

バリデーションガイドライン

〔製造を支援するシステム編〕

製造用水、空調処理システム

平成14年3月

三 重 県

バリデーションガイドライン〔製造を支援するシステム編〕

発刊にあたって

本県では、安全な医薬品の製造や供給を確保することと医薬関連企業の振興・起業・誘致の促進を目的とした「薬事工業技術サポートネットワーク事業」を実施しており、14年度からはメディカルバレー構想（医療・健康・福祉産業振興計画）に基づき、医療・健康・福祉産業の振興をさらに充実していくメディカルバレー推進事業を展開します。

その事業の一環として平成12年度に3種類のガイドライン（GMP、FD申請、バリデーション）を作成しましたが、本書は、バリデーションガイドライン（総論編）の続編として製造を支援するシステム（空調及び製造用水）のバリデーションについて編集しました。本書では、製造支援設備の概要、具体的な設備の考え方、バリデーション実施例等をまとめました。

また、別冊で内服固形製剤（錠剤）編を編集しましたので、総論編、錠剤編、支援システム編を合わせてご利用していただければ、より深くバリデーションを理解していただけるものと存じます。

本書が薬事工業関係者の方々にご活用していただければ幸いです。

また、本書の作成にあたりましては、積極的にご協力をいただきました三重県薬事工業会会員の皆様、執筆にあたっていただいた各企業の担当者の皆様に感謝いたします。

平成14年3月

三重県健康福祉部長 青木龍哉

バリデーションガイドライン（各論編）
製造を支援するシステム（製造用水、空調処理システム）

～ 目 次 ～

はじめに

1 製造用水

1	製造用水について	1
(1)	各国薬局方に収載されている製造用水	1
(2)	J P 1 4、U S P 2 4、E P 4に収載されている 製造用水及びその規格	3
(3)	エンドトキシン、導電率、有機体炭素についての最近の動向	8
2	製造用水設備について	9
(1)	製造用水設備の概要	9
(2)	常水の前処理設備	10
(3)	精製水（PW）の製造設備	10
(4)	精製水（PW）の供給設備及びユースポイント	11
(5)	注射用水（WFI）及びピュアスチーム（PS）の製造設備	13
(6)	注射用水（WFI）の供給設備及びユースポイント	13
3	製造用水バリデーション	15
(1)	設計時の適格性確認（DQ）	16
(2)	据付時の適格性確認（IQ）	17
(3)	運転時の適格性確認（OQ）	18
(4)	稼働時の適格性確認（PQ）	19
4	設備及び水の管理項目／方法	21
(1)	精製水、注射用水の理化学試験について	21
(2)	精製水、注射用水の微生物試験について	22
(3)	製造用水設備の管理について	22
5	実施事例	24
(1)	製造用水設備及び工程管理の事例一覧	24
(2)	IQ検査内容	31
(3)	OQ検査内容	56
(4)	精製水、注射用水の試験記録	61
(5)	精製水製造装置の日次工程管理表	63
(6)	精製水、UF水、ピュアスチーム製造装置の運転記録シート	64

II	空調処理システム	
1	空調処理システムバリデーション概論	69
	(1) 空調処理システムバリデーションの意義	69
	(2) 空調処理システムバリデーションの法的側面	69
	(3) 空調処理システムの規定	70
	(4) 清浄度とその基準	70
	(5) 製造区域とグレード	73
2	設備面から見た空調処理システム	77
	(1) 空調処理システム	77
	(2) 空調処理ゾーニング	78
	(3) 空調処理方式	79
3	製造環境から見た空調処理システム	81
	(1) 空調処理システムで使用するフィルター	81
	(2) 各製造エリアの交叉汚染防止から見る空調処理システム	81
	(3) 清浄度フィルトレーションシステム	82
	(4) 室内環境の維持	83
	ア 温湿度制御	
	イ 換気回数と清浄度	
	ウ 室圧制御・空気の流れ	
	(5) 防虫・防鼠対策	86
	(6) 建物外への環境対策	86
4	空調処理システムバリデーションの実施	87
	(1) バリデーション実施の考え方	87
	(2) バリデーションの進め方	87
	(3) 空調処理システムの目的とその検証について	88
	(4) 空調処理システムのバリデーション	89
	ア 空調処理システムの着工前のバリデーション・マスタープランについて	
	イ 空調処理システムの事前確認事項 (設計のバリデーション DQ)	
	ウ 空調処理システムの子測的バリデーション	
	エ 空調処理システムの同時的・再・回顧的バリデーション	
	オ 評価と処置	
	(5) 日常・定期点検	93
	ア 日常及び定期点検項目	
	イ 作業環境基準 (参考)	
	ウ 環境測定頻度	
	エ 日常・定期点検方法	

5	バリデーション実施事例	98
(1)	予測的バリデーション	98
ア	空気調節設備の運転性能適格性の確認	
	実施計画書	
	結果報告書	
イ	初期環境モニタリング（微粒子）	
	実施計画書	
	結果報告書	
ウ	初期環境モニタリング（微生物）	
	実施計画書	
	結果報告書	
(2)	回顧的バリデーション	132
	空調処理システムのバリデーション	
	実施計画書	
	結果報告書	
(3)	計測機器の校正	136
	キャリブレーション計画書	
	キャリブレーション報告書	

はじめに

バリデーションは、医薬品の品質を保証する上で重要であるために、法令の一部として規定され、医薬品の製造業許可の要件となりました。

平成12年度には、医薬品製造業者の方々への取り組みへの一助としていただくために、バリデーションガイドライン（総論編）を発刊しました。

この総論編では、バリデーションを実施していくにあたって、全般的な考え方を述べるとともに各バリデーションを進めていく上で参考となる事例を取り上げました。

今回、各論編として製造支援設備（製造用水及び空調処理システム）を取り上げ、製造支援設備の概要、具体的な設備の考え方や事例、バリデーションを実施する際の考え方や実施例についてのガイドラインを作成しました。

製造用水については、日米欧の各薬局方（JP14、USP24、EP4）の水質の定義及び規格、製造用水設備の概要、バリデーション、設備及び水の管理項目・方法の解説と具体的事例についてまとめました。

空調処理システムについては、医薬品の有効性・安全性・安定性を求めるための品質を確保するために「ハード面」及び「ソフト面」の両面から積極的に取り組むことが必要であるとの考え方から、空調処理システムの概論、設備、製造環境、バリデーションの解説と具体的な実施例を紹介いたしました。

なお、本資料は、製造用水及び空調処理システムの一般的な例を示しておりますが、実際の設備の設計・導入、バリデーションの実施、日常管理にあたっては、設備の目的に応じて適切な設備仕様、バリデーション計画／実施、管理項目等を選択すること、あるいは別途に設定することなどが必要になります。

1 製造用水について

製造水の用途としては、様々な剤形の医薬品の原料、処方構成要素、医薬品合成段階の溶剤、設備・機器の洗浄等があります。それぞれの使用目的により適切な種類と品質の製造水を選定することが重要となりますが、各国の水質管理基準は異なっています。

ここでは、第14改正日本薬局方（JP14）、米国薬局方（USP24）、ヨーロッパ薬局方（EP4）の水質管理基準について比較します。

(1) 各国薬局方に収載されている製造用水

現在、JP14では常水、精製水、滅菌精製水及び注射水の4種類、USP24では Water for Injection、Bacteriostatic Water for Injection、Sterile Water for Inhalation、Sterile Water for Injection、Sterile Water for Irrigation、Purified Water、Sterile Purified Water の7種類、EP4では Water, Purified、Water, Highly Purified、Water for Injection の3種類に分類されています。

これらをグレード別にまとめると、表1のようになります。

表1

	JP14	USP24	EP4
注射用水	注射用水	Water for Injection	Water for Injection
	—	Bacteriostatic Water for Injection	—
	—	Sterile Water for Inhalation	—
	—	Sterile Water for Injection	—
	—	Sterile Water for Irrigation	—
精製水	—	—	Water, Highly Purified
	精製水	Purified Water	Water, Purified
	滅菌精製水	Sterile Purified Water	—
飲料水	常水	—	—

また、J P 1 4に記載されている製造水のそれぞれの定義と適用は、表2のとおりとなっています。

表2

名 称	定 義	適 用
常 水	通例、水道水、井水	調剤用水、製薬の原料用水 又は洗浄用水、飲料水
精 製 水	常水を蒸留、イオン交換、超ろ過 又はそれらの組合せで精製した水	製剤、試液、試薬の調製 ※ 注射液の製造に用いては ならない。
滅菌精製水	精製水を滅菌したもの	点眼剤などの溶剤 ※ 注射液の製造に用いては ならない。
注 射 用 水	常水又は精製水の蒸留、又は精製水の 超ろ過により製した水	注射液製造又は注射用医薬品 の溶解用 ※ 手術時における傷口の洗 浄及び手術用器具の洗浄な ど、ピロジェンフリーの水 としても用いられる。

USP 24に記載されている製造用水の定義は、表3のようになっています。

表3

名 称	定 義
Purified Water 精製水	適切なプロセスによって得られる水である。 米国環境保護局国家一次飲料水規則または、ヨーロッパ又は日本の相当法規に適合する水から調製されること。 添加物を含まないこと。
Sterile Purified Water 滅菌精製水	滅菌して適宜容器に入れた精製水である。 抗菌剤を含まないこと。 非経口投与を目的とする調合剤に用いてはならない。
Water for Injection 注射用水	蒸留法または逆浸透法で精製した水である。 米国環境保護局国家一次飲料水規則または、ヨーロッパ又は日本の相当法規に適合する水から調製されること。 添加物を含まないこと。
Sterile Water for Injection 滅菌注射用水	滅菌して適宜容器に入れた注射用水から調製されること。 抗菌剤や他の添加物を含まないこと。
Sterile Water for Inhalation 滅菌吸入用水	滅菌して適宜容器に入れた注射用水から調製されること。 加湿器や他の同様の装置での使用、又はある期間にわたって汚染しやすいところでの使用を除いては、抗菌剤を含まないこと。
Sterile Water for Irrigation 滅菌洗浄用水	滅菌して適宜容器に入れた注射用水から調製されること。 抗菌剤や他の添加物を含まないこと。
Bacteriostatic Water for Injection 無菌静菌注射用水	滅菌して適宜容器に入れた注射用水から調製し、1種類以上の抗菌剤を含む。

(2) JP14、USP24、EP4に記載されている製造用水及びその規格

JP14、USP24、EP4に記載されている製造用水及びその規格は、表4～6のとおりとなっています。

表4

		JP14			
	常水 Water	精製水 Purified Water	滅菌精製水 Sterile Purified Water	注射用水 Water for Injection	
定薬	水道水、井水	常水を蒸留、イオン交換、超ろ過又はそれらの組合せで精製したもの	精製水を滅菌したもの	常水又は精製水の蒸留、又は、精製水の超ろ過により製した水	超ろ過により製した水 容器に入れて滅菌した水
性状	無色透明	無色透明・無臭無味	無色透明・無臭無味	—	—
pH	5.5~8.5	—	—	—	—
酸またはアルカリ	—	BTB: 青色を呈せず MR: 黄色~だいだい色	BTB: 青色を呈せず MR: 黄色~だいだい色	BTB: 青色を呈せず MR: 黄色~だいだい色	PR: 赤色を呈す (NaOH) BTB: 黄色を呈する (HCl) >10mL: 変化しない ≤10mL: ≤0.00005% 変化しない
塩化物	(塩素イオン) ≤200mg/L	変化しない	変化しない	変化しない	変化しない
硫酸塩	—	—	—	—	—
硝酸塩	—	—	—	—	—
硝酸性窒素	≤10mg/L	黄色を呈せず 微赤色を呈せず ≤0.05mg/L	黄色を呈せず 微赤色を呈せず ≤0.05mg/L	黄色を呈せず 微赤色を呈せず ≤0.05mg/L	黄色を呈せず 微赤色を呈せず >10mL: ≤0.1mg/L ≤10mL: ≤0.2mg/L
亜硝酸性窒素	—	—	—	—	—
アンモニウム	≤0.05mg/L	—	—	—	—
アンモニア	—	—	—	—	—
カルシウム	—	—	—	—	—
Ca及びMg	—	—	—	—	—
CO ₂	—	—	—	—	—
重金屬	≤1mg/L	変化しない	変化しない	変化しない	変化しない
アルミニウム	—	—	—	—	—
KMnO ₄ 還元性物質	—	赤色は消えず	赤色は消えず	赤色は消えず	赤色は消えず
有機体炭素	—	—	—	—	—
蒸発残留物	≤500mg/L	≤10mg/100mL	≤1.0mg/100mL	≤1.0mg/100mL	>10mL: ≤3.0mg/100mL ≤10mL: ≤4.0mg/100mL
導電率	—	—	—	—	—
不溶性微粒子	—	—	—	—	—
エンドトキシン	—	—	≤0.25EU/ml	≤0.25EU/ml	≤0.25EU/ml
無菌試験	—	—	無菌試験に適合 (MF法)	—	無菌試験に適合 ≥100mL: MF法
生菌数試験	—	—	—	—	—

※1 KMnO₄還元性物質の
代わりに有機体炭素を実施する。

その他
一般細菌: ≤100cfu/mL
大腸菌群: 陰性
その他多数試験項目
(表7 参照)

表5

		USP24						
	精製水 Purified Water	注射用水 Water for Injection	滅菌精製水 Sterile Purified Water	滅菌注射用水 Sterile Water for Injection	滅菌吸入用水 Sterile Water for Inhalation	滅菌洗淨用水 Sterile Water for Irrigation	無菌静菌注射用水 Bacteriostatic Water for Injection	
定義	適切なプロセスによって得られる水	蒸留又は逆浸透で精製した水	精製水を容器に入れて滅菌したもの	注射用水を容器に入れて滅菌したもの	注射用水を容器に入れて滅菌したもの	注射用水を容器に入れて滅菌したもの	注射用水を容器に入れ滅菌し抗菌剤を添加したもの	
性状	-	-	-	-	-	-	-	
pH	-	-	5.0~7.0	5.0~7.0	-	5.0~7.0	4.5~7.0	
酸またはアルカリ	-	-	-	-	-	-	-	
塩化物	-	-	≤0.5mg/L	≤0.5mg/L	-	≤0.5mg/L	-	
硫酸塩	-	-	濁らない	濁らない	-	濁らない	濁らない	
硝酸塩	-	-	-	-	-	-	-	
硝酸性窒素	-	-	-	-	-	-	-	
亜硝酸性窒素	-	-	-	-	-	-	-	
アンモニウム	-	-	-	-	-	-	-	
アンモニア	-	-	<50mL: ≤0.6mg/L ≥50mL: ≤0.3mg/L	<50mL: ≤0.6mg/L ≥50mL: ≤0.3mg/L	-	<50mL: ≤0.6mg/L ≥50mL: ≤0.3mg/L	濁らない	
カルシウム	-	-	濁らない	濁らない	-	濁らない	濁らない	
Ca及びMg	-	-	-	-	-	-	-	
CO ₂	-	-	透明	透明	-	透明	透明	
重金属	-	-	-	-	-	-	-	
アルミニウム	-	-	-	-	-	-	-	
KMnO ₄ 還元性物質	-	-	ピンク色は消えず	ピンク色は消えず	-	ピンク色は消えず	-	
有機体炭素	≤0.05mg/L	≤0.05mg/L	-	-	-	-	-	
蒸発残留物	-	-	-	-	-	-	-	
導電率	<1.3 μS/cm at 25°C※1	<1.3 μS/cm at 25°C※1	-	-	-	-	-	
不溶性微粒子	-	-	-	≥10 μm: <6000個/容器 ※3 ≥25 μm: <600個/容器	-	-	≥10 μm: <6000個/容器 ※3 ≥25 μm: <600個/容器	
エンドトキシン	-	≤0.25 USP EU/mL	無菌試験に適合	無菌試験に適合	≤0.5 USP EU/mL	≤0.25 USP EU/mL	≤0.5 USP EU/mL	
無菌試験	-	-	-	-	-	-	無菌試験に適合	
生菌数試験	(≤100cfu/mL) ※2	(≤10cfu/mL) ※2	-	-	-	-	-	

その他

※1 Stage1 インライン測定

※2 General Informationに記載

※3 100mL未満の容器

表6

		EP4		Water Purified		Water for Injections		Water, Highly Purified	
		精製水 Water Purified 蒸留、イオン交換又はそれらの組合せによって得られる水 容器に入れたもの 調製水 in bulk		注射用水 Water for Injections 飲料水または精製水を蒸留したもの 滅菌注射用水 Sterilised		超精製水 Water, Highly Purified 蒸留・RO膜処理・UF膜処理等を したもの			
		無色透明・無味無臭		無色透明・無味無臭		無色透明・無味無臭			
性状									
pH									
酸またはアルカリ			MR: 赤色を呈せず BTB: 青色を呈せず 15分間変化しない		PR(Y)から赤色を呈する(NaOH) PR(R)から黄色を呈する(HCl) >100ml: 15分間変化しない ≤10ml: ≤0.5ppm 1時間変化しない				
塩化物			1時間変化しない ≤0.2ppm		≤0.2ppm				
硫酸塩			≤0.2ppm		≤0.2ppm				
硝酸塩									
硝酸性窒素									
亜硝酸性窒素									
アンモニウム			≤0.2ppm		≤0.2ppm				
アンモニア									
カルシウム									
Ca, Mg			青色を呈する		青色を呈する				
CO ₂									
重金属			≤0.1ppm (≤10µg/l)		≤0.1ppm (≤10µg/l)				
アルミニウム			≤0.1ppm (≤10µg/l)		≤0.1ppm (≤10µg/l)				
KMnO ₄ 還元性物質			僅かにピンク色が残る ※1		僅かにピンク色が残る				
有機体汚染			≤0.5mg/l		≤0.5mg/l				
糞炭残留物									
導電率			≤4.3µS/cm at20°C		≤1.1µS/cm at20°C				
不溶性微粒子									
エンドトキシン			(<0.25IU/ml)		<0.25IU/ml				
無菌試験					適合				
生菌数試験			≤100cfu/ml		≤10cfu/100ml				

※1 有機体汚染試験が
使えない場合

その他

表7 : J P 1 4における常水の規格

項 目	規 格
性状	無色澄明
pH	5.8 ~ 8.6
純度試験	
(1) 色及び混濁	無色澄明
(2) におい及び味	異常なにおい及び味はない
(3) 塩素イオン	≤ 200mg/L
(4) 硝酸性窒素	≤ 10mg/L
(5) 亜硝酸性窒素	淡赤色を呈せず
(6) アンモニウム	≤ 0.05mg/L
(7) シアン化物	≤ 0.01mg/L
(8) 重金属	≤ 1mg/L
(9) 鉄	≤ 0.3mg/L
(10) 亜鉛	≤ 1mg/L
(11) カドミウム	≤ 0.01mg/L
(12) 銅	≤ 1mg/L
(13) 鉛	≤ 0.1mg/L
(14) 総硬度	≤ 300mg/L
(15) 蒸発残留物	≤ 500mg/L
(16) KMnO ₄ 消費量	≤ 10mg/L
(17) 陰イオン界面活性剤	≤ 0.5mg/L
(18) 一般細菌及び大腸菌群	一般細菌 : ≤ 100 個/mL 大腸菌群 : 陰性

(3) エンドトキシン、導電率、有機体炭素についての最近の動向

このように、J P 1 4、U S P 2 4、E P 4では水質管理基準や品質試験法の規定が異なっています。

しかし、より良い薬を求めて新薬を開発し、承認申請をスムーズに行うため、また、良い薬が国際貿易で受け入れられるためには、それらに必要な資料が共通の基盤に基づき、国際間で相互に受け入れられるものである必要があり、品質システムの整合は不可欠であると言えます。

そのため、医薬品の品質や品質評価のあり方、それに伴う試験法などの合意、国際調和を図る目的で、日本、米国、ヨーロッパ（E C諸国）の3極の規制当局と業界団体が国際調和会議（I C H）を組織し、活発な活動を展開しています。

それに伴い、J P 1 4、U S P 2 4、E P 4の担当で構成される Pharmacopoeia Discussion Group（P D G）が組織され、各極の薬局方に規定されている試験法などの国際調和が図られています。

これらの動きにより、国際調和された項目は、Bacterial endotoxins（日局試験法名：エンドトキシン試験法）であり、J P 1 4に収載されたエンドトキシン試験法は最初に国際調和された試験法です。

近年、U S P 2 4は精製水を electrical conductivity（導電率）とT O C（総有機炭素）にて管理することを規定しました。J P 1 4では未だ従来純度試験が規定されていますが、国内の製薬会社では、精製水を導電率とT O Cにより管理することが一般化されつつあり、また、規格の国際的協調の観点から注目されている点でもあります。U S P 2 4は、それまでの純度試験7項目を削除し、理化学試験の代替として、導電率とT O Cを計器で測定することを規定しました。

導電率に関しては、オフライン測定法を含めた3段階による測定が許容されており、第1段階のインラインでは、25℃で1.3 μ S/cm以下であること、第2段階のオフラインでは、25℃で2.1 μ S/cm未滿とし、塩化カリウム（K C l）で飽和されたp Hを測定し、p Hにおける導電率がU S P 2 4一般試験に示された数値以下（p H 6.6で、導電率は2.1 μ S/cm以下）であることが要件となります。

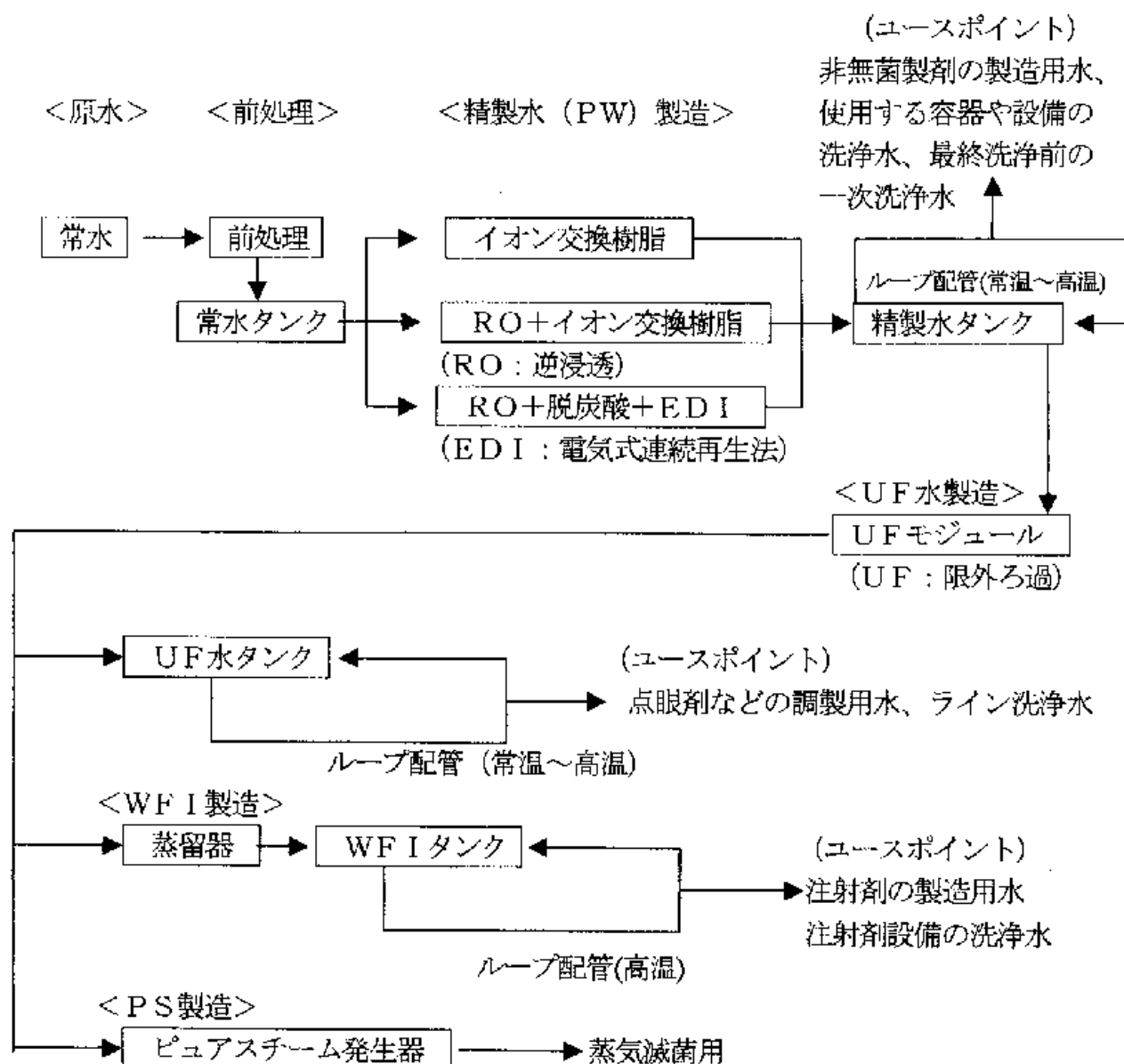
実際には、米国の製薬企業はインラインによる第1段階測定で管理していますが、このように、測定器により連続的にモニタリングするよう改正されています。

2 製造用水設備について

(1) 製造用水設備の概要

医薬品の製造環境の中で、水は空気と並び最も基本的で重要な要素です。精製水や注射用水等の高品質の水は **hungry water** と言われるように、化学的、微生物的汚染を受けやすく、生産された水の全ての試験成績が得られるまで保存しておくことが難しいので、その製造設備として適切な設備を選定し、製造用水の製造にあたっては、ハード・ソフト両面で十分にバリデーションを行い、適切な管理手順により、常に規格に適合する品質の高い水を安定的に供給できる製造用水システムを確立しておく必要があります。

製造用水設備の構成を、前処理、精製水（PW及びその中のUF水）製造、注射用水（WFI）製造、ピュアスチーム（PS）製造の各設備に大別し、今回の製造用水ガイドライン作成担当企業で採用されている製造用水設備の事例を踏まえて、製造フローの概略をまとめると次のようになります。



(2) 常水の前処理設備

前処理に使用される水（原水）は、常水レベルとして水道水水質基準程度の水質であることが望ましく、製薬企業では水道水、工業用水、井水が一般的に用いられています。

前処理設備は、後工程の製造用水設備の負荷を軽減することを目的として設置されます。市水が原水の場合、一般的には残留塩素除去を目的に活性炭あるいは薬液注入による酸化・還元設備が設置されるケースが多いようです。また、井水が原水の場合は、原水の硬度、濁度、有機物、シリカ等を考慮し、設備の選定を行う必要があります。

一般的に原水には、固形物、溶存塩類、コロイド、残留塩素、微生物等が含有されていることがあるので、これらの不純物を除去し前処理水とします。

事例1：井水→凝集ろ過（脱Fe, Mn）→常水タンク

事例2：井水→脱炭酸→凝集ろ過（脱Fe, Mn）→活性炭処理→メンブランフィルター（MF）ろ過→常水タンク

事例3：市水→活性炭処理→MFろ過→常水タンク

(3) 精製水（PW）の製造設備

PW製造には、一般的に安価なイオン交換樹脂法を採用する場合がありますが、この場合樹脂層が微生物汚染の温床となる可能性があり、微生物管理の対策が必要になります。

このため、得られるPWの生菌数や導電率をモニタリングしてその増加傾向をチェックし、樹脂交換を早目に行うタイミングを測るとともに、最遅の交換時期として樹脂の交換能力が飽和するまでの総流量、総時間を定めておく必要があります。また、PWを貯留するときはUV殺菌灯を設置するとともに、より効果的にはループ配管で常時循環させることにより、PW中の微生物の増殖を防止することが必要です。

原水中にイオン成分が多い場合、イオン交換の負荷を小さくするために、その手前にRO膜処理の設置が有効です。再生型イオン交換方式の場合、イオン交換樹脂が飽和した段階で酸・アルカリ系の要処理排水が出るので中和処理設備が必要となります。薬液設備、中和設備の設置が困難な場合、薬液再生型樹脂を用いない方式が必要となります。

電気式連続再生法（EDI）は設備が割高となりますが、装置内を流れる電流による制菌効果が得られるために、イオン交換樹脂で問題となる樹脂層の菌汚染が防止でき、水質レベルの高いUF水や注射用水を製造する場合に良く用いられています。また、電氣的にイオン交換樹脂を連続再生するため、従来のイオン交換樹脂法のような薬品再生を必要としません。EDIの基本原則としては、次の3点があげられます。

①交互に並べたカチオン交換膜とアニオン交換膜で脱塩室と濃縮室を形成し、両端から直流電圧をかけて、脱塩室中の不純物イオンを濃縮室へ電氣的に移動させます。

（電気透析（ED）の原理）

②脱塩室にイオン交換樹脂を充填して導電体として利用することで、イオンをスムーズに移動させます。（この方法によりEDからEDIへ発展）

③直流電流によってイオン交換樹脂を常時連続的に電気再生するため、イオン交換能力が飽和しない状態を維持することができます。（連続的電気再生）

一方、EDIの弱点としては、直流電流でイオンを電氣的に移動させて除去するため、

解離（イオン化）していない不純物は除去できないことがあげられます。そのため、解離度が低い弱電解質、特に通常のRO透過水が示すpH5～6の領域における解離度が低い炭酸・シリカなど弱酸成分の除去性能が、従来のイオン交換樹脂法と比較して劣っていました。しかし近年、脱塩室内のpHを高く維持する構造に改良し、弱酸成分の解離度を高めるなど、活発な技術改良がなされたことによって弱酸成分の除去性能が飛躍的に向上し、イオン交換樹脂法に匹敵する性能となっています。

事例4：常水タンク→活性炭処理→MFろ過→RO膜→脱炭酸→イオン交換(EDI)
→PWタンク

事例5：常水タンク→UV殺菌→RO膜→脱炭酸→イオン交換(EDI)→MFろ過→
UV殺菌→PWタンク

事例6：市水→活性炭処理→MFろ過→イオン交換→MFろ過→PWタンク

事例7：原水タンク→活性炭処理→MFろ過→RO膜→イオン交換→MFろ過→
PWタンク

PWの中でも、よりレベルの高い水にするためにUF水製造設備が採用されています。この原理である限外ろ過（UF）法は、超微細孔を有する膜を介した加圧ろ過法です。UF膜の微細孔の大きさは10～200オングストロームの範囲内に有り、この微細孔より大きな物質は膜面で排除し、微細孔より小さい物質（分子）は膜を透過する、分子ふるいの分離機構に基づきろ過されます。

UF膜の溶質分離の特性は、一般に分画分子量で表現されます。分画分子量は数千～数万のUF膜が多く、水分子と共に無機イオン分、小糖類、アミノ酸等の小分子物質は膜を透過し、コロイド物質、タンパク質、菌、エンドトキシン等の大分子物質は膜を透過しません。物質移動の駆動力は圧力であり、通常0.1～1MPa（1～10kg/cm²）のろ過圧で操作されます。

UF膜は高温（80℃以上）での殺菌が可能であることや、RO膜に比して一次側の圧力が低くてよいことが微生物管理上の利点となり、高レベルの精製水の製造設備に多く用いられ、さらにこのUF水を注射用水製造設備に導入しWFIを製造します。

事例8：PWタンク→UV殺菌→UF膜→UF水タンク

（4）精製水（PW）の供給設備及びユースポイント

製造用水の貯水タンクから使用する場所（ユースポイント）へ送水する配管設備は、送水中に水質低下しないようにつくらなければなりません。

ア PWの供給設備

- ①水温は通常常温のままで供給されます。
- ②貯水タンクからPW、UF水を循環供給する場合、配管内の水が繰り返し流動しているようにします。
- ③主配管に分岐をつける場合は、T字管のバルブまでの長さは主配管の中心から測って、その枝管の直径の6倍以内（6D以内）にしなければなりません。また、配管

は自然流下による排出が可能ないように1/50～1/100以上の勾配を設ける必要があります。

- ④装置の接液部及び配管系の材質をステンレス（SUS304、SUS316 など）でサニタリー配管とします。
- ⑤空気中のバクテリアや微粒子が系内に入らないようにするため、精製水タンクには滅菌できるペントフィルターを装備する必要があります。
- ⑥水質管理上、水を配管系内から菌汚染の無いようにした状態で取り出すことができるようにします。
- ⑦配管の最も低いポイントは完全にドレンできること等、配管系内の「液だまり」を極力少なくすることが重要です。

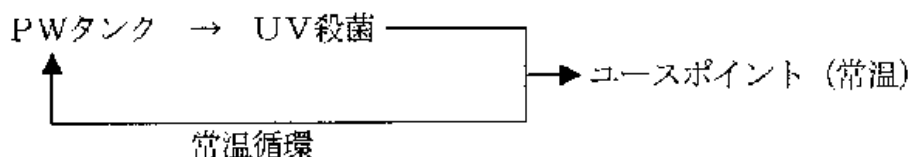
イ ユースポイント

- ①供給設備の場合と同じく、ユースポイントの分岐となるT字管はバルブを6D以内になるように直接メイン配管に取り付けることが必要です。検出器（圧力計・流量計・温度計）等を取り付ける場合も同様です。T字管のバルブまでの長さが十分に短いと、配管内を流れる水は、T字管につけたバルブが長時間閉じたままなら、微粒子が集まらないように十分な乱流状態を保つことができます。
- ②バルブはサニタリーで、隔膜型のダイヤフラム弁を使用する必要があります。

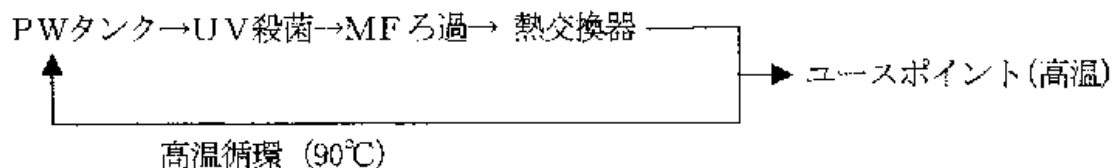
事例9：PWタンク（UV殺菌）→MFろ過→ユースポイント（常温）

事例10：PWタンク（UV殺菌）→MFろ過→熱交換器→ユースポイント（高温）
（非無菌製剤、高温調製水）

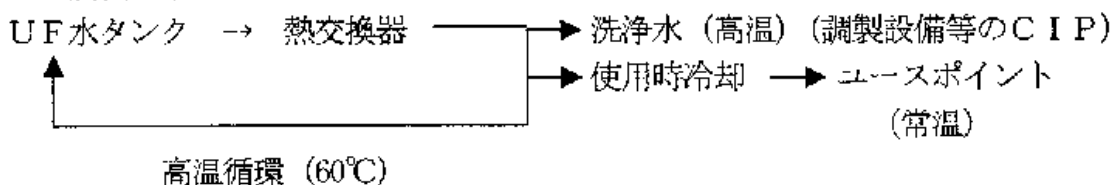
事例11：常温循環：非無菌製剤の常温製造用水



事例12：高温循環、非無菌製剤の高温調製用水



事例13：UF水製造設備、高温循環、ユースポイントで使用時冷却、無菌製剤の常温調製用水



(5) 注射用水 (WF I) 及びピュアスチーム (PS) 製造設備

WF Iには、無菌かつパイロジェンフリーが要求されます。その製法としては、蒸留法または超ろ過法によることがJ P 1 4に明記されています。超ろ過とは逆浸透 (RO) または限ろ過 (UF) のことですが、RO法は注射用水製造の最終装置として採用例は少ないようです。その理由としては膜素材の強度への心配があり、透過水を無菌管理する労力が大変だからです。その点、蒸留によるWF I製造の機構は比較的簡単なもので、実績もあり採用例が多いようです。またUF水がWF I製造の手前の水としてよく使われています。

蒸留装置の種類としては、最も古い形式として「つぼ型」蒸留装置があり、この装置ではある程度の固体の同伴や移行が起こることがあります。なぜならば、蒸留が蒸留装置の凝縮器 (純蒸留水) 部分に到達する前に、粒子を取り除くのに十分な防止器 (邪魔板) がいないためです。この理由で、効率の良い単蒸留式装置が開発され、パイロジェン除去のために特に設計された邪魔板が使用されています。ほかの単蒸留式装置では、邪魔板処置の補助に、遠心機を組み込んだ設計をとっています。最近では、この蒸留装置がエネルギーを多量に消費するために、同じような邪魔板処理過程を備えた多重効用缶式および蒸気圧縮式蒸留装置が開発され、エネルギーおよび運転コストを軽減しています。このことからこの2方式が現在の主流となっています。特に多重効用缶式は、多量の蒸留水を製造する場合には、ランニングコスト的に有利になります。

蒸留法による設備は、接液部分のほとんどが耐食性のあるステンレスで作られているため、適切な運転管理をすれば装置そのものの劣化は少なくなります。蒸留法による設備で最も留意すべきは熱交換器表面でのスケールの発生です。スケールの生成は蒸発効率を著しく低下させるので、前処理水の品質、特にコロイダルシリカ (イオン交換装置、除塵フィルターでは除けない) 量に留意する必要があります。そのため、高温の水は腐食性が強いので、素材中の金属の溶出があれば酸化物となって蒸留水中に移行するので注意が必要です。また、装置ごとに運転管理の基準値を設けるとともに、装置休止後の缶体内滅菌、採水開始時の初期ブローなどの日常管理の手順を明文化しておき、適切な運転をすることが重要です。

事例 14 : UF 水タンク→蒸留装置→WF I タンク

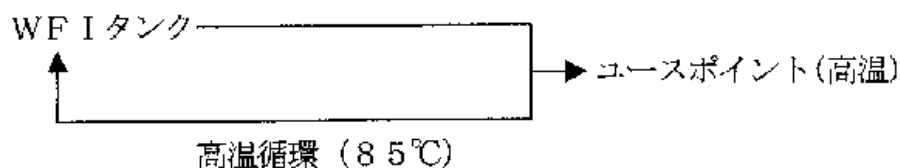
(6) 注射用水 (WF I) の供給設備及びユースポイント

本設備は、すでに精製された水を、その品質を劣化させずにユースポイントまで供給するための設備であり、WF Iを製造する一連の設備の中で最も重要な部分であるといえます。

- ①注射用水は製造後直ちに用いることが望ましいのですが、使用量の時間的変動に対応するために、一般に使用量調整用のタンクを必要とし、貯留する場合はタンクとユースポイント間をループ配管とし80℃以上で循環貯留することが必要です。
- ②材質としてはステンレス (SUS316 など) が用いられ、接液部表面については微生物の付着を防止する目的で平滑処理 (バフ研磨、電解研磨など) をすることが望ましく、腐食防止のためには不動態化処理 (パッシベーション) が有効といわれています。

- ③構造としてはWFIが接液する配管の全経路は、PSによる高圧蒸気滅菌ができる必要があります。
- ④タンク内の貯留水の水位に応じて外部の空気を出入りさせる場合は、エアーベントフィルター（疎水性のポアサイズ $0.45\mu\text{m}$ 以下のものを使用）を設置し、空気中のバクテリアや微粒子が系内に入らないようにします。また、このエアーベントフィルターそのものも③と同様にインプレースでの滅菌が可能な構造とします。
- ⑤配管の最も低いポイントは完全にドレンできること等、配管系内の「液だまり」を極力少なくすることが重要です。
- ⑥枝配管が必要となるユースポイントやサンプリング用バルブ及び検出器（圧力計・流量計・温度計）はメイン配管から必要最小限の距離（ $6D$ 以内）に設置し、その設置数を極力少なくします。また、蒸気滅菌配管や薬液殺菌配管は自然流下による排出が可能なように、一定方向に $1/50\sim 1/100$ の勾配を設けます。
- ⑦バルブはサニタリーで、隔膜型のダイアフラム弁を使用する必要があります。

事例 15：メインループは高温 85°C 循環



3 製造用水バリデーション

医薬品の各製造工程において、水はさまざまな用途に広く用いられ、その用途に応じて、適切な品質の水が選定される必要があります。原水（市水、井水等）から供給される水質のまま利用可能な場合もありますが、通常は適用される用途に対応させ、各種の水処理装置を利用して規定水質以上の水を製造し、供給する必要があります。

一口に水処理といっても、水処理設備の的確な選定、設計、製作、設置、運転、稼働、管理などが求められ、水処理は高品質医薬品製造において、バリデーションの重要項目であります。

厚生労働省令第16号（平成11年3月12日）では、バリデーションは次のように定義されています。「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理および品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。」

また、バリデーション基準（平成7年3月1日、薬発第158号）では「製造を支援するシステム（製造用水供給システム及び空調処理システム）を対象として該当する品目の製造手順等のバリデーションを実施しなければならない」と定められています。バリデーションでは時系列的に、予測的（prospective）、同時的（concurrent）、回顧的（retrospective）などに分けて呼称していますが、医薬品製造設備（装置）の導入時に限定すると、以下の4つの要素に分類されます。

- (1) 設計時の適格性確認（Design Qualification：DQ）
- (2) 据付時の適格性確認（Installation Qualification：IQ）
〔計器キャリブレーションを含む〕
- (3) 運転時の適格性確認（Operating Qualification：OQ）
- (4) 稼働時の適格性確認（Performance Qualification：PQ）

(1) 設計時の適格性確認 (Design Qualification : DQ)

製造用水システムを設計するうえで、主に次に掲げる2つの要因が重要となります。

ア 処理される供給原水の品質 (イン側)

まず1つ目の要因として、製造用水システムの入口である供給原水の水質があります。その水質の中でも汚染物質〔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、ケイ酸塩、ケイ酸錯塩、有機金属錯塩)〕について調査し、処理装置の有効寿命などを最大化することを踏まえて、水処理設備の選定・設計をすることが重要です。

供給原水 (市水、井水) の水質は、原水源によりかなり異なります。また、季節的変動要因や他の外的要因 (雨など) によっても大きく変動します。そのため、製造用水システムは、供給原水の品質と変動幅を調査し、ワーストケースを想定して設計をしなければなりません。

市水を利用する場合は、市水を効果的に処理すると、懸濁物質、細菌、有機物などの水準がかなり低くなりますが、遊離塩素、クロラ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、それら残存酸化剤を除去する必要があります。また、井水を利用する場合、井水には酸化剤は存在しませんが、鉄、マンガン、有機物などが多量に含まれています。したがって、供給水中の含有物質成分を勘案して、最適な前処理装置の設計・選定が有効な精製処理を保証することになります。

イ 利用する製造用水の基準値を満たす品質 (アウト側)

2つ目の要因としてあげられるのが、製造用水システムの出口であり、医薬品等を製造するために必要な製造用水の種類があります。その用途に応じた水処理設備を選定・設計する上で考慮すべき点があります。

例えば、非経口薬に適用のWF I に対しては、パイロジェン (発熱性物質) が確実に除去されることが必須要件となります。この水質を得る方法は一般的に蒸留装置によりますが、製造されたWF I のレベルを高い状態で維持しながら、ユースポイントへ送る高度な設計がなされたシステム設備が要求されます。また、UF 処理がエンドトキシン量を最小にするために利用されています。

高温処理 (65~80℃) 装置は自己滅菌を行っているとは認識されていますが、それより低い温度で処理されている場合は低コストとなりますが、保全、試験、潜在的菌増殖の抑制問題などに対する処置コストを節約しづらく、総合的見地から得策とは言えません。明らかに一定流動 (乱流) 中の水は高い汚染を生じる傾向が少ないので、いずれの場合も装置が一方向に循環していることが重要な設計上の考慮点です。また、配管中の水の滞留部をなくすこと、すなわち「デッド・レッグ」をもたない構造にすることが必要であり、要求水質を満たすための十分な要因の査定を行うことが重要です。

(2) 据付時の適格性確認 (Installation Qualification : IQ)

製造用水システムの据付が完了した後のバリデーションは、設置したシステムの正確な完成図面、仕様書を整備することです。

- ア 肉眼検査で製造用水システムの配置を機器配置図面と比較し検証します。
- イ 製造用水システム中の各構成（ポンプ、バルブ、熱交換器等）について重要な操作上の情報を記載した装置のチェックリストをもとに点検を行わなければなりません。また、このチェックリストには、各構成部分の名称、形式の番号や操作特性値（圧力、温度範囲等）も含まれていなければなりません。
- ウ 配管には名称表示、カラーコードその他の手段で内容物と流れの方向の表示をします。
- エ 配管やタンク内面は、凹凸のない平滑な鏡面のようにないなければなりません。また、WF I レベルの設備には、溶接部はアストロ溶接を行い、内面は電解研磨が望ましいと言えます。
- オ 製造用水システムの据付前に、SUS製タンク及びサニタリー配管等は、粗洗浄（フラッシング）を行う必要があります。これは溶媒および洗剤を循環させることにより、油や異物を取り除くためです。（通常、設備メーカーの工場で実施されますが、据付時に確認しておくことが必要です。）現地据付後、すべての装置と配管は、使用目的の製造用水でフラッシングを行わなければなりません。また、フラッシング効果を評価するために、最終すすぎ水に異物がないことを確認することが必要です。
- カ 計器キャリブレーション（校正）

製造用水システムに用いられる設備、機器の機械的特性を検証するためには計測機器が用いられます。計測機器が適正に作動していることで、システム全体の機械的特性を確認することができます。この計測機器が正しく作動しているか否かを検証することがキャリブレーションです。

キャリブレーションについて、WHO GMPでは「一定の条件下で、機器あるいは測定システム（特に秤量において）、記録器、および制御器により示される値あるいは測定で得られた値とそれに対応する公定標準品の既知の値との相関を確立する一連の操作をいう。あらかじめ測定結果の許容範囲を定めておくこと。」と規定されています。

キャリブレーションを行うにあたっての重要なポイントは、トレーサビリティが確立していることです。トレーサビリティとは、「標準器または計測機器がより上位の標準に基づいて次々とキャリブレーション（校正）が行われ、公的標準（原器）につながる経路が確立されていること」です。

最近では、計測機器による計測結果は、自動記録計により記録され、かつ、この結果はプロセスにフィード・バックされて、自動的に調節されている場合が多く見受けられます。このような場合には、全体のシステムとして（ループとして）のキャリブレーションと単体機器のキャリブレーションが必要となります。製造用水システムに用いられる計測機器は、インライン式の設備がほとんどのため、

単体とループ、両方のキャリブレーションを実施しなければなりません。

〔製造用水システムの管理に用いられる計測機器の一例〕

温度計、pH計、タイマー、電導度計、質量計、流量計、圧力計

キ これらの方法は文書化し、バリデーションファイルの構成の一部としなければなりません。

ク 据付時の適格性確認（IQ）の検査内容を、5 実施事例（2）IQ検査内容に掲載しました。

事例1：5 実施事例（2）IQ検査内容

- 1 外観・寸法検査
- 2 仕様確認検査
- 3 材質検査
- 4 仕上検査
- 5 制御盤外観・寸法検査
- 6 制御盤部品検査
- 7 制御盤配線検査
- 8 機器据付検査
- 9 計器キャリブレーション
- 10 サニタリー配管材質検査
- 11 サニタリー配管溶接検査
- 12 サニタリー配管勾配検査
- 13 サニタリー配管6D検査
- 14 サニタリー配管気密検査
- 15 配管ラインチェック
- 16 絶縁抵抗検査
- 17 電気制御盤I/O検査
- 18 電気制御盤ループチェック
- 19 フラッシング(洗浄)検査
- 20 パッシベーション検査 (WF Iレベルの場合)

(3) 運転時の適格性確認 (Operating Qualification: OQ)

製造用水システムの運転時に、設置した機器、システムの管理に信頼性があり、警告レベル（アラートレベル）、処置レベル（アクションレベル）が適切に設定されていることを確認します。

ア システムを運転するのに最も重要な指示値として、製造業者が設定したパラメータ（流量、温度、圧力等）をチェックする必要があります。また、これらのデ

ータは、今後システムを運転するためのルーチン・チェックの基本となります。定期的なシステムチェックは、設定した限度内にあることを確認するためにを行います。

イ システムの運転状況を調べるために、指示値をチェックし、結果を記録する必要があります。これら指示値の例としては、抵抗値、温度、圧力値、予想産出水量のパーセント流量、導電率、TOC値などがあります。

ウ システムを長期間にわたり安定して稼働させるのに、洗浄、保全、サンプリング、試験、計器キャリブレーション等のSOPの準備をしておく必要があります。また、作成したSOPが適切なものかどうかを指示値と証左しておくことも重要です。サンプリング等に関しては、この時にポイント及び試験頻度などを設定し、今後実施していくバリデーションの礎を築くことが大切です。

エ 選手時の適格性確認（OQ）の検査内容を5 実施事例（3）OQ検査内容に掲載しました。

事例2：5 実施事例（3）OQ検査内容

- 1 水質・水量
- 2 製造用水設備の熱水殺菌の確認
- 3 製造用水設備の蒸気滅菌（SIP）の確認
- 4 電気制御盤

（4）稼働時の適格性確認（Performance Qualification：PQ）

高純度水処理装置のバリデーションに関する代表的な参考文献は「注射用水のバリデーションに対する設計概念」（PDAテクニカルレポート No.4）があります。

その序論に「バリデーションには適当なチャレンジ仕様が含まれることが多いが、微生物がオンライン内に入り込むことは好ましくない。したがって、全システムが適切に稼働し、所定の機能を連続して満たしていることを確認するために、特定のチェックポイントで微生物学的品質を定期的に試験すること及びモニター装置を設置することに信頼がおかれている」と書かれています。

各種装置の組み合わせで要求水質の水を得ることは比較的容易ですが、要求水質の水を製造し続けることは容易なことではありません。そこで、製造用水システム稼働時に実施するバリデーションについては、主に次に掲げる3つの要因が重要となります。

ア SOPを裏付けるデータ（適切な試験頻度や管理範囲等が設定されている。）がなければなりません。

イ SOPが妥当であり、システムが一貫して求める水質と生産量が得られていることを分析値及び計測値などのデータで証明しなければなりません。

ウ システムが長期間にわたりSOPに従って稼働される場合、供給水の季節変動による悪影響がないことを証明できるデータがなければなりません。また、一般

的に製造用水システムに関するバリデーションでは、1年間のデータ量を評価した段階で完了となります。

また、各装置が十分機能を発揮する条件が整っているかのモニタリングが、用水を恒常的に製造供給するための重要な要件となります。一旦製造された製造用水が汚染されずに保管・供給設備（タンク、配管）によってユースポイントまで供給されていることを日常的にモニタリングしておく必要があります。

日常のモニタリング作業により設備構築時に設定した設備の洗浄、殺菌などのメンテナンスプログラムの検証と修正を行い、季節変動も含めたメンテナンスプログラムの適正化をすることが水質維持に重要な作業です。製造された水質のモニタリングの他に、装置や機器の運転記録のデータ収集も、その装置や機器の能力を十分発揮させ、要求水質を確保・維持する上で重要です。

稼働時の適格性確認（PQ）とは日常管理 のことであり、それぞれの水質に対応した日常管理が必要となります。このために実施されている各社の日常管理の事例を掲載しました。

事例3：5 実施事例（5）精製水製造装置の日次工程管理表

事例4：5 実施事例（6）精製水、UF水、ピュアスチーム製造装置の運転記録シート

4 設備及び水の管理項目／方法

水の製造設備で得られる製造用水の品質をモニタリングすることによって、工程の汚染がなく常に良い品質の水が得られ、そのレベルが維持されていることを確認しておくことが必要です。これは、単に規格に合致しているか否かではなく、汚染が進む傾向にないことを確認し、また汚染の傾向があれば、これを予知することにあります。汚染傾向は、1項目のモニタリングだけで検出されるのではなく、複数の品質パラメーターを総合して検出されることもありますので、このような点からの解析も必要です。

製造用水をモニター数値で管理する意義は、数値の変化を見て、水源の変化、装置の機能劣化、配管など接液素材から汚染がないかを知るためです。

製造用水の管理項目としては、三重県内の製薬会社では、JP14・性状、JP14・純度試験、生菌数試験、TOC、導電率（水の抵抗値）、残留塩素、pHの測定がよく行われています。

(1) 精製水、注射用水の理化学試験について

- ア 性状は、JP14・精製水の内容「本品は無色澄明の液で、におい及び味はない」に従って行います。測定頻度は、精製水及び注射用水の使用頻度によりますが、週1回程度行い、実績を踏まえて徐々に間隔を延長していくことが可能です。
- イ JP14・純度試験は、「酸又はアルカリ」等、JP14・純度試験の9項目について行います。測定頻度は、精製水及び注射用水の使用頻度によりますが、週1回程度行い、実績を踏まえて徐々に間隔を延長していくことが可能です。
- ウ USP24では、精製水を導電率とTOCで管理することを規定したことを踏まえ、我が国の製薬会社でも、導電率とTOC計を用いて管理することが一般化されつつあります。TOCとは、総有機炭素の略で、あらゆる有機物を構成する「炭素」の総和が真にTOCの意味です。精製水のモニタリングに使われる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、バッチ連続の測定が可能です。
- エ 導電率は文字どおり電気の通り易さを示します。精製水（Purified Water）を測定する場合の単位は、 $\mu\text{S}/\text{cm}$ を使います。超純水（Ultra Pure Water）の測定には、導電率の逆数になる抵抗率あるいは比抵抗が慣用的に使われています。この場合、単位は $\text{M}\cdot\Omega\cdot\text{cm}$ です。導電率は純水装置の出口水をモニターして装置の劣化具合を把握することに使う指標です。導電率は、導電率計を用いて行いますが、採取した試料を検出器に導いて測定する方法（間欠法）と試料が流れる配管中に配管挿入型検出器を取り付けて連続的に測定する方法があります。電気伝導率計は、 25°C で $0.1\sim 10\mu\text{S}/\text{cm}$ を測定できるものを使います。精製水の水質を管理する指標として、導電率 $1.3\mu\text{S}/\text{cm}$ at 25°C に規定することが一般的で、測定は毎日行いま

す。

オ 残留塩素は、o-トリジン法またはDPD法で、「検出しないこと」を指標にして管理します。測定頻度は一般的に週1回程度行います。

カ このほか、注射用水については不溶性微粒子数試験及びエンドトキシン試験が毎日行われています。

事例1：5 実施事例（4）－1）精製水理化学試験記録

（2）精製水、注射用水の微生物試験について

水のサンプリングによって検出される菌は、ほとんどが系内の浮遊微生物ですが、このほかに系内には、BIOFILM を形成して固着菌叢を形成することがあり、BIOFILM が浮遊微生物の発生源となっている場合が多いことに注目しなければなりません。したがって、水中の浮遊菌数は、系内の汚染を示す尺度であり、浮遊菌数の多い場合には、BIOFILM の形成に対する根本的な処置が必要になります。

生菌数試験は、試験方法にはメンブランフィルター法、カンテン平板混釈法、カンテン平板表面塗抹法、液体培地段階希釈法があり、精製水の一般生菌については一般的に1 mL中100 CFU以下で管理します。また、真菌についても1 mL中10 CFU以下で管理します。測定頻度は、週1回程度行い、実績を踏まえて徐々に間隔を延長していくことが可能です。注射用水の一般生菌については100 mL中10 CFU以下で週1回程度管理します。

事例2：5 実施事例（4）－2）WFI、UF水、PS試験記録

（3）製造用水設備の管理について

製造用水設備の日常的な工程管理としては、水温、送液ポンプの圧力、装置の圧力、流量、タンクの水位についてはインラインに組込まれていて、毎日測定または確認するのが一般的です。また製造用水を殺菌するために紫外線（UV）殺菌灯を使用しますが、UV殺菌灯は使用により紫外線出力が次第に減衰しその殺菌力が低下するので、殺菌灯の定格寿命時間を検討し（通常7000～8000時間）適切な交換管理を行います。

PW設備の定期的管理としては、通常PWタンク以降の配管及びループ配管（UF水製造設備ではUF膜まで）を80℃で30分以上の熱水殺菌します。頻度は週1回程度行い、実績を踏まえて徐々に間隔を延長していくことが可能です。ユースポイントにおいては、5～10分間熱水をリークさせ、配管末端まで殺菌します。

UF水製造設備及びWFI設備においては、UF水タンクまたはWFIタンク以降の配管及びループ配管を121℃以上20分間滅菌します。頻度は週1回程度行い、実績を踏まえて徐々に間隔を延長していくことが可能です。

事例3：5 実施事例（5）精製水製造装置の日次工程管理表

事例4：5 実施事例（6）精製水、UF水、ピュアスチーム製造装置の運転記録
シート

事例5：5 実施事例（1）製造用水設備及び工程管理の事例一覧

5 実施事例

(1) 製造用水設備及び工程管理の事例一覧

		A社			
原水		井水	—		
水質		常水	精製水 (PW)	注射用水 (WFI)	
水量 (製造能力)		30m ³ /hr	6m ³ /hr	2m ³ /hr	
製造用水設備のメーカー名		オルガノ (株)	日本濾水機工業 (株)	日本濾水機工業 (株)	
設備の材質	製造システム	サニタリー配管	サニタリー配管	サニタリー配管	
	送水ライン	サニタリー配管	サニタリー配管	サニタリー配管	
工程フロー図 (設備フロー)		井水 ↓ 凝集ろ過 (脱 Fe、Mn) ↓ 常水タンク	常水タンク ↓ 活性炭ろ過 ↓ フィルター (25μm) ↓ RO膜 ↓ 脱炭酸 ↓ EDI (イオン交換) ↓ PWタンク	PWタンク ↓ UF膜 ↓ UF水タンク ↓ ループ (常温) ↓ ユースポイント (常温) ↓ 蒸留装置 ↓ WFIタンク ↓ ループ (85±5°C) ↓ ユースポイント (高温)	
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)		定期清掃 (年1回)	PWタンク&UF膜 定期的な熱水ループ殺菌 1回/週 85±5°C×30min	UF水系のタンク〜ループ配管 左記の条件で殺菌 WFI系のタンク〜ループ配管 定期的なSIP (1回/週) 121°C、20分	
使用目的			—	UF水・・・容器洗浄、CIP WFI・・・注射剤用水	
工程管理	理化学試験	JP14-常水の項目	JP14-PWの項目	JP14 WFIの項目	
	微生物管理	100cfu/mL	100cfu/mL	10cfu/100mL	
	日常 工程管理	測定機器	残留塩素計	導電率計	導電率計+TOC計
		測定項目	残留塩素	導電率	導電率+TOC
		チェックポイント	凝集ろ過装置：透過水	RO膜：透過水 EDI：濃縮水 透過水	UF水系 UF膜透過水 UF水ループ WFI系 蒸留機、WFIループ
季節変動の事例	特になし	特になし	特になし		

		B社			
原水		井水	—		
水質		原水 (井水を処理したもの)	精製水 (PW)		
			イオン交換水	UF水	
水量 (製造能力)		25 m ³ /hr	11 m ³ /hr	8 m ³ /hr	
製造用水設備のメーカー名		オルガノ (株)	オルガノ (株)	オルガノ (株)	
設備の材質	製造システム	SUS304	SUS304	SUS316L	
	送水ライン	SUS304	SUS316L	SUS316L	
工程フロー図 (設備フロー)		井水 ↓ 脱炭酸 ↓ 凝集ろ過 (脱Fe、Mn) ↓ 活性炭ろ過 ↓ フィルター (10μ、1μm) ↓ 常水タンク	常水タンク ↓ UV殺菌 ↓ RO膜 ↓ 脱気 (脱炭酸) ↓ EDI (イオン交換) ↓ フィルター (3μ) ↓ UV殺菌 ↓ PWタンク ↓ UV殺菌 ↓ ユースポイント ↑ ループ (常温)	PWタンク ↓ UV殺菌 ↓ UF膜 ↓ UF水タンク ↓ 熱交換器 ↓ ユースポイント ↑ ループ 60℃	
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)		定期的な熱水殺菌 (年1回) : 80℃、 1時間	PWタンク～ループ 定期的な熱水殺菌 (3ヶ月毎) : 80℃、 40分	PWタンク～UF膜 左記の条件で殺菌 UF水タンク～ループ 定期的なSIP(3ヶ月毎) 1 21℃、20分	
	使用目的		—	CIPプレ洗浄	調合用水、CIP用水
工 程 管 理	理化学試験	JP14の試験項目	JP14の試験項目	JP14の試験項目	
	微生物管理	200 CFU/mL	100 CFU/mL	10 CFU/100mL	
	日常工程 管理	測定機器	pH、圧力、水量、 温度の測定器	pH、圧力、水量、温 度の測定器、導電率計	pH、圧力、水量、温度の 測定器、導電率計、TOC計
		測定項目	pH、圧力、水量、 温度	圧力、水量、温度 導電率(1μS/cm以下)	圧力、水量、温度 導電率(1μS/cm以下) TOC(500ppb以下)
	サンプル ポイント	常水タンク戻り水 (理化学試験、微生物 試験用に1回/月)	ループ配管戻り水 (理化学試験、微生物 試験用に1回/月) ユースポイントの水 (理化学試験、微生物 試験用に1回/週)	ループ配管戻り水 (理化学試験、微生物試 験用に1回/月)) ユースポイントの水 (理化学試験、微生物試 験用に1回/週)	
季節変動の事例	特になし	特になし	特になし		

		C社		
原水		市水		
水質		精製水		
水量 (製造能力)		3 t/h r × 2		
製造用水設備のメーカー名		日本濾水機工業 (株)		
設備の材質	製造システム	サニタリー配管		
	送水ライン	サニタリー配管		
工程フロー図 (設備フロー)		<p>市水 ↓ 活性炭ろ過 ↓ フィルター (0.5 μm) ↓ イオン交換樹脂 ↓ フィルター (0.5 μm) ↓ メンブレンフィルター ↓ PWタンク</p> <p>← UV殺菌 →</p> <p>UV殺菌 ↓ フィルター (0.45 μm) ↓ ループ (常温) ↓ 洗瓶機</p> <p>UV殺菌 ↓ フィルター (0.45 μm) ↓ ループ (常温) ↓ ユースポイント (常温)</p> <p>熱交換器 ↓ フィルター (0.45 μm) ↓ ループ (90℃) ↓ ユースポイント (高温)</p>		
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)		-	定期的な熱水殺菌 (週1回): 80℃ 30分間以上	
使用目的		洗瓶	液剤, 軟膏剤, 洗浄	
工 程 管 理	理化学試験	-	JP14の試験項目	
	微生物管理	-	100CFU/mL	
	日常工程 管理	測定機器	温度計	電気伝導度計, 圧力計, 温度計
		測定項目	温度	導電率, 圧力, 温度
	チェックポイント	ユースポイントの水	ユースポイントの水 (理化学試験1回/週, 微生物試験2回/週)	ユースポイントの水 (理化学試験1回/週, 微生物試験2回/週)
季節変動の事例		特になし	特になし	

		D社	
原水		市水	
水質		精製水(PW)	
水量(製造能力)		1m ³ /h	
製造用水設備のメーカー名		日本濾水機工業(株)	
設備の材質	製造システム	SUS316, SUS304	
	送水ライン	SUS316, SUS304	
工程フロー図 (設備フロー)			
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)	定期的な熱水殺菌 送水ライン毎日(作業前):90℃、各ユースポイントより5分間排水		
使用目的	内服液剤、洗瓶等		
工程管理	理化学試験	JP14の試験項目	
	微生物管理	30CFU/mL	
	日常工程管理	測定機器	水質計、圧力計、流量計、温度計
		測定項目	ろ過水水質、RO水質、純水水質、圧力、水量、温度
	サンプリングポイント	各ユースポイントの水 (埋化学試験2回/月、微生物試験2回/月)	
季節変動の事例	市水の変動あり		

		E社	
原水		市水	
水質		精製水 (PW)	
水量 (製造能力)		500L/hr	
製造用水設備のメーカー名		三浦工業 (株)	
設備の材質	製造システム	塩ビ配管	
	送水ライン	塩ビ配管	
工程フロー図 (設備フロー)		<pre> graph TD A[市水] --> B[活性炭ろ過] B --> C[RO膜] C --> D[PWタンク] D --> E[イオン交換] E --> F[UV殺菌] F --> G[ユースポイント] G --> H[ループ (常温)] H --> D </pre>	
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)		特になし	
使用目的		液剤、軟膏剤、洗浄	
工 程 管 理	理化学試験	JP14の試験項目	
	微生物管理	100 CFU/mL	
	日常工程 管理	測定機器	導電率計
		測定項目	導電率 (1 μ S/cm以下)
		サンプリング ポイント	ユースポイントの水 (理化学試験、微生物試験用に1回/月)
季節変動の事例		特になし	

		F社	
原水		市水	
水質		精製水 (PW)	
水量 (製造能力)		7000L/hr	
製造用水設備のメーカー名		オルガノ (株)	
設備の材質	製造システム	SUS304	
	送水ライン	SUS304	
工程フロー図 (設備フロー)			
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)		UVランプ、活性炭、イオン交換樹脂の交換	
使用目的		原料用水、製品処理用水、冷却用水	
工程管理	理化学試験	J P 1 4 の項目	
	微生物管理	細菌数 1000CFU/mL 未満 真菌数 100CFU/mL 未満	
	日常工程管理	測定機器	導電率計
		測定項目	導電率 0.7 μS/cm 以下
		ポイント	イオン交換塔後 (導電率) 製造系統末端: 純水貯槽タンク後 (理化学試験) ユースポイントの水: 調合タンク精製水入り口 (微生物試験)
季節変動の事例		特になし	

		G社		
原水		井水		
水質		常水 (井水を処理したもの)	精製水 (PW)	
水量 (製造能力)		30 m ³ /hr×2基	11 m ³ /hr×2基	
製造用水設備のメーカー名		オルガノ (株)	オルガノ (株)	
設備の 材質	製造システム	SUS	SUS	
	送水ライン	SUS	SUS	
工程フロー図 (設備フロー)		井水 ↓ 原水槽 ↓ 凝集ろ過 (脱 Fe、Mn) ↓ 常水タンク ↓ ユースポイント	常水タンク ↓ 活性炭ろ過 ↓ イオン交換 ↓ 純水タンク ↓ フィルター (1 μm) ↓ PWタンク ↓ フィルター (0.2 μm) ↓ 熱交換器 ↓ ユースポイント (高温)	
定期的管理 (設備の殺菌/滅菌等)		定期清掃 (年1回)	定期的な熱水殺菌 (6ヶ月毎) 80℃、1hr	
使用目的		容器洗浄水	調合用水、CIP用水	
工程 管理	理化学試験	JP14 常水の試験項目	JP14 精製水の試験項目	
	微生物管理	100CFU/mL	100CFU/mL	
	日常工程 管理	測定機器	圧力計、流量計、pH計	圧力計、流量計、導電率計、 pH計
		測定項目	圧力、流量、pH、 Fe・Mnの簡易分析 残留塩素、色度	圧力、流量、pH、 導電率 (1 μS/cm 以下) pH、残留塩素、色度
		サンプリング ポイント	[日常管理] 凝集ろ過装置通過後の水 (装置毎) [定期管理] ユースポイントの水 (理化学試験、微生物試験用に 1回/月)	[日常管理] イオン交換装置通過後の水 (装置毎) [定期管理] ユースポイントの水 (理化学試験用に1回/月、 微生物試験用に2回/月)
季節変動の事例		特になし	特になし	

(2) I Q検査内容

- 1 外観・寸法検査
- 2 仕様確認検査
- 3 材質検査
- 4 仕上検査
- 5 制御盤外観・寸法検査
- 6 制御盤部品検査
- 7 制御盤配線検査
- 8 機器据付検査
- 9 計器キャリブレーション
- 10 サニタリー配管材質検査
- 11 サニタリー配管溶接検査
- 12 サニタリー配管勾配検査
- 13 サニタリー配管6D検査
- 14 サニタリー配管気密検査
- 15 配管ラインチェック
- 16 絶縁抵抗検査
- 17 電気制御盤I/O検査
- 18 電気制御盤ループチェック
- 19 フラッシング(洗浄)検査
- 20 パッシベーション検査 (WFIレベルの場合)

1 外観・寸法検査

1 目的

本検査は、下記適用範囲に記載された各機器、ユニット等が設計どおりに製作されていることを外観的、寸法的に検査確認するものです。

2 適用範囲

- (1) 水処理ユニット
- (2) 送水ユニット
- (3) タンク

3 実施要領

(1) 外観の確認

- ア 傷、凹みがないことを目視、触診により確認し、結果を記録書に記入します。
- イ 塗装されるものについては、塗装が仕様通りであることを色見本との比較により確認し、かつ塗装面に剥離がないことを目視にて確認し、結果を記録書に記入します。
- ウ 保温施工されるものについては、保温材、仕上げが仕様どおりであり、かつ保温部の破損がないことを目視、触診にて確認し、結果を記録書に記入します。

(2) 寸法の確認

- ア 高さ、幅、奥行き、径をコンベックス及び直尺を用いて実測し、各図面内寸法値と比較し、許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。
径が直接コンベックス等で測定出来ない場合は、検査対象の外周長を測定し、以下の式にて外径及び内径の測定を行います。

$$\text{外径} = \text{外周長} / \pi$$

$$\text{内径} = \text{外周長} / \pi - 2t \quad (t: \text{板厚})$$

- イ ユーティリティーの取り付け位置、サイズをコンベックスを使用して実施し、各図面内の寸法と比較し、許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。
- ウ 各タンクのノズル位置、サイズを実測し、各図面内の各寸法と比較し、許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。

4 判定基準

(1) 外観の確認

- ア 傷、凹みのないこと
- イ 塗装面が指定色であり、かつ塗装の剥離がないこと
- ウ 保温材、仕上げが指定どおりであり、かつ保温部の破損がないこと

(2) 寸法の確認

- ア 高さ、幅、奥行き、径の実測値が各図面内の寸法どおりであるか、許容値以内であること
- イ ユーティリティーの取り付け位置の実測値、サイズが各図面内どおりであるか、許容値以内であること
- ウ 各タンクのノズル位置、サイズが各図面どおりであること

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

6 寸法許容値一覧

(JIS B 0405 削り加工寸法の普通許容差 (面取部分を除く長さ寸法に対する許容値) 極粗級 参照)

外形寸法(mm)	許容値(mm)
30 を超え 120 以下	±1.5
120 を超え 400 以下	±2.5
400 を超え 1000 以下	±4.0
1000 を超え 2000 以下	±6.0
2000 を超え 4000 以下	±8.0

2 仕様確認検査

1 目的

本検査は、該当設備内の主要機器が納入仕様書に記載された仕様と合致していることを確認するものです。

2 適用範囲

納入仕様書に記載された、主要機器（ポンプ、タンク、フィルター、制御盤等）

3 実施要領

納入仕様書内機器リストに記載された仕様と、各検査対象の仕様が合致していることをネームプレートの内容、メーカー出荷時検査成績書等で確認し、結果を記録書に記入します。

4 判定基準

該当設備内の主要機器が納入仕様書に記載された仕様と合致していること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

3 材質検査

1 目的

本検査は、該当設備における UF 水、蒸留水の接液部 (UF 水タンク以降) において、それを構成するタンク、機器等が指定材質であることを確認するものです。

2 適用範囲

- (1) サニタリー配管
- (2) タンク
- (3) 機器

3 実施要領

(1) タンク材質の確認

ミルシート (製造メーカー材質検査証) の内容をチェックした後、ミルシートにより材質を確認し、結果を記録書に記入します。

なお、ミルシートは記録書に添付します。

(2) 機器材質の確認

メーカー出荷時の成績書、機器仕様書の内容及び目視にて材質を確認し、結果を記録書に記入します。

なお、ミルシートは記録書に添付します。

4 判定基準

設備内検査対象機器が納入仕様書に示される指定材質であること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

4 仕上げ検査

1 目的

本検査は、該当設備における精製水以上の水の接液部において、それを構成する機器が納入仕様書に示される指定仕上げであることを確認するものです。

なお、ここで言う仕上げとは、バフ研磨（研磨輪の周囲に研磨剤等を付けて回転させて素材を研磨する）、電解研磨に限定されます。

2 適用範囲

- (1) サニタリー配管
- (2) タンク
- (3) 機器
- (4) 制御盤（操作盤）

3 実施要領

(1) バフ研磨の確認

検査対象の仕上げが納入仕様書に示されるものと相違ないことを目視または、テストピース（機能凝縮サンプル）にて確認し、結果を記録書に記入します。

(2) 電解研磨の確認

検査対象の電解研磨証明書の内容に問題がないことを確認し、結果を記録書に記入します。

電解研磨証明書は記録書に添付します。

4 判定基準

設備内検査対象機器が納入仕様書に示される指定仕上げであること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

5 制御盤外観・寸法検査

1 目的

本検査は、該当設備制御盤が設計どおりに製作されていることを、外観的、寸法的に検査確認するものです。

2 適用範囲

制御盤（操作盤）

3 実施要領

（1）外観の確認

ア 傷、凹みがないことを目視、触診により確認し、結果を記録書に記入します。

イ 盤面の計器配置、銘板が図面どおりであることを図面との比較により確認し、結果を記録書に記入します。

ウ 塗装されるものについては、塗装が仕様どおりであることを色見本との比較により確認し、かつ塗装面に剥離がないことを目視にて確認し、結果を記録書に記入します。

（2）寸法の確認

高さ、幅、奥行きをコンペックス及び直尺を用いて実測し、各図面内寸法値と比較し、許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。

4 判定基準

（1）外観の確認

ア 傷、凹みのないこと

イ 盤面の計器配置、銘板が図面どおりであること

ウ 塗装面が指定色であり、かつ塗装の剥離がないこと

（2）寸法の確認

高さ、幅、奥行きの実測値が各図面内の寸法どおりであるか、許容値以内であること

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

6 寸法許容値一覧

（JEM 1459 より 配電盤・制御盤の構造及び寸法 一般寸法許容誤差）

外形寸法(mm)	許容値(mm)
120を超え400以下	±1.2
400を超え1000以下	±2.0
1000を超え2000以下	±3.0
2000を超え4000以下	±4.0

6 制御盤部品検査

1 目的

本検査は、該当設備内の制御盤が図面内部品表どおりの部品を使用して製作されていることを検査確認するものです。

2 適用範囲

制御盤（操作盤）

3 実施要領

上記適用範囲の制御盤に対応する制御盤図面部品表と、検査対象の各部品を比較し、仕様が合致していることを目視にて確認を行い、部材に製造番号（ネームプレート等）がある場合は番号を確認し、結果を記録書に記入します。

4 判定基準

検査対象制御盤部品が制御盤図面部品表に記載された仕様と合致していること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

7 電気制御盤配線検査

1 目的

本検査は、該当設備内の制御盤が制御盤製作仕様書どおりの配線を使用して製作されていることを検査確認するものです。

2 適用範囲

制御盤（操作盤）

3 実施要領

（1）配線仕様の確認

上記適用範囲の制御盤に対応する制御盤製作仕様書と、検査対象の制御盤の各配線を比較し、仕様が合致していることを目視にて確認し、結果を記録紙に記入します。

（2）配線取り付け状態の確認

制御盤内の全ての端子台の接続部の緩みを増し締めにより検査し、実施の旨を記録書に記入します。

4 判定基準

（1）配線仕様の確認

制御盤製作仕様書と、検査対象の制御盤の各配線を比較し、仕様が合致していること。

（2）配線取り付け状態の確認

制御盤内の全ての端子台の接続部を増し締めが実施されること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

8 機器据付検査

1 目的

本検査は、機器が所定の位置に取りつけられている事、及びメンテナンス時の作業スペースが確保されていることを確認するものです。

2 適用範囲

設備据付機器（タンク,ポンプ,フィルター,電気制御盤等）

3 実施要領

(1) 据付位置／固定の確認

該当する機器配置図を基に、各据付機器が配置図に記載された位置に取りつけられ必要な固定処理（アンカーボルト締め等）がなされていることを確認し、結果を据付検査記録書に記入します。

(2) 作業スペースの確認

下記検査内容に従い検査を実施し、結果を据付検査記録書に記録します。（各消耗品は別途『取扱説明書』内消耗品リスト参照）

（リストは省略）

ア タンク類

(ア) タンク内部が確認できるマンホール類が適切に開閉できるスペースが確保されていることを実操作で確認します。

(イ) 各タンクの消耗品交換作業・日常メンテナンスが実施できるスペースが確保されていることを消耗品設置時に確認します。

イ ポンプ類

各ポンプの消耗品交換作業・日常メンテナンスが実施できるスペースが確保されていることを消耗品設置時に確認します。

(3) フィルター類

各フィルターが適切に交換できるスペースが確保されている事をフィルター設置時に確認します。

(4) 電気制御盤

各電気制御盤の消耗品交換作業・日常メンテナンスが実施できるスペースが確保されていることを制御盤立上げ時に確認します。

4 判定基準

(1) 据付位置／固定の確認

各据付機器が配置図に指示された位置に据付られていること（寸法の許容値については機能上・操作上問題が無い範囲とする）。機器を固定しているボルト・ナットが緩み無く締め付けられており、機器が確実に固定されていること。

(2) 作業スペースの確認

消耗品交換及び日常メンテナンスが実施できる作業スペースが確保されていること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

9 計器キャリブレーション

1 目的

本検査は、該当設備内で使用される計器が所定の許容値以内で指示及び記録を行い、かつ使用にあたって不具合の無いことを確認するものです。

2 適用範囲

- (1) 測温抵抗体
- (2) 圧力伝送器、差圧伝送器（圧力センサー）
- (3) 導電率計センサー、OCセンサー

3 実施要領

(1) 測温抵抗体

ア 検出部外観の確認

検査対象の温度センサーを接続部より取り外し、破損・変形が無いことを目視確認し、結果を計器キャリブレーション記録書に記入します。

イ 表示部外観の確認

検査対象の温度センサーが接続される温度指示調節計に、破損等が無いことを目視確認し、結果を記録書に記入します。

ウ 記録計外観の確認

検査対象の温度センサーから記録計に出力される場合、この記録計に破損等が無いことを目視にて確認し、結果を記録書に記入します。

エ ループ接続の確認

検査対象の温度センサーから指示調節計、記録計に至るループの配線接続部に緩み等が無いことを端子部増し締めにて確認し、結果を記録書に記入します。

オ 温度指示許容値の確認

(ア) 検査対象の温度センサーを配管接続部より取り外す。

(イ) 校正証明書付きの温度キャリブレーターを用い、検査対象温度センサーの温度指示調節計にキャリブレーター入力値を表示させます。

キャリブレーター入力値は設定値を含めた3点について片道上昇で行います。

(ウ) 各キャリブレーター入力値での指示調節計表示値がキャリブレーション報告書に記載された許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。

(エ) 検査対象の温度センサーが記録計に接続される場合、この記録計に(イ)にて実施されるキャリブレーター入力値の3点に対し、全てチャート紙に入力値を印字し、かつ各入力値での記録計デジタル表示部の表示を記録します。

記録計印字スピードについてはキャリブレーション報告書備考

欄に記入します。

(オ)各キャリブレーター入力値での記録計表示値がキャリブレーション報告書に記載された許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。

(カ)検査結果において許容値から外れたため、校正する場合や、あるいは許容値以内であるが誤差を少なくするために指示調節計のパラメータ調整を実施した場合はその旨を報告書備考欄に具体的に記載します。

(2) 圧力伝送器、差圧伝送器（圧力センサー）

ア 検出部外観の確認

検査対象の圧力センサーを接続部より取り外し、破損変形が無いことを目視確認し、結果を記録紙に記入します。

イ 表示部外観の確認

検査対象の圧力センサーが接続される指示調節計に破損等が無いことを目視確認し、結果を記録書に記入します。

ウ ループ接続の確認

検査対象の圧力センサーから指示調節計に至るループの配線接続部に緩みが無いことを端子部増し締めにて確認し、結果を記録紙に記入します。

エ 圧力指示許容値の確認

(ア)検査対象に圧力センサーを配管接続部より取り外します。

(イ)校正証明書付きの圧力キャリブレーターを用い、検査対象の圧力センサー指示調節計にキャリブレーター入力値を表示させます。

キャリブレーター入力値は計器レンジの0、25、50、75、100%について行います。

(ウ)各キャリブレーター入力値での指示調節計表示値が、キャリブレーション報告書に記載された許容値以内であることを確認し、結果を記録紙に記入します。

(エ)各キャリブレーター入力値での記録計表示値がキャリブレーション報告書に記載された許容値以内であることを確認し、結果を記録書に記入します。

(カ)検査結果において許容値から外れたため、校正する場合や、あるいは許容値以内であるが誤差を少なくするために指示調節計のパラメータ調整を実施した場合はその旨を報告書備考欄に具体的に記載します。

(3) 導電率計センサー、TOCセンサー

センサーメーカーの作業標準書に従いキャリブレーションを実施し、その結果について許容精度以内であることを確認します。

作業標準書は本要領書に添付し、報告書(成績書)は記録書に添付します。

4 判定基準

(1) 温抵抗体 及び 圧力伝送器、差圧伝送器（圧力センサー）

ア 検出部外観の検査

検出部に破損、変形がないこと。

イ 表示部外観の検査

指示調節計に破損等がないこと。

ウ 記録計外観の検査

記録計に破損等が無いこと。

エ ループ接続の確認

ループの配線接続部に緩み等が無いこと。

オ 指示許容値の確認

指示調節計及び記録計表示値がキャリブレーション報告書に記載された許容値以内であること。

(2) 導電率センサー及びTOCセンサー

センサーメーカーの作業標準書における判定基準に従います。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

6 検査使用機器

(1) 温度キャリブレーション使用機器

〇〇〇〇製温度キャリブレーター… △△△△型

校正証明書付き

製造番号 ××××××

(2) 圧力キャリブレーション使用機器

〇〇〇〇製圧力キャリブレーター… △△△△型

校正証明書付き

製造番号 ××××××

(3) 導電率センサーキャリブレーション使用機器

メーカー報告書に添付

(4) TOCセンサーキャリブレーション使用機器

メーカー報告書に添付

10 サンタリー配管材質検査

1 目的

本検査は、現地施工サンタリー配管が納入仕様書に示される材質、仕上げであることを確認するものです。

2 適用範囲

処理設備内及びフローシート内の全ての配管

3 実施要領

サンタリー配管について、添付されるミルシートにて納入仕様書どおりの材質、仕上げであることを確認し、サンタリー配管材質検査記録書にミルシートNo.及び仕上証明書No.を記入します。

4 判定基準

納入仕様書に示される材質、仕上げであること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

1.1 サニタリー配管溶接検査

1 目的

本検査は、サニタリー配管現地溶接部において溶接不良箇所のないことを確認するものです。

溶接不良箇所の判定は下記『判定基準』に準ずるものとします。

2 適用範囲

処理設備内及びフローシート内の全ての配管溶接部

3 実施要領

(1) 溶接データの確認

溶接施工時のデータ（母材質、溶接棒材質、電流・電圧値、天候、温度、湿度、実施日、実施者）をデータシート（記録書内に添付）に記録し、結果をサニタリー配管溶接検査記録書に記入します。

(2) 溶接状態の確認

溶接施工後に溶接部を目視にて問題のないことを確認します。

4 判定基準

(1) 溶接データの確認

母材質・溶接棒材質が問題無く、溶接データが記録されていること。

(2) 溶接状態の確認

溶接部が外観上問題のないこと。（アンダーカット、炭化物、クラック等の欠陥、及び著しいビードの不揃いが認められないこと）

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

1 2 サニタリー配管勾配検査

1 目的

本検査は、現地施工サニタリー配管部において、1/100以上の勾配が確保されており、液溜まり箇所が無いことを確認するものです。

2 適用範囲

処理設備内フローシート内の全ての配管。なお、機器設置・床上高さ・部屋の構造等により施工出来ない場合は除きます。

3 実施要領

サニタリー配管の勾配をJIS規格の勾配器にて任意の箇所で測定し、1/100以上の勾配が確保されていることを確認し、サニタリー配管勾配検査記録書に結果を記入します。

結果参照用図面として配管ルート図を用意し、測定ポイントが明確に判断できるようにします。

4 判定基準

1/100以上の勾配が確保されていること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

1.3 サニタリー配管 6D 検査

1 目的

本検査は、現地施工サニタリー配管部分岐部において、6Dが確保されていることを確認するものです。

2 適用範囲

処理設備内及びフローシート内の全ての配管で流れのない（滞留が起こりうる箇所）配管部

3 実施要領

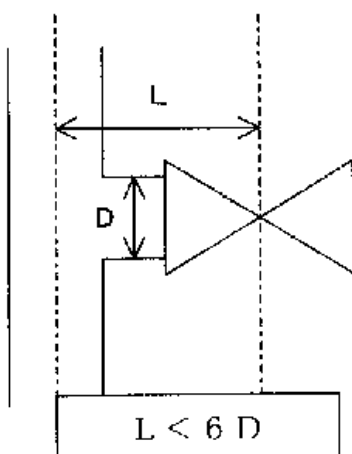
サニタリー配管の分岐部に使用される配管口径及び6D長が規定値以内であることをJIS規格対応のコンベックスまたはノギスによりLを実測し、 $L < 6D$ の式により確認します。結果については、サニタリー配管6D検査記録書に記入します。

4 判定基準

6D以内が確保されていること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。



分岐配管サイズ	分岐配管内径(D)	6D値(L)
1.0 S	23.0 mm	138.0 mm
1.5 S	35.7 mm	214.2 mm
2.0 S	47.8 mm	286.8 mm
2.5 S	59.5 mm	357.0 mm
3.0 S	72.3 mm	433.8 mm
3.5 S	85.1 mm	510.6 mm
4.0 S	97.6 mm	585.6 mm

14 サニタリー配管気密検査

1 目的

本検査は、現地施工サニタリー配管溶接部・接続部において、気密が確保されていることを確認するものです。

2 適用範囲

処理設備内及びフローシート内の全ての配管溶接部・接続部

3 実施要領

検査対象のサニタリー配管に設計仕様圧力以上の圧力(設計仕様の1.25倍以上)でガスパージを行い、圧力が安定した時点より30分以上放置します。

なお、検査対象には検査成績書付の圧力指示計を設置し、圧力状況を目視確認できるようにします。

検査対象、設計仕様圧力、パージガス種類、パージガス圧力、放置時間、放置後圧力はサニタリー配管気密検査記録書に記録します。

4 判定基準

設計仕様の1.25倍以上のガスパージ後、30分経過しても圧力低下が認められないこと。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い、対応します。

15 配管ラインチェック

1. 目的

本検査は、設備内の各機器、弁、計器等及び配管経路がフローシートどおりであることを確認するものです。

2 適用範囲

処理設備内及びフローシート内の全ての機器、弁、計器等及び配管経路

3 実施要領

該当設備について、フローシートどおりであるか確認し、実施日・実施者を配管ラインチェック検査記録書に記入します。

結果を記入する際、検査した箇所にNo.を付け、判りやすくしておきます。

4 判定基準

フローシートどおりであること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

1 6 絶縁抵抗検査

1 目的

本検査は、該当する制御盤、及び各動機器現地据付後に、電路と対地間に規定以上の絶縁抵抗があるか確認するものです。

2 適用範囲

- (1) 制御盤電源
- (2) 動機器関係（ポンプ等）

3 実施要領

(1) 制御盤内電源

各制御盤の AC200V 回路の充電部とアース間を絶縁抵抗測定機により測定し、結果を絶縁抵抗検査記録書に記入します。

(2) 動機器関係

各動機器の AC200V 回路の充電部とアース間を絶縁抵抗測定機により測定し、結果を記録書に記入します。

※インバータによる制御を行うポンプの測定を行う場合はインバータ側の結線を外し、ポンプ側を測定します。（故障する可能性があるため）

4 判定基準

（J E A C 8 0 0 1 電路の絶縁 低圧電路の絶縁抵抗値 参照）
電路と対地間の絶縁抵抗が 0.2MΩ 以上であること。

電路の使用電圧の区分		絶縁抵抗値
使用電圧 300V 以下	対地電圧が 150V 以下の場合	0.1MΩ 以上
	その他の場合	0.2MΩ 以上

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します
また、不合格となった制御盤、動機器は原因特定の後、必要な対応を実施し検査合格となるまで使用禁止します。

17 電気制御盤 I/O 検査

1 目的

本検査は制御盤のシーケンサへの入力及び出力が電気制御盤図面どおりであることを確認するものです。

2 適用範囲

制御盤（電気制御盤図面に記載されたシーケンサ入出力全て）

3 実施要領

（1）入力確認

盤面操作あるいは接点の短絡によりシーケンサへの入力を行い、シーケンサ入力モジュールランプ表示又はパソコンテストモードで入力信号を確認し、記録書に添付のチェックシートに記入し、結果を電気制御盤 I/O 検査記録書に記録します。

（2）出力確認

シーケンサに接続したパソコンのテストモードにて強制的に出力させ、出力モジュールランプの点灯、消灯にて確認し、記録は添付のチェックシートに記入し、結果を電気制御盤 I/O 検査記録書に記録します。

4 判定基準

制御盤のシーケンサ入出力が制御盤図面に記載されたものと合致していること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

1.8 電気制御盤ループチェック

1 目的

本検査は、制御盤現地据付後、自動弁・動機器・計装機器との配線接続が正しく行われ、正常に動作することを確認するものです。

2 適用範囲

制御盤（電気制御盤にて制御される自動弁・動機器・計装機器）

3 実施要領

（1）動機器出力信号

制御盤内の各動機器用スナップスイッチで手動運転し、対応する動機器の起動を目視にて確認します。

（2）自動弁出力信号

制御盤内の各自動弁用スナップスイッチで手動動作し、対応する自動弁の開閉を目視にて確認します。

（3）温度センサー入力信号

制御盤面温度指示調節計の指示値が出力されているか目視確認した後、温度センサー側の結線を外し、対応する温度指示調節計がエラー表示するか目視にて確認します。

（4）圧力センサー入力信号（圧力伝送器、差圧伝送器）

ア 制御盤面圧力指示調節計の指示値が出力されているか目視確認した後、圧力センサー側の結線を外し、対応する圧力指示調節計がエラー表示するか目視にて確認します。

イ 圧力検出部に実圧力をかけ、指示調節計の指示値が変化するか目視にて確認します。

（5）導電率センサー入力信号

制御盤面導電率指示計の指示値が出力されているか目視にて確認した後、導電率センサーを水に浸し、導電率指示計の指示値が変化するか目視にて確認します。

4 判定基準

制御盤に接続された自動弁、動機器、計装機器の配線接続が正しく行われていること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

19 フラッシング（洗浄）検査

1 目的

本検査は、設備内のSUS製タンク及びサニタリー配管が現地工事終了後、適切な洗浄が施されているか確認するものです。

ここでいう、洗浄はあくまでも設備稼動前の粗洗浄であり、洗剤の残留、微粒子レベルの塵の確認は行わないものとします。

2 適用範囲

- (1) 各タンク
- (2) サニタリー配管（各送水ライン）

3 実施要領

(1) 各タンク

タンク内面をそのタンクに貯留すべき水にて洗浄する。洗浄終了後、目視にて洗浄度の確認を行います。

(2) サニタリー配管（各送水ライン）

送水ラインの末端をタンクにリターンさせない配管経路を仮設し、一定時間ブローを実施する。ブロー後、リターン部及び各ユースポイント部よりサンプリングを行い、異物の無いことを目視確認します。

4 判定基準

検査対象に目視可能な塵・異物が認められないこと。

5 不合格時の対応

再度洗浄後、再検査を実施します。

20 パッシベーション検査（WFIレベルの場合）

1 目的

本検査は、設備内のサニタリー配管及び機器の内、パッシベーション（不動態化）処理が必要なものに関して、パッシベーション実施条件等が適切であることを確認、記録することを目的とします。

2 適用範囲

- (1) タンク
- (2) 機器
- (3) サニタリー配管

3 実施要領

(1) パッシベーション実施経路の確認

パッシベーションを実施する範囲を確認し、P & ID (Piping & Instrument Diagram：組み立て図を主として、配置図、機器や配管のリストと図面) 上にラインマーカー等で記録します。

(2) 使用薬品の濃度確認

パッシベーション実施において使用する薬品が以下に示す範囲の濃度であることを確認します。

薬品濃度

硝酸：10%～15%

フッ酸：0.1%以下

(3) パッシベーション実施時間の確認

規定の薬品濃度で、2時間以上循環または浸漬させ、パッシベーションの実施時間、実施温度を記録します。

4 判定基準

パッシベーションが規定濃度の薬品にて規定時間実施されたことが確認できれば合格とします。

5 不合格時の対応

薬品濃度、実施時間を再確認の上、再検査を実施します。

(3) OQ検査内容

- 1 水質・水量
- 2 製造用水設備の熱水殺菌の確認
- 3 製造用水設備の蒸気滅菌（S I P）の確認
- 4 電気制御盤

1 水質・水量

1 目的

本検査は、使用する原水より用途に応じた水を得るため、製造されたシステムより目標の水質・水量が達成されていることを確認するものです。

2 適用範囲

(1) 水質 (J P 1 4)

- ア 精製水
- イ 滅菌精製水
- ウ 注射用水

(2) 水量

水量 (流量) は、ユースポイントや貯水タンク、主配管等に据付られた圧力計や積算流量計により計測し、その数値 (流量、差圧等) の変動により、水質の管理を行います。

3 実施要領

一般的に水の中に混在する不純物としては、微生物、微生物由来のエンドトキシン、無機物、無機イオン、不揮発性有機化合物、TOCに代表される有機揮発性物質等があり、J P 1 4、U S P 2 4、E P 4等の規格により水質を確認します。

4 判定基準

J P 1 4、U S P 2 4、E P 4等の規格に適合すること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

2 製造用水設備の熱水殺菌の確認

1 目的

本確認は、加熱用熱交換器により、80℃以上に加熱された熱水（製造用水）を送水ラインより各ユースポイントに送水することにより、熱殺菌させることを目的とします。

2 適用範囲

送水ライン

3 実施要領

加熱用熱交換器により、80℃以上に加熱された製造用水を送水ラインより各ユースポイントに送水し、一定時間（5～10分）排水させます。

又、設定温度以上で一定時間（1時間）連続保持させ、熱水を循環させます。

4 菌試験

殺菌運転終了後、通常運転させ、各ユースポイントより採水し、熱殺菌の目的が達成されていることを確認する為、菌試験を実施します。一般的な菌試験として、微生物限度試験（生菌、特定菌）やエンドトキシン試験等が挙げられます。

5 判定基準（水の品質の基準）

項目	種類	アクションレベル	アラートレベル
生菌数 (個/100mL)	RO水	50	30
	蒸留水原水	1000	500
	イオン交換水	10000	3000～5000
	常水	100	—
	冷却水	10	—
エンドトキシン (EU/mL)	RO水	0.25	0.25
	イオン交換水	250	—
	常水	250	—

6 不合格時の対応

アクションレベルを超えた場合は、運転条件及び設定条件の見直しを行い、その正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置を講じなければなりません。

OQの判定基準は、通常アクションレベルで行います。また日常作業時の工程管理としてアラートレベルを設定することにより、事前にアクションレベルに近づいたことを察知して水処理装置を早めに詳細に点検し、又は、運転方法を点検して医薬品及び処理水の製造を続けながら適切な処置を取ることを可能にします。

3 製造用水設備の蒸気滅菌（SIP）の確認

1 目的

本確認は、オーバークイル法（JP14：121℃で20分間、USP24・EP4：121℃で15分間）等により、無菌性を要求される医薬品において滅菌の適否の確認を行うことを目的とします。

2 適用範囲

WFI系ライン

3 実施要領

オーバークイル法等、滅菌条件で、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる様、温度監視センサー、外面設置熱電対の設定温度や滅菌保持時間条件を設定します。

4 判定基準（水の品質の基準）

項目	種類	アクションレベル	アラートレベル
生菌数 (個/100mL)	蒸留水	10	0<
	UF水	10	0<
エンドトキシン (EU/mL)	蒸留水	0.25	0.25
	UF水	0.25	0.25

5 不合格時の対応

アクションレベルを超えた場合は、運転条件及び設定条件の見直しを行い、その正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置を講じなければなりません。

4 電気制御盤

1 目的

本検査は、設備の運転を制御する電気制御盤が納入仕様書通りに製作されているか確認するものです。

2 適用範囲

電気制御盤

3 実施要領

電気制御盤について、納入仕様書通りの外観寸法であり、配線、部品が納入仕様書及び納入部品表どおりのものが使用されていることを確認します。又、納入仕様書どおりに導通（結線）されていることを確認し、電気制御盤検査記録書に記入します。なお、ここでいう導通は、シーケンス試験であり、電気制御盤内の各計器類及び回路が正常に接続され、作動することを確認するものであります。

4 判定基準

外観寸法、配線、部品及び導通（結線）が納入仕様書どおりであること。

5 不合格時の対応

関連部署と協議の上、是正処置を行い対応します。

(4) 精製水、注射水の試験記録

1) 精製水理化学試験記録

採水日					
採水場所					
試験実施日					
試験項目		判定基準		試験成績	
性状		無色澄明の液で、におい及び味はない			
純 度 試 験	酸又はアルカリ	青色を呈しない			
	塩化物	変化しない			
	硫酸塩	変化しない			
	硝酸性窒素	黄色を呈しない			
	亜硝酸性窒素	微赤色を呈しない			
	アンモニウム	0.05mg/L以下			
	重金属	変化しない			
	過マンガン酸カリウム還元性物質	赤色は消えない			
	蒸発残留物	1.0mg/100mL以下			
備考					
判定		判定年月日		品質管理責任者	印

2) WFI、UF水、PS試験記録

品質管理 責任者	試験実施 責任者
/	/

採取量	mL
採取者	

採取日	年	月	日
採取時間	時	分	

試験項目	判定基準	UF水	WFI	WFI(洗浄室)	PS	試験実施日	試験実施者
J P I 4 W F I							
酸	黄色～だいがい色を呈する					/	
アルカリ	青色を呈しない					/	
塩化物	変化しない					/	
硫酸塩	変化しない					/	
硝酸性窒素	黄色を呈しない					/	
亜硝酸性窒素	微赤色を呈しない					/	
アンモニウム	0.05mg/L以下					/	
重金属	変化しない					/	
KMnO ₄ <small>(30分加熱)</small>	赤色は消えない					/	
発酵残留物	1.0mg/100mL以下					/	
エンドトキシン	0.25EU/ml以下					/	
性状	無色澄明の液で、 におい及び味はない					/	
pH	5.0～7.0					/	
導電率 (off line)	1.3 μ S/cm以下	μ S/cm		μ S/cm		/	
シリカ	1.5mg/L以下	mg/L		mg/L		/	
生菌数	10個/100mL以下					/	
不溶性微粒子数	10 μ m以上:250個/10mL以下	個		個		/	
	25 μ m以上:30個/10mL以下	個		個		/	
追加試験							
判定							
備考							

(5)精製水製造装置の日次工程管理表

*運転データは排水運転時に取ってください。

	曜日	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日	日曜日
	日付	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
	時間							
	温度	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃
	湿度	%	%	%	%	%	%	%
純水ライン								
機器名	機器(単位及び設定値)							
原水用積算流量計	SD20L							
濾過ポンプ出口圧力	PI-101(MPa)							
濾過ポンプ出口流量	FI-101(1600L/h)							
蒸気供給入口	PI-102(MPa)							
蒸気供給出口	PI-103(MPa)							
活性炭入口流量	FI-102(MPa)							
活性炭出口圧力	PI-104(MPa)							

活性炭フィルター-ROモジュール

カートリッジ/A9-出口圧力	PI-105(MPa)							
RO循環水流量	FI-105(5000L/h)							
高圧ポンプ出口圧力	PI-106(MPa)							
RO透過出口圧力	PI-107(MPa)							
RO循環圧力	PI-108(MPa)							
RO透過水流量	FI-103(1000L/h)							
RO濃縮水流量	FI-104(990L/h)							

純水タンク-送水ライン

純水タンクUV時間	UV-200(8500h)							
送水ポンプ出口圧力	PI-201(MPa)							
送水ポンプ出口流量	FI-201(1000L/h)							
淡水式紫外線殺菌槽	UV-201(8500h)							
プレフィルター圧力	PI-202(MPa)							
ファイナルフィルター圧力	PI-203(MPa)							
熱交換機入口圧力	PI-204(MPa)							

純水装置 制御盤

濾過ポンプ電流値	P-101(1.8A)							
高圧ポンプ電流値	P-102(9A)							
高圧ポンプ周波数値	P-102(36Hz)							
送水ポンプ電流値	P-102(4A)							

濾過水加熱用熱交換器出口温度	TIC-101(SP20℃) 40℃以上になると停止							
純水タンク内温度	TICR-200(SP85℃) 100℃以上になると停止							
純水加熱用熱交換器出口温度	TIC-201(SP25℃) 100℃以上になると停止							

濾過水水質計	CIC-101 300.0µs/cm以下							
RO水質計	CICR-102 25.0µs/cm以下							
純水水質計	CICA-103 1.0µs/cm以下							

濾過水水質計温度	CIC-101(22.0℃) Temp停止							
RO水質計温度	CICR-102(23.0℃) Temp停止							
純水水質計温度	CICA-103(23.0℃) Temp停止							

記録計	RCD1(µs/cm)							
	RCD2(℃)							

点検者								
-----	--	--	--	--	--	--	--	--

(6) 精製水、UF水、ピュアスチーム製造装置の運転記録シート

製造管理 責任者	工程 責任者	施設管理
-------------	-----------	------

PW製造装置 RO運転記録シート (製造設備/循環設備①)

Tag No	使用箇所	単位	測定日時		製造or循環	製造or循環	製造or循環	製造or循環	製造or循環	備考及び特記事項
			2001年	工程名称						
	温度	℃								
	湿度	%								
1	RO供給圧力	Mpa	-	-						
	RO供給圧力電流	(6) A								
2	RO供給圧力周波数	(7) Hz								
3	RO供給圧力	Mpa								
4	RO供給圧力	Mpa								
5	RO濃縮水圧力(1段目)	Mpa								
6	RO濃縮水圧力(2段目)	Mpa								
7	RO透過水圧力	Mpa								
8	RO透過水流量	m ³ /h								
9	RO透過水流量	m ³ /h								
10	脱気膜出口圧力	MPa								
	脱気膜処理水流量	(2) μS/cm								
11	脱気膜処理水温度	(3) °C								
12	脱気膜処理水温度	(3) °C								
13	冷却水圧力	Mpa								
14	冷却水流量	m ³ /h								
15	RO予-出口温度	(1) °C								
16	脱気膜真空圧力	Npa								
17	EDI処理水流量	(4) μS/cm								
	EDI処理水温度	(5) °C								
18	安全弁前-入口圧力	MPa								
19	安全弁前-出口圧力	MPa								
20	No.1PWH稼働稼働時間	時間								
	No.1PWH稼働稼働時間	0 0~8000.0								
21	No.1制御空気圧内圧力	MPa								
22	脱気膜貯槽	L								
①	RO膜予-1差圧(1段目)	MPa								
②	RO膜予-1差圧(2段目)	MPa								
③	脱気膜差圧	MPa								
④	安全弁前-差圧	MPa								
⑤	RO回収率	%								
	チャーター紙交換	-								
	記録者氏名(フルネーム)									

無 / 交換日 /

製造管理 責任者	工程 責任者	施設管理

PW製造装置 EDI運転記録シート (製造設備/循環設備②)

Tag. No.	使用箇所	単位	2001年							備考及び特記事項	
			測定日時	製造01循環	製造01循環	製造01循環	製造01循環	製造01循環	製造01循環		
101	EDI-000供給流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	EDI-000濃縮水供給流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	EDI-001電極水供給流量	l/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104	EDI-001電極水供給流量	l/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
105	EDI-001電極水供給流量	l/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
106	EDI-001電極水供給流量	l/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
107	EDI-000電極水流量	l/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
108	EDI-000処理水流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
109	EDI-000供給圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
110	EDI-000濃縮水供給圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
111	EDI-000濃縮水出口圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
112	EDI-001電極水供給圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
113	EDI-001電極水供給圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
114	EDI-001電極水供給圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
115	EDI-001電極水供給圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
116	EDI-000電極水出口圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
117	EDI-000処理水圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-001	M-000A電流量	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M-000A電圧値	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-002	M-000B電流量	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M-000B電圧値	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-
①	EDI-000下部膜間差圧	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
記録者氏名 (フルネーム)											

製造管理 責任者	工程 責任者	施設管理
-------------	-----------	------

PW供給ライン 運転記録シート (PW送水)										
Tag. No.	使用箇所	単位	2001年							
			測定日時	工程名称	PW送水	PW送水	PW送水	PW送水	PW送水	
			管理基準	備考及び特記事項						
F6211	エ-球 1号送水流量 (7063)	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-
F6212	エ-球 1号送水流量 (6-7)	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-
F6213	エ-球 1号戻り流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-
P6211	PWポンプ圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
PI0211	エ-球 1号戻り圧力 (156)	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
	PWポンプ電流 (17)	A	-	-	-	-	-	-	-	-
	PWポンプ IN/周波数 (20)	Hz	-	-	-	-	-	-	-	-
PSA211	PWタンク内圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
GISA211	エ-球 1号戻り水質	μS/cm	-	-	-	-	-	-	-	-
UV-003	No. 2のUV殺菌器運転時間	時間	~1,250	-	-	-	-	-	-	-
LISA211	PWタンクレベル (25)	mm	0.0~8000.0	-	-	-	-	-	-	-
TA211	PWタンク内温度 (55)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
TICA212	No. 1のPWE-タンク出口温度 (20)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
TA213	エ-球 1号戻り温度 (28)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
TICA831	No. 2のPWE-タンクA温度 (12)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
TICA832	No. 2のPWE-タンクB温度 (13)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-

UF水製造ライン 運転記録シート (UF水製造/循環)										
Tag. No.	使用箇所	単位	2001年							
			測定日時	工程名称	製造の循環	製造の循環	製造の循環	製造の循環	製造の循環	
			管理基準	備考及び特記事項						
F6231	UF供給ポンプ出口流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-
F6232	濃縮水戻り流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-
F6233	濃縮水D0-流量	m ³ /h	-	-	-	-	-	-	-	-
P6231	UF供給ポンプ圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
P6232	UFポンプ入口圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
P6233	UFポンプ透過水圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
P6301	UFポンプ透過水圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
PSA231	UF供給タンク内圧力	MPa	-	-	-	-	-	-	-	-
TA231	UF供給タンク内温度 (30)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
TICA232	No. 3のPWE-タンク出口温度 (31)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
TICA833	No. 3のPWE-タンクA温度 (14)	°C	-	-	-	-	-	-	-	-
GA301	UFポンプ透過水質 (10)	μS/cm	~1,250	-	-	-	-	-	-	-
	UF供給ポンプ電流 (18)	A	-	-	-	-	-	-	-	-
	UF供給ポンプ IN/周波数 (19)	Hz	-	-	-	-	-	-	-	-

記録者氏名 (フルネーム)

製造管理 責任者	工程 責任者	施設管理

UF水供給ライン 運転記録シート (UF水送水)

Tag. No.	使用箇所	単位	2001年		2001年		2001年		備考及び特記事項
			測定日時	工程名称	値	単位	値	単位	
PG831	エア-1次側圧力	MPa							
PG832	エア-2次側圧力	MPa							
PG621	養気圧力	MPa							
FG311	1-球 外排水流量	m ³ /h							
FG312	3-球 外排水流量	m ³ /h							
PG311	UF膜タンク圧力	Mpa							
PG311	UF膜タンク圧力 (8)	MPa							
	UF膜タンク電流 (19)	A							
	UF膜タンクINV階液数 (22)	Hz							
PSA311	UF膜タンク内圧力	MPa							
CSA311	1-球 外排水流量 (11)	μS/cm							
	1-球 外排水流量 (11)	ppb							
LISA311	UF膜タンクレベル (26)	mm							
TA311	UF膜タンク内温度 (32)	°C							
TICA312	No.1UF膜タンク出口温度 (33)	°C							
TICA334	No.4 UF膜タンクA温度 (15)	°C							
TICA335	No.4 UF膜タンクB温度 (16)	°C							
	チャート紙交換								

No. 2UF水供給ライン 運転記録シート (UF水送水)

Tag. No.	使用箇所	単位	2001年		2001年		2001年		備考及び特記事項
			測定日時	工程名称	値	単位	値	単位	
PG311A	No. 2UF膜タンク圧力	MPa							
PSA311A	No. 2UF膜タンク内圧力	MPa							
LISA311A	No. 2UF膜タンクレベル (27)	mm							
TA311A	No. 2UF膜タンク内温度 (45)	°C							
TICA834A	No. 5 UF膜タンクA温度 (23)	°C							
TICA835A	No. 5 UF膜タンクB温度 (24)	°C							

記録者氏名 (フルネーム)

製造管理 責任者	工程 責任者	施設管理

PS発生装置 運転記録シート (PS発生)

Tag. No.	使用箇所	単位	2001年		PW送水	PW送水	PW送水	PW送水	PW送水	PW送水	備考及び特記事項
			測定日時	工程名称							
			管理基準								
FG381	PW供給流量	L/h	0~575								
PG381	PW供給圧力	MPa	0.40~0.60								
PG401	PS発生圧力	MPa	~0.25								
PG661	蒸気圧力	(48) MPa	0.40~0.60								
PIC4401	PS発生圧力	(60) MPa	0.22								
FG381A	PW供給流量	L/h	0~575								
PG381A	PW供給圧力	MPa	0.40~0.60								
PG401A	PS発生圧力	MPa	~0.25								
PIC4401A	PS発生圧力	(53) MPa	0.24								
	手ヤマト紙交換	-	-		無	/	交換日	洗眼	or	点眼	/
記録者氏名											

1 空調処理システムバリデーション概論

(1) 空調処理システムバリデーションの意義

医薬品は、その使用目的により有効性、安全性、安定性が強く求められる商品であり、品質確保や無菌製品の無菌性確保、交叉汚染防止のためには空調処理システム（清浄環境の設計・維持・管理）に関するバリデーションが必須の条件となります。

無菌製剤の製造環境については、わが国のGMPのハードで規定（薬局等構造設備規則）されていますが、非無菌製剤の製造環境についても、GMP基準に適合した環境を維持するために設計の段階からどのような品質の空気を確保すべきか明確にしておくことが必要です。

一般的には、原料の搬入から最終製品の包装・出荷にいたるまでの全ての製剤工程における異物の混入、塵埃・微生物による汚染、他の医薬品からの交叉汚染を防止する空調設備を構築すること、製造所外への粉末などの排出を防止すること、並びに作業員の快適な作業環境の確保を図ることが重要です。

(2) 空調処理システムバリデーションの法的側面

薬事法第12条（製造業の許可）、13条（許可の基準）に以下のような条件が示されています。

- ア 医薬品、医薬部外品、化粧品または医療用具を製造しようとする場合、厚生労働大臣の許可が必要である。
- イ 5年毎に許可の更新を受けなければ、その効力を失う。
- ウ 許可を得るには、医薬品工場の上記薬事法「薬局等構造設備規則」や「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」を満足する必要がある。

上記の「薬局等構造設備規則」では、第5条の2「製造管理及び品質管理の方法の基準を適用する原薬以外の医薬品の製造所の構造設備」、第6条「無菌製剤の製造所の構造設備」、第7条「生物学的製剤の製造所の構造設備」に品質確保の観点から空調処理システムについて留意すべきことが規定されています。

また、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」にバリデーションの定義があり、第1条の4にて「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証（バリデート）し、これを文書とすること」と記載されています。

ここで規定されたバリデーションについては「バリデーション基準について」（平成7年3月31日薬発第158号厚生省薬務局長通知）でその運用が定められ、この中で空調処理システムは「製造を支援するシステム」として位置付けられました。

つまり医薬品の製造において空調処理システムは、製造を支援するシステムとしてバリデーションの対象となり、設計から稼働性能の確認までを検証（バリデート）しなければならないということです。

(3) 空調処理システムの規定

空調処理システムについては、各国様々な規定がありますが、現在ISO（国際標準化機構）により、ISO/TC209（クリーンルームと環境規制空間についての国際規格化）が行われ、国際的な基準が設けられようとしています。各国の規定には、前述の日本の薬事法（J-GMP）、ISOの他、WHO-GMP、USP1995及びUSP改定案、EU-GMP、FDAとISPEが発行しているドラフト、米国連邦規格FED-STD-209E（1992.9.11）、JIS-B-9920などがあります。

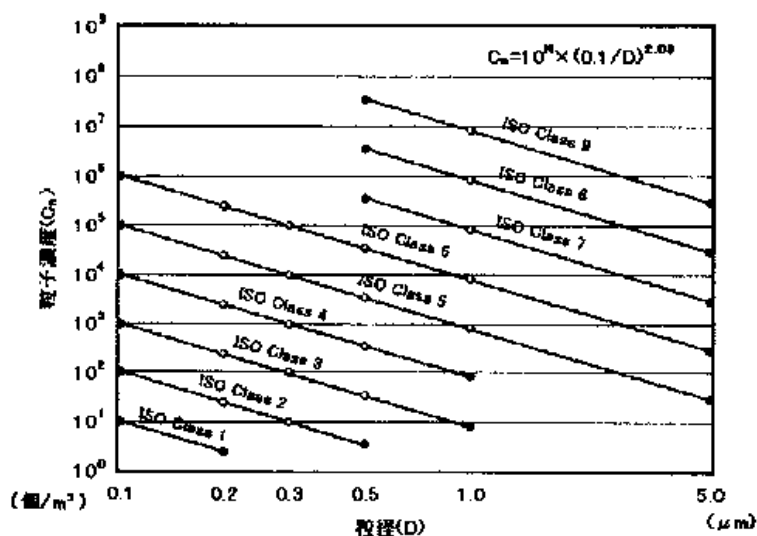
(4) 清浄度とその基準

清浄度とは、空中にどれだけの浮遊粒子数があるかをクラス分けしたものです。以前まで、清浄度の基準としては、一般に米国連邦規格が用いられてきましたが、現在は前述のISOによりJISを元にした国際統一規格が作成されています。ISO、JIS、米国連邦規格の各基準を次に記します。

表II-1 ISOによるクリーンルームの清浄度クラス

クラス 分類番号	指定粒径以上の許容粒子濃度 (個/m ³)					
	0.1μm	0.2μm	0.3μm	0.5μm	1μm	5μm
クラス1	10	2	-	-	-	-
クラス2	100	24	10	4	-	-
クラス3	1,000	237	102	35	8	-
クラス4	10,000	2,370	1,020	352	83	-
クラス5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
クラス6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
クラス7	-	-	-	352,000	83,200	2,930
クラス8	-	-	-	3,520,000	832,000	29,300
クラス9	-	-	-	-	8,320,000	293,000

図Ⅱ-1 ISOクラス分類



(ア) 清浄度クラス数についての粒子のそれぞれの粒径に関する許容上限濃度は次の式で表されます。

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0.1}{D} \right)^{2.09}$$

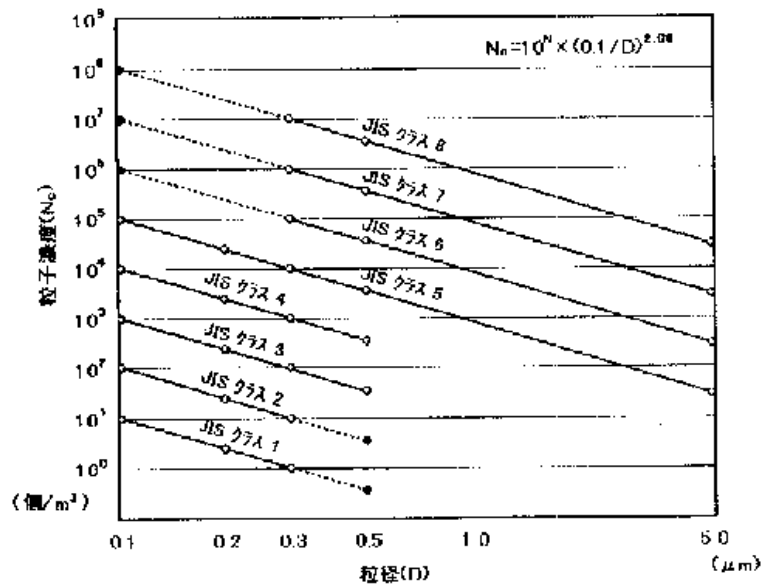
ここで、
 C_n : 指定粒径以上の許容粒子濃度 (個/m³)
 N : ISO クラス数
 (9以下の数値で小数点以下1桁まで表せる)
 D : 対象粒子の粒径 (μm)
 0.1 : 定数 (μm)

(イ) これはJIS規格 (JIS B 9920) と同じ定義方法です。

表Ⅱ-2 JIS B 9920 によるクリーンルームの清浄度クラス

清浄度 クラス	対象粒径以上の粒子の上限濃度(個/m ³)				
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	5.0 μm
クラス 1	10	2	1	(0.35)	-
クラス 2	100	24	10	(3.5)	-
クラス 3	1,000	236	101	35	-
クラス 4	10,000	2,360	1,010	350	-
クラス 5	100,000	23,600	10,100	3,500	29
クラス 6	(10 ⁶)	-	101,000	35,000	290
クラス 7	(10 ⁷)	-	1,010,000	350,000	2,900
クラス 8	(10 ⁸)	-	10,100,000	3,500,000	29,000

図Ⅱ-2 清浄度クラスの上限濃度(個/m³)



(ア) 上限濃度には、粒径 0.1 及び 0.5 μm の値を基準としています。

(イ) 表中に示されていない清浄度の清浄度クラス粒径範囲内の上限濃度は、次の式で求めます。

$$N_c = 10^N \times \left(\frac{0.1}{D} \right)^{2.08}$$

ここで、 N_c : 粒径以上の上限濃度 (個/m³)

N : 清浄度クラス

D : 対象粒子の粒径 (μm)

0.1 : 定数 (μm)

(ウ) 括弧内の数字は、対象粒径以外の粒径に対する値で、参考値です。

表 II - 3 米連邦規格 (FED-STD-209E) による清浄度

クラス名		クラス上限値									
		0.1 μm		0.2 μm		0.3 μm		0.5 μm		5 μm	
		単位体積		単位体積		単位体積		単位体積		単位体積	
SI 単位	英国単位	(m ³)	(ft ³)	(m ³)	(ft ³)	(m ³)	(ft ³)	(m ³)	(ft ³)	(m ³)	(ft ³)
M1	-	350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10	0.283	-	-
M1.5	1	1,240	35.0	265	7.50	106	3.00	35.3	1.00	-	-
M2	-	3,500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	-	-
M2.5	10	12,400	350	2,650	75.0	1,060	30.0	353	10.0	-	-
M3	-	35,000	991	7,570	214	3,090	87.5	1,000	28.3	-	-
M3.5	100	-	-	26,500	750	10,600	300	3,530	100	-	-
M4	-	-	-	75,700	2,140	30,900	875	10,000	283	-	-
M4.5	1,000	-	-	-	-	-	-	35,300	1,000	247	7.00
M5	-	-	-	-	-	-	-	100,000	2,830	618	17.5
M5.5	10,000	-	-	-	-	-	-	353,000	10,000	2,470	70.0
M6	-	-	-	-	-	-	-	1,000,000	28,300	6,180	175
M6.5	100,000	-	-	-	-	-	-	3,353,000	100,000	24,700	700
M7	-	-	-	-	-	-	-	10,000,000	283,000	61,800	1,750

(ア) 粒子数と粒子径および清浄度クラス "M" は次のような関係で表されます。

$$\text{粒子数}/m^3 = 10^M \left(\frac{0.5}{d} \right)^{2.2}$$

ここで、 M : 清浄度クラス
d : 粒子径 (μm)

(イ) メートル法 (SI 単位) を優先していますが、従来のクラスである英国単位を併記しています。

(5) 製造区域とグレード

医薬品の製造所では従来、一般的に目安として下記のような区分わけがされています。

- 区分 1 無菌製剤の調製室、充填・閉塞室等
- 区分 2 一般製剤の秤量室、調製室、充填・閉塞室、中間製品保管場所 (ただし、適切な密閉容器に収納されており、汚染防止が完全になされている中間製品の保管場所は、必ずしもこの分類にあたらぬ場合もある。) 等
- 区分 3 包装室、原料保管室、更衣室、(私服を作業服に着替える初段階の室を意味する) 等
- 区分 4 玄関ホール、来客室、動力機械室、配電室等

ア 無菌製剤

J P 1 4 の参考情報（表 II - 4）に記載されています。

表 II - 4 無菌医薬品製造区域の空気清浄度・環境微生物の評価基準（各条件における平均許容上限値） J P 1 4 の参考情報より抜粋

空気の清浄度レベル グレード	最大許容微粒子数		空中微生物数*2 CFU/m ³	最少空気採取量 m ³	表面付着微生物数 機器、設備 手袋	
	0.5 μm 以上	0.5 μm 以上			(CFU/24~30cm ²)*3	
A(層流作業区域)	3,530	3,530	<1	0.5	<1	<1
B(非層流作業区域)	3,530	353,000	10	0.5	5	5
C	353,000	3,530,000	100	0.2	25	-
D	3,530,000	*3	200	0.2	50	-

※1 作業形態により、この区域の許容微粒子数は異なる。

※2 スリットサンプラー法又は同等の微生物捕集性能を有する方法を用いての値。

※3 コンタクトプレート（直径約 5.4~6.2 cm）当たりに現れる生菌数を示す。ふき取り法を用いる場合には、25 cm² 当たりの表面積の換算値とする手袋の場合は、通常、5 指をプレートに押捺。

①最終滅菌法を適用できる無菌医薬品

溶液の調製は、通常、グレード C の環境で行う。密封容器を使うなど、汚染を極力少なくするための追加措置が講じられている場合には、グレード D での溶液調製も許容される。注射剤の充填作業は、グレード C 以上の環境内に設置されたグレード A の環境で行う。注射剤以外の無菌医薬品の調製及び充填も、通例、注射剤に準じる。

②ろ過滅菌後、一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品

出発原料の秤量及び溶液調製は、グレード C 以上の環境で行う。これらの作業は、ろ過の前まで密封容器を使うなど、汚染を極力少なくするための追加措置が講じられている場合には、グレード D の環境で行うことが許容される。無菌ろ過後閉塞までの全ての無菌操作は、グレード A の環境で取り扱わなければならない。

③原料段階から一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品

出発原料の取り扱い及び閉塞までの全ての無菌操作をグレード A の環境で行わなければならない。

先に記した局方記載の作業時における各グレードの最大許容微粒子数は、下表の清浄度クラスにほぼ対応しています。

表Ⅱ－5 JP14、米国連邦規格、JIS、ISO のクラス比較表

JP14	米国連邦規格		JIS B 9920	ISO
-	209D	209E		
-	-	-	クラス 1	ISO 1
-	-	-	-	-
-	-	-	クラス 2	ISO 2
-	-	クラス M 1	-	-
-	クラス 1	クラス M 1.5	クラス 3	ISO 3
-	-	クラス M 2	-	-
-	クラス 10	クラス M 2.5	クラス 4	ISO 4
-	-	クラス M 3	-	-
グレード A	クラス 100	クラス M 3.5	クラス 5	ISO 5
-	-	クラス M 4	-	-
-	クラス 1,000	クラス M 4.5	クラス 6	ISO 6
-	-	クラス M 5	-	-
グレード B	クラス 10,000	クラス M 5.5	クラス 7	ISO 7
-	-	クラス M 6	-	-
グレード C	クラス 100,000	クラス M 6.5	クラス 8	ISO 8
-	-	クラス M 7	-	-
-	-	-	-	ISO 9
グレード D	-	-	-	-

JP14 のグレードについては参考情報より抜粋

イ 非無菌製剤

非無菌製剤については、清浄度に関する具体的な規制はなく、構造設備基準において「製造する医薬品の種類、剤形及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有すること。」また、「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す医薬品又は交叉汚染により他の医薬品に重大な影響を及ぼす恐れがある医薬品については作業室を分離し、かつ、空調処理システムを別系統にすること。」とされています。更に清浄度について、バリデーション基準に関する Q & A において「非無菌製剤の場合には空気の清浄度に関し、各企業の判断で基準を設定し、例えば、空気中の塵埃数を測定する等の環境測定を行なう事により空気の品質を確認し、確保する

ことが望ましい。」と解説されています。

交叉汚染対策並びに微生物管理の目的性から考えると、秤量室・充填室等「区分2」に該当する作業室はクラス100,000 (M6.5)、包装室等「区分3」に該当する作業室は可視塵埃なしで管理することが望ましいと考えられます。非無菌製剤製造所の清浄度目標値を示した例を下表に記します。

表Ⅱ－6 非無菌製剤製造所の清浄度区分（目標値）

清浄度	浮遊塵埃数 (0.5 μ m 以上) 平均値の最大値/ ft^3	浮遊菌数 平均値の最大値 / m^3	落下菌数 平均値の最大値 / ϕ 9cm, 1hr
区分2	100,000 (3,500,000/ m^3)	150	20
区分3	(特に定めず)		

(日本製薬工業協会GMP委員会；「内服固形製剤のバリデーション」平成9年3月)

(2) 空調処理ゾーニング

医薬品製造施設の建築計画において、まず作業工程（作業員を含む）及び物の動線を十分考慮して空調処理ゾーニングを行います。

建物の用途ゾーンは製造工程ゾーン、管理ゾーン（製造工程をとりまくエリア）、非管理ゾーンの3種類に分類されます。

空調処理ゾーニングはこの用途ゾーンに加えて、次に示す諸項からも検討します。

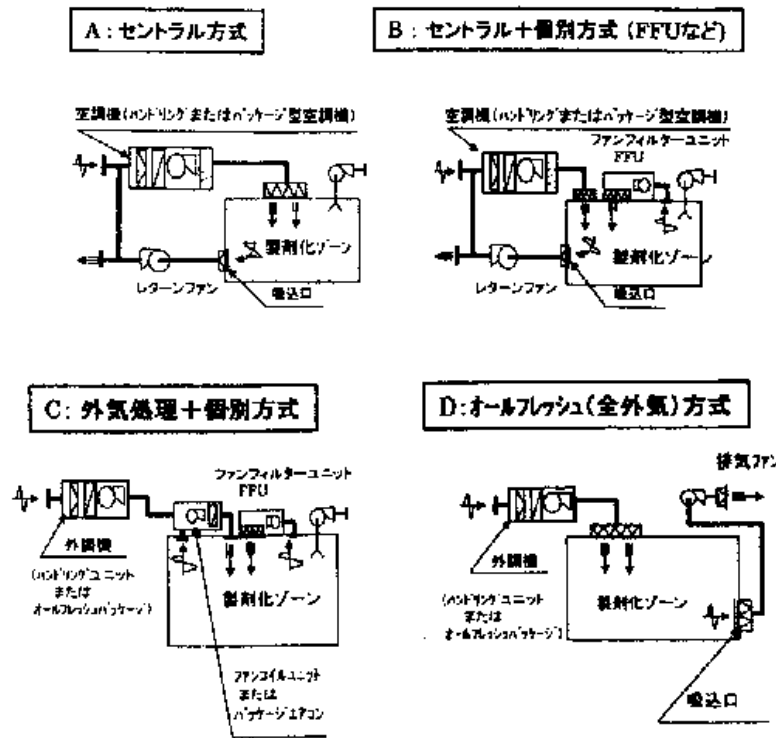
- (ア) 他の医薬品との交叉汚染の防止
- (イ) 要求される温湿度
- (ウ) 要求される清浄度
- (エ) 熱負荷の変動状態
- (オ) 運転時間帯
- (カ) 経済性（設備費と運転費）
- (キ) 将来のレイアウト変更への柔軟性

無菌製剤や抗生物質製剤及び生理活性の強い製剤については、交叉汚染の防止という点から、一般製剤とは別系統とする必要があります。この場合は、外気取入口と排気口を一般製剤とは別の場所、別の方位に設けます。

(3) 空調処理方式

空調処理方式の分類として、概ね4つの方式に分類されます。

図Ⅱ-4 空調処理方式の分類



(製剤機械技術研究会；医薬品固形製剤の空調システムのGMPハード対応に関するアンケート 調査結果と解説)

[A：セントラル方式]

(ア) 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します。

(イ) 外気及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す。

[B：セントラル+個別方式 (FFUなど)]

(ア) 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行います。

(イ) 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ます。

[C：外気処理+個別方式]

(ア) 作業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方式。

(イ) イニシャルコストとしては最も安くなるケースが多いです。

[D：オールフレッシュ（全外気）方式]

(ア) 各室に供給した空気を還さないため、抗生物質製剤・生理活性の強い製剤などの特殊製剤製造ゾーンの空調に適しています。

(イ) 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、使用エネルギーは最も多くなります。

一般製剤の場合は、熱負荷処理風量と清浄度維持風量がほぼイコールのクラス100, 000の製造ゾーンが多いためかセントラル方式が多いようです。

イニシャルコスト、ランニングコストは、比較表に示すように個別方式を組み合わせたほうが一般的には安くなります。

特殊製剤では、外気処理+個別方式とオールフレッシュ方式が多いです。

各空調方式はそれぞれ長所、短所があるため、製剤の種類、品目、運転状況、将来の製造ラインの変更、製造従事者の労働環境など総合的に判断して空調のゾーニング、空調方式を選定する必要があります。各方式の比較（表Ⅱ-7）を参照してください。

表Ⅱ-7 各方式の比較

方式 比較項目	A セントラル方式	B セントラル+ 個別方式	C 外気処理+ 個別方式	D 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	◎

(製剤機械技術研究会；医薬品固形製剤の空調システムのGMPハード対応に関するアンケート 調査結果と解説)

3 製造環境から見た空調処理システム

(1) 空調処理システムで使用するフィルター

フィルターは、ろ過によって空気を清浄化する装置です。製造施設で使用するフィルターを分類すると表Ⅱ-8のようになります。

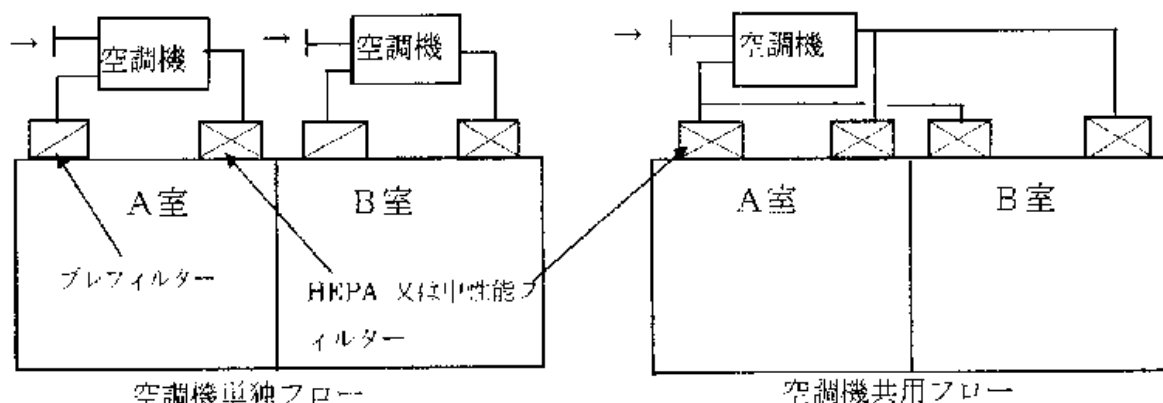
表Ⅱ-8 各種フィルターの仕様例

種別	効率%			適用例
	重量法	比色法	DOP法	
粗塵用エアフィルター	92	30~35	10	1. 粗塵用フィルターは高性能フィルターの前置フィルターとして使用する。 2. 効率%は吹流形フィルターの例を示しています。
中性能エアフィルター	--	60~65	--	
高性能エアフィルター	--	90~95	--	
超高性能エアフィルター (HEPA)			99.97~99.99 (0.3 μ m)	
超超高性能エアフィルター (ULPA)			99.999~ 99.99999 (0.1~0.2 μ m)	
海塩粒子エアフィルター	海塩粒子除去効率90% (重量法基準)			粉塵除去効率90% (大気じん比色法)

(2) 各製造エリアの交叉汚染防止から見る空調処理システム

交叉汚染の防止のために空調処理システムは、別系統が望まれます(図Ⅱ-5左)。抗生物質または生理活性の強い製剤でない場合は、空調を共用する事も可能です(図Ⅱ-5右)。また、室内空気を循環する場合は、吸込口に中性能フィルター、またはHEPAフィルターを製造する製剤に合わせて取り付けます。

図 II - 5



(株)大気社；医薬品工場設備とGMPに関する講習会 1999年2月)

(3) 清浄度フィルトレーションシステム

フィルトレーションシステムは、粗フィルター、中性能フィルター、高性能フィルターを組み合わせることによって、室内清浄度を確保するシステムです。

フィルトレーションシステムの組み合わせは製剤の種類、工場設置場所の外気塵埃の量及び塵埃粒径分布の差異によっても大きく異なります。また、海から近い地区においては、塩害対策用フィルターを設置することも必要です。

排気側のフィルトレーションシステムは、排気に含まれている室内から発生する物質の種類及び量、粒径を考慮して行います。

空調機内に粗塵+中性能フィルター+HEPAフィルターを全て組み込んでいるケースと空調機内に粗塵+中性能フィルターを組み込み、各室の吹出口にHEPAフィルターを組み込むケースがあります。

表 II - 9 HEPAフィルターの設置位置比較

	空調機内に HEPAフィルター設置	各室吹出口に HEPAフィルター設置
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルター枚数減によるイニシャルコスト減 ・集中設置のためメンテナンス容易 ・同一系統、同一抵抗のため、風量調整し易い 	<ul style="list-style-type: none"> ・吹出し風速小、HEPAフィルター圧損小→ファン動力小 ・DOPテストし易い ・機械室面積削減 ・空調機以降のダクト汚染の危険性少ない
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・機械室面積大 ・通過風速大で圧損が大、ファン動力大 ・DOPテストは上流側濃度の保持と対象HEPAの特定が困難 ・空調機以降のダクト汚染の危険性有り 	<ul style="list-style-type: none"> ・分散設置のためメンテナンス性悪い ・同一系統にHEPA無しの部屋がある場合、抵抗のバランスをとる必要あり

(製剤機械技術研究会；医薬品固形製剤の空調システムのGMPハード対応に関するアンケート 調査結果と解説)

(4) 室内環境の維持

室内の温湿度は空調機を設け、冷却コイル、加熱コイル、加湿器にて冷却、加熱、減湿加湿を行った空気を各室に吹出すことによって空気調和します。

室内環境を維持する目的は、製造及び貯蔵における製品の品質、安全性の確保、作業員に対する快適性の確保及び、作業効率の向上、微生物管理などが上げられます。

ア 温湿度制御

湿度は医薬品の性質に大きな影響を及ぼします。原材料、製品が製造環境に暴露する場合は湿度の影響がないかを事前に確認しておく必要があります。一般に固形剤は低湿が要求され、30～55%RH程度の条件が多いです。制御範囲は±5～10%RH程度が普通です。ただし、その管理方法並びに薬剤自体の防湿コーティングの有無によっても温湿度条件が異なります。低い湿度が要求される場合には静電気対策にも配慮する必要があります。特に粉体には注意を必要としますが固形製剤であっても湿度が低すぎると錠剤表面がひび割れたり膨張やコーティングの光沢をなくしたりします。カプセル剤では湿度が高すぎると形状を保てなくなる場合があります。

室内に要求される湿度条件は、製造ラインや製造装置と密接な関係があります。取り扱う薬剤が低湿を必要とするものであっても、薬剤が直接室内に接しないクローズドタイプの装置で医薬品の搬入や製造を行う場合には、必ずしも室内湿度条件を低くする必要はありません。低湿度が要求されるのは、薬剤が直接室内に暴露される場合であるので、この部分を極力小さくすることは、省エネルギーにとっても重要なことです。

また、湿度が高い場合は微生物が増殖しやすくなるので無菌製剤を扱う場合は湿度を60%RH以下にすべきです。

温度条件は薬剤への影響のほかに、作業員に対しての快適性も重要となります。無塵衣を着用する製造室内では、作業員が汗をかかないように、夏季は通常よりやや低めに設定するケースが多く、その温度制御範囲は設定値の±2～3℃が普通です。

イ 換気回数と清浄度

清浄度と室内換気量には密接な関係があります。一般には室内換気量は部屋の内容積に相当する空気量が、1時間に何回入れ替わったかで表し、これを換気回数といいます。

室内清浄度は、取入れ外気に含まれる粉塵微粒子、フィルター効率、循環空気率、送風空気量に影響を受けます。清浄度クラスに応じてほしいの必要換気回数を予想することができます。

表II-10 換気回数から考えたクリーンルームの設計基準（参考値）

クラス	換気回数 (回/時)	室内面風速 (m/s)
普通空調	5～10	
100,000 以下	10～20	
10,000 以下	30～50	
100 以下	500～600	0.15～0.45

(大阪医薬品協会 GMP委員会；GMPハード事例研究（清浄度、空調、内装）1988年5月)

ウ 室圧制御・空気の流れ

製造室及びその管理区域は異物混入、交叉汚染防止、及び微生物汚染防止の目的で、各室、作業区域、作業区分間に気圧差を設け、気流方向を規制することが重要です。

室圧制御・空気の流れは、製品の種類、あるいは同一ゾーンで複数の製品を製造する場合など、大きく3種類に分けられます。

(ア) 製造室最高圧方式

交叉汚染のない、単一製品製造の場合などの一般的な考え方です。

製造室 → 清浄廊下 → 更衣ゾーン → 前室

のように空気が流れるように管理します。

(イ) 清浄廊下最高圧方式

同一ゾーンで複数の製品を製造し、交叉汚染の危険性がある場合や、飛散粉末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ます。

前室 ← 更衣ゾーン ← 清浄廊下 → 製造室

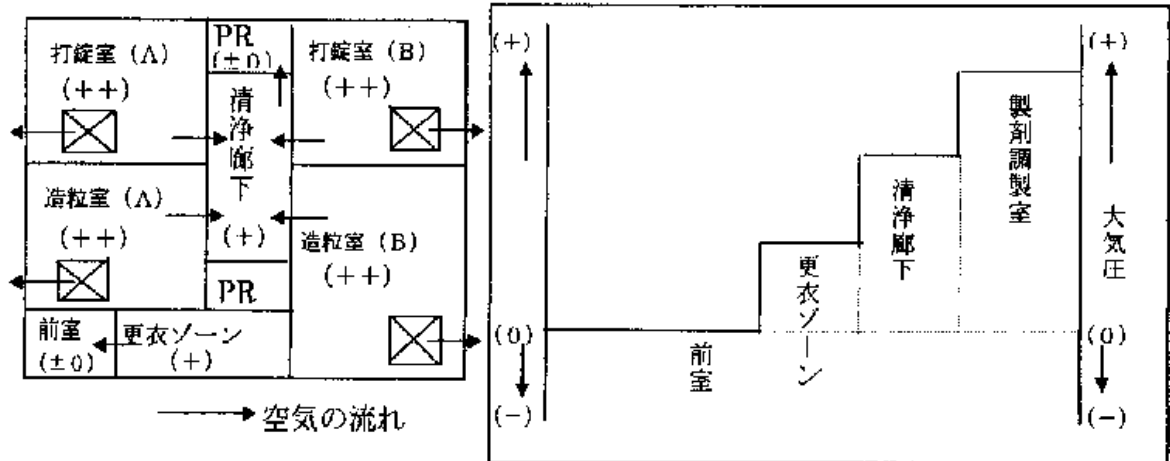
のように空気が流れるように管理します。

(ウ) トラップ方式（サンドイッチ差圧方式）

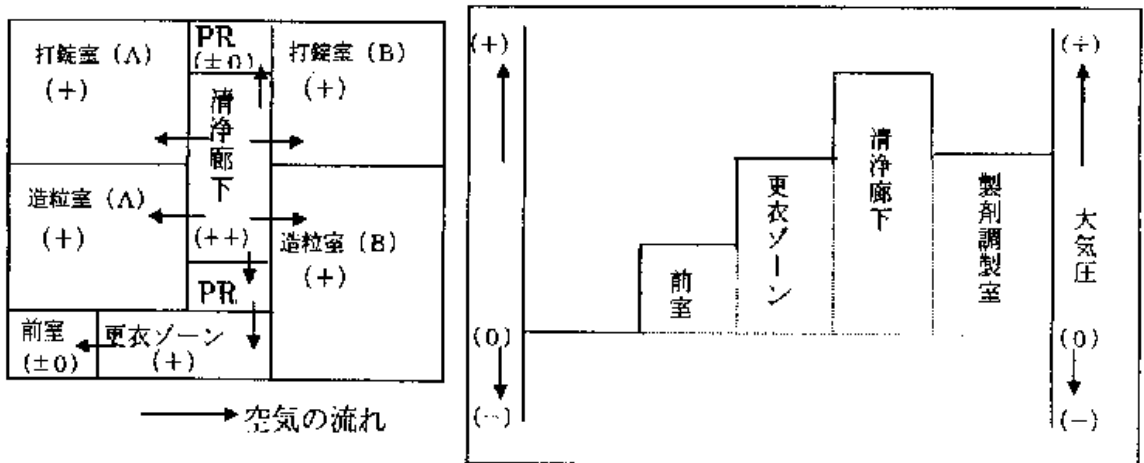
製造室に対し廊下が陽圧、陰圧両ケースありますが、更衣ゾーンあるいは前室を最も低い陰圧にすることによって、製造室の空気を、他のゾーンや一般室へ流れないようにする管理方法で、ペニシリンやホルモン剤などの製造に用いられていることが多いです。製造室の陰圧度が大きいと外部からの汚染の危険もあるため大気圧程度にする場合が多く、空気の流れは下記のようになります。

製造室 → エアロック、一般室 → 前室・更衣ゾーン（陰圧・排気）
← 管理室・廊下

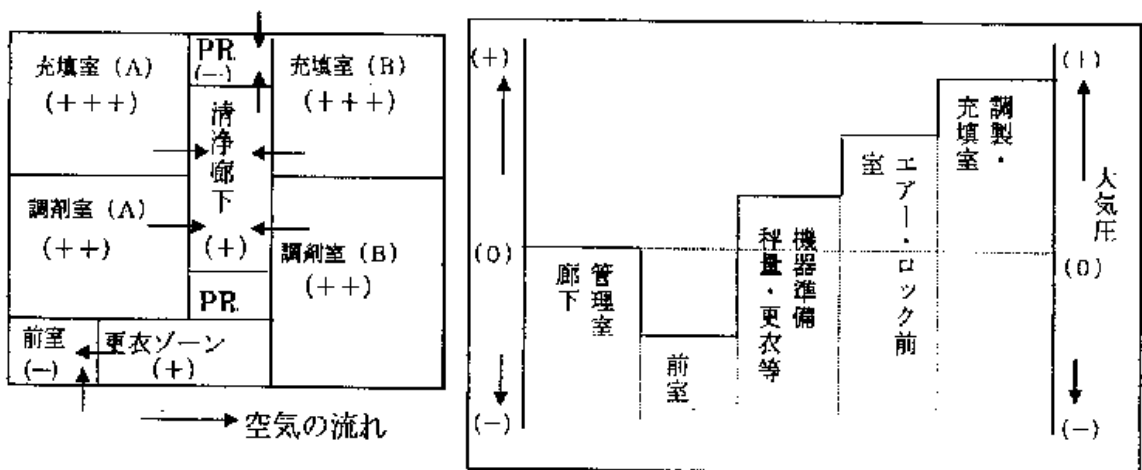
図II-6 空気の流れ及び室圧
(ア) 製造室最高圧方式



(イ) 清浄廊下最高圧方式



(ウ) トラップ方式 (サンドイッチ差圧方式)



(薬事日報社；バリデーシヨンの実際)

(5) 防虫・防鼠対策

虫や鼠の侵入は、製造環境、製品の汚染、製品のイメージに悪影響があります。空調処理システムにおいては温湿度・室監査圧の管理が重要です。防虫・防鼠対策は、専門業者にモニタリング等を依頼してみるのも有効な解決手段です。

(6) 建物外への環境対策

製剤の形状及び種類によって、外部への環境対策は異なりますが、標準的には、

- (ア) 一般製剤の粉塵の除去は、塵埃保持容量が大きく、しかもふるい落とし機構を有したバグフィルターが用いられます。
- (イ) 臭気がきつい製剤の場合、最終フィルターとして活性炭吸着、化学吸着等の（化学変化をおこし無臭物質にする）脱臭フィルターが用いられます。
- (ウ) 滅菌時のホルマリン排気ガスの濃度低減には、スクラバーを用いたり、前述同様吸着フィルターを用いる方法等があります。
- (エ) 生物学的製剤作業室からの排気処理は、最終フィルターとしてHHEPAフィルターを取付け、排気口には生物学的製剤が検出されないことが義務づけられています。

4 空調処理システムバリデーションの実施

(1) バリデーション実施の考え方

バリデーションの実施にあたり、先ず品質保証の考え方を明確にすることが重要です。すなわち

①インプット：品質の把握と保証（例：原材料の品質、水、空気）

②プロセス：内容の把握と管理

③アウトプット：品質（製品品質）の保証の方法と精度

に分けて考えることができます。

最終製品の要求品質を達成するには、原材料及びこれを支援するシステム（水、空気等）等の「インプットの品質」をプロセスで管理することが必要です。

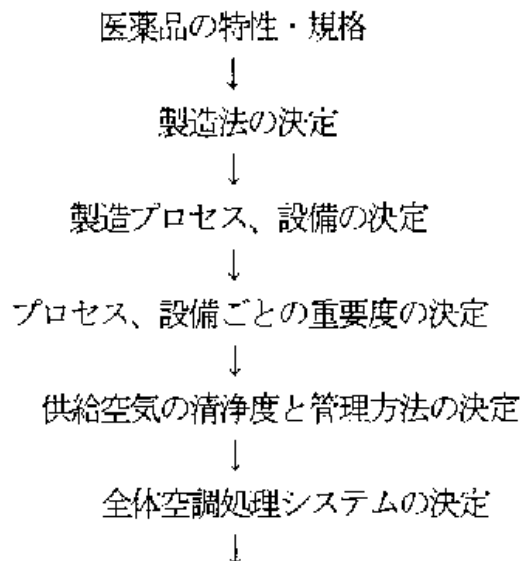
プロセスについてはインプットを管理する手段であり、下記7項目が明確に規定される必要があるとされますが、空気処理システムにおいても同様の考え方が必要です。

- | |
|------------------------|
| (1) 設計 |
| (2) 機能 |
| (3) 建設、据付 |
| (4) 組織、責任分担、権限 |
| (5) 重要工程、管理項目 |
| (6) 性能の適切性の確認 |
| (7) 日常の管理ポイントと日常作業方法 等 |

このように期待されるアウトプットを得るためには、構造設備及びプロセスの必要事項等を明確に管理・検証し文書化することが「バリデーション」であります。

(2) バリデーションの進め方

空調処理システムに関するバリデーションの一般的な進め方については、次のとおりです。



空調処理システムのマスターバリデーション・プラン



バリデーションの実施

すなわち、製造する医薬品の特性、剤形、規格が決定され、製造スケールが決められ、その結果製造設備が決まり、更に製造プロセス及び設備の中での重要度が決定されます。これらの医薬品の製造に関する事項が決定されることにより、各プロセスに供給する空気の清浄度及びその管理方法が決定されることになり、これらの結果に従い全体の空調処理システムが決定されバリデーション計画が立てられます。

(3) 空調処理システムの目的とその検証について

医薬品製造所の空調処理システムの目的は

- ① 汚染された空気や飛散しやすい粉末などによる汚染の防止
- ② 製品の品質、安定性及び安全性を確保する
- ③ 製造所外への環境保全対策
- ④ 作業員の快適な作業環境の確保

であります。

そのため、空調処理システムのバリデーションでは、各作業室等の設計段階から設備機器の据付、稼動性能適格性の確認、実生産規模による確認に至るまで次の4項目についての的確な検証が必要となります。

① 交叉汚染防止対策

複数の医薬品を製造する場合、交叉汚染防止の一貫として実施します。異物混入防止対策も含まれます。

② 微生物管理

微生物の汚染防止及び増殖防止を図ります。

③ 環境保全管理

粉末などを製造所外へ排出することを防止します。

④ 作業員対策

快適な作業環境を確保することで、一次的には従業員の労働安全衛生の確保を図るとともに、二次的には人から製品等への汚染防止を図ります。

以上のことより、取り扱う医薬品あるいは清浄度に応じた期待されるレベルに相応するハード面及びソフト面からの対策及び管理が必要となります。これらの両面の対策及び管理については次のようなことが通常考えられます。

表Ⅱ- 11 校正項目とその管理法

校正項目	ハード面の要件	ソフト面からの管理
1. 交叉汚染防止対策	①清浄度 ②室間差圧 ③気流の確保 ④エアシャワーの設置 ⑤局所排気 ⑥気流を考慮した間仕切りの設置 ⑦露出工程の覆い	①品目切替時の洗浄・清掃の徹底
2. 微生物管理	①清浄度 ②湿度管理 ③ダクト・配管の結露防止	①作業室の定期的消毒 ②清掃の励行 ③露出工程の覆い ④パレット・容器類の搬出前後の清掃 ⑤木パレットの禁止 ⑥結露対策
3. 環境保全対策	①排気口の措置(フィルターの設置) ②集塵装置の設置	①定期的なモニタリング ②清掃の励行
4. 作業員対策	①温湿度の管理	①専用の作業衣 ②粘着マットの設置 ③手洗い・手指消毒の励行 ④健康管理 ⑤GMP教育の徹底 ⑥吸入防止対策

(4) 空調処理システムのバリデーション

ア 空調処理システムの着工前のバリデーション・マスタープランについて

空調処理システムの着工前のバリデーション・マスタープランは、上記空調処理システムの目的を考慮してまとめる必要があります。概要としては次のとおりであります。

(ア) 建設設備と設計

- ①一般的事項
- ②設備設計諸元の決定に必要なGMP、バリデーション上の国際的基準との整合性
- ③上記②に基づいた設計概念
- ④構造資材
- ⑤建築レイアウトとクリーンエリアのクラス分類
- ⑥その他の製造区域とのゾーニング

(イ) プロセス

- ①物の流れ、人の動き
- ②プロセスと製造エリア
- ③空調系、空気供給系と製造機器の配置

(ウ) 空調プロセスのコントロール

(エ) ユーティリティ

(オ) バリデーション対象システム、空調機器

- ①IQ (据付時適格性確認)
- ②OQ (運転時適格性確認)
換気回数、空気の清浄度、気流、HEPA フィルターのリークテスト等
- ③PQ (稼働性能適格性)
- ④システム/機器リスト
- ⑤ 般許容基準
- ⑥システムバリデーションと許容基準

(カ) サポート・プログラム

- ①キャリブレーション
- ②教育訓練計画
- ③保全計画
- ④変更管理基準

(キ) バリデーション運営組織および分担 (自社および業者)

イ 空調処理システムの事前確認事項 (設計のバリデーション DQ)

バリデーションを円滑に進めるためにはIQ、OQ、PQの前に「設計のバリデーション (DQ)」を実施することが望まれます。

設計のバリデーションでは、設計された作業室及び機械設備が清浄度を確保する上で問題がないことを確認することになります。製造作業室の清浄度が決められ、機械設備のレイアウトが図面にきちんと反映されているかを確認することでもあります。

- ①各作業室の清浄度の基準を確定
- ②機械設備のレイアウト

ウ 空調処理システムの予測的バリデーション

(ア) 据付時適格性の確認 (IQ)

据付時適格性の確認とは、空調処理システムの機械設備が仕様どおり適切に選定され、正しく据え付けられ設定どおり稼働することを、据え付け時に確認することです。実施すべき事項については、次に示すことが一般的であります。

- ①ユーティリティの確認 (電源、熱源、圧空などの適切な配置、接続の確認)
- ②設備の確認 (空調機、フィルター、ファン、制御装置の設計条件の反映確認)
- ③設備と据付図面の確認 (空調機、機材の配置状態の確認)
- ④計測機器の確認 (計測機器の精度の確認)

⑤設備稼働の確認（設備が設計どおり稼働するか、操作及び保守管理の確認）

(イ) 稼働性能適格性の確認（OQ・PQ）

空調処理システムにおける稼働性能適格性の確認では、据付時適格性の確認と併せ、設定された許容範囲や許容限度内で恒常的に運転される信頼性を保証することです。計測機器や装置が仕様どおりに作動し、運転制御できることを確認します。実施すべき事項については、次のようなことを行います。これら項目の確認は、通例据付時適格性の確認に併せ運転時適格性の確認（OQ）及び稼働性能適格性の確認（PQ）として非作業時に行われます。

- ①設備機能力の確認（仕様どおり作動、運転できることを確認）
- ②異常時、復帰時の作動確認
- ③アラート・アクションレベルの確認
- ④フィルターのリーク確認（エアロゾルによる漏洩試験を行い確認）
- ⑤フィルター差圧
- ⑥換気回数の確認
- ⑦室間差圧の確認
- ⑧清浄度の確認
- ⑨温湿度の確認
- ⑩作業室内の風速の確認
- ⑪気流方向の確認

(ウ) 実生産規模の確認

空調処理システムにおける実生産規模の確認では、DQ、IQ、OQ、PQで確立された供給する空気及びその管理方法について、製造品目ごとに製品の品質等が期待される結果を達成しているかを確認することです。すなわち、製造工程が管理基準の範囲内で再現性よく目的とする清浄度が確保されることを確認することになります。

実施すべき事項について下記に示します。

- ①空調機の連続運転で正常に稼働していることの確認（電流・電圧、異常音・異常振動、モーターのベルト・ベアリング）
- ②集塵機の連続運転で正常に稼働している確認（気流方向、風量）
- ③温度、湿度
- ④室間差圧
- ⑤フィルター差圧
- ⑥浮遊微粒子数、落下菌数、浮遊菌数、付着菌数

(エ) キャリブレーション（校正）

バリデーションを行う場合、測定に使用される計測器を含め使用する全ての計測器についてキャリブレーションを実施します。

バリデーションを行う際には、正確さと精度を持った信頼性のある計測器を用い、機器及び設備に付属する計測器を標準器又は標準試料と比較してその

誤差が基準内にあることを確認し、基準値を外れた場合には補正し修復します。

キャリブレーションの間隔は、要求される精度と管理幅及び設置する計測器の精度によって異なり、個々に検討して定めます。また、キャリブレーションを実施する場合には、計測器ごとの使用目的を考慮したうえで、実施方法を作業標準書等として作成します。外部委託がある場合にも、具体的な実施方法及び管理基準値等を明確に規定する必要があります。

エ 空調処理システムの同時的バリデーション、再バリデーション及び回顧的バリデーション

(ア) 同時的バリデーション（日常的管理・定期的管理）

同時的バリデーションとは、規定された作業標準等に従い作業を行った場合、常に設定された清浄度等の環境基準に適合していることを確認し、記録を作成することです。設定された作業標準に従い作動していても、長期運転での空調機等の磨耗、劣化や季節的変動により常に一定の清浄度を確保できるとは限りません。このため、日常の工程管理で空調処理システムの変動要因を把握し、常に正常な稼働ができるよう管理しなければなりません。

日常的又は定期的に実施すべき事項について下記に示します。

- ①温度・湿度
- ②空間差圧
- ③フィルター差圧
- ④浮遊微粒子、落下菌数、浮遊菌数、付着菌数

(イ) 定期的な再バリデーション

定期的な再バリデーションは、作業室の清浄度等の管理基準に大きな影響を及ぼす変動要因を特定し、保守点検など設備の適格性の確認、計測機器の校正並びに換気回数など稼働性能適格性の確認を行うことです。また、日常の稼働時に管理が不可能または困難な管理項目について非作業時に確認を行うことでもあります。

新しい考え方の導入があった場合や回顧的バリデーションの結果に異常があった場合などは、規定した実施時期にかかわらず実施する必要があります。同時的バリデーションと同様に、実施すべき事項について下記に示します。

- ①保守点検
- ②計測機器の校正
- ③温湿度
- ④換気回数
- ⑤フィルター差圧
- ⑥清浄度

(ウ) 回顧的バリデーション（日常的管理、定期的管理）

回顧的バリデーションは、日常の工程管理データあるいは定期的に確認した管理項目データについて、一定期間ごとに統計学的解析と評価を行い、空調処

理システムが安定的な管理状態下で作業室の環境基準が確保されていることを確認することです。

実施時期については空調処理システムの稼動状況、作業室の環境データの安定状況等から予め設定し、実施する必要があります。管理項目等の判定基準が「基準内」など数値化されていない場合に統計学的な処理はできませんが、重要な管理項目等には定量的に数値化できるものは数値化し、統計学的手法により解析を行うことが有用であります。

回顧的バリデーションの結果、異常と判断される傾向が見られた場合には原因の究明と改善を行う必要があります。

実施すべき事項について下記に示します。

- ①温度、湿度
- ②換気回数
- ③室間差圧
- ④フィルター差圧
- ⑤浮遊微粒子、落下菌数、浮遊菌数、付着菌数

(コ) 変更時の再バリデーション

変更時の再バリデーションは、空調機や外調機等の取り替えなど空調処理システムに大きな変更があった場合、作業室の清浄度等の管理基準に影響を及ぼす可能性が高いことから、変動要因を特定してバリデーションを実施します。

オ 評価と処置

設定基準を逸脱した場合には、空調処理システム等設備機械の点検、異常原因の究明を行い必要な対策を立てなければなりません。逸脱した期間を特定して当該期間に製造された製品への影響も調査する必要があります。

測定値がアラートレベルを超えれば、その原因を調査し必要な処置を講じなければなりませんし、またアクションレベルを超えた場合には、直ちに対応処置を取らなければなりません。

(ア) 製品に対する処置

基準外となった管理項目から、製品の品質に及ぼす影響を確認し、処置が必要となったときには、製品について確認試験などを実施します。

(イ) 空調処理システム等設備に対する処置

基準外となった管理項目に係る設備機械の点検、異常原因の究明を行い必要な処置を講じます。

また、環境測定の結果が基準値を超えた場合には、作業室の清掃などを実施し、必要に応じて殺菌消毒などの適切な処置を行い、規定の清浄度に復帰させます。

(5) 日常・定期点検

原料の入荷から製品の出荷にいたるまで、全ての製造工程において異物の混入、塵埃や微生物による汚染、他の医薬品とのクロスコンタミネーションを防止するた

めの環境を保持するため、作業環境の日常及び定期点検を行います。

ア 日常及び定期点検項目

- (ア) 温度・湿度
- (イ) 換気回数
- (ウ) 室間差圧
- (エ) フィルターの差圧
- (オ) 浮遊微粒子数
- (カ) 落下菌数
- (キ) 浮遊菌数
- (ク) 付着菌数

イ 作業環境基準 (参考)

表Ⅱ-12

	A (層流作業区域)	B (非層流作業区域)	C	D	非無菌製剤区分2
温度	--	22±3℃	22±3℃	22±3℃	22±3℃
湿度	--	50±10%	50±10%	50±10%	30~60%
換気回数	--	20回以上	20回以上	10回以上	10回以上
室間差圧	室間差圧及び気流が各室の基準に適合				
フィルターの差圧	初期値の2倍以下				
浮遊微粒子 (0.5µm以上) /m ³	非作業時 3,530 作業時 3,530	3,530 353,000	353,000 3,530,000	3,530,000 --	3,530,000
落下菌 /φ9cm、1hr	作業中 < 1	5	50	100	非作業時 20
浮遊菌 CFU/m ³	作業中 < 1	10	100	200	非作業時 150
付着菌 CFU/ 24~30cm ²	機器、設備 < 1	5	25	50	--
	手袋、作業着 < 1	5	10	--	--

ウ 環境測定頻度

表Ⅱ-13

測定項目	グレード	実施時期	実施頻度				
			毎日	2回/週	1回/週	1回/月	1回/年
温度	A	作業中	—	—	—	—	—
	B	作業中	●	—	—	—	—
	C	作業中	●	—	—	—	—
	D	作業中	●	—	—	—	—
	区分2	作業中	●	—	—	—	—
湿度	A	作業中	—	—	—	—	—
	B	作業中	●	—	—	—	—
	C	作業中	●	—	—	—	—
	D	作業中	●	—	—	—	—
	区分2	作業中	●	—	—	—	—
換気回数	A	作業中	—	—	—	—	—
	B	作業中	—	—	—	—	●
	C	作業中	—	—	—	—	●
	D	作業中	—	—	—	—	●
	区分2	作業中	—	—	—	—	(1回/年)
浮遊微粒子	A	作業・非作業時	●	—	—	—	—
	B	作業・非作業時	●	—	—	—	—
	C	作業・非作業時	—	—	—	●	—
	D	非作業時	—	—	—	●	—
	区分2	非作業時	—	—	—	—	(4回/年)
落下菌	A	作業中	●	—	—	—	—
	B	作業中	●	—	—	—	—
	C	作業中	—	●	—	—	—
	D	作業中	—	—	●	—	—
	区分2	非作業時	—	—	—	—	(4回/年)
浮遊菌	A	作業中	●	—	—	—	—
	B	作業中	●	—	—	—	—
	C	作業中	—	●	—	—	—
	D	作業中	—	—	●	—	—
	区分2	非作業時	—	—	—	—	(1回/年)
付着菌	A	作業中	●	—	—	—	—
	B	作業中	●	—	—	—	—
	C	作業中	—	●	—	—	—
	D	作業中	—	—	●	—	—
	区分2	非作業時	—	—	—	—	—

但し、() は参考に測定頻度を示しています。

エ 日常・定期点検方法

(ア) 温度・湿度測定

作業標準書に測定位置、高さ（床土100±20cm）及び時間等を具体的に規定し、測定します。

【温湿度計の校正】 定期的に校正します。

(イ) 換気回数

各 HEPA フィルター吹き出し口（パンチングフェイス面）の均等5点（中心、四隅）を、面下60mmの地点で風速を測定します。5点の風速の平均値を算出し、空調の開口面積から風量を算出します。それを作業室容積で除して1時間当たりの換気回数を求めます。

【風速計の校正】 定期的に校正をします。

(ウ) 室間差圧

マノメーターを使用し、作業室と廊下の差圧を測定します。

【マノメーターの校正】 定期的に校正をします。

(エ) フィルターの差圧

各作業室のHEPAフィルターに備え付けのマノメーターによりHEPAフィルターの差圧を読み取ります。

【マノメーターの校正】 定期的に校正をします。

(オ) 浮遊微粒子数

パーティクルカウンターを用いて作業面と同じ高さで測定します。測定位置は、JISでは、床面を縦横3m毎に等間隔に線を引き、その中央を測定します。最小6点を測定します。また、Federal-Standard-209Eでは、各作業室最小2点を測定します。各測定位置を3回測定し、平均値を出します。

【パーティクルカウンターの校正】 定期的に校正します。

(カ) 落下菌

作業時に細菌用、真菌用それぞれ1個ずつ、ペトリシャーレを測定場所（床面）に置き、1時間測定します。測定終了後細菌は30～35℃、真菌は20～25℃で5日間培養し、判定します。

測定用の培地（例）

細菌用 SCD 寒天培地

真菌用 クロラムフェニコール添加 GP 寒天培地

(キ) 浮遊菌

作業時に作業面と同じ高さでエアーサプラーを用いて細菌用、真菌用の培地に捕集します。測定終了後細菌は30～35℃、真菌は20～25℃で5日間培養

し、判定します。

測定用の培地（例）

細菌用 SCD 寒天培地

真菌用 クロラムフェニコール添加 GP 寒天培地

【エアースンプラーの校正】 定期的に校正します。

(ク) 付着菌

作業時に測定箇所にフードスタンプを垂直に押し付け測定します。測定終了後細菌は30～35℃、真菌は20～25℃で5日間培養し、判定します。

測定用の培地（例：フードスタンプ）

細菌用 標準寒天培地

真菌用 サブロー寒天培地

5 バリデーション実施事例

(1) 予測的バリデーション

ア. 空気調節設備の運転性能適格性確認	実施計画書
イ. 空気調節設備の運転性能適格性確認	結果報告書
ウ. 初期環境モニタリング（微粒子）	実施計画書
エ. 初期環境モニタリング（微粒子）	結果報告書
オ. 初期環境モニタリング（微生物）	実施計画書
カ. 初期環境モニタリング（微生物）	結果報告書

Validation plan

バリデーション実施計画書
 実施計画改訂書

作成日 年 月 日
 整理番号

承認

承認

医薬品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	対象課 責任者	作成者

分類	予測 <input checked="" type="checkbox"/> 同時 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input type="checkbox"/>				
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>				
項目	○○○用空気調節設備の運転性能適格性確認				
目的	据付を完了した○○○用空気調節設備が設計仕様どおりに製作・据付及び施工され、かつ設計仕様に定める能力の範囲において運転可能であることを検証する。				
実施期間		実施者			
検証方法および期待される結果					
検証内容					
<p>○○○用製造室(クリーンルーム)の評価を下記の項目について実施し、クリーンルームの適格性を確認する。</p> <p>【対象室】 別紙1に示すクリーンルームを対象とする。</p> <p>1) 風速測定 各 HEPA フィルター吹き出し口(バンディングフェイス面)の均等5点(中心、四隅)を、面下60mmの地点で風速を測定する。HEPA フィルターにて対象室内に供給される風量を次式にて算出し、対象室の時間当たりの換気回数を求める。 測定機器 アネモマスター:61-1111 カノマックス製</p> <p>【判定基準】 当社製造衛生管理基準書に定められている各製造区域に必要な換気回数が得られていること。 グレードC:換気回数 20 回/hr 以上 グレードD:換気回数 10 回/hr 以上</p> <p>【判定基準外の場合の処置】 必要な換気回数が得られない場合には、再度調製した後、再検査を実施する。</p> <p>2) DOP 測定 別紙測定ポイントにて、各 HEPA フィルターについて DOP リーク試験を実施する。 発生器 TDA-4B lite ATI 社製</p>					
判定基準設定根拠および改定理由					

測定機器

ポータブル A 型 HIAC/ROYCO 社製

243A 型 HIAC/ROYCO 社製

対象粒径

0.3 μ m 以下

【判定基準】

捕集率が 99.97% 以上であること

【判定基準外の場合の処置】

原因を追究し改善処置を施した後、再度試験を実施する。

3) 清浄度測定

非稼働時に別紙のサンプリングポイントにて 1cft の Air を 2 回サンプリングし、サンプリングした Air 中の浮遊性微粒子数を測定する。

測定機器

243A 型 HIAC/ROYCO 社製

対象粒径

0.5 μ m 以上 5 μ m 未満及び 5.0 μ m 以上

【判定基準】

GradeC: 10,000 個/cft 以下(0.5 μ m 以上 5 μ m 未満)、70 個/cft 以下(5 μ m 以上)

GradeD: 100,000 個/cft 以下(0.5 μ m 以上 5 μ m 未満)、700 個/cft 以下(5 μ m 以上)

【判定基準外の場合の処置】

原因を追究し改善処置を施した後、再度試験を実施する。

4) 温度・湿度測定

各対象室に温室度記録計をセットし、12 時間(A.M.9:00~P.M.9:00)測定する。

【判定基準】

グレード C: 温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ であること。

グレード D: 温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ であること。

【判定基準外の場合の処置】

原因を追究し改善処置を施した後、再度試験を実施する。

5) 室圧測定

マンメータを使用し、計測対象室と室圧 0 基準の差圧を測定する。

測定機器

PY8000 山武ビルシステム(株)製

【判定基準】

室間差圧及び気流が設計条件を満足していること。

【判定基準外の場合の処置】

原因を追究し改善処置を施した後、再度試験を実施する。

バリデーション実施 結果報告書

作成日 年 月 日
整理番号

報告

承認

医薬品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	付 属 課 責任者	作 成 者

分類	予 測 <input checked="" type="checkbox"/> 同 時 <input type="checkbox"/> 定 期 <input type="checkbox"/> 変 更 再 <input type="checkbox"/> 回 顧 <input type="checkbox"/>				
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>				
項 目	〇〇〇用空気調節設備の運転性能適格性確認				
目 的	据付を完了した〇〇〇用空気調節設備が設計仕様どおりに製作・据付及び施工され、かつ設計仕様に定める能力の範囲において運転可能であることを検証する。				
実施期間		実施者			
実施結果 バリデーション計画書に従い、実施した結果は以下の通りである。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 風量測定・換気回数 グレードC:換気回数 20 回/hr 以上・・・適合 グレードD:換気回数 10 回/hr 以上・・・適合 2) DOP 測定 全測定ポイントにて、捕集率が 99.97%以上であること・・・適合 3) 清浄度測定 GradeC:10,000 個/cft 以下(0.5μ m 以上 5μ m 未満)、70 個/cft 以下(5μ m 以上)・・・適合 GradeD:100,000 個/cft 以下(0.5μ m 以上 5μ m 未満)、700 個/cft 以下(5μ m 以上)・・・適合 4) 温度・湿度測定 グレードC:温度 22\pm3$^{\circ}$C、湿度 50\pm10$^{\circ}$Cであった。・・・適合 グレードD:温度 22\pm3$^{\circ}$C、湿度 50\pm10$^{\circ}$Cであった。・・・適合 5) 室圧測定 クリーン廊下ー調整室 6.3Pa・・・適合 充填室ー洗浄室 0.5Pa・・・適合 充填室ー滅菌検査包装室 4.2Pa・・・適合 					
その他報告事項 					

Validation plan

バリデーション実施計画書

実施計画改訂書

作成日 年 月 日

整理番号

石塚薬品

株式会社

医薬品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	課長	作成者
				責任者	

分類	予測 <input checked="" type="checkbox"/> 同時 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input type="checkbox"/>																										
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>																										
項目	○○○ 初期環境モニタリング(微粒子)																										
目的	製造環境区域が、規定された空気清浄度クラスを管理維持していることを確認する。																										
実施期間		実施者																									
<p>検証方法および期待される結果</p> <p>1. 引用規格 Federal – Standard – 209E 日本薬局方第十四改正 参考情報</p> <p>2. 実施状態 製造稼働時 測定粒子は粒径 0.5 μm 以上の数を測定する。 空気清浄度レベル 最大許容微粒子数/ft³</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>グレード</td> <td></td> </tr> <tr> <td>非作業時</td> <td></td> </tr> <tr> <td>作業時</td> <td></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100</td> <td></td> </tr> <tr> <td>C</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> <p>3. 判定基準(期待される結果) 以下に示す基準を満たすこと。</p>				グレード		非作業時		作業時		A		100		100		C		10,000		100,000		D		100,000		-	
グレード																											
非作業時																											
作業時																											
A																											
100																											
100																											
C																											
10,000																											
100,000																											
D																											
100,000																											
-																											
<p>判定基準設定根拠および改定理由 Federal – Standard – 209E 及び日本薬局方第十四改正参考情報</p>																											

1. 目的
製造環境区域が、規定された空気清浄度クラスを管理維持していることを確認する。
2. 検証範囲
輸液Ⅲ課のクリーンルーム
3. 実施状態
製造稼働時
測定粒子は粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の数を測定する。
4. 引用規格
Federal - Standard - 209E (以下 FED-STD-209E)
日本薬局方第十四改正参考情報

5. 適用範囲

グレード(日局)	SI 単位(英単位 Class $0.5\mu\text{m}/\text{cft}$)	該当区域
A	M3.5(100)	充填区間 洗浄区間
C	M5.5(10,000)	充填室 洗浄室 資材準備室 前室 調製室 秤量室 分析室 原料準備室 保管庫
D	M6.5(100,000)	クリーン廊下 滅菌検査包装室 資材準備/工程管理室 タンク置き場 前室

グレード C の作業時は M6.5、グレード D の作業時は基準をもうけない。
※グレード D は日局に記載されていないため、参考値とする。

6. 使用機器

パーティクルカウンター(光散乱式) KC-25 RION

7. 試料採取箇所数及び採取数(FED-STD-209E より)

(1) 一方向流の試料採取箇所の最少数は次式にて計算し求める。

①ポイント数 = $S(m^2)/2.32$

②ポイント数 = $S(m^2) \times 64/(10^M)^{0.5}$

M : SI 単位方式で表した数字表示

S : クリーン区域の入口面積

以上の 2 式のうちいずれか少ない方を採用する。試料採取箇所数は常にその次に大きい数字に丸めなければならない。

(2) 試料採取箇所に対する制限事項

全てのクリーン区域について 2 箇所以上から採取しなければならない。選択した試料採取箇所の各々で、少なくとも一個の試料を採取しなければならない。各々の試料採取箇所で 2 個以上の試料を測定してもよく、又試料採取箇所により採取する試料数を変えてもよいが、各々のクリーン区域について少なくとも 5 個の試料を採取しなければならない。

8. 試料容積

各々の試料採取箇所で採取される空気の試料の要領は指定された粒径の各々についてクラスの限界値である場合、少なくとも 20 個の粒子が検出される程充分になければならない。試料採取の最少空気容積を計算する式を下に示す。

最少空気容積 = 粒子 20 個 / {クラスの限界値(粒子個数/容積)}

試料採取する空気容積は、 $0.00283m^3$ ($0.1ft^3$) 以上でなければならない。試料の容積の計算結果は切り捨てて丸めなければならない。

9. 統計的解析

クリーン区域内の空気が、空中浮遊微粒子清浄度を満たすためには、試料採取箇所の各々で測定した粒子濃度の平均値がクラスの限界値よりも小さい値でなければならない。更に、試料採取した全箇所数が 10 箇所未満である場合、試料採取箇所所得た全平均値の平均が、95%UCL でクラスの限界値より小さいことが必要である。

(1) 試料採取した 1 箇所での平均粒子濃度

試料採取した 1 箇所での平均粒子濃度 A、は次式のように個々の試料の粒子濃度 C_i の合計を測定箇所得た試料数 N で割ったものである。1 個のみの試料を採取する場合、 C_i が平均粒子濃度である。

$$A = (C_1 + C_2 + \dots + C_N) / N$$

(2) 全平均値の平均

試料採取箇所所得た全平均値の平均 M は、次式に示すように個々の平均 A_i の合計を、試料採取箇所数 L で割ったものである。採取する試料数に係わりなく、全ての試料採取箇所に等しく重みづけしてある。

$$M = (A_1 + A_2 + \dots + A_L) / L$$

(3) 全平均の標準偏差

全平均値の標準偏差 SD は、次式に示すように、個々の平均値の各々と全平均値の平均との差異の平方和 $(A_i - M)^2$ を試料採取箇所数 L から 1 を引いた値で割ったものの平方根である。

$$SD = \sqrt{[(A_1 - M)^2 + (A_2 - M)^2 + \dots + (A_L - M)^2] / (L - 1)}$$

(4) 全平均値の平均の標準偏差

全平均の平均 M の標準誤差 SE は次式に示すように標準偏差 SD を試料採取箇所数の平方根

で割って求められる。

$$SE = SD / \sqrt{L}$$

(5) 上方信頼限界 (UCL)

全平均の平均 M の 95%UCL は、次式に示すように該当する UCL 係数と標準誤差 SE との積を平均の平均 M に加えて求める。

$$UCL = M + (UCL \text{ 係数} \times SE)$$

試料採取箇所数 L

2

3

4

5

6

7

8

9

>9*

95%UCL 係数

6.31

2.92

2.35

2.13

2.02

1.94

1.90

1.86

データなし

※ 試料採取箇所数が 9 箇所を超える場合、UCL の計算が不要である。

10. 測定試料採取箇所数・試料容積

グレード

SI 単位

室名

面積 (㎡)

サンプリング数

最小試料容積 (ft³)

A
M3.5
充填区間
4.8
3
0.2*
洗浄区間
3.9
2
C
M5.5
充填室
24.6
2
0.1*
洗浄室
14.4
2
資材準備室
5.4
2
前室(4)
3.2
2
前室(2)
1.3
2
調製室
21.1
2

秤量室

5.6

2

分析室

4.2

2

原料準備室

3.2

2

保管室

2.7

2

クリーン廊下

3.6

2

D

M6.5

滅菌検査包装室

102.8

3

0.1*

資材準備/工程管理室

1.6

2

前室(6)

1.1

2

タンク置き場
3.8
2

※ 試料容積は 1ft³で測定する。

11. 測定場所
別紙参照

12. 判定基準(期待される結果)
以下に示す基準を満たすこと。

空気清浄度レベル
最大許容微粒子数/ft³

グレード
非作業時
作業時

A
100
100

C
10,000
100,000

D
100,000
—

Validation plan

バリデーション実施計画書

作成日 年 月 日

実施計画改訂書

整理番号

13. 基準外の措置

原因を究明し、設備または手順書を改善し、再度、実施する。

バリデーション実施 結果報告書

作成日 年 月 日
整理番号

報告

承認

医薬品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	対象課 責任者	作成者

分類	予測 <input checked="" type="checkbox"/> 同時 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input type="checkbox"/>																		
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>																		
項目	○○○ 初期環境モニタリング(微粒子)																		
目的	製造環境区域が、規定された空気清浄度クラスを管理維持していることを確認する。																		
実施期間		実施者																	
実施結果 1. 判定基準 以下に示す基準を満たすこと。																			
2. 結果 輸液Ⅲ課のクリーンルームにおいて微粒子が基準を超えることはなかった。 よって製造環境が規定された空気清浄度クラスを管理維持していることを確認できた。																			
3. 判定基準 基準を満たすため適合とする。																			
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">空気清浄度レベル</th> <th colspan="2">最大許容微粒子数/cft</th> </tr> <tr> <th>非作業時</th> <th>作業時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード A</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>10,000</td> <td>100,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>100,000</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>						空気清浄度レベル	最大許容微粒子数/cft		非作業時	作業時	グレード A	100	100	C	10,000	100,000	D	100,000	—
空気清浄度レベル	最大許容微粒子数/cft																		
	非作業時	作業時																	
グレード A	100	100																	
C	10,000	100,000																	
D	100,000	—																	
その他報告事項																			

1. 結果

〇〇〇課のクリーンルームにおいて微粒子が基準を超えることはなかった。

別紙 清浄度試験結果記録に、各室の清浄度結果を記載。

ルーチンモニタリングポイントについては、別紙ルーチンモニタリングポイント図に位置を記載。

清浄度試験結果 一覧表

グレード 規格	室名	試製 11/15	上側 95%信頼限界値 (0.5 μ m以上の微粒子数/cft)
A 100	洗浄室クリーンブース	適合	4
	充填室クリーンブース	適合	5
C 稼動時 100,000 非稼動時 10,000	前室②	適合	1,045
	保管室	適合	175
	原料準備室	適合	157
	秤量室	適合	845
	クリーン廊下	適合	179
	分析室	適合	450
	調製室	適合	80
	前室④	適合	495
	資材準備室	適合	625
	容器洗浄室	適合	321
	充填室	適合	3,568
	D 稼動時 — 非稼動時 100,000	前室⑥	適合
資材準備室/ 工程管理室		適合	2,063
滅菌検査包装室		適合	548
UFタンク室		適合	307

2. 考察

生産設備稼働時も清浄度を十分に満足する結果が得られた。この結果より通常製造時は重要作業室(秤量室、調製室、容器洗浄室、充填室及び滅菌検査包装室)をルーチンのモニタリングポイントとする。また、容器洗浄室及び充填室のクリーンブースには常時モニタリング装置を設置し、日々の製造時及び休止時のモニタリングを行なう。

3. データ

別紙 清浄度試験結果記録

Validation plan

バリデーション実施計画書
 実施計画改訂書

作成日 年 月 日
 整理番号

承認者

承認者

医薬品製造 責任者	製造管理 責任者	品質管理 責任者

バリデーション 責任者

調整 責任者	作成者

分類	予測 <input checked="" type="checkbox"/> 同時 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input type="checkbox"/>
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>
項目	〇〇〇の初期環境モニタリング(微生物)
目的	製造区域の環境が微生物学的に管理維持されているか確認する。
実施期間	実施者

検証方法および期待される結果

1. 検証方法

(1)測定

①落下菌

SCD 寒天培地を1時間以上、床に置き測定する。

②浮遊菌

Biotest RCS ハイフローを使用し、測定する。

③付着菌

ペタンチェック 25 を使用して測定する。

(2)培養

30~35℃で5日間、20~25℃で5日間培養する。

2. 判定基準(期待される結果)

測定の結果、表 2 の判定基準を越えない。

判定基準設定根拠および改定理由

第十四改正 日本薬局方 参考情報 無菌医薬製造区域の微生物評価試験法の記載事項

1. 目的

製造区域の環境が微生物学的に管理維持されているか確認する。

2. 検証範囲

〇〇〇の調製・秤量工程と洗浄・充填工程

3. 使用機器・用具

SCD 寒天培地 : 直径 9cm RE1100 栄研器材㈱

アガーストリップ TC : 941100 Biotest

ペタンチェック 25 : 25cm² PT8025 栄研器材㈱

Biotest RCSHigh Flow エアーサンプラー : グンゼ産業(株)

4. 引用規格

第十四改正 日本薬局方

EU Guide to GMP (1996)

日本製薬工業協会(製薬協)

米国連邦規格(FED-STD)

The United States Pharmacopeial Convention (USP)

5. 概要

〇〇〇課の調製・秤量工程と洗浄・充填工程の環境モニタリングを実施する。

6. 実施条件

通常作業時

期間中の測定は休日以外 全て実施する。ただし、付着菌(手袋・作業着)は週 2 回とする。

原則として、測定は調製または充填がそれぞれ稼動中に実施する。稼動中に測定できないときは、停止中で測定を実施する。

表 1 各室の清浄度

グレード A	グレード C	
充填室の充填機内	充填室	原料準備室
容器洗浄室の洗浄機内	容器洗浄室	秤量室
	前室④	クリーン廊下
	資材準備室	分析室
	前室②	調製室
	保管室	

7. 実施項目と測定法

(1) 落下菌

落下菌測定法

(2) 浮遊菌

遠心型サンプラー法

(3) 付着菌

コンタクトプレート法

8. 実施方法

(1) 測定

チェックシートは測定後に記入し、全ての測定が終了しているか確認する。

① 落下菌

- a) 測定ポイント数は FED-std-209E により、 $a \times 64 / (10^b)^{0.5}$ の計算をし、決定する。a はクリーン区域の面積 (m²)、b はクラスの Si 単位方式の数字 (グレード A の時は 3.5、グレード B の時は 5.5)。
- b) 測定ポイントは、クリーン区域全体に渡り均一的に設置する。機器などにより、制限を受ける場合は、測定ポイントを変える。(別紙 1 記載)
- c) シャーレ (SCD 寒天培地) の横に日付、工程名、測定室、測定ポイントを書く。
- d) シャーレを各室のポイントに 1 時間以上 放置する。
- e) 測定後、シャーレを回収し、培地面を下にして袋に入れる。

② 浮遊菌

- a) ケース (アガーストリップ) に日付、工程名、測定室、測定ポイント、サンプリング時間、作業者人数を記入する。
- b) サンプリング吸引量を 1,000L (1・) に設定し、測定する。
- c) 充填室、洗浄室、調製室の測定ポイントは、①②③と順番に回して 1 日 1 回測定する。(測定ポイントを別紙 1 に記載)

③ 付着菌

- a) 機器・設備の測定の場合は、日付、工程名、測定室、測定ポイントを記入する。
手袋・作業着の測定の場合は、日付、工程名、測定室、ヒトの名前、測定ポイントと記入する。
- b) 機器・設備は落下菌測定終了後、手袋・作業着は作業終了後に測定する。
- c) 機器・設備は、作業者が触れる頻度が高いポイントを測定する。(別紙 2 に記載)
- d) 手袋・作業着の測定ポイントは、最初の 1 週間 手、袖、額、背中 の 4 ポイントをサンプリングし、菌の発育が多い 3 ポイントを次の週から測定する。
- e) 機器・設備、手袋・作業着ともに培地面 (24~30cm²) が全て触れるようにして、測定する。
- f) 測定後、測定ポイントの接触部分の培地成分をエタノール綿等で拭取っておく。

9. 培養

30～35℃で5日間、20～25℃で5日間培養する。

10. 環境試験用培地性能試験

環境モニタリングで使用する培地においては、Lot 毎または滅菌バッチ毎に性能試験を実施する。菌液を10～100/mLに調製し、培地3個に1mLずつ播く。菌株は4種類用意し、実施する。

対象培地

落下菌用培地

浮遊菌用培地

付着菌用培地

使用菌株

Escherichia coli IFO3972

Bacillus subtilis ATCC 6633

Candida albicans IFO 13276

Staphylococcus aureus IFO 13276

○○○指標菌

細菌は30～35℃で5日間、真菌は20～25℃で5日間培養する。

11. 判定基準(期待される結果)

表2の判定基準を越えない。

培地性能試験は明らかに菌が発育すること。

表2 落下菌、浮遊菌、付着菌の判定基準

グレード	落下菌(直径9cm)	浮遊菌	付着菌(機器・設備)	付着菌(手袋・作業着)
	cfu/hr	cfu/・	cfu/24～30cm ²	cfu/24～30cm ²
	EU-GMP/製薬協	JP	JP/USP	JP/USP
A	<1	<1	<1	<1(作業着は5)
C	20	100	25	10(作業着は20)

落下菌の限界値は厳しく判定するために、EU-GMPのグレードAの値と製薬協のグレードCの値を用いた。

付着菌の作業着の限界値がUSP規格しか設定されていないのでUSP規格を用いた。

本試験の結果、菌の発育があまり見られなかったポイントは、製造時に月1回の測定に減らす。ただし、充填室、洗浄室、調製室、秤量室の作業区域は減らさない。

Validation plan

バリデーション 実施計画書

作成日 年 月 日

実施計画改訂書

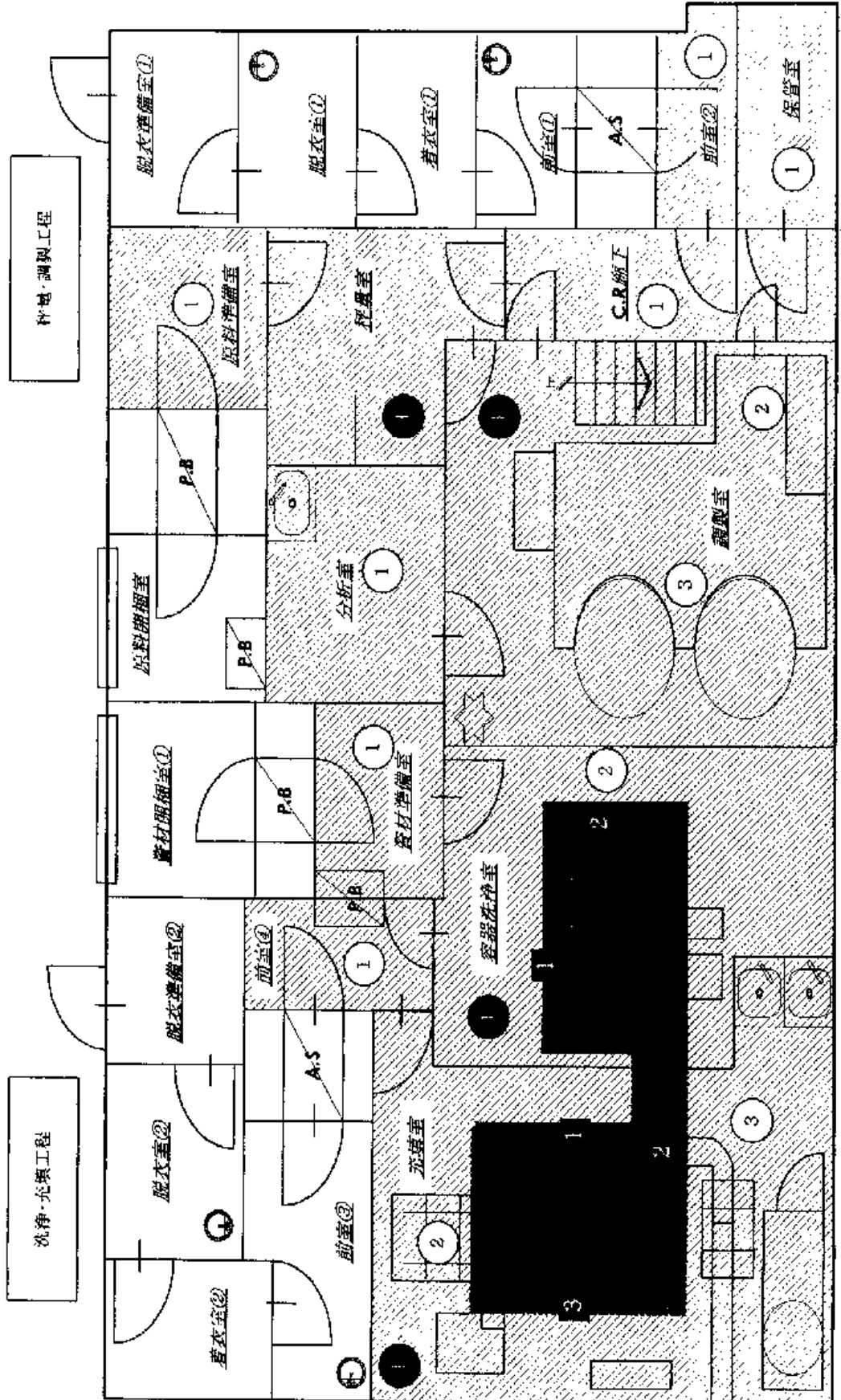
整理番号

12. 基準外の措置

測定の結果、判定基準を越えた場合、原因調査を行い、是正措置を取る。この測定ポイントを通常作業時の測定ポイントとする。

落下菌・浮遊菌の測定ポイント図

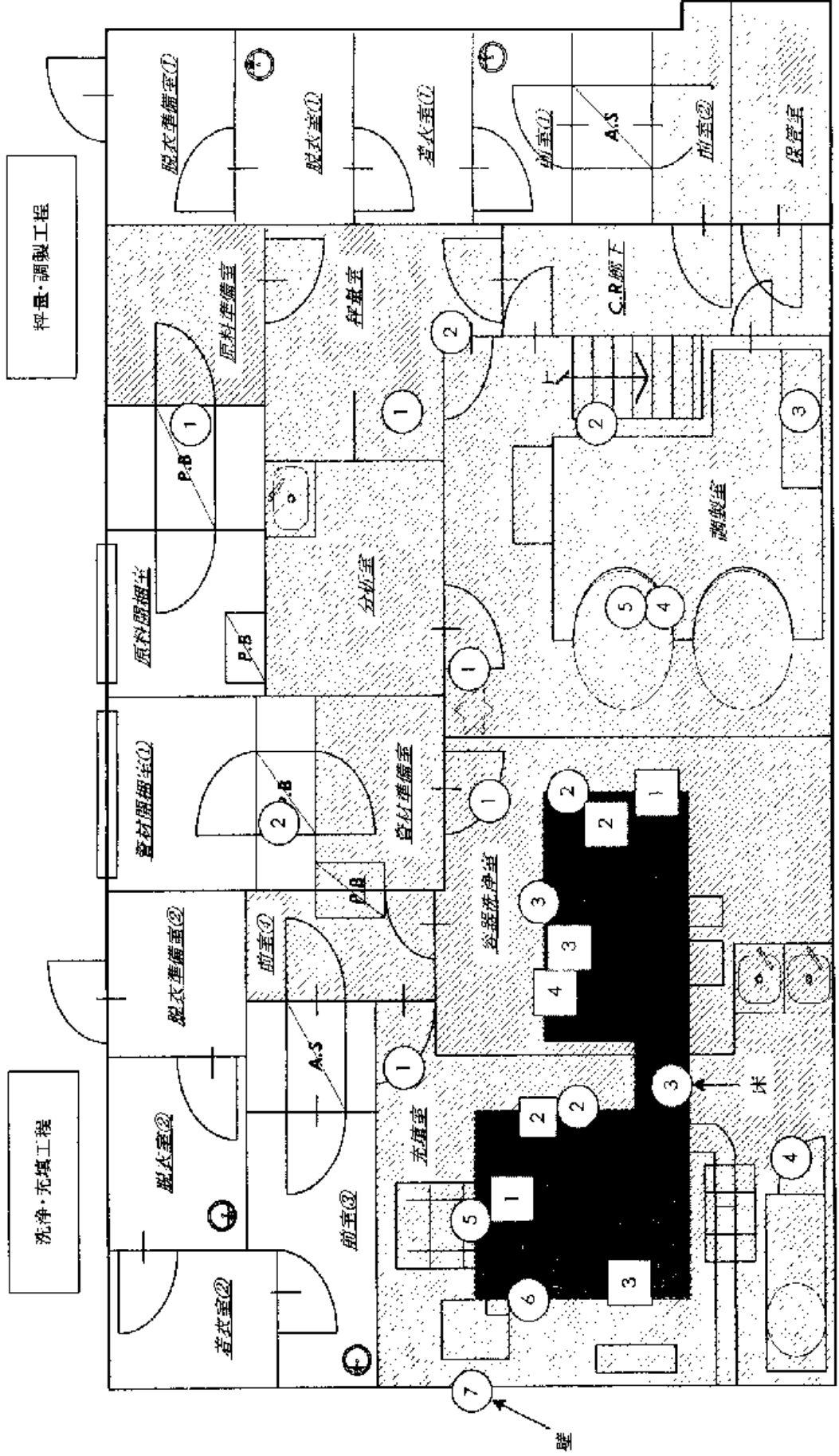
Grade	Class
A	III
C	10,000



: グレードA
 : グレードC
 : 落下菌
 : 落下菌
 : 浮遊菌

付着菌の測定ポイント図

Grade	Class
A	10E
C	10,000



□:ガラス

○:ガラス・ドC

報告

承認

医薬品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	対象課 責任者	作成者

分類	予測 <input checked="" type="checkbox"/> 同時 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input type="checkbox"/>
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>
項目	〇〇〇の初期環境モニタリング(微生物)
目的	製造区域の環境が微生物学的に管理維持されているか確認する。
実施期間	～ 実施者

実施結果

1. 判定基準(期待される結果)

測定の結果、表1の判定基準を越えない。

表1 落下菌、浮遊菌、付着菌の判定基準

グレード	落下菌(直径9cm)	浮遊菌	付着菌(機器・設備)	付着菌(手袋・作業着)
	cfu/hr	cfu/・	cfu/24～30cm ²	cfu/24～30cm ²
	EU-GMP/製薬協	JP	JP/USP	JP/USP
A	<1	<1	<1	<1(作業着は5)
C	20	100	25	10(作業着は20)

2. 結果

(1) 落下菌

人が作業している所に菌の発育が見られたがホルマリン薫蒸後からPQ及びIVまでの期間は清浄度を満たしていた。よって適合とする。

(2) 浮遊菌

人が作業している所に菌の発育が見られたがホルマリン薫蒸後からPQ及びIVまでの期間は清浄度を満たしていた。よって適合とする。

(3) 付着菌(設備)

人の動線、又は資材の動線に菌の発育が見られたがホルマリン薫蒸後からPQ及びIVまでの期間は清浄度を満たしていた。よって適合とする。

(4) 付着菌(ヒト)

クリーン着に多く菌が見られた。これは、新しいクリーン着を着ることによって解決し、ホルマリン薫蒸後からPQ及びIVまでの期間は清浄度を満たしていた。よって適合とする。

その他報告事項

1. 結果

(1) 落下菌

表 2 落下菌判定

グレード	室名ポイント	判定基準	判定
		C	
	前室(2)	20	適合
	保管室	20	適合
	原料準備室	20	適合
	秤量室	20	適合
	クリーン廊下	20	適合
	調製室	20	適合
	分析室	20	適合
	前室(4)	20	適合
	資材準備室	20	適合
	容器洗浄室	20	適合

充填室
20
適合

A
容器洗浄機内
<1
適合

充填機内
<1
適合

調製室の3ポイントの内1ポイントに判定基準外が見られたが、これは清掃中に水が入ったと考えられる。

容器洗浄機内の2ポイントの内1ポイントに判定基準外が見られたが、これは容器洗浄で使用した後の WFI 吹出し口近くの床にシャーレを置いた為、シャーレに水が溜り、そこにラミナカーテンが高いために外の空気があたり、菌が検出されたと考えられる。そのため製造終了後に WFI 吹出し口の近くの水を拭き菌の増殖を抑えるように注意する。

充填機内の3ポイントの内2ポイントに判定基準外が見られた。1つ目は通路が狭く、人がよく通るため、検出されたと思われる。2つ目はラミナカーテンを開けて作業していた為、検出されたと思われる。カーテンの開閉をできるだけ減らすように注意する。

(2) 浮遊菌

表 3 浮遊菌判定

グレード
室名/ポイント
判定基準
判定

C
秤量室
100
適合

調製室
100
適合

容器洗浄室
100
適合

充填室
100
適合

A
容器洗浄機内
<1
適合

充填機内
<1
適合

容器洗浄機内の 2 ポイントの内 2 ポイントに判定基準外が見られた。1 つ目は落下菌と同じ理由から検出されたと思われる。2 つ目は資材から検出されたと思われる。これにより資材を UV の付いたボックスに入れ、エアシャワーを行ない、資材を入れる容器をエタノールなどで消毒を行なう。

充填機内の 3 ポイントの内 3 ポイントに判定基準外が見られた。1 つ目、2 つ目は通路が狭く、人がよく通るため、検出されたと思われる。3 つ目はラミナカーテンを開けて作業していた為、検出されたと思われる。カーテンの開閉をできるだけ減らすように注意する。

(3) 付着菌(設備)

表 4 付着菌(設備)判定

グレード
室名ポイント
判定基準
判定

C
秤量室
計量器天板
25
適合

秤量調製ドアノブ
25
適合

PB①
25
適合

調製室
調製分析ドアノブ
25
適合

階段手摺
25
適合

制御板
25
適合

タンク取っ手
25
適合

タンク窓
25
適合

容器 洗浄室
洗浄資材ドアノブ
25
適合

カーテン外
25
適合

制御板
25
適合

充填室
充填前室ドアノブ
25
適合

カーテン外①
25
適合

ライン床
25
適合

制御板
25
適合

シール溶着
25
適合

カーテン外②
25
適合

壁
25
適合

A
容器 洗浄 機内
カーテン内①
<1
適合

洗浄内①
<1
適合

洗浄内②
<1
適合

カーテン内②
<1
適合

充填 機内
充填内
<1
適合

カーテン内①
<1
適合

カーテン内②
<1
適合

人の作業場、動線、資材の動線、資材置き場に多く検出される。このため手の消毒の頻度を増やし、資材はUVの付いたバスボックスに15分以上入れておくか、資材を入れる容器をエタノールで消毒を行なう。

(4)付着菌(ヒト)

表 4 付着菌(ヒト)判定

ポイント
判定基準
判定

調製

・
秤量

A

五指

10

適合

袖

20

適合

額

20

適合

背

20

適合

B

五指

10

適合

袖

20

適合

額

20

適合

背

20

適合

洗淨	
・	
充填	
C	
五指	
10	
適合	
袖	
20	
適合	
額	
20	
適合	
背	
20	
適合	
D	
五指	
10	
適合	
袖	
20	
適合	
額	
20	
適合	
背	
20	
適合	
E	
五指	
10	
適合	
袖	
20	
適合	

額
20
適合

背
20
適合

クリーン着に多く菌の検出が見られる。これは、同じクリーン着を着ているためと思われる。そのため、クリーン着の使い回しを止め、2日に1回は替えている。

ホルマリン薫蒸後からPQ及びIVまでの期間は適合にしているが、その他の日に不適合が見られる。この理由として、資材の搬入や業者の人などいろいろと製造工程に入り、機器の調整などを行なって菌が検出しやすくなっていると考えられる。このことより、製造時は人や物の出入りが減り、環境が管理維持されていくと思われる。

<p>2. データ</p> <ul style="list-style-type: none">(1) 落下菌 別紙記載(2) 浮遊菌 別紙記載(3) 付着菌(設備) 別紙記載(4) 付着菌(ヒト) 別紙記載

(2) 回顧的バリデーション

- ア. 空調処理システムのバリデーション 実施計画書
- イ. 空調処理システムのバリデーション 結果報告書

Validation plan

バリデーション 実施計画書
 実施計画改訂書

作成日 年 月 日
 整理番号

確認

承認

工業品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	対象課 責任者	作成者

分類	予測 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input checked="" type="checkbox"/>
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/>
項目	第〇製造部〇〇〇課製造支援システムのバリデーション
目的	〇〇〇〇年度における〇〇〇課の製造支援システム(製造環境)の品質が該当する管理基準に適合し、管理されていることを確認する。
実施期間	実施者
<p>検証方法および期待される結果</p> <p>1. 実施対象設備 〇〇〇課空調システム</p> <p>2. 実施対象期間 年 月 - 年 月</p> <p>3. 管理項目及び評価基準 ①空調システム 1)計装機器校正確認 キャリブレーションプロトコール 2)据付運転適格性結果確認 空調機械フィルター 差圧記録表(基準) 3)製造環境確認 (1)室間差圧、換気回数 製造衛生管理基準書第 16 (2)室温、湿度 製造衛生管理基準書第 16 (3)清掃、消毒 製造衛生管理基準書第 4, 7 (4)環境微生物 製造衛生管理基準書第 16 (5)浮遊塵埃数 製造衛生管理基準書第 16</p> <p>【判定基準】 各基準に適合すること。</p> <p>4. 判定基準外の処置 各時期に改善処置がなされたことを確認する。また得られた結果が判定基準外であった場合、バリデーション責任者はバリデーション手順書第 10 に基づき改善を行う。</p> <p style="text-align: right;">以上</p>	
判定基準設定根拠および改定理由	

バリデーション実施 結果報告書

作成日 年 月 日
整理番号

報告

承認

医薬品製造 管理者	製造管理 責任者	品質管理 責任者	バリデーション 責任者	承認 責任者	作成者

分類	予測 <input type="checkbox"/> 同時 <input type="checkbox"/> 定期 <input type="checkbox"/> 変更再 <input type="checkbox"/> 回顧 <input checked="" type="checkbox"/>
実施対象	製造工程 <input type="checkbox"/> 製造支援システム <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄 <input type="checkbox"/> 製品 <input type="checkbox"/> 分析 <input type="checkbox"/>
項目	第〇製造部〇〇〇課製造支援システムのバリデーション
目的	〇〇〇〇年度における〇〇〇課の製造支援システム(製造環境)の品質が該当する管理基準に適合し、管理されていることを確認する。
実施期間	実施者
実施結果 1. 概要 〇〇〇〇年度における第〇製造部〇〇〇課の製造支援システムのバリデーションを実施した。その結果製造環境の品質は該当する各基準に適合し、その管理状況は適切であった。	
2. 実施結果 ①空調システム 1)計装機器校正確認結果：温度計、差圧計、パーティクルカウンター等計装機器はキャリブレーションプロトコールに基づき定期的に校正確認され、異常は認められなかった。 2)日常運転適格性確認結果：空調機械フィルター差圧記録表(基準)に基づき点検が実施、記録され異常は認められなかった。 3)製造環境確認結果 (1)空間差圧、換気回数：製造衛生管理基準第 16 に基づき、測定が実施され、該当する区分の環境基準に適合し、異常は認められなかった。 (2)室温、湿度：自動記録計による該当作業室の室温、湿度測定記録を確認したが、製造衛生管理基準第 16 に定める管理基準に適合しており、異常は認められなかった。 (3)清掃・消毒実施記録確認：製造衛生管理基準第 4 及び 7 に基づき清掃及び消毒が行われ記録されたかを確認したが、基準通り実施記録されおり、異常は認められなかった。 (4)環境微生物：該当作業室及び設備は製造衛生管理基準第 16 に基づき微生物測定を実施した。 a)浮遊菌 b)落下菌	
その他報告事項	

○)付着菌(設備、作業員)

浮遊菌、落下菌はいずれも基準に適合していたが、2,3月度において一部作業室の付着菌が管理範囲を逸脱した。清掃・消毒の徹底および入室方法の見直しを行い、再検査により基準に適合することを確認した。

(5)浮遊塵埃数確認：該当作業室及び設備は製造衛生管理基準第16に基づきその浮遊塵埃数が測定されたが、その測定結果は各区分の環境基準に適合していた。

以上

(3) 計測機器の校正

- ア. キャリブレーション 実施計画書
- イ. キャリブレーション 結果報告書

キャリブレーション計画書

責任者	作成者

作成 年 月 日

書類番号	
表題	圧力計&圧力センサー(圧力表示システム)のキャリブレーション

設備名称	キャリブレーション項目	実施予定日	プロトコール書類番号
差圧計(室内)	基準値3点による〇〇室差圧計のキャリブレーション		
文章保管責任者	品質管理責任者		

承認	バリデーション責任者	医薬品製造管理者	品質管理責任者	製造管理責任者	製造管理副責任者	施設管理課責任者
年月日						

バリデーションガイドライン (各論編)
製造を支援するシステム作成グループ

<生産用水>

中外医薬生産株式会社
常盤薬品工業株式会社

越山 俊文
福角 勘治
木村 修

万協製薬株式会社

檜垣 紀安

菱山製薬株式会社

磯田 修司

明治製菓株式会社松阪工場

青柳 紫

米田薬品株式会社上野工場

八重 隆敏

ロート製薬株式会社上野工場

◎ 渡部 申一郎

<空調処理システム>

サライヤ株式会社伊賀工場
大衛株式会社津工場

片上 圭子
生川 伴子
下澤 輝

中外医薬生産株式会社

角田 千賀子

菱山製薬株式会社

高松 秀樹

万協製薬株式会社

福森 康雅

米田薬品株式会社上野工場

松浦 信男

○ 吉川 和憲

三重県紀南県民局 保健福祉部

中村 昌司

◎ : グループリーダー

○ : 作成グループリーダー