

図6-3 浸透現象の原理

出典：布目 WFIをどう造るか？ PHARM TCHEC JAPAN Vol.19 No.1 2003

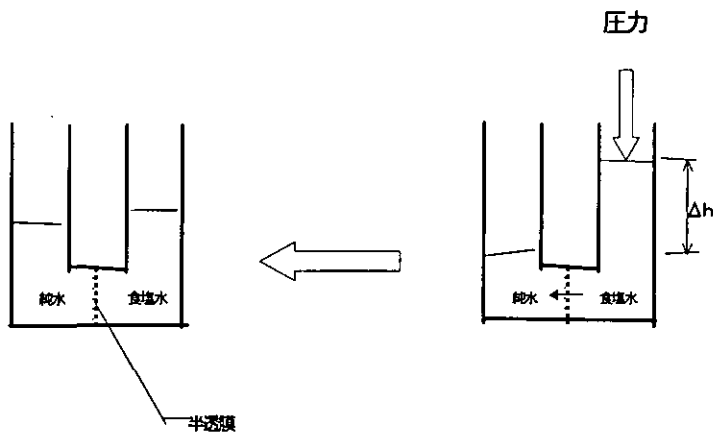


図6-4 逆浸透の原理

出典：布目 WFIをどう造るか？ PHARM TCHEC JAPAN Vol.19 No.1 2003

精製水製造にRO膜を使う場合、RO膜透過水をイオン交換樹脂塔に通水するのが一般的である。膜材質としては、第1世代である酢酸セルロース膜(CA膜)と第2世代であるポリアミド系膜(PA膜)がある。

表6-3にCA膜とPA膜の比較を示す。

図6-5にRO装置の原理を示す。

表 6-3 RO膜素材の比較

項目	CA膜	PA膜
膜素材	酢酸セルロース	ポリアミド系
構造	均一	複合 (スキン層/支持層)
運転圧力 [MPa]	0.7~1.5	1.0~3.0
透過水量/有効圧	中	多い
耐残留塩素	強い	弱い

出典：原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針(厚生科学研究) 記載内容より作成

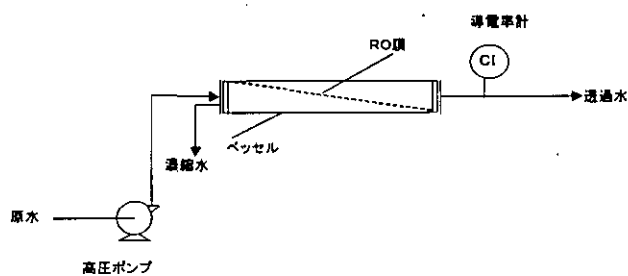


図 6-5 RO装置

出典：布目 WFIをどう造るか？ PHARM TCHEC JAPAN Vol.19 No.1 2003

〔電気再生式脱イオン装置(EDI)〕

2種のイオン選択膜を直流電極の間に挟み、膜間に液を流してイオンを濃縮する操作を電気透析という。イオン選択膜はカチオンのみ透過させるカチオン膜と逆にアニオンのみ透過させるアニオン膜があり、通常交互に設置してある。

この電気透析技術を応用して、河川水など希薄なイオン濃度に対しても脱イオンが可能にした技術が

表 6-4 精製水製造設備構成とその特徴

No	精製水製造構成	設備費	ランニングコスト	運転管理 容易さ	イオン除去 性能	TOC除去 性能	微生物学的 負荷低減
1	前処理→イオン交換塔	◎	△	△	◎	△	○
2	前処理→RO→イオン交換塔	○	△	○	◎	○	△
3	前処理→2段RO	○	○	◎	△	◎	◎
4	前処理→2段RO→イオン交換塔	△	△	○	◎	◎	△
5	前処理→RO→EDI	△	△	◎	◎	○	○

◎非常に良い、○良い、△普通、×悪い

出典：原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針(厚生科学研究) 一部割愛・加筆

電気再生式脱イオン装置である。電気透析は希薄なイオン濃度に対しては利用が困難だったが、カチオン膜とアニオン膜の間にイオン交換樹脂を充填することにより、純水製造に利用できるようになった。電気再生式脱イオン装置におけるイオン交換樹脂の役割は、水中のイオンを瞬時吸着すること及び膜間の電気抵抗を低減することである。イオン交換樹脂に吸着されたイオンは、電流により再生されるから連続的に純水と濃縮水を得ることができる。

水道水など原水を直に通水すると膜面に炭酸カルシウムなどが付着する恐れがあるため、RO膜透過水を供給するのが一般的である。

図6-6に電気再生式脱イオン装置の原理を示す。

6. 4 精製水製造設備構成の比較

表6-4に精製水の製造設備構成とその特徴を示す。

No.1は前処理・イオン交換のみで構成され、設備は簡素であるが、イオン交換樹脂の再生が必要なこと、TOCの除去がイオン性に限ることが欠点である。

No.2はイオン交換の前にROを設置することにより、イオン交換樹脂の再生間隔を長くすることができる。かつROにより原水中のTOCを低減することができる。

No.3は前処理・2段ROのみで構成され、設備は簡素であるが、イオン除去性能が劣る。

No.4は2段ROの後段にイオン交換塔を設置することにより、イオン除去性能を向上させたが、イオン交換塔の再生間隔が長くなり、イオン交換塔内を殺菌するなど微生物管理が必要である。

No.5はROとEDIを組合せることにより、再生のため停止することなく、連続採水が可能な装置

である。

6. 5 精製水の微生物学的管理と設備内の殺菌

1) 常水の微生物学的管理

水道水中には残留塩素を含むから原水を殺菌する必要はないが、井戸水の場合は何らかの洗浄・殺菌が必要である。洗浄・殺菌をしない場合、貯槽や配管中の滞留部分で細菌が増殖し、いわゆるバイオフィームが生成することがよく起こる。

2) 精製水設備の微生物学的管理

精製水を製造する設備に使うイオン交換樹脂やRO膜などは、有機物から構成されており、残留塩素や殺菌剤と接触すると機能劣化が起こるため前段で除去する。残留塩素が消去されると、精製水装置内を何らかの方法で定期的に殺菌する必要がある。

製造設備や配管を殺菌する手段は、熱水・蒸気・薬液に晒す方法と、紫外線を照射する方法があるが、内服固形剤製造用精製水装置内で利用される微生物学的負荷低減法として、熱水殺菌と殺菌剤利用について言及する。

[熱水殺菌]

精製水など純水中に生息する多くの細菌が熱水(約 80℃)で殺滅されることが知られている。熱は伝わりやすく温度確認が簡単にできる。熱水殺菌後冷却すれば元に戻る。精製水貯槽や配管の殺菌に利用される。一方、イオン交換樹脂・RO膜は一般に耐熱性は限界があるから、熱による機能劣化へ配慮しつつ行う必要がある。

[殺菌剤利用]

殺菌剤には、無機薬品として次亜塩素酸ソーダ・過酸化水素水、有機薬品としてホルマリン・過酢酸などが利用可能だが、殺菌実施後薬剤の押し出し、洗浄を十分実施し、薬剤が系内から排出されたかを、導電率やTOC(総有機炭素量)にて確認する必要がある。このため、内服固形剤製造用精製水設備に対して利用されることは少ない。

3) 微生物学的負荷低減精製水の製造

[超ろ過]

超ろ過とは、RO・限外ろ過膜(UF)を十字ろ過(クロスフロー)によりろ過することを言う。十字ろ過とは、一定の濃縮水を排水しながらろ過する方式を言う。ろ過水を取り出す方向と濃縮水を取り出す方向が、直角に交差しているから十字ろ過と呼ぶ。

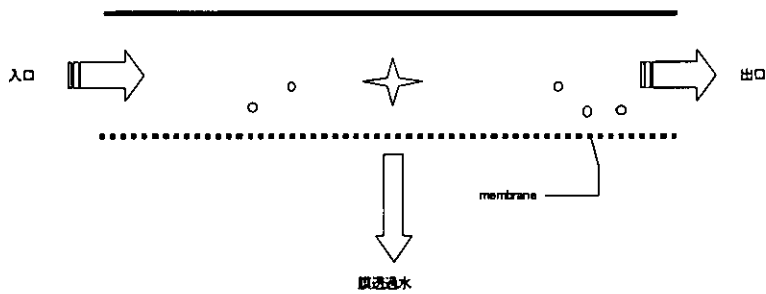


図 6-7 十字ろ過の概念

出典：布目 WFIをどう造るか？ PHARM TCHEC JAPAN Vol.19 No.1 2003

捕捉物を洗い流しつつ、ろ過するから膜面の閉塞を防止することができる。超ろ過水は膜を透過した瞬間から生物学的汚染が始まるから、膜の透過水側の管理が必要である。

図 6-7 に十字ろ過の概念図を示す。

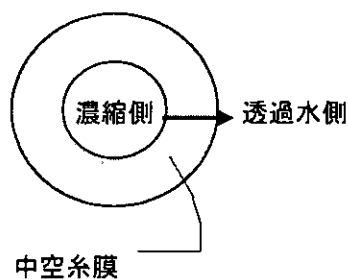


図 6-8 中空糸型UFの模式図

出典：布目 WFIをどう造るか？ PHARM TCHEC JAPAN Vol.19 No.1 2003

UFは一定分子量より大きい物質は濃縮側に、小さい物質は透過水側に分離する分子量分画膜として定義する。超ろ過用UFは分画分子量 6,000 であり、耐熱性で 80℃熱水殺菌に耐える。中空糸型で通

常縦位置に設置し下から上に通水する。このUFは、クロスフロー通水、かつ周期的な殺菌により、微生物学的負荷低減した精製水が製造可能である。

図6-8に中空糸型UFの模式図を示す。

表 6-5 ROとUFの比較表

	RO	UF
原理・現象	逆浸透	限外ろ過
形式	スパイラル型/中空糸型	平膜/中空糸型
主用途	脱塩	分子量分画
圧力 [Mpa]	0.7~5	0.2~0.5
殺菌方法	薬剤が主体、一部熱殺菌	熱殺菌、蒸気滅菌

出典：布目 WFIをどう造るか？ PHARM TCHEC JAPAN Vol.19 No.1 2003

また、超ろ過に用いるROは精製水の製造設備の項で説明した脱イオン用ROと素材・構造は同種のRO膜がこの用途に使われる。

表 6-6 微生物学的負荷低減精製水の製造施設例とその特徴

No	精製水製造施設例	設備費	ランニングコスト	運転管理 容易さ	微生物学的 負荷低減
1	前処理→精製水設備→RO(通常)	○	○	×	△
2	前処理→精製水製造→UF(熱水殺菌)	○	○	○	◎
3	前処理→精製水製造→RO(熱水殺菌)	△	△	○	◎

◎非常に良い、○良い、△普通、×悪い

出典：原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針(厚生科学研究) 一部割愛・加筆

表6-5にROとUFの比較表を示す。

表 6-6 に微生物学的負荷低減精製水の製造とその特性を示す。

No.1 は、ROにて除菌ろ過は可能であるが、透過水側の微生物学的管理に注意が必要である。

No.2 は、UFにより除菌ろ過は可能であり透過水側・供給水側とも熱水殺菌により微生物学的管理が容易である。

No.3 は、UFと同様熱水殺菌により微生物学的管理は容易であるが、膜素材の耐熱性がUFより劣る。

[UV殺菌灯利用]

殺菌灯から紫外線が照射されているところが殺菌されるから、イオン交換塔出口などに流水型を、精製水タンク内に浸漬型を設置して利用する。注意すべきはランプの照度が低下すると殺菌力が低下するから、点灯時間を記録し、照度が著しく低下する前に取り替えること。流水型では所定の流量範囲に、浸漬型では所定の到達距離で使う必要がある。熱水循環ができないラインに微生物負荷低減目的に補助的に用いる例が多い。

[熱水循環]

精製水中に残存する微生物増殖防止を目的に、精製水貯槽以後を80℃程度に間接加熱して循環する方法がしばしば用いられている。

[カートリッジフィルター]

微生物学的負荷低減された精製水を製造するには、微生物より小さな孔径を有するカートリッジフィルタ(孔径77µm、0.22µm、0.45µm)、いわゆる除菌フィルターが利用できるが、工業規模において連続で使用すると、頻繁に取り替えが必要になる場合がある。

6.6 精製水貯槽・配管

1) 貯槽

精製水製造施設能力と単位時間当たりの必要量は一致しないから、精製水を一時ためる貯槽が必要になる。精製水は貯槽内に滞留する間、汚染することを前提にハード施設を考える必要がある。汚染には貯槽外部からの汚染と貯槽内部からの汚染がある。

外部汚染には、

- ① ポンプ送水する際、貯槽内部が負圧になりベント管から昆虫などが流入すること。
- ② 排水管やオーバーフロー管から逆流が起こること。

内部汚染には、

- ① 貯槽本体から金属などが溶出すること。
- ② 貯槽の滞留部にバイオフィームが生成し微生物学的負荷が増大する。
- ③ 貯槽内に残留するバフ粉やさび。

などが想定され、これを防止しなければならない。

貯槽を設計・施工上の対策としては、

- ①材質は溶出が少ないステンレス鋼やプラスチックを使用する。
- ②タンク内部の滞留部(連通型液面計など)をなくす。
- ③全量が排水できる構造にする。

- ④ベント管や排水管からの逆流を防止する。(防虫網・ベントフィルタ・逆止弁・排水管との縁切)
- ⑤オーバーフロー管は削除する。

などがある。

2) 精製水配管

精製水の配管材は管素材からの溶出、微粒子の発生がないこと、定期的な管内殺菌を配慮し、耐熱性・耐薬品性が必要である。

【ステンレス管】

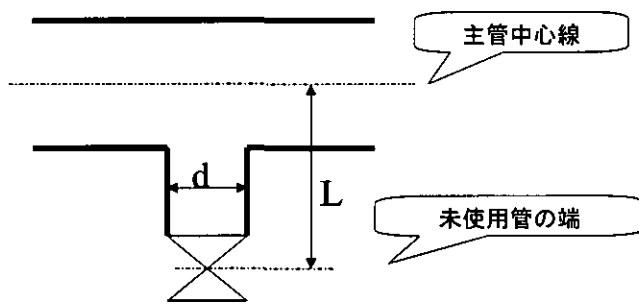
SUS304・SUS316・SUS316Lなどオーステナイト系ステンレスが利用される。定期的に熱水殺菌を施す配管としてSUS304にて十分耐え得るが、内面を機械研磨したサニタリー管や電解研磨管を利用する場合もある。

いずれの配管材質においても、管内面溶接部は硝酸などによる酸洗不働態化処置を実施するのが望ましい。現場で酸洗不働態化処置をする場合、前もって十分洗浄を行い、処置液が管内に行き渡るよう配慮する。サニタリー管は機械研磨した際の砥粒が表面に残留している場合があるので注意を要する。

【プラスチック配管】

PP(ポリプロピレン)、PVDF(ポリビニリデンフルオライド)などのプラスチック素材は、一般に熱膨張が大きいこと強度がないことから、熱水殺菌ラインには従来余り使われなかったが、耐蝕性、金属溶質が少ない、微粒子の発生が少ないことはステンレス管より利点である。

また、熱水殺菌を実施しない常温通水配管にはクリン塩ビ管(C-PVC)が使われる。



$$L/d \leq 6$$

出典: GUIDE TO INSPECTION OF HIGH PURITY WATER SYSTEMS July, 1993 記載内容より作成

図 6-9 6dルールとdead-legs

3) 精製水配管の施工

① 6dルールとデッドレッグ

6 dルールとは、枝管の滞留部（デッドレグ）をできるだけ少なくすることを目的にした配管施工方法である。主管に中心軸から枝管の末端部までの距離をLとし、枝管の直径をdとすると、 $L \leq 6d$ を守る、というルールである。

このルールは、元来LVP（大容量注射剤）用の蒸留水を高温（80℃以上）を保って送水するとき、滞留部が存在すると温度低下が起こり、微生物学的管理ができない恐れを配慮し制定されたものであった。内服固形製剤製造に使う精製水は常温で送水することが一般的であり、蒸留水よりも微生物学的負荷が高い精製水に対しては、枝管による滞留部はできる限り短くする施工が必要である。また使用頻度の少ない配管部分は6 dルール以内でも適宜排水するなどの配慮が必要である。

図6-9に6 dとデッドレグの概念図を示す。

②配管勾配

水平配管において、排水口に向けて傾斜させ敏速に水抜きができるように配慮した施工方法であり、通常1/100～1/50の勾配をとる。これは蒸気滅菌前に配管内残留液を短時間に排出することを配慮した施工方法であるが、精製水において、熱水殺菌や薬液殺菌を実施する場合も応用することができる。但し厳密な施工を実施するには、勾配に合った継ぎ手をあつらえる必要がある。

③弁類

内服固形剤用精製水配管・貯槽に付ける弁類は、接液部分に滞留が少なく弁開閉操作において、汚染が起こり難い形状となっているダイヤフラム型が望ましい。取り付け場所によってはバタフライ型も利用される。

④その他施工上の注意点

精製水に限らず製薬用水全般に言えるが、移送配管は最短距離、計測器・センサーは必要最低限とし、配管材は殺菌条件に耐える材質・仕上げとし、なるべく分岐をせず、逆流のおそれがなく、熱媒体などと混ざらない配慮が必要である。

6. 7 水質管理とモニタリング

精製水設備の設置目的は製造用水として含まれてはならない不純物の除去・低減である。設備が当初目論んだ性能を発揮しているか判断するには、その処理水を調べる必要がある。水質を検査するにはサンプリングを行う。サンプリング方法としては、試料をボトルに取り、試験室に持ち帰って検査する方法（オフラインと呼ぶ）と処理水配管から直接チューブなどで測定器につなぐ方法（インラインと呼ぶ）がある。純度試験はオフラインで実施し、導電率・TOC測定は通常インラインで実施する。

1) 精製水のモニタリング

精製水のモニタリングとは計器測定により水質を監視することをここでは言う。インラインで設置された測定器のメーター針表示値を読むか、測定器センサーからの信号を電圧値などに変換し、自動的にデータを記憶させトレンドが表示可能なしくみである。

表6-7 各国薬局方における精製水の試験項目と制限値

試験項目	JP14	USP26	EP3 *1)
酸またはアルカリ	○	—	—
塩化物	○	—	—
硫酸塩	○	—	—
硝酸塩	—	—	○
硝酸性窒素	○	—	—
亜硝酸性窒素	○	—	—
アンモニウム	≤0.05mg/L	—	—
重金属	○	—	○
アルミニウム	—	—	○ *2)
過マンガン酸カリウム還元性物質	○	—	○ *3)
総有機炭素(TOC)	—	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L *3)
蒸発残留物	≤1.0mg/100mL	—	—
導電率	—	○ *4)	≤ 4.3 μ S/cm at20°C
生菌数	—	(≤100cfu/mL) *5)	≤100個/mL
エンドトキシン	—	—	≤0.25EU/mL *6)

JP14:第14改正日本薬局方, USP24:The United States Pharmacopia 26, EP3:European Pharmacopia 3rd Edition Supplement2001
○は試験項目が設定されていること(一部制限値を記載)を、—は設定されていないことを示す。

1)EP3記載の Purified water in bulk, 2)透析液の製造に用いる場合,* 3)過マンガン酸カリウム還元性物質かTOCのいずれかを実施する。*4)USP26<645> Water Conductivityによる。例としてステージ1では、制限1.1 μ S/cm at20°C以上25°C未満,* 5)USP24<1231> Water for Pharmaceutical Purposeに記載される、一般的適切と考えられる Action Levelの値を示す。*6)透析液の製造に用いる場合で、エンドキシンの除去に対して適切な方法がない場合。

出典:山川康泰 GMP・ガイドスにおける日米欧の相違と国際協調の方向性とその課題 PHARM TECH JAPAN Vol.18No.3 2002
記載内容より一部加筆

2) 精製水の各国水質規格

各国の薬局方において、試験項目や制限値が記載されている。JP においては純度試験が、米国薬局方(USP)においては、計測器による測定が記載され、欧州薬局方(Ph.Eur.)においては、計測器測定値および純度試験が記載されている。

表 6-7 に各国薬局方における精製水の試験項目と制限値を示す。

[J P]

表 6-2 に示す純度試験 9 項目に適合することが求められる。

[U S P]

USP は、USP23-8th supplement から、それまでの純度試験 7 項目を削除し、代わりに、electrical conductivity と T O C を、計器で測定することを規定した。

[Ph. Eur.]

Ph.Eur.は、European Pharmacopia 3rd Edition Supplement2001 において、electrical conductivity と T O C を、計器で測定し、硝酸塩、重金属については、純度試験を規定している。さらに、透析用水にはアルミニウム、エンドトキシンを規定している。また T O C 測定に関しては、過マンガン酸カリウム還元性物質検査かいずれかを選択実施するとしている。

3) 導電率測定計器

導電率とは電気の通り易さを示し、精製水を測定する場合の単位は、 $\mu\text{S}/\text{cm}$ である。水溶液中に存在する電解質量と導電率は比例する。したがって導電率は精製水中のイオン総量の相関値として利用できる。従来からイオン交換塔の出口に付けて、イオン交換樹脂を再生する目安に使ってきた。

水の導電率は温度に依存するから、従来導電率計では自動で温度補正を行い、例えば水温 30°C の精製水を測定しても、温度換算して $1.5 \mu\text{S}/\text{cm at } 25^\circ\text{C}$ として表示していた。導電率計には温度換算のカーブが予め組み込まれていた訳であるが、測定時に残留しているイオン成分により温度換算カーブはまちまちであり、予め例えば食塩水のカーブが組み込まれていると、誤差が生じる要因となっていた。また、サンプルが空気に触れると、空気中の二酸化炭素が溶け込み測定値が安定しないなど問題点が生じていた。この測定上の問題点を配慮し、USP は、<645>WATER CONDUCTIVITY に、第1段階として、温度と導電率の関係、第二段階として、二酸化炭素溶け込みと導電率の関係、第3段階として、pH と導電率の関係を記載して測定誤差を救済する措置を記述している。

精製水の純度試験が個々の不純物項目が規定値以下であることを検査するのに対して、導電率測定はサンプル中の総イオン量を測定するものであることを認識して使う必要がある。

4) TOC測定装置

TOCとは総有機炭素の略だが、TOCという共通の性質を持った物質が存在する訳ではなく、あらゆる有機物を構成するCの総和がTOCの定義である。

USPは、<643>TOTAL ORGANIC CARBONの項に、 $\text{TOC} = \text{TC} (\text{総炭素}) - \text{IC} (\text{無機炭素})$ と定義している。ICは炭酸イオン・重炭酸イオンは炭酸ガスとして定量することができるが、TCは完全燃焼させるか、完全酸化して生じた炭酸ガスを定量しないと測定できない。

一般にTOC測定装置は、予めICを除去しておき、有機物を酸化分解し、 CO_2 として検出してCに換算表示する。有機物を分解する方法としては、①燃焼法、②薬品酸化、③紫外線(UV)酸化と、これらを組合せた方法がある。分解された CO_2 の検出法としては、①非分散型赤外線ガス分析計(NDIR)、②導電率を検出して CO_2 換算する方式、がある。

表 6-8 TOC測定装置の比較

－有機物分解法－

	UV酸化法	湿式酸化法	燃焼法
分解率	低い	中位	高い
特徴	簡単	酸化剤が必要	高温複雑

－OC(有機態炭素)検出法－

	導電率法	非分散型赤外線ガス分析計
検出対象	導電率	CO ₂ ガス
感度	良い	中位
妨害物質の影響	あり	ない

出典：布目 TOC測定について PHARM TCHEC JAPAN Vol.18 No.10 2002

表 6－8 に各 TOC 測定装置の比較を示す

USP<643>TOTAL ORGANIC CARBON に記述されている TOC 計は、UV酸化前後の導電率変化から有機物分解による炭酸ガス増加量を求め、C 値として換算表示するもので、回分式にて連続測定が可能である。このタイプの TOC 計は、構造が簡単・応答が敏速、センサーがシンプルな形状で汚染が少ない特徴がある。

TOC 測定装置は、機種ごとに有機物の種類や濃度により測定値が異なる場合があり、目的に適う機種選定が必要である。

以上

第7章 その他のユーティリティ

7.1 序論

ここでは、空調と製造用水を除くその他のユーティリティの指針を示す。

その他のユーティリティは、①製剤などに直接接触する可能性のあるものと、②製剤などに接触しないものでは、その取扱いは大きく異なる。

製剤などに直接接するものは、ユーティリティの品質が製品品質に直接影響を与えるので、原料もしくは製剤などと同等の取扱いが必要になる。必要に応じて、適格性評価を実施すべきである。

一方、製剤などに直接接触しないものは、製品に混入することはないので、必要とされる品質を満足すればよい。

これらのユーティリティに関しては、高純度窒素については、日本薬局方、USP、JISに規格があるが、他はあまり見当たらない。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、試験頻度を独自に設定する必要がある。

7.2 製剤などに接触する空気

乾燥機やコーティング機などへ供給する温風、製剤などの空気輸送用空気、ホッパー内粒子を流動化させるための空気、バグフィルターの逆洗に用いる空気、製剤などラインのパージ用に使用する空気などは、製剤などに直接接触するか、もしくはその可能性があり、製剤などと同様の取扱いが必要になる。これらに用いる空気の品質（オイル・塵埃など）には注意を払わなければならない。

工程用空気の供給源としては、通常空気圧縮機を使用する。レシプロ型、スクリー型など色々な形式があるが、要求される空気量、圧力に応じて適宜選択すればよい。一般には、オイルフリー型コンプレッサーを使用する。圧縮された空気は、除湿器で除湿する。圧力変動によるプロセス機器への影響を少なくするため、及び空気圧縮機の容量適正化のために、エアホルダーを設ける。

要求される圧力が0.1MPa以下で風量が多い場合には、フロアが用いられる。圧縮比が小さければ除湿器を設置しなくても良いが、ダクト・配管などに結露があると菌が発生するので、結露対策を十分に考慮する必要がある。

供給する空気には、汚染物質が含まれている場合があるので、除塵フィルターを通して供給する。

製剤などに接触する空気のダクト・配管材質は、圧力、温度などの設計条件と、少なくとも上記フィルター下流で異物を発生・混入させないことを考慮して決めなければならない。通常 SUS304 などのオーステナイト系ステンレス鋼が用いられる。プラスチック、プラスチック被覆鋼、銅、シリコンチューブなどが選択される場合もある。新たな材料を使用する場合は、耐食性、耐久性、可撓性など、事前に十分な適合性のチェックを行い、合否判定基準に適合しなければならない。

ガスケット・断熱材などには、アスベストフリーの材質を用いる必要がある。

また、ダクト・配管は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、目的、操作性、作業性、安全性などを考慮すべきである。

7. 3 製剤などに直接接触しない空気

計装空気などの製剤などに直接接触することのない空気は、設計、施工、試運転管理にあたって、必要とされる品質を満足すればよい。

空気圧縮機には、一般的に、オイルフリー型コンプレッサーを使用する。圧縮された空気は、除湿器で除湿する。圧力変動によるプロセス機器への影響を少なくするため、及び空気圧縮機の容量適正化のために、エアホルダーを設ける。

清浄度管理区域内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あるので注意が必要である。清浄度管理区域内の配管および計装機器を SUS304 などの錆の生じない材質とし、フィルターを設けて室内に排気するか、排気を室外排出するなどの処置が必要である。

屋外機器の計装に用いる空気は、外気温度および露点の設計条件に注意する必要がある。寒冷地では、屋外の温度が計装空気の露点以下となり、トラブルを起こすことがある。

7. 4 窒素

使用する窒素の品質は、規格などを設定し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)、USP26 (U.S. Pharmacopeia & National Formulary)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)、または JIS に高純度窒素 (K1107) が記載されているので、参考にするとうまい。

製剤設備においては、窒素を用いなければならない例は、著しく酸素もしくは湿度を嫌う場合など、まれである。

窒素供給設備としては、使用量が比較的少量の場合はボンベが用いられる。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、または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。

一般に、圧力変動によるトラブルを防ぐには窒素ホルダーを設置し、供給切れによるトラブル防止のために、圧力監視システムなどを導入する。

製品品質への影響を避けるためにフィルターを設置する。配管材質は、製剤などに接触する空気と同じである。

また、作業者に直接噴射した場合や、監視などの目的で窒素雰囲気中に顔を入れた場合に、酸欠による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。窒素を使う部屋には酸素濃度計を設け、事故を防ぐ配慮も必要である。

7. 5 加熱系と冷却系

間接熱伝導に用いられる熱媒体は、機器（熱交換器やジャケットなど）からリークがないことを前提とすれば、製剤などと接触することはない。従って、設計、製作、施工、試運転管理にあたっては、必要とされる品質を満足すればよい。

間接熱伝導ではリークがないことが前提であるが、万一リークした場合も考慮し、できるだけ安全な熱媒体を選択すべきである。これらの目的では純水、蒸気その他、食品衛生法で許可された物質などが、しばしば用いられる。

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、熱媒体もしくは被加熱・冷却物の分解などにより発生する微量不純物(例えば塩素イオン、活性酸素など)による腐食の可能性についても配慮が必要である。蒸気中の溶存酸素や熱水中に含まれる微量の塩素など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。加熱された水道水中の塩素により、ステンレス配管に孔食を発生することは良く知られた例である。

7. 6 仕上げ洗浄用蒸気および熱水系

仕上げ洗浄に用いられる蒸気及び熱水の品質は、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や塩素など微量塩類をイオン交換にて除去し、炭酸ガスや酸素などの溶存ガスは脱気装置で除去して用いられる。

仕上げ洗浄に用いられる蒸気及び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、仕上げ洗浄用蒸気配管には SUS316L など、熱水系には SUS304 などのオーステナイト系ステンレス鋼が使用される。また、不導体化処理をすることが望ましい。

やむを得ず洗浄用蒸気のボイラーに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、かつてヒドラジンなどが使用されたが毒性があるため、最近はこちら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、水酸化カリウムなど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. 7 製剤機械用真空

いくつかの製剤機械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ので注意が必要である。特に、事故などにより正常圧力範囲外で運転する場合や、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なければならない。つまり①共用配管内に蓄積した汚染物質などの設備内への逆流、もしくは②その逆の流れによる共用配管の汚染、圧力バランスがくずれた設備間での共用配管を通じた汚染物質の流れが起こること、又は③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などにより、交叉汚染の危険が増加するので注意しておく必要がある。④排水・排気系統からの逆流による微生物汚染にも注意が必要である。設計に際しては、正常圧力範囲逸脱に対するアラームやインターロックなどを充分配慮し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充分検討しておかなければならない。

7. 8 排水系および蒸気ドレン系

製剤などに直接接触しない排水系および蒸気ドレン系の設計、施工、試運転管理にあたっては、必要とされる品質を満足すればよい。エンジニアリング上での配慮、例えば、高層階からの排水圧で下層階で排水が室内に逆流しない排水量を考慮した、排水口径・配管抵抗への配慮とか、サイホン現象で各階の U シール水が切れることのないよう通気管を設けるなどの配慮は当然検討されるべき事項である。

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ため、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 シールまたは U トラップ、防鼠には金網などの設置が行われる。また、通気管、トラップ、逆止弁、適切な配管サイズなどの逆流防止対策を行うことも必要であり、清浄度管理区域の床排水には専用のふたを設けるなどの対策を講じる。

蒸気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、などの対応が取られる。特にファンネルを設置した場合などでは、集合ドレンの外部開放部分から虫等の侵入が懸念される。この場合外部開放口の U シールなど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. 9 保守点検

予防保全の観点から、重要度に応じた保守・点検の方法と頻度を、文書で定め、保守・点検の記録を残すことは有効である。

特に腐食によるトラブルが予測される場合には、ピースサンプルをユーティリティラインに挿入して、モニターする場合もある。

以上

第8章 電気設備^{1) 2)}

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。電気設備が製品品質に直接影響を及ぼすことは少ないが、GMPに関連する要件や一般的に要求される事項は多くある。

GMPハード、電気設備技術基準³⁾、電気設備内線規程⁴⁾をはじめ、建築基準法⁵⁾、消防法⁶⁾、労働安全衛生法などの関連法規・基準・ガイドラインに適合しつつ、経済的にも充分考慮されたものでなければならない。

本章では、電気設備上の主要な項目について、GMP上の要件を防護レベル（第4章の定義による）に関連させて述べるとともに、製剤設備関連の電気設備を構築するに際しての留意点を記述する。

8.2 電気設備に対するGMP上の要件

GMPの観点からすれば、電気機器・照明器具・電気部品の清浄性を第一に考慮すべきだが、防護レベルの関連について考慮すべきは、室圧の違いによる隣接する空間への電線管や開口部を通しての汚染危険度への影響である。

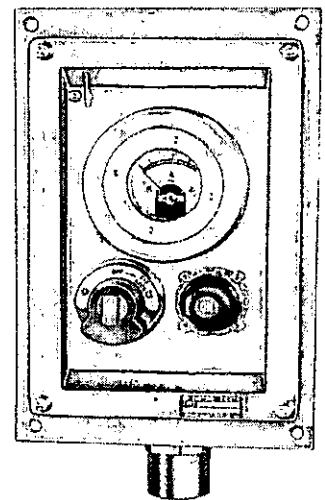
電気設備に対する主要な因子と防護レベルを、「ISPE Baseline Volume 2 Oral Solid Dosage Forms」¹⁾から引用して、表8.1に示す。

主要な因子	防護レベル1	防護レベル2	防護レベル3
照明	なし	清浄性	清浄性、気密性
通信	なし	清浄性	清浄性
配電	なし	—	—
配線	なし	清浄性	清浄性、気密性
接地	なし	清浄性	清浄性

注) 配電の行の「—」は一般的に配電盤を防護レベル2や3に設置しないことを意味する。

清浄性は防護レベル2及び3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。防護レベル2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て、防護レベル3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。クリーンルーム用として特別に設計された押しボタンなどがある。

図 8.1 クリーンルーム用押しボタンスイッチ



防護レベル1の区域では、GMP上の要件として、特に考慮すべき事項はない。防護レベル2の区域では清浄性が考慮すべき事項である。防護レベル3の区域では清浄性以外にも電線管や開口部の気密あるいはガスケット付き密閉型照明器具などのように汚染防止のための物理的なバリアを必要とする場合が多い。

8.3 照明⁷⁾

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作業性の確保
- ②安全性の確保
- ③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」⁸⁾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。同基準による照度の例は表 8.2 に示す通りである。

照度 lx	場所	作業
3,000 ~ 1,500	○制御室などの計器及び制御盤	精密機械、電子部品の製造、印刷工場での極めて細かい視作業、例えば、 ○組立 a、○検査 a、○試験 a、 ○選別 a、○設計、○製図
1,500 ~ 750	設計室、製図室	繊維工場での選別、検査、印刷工場での植字、校正、化学工場での分析など細かい視作業、例えば、 ○組立て b、○検査 b、 ○試験 b、○選別 b
750 ~ 300	制御室	一般の製造工程などでの普通の視作業、例えば、 ○組立 c、○検査 c、 ○試験 c、○選別 c、 ○包装 a、○倉庫内の事務
300 ~ 150	電気室、空調機械室	粗な視作業、例えば、 ○限定された作業、 ○包装 b、○荷造り a
150 ~ 75	出入口、廊下、通路、階段、洗面所、便所、作業を伴う倉庫	ごく粗な視作業、例えば、 ○包装 c、○荷造り b、c
75 ~ 30	屋内非常階段、倉庫、屋外動力設備	○荷積み、荷降ろし、荷の移動などの作業

表中の○印の作業場所は、局所照明によって、この照度を得ても良い。

備考1. 同種作業名について見る対象物及び作業の性質に応じ次の三つに分ける。

- (1) 表中の a は細かいもの、暗色な物、対比の弱いもの、特に高価なもの、衛生に関係ある場合、精度の高いことを要求される場合、作業時間の長い場合などを表す。
- (2) 表中の b は (1) と (3) の 中間のものを表す。
- (3) 表中の c は粗いもの、明色なもの、対比の強いもの、がんじょうなもの、さほど高価でないものを表す。

なお、照度基準について上記に示す基準の他、本章で取り扱う設備に付帯して行われる目視などの検査に関連して、例えば日本薬局方「注射剤の不溶性異物検査法」⁹⁾では、注射剤中の不溶性異物を肉眼で観察する際に要求される約 1,000 lx (ただし、プラスチック製水性注射剤容器を用いた場合は、8,000~10,000 lx) の照度が参考にできる。

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。

- 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 (局所全般照明方式)
- ④補助照明

各々の特徴は表 8.3 に示す通りである。

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、きめ細かい対応が困難。
局所照明	作業に必要な個所など、比較的狭い区域だけを局所的に照明する方式。	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。
局所全般照明	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	全般照明または局所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、きめ細かく対応が可能。 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。また、感熱センサー付き照明で人がいるところだけ照明する方式を採用しているところもある。全般と局所の混在方式を採用する場合には、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などを考慮する。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

的な方式などがあるが、作業内容などに応じて適切に選択すること。

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、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を選定決定すること。

製剤設備関連に対し特に留意すべき事項は、次に示す通りである。

- ・適切な仕様であること
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選定すること。設置環境に合わせて、器具の枠やネジをステンレス製の材質にしたり、ガラス破損時の破片飛散を防止する構造を採用するなどの配慮を行うこと。
- ・光照射による医薬品の劣化に考慮すること
まれに医薬品の劣化を招く場合があることから、光照射について配慮すること。
- ・防虫対策が考慮されていること
昆虫は近紫外線を中心とした光に引き寄せられる習性があるため、昆虫の侵入経路には410nm以下の波長をカットした黄色系光源(低圧ナトリウム灯、UVカットフィルムラミネート蛍光灯あるいはイエロー蛍光などの低誘虫型管球)を用いる¹¹⁾。ただし、低誘虫型管球は演色性が劣るため使用範囲の検討を行うこと。また、建屋に侵入した虫を捕獲するため誘引捕虫器を設置する。誘引捕虫器は、その光が屋外から見えない場所に設置すること。
- ・色彩と照度に配慮されていること
洗浄バリデーションでの洗浄確認や検査、あるいは比色分析のための滴定などに使用される照明器具にとって、色彩と照度は重要である。
- ・室圧の保証
天井埋め込み器具を使用した場合には室内圧力を保証する天井面に照明器具を設置する開口が必要となるので、照明器具と天井面との間にシーンを施し、室圧を確保する。また、天井直付照明器具を採用することで、天井開口面積を最小限として室圧の確保を容易にする方法もある。
- ・清浄性が考慮されていること
防護レベル2及び3で使用される照明器具は、清掃可能なこと。洗浄が必要な場合には、良好な洗浄を可能とするための水流の圧力・温度にも耐えること。照明器具の保護材としては、強化プラスチックやガラスが使用される。
- ・器具の設置が適切であること
防護レベル2で使用される照明器具は、万一の際に剥離するかも知れない集積した埃による汚染を防止するため、一般に製品(あるいは、製品の一部となる材料)の直上に設置しない方が好ましい。防護レベル3で使用される照明器具は、全般的に、埃の集積や異物を防ぐよう配置され設計されていること。この目的に相応しい照明器具として、突出部が無いように取り付けられた器具、埋め込み型蛍光灯器具、涙滴型器具などがある。また、管球交換時には塵埃落下などが発生することがあるため、管球交換を天井裏から行える器具もある。
- ・保守点検が容易であること
電球・蛍光管の交換や安定器の修理・取り替えなどを含め、適切な保全作業が容易になるよう接近可能であること。安定器の別置を必要とする場合がある。
- ・非常照明が考慮されていること
建築基準法⁵⁾や消防法⁶⁾に準じて設置すること。この目的のために使用される器具は、