

製薬・食品プロセスにおける用水の計測技術と製品の展開

Measurement Technology and Product Development for Pharmaceutical Water in Manufacturing Processes of the Pharmaceutical and Food Industry

田中 敦志

Atsushi TANAKA

中井 陽子

Yoko NAKAI

森田 敏夫

Toshio MORITA

田中 耕平

Kohei TANAKA

製薬用水は人体に直接投与されるものであるため、各国のレギュレーションに応じて様々な方法で規制されてきた。近年、世界的に製薬・食品プロセスにおける品質管理が非常に重要視されるようになり、グローバル化の流れを受けて、製薬用水の各国基準に関する国際調和や計測項目の見直しの動きが広がっている。本稿ではこのような動きに対して、製薬・食品プロセスにおける計測技術の動向及びHORIBA製品の紹介を行う。

In recent years, quality control in the pharmaceutical and food processes has become very important globally. Pharmaceutical water is directly administered to the human body, and its regulation method varied according to the regulation of each country. However, along with recent trends in globalization, international harmonization on standards of each country and movement to revise measurement items in pharmaceutical water are expanding. In this paper, we will introduce trends of measurement technology in pharmaceutical and food processes and HORIBA products against such movements

はじめに

製薬・食品プロセスの品質管理は、安定した製品提供のために極めて重要な要素である。特に製薬用水は人体に直接投与されるものであり、「ノーパーティクル」「パイロジェンフリー」の要求に応じて、各種洗浄・滅菌を含めた水の高度浄化処理が採用されている。製薬用水においては、人体に直接投与されるものであることから、各国のレギュレーションに応じて様々な方法で規制されてきた。しかし、グローバル化の流れを受けて、製薬用水の基準を定

義した米国薬局方(United States Pharmacopeia: 以下USPと略す)^[1]、欧州薬局方^[2](European Pharmacopoeia: 以下EPと略す)、日本薬局方^[3](Japanese Pharmacopoeia: 以下JPと略す)の内容統一化、規制方法における国際調和の動きが広がっている。それに伴い、水の清浄度・安全度を計測する指標として電気伝導率(以下導電率と略す)や全有機炭素(Total Organic Carbon: 以下TOCと略す)、生菌数をはじめとして様々な計器が実プロセスに設置され、リアルタイムモニタリングによる水質管理を実施している。そのため計器には高感度かつ安定した計測結果が要求

Table 1 日米欧三極薬局方におけるバルク注射用水の規格値(2016年6月現在)

	日本 JP17	米国 USP39	欧州 Ph.Eur.9.2
名称	注射用水	Water for injection Pure Stream	Water for Injection in bulk
製造方法	蒸留法または超濾過法	蒸留法または蒸留法と同等以上の方法	蒸留法
TOC	≤0.50 mg/L	≤0.50 mg/L	≤0.50 mg/L
導電率	≤2.1 μS/cm (25°C) (オフラインによる測定)	Stage1: ≤1.3 μS/cm (25°C) ^{*1} Stage2: ≤2.1 μS/cm Stage3: ≤pHとの関係確認	Stage1: ≤1.3 μS/cm (25°C) ^{*1} Stage2: ≤2.1 μS/cm Stage3: ≤pHとの関係確認
エンドトキシン	<0.25 EU/mL	<0.25 EU/mL	<0.25 IU/mL
微生物モニタリング(処置基準値)	(≤10 cfu/100 mL) ^{**2}	(≤10 cfu/10 0mL) ^{**2}	≤10 cfu/100 mL
硝酸態窒素	—	—	≤0.2 ppm
アルミニウム	—	—	≤10 ppb ^{**3}

※1: USP, Ph.Eur.の導電率Stage1については、温度範囲ごとに限度値が設定されている。また、オンラインでの測定を原則としている。

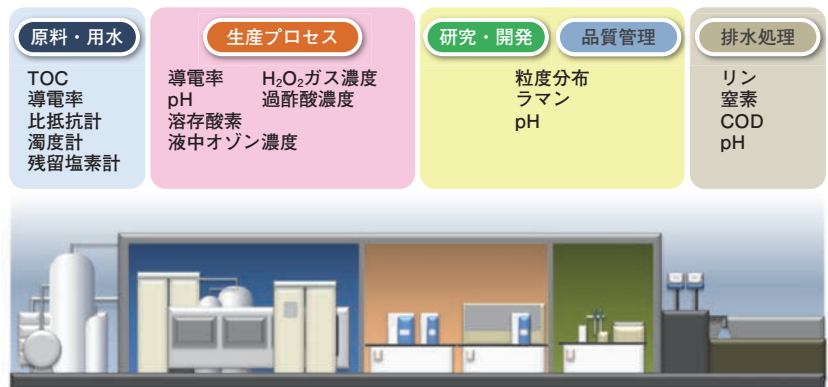
※2: 各条、モノグラフでは規定されていないが、参考情報で要件の記載がなされている。

※3: Ph.Eur.において、透析用途の注射用水についてはアルミニウム(≤10 ppb)に関する規格値が別途設定されている。

される。

また医薬品の製造工程の品質管理の基準として、GMP（適正製造基準 Good Manufacturing Practice：以下GMPと略す）方式が採用されている。GMPは優れた品質の医薬品を製造するために必要な、製造設備及び製造管理あるいは品質管理に関して、製造者が守るべき要件を定めたものである。また、飲料を始めとする食品用水においては、1995年に食品衛生法が改正され、HACCP（Hazard Analysis Critical Control Point：以下HACCPと略す）方式に基づいた食品衛生管理手法が取り入れられている。HACCPは食品の原材料生産から、加工・流通・販売・消費に至るまでのすべての過程について危害分析（Hazard Analysis：以下HAと略す）を行い、危害を防止する重要管理点（Critical Control Point：以下CCPと略す）を定め、CCPの管理基準（Critical Limit：以下CLと略す）を一定頻度で継続監視する事により、危害の発生を未然に防ぐものである^[4]。

HORIBAはGMPやHACCPに対応する製品としてpHや導電率をはじめとする多数の計測器を提案してきた。例えばオンラインリアルタイムプロセス管理が日常的に求められる製薬・食品プロセスにおいては特にその傾向が顕著である。以下では製薬・食品プロセスにおけるこのような要求に対して、計測技術のニーズ動向や使用されている製品の紹介を行う。



※TOC：全有機炭素，H₂O₂：過酸化水素，COD：化学的酸素要求量

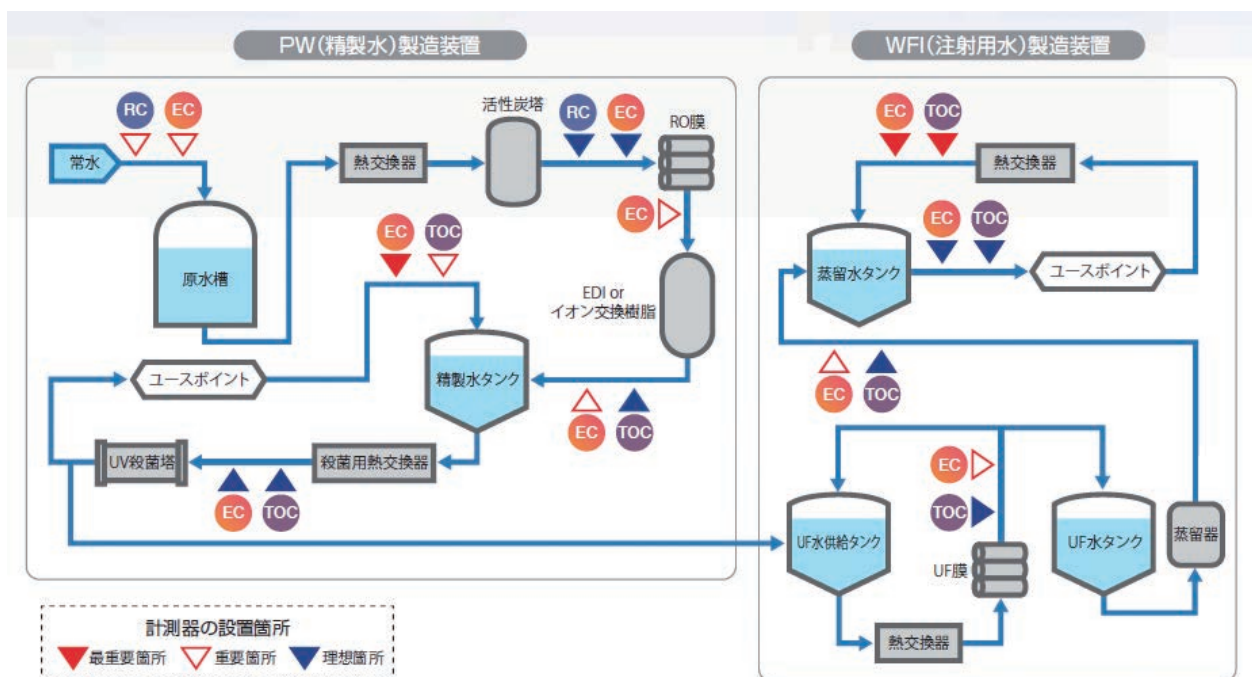
Figure 1 製薬プロセス例

製薬プロセスへの展開

製薬プロセスにおいては、様々な形で水が使用される。原薬の原料、注射剤や点滴に用いる輸液、また製造装置等の洗浄用水など使われ方は幅広く、求められる清浄度も工程によって様々である。その中でHORIBAは、「生産プロセスでは高品質・高効率な生産をサポートするためのオンライン計測」、「研究開発・品質管理部門ではラボ評価」、「使用済みの水を安心して排出するまでのモニタリング用途」として水精製工程における品質監視に、文字通り上流から下流まで計測技術を提供している。

プロセス用水製造に使用されるHORIBA技術

製薬用水における製造システム（Figure 2）は、前処理・脱イオン・無菌化の3種類の工程に分類され、工程ごとに計測器に求められる機能は異なる。



※RC：残留塩素，EC：導電率，TOC：全有機炭素

Figure 2 製薬用水製造システム例

前処理工程においては、「季節変動などで変わる原水の水質変動抑制のための計測」や「後段階の製造装置の機器トラブル防止のための監視目的の計測」が重視されている。また、脱イオン・無菌化工程では「製造した用水の純度を担保するための計測」が重視される。

製品の原料、用水となる水を製造する設備において、用水の確実な適否判定には、適切なバリデーション（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立証し、これを成文化すること）と、恒常的・日常的な水質管理が重要である。

①前処理工程における製品使用例

残留塩素計

製薬用水では、雑菌繁殖を抑制するため、遊離塩素やオゾン、あるいは紫外線による殺菌が一般的である。また、原水においては、遊離塩素が適切な量を添加され、結果残留塩素(Residual Chlorine : RC)としてどの程度残留しているかの確認を行うために、残留塩素計が用いられる。

HORIBAでは原理として3電極ポーラログラフ式を採用し、水流を用いて極を洗浄する残留塩素計や、回転電極式ビーズ洗浄によるドリフトのない安定測定を実現した残留塩素計HR-200シリーズをラインナップしている。

②脱イオン・無菌化工程における製品使用例

製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、日常的な水質管理が重要である。日常的な管理項目として、導電率及びTOCによる品質管理が有用とされている。これは製薬用水が、季節変動や装置の稼働状況により随時変化しているためである。オフライン測定のみで管理していた場合、これらの指示変動を把握する事が困難であり、品質管理上問題となる可能性がある。ゆえに製薬用水製造システムのプロセス制御に、オンライン測定可能な導電率・TOCでの管理を実施することが、恒常的・日常的な品質管理及び要求を満たした品質の水が連続的に製造されていることの証明となる。



Figure 3 残留塩素計HRシリーズ

製薬用水の製造設備を分解せずに洗浄・滅菌する方法として、定置洗浄(Cleaning in Place : 以下CIPと略す)と蒸気滅菌(Sterilizing in place : 以下SIPと略す)がある。CIPは配管に熱水、酸やアルカリ等の薬品を直接流して自動洗浄する洗浄方法、SIPは配管に高温の蒸気を一定時間流すことで滅菌する滅菌方法である。

CIP, SIPともに製薬プロセス配管内の衛生管理方法として非常に重要な手法である。またUSP, EPにおいては導電率及びTOCを用水の適否判定項目としており、またJPにおいても理化学的モニタリングの指標として導電率及びTOCが指定されている。

導電率計

脱イオン工程において導電率(Electric Conductivity : EC)を指標として用いる理由は、用水中に存在する無機塩類の総量を計測するためである。この値は、水の純度管理の指標となり、Table 1の条件を満たしていることが求め



Figure 4 導電率計HEシリーズ



Figure 5 フロースルー型導電率計FS-01シリーズ



Figure 6 全有機炭素モニタTOC計 HTシリーズ

られる。そして、HORIBAではオンライン導電率計として、変換器HEシリーズとセンサとしてFS-01シリーズをラインナップしている。

測定範囲として0~2000 μS/cmまでの広範囲を1本のセンサで計測可能である。さらに、2,000 μS/cmレンジを選択すれば、超高純度の水質測定にも対応できる。また、接液材質としてSUS316Lを採用し、高度な表面処理(電解研磨)を施している。さらに、140℃の蒸気滅菌にも耐える高耐久性を実現した。そして、最大の特長として、一般的な挿入型センサとは異なり、センサ構造を配管と同一形状としたことで、より高度なコンタミフリーを達成している。

本製品は、後述する滅菌分野や食品プロセスにおける使用にも適しており、高度な衛生管理工程におけるサニタリー性の要求を十分満足している。

TOC計

有機物を構成する炭素の量、すなわちTOC(Total Organic Carbon：全有機炭素)が、製薬用水の水質を管理する指標として広く採用されている。TOCが残留すると、製薬用水中に細菌を発生させる要因になり得る。TOCをモニタリングすることにより、導電率計や比抵抗計で検知できない有機物の総量を高精度で計測することができ、導電率同様に高純度な水質管理にとって重要な指標となる。

HORIBAでは連続紫外線酸化導電率差分法を用いたオンラインTOC計HTシリーズをランナップしている。このモニタは試薬不要であり、低ランニングコストでリアルタイムでのTOC計測が可能である。本製品も接液部材質としてSUS316Lを採用し、耐熱性の確保及びコンタミフリーを実現している。

滅菌・殺菌分野への応用

製薬や食品製造・パッケージのプロセスにおいて、滅菌・殺菌工程は製品の品質・安全性を担保する上で重要な技術である。「滅菌」とは原材料や空間、容器などに存在する微

Table 2 一般的な滅菌方法

ガス	過酸化水素ガス, エチレンオキサイドガス, オゾン
薬品	過酢酸, 次塩素酸ナトリウム
電磁波	ガンマ線, 紫外線,
熱処理	高温蒸気, 煮沸

生物を完全に除去、殺滅することであり、「殺菌」とは、文字通り微生物を殺すことである(滅菌の方が衛生上で高度な管理となる)。そして、熱エネルギーや、酸化還元反応などの化学エネルギー、紫外光やガンマ線といった電磁エネルギーなど様々なエネルギーを利用して微生物の細胞を破壊し滅菌や殺菌が行われている。本章では代表的な滅菌・殺菌方法と、そこに応用されるHORIBA製品の紹介を行う。

過酸化水素ガス発生装置及びガス濃度計

過酸化水素ガスは酸化力が高く、分解すると無害な水と酸素となる安全性に優れた滅菌方法の1つである。主に製造現場や無菌室などの空間滅菌に使用される。HORIBAでは過酸化水素ガスの発生からモニタリングまでのソリューションを各種ラインナップしている。

過酸化水素ガス発生装置としては、半導体分野で培った高精度のガス制御技術を応用したLEシリーズがある。これは最大100 g/minという大容量でのガス発生が可能であり、室内など広い空間での滅菌に適していると考えられる。また過酸化水素ガス濃度計としては、NDIR方式を用いた配管へ直接取り付け可能なIR-400シリーズがある。



Figure 7 過酸化水素ガス発生装置LEシリーズ



Figure 8 NDIR方式過酸化水素ガス濃度計IR-400シリーズ

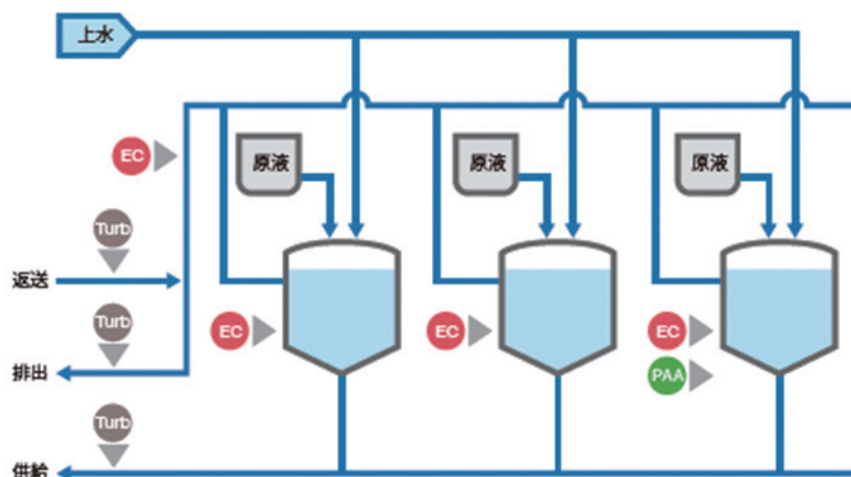


Figure 9 食品プロセスシステム例 ※EC：導電率, PAA:過酢酸, Turb：濁度

食品プロセスへの展開

食品プロセスにおける導電率計の採用実績は、従来CIP装置の薬品濃度管理の用途が主であったが、近年は生産工程管理や品質管理用途でのpHや導電率の計測需要も増加している。

乳酸菌業界への応用

健康やヘルスケアの意識が高まり、発酵食品が見直されている。発酵食品には乳酸菌が多く含まれており、代表的な食品にヨーグルトがある。乳業メーカー各社は独自の乳酸菌が含まれたヨーグルトを販売しており、様々な種類のヨーグルトが市場を賑わしている。乳業メーカーは乳酸菌のライブラリーを自社で持っており、最適な効果の得られる乳酸菌を培養してヨーグルトを製造している。発酵食品の製造過程で欠かせない管理指標にpHがある。

一般に発酵工程では乳酸菌や酵母の働きによりpHが中性付近から酸性に変化する。乳酸菌は有機化合物を消費し、その代謝として乳酸を産出するが、乳酸が産出されることでpHが酸性側に変化し、他の雑菌類が繁殖しにくい環境を有する食品となる。そのためにpHを計測する事は、製品の生産効率向上や品質確保のために重要な指標となっている。

飲料水業界への応用

①ビール業界における製品使用例

発酵を利用した食品は数多くあり、醤油や味噌では麹を、納豆は納豆菌を、パンは酵母を利用しており、ビールも酵母の発酵を利用した食品である。ビールは酵母の働きにより麦汁に含まれる糖분을アルコールと炭酸ガスに分解することで製造される。ビールの製造工程でも様々な計測器が使用されており、発酵工程でのpH計や炭酸ガスの管理に溶

存二酸化炭素計や溶存酸素計を使用する。また、ビールの製造プロセスでは導電率計を多く使用する事で、各製造工程の管理を行っている。

導電率計

製薬や食品製造ラインでの定期メンテナンスの場合、前述のように計測機器も含めたラインの滅菌・殺菌が実施される。

このような製造装置の配管に取り付ける導電率計としては、変換器にHEシリーズ、センサにはサンタリー式導電率計FS-01シリーズやFES-310シリーズとの組み合わせが適している。これらは140℃の高温蒸気滅菌にも対応している。またセンサの内径を、FS-01シリーズでは15A、1.0S~2.5Sヘルール、FES-310シリーズでは、1.5S~4.5Sヘルールと多彩なサイズをラインナップしている。これらセンサの内部構造は、突起物のないフロースルー型になっており、一般的な挿入タイプの電極と比較して洗浄性や衛生面において大きく優れる特長を有している。さらに、この構造によって流体の流れを阻害することが少ないため、サンプルの凝集や滞留による物性の変化の懸念もなく、配管内での攪拌による酸化で品質が低下するサンプル(ビールなど)にも適している。導電率は応答速度が速く、配管内のサンプルの切り替わりにおいて迅速な管理が可能となる為、生産プロセスにおいては、工程管理の最適化にも貢献する。(前述 Figure 5 フロースルー型導電率計FS-01シリーズ参照のこと)

②飲料水工程における製品使用例

飲料水業界においても厳しい水質管理が実施されている。ここでは飲料水プロセスの配管洗浄で実施される、過酢酸洗浄に対応した製品を紹介する。



Figure 10 過酢酸計PM-960/PM-100

過酢酸計

過酢酸(Peracetic acid : PAA)は酢酸、過酸化水素および水の平衡混合物であり^[5]、化学式では CH_3COOOH とあらわされる。分解後は酢酸と過酸化水素に分解し、かつ過酸化水素は水と酸素に分解するため、殺菌用薬液として塩素系薬剤のように有害物質が残留しない利点がある。HORIBAではこの過酢酸の濃度計測として隔膜式電気化学法を用いた過酢酸計PMシリーズをラインナップしている。このモニタは試薬不要のためランニングコストも低く抑えられ、100-4000 ppmの過酢酸濃度をリアルタイムで計測する事ができる。また、隔膜内の内部液には中性塩を使用しており、万一サンプルに漏れ出てもプロセスに影響がない安心設計となっている。

その他プロセスへの展開

低分子医薬品業界に使用される HORIBA水計測技術

医薬品は化学合成された低分子医薬品とバイオ医薬品という大きなカテゴリーに分けることができる。低分子医薬品の製造工程では注射用水を医薬品の材料として使用し、洗浄時にも精製水や注射用水を多量に使用する。前述の通り精製水や注射用水の管理には導電率計やTOC計が使用されている。(前述 プロセス用水製造に使用されるHORIBA技術の製品説明部分を参照のこと)

バイオ医薬品業界

バイオ医薬品の有効成分は成長ホルモンや抗体など生物由来の物質で、細胞や細菌、酵母から産出される。バイオ医薬品の製造プロセスは低分子医薬品とは大きく異なり、水の使用量は少ない。しかし成分原価は非常に高価であり、微量測定や無菌環境下での測定など、特有の計測アプリケーションを要求される。またpH計測は、培養工程では、各細胞に合わせた環境や酸・アルカリの供給、 CO_2 濃度などの管理、抽出工程においては、カラム内の平衡状態管理で非常に重要となる。



Figure 11 微量サンプリングpH計 UP-100

微量サンプリングpH計 UP-100

医薬品の製造時には最終製品のpH計測は重要な工程であるが、医薬品のなかには高価な医薬品も多い。pHを計測する場合、計測原理上、系内に内部液である塩化カリウム(KCl)が流出するのは避けられない。そのため、高価な薬品の場合でも一定量をサンプリングし、計測後廃棄せざるをえず、微量サンプリング式の測定技術が計器に要求される。

微小サンプリングpH計 UP-100は内部にポンプを内蔵しており、サンプルを吸引し計測後廃棄する。1回の計測におけるサンプル使用量は0.5 mLと極めて微量であるため、廃棄量の削減に貢献可能である。また、UP-100は自動的に校正する機能も備えており、pHの計測にかかる人件費の削減にも効果を発揮する。

ISFET型 pHセンサ

バイオ医薬品の製造工程では細胞や細菌を培養して医薬品を製造するが、培養時に雑菌類の混入を防ぐために、あらかじめ γ 線で滅菌されたプラスチック製の容器を使用して培養を行う。培養後は容器を廃棄し、次の培養時には新しい容器を使用する。このように工程ごとに使い捨てることをシングルユースと呼称し、培養後の精製工程で使用するバッファの調整もシングルユースのバッグで行われることが多い。



Figure 12 ISFET型pHセンサ

培養工程時においては、pHの微量な変動が細胞培養の効率に大きく影響を及ぼす。そのためCO₂濃度を一定濃度に保ち、最適なpHに調整する必要がある。また精製工程においては、精製したい物質によってバッファ液の種類とpHを変更する必要がある。このようなpHの調整をシングルユースのバッグで行う場合には、バッグに内蔵されたpH電極やγ線滅菌を行ったpH電極を挿入して使用する。センサはバッグと同様に使い捨てとなるため、安価で大量な製造を行う必要がある。安価で大量にセンサを製造する方法の一つに、センシング部分に半導体素子を使用する方法がある。

HORIBAは社内で半導体製造設備を導入しており、自社開発したイオン感応性電界効果トランジスタ (Ion Sensitive Field Effect Transistor: 以下ISFETと略す) を使用したpHセンサを内作している。これらはすでに実用化されており、ラボ用pH計であるLAQUAの電極にも使用している。また、ISFETセンサは割れにくい材料、生産設備に組み込


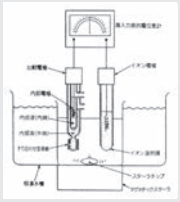


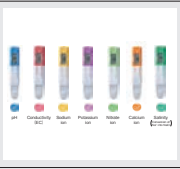

みやすい。これらの技術の実用化が進めば、これまでpH計測が困難であったアプリケーションに対応する事が可能となる。

おわりに

現在、製薬プロセスや食品プロセスにおける水質の安定性及び安全性の向上はますます重要性を増している。またグローバルな視点で考えると、中後進国のみならず、先進国の非常時における水質管理においても、水質の安定性及び安全性は、今後更に重要性を増すと予想される。

HORIBAは製薬用水・食品プロセスのみならず、環境、半導体、医用等様々な分野に製品を展開しており、それら計測技術の組み合わせやカスタマイズによる新たな提案を進めることで、社会に貢献していく所存である。

Table 3 Readout関連記事(半導体薬液)

標題	著者	号 頁	発表年	
センサー開発と血液分析	青海 隆	3 19	1991	
工業計器へのイオン電極の応用—イオンではかる—	足利 一彦	8 40	1993	
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	31 40	2005	
Ca ²⁺ イオン電極を用いた食品試料中のカルシウムイオンの簡易測定 (LAQUA twin) Ca ²⁺ イオンメーターを用いた測定例	山内 悠	40 18	2013	
コンパクト水質計 (LAQUA twin) による土壌の簡易分析—土壌中の交換性カルシウムイオンおよびカリウムイオンの測定—	桑本 恵子	41 50	2013	
純水用TOCモニタ HT-200	中務 忠 森田 敏夫	46 77	2016	

参考文献

- [1] USP40 NF35 (U.S. Pharmacopeia National Formulary) 2017
- [2] European Pharmacopoeia 9th Ed.
- [3] 第17改正 日本薬局方
- [4] 「新GMP工場のレイアウト図と設備バリデーション」, 技術情報協会, 2013年12月3日
- [5] サラヤ株式会社アセサイド6%消毒液製品情報



田中 敦志

Atsushi TANAKA

株式会社 堀場アドバンスドテクノ
開発本部 アプリケーション開発部 マネージャー
Manager
Application Development Department
HORIBA Advanced Techno, Co., Ltd.



中井 陽子

Yoko NAKAI

株式会社 堀場アドバンスドテクノ
開発本部 アプリケーション開発部
Application Development Department
HORIBA Advanced Techno, Co., Ltd.



森田 敏夫

Toshio MORITA

株式会社 堀場アドバンスドテクノ
開発本部 アプリケーション開発部
Application Development Department
HORIBA Advanced Techno, Co., Ltd.



田中 耕平

Kohei TANAKA

株式会社 堀場アドバンスドテクノ
営業本部 N-Process 営業部
N-Process Water Sales Department
HORIBA Advanced Techno, Co., Ltd.