

原水のpH調整により、原水中の無機イオンの溶解度を上昇させることにより、トラブルを防止する。

5) 供給圧力

- ・ ポリアミド系複合(PA)膜

基本運転圧力は0.7～1.5MPaである。

高圧をかけて多量の透過流速を得ると、膜のファウリングが大きくなり寿命が短くなる。

目安として、4インチRO膜で250L/h・本、同タイプ 8インチ膜では1.2m³/h・本以下の透過水量とする。

- ・ 酢酸セルロース(CA)膜

高圧ポンプとRO膜本数は相互関係で決めるが、基本的には3.0MPa以下の運転圧力とする。

6) 供給水温

- ・ ポリアミド系複合(PA)膜

RO膜の透過流速に影響大であり、25℃程度に制御することが望ましいが、制御上の最低水温時において必要水量を得るだけの膜本数を設備する。1℃で、透過流速は約2%変化する。

耐熱性を持つRO膜も存在するが、通常採水時は供給圧力に対する膜保護のため、常温通水が望ましい。

- ・ 酢酸セルロース(CA)膜

RO膜の透過流速に影響大であり、25℃程度に制御することが望ましいが、制御上の最低水温時において必要水量を得るだけの膜本数を設備する。1℃で、透過流速は約2%変化する。

7) 水温上限

- ・ ポリアミド系複合(PA)膜

35℃を常時制御幅の上限とし、40℃を越えないようにする。

但し近年は非日常の殺菌時のみ80℃程度の熱水処理が可能な膜が市販されている。

- ・ 酢酸セルロース(CA)膜

35℃を常時制御幅の上限とし、40℃を越えないようにする。

6. 3. 3 熱殺菌可能なRO膜

1) 従来型RO膜の利点と弱点

RO膜は、脱塩やTOCの低減と共に、除菌、除エンドトキシン性能に優れているので、医薬用水設備への採用も年々増加している。

しかしRO膜は、膜の一次側に微生物の堆積が生じやすく、その影響で透過流量の減少が生じやすかった。

また、脱塩/除菌性能の低下が生じる場合があった。

従来のRO膜の殺菌手段は、ホルマリン等の薬剤が主体であったが、薬剤の場合、脱薬に時間を要し脱薬時間、脱薬状態の確認作業が必要であった。

また、薬剤調整等に係わる運転員の負荷も無視出来ないものであった。

2) 耐熱型RO膜について

近年市販されている耐熱RO膜は、熱殺菌温度条件、頻度を或る程度限定すれば、実装置へ充分適用可能なレベルとなっている。

耐熱RO膜の設備への採用により、運転員の負荷や脱薬時間、脱薬確認に対する負荷から解放され、可能性が高い。

但し従来型RO膜と比較して、まだ高価格である。

従って、大規模設備への耐熱ROの適用は今後の膜メーカーの生産計画 及び 価格設定に関わってくると考えられる。

6. 4 製造用水設備の殺菌・滅菌手段

製造用水の殺菌・滅菌手段は、薬剤・UV・熱水・蒸気が代表的である。

以下に、各殺菌手段の長所・短所・留意点、製造用水系統での殺菌手段を述べる。

各殺菌手段について

1) 次亜塩素酸ナトリウム殺菌…原薬・添加剤用水設備に使用する薬剤では一般的に用いられている

・長所・用法

薬剤は劇物指定ではなく安価であり、比較的短い時間で脱薬出来る。また市水に含まれているので安心感がある。

殺菌時の通常使用濃度は遊離塩素濃度として数ppmであるが、UF膜等に付着した有機物の除去を兼ねる場合は、100ppm以上で加温使用する場合がある。

・短所・留意点

長時間配管内やタンクに保有したまま放置すると、濃縮した塩素イオンによりステンレス鋼表面の不動態化皮膜の安定性が阻害されて、局所的な不動態化皮膜の破壊が起こり、ピッチングを生じる。

また装置・配管構造上のすきまがあると、ピッチングと同様のすきま腐食を生じる。

また、揮発した塩素ガスによりSUS材料が腐食し、ピンホールを生じる場合がある。

更に、長期間薬剤を放置すると、遊離塩素濃度が減少し、殺菌効力が低下する。

高分子合成RO膜には、短時間で膜が劣化するので使えない。

セルロースRO膜に対しては、使用推奨限度は遊離塩素として連続使用で数ppmである。

イオン交換樹脂に対しては、市水レベルの遊離塩素で長期的に樹脂が劣化する場合がある。

但し短時間の場合は問題を生じない。

2) ホルマリン殺菌…原薬・添加剤用水設備に使用する薬剤としては、使用実績がなかった。

・長所・用法

一般的殺菌には、数千～一万ppmの濃度で使用し、高い殺菌効果が認められる。

次亜塩素酸ナトリウムと異なり、SUS配管を腐食させない。またRO膜殺菌剤として用いてもRO膜は性能劣化を生じない。

・短所・留意点

薬剤は劇物指定であり、また脱薬に長時間を要する。

長期間薬剤を放置すると、ホルマリン濃度が減少し、殺菌効力が低下する。

3) 熱水殺菌

・長所・用法

熱水殺菌は、その管理方法が温度と時間のみなので、薬剤殺菌と比較し簡便であることが利点である。

また、熱源が一次蒸気なので、ランニングコストは安価である。

一般的に、熱水殺菌時の維持温度は80℃以上であり、継続時間は30分以上である。

温度管理は、温度維持該当ラインのうち最低温度となると考えられる箇所に温度計(センサー)を設置することにより実施する。

- ・ 短所・留意点

熱水温度維持該当ラインに用いる配管や機器類は、熱水に耐え得る材質を選定する必要がある。

熱水温度維持該当ラインの熱水温度を保証するために、該当部に設置した管理用温度センサーを、定期的に校正する必要がある。

耐熱性菌や真菌類には、80℃でも殺菌効果が劣る場合があるので、微生物管理レベルによっては、それらの存在の有無を定期的に確認する必要がある。

4) 蒸気滅菌

- ・ 長所・用法

微生物を完全に殺菌(滅菌)するには、最も確実な手法であり、管理方法は熱水と同様、温度と時間のみである。

蒸気滅菌は一般的に、精製水を一次蒸気により間接加熱して発生させた純粋蒸気を用いる。

滅菌時の維持温度は一般的に121℃以上であり、継続時間は20分以上である。

温度管理一般的に、温度維持該当ラインのうち最低温度となると考えられる箇所に温度計(センサー)を設置することにより実施する。

- ・ 短所・留意点

純粋蒸気発生装置が必要であり、その設備投資が必要である。

また精製水が相変化するにより蒸気となるので、相変化するエネルギーコストが熱水と比較して高価格となる。

純粋蒸気発生装置は、その発生規模により熱交換器が第一種圧力容器となるので、法定点検が必要となる。

蒸気滅菌温度維持該当ラインに用いる配管や機器類は、熱水に耐え得る材質を選定する必要がある。

温度維持該当ラインの蒸気温度を保証するために、該当部に設置した管理用温度センサーの定期校正が必要となる。

5) UV殺菌

原薬・添加剤用水設備に使用する殺菌手段では広く一般的に用いられている

但し上記の殺菌・滅菌手段と異なり、UV殺菌は、あくまでもUVを通過する水のみでの殺菌手段であり、補助手段である。

- ・ 長所・用法

事前調製や脱薬の心配が不要であり、気軽に常時照射使用可能である。

またランプ切れを生じてても、設備を停止させずに交換可能である。

- ・ 短所・留意点

殺菌効果は、照射部位のみである。照射部位以外では、配管形状や外部要因により、容易に微生物が繁殖する。

殺菌効果は、熱水や蒸気と比較して、やや劣る。またUVランプの曇りや照射強度に留意する必要がある。尚現在は照射強度計付のUV製品が販売されている。

6. 5 製造用水設備系統の 配管仕様・仕上げ・施工条件

製造用水設備の製造・供給・ユーザー各系統の配管材質はSUS304等のオーステナイト系ステンレス鋼と塩ビが代表的であり、主に微生物管理条件により配管材質・施工条件は幾つかの手法が採用されている。以下に、設備配管施工手法や計器取付に関わる長所・短所・留意点を述べる。

6. 5. 1 配管材質について

1) 塩ビ配管

- ・ 長所

材質が軟らかく、接着出来るので施工が容易で早く安価。

また流入液のpH条件に幅広く対応出来、腐食に強い。

管内部は平滑なので、直管部には微生物は溜まり難い。但し平滑度の保障は困難である。

- ・ 短所・留意点

金属配管と比較して物理的強度及び耐熱性に劣る。

耐熱性塩ビが市販されているが、80℃熱水の長期実施は困難と思われる。

通常の接着施工では、配管と継手部に段差が生じ、微生物管理保障に支障を生じる。

また、6 D施工・勾配施工は継手規格上困難である。

2) SUS配管

- ・ 長所

物理的強度に優れ、通常の“水レベル”に対しては耐腐食性に優れる。但し次亜塩素酸ナトリウム等の強酸化性物質に対しては腐食する。

金属なので耐熱性に優れ、蒸気滅菌にも十分耐性を持つ。

管内部のバフ研磨や電解研磨仕上げができ、研磨平滑度の保障が可能である。

また6 D施工・勾配施工は配管溶接条件の工夫により容易である。

従って、微生物管理条件が厳しい部位でも、施工条件により十分にその要求条件の保証が可能である。

- ・ 短所・留意点

配管は接着不能であり突き合せ溶接となるが、溶接部に段差・バリ・ピンホールが生じないように注意が必要である。

尚溶接部検査には、内視鏡を用いる場合がある。ピンホール有無に対しては、気密検査により確認する。

SUS配管材質や内部仕上げに関わらず、特に純粋蒸気配管を長期使用した場合、管内部表面に着色する場合が多い。

この着色は“ルージュ”と称され、発生の詳しいメカニズムは今のところ不明であるが、“ルージュ”が用水の水質に直接影響するケースは、現状のところ殆ど生じていない。

- ・ SUS配管の不動態化处理

不動態化处理は、バフ研磨や機械研磨後の配管内面や配管溶接部に不動態化皮膜を形成させるために、実施する場合がある。

不動態化処理は、配管内部に硝酸等の液を通過させることにより、配管内部に酸化皮膜を形成させ、電気化学的に安定した金属表面にし、耐蝕性を向上させるための措置である。

不動態化処理により、配管溶接部や配管内面の“ルジュー”発生を抑制させる効果が期待出来る。

但し不動態化処理を施した場合でも、純粋蒸気配管内部の“ルジュー”は長期的に発生する場合がある。

6. 5. 2 製造用水設備システムの6D・勾配の考え方について

1) 6D配管の考え方・目的

- 6D配管とは、主管から出た枝管閉止部までの距離を、主管内径の6倍以内とする配管施工手法である。閉止部は、例えば開閉ダイヤフラム弁の中央部、計器の測定部、閉止フェルールや閉止フランジ部を示す。通常、枝管の距離は、枝管の出ている主管断面の中央部～枝管閉止部までの最短直線距離を示す。但し枝管径が主管径に対し非常に細く、主管径中央部から6D起算した場合、枝管閉止部までの距離が無条件で6D以上になってしまう場合は、起算点を便宜上主管の枝管の出ている部位とする場合がある。または、枝管閉止部が弁類である場合は、該当弁をいわゆる“ゼロD弁”とする場合もある。
- 製造用水を該当配管に通水している場合の6D導入の目的は、枝管部の溜り抑制である。通水部を常時乱流とし、枝管部を6D以内とすることで、枝管部も常時水が入れ替る状態とすることにより配管システム全体で滞留を抑制し、微生物が繁殖しにくい環境とする。
- 製造用水設備を熱水殺菌している場合の6D導入の目的は、枝管先端部まで熱水を規定温度に上昇させることである。枝管部を6D以内とすることで常時熱水が置換する状態とすることにより、枝管部の微生物も殺菌できる環境とする。
- 製造用水設備を薬剤殺菌している場合の6D導入の目的は、枝管先端部まで水から薬剤に完全に置換し、脱薬時は枝管先端部の薬剤を効率的に水で洗い流すことである。

2) 勾配配管の考え方・目的

- 勾配配管とは、配管末端部、配管途中、ポンプドレイン部等、水抜き可能部位の方向に向かって下り勾配を設ける配管施工手法である。勾配数値は、1/100(配管道のり100メートルに対し1メートル下りまたは上り)、1/200などのように分数値で表現するケースが多く、通常採用される勾配数値は、1/100以上が多い。但し6D規定の枝管部や、エルボ(即エルボ返し配管)のように、事実上勾配設置困難な場合も生じる。
- 製造用水システムの通水時、熱水殺菌、薬剤殺菌、蒸気滅菌 何れの場合も、勾配配管導入の目的は、ほぼ完全な水(薬剤や蒸気含む)の排出である。特に蒸気滅菌該当配管は、滅菌前に水を完全にドレインすることにより、配管全域の滅菌温度を保証することが可能となる。水ドレインが不十分で配管の一部に水が溜まっていた場合、その部位は、いわゆる“コールドスポット”となり、蒸気滅菌温度の保証が困難である。

6. 5. 3 製造用水設備系統用の計器選定及び取付について

1) 材質・仕上げの選定

- ・ 製造用水設備系統の配管材質・仕上げは、その部位の要求水質に対応して決定される。
現場計器の接液部材質・仕上げも、その計器周辺の配管と同一とする。
- ・ また、例えば圧力トランスミッター接液部材質が周辺配管と同一であっても、接液部の万一のダイヤフラム破損を考慮し、ダイヤフラム内側の封入液は安全上、食品添加物として認められている液の使用が必要となる。
但し万一ダイヤフラムが破損し封入液がリークしても、破損部2次側に封入液を完全に阻止することが証明出来る機器が設置されている場合は、その考慮は不要と考えられる。

2) 計器取付条件

- ・ 配管施工条件が6D適用範囲内であれば、現場計器の接液部末端までの距離も当然6D適用範囲内とすべきである。
また計器取付方向にも、配慮する必要がある。配管施工条件に対応した取付条件とする必要がある
- ・ 現場計器の取付条件が6D以内であっても、例えば圧力計・圧力トランスミッター・測温抵抗体の取付方向が、横引き配管に対し垂直方向では不適である。
垂直方向取付の場合、例え6D以内であっても空気や液溜りが出来易い。
横引き配管に計器を取付ける場合は、水平方向の取付けが望ましい。
但し6Dや微生物管理不要な部位は垂直・水平の制限は無いが、受感部に計測対象となる水が接液することが必要である。

3) レンジ・仕様の選定

- ・ 測温抵抗体で蒸気滅菌温度を計測したり、その部位の圧力を計測する場合、蒸気温度は121℃以上となるので、当然それ以上の計測上限値や耐性を持つ計器が必要であり、また放熱を考慮した形状を持つ計器の選定が必要となる。
- ・ 導電率計の場合でも、測定部位の通常時の導電率を考慮して接液検知部を選定する。
例えば市水計測では一般的に400 μ S/cmが上限、精製水では2 μ S/cmが計測上の上限であろう。
計測条件・計測部位に対応したレンジや仕様を選定する必要がある。

4) 保守・校正(キャリブレーション)に留意した取付位置とする

- ・ 導電率計・測温抵抗体・圧力トランスミッターは、定期的に校正する必要がある。
これらは、受感部を床面付近に下ろして校正作業を実施するので、受感部を取り外し容易とし、床面まで受感部を下ろせるように信号線に余裕を持たせておくことが必要となる。
- ・ 校正をループで実施する場合、信号線の長さもループにおける誤差の要因であり校正の範疇となるので、例えば受感部が短く床付近に届かない等の理由で途中で信号線を延長した場合は、その時点でループ再校正が必要となる。

6. 5. 4 製造用水の種類と配管ループの要否、考え方について

1) 微生物管理と配管ループの要否

- ・ ユースポイントにおいて微生物管理を要する水の供給配管はループ配管とすべきである。
ユースポイントを最終末端としたワンパス配管の場合、ユースポイントに水を供給していない時間は全て、ユースポイントまでの配管中に水が滞留し、その滞留水が次のユースポイント使用時に流入することとなる。
- ・ 微生物管理を要する場合は一般的に、供給配管をループ構成とし、ユースポイントを介して、ユースポイントでの水の要否に関わらず、該当配管ラインに常時循環通水する。
尚ユースポイントに水を供給している場合でも、該当ユースポイントから精製水タンク等に戻る配管は、通水状態となるように送水ポンプの能力や配管径に留意して設計する。
常時循環状態とすることにより、配管壁への微生物付着・繁殖を抑止できる。

2) ループとワンパス配管の施工価格と区分

- ・ ワンパス配管の場合、精製水製造設備よりユースポイント末端までの工場内の道のりが、ユースポイント配管長さとなる。施工価格は、ユースポイント配管長さに、ほぼ比例する。
- ・ ループ配管の場合、最遠のユースポイント位置によるが、ワンパス配管の最大2倍の道程となり得る。
従って、ユースポイント末端弁や温度計の処置を除外した場合、ループ配管の施工価格はワンパス配管と比較し最大2倍となる。
例えば最遠のユースポイント位置が製造設備から数百メートル離れている場合、施工価格に大きく反映し、製造装置本体価格より高価格となる場合がある。
従って、ユースポイントでの微生物管理の要否を検討した上で、ループ/ワンパス配管を選択すべきである。
- ・ 尚ユースポイント配管を、例えば微生物管理を要する仕込み用/微生物管理不要のリス用で兼用とする場合は、微生物管理を要する仕込み用途を優先し、ループ配管とすべきである。
- ・ また、用水グレード(常水・精製水・注射用水等)の異なるユースポイントを有する場合は、各グレードの製造用水設備を個別に設置し配管も独立とするか、大型の注射用水製造設備を設置し配管も兼用とするか、配管道程及びユースポイントでの各グレード用水の使用量の両面で検討する必要がある。

6. 5. 5 熱交換器の種類と選定について

1) 熱交換器の種類

用水設備に用いる熱交換器は、その目的・特徴に応じて以下に大別される。

- ・ プレート式熱交
コスト・効率…伝熱係数を高く設定できる。また機器製作上、標準プレートを積層して組立てるので、最も安価である。
リスク…プレートが薄く、薄いプレートの両面に一次蒸気(冷却水)と用水が互いに流れるので、プレートにピンホールが比較的生じやすい。
ピンホールが生じた場合、一次蒸気が用水側に流入し汚染される。
機器構造上、熱交換器内部の水を完全にドレンさせることが困難である。

- ・シェル・アンド・チューブ式熱交

コスト・効率…プレート式と比較して伝熱係数は低い。また機器製作上、溶接や研磨を多用するので、高価格となる。

リスク…肉厚のチューブを介して一次蒸気（冷却水）と用水が遮断され、また二重管板方式では、一次蒸気が高圧の場合は、一次蒸気（冷却水）がシェルの外側にリークする構造となっているので、プレート熱交と比較して安全である。

機器構造上、熱交換器内部の水を完全にドレンさせることが可能である。

2) FDAガイドライン翻訳より抜粋事項 *1

- ・ 使用材質は清浄側で耐腐食性のあるSUS316L材を使用し、構造は清浄側が汚染されないように二重管板式を採用している。
- ・ 水蒸気圧縮のような陽圧または二重の管状シート設計は、給水が漏れの起こり易い熱交換器内の汚染を蒸留する可能性を防止するために、採用されるべきである。
- ・ 「汚染を避けるための熱交換器」という主題の、FDA査察官のテクニカル・ガイドは、熱交換器と関連した設計と潜在的な問題を考察している。

そのガイドは、漏れによる汚染を防止するふたつの方法が存在することを指摘している。

- ・ ひとつの方法は、より高い圧が常に清浄な液側にかかっていることを保証するため、圧差を常時監視する差圧計を設置することである。

他の方法は、二重の管状シート型の熱交換器を利用することである。

- ・ いくつかのシステムでは、熱交換器は使用箇所での水を冷却するために利用されている。

ほとんどの部分では、使用時でない場合は、冷却水は熱交換器内を循環していない。

いくつかの状況では、ピンホールは冷却水が排水された（冷却水側で）後の配管に、使用しない時に生じる。

その配管内に残留する少量の水分が空気と組み合わされた時、冷却水側のステンレス材の腐食を生ずることが報告されている。

そのため、使用時しない時は、熱交換器内の冷却水を排水しないことが、勧告される。

6. 6 製造用水の品質管理のためのサンプリング

サンプリング実施項目として、電気伝導度、純度、微生物関係、エンドトキシン、TOC、不溶性微粒子が挙げられる。サンプリング時の留意事項としては、サンプル瓶の処置、サンプリングの順序、サンプリング時の注意が挙げられる。以下にその留意事項を述べる。

用水品質管理項目や管理値の事例をアンケート結果に示したが、これらの品質管理は各社の品質管理規定によって決められる事項であるので割愛し、ここではサンプリング時の留意事項のみを記した。

1) サンプル瓶の処置

- 電気伝導度測定用

微生物やエンドトキシンへの留意は不要であるが、無機塩類や有機物が残留しないような洗浄が必要となる。現在は、電気伝導度はインラインで連続的に測定するケースが多くなっているが、サンプリングを実施する場合、瓶の材質は、ポリエチレンや無機ガラス製の、電気伝導度に影響しないような材質の瓶を用いる。

- 純度試験用

微生物やエンドトキシンへの留意は不要であるが、無機塩類や重金属、有機物が残留しないような洗浄が必要となる。

瓶の材質は、ポリエチレン等の、純度試験に影響しないような材質の瓶を用いる。

- 微生物関係用

無機塩類や有機物が残留しないように洗浄後、蒸気やガス等により十分に滅菌された瓶が必要である。瓶の材質は、耐熱ガラス瓶等の、滅菌が可能であり、微生物の壁面への吸着が少ない材質の瓶を用いる。

- エンドトキシン用

無機塩類や有機物が残留しないように洗浄後、乾熱滅菌や、蒸気やガス等により十分に滅菌された瓶が必要である。

瓶の材質は、耐熱ガラス瓶等の、滅菌が可能であり、微生物の壁面への吸着が少ない材質の瓶を用いる。

- TOC用

有機物が残留しないように洗浄した瓶が必要である。

瓶の材質は、耐熱ガラス瓶等の、有機物の壁面への吸着が少ない材質の瓶を用いる。

- 不溶性微粒子用

無機塩類や有機物が残留しないように洗浄後、更に注射用水等の微粒子を含まない水で洗浄するか、或いはサンプリング時に瓶をサンプル水で共洗い洗浄することが望ましい。

2) サンプルリングの順序・サンプルリング時の注意

- 各目的により、汚染されない順序でのサンプルリングが重要である。

例えば、サンプルリングノズルをアルコール消毒後に菌関係のサンプルリングを実施した場合、その後TOC用のサンプルリングは実施しないようにする。

菌関係やエンドトキシンサンプルリングは、十分にサンプルリングノズルからブローされた状態となる、最終順序が望ましい。

また、不溶性微粒子は、菌やエンドトキシンと同様、出来るだけ長時間ブローを実施した後が望ましい。

サンプルリング時に、装置或いはノズル1次側の弁に脈動を与えた場合、不溶性微粒子が増加する可能性がある。

- 電気伝導度や純度の際は、サンプルリング時の注意としては、特に不要である。

菌やエンドトキシンの場合は、落下菌が混入しない雰囲気作りや、瓶の口の殺菌、サンプルリング操作の迅速性が重要となる。

不溶性微粒子の場合は、菌やエンドトキシンの場合と同様に、落下微粒子が混入しない雰囲気とすることが重要となる。

* 1 訳者：井上 章

高度純水システムへの査察ガイド [1993年7月発行] より抜粋

GUIDE TO INSPECTIONS OF HIGH PURITY WATER SYSTEMS [Issued on July, 1993]

FDA薬事規制・ガイドライン翻訳シリーズ

化学(CMC)、GL：FDAGC #16、1994

バイオメド ジャパン社 出版部

第7章 その他ユーティリティー

7.1 序論

ここでは第2章で定義した製品暴露、防護水準及び重要要因と重要システム の概念に基づき空調と製造用水を除くその他ユーティリティーの指針を示す。

その他ユーティリティー系は①被製造物と直接接触する系、②被製造物と間接的に接触する系（例えば容器洗浄に使用した後製品を投入する等）、③被製造物と接触しない系、に分類される。

被製造物と直接接触しない系の設計にあたってはプロジェクトの中で行われる通常の設計、施工、試運転管理を適応する。

被製造物と直接接触する系、もしくは被製造物と間接的に接触する系は重要な工程と考えられるので設計、施工、試運転に際しDQ、IQ、OQ等のQualificationを実施すべきである。Qualification実施の判断はこれらの系が製品品質に影響を与える重要な工程であるか否かによる。

これらユーティリティーに関しては薬局方等の公的規格は少ない。従って品質設計に際しては各社で規格、試験法、サンプリング法、試験頻度等を独自に設定する必要がある。

<用語の定義>

被製造物：

原料から中間製品を経て最終製品へ至る製造プロセス中の物質であって、特に該物質の変化が最終製品品質まで影響が及ぶものを「被製造物」とした。

7.2 窒素

使用する窒素の品質は品質基準書に記載の品質を満足させなければならない。窒素の品質基準としては、日本薬局方に窒素（99.5容量%以上）、NF19（U.S. Pharmacopeia & National Formulary（USP24/NF19）に窒素（99.0容量%以上の窒素含有量）、及び窒素97%（97.0容量%以上の窒素含有量）、またJISに高純度窒素（K1107）が記載されているので参考にするとよい。

窒素系に使用する材質は通常SUS304等のオーステナイト系ステンレス鋼、プラスチック、プラスチック被覆鋼、銅、等より選択される。使用実績がない新たな材料を使用する場合は使用条件、目的等により内容は異なるが、耐食性、耐久性、可撓性、等事前に十分な適合性のチェックを行い合否判定記録を残さなければならない。

また、使用する窒素はオイル除去に留意する必要がある。オイル除去には通常フィルターを使用する。この際フィルターには繊維質の濾材を使用してはならない。剥離した繊維が汚染物質となる可能性が有るためである。

また配管は窒素のサンプリングが可能な設計としなければならない。サンプリング口設置に際してはバリデーションの目的、操作性、作業性、安全性等を考慮すべきである。

窒素の供給源としては必要容量が比較的少量の場合はポンペが用いられる。更に多くの容量を必要とする場合には液体窒素を使用する、また空気圧縮機から空気分離器を介して窒素を分離して供給されることもある。各々のケースにより対策は異なるが一般に

圧力変動によるトラブルを防ぐには窒素溜タンクを設置する。

また供給切れによるトラブル防止には圧力監視システム等が導入される。

窒素は一見無害にみえるが作業者に直接噴射した場合や、監視等の目的で窒素雰囲気中に顔を入れた場合死亡事故につながる危険性があるのでこれらについての配慮も合わせて行う必要がある。

7. 3 工程用空気

被製造物ラインのパージ用に使用する等、被製造物に接する場合窒素と同様の注意が必要である。工程用空気の品質は品質基準書等に記載しなければならない。

工程用空気系の設計にあたっては被製造物を酸素に暴露することの影響についても検討が必要である。

工程用空気系に使用する材質は通常SUS304等のオーステナイト系ステンレス鋼、プラスチック、プラスチック被覆鋼、銅、等より選択される。使用実績がない新たな材料を使用する場合は使用条件、目的等により内容は異なるが、耐食性、耐久性、可撓性、等事前に十分な適合性のチェックを行い合否判定記録を残さなければならない。

工程用空気系においてもオイル除去に留意する必要がある。オイル除去には通常フィルターを使用する。この際フィルターには繊維質の濾材を使用してはならない。剥離した繊維が汚染物質となる可能性が有るためである。

また配管は工程用空気のサンプリングが可能な設計としなければならない。サンプリング口設置に際してはバリデーションの目的、操作性、作業性、安全性等を考慮すべきである。

工程用空気の供給源としては通常空気圧縮機が使用される。レシプロ型、スクリー型等色々の形式が有るが要求される空気量、要求空気品質に応じて適宜選択すればよい。一般にはオイルフリー型空気圧縮機が使用される。

7. 4 計装用空気

計装空気が被製造物製品と接触することはまずないので設計にあたってはプロジェクトの中で行われる通常的设计、施工、試運転管理を適応する。

使用する機器の仕様により高圧系、低圧系がある。コンプレッサーは通常オイルフリー型コンプレッサーを使用するが計装用空気は計装系内の錆防止と作動性確保の目的でオイリングがなされる。この際供給側にはオイルセパレーター、除湿機、フィルターを設置する。

クリーンルーム中の計装機器に使用する場合、計装用空気の排気が汚染源となる可能性が有るので注意が必要である。このような場合、一般的には排気を系外排出する等の処置がなされている。

7. 5 加熱系と冷却系

間接熱伝導に用いられる機器からリークがないことを前提とすれば被製造物と接触することはない。従って設計にあたってはプロジェクトの中で行われる通常的设计、施工、試運転管理を適応する。

間接熱伝導ではリークが無いことが前提ではあるが万一リークした場合も考慮し、できる

だけ安全な熱伝導媒体を選択すべきである。これらの目的では純水、流動パラフィン、蒸気等がしばしば用いられる。

間接熱伝導系は被製造物との接触が無い前提であるが腐食によりリークが起こる可能性については注意が必要である。特に間接加熱系の材質選定に際しては被製造物もしくは熱媒体の分解等により発生する微量不純物（例えば塩素イオン、活性酸素等）による腐食の可能性についても配慮が必要である。加熱された水道水中の塩素によりステンレス配管に孔蝕を発生することは良く知られた例である。またカネミライスオイル事件が熱媒体のポリ塩化ビフェニル中に含まれるわずかな量の分解生成物である塩素による腐食で起きたことも有名な事例である。

7. 6 蒸気および熱水系

被製造物と直接接触することはない蒸気および熱水系の設計にあたってはプロジェクトの中で行われる通常的设计、施工、試運転管理を適応する。

ただし蒸気中の溶存酸素や熱水中に含まれる微量の塩素等で配管腐食がおこらないよう材質の選定に際しては十分な検討が必要である。

7. 7 洗浄用蒸気および洗浄用熱水系

洗浄用蒸気及び洗浄用熱水の品質は製品汚染が起こらないよう設定しなければならない。通常蒸気発生に使用する原水は珪酸塩類等や塩素等微量塩類をイオン交換にて除去し、炭酸ガスや酸素等の溶存ガスは脱気装置で除去して用いられる。

洗浄用熱水に使用される水の品質設計は製造用水を考慮して決めるべきである。

洗浄用蒸気および洗浄用熱水系に使用される材質はステンレス等の不銹鋼を使用する。通常 SUS304 等のオーステナイト系ステンレス鋼、が使用される。

やむを得ずボイラー添加物を使用する場合は製品品質に影響を及ぼさないものを選定すべきである。ボイラー添加物としてはかつてヒドラジン等が使用されたが毒性があるため最近ではこれに代わり食品添加物の中から選択された混合薬剤が使われる。混合薬剤としては一般にタンニン酸、磷酸塩、水酸化カリウム等の混合物が使われることが多い。必要に応じて組成を変えて使用される。

7. 8 工程用真空

いくつかのプロセス系で真空系を共用する場合、潜在的に交叉汚染源となる可能性があるため注意が必要である。特に正常圧力範囲外で運転した場合、運転開始時、及び終了時等には以下のことを考慮しておかねばならない。つまり共用配管内に蓄積した汚染物質等の容器内への逆流もしくはその逆の流れによる共用配管の汚染、圧力変動が起こった容器からもしくは圧力変動が起こった容器への共用配管を通じた汚染物質の流れが起こること、又は圧力調整用にパージされた窒素や清浄空気等により引き起こされる共用配管内の流れ発生等により交差汚染の危険が増加するので注意しておく必要がある。設計に際しては十分配慮し正常圧力範囲外れに対するアラームやインターロック等を検討する必要がある。共用真空系を設計する場合、運転が設計限界を超えないよう最大いくつのシステムで使用される可能性があるか十分検討しておかねばならない。

真空度は常にモニターできるようにしておかねばならない。また停電の際の逆流防止対策を施さねばならない。

7. 9 非プロセス水、配管及び排水系

非プロセス水、配管及び排水系の設計にあたってはプロジェクトの中で行われる通常の設計、施工、試運転管理を適応する。

排水系は外部からの虫、ネズミ等の侵入路となる可能性がある。外部への開放口には防虫、防鼠の対策が必要である。防虫には一般的にUシール、防鼠には金網等の設置が行われる。

7. 10 メカシール封入水

封入水が被製造物へ混入する可能性がある場合は製品品質への影響を考慮して封入水の品質を定めるべきである。

7. 11 溶媒供給

材質選定にあたっては溶媒品質を維持できるよう十分配慮しなければならない。(推薦材料例 SUS304 等のオーステナイト系ステンレス鋼、 etc.) また溶媒供給系の設計に際してはバリデーション、分析のためのサンプリングが可能な設計とすべきである。

7. 12 蒸気ドレン系

被製造物と直接接触することはない蒸気ドレン系の設計にあたってはプロジェクトの中で行われる通常の設計、施工、試運転管理を適応する。

ドレン系を集合配管で設計する場合、停止機器への逆流防止を考慮する必要がある。逆流防止には一般的に①逆止弁を設置する、②集合配管の入り口にファンネルを設置して大気開放にする、等の対応が取られる。特にファンネルを設置した場合等では、集合ドレンの外部開放部分より虫等の侵入が懸念される。この場合外部開放口のUシール等侵入防止対策を施さねばならない。

これらの対策は状況に応じて組み合わせて実施されることが多い。

7. 13 その他一般的な留意点

- 1) フィルターを設置する場合は極力ユースポイントの近くに設置する。
- 2) 固定配管は識別可能な配管とする(流体名、流れの方向)。

第 8 章. 電気設備

8.1 序論

電気設備には電気工事に使用される器具・材料から始まり、配線工事、照明設備、電源設備、受変電設備、情報伝送設備、防災設備など広範囲にまたがっている。

本章では、電気設備の GMP におけるハード対応上から、考慮すべき点についての考え方を示したものであるが、必ずしも本内容に拘束されるものではない。

電気設備には電気事業法・建築基準法・労働安全衛生法・消防法をはじめ工業標準化法 (JIS) など多くの電気設備に関する法規制が存在する。設計者は設備が建築、安全、衛生、環境など他のあらゆる適用法規を充足するものであることを保証しなければならない。

洗浄性は防護レベルⅡ、防護レベルⅢの両区域に共通の必要事項であるが、必要とされる程度は異なることが多い。防護レベルⅡの区域では特定の洗浄法の採用や装置の適切な設置場所が必要とされるのに対し、防護レベルⅢでは汚れや塵埃が集積しない埋め込み型の装置が必要となる事が多い。

「ISPE Baseline Volume 1 Bulk Pharmaceutical Chemicals」における電気設備の防護レベルの適用に付いては、表 8.1 の通りである。

電気システム	防護レベルⅠ	防護レベルⅡ	防護レベルⅢ
配電	なし	なし	なし
照明	なし	清浄性	清浄性
アース	なし	清浄性	清浄性
通信設備	なし	清浄性	清浄性
配線方法	なし	清浄性	清浄性

本章で検討するシステムは、原薬の特性や不純物プロファイルに直接影響を与える事はない。このため、ここで取り扱うシステムは通常のエンジニアリングの品質管理に基づいて設計すればよい。

8.2 配電

配電設備は電気系統の監視、制御・保護を目的としており、対象とする機器および系統が十分な機能を発揮するための操作・調整・計測・表示などの機能を有している。

配電設備は、ここでいう重要システムではないが、信頼性を確保することは大変重要である。電力会社による電源供給設備のメンテナンス、計画停電や事故による停電なども考えられるため、停電あるいはノイズが多く含まれているなどの品質の悪い電気が重要な設備や計装制御機器類に悪影響を及ぼすこともあり、予備電源設備の完備など十分に配慮すべきである。万一そのような事態が発生した場合、どのような状況になるか予め検討しておくことも必要である。

8.3 照明設備

医薬品工場における照明の目的はいろいろな観点から十分に検討されなければならない。一般に工場のような生産現場の照明の目的は次の点が考えられる。

- ①生産品の品質の維持向上
- ②生産性の向上
- ③安全性の確保
- ④快適な作業環境作り

これらを十分に考慮した上で照明器具類は作業の種類・状態によってそれぞれに適した照度の選定・照明方式の選定・光源の選定が必要である。

照度の選定については JIS Z 9110「照度基準」などに示されているデータを参考に選定することが望ましい。

また、照明方式には次の方法があり、各々の特徴から用途にあった方式を選定することが必要である。

- ①全般照明方式
- ②局所照明方式
- ③全般と局所の混在照明方式（局部全般照明方式）
- ④補助照明

各々の特徴は表 8.2 の通りである。

区分	内容	特徴
全般照明	作業所や作業室など、ある領域全体をほぼ一様に照明する方式。	①照明器具が統一的で保守が容易。 ②作業内容に変化が多い場合、木目細かい対応が困難
局部照明	作業に必要な個所など、比較的狭い区域だけを局部的に照明する方式。	①対象に応じた細かい条件の設定が可能。 ②照明の変化にアクセントがつけやすい。
局部全般照明	作業場や室内の、一部分の領域をほぼ一様に照明する方式。	①作業内容の変化をある程度予測した対応が可能。 ②経済的である。
補助照明	全般照明または局部照明を必要に応じて補助するか、または必要な時だけ照明する。	① 作業の変化に応じ、木目細かく対応が可能。 ② 昼光照明との併用に便利

最近では生産機器の合理的な配置や将来への拡張性、フレキシビリティあるいは省エネルギーといった点から照明方式としては全般と局所の混在方式を採用することが多くなっている。

全般方式でベース照度を確保し、作業の細かさや行動範囲などによりさらに必要とする照度を局所照明で補う方法を考慮する必要がある。

照明方式としては照明器具の形状・配置方式により直接照明方式、間接照明方式あるいは

その中間的な方式などあるが、作業内容などの応じて選択することが必要である。

一方、光源の選定には各種光源の光束・効率・色の程度などの点から検討を加える。白熱灯・蛍光灯あるいはその他の光源など作業環境にあわせた光源も検討する。これらは、適切な保全作業、例えば電球、蛍光管や電圧安定器の交換などが、出来るように接近可能とするなどの配慮が必要となる。

また、照明器具類はその設置区域に応じて電氣的危険性、表面温度などの点で適切なものを使用する事が求められる。

防護レベルⅡおよび防護レベルⅢ区域に使用する照明器具類は洗浄出来るものが望ましい。たとえば、防護レベルⅡの照明器具類が機器類から充分離して設置し、原薬が埃で汚染されることを防がなければならない。

防護レベルⅡおよび防護レベルⅢ区域の照明器具類はプラスチックで保護し、電球などが破損した際その破片が製品を汚染することがないように配慮が必要である。

防護レベルⅢ区域の照明器具類は埃や異物が蓄積しないように設計し設置しなければならない。埋め込み型の蛍光灯、涙滴型照明器具などが適当であろう。

8.4 接地（アース）

接地は電気設備の保安上欠かせないものであり、避雷設備への対応だけではなく、各種のコンピュータシステムや電話設備などの保護としての役割にも大変重要となっている。接地工事は主として次の目的のために行われる。

- (1) 機器絶縁物の劣化損傷などによる漏れ電流による感電防止
- (2) 高低圧混触による高圧電流の人への危険電流を大地に逃がす感電防止用
- (3) 雷による災害の防止
- (4) 送電線・配電線・高低圧母線など地絡故障時における継電器動作の支援
- (5) 設備機器と配電線の異常高電圧発生時における対地電位を抑制する。

また、防護レベルⅢ区域での接地方法はほこりや異物が蓄積しないように設計し設置しなければならない。例えば静電接地には裸線ではなく絶縁線を用いた設計とすることが大切である。

絶縁線はほこりの付着も少なく、洗浄も容易である。

不適切な接地が重要な電子機器や計装制御機器におよぼす影響がバリデーションにおいて重要視されることがある。

このような場合には、電子機器や計装制御機器との関連において接地方法を充分検討しなければならない。

8.5 電話、呼出、構内放送設備（情報伝達設備）

医薬品工場における情報伝達設備としては電話設備をはじめ、インターフォン設備・信号設備・電気時計設備・拡声設備・テレビ共聴設備・CATV などがある。

近年ではエレクトロニクスの発展によりその進歩は著しいものがあり、用途に応じた最適なシステムを選択することが可能になっている。

これらの情報伝達設備は人体にたとえると、いわば神経系統とも言える重要な機能を担うもので、停電や故障などによる機能の支障・停止は極力避けなければならない、バックアップ設備の検討も含めて考慮しておく必要がある。

さらに一般的な要件として高度の信頼性をもち、操作・点検・保守が容易であり、かつ長寿命であることが要求される。

これらの観点から情報伝達設備を決定する必要がある。

医薬品工場においては特に下記の点の注意が必要となる。

- a) 防護レベルⅡおよび防護レベルⅢ区域での情報伝達設備はすべて洗浄可能なように設計しなければならない。このため、これらの機器類は耐水性能を必要とすることが多い。防護レベルⅢ区域の情報伝達設備はほこりや異物が蓄積しないように設計し設置しなければならない。例えば、呼出装置は天井あるいは壁面に埋め込みが必要である。
- b) 情報伝達設備に起因する電子機器類への電波障害が重要視されることがある。このような場合には、情報伝達設備は電子機器類との関連においても充分検討しなければならない。

8.6 配線工事

配線工事も建物の屋内の部分に施設する内線工事をはじめ、外線工事、計装工事と細かく分類できるが、いずれも防災上の立場から、工事方法、材料などが電気設備に関する技術基準によって規制されている。

さらには建築基準法、消防法などの関連法規によって規制されている部分もあり、工事にあたっては十分な検討が必要となる。

電気設備技術基準の要点は次のような点である。

- (1) 電気工作物は、人体に危害を及ぼし、または物件に損傷を与えない様にする。
- (2) 電気工作物は、他の電氣的設備やその他の物件の機能に、電氣的または電磁的な障害を与えない様にする。
- (3) 電気工作物の損壊により、電気の供給に著しい支障を及ぼさないようにすること。

具体的な点では、次の点に注意する必要がある。

- ①配線（接続ボックスや接続口などを含む）は保全作業が可能なように設計する。
- ②線や配線管は容易に識別できるように表示する。
- ③配線方法や配線材料は工程に使用されている材質に適合するものでなければならない。このため、適切な材質によってコーティングされている配線管などの使用が必要となる場合もある。
- ④配線はすべて最新の各種規格に適合しなければならない。
- ⑤相互混信を防ぐため計装配線と電気配線とは充分分離しなければならない。

また、防護レベルⅡおよび防護レベルⅢ区域の配線の暴露面はすべて洗浄可能でなければならない。

例えば防護レベルⅡ区域の配線は耐水性が必要である。

防護レベルⅢ区域の配線はほこりや異物が蓄積しないように設計し工事しなければならない。

このためには配線ルートなども事前に良く検討を加え、原則として工程作業区域外を走らせ