

原薬製造用の製薬用水設備

浅井 克也*

1. はじめに

日本ガイシ(株)およびNGK フィルテック(株)は、製薬用水設備エンジニアリングメーカーとして20年以上にわたり製薬用水設備を納入してきた。

製薬用水は、医薬品製造工場において容器や生産機器の洗浄に使用されるユーティリティとしての役割だけでなく、ドリンク剤として経口摂取されたり、注射剤、輸液剤などとして直接体内に注入されたりする重要原料として位置づけられている。したがって、日本、米国、EUを始めとする各GMPで高度な品質管理を求めている。

* Katsuya ASAI ; NGK フィルテック(株)技術部 部長
(Tel. 0467-85-8555)

日本薬局方においては、これまで製剤工程に使用される製薬用水について水質規格が定められてきたが、平成18年3月の局方15改正の参考情報において、原薬製造工程においても、製薬用水の選択に関する指針が示された。今回その指針に基づいた製薬用水設備の仕様と水質管理方法について最近の技術動向を述べていきたい。

2. 製薬用水の水質規格と選択

日本薬局方では、製薬用水の水質として、「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」、「注射用水」の4種類が規定されており、表1のように各水質項目に対し適合することが求められている。

そして日本薬局方第15改正の参考情報の1つとして、「製薬用水の品質管理」があげられ、製薬用

表1 日本薬局方における製薬用水の種類と規格

水質項目	常水	精製水	滅菌精製水	注射用水
定義	水道法第4条に基づく水質基準に適合するもの	「常水」を超過（逆浸透、限外ろ過）、イオン交換、蒸留またはそれらの組み合わせにより精製したもの	精製水を滅菌したもの	「常水」または「精製水」の蒸留または「精製水」の超過（逆浸透膜、限外ろ過膜またはこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製して注射剤の調製に用いるもの
純度試験	適合	適合	適合	適合
生菌数	—	—	無菌試験適合	無菌試験適合 ※ただし、容器入り滅菌製品に対して適用
エンドトキシン	—	—	—	0.25 EU/mL 未満
TOC	—	—	—	0.50 mg/L 以下 ※ただし、超過で製造し、注射剤の調製に用いるもの。 ※有機体炭素試験法適合の装置による。

表2 原薬用の製薬用水の選択

製剤の品質特性	製剤の用途	製剤工程での無菌化の有無	製剤工程で要求される用水のグレード	原薬工程で要求される用水のグレード	
				最終製剤の品質に影響する下記工程・用途に使用する用水 ・最終精製工程のプロセス水 ・接液機器の最終リンス水 ・結晶水など、成分の一部になる水	中間工程 ・中間体製造工程 ・分離, 精製, 抽出工程 ・培養, 発酵工程 ・接触機器のリンス水
無菌	注射剤, 一部の点眼剤	なし	注射用水	注射用水	工程, 用途に適した用水 (反応, 装置への影響を考慮) or 飲料水
	点眼剤, 点鼻, 皮膚製剤	あり	注射用水	UF水 ※エンドトキシンを管理した低エンドトキシンの精製水	
		なし	滅菌精製水	滅菌精製水	
	非無菌	経口剤	不要	精製水	
点鼻, 耳剤, 皮膚剤		不要	精製水	精製水	

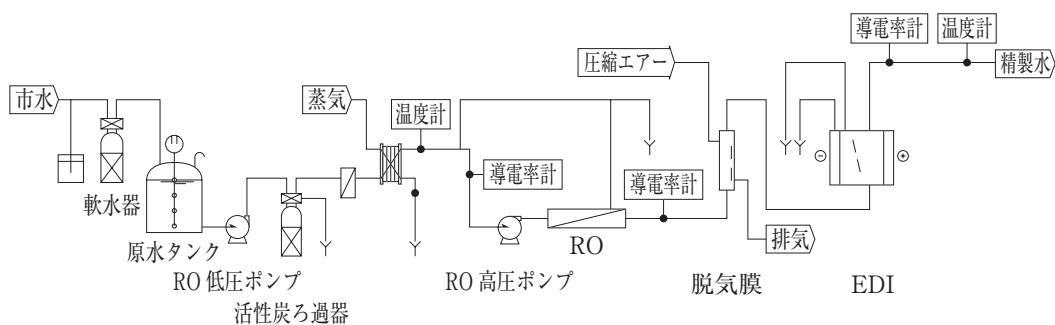


図1 精製水製造装置

水を選択において、原薬用製薬用水の選択についても新たに記された。表2は、用途別に要求される製薬用水の分類を示す。

製薬用水の選択に際しては、最終製剤の品質が適切な水準に維持できるように、各工程において影響度合いを検討し、水質レベルを決定する必要がある。

表2のように最終製剤が無菌製剤であるか非無菌製剤であるか、製剤工程において無菌化の工程があるかなどにより、原薬工程で使用される製薬用水のグレードを検討し、さらに原薬工程において、最終製剤の品質に影響あたえるかどうかで各原薬工程で使用する製薬用水グレードを決定する。

本参考情報の記載以降、われわれの実績・調査においても、原薬製造工場に精製水、UF水製造用の製薬用水設備が導入されたり、導入検討が進められている。以下に導入の多い精製水装置について仕様、

管理方法を述べる。

3. 精製水製造装置

精製水製造装置は主に常水中に含まれるイオン成分、有機物、微粒子の除去を目的としている。図1に、精製水製造装置の代表的なフローを紹介する。

精製水製造装置は、従来イオン交換塔が主流であったが、近年RO（逆浸透膜）、EDI（連続電気再生式イオン交換器）が普及し、RO+EDI装置が主流となっている。

本装置の特長は下記の通りである。

- ・イオン交換塔のような再生用の薬剤が不要。
- ・連続採水が可能で、安定した水質の維持ができる。
- ・TOC除去率が高い。

EDIの構造は図2のようにカチオン交換膜とア

ニオン交換膜の間にイオン交換樹脂を充填したセルが積層され、両端に電極を設置している。電極に数百ボルトの電圧をかけることにより水中のイオンは電極の方に移動してイオン交換膜を通過し、濃縮水として排水される。RO 水中にはイオン半径の比較的小さいイオンが多く含まれるが、EDI においてはイオン交換膜を通過させてイオン除去するため、イオン半径の小さいイオンは比較的除去しやすい。従って RO と EDI の組み合わせにより、ほとんどのイオンを除去することができる。

EDI を安定して稼働させるためには、原水中に含まれる成分に応じた適切な前処理設備を設置することが重要である。一般的な供給水条件を表 3 に示す。

原水中に硬度成分やシリカ多く含まれている場合は、EDI 内部のイオン交換膜やイオン交換樹脂まわりにスケーリング物質を形成し、電流を低下させたり圧損が上昇して性能が低下するため、初期設計

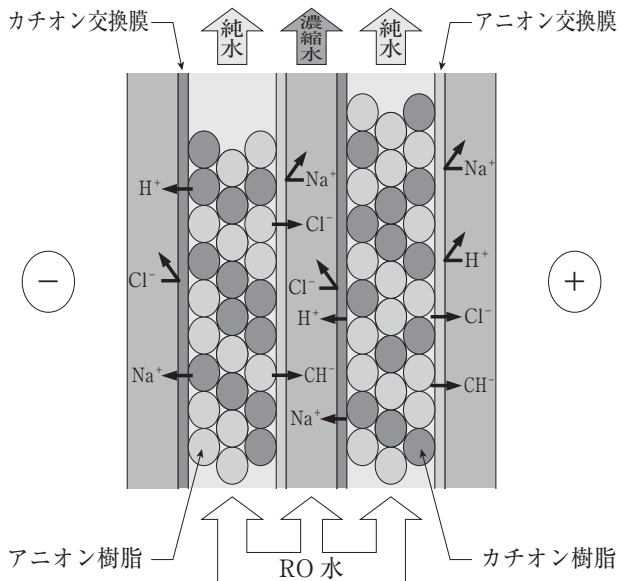


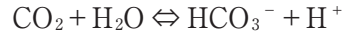
図 2 EDI 内部のイオンの移動

表 3 EDI の供給水条件例

項目	一般的供給水条件	供給水条件が満足できない場合
導電率	10 μ S/cm 以下	RO 洗浄, 交換
硬度成分	1 ppm 以下	軟水器設置
SiO ₂	1 ppm 以下	ダブル RO
温度	10°C ~ 35°C	25°C 温調
CO ₂	10 ppm 以下	脱気膜設置

の段階で原水分析をし、前処理装置の設置を計画する。また原水中に炭酸ガスが多く含まれている場合も前処理が必要である。

炭酸ガスは下記のように水中では重炭酸イオンと平衡関係を保っている。



EDI においてはイオン化している重炭酸イオンを除去することができる。したがって、EDI 内部では重炭酸イオンを除去することにより炭酸ガスが重炭酸イオンに平衡移動して、徐々に炭酸ガスが除去されていく。したがって他のイオンより除去時間がかかり、炭酸ガス濃度が高い場合は、EDI 内部ですべての炭酸ガスを除去することができないため、前処理として脱気膜などを設置し、EDI の前段で炭酸ガスを除去しておく。

4. 精製水供給装置

精製水製造装置で製造された精製水は供給装置にて製薬工場内の各ユースポイントへ供給される。供給装置の能力はユースポイントの使用量により決定し、仕様に関しては、水質管理、微生物管理のために必要なシステムを検討し決定する。図 3 に代表的な精製水供給装置のフローを紹介する。

4-1. 能力の決定

精製水タンク容量や供給ポンプの能力、供給配管の口径はユースポイントの使用タイムスケジュールをもとに検討する。使用タイムスケジュールが決定したら戻り配管の最小循環流量を計算し、ポンプ吐出流量を決定する。ループ配管の戻りには一般的に圧力センサを設置して、使用量に応じたポンプのインバータ制御を行い、ユースポイントにおける圧力変動を小さく抑える。複数のユースポイントにおいて同時に多量の精製水使用を計画すると、タンク容

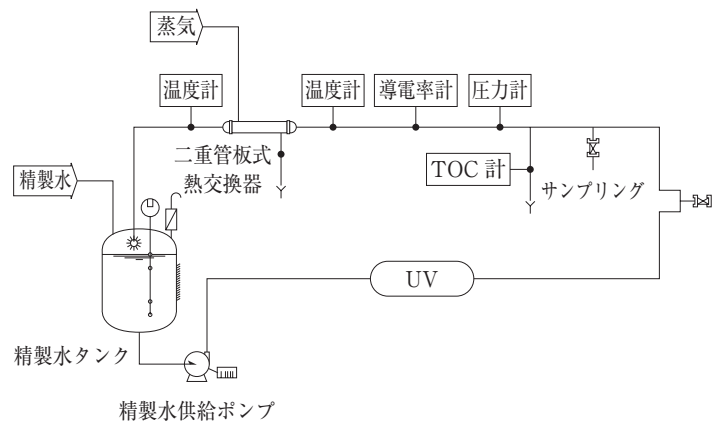


図 3 精製水供給装置

量が大きくなったり、配管口径が大きくなるため、時間をずらして使用するようタイムスケジュールを検討することが好ましい。

4-2. 水質のモニタリング

精製水中のイオン成分、有機物成分のモニタリングは日本薬局方第15改正の参考情報において導電率計、TOC計によるモニタリングが推奨されている。したがってループ配管の戻りに上記センサを設置し、常時監視することが望ましい。

各センサに関しては、アラートレベル、アクションレベルの警報設定を行い、水質変動に対する監視を行う。

4-3. 生菌管理

精製水供給装置は菌が発生、増殖しにくい構造とするとともに、殺菌機能をもたせる必要がある。一般的な構造、機能は以下の通りである。

構造面の特徴として

- ・表面が平滑であるサニタリ配管、タンクの使用。
- ・水の滞留防止を目的とした6D以内の枝管長さ。
- ・水抜きのできる配管勾配（1/100以上）。

機能面の特徴として

- ・常時循環における水の滞留防止。
- ・紫外線照射器などによる菌増殖の抑制。
- ・供給装置およびユースポイント配管の定期的な熱水殺菌。

5. 装置の改善

原薬工場においては従来よりイオン交換塔を使用したイオン交換水を製薬用水として使用している工

場が多い。イオン交換塔により原水中のイオン成分は除去できるが、TOC成分に関しては、原水中に含まれる有機物の量や種類によって除去率が異なり、定量的な管理をすることが難しい。したがって日本薬局方の参考情報で推奨されている。TOC処置基準値（300ppb以下：インライン測定）を超える危険性がある。一方RO処理では弊社実績においてTOCを100ppb以下に管理できている。したがって、既設設備がイオン交換塔の場合はその後段にRO装置を増設し、TOC管理できる装置に改善することを推奨している。

6. 日常の水質管理

製薬用水設備は、装置内の計器類とサンプリングにより水質管理を行う。処理水質は装置内の膜、EDIなどの経時的劣化や原水水質の季節変動により影響を受けるため、日頃からデータを蓄積して水質管理する必要がある。そのためOQ、PQにより蓄積したデータをもとに、各計器や水質の管理値を設定する。管理値については正常な運転状態から逸脱するおそれがある数値として警報基準値（アラートレベル）および正常な運転状態から逸脱し、是正が必要な処置基準値（アクションレベル）を設定する。設定にあたっては、膜などの経時的劣化のデータを有する水処理メーカーとともに設定することを推奨する。そして定期的なメンテナンスにおいて重要機器の計画的な洗浄、交換および重要計器の校正をすることが重要である。