

## 講座

## 環境衛生のバリレーション

3 医薬品工場や細胞培養加工施設における  
微生物汚染対策とその展望

中村 浩章

## 1. はじめに

医薬品工場において微生物汚染をリスクとして管理することはGMP運用する上で当然のことであることは言うまでもない。その中で、製造品目によって微生物汚染によるリスクの大きさは明らかに異なっていることも事実である。本稿は無菌医薬品や再生医療等製品など無菌(的)操作を行う環境における微生物汚染リスクにフォーカスしながら構成しているが、非無菌として製造される医薬品や原薬においてもリスクに応じて参考にしていただければ幸いである。

医薬品工場や再生医療施設(細胞培養加工施設:CPC/CPF)などバイオリジカルクリーンルーム(BCR)を製造環境として運用される際、微生物は汚染物質として最も重要視される項目とされている。もちろん微粒子やその他、微小の化学物質等も管理項目ではあるが、BCRのリスクとして最上位に上げられるのは微生物であることは間違いない。特に近年ではバイオ医薬などの製造ラインの増加や再生医療の産業化により無菌操作法による製造が求められるようになってきている。また、その流れに伴い、製造環境ではアイソレータシステムやRABS(Restricted Access Barrier System)に加え、安全キャビネット(バイオセーフティーキャビネット)やクリーンベンチを利用した開放系による無菌(的)操作も盛んに行われるようになってきている。そのためBCR運用に伴う微生物管理は重要課題として取り上げられているが、果たして汚染リスクを正確に把握できているだろうか。本稿ではBCRで検出されやすい各微生物の特性と汚染原因についてお伝えするとともに環境におけるリスクについて言及する。

## 2. BCR管理における微生物とは

まず、微生物管理を行う上で我々はどのような微生物を汚染リスクの対象としているかを明確にしておく必要がある。

微生物とは、ヒトの肉眼では色や形状を含む躯体構造が判別できない極めて小さな生物を指し、広範囲にわたる分類群で構成されている。自然界において微生物は多種多様に存在しており学術的にもまだ不明確なことが多いことも現状である。しかし、本稿における微生物は多種多様に存在する中で、BCRを汚染し得る可能性のあるものにフォーカスする必要がある。そのため、一つ前の日本薬局方である第十七改正日本薬局方参考情報「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」<sup>1)</sup>に記載され、施設におけるリスクとして集約できる「好気性細菌」と、「酵母およびかび」に特化し、さらに一般的な微生物のサイズとして0.5 $\mu$ mから10 $\mu$ m程度の大きさのものに対して言及することをご容赦いただきたい。また、好気性細菌については汚染リスクの性質を鑑みて芽胞形成菌を切り離して説明する。

## 2.1. 好気性細菌

クリーンルーム内で検出され汚染リスクとなり得る微生物のほとんどが好気性細菌であり、環境維持を目的とした環境モニタリングの対象としているのも好気性細菌である。従って(偏性)嫌気性細菌など酸素の存在下では増殖不可能もしくは増殖能が著しく低下する微生物については敢えて環境モニタリングの対象とはしていないところが多いのではないだろうか。もちろん製造品目に応じてリスクアセスメントの結果、嫌気性細菌による汚染が製品に大きな影響を及ぼすと判断された場合にはモニタリングの項目に加えて実施することは問題ではない。微生物の中には、栄養や温度などが生育環境として相

表 1. クリーンルーム内で検出された微生物の例

	菌種	グラム染色	形状	芽胞・胞子形成
好気性細菌 (偏性好気性を含む)	<i>Micrococcus luteus</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Micrococcus antarcticus</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Micrococcus cohnii</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Kocuria koreensis</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Kocuria rhizophila</i>	陽性	球菌	無し
	<i>Moraxella osloensis</i>	陰性	桿菌	無し
	<i>Bacillus horneckiae</i>	陽性	桿菌	有り
	<i>Bacillus cereus</i>	陽性	桿菌	有り
	<i>Bacillus subtilis</i>	陽性	桿菌	有り
酵母およびかび	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	-	-	有り
	<i>Cladosporium cladosporioides</i>	-	-	有り
	<i>Penicillium chrysogenum</i>	-	-	有り

応しくない状態に陥った際に代謝を止め外的環境の変化に極めて高い耐久性を有する芽胞を形成するものが存在する。それらを芽胞形成菌と呼んでおり、BCR では汚染リスクの高い微生物とされている。特に性質上 BCR の外から持ち込まれることが多く、モニタリングにおいて度々検出されることから注意が必要である。本稿では酸素無しでは増殖不可能な偏性好気性細菌も含めて好気性細菌としている。

## 2.2. 酵母およびかび (真菌類)

本来であれば微生物学の観点から酵母とかびは、別の分類群であり微生物学的には性質も異なることから別々に議論されることが望ましいが、BCR における汚染リスクに絞った際には、対策面や製造物に対するリスクなど類似性があり、真菌類としてカテゴリーをまとめて環境モニタリングの対象としている場合が多い。これら酵母およびかび、つまり真菌類は、細菌と呼ばれる原核生物が通常分裂により増殖するのに対して、分裂のみならず発芽や菌糸形成による増殖機構を有している。また特にかびは比較的乾燥環境下でも増殖可能な性質を有していることも覚えておかななくてはならない。これらの性質から、人や物からの持ち込みの他にも、空調系の不具合などが起因となって汚染を招いていることが確認される。

## 3. 微生物による汚染リスク

冒頭から「汚染リスク」という言葉を重ねているが、微生物が BCR を汚染することによる真のリスクとは何なのであろう。稀に基準値の数字だけを監視しているケースを見かけるが、これでは本来のリスクの監視にはなっていない。あくまでも基準値は指標であり、その先に「製品に対する汚染リスク」が潜んでいることを覚えておく必要がある。これを正確に理解し把握することが

出来なければ、環境モニタリングやサニテーションなど日々労力をかけて管理している意味は無い。

微生物汚染には様々なリスクが想定されると思われるが、明確な BCR における微生物汚染リスクは無菌製品や、細胞加工物への直接的なコンタミネーションである。仮に無菌医薬品製造においてコンタミネーションが起き、製品の無菌性が損なわれた状態で出荷された場合、状況によっては患者や使用者の死を招くような事態も起こり得る。製造者はこれらを防ぐために責任を持ち微生物管理しているということを忘れてはならない。

## 4. BCR を汚染する微生物

指標とはいえ BCR を運用する上で環境モニタリングによる基準値管理は必須であることは言うまでもない。常時もしくは継時的に環境モニタリングを行っていると思像していない微生物の検出、あるいは突発的な基準値の逸脱などを経験したことがあるのではないだろうか。現在のクリーンルームは通常、国際規格 (ISO14644-1:2015) に従い建築、設置されることが多いが、規格通りであれば建築時の清浄度 (微粒子) は検証され担保されていなくてはならない。さらに無菌医薬品製造においては運用時微生物の基準<sup>2,3)</sup> をエリアごとに設けることにより、環境による微生物リスクを排除もしくは低減させることが出来るようになっている。しかし、そのような管理がされていても環境モニタリングでは微生物が検出される。表 1 は BCR で検出されやすい代表菌種となる。ここに示した菌種は、複数の BCR における環境モニタリングおよびサンプリングで検出され原因追及のために弊社で同定されたものであるが、施設ごと状況により菌種は異なることは留意いただきたい。

## 5. BCR への汚染原因

施設内を汚染する原因は大きく2つに分けることができる。一つはクリーンルーム自体の構造設備の不良もしくは性質によるもの。もう一つはクリーンルームを運用する人の所作や意識によるもの。つまりハードとソフトがそれぞれ原因となっていることが調査により分かっている。以下に過去の調査や実験により微生物汚染の原因となった事例を幾つか上げる。今後のBCRの運用時に参考になれば幸いである。

### 5.1. 構造設備からの汚染

実は構造設備が汚染源となってしまうことが稀に起こる。通常、BCRの新築・新設時に起こっている設計上の不備による事象と経年劣化など時間と共に発生確率の上がる事象がある。圧倒的に微生物汚染は後者の場合が多いが、前者についても過去に発生例があることから合わせて説明したい。

#### 5.1.1. 給気口 (HEPA フィルター含む)

クリーンルームの構築に不可欠である HEPA フィルターは、JIS Z 8122<sup>4)</sup> によって、「定格風量で粒径が0.3 μm の粒子に対して99.97%以上の粒子捕集率をもち、かつ初期圧力損失が245Pa 以下の性能をもつエアフィルター」と規定されている。従って HEPA フィルターを通った空気には一般的な微生物はほぼ存在することは無いとされている。それが故に HEPA フィルターは無菌環境を構築するための要となり、BCRのみならず製造設備であるアイソレータシステムや RABS、安全キャビネットやクリーンベンチの清浄度を維持することができる。

従ってフィルターの管理は製造環境を維持する上で必須となるが、稀に設置不良やフィルター自体の破損により施設内を汚染させていたケースがある。また、上記のような不良や破損が無くとも、長期間の運用により HEPA フィルター直下の整流板 (パンチングボード) の裏側 (図1(a)) に芽胞形成菌や真菌類の孢子などが堆積していたケースもある。

#### 5.1.2. 排気口

クリーンルームの排気口は用途により様々である。設置箇所は床、壁、天井等への埋め込みがよく見かけるパターンであるが、局所排気装置やドラフトチャンバー、安全キャビネット クラス II B 型の排気ダクトなども外部とつながる設備の一つである。このような場合、クリーンルーム内の室圧管理は要注意となる。特定のバイオセーフティー設備や施設のように排気ダクトに HEPA フィルターや逆流防止機密弁が設置されている場合には



図1. 空調系が起因の汚染例

リスクは低減するが、施設によっては室間差圧管理と簡易ダンパーのみの施設が存在する。そのような場合、出入りの際勢いよく開き戸を開閉することにより一過性に室内が陰圧となり外部から微生物がクリーンルーム内に入り込むことが稀に起こる。その際、入り込む微生物の多くは、乾燥状態に極めて強い *Bacillus* 属といった芽胞形成菌や *Cladosporium* 属や *Aspergillus* 属などのかびの孢子である。

#### 5.1.3. 安全キャビネット (バイオセーフティーキャビネット)・クリーンベンチ

安全キャビネットやクリーンベンチが汚染源となると聞くと耳を疑うかもしれないが、実際に汚染源となった事例が幾つかある。安全キャビネットとクリーンベンチでは用途が違うため構造は異なるが、清浄度維持のために HEPA フィルターを通した空気を強制的に送り込む点では類似している。従って、先述した HEPA フィルター起因の汚染原因と同様にメンテナンス不良や経年的な問題により芽胞形成菌や真菌類の汚染は稀に起こる。特に安全キャビネット・クリーンベンチは装置や機器という認識が強くなる傾向があり、清浄度区分されたエリアと認識されることが少ないため使用後は電源を切ることが多いと思うが、実はこの行為が汚染を引き起こしている。HEPA フィルターは定格風量を維持することで性能を保つことができるが、電源の ON/OFF により一時的に HEPA フィルターの粒子捕集率が著しく低下する。その際に捕集されていた微生物の芽胞や孢子を含む微粒子がワーキングスペース (作業台面) に落下している (図1(b))。製造中つまり Grade 等による清浄度管理中に安全キャビネットやクリーンベンチの電源を切るとは清浄度維持におけるブレイクであることは忘れてはならない。

#### 5.1.4. 天井や床下の点検口や電気コンセント等

クリーンルーム内に天井・床下点検口が設置されることは極めて稀だが、古い建築物や既施設を改造したクリーンルームなどで稀に見かける。点検口は施設内側から外側を点検する為に設置されているが、清浄度を維持する施設としては極力設置を避ける構造物である。通常、そのような場所に設ける場合には4方に気密を高めるためのガスケットを施した専用のものを設置するが、完全な機密を確保することは困難であることから注意が必要である。排気口同様、室内の陽圧が崩れた際に場合によっては外部からの微生物汚染を招く原因となっていることがある。

床下点検口は更なる注意が必要となる。気密の問題だけでなく人や物が通る動線上にあることや、清掃時の障害となりやすいことから隙間などに汚染物が残りやすいことが知られている。したがって存在を明かにした上での管理が大切である。

また見落としがちなのが電機供給のためのコンセントBoxであり、配線貫通口が密閉されていないケースが多々ある。それぞれ密閉性、気密性が保たれていることが設置の条件である。これはコンセントに限ったものではなく、消防設備、スピーカー、照明等のスイッチ類、温湿度センサー等、壁・床・天井面に貫通のあるものは一過性の負圧に弱いことを知っておかなくてはならない。

#### 5.1.5. 排水設備

用途によってはクリーンルームに排水設備を有している場合がある、特に図2(a)のような床に掃除口を設置している場合は注意が必要である。このような掃除口はサンテーション時に清浄化剤や消毒剤が集中することが多く、さらに清掃用具などによる物理的な力が集中的に加わる場所となる。通常、掃除口と床材との間はシーリング材により防水処理が施されているが、経年と共に劣化が進みシーリング材に僅かな亀裂や剥離が生じてしまう。このような亀裂や剥離個所から水分は染み込み、床材と躯体の隙間に入り込んでいく。また、劣化や入り込んだ水が原因となり床材が割れることもある(図2(b))。先述の床下点検口と同様で入り込んだ水分は微生物が増殖するには十分な期間蒸発せずに留まるため直接的な汚染源となることがある。過去にはアルコールに耐性を示す酵母やかびが検出されている。

#### 5.1.6. 昆虫類

あまり知られていないが、クリーンルーム内に侵入した昆虫類も実は汚染源となっている。陽圧化管理され気密性の保たれたクリーンルーム内に昆虫類が入り込むことは普通では考えにくいと思われるかもしれない。しかしそれが当てはまるのは、翅のついた飛翔昆虫と人の目

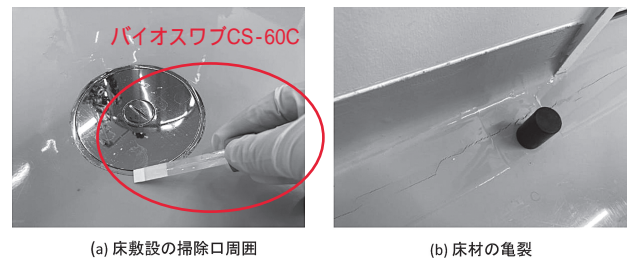


図2. 構造設備の特性や劣化による汚染例

で容易に判別できるサイズの昆虫類に限られる。医薬品工場や再生医療施設のクリーンルームで侵入し度々問題となるのは体長が1mmにも満たない微小な歩行性の昆虫類である。特に有名なのがチャタテムシと一部のダニで、壁や天井を構成する建材の0.2mm程度の僅かな隙間から侵入してくる。食性はカビの胞子や菌糸を好み、通常、天井裏や二重壁の内側などに生息しているが行動範囲内に侵入可能なクリーンルームがあることにより隙間から侵入する。当然、カビの多い場所で生息しているため昆虫類の体表には多数のカビの胞子が付着している。カビ以外にも芽胞形成菌やヒトの常在菌なども付着させていた個体なども見つかっている。これら昆虫類が侵入し歩き回ることによりクリーンルーム内を微生物により汚染させていることはあまり知られていないのが現状である。詳細については、以後掲載される本講座の「医薬品製造工場における防虫対策とこれからの展望」をご覧いただきたい。

## 5.2. 手順の不備や不履行による汚染

本来、クリーンルームとして設計され構築された構造設備は、人の介入・介在が無ければ無菌環境を維持することは簡単である。しかし、これまでお伝えしてきたようにクリーンルーム内で微生物が検出されることは環境モニタリングにおいて度々起こっており、その都度対策を講じているのが現状である。その原因の多くは、人が大きく関与していることは周知のことであり、適切なルールや手順を定め実行することにより予防することが可能である。ここでは人が原因となった汚染事例について紹介する。

### 5.2.1. 入退出

残念ながら完全無人化で運用することのできるクリーンルームはまだ難しい状況にある。作業時に所定の経路をたどりクリーンルーム内に入室するが、人と共に持ち込まれる微生物は数知れない。特に持ち込みの原因となっているのがクリーンルームシューズ(靴)によるものである。通常、クリーンルーム専用のシューズや更にオーバーシューズによる運用がされているところも多い



図3. 手順書次第で対応可能な汚染場所例

が、管理方法を間違えると微生物を持ち込みやすくなっているのも事実である。更衣室近くの床には人から落下した常在菌が存在しており、そこでシューズやオーバーシューズを履くことにより床面に落下している微生物を靴底で拾い上げクリーンルーム内に持ち込んでいる（図3(a)）。また、紫外線殺菌ランプ付きのシューズボックスで管理している施設も見受けられるが、靴底まで紫外線が届くように設計されているものはあまり見かけない。入室前のアルコール噴霧による靴底消毒もしっかりとアルコールが底面全体を網羅するように噴霧せずに、ほんの僅かな量しか当たらなかった場合などは微生物を除去出来ていないことが多々ある。また、退出時の靴の扱いも十分に注意しておいたほうが良い。現在はオゾンなどによる除染シューズボックスなども存在しており、リスクベースで管理されるところが多くなってきているように思える。

### 5.2.2. 更衣・着衣（ガウニング）

クリーンルームの用途により、更衣方法も様々である。無菌医薬品製造などでは更衣前に一度シャワーを浴び身に付けるものは全てクリーンルーム対応のみとしている場合もある。しかし、これだけの対策を講じていても人の身体自体無菌にすることは出来ないことから持ち込まれることを皆無にすることは出来ない。現在、多くの製薬企業ではリスクとベネフィット（コストを含む）のバランスを考慮し運用することが多くなっており、入室前のシャワーや専用のアンダーウェアの着用は少なくなっている。このようなことからクリーンルームウェア内側の微生物を外に出さないことが重要となるが、やはり身体の露出が長くなる更衣時は常在菌の落下は多くなる。更衣室の床には多くの微生物が落下してい

ることを理解し、着衣時、クリーンルームウェアによる微生物の拾い上げが起こらないように手順を設ける必要がある。これらの手順がおろそかになると大量のヒト常在菌をクリーンルーム内に持ち込む可能性が高くなる（図3(b)）。

### 5.2.3. サンプルング（環境モニタリング）

施設によっては、サンプルングされた際に検出される微生物の大半は環境モニタリングのサンプルング者自身が原因となっている場合がある。落下菌調査やエアースンプラーによる浮遊菌調査など、培地に最も近く、長い時間接しているのは実はサンプルング者であり、実際のモニタリング時の検出微生物種を見てもヒトの常在菌が上位に来るのはそれが原因となっているからである。従ってサンプルングの所作一つ一つが培地を汚染させる可能性があることを理解し注意深く実施する必要がある。特にサンプルング者は伸びたりしゃがんだり製造作業よりも大きな動きを求められることが多いため、クリーンウェア内側の空気が外へ押し出されるポンピング現象が発生し易くなる。押し出された空気と共に *Micrococcus* 属 や *Staphylococcus* 属, *Moraxella* 属 といったヒト常在菌や衣類に起因する微生物が拡散されているケースが多々見受けられる。

### 5.2.4. 試験機器・製造設備の管理

BCR内には用途により様々な製造設備および実験機器が配置される。中には微生物汚染の原因となる水を使用するもの、もしくは水を発生させてしまうものが存在している。それらについては個別の監視および管理が必須であることは忘れてはならない。代表的なものとして、CO<sub>2</sub>インキュベーターの内部および冷却遠心機の結露（図3(c)(d)）、アスピレーター内に残る廃液、オートクレーブの処理水などが上げられる。場合によっては冷蔵庫やフリーザーなども水を発生させる要因となっている可能性があるため注意が必要である。

## 6. 初期化

以上のような様々な原因により製造環境は微生物により常に汚染される可能性があり、日々の清掃や入退室のルール、また、施設のメンテナンスなど汚染を最小限にとどめる運用がされているはずである。しかし、製品の品質を担保することができなくなるような汚染が確認された場合には必ず、製品を正常に製造することのできる環境に戻す操作、つまり初期化が必要となる。

初期化には大きく分けて2つの方法があり、1つは消毒剤を用い物理的に人の手や清掃用具により拭き上げや清拭を行う方法（消毒）であるのに対し、2つ目は空間

に除染剤を蒸散や噴霧によりガス化し隅々まで有効的に作用させる方法（除染）である。いずれも芽胞形成菌に対しても効果を示す殺芽胞剤を使用することが一般的である。

### 6.1. 消毒による初期化

製造終了時や日常的に行われている製造環境の消毒であるが、使用する薬剤が高水準消毒剤になることにより環境の初期化が可能となる。一般的には人に対する安全性から過酢酸製剤を用いることが多く、医薬品製造現場のみならず病院などの医療現場でも活用されている。しかし、過酢酸製剤は非常に酸化作用が強く金属などの腐食を招く恐れがあるため対象物、使用頻度などには十分に注意が必要である。消毒の場合、消毒剤と対象となる微生物とのコンタクトタイムが重要であり、清拭後に著しく対象物の表面が乾く時間が早い場合などには微生物が十分に死滅できていないこともあるため使用量などもしっかりと手順書に定めて実施することを推奨する。

### 6.2. 除染による初期化

まず除染とは何かを整理しておく必要がある。第十七改正日本薬局方参考情報<sup>5)</sup>に、『空間や作業室を含む構造設備に生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルまで減少させること』と定義されている。通常、微生物を対象とした除染にはホルムアルデヒド（ホルマリン）、過酸化水素、二酸化塩素、過酢酸などが用いられ、アイソレータや安全キャビネット、作業室などといった空間内に蒸散や噴霧することにより、人の手や清掃用具がとどかない場所にまで除染剤を行き渡らせることができる。また、除染剤のガス化の方法次第ではHEPAフィルターの透過も可能となり捕集されている微生物に対しても効果を示すことが可能となる。定義にもある「あらかじめ指定された菌数レベルまで減少」を確認するためには、BI（バイオロジカルインジケータ）を使用した評価が一般的である。今後はCI（ケミカルインジケータ）の進化やEI（エンザイマティックインジケータ）などの普及などにより迅速な評価が進むかもしれない。

除染剤に使用される薬剤の性質にも気を付ける必要があり、既にホルムアルデヒド（ホルマリン）の使用についてはWHOの下部機関である国際がん研究機関（IARC）から発がん性が高い物質としてグループ1に分類されているため<sup>6)</sup>、除染としての使用を避ける傾向にある。また、過酸化水素については水への溶解度が著しく高いためバイオ医薬や再生医療など培地を使用したプロセスが存在する場合にはエアレーションの時間をリスクに応じて伸ばすなどの処置が必要となる。実際、弊社の研究でも除染後の培養に過酸化水素が少なからず影

響を与えていることが明らかとなった<sup>7)</sup>。二酸化塩素や過酢酸においてもそれぞれのメリット、デメリットが存在しているため対象エリア、使用環境、製造品目など十分考慮し選定することが求められる。

## 7. 対策を講じるための考え方

微生物をコントロールするためには施設・設備の維持管理は勿論、持ち込まないための手順やルールの徹底は必須である。また、持ち込んでしまった微生物の除去のための清掃やサニテーション、消毒なども日常あるいは定期的に根拠立てて計画、実施する必要がある。BCRの微生物管理の最終目的は微生物を除去することではなく、微生物のコンタミネーションによる品質異常を抑えることにある。そのため基準値を設けて、コンタミネーションの起こりにくい環境を維持している。本稿ではそれぞれの汚染原因を事例として紹介しているが敢えて具体的な対策については明示していない。それはGMP管理において微生物汚染対策は、それぞれの事業所における環境ごとで根本原因が異なることが容易に予想できるからである。ここで表面的な対策案を紹介するより汚染事例を理解いただき、解決策を根本原因から適切に考えてほしい。

本稿では微生物の特徴や特性を理解することにより、BCRにおける微生物汚染による真のリスクとは何かが分かるはずである。まず、微生物の増殖には水は不可欠であり、必要となる水分量は各微生物によって異なるものの、湿度が50%前後にコントロールされたクリーンルームでは、局所的な結露や水分が無い限り微生物の増殖は考えにくい。また、クリーンルーム内には人の活動（持ち込まれるモノを含む）が無ければ微生物が持ち込まれることも無い。従ってBCRにおける微生物汚染リスクは運用する人の知識とモラルに大きく紐づいていることを理解しておかなくてはならない。

## 8. おわりに

本稿で言及した微生物はあくまでも特定の培地上で培養できる菌種のみ限定した。しかし、医薬品としての製品の中には特性によって、環境モニタリング用の培地では増殖不可能な菌種（嫌気性細菌や好塩性細菌など）も品質を脅かすリスクとなっている可能性は捨てきれない。この自然界に存在する微生物の99%は培養ができないことが指摘されたこともあったかと思う<sup>8)</sup>。我々はクリーンルーム内で微生物による汚染がどのようなリスクと結びついているのかをしっかりと理解し、リスクに応じたモニタリングを実施することがリスクマネジメントの観点で必要となる。また、近年、技術の進歩により培

地を使用した培養法（公定法）によるモニタリングではなく、ATPなど微生物が生命活動に必要な物質や微生物自らの蛍光や形状、大きさなどから瞬時に微生物数の測定が可能な微生物迅速測定法の導入が進みつつある。より早く、より正確なモニタリングを可能にすることが環境維持やコンタミネーション防止につながり、より安全で安心な製品を生み出すクリーンルームとなることを期待している。

## 文 献

- 1) 第十七改正日本薬局方参考情報「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」.
- 2) 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 2011年.
- 3) 最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針 2012年.
- 4) JIS Z 8122 : 2000 コンタミネーションコントロール用語
- 5) 第十七改正日本薬局方参考情報の「消毒法および除染法」.
- 6) IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Lyon, France, Amended January 2019.
- 7) R. Chihara, et al. : Effects of Residual H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on the Growth of MSCs after Decontamination. *Regen Ther* 9 (2018) 111–115.
- 8) R. I. Amann, W. Ludwig & K. H. Schleifer : *Microbiol. Rev.*, 59, 143 (1995).