

図 5-6 ブライン、吸着除湿機冷却除湿限界の例

#### (4) 加湿

冬期、外気が低湿度の場合あるいは夏期、過除湿が行われた場合など室内の相対湿度が低くなり、作業員の快適性が損なわれたり、静電気が発生し易くなる場合がある。その場合、空調機内に加湿装置を組み込み加湿を行う。加湿方式には大きく分けると、水式と蒸気式がある。水式には水スプレー方式、気化方式、超音波方式などがあるが、水中微生物の繁殖の問題があり製造室に使用するの望ましくない。蒸気式の場合でもボイラ水処理剤など有害な添加剤が含まれる場合もあり、水道法でいう飲料水を給水とした、蒸気-蒸気熱交換器や蒸気発生器を用いるなど蒸気の質にも配慮する必要がある。

#### 5.3.5 室内空気清浄度

内服固形製剤工場においては、無菌工程に対して要求されるような室内空気清浄度は要求されていない。

防護レベル 2 あるいは 3 の作業室において清浄性および清掃容易性を求めて室内空気清浄度をクラス（一般呼称）100,000 としているケースもあるが、構造設備構築のためのユーザーとハード供給メーカーとの「契約などに基づく保証」としての仕様か、製品品質に重要な影響を与える「直接要因」として適格性評価の対象なのかを要求仕様書の段階で明記する必要がある。特に、清浄度測定時の条件が as built（建設工事完了、生産機器は未設置の状態）、at rest<sup>注)</sup>（生産機器類設置後、非作業状態）、in operation（通常作業状態）かで測定値は大きく変わる。内服固形製剤は作業中、製品自体を微粒子として計測する可能性があるため注意を要する。

注) 本文は新築の内服固形製剤工場について述べているが、EU-GMP Annex1 改訂版では、  
at rest：作業終了後、作業者がいなくなった状態で、15～20分（ガイダンス値）の短い「清浄化（clean up）」後の状態と述べられている。

表 5-1 に ISO 14644-1:1999 による、クリーンルームの清浄度評価基準を参考として示す。

表 5-1 ISO 14644-1 : 1999 による、クリーンルームの清浄度評価基準【参考】

ISO クラス 注1)	対象粒径以上の粒子濃度の上限 [個/m <sup>3</sup> ]					
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm 注2)	1 μm	5 μm
1		2				
2	100	24	10	4		
3	1,000	237	102	35	8	
4	10,000	2,370	1,020	352	83	
5	100,000	23,700	10,200	3,520 注3) (100)	832	29
6	1,000,000	237,000	102,000	35,200 (1,000)	8,320	293
7				352,000 (10,000)	83,200	2,930
8				3,520,000 注3) (100,000)	832,000	29,300
9				35,200,000	8,320,000	293,000

注1) JIS B 9920・2002 も ISO14644-1:1999 と同一内容である。

注2) 内服固形製剤工場で室内空気清浄度を計測する場合、対象となる粒子径は通常は 0.5 μm 以上である。微生物が付着し易い粒子径として 5 μm 以上を同時に計測することもある。

注3) ( ) 内は 1ft<sup>3</sup> 中の微粒子の個数を表している。  
一般呼称として言われているクラス100=ISO クラス 5、クラス 100,000=ISO クラス 8 に相当する。

### 5.3.6 室圧、差圧

複数の製品が、同時に取り扱われる内服固形製剤工場で、それらの製品がドライ状で周囲空气中に飛散し易い状態（防護レベル3）の場合は、室圧・差圧は汚染防止、交叉汚染防止のために「直接要因」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（カスケードエアロック方式）

図5-7.8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無い場合には、製品が暴露される製造室を最も高い陽圧とし、

製造室 ⇨ 清浄廊下 ⇨ 更衣ゾーン ⇨ 前室  
 という空気の流れを維持するように管理する方式。

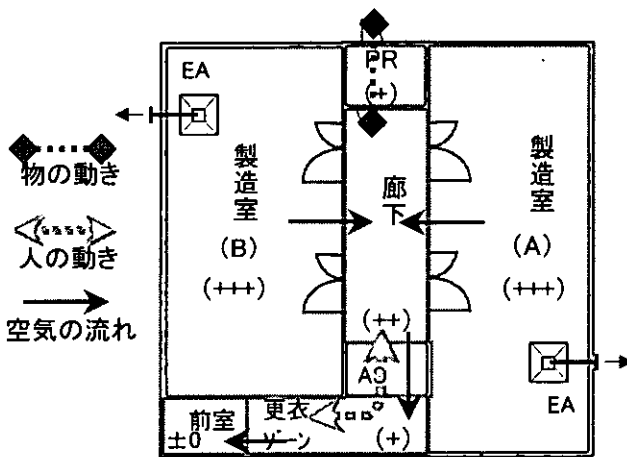


図 5-7 製造室最高圧方式の平面図

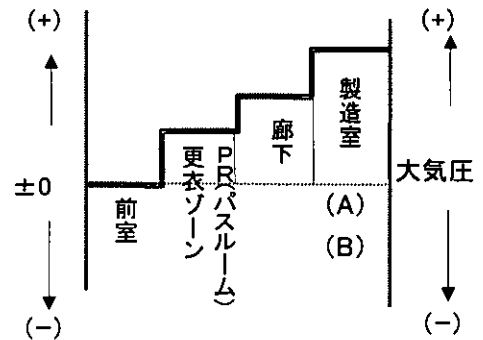


図 5-8 製造室最高圧方式の圧力図

#### (2) 清浄廊下最高圧方式（バブルエアロック方式）

図5-9.10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 ⇨ 更衣ゾーン ⇨ 清浄廊下 ⇨ 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。

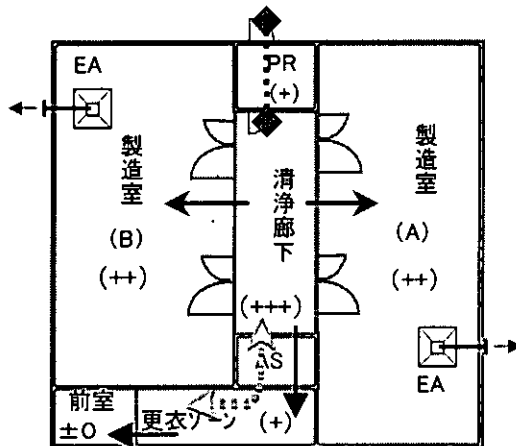


図 5-9 清浄廊下最高圧方式の平面図

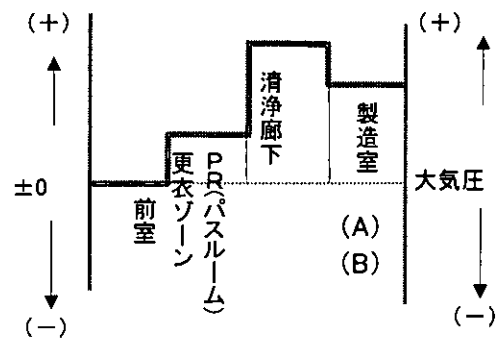


図 5-10 清浄廊下最高圧方式の圧力図

### (3) トラップ方式（シンクエアロック方式）

過敏性物質などの製造室では、当該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。（図 5-11,12 参照）

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。

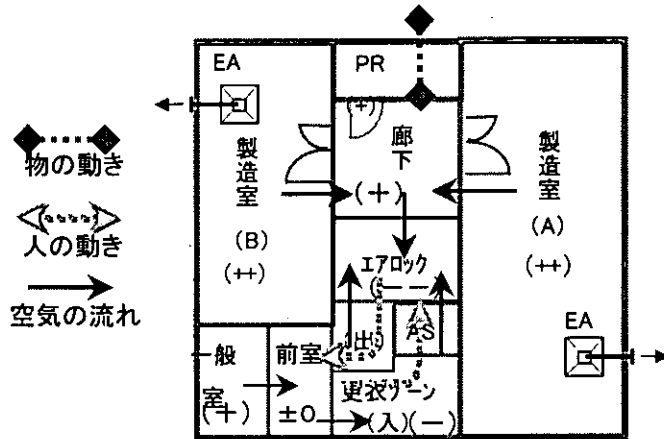


図 5-11 トラップ(シンクエアロック)方式①の平面図

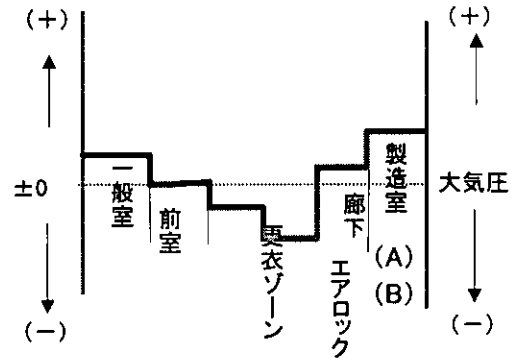


図 5-12 トラップ(シンクエアロック)方式①の圧力図

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 Pa 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。

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

※陽圧の場合＋、陰圧の場合－

②内服固形製剤工場は通常、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 2 および 3 のエリアは無菌工程のように隣室との差圧として数値上の規定はないが、一定方向の空気の流れを維持する差圧としては通常 2.5～5Pa 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。基本的に重要な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。

### 5.3.7 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、清浄度クラスの規定がない内服固形製剤工場の場合 GMP 上の最小規定値はない。通常、空調処理システムが導入され、室圧・差圧、微粒子制御、ガス状物質の換気希釈などを考慮すると 4~20 回/h 位の値になるが、室の大きさ、室の使用目的、生産機器の形状、吹出口、吸込口の位置関係、作業者の動きなど総合的に決定される値である。

#### 【参考】

ベースラインの「固形製剤工場編」では NFPA(全米防火協会)の基準として有機溶剤蒸気の機械換気量として 18m<sup>3</sup>/h/m<sup>2</sup> とされている。これは 3m の天井高の室とすると換気回数 6 回/h に相当する。わが国では、有機溶剤中毒予防規則で使用溶剤の種類と量によって全体換気量、局所換気量が決められている。

### 5.3.8 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る。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ので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。

### 5.3.9 その他

エアシャワーなど清浄化関連機器は、本来「適格性評価」の対象とはならない。機器の性能を過信することなく、エアロック機能、インターロック機能、作業員への精神的効果など総合的に判断して使用の可否、レイアウトなどを決定することが望ましい。

## 5.4 空調方式

### 5.4.1 空調処理システムのゾーニング

空調処理システムのゾーニングは建築計画において決定された製造区域、保管区域、付属区域、支援区域などの区分けをもとに、製造区域の製品の特性、作業内容、各室の温度、湿度、清浄度、室圧・差圧、運転時間などにより決定された防護レベルおよび設備コスト、運転コストなど総合的に考慮して決定する。過敏性物質や毒性の強い物質の製造室などの空調系統は別系統とする。

### 5.4.2 給気フィルター

全外気の空調方式の場合は外気の塵埃の捕集を考慮して、フィルター構成をきめるが、還気をとる循環方式の場合は発塵に対する捕集と交叉汚染防止を考慮してフィルター構成

が決められる。

ISPE のベースライン（「第2巻内服固形製剤工場編」）では給気フィルターに関して次の様に述べられている。

・防護レベル 1： 給気フィルターの性能に対する要求はない。在室人員のため、および室内の清掃性、空調機内コイルの保護の面から比色法 30%以上の給気フィルターとする。外気の粉塵、煤塵などの状態によっては室内空気質基準に合うよう、より性能の高い、塵埃保持量が多いフィルターが必要な場合もある。

・防護レベル 2 およびレベル 3： 全外気方式の場合は、比色法 85%を下限とする。還気をとる循環方式の場合で、暴露されている製品、原料間の交叉汚染の恐れがある場合は、計数法 99.97%以上の HEPA フィルター を給気側あるいは還気側へ設置することで十分、交叉汚染を防ぐことができる。もし HEPA フィルターが交叉汚染を防ぐために重要な要因ならば、性能の完全性試験が必要である。ただし HEPA フィルターは蒸気（ガス）には不向きであり、有害蒸気（ガス）などの還気処理には適さない。

わが国の場合、薬局等構造設備規則「第5条の2、3項のり」で「飛散しやすく、微量で過敏反応を示す医薬品または交叉汚染することによって他の医薬品に重大な影響を及ぼすおそれのある医薬品をその他の医薬品と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること。」と定められているが、新たに制定される GMP においては「その他の医薬品と同時に」との文言は除かれ、交叉汚染によるリスクの高いものは専用設備を要求される見込みであることがパブリックコメントで示されており、その他の医薬品を製造する施設においては共用する場合を含めて、取り扱う製品の品質特性に応じた適切なフィルターを設置することが求められる。またわが国は気候的に欧米に比べ夏、高温多湿であり、「第5条の2、3項のり」に該当しない場合は、消費エネルギーを考慮して還気をとる循環方式が多く採用されている。

給気側主フィルターも比色法 85~95%のフィルターや計数法 95%以上の通称準 HEPA フィルターを使用する場合も多い。内服固形製剤の場合は必要以上に高性能のフィルターを使用すると、目づまりの問題、圧力損失増による空気搬送動力の増加、維持管理上の困難さなどのリスクがあり、総合的に判断してフィルターの構成を決める必要がある。通常、主フィルターに対する塵埃負荷を減らすために、粗塵フィルター+プレフィルター+主フィルターという構成とし、粗塵フィルター、プレフィルターのメンテナンス頻度を上げる方が合理的である。

計数法 95%以上のフィルター（準 HEPA フィルター）あるいは HEPA フィルターが吹出口あるいは機械室に設置された空調機内などの給気システムに組み込まれている場合、定期的な完全性試験が必要になるが、定期的な完全性試験は、フィルター面全走査の必要はなく、空気の流れを全体でとらえた捕集効率試験をおこなう。

ただし、機械室などに主フィルターが設置される場合は、各室の吹出口へ至るダクト内が汚染される可能性があるため、掃除口などを取付け、清掃性を良くするよう配慮が必要である。

わが国の状況と ISPE のベースライン（「第2巻内服固形製剤工場編」）の内容を考慮した各防護レベルの給気フィルター構成（例）を図5-13に示す。

図5-13に各防護レベルの給気フィルター構成（例）を示す。

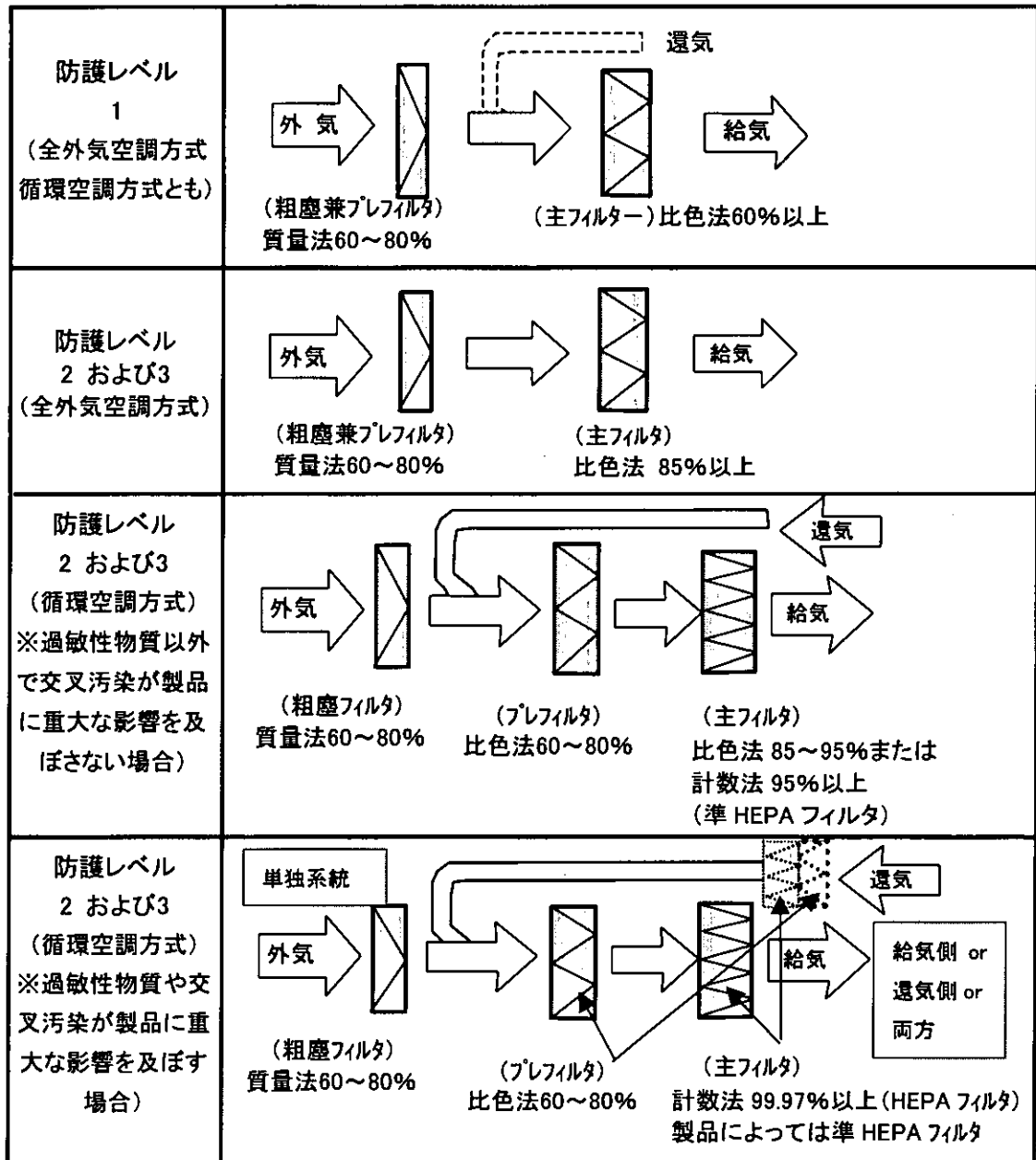


図5-13 各防護レベルの給気フィルター構成(例)

【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5-14にエアフィルターの効率換算図を示す。

- ◆質量法： 供給された試験粉じんの質量 ( $70 \pm 30 \text{mg/m}^3$ ) と捕集された粉じんの質量で求める。
- ◆比色法： 大気塵を導入しフィルタ上流側と下流側の空気を試験用ろ紙に吸引し光学密度 (optical density) の変化で捕集率を求める。

- ◆計数法：フィルタ上流側と下流側のエアロゾルの 粒径と個数を計測し効率を求める。  
 ※以前は DOP (dioctyl phthalate) を使用したが、最近では PAO (polyalpha olefins) など代替粒子による。

(換算例)

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

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

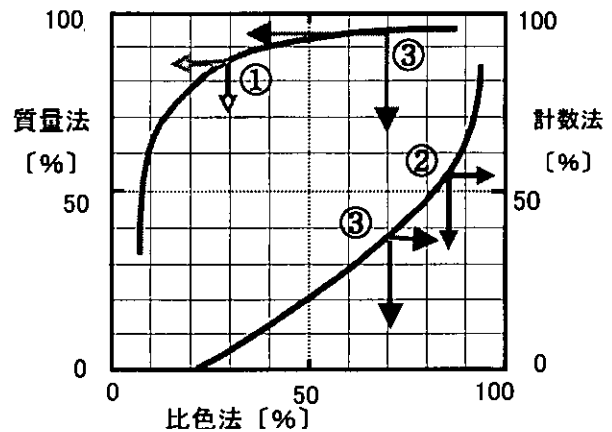


図 5-14 エアフィルターの効率換算図

※出展：空気調和衛生工学便覧 第12版

### 5.4.3 セントラル方式

複数の室に対し、機械室などに設置したエアハンドリングユニットやパッケージ型空調機などで温湿度調節、空気浄化を行いダクトを介して空調空気を分配する方式である。外気および室内の熱負荷処理と清浄度維持を両方とも中央で行う方式である。温度湿度コントロールは代表室制御あるいはレヒータによる、ゾーンコントロールであり、各室の熱負荷にばらつきが大きい場合など個別制御性はやや低い。主要機器は機械室などにまとめて設置してあり、メンテナンス性は高い。防護レベル1のセントラル方式の例として概略フロー図を 図 5-15 に示す。

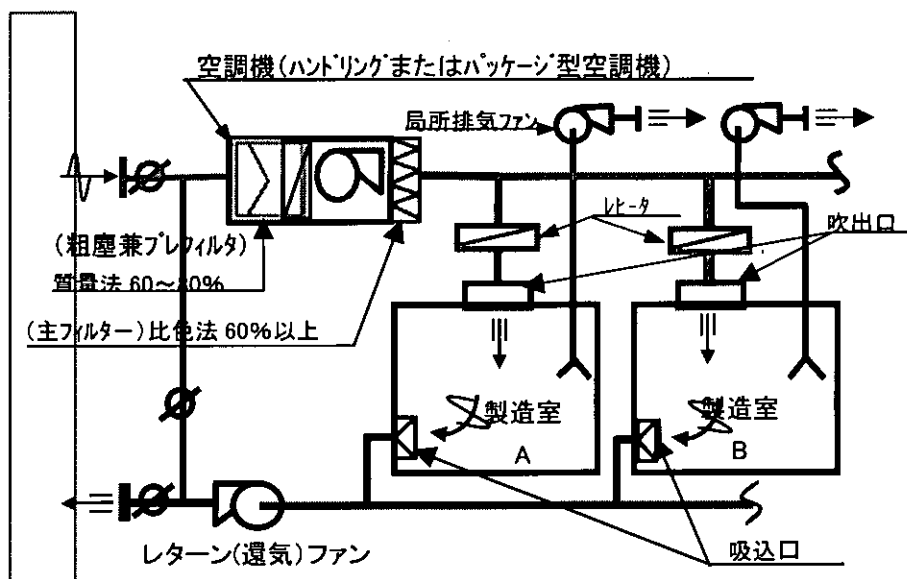


図 5-15 セントラル方式のフロー図(防護レベル 1) 例

### 5.4.4 セントラル+個別方式



熱負荷処理は中央の空調機で行い、各室の清浄度の維持はそれぞれの室にファンフィルターユニット；FFU）などを設置し個別におこなう。熱負荷処理に必要な風量と、清浄度維持に必要な風量に差がある場合に適している。図 5-16 に防護レベル 2 または 3 におけるセントラル＋個別方式のフロー図の例を示す。

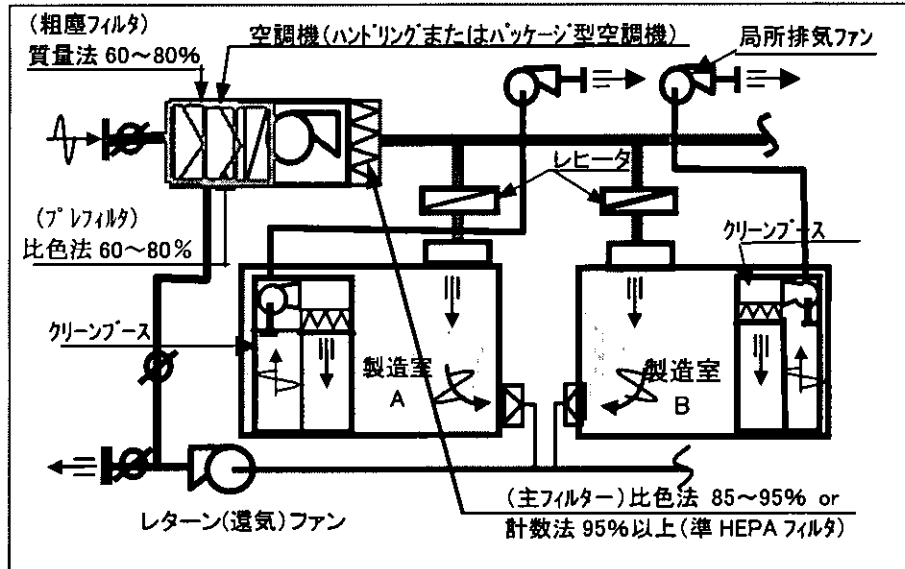


図 5-16 セントラル＋個別方式(クリーンブースなど)のフロー図 防護レベル2,3 (例)

#### 5.4.5 外気処理＋個別方式

作業員用必要換気分と局所排気＋陽圧分の外気を温調処理し、負荷処理および清浄度維持とも各室個別の機器で対応する。個別制御性が良く、設備コストも最も安くなるケースが多い。図 5-17 に外気＋個別方式のフロー図を示す。

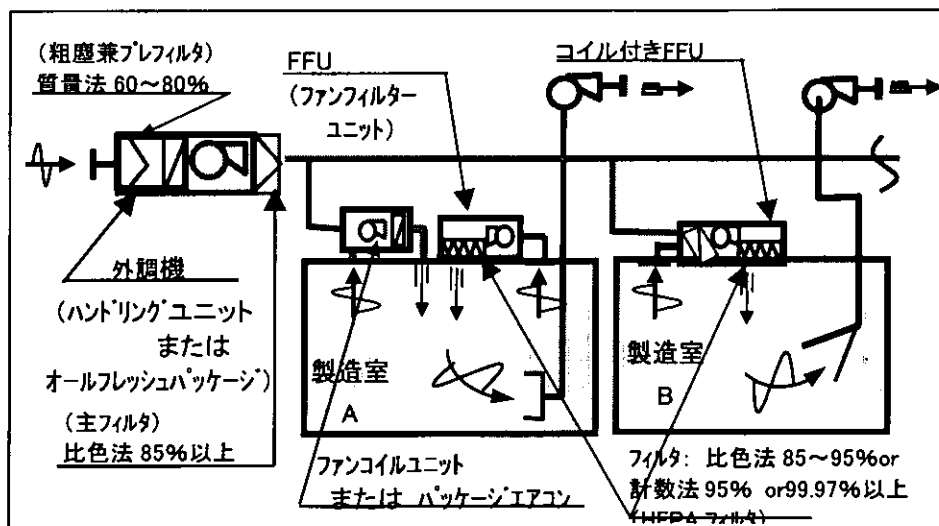


図 5-17 外気処理＋個別方式のフロー図 防護レベル2または3の例

### 5.4.6 オールフレッシュ(全外気)方式

各室に供給した空気を還さないため、ペニシリン、ホルモン剤などの特殊製剤製造ゾーンや防爆対策が必要な製造ゾーンの空調に適している。熱負荷処理、清浄度維持に必要な風量を全て外気で受け持つためエネルギー使用量は最も多くなる。

図 5-18 にオールフレッシュ(全外気)方式のフロー図を示す。

省エネルギーのために、全熱交換器を使用して熱回収を計ったオールフレッシュ(全外気)方式もある。全熱交換器は機構上、給排気相互に若干のリークがあるため、採用する系統、給気ファン、排気ファンの取り付け位置(給気側が陽圧、排気側が陰圧になるよう)に気を付けなければならない。

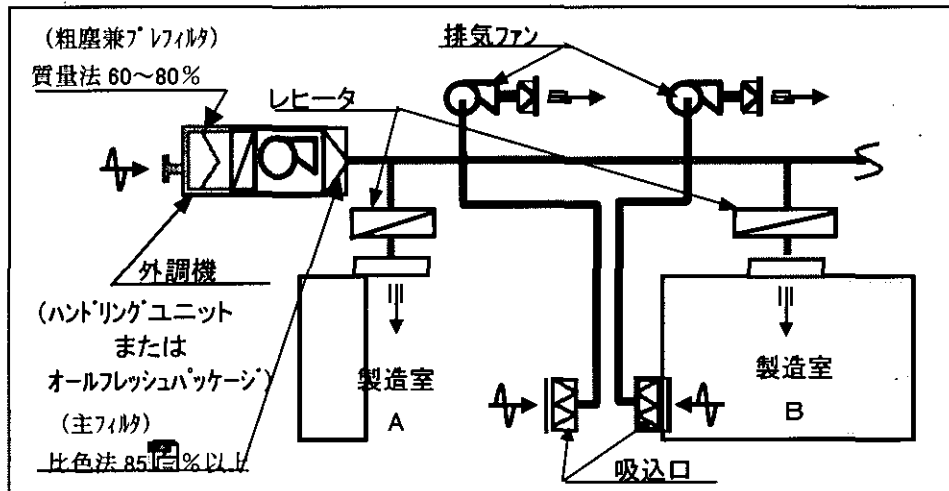


図 5-18 オールフレッシュ(全外気)方式のフロー図・防護レベル2または3の例

※各方式のフロー図の例は、いずれも過敏性物質ではなく、交叉汚染が製品に重大な影響を及ぼさない場合である。

各空調方式の特徴比較を 表 5-2 に示す

表 5-2 各空調方式の特徴比較

方式 比較項目	セントラル方式	セントラル+ 個別方式 (FFUなど)	外気処理+ 個別方式	オールフレッシュ (全外気)方式
個別温湿度 制御性	△ 代表室制御 又はレヒータに よるゾーンコントロール	△ 同 左 ○:コイル付きFFU の場合	◎ 個別機器で 制御可能な場合	△ 給気温度制御 又はレヒータに よるゾーンコントロール
清浄度維持	○	○	△ 室内循環機器多い	△ 供給風量に限界あり
室圧維持	△	△	○	○
イニシャルコスト	○	◎	○	△ 熱源容量大
ランニングコスト	○	○	◎	△ 熱源容量大
メンテナンス性	◎	○	△ 個別機器が多い	◎

※記号は比較項目に対する判断の目安: ◎:優れている。 ○:良い △:若干不利

## 5.5 換気方式

換気方式は大きく分けると全体換気と局所換気に分割される。全体換気は 図 5-18 の空調のセントラル方式に示すように、レターンファンを利用し、一部は空調機に還し作業員の必要外気量分を排気するなどの方法があるが、内服固形製剤工場の場合、作業内容や粉体の空間への拡散状況により、局所排気設備を優先に考え全体換気を補助的に考慮するケースが多い。

### 5.5.1 フードによる局所排気方式

フードには囲い式、ブース式あるいは天蓋フード、スロット型フードなどがある。捕そく対象となるガス、蒸気、粉じんなどの発生条件によって捕そく速度とフードの型式によって必要な排気風量が決定される。局所排気量が増加するほど、室圧を維持するするため、外気導入量が増えエネルギー消費が増加するため、作業内容に対して効率のよいフードを選定する必要がある。図 5-19 に代表的なフード型式と排気風量の例を示す

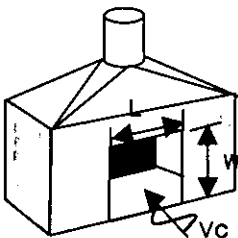
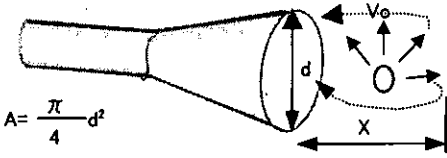
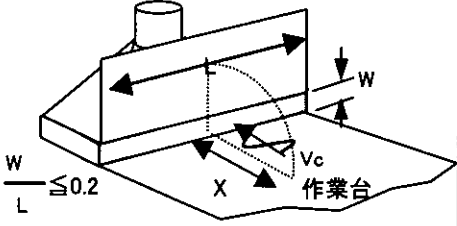
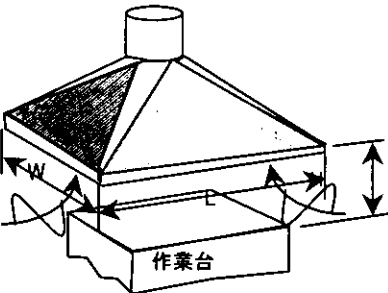
フードの型式	図 例 A=開口面積 Vc=捕そく速度 (制御風速)	排気風量Q [ m <sup>3</sup> /min ] (内服固形製剤の場合の捕そく速度は0.5~1.0m/s) ※中央労働災害防止協会資料より
囲い式 または ブース式	 A=LW	$Q=60A \times Vc$ $=60L \times W \times Vc$
外付け式 円形型	 $A = \frac{\pi}{4} d^2$	$Q=60Vc(10X^2+A)$
スロット型 〔1/4円柱〕	 $\frac{W}{L} \leq 0.2$ 作業台	$Q=60 \times 1.6L \times X \times Vc$
上方外付け式 長方計型 (4面解放)	 作業台	$Q=60 \times 1.4P \cdot H \cdot Vc$ P: 作業台周長[m] H/L ≤ 0.283 のとき成立する。  トーマスの式 (H/W ≤ 3/4 のとき) $Q=60 \times 14.5H^{1.8} \cdot W^{0.2} \cdot Vc$ $Q/WL=60 \times 8.5(H/W)^{1.8} \cdot (W/L)Vc$

図 5-19 代表的なフード型式と排気風量

### 5.5.2 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。

※バリア、アイソレーションという言葉は、狭義では無菌工程でよく使用されるが、ここでは、広義な概念としてバリア技術はある区域を分離、区切る部分的な障害物、気流によるせん断も含み、アイソレーション技術は、ある空間を物理的に隔離する技術として使用している。

#### (1) 気流方向と隔壁によるバリア技術

バリア技術は、実験動物施設などの管理区域を物理的に間仕切り、隔壁などで区画し、清浄度コントロール、圧力制御などで管理区域を遮断する概念であるが、重大な交叉汚染が発生する可能性が少ない中間体、製品製造の場合、気流方向と部分隔壁でも効果が期待できる場合もある。

数台の機器が設置されており給気が前方から各機器へ、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、同時に機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5-20参照）

#### (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5-21参照）

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場合などに有効である。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、ファンフィルター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、乱流（非一方向流れ）方式、と一方向流れ（層流）方式とがある。

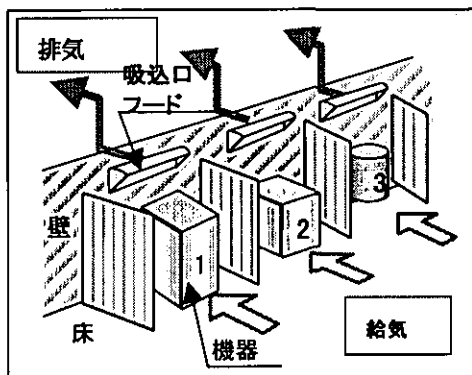


図5-20 気流方向と隔壁によるバリア技術

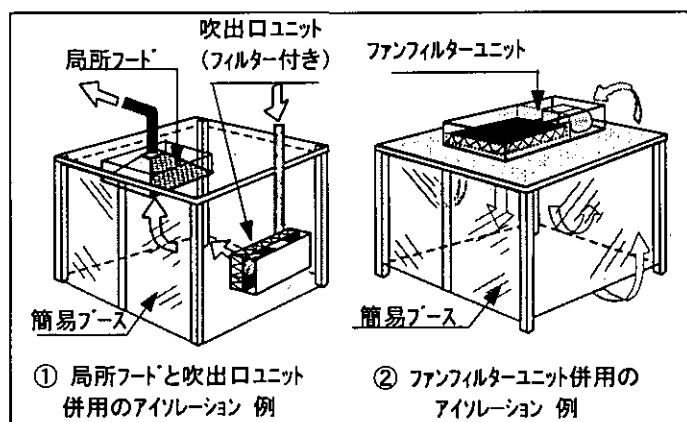


図5-21 簡易ブースと清浄化機器併用のアイソレーション例

## 5.6 制御とモニタリング

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

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
制御精度	○	◎	◎	◎
機器コスト (制御1ループ当り)	◎	○	○	△
機器+工事コスト	◎	○	○	○
通信機能	△	△	◎	◎ デジタル式と組合わせた場合
計測・制御センサ の共有化	△	△	◎	◎ 同上
高機能操作器の利用	△	△	△	◎
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△の間

△:適さない、良くない、複雑、高価

(※1,2とも日本計装工業会編「計装工事マニュアル(建築物編)」より引用)

### 5.6.2 モニタリング

日本の気候は欧米に比較すると、高温多湿といえる。無菌製品を除く、内服固形製剤工場において、空調処理システムが適格性評価の対象になるケースは少ないと思われるが、空気中の湿分の影響を受け易い特性の中間体、製品にとっては湿度管理が最も重要になる。製品が直接、湿度の影響を受けない場合でも、相対湿度の項で述べた様にかびや錆の発生に対しては十分に注意する必要がある。しかし、前項で述べたように、相対湿度は温度との関係で決まる値であるから、通常湿度管理は温度管理と同時に行われる。

また、過敏性物質などの製造室の室圧・差圧は、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。

室内空気清浄度を適格性評価の対象とする場合は ISO, あるいは JIS に則ったモニタリングを行い評価する必要がある。

ISO 14644-1 : 1999 による浮遊微粒子清浄度の評価法 (抜粋) を表 5-5 に示す。

なお JIS B9920 も 2002 年、ISO 14644-1 と同一内容に改訂された。

また参考として、表 5-6 に ISO 14644-2 によるクリーンルームの定期テストの最大周期を示す。

表 5-5 浮遊微粒子清浄度評価法 (抜粋) (ISO 14644-1:1999)

測定点	$N = \sqrt{A}$ N: 測定点の最小値 A: クリーンルームの面積 (m <sup>2</sup> )					
測定機器	・パーティクルカウンター(光散乱式粒子計数器) ・CNC カウンター(凝縮核粒子計測器・・・0.1 μm以下の粒径の測定)					
最小サンプリング 空気量	$V = 20 / C_{n,m} \times 1000$ V= 1回の最小サンプリング量(リッター) C <sub>n,m</sub> = 該当クラスの大きい粒径における上限個数(m <sup>3</sup> あたり)					
各測定点 平均粒子濃度 平均値	$\bar{X} = \frac{\bar{C}_1 + \bar{C}_2 + \dots + \bar{C}_i + \dots + \bar{C}_n}{n}$ ここにn: 全測定点数					
全測定点の 平均粒子濃度の 標準偏差 s	$s = \sqrt{\frac{[(\bar{C}_1 - \bar{X})^2 + \dots + (\bar{C}_i - \bar{X})^2 + \dots + (\bar{C}_n - \bar{X})^2]}{n-1}}$					
95%上側信頼限界	$\bar{X}_u = \bar{X} + t(f, 0.05) \times \frac{s}{\sqrt{n}}$					
t (f,0.05)の値	測定点数(n)	2	3	4	5	7-9
	t(f,0.05)	6.3	2.9	2.4	2.0	1.9
上側の信頼限界が式(1)を満足し、かつ各測定点における平均粒子濃度式(2)を満足する場合そのクリーンルームはその清浄度クラスであると評価する						
$\bar{X}_u \leq \text{上限濃度} \dots\dots (1)$						
$\bar{C}_i \leq \text{上限濃度} \dots\dots (2)$						

表 5-6 ISO 14644によるクリーンルームの定期テストの周期(参考)

	テスト項目	クリーンルームの 清浄度クラス	最大周期	備 考
必 須 項 目	浮遊微粒子濃度	≤ISO 5 (一般呼称クラス100)	6ヶ月	
		>ISO 5 (一般呼称クラス100)	12ヶ月	
	室圧・差圧	ISO 5 (一般呼称クラス100)	12ヶ月	他室と15Paの差圧
	風量/風速 (換気回数)	全クラス	12ヶ月	吹出口、吸込口の 風量
オ プ シ ョ ン 項 目	HEPAフィルター リークテスト	全クラス	24ヶ月	
	交叉汚染テスト	全クラス	24ヶ月	気流方向(スモークテスト) 室圧・差圧
	クリーンアップ テスト	全クラス	24ヶ月	一般室状態から 清浄度クラス室へ の立ち上がり時間
	気流可視化	全クラス	24ヶ月	スモークテスト ビデオ記録

## 5.7 保守・メンテナンス

### 5.7.1 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・フィルターである。悪い事例として、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がある。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、頻度など十分考慮する必要がある。フィルターの保守・メンテナンスの一例を表 5-7 に示す。

表 5-7 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 (質量法)	外気取入口 空調機入口 室内吸込口	フィルタ差圧 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 (計数法 95%以上)	吹出口 空調機出口	・フィルタ差圧(所定圧損到達時) ・吹出し風速(所期風量を下回った時) <sup>1</sup> ~3年		・新品と交換
高性能フィルタ HEPA フィルタ (計数法 99.97%以上)	吹出口 空調機出口	・フィルタ差圧(所定圧損到達時) ・吹出し風速(所期風量を下回った時) <sup>1</sup> ~3年		・新品と交換

## 5.7.2 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）
- 保温材：定期点検（＼；剥離、かび、濡れなど）

## 5.8 空調処理システム関係法規類

- ・環境影響評価（アセスメント）条例
- ・工場立地法
- ・建築基準法
- ・消防法
- ・危険物の規制に関する法律
- ・エネルギー使用の合理化に関する法律
- ・建築物における衛生的環境の確保に関する法規
- ・電気事業法
- ・ガス事業法
- ・高圧ガス保安法
- ・冷凍保安規則
- ・労働安全衛生法
- ・ボイラー及び圧力容器安全規則
- ・騒音規制法
- ・大気汚染防止法
- ・振動規制法
- ・廃棄物の処理及び清掃に関する法律
- など

### 【参考文献】

- 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」 薬業時報社  
川村邦夫著（平成9年11月30日発行）
- 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
- バイオロ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
- 医薬品固形製剤工場「空調」および「製造用水」システムGMPハード対応の事例と解説 -アンケート調査結果を中心として- 製剤機械技術研究会GMP委員会
- 厚生科学研究 平成14年3月 医薬品製剤原料の品質確保に関する研究  
「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」

以上



## 第6章 製造用水

### 6.1 序論

医薬品製造と水との係わりは深い。内服固形製剤において水はその製造工程中に仕込み水・洗浄水として使用されることが多く、製造用水の品質は製剤の品質に影響を与え、製造用水に関するトラブルは、製品回収に至ることも考えられる。

平成7年3月1日薬発第158号バリーデーション基準において、製造を支援するシステムとして製造用水設備を挙げている。

本章では内服固形製剤製造用水の特質、製造方法、その施設に関してハード上留意する事項について述べる。

### 6.2 使用する水

内服固形製剤製造工程において、使用する水は常水・精製水などである。これらは日本薬局方(以後JPと記す)に性状・純度等が規定されている。

不純物には、不溶性粒子、溶解性イオン・金属・有機物、微生物、溶存ガスなどがある。これら不純物のうち製造工程において不都合を生じるものは除去する必要がある。

表 6-1 常水純度試験

試験項目	内容まとめ
(1) 色及び混濁	無色透明である。
(2) におい及び味	異常なにおい及び異常な味はない。(塩素臭・味を除く)
(3) 塩素イオン	200 mg/L 以下である。
(4) 硝酸性窒素	10 mg/L 以下
(5) 亜硝酸窒素	10 分間放置するとき、淡赤色を呈しない。
(6) アンモニウム	0.05 mg/L 以下
(7) シアン化物	0.01 mg/L 以下
(8) 重金属	1 mg/L 以下
(9) 鉄	0.3 mg/L 以下
(10) 亜鉛	1 mg/L 以下
(11) カドミウム	0.01 mg/L 以下
(12) 銅	1 mg/L 以下
(13) 鉛	0.1 mg/L 以下
(14) 総硬度(CaCO <sub>3</sub> )	300 mg/L 以下である。
(15) 蒸発残留物	500 mg/L 以下
(16) 過マンガン酸剤の消費量	10 mg/L 以下である。
(17) 陰性界面活性剤	0.05mg/L 以下
(18) 一般細菌及び大腸菌	一般細菌 : 1 mL 中 100 を超えない。 大腸菌 : 50mL 中に検出しない。

出典：第十四改正日本薬局方記載内容より表に作成

#### 1) 常水 Water

常水は通例水道水・井戸水を指す。常水は原水の水源によって水質が異なる。河川水が原水の場合は渇水期において、自然水(雨水や湧き水)以外の水の比率が高まるから、相対的に有機物や窒素化合物濃度が上昇する。

水道水は浄水場にて消毒がなされ、蛇口まで残留塩素を保持するから長く放置しない限り細菌汚染は少ないが、水槽に貯める場合は、適宜残留塩素のチェックと定期的な水槽の清掃が必要である。

井戸水は同地区においても水源が異なると大幅に水質が異なる場合もあり、井戸毎に水質調査が必要である。

表 6-1 に常水純度試験(JP14)を示す。

表 6-2 精製水の純度試験

試験項目	内容
(1) 酸又はアルカリ	本品 20mL に酸又はアルカリ試験用メチルレッド試薬 0.1mL を加えるとき、液は黄色～だいたい色を呈する。また、本品 20mL にプロムチモールブルー試薬 0.05mL を加えるとき、液は変化しない。
(2) 塩化物	本品 50mL に硝酸 3 滴及び硝酸銀試薬 0.5mL を加えるとき、液は変化しない。
(3) 硫酸塩	本品 50mL に塩化バリウム試薬 0.5mL を加えるとき、液は変化しない。
(4) 硝酸性窒素	本品 2.0mL を 50mL のビーカーにとり、サリチル酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試薬 1mL、塩化ナトリウム溶液(1→500) 1mL 及びスルファミン酸アンモニウム溶液(1→1000) 1mL を加え、水浴上で蒸発乾固する。冷後、硫酸 2mL を加え、時々振り混ぜながら、10 分放置し、水 10mL を加え、ネスラー管に移す。冷後、除々に水酸化ナトリウム(2→5) 10mL を加え、更に水を加えて 25mL とするとき、液は黄色を呈しない。
(5) 亜硝酸性窒素	本品 10mL をネスラー管にとり、これにスルファニルアミドの希薄溶液(1→100) 1mL 及びシュウ酸 N-(1-ナフチル)-N'-ジエチルエチレンジアミン試薬 1mL を加えるとき、液は微赤色を呈しない。
(6) アンモニウム	本品 30mL を検液とし、アンモニウム試験法により試験を行う。比較液はアンモニウム標準液 0.15mL にアンモニウム試験用精製水を加えて 30mL とし、検液と同様に操作する(0.05mg/L 以下)。
(7) 重金属	本品 40mL に希酢酸 2mL 及び硫酸ナトリウム試薬 1 滴を加えるとき、液は変化しない。
(8) 過マンガン酸カリウム還元性物質	本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。
(9) 蒸発残留物	本品 100mL を蒸発し、残留物を 105℃で 1 時間乾燥するとき、その量は 1.0mg 以下である。

出典：第十四改正日本薬局方記載内容より表に作成

## 2) 精製水 Purified Water

精製水は、JP14 によると「常水を蒸留、イオン交換、超ろ過法又はそれらの組み合わせにより精製した水である。」と定義される。医薬品製造用水における微生物学的管理は重要な問題であり、内服固形剤の製造用水として使用する精製水も、その目的水準に合わせた規定値を定めて管理することが求められる。

日局の精製水規定には、微生物学的な基準は定められないが、「精製法の最後にイオン交換法を用いる場合、細菌汚染に注意し、必要ならば適当な方法で細菌を殺滅又は除去する。」と記載されている。つまり、精製水は常水中の不純物を低減した純水であり、細菌汚染に注意を払う必要のある製造用水と

理解し、その製造施設を設置する必要がある。

表6-2に精製水の純度試験(JP14)を示す。

### 6.3 精製水製造方法と設備

#### 1) 前処理施設

水道受け入れ配管は既存・新設を問わず、さびが発生することは避けられない。停止後初期の水を排水するか、ろ過による除去が必要となる。水道水には残留塩素が含まれるが、これが後段のイオン交換樹脂など脱イオン素材を劣化させるから、活性炭塔に通水するか、或いは還元剤を注入して除去することが望ましい。

井戸水は、不定期に砂や懸濁物質を汲み上げるから、サンドセパレータやろ過器が必要である。鉄・マンガンが含まれる場合、除鉄・除マンガン塔を設置する。

#### 2) 精製水製造装置

常水中の溶解性イオン・金属・有機物など不純物を低減する方法として、イオン交換樹脂・逆浸透膜(RO膜)・電気再生式脱イオン装置(EDI)が利用される。

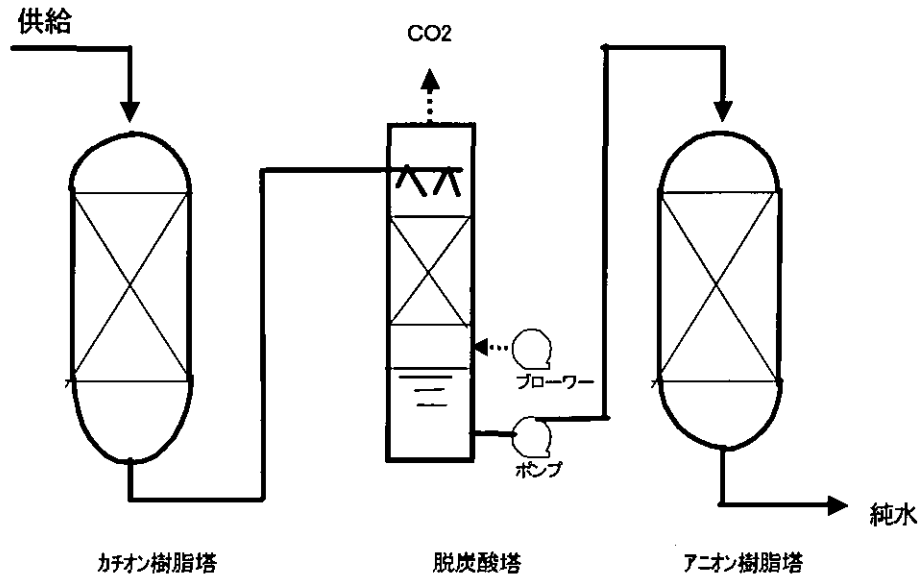


図 6-1 2床3塔式イオン交換塔

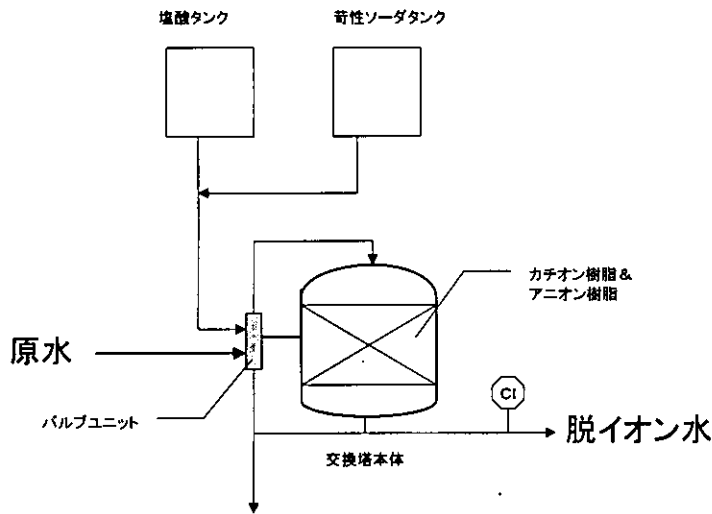


図 6-2 混床式イオン交換塔

出典：布目 精製水の細菌管理への問題提議とその考察PHARM TCHEC JAPAN Vol.12 No.6 1996

### 【イオン交換樹脂】

イオン交換樹脂は水中の陽イオンを交換するものと、水中の陰イオンを交換するものがあり、前者をカチオン交換樹脂、後者をアニオン交換樹脂と呼ぶ。イオン交換樹脂は交換官能基が飽和すると再生剤を通水して再生を行う。再生剤にはカチオン樹脂に対しては塩酸などが、アニオン交換樹脂には苛性ソーダなど工業薬品を使用する。装置としてはカチオン樹脂・アニオン樹脂を各々充填した単床塔と混合充填した混床塔がある。

図 6-1 に単床塔の利用例である 2 床 3 塔式イオン交換塔

図 6-2 に混床式イオン交換塔

を略図で示す。2 床 3 塔式イオン交換塔のカチオン樹脂塔とアニオン樹脂塔の間に設置するのは、脱ガス塔であり、カチオン塔通過水中の炭酸イオンを炭酸ガスとして分離し、後段のアニオン交換樹脂の負荷低減を図るものである。

イオン交換塔は、一定水量の採水を行った後は採水を止め再生を行う。連続的に純水が必要な場合は、予備系列を設置し交互運転式にする。

### 【逆浸透膜（RO膜）】

半透膜を境にして、例えば食塩水と純水を同水位にして放置すると、純水中の水が半透膜を透過して食塩水を入れた側の水位が上昇してくる。この現象を「浸透」という。

図 6-3 に浸透現象の原理を示す。

「逆浸透」は、浸透とは逆に食塩水に前もって浸透圧に見合う圧力をかけると、食塩中の純水が半透膜と透過してくる現象をいう。この半透膜を逆浸透膜と呼ぶ。

図 6-4 に逆浸透の原理を示す。