

### 1-1. 前処理システムに使用される水処理ユニット

製薬用水製造に用いられる主な水処理ユニットを表1に示す。この表に示したように、各ユニットはそれぞれ除去機能が異なっており、原水の水質や製薬用水として要求される水質に合わせて、これらのユニットが組み合わされて、前処理システムおよび超ろ過装置（膜法による水処理装置）に用いられている。なお、「超ろ過」の用語については、日局独自の用語で一般的でないため、現在日局の委員会においてもこれを用いないようにする方向で検討が進められている。したがって、本報告書においても、この用語をできるだけ使わずに、「限外ろ過膜、逆浸透膜を用いた水処理」あるいは「膜法による水処理」などの表現をとることとした。また、本報告書中で使われる水処理ユニットの略記号（MF, CEDI, RO, UF等）については、表1を参照していただきたい。

〈表1〉

水中の不溶成分の除去には、凝集砂ろ過、精密ろ過膜、限外ろ過膜が用いられる。凝集砂ろ過は主に水中の懸濁物質や微粒子を除去するもので、そのままでは粒径が小さいコロイド状物質（粘土、フミン質等）同土を添加した凝集剤により大きなフロックとして、これを砂ろ過で除去するものである。水中に不溶性物質が多い場合には凝集砂ろ過が、不溶性物質濃度が低い場合には精密ろ過膜や限外ろ過膜が、不溶成分除去の目的で前処理システムに用いられる。

水中の溶存成分の除去は、その対象物質により除去方法が大きく異なってくる。有機物（TOC成分）の除去には、活性炭や逆浸透膜が用いられ、イオン性物質の除去には、イオン交換樹脂や軟水器、イオン交換体を電気的に再生することで連続操作を可能にしたCEDI（電気再生式イオン交換ユニット）、逆浸透膜が用いられる。さらに、溶存気体を除去する場合には、水中のpHを下げた後に空気を吹き込み、炭酸ガスを蒸散させる脱炭酸塔、膜の透過側にキャリアーガスを流して真空ポンプで吸引し、分圧差を利用して気体を除去する脱気膜が用いられる。

また、殺菌用のユニットとしては、波長260nm付近の殺菌効果を利用した紫外線照射装置が用いられる。この紫外線照射装置は、膜法による水処理装置にも用いられている。

### 1-2. 膜法による水処理装置に使用される高分子膜

高分子膜は、不純物や除去したい物質を膜により阻止して、水だけを透過させるものであり、その駆動力は圧力である。高分子膜は、その細孔径や分画分子量に応じて、精密ろ過膜（細孔径0.01~10 $\mu$ m程度）、限外ろ過膜（分画分子量1,000~3,000,000）、逆浸透膜（分画分子量350以下）などに分類される。図1に高分子膜の分類とその用途展開について示す。

〈図1〉

このうち、膜法による水処理装置で使用されているのは、エンドトキシン除去機能を有する限外ろ過膜および逆浸透膜である。なお、分画分子量については、まだ標準化された定義はないが、一例として「分子量の異なる数種類の溶質分子を用いて、その溶質が膜で除去される割合を分子量に対してプロットしたとき、除去率が90%になる物質の分子量」のように定義される。

分離機構としては、精密ろ過膜、限外ろ過膜が完全なふるい機構であり、細孔径と物質の大きさだけでその除去率が決まるのに対して、逆浸透膜はふるい機構だけでなく、膜の荷電、膜材料と溶質との相互作用も除去率に影響を与えている。限外ろ過膜の形態は圧倒的に中空糸型が多く、逆浸透膜はスパイラル型と中空糸型とが主体となっている。

## 2. 訪問調査の実施

膜法は蒸留法と比較してエネルギー消費量が低い優れた水の精製方法であるが、注射水の製法に関しては日米欧3薬局方間で考え方が異なっており、膜法により製した水を注射剤の仕込み水に使用することを直接的に認めているのは日局のみである。

製薬業界で実際の使用状況について調査した結果によれば、米国においては膜法で製した水を注射水に使用している企業はない。一方、日本国内では、製薬用水を多量に使用する大手血液製剤メーカー2社が膜法により製した水を注射剤の仕込み水に使用している。

前記2社以外の製薬会社が膜法により製した水を注射剤の仕込み水に採用してこなかったのは、膜の破断による微生物汚染の懸念が払拭できていないためと思われる。しかしながら、前記2社において、限外ろ過膜あるいは逆浸透膜を用い

た膜法による製薬用水製造システムはまったく問題なく長期間にわたり運用されているので、これら2社を含む数社の製薬用水製造システムの長期にわたる運用実績ならびに管理手法を精査することにより、多くの情報が得られるものと考えられる。

平成16年度に作成した製薬用水製造システムの訪問調査のプロトコール<sup>2)</sup>を次に示す：

#### 《 訪問調査のためのプロトコールの概略 》

1. 訪問調査対象企業
  - a. 以前の厚生科学研究（佐々木班）のアンケートに回答してもらった企業
  - b. なるべく長期間運転している企業
  - c. 膜法により製した水を仕込み水に使用している企業と最終リンス水に使用している企業  
の中から選ぶ。
  - d. 回答者の所属（希望）
    - i. 品質管理、運転管理、製造
  - e. 訪問者
    - i. 訪問先別に別途検討
2. 準備する内容
  - a. 訪問調査依頼文
  - b. 訪問するとき準備を依頼する内容
    - i. 一般情報
      - 1) 生産している製品と製薬用水の使用目的
      - 2) 製品の出荷先（国内のみか、輸出もしているか？）
    - ii. 装置情報
      - 1) 装置メーカー
      - 2) システムフロー（原水～膜法）：ブロックフロー
      - 3) 膜法による水処理装置のエンジニアリングフロー
      - 4) 使用膜銘柄・本数（型式、スペック）
      - 5) 装置使用期間
    - iii. 運転情報
      - 1) 運転データ（採水量、温度、運転圧力）
      - 2) 稼働時間・稼働率
      - 3) 非稼働時の管理方法
      - 4) 殺菌（洗浄）方法・頻度
      - 5) 膜健全性チェック方法・頻度
      - 6) 膜交換頻度・交換基準（指標）

- 7) 膜の解析データ
- iv. 水質情報
  - 1) 膜法による水処理装置の供給・処理水・ユースポイントの水質管理項目・基準値・測定方法／頻度
  - 2) 膜法による水処理装置の供給・処理水の水質データ（長期、数年間あると良い）
- v. その他
  - 1) 査察経験（FDA、EU等）の有無
  - 2) 限外ろ過膜又は逆浸透膜購入時・設置時の受け入れ品質確認方法
  - 3) 現場見学

本年度は、このプロトコールに従って、全国の製薬企業から十社ほどを選んで、訪問調査を依頼し、受け入れていただけるとの回答のあった全国10工場を7月～9月に研究班のメンバーが手分けして訪問調査した。

### 3. 訪問調査結果のまとめ

#### 3-1. 訪問調査した10工場の製薬用水製造システムの概略

今回訪問調査した全国10工場の製薬用水製造システムの概略を表2に示す。詳細については、添付のデータ集を参照していただきたい。

#### 濁質除去用の装置

原水の種類により設置している場合と設置していない場合があり、水道水や井戸水を原水としている場合には、濁質が少ないために設置していないことがあった。設置している場合は、砂ろ過が一般的であり、一部ではMF膜による除濁も採用されていた。表2には記載していないが、次亜塩素酸を除去する目的で活性炭を採用しているシステムもあった。

#### イオン除去用の装置

イオン交換樹脂塔単独あるいはイオン交換樹脂塔を中心としたシステムが一般的であったが、イオン交換樹脂塔への負荷軽減の目的でRO膜を組み合わせて採用したり、イオン交換樹脂塔でなく、CEDI（電気再生式イオン交換ユニット）が採用されているところもあった。なお、脱炭酸塔、脱気膜は炭酸ガス除去、軟水器は硬度成分除去のための補機である。

表2 訪問調査した全国10工場の製薬用水製造システムの概略

訪問先	前処理システム		膜法による水処理装置		処理量 m <sup>3</sup> /hr
	濁質除去	イオン除去	エンドトキシン・菌 除去	膜の殺菌	
A社 a工場		脱炭酸塔+RO+CEDI	UF (熱水採水)	蒸気滅菌	6
B社 b工場	凝集沈殿ろ過 +MF	RO+イオン交換樹脂塔	UF (常温採水)	熱水殺菌	15 × 2 系列
C社 c工場		RO+CEDI	UF (常温採水)	熱水殺菌	7.2 × 2 系列
D社 d工場	砂ろ過	イオン交換樹脂塔	RO+RO (常温採水)	次亜塩素酸殺菌	5.6
E社 e工場	砂ろ過	イオン交換樹脂塔	RO+RO (常温採水)	次亜塩素酸殺菌	3.3
F社 f工場		イオン交換樹脂塔	UF+UF (常温採水)	熱水殺菌	5
G社 g工場		RO+イオン交換樹脂塔 /CEDI	UF+RO (常温採水)	UF: 熱水殺菌 RO: ホルマリン 殺菌	4.2 × 3 系列
H社 h工場	MF	イオン交換樹脂塔	UF (熱水採水)	NaOH 殺菌	10
I社 i工場	砂ろ過	イオン交換樹脂塔	UF (常温採水)	熱水殺菌	12
J社 j工場		軟水器+RO+脱気膜+ CEDI	UF (常温採水)	熱水殺菌	1.7

#### 膜法による水処理装置 (超ろ過装置)

UF膜 (限外ろ過膜) を単独で用いるのが主流であったが、2段UF膜、RO膜 (逆浸透膜) とUF膜との組み合わせ、2段RO膜の構成のところもあった。

#### その他

採用されている膜の多くは国産 (膜メーカーが日本国内企業) であったが、RO、UFともに海外製品が一部で採用されていた。

処理量は1.7~30 (15×2系列) m<sup>3</sup>/hrと比較的小容量から大容量まで分布していた。特に、製薬企業としては大容量と思われる10 m<sup>3</sup>/hr以上の処理量をもつところが半数の5ヵ所もあったことが特徴的である。水処理システム内における膜の位置づけは菌・エンドトキシン除去であるが、蒸留法と比較して装置が小型であるために、大容量化やマルチバリアーによる安全性確保のために、多段処理が可能になっていると考えられる。また、今回の調査では挙がらなかったが、蒸留法と比較して省エネルギーであることも、特に大容量の装置においては重要と思われる。

#### 3-2. 膜の管理手法

膜の管理は、基本的に膜法で処理した水の品質を定期的に試験することにより行われている。すなわち、生菌数、エンドトキシン、純度試験、TOC、導電率、不溶性微粒子などを水質管理項目とし、それぞれについて管理目標値、工程管理値を設定して、膜法による水処理装置の入口側、出口側の水を定期的にサンプリングして試験を行い、試験結果に異常が認められないことを確認する。

膜法により製した水のインライン管理計器として、膜法による水処理装置の出口に導電率計 (10社中9社) およびTOC計 (10社中8社) を設置して連続モニタリングが行われていた。

その他の管理計器としては、膜法による水処理装置の入口に濃縮水、透過水の圧力を管理する圧力計や透過水・濃縮水の流量変動を確認するための流量計が設置されていた。調査対象の多くでは、これらの計器を現場運転員が毎日観察・記録することによってデータを蓄積し、膜の管理に役立てている。UF膜の場合、透明のハウジングを採用していることから、日常点検において目視で外観チェックを行って膜が破断していないかを確認したりしている。また、3ヶ月~1年に1度、膜の完全性確認のためにエアリーク試験を実施しているところが多い。

こうした水質分析による日常管理、計器によるモニタリング、外観検査、エアリーク試験に併せて、UF 膜は交換後に、RO 膜は運用中に、使用した膜の劣化の度合いを診断して、膜交換の指標としているところもかなりあった。UF 膜については、それまで使っていた膜の解析を膜メーカーに依頼し、膜の引張り強度やリークの有無や程度、透過水量などを測定して、新品に対する低下率を求め、膜メーカーが推奨する交換時期を考慮に入れて、次回の膜交換時期を予測していた。また、RO 膜については、3~6ヶ月毎に膜の脱塩性能試験を実施して、膜交換の指標としていた。

このように、膜交換の時期は、膜メーカーの推奨時期を参考に、それまでの運用の実績を踏まえて設定されていた。熱水採水・熱水殺菌の場合も、運用実績に基づいて膜交換時期が設定されていた。

3-3 項で述べるように、水質分析で膜の破断を検出した例も報告されている。その一方で、前処理システムが十分に働き、膜法による水処理装置に水質の良い水が供給されていたため、膜モジュールに異常があっても処理された水の品質に異常がなく、結果として膜モジュールの破断が検出されなかったケースも存在した。

膜法による水処理装置を用いた製薬用水製造システムは、システム全体としては十分な機能を発揮しており、製造される水には問題がないと言えるが、膜モジュールの破断による微生物汚染の懸念を払拭するためには、連続的に微生物をモニタリングすることにより、膜の破断を検出する手法の確立が望まれる。

### 3-3. エンドトキシン分析による膜の破断の検知

A社では、UF 水のエンドトキシンデータに異常が認められなかったため、膜法による製薬用水製造システムの稼動開始後3年8ヶ月の間、UF 膜モジュールの交換を行ってこなかった。3年8ヶ月後に UF 膜モジュールを交換した後、それまで使っていた膜モジュールの解析を装置メーカー/膜メーカーに依頼したところ、膜の破断が見出された。

これは、A社の製薬用水製造ラインでは、UF 膜に供給される水の前処理に、脱塩の目的で RO 膜が設置されているため、UF 膜の入口側ですでにエンドトキシンが検出限界以下になっていたためと考えられる。このように UF 膜にエンドトキシンが含まれない水が供給されている場合には、UF

膜の出口側でエンドトキシンをモニターしていても、膜の破断を検知することはできない。

因みに、この会社では、その後、1年4ヶ月稼動後ならびに2年稼動後に、各1本ずつ UF 膜モジュールをサンプリングして、装置メーカー/膜メーカーに解析を依頼し、その解析結果から2年毎の更新が妥当であるという結論に至り、それ以降は2年毎の定期更新を実施している。

一方、I社は UF 膜による処理水のエンドトキシン分析により UF 膜の破断を効果的に検知した経験をもっている。I社は、工場内で製造されたイオン交換水を約200mの配管を経て、原薬製造工場に受け入れている。そのため、UF 膜入口側のエンドトキシンが2~20 EU/mLと、かなり高い数値を示している。UF 膜に異常がなければ、UF 膜による処理水のエンドトキシンレベルは検出限界(0.01EU/mL)以下となるが、時として基準(0.25EU/mL)以下ではあるものの、検出限界より高い数値を示すことがある。このような時に UF 膜モジュールのエアリークテストを実施することにより UF 膜の破断を検知することができる。

### 3-4. ろ過温度と UF 膜の交換頻度

今回の調査の結果、耐熱性の UF 膜を採用しているところが10社中8社と多いことが確認された。その中でも、常時高温(80℃程度)ろ過を行っているところはA社、H社の2社であり、他は常時常温ろ過を行い、定期的な高温殺菌を実施している。

使用されている UF 膜自体は90℃の耐熱性を有しており、膜メーカーの提示している最大運転温度、最大運転圧力以下で運転すれば、常時高温ろ過でも性能的には問題ない。

しかしながら、調査結果でも分かるように、膜の交換頻度は、常時高温ろ過を行っている工場では1~2年、常時常温ろ過を行っている工場では2.5~6年となっている。このことは、膜に対する熱負荷の違いにより生じる膜寿命の違いと考えられる。

以上のように、ろ過温度条件は膜交換頻度を検討する上で重要な項目であると考えられる。

膜寿命の延長を考えるのであれば、常時常温ろ過後に加熱して高温水にするなどの体系的な対応も必要と考えられる。

### 3-5. 訪問調査先からのコメント

訪問調査先からいただいたコメントを以下に記す。

- 1) 膜法を採用するメリットは、蒸留法と比較して装置が小さく軽量であることである。特に、大容量の装置においては装置サイズが小さいことから、建物内の設置場所の自由度が大きい。一方、デメリットとしては、メンテナンス面で難がある（コストが安いとは言えない、メンテナンスが蒸留法と比較して煩雑）ことが挙げられている。
- 2) 蒸留法では金属装置を多用するので、微量金属が製品に影響する場合には膜法にメリットがある。
- 3) 膜の破断を迅速に検出する手段がなく、破断が怖いので2段UF法を採用した。
- 4) 注射水の製造に関しては蒸留法、膜法（超ろ過法）にかかわらず、前処理からユースまでのトータル的なシステム、ならびに適切な製造管理及び品質管理が重要であると考えている。

#### 4. 膜法による製薬用水製造システムで製造された水の水質について

水質に関しては、すべての調査対象で健全であった。

膜法による製薬用水製造システムには前処理システムが置かれているため、そこで菌・エンドトキシンが除去されて、膜法による水処理装置に供給される給水には存在しないことが多い。その場合には、当然、膜法による水処理装置の処理水にも菌・エンドトキシンは存在しない。

一方、前処理システムが他の系列と共用になっている場合などに、菌・エンドトキシンが存在する状態の水が膜法による水処理装置に供給されることもあったが、そうした場合にも膜処理を行うことで十分な水質が得られていることが確認された。

訪問調査により提供されたデータを評価した結果、下記のような結論が得られた：

- ①膜法による製薬用水製造システムにより製造した水の水質は、注射水として問題がないことが分かった。
- ②膜法による水処理装置の管理においては、
  - 1) 膜処理水の水質を定期的に分析する
  - 2) 膜の交換時期を、膜メーカーの推奨する時期を参考に、定期的交換を基本として、これまでの運転実績を踏まえて設定する
 などによって対応が図られており、現在各社が採用している管理手法についても、特に問題はないことが分かった。

## D. 結論

日本薬局方調査会の製薬用水委員会で製薬用水に関する諸規定を整備する作業を行う上での課題の一つに、膜法により製した水の扱いがある。

この点に関しては、日米欧3薬局方で考え方が異なっており、膜法により製した水を注射剤の仕込み水に使用することを直接的に認めているのは日局のみである。しかしながら、国内においても膜法により製した水については微生物汚染の可能性について懸念があるとする意見がかなりある。

このように、日局 12 において膜法により製した水を注射用水に用いることが許容されて以来、すでに 20 年が経とうとしているにもかかわらず、膜法による水への信頼性は確立されたとは言えない状況にある。

こうした現状を鑑み、本研究においては、わが国における膜法による製薬用水製造システムの長期にわたる運用の実績をとりまとめて評価すること、ならびに製薬用水の製造に用いられる膜が蒸留法により製した水と同等の品質をもつ水を長期にわたって製造するのに適した性能を持つことを示す情報を集めることにより、膜法による水への信頼性の確立を目指した。

本年度は、平成 16 年度に作成したプロトコルに基づいて、限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国の 10 工場を直接訪問・調査して、膜法による製薬用水製造システムの運用データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうか検証を行った。

訪問調査において得られたデータを評価した結果、調査の対象となった何れの工場においても、単に膜法による水処理装置のみに依るのではなく、前処理システムを含むシステム全体により製造される水の水質を確保するように設計・管理されており、注射用水として信頼できる水が安定して製造されているとの結論が得られた。

このように、膜法による水処理装置を用いた製薬用水製造システムは、システム全体としては十分な機能を発揮しており、製造される水の水質には問題がないと言えるが、膜モジュールの破断による微生物汚染の懸念を払拭するためには、連続的に微生物をモニタリングすることにより、膜の破断を検出する手法の確立が望まれる。

## E. 参考資料

- 1) 平成 14 年度厚生労働科学研究「日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究」（主任研究者：柵元憲一国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長）報告書，2002.
- 2) 昭和 16 年度厚生労働科学研究「日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究」（主任研究者：川西徹国立衛生試験所生物薬品部長）報告書〔分担研究「膜法により製した水の信頼性に関する検討」（分担研究者：小嶋茂雄（独）医薬品医療機器総合機構顧問）〕，2004.
- 3) 厚生省薬務局監視指導課監修：GMP テクニカルレポート4 注射水の製造に関するバリデーション，薬業時報，1988.

## F. 研究発表

なし

## G. 知的所有権の取得状況

なし

## 《 添付データ集 》

下記をご参照ください：

A社 a工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 26～35)
B社 b工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 36～39)
C社 c工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 40～45)
D社 d工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 46～51)
E社 e工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 52～56)
F社 f工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 57～60)
G社 g工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 61～67)
H社 h工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 68～73)
I社 i工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 74～82)
J社 j工場：	概要、フロー、水質データ	(P. 83～89)

# 図1 高分子膜の分類と用途展開

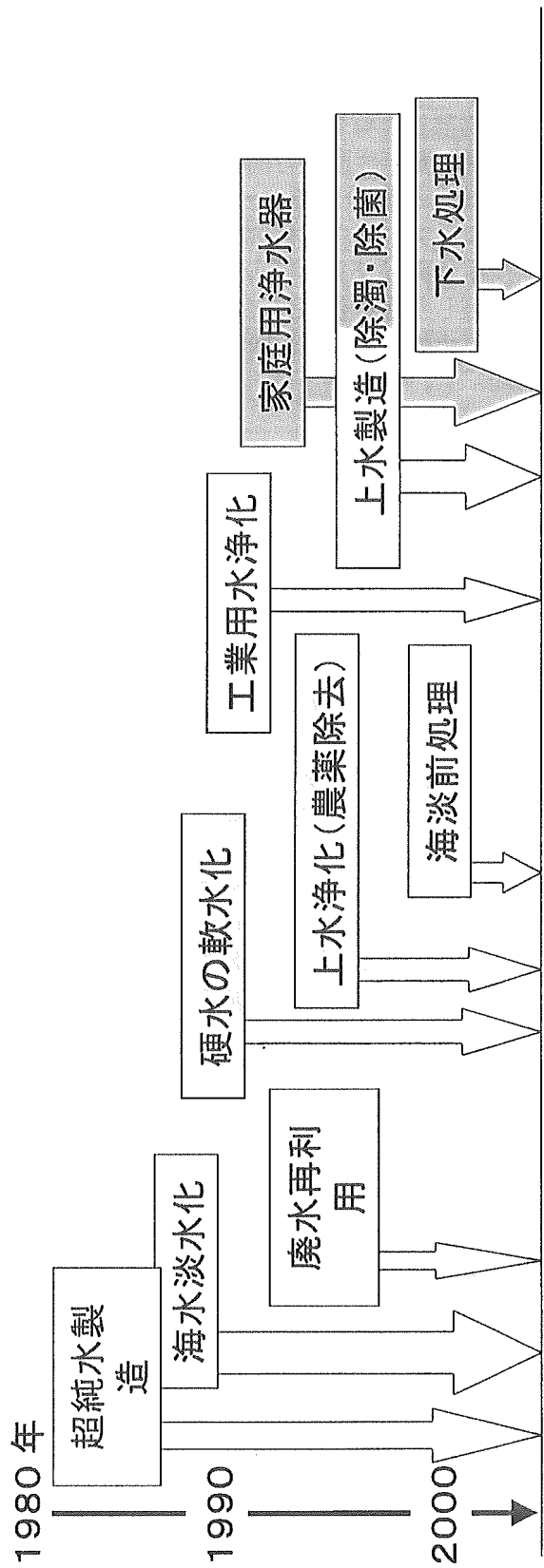
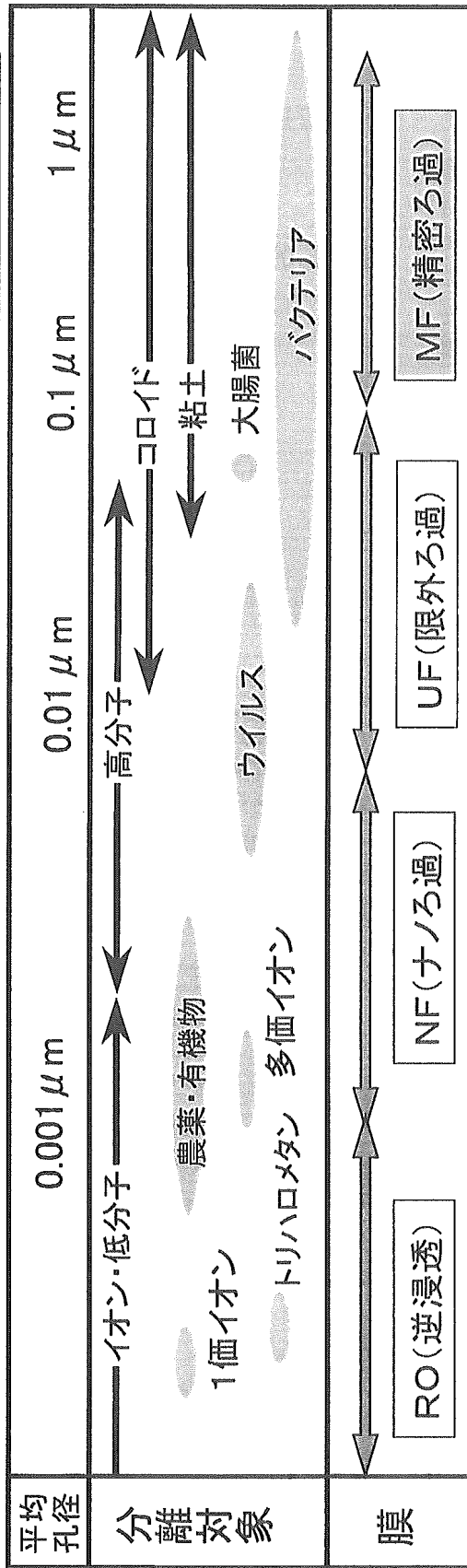


表1 水処理ユニットの説明 - 不純物の除去機能 -

名称	用途	略記号等	微粒子	生菌 (除菌・殺菌)	エンドキシン	イオン性物質 (導電率)	有機物 (TOC)	溶存ガス
凝集砂ろ過	前処理	SF	○	△				
活性炭	前処理	AC					○	
イオン交換樹脂	前処理	IEX, IXR, IER				○	△ <sup>*1)</sup>	
電気再生式イオン交換ユニット	前処理	CEDI				○	△ <sup>*1)</sup>	
軟水器	前処理	なし				△ <sup>*2)</sup>		
脱炭酸塔	前処理	DG						○
脱気膜	前処理	MD						○
精密ろ過膜	前処理	MF	○	○				
限外ろ過膜	前処理 超ろ過	UF	○	○	○			
逆浸透膜	前処理 超ろ過	RO	○	○	○	○	△ <sup>*3)</sup>	
紫外線照射(殺菌用) <sup>*4)</sup>	前処理 超ろ過	UV		○				

○:除去できる, △:一部除去できる

- \* 1):イオン化している有機物は除去する。
- \* 2):硬度成分(Ca, Mg等)のみを除去する。
- \* 3):低分子量の有機物は除去できない。
- \* 4):殺菌用は波長254nm。酸化によるTOC除去用(UV+アニオン交換樹脂)は波長185nm。



A社 a工場

1. 超ろ過法製薬用水の用途

生産している製品概要	注射剤
超ろ過法で製造している製薬用水の使用目的	注射剤製造で使用する凍結乾燥機の洗浄用水
生産している製品の仕向先	欧州, 豪州, 南アフリカなど世界 70 ヶ国以上へ輸出

2. 稼働期間

1990年9月より使用開始、現在も継続使用中

3. 超ろ過法で使用している膜

用途	エンドトキシン・微生物除去
膜 (UF)	旭化成ケミカルズ(株) VIP-3017
稼働期間	1990年9月～現在
透過水量	6 m <sup>3</sup> /h
回収率	90%
膜本数	5本
膜の交換基準・指標	膜解析結果 (引張伸度, 膜リーク, 透過水量)
実際の膜交換頻度	2年で全量交換
膜の不具合	あり (初回交換時は寿命を超えリークしたまま使用、水質の不具合はなし)

4. 送水及び殺菌方法

	UF 膜	UF 水タンク
通水温度	85.3～87.7℃	81.0～82.8℃
殺菌滅菌方法		
薬液殺菌		
殺菌頻度		
熱水殺菌		
殺菌頻度		
蒸気滅菌	UF 膜	タンク及び循環ライン
滅菌頻度	停止後の運転開始時 (3回/年程度)	

5. 新品膜の受入

膜の保管	交換時に購入
受入検査	未実施

水質に関する事項

管理基準値（常水・RO水・精製水）

	常水	RO水	精製水
理化学試験	JP 常水に従う	JP 常水に従う	—
導電率 (オフライン)	—	—	2.1 $\mu$ S/cm 以下
導電率 (オンライン)	—	—	USP 試験(Stage1)に従う
TOC (オフライン)	—	—	試料溶液< 標準溶液—測定用水 (参考値: 0.5mgC/L 以下)
エンドトキシン	—	—	0.25EU/mL 未満
生菌数	10000cfu/100mL 以下	10000cfu/100mL 以下	10000cfu/100mL 以下
大腸菌群	陰性/100mL	陰性/100mL	陰性/100mL

管理基準値（UF水：USP対応）：注射用水基準で管理

導電率 (オフライン)	2.1 $\mu$ S/cm 以下
導電率 (オンライン)	USP 試験(Stage1)に従う
TOC (オフライン)	試料溶液<標準溶液—測定用水 0.5mgC/L 以下（参考値）
エンドトキシン	0.25EU/mL 未満
生菌数	10cfu/100mL 以下

水質モニタリング及び日常管理

採取箇所	品質	理化学試験	微生物試験		
			生菌数試験	エンドトキシン	大腸菌群
原水	常水	回/月	回/月	—	回/月
RO水	常水	回/月	回/月	—	回/月
精製水タンク	精製水 (USP)	回/週	回/週	回/週	回/週
UF水タンク	注射用水 (USP)	就業日（稼動）	就業日（稼動）	就業日（稼動）	回/週

<各水質の年間平均値・最大値・最小値>

1. 導電率

期間	単位		精製水タンク	UF水タンク
2002年～ 2004年末	μS/cm	平均値	1.1	1.0
		最大値	7.6	1.4
		最小値	0.8	0.7

2. TOC

期間	単位		精製水タンク	UF水タンク
2002年～ 2004年末	mgC/mL	平均値	0.161	0.096
		最大値	2	0.500
		最小値	0	0

3. エンドトキシン

期間	単位		精製水タンク	UF水タンク
2002年～ 2004年末	EU/mL	平均値	<0.25	<0.25
		最大値		
		最小値		

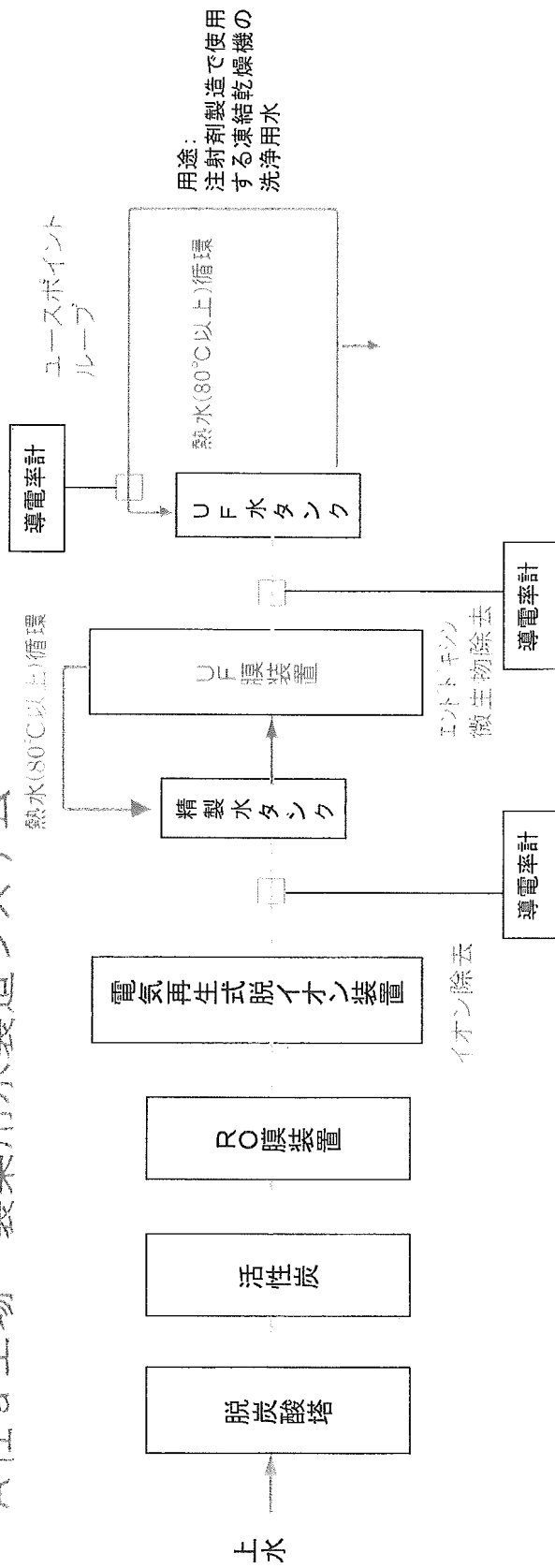
4. 生菌数 (SCD+サブロー培地)

期間	単位		精製水タンク	UF水タンク
2002年～ 2004年末	cfu/100mL	平均値	1.2	0
		最大値	109	3
		最小値	0	0

5. 生菌数 (R2A 寒天培地)

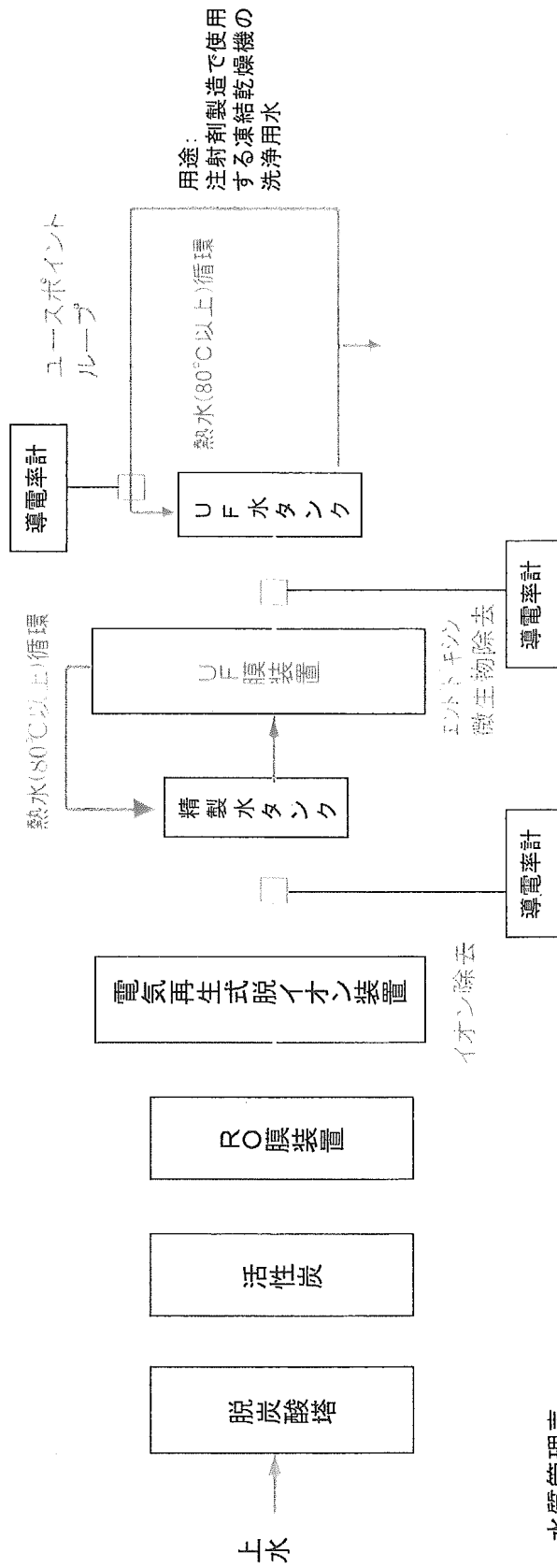
期間	単位		精製水タンク	UF水タンク
2002年～ 2004年末	cfu/100mL	平均値	1.8	0
		最大値	105	0
		最小値	0	0

# A社a工場 製薬用水製造システム



## 膜概要

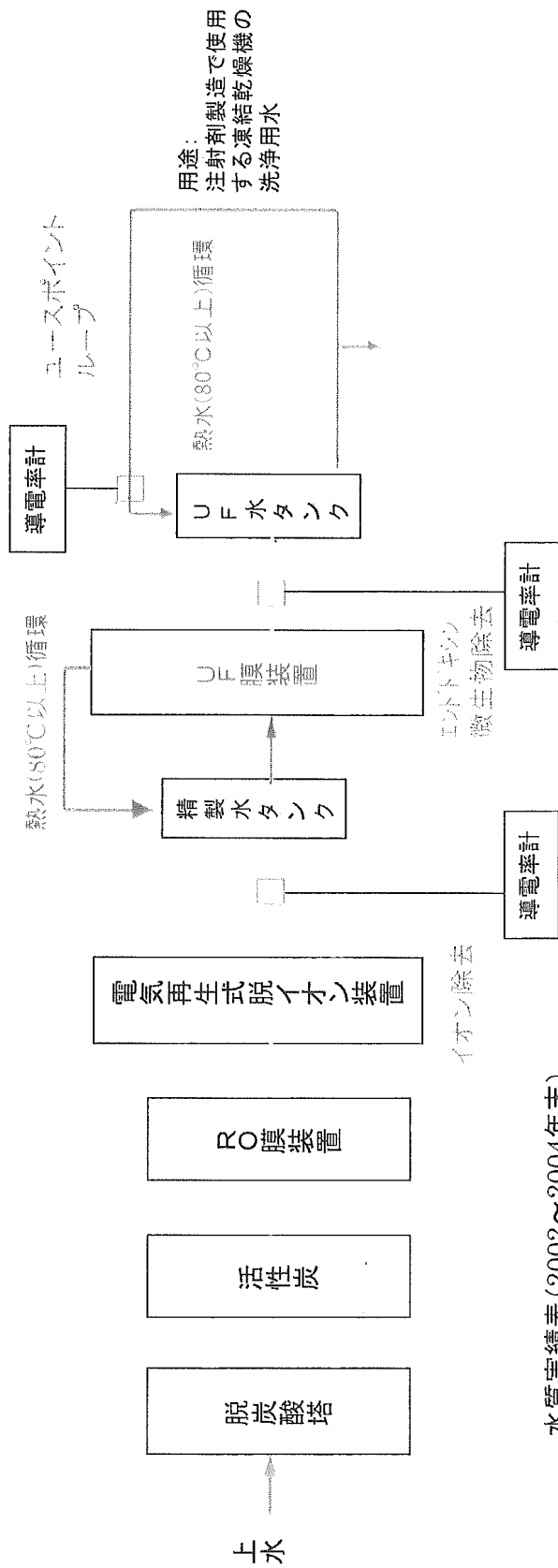
膜	メーカー	型式	本数	殺菌	交換頻度
UF膜	旭化成 ケミカルズ	VIP-3017	5本 (約85°C採水)	年3回、蒸気滅菌	2年毎 (膜解析結果に基づく)



水質管理表

採水場所	上水	RO膜出口	精製水タンク	UF水タンク
項目				
理化学実験	純度試験(月)	純度試験(月)		
導電率(オライン)			2.1 μ S/cm 以下(週)	2.1 μ S/cm 以下(稼働日)
導電率(インライン)			USP試験(Stage1)に従う(稼働日)	USP試験(Stage1)に従う(稼働日)
TOC			0.5mgC/L以下(週)	0.5mgC/L以下(稼働日)
エンドトキシン			0.25EU/mL未満(週)	0.25EU/mL未満(稼働日)
生菌数	10 <sup>4</sup> cfu/100mL以下(月)	10 <sup>4</sup> cfu/100mL以下(月)	10 <sup>4</sup> cfu/100mL以下(週)	10cfu/100mL以下(稼働日)
大腸菌群	陰性/100mL(月)	陰性/100mL(月)	陰性/100mL(週)	陰性/100mL(週)

( )内は分析頻度を示す ○印は管理値不明



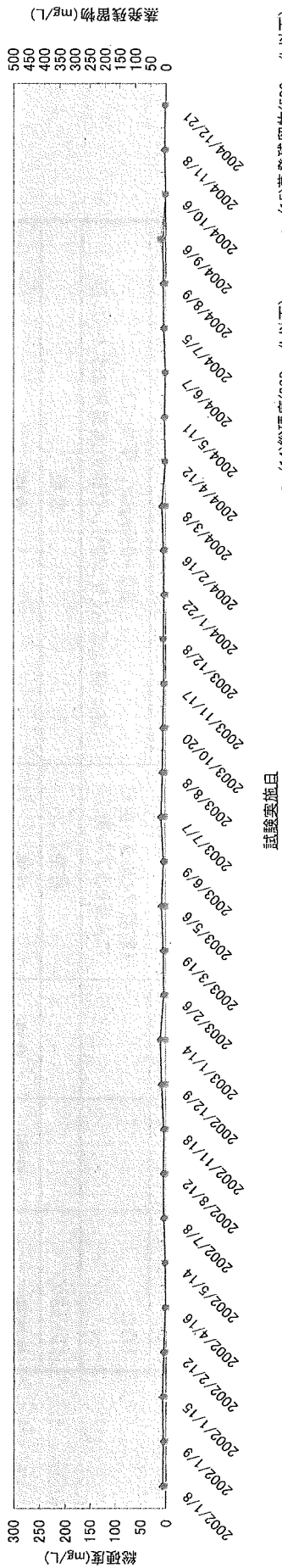
水質実績表(2002~2004年末)

採水場	上水	RO膜出口	精製水タンク	UF水タンク
項目				
理化学実験	合格	合格		
導電率			合格	0.7~1.4 $\mu$ S/cm(平均 1.0)
TOC			(前置フィルター劣化によるトラブールあり)	0.0~0.5mgC/L(平均 0.1) (高い値は恐らくサンプリング時の消毒用エタノール混入)
エンドトキシ			合格	合格
生菌数	合格	合格	合格	合格
大腸菌群	合格	合格	合格	(1~3cfuの検出経験あるが恐らくsampling error) 合格

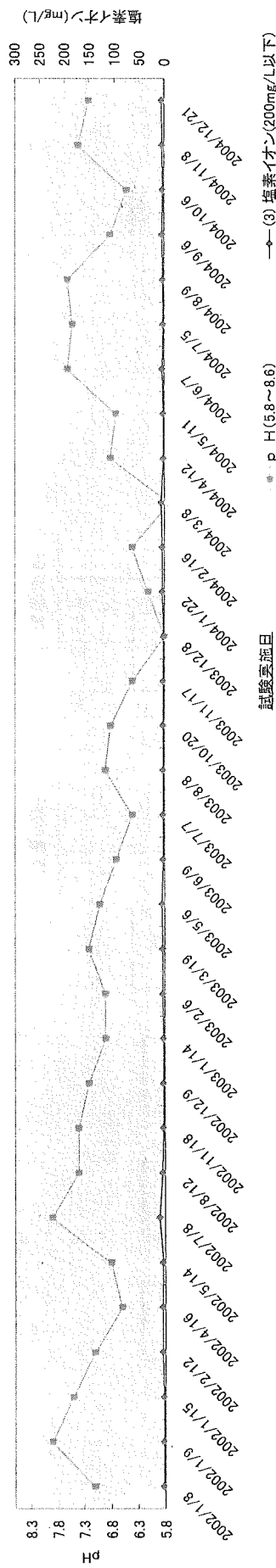
A社 a工場 RO水試験結果 (トレンドデータ)

対象期間 : 2002年~2004年

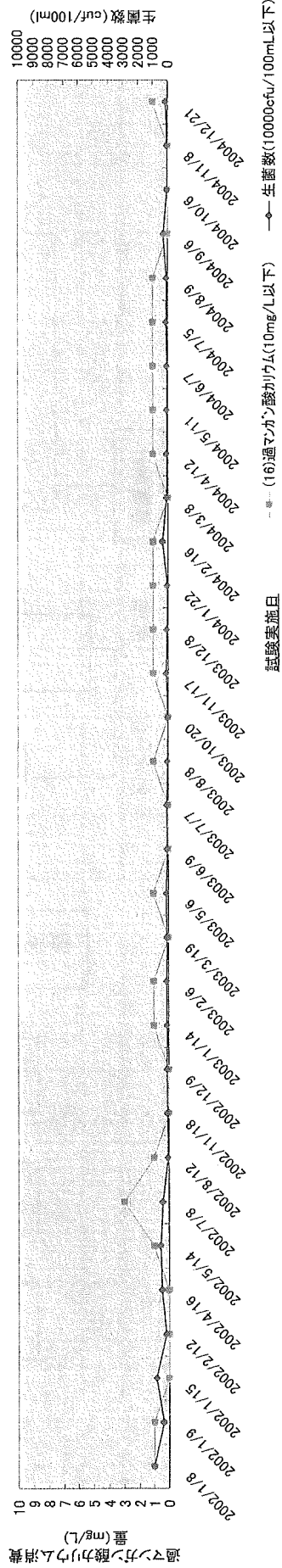
総硬度・蒸発残留物



pH・塩素イオン



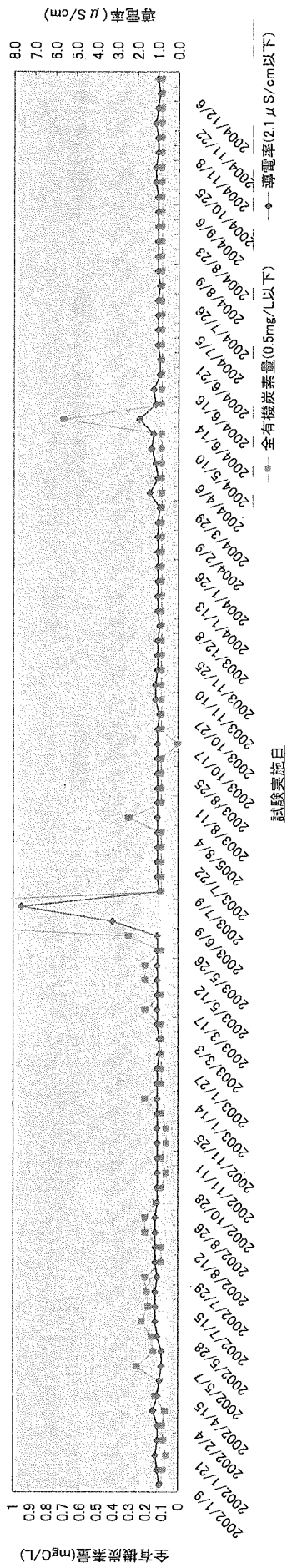
過マンガン酸カリウム消費量・生菌数



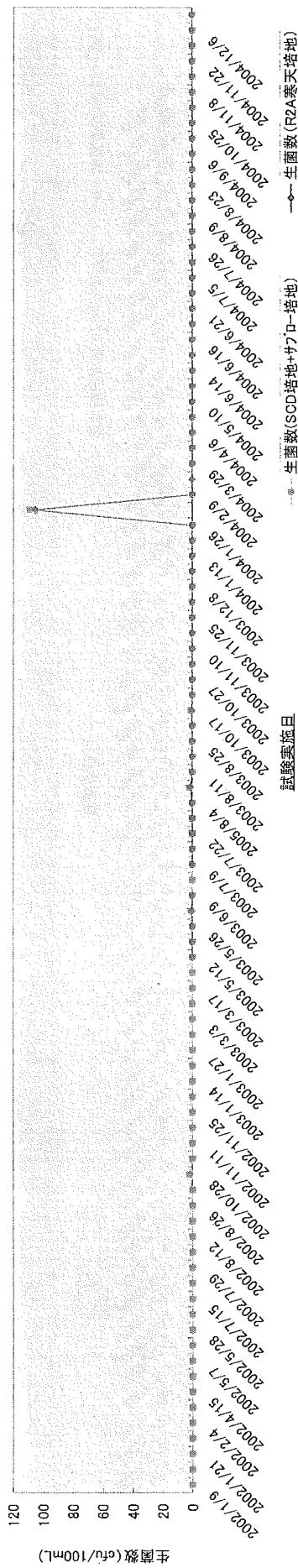
A社a工場 精製水試験結果 (トレンドデータ)

対象期間：2002年～2004年

TOC・導電率



生菌数

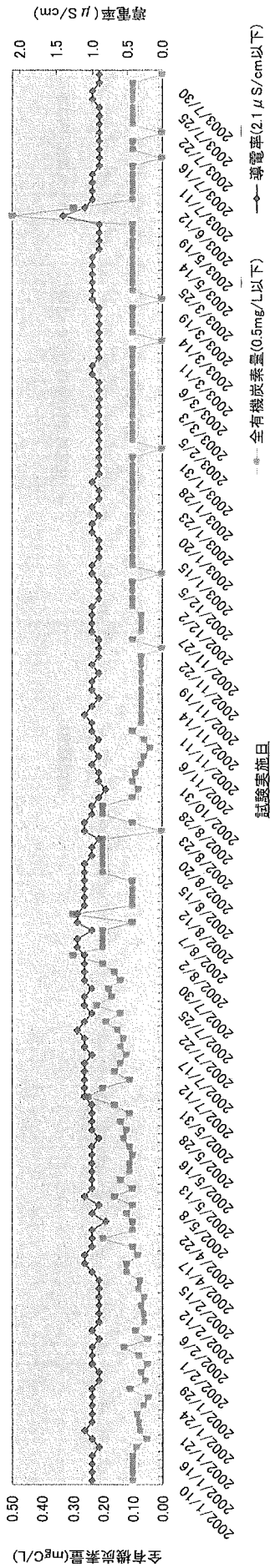




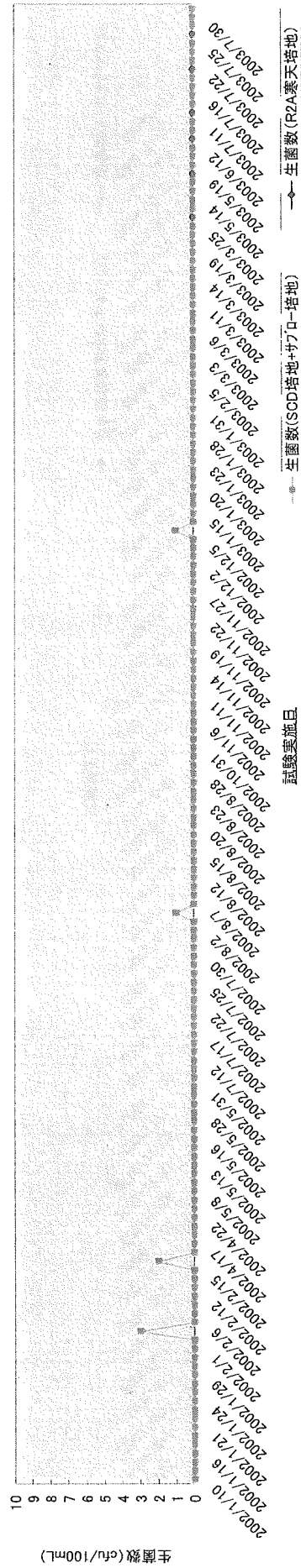
A社 a工場 UF水試験結果 (トレンドデータ) (1/2)

対象期間：2002年01月～2003年07月

TOC-導電率：2002年01月～2003年07月



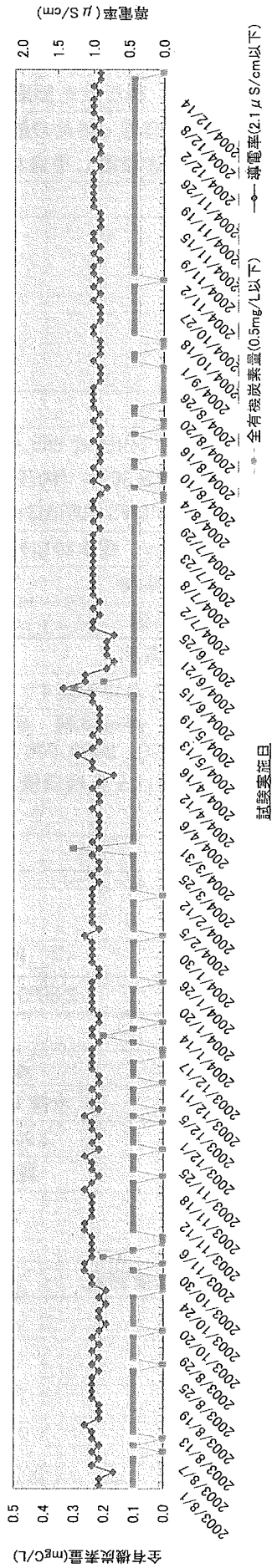
生菌数：2002年01月～2003年07月



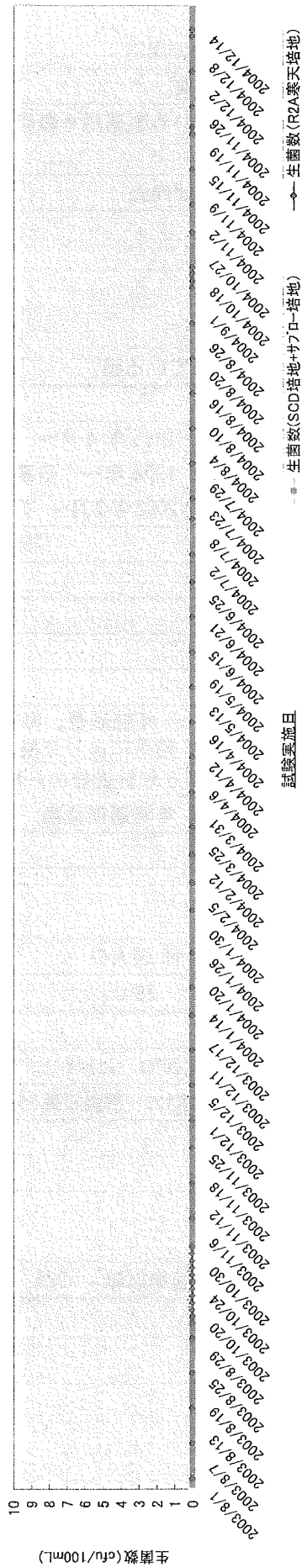
A社a工場 UF水試験結果 (トレンドデータ) (2/2)

対象期間: 2003年08月~2004年12月

TOC-濃度率: 2003年08月~2004年12月



生菌数: 2003年08月~2004年12月



B社b工場

1. 超ろ過法製薬水の用途

生産している製品概要	注射剤、輸液、透析液を製造
超ろ過法で製造している製薬水の使用目的	UF 水は輸液の容器・器具の最終洗浄用水（末端に0.22μmフィルターを設置し透過水を使用）
生産している製品の仕向先	国内

2. 稼働期間

1985年4月～

3. 超ろ過法で使用している膜

項目	
UF 膜	1985年4月～ (株)ケレ MU-6025×36本(内圧式 MW5,000) 1996年～ 日東電工(株) NTU-3006-C3RM×36本(内圧式 MW6,000) 2002年3月～ タケノカブリンシステム(株)MOLSEPF S10-FS-FUST653×36本(内圧式 MW6,000)
稼働時間	25m <sup>3</sup> /h～30m <sup>3</sup> /h×13hr=300m <sup>3</sup> /day 採水時以外は待機
UF 入口流量	50.7m <sup>3</sup> /h×2系列
UF 透過水量	15m <sup>3</sup> /h×2系列
UF 濃縮水循環量	43.2m <sup>3</sup> /h×2系列
UF 濃縮水排水量	1.5m <sup>3</sup> /h×2系列(精密ろ過器へ戻す)
膜の交換基準・指標	3年経過後、毎年1本ずつメーカーへ膜を送り、評価依頼。日常点検とメーカーの評価結果により交換(外観、エアリーク試験、MW28,000、MW90,000の分画分子量測定)
実際の膜交換頻度	3年経過後のメーカー評価を予定していたが実際は5年経過後メーカーの評価を受け、6年経過後交換
膜の不具合	なし

4. 送水及び殺菌方法

	UF 膜入口	UF 膜	UF 水供給ライン
通水温度	25℃	常温	≥80℃ 1系+常温 2系
殺菌方法			
熱水殺菌	≥70℃, ≥1hr	≥70℃, 1hr	≥80℃, ≥1hr
殺菌頻度	屋上精製水タンク～稼働日毎(夕)	稼働日毎(夕)	UF 水槽1槽/稼働日(計3槽)
蒸気殺菌			≥90℃, 20分 SIP
殺菌頻度			稼働日毎(夕)

5. 新品膜の受入

脱塩率試験	メーカー脱塩率試験 >92%, 保存液 0.5%ホルマリン液量, 濃度測定
-------	---------------------------------------

6. その他

特になし

7. 超ろ過装置の供給・処理水の水質データ

精製水 (IEX+UV) 出口

2004 年	導電率 μS/cm	生菌数 cfu/L	エンドトキシン EU/mL	TOC mg/L	微粒子 10 μm 個/mL	微粒子 25 μm 個/mL
平均値	—	0.02	<0.001	—	—	—
最大値	—	1.00	0.001	—	—	—
最小値	—	0.00	<0.001	—	—	—

UF 出口

2004 年	導電率 μS/cm	生菌数 cfu/L	エンドトキシン EU/mL	TOC mg/L	微粒子 10 μm 個/mL	微粒子 25 μm 個/mL
平均値	0.408	0.00	<0.001	0.019	0.36	0.00
最大値	0.47	8.00	<0.001	0.042	2.00	0.00
最小値	0.38	0.00	<0.001	0.008	0.00	0.00