

WHITE PAPER

ラボ用 TOC 計の 製薬分野での活用

TOC(全有機体炭素)は、1988年の第11改正日本薬局方追補で『超ろ過法により製して注射剤の調製に用いる注射用水』の純度試験に採用されて以来、1996年にはUSP(米国薬局方)に採用され、以後各国の薬局方に採用が広がった。対象となる製薬用水の種類は増加の方向であり、薬の包装材料の溶出試験といった周辺領域にもその適用範囲は広がり(USP)、製薬用水管理における有機汚染検出の標準的なメソッドとなった。

このホワイトペーパーでは、TOC計の種類とその特徴について解説し、特に燃焼式TOCの製薬用水管理におけるメリット、デメリットについて考察する。また、製薬分野におけるTOC計の応用例として洗浄バリデーションでの活用について解説する。

最後に制御ソフト LabSolutions TOC のデータ管理機能について解説する。



製薬分野

TOC

発行日：

2022年8月

著者：

中上 英人

株式会社島津製作所

分析計測事業部 Solutions COE

1. TOC 概論

TOC(Total Organic Carbon)は過マンガン酸カリウム消費量と同様に、水試料の有機汚染の指標として用いられる。その測定対象は純水～水道水～自然界水～排水と幅広い。

TOCの測定は以下の3段階の行程で行われる。

- ① 試料中より無機体炭素を除去する。その結果水試料中に残る炭素は『有機体』炭素のみとなる。
- ② 上述の試料を酸化する。試料中の有機物に由来する炭素は二酸化炭素となる。
- ③ 二酸化炭素の量を定量。既知濃度の標準液測定により作成された検量線を用いて有機体炭素量を求める。無機体炭素は自然界水の硬度成分(炭酸塩)に由来するもの、他、大気中の二酸化炭素の溶解に由来するものがある。

無機体炭素は自然界水の硬度成分(炭酸塩)に由来するものの他、大気中の二酸化炭素の溶解に由来するものがある。そのため水試料には量の大小はあるものの無機体炭素(Inorganic Carbon: IC)が含まれる。試料を酸化、発生した二酸化炭素を定量という測定行程だけではこの IC 成分も炭素量に含まれてしまうため IC 成分の補正が必要となる。上述の測定の行程では、試料の酸性化通気処理によりまず試料中の IC 成分を除去している(Non Purgeable Organic Carbon: NPOC)。この他の IC 成分の補正方法には、IC 除去を行わず試料をそのまま酸化し全炭素(Total Carbon: TC)濃度を求めてから、IC 成分の炭素量を測定、TC 濃度 - IC 濃度の計算を行う方法がある。

2. TOC 計のタイプと用途

市販されている TOC 計には様々なタイプがあるが、試料酸化の方法と発生した二酸化炭素の定量方法によって分類するのが一般的である。

① 燃焼式 TOC

『燃焼式』TOC は試料を酸素雰囲気下で加熱することにより試料の酸化を行う方式で、有機物の酸化により生じた二酸化炭素の量を NDIR(非分散赤外センサ)を用いて測定する。

この酸化方式のメリットは溶存体、懸濁体の有機物の別を問わず高い検出能力を有することで、試料内の共存物質にも基本的には干渉を受けないことにある。製薬用水管理用途では、仮に系外からの未知の有機汚染が発生したとしても確実に検知できる。一方で水の沸点を超えて加熱(島津 TOC-L で 680°C)するため、水試料が気化し、それが流路内圧力変動の原因となるた

め一度に測定できる試料量を増やすことが困難で感度が上げにくいという弱点もある。しかし島津 TOC-L では、燃焼速度をコントロールする高感度触媒と培ってきた流路設計技術により 2000 μ L の試料の測定が可能となり、純水レベルの TOC 測定も可能にしている。

燃焼式 TOC 計では必要試薬も試料の酸性化に用いる塩酸のみであり、廃液も試料に微量の塩酸が混入したものであり処理が容易である。

② 湿式 TOC

『湿式 TOC 計』は『燃焼式ではない TOC 計』の総称とされる。実際には様々な酸化方式、二酸化炭素の検出方式があるが、ここでは酸化剤を用いて試料を酸化し NDIR を用いて二酸化炭素量の定量するタイプ、および紫外光により試料を酸化し試料の導電率の変化量から二酸化炭素量を測定するタイプを中心に解説する。

(1) 酸化剤酸化-NDIR タイプ

酸化剤にペルオキシ二硫酸塩の水溶液を用いる。試料に酸化剤を混ぜ、UV 光の照射、常圧加熱により反応活性を上げ試料を酸化する。発生した二酸化炭素は二酸化炭素を含まないキャリアガスによるバブリングにより試料中より抽出され NDIR に送られ、発生した二酸化炭素量を定量する。酸化力は燃焼式に劣り、懸濁性の有機物や、水溶液でも POFA、イソシアヌル酸などの難分解性物質について低い回収率を示す。燃焼式 TOC のように『未知の有機物でも何でも』検出とは必ずしもいかないため、使用目的/試料の性状に注意を払う必要がある。

表 1：イソシアヌル酸、PFOS の酸化方式による回収率比較

	試料名	TOC 理論値[mgC/L]	TC [mgC/L]	IC [mgC/L]	TOC [mgC/L]	回収率
燃焼式 TOC	10mgC/L ジクロロイソシアヌル酸	10.00	—	—	9.899	98.99%
	10mg/L PFOS	1.921	1.898	0.058	1.840	95.78%
湿式 TOC	10mgC/L ジクロロイソシアヌル酸	10.00	—	—	0.040	0.4000%
	10mg/L PFOS	1.921	0.085	0.077	0.008	0.4164%

表 1 に難分解性有機物である『イソシアヌル酸』、『PFOS』の回収率例を示す(界面活性剤であり泡立ちやすい PFOS は TC-IC 法で、イソシアヌル酸は NPOC 法で測定)。燃焼式 TOC には島津 TOC-L/Vc を使用し、湿式 TOC には『酸化剤酸化-NDIR』タイプである島津 TOC-Vw を使用した。これらの試料は水溶液であるが、燃焼式 TOC では高い回収率を示すものの、湿式 TOC ではほとんど回収されない。

『酸化剤酸化-NDIR』タイプの TOC 計では酸化の過程で燃焼式のように試料を気化させることがないため、一回の測定で酸化する試料量が多く取りやすく、測定の感度を上げることが容易。島津の例えば TOC-Vw では燃焼式の TOC-L に比べ 10 倍以上の試料量(20.4mL)を測定し、約 10 倍の感度(検出限界 0.5 μ g/L)を実現している。

ペルオキシ二硫酸塩水溶液は強力な酸化剤ゆえに自己分解を起こし、自らの酸化力を減衰させる。そのため調製後一定の時間内(例えば一か月)で交換が必要となる。装置から出る廃液は測定した試料に酸化剤、酸が混入したもので、適当な産廃処理が必要となる。

(2) UV 酸化-導電率測定タイプ

今まで述べてきた TOC 計とは違い汎用性はなく、純水測定に特化した TOC 計。試料

中の有機物を波長の短い UV 光(低圧水銀ランプ使用の場合 185nm)を主に用いて試料中の有機物を酸化する。発生した二酸化炭素はほぼ中性(後述)の試料水中で重炭酸イオンとなる。この時の試料水の導電率の変化量で発生した二酸化炭素量を定量する。

『酸化後の導電率-酸化前の導電率』から TOC 値を計算するため、試料水の導電率に制限がある(引き算法では引く数が多い場合に誤差が過大になるため)。例えば"2 μ S/cm"が上限とされるが、この導電率は純水(脱イオン処理が不十分なもの)レベルであり、この方式の TOC 計が純水特化していることを示している。また同様な理由により酸性、アルカリ性の試料は(大きな導電率を持つため)測定できない。

試料の TOC 値が導電率の変化量に比例することを測定原理としているため、試料中にイオン化する有機物が含まれていた場合、酸化前後の導電率変化量がその有機物の種類によるため、大きな測定誤差を生じる、または測定できない可能性がある。

UV 酸化-導電率測定タイプの TOC 計の最大の特長は、構造のシンプルさ(基本部品は UV 光源、酸化チャンバー、測温部、導電率センサのみ)とセンサ部の安定性をもたらす圧倒的な高感度測定能力である。製薬用水レベルの純水はもとより、高レベル半導体の洗浄に使用する超純水レベル(数十

ngC/L)をも測定できる分析装置が実用化されている。なおそのような極低濃度の試料は環境からのコンタミネーションを極端に受けやすく、また大気からの二酸化炭素の溶け込みの影響も無視できない(気温 25°C で飽和した場合、導電率にして約 1 μ S/cm)ため、インライン(試料流路から分岐し連続的に微量試料を分析装置に流すサンプリング方法)で使用されることが多い。

(3) 酸化剤酸化-膜分離-導電率測定タイプ

基本的な測定原理は UV 酸化-導電率測定タイプに準ずるが、導電率の測定において試料中の二酸化炭素を『二酸化炭素選択性透過膜』を介して分析装置内で精製された DI 水(脱イオン水)に溶解させ、その DI 水の導電率変化より TOC 量を測定する。二酸化炭素の『選択』を膜の物性に依っているため完璧ではなく、また UV 酸化-導電率測定タイプに比べ構造は大分複雑であるが、この構造により試料の導電率上限の制限がなくなり酸/アルカリの入った試料や、イオン化する有機物が入った試料の測定が実用的に可能となった。

3. 製薬用水管理

① 各薬局方における製薬用水管理

TOC による製薬用水の有機汚染管理は 1988 年に日本薬局方において始まった。当初は『超ろ過法により製した注射用水』のみを対処とするなど限定的な規制であったが、何度かの改定を経て、常水やバルクの精製水、バルクの注射用水全般に適用範囲が拡大された。米国薬局方(USP)には 1996 年に TOC による製薬用水管理が採用され、その後滅菌精製水、医薬用のプラスチックパッケージ及び原材料の溶出試験へと適用範囲が拡大された。

日本薬局方と USP の精製水、注射用水に関する要求事項は TOC 値が 500 μ g/L 以下というもので共通しているが、測定に用いる TOC 計への要求事項が異なり、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日本薬局方の方がより厳しいものとなっている(UV 酸化-導電率測定タイプの TOC 計では原理的に測定できない)。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来たが、日本薬局方の第 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たが、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る。

② 製薬用水のサンプリング方法

製薬用水(精製水/注射用水)の管理方法は、①各ユースポイントから採水しラボ用 TOC 計で測定する、②構内を走る純水送水ラインの終端(一般にリザーブタンクの前)や別施設への分岐点にインライン型の TOC 計を設置して測定することが多い。①の測定方法は実際に薬品製造に使用される水そのものを管理することを重視する場合選択され、②は純水精製プラントの稼働状況を『連続的に』監視することを重視する場合に選択される。実際には①と②の方法を併用する場合も多い。

純水供給ラインをインライン TOC 計で測定する場合(②の場合)には、製薬用水送水システムで、一般に死に水配管は嫌われるため、配管から分岐し TOC 計に入った試料

(製薬用水)はそのままドレインされる。そのため、ユースポイントの個数にもよるがインライン TOC 計によるユースポイントの製薬用水管理が行われる例は稀である。

③ 製薬用水の TOC 測定上の留意点

精製水、注射用水といった製薬用水の管理は、実際には TOC 値にして数十から百数十 $\mu\text{g}/\text{L}$ といった純水を扱うことになる。TOC 値が低い純水は環境(雰囲気、容器の汚れ)からのコンタミによる濃度変化に特に留意する必要がある。試料の採取/運搬には密閉できる容器を用い、可能な限り短時間で測定に持ち込むことが望ましい。

製薬用水のみならず、純水の測定では、試料中の IC 成分を除去した後に全炭素を測定する NPOC 法が適する。もう一つの手法 TC-IC 法では引く側の IC の値が TOC の値に対して大きくなることが多いため、TC、IC それぞれの測定における測定誤差が過大に働く可能性があるからだ。

参考：引く側が大きい場合の『引き算法』による測定誤差の拡大

TC:170 $\mu\text{g}/\text{L}$, IC:150 $\mu\text{g}/\text{L}$ (TOC:20 $\mu\text{g}/\text{L}$)
で、TC 側で+1%、IC 側で-1%の誤差を生じた場合、

TC=171.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、IC=148.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。

この時の TOC は、

$171.7 - 148.5 = 23.2\mu\text{g}/\text{L}$ となり、1%の測定誤差が+16%にまで拡大したことになる。

なお、雰囲気から試料に溶け込む二酸化炭素は飽和すると IC 値にして約 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ (25°C、雰囲気中の二酸化炭素濃度等により変動する)になるとされる。

④ TOC のタイプと製薬用水管理

1988 年に日本薬局方で製薬用水の有機物管理に TOC が採用された際、「超ろ過法により生成された注射用水」を対象とした理由は「超ろ過法」に用いられるフィルタや樹脂の『破損』時に流れる出る雑菌類の検出がその理由の一つとされる。フィルタの破損という事態は、通常発生しえないが、『万が一』の事態に備えるという目的であれば、これに対応できる TOC 計は固形の有機物も高い回収率で測定できる燃焼式 TOC 計ということになる。数十年を経て現在この用途を意図して TOC 測定を行っている事例もほぼ無いと思われるが、純水プラントのメンテナンス(フィルタ、樹脂類の交換など)後の再起動時に継続的に燃焼式 TOC 計による測定を行う事例ならばある。純水プラントとはいえ、管路壁面などに蓄積する残渣や、交換したフィルタ、樹脂類からの有機性物質の溶出などもあり、それらがプラントの再起動時に管路内に流出する。この減少を燃焼式 TOC 計で監視し、製薬用水の採取時期判定に用いる。(なお、この測定は TOC 値にして 1,000 mg/L を超えることがあり、再び製薬用水測定を行う前に、十分な機器内洗浄、連続して純水を測定するなど、が必要である。)



図 1: 固体燃焼装置 SSM-5000A(右)

4. 洗浄バリデーションへの応用

洗浄バリデーションは製造設備等を洗浄した後にその残留物を定量し、その量が許容

限度以下に低減されていることを保証するために実施される。洗浄バリデーションに用いられる分析メソッドに関して規定はないが、HPLC、TOC、UV 等による分析がその目的に応じて行われている。

① 洗浄バリデーションにおける TOC

HPLC を用いた分析では、残留物を同定し、定量することが出来るため、洗浄バリデーションでもっとも一般的な測定メソッドといえる。ただし測定対象とする物質により測定メソッドを変更が必要な場合があることから、想定外の汚染、例えば外部からの汚染の検出が不十分、あるいは出来ない可能性が否定できない。また測定メソッドによっては数十分の時間を要することがある。

一方 TOC は『総量分析』であるため、何らかの有機汚染を検知した場合でも、残留物が何であるかの同定は出来ない。しかし、特に酸化検出力の強い燃焼式 TOC 計を使うのであれば、何らかの有機『汚染があれば確実に検出』できることが最大の特長となる。また分析時間は十数分/検体程度と比較的早い。

以上の、それぞれ測定メソッドの性格から、TOC はスクリーニング的な使い方、洗浄後の残留物の有無/量の測定を行い、その測定値が定めた基準値よりも高ければ(あるいは定期的に)、HPLC でその残留物の同定、定量を行うという使い方が考案された。

② TOC を用いた洗浄バリデーションにおけるサンプリング方法/分析方法

TOC が検出する物質は有機物であるので、アルコール等の有機溶媒は全て TOC として検出される。

以下に TOC による洗浄バリデーションの測定方法とその特徴について述べる。

(1) リンス法

製造設備内を純水でリンス(抽出)し、そのリンス水を TOC により測定する方法。

リンス法のサンプリング作業は容易で、細かい管路の内面や CIP 設備など、物理的にアクセスが困難な場所でのサンプリングにも対応できる。

一方で測定可能な残留物は流した純水に溶け込んだもののみであり、純水に溶解しにくい物質の回収率は低くなる。

(2) スワブ抽出法

スワブ材で評価対象部分の一定面積をふき取り、スワブ材に付着した残留物を純水に抽出し、その純水を測定する方法。

対象表面を物理的にふき取るので、残留物を確実に捕らえられる。(FDA、厚生労働省も推奨)。洗浄されたスワブ材やバイアルなどをセットにした市販品も販売されている(Texwipe 社『TOC クリーニングバリデーションキット』[®])

一方で、純水に抽出するという工程を経るため、純水に溶解しにくい物質の回収率は低くなる。



図2:TOC クリーニングバリデーションキット

(3) スワブ直接燃焼法

島津 TOC-L と固体燃焼装置 SSM-5000A の組み合わせで実施する。石英ガラス繊維から出来たスワブ材(固体燃焼装置の測定で試料にかける 900°Cの熱で溶解しない)で評価対象部分の一定面積を拭き取り、そのスワブ

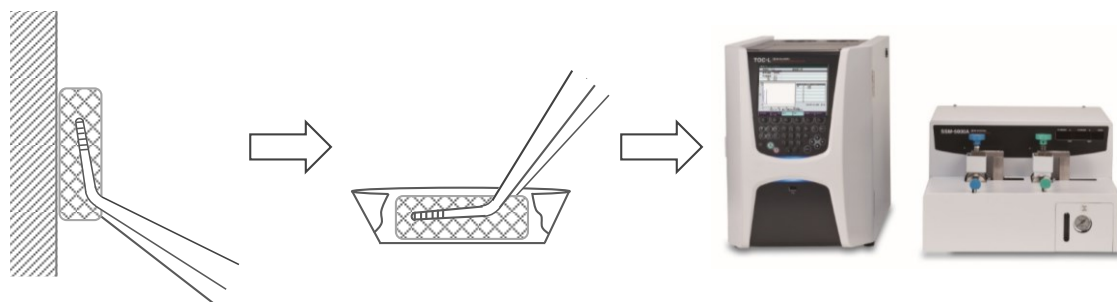


図 3: スワブ直接燃焼法

材をそのまま SSM-5000A で燃焼酸化させ、炭素量を測定する(図 3)。

スワブ直接燃焼法では拭き取った残留物を溶媒(純水)で抽出せず、直接そのまま酸化するため、残留物の水に可溶/不溶に関わりなく高い検出率で測定できる。

表 2 にサンプリング方法と回収率をまとめる。ステンレスのカップ内に溶媒で溶かした各物質を塗り、乾燥させたものを用意し、各サンプリング方法/測定方法による測定を行い回収率を求めた。表中の物質のうちトラネキサム酸、無水カフェインは水に可溶、それ以外は水に不溶とされるが、結果は必ずしもその性質のみに依存したものではない。

リンス法、スワブ抽出法など溶媒(純水)に抽出して測定する手法で回収率の低い物質

が存在するが、スワブ直接燃焼法はほぼあらゆる物質に対してほぼ 100%の回収率で測定できることが分かる。

一方スワブ材を構成する石英ガラスは施設に使用されるステンレスよりも硬度が高く、拭取り方により、ふき取り面に傷を残す恐れがある。そのためスワブ直接燃焼法専用のスワブ材として『Easywiper-S』が開発されている。このスワブ材は、従来使用されていた石英フィルターのよう石英繊維を熱で押し固めるのではなく、石英繊維を短いチューブ状に編み上げることで石英繊維の折れを避け、設備表面の傷の発生を抑制し、また拭取性を向上させた。また SSM-5000A の用のセラミックポートに丁度収まるサイズ

表 2: 洗浄バリデーション・サンプリング方法と回収率

	リンス法		スワブ抽出法		スワブ直接燃焼法	
(理論値)	2 mgC/L		2 mgC/L		200 µgC	
(ブランク)	0.030 mgC/L		0.059 mgC/L		0.00 µgC	
トラネキサム酸	2.14 mgC/L	105 %	2.19 mgC/L	108 %	207 µgC	104 %
無水カフェイン	2.19 mgC/L	108 %	2.23 mgC/L	109 %	207 µgC	104 %
イソプロピルアンチピリン	2.20 mgC/L	109 %	1.90 mgC/L	92.2 %	201 µgC	101 %
ニフェジピン	2.17 mgC/L	107 %	1.86 mgC/L	89.9 %	208 µgC	104 %
ゲンタシン軟膏	0.117 mgC/L	4.35 %	0.093 mgC/L	1.70 %	193 µgC	96.7 %
リンデロン軟膏	0.333 mgC/L	15.2 %	0.208 mgC/L	7.45 %	207 µgC	104 %

※回収率=(測定値-ブランク)/理論値

※『スワブ抽出法』ではスワブ材として Texwipe 社製『TOC クリーニングバリデーションキット』®を、『スワブ直接燃焼法』では『Easywiper-S』を使用した。

となっている。



図 4 : Easywiper-S

5. LabSolutions TOC

『LabSolutions TOC』は直感的な操作系と FDA CFR21 Part11 に準拠したデータ管理機能を兼ね備えた TOC-L 制御ソフトウェアである。ここでは LabSolutions TOC のデータ管理機能中心に解説する。

(1) データの安全性／信頼性の確保

高度な認証機能，ユーザ毎の権限設定などのユーザ管理に対応している。このユーザ情報も含め，試料測定におけるデータやメタデータ，また監査証跡（オーディットトレイル）などの『全ての』情報はデータベースで管理されている。この構成により，誤操作によるファイルの消失や意図的な改ざんを未然に防ぐ事が可能となる。またローカル PC 等に障害が発生した際にも速やかな業務の復旧をサポートすることが出来る。(図 5)

(2) ネットワークによるデータの一元管理

『LabSolutions TOC』はデータ管理ソフトウェア『LabSolutions CS』に対応し，LabSolutions CS に接続する他の分析装置 (LC, GC など) と共通のデータベース/ユーザ ID で測定結果，監査証跡を一元管理することが可能で，日常のデータの承認作業や査察対応時の負荷軽減が可能である。

なお，LabSolutions CS が未導入で TOC 単独で Part11 準拠のデータ管理システムを構築する場合には『LabSolutions TOC DB 版』が用意されている。このスタンドアロンシステムではデータ類を保存するデータベースは TOC-L の制御 PC 上に構築され，1 台の PC で安全/高度なデータ管理が可能となる。

(3) レポートセット機能

LabSolutions TOC では、測定データと関連するオーディットトレイルを紐づけしたレポートを作成する『レポートセット機能』を搭載。測定データを簡単・確実にレビューすることで、業務効率の向上を図れる。(図 6)

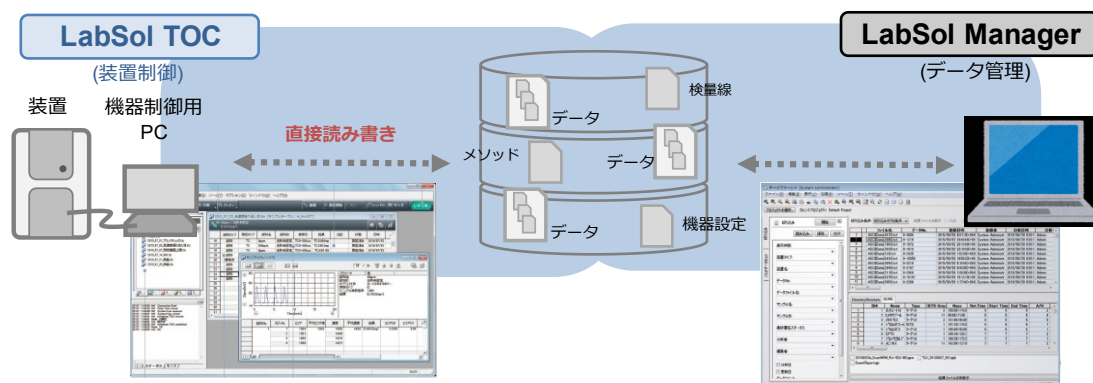


図 5 : システム構成図

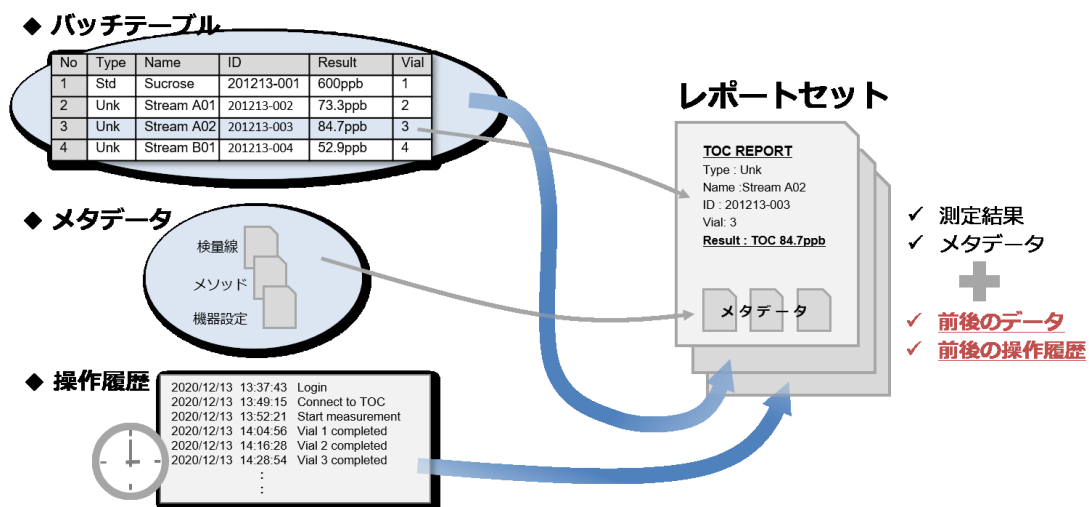


図 6：レポートセット

以上

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。

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



初版発行：2022年8月