

サニタリ導電率計と今後の製薬用水管理について

富岡 紀一郎

製薬用水向けに米国薬局方USP<645>“導電率”の要求事項を満足した導電率計及びサニタリ電極(2種類)を開発した。特にフロースルータイプは、内部に全く突起物がなく完全フロースルー構造となっており、非常に洗浄性がよく、食品向けなど厳しい衛生条件に対応した理想的なサニタリ性がお客様から高い評価を得ている。性能などを確認評価するためのバリデーション用キットもあわせて開発し、お客様のGMP(Good Manufacturing Practice)システムに対応した。製薬プロセスは、石油・化学プロセスと比較して分析計を使用して制御する事例は少ないが、米国食品・医薬品局(FDA)を中心に分析計の使用について活発な検討が行われている。今後の薬局方の動向も、より安心・安全な水に向かい、用水管理の重要性は増加している。

はじめに

製薬用水はその用途により、日本薬局方(JP:The Japanese Pharmacopoeia)では、常水(Water)、精製水(Purified Water:PW)、滅菌精製水(Sterile Purified Water:SPW)、注射用水(Water for Injection:WFI)と大きく区別され、各種試験項目が規定されている。米国薬局方(USP)では、更に用途に応じ、細分化されている。

2003年の米国薬局方第23改訂版(USP23)で、従来のoff-lineによる純度試験がon-lineの導電率による第1ステージ試験に変更された。PW、WFIはこの第1ステージ試験に合格する必要があるが、これに合格しない場合は、更に次のステージの試験を実施するように義務づけられている。第1ステージ試験とは、水温と導電率の関係(図1)が定められおりそれ以下の導電率であることを確認するものである。なお、JP(第14改正)ではoff-lineによる純度試験が実施されている。

上記の背景を元に、WFIの管理基準に導電率が採用されており、広く導電率計が使用されている。国内でも、USP対応で管理するケースが多く、導電率計は製薬用水設備で最も多く使用されているon-line計器である。本稿では、特にWFIの導電率モニタリングを目的として開発されたサニタリ電極¹と変換器及びGMP²対応のバリデーションシステム³も新たに構築したので、あわせて紹介する。また、今後の製薬用水管理の方向性についても概要を述べる。

*1: 食品向けなど厳しい衛生条件に対応した電極。

*2: Good Manufacturing Practice; 医薬品の製造において、医薬品の品質を確保するため、その製造と品質の管理を適切に行うために、FDA(米国食品医薬品局)や厚生労働省が定めた基準。

*3: 機器がその必要条件を満たしているかどうかを確認し、その検証を文書化する評価システム。

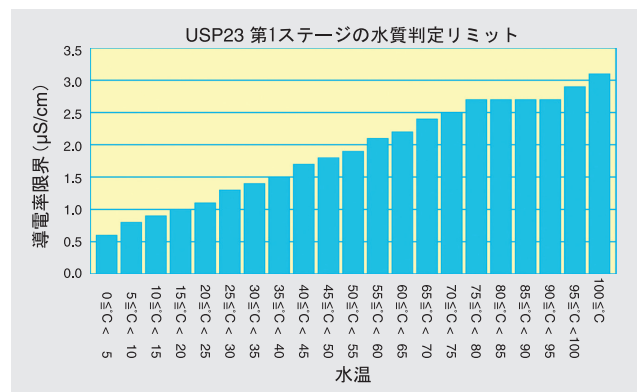


図1 USP限界導電率テーブル

変換器の特長と用途

変換器は、96 mm × 96 mmのDINサイズ*4で、パネルマウント型である(図2)。基本仕様を表1に示す。

*4: Deutsche Institute Norm の略で、ドイツ工業規格に適合するサイズ。



図2 変換器本体外観

表1 基本仕様

センサ入力点数	2 ch
伝送出力点数	2 ch(4 ~ 20 mA)
接点出力点数	4 ch
接点出力動作	・上限/下限動作 導電率 除去率 差分 に対応 ・警報動作 異常警報 ,USP判定 ・リモートレンジ出力
接点入力	2 ch(外部レンジ切り替え用)
対応セル定数	0.01,0.1,1の3種類
測定範囲	セル定数により下記に限定される 0.01 : 0 ~ 2 20 $\mu\text{S}/\text{cm}^*$ 0.1 : 0 ~ 20 200 $\mu\text{S}/\text{cm}^*$ 1 : 0 ~ 200 2000 $\mu\text{S}/\text{cm}^*$
温度補償範囲	0 ~ 100 °C
電源	DC 24 V
適合規格	CEマーキング

* $\mu\text{S}/\text{cm}$ の単位は医薬関係で慣用的に使用($1 \mu\text{S}/\text{cm} = 0.1 \text{ mS}/\text{m}$, 1 S (ジーメンズ) = $1(1 \Omega)$)。

変換器の特長

変換器の特長としては、

USP要求事項である、温度と導電率(温度補正なし)を同時に伝送出力として出力する。

2つの表示部で導電率、温度の同時表示ができる。外部信号で測定レンジを切り替えることができる。伝送出力(4 ~ 20 mA)を任意のフルスケールに設定できる。

接点出力を上限警報、下限警報、異常警報、USP警報などに、任意に定義できる。

電極を2ch接続することで、イオン交換樹脂前後の除去率や差分表示が可能である。

など数々の機能が備わっている点にある。

用途

使用方法には大別して3通りがある。

一般的な純水管理

製薬用水プロセスでは、原水として水道水や井戸水を限外ろ過(Ultra Filtration:UF)逆浸透(Reverse Osmosis:RO)、イオン交換樹脂などを使用してその純度を上げると同時にフィルタリングし、不純物を取り除き、紫外線(UV)滅菌する装置が目的により種々組み合わせられて使い分けられている。

図3に、代表的な製薬用水プロセスで導電率計が使用されている箇所を示す。

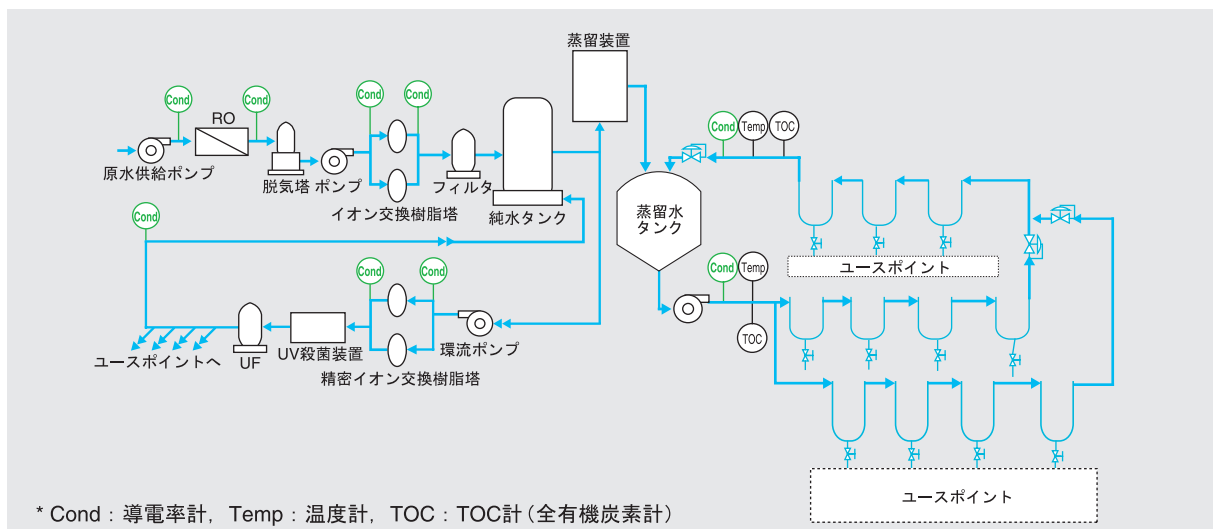


図3 代表的な製薬用水製造フロー

特に、膜装置(UF, RO)とイオン交換樹脂の前後で各装置の機能確認のために使用され、本器が2chである特性を生かし、前後の導電率の監視や、導電率から除去率の演算を行い装置管理に使用されている。本器の測定範囲は原水から純水レベルまで測定可能である。

滅菌精製水(SPW)の管理

図3に示すように、1次側純水装置で精製された用水は、蒸留装置にて、滅菌(パイロジェンフリー化⁵⁾)され、注射用水(WFI)の製造水として使用される。最もサニタリ性が要求されるラインである。

ここでは、常時80℃～85℃に加温された状態で、ユースポイントに供給され、循環されている。USP<645>“導電率”では、WFIとして使用するためには以下の基準を満足する必要がある。

用水は、①各温度において規定された導電率以下(限界値)であること(図1)、導電率測定に関して、②測定する導電率は温度に関して非補正とする、③導電率計は導電率と共に温度を連続出力できること、④導電率の表示分解能:0.1 μS/cm などの項目が要求されている。本器には、①の管理を行うために限界値が入力されており、その限界値を超えると警報を発令する機能がある。またその管理レベルの基準値に対して、0から100%の間で任意に設定できる機能があり、限界値に対して自主管理レベルを設定できる。本器には、①から③の機能を一度に設定できるUSP対応機能があり、お客様がこれに設定することで、USPに準じた測定を簡単に設定できるようにしている。

*5: 細菌の細胞壁など発熱の原因となる物質(Pyrogen)を除去。

洗浄バリデーション

用水製造装置は定期的に洗浄されている。膜装置では薬液洗浄される場合が多く、この用途では導電率計はリンスモニターとして使用され、洗浄後の導電率を監視して、洗浄プロセスの管理に使用される。特に本器は、外部からの接点入力でレンジを拡大する機能があり、洗浄が進むことにより導電率が低下した段階で、更にその指示傾向を確認するために、低レンジに切り替え、より確実な洗浄効果を確認することができる。

サニタリ導電率センサの特長

センサには2種類あり、構造的にフロースルータイプ(図4)と挿入型(図5)に分類される。



図4 フロースルータイプ



図5 挿入型

フロースルータイプ

構造的にセンサ内部に全く突起物がなく、センサ内径は接続配管径と全く同一の構造を採用したものである。配管径により、1.5 A^{*6}、1S、1.5 S、2 S、2.5 S^{*7}の5種類の配管径に対応できるようにラインナップしている。

*6: JIS G 3459に基づく外径21.7 mmの配管。

*7: 3A規格(米国サニタリ規格)に基づく配管。Sの前の数字はインチ単位での外径を示す。

突起物がないために、①センサ部に全く滞留部分がない、②センサ部を配管部材と同様な扱いができる、③センサ用の取り付け部材が必要ない、④洗浄後の液置換が早い、⑤センサ部分の液抜きが配管レベルと同等レベルに実施できる、⑥突起やたまりがないため従来構造と比較して優れた洗浄性能を発揮できるなどの構造上の特長があり、理想的なサニタリ性を実現している。また、電極部分は#400⁸研磨後、電解研磨(Electrolytic Polishing: EP)処理を施し、洗浄性や耐薬品性を向上させている。後述の挿入型と同様に、シール部分はすきまがない構造を採用している。

絶縁体部分には耐熱性の高いPTFE (Polytetrafluoroethylene) とPEEK™樹脂 パッキン材には耐熱性が高くまた耐ガス透過率の高いフッ素ゴム (FKM) を使用し、2重シール構造を採用している。

*8: #400は、精密研磨用微粉の種類で、平均粒子径が約30 μm (研削といし用研磨材の粒度JIS R 6001)。

図6にフロースルータイプの内部構造を示す。

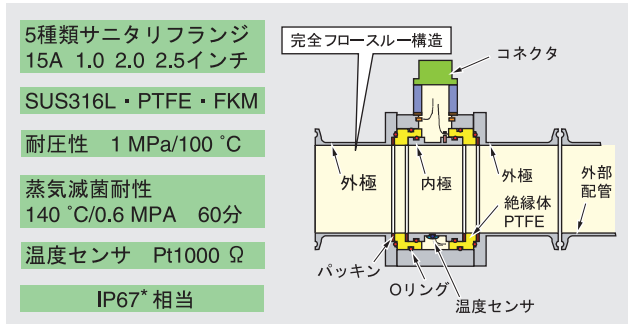


図6 フロースルータイプセンサ内部構造

* IP (Ingress Protection) は、異物の侵入に対する保護と水の浸入に対する保護の等級を表すIEC規格で、“67”は、粉塵が内部に侵入せず、水面下1 mに30分間、水中に没しても、水が浸入しない保護等級であることを示す。

注射用水ラインで使用される場合は常時 85 °C 付近の高温にさらされると同時に、蒸気滅菌 (Steam in Place: SIP) が定期的になされている。このような環境下でも、セル定数の変化やシール性能に支障をきたさないことが肝要である。通常、SIPは1回 / 1週間 ~ 1回 / 1ヶ月程度の頻度で実施されている。

図7に示す温度サイクル試験 (200回) を実施し、約4年間程度のサイクル (1回 / 週) × 200週) にて問題ないレベルであることを検証している。100回以降になると、セル定数の変化はほとんど発生していない。おそらく高温蒸気による表面酸化状態が飽和し、あるいは機械的な歪みが除去されて安定化したものと考えられる。温度条件は、1サイクル4時間、昇温時間1時間、145 °C 保持時間1時間、冷却時間2時間で200サイクルの試験を実施した。

通常、1年に1回程度の頻度で導電率計のバリデーションが実施されるために、実際のズレは実用上、更に低くなる。

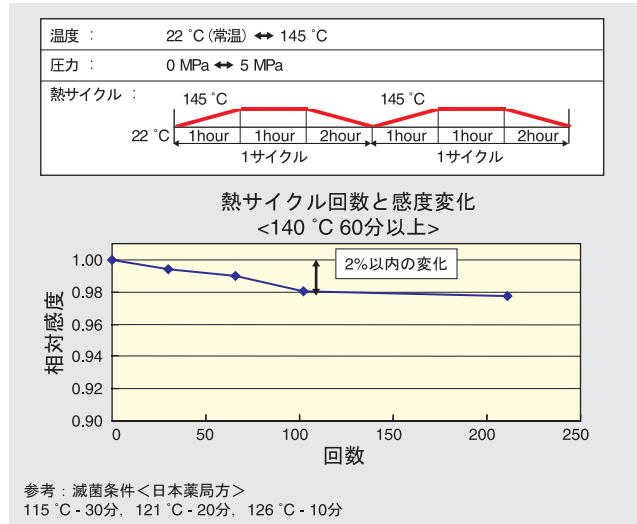


図7 熱サイクル試験

挿入型

挿入型は構造的には従来型の同心円筒状電極であるが、以下の特長を持つ。

特に、内圧の減圧や上昇に対する耐性を向上させるため、また温度サイクルによるシール部材の膨張、収縮に耐えるために、内部にバネ構造とプレスフィット構造⁹⁾を採用し、シール部分に圧力変動や温度変化があっても常に接合部分が密着し、電極部分 (金属) と絶縁体 (樹脂) に隙間が発生しない構造を採用した。特に医薬分野ではこのような接合部に隙間が発生することは、微生物の発生箇所になる可能性があり、また洗浄性に問題が生じる場合があるために、構造的に配慮しておく必要がある。

*9: 部材を接合する手法の一つで、金属に樹脂部材を圧入 (press-fitting) して隙間が発生しないようにした構造。完全に隙間をなくして接合する場合、金属同士では溶接などを用いるが、金属と樹脂ではこの方法は使用できない。また接着剤の使用は、医薬では接着剤からの溶出や高温での劣化などにより使用できない。

基本性能 (直線性)

図8に示すように、優れた直線性が確認されている。

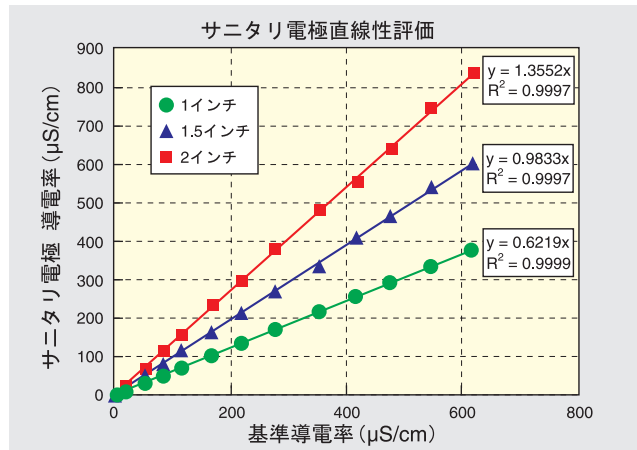


図8 直線性 (フロースルータイプ)

バリデーション

導電率の校正

導電率の一般試験方法はJISや日本薬局方で規定されており、基本的には規定濃度の塩化カリウム溶液(表2)でセル定数¹⁰を検定することになる。導電率セルのセル定数はトレーサビリティ体系に基づいて校正されている。また、再現性精度として±2%が保証されている。

表2 JIS K 0101:1998工業用水試験方法で示される導電率の基準値(25℃のみ抜粋)

	KCl濃度	25℃電気伝導率
A	74.246 g/L	111340 μS/cm
B	7.437 g/L	12860 μS/cm
C	0.744 g/L	1409 μS/cm
D	Cの1/10	147 μS/cm

*10: 導電率計で標準液の電気伝導度を測定し、その測定値を用いて表2に示す標準液の電気伝導率を除算することで、セル定数を検定する(電気伝導率 = セル定数 × 電気伝導度)。

温度校正

温度センサは白金抵抗素子(Pt1000Ω)を使用している。特に誤差要因となるケーブルの抵抗は、ケーブル長補正機能、素子のばらつきは0℃における抵抗体の抵抗偏差を入力することで補正している。

医薬用水では導電率は非常に重要なパラメータであるために、校正証明作業は重要である。GMP関連で、お客様は必ず1回/年程度の頻度で、現場でのバリデーション作業を行っている。迅速に、また確実に校正作業を実施できるように、可搬型の校正装置(バリデーションキット)を用意している。このバリデーションキットには、社内トレーサビリティ体系で検定された基準導電率計、基準センサ、流通型ホルダ、またお客様とのプロセスとの接合部材など一式をコンパクトにまとめている(図9)。

センサ近傍に設置されたサンプリングコックよりサンプリングし、流通型ホルダにサンプル水を導入し、基準センサと設置センサの温度と導電率を比較、検定することでバリデーション作業を実施するものである。このようなキットを開発した目的は、お客様に迅速なサービスを提供するためである。この装置を使用すれば、お客様自身でまたプラント保守会社、校正専門会社でも作業が可能となる。



図9 バリデーションキット

実際のプロセスでの接続フローを示す(図10)。特にサンプリングラインは、温度低下を防ぐために保温材を使用している。

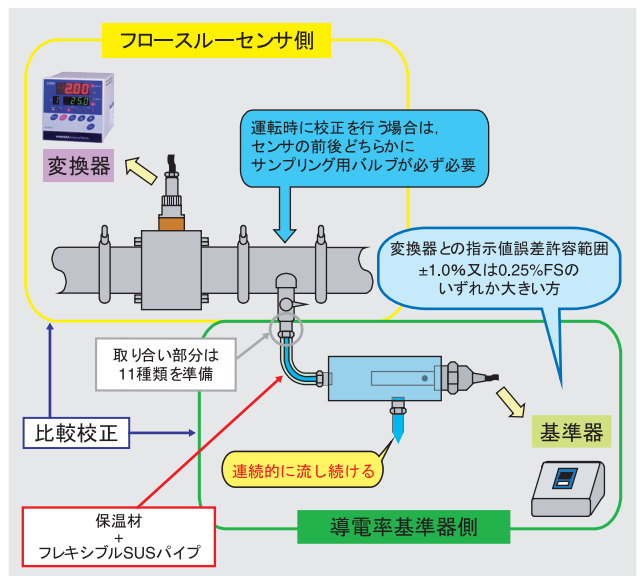


図10 プロセス接続フロー

製薬用水管理の動向

欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)、日本薬局方(JP)は相互の差異の調和を目指して活動を行ってきている。2006年度に今までの調和活動の中で合意されている部分の一部がJPの第15改正として施行される予定となっている。この中でWFIの管理はUSPの導電率管理へ移行し従来の理化学試験項目(純度試験)がなくなる方向で検討されている模様である。USPと同様になれば、用水管理での導電率計の役割は更に高い位置づけのものとなる。

また同様にTOCの測定もUSPと同様になればモニタリングの必要があり、今後、用水の測定項目としてTOCが追加されることとなる。

米国医薬・食品局(FDA)では、PAT(Process Analysis Technology)を製薬プロセスに適應させようと活発な活動が行われている。石油・化学プラントでは長い歴史の中でプロセスに種々の分析計を投入し、その品質、歩留まり、安全性の向上に貢献してきた。日本では、製薬プロセスへの分析計の導入はこれからである。製薬プロセスは造粒関係のプロセスが主流であり、液体製剤プロセスへのPATの適應は今後の課題である。今後、特に液体分析計の応用展開について検討していく予定である。

おわりに

医薬用水管理は、今後、ますます重要性を増してくる。その中で菌計測は培養というプロセスが入るために相当時間がかかる作業となっている。

医薬品は、薬事法によりすべての検査プロセスが合格して初めて出荷できるという点が食品などと異なる点であるが、プロセスの安心、安全を確保するためには、菌計測で用水のトレンドを観測することなども今後の用水管理の重要課題である。

また原水の質が最終精製水の質に微妙に影響することも知られており、サニタリ導電率計を契機に、今後、液体分析技術を適用し、医薬用水製造設備の原水から最終用水までのトータルモニタリングサプライヤーとして製品開発を強化していきたい。



富岡 紀一郎

Kiichiro Tomioka

株式会社堀場アドバンステクノ
製品企画プロジェクト
リーダー