす)要件として位置づけられた。

バリデーションとは製造管理および品質管理の方法が期



峰岸 裕一郎

クリーンルームシステムのエンジニアリング業務に従事。現在、システム事業本部社会システム事業部技術第二部課長補佐。



松木 幹夫

クリーンルームシステムのエンジニアリング業務に従事。現在、システム事業本部社会システム事業部技術第二部。



大輪 正

クリーンルーム機器の設計に従事。現在、(株)安曇富士堀金工場工務技術担当マネージャー。

待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。CR 性能試験結果はこのバリデーシンの一つに位置づけられる。

バリデーシンは、表 3 のように継続的に実施されるため、測定員によって試験方法の差が生じないように試験方法が定められていることと、測定器が標準（基準）器または標準試料と比較して、その誤差が基準値以内であることが重要である。

また、この改定 GMP には ISO (International Organization for Standardization) の品質保証の概念 (ISO 9000 シリーズ) が取り入れられ、GMP を実施するうえで、品質保証システムと品質経営、トップマネジメント、経営者、管理者の役割の重要性が強調されている。

この GMP は、薬事法にかかわる法的要件であり、製薬業界においては、遵守義務があり、これに違反すれば許可の取消しなどの行政処分を受けることがある。

一方、米国においては、その歴史は古く、1963年に GMP が制定されている。また、これと並行して、PDA (米国注射薬協会)、PMA (米国製薬工業会)、あるいは HIMA (米国保健工業協会) などの団体、協会や FDA (米国食品医薬品局) などにより、個々の工程、設備、あるいは作業内容などに関するバリデーシガイドが発行されている。このバリデーシガイドは、それ自体は法的要件ではないが、それに従う限り、FDA に認められていると考えられている。したがって、わが国で生産した医薬品を米国に輸出する場合は、このバリデーシガイドについても満

表 3 バリデーシンの実施時期による分類

項目	バリデーシ内容
予測的バリデーシ (GMP の対象外)	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究開発段階 (工業化段階) での製造工程の妥当性の評価</li> <li>実製造時の製造方法、最適製造条件の検討</li> <li>重要工程の決定</li> </ul>
製造開始時 (同時的) バリデーシ	<ul style="list-style-type: none"> <li>実製造設備を用いて製造工程が期待される結果を生ずることを検証</li> <li>重要工程については必ずこのバリデーシを実施</li> <li>生産スケールで必要バッチ数実施</li> <li>いわゆる試作 (通常 3 ロットの製品)</li> </ul>
再バリデーシ	<ul style="list-style-type: none"> <li>定期的再バリデーシ</li> <li>工程などの変更時の再バリデーシ</li> </ul>
回顧的バリデーシ	<ul style="list-style-type: none"> <li>設備機器の稼働実績と製造および試験検査結果を評価し、工程などが適切であることを統計解析法によって確認</li> </ul>

表 4 NASA 規格事例

クリーンルームクラス	微粒子			微生物			
	粒 径 μm	累積粒子数		浮遊量		沈降量	
		個/ft <sup>3</sup>	個/L	個/ft <sup>3</sup>	個/L	個/ft <sup>2</sup> ・週	個/m <sup>2</sup> ・週
100	≥0.5	≤100	≤3.5	≤0.1	≤0.0035	≤1,200	≤12,900
10,000	≥0.5	≤10,000	≤350	≤0.5	≤0.0176	≤6,000	≤64,600
	≥5	≤65	≤2.3				
1,000,000	≥0.5	≤100,000	≤3,500	≤2.5	≤0.0884	≤30,000	≤323,000
	≥5	≤700	≤25				

(NASA 規格 NHB-5340-2, FED-STD-209D)

足する必要がある。

## 2.2 清浄度 (微生物) 評価の問題点

環境微生物の清浄度は、WHO (世界保健機関) による GMP の事例や NASA (米国の航空宇宙局) 規格事例 (表 4) などのように、菌数が数値として表示されているが、その菌数に対する詳細な測定法が定められていない。このため、各製薬メーカーでは、独自に試験方法や管理基準を定め、実施しているのが現状である。

したがって、CR (機器を含む) の供給業者の検収条件には、微生物評価は含まれず、微粒子の評価のみが清浄度評価として扱われる場合が多い。

## ③ CR システムの技術的特徴

### 3.1 空気処理技術

BCR が除去すべき空中浮遊微生物の種類は、ウイルスから、かびまでの広い範囲にわたっており、その大きさは、それぞれ単独では 0.01 μm から数十 μm といわれている。しかし、自然界で空中に浮遊しているときには、浮遊粉じんや水滴に付着した状態になっているというのが定説である。

そのため現代の BCR の空気処理技術は、前述のように大量無菌空気循環方式となっている。これにより、空気処理設備は、一般工業用 CR と同じと考えてよい。

自然界で空中に浮遊する微生物の数は、場所、季節で大きく変動するが、空気 1 m<sup>3</sup> あたり 10<sup>2</sup>~10<sup>4</sup> 個である。一方、BCR のクラス 100~100,000 について浮遊微生物粒子濃度差を減少率として計算すると表 5 となる。この値と前出の表 1、表 2 から、導入外気の生物粒子の汙過系に DOP (Diocetyl Phthalate) 補集率効率 95% 以上のフィルタを使えば、フィルタ吹出し口では、BCR クラス 100 が得られることになる。しかし、実際の BCR は層流クラス 100 を除き、そのほとんどが乱流形 CR になっている。

表 6 に乱流形 CR の浮遊微生物粒子数計算例を示す。このモデルは、空気汙過系を最も単純なものにしてある。この例でも明らかのように、現在の CR の空気汙過技術は、ほとんど無菌の空気を BCR へ供給することができる。よって、乱流形 BCR の浮遊微生物粒子数を決定するのは、一般工業用 CR の場合と同様に室内での発生量であり、そ

表5 浮遊微生物粒子の必要減少率

外気中の浮遊微生物数a (個/m <sup>3</sup> )	BCRのクラス	生物粒子浮遊量b (個/m <sup>3</sup> )	必要減少率 $(1 - \frac{b}{a}) \times 100$ (%)
10 <sup>2</sup> ~10 <sup>4</sup>	100	3.5	96.5~99.965
	10,000	17.6	82.4~99.824
	100,000	88.4	11.6~99.116

表6 BCR内浮遊生物粒子数の推計計算例

空気汚過系	
計算	<p>C: 室内浮遊生物粒子数 (個/m<sup>3</sup>)                  C<sub>i</sub>: 取入外気中の浮遊生物粒子数 (個/m<sup>3</sup>)                  式</p> $C = C_i \times P_f + \frac{G}{Q}$ <p>ここで、C<sub>i</sub>: 10<sup>4</sup>                  P<sub>f</sub>: 0.001 (捕集率 99.9% として)                  G: 5,000個/分 (発菌量の1/1,000と仮定)*                  Q: 5,000 m<sup>3</sup>/h (室容積: 100 m<sup>3</sup>, 換気回数: 50回/h)                  (* 都築正和: 空気調和のための空気清浄, p.397, ソフトサイエンス社)</p> $C = 10^4 \times 10^{-3} + \frac{5 \times 10^3 \times 60}{5 \times 10^3}$ $= 10 + \frac{3 \times 10^5}{5 \times 10^3}$ $= 10 + 60$ $= 70 \text{ (個/m}^3\text{)}$
考察	<p>ここで注意しなければならないのは、室内浮遊生物粒子数は式の右辺第2項G/Qでほとんど決まるといことである。</p>

れのほとんどは作業者が発生源となっていることに注意する必要がある。以上の結果から、空気汚過系統は図1に示す一般工業用モデルと同様でよい。

3.2 交差汚染, じんあいのたい積などの防止策

CRシステムにおいては、製品の品質に悪影響を与える可能性のあるものを排除し、効果的な清浄化と維持ができるように、交差汚染, じんあいのたい積などが最小になるように注意しなければならない。

3.3 殺菌・消毒対応

製薬業界向けCRの特徴の一つに、殺菌・消毒対応がある。下記にその具体的対応内容について述べる。

(1) 内装材の選定

内装材の選定にあたっては、消毒剤などの耐薬品性と殺菌灯による耐光性を評価項目に加える必要があり、性能的に優れているフッ素ラミネート鋼板やステンレス鋼板が多く用いられる。

(2) 空調ダクト系の工夫

製薬用BCRでは、ホルマリンなどによるガスくん蒸方式の消毒を定期的実施することがある。この場合、ガスくん蒸時にはCR内を密閉状態にすることが必要になるが、

図1 CR空気処理系統図

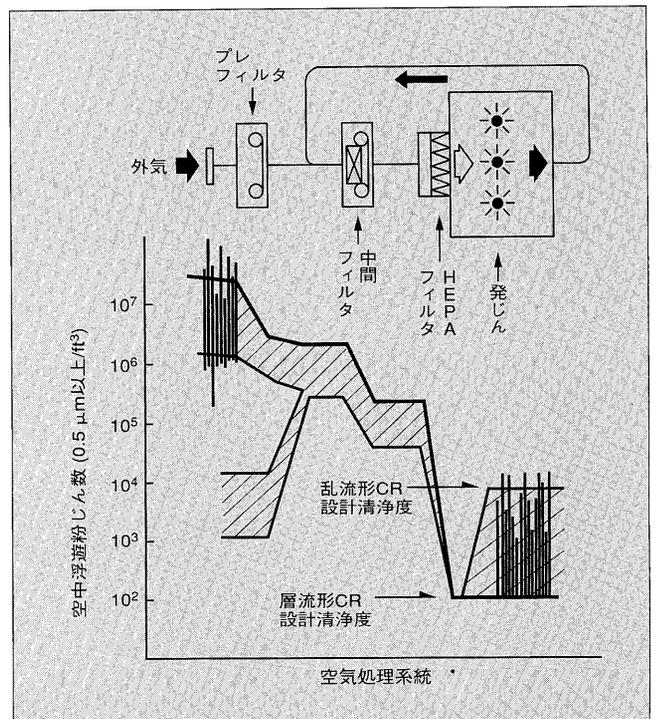
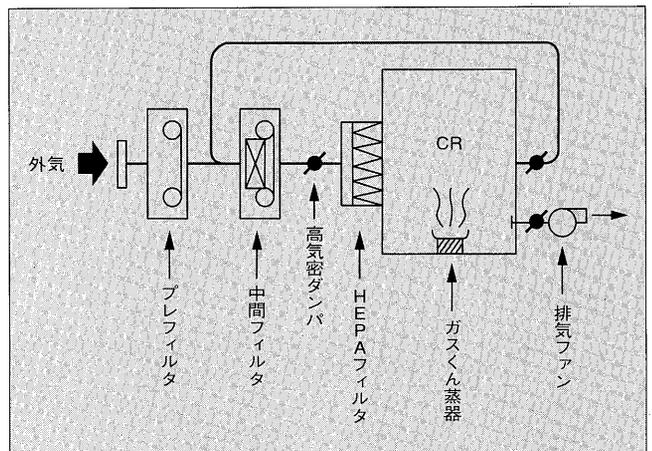


図2 ガスクん蒸用に高気密ダンパを設けた例



CRは図1のように空気汚過系統を持っているため、密閉状態とはいえない。したがって、ガスくん蒸時に密閉状態を確保するため、図2のようにダクトの途中に高気密ダンパを設け、これを容易に開閉できるように対応する。

3.4 HEPAフィルタのリーク測定対応

CR性能で重要な清浄度は、HEPAフィルタからの吹出し空気が高清浄であることが前提であり、これを確認する目的でリーク測定が実施される。このリーク測定は、前述のバリデーションの一つであり、CR納入時だけでなく、定期的実施される。以下にリーク測定方法とCRシステムとしての対応について述べる。

リーク測定は、CRへ供給する最終空気の汚過として使用されるHEPAフィルタ自体や、HEPAフィルタの取付部からのリークがないことを確認するために、HEPAフィルタの一次側のじんあい濃度を高めて、HEPAフィ

ルタの二次側のパーティクル数を確認する方法をとっている。

このHEPAフィルタの一次側じんあい濃度を高める粒子としてDOPが一般的に用いられている。したがって、このDOPを容易にHEPAフィルタ一次側に供給するためのDOP供給口とHEPAフィルタ一次側じんあい濃度を測定するための測定口を設ける必要がある。なお、DOP供給装置やパーティクル数をカウントする測定器はCR内で使用される場合が多く、このDOP供給口と測定口はCR内に要求される場合が多い。

#### 4 CR機器の技術的特徴

##### 4.1 標準のCR機器

製薬業界向けのCR機器には、工業用として使用されるものと同様に、エアシャワー、パスボックス、クリーンベンチ、クリーンブースなどがあるが、製薬業界向けとして要求される技術的特徴について以下に述べる。

###### (1) ステンレス鋼材の使用

さびの防止のため、電装品やフィルタ以外の材質にステンレス鋼の指定を受ける場合が多い。なお、表面仕上げには鏡面処理とヘアライン処理が採用されている。

###### (2) HEPAフィルタのリーク測定対応

HEPAフィルタが採用されているクリーン機器の場合、上記CRシステムで述べたように、DOPによるHEPAフィルタのリーク測定用にDOP供給口とHEPAフィルタ一次側じんあい濃度測定口を設ける必要がある。

クリーンベンチやクリーンブースで、HEPAフィルタが複数枚使用される場合は、HEPAフィルタ一次側のDOP濃度が均一になるように、DOP供給口の取付位置や個数などを決定しなければならない。

###### (3) 自動扉の採用

更衣室で防じん服に着替え、手袋を装着後、手の部分をアルコール消毒し、エアシャワーを通過してCR内に入る場合、極力手で触れる操作を少なくするために、エアシャワーの扉に自動扉を採用し、非接触にて扉の開閉ができるようにする。

###### (4) 密閉性試験対応

エアシャワーやパスボックスのエアロック機能の評価方法として密閉性試験を要求される場合がある。図3に密閉性試験の例を掲げる。この試験は、最初に圧力エアにてエアシャワーやパスボックス内部を加圧しておき、この内部圧力の時間経過に対する変化で密閉性を評価している。

バリデーションに密閉性試験が必要な場合は、事前に圧力計取付口と圧力エア供給口を設けておく必要がある。

###### (5) デッドスペースの改善

HEPAフィルタの取付枠などで、清浄空気の吹出しができない部分（以下、デッドスペースという）では、図4のように気流のよどみが発生し、じんあいを巻き込み、清浄度の立上げ時間に悪影響を及ぼす。このため、このデッドスペースを最小にする工夫や、気流のよどみが小さくな

図3 密閉性試験方法

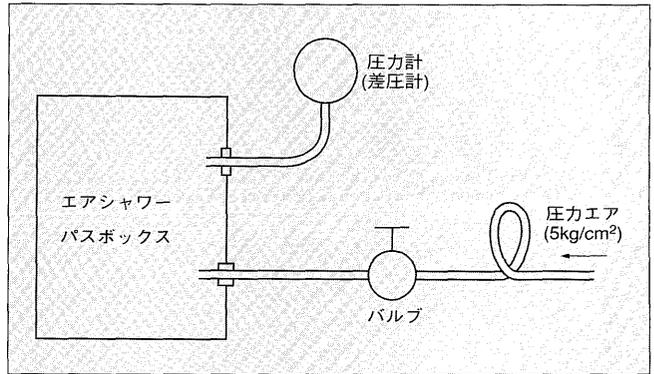


図4 デッドスペースの気流のよどみ

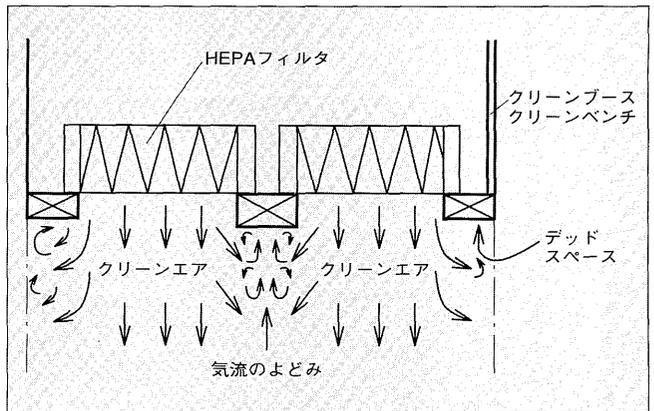
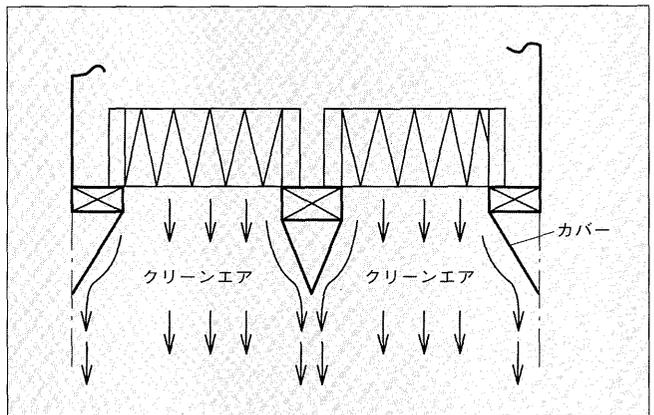


図5 デッドスペースの気流のよどみ改善例



るような工夫が要求される。図5にデッドスペースにカバーを設け、気流のよどみを少なく改善した例を示す。

##### 4.2 特殊なクリーン機器

###### 4.2.1 300℃熱風乾燥クリーンベンチ

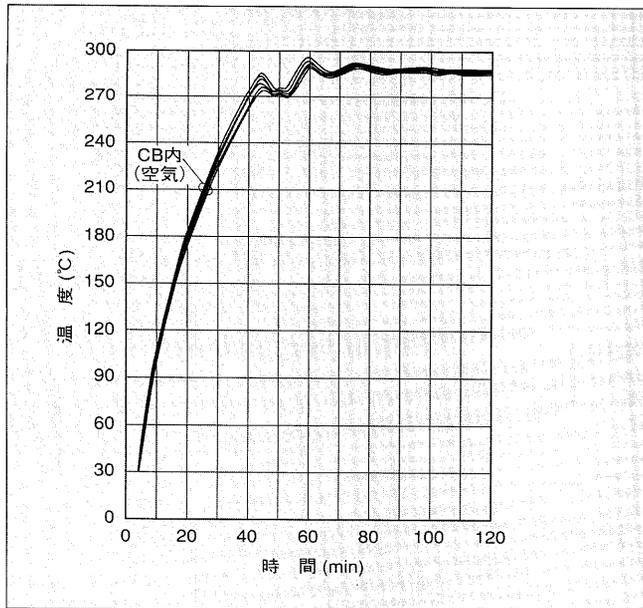
このクリーンベンチは、ガラス製注射容器（以下、シリンジという）の製造工程で、シリンジ内部に噴霧したシリコンを安定させるために高温でかつクリーンなエアを供給できるものである。仕様については、表7を参照いただきたい。

高温（仕様：280℃±15℃）を満足させるために、中央部に電気ヒータを設けた加熱ゾーン、前工程側には熱風が

表7 300℃熱風乾燥クリーンベンチの仕様

形 式	CB-06-29-Z
洗 浄 度	クラス100 (0.3μm)
使用温度	280℃ ± 15℃
昇温速度	70分 (常温25℃から電源投入後)
本体外形寸法	W5,220×D1,835×H2,200 (mm)
炉体寸法	W1,850×D2,850×H1,300 (mm)
電 源	三相, 200V, 50Hz
消費電力	約92kVA

図6 クリーンベンチ内部の温度特性



外部へ吹き出さないためのエアカーテンゾーン、後工程側には、加熱されたシリンジを40℃程度まで冷やす冷却ゾーンを設けた。図6にクリーンベンチ内部の温度特性を示す。図6から電源投入後、約70分で常温から280℃まで昇温しており、また、温度のばらつきは、620mm×3,000mmのエリアにおいて±15℃以内に入っていることが分かる。

280℃の高温で使用するため、標準のクリーンベンチと比べ以下の技術的特徴がある。

(1) 熱伸縮を考慮した構造

このクリーンベンチは、作業時(約8時間)のみ運転させ、夜間などの非作業時には停止させるため、毎日、熱伸縮が繰り返されることになる。長さ3,000mmの加熱ゾーンは10mm程度の伸縮長さになる。この伸縮を吸収させるため、コーナ部はすべて薄板で円弧状にした。

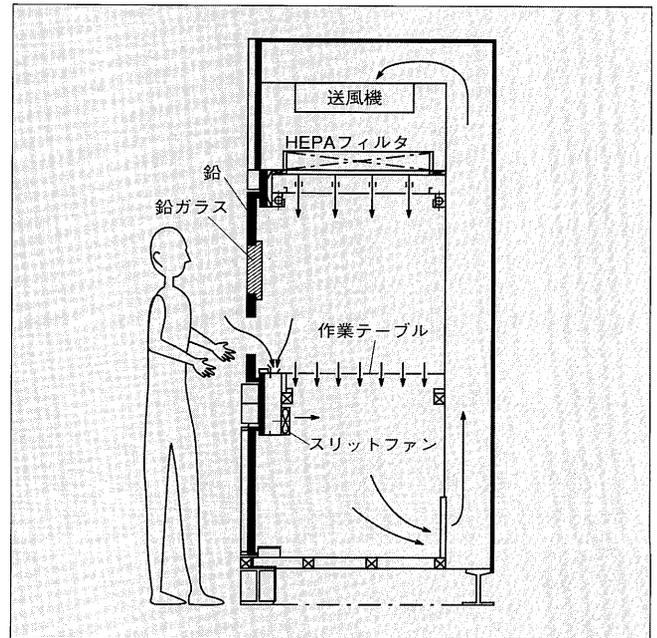
(2) 耐高温部材(送風機、HEPAフィルタなど)の選定

このクリーンベンチで使用される送風機、HEPAフィルタなどの部品は、クリーンベンチ内温度が300℃という高温になっても耐えうる物を選定した。

(3) 高温時の清浄度測定

高温状態(約280℃)では、清浄度測定器が使用できな

図7 鉛遮へい体付クリーンベンチの断面イメージ図



い。そこで、常温(25℃)で測定し、いったん高温まで加熱させそれを2回繰り返すことで、清浄レベルを確認した。

(4) 安全性の確保

作業者のやけど防止のため、断熱材などにより、このクリーンベンチの表面温度が50℃以下になるようにした。また、停電時(エアカーテンゾーン、冷却ゾーンの送風機停止)においても、熱風の漏出などがなく、安全であることを確認した。

4.2.2 鉛遮へい体付クリーンベンチ

このクリーンベンチは放射性医薬品の自動充てん装置用として、1987年(昭和62年)から15台の納入実績がある。

クリーンベンチの内部は0.3μmで99.97%の捕集効率を有するHEPAフィルタを通過したクリーンエアで、清浄度クラス100を確保している。また、このクリーンベンチ内部には放射性物質(医薬品)があるため、作業員への被ばくを防止する必要があり、上下面を合わせた側面すべてに鉛板(20~60mm)を取り付け遮へいしている。

さらに、このクリーンベンチは自動充てん装置用の保守扉や製品の出入用開口部分に、エアスリットによる気流制御機能を有している。図7にこのクリーンベンチの断面イメージを示す。

標準のクリーンベンチでは、内部の清浄度を確保するために、内部を陽圧にし、外部のじんあいが内部に侵入しないように気流制御をしているが、このクリーンベンチでは、内部に放射性物質があり、これの漏出を防ぐため、クリーンベンチ内を陰圧にしなければならない。

したがって、内部清浄度の確保と放射性物質の漏出防止を満足させるため、開口部の下部にスリットを設け、外部のエアと内部のクリーンエアをこのスリットからクリーンベンチのテーブル下部に強制的に送り込んでいる。

5 あとがき

製薬関連 CR (クリーン機器を含む) は、今後も医薬品の品質向上のために、性能と信頼性の向上が要求されることは必然である。このため、CR 性能 (風速、フィルタリーク、清浄度など) の評価技術についても向上していかなければならない。

また、CR 性能の常時モニタリングシステムやオゾンを利用した殺菌システムなど、改定 GMP に対応していく必要がある。

医薬品の安全性や高品質の確保において、自動化 (無人化) による汚染の発生を低減させるため、自動化への対応についても今後、CR の課題として取り組まなければなら

ない。

参考文献

- (1) 薬業時報社: WHO GMP (1994)
- (2) 内田円・日下豊: バイオロジカルクリーンルーム及びバイオハザード対策技術, 富士時報, Vol.56, No.5, p.405-410 (1983)
- (3) 古橋正吉: エアフィルタの細菌ろ過効率, 空気清浄, Vol.17, No.7, p.19 (1980)
- (4) 井上宇一: 微生物に関する HEPA フィルタの特性, 空気清浄, Vol.13, No.8, p.42 (1976)
- (5) 日本空気清浄協会: コンタミネーションコントロール便覧 (1996)

最近登録になった富士出願

〔特 許〕

登録番号	名 称	発 明 者	登録番号	名 称	発 明 者
2595635	電子写真用感光体	会沢 宏一	2596170	ディスク記憶装置のヘッド位置制御方式	畠山 正則
2595717	インバータ出力電流実効値検出回路	松本 吉弘	2598150	自動販売機の水抜き装置	小池 輝男
2595722	発電機の現地試験方法	安藤 郁夫	2598647	4 点式押ボタンスイッチ	西尾 三男 竹内 剛久 宮下 真也 今井 哲也
2595723	耐震形電気機器の電子接続装置	大橋 俊二			
2595731	高周波発振形近接スイッチ	野寺 俊夫	2599661	誘導加熱式レンジ	松永 哲夫
2595744	カップ式自動販売機の飲料温度調節装置	繁田 雅信	2599795	マイクロプロセッサ搭載回路の試験方法	伊藤 一成
2595745	インバータ制御形整流装置の交流等価計測回路	丸尾 哲弘 居石 辰義	2600388	オフディレータイマ	山先 孝雄
2595749	差圧検出装置	毎床 辰史 原 圭二	2600397	半導体装置の製造方法	渡邊 雅英
2595756	静電容量式差圧検出器	高野 敏行 湯原 忠徳	2600399	半導体ウエーハ処理装置	吉田 誠
2595772	巻取装置の制御回路	田中 正男	2600431	複数電圧用 CMOS 集積回路装置	西尾 春彦
2595778	ショーケースの商品陳列棚	亀谷 伸彦 石山 修	2600434	レジスト膜欠陥の検出方法	山田 宏一
2595789	自動販売機の商品陳列棚	井上 正喜	2600441	バルブ水車発電機の軸受冷却方式	佐藤 隆作
2595794	自励式ガス絶縁誘導電器	安田 一政	2600465	積層半導体板のろう付け方法およびろう付け装置	野村 明雄
2596117	半導体集積回路の製造方法	佐藤 康夫	2600483	探傷装置	津田喜一郎 小安 雅彦
2596126	エピタキシャルゲートターンオフサイリスタ	高橋 良和	2600484	プログラマブルコントローラ	新居 俊夫 斎藤 進
2596142	真空バルブ	吉ヶ江清久 大沢 雪雄	2600744	冷気循環式オープンショウケース	藤井 龍文



\*本誌に記載されている会社名および製品名は、それぞれの会社が所有する  
商標または登録商標である場合があります。