SHIMADZU
Excellence in Science

C391-0805A

医薬分野向け

TOCソリューションガイド

様々な場面で利用できる TOC ソリューション

製薬用水のための ソリューション

1. 日本薬局方に準拠した TOC による製薬用水の品質管理 ―― P4-5
2. USP に準拠した TOC による製薬用水の品質管理 ―― P6-7

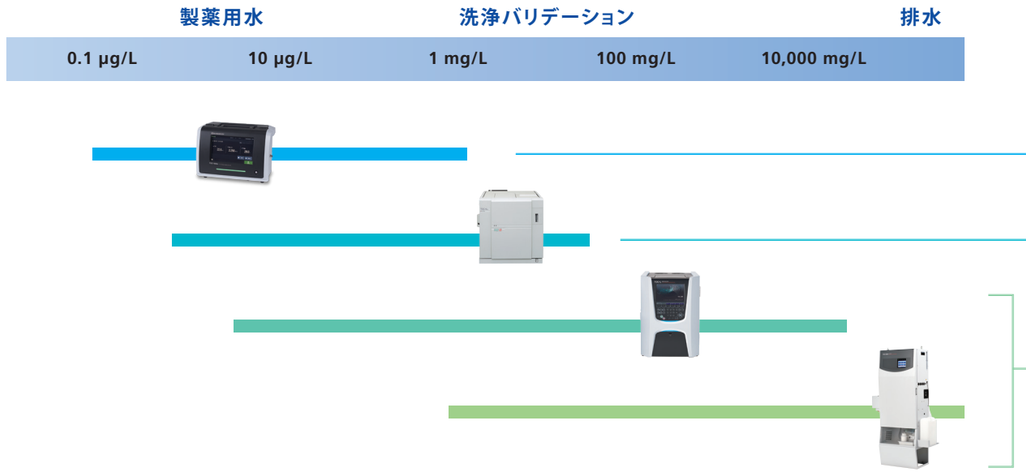
洗浄バリデーションのための ソリューション

3. TOC 測定による洗浄バリデーション ―― P8-9
4. 汚染対策のためのサンプルバイアル ―― P10-11
5. 洗浄水中の炭素量モニタリングによる培養槽の洗浄確認 ―― P12-13

医薬品開発のための ソリューション

6. TOC を用いたタンパク質質量評価 ―― P14-15
7. TOC による包装材抽出物の確認 ―― P16-17
8. LabSolutions TOC による規制対応 ―― P18-19

TOC の種類と感度領域



TOC の種類と特徴

分　類		特　徴	メリット	デメリット
湿式	UV 酸化方式 導電率検出タイプ	燃焼式ではない TOC の総称を湿式という。高感度・純水測定に最適・検出限界＜ 1 µg/L	装置構成がシンプルで、高感度 / 超高感度を実現できる	大気からの二酸化炭素の溶け込みや、雰囲気からのコンタミを無視できないので測定できる試料の導電率に限界がある
	酸化剤UV酸化方式 NDIR 検出タイプ		1 度の測定で使用するサンプル量を増やしやすいため、測定感度を上げやすい	試料中の懸濁性有機物の測定が弱い
燃焼式	燃焼触媒酸化方式 NDIR 検出タイプ	酸素雰囲気下で加熱しサンプルを酸化・分解。有機物の種類や存在状態によらず酸化分解が可能・検出限界＜ 4 µg/L	サンプル内の共存物質から干渉を受けにくく、確実に有機物の定量が可能	1 度の測定で使用するサンプルの量を増やすのが難しいため、測定感度が上げにくいとされる

日本薬局方に準拠した TOC による製薬用水の品質管理

click here

benefits

- 日本薬局方（以下 JP と表記）に準拠した製薬用水の管理が可能
- 有機不純物管理が迅速かつ容易
- TOC 濃度が数十 µgC/L 程度の製薬用水は燃焼触媒酸化方式、酸化剤酸化方式の両酸化方式で測定可能

規格

製薬用水の管理は各国薬局方の規定により TOC 計が利用できますが、JP では TOC 計の校正にフタル酸水素カリウム水溶を用いることとされます。この有機物は電解質なのでは UV 酸化 - 導電率タイプでは原理的に測定できません。

試験方法

JP の規定に従いフタル酸水素カリウム水溶液を使った TOC 計の校正と実サンプルの測定を行いました。燃焼触媒酸化方式 TOC-L および酸化剤酸化方式 TOC-V により、純水サ ンプルを表 1、2 の条件で測定しています。

表 1　燃焼触媒酸化方式 TOC-L の測定条件

分析計	TOC-L_{CPH}
酸化方式	680 ℃燃焼触媒酸化
触媒	高感度触媒
測定項目	NPOC（= 酸性化通気処理による TOC）
検量線	0-500 µgC/L フタル酸水素カリウム水溶液による 2 点検量線
注入量	2000 µL

表 2　酸化剤酸化方式 TOC-V の測定条件

分析計	TOC-V_{WP}
酸化方式	酸化剤・UV 照射・加熱による酸化
酸化剤	ペルオキソ二硫酸ナトリウム
測定項目	NPOC（= 酸性化通気処理による TOC）
検量線	0-500 µgC/L フタル酸水素カリウム水溶液による 2 点検量線
注入量	3000 µL

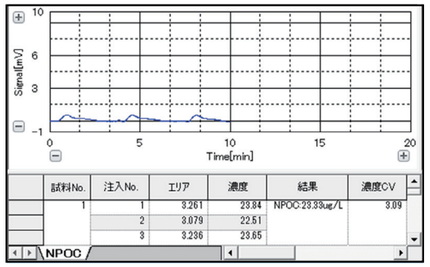


図 1　TOC-L_{CPH}

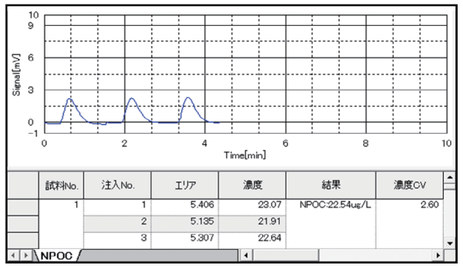


図 2　TOC-V_{WP}

結果

表 3　測定結果

酸化方式	燃焼触媒酸化方式 TOC-L	酸化剤酸化方式 TOC-V
結果（µgC/L）	23.33	22.54
変動係数（%）	3.09	2.60

まとめ

燃焼触媒酸化方式 TOC-L、酸化剤酸化方式 TOC-V、どちらもフタル酸水素カリウム水溶液による校正が可能であり、さらに再現性の良い測定結果を示しました。

製薬用水の管理：局方によって異なる TOC への要求事項

JP と USP の精製水、注射用水に関する要求事項は TOC 値が 500 µg/L 以下というもので共通していますが、測定に用いる TOC 計への要求事項が異なっていて、フタル酸水素カリウム（イオン性の有機物）水溶液での校正を要求する JP の方がより厳しいものとなっています。この校正方法の場合、UV 酸化-直接導電率測定タイプの TOC 計では原理的に測定できません。日米欧三薬局方調和活動の中でこの違いは長らく議論されてきましたが、JP の第 15 改正において「汚染物質を含まないきれいな水を原水とする製薬用水の場合には USP/EP の装置適合性試験に適合する装置を用いてもよい」旨の記述が参考情報に追加されることで一応の決着をみているものの、同参考情報では原水含有物に関する具体的な数値規制値などは定められず、本内容の採用の可否は各製薬会社に委ねられています。

表 4　薬局方に対応する装置選定例

薬局方	規格概要	基準サンプル／テストサンプル	測定方式	
JP	基準サンプル 0.500 mgC/L の測定値とテストサンプル 0.500 mgC/L の測定値を比較し、± 15% 内に収まること(*1)	フタル酸水素カリウム／ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	燃焼酸化 - NDIR 式	可
			酸化剤酸化 - NDIR 式	可
			UV 酸化 - 導電率式	不可 (*2)
USP/EP		スクロース／ 1-4 ベンゾキノン	燃焼酸化 - NDIR 式	可
			酸化剤酸化 - NDIR 式	可
			UV 酸化 - 導電率式	可

*1: 本文は内容の解説であり、文章表現自体は各薬局方のそれと異なります
*2: UV 酸化 - 直接伝導率方式の場合

燃焼触媒酸化方式
TOC-L シリーズ

湿式（酸化剤 UV 酸化方式）
TOC-V シリーズ

湿式（UV 酸化方式）
TOC-1000e

関連アプリケーション

O44　TOC-L_{CPH} による USP のの TOC システム適合性試験データ >
ラボ用 TOC 計の製薬分野での活用 >

米国薬局方に準拠した TOC による製薬用水の品質管理

click here

benefits

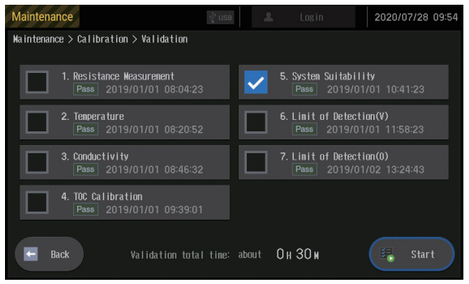
- USP643 に準拠した TOC 計で製薬用水の管理が可能
- UV 酸化タイプ TOC 計で、超高感度測定が可能
- エキシマランプによって高い酸化力の実現・環境に優しい製品

規格

製薬で使用される水（製薬用水）は、米国薬局方（以下 USP と表記）に基づいて有機不純物管理を行う場合、全有機体炭素（TOC）法が利用できます。USP643 には、精製水と注射用水の有機不純物管理に使用する TOC 計について、システム適合性試験を満たすことが必要であることが示され、その規格は炭素量 0.500 mg/L のテストサンプルの測定値が規格値（85 ～ 115%）に収まることと規定されています。

試験方法

適合性の試験は USP に示されてた標準試薬を用います。TOC-1000e には USP に準拠した TOC システム適合性試験機能が装備されています。これは USP の規格に合致した測定手順をアシストし、お客様は簡単に適合性試験を行うことを可能にします。



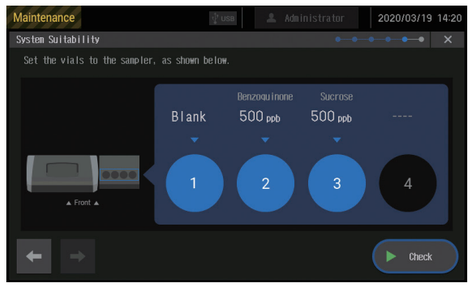


図 1　TOC-1000e の操作画面

表 1　測定条件

分析計	TOC-1000e
検量線	0-250-500ppb
試薬	USP 標準試薬 500ppb スクロース溶液 500ppb1,4- ベンゾキノン溶液 ブランク水

結果

TOC システム適合性試験を実施した結果を示します。測定結果を表 3 に、結果の印字例を図 2 に示します。試験を 3 回実施し、その試験結果を示していますが、いずれも規格値（85 ～ 115%）を満たしています。

表 2　システム適合性試験結果

	Blank (ppb)	スクロース (ppb)	ベンゾキノン (ppb)	結果
1	23.0	509	526	103.5%
2	21.3	516	509	98.6%
3	20.9	514	514	100%

まとめ

本試験によって TOC-1000e が USP のシステム適合性試験を確実に合格できることを示しました。適合性試験の合格によって TOC-1000e は製薬用水の管理に十分に使用できる高感度な装置であることを示しました。

index

TOC-1000e

装置原理

TOC-1000e は UV 酸化–導電率測定タイプの高感度測定能力を持つ TOC 計です。高エネルギーの UV 光より水中の有機物を確実に酸化分解させ、その結果変動する伝導率を測定します。この伝導率を TOC に換算します。

特長

世界最小クラス、大画面。

小さくて軽い TOC-1000e は、卓上のほか、オプションのブラケットキットを追加すると、壁面やパイプへの取り付けにも対応します。さらに最大画面・フルカラータッチパネルを搭載し、使い勝手を向上させています。

世界初、エキシマランプ。高酸化力・オゾンレス。

UV 光にエキシマランプを用いて水銀フリーを実現するとともに、当社独自技術 Active-Path によって高い酸化力を有したことで検出限界 0.1 µg/L を実現しています。さらにこのランプは紫外線を外部に漏らさないため、機器内部や設置周辺部でのオゾンによる腐食等を防ぐことが出来安全・安心にご使用いただけます。

高いセキュリティとデータ管理

ID とパスワードによるユーザーの管理が可能。さらに 4 段階の権限設定によってユーザーごとに使用する機能を制限できます。また、LabSolutions への接続により他装置も含めた一元管理が可能です。

>> LabSolutions TOC

現場ですぐに使える調整済み標準試薬

校正やバリデーション・システム適合性試験に最適な当社保証の標準試薬もご用意しています。サンプラと合わせてご利用いただくと、校正やバリデーションをより簡単・確実に行えます。

表 3　TOC-1000e　装置仕様

項目名	内容
測定項目	TOC、導電率（or 比抵抗）、温度
測定原理	UV 酸化ー導電率方式
試料水条件	温度：10 ～ 50 ℃、流量：30 ～ 500 mL/min
測定範囲	TOC：0 ～ 2000 µg/L 導電率：0.023 ～ 206 µS/cm（温度補正なし） 温度：10 ～ 50℃
検出限界	TOC：0.1 µg/L

関連アプリケーション

O81　TOC-1000e による超純水のオンライン測定 >

島津評論　純粋向けオンライン TOC 計の開発 >

index

TOC 測定による洗浄バリデーション

click here

benefits

- スワブサンプリングは洗浄バリデーションのサンプリング法として FDA が推奨
- 抽出などの前処理が不要で高い回収率

規格

医薬品製造においては、設備に残留する原料や洗剤などによる次製品への影響の有無を確認する必要がありますが、FDA（米国食品医薬局）のガイドラインでは洗浄水（リンス水）の測定ではなく、設備内の拭き取り（スワブ）による確認が推奨されています。

試験方法

スワブサンプリング法を用いて回収しそれを燃焼させる、スワブサンプリング－直接燃焼炭素測定法を使って炭素量を測定します。

サンプル準備

仮想的な設備内のふき取り試験を行うためにステンレス製の板に各種医薬品やその成分を付着させて残留物測定試料を作製しました。各溶液 100 µL を 5 cm 四方のエリアに展開し、溶媒を乾燥させて残留物測定試料としたときに炭素量は 200 µg となるように調製しています。

表 1　サンプル一覧

サンプル名	水へ溶解性	使用した溶媒
トラネキサム酸	水溶性	水
無水カフェイン	水溶性	水
イソプロピルアンチピリン	不溶性	エタノール
ニフェジピン	不溶性	アセトン
リンデロン軟膏	不溶性	アセトン
ワセリン	不溶性	ジエチルエーテル

表 2　測定条件

分析計	TOC-L_{CPH} ＋固体試料燃焼装置 SSM-5000A
セル長	ショートセル
キャリアガス	400 mL/min 酸素ガス
測定項目	TC（全炭素）
検量線	1% C グルコース水溶液 30 µL 使用による 1 点検量線
スワブ材	石英ガラス繊維の Easy wiper （600 ˚C で 15 分加熱処理済み）
拭き取り方法	Easy wiper に純水 200 µL を添加し、 ピンセットで持って拭き取りました。

結果

表 3　測定結果

物質名	TC 値 ［µgC］	回収率 ［（TOC 値－ブランク） ／理論値］
ブランク	0	―
トラネキサム酸	207	104%
無水カフェイン	207	104%
イソプロピルアンチピリン	201	101%
ニフェジピン	208	104%
リンデロン軟膏	193	97%
ワセリン	207	104%

まとめ

理論値 200 µg と比較して回収率を求めた結果、水溶性、不溶性に関わらずすべての物質においてほぼ 100%の高い回収率となりました。

洗浄バリデーションとサンプリング法

製造設備を洗浄した後に、設備への残留物を定量し、その量が許容限度以下であることを検証する洗浄バリデーションは、品質管理や安全性の確保の観点から重要です。島津 TOC 計で洗浄バリデーションを実施する場合、サンプリング法や測定法の違いにより次の 3 種類の方法があります。

- **リンスサンプリング－ TOC 測定法**
  製造設備を水でリンス洗浄する場合の最終リンス水を試料として TOC 測定する方法。
  CIP 設備や細い配管のような接近できないシステム、日常的に分解できないシステムに最適水に溶解しない残留物はサンプリングが難しい。
- **スワブサンプリング－水抽出－ TOC 測定法**
  製造設備の内部表面をスワブ材で拭き取り、水で抽出して抽出液を TOC 測定する方法。
  スワブ材で残留物を採取し分析するので、サンプリング効率は高い。
  残留物を水に抽出するため水に溶けない物質は抽出しにくい。
- **スワブサンプリング－直接燃焼炭素測定法**
  製造設備の内部表面をスワブ材で拭き取り、直接燃焼炭素測定システムで測定する方法。
  残留物の付着したスワブ材を試料ボートに入れて、そのまま直接燃焼炭素測定システムで測定。
  水では抽出が困難な不溶性の残留物も採取・前処理を必要としないので迅速かつ簡便。

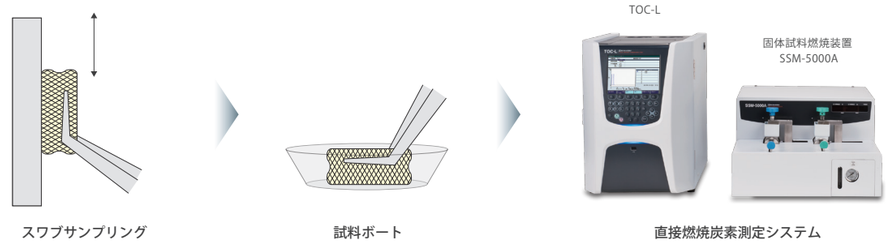


図 1　スワブサンプリング直接燃焼炭素測定法の手順

表 4　固体試料 TOC 測定システム仕様

TC 酸化方法	燃焼触媒酸化（TC 炉温度：900℃）
IC 反応方法	酸性化（IC 炉温度 200℃）
測定項目	TC、IC、TOC
測定範囲	TC：0.1 ～ 30 mgC TC：（高感度 1 ～ 20 µgC） IC：0.1 ～ 20 mgC
最大試料量	1 g（水分含有率 0.5 g 以内）
測定時間	通常 5 ～ 6 分
キャリアガス	酸素（99.9%） 400mL/min（スワブ直接燃焼仕様時）高感度測定には高純度酸素が必要です。
所要電源	AC100 V ± 10 V 700 V A
外形寸法	約（W）450 ×（D）656 ×（H）290 mm

スワブ材　Easy wiper-S

弊社が従来スワブ材として推奨してきた石英ガラス繊維ろ紙には「扱いにくい」、「破れやすい」といった課題がありました。これを解決したのが「Easy wiper-S」で、ピンセットでも扱いやすく、拭き取り面への当たりがよりソフトになっています。

関連アプリケーション

TOC Talk　Leltter Vol3 洗浄バリデーション用スワブ材 “Easy wiper” のご紹介 >

O70　TOC 固体試料測定システムを用いた医療器具の品質評価 >

汚染対策のためのサンプルバイアル

click here

benefits

- TOC 計用 CQ バイアルはサンプルへのコンタミを防止
- 清浄状態が安定した品質保証バイアル

背景

TOC 濃度の低い試料を取り扱う場合には、サンプルの汚染に対する対策が最も重要です。
採水時は清浄なサンプルでも、それ以降は、水と接触する物質や大気から有機物や二酸化炭素が溶け込むことで測定値が実際よりも高くなり、再分析が必要となることがあります。USP<643> では容器に「有機残留物を入念に洗浄した」ガラス器具を規定しています。洗浄方法を定める場合は、その手順が適切で効果的であることを証明することが重要ですが、そのために多くの時間や労力が必要です。

試験方法

バイアルの洗浄やその確認作業を軽減させるために品質が保証された CQ バイアルがあります。本アプリケーションは再利用したバイアルと保証書付きの CQ バイアルで同じサンプルを測定しどれほどの違いがあるかを明らかにします。

検量線

TOC 計は、20、100、200 µgC/L（=ppb）のフタル酸水素カリウム標準液を使用して校正しました。検量線を図 3 に示します。標準液を調製するために用いた超純水中の炭素不純物の影響を取り除くために、検量線は原点を通るように平行移動しています。

測定

大型のガラス容器（B）に超純水を採水してブランク水としました。バイアル（V）ガラス容器からブランク水を取り分け、セプタム付きキャップで密閉しました（図 2）。両サンプルを TOC-VWP で NPOC 測定しました。最初にガラス容器から、次にバイアルから純水を測定しました。ブランク水の測定値（B）をバイアルの測定値（V）から差し引いて、バイアルからの溶出による TOC 値を求めました。

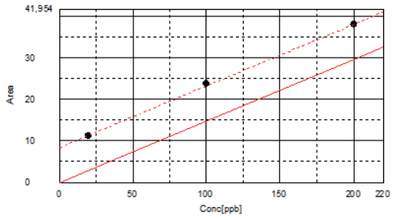


図 1　20-100-200 µgC/L　3 点検量線

表 1　測定条件

分析計	TOC-V_{WP}
測定項目	NPOC（= 酸性化通気処理による TOC）
測定方法	UV 酸化分解 - NDIR 法
酸化剤	1.5 mL
注入量	3000 µL
通気時間	3 分

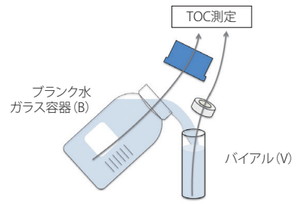


図 2　サンプル測定手順

結果

表 2　測定結果　　単位：µgC/L

サンプル名	ブランク (B)	バイアル (V)	溶出 (V-B)
CQ バイアル 1	28.6	35.29	6.61
CQ バイアル 2	27.05	35.38	8.33
CQ バイアル 3	25.86	32.23	6.37
再利用バイアル 1	25.23	134.2	108.97
再利用バイアル 2	27.25	94.43	67.18
再利用バイアル 3	26.69	133.0	106.31

まとめ

品質が保証された CQ バイアルは再利用バイアルと比較して非常に高い洗浄度を保ちバイアル内部からサンプルへの不純物の溶出を出来る限り抑えられることが確認できました。

プレクリーンバイアル

特徴

確実な高感度測定をサポートする保証書付きのバイアルとして、プレクリーンバイアル「TOC 計用 CQ バイアル」があります。CQ バイアルは洗浄済みで、開封後そのまま使用できます。バイアルの洗浄、乾燥、保管といった作業における手間や時間を削減し、作業者のミスやレベルのばらつきによる品質リスクを低減します。製品にはロット番号がついており、バイアル内への溶出が 10 µgC/L（炭素濃度が 10 µg/L）以下であることを宣言する品質保証書が付属しています。

表 3　プレクリーンバイアルの仕様

製品名	TOC 計用 CQ バイアル
内容物	40 mL VOA(EPA) バイアル× 72 本、品質保証書
対応機種	TOC 計用のオートサンプラ（上記バイアルが使用できるもの）

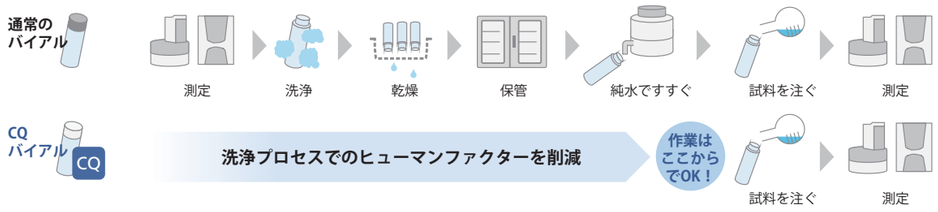


図 3　通常のバイアルと CQ バイアルのフロー比較

洗浄水中の炭素量モニタリングによる培養槽の洗浄確認

click here

benefits

- 洗浄効果を即時に確認することで製造工程の最適化やコスト削減を実現
- 燃焼式 TOC 計は洗浄液中に含まれる共存物質の影響を受けず、精度の高い測定が可能

背景

細胞や大腸菌・酵母菌等を培養し、その精製から得られるバイオ医薬品は、培養槽の洗浄管理は非常に重要な工程になります。
一方で洗浄確認にラボ用 TOC 計を用いる場合、
1）担当者が培養槽のすすぎ水を採取
2）ラボへ持ち込み、TOC 計で測定
3）測定後データを確認
4）文書作成・報告
5）次の製造工程に移行
という工程を経ます。各作業に人が介在するため、費用や時間を要することが問題になります。

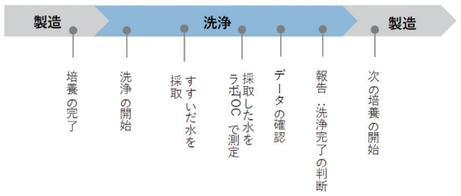


図 1　業務フローの例

オンライン TOC システムの有用性
人が介在することによる時間と費用を削減するためにオンライン TOC-4200 を用いることができます。この装置は①サンプリング・②測定・③上位システムへ測定結果を送信を自動で行います。
これによって上位システムは即時に次工程への移行を判断できるようになり、製造工程間の時間ロスを圧縮できます。また、これまで人の手によってなされてきたサンプリング・測定・データ評価はすべて自動で行うことができます。

試験方法

今回の測定では培養槽に見立てた図 4 の 700mL ステンレス容器を用意しました。この容器に RPMI 培養液を入れて、精製水を用いてすすいだ水を試料としました。この TOC を測定することにより有機物量の減少を確認して洗浄評価をしました。

表 1　測定条件

分析計	TOC-4200
測定原理	680 ℃燃焼触媒酸化-NDIR 検出法
触媒	標準触媒
校正	0-5 mgC/L フタル酸水素カリウム水溶液による 2 点検量線
測定項目	NPOC（酸性化通気処理による TOC）
培養液	細胞培養液 RPMI-1640 （富士フイルム和光純薬）

結果

洗浄回数と洗浄水の TOC 濃度の結果のグラフを図 2 に示します。洗浄により TOC 濃度が減少していくトレンドを確認することができました。

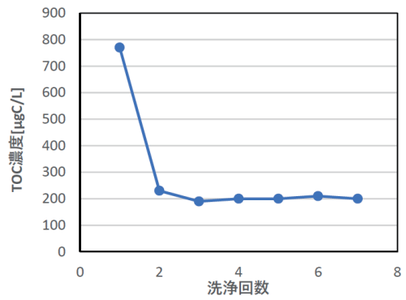


図 2　すすぎ水の TOC 濃度変化

まとめ

オンライン TOC 計を使用することにより、自動かつ即時に洗浄確認をすることができます。工程に要する時間やコストを削減し、さらに作業ミスを防止することができるので、医薬品製造における高度な品質管理を実現できます。

TOC-4200

装置原理

TOC-4200 は燃焼触媒酸化方式のオンライン TOC 計です。湿式 TOC 計と比較してサンプルに含まれる共存物質の干渉を受けにくく、精度の高い測定が可能です。また試料を高温で燃焼酸化させているため、残留物の組成を問わず、確実に検出することができ、設備の汚染のリスクを最小限に抑えます。

特長

離れた場所からの管理と機能

TOC-4200 は自動サンプリング・自動測定・自動結果出力ができるので、人の手を解することなく洗浄バリデーションを進めることを可能にします。
またオプションの Web モニタリング機能によって、ネットワークに接続された PC 上で、世界中どこからでも測定データや装置の状態をリアルタイムでモニターできます。

自動希釈機能による幅広いサンプルへの対応

自動希釈機能は高濃度サンプルの測定を可能にします。また、強酸・強アルカリサンプルの濃度を低減することで、装置や測定値への影響の小さい測定を可能にします。

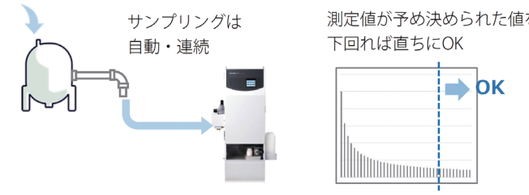
オプションによる多彩な測定

標準の NPOC および TC の測定に加え、オプションを付加することで、差引法 TOC（=TC-IC）、加算法 TOC（=POC+NPOC）など、多彩な TOC 測定に対応できます。また、TN 測定にも対応可能です。

オフラインでのワークフロー

＞　待ち時間や作業時間が多い

オンラインでのワークフロー



＞　省力化・ハイスループットを実現

表 2　TOC-4200 仕様

測定原理	680 ℃燃焼触媒酸化ー NDIR 検出法
測定範囲	0 ～ 5 mgC/Lf.s. から 0 ～ 20,000 mgC/Lf.s　0 ～ 1 mgC/Lf.s.（高感度オプション）
測定周期	最短約 4 分（NPOC 測定）
試料希釈機能	シリンジ内で希釈：2 ～ 50 倍
流路切換機能	最大 6 流路
出力	伝送出力：最大 12、接点出力：最大 36
入力	アナログ入力：最大 3、接点入力：最大 24
通信機能	RS-485、RS-232C（オプション）/ Modbus
ユーティリティー	加圧空気、水道水 / 工水（試料前処理器のタイプによる）
外形、重量	約（W）550 ×（D）384 ×（H）1240 mm、約 70 kg

ワクチン中のタンパク質評価を目的とした全窒素（TN）測定

click here

benefits

- 日本薬局方・米国薬局方・欧州薬局方に示されたタンパク質定量法（窒素測定法）に基づいたタンパク質定量が可能
- ケルダール法と比べて安全で簡単な測定法

規格

ワクチンの製造では製造サイクルの開始時及び中間点、終了時において抗原量を制御する必要があり、この抗原量の分析には弱毒化あるいは不活性化されたウイルスや細菌を用います。抗原はタンパク質からなるので、総タンパク質の定量が重要になります。
タンパク質定量には、窒素量定量からタンパク質定量を行う“窒素測定法”があります。タンパク質中の窒素量推定にはケルダール法が用いられてきました。しかし、この方法には異なるアミノ酸配列を持つタンパク質ごとに別々のタンパク質換算係数が必要であることや、濃硫酸の使用による危険性がデメリットでした。

試験方法

本稿では、熱分解 - 化学発光法（TOC/TN 法）により全窒素を迅速かつ効率よく測定できます。その測定結果をケルダール法と比較しました。熱分解 - 化学発光法によるタンパク質定量は JP・USP・欧州薬局方に記載されています。

結果

ケルダール法と TOC/TN 法で各ワクチンを分析した結果を表 1 に示します。それぞれの測定方法から得られた結果は良好な相関を示しました。
TOC/TN 法によって測定したアミノ酸の全窒素量の回収率は 100 ± 10%以内であり、ケルダール法とほぼ等しくなっています。

まとめ

今回の TOC/TN 法の測定結果は従来のケルダール法とほぼ等しいものとなり、TOC-L と TNM-L を用いてタンパク質中の全窒素量を有効に測定できることがわかりました。
TOC と TNM-L による方法は短時間で安全、確実にタンパク質分析を行うことができ、このアプリケーションは医薬品およびバイオ医薬品を含む多様な窒素評価を目的とした研究に応用できる可能性があります。

表 1　測定結果一覧

精製破傷風トキソイドによる比較 (mg/mL)

	TOC/TN 法 窒素量	ケルダール法 窒素量
バッチ 1	1.496	1.546
バッチ 2	2.16	2.205
バッチ 3	1.935	1.991

精製百日咳毒素による比較 (μg/mL)

	TOC/TN 法 窒素量	ケルダール法 窒素量
バッチ 1	71.59	69.10
バッチ 2	79.22	74.50
バッチ 3	83.26	76.50

精製ジフテリアトキソイドによる比較 (mg/mL)

	TOC/TN 法 窒素量	ケルダール法 窒素量
バッチ 1	1.481	1.537
バッチ 2	1.523	1.559
バッチ 3	1.544	1.587

精製 FHA 抗原による比較 (μg/mL)

	TOC/TN 法 窒素量	ケルダール法 窒素量
バッチ 1	86.08	81.60
バッチ 2	35.54	32.90
バッチ 3	94.79	96.60

TN（全窒素ユニット）TNM-L

装置原理と特長

TN 測定は 720℃接触熱分解 / 化学発光法（ケミルミ法）を採用し海水中の臭素や金属イオンの干渉を受けません。

本装置内で窒素化合物を含むサンプルは、720℃で燃焼することで一酸化窒素（NO）に分解されます。NO ガスは冷却および除湿されて化学発光検出器へ送られ、NO は励起状態の二酸化窒素（NO_2*）の混合状態になります。NO_2* が基底状態に戻る際に光を発し、この化学発光の強度を検出して試料中の窒素濃度に比例したピークが生じます。

触媒燃焼	アミノ酸＋O_2＋触媒 → NO＋H_2O＋CO_2
オゾン酸化	NO＋O_3 → NO_2^*＋O_2
検出	NO_2^* → NO_2＋光

図 1　TN 検出原理

装置仕様

表 2　TNM-L 仕様

測定方式		化学発光法
測定項目		TN（全窒素）
測定範囲		0 ～ 10,000mg/L
検出限界	CPH/CSH	5 μg/L
	CPN/CSN	20 μg/L
繰り返し性		CV3% 以下
測定時間		約 4 分
外寸		約 W270XD240XH160
質量		6kg

関連アプリケーション

O64 排水の TOC および TN 測定 >
O69 TOC と TN 測定による食品製造設備の洗浄バリデーション >

TOC による包装材抽出物の確認

click here

benefits

- TOC 計を用いて抽出物の有機炭素量を測定可能
- TOC-L は 0.2 ～ 20 mg/L の領域で正確な濃度線形性を持ち、USP 661.1,661.2 に適合したが可能

規格

医薬製品向けのプラスチック包装システムは使用目的に応じて適切なものを使用することが必要です。医薬品が包装材と接触することによって相互作業をお越し有効性や安全性に悪影響を与える恐れがあります。USP661 は包装材の適合性を確認するための規格です。

USP 661.1 プラスチック構成材料

661.1 は構成材料に関する規格で、この抽出物の有機体炭素の測定に TOC が用いられます。得られたサンプル抽出水の TOC 測定値から、抽出に使用 した超純水の TOC 値を引き算した結果が 5 mg/L を超えないことが求められています。

USP 661. 2 プラスチック包装システム

661.2 は包装システムであり、単体材料を対象とはしていません。例えばバッグやボトルといった包装システム内に精製水を充填し加熱後その溶液を測定し、抽出物が規定値以下であることを示すことが求められています。ブランク値はガラスフラスコ内に精製水を入れ、同様の温度で加熱したもので測定します。両試験溶液の TOC 値の差が 8 mg/L を超えないことが求められています。

TOC に求められる性能

無機体炭素と有機体炭素を分別できることが必要で、無機体炭素除去法（NPOC 法）あるいは、TC-IC 法（引き算法）のどちらかの方法で TOC を測定します。また、0.05 mg/L の TOC を測定できる感度を有することが必要です。そして、測定方法の妥当性はシステム適合性試験により確認することが必要です。0.2 mg/L を測定できる性能を持ち、0.2 ～ 20 mg/L のレンジで直線性があることが求められています。

試験方法

求められているダイナミックレンジを示すために、TOC-LCPH で高感度触媒を使用して、1.0 mg/L ～ 20 mg/L のレンジで検量線を作成しました。

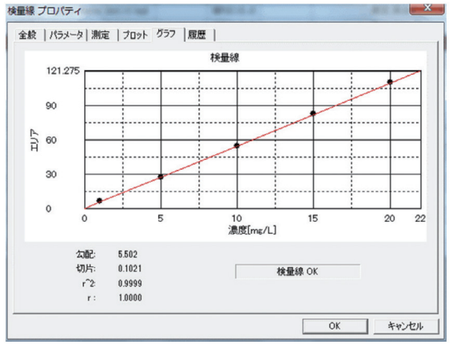


図 1　20mg/L の検量線

結果

表 1　検出限界算出結果

ドイツ工業規格 DIN32645 による検出限界の計算	
結果	
勾配 a	：5.503
切片 b	：0.091
相関係数 r	：0.9999
不確かさ	：33.3%
エラー確率（a）	：5%
注入回数	：2
©DINTEST	
検出限界	**：0.2 mg/L**

まとめ

この結果から TOC-L は 0.2 ～ 20 mg/L のレンジで直線性があることが分かります。これにより TOC-L は USP に適合した装置であることが確認できました。

index

TOC-L

装置原理

680℃燃焼触媒酸化方式は、白金触媒が充填された TC 燃焼管内で、潤沢な酸素存在下で加熱を行うことにより、試料の完全燃焼を実現しています。酸化剤の使用に伴う前処理・後処理作業などが必要なく、操作性に優れています。
燃焼により発生した二酸化炭素は、赤外線ガス分析部（NDIR）にて検出されます。TOC-L シリーズは、新設計の高感度 NDIR を採用することにより、燃焼触媒酸化方式としては最高の検出限界 4 µg/L という高い検出感度を実現しています。

特長

680℃燃焼触媒酸化方式が島津が開発を行い世界に広めた試料燃焼方式です。その最大の特徴は、安定した運用と難分解性有機炭素を高効率に酸化できる酸化力です。

TOC-L シリーズ

表 2　TOC-L 仕様

項目		仕様
測定範囲	CSH/CPH	TC：0 ～ 30,000 mg/L IC：0 ～ 35,000 mg/L
	CSN/CPN	TC：0 ～ 30,000 mg/L IC：0 ～ 3,000 mg/L
検出限界	CSH/CPH	TC,IC：4 µg/L
	CSN/CPN	TC：50 µg/L、IC：4 µg/L
COD/BOD 換算		機能あり（全モデルで対応）
バリデーション支援機能		あり
キャリアガス異常検出		機能あり
外形寸法、質量	TOC 本体	W340 × D660 × H480mm、約 35kg
	TN 付加時	W340 × D660 × H630mm、約 41kg

関連アプリケーション

O58　USP 661.2 によるプラスチック包装システムと構成材料の TOC 試験 >

index

LabSolutions TOC による規制対応

click here

benefits

- 認証機能、ユーザ毎の権限設定などの高度なユーザ管理が対応
- 測定データやメタデータ、監査証跡などの情報すべてを紐づけて管理
- 情報を紐づけてレポートを作成する『レポートセット機能』を搭載

装置原理と特徴

製造現場においてデータ改ざんをしない・できない環境にするためにはソフトウェアに高いセキュリティとデータ完全性が求められます。データの改ざんによって医薬品本来の品質がゆがめられ、消費者が得るべき効用を享受できない状態を防ぐためです。
TOC 計が対象とするのは多くの場合洗浄水です。製造に使用される装置や機材・部品の洗浄に使用された水が規定を満たした洗浄度になっているかどうかを確認、製造品質を安定させます。そのため TOC 計データも当局の監査対象になります。

データ信頼性確保のために

当社は、通常の実験室で使用される分析機器のデータを LabSolutions により統合管理することで、FDA 21 CFR Part 11 に対応することを基本方針としています。対象となる機器は全有機炭素計（TOC）だけでなく、クロマト分析機器（LC, GC, LC-MS, GC-MS など）、光分析機器（UV, FTIR, AA など）、天秤などです。
査察への確実な対応のために、LabSolutions はシステムポリシーやユーザーアカウントを一元管理します。データだけではなく監査証跡もデータベース管理し、ユーザー認証・測定条件・操作履歴などすべての情報は紐づけられます。さらにレポートセット機能によって、分析者の作業確認を容易に行うことができます（図 1）。このレポートは改ざんが防止される作りになっているのでデータの差し替え・破棄などが抑制できます。

新しい働き方への対応

LabSolutions TOC はデータ管理によって信頼性を担保しながら日常業務負担を軽減します。

LabSolutions のレポートセット機能はこれまで紙媒体で起こりえた問題点を解決します。分析レポートのまとめ・印刷・保管に関わる時間を劇的に軽減します。またサーバーによる保管のため、これまで紙媒体で必要としていた収納場所は不要になります。さらに誤って分析結果の差し替えや破棄してしまう恐れがありましたがシステムがレポートにロックを掛けるため誤った運用をしてしまうことが間違いなく軽減します。

また 2020 年以降、新型コロナウイルスによって大きく働き方が変わりました。LabSolutions によるオンライン化を行うことで、リモート監視によってラボでの作業時間を短くすることや、ネットワークを利用してデータ管理や承認作業を進めることができます。

まとめ

LabSolutions TOC はデータ管理とレポートセット機能によって、まとめ作業や確認作業を軽減しながらデータの改ざんを防ぐことが可能です。

図 1　レポートセット機能概要

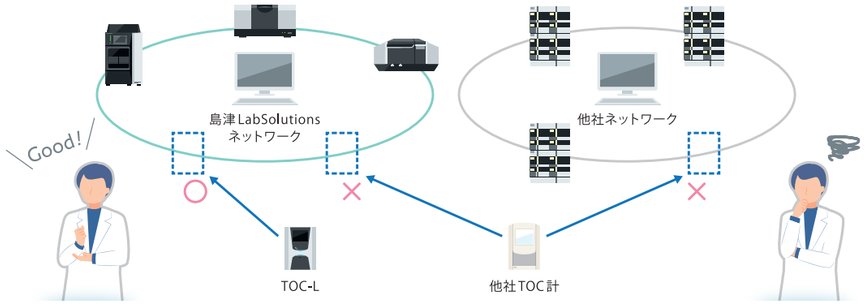
LabSolutions TOC

セキュリティ機能でデータ管理をサポート

ID とパスワードによるユーザの認証が可能です。ユーザ毎に “Administrator”、“Main User”、“User”、“Guest” の 4 段階から 権限を設定して、使用する機能を制限することができます。また、ユーザが行った操作に加え、測定値の警報や装置のエラーなども記録されます。履歴を閲覧する際は「測定値警報のみ」、「エラーのみ」というように、内容を絞り込んで確認することができます。

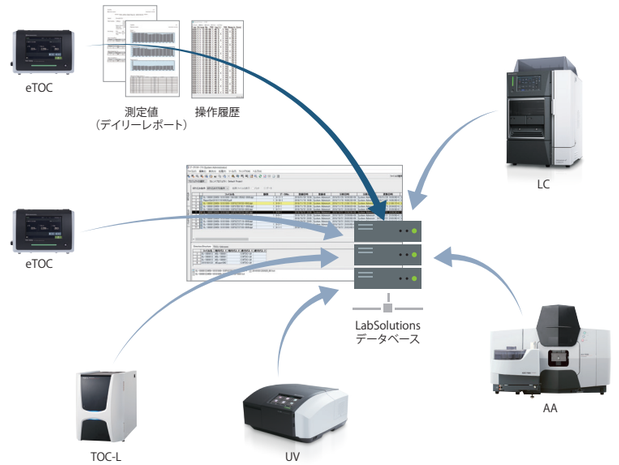
ラボ分析装置をネットワークで一元管理

LabSolutions TOC では、世界中で実績のあるデータ管理ソフトウェア LabSolutions CS で、LC や GC など様々な装置と共通のデータベース / ユーザー ID で測定結果や監査証跡を一元管理できます。
主要なネットワークから孤立した装置を少なくすることは、DI 対応による負荷を軽減するだけでなく、その実績から査察をスムーズに進めることにもつながります。



より進化したデータ管理機能

データやメタデータ、監査証跡など全ての情報をデータベースで管理できます。例えば 1 日ごとに、測定値をまとめたデイリーレポートと、操作の履歴をファイルに出力して、ネットワーク経由で LabSolutions のデータベースに送信することも可能です。
このようなデータ管理システムを適用することで、誤ったユーザー操作によるファイルの削除や改ざんを未然に防ぎ、万一の障害の際も速やかな業務の復旧をサポートします。



関連アプリケーション

LabSolutions CS >

LabSolutions DB >

本文書に記載されている会社名、製品名、サービスマークおよびロゴは、各社の商標および登録商標です。
なお、本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。
本製品は、医薬品医療機器法に基づく医療機器として承認・認証等を受けておりません。
治療診断目的およびその手続き上での使用はできません。
トラブル解消のため補修用部品・消耗品は純正部品をご採用ください。
外観および仕様は、改良のため予告なく変更することがありますのでご了承ください。

製品情報　価格お問合せ

株式会社 島津製作所

分析計測事業部
604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1

東京支社（官公庁担当）(03) 3219-5631
（大学担当）(03) 3219-5616
（会社担当）(03) 3219-5622
関西支社 (06) 4797-7230
札幌支店 (011) 700-6605
東北支店 (022) 221-6231
郡山営業所 (024) 939-3790
つくば支店（官公庁・大学担当）(029) 851-8511
（会社担当）(029) 851-8515
北関東支店（官公庁・大学担当）(048) 646-0095
（会社担当）(048) 646-0081
横浜支店（官公庁・大学担当）(045) 311-4106
（会社担当）(045) 311-4615
静岡支店 (054) 285-0124
名古屋支店（官公庁・大学担当）(052) 565-7521
（会社担当）(052) 565-7531
京都支店（官公庁・大学担当）(075) 823-1604
（会社担当）(075) 823-1603
神戸支店 (078) 331-9665
岡山営業所 (086) 221-2511
四国支店 (087) 823-6623
広島支店 (082) 236-9652
九州支店（官公庁・大学担当）(092) 283-3332
（会社担当）(092) 283-3334

島津コールセンター 0120-131691
（操作・分析に関する相談窓口）IP電話等：(075) 813-1691

初版発行：2022年9月　7220-01501-PDFIT