

5.3 空調方式

原薬・医薬品添加材製造工場の場合、大きく分けると次の2つの空調方式がある。

- (1) 全外気(空調)方式(ワンスルー方式)
- (2) 循環空調方式

そして、それぞれの方式に、

- (a) 熱負荷処理としてファンコイルユニット、エアコンなど個別空調機器を併用
- (b) 部分的清浄度維持のためファンフィルターユニットやクリーンブース、クリーンベンチなど清浄化機器を併用
- (c) 粉体やガス濃度の低減、希釈、飛散防止のためのフードと排気ファン、集塵装置の併用

など、多くの組み合わせがあり、製造工程の特性、作業内容、防護レベルなどの要素を考慮して決定される。

また、ゾーニング、運転時間、保守・メンテナンス体制などによる系統分けや機器の容量分割、各室の環境条件によって、検知器、自動制御システムなどが決定される。

1) 全外気(空調)方式(ワンスルー方式)

給気を、全量外気で行う方式である。図5-1にフローを示す。

フィルターによる清浄化処理のみ行う換気方式と、冷温水コイルなどを使用し温調機能を持たせた全外気空調方式がある。

供給された空気は、排気ファンなどで全量排気され、給気側へ戻ることがないためワンスルー方式とも言われる。

〈長所〉

- ・ 空気の循環による交叉汚染の危険性がない。
- ・ 爆発性や引火性物質が貯蔵あるいは暴露されている区域に適用される。
- ・ 温調をしない場合は、設備費、エネルギー消費量とも小さい。

〈短所〉

- ・ 温調する場合は、設備費、エネルギー消費量が多い
- ・ 温調しない場合、作業環境性は良くない

2) 循環空調方式

供給空気の一部を循環使用する方式である。

図5-2にフローを示す。

〈長所〉

- ・ 温湿度、圧力、清浄度など高度に管理された区域に適用される
- ・ 温調された空気の一部を循環するため、省エネルギー性が高い

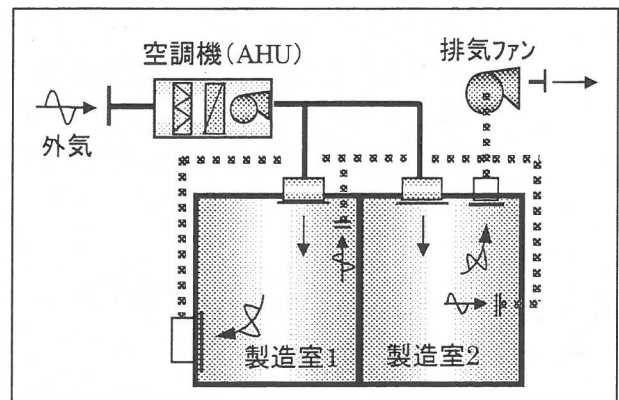


図5-1 全外気(空調)方式(ワンスルー方式)

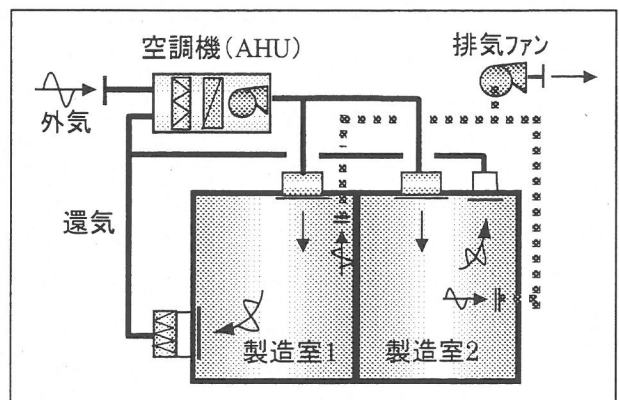


図5-2 再循環空調方式

〈短所〉

- ・ 空気を再循環するため、交叉汚染防止のための対策必要（局所排気併用、還気のフィルター処理）
- ・ 爆発性や引火性物質を取り扱う区域では対策必要（給気側を含めた防爆対策、危険濃度希釈外気量の導入）

3) 局所的なバリア技術とアイソレーション技術

作業区域全体に対して、空調処理システムを採用すると、設備も大規模になり、高価で消費エネルギーも大きくなる。局所的にバリア技術とアイソレーション技術を有効に使用することにより、汚染と交叉汚染に対して安価でより高度な管理技術を提供できる場合がある。

(1) 気流方向と隔壁によるバリア技術

数個の反応器が設置されており給気が前方から反応器へ、排気が後壁の上部から吸込口フードを介して行なわれる場合。隔壁を設けることにより、同時に反応器を開けた場合の交叉汚染の危険性は大幅に低減される。また、局所排気のプッシュプル（押し出し流れ）効果もあり隔壁を設けない場合より、少風量で済む。（図5-3参照）

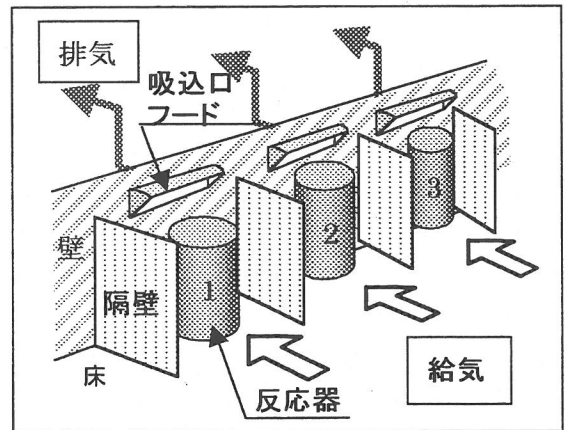


図5-3 気流方向と隔壁によるバリア技術

(2) 簡易ブースと清浄化機器併用のアイソレーション技術

アルミや金属のフレームに鋼板パネルやプラスチック板、ビニールカーテンなどで囲われた簡易ブースと清浄化機器などを併用して、効果的アイソレーションの空間を作る事ができる。（図5-4参照）

①は、局所フードと吹出口ユニット（フィルター付き）を併用した例で製造区域の一部分

で製品が周囲環境に暴露されるなど有効である。ブース内を陽圧にも陰圧にも制御することができる。

②は、ファンフィルタユニットを併用した例で、周囲空間もある程度、清浄化されており、さらにその一部分の清浄度を上げる場合に有効である。

供給された空気はブースの下部開口から排出され、周囲の空気と混合された空気が循環使用される。空気の供給方法により、コンベンショナル（非単一方向流れ）方式、と単一方向流れ（層流）方式とがある。

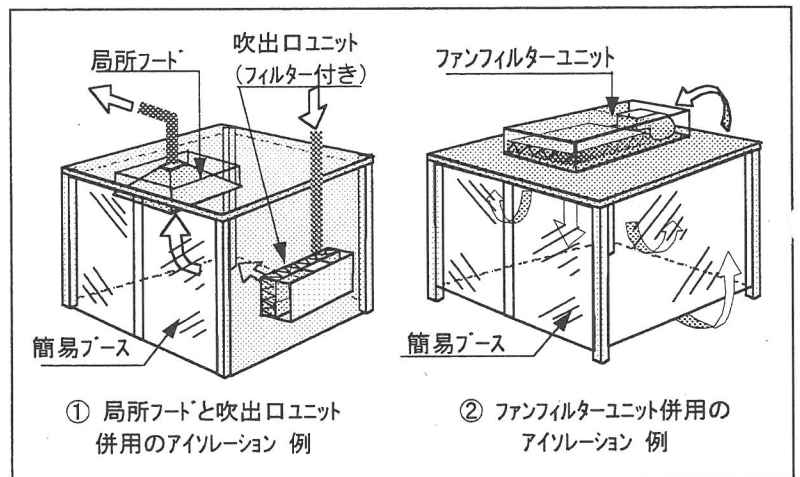


図5-4 簡易ブースと清浄化機器併用のアイソレーション例

5.4 空調処理システム選定の諸条件

密閉系、真空系など、外部環境に暴露されない工程以外では、製品は周囲空気に暴露されるものであり、圧力の変化、温度差による浮力、物理的作用などによって、その空気はあらゆる方向へ移動する可能性がある。特に $5\mu\text{m}$ 程度の粒子径を境にして、より大きな粒子は重力により落下し易いが、 $5\mu\text{m}$ 以下の微粒子は、空気中に浮遊し、それ自体が交叉汚染を引き起こしたり、微粒子に付着した微生物が汚染の原因となる可能性がある。

構造設備として、汚染や交叉汚染を防ぐために最も基本となるのは、第3章で述べた防護の概念でありバリアー技術である。しかし多くの場合、開口、ダクトなどを介してそれぞれの空間は通じているため、空調処理システムの選定には十分注意が必要である。

1) 防護水準と空調設計値

第3章で紹介したISPEのBASELINE「第1巻 原薬工場編」による防護水準に対して、空調処理システムの推奨最低設計値として示されているものを参考として表5-1に示す。

表 5-1 空調処理システムの推奨最低設計値

| 管理項目 | 防護レベル I | 防護レベル II | 防護レベル IIIa | 防護レベル IIIb |
|--------------------------------|--|---|---|--|
| 温度 | 10~40°C | 製品による | 製品による | 製品による |
| 相対湿度 | 推奨範囲 20~60% | 製品による | 製品による | 製品による |
| 室清浄度 クラス | なし | なし | なし | 暴露部クラス 100 室クラス 10,000 |
| 給気 フィルター | 30%ASHRAE* ¹ (比色法 30%相当) | 30%ASHRAE* ¹ (比色法 30%相当) | 85%ASHRAE* ¹ (比色法 85%相当) | HEPA 99.97% |
| 室内 換気回数 | 規制及び NFPA* ² | 規制及び NFPA* ² | 規制及び NFPA* ² | 製品上で単一方向流れ (室 20回/h 以上) |
| 差圧 | 不要 | 必要に応じ気流が確認 できる陽圧又は 陰圧 | 必要に応じ気流が確認 できる陽圧又は 陰圧 | 12.5 または 15 パスカルの陽圧 |
| 差圧 (強い感作性を 有する物質 製造室) | 不要 | 陰 圧 | 前室に対し陽圧 又は陰圧 | 12.5 または 15 パスカルの サンドイッチ差圧 |
| 外 気 | 規制及び ASHRAE 62* ³ | 規制及び ASHRAE 62* ³ | 規制及び ASHRAE 62* ³ | 陽圧維持所要量 |
| ダクト材質 | 亜鉛引鋼、アルミ | 亜鉛引鋼、アルミ | 亜鉛引鋼、アルミ | ステンレス鋼、プラスチック、室内露出部は洗浄可能な同等材料 |
| ダクト漏洩 | SMACNA 標準に従い経済性で決定* ⁴ | | | |
| バリデーション | 不要 | 製品による (重要な工程パラメータの 感知検出、表示、警 報、記録、計器 器必要) | 製品による (重要な工程パラメータの 感知検出、表示、警 報、記録、計器 器必要) | 製品による (重要な工程パラメータの感知 検出、表示、警報、記録、 計器必要)+換気回数及び HEPA 効率試験 |

- ※1：ISPEのBASELINEでは30%（防護レベルⅢaは85%）ASHRAE（American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers, Inc：アメリカ暖房冷凍空調学会。）とある。同等のフィルタ試験法はJIS B9908形式2の試験法（一般呼称：比色法）である。
- ※2：NFPA（National Fire Protection Association：全米防火協会）；わが国に該当する換気回数の規定はない。
- ※3：ASHRAE基準62では、総揮発性有機化合物（TVOC）に関して「住居用低層建物に関する換気と許容可能な室内空気質」という目標ガイドライン値が発表されているが、ドラフト段階である。わが国でも厚生労働省で検討中。建築基準法上の最低値は20m³/h・人他に「建築物における衛生的環境の確保に関する法律施行令」「有機溶剤中毒予防規則」等を参照されたい。
- ※4：SMACNA（Sheet Metal & Air Conditioning Contractors' National Association）わが国ではHASS規格（空気調和・衛生工学会規格）でダクト内圧による区分、板圧、接合など施工法の記載がある。HASS-010は空気調和・衛生設備工事標準仕様書

2) 温度

防護レベルⅠの区域は製品が環境に暴露されない密閉系であるから、通常温度に関する管理は不要である。10℃～40℃というのは外気温と同様な範囲で良いことを示している。防護レベルⅡ、および防護レベルⅢaの区域の温度管理は製品特性によるが、通常、原薬・医薬品添加剤工場で、環境温度が製品の品質に重要な影響を与えることは少ない。最終製品、原材料等で長期にわたって保存するような場合など製造業者や原料供給業者の判断に委ねられるが、通常15℃～30℃程度が推奨される。空調システムを導入している場合、相対湿度を維持管理するために温度を同時に管理するケースもある。

3) 相対湿度

(1) 湿度管理

防護レベルⅠの区域では、特に管理を必要としないが、推奨範囲として20%～60%が示されている。防護レベルⅡ、Ⅲaの区域では、暴露された空気中の水分に敏感な製品もあり通常30%～60%に管理される。さらに低湿度を必要とされる場合もあり、製品の品質に重要な影響を与える場合は、相対湿度がバリデーション対象の工程パラメーターになることもある。

また、空気中の水分が直接、製品に影響を与える場合以外に相対湿度が60%を超えると、かびや虫が発生し易くなったり、鉄製品の腐食が促進されることが報告されており^(注1)、汚染防止、製造環境の清潔維持のためにも60%以下に管理することが望ましい。

(2) 結露防止対策

温度、湿度の管理に関連して、原薬・医薬品添加剤製造工場で注意を要するのは結露防止対策である。結露は、窓ガラス、天井、壁、換気・空調ダクト、設備機器など空気と接している表面で起こり、かびの発生、錆発生促進など汚染の原因となる可能性がある。

図 5-5 に空気線図上での結露発生条件を示す。

製造室内の空気状態を A (例えば 27°C60%) とする。その空気の露点温度 (同一湿分上で相対湿度が 100% : 飽和状態となる温度) を (イ) とすると、その空気に接する物質の表面温度 (ロ) が (イ) より低い場合に結露がおきる。

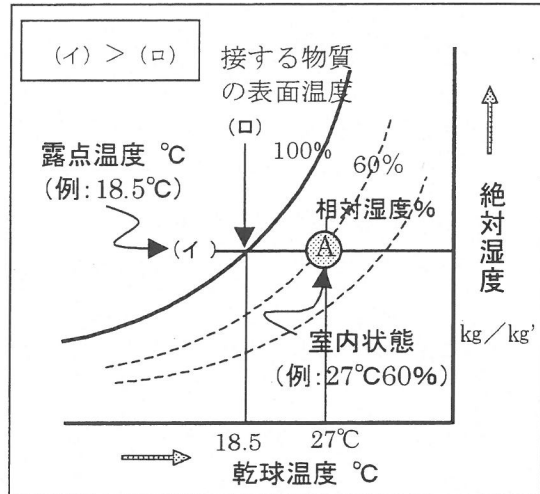


図 5-5 空気線図上で示す結露発生条件

(本例の場合は 18.5°C 以下の壁面、や機器表面で結露が起きる。) 温度差の大きい室間、外壁と室内、高温多湿空間への低温材料の持ち込み、同空間への露出する冷風ダクトなど、状態の変化に留意して表面材質、断熱、防露仕様を決める必要がある。空調処理システムの日常運転時でも、室内洗浄後、高温多湿環境中へ直接外気を導入する換気運転時など、少しの時間、中間モード (均し運転など) を採用することで、結露を防止できることもある。

(3) 低湿度室設計のための参考例

温度 23°C で、湿度 50%、40%、30% のそれぞれの場合の熱源・熱媒選定の参考例を示す。

① 温度 23°C 湿度 50% の場合:

一般的な冷凍機 (冷温水機、ターボ冷凍機、チラーなど) で 7°C 程度の冷水をつくり空調機やファンコイルなどに送り熱交換器で空気を冷却・除湿することによって対象室を冷房している。23°C 45% くらいが除湿限界である。

(図 5-6 湿り空気線図 (冷水、

氷温水の冷却除湿限界の例)

空気の動き: S ⇒ A ⇒ A')

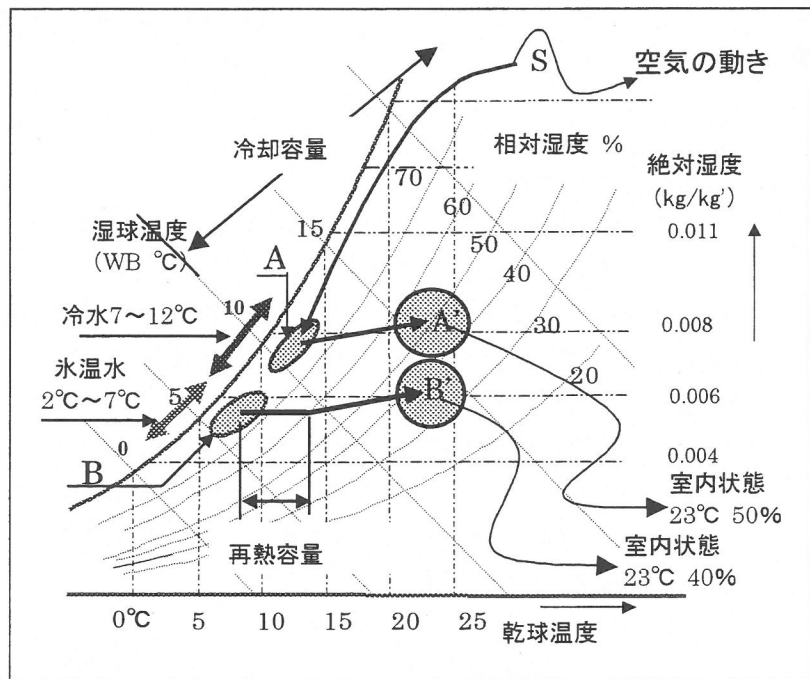


図 5-6 冷水、氷温水の冷却除湿限界の例

② 温度 23°C湿度 40%の場合:

アイスチラーの場合 0°Cに近い冷水が得られるため、冷却コイル出口で図 5-6 の B の状態の空気が得られるが、室内を 23°C40% にするには再熱を必要とする。(再熱なしでは室内は 18°C50%くらいになる。)

図 5-6 の空調空気の動き:

S ⇒ B ⇒ B'

③ 温度 23°C 湿度 30%の場合:

ブラインチラーで 0°C以下の不凍液(エチレングリコールなど)を熱媒として供給した場合はさらに、低露点の空気が得られるが、再熱容量は②の場合より増加する。(図 5-7 参照)

再熱しない場合は室内は 15°C50%程度になる。

吸着式除湿機を使用すると同様な低露点を得られるが、除湿機の入口にプレクーラー、除湿後に再冷却が必要である。

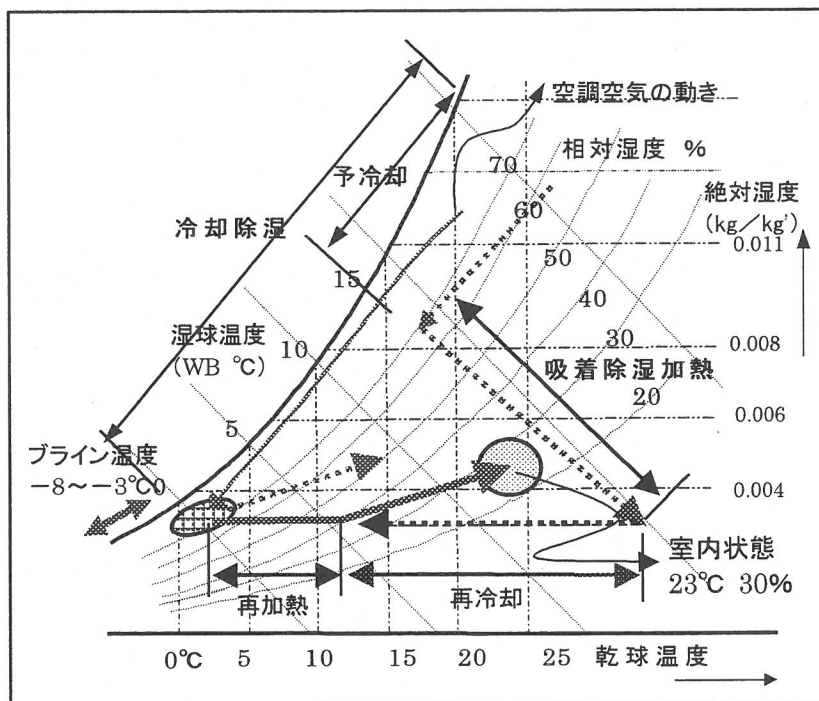


図 5-7 ブライン、吸着除湿機冷却除湿限界の例

4) 室内空気清浄度

表 5-1 空調システムの推奨最低設計値では、防護レベルⅢbの清浄度のみ、暴露部クラス 100、室としてはクラス 10,000 と規定されているが 防護レベル I、II、Ⅲa とも清浄度クラスの規定はない。このことは無菌性を要求される原薬製造工程を除くと、通常 0.5 ミクロンを基準とした清浄度クラスは製品の品質に影響を与える重要な工程パラメーターではないことを意味している。

しかし、製造区域の清潔性や設備の清浄性を求めるために、工場建設時、清浄度クラス(例えばクラス 100,000)が要求されるケースも少なくない。その場合は、プロジェクトの初期の段階で清浄度クラスが「適格性評価」の対象であるか、建設プロジェクトのハードに限った品質要求かを明確にすべきである。

※ 特に、微生物は空気中の微粒子に付着して移動するが、0.5 μm を対象とした微粒子に対する清浄度と必ずしも一致しない。

無菌工程に関する WHO および EU-GMP のクラス A,B は清浄度としては同じクラスだが製品上で単一方向流れ(層流作業域)ということは、HEPA フィルターで処理

した空気と製品との間に汚染源となるもの（例えば人間）が介在しないことを意味している。

※ 清浄度クラスは、FS（米国連邦規格）209Dのクラスが、今でも一般呼称で言われているが、1999年ISO 14644-1として国際標準が規格化された。

内容的にはJIS B9920とほとんど変わらないが「クラス 9」として $5\mu\text{m}$ 以上の粒子の上限濃度が付加されている。参考として表5-2に各国の空気清浄度基準を示す。

表 5-2 各国の空気清浄度基準

| ISO 14644-1 | FS209D (1988) | FS209E(1992) | | WHO-GMP | EU-GMP | JISB9920 (1989) |
|-------------|--|--|---|---------|--------|-----------------|
| クラス | $\geq 0.5\mu\text{m}$ P/ft ³ | クラス | $\geq 0.5\mu\text{m}$ P/m ³ | クラス | クラス | クラス |
| 1 | | M1 | 1 | | | 1 |
| 2 | | | | | | 2 |
| 3 | 1 | M1.5 | 35 | | | 3 |
| 4 | 10 | M2.5 | 350 | | | 4 |
| 5 | 100 | M3.5 | 3,500 | A* | A* | 5 |
| 5 | 100 | M3.5 | 3,500 | B | B | 5 |
| 6 | 1,000 | M4.5 | 35,000 | | | 6 |
| 7 | 10,000 | M5.5 | 350,000 | C | C | 7 |
| 8 | 100,000 | M6.5 | 3,500,000 | D | D | 8 |
| 9 | $\geq 0.5\mu\text{m}$ | 35,000,000個/m ³ 、 $\geq 5\mu\text{m}$ 293,000個/m ³ | | | | |

※ 無菌製品製造の一方流れ（層流作業域）

5) 給気フィルター

表 5-1 では防護レベル I、II の給気フィルターは比色法 30%、防護レベル IIIa は比色法 85%としているが、これは全外気方式の場合である。通常、再循環空気を使用する場合は、防護レベル I、II では外気取入れ口に重量法 60~80% (JIS B9908、形式 3 の試験法) 程度の粗じんフィルター、主フィルターとして比色法 60~85%程度のフィルターを使用する。

防護レベル IIIa は原薬の最終精製工程であり温度、湿度、室圧などが管理されている区域である。外気取入れ口に重量法 60~80%程度の粗じんフィルター、主フィルターとして比色法 85%以上の高性能フィルター、あるいは、粗じんフィルターのあとにプレフィルターとして比色法 60~85%程度のフィルター、主フィルターとして準 HEPA フィルター (計数法*95%以上) や、HEPA フィルターをつける場合もある。(図 5-8 参照)

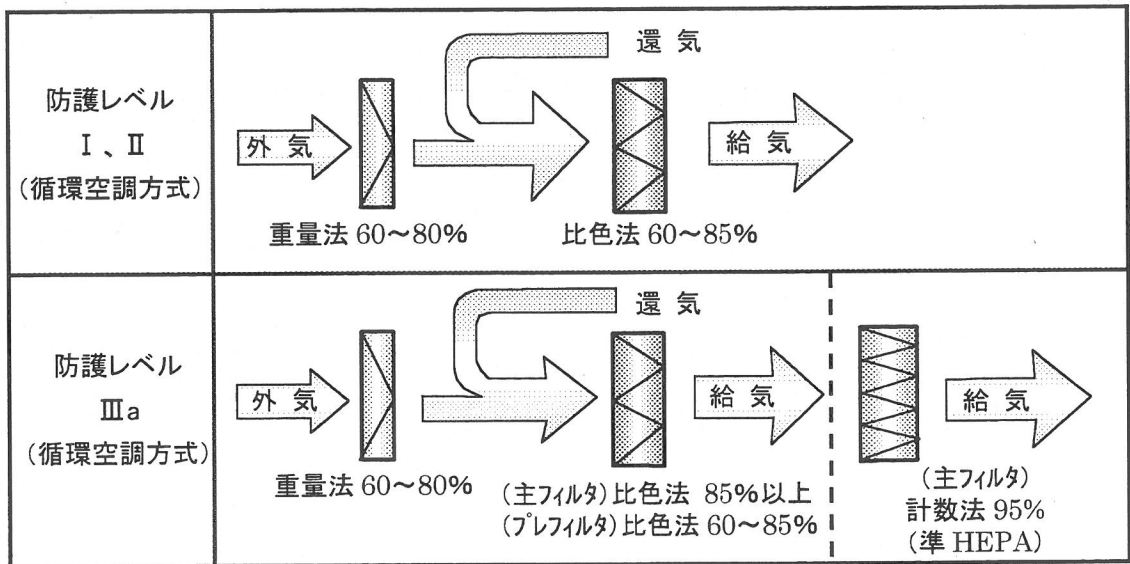


図 5-8 各防護レベルの給気フィルター構成(例)

※ : 計数法は DOP テストとして知られているが、DOP (ジオクチルフタル酸) は発ガン性が疑われているので、PAO のような代替物質を使用する。

(参考)

フィルターの集塵効率は試験方法により異なるため、単純な比較はできないが、概略フィルターの性能の違いを知るため、図 5-9 にエアフィルターの効率換算図を示す。

- (例) ①重量法 85%は比色法で約 30%
- ②比色法 85%は計数法で約 55%
- ③重量法 95%は比色法で約 70%
計数法で約 38%に相当する。

注) 重量法 ⇔ 比色法、比色法 ⇔ 計数法
重量法 ⇔ 計数法 (比色法に換算後)

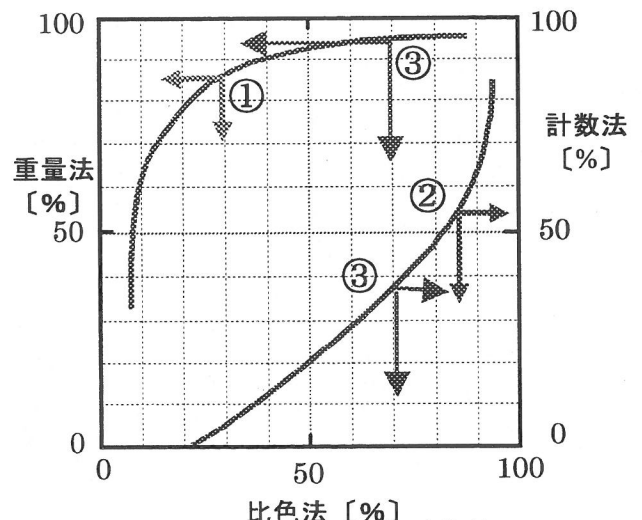


図 5-9 エアフィルターの効率換算図

※ 出典: 空気調和衛生工学会篇
空気調和衛生工学便覧 第 12 版

6) 室圧・差圧

複数の製品が、同時に取り扱われる原薬工場で、それらの製品がドライ状で周囲空气中に飛散し易い製品の場合は、室圧・差圧は汚染防止、交叉汚染防止のために重要な要因となり得る。室圧・差圧の計画として代表的な方式を次に示す。

(1) 製造室最高圧方式

図 5 - 10, 11 に示すように、同一区域では単一の製品を製造し、交叉汚染の危険性がない場合には、製品が暴露される製造室を最も高い陽圧とし、

製造室 \Rightarrow 清浄廊下 \Rightarrow 更衣ゾーン \Rightarrow 前室

という空気の流れを維持するように管理する方式。

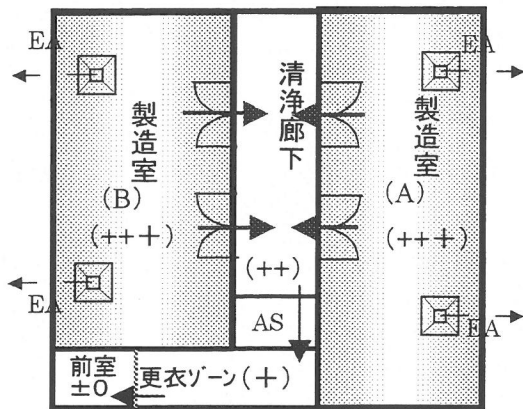


図 5-10 製造室最高圧方式の平面図

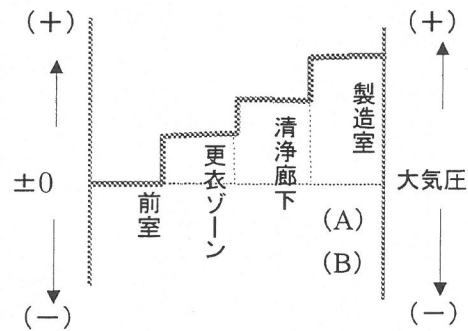


図 5-11 製造室最高圧方式の圧力図

(2) 清浄廊下最高圧方式

図 5 - 12, 13 に示すように、同一区域内で同時に複数の製品を製造し、交叉汚染の危険性がある場合は飛散粉体が他室へ流れるのを防止するために清浄廊下を最も高い陽圧とし 前室 \leftarrow 更衣ゾーン \leftarrow 清浄廊下 \Rightarrow 製造室 という空気の流れを維持するように管理する方式。

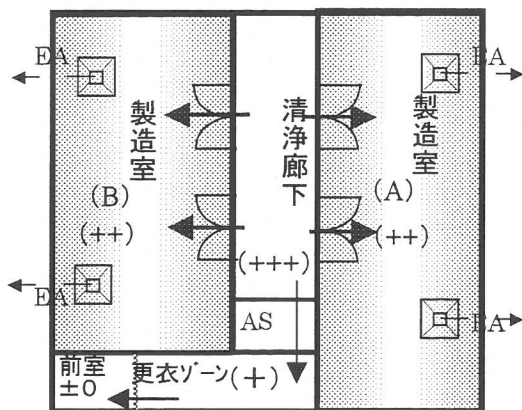


図 5-12 清浄廊下最高圧方式の平面図

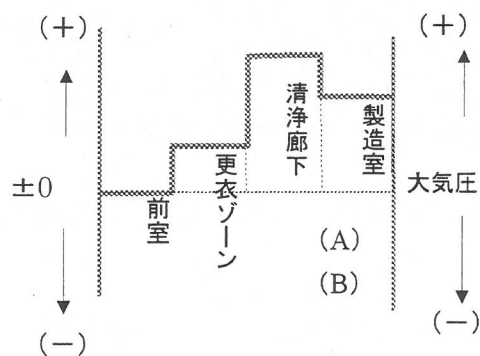


図 5-13 清浄廊下最高圧方式の圧力図

(3) トラップ方式(サンドイッチ差圧方式)①②

強い感作性を有する物質製造室の圧力管理によく用いられる方式で、製造室の空気が他の製造区域や一般室へ流れないように、他の製造室や一般室へ至る途中にエアロック、あるいは前室を設け最低圧とする方法である。

①は同一区域内では単一製品を製造し交叉汚染の可能性がない場合 (図 5-14、15)

②は同一区域内で複数製品を製造し交叉汚染の可能性がある場合 (図 5-16、17) の例をそれぞれ示す。強い感作性を有する物質製造室の場合でも、陰圧度が大きいと外部からの汚染の危険性があるため、当該製造室は大気圧程度にする場合が多い。

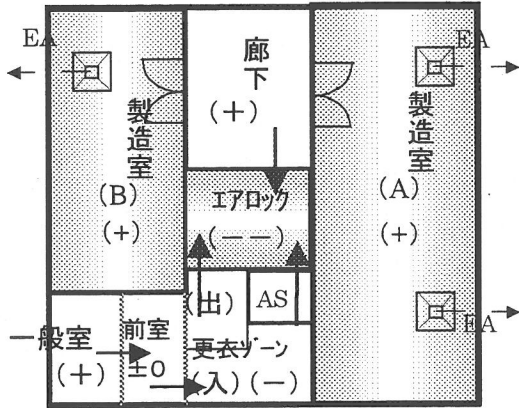


図 5-14 トラップ(サンドイッチ)方式①の平面図

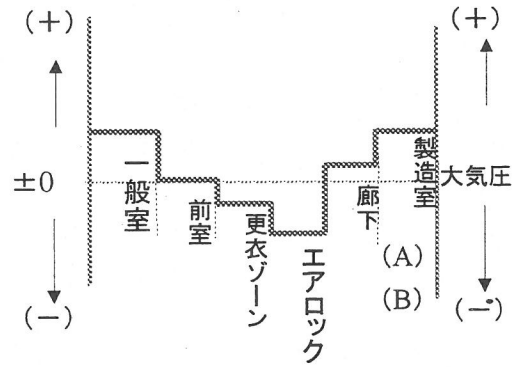


図 5-15 トラップ(サンドイッチ)方式①の圧力図

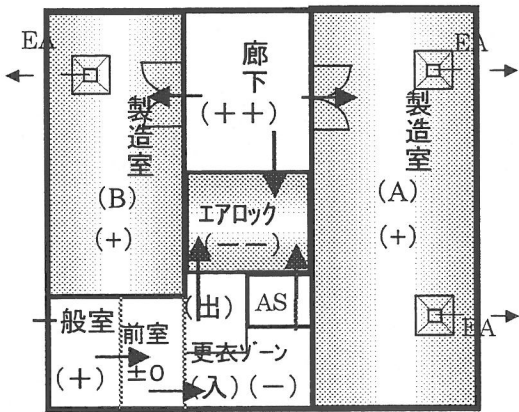


図 5-16 トラップ(サンドイッチ)方式②の平面図

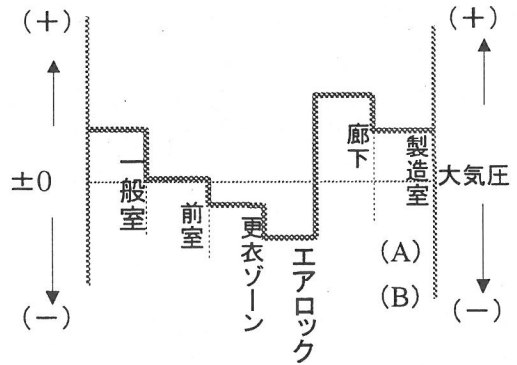


図 5-17 トラップ(サンドイッチ)方式②の圧力図

上記はあくまでも例であり、製品特性、作業内容、平面計画、動線計画、室容積など総合的な判断で室圧・差圧は決定される。

また、差圧の重層は対象外の隣接部 (天井裏) へのリーク、内装支持材への影響など思わぬ不具合の元になる可能性があるため最高圧部でも 50 パスカル程度とする。

(4) 室圧・差圧制御方法

①室圧を陽圧に保つには、室に供給される風量を、室から排出される風量（局所排気＋還気など）より1～3回/h多くなるように風量制御ダンパー、VAV（可変風量装置）などで、制御する。

$$\text{給気量} = \text{局所排気量} + \text{還気量} \pm (1 \sim 3 \text{ 回} / \text{h 換気風量})$$

※陽圧の場合＋、陰圧の場合－

②原薬・医薬品添加剤工場の場合は通常、差圧ダンパー（リリーフダンパ、バランスダンパ）を室間に設け、空気を一定方向に流すことにより、所定の差圧を維持しながら対象室を陽圧あるいは陰圧に保つ。防護レベルⅢbの無菌製品製造室の場合12.5～15パスカルと記されているが、防護レベルⅢaの制御気流とは、上記差圧ダンパーで一定方向の空気の流れを維持する差圧の意味で2.5～5パスカル程度である。

③対象室に局所排気ファンがある場合、空調システムのインバーターファン、モーターダンパ、VAVなど動作にある時間を要する機構と局所排気ファンの起動タイミングによって、室圧の逆転現象が起きるケースがあるので、局所排気ファンのインバータによる起動時ソフトスタートの採用など考慮する必要がある。

④温度、湿度などに比べ圧力は非常に反応速度が速いため、局所排気ファンの発停と同様ドアの開閉が室圧維持の大きな外乱となる。基本的に重要工程室はドアの開閉の影響を受けないようエアロックなど、空気の緩衝スペースを機能的に配置することが望ましい。

7) 換気回数

供給された空気量で対象室の空気が時間あたり何回交換されるかという計算値であり、防護レベルⅢbの製品が暴露される部分以外の周囲空間で20回/hという数値があるが、他のレベルに対する規定値はない。

一般的に10～20回/h程度が推奨されているが、室内の粉じん発生状態、室内空気の流れ、対象室の要求清浄度などで決まるもので、あくまで目安の数値である。

8) 給気口と排気口

製造区域内の空調処理システムが十分配慮されていても、外気取入れ口と排気口（局所排気口を含め）の位置によってはショートサーキットが起き汚染・交叉汚染の原因となることもある。排気口は外気取入れ口からできるだけ離し、実際的な範囲でなるべく高所に取り付け。外気取入れ口には、ガラリーの他に防虫金網が取り付けられることが多いが、虫の死骸などが付着し易い、定期的に保守点検し易い位置に取り付ける。また、冷却塔のキャリオーバー水が入り難い位置など外部からの汚染に対しても配慮する必要がある。

9) その他

空調処理システムの運転、停止時にダクトの連通によって汚染・交叉汚染が生じないように閉鎖ダンパ、逆流防止などの対策を行なう。

5.5 制御とモニタリング

1) 自動制御

計装と制御については別章で取り扱うため、ここでは空調処理システムで使用する基本的な温度・湿度制御動作の特徴を表5-3に、制御信号の分類による各制御方式の特徴を表5-4に示す。

表5-3 温度・湿度制御動作の特徴

| | 二位置動作 | 比例動作 | 比例+積分動作 |
|------|---|---|--|
| 動作 | | | |
| 応答 | | | |
| 補足説明 | <ul style="list-style-type: none"> 操作量が2つの定まった値のどちらかを取る。 あまり精度を必要とされない制御に適用する。 例) パッケージエアコンのON-OFF パン型加湿器のON-OFF 冷温水制御弁のON-OFFなど | <ul style="list-style-type: none"> 操作量が制御量と目標値の偏差に比例する動作。 定常的な外乱が存在するとオフセットを生じる。 例) 室温制御用、冷温水制御弁など | <ul style="list-style-type: none"> 比例動作に積分動作を加えオフセットを打ち消す機能を持つ。 外乱が比較的大きな制御対象に適用される。 例) 恒温恒湿室の温度湿度制御、送水温度、室圧制御等 |

表5-4 制御信号の分類による各制御方式の特徴

| 比較項目 | 電気式 | 電子式 | デジタル式 | 電空式 |
|---------------------|-----|-----|--------------------------|--------------------------|
| 制御制度 | ○ | ◎ | ◎ | ◎ |
| 機器コスト (制御1ループ当り) | ◎ | ○ | ○ | △ |
| 機器+工事コスト | ◎ | ○ | ○ | △ |
| 通信機能 | △ | △ | ◎ | ◎ デジタル式と組合せた場合 |
| 計測・制御センサ の共有化 | △ | △ | ◎ | ◎ 同上 |
| 高トルク操作器の利用 | △ | △ | △ | ◎ |
| 経年変化 その他 | △ | ◎ | ◎ プログラムにより 複雑な制御可能 | ◎ 空気源装置の メンテナンスが必要 |

凡例 ◎: 最適、最良、簡単、安価
○: ◎と△の中間
△: 適さない、良くない、複雑、高価

(表5-3、4とも日本計装工業会編「計装工事マニュアル(建築物篇)」より引用)

2) モニタリング

無菌製品を除く、原薬・医薬品添加剤工場において、空調処理システムが重要工程パラメーターになるケースは少ないと思われるが、強い感作性を有する物質製造室の室圧・差圧などは、少なくとも目視可能なマノスターゲージあるいは差圧ダンパの作動状況確認など、常時モニターできるようにしておく必要がある。温度、湿度なども安価な記録計が普及しているので、重要工程パラメーターではなくても空調処理システムが正常に稼動していることの確認としてモニタリングすることが望ましい。

モニタリング機器、方法、頻度など、別添資料「原薬・医薬品添加剤工場の空調に関するアンケート」を参考とされたい。

5.6 保守・メンテナンス

1) エアフィルター

空調処理システムで、保守・メンテナンスが大きなウエイトを占めるのは、エア・フィルターであろう。悪い事例として、よくあるのは計画・設計時から機械室スペースが過少で、保守・メンテナンススペースが確保できていない。また、容易に行くことができない高所に設置されている などである。保守・メンテナンスが不良のため所期の性能が出ないばかりか、製品の汚染・交叉汚染の原因ともなり兼ねないので、計画・設計時から、設置場所、メンテナンススペース、方法、頻度など考慮する必要がある。

図5-8に示した、フィルター構成の場合の一般例を表5-5に示す。

表5-5 エアフィルターの保守・メンテナンス(例)

| エアフィルター種類 | 設置場所 | 管理方法 (交換時期) | 点検頻度 | 保守方法 |
|---|-------------------------|--|-------------|-------------------------|
| 粗じんフィルター (重量法) | 外気取入口 空調機入口 室内吸込口 | ・フィルター差圧 ・タイマー自動巻取 ・目視 | 0.5～ 3ヶ月 | ・吸引清掃 ・水洗浄 ・新品と交換 |
| 中性能フィルタ (比色法 60%以上) | 空調機入口 空調機出口 | ・フィルター差圧(所定圧損到達時) | 3～6 ヶ月 | ・新品と交換 |
| 高性能フィルタ (準 HEPA フィルタ) (DOP 法 90%以上) | 吹出口 | ・フィルター差圧(所定圧損到達時) ・吹出風速(所定風量を下回った時) | 1～3年 | ・新品と交換 |
| 超高性能フィルタ (HEPA フィルタ) (DOP 法 99.97%以上) | 吹出口 | ・フィルター差圧(所定圧損到達時) ・吹出風速(所定風量を下回った時) | 1～3年 | ・新品と交換 |

2) その他の空調機器

下記の機器類は、各製造者の判断で時期、手順を決め清掃、点検をおこなう。

- 冷却(加熱)コイル：定期的清掃(留意点；目詰まり、かび、などの異物)
- ドレンパン：定期的清掃(〃；汚れ、かび、ドレン管のつまりなど)
- 送・排気ファン：定期点検(〃；異常音、ベルトのたわみ、汚れ)
- 冷却塔：定期点検(〃；水質検査、藻の発生など)
- ダクト：定期的清掃(〃；腐食の発生、粉体の付着など)

文献

- 空気調和衛生工学便覧 第12版
- 空気調和・衛生設備工事標準仕様書 HASS 010 - 2000
- 医薬品開発・製造における「バリデーションの実際」 川村郁夫著
- 製剤機械技術ハンドブック 製剤機械技術研究会 10周年記念出版編集委員会 編
- バイオリジカルクリーンルームにおける清浄化指針 日本空気清浄協会 編
- 計装工事マニュアル（建築物篇） 日本計装工業会篇

第6章 製造用水

6.1 序論

原薬、医薬品添加剤の製造に際し、使用される水が製品の品質に影響を与えることが多いことはいうまでもない。

「原薬GMPのガイドライン」（平成13年11月2日 薬発1200号）では、「原薬の生産に使用する水については、使用目的に適していることを実証すること」、「正当な理由がない限り、工程用の水は、少なくとも、水道法に基づく水質基準又は世界保健機構(WHO)の飲用水質ガイドラインに適合すること」などと述べている。

平成7年3月1日薬発第158号の「バリデーション基準」でも、バリデーションの実施の対象のひとつとして、「製造を支援するシステム（製造用水、空調処理システム）」を挙げている。

本厚生科学研究では、原薬、医薬品添加剤工場の「製造用水システム」および「空調システム」のGMPハード対応の現状について、平成12年1月にアンケート調査を行った。

この調査結果を、本報告書に付属資料として添付している。

この調査結果からすると、工程の仕込み水、リンス水としては、常水（飲用水）、精製水、UF水（UF膜処理水）の3種がその大部分を占めていることが判明した。

本章では、これらの3種類の水を中心的な対象として、「製造法」、「製造法の中核となるイオン交換・RO膜方式」、「水及び製造設備・配管の殺菌・滅菌手段」、「配管仕様・仕上げ・施工条件」、

「品質管理のためのサンプリング」について、これらの特徴や留意事項等を述べる。

その他水の品質管理等に関しては、付属資料が参考になるので参照されたい。

6. 2 製造用水の製造法

常水、精製水、注射水の各種製造用水を得るために、幾つかの単位操作、構成機器が組み合わされて一連の製造用水設備が構築されている。

設備コスト、ランニングコスト、微生物管理等の要素により、構成機器や設備形態が異なってくる。

以下に、各グレードや要素に対応した製造用水の製造法について述べる。

6. 2. 1 製造用水各グレードに対応した製造手段

1) 製造用水が常水の場合

製造原水が市水の場合は、そのまま使用することも可能であるが、除微粒子を目的として、簡単な使い捨てフィルタを設置する場合がある。

製造原水が地下水の場合は、一般的に鉄分やマンガン、不溶性微粒子が多いので、粒子状ろ剤やフィルタを用いてろ過除去する必要がある。地下水水質調査結果によっては、重金属除去も必要となってくる。また、大腸菌群等の殺菌を目的として、塩素系殺菌剤を添加する必要がある。

2) 製造用水が精製水の場合

常水から精製水を造る場合、日本薬局方等の水質法規・規格を満足させるために、一般的にイオン交換方式が広く用いられている。

イオン交換装置のイオン負荷を減らし、製造用水中の有機物(TOC)や微生物数を減らすことを目的として、イオン交換装置の前段にRO(逆浸透)膜を設置するケースが多くなっている。

但し原水のイオン成分や濃度によっては、そのイオン成分がRO膜表面にスケールすることにより、イオン阻止性能や透過性能の低下を生じる場合があるため、イオン交換装置前段のRO設置が困難な場合がある。

また、製造工程中或いは製造用水の微生物管理レベルに応じて、紫外線殺菌器(UV)等の殺菌機器が組み込まれるが、イオン交換装置でも、再生頻度を2日以内に実施管理することにより、微生物の抑制が可能である。

3) 製造用水がUF水および蒸留水の場合

一旦精製水とした後に、エンドトキシンや微生物の規格を満足させるために、一般的には蒸留方式が広く用いられている。

精製水を更にUF膜を透過させることによりエンドトキシンや微生物を除去した後に、蒸留方式処理する場合もある。

日局14(日本薬局方第14改正)では、注射用水を得るための手段として蒸留法のみならず精製水後段のUF膜やRO膜でも可能であるが、国内では殆ど採用されていない。

米国では、蒸留法以外にはUF方式はまだ認可されておらず、RO方式のみであり、2段ROが推奨されている。但し2段RO方式は、実際には実設備として殆ど採用されていない。

注射用水製造手段として、蒸留法と比較し膜方式がなかなか浸透しない原因は、膜の破損を直ちに検出する手段が現在のところ無いためと考えられる。

あるいは、エンドトキシンや微生物の即時計測(モニタリング)技術が確立されていないためと考えられる。

6. 2. 2 製造用水各フローの比較

表. 1に製造用水の製造フロー例を挙げ、その特徴や得られる用水グレードや比較について述べる。

表. 1 製造用水フロー例と、各フローにより得られる用水グレード、コスト、管理項目比較表

| No. | 用水製造フロー | 用水グレード | 設備コスト | ランニングコスト | 運転管理 | 微生物管理 | エンドトキシン管理 | 備考 |
|-----|------------------------|---------|-------|----------|------|-------|-----------|-----------------|
| 1 | 前ろ過のみ：通常本手法では、精製水は製造不 | 常水 | — | — | — | — | — | — |
| 2 | 前ろ過→イオン交換法 | 精製水 | ◎ | △ | △ | △ | × | |
| 3 | 前ろ過→活性炭→イオン交換法 | 精製水 | ◎ | △ | △ | △ | × | |
| 4 | 前ろ過→RO膜→イオン交換法 | 精製水 | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 5 | 前ろ過→活性炭→RO膜→イオン交換法 | 精製水 | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 6 | 前ろ過→活性炭→RO膜→RO膜→イオン交換法 | 精製水 | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | 通常は、イオン交換樹脂使用 |
| 7 | 前ろ過→活性炭→イオン交換法→RO膜 | 精製水 | △ | △ | ○ | ○ | ○ | 通常は、再生式イオン交換塔使用 |
| 8 | 精製水→RO膜→RO処理水 | 注射用水可* | △ | △ | △ | ◎ | ◎ | 耐熱型ROを想定 |
| 9 | 精製水→UF膜→UF処理水 | 注射用水可** | △ | △ | △ | ◎ | ◎ | 耐熱型UFを想定 |
| 10 | 精製水→蒸留法→処理水 | 注射用水 | △ | △ | △ | ◎ | ◎ | 蒸留法を想定 |

*：日本及び米国で認可されている。 **：日本で認可されている。

1) イオン交換法と RO膜法について

イオン交換法と RO膜法は精製水の製造工程で基本的な構成要素であり、イオン交換法は無機イオンの除去、RO膜は無機イオンの粗除去、有機物や微生物、エンドトキシンの除去が可能である。

RO膜は、イオン交換樹脂のイオン負荷低減や、有機物・微生物除去目的での適用が多く、表. 1のNo. 4やNo. 5のように、イオン交換装置前段に設置するが多い。

尚イオン交換樹脂は、破砕片を生じる場合があるので、イオン交換塔を設備の最終に設置する場合は、破砕片を補足する目的で、イオン交換塔後段に補器としてフィルタを設置するのが一般的である。

RO膜、イオン(陽イオン)交換樹脂共に、近年は熱水処理可能な耐熱品が実用上使用可能となっている。

尚イオン交換方式については、6. 3 に詳しく述べる。

2) 表. 1 No. 5 と No. 7との差異について

イオン交換樹脂層は微生物が繁殖しやすい環境であるので、製造された精製水に対し微生物管理を実施するRO膜をイオン交換の後段に配置し、微生物の大部分をRO膜で除去するNo. 7の方が有利である。

その反面No. 7は、イオン交換装置に対するイオン負荷が大きくなるので、No. 5 と比較しイオン交換装置が大型化する。

但し 再生型イオン交換法は、酸/アルカリ再生により樹脂層に繁殖した微生物が殆ど死滅するので、再生頻度の管理により微生物の繁殖を抑制させることが可能である。

近年は、No. 7の納入数が減少傾向となっており、RO膜→電気再生式イオン交換方式が増加している。

3) 表.1 No. 3、5、6、7に例示の活性炭と、その保守管理について

活性炭は一般的に安価であり、原水の残留塩素を除去し有機物や濁質を減少させる効果があるので適用件数は多い。

イオン交換樹脂は一般的に残留塩素に対し長期的耐性が小さい。

またRO膜が合成高分子膜(広く用いられている)の場合、残留塩素に対し、金属イオンの影響で短期間でRO膜性能が劣化する。

尚、残留塩素を含む原水に対し、前段に活性炭を設置せずにRO膜を用いる場合は、セルロースRO膜を用いる。

但し活性炭は、残留塩素除去効果と相反し、特に装置停止中に装置内部で微生物が繁殖しやすい。

従って、装置取扱上、定期的に逆洗浄や熱水殺菌を実施し、微生物繁殖を抑制させることが望ましいが、一旦活性炭の細孔に入りこんだ微生物を熱水で完全に死滅させることは困難である。

4) 表.1 No. 6に例示の2段ROについて

後段のイオン交換装置の負荷を更に低減させ、RO膜破損の可能性の“リスク”を回避させる目的で適用されている。

また原水の種類や2段ROの運転条件の工夫により、後段のイオン交換装置非設置でも精製水が得られる。

2段RO出口水質は実質上、エンドトキシンは除去された状態となり、微生物も注射用水レベルとなり得る。

5) 微生物管理と No. 9について

精製水最終工程に、UF装置を配置することにより、製造用水の微生物管理が高いレベルで実施可能である。

また精製水装置の後段にUF装置を配置した場合、実質上は“パイロジェンフリー精製水”とする事が可能である。

6. 3 イオン交換方式・RO膜方式

6. 3. 1 各イオン交換方式の一般的比較／特性

イオン交換方式は、3種類に大別される。以下に、イオン交換種類に応じた特徴や適性を述べる。

1) イオン交換ポンベ：

- イ) 概要 再生済みのイオン交換樹脂がポンベに充填されており、ユーザーでの再生は行わない。通常は設備業者が再生済みのものと都度交換する。
- ロ) 設備コスト 最も安価で設備が単純で簡便。樹脂交換頻度に伴うコストや微生物管理を留意しない場合は最も使い易い。
- ハ) ランニングコスト 原水のイオン濃度や通水条件により異なるが、一般的には1～4ヶ月毎に樹脂交換が必要。従って、樹脂の交換費用を要する。
RO膜→ポンベの設置順序とし、RO膜でイオンを粗取りし、ポンベ寿命を延ばす場合が多い。
- ニ) 微生物管理 一般的な、原水→前処理→ポンベの場合、微生物管理は困難。通水停止時に微生物が繁殖する場合が多い。

2) 再生式イオン交換塔：

- イ) 概要 イオン交換能力が無くなり、導電率悪化の度にイオン交換樹脂を設備で自動再生する。
- ロ) 設備コスト 再生機構を有するので、イオン交換ポンベと比較して高価格だが、電気再生式より安価。RO膜を前段に置き、イオンを粗取りすることにより、イオン交換設備規模を縮小出来る。
- ハ) ランニングコスト 一般的に2～3年毎の定期樹脂交換が必要であるが、イオン交換ポンベより樹脂ランニングコストは安価。
RO膜→イオン交換とした場合の樹脂ランニングコストは更に安価となる。
- ニ) 微生物管理 イオン交換樹脂層は、微生物が繁殖しやすい環境であるが、再生型イオン交換法は、酸/アルカリ再生により樹脂層に繁殖した微生物が殆ど死滅するので、再生頻度の管理により、イオン交換ポンベと比較し微生物の繁殖を抑制させることが可能である。
一般的に処理水中の微生物数は、装置再生直後は少なく、再生直前は多くなる。

3) 電気再生式イオン交換装置：

- イ) 概要 再生剤や再生操作が不要であることが最大の特徴。
Na、Mgの硬度成分に弱いので、前段にRO膜を設置し、硬度成分を予め除去する手法が広く用いられている。硬度成分対策として軟水器を設置する場合もある。
- ロ) 設備コスト RO膜との組合せとなり、また直流電源ユニットの費用を考慮すると、再生式イオン交換塔単独と比較して高価格。
酸/アルカリ供給配管敷設や中和設備のコスト、酸によるステンレス配管腐食のリスクは除外出来る。
- ハ) ランニングコスト 直流電源に要する電気代、定期的な装置本体交換費(一般的に3～5年毎の交換)を考慮すると、現状は再生式イオン交換塔と比較して高価格であるが、今後価格低減が見込まれる樹脂交換不要、再生不要。単に通水するだけなので、運転員の負担は軽い。
- ニ) 微生物管理 通常のイオン交換装置は通水中に樹脂層に微生物が溜まるが、電気再生式は樹脂層に流れる

直流電流の影響で、死滅する微生物が多い。
 但し現状は電流値による微生物の減少度のコントロールは困難。

表.2 RO 及び イオン交換手段による比較

| No. | 用水製造フロー | 設備コスト | ランニングコスト | 運転管理 | 微生物管理 | エンドトキシン管理 |
|-----|------------------|-------|----------|------|-------|-----------|
| 1 | RO膜→イオン交換ポンベ | ◎ | △ | △ | × | × |
| 2 | RO膜→再生式イオン交換塔 | ○ | ○ | ○ | △ | △ |
| 3 | RO膜→電気式イオン交換装置 | △ | △ | ○ | △ | △ |
| 4 | RO膜→RO膜→イオン交換ポンベ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 5 | 再生式イオン交換塔→RO膜 | △ | ○ | △ | ○ | ○ |

RO膜：耐熱製品あり イオン交換ポンベ：同左 但し上表のRO及びイオン交換は非耐熱を想定。 電気式は前段にROが必須。

6. 3. 2 RO膜の製造用水設計上の特性・留意点について

RO膜は、イオン交換手段と併用されることが多い。

一般的なRO膜の設計上・使用上の留意点を以下に示す。

(「製剤機械技術ハンドブック」製剤機械技術研究会 2000年 から抜粋し、一部加筆)

1) 微生物(菌)

・ PA(ポリアミド系複合)膜

原水に遊離塩素が残留している場合は、膜保護の為に還元剤注入あるいは活性炭処理で残留を無くす。

原水に遊離塩素が無い場合は紫外線殺菌実施が望ましい。

・ CA(酢酸セルロース)膜

原水を殺菌するために、また膜保護のために、次亜塩素酸ナトリウムを、遊離塩素が0.2ppm程度残留するように注入する。あるいは残留していることを確認する。

セルロース膜は菌の栄養源となることで劣化するので、次亜塩素酸Naを常時注入することが望ましい。

2) 鉄分

・ PA膜 及び CA膜

原水中の鉄分は、0.1ppm以下になるように前処理する。

3) 前ろ過

・ PA膜 及び CA膜

原水微粒子による膜の閉塞を防ぐために、5μm程度の前ろ過を行う。

4) 前処理

・ PA膜 及び CA膜

原水の無機イオン組成により、RO膜で無機物がスケールを生じ、透過水量やイオン阻止率が低下する場合がある。