

「内服固形製剤工場の
GMP ハード対応に関するガイドブック」
の紹介

第 5 章 空調処理システム

GMP ハード研究会

SEIICHI KOSHIYA Engineering Division, ease Limited

株式会社 イーズ エンジニアリング本部 越谷清一

はじめに

本稿は、平成 17 年 3 月 「(株)じほう」から刊行された「内服固形製剤工場の GMP ハード対応に関するガイドブック」(GMP ハード研究会 編)の第 5 章「空調処理システム」の概要と紹介である。(ファーマテックジャパン Vol. 23 No. 8 (2007) 掲載)

5.1 序論

2001 年 11 月、ICH において日・米・EU 3 極の合意のもと「原薬ガイドライン」(以降「ガイドライン」という)が通知された。「ガイドライン」は原薬を対象としているが、基本的な考え方は内服固形製剤にも共通するため、本章においても言葉の定義、解釈は事実上のグローバルスタンダードといえる「ガイドライン」に準拠している。そして「ガイドライン」と基調が同じであり、GMP ハード対応に関しての有益な文献である「ベースライン」の「第 1 巻 原薬工場 編」「第 2 巻 内服固形製剤工場 編」を参考資料として GMP に則った空調処理システムをより円滑に、効率的に構築するための指針を示す。

5.2 「空調処理システム」の本指針の位置づけ

空調処理システムは、HVAC の名の通り加熱(暖房)・換気・空気システムを総称している。本来の目的として

- 作業者の労働環境の適正維持・快適化
- 製品の品質維持、製造装置、設備の稼働環境の適正化

が上げられる。本指針における空調処理システムの位置付けは、上記の目的とともに、設計・施工・試運転・保守のあり方によっては、内服固形製剤工場において汚染及び交叉汚染を引き起こす要因ともなり、また汚染及び交叉汚染を最小にすることも可能な「製造を支援するシステム」の一つとしている。

5.3 空調処理システムの諸条件

5.3.1 防護レベル

第 4 章 建築 では ISPE のベースライン(「第 2 巻内服固形製剤工場編」)で示された 3 段階の防護レベルの概念が紹介されている。

空調処理システムも概ねこの防護レベルを考慮して方式、各設計値、運転管理範囲などが決定される。

5.3.2 適格性評価

空調処理システム決定の際の諸条件に対し、製品の品質に重要な影響を与える「直接要因」は何かを特定し範囲を決定することは空調処理システムの適格性評価にとって重要である。図 5-1 に空調処理システムの「直接要因」「間接要因」を整理した例を示す。

図 5-1 空調処理システムの「直接要因」と「間接要因」の整理(例)

5.3.3 温度

室内温度が作業者の快適性を対象としている場合は適格性評価の対象とはならないが、GMP ハード(構造設備基準)の面から定期的にあるいは常時モニタリングすることが望ましい。製品の特性上、作業室においても温度管理が重要な場合や保管室で一定温度維持を

要求される場合は室内温度が適格性評価の対象の「直接要因」となることもある。

5.3.4 相対湿度

(1) 湿度管理

空気中の水分に敏感な中間製品や資材が室内環境に暴露される場合は相対湿度が「直接要因」になることがある。その場合、相対湿度は設計範囲、通常作業範囲、作業許容範囲に管理される。また、空気中の水分が直接、製品に影響を与える場合以外に、相対湿度が60%を越えるとかびや虫が発生し易くなったり、鉄製品の腐食が促進される。汚染防止、製造環境の清潔維持のためにも60%以下に管理することが望ましい。

一方、相対湿度が30%未満になると静電気が非常に発生し易くなり、様々な問題を起こす可能性があるため、通常相対湿度は30%～60%の範囲で管理運転される。

(2) 結露防止対策

結露は、窓ガラス、天井、壁、換気・空調ダクト、設備機器など空気と接している表面で起こり、かびの発生、錆び発生の促進など汚染の原因となる可能性がある。

本誌において、空気線図上での結露発生条件を例示している。温度差の大きい室間、外壁と室内、高温多湿空間への低温材料の持ち込み、同空間への露出する冷風ダクトなど、状態の変化に留意して表面材質、断熱、防露仕様を決める必要がある。

(3) 低湿度室設計のための参考例

同一絶対湿度上で温度が4℃変動すると相対湿度は約10%変わる。低湿度室を設計する場合、温度との関係で熱源・熱媒やシステム選定に大きな影響を与え、設備コスト、運転コストも大きく変わってくる。本誌では温度23℃で、湿度50%、40%、30%のそれぞれの場合の熱源・熱媒選定の参考例を示している。ここでは①温度23℃湿度50%の場合：一般的な冷凍機（冷温水機、ターボ冷凍機、チラーなど）で7℃程度の冷水をつくり空調機やファンコイルなどに送り熱交換器で空気を冷却・除湿することによって対象室を冷房する。（図5-2 湿り空気線図（冷水、氷温水の冷却除湿限界の例）空気の動き： $S \Rightarrow A \Rightarrow A'$ ）および②温度23℃湿度40%の場合：アイスチラーの場合0℃に近い冷水が得られるため、冷却コイル出口で図5-2のBの状態の空気が得られるが、室内を23℃40%にするには再熱が必要。（図5-2の空調空気の動き： $S \Rightarrow B \Rightarrow B'$ ）を示す。

図 5-2 冷水、氷温水の冷却除湿限界の例

(4) 加湿

加湿方式には大きく分けると、水式と蒸気式がある。水式には水スプレー方式、気化方式、超音波方式などがあるが、水中微生物の繁殖の問題があり製造室に使用するのは望ましくない。蒸気式の場合でもボイラ水処理剤など有害な添加剤が含まれる場合もあり、水道法でいう飲料水を給水とした、蒸気-蒸気熱交換器や蒸気発生器を用いるなど蒸気の質にも配慮する必要がある。

5.3.5 室内空気清浄度

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

求されていない。

防護レベル 2 あるいは 3 の作業室において清浄性および清掃容易性を求めて室内空気清浄度をクラス（一般呼称）100,000 としているケースもあるが、構造設備構築のためのユーザーとハード供給メーカーとの「契約などに基づく保証」としての仕様か、製品品質に重要な影響を与える「直接要因」として適格性評価の対象なのかを要求仕様書の段階で明記する必要がある。

5.3.6 室圧、差圧

複数の製品が、同時に取り扱われる内服固形製剤工場で、それらの製品がドライ状で周囲空气中に飛散し易い状態（防護レベル 3）の場合は、室圧・差圧は汚染防止、交叉汚染防止のために「直接要因」となり得る。室圧・差圧の計画として代表的な方式に（1）製造室最高圧方式（カスケードエアロック方式）（2）清浄廊下最高圧方式（バブルエアロック方式）（3）トラップ方式（シンクエアロック方式）があるが、ここでは（1）製造室最高圧方式（カスケードエアロック方式）を示す。

（1）製造室最高圧方式（カスケードエアロック方式）

図 5 - 7, 8 に示すように、同一区域では単一の製品を製造し、交叉汚染の危険性が無い場合には、製品が暴露される製造室を最も高い陽圧とし、

製造室 ⇨ 清浄廊下 ⇨ 更衣ゾーン ⇨ 前室

という空気の流れを維持するように管理する方式。

図 5-3 製造室最高圧方式の平面図

図 5-4 製造室最高圧方式の圧力図

上記はあくまでも例であり、製品特性、作業内容、平面計画、動線計画、室容積など総合的な判断で室圧・差圧は決定される。

また、差圧の重層は対象外の隣接部（天井裏）へのリーク、内装支持材への影響など思わぬ不具合の元になる可能性があるため最高圧部でも 50 Pa 程度とする。

（4）室圧・差圧制御方法

①室圧を陽圧に保つには、室に供給される風量を、室から排出される風量（局所排気 + 還気など）より 1~3 回/h 多くなるように風量制御ダンパー、VAV（可変風量装置）などで制御する。

本誌では、5.3.7 換気回数、5.3.8 給気口と排気口 など考え方を記している。

5. 4 空調方式

5.4.1 空調処理システムのゾーニング

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

空調系統は別系統とする。

5.4.2 給気フィルター

本誌では ISPE のベースライン（「第 2 巻内服固形製剤工場編」）で各防護レベルに関して述べられている給気フィルターの性能について紹介し、わが国で一般的に使用されるフィルター構成（例）をフロー図で示している。また参考としてフィルターの集塵効率の説明と各試験法による効率換算図を示している。

図 5-5 各防護レベルの給気フィルター構成(例)

空調方式の項では 5.4.3 セントラル方式、5.4.4 セントラル＋個別方式、5.4.5 外気処理＋個別方式、5.4.6 オールフレッシュ(全外気)方式 それぞれに対して特徴を述べ、フロー図を示している。また、各方式の個別温湿度制御性、清浄度維持、室圧維持、イニシャルコスト、ランニングコスト、メンテナンス性に対して特徴比較を表で示している。ここでは 外気処理＋個別方式のフロー図（防護レベル2または3）の例を示す。

図 5-6 外気処理＋個別方式のフロー図 防護レベル2または3の 例

5.5 換気方式

換気方式は大きく分けると全体換気と局所換気に分割される。内服固形製剤工場の場合、作業内容や粉体の空間への拡散状況により、局所排気設備を優先に考え全体換気を補助的に考慮するケースが多い。

5.5.1 フードによる局所排気方式

代表的なフード型式である 囲い式、ブース式あるいは天蓋フード、スロット型フードに対して、図例と捕そく速度（制御風速）、排気風量の計算式を紹介している。

5.5.2 局所的なバリア技術とアイソレーション技術

作業区域全体に対して、空調処理システムを採用すると、設備も大規模になり、高価で消費エネルギーも大きくなる。局所的にバリア技術とアイソレーション技術を有効に使用することにより、汚染と交叉汚染に対して安価でより高度な管理技術を提供できる場合がある。

(1) 気流方向と隔壁によるバリア技術

(2) 簡易ブースと清浄化機器併用のアイソレーション技術

の例を図で示す。

図 5-7 気流方向と隔壁によるバリア

図 5-8 簡易ブースと清浄化機器併用のアイソレーション技術

5.6 制御とモニタリング

5.6.1 自動制御

空調処理システムで使用する基本的な温度・湿度制御動作（二位置動作、比例動作、比例＋積分動作）の特徴および制御信号の分類（電気式、電子式、デジタル式、電空式）による各制御方式の特徴を表に示している。

5.6.2 モニタリング

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

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

ISO 14644-1 : 1999 による浮遊微粒子清浄度の評価法（抜粋）を、またクリーンルームの定期テストの周期（参考）を示している。

5.7 保守・メンテナンス

5.7.1 エアフィルター

エアフィルターの種類ごとの管理方法、点検頻度などの例、その他の空調機器に対する清掃、点検について触れ、最後に空調処理システム関係法規類を示している。

以上

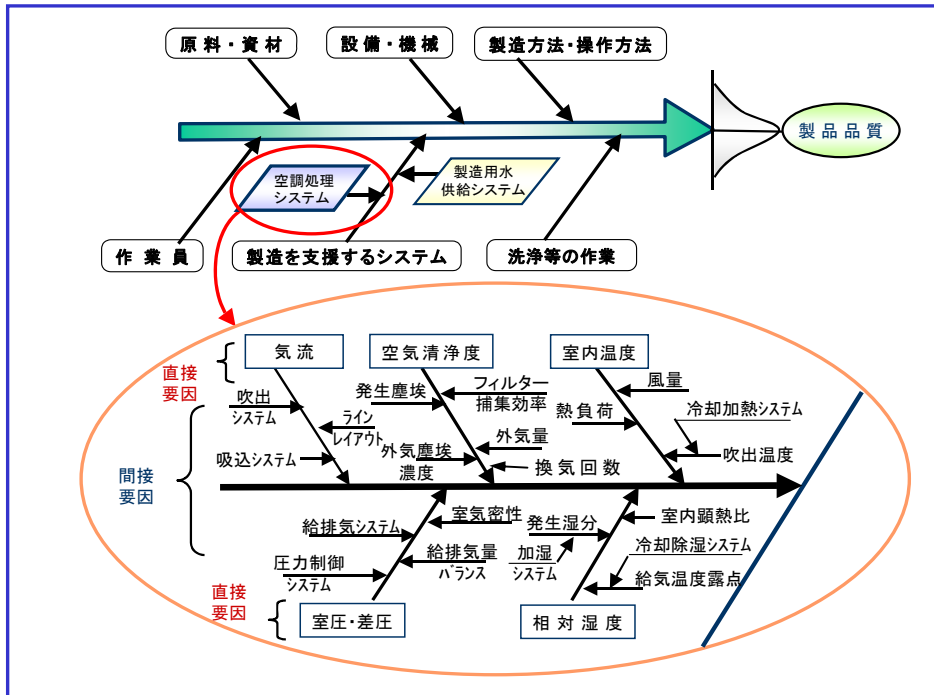


図 5-1 空調処理システムの「直接要因」と「間接要因」の整理(例)

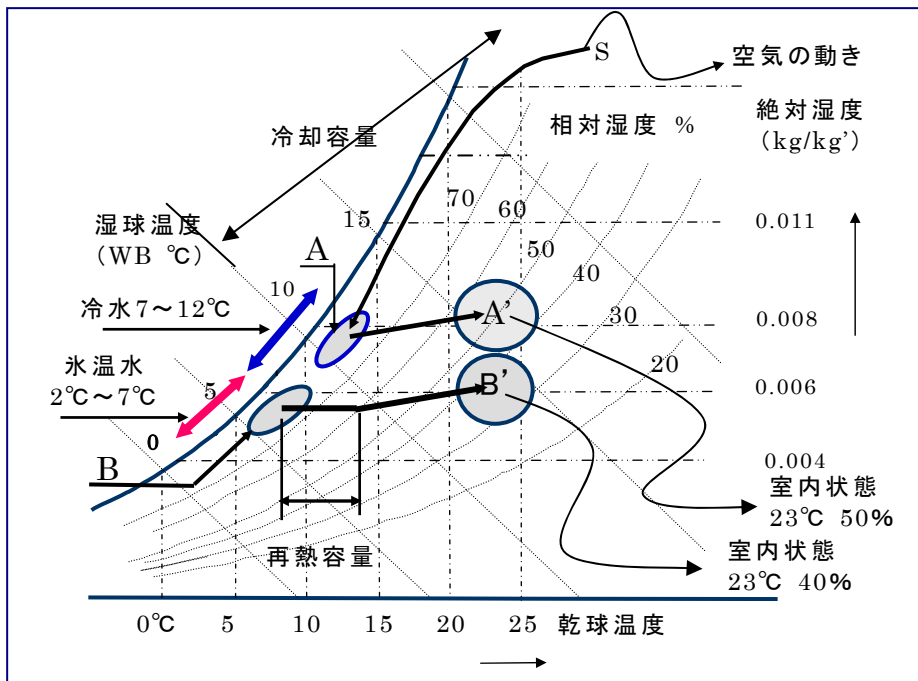


図 5-2 冷水、氷温水の冷却除湿限界の例

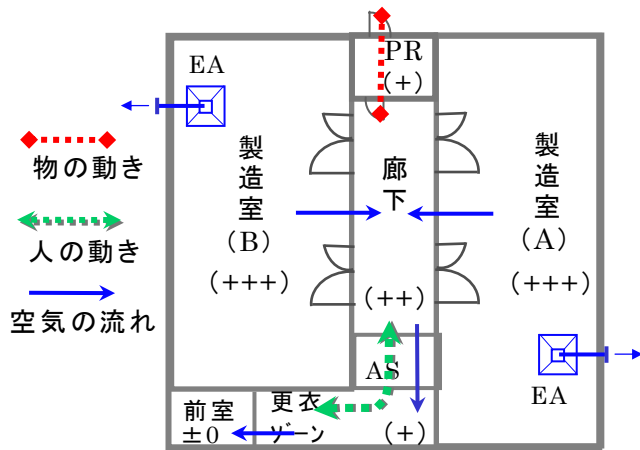


図 5-3 製造室最高圧方式の平面図

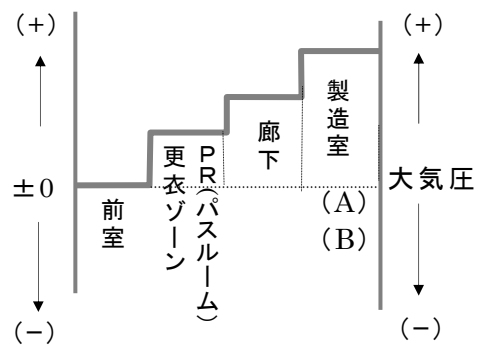


図 5-4 製造室最高圧方式の圧力図

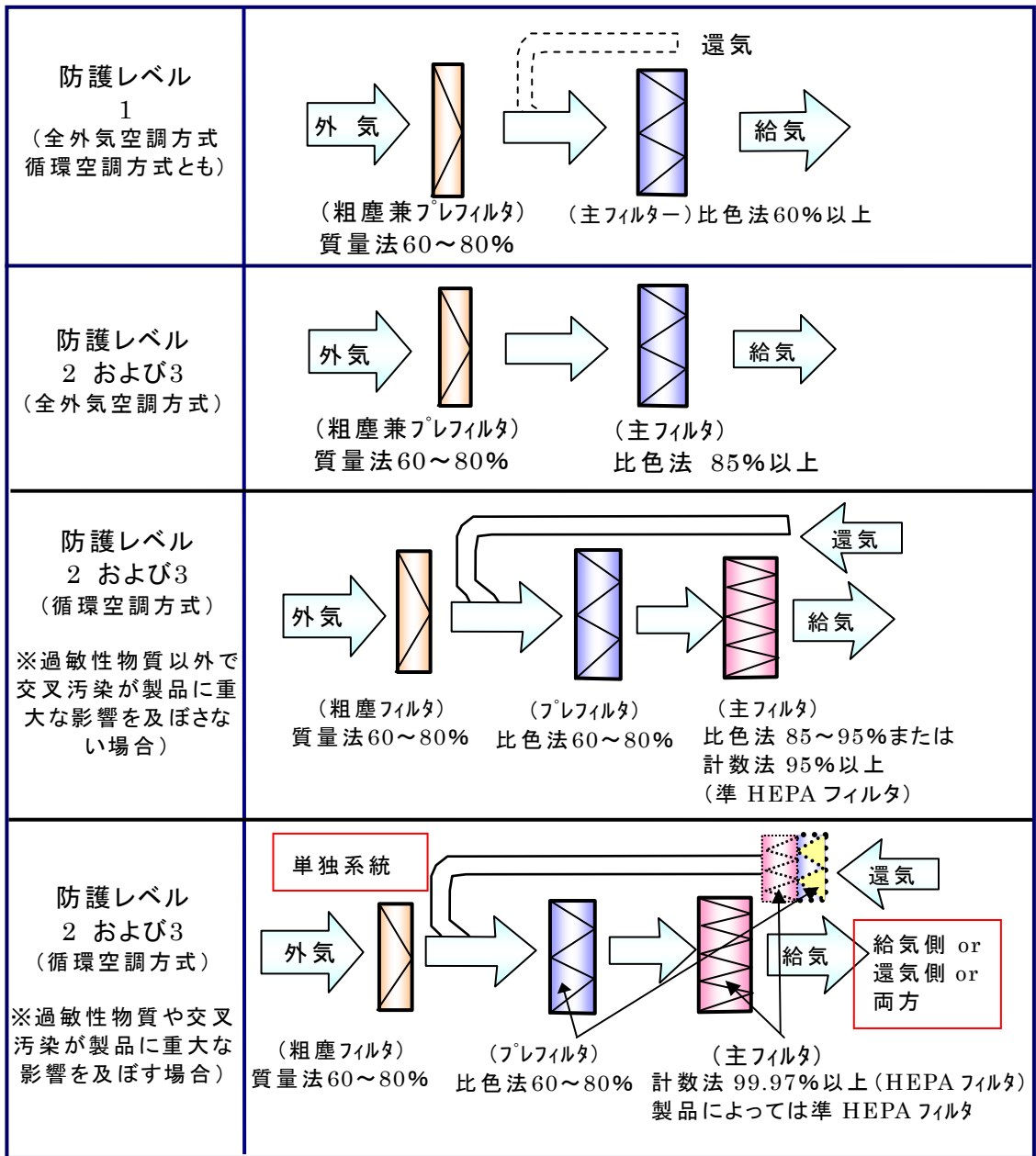


図 5-5 各防護レベルの給気フィルター構成(例)

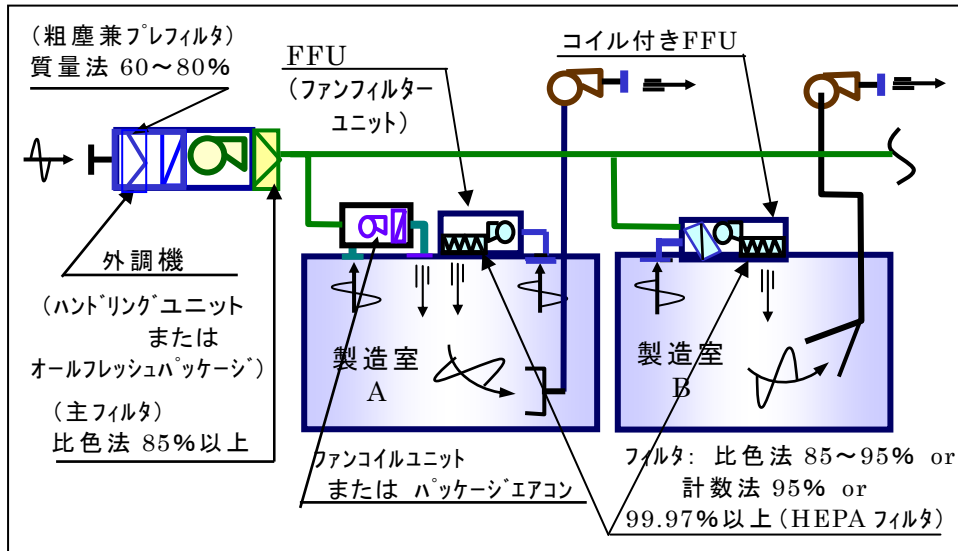


図 5-6 外気処理+個別方式のフロー図 (防護レベル2または3)の例

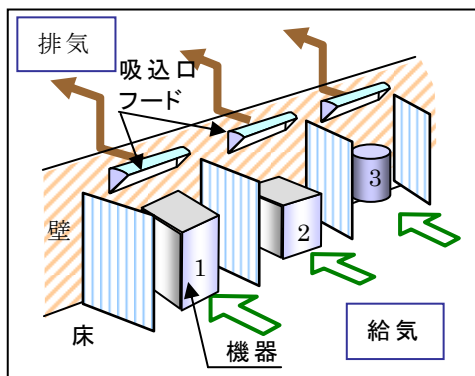


図5-7 気流方向と隔壁によるバリア技術

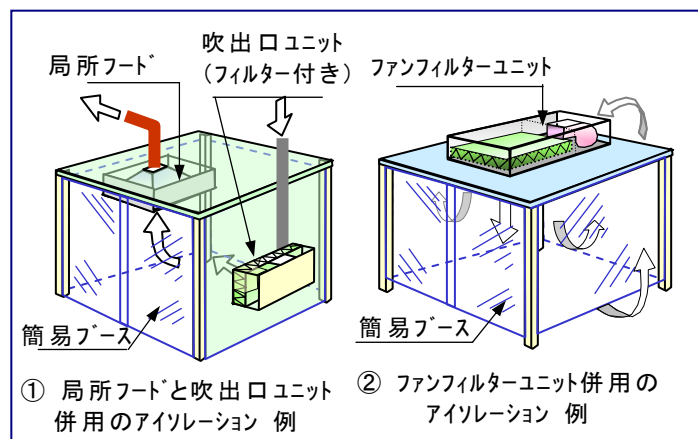


図 5-8 簡易ベースと清浄化機器併用のアイソレーション