

- うる。
- 5) (モニタリング被験対象物および箇所) モニタリングを実施する被験対象物として作業室(廊下および建具も含む)、製造機器(必要に応じて工程監視装置)、無菌環境に接触あるいは維持するための空気、接触する圧縮空気・ガスを含むこと。
    - ア 被験対照物の作業室は作業内容に応じて清浄度分類を行うこと
    - イ モニタリングに関わる試料採取箇所として作業室内(壁、床、建具等の表面)の空中浮遊菌および付着菌、製造機器内の空中浮遊菌および付着菌、作業員の手指付着菌および作業服表面付着菌の試料採取箇所(空気採取箇所、付着試料採取箇所)を定めること。
    - ウ 高度清浄度区域の作業室の試料採取は作業室の面積に応じて試料採取箇所を決めること。
  - 6) (モニタリング頻度: 試料採取頻度) 試料採取頻度は作業室の清浄度および製造時と非製造時で明確に区別し、設定すること。作業員に関わる試料採取も明確に設定すること。設定に当たっては添付参考資料の表1および2を参考にしてもよい
  - 7) (モニタリング方法: 試料採取方法と検出方法) 試料採取装置は微生物評価および微粒子評価に適した定量的に試料を採取できるものを選択すること。
    - ア 浮遊微粒子の測定装置および浮遊微生物の採取装置はバリデーションされ、校正済装置を使用すること。
    - イ 浮遊微生物採取方法および表面付着菌の試料採取方法として、浮遊微生物に対しては落下法、衝突法、ろ過法を、付着微生物に対してはコンタクトプレート法や拭き取り法など適切なサンプリング方法を1つあるいは複数用いる。付着微生物のサンプリング面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定すべきであり、原則として機器や器具表面からの採取面積は $24 \sim 30 \text{ cm}^2$ とする。浮遊微生物の一回のサンプリング量は最低 $1 \text{ m}^3$ とする。
    - ウ 浮遊菌・付着菌の検出・測定に用いる培地は好気性菌、真菌(酵母・カビ)、嫌気性菌の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地は性能試験および発育阻害物質の確認を行い、適切にモニタリングできるものを用いる。
    - エ 培養する温度としては、適切にモニタリングできる温度条件を用いる。
  - 8) (モニタリングの警報基準及び処置基準) モニタリング被験対象物・箇所で警報基準(アラートレベル)および処置基準(アクションレベル)を設定すること。
    - ア 処置基準の設定に際しては本セクションの添付資料の表3を参考にしてもよい
    - イ 警報基準は稼動時適格性評価の結果に基づき設定する
    - ウ 設定基準に達した場合の処置方法として、監視の強化、原因究明の必要性および製造停止などについて明確に設定すること。原則として、警報基準からの逸脱は、製造を中止する措置は不要とする。但し、必要な処置と対策を講じる。処置基準からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程で製造された製品の出荷を直ちに停止す

る。原因の究明と対策、および回復の検証を行う。

## 12.2 日常管理要求事項

- 1) (モニタリングプログラムの実行) モニタリングプログラムに従い、日常的にモニタリングを実施すること
- 2) (微生物管理) 高度清浄区域は生菌数及び微生物叢を含め日常的にモニタリングし、監視すること
- 3) (試料採取) 重要操作区域で製品や物品に接触する箇所の試料採取は、充填操作や無菌操作完了後ただちに行うこと
- 4) (試料採取) 製品、一次容器または直接製品接触表面に接触するガスにおける微生物の有無について定期的に監視・管理すること。
- 5) (日常調査) 微生物学的環境モニタリングプログラムには、製品に対するリスクの評価を可能にする環境菌叢/分離菌の定期的な特性調査を含むこと。
- 6) (日常調査) 製造環境維持のため、日常データに基づく傾向分析を行い、傾向分析基準を設定すること。製造環境の変化が基準値内(警報基準内)であっても通常域(傾向分析基準)から外れる傾向を事前に検知し、その要因の調査を実施することで、環境維持を適切におこない、空調装置などの環境維持装置のメンテナンス、滅菌・消毒法の是正目的としても行う。

## 12.3 環境モニタリング判定基本例

以下は環境モニタリングの基本例である。但し、製造医薬品のタイプやボリューム、空調などの環境設備により無菌製品への汚染リスクは異なるため、必要に応じた適切なモニタリングプログラムを構築し、運用すること。

表1 微生物モニタリング頻度

	空中微生物(浮遊菌)	付着菌(装置など)	付着菌(作業員)
グレードA	作業シフト毎	作業工程終了毎	シフト毎
グレードB	作業シフト毎	作業工程終了毎	作業日1回
グレードC	適宜	適宜	適宜
グレードD	NA	NA	NA

- ① これらの微生物モニタリング頻度は作業領域や作業時間に必要に応じて増減してよいが、製品への汚染状況を適切にモニタリングできる頻度であることが必要である
- ② 作業員のレベルにより作業員の付着菌測定頻度を設定することも必要である。無菌操作初期の作業員は特に頻度を増やすことを推奨する。
- ③ グレードCは支援区域にて実施される工程や作業内容により取り決めて行うことが必要である。滅菌工程の直前の区域であれば極度の微生物負荷は後工程への汚染を考慮すべきであり適宜モニタリングを行う。

- ④ 施設の運転開始直後（稼動時適格性評価開始時）、もしくは長期運転停止後または一部変更後には微生物及び粒子の監視を強化すること。

表2 微粒子モニタリング頻度

	空中微粒子（製造中）	空中微粒子（非製造）
重要操作区域（グレードA）	製造中、無菌作業中	日1回
清浄区域（グレードB）	製造中、無菌作業中	日1回
支援区域（グレードC）	月1回	月1回
支援区域（グレードD）	NA	NA

- ① グレードA、Bの製造中とは適宜、頻繁に行うことを示し、必ずしも絶え間なく連続に空気をサンプリングすることは要求しない。
- ② 製造が行われていない微粒子モニタリングは環境維持継続の観点から実施する。
- ③ 微粒子の計測におけるサンプル量と吸引能力により評価判定が異なり、適切な評価ができる機器や評価方法にすること

表3 モニタリング対象物に対する警報基準\*及び処置基準例

項目	清浄度		処置基準	
	グレード	クラス		
浮遊菌	A		1(cfu/m <sup>3</sup> )未満	
	B		10(cfu/m <sup>3</sup> )以下	
	C		100(cfu/m <sup>3</sup> )以下	
表面付着菌	A		機器	1(cfu/24-30 cm <sup>2</sup> )以下
			床	10(cfu/plate)以下
	B		床	10(cfu/plate)以下
			壁	5(cfu/plate)以下
	C		床	30(cfu/plate)以下
手指付着菌	A		3(cfu/10 指)以下	
	B		5(cfu/10 指)以下	
	C		—	
作業服表面付着菌	A		5(cfu/plate)以下かつ、合計 15(cfu)以下	
	B		20(cfu)以下	
	C		—	
浮遊微粒子 (0.5μm 以上)	A	3520 (作業時) 非作業時も同じ	3520/m <sup>3</sup> 、100(pcs/ft <sup>3</sup> )以下	
	B	352000 (作業時) 3520 (非作業時)	352,000/m <sup>3</sup> 、10000(pcs/ft <sup>3</sup> )以下	
	C	3520000 (作業時) 352000(非作業時)	3,520,000/m <sup>3</sup> 、100000(pcs/ft <sup>3</sup> )以下	

\*警報（アラート）基準は適格性や過去のデータの平均値+2σ(σ：標準偏差)で算出した値で設定する。

### 13. 製造設備及びユーティリティの適格性評価

#### 13.1 一般要件

1) 製造設備とは、無菌医薬品製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、充填装置、打栓装置、凍

結乾燥装置、密封装置など無菌操作区域（グレードAまたはB）に設置するものの他、培養／醗酵装置、洗浄装置など、場合によっては支援区域（グレードCまたはD）に設置するものも含む。

- 2) ユーティリティとは、無菌医薬品製造に用いる、各種用水、純粋蒸気、圧縮空気、各種ガス類などを供給するシステムを指す
- 3) 適格性評価のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び報告を文書化すること
- 4) 製造に用いる製造設備およびユーティリティは、無菌医薬品の無菌性への影響を最小にするようにデザインすること。設計時適格性評価にあたっては、以下の点に注意を払うこと
  - その形状並びに材質が清掃、消毒・滅菌、保守しやすいこと。無菌医薬品及び無菌原材料並びに無菌用水・蒸気・ガスなどが直接暴露する表面は特に注意を払うこと
  - 無菌医薬品や無菌原材料の流れを適切にすること
  - 作業者の動きや無菌医薬品へのアクセスを最小にすること
  - 重要操作区域（グレードA）においては、乱流の発生や発塵を最小にすること。清浄区域（グレードB）並びに支援区域（グレードCまたはD）においては、室内の清浄空気の給気口から排気口への流れに配慮すること
  - 人間工学に基づいたレイアウトにより、作業者への負担を軽減すること
- 5) 据付時適格性評価においては、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること
- 6) 運転時適格性評価においては、製造設備及びユーティリティが設計仕様通りの機能（稼働性能）を有することを確認すること
- 7) 無菌操作区域（グレードAおよびB）で行われる無菌医薬品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、適切なプロセスバリデーションを実施すること。
- 8) 手順書には、許容されたパラメータを含めて、全ての重要設備の操作法を適切に記述すること
- 9) 洗浄装置、滅菌装置、培養／醗酵装置、ろ過装置、充填装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密閉装置などのプロセスバリデーションにおいては、その装置が用いられる工程における無菌医薬品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した装置で、連続した工程の場合、複数の装置をまとめて評価することは認められる。
- 10) 無菌医薬品に直接あるいは間接的に接触する設備表面の滅菌バリデーションを実施すること。
- 11) 精製水、注射用水、圧縮空気又は他のガス、純粋蒸気又は注射用水蒸気、並びに CIP/SIP システムなどユーティリティに関係するプロセスバリデーションを実施すること。

## 13.2 保守管理

- 1) 装置の予防的な保守のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び手順を文書化すること。
- 2) 生産に使用する装置の清掃・消毒・滅菌及び当該装置の次回製造での使用許可について、文書による手順を設定すること。清掃・消毒・滅菌手順には、作業者が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の装置を清掃・消毒・滅菌できるよう十分に詳細な内容が含まれていること。これらの手順には、次の事項が含まれること：
  - 装置清掃・消毒・滅菌に係る責任の割り当て；
  - 清掃・消毒・滅菌計画；
  - 装置の清掃・消毒・滅菌方法（洗浄剤の希釈方法を含む）及び使用する用具、薬剤等の十分な説明；
  - 必要な場合には、適切な清掃・消毒・滅菌を保証するために行う装置各 부품の分解及び組立に係る指図；
  - 先行ロットの表示の除去又は抹消に関する指図；
  - 使用までの間における清浄な装置の汚染防止のための指図；
  - 実施可能な場合には、使用直前の清浄度，無菌性に係る装置の検査；
  - 必要な場合には、工程作業の完了から装置清掃・消毒・滅菌までの間の許容最長時間の設定。
- 3) 無菌医薬品の無菌性への影響を最小にするため、装置及び器具類は清掃・洗浄・乾燥のうえ保管し、必要な場合には消毒又は滅菌すること。
- 4) ある装置を用いて、同じ無菌医薬品の連続するロットを継続生産又は期間生産（キャンペーン生産）する場合には、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔で当該装置を清掃・消毒・滅菌すること。
- 5) 無菌医薬品に有効成分としての生きた微生物が含まれる場合の清掃・消毒・滅菌の評価には、当該微生物に対する効果を評価することとする。但し、日局等に示された標準的に使用する微生物に比べ、当該微生物が用いられる消毒・滅菌法に対して耐性が弱いことを示す試験結果がある場合は、その適用を省略できる。
- 6) 清掃手順及び洗浄・消毒剤の選択について規定し、その根拠を示すこと。
- 7) 装置および器具は、その内容及び清浄の程度について適切な方法で識別すること。

## 13.3 校正

- 1) 無菌医薬品の無菌性を保証するために重要な制御，測定，モニタリングの各装置については、責任の割り当てを含め必要な事項について、手順及び計画を文書化し、文書に従って校正をおこなうこと。
- 2) 装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。

- 3) 上述の校正の記録は保管すること。
- 4) 重要な装置については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計測器は使用しないこと。
- 6) 無菌医薬品の無菌性を保証するために重要な計測器について承認された校正の標準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が前回の校正以降において当該計測器を用いて測定した環境下で生産した無菌医薬品の無菌性に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。

#### 13.4 変更管理

- 1) 無菌医薬品の無菌性に影響を及ぼすおそれのある製造設備及びユーティリティ（パラメータを含む）並びにその手順に係る変更の確認、記録、適切な照査及び承認に関して、責任の割り当てを含め必要な事項について、文書による手順を設けること。
- 2) 上述の変更に係る全ての提案は、適切な部署が起案し、照査し、承認し、さらに品質部門が照査し、承認すること。
- 3) 提案された変更により起こり得る無菌医薬品の無菌性への影響を評価すること。評価にあたっては、無菌医薬品の無菌性への影響を評価するため、以下の点に注意を払うこと
  - 清掃、消毒・滅菌、保守への影響。無菌医薬品及び無菌原材料並びに無菌用水・蒸気・ガスなどが直接暴露する表面は特に注意を払うこと
  - 無菌医薬品や無菌原材料の流れへの影響
  - 作業者の動きや無菌医薬品へのアクセスへの影響
  - 重要操作区域（グレードA）においては、乱流の発生や発塵、清浄区域（グレードB）並びに支援区域（グレードCまたはD）においては、室内の清浄空気の給気口から排気口への流れへの影響
  - 作業者の負担への影響
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合、その変更によって影響を受けるすべての文書が確実に改定される手順を文書化すること
- 5) 変更実施後、変更の下で製造又は試験を行った最初の複数ロットについて、無菌医薬品の無菌性への影響の評価を行うこと。
- 6) 重要な工程変更が、無菌医薬品の無菌性を保証するために設定した製造設備及びユーティリティのリテスト日又は使用期限に与える影響を評価すること。

### 14. 製薬用水

#### 14.1 製薬用水概論

水は医薬品の製造及び加工、容器や設備の洗浄、製品の用時溶解などに広く適用される優れた溶媒であるが、一方、微生物などの生育に必須の物質であるので、医薬品への不純物の混入や微生物の増殖源になりうる。

従って、特に無菌医薬品の製造時に、適切に供給されるべき製薬用水の選定・維持・管理をCGMPに基づき確実に実施することにより、不純物による汚染や微生物の増殖、製品の汚染、重大な健康被害や医療事故を引き起こす危険性を排除する必要がある。

このような観点から、製薬用水は、微生物汚染防止策を含めたハード及びソフト面からの十分な設計検証に基づき、水処理設備を体系的に構築し、要求品質を満たす水質が恒常的に維持・管理・供給されるようにバリデーションし、日常のモニタリングにより定められた品質を保持することなどにより、最終的に製品の無菌安全性の保証を与えることが極めて重要である。

## 14.2 製薬用水製造設備の設計要点

### (1) 製薬用高純度製薬用水設備の設計方針

要求される品質に適合する製薬用水を恒常的に製造するために、構造設備、製造管理および品質管理に関する手順その他の方法を、あらかじめ明確に定めてから基本設計を行うこと。

次に示す内容は特に考慮すべき重要事項である。

- ①製造する水の規格、量および管理方法を明確にした上で設計を行うこと。
- ②季節的な変動を含め原水の水質を把握した上で設計する。
- ③最大瞬間使用量、使用時間、使用頻度、ユースポイントでの諸条件(温度、取出し箇所数、配管規格)などを設定し、適切な造水能力・水質などを供給可能な設備の設計をする。
- ④薬剤などによる殺菌が実施できない供給設備は、循環ライン(ループ)で供給することを原則とするが、微生物管理を確実にするための殺菌あるいは滅菌を考慮した設備とする。
- ⑤サンプリングロを設ける場合の位置は、計画段階で検討し、水質評価が必要な各種工程内水処理設備の直近に設置する。

### (2) 原水処理および製薬用水製造設備

精製水グレード以上の水を製造する際の前処理における主な目的を下記に示す。

- ①微粒子や不溶性物質の除去と、膜面と装置内の Fouling (目詰まりや付着層の形成)の最小化
- ②硬度の低減と、最終処理装置におけるスケール形成防止
- ③有機物や微生物汚染の除去
- ④微生物増殖の抑制と塩素やクロラミンなどの科学的処理剤の除去

#### 14.2.1 前処理設備

要求される品質に適合するために、用途に応じてある水質以上の水を製造するための前処理要件としては主に以下の二つの要因で決定される。

- ①処理される供給原水質(イン側)
- ②利用精製水の基準値を満たす製造水質(アウト側)

従って、供給水中に見られる汚染物質を調べ、処理装置の有効寿命などを最大化することを踏ま



えて、処理設備の選定・設計に対する指針が提示されていること。

装置汚染の兆候、汚染後の洗浄方法を概説するとともに、議論すべき汚染物質の鉄、マンガン、他の重金属、遊離塩素、有機物質、微生物、懸濁及びコロイド状粒子(例えば、珪酸塩、珪酸錯塩、有機金属錯塩)などの装置機能及び寿命などへの影響を最小化するための選定項目などのポイントを以下に既述する。

#### (1) 軟水器

硬度が高い原水を使用すると、その中に含まれるカルシウム、マグネシウム、シリカなどの陽イオンにより、脱イオンカラムや蒸留装置などの不純物除去および分離機能が妨げられる危険性があるので、そのような原水に対してはスケール付着防止も含め、軟水化処理の必要性を検討すること。

#### (2) 活性炭処理設備

活性炭は原水中に含まれる有機物を吸着作用により低減させる。同様に残留塩素も活性炭に吸着した有機物のアミノ基と反応し、クロラミン形成して除去する。ただし、活性炭は微生物増殖の温床となるため、熱殺菌や逆洗浄可能で、二次側へ微粉末の漏れが少ない粒状活性炭などの使用が望ましい。

#### (3) 前処理用逆浸透膜設備(RO)

原水中に含まれる無機物や有機物を除去し、後工程の設備の負荷を軽減させるために、前処理に RO を使用する場合もある。RO の原理は浸透膜間に十分な圧力差を与えた状態で水を透過させ、無機塩類程度の小分子溶質や溶媒分子、微生物およびエンドトキシンなどを除去する。RO を使用する場合、1段処理から多段パラレル処理による排水の再濾過、二段濾過、またはそれらの組み合わせなどにより、信頼性、機能的品質、除去分離効果などを上げることができるよう、要求される品質に合わせて設計する。

#### (4) イオン交換(イオン交換樹脂塔)設備

原水中の陰イオンおよび陽イオンをイオン性樹脂に吸着させ、水の化学的品質を向上させるが、樹脂の吸着能力劣化を避けるために、予め不溶性固形物質を除去するのが望ましい。

また樹脂の吸着能力には限界があるので、定期的に再生または交換する必要があり、据付現場で再生する場合、再生に使用する酸およびアルカリの貯蔵・供給設備と樹脂再生時に発生する排水処理用の設備が必要である。

留意点を以下に示す。

- ①樹脂は原水中の塩素により寿命が低下するので、前処理で塩素を低減させること。(許容塩素濃度は、通常 0.5ppm 未満、樹脂によっては 1ppm 以下)
- ②有機物や微生物も樹脂に付着し、微生物増殖の場となる。これに関して UV や除菌フィルターなどによる殺菌または除菌の必要性を検討すること。
- ③イオン交換樹脂は薬剤で殺菌可能であるが、樹脂劣化に注意すること。ただし、劣化の程度は材質や使用薬剤、温度により異なることにも留意すること。

④樹脂再生については、イオン交換能の低下による無機塩の流出(特にシリカ)および樹脂不純物の溶出も考慮して交換周期を管理すること。

#### (5) イオン交換(連続電気式脱イオン装置(CEDI : Continuous Electric Deionization)設備

イオン交換樹脂塔と同様に陰陽両イオンを除去する CEDI は、イオン交換膜、イオン交換樹脂と直流電場電源から構成される。水が電場のイオン交換樹脂中を流れる過程で、イオンは電位の傾きの方向に移動し、周囲のイオン交換膜を通して濃縮側に排出される。イオン交換樹脂塔と異なり、再生用のタンクや排水処理設備が不要なために、大型の設備では特に有効なイオン除去能があり、また常時電流が流れている影響により、微生物の増殖を抑制する傾向がある。

留意点を以下に示す。

①連続的に脱イオン操作を行うために、装置からの汚染物質除去に連続的な濃縮排水が必要であり、適切な排水率を定めること。

②脱イオン性能を維持するため、スケールの形成、付着、熱あるいは酸化による劣化を防止すること。

#### (6) フィルタ類

製薬用水設備内の微生物除去フィルタは、タンクの空気や不活性ガスのベント、混床脱イオン装置の再生用に使われる圧縮空気などを無菌ろ過するために使うこと。

流水中の異物や微生物を取り除くために製造装置内にフィルタを設置する 경우가多いが、フィルタは機構的には簡単だが、管理を怠ると微生物の保持、バイオフィルムの形成、エンドトキシンの生成の原因となるので、必要最小限の設置に留めること。

設置する場合は捕捉対象の二次側への汚染のモニタリングに加え、菌数のモニタリングを行って交換周期の設定をすること。

#### (7) 限外濾過(UF)装置

限外ろ過膜の特質により、エンドトキシンのような巨大有機物分子や微生物などの不純物を低減できる。一般にエンドトキシン除去率は 99~99.99% であるので、中間または最終段階の水の精製に適している。

①不純物を除去する過程で排水が発生するが、通常は供給水量の 2~10% とすること。

②有機物、コロイド、微生物およびエンドトキシン除去のため、一般にイオン交換プロセスの後に設置する。UF は蒸留器へのエンドトキシンやコロイド状シリカの負荷低減のため、イオン交換設備と組み合わせて、蒸留器への供給水製造装置として使用すること。

③UF モジュールは、陽圧を保持して停止し、外界からの汚染を防止すること。

④膜ろ過機構に潜在的な二次側の微生物汚染を防止するため、熱水または薬剤による定期的な殺菌を行うこと。

⑤洗浄・殺菌に使用する薬剤は、メーカーが推奨する薬品のほか、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素またはオゾンを使用するとして、この場合、遊離塩素による素材の変質あるいは腐食があるので、濃度および回数に留意すること。

#### (8) 注射用水製造設備

注射用水は、その使用目的から微生物学的には高度な清浄度が要求されるので、注射用水設備は定期的に PS(Pure Steam:純蒸気)を用いて、121℃以上で一定時間の滅菌が可能な設備とすること。

耐熱性などの問題で PS による滅菌ができない場合は、熱水あるいは薬剤による殺菌あるいは滅菌が行える設備とし、また、注射用水は「常水」または「精製水」の蒸留、あるいは「精製水」の超ろ過により製造されるが、適切にバリデートすること。

超ろ過の手段としての UF は現在のところ、日本薬局方のみ認めているが、諸外国では認められていないので注意すること。

注射用水に対する留意点を以下に示す。

### 1) 蒸留器

蒸留器は、蒸発ミストと微粒子の混合飛沫の分離・除去、凝縮などの物理的操作により高沸点成分、低沸点成分、飛沫成分などを分別し、水を化学的および微生物学的に純粋化する装置として有効である。一般的に使用可能な形式として、単効用缶式、多重効用缶式、蒸気圧縮式などがあるが、多重効用缶式と蒸気圧縮式の二つの方式は製造能力が大きく、熱効率が良いため、大容量の製薬用水の必要があるシステムでは、そのどちらかの採用を検討すること。3つの蒸留方式には、各々特徴があるため、用途および仕様設計に応じて、適切な選定を行い、それぞれの特性を上手く利用する必要がある。

以下に蒸留器全般についての留意点を示す。

- ①蒸留器のエンドトキシン低減量は 99.97～99.99%程度、不溶性微粒子の除去能力は 10 μm の粒子で 99.9%程度であるので、必要に応じて蒸留器への供給水の前処理(RO、UF など)を行うこと。
- ②塩素は構造材質を腐食させ、また飛沫同伴による混入の危険性もあるので、前処理で必ず除去すること。
- ③原水中の不純物が水蒸気に付着して持ち運ばれる飛沫同伴を防止するため、蒸発時の液面高さの維持と、遠心分離構造、邪魔板構造、あるいはワイヤメッシュ様のデミスターなどの飛沫分離機構を具備した設備とすること。
- ④濃縮による硬度スケールの発生による蒸留効率低下を最小化するために、蒸留器に必要な供給水は、全溶解性物質(TDS:Total Dissolved Solids)を極力低く抑えること。
- ⑤濃縮排水量は、供給水の 10%以上を目安とし、各缶からのブローダウンの集合排水が缶内に逆流しないように、排水能力の確保とともに背圧対策をとること。
- ⑥運転開始時には水質が安定していない可能性があるため、初期の製造水を必要量ブローすること。
- ⑦設備は定期的に分解洗浄又は化学洗浄し、洗浄後は十分なブローを行うこと。
- ⑧熱交換部のピンホール検査やリーク検査を FAT(Factory Acceptance Test)段階で行ない、充分にバリデートすること。

### 2) 逆浸透法 RO

RO は半透膜と十分な膜間の圧力差による水の透過により、無機塩類程度の小分子溶質や溶媒分子、微生物、エンドトキシンなどの水質要因を改善すること。常温操作が可能であり、蒸留機に比べてエネルギーコストを低減できるメリットがあるが、ピンホールなどによる二次側へのリークや微生物汚染に対する管理が蒸留器以上に必要である。

- ①二酸化炭素やアンモニアガスは、RO によって除去できないので、RO 処理前に脱気、中和あるいはイオン交換などによる除去を実施すること。
- ②エンドトキシン除去には限界があるため、供給される水の前処理段階で、微生物に対する管理とモニタリングシステムを組み入れ、処理可能な水質の維持を図ること。
- ③一般に常温操作であり、その膜構造からピンホールなどによるリークで、二次側汚染の可能性があり、信頼性向上と管理の面から2段構成が望ましい。さらに下流ではUV殺菌、加熱処理などを行い、微生物増殖の抑制を行うこと。
- ④常温操作における微生物増殖を管理するために、バリデーション・データに基づく薬剤あるいは耐熱性(60°C)RO の利用により、熱水殺菌を施すこと。

### 3) 高純度水貯蔵設備

無菌医薬品の製薬用水は微生物汚染や化学的成分の劣化を避けるために、製造後速やかに使用するのが望ましいが、製造量と使用量は通常一致しないことが通例なおで、一旦水槽に貯留すること。

その留意点を以下に示す。

- ①内面が平滑な密封型とし、タンクからの突起部分および開口部の数は必要最小限とし可能な限り短くかつ少なくすること。
- ②滞留部分を生ぜず、内部洗浄が容易な構造であって、完全に排水できる構造とすること。
- ③製造された水が長期間使用されないと品質の悪化を招くので、容量は必要最小限とすること。
- ④通気孔には微生物や不純物の侵入を防ぐために、疎水性の0.2 μ mのペントフィルターを付けること。
- ⑤熱水殺菌する場合に、天井部も含めタンク内全体に熱がかかるような機構を付加すること。
- ⑥タンクの完全性を守るために破裂板(Rupture Disc Valve)が破れた時、それを知らせる警告装置の設置が望ましい。
- ⑦タンク内面の気液界面は、微生物が繁殖し易く、腐食を生じ易いので、頂部も含め流水により常に流動させて、水槽内全体に流水が行き渡ることが望ましい。

### 4) 配管構造

タンクに貯えられた製薬用水は、配管を通してユースポイントに運ばれるが、その配管は製薬用水設備の中でも水に対する接触面積が多く、管径が比較的小さく密閉系であるので、一度設置されると内部の確認が困難となり、設計段階から管理方法やトラブル防止対策を練り上げておく必要がある。

主な留意点を以下に示す。

- ①基本的には、一方向の流れを持ち逆流防止構造を施したループ配管とし、バイパス配管と枝管

は可能な限り設けないこと。

- ②注射用水は、微生物や有機物の定着を防ぐために 80℃以上に加温し、線流速 1.5m/s 以上で常時循環させる。循環しない場合は毎日排水し水を入れ替えること。
- ③常温で循環するラインは、微生物増殖防止のために、途中にUVランプを設置するのが望ましいこと。
- ④ループは全ての取り出し口で一定の流速を保証するために、圧力調節バルブを持つのが望ましいが、そうでない場合は、使用時に他のサンプリングポイントからの逆流の可能性がないように設計すること。
- ⑤ワンウェイ方式を採用する場合は、未使用時に水が滞留し汚染を引き起こす可能性があるため、管理方法はバリデーション結果を基にして SOP に厳密に定め、原則として毎日使用前に高温(80℃)流水洗浄を行い、微生物汚染防止を図ること。
- ⑥ループから枝管へのバルブは、デッドレッグを防ぐために、出来るだけループに近いところにする。主管からの距離は 6D 以内を原則とし、できれば 3D 以内を目標とすること。
- ⑦適当な間隔で内容物と水流方向および水の種類を、人のアクセス可能な箇所の管外面に表示すること。
- ⑧横引き配管には 1/100 以上の勾配を設、水の滞留を防ぐこと。
- ⑨ドレインの排出が容易にできるように排出口を設けるとともに、逆流を防止する構造とすること。
- ⑩交叉汚染を考慮しなければならない作業室間は、同一の配管ラインの設置を避けること。

#### 5) 熱交換器

熱交換器のリークによる供給水の汚染を防止する方法として、二重管あるいは二重管板型を使用する。プレート型など、他の構造のものを使用する場合、用水側が冷熱媒体に汚染されないように、圧力は用水側が常に高くなるようにし、その圧力差を監視できる計器を設けること。

#### 6) ユースポイントとサンプリングポイント

以下のことに留意し、適切な設計と管理を行う必要がある。

- ①ユースポイントの滅菌フィルタは、システム中の微生物汚染レベルを不明にし、捕捉された微生物の死骸からエンドトキシンが放出されるので、原則として使用しないこととし、やむを得ずフィルタを使用するときは、交換頻度をバリデートした上で設定すること。
- ②ユースポイントでサンプリングできない場合は、できるだけその近傍にサンプリング口を設置すること。
- ③サンプリング作業が容易にできる場所からサンプリングし、放流方法やサンプリング容器の制約を受けないように、考慮すること。
- ④各サンプリング箇所のサンプリング頻度は、水質レベル、使用量、季節変動などの諸要因を考慮の上、適切に決めること。

#### 7) バルブ・計器類

製薬用水設備に設置するバルブ、計器、検出器、などは、液溜り部やデッドセクションがないダ

イヤフラム式などのサニタリー構造仕様とする必要がある。水の化学的品質をタイムリーにモニタリング可能とするため、インラインの TOC 計(可能であれば導電率計兼用機種が望ましい)を設置することとし、検出器の取付位置は、ワーストケース(Worst Point)となる場所を選定すること。

#### 8) ポンプ

汚染防止が可能なシール構造を持つサニタリー仕様とし、熱水殺菌や PS 滅菌も考慮したものとする。一般的にはステンレス製遠心ポンプが多用されるが、揚程、吐出能力、水接触面処理の度合(表面の清浄度)、シール性などの選定は、水の最大および最小瞬間消費量、水質のグレード、水槽・配管装置からユースポイントまでのライン構成、配管系と設定最小線速度などを勘案して行なうことが望ましい。

#### 9) UV(紫外線)殺菌・滅菌用ランプ

殺菌や有機物分解のために、流水配管中に UV ランプの設置も可能だが、UV ランプの能力には限界があるため、その原理を良く理解した上で使用すること。

留意点を以下に示す。

- ①目的が有機物分解のときは 185nm で照射すること。
- ②目的が殺菌のときは 254nm で照射するが、照射近傍のみ殺菌効果があることに注意すること。  
殺菌効率は温度、流速、照射強度、対象への照射時間、対象とする微生物の種類などにより変動することにも注意すること。通常、常温では 90%程度であり微生物は完全に死滅しないことを認識すること。
- ③微生物の殺菌を目的とするときの UV ランプの設置位置は、循環ループ内のユースポイントより前の位置とすること。
- ④有機物の分解を目的として UV ランプを使用するときは、負荷を下げるため RO で前処理を行う。  
水が長期間使用されず循環が繰り返されると、有機物の分解により導電率が上昇して水質が劣化する可能性があるため、その場合は UV ランプの使用は慎重に行なう必要がある。

表 1 脱塩処理装置中の必要水質勧告案

用途	バクテリア cfu/cc	濁度 NTU Nepherometric Turbidity Units	鉄とマンガン ppm	塩素 ppm	有機物 ppm	コロイド粒子 ppm
医薬用 滅菌精製 水	0	0.1	0.3	0.01	0.1	2
医薬用 精製水	0(大腸菌)	1.0	0.3	0.05	0.1	2
飲み物	0(大腸菌)	3.0	0.3	0.05	1.0	3

ボイラー供給	100	0.1 ~1.0	0.3	0.05	1.0	2
--------	-----	----------	-----	------	-----	---

### (9) 前処理指針

供給原水の場合、精製装置の効率、負荷、寿命、汚染などによる洗浄サイクルなどを緩和する目的で適切な前処理の必要がある。

このことにより、脱塩装置の設計最大能力の利用を可能にし、汚染物質による有害な影響を減少させ、長期にわたる機能維持が期待できることになるので、原水中の含有汚染物質は、水源によりかなり異なるので、事前に季節変動を考慮した水質検査を実施すること。

都市の供給水は効果的処理を行うと、懸濁物質、細菌、有機物などの水準がかなり低くなるが、遊離塩素やクロロミンのような酸化剤などを用いて精製装置の洗浄又は殺菌処理を行う場合、活性炭吸着法などでそれらの残存酸化剤を除去する必要がある。

一方、井戸水には酸化剤が存在しないが、鉄、マンガン、有機物質などが多量含有するので、供給水中の含有物質成分を勘案して、最適な前処理装置を設計・選定することが有効精製処理を保證すること。

いずれの場合も、必要な設備の選択及び操作条件の設計は、存在する鉄及びマンガンの形態及び含有量に依存するが、最も一般的に利用される方法には以下の処理項目がある。

- ①酸化
- ②粒状物質濾材による濾過
- ③マンガン緑色砂濾過
- ④無機膜濾過
- ⑤凝集と浄化
- ⑥強酸陽イオン交換
- ⑦超濾過(限外濾過 UF、逆浸透 RO)

限外濾過(UF)はコロイド状鉄錯塩除去に効果があり、コロイド及び有機鉄、マンガンなどが存在する場合に有効となるが、鉄の形状は以下の三つの場合に大別できる。

- ① 樹脂層自体の濾過作用により除去される懸濁不溶性イオン。
- ② イオン交換器に入る前に酸化されて、第一鉄から第二鉄になる可溶性イオン。
- ③ 陽イオン交換樹脂で交換後除去され、第一鉄になるイオン。

どの場合も、供給水中の鉄イオンを最小量以下に維持し、鉄の悪影響を最小化可能とすること。

#### 1) 遊離塩素及び他の酸化物質

脱塩装置の給水中によく見られる酸化物質に塩素があるが、この塩素は殺菌能力があるために水道水中に導入されている。

イオン交換への供給水中遊離塩素最大量は 0.02ppm が望ましいが、水中の遊離塩素はイオン交

換樹脂を劣化させる酸化剤としても作用する。

溶存酸素は常温ではあまり影響がないが、問題となる他の存在可能酸化剤にはオゾン、臭素、沃素、次亜塩素酸ソーダ (NaOCl)、塩素酸ソーダ (NaClO<sub>3</sub>)、二酸化塩素 (ClO<sub>2</sub>) などがある。

塩素化合物に代えて、クロラミン (CH<sub>3</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> SO<sub>2</sub> NCLNA・3H<sub>2</sub>O) が比較的弱い酸化剤として利用可能である。

陽イオン交換樹脂母体のジビニルベンゼン C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (CHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> は遊離塩素のような酸化剤により分子の架橋構造が壊れる。

更に、この分子に通常付加されているもっと大きい分子量のスルホン酸基類は陽イオン樹脂からは吸着されず、陰イオン樹脂上に不可逆的に吸着されてしまう。

金属酸化物が水中に存在すると、触媒として作用し、酸化度を増大し、高温になると減成度も増大する。

クロラミンなどの酸化剤は通常活性炭のファン・デル・ワールス力 (Van der Waals Attraction: 一原子分子又は非分極分子間の引力) による吸着作用で除去するが、この除去能は水中の有機物含量に敏感である。

この活性炭濾過に共通する二つの問題は、

- ① 消耗期間の決定用探知は有機物蓄積により不可能になること、
  - ② フィルタが酸化剤の不在によりバクテリアの増殖環境に好適になること、
- などであるので、カーボン・フィルタの定期的状況検査及び洗浄の必要がある。

酸化剤の除去には還元剤を利用することも可能であり、通常は二酸化硫黄ガス (SO<sub>2</sub>) 又は亜硫酸ソーダ (Na<sub>2</sub> SO<sub>3</sub>) を水流中に導入するが、塩素 1ppm 当たり約 1ppm の二酸化硫黄ガス又は亜硫酸ガス 2ppm が必要量となる。

## 2) 有機物及び微生物

製薬設備の水処理装置に起こる最も一般的な問題は、微生物汚染制御の管理をすること。

装置設計において、化学物質の純度は比較的得られ易いが、微生物汚染はかなり慎重な検討の必要がある。

その理由は、水の高純度処理により、原水内含有の塩素分などが除去されるので、装置内にバクテリアなどが増殖し易くなるためである。

従って、適切な仕様・設計がなされていないと、導入された水処理装置が基準値を上回るバクテリア含有水を生み出してしまうことになるので、これらの問題を考慮した一般的水精製装置には以下のような事項を検討すること。

- ① 全微粒子汚染物を供給水から除去するための深層濾過
- ② 遊離塩素及び溶解有機汚染物質の除去用炭素濾過
- ③ 脱イオン装置

有機汚染物質を含む水処理には基本的に以下のような三つの方法がある。

- (1). 以下のような適切な前処理を組み合わせで有機物質を除去すること。



- ①逆浸透 (RO)
- ②限外濾過 (UF)
- ③凝集と濾過
- ④酸化
- ⑤活性炭吸着
- ⑥共沈浄化物質
- ⑦紫外線照射 (UV)

(2)有機物が樹脂に吸着すると不可逆的に生じる汚染に対して、抵抗力があるイオン交換樹脂の選択することとするが、この方法は汚染を受け易い強塩基樹脂に先んじて、有機物の遮蔽物として弱塩基を使用すること。

(3)イオン交換樹脂の定期的洗浄による樹脂の能力及び機能の低下抑制。

ここで言う給水中に存在する有機物質は便宜上以下の三つの範疇に分類される。

- ①不溶性有機物・F 動植物からの残滓、微生物、油状物質、フミン系物質 (腐敗物)
- ②溶性有機物:フミン系物質、脂肪酸、蛋白質、ペプチド、アミノ酸、糖類、有機合成物質  
存揮発性有機物
- ③動植物の不溶性抽出物

#### 14.2.2 超濾過法

精製水はイオン交換、逆浸透 (RO)、蒸留などにより調製されるが、注射用水 (WFI) の調製には蒸留又は RO だけが許容され、この場合の RO 利用にはツーパスが望ましい。

日本薬局方では蒸留、逆浸透 (RO)、限外濾過 (UF) などによる WFI の調製を容認している。

外見上、膜のサポート部などに不可避免的に割れや漏れ部が生じる可能性がある RO 及び UF のような有機膜製品による最終水処理への利用は慎重にする必要がある。

該当水調製手段を特定することに加えて、CGMP に準拠して水の製造工程を処理し、その工程では適切な品質の水を製造するものとしてバリデートされ、標準操作手順 (SOP) がその品質レベルで進行中の工程及び水質を維持するための工夫が必要である。

#### 14.2.3 超ろ過法の機構による WFI 調製

超ろ過法とは、全ての種類の微生物及びエンドトキシンを除去する能力をもつ逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた膜ろ過装置を用い、交差式の十字流ろ過方式で水をろ過する方法である。

超ろ過により「注射用水」を製する場合は、通例、前処理設備、注射用水製造設備及び注射用水供給設備を用いること。

前処理設備は原水から固形物、溶存塩類及びコロイドなどを除去し、注射用水製造設備の負荷を軽減させるために、注射用水製造設備の前に設置すること。

本設備は凝集装置、沈降分離装置、ろ過装置、塩素殺菌装置、酸化・還元装置、残留塩素除去

装置、精密ろ過装置、逆浸透装置、限外ろ過装置及びイオン交換装置などを原水の品質に応じて適切に組み合わせて構成すること。

注射用水製造設備は前処理水供給装置、紫外線殺菌装置、熱交換装置、膜モジュール、洗浄・殺菌用装置などにより構成すること。

注射用水供給設備は、使用量の変動に対応するための貯水槽、「注射用水」を使用箇所まで供給する配管、熱交換装置、循環ポンプ、弁類、調圧装置などから構成され、通例、超ろ過により製した「注射用水」を80℃以上で循環、保持するなどにより微生物の増殖を阻止すること。

本法を「注射用水」の製造に用いる時は、膜モジュールに微生物及び分子量約6,000以上の物質を除去できる能力を持つものを用いること。

#### 14.2.4 プロセス・バリデーション

微生物が検出される分析手順が欠けているのではなく、規定されている試料採取数が少なすぎると試験結果の信頼性に疑義が生じる場合がある。

十分な試料数が実用的には得られ難い場合があるので、無菌製品の調製時に、取り扱いの各段階で、また装置類の適切な性能が、処理全体の論理的及び望ましい出力を保証するのに役立つさせるためには、工程のバリデーションを実施すること。

分析結果は、重要ではあるが、バリデーションの継続適格性を確認するのに役立つだけであるので、同じ工程で製造され、良品となりかねない不良品を選別排除する手順としても工程のバリデーションを実施すること。

バリデーション用であろうと、最終製品の同定用であろうと、分析技術を利用する必要がある。

ある量の水に微生物が全く存在しないことを証明するのは、存在することを立証するのに比べて不可能ではないにしろ、実際には極めて難しい。

分析される試料の全量又は全数に渡り、攪拌を含め、試料に必要な方法により、生存可能であろうと無かろうと、不溶性微粒子に関しては、均一分布が要求されている。

全数が算定可能な一定の微生物数を示すのに、十分な量の試料を分析するか、又は全く存在しないことを証明するための全量分析を行う必要がある。

工程の様々な装置及び手順が期待された通りに作動することを証明することにより、最終製品がそのシステムで与えられる品質を有していることを論理的に証明可能になる。

これはユースポイントで水をチェックすることにより確認できるが、このことがプロセス・バリデーションである。

各製造段階又は工程内で利用される設備の各々に関して、期待される機能を発揮していることを立証し、文書として記録すること。

このような立証された適格性の結果として、各々立証された構成部及び操作の集合体である全工程は、論理的根拠により、その意図された機能を満足する能力を保証していることになる。

水処理装置に関して、精製段階前後で、頻繁に試験実施することにより、意図された処理が保証されるので、結果的には一貫して信頼できる稼動を可能にする全工程をバリデートすることに役立つ

ること。

## (1) 製薬用水のバリデーションと変更管理

### 1) 概要

バリデーションとは、システム、設備及び工程を科学的根拠と妥当性をもって設計し、それが所期の目的どおり機能していること、即ち、期待される一定の品質特性を有する生成物を常に生み出すということを検証し、それを文書化する手順である。

バリデーションは、重要なプロセス・パラメータとその操作(運転)範囲を明確にするものでもある。バリデーションプログラムは機器の設計、据付、操作及び性能の適格性を確認するものであり、次のような幾つかの段階から構成される。

- 設計時の適格性確認 (DQ: Design Qualification)
- 据付時の適格性確認 (IQ: Installation Qualification)
- 運転時の適格性確認 (OQ: Operational Qualification)
- 稼動性能の適格性確認 (PQ: Performance Qualification)

### 2) 製薬用水のバリデーション計画

製薬用水のバリデーション計画では、システムの適切性を確立し、精製メカニズム、運転条件の範囲、必要な前処理及び故障の可能性について十分な理解を与えるように設計する必要があり、モニタリング計画の有効性を証明すること及びバリデーションの必要性を確立すること。

製薬用水のバリデーション計画は一般的に次の諸段階からなり、これらにおいて最も重要なのは、「基準の明確化」と「結果と基準の対比」である。

- ① 製薬用水の品質特性の決定
- ② 利用する原水から、望んでいる品質の水を得るために適切なシステムの決定
- ③ 機器、工程管理及びモニタリング技術の選定
- ④ 設計された設備・機器の妥当性の検証(DQ)

#### ⑤ 据付時の適格性確認(IQ)

IQには、次の項目を含めること。

- 機器のキャリブレーション
- 仕様通りの設備・機器が図面に基づき据え付けられ、製薬用水システムが運転可能な状況であることの確認

#### ⑥ 運転時の適格性確認(OQ)

OQは、予想される作業範囲全体にわたってシステムが意図通りの性能を有することを確認する作業であり、以下の項目を含めること。

- 設備・機器の機能、アラートシステム、制御が信頼性をもって運転されることを確認するための試験や検査。
- 適切なアラート・レベル及びアクションレベルが確立されていることを確認するための試験や検査。

#### ⑦ 稼動性能の適格性確認(PQ)

PQ では、重要な工程のパラメータが適切に定められていることを確認する。適正な期間にわたってシステムが安定的に機能するか、また再現性に問題がないかを証明するために、同時的又は回顧的バリデーションの段階で、重要な品質特性及び運転パラメータに対するアラート・レベル及びアクションレベルを確認すること。

⑧ バリデーションの保全プログラム(バリデーションライフサイクルとも呼ばれる)の実施

以下の項目が含まれるバリデーション保全プログラムを作成し、実施すること。

- ・ 製薬用水システムの変更時の管理方法
- ・ 再較正
- ・ 予防的保全スケジュールの確立
- ・ 重要な工程のパラメータに対するモニタリング・プログラム
- ・ 是正・予防措置プログラム(Corrective Action and Preventive Action)

⑨ システムの性能と適格性の定期的再検証(System Review)

システムが正常に稼動していることを確認するために、定期的な点検計画を作成し、点検結果の再検証を実施すること。

⑩ 上記ステップ①～⑨の文書化

3) 変更管理

設備の改造、増設又は運転方法が変更になった場合には、その変更が製薬用水システムに与える影響を評価すること。

その変更により、システムの再評価が必要であるかどうかを決定し、再評価が必要と判断される場合には、その内容に応じシステムの導入時と同様にバリデーション計画に記載した段階に従い再評価を実施する必要がある。

バリデーション保全プログラムの一環として、これら変更時の管理方法を定めておくこと。

#### 14.2.5 水処理手順仕様

WFI が 80℃で、静止せずに、絶えず循環された状態でなければ、24 時間貯蔵後廃棄する必要があるが、微生物増殖の懸念があるので、GMP で説明されているように、以下の水処理装置に関する基本的事項を配慮すること。

(a) 製造又は最終濯ぎ用の配管装置に対して、水中のいかなる個所においてもフィルタは利用しないこと。

(b) 異なる装置の接続部では液体の逆流を防止すること。

(c) 製造又は濯ぎ用の水及び他の液体の配水管は以下のようなこと。

①取り外し可能な継ぎ手類を有するサニタリーステンレス鋼ラインが、供給及び交換用にラインから取り外さなければならない設備または弁類に隣接する場合があることを除き、上記滅菌用に具備されている不錆等級溶接ステンレス鋼材で構成すること。

②完全排水できるような傾斜を設けること。

③当該配管の軸心から測って未使用管の長さが本管径の 6 倍以内にすること。