

Table 2 共通試料のTOC測定結果

単位: ppb

検体	測定機関											平均	SD	
	AJ社工場	AB社-2	AU社B工場	BF社-2	AB社-1	BG社	BF社-1	BK社	BO社	BB社B工場	AA社			AS社
1	217	195	198	236	159	156	169	166	127	184	345	142	177	33
2	243	202	207	253	170	185	200	175	170	195	315	161	206	44
3	310	273	230	270	197	303	331	297	292	262	371	227	280	48
4	85	158	267	117	162	123	90	116	56	241	148	101	139	62
5	-	-	-	3415	2583	2993	3143	2680	228	3404	2805	2200	2830	395
6	113	135	174	100	193	141	176	237	222	306	219	188	184	58
7	328	365	301	494	261	324	387	393	810	533	635	276	426	165
8	788	626	662	276	462	639	686	670	631	674	751	549	618	137
9	649	493	595	429	399	527	539	582	504	509	471	463	513	71
10	280	228	523	955	209	267	246	251	239	225	399	185	253	58
11	372	351	303	762	232	326	347	299	327	336	469	286	332	59
装置 メーカー	HUA社	HUA社	HUA社	HUA社	SIEVERS社	SIEVERS社	SIEVERS社	島津製作所	島津製作所	島津製作所	島津製作所	T&Cテクニカル社		
機種	アナテル A643P	アナテル A643P	アナテル A643P	アナテル アクセス 643	900 Lab	900	810	TOC-5000A	TOC-5000A	TOC-5000	TOC-VCPH	Pheonix 8000		

注) 一:測定不可, 各検体の測定結果の平均値と標準偏差については、□ の値を除いて計算した。検体5のBF社-2の測定値 3415ppb については、エラー表示とともに示された数値であるので、異常値として平均値の計算から除外した。また、BO社の測定値 228ppb も、他社の測定値からかけ離れた値であり、かつ、測定を繰り返すと、2500ppb 程度の高い値が出たり、200ppb 程度の低い値が出たりすることであるので、これも異常値として平均値の計算から除外した。その他の □ の値については、スミルノフの棄却検定を行った結果、危険率1%で有意に他の値からかけ離れた異常値と判断されたので、平均値の計算から除外した。

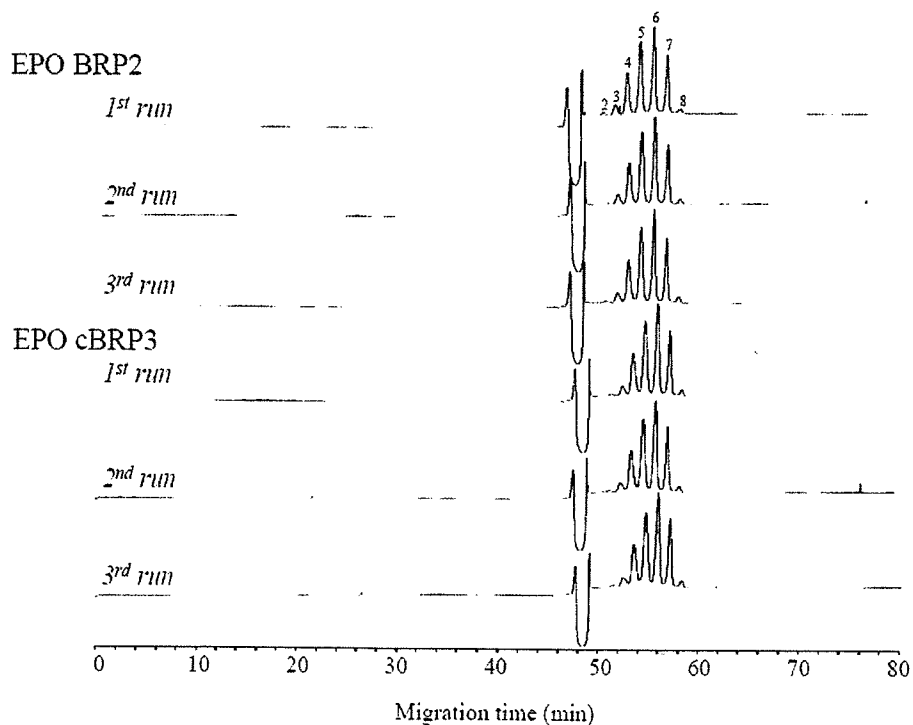


Fig.1 Analysis of erythropoietin BRP2 and cBRP3 by capillary electrophoresis

Table 3 香港市場のブシのアルカロイド含量

1. アコニチン (A) , ヒバコニチン (H) ,
メサコニチン (M) の含量 (μg/g)

	A	H	M
生附片	34	740.6	260.2
黄附片	20.2	200	158
黒附片	0.1	30	0.2
淡附片	2.3	45	15.2
白附片	3.8	45.6	10.3
ほう附片	5	38	35.3

2. ベンゾイルアコニン (BA)
の含量 (μg/g)

	BA
生附片	207
黄附片	21.4
黒附片	98.7
淡附片	30.1
白附片	76.2
ほう附片	6.7

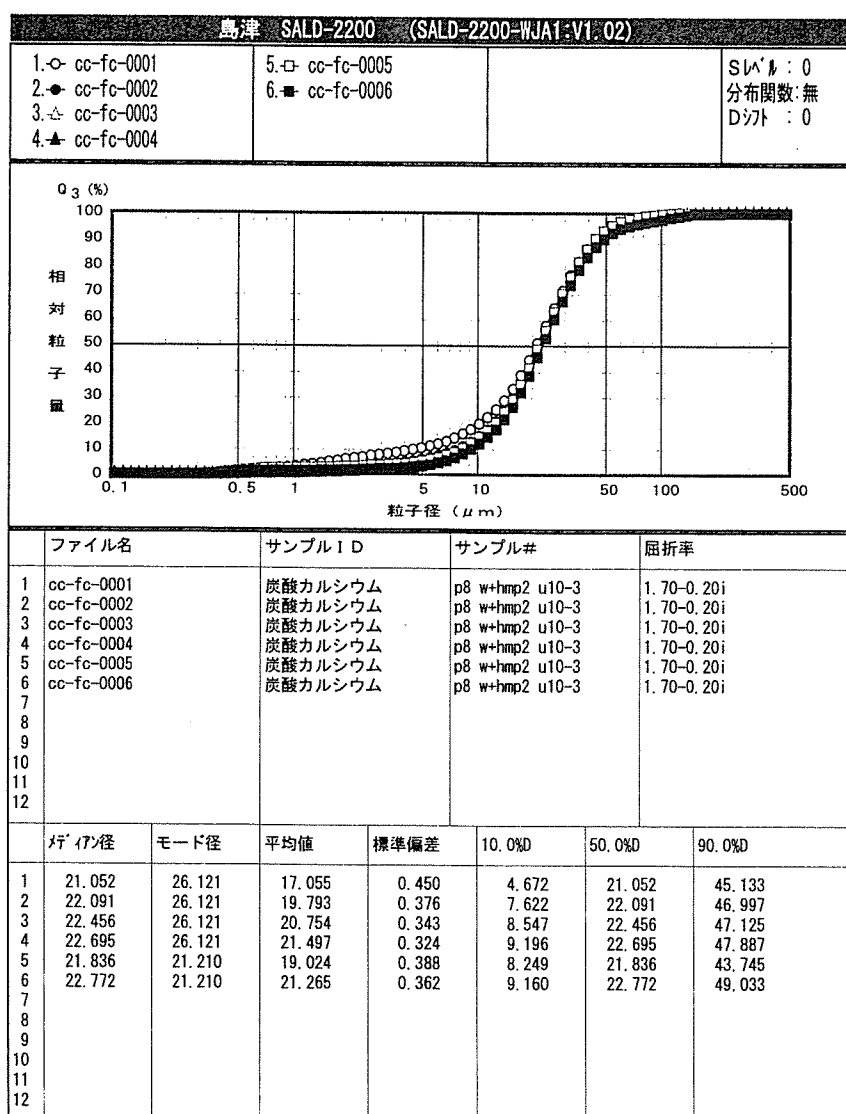
Table 4. 国際調和品目の水分関連規格

	乾燥減量			水分			貯法			性状	
	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP
結晶セルロース		7.0%以下(1g 105°C 3hr)			—		気密容器	—	tight		
粉末セルロース		6.5%以下(1g 105°C 3hr)			—		気密容器	—	tight		
メチルセルロース		5.0%以下(1g 105°C 1hr)			—		密閉容器	—	well-closed		
ヒプロメロース		5.0%以下(1g 105°C 1hr)			—		密閉容器	—	well-closed		hygroscopic after drying
セラセフェート		—			5.0%以下		気密容器	airtight	tight		hygroscopic after drying
カルメロースカルシウム		10.0%以下(1g 105°C 4hr)			—		気密容器	airtight	tight	吸湿性	hygroscopic after drying
クロスカルメロースナトリウム		10.0%以下(1g 105°C 6hr)			—		気密容器	—	well-closed	吸湿性	hygroscopic after drying
トウモロコシデンプン		15.0%以下(1g 130°C 90 min)			—		密閉容器	—	well-closed		
バレイショデンプン		20.0%以下(1g 130°C 90 min)			—		密閉容器	—	well-closed		
コムギデンプン		15.0%以下(1g 130°C 90 min)			—		密閉容器	—	well-closed		
乳糖水和物	0.5%以下(1g 80°C 2hr)(造粒した粉末は1.0%以下)	0.5%以下(1g 80°C 2hr)	0.5%以下(1g 80°C 2hr)	4.5%~5.5% (造粒した粉末は4.0%~5.5%)	4.5%~5.5%	4.5%~5.5%	密閉容器	—	tight		
無水乳糖		0.5%以下(1g 80°C 2hr)			1.0%以下		密閉容器	—	—		
サッカリン		1.0%以下(1g 105°C 2hr)			—		密閉容器	—	well-closed		
サッカリンナトリウム水和物		—			15.0%以下		密閉容器	airtight	well-closed	風解性	efflorescent in dry air
クエン酸水和物		—			7.5%~9.0%		気密容器	airtight	tight	風解性	efflorescent
無水クエン酸		—			1.0%以下		気密容器	—	tight		

Table 5 Analysis of Adsorption Pattern of Water to Sugars(Sugar Alcohols) and Their Mixture with Aspartame

	Pure Material	Mixture with Aspartame
Maltose · 1H ₂ O	No adsorption	No adsorption
Sorbitol	multimolecular adsorption IV	Monolayer adsorption I
Xylitol	multimolecular adsorption IV	Monolayer adsorption I
Trehalose · 2H ₂ O	No adsorption	No adsorption
Fructose	multimolecular adsorption III	multimolecular adsorption V
Mannitol	No adsorption	monolayer adsorption I
Erythritol	No adsorption	monolayer adsorption I
Glucose	No adsorption	Monolayer adsorption I
Lactose · 1H ₂ O	No adsorption	No adsorption
Sucrose	No adsorption	monolayer adsorption I

Fig.2 ヘキサメタリン酸Na中での炭酸カルシウムの粒度分布の経時変化



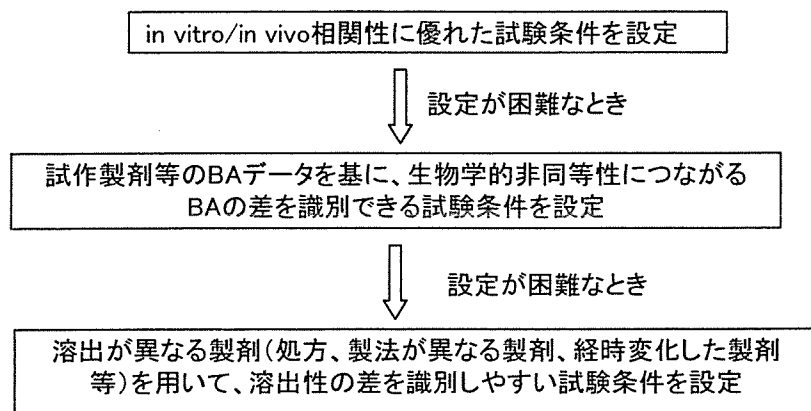
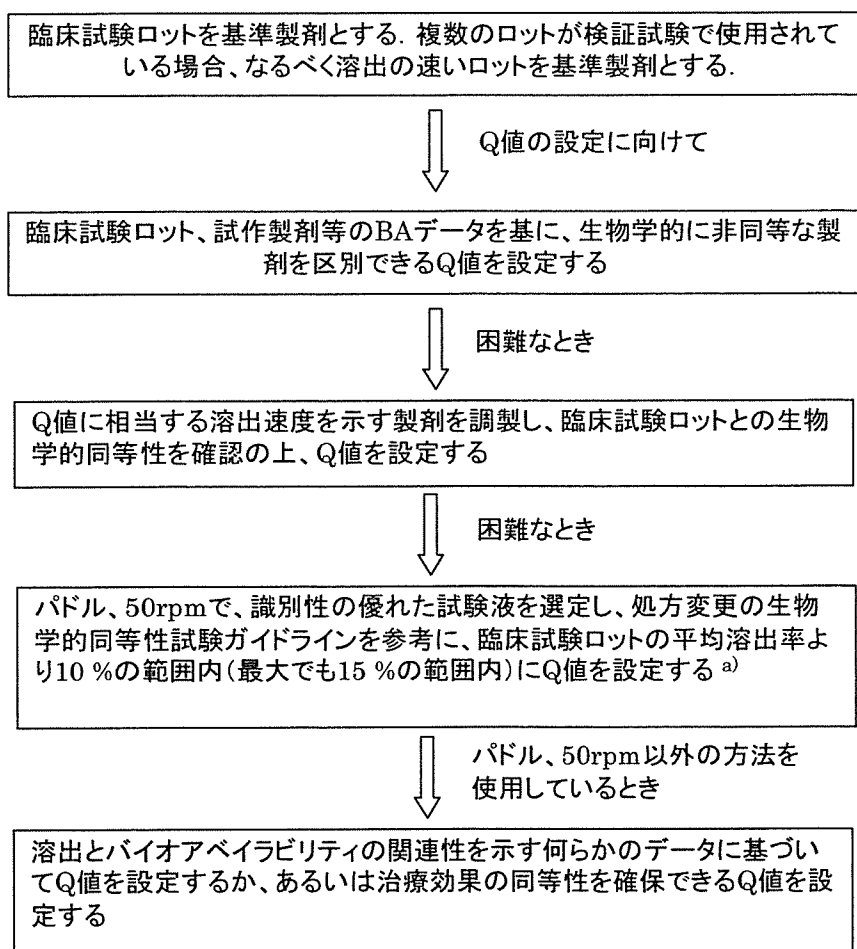


Fig. 3 Establishment of Dissolution Test Conditions for Immediate-Release Dosage Forms



a) 治療濃度域の狭い医薬品等に対しては10%の範囲内に規格値を設定することが望ましい

Fig. 4. Selection of a pivotal lot and procedure of setting Q value for immediate-release dosage forms.

Table 6 新しいJPname命名法の適用によるJAN変更案: 日本名英名ともに変更する医薬品

No	旧JAN日本名	旧JAN英名	新JAN日本名	新JAN英名	変更理由					
					アミ の 塩	第 4 級 ア モ ニ ウム 塩	ア ル コ ー ル の エ ス テ ル 誘 導 体	酸 の エ ス テ ル 誘 導 体	水 和 物	そ の 他
1	L-アスパラギン酸カルシウム	Calcium L-Aspartate	L-アスパラギン酸カルシウム水和物	Calcium L-Aspartate Hydrate					○	
2	L-グルタミン酸L-アルギニン	L-Arginine L-Glutamate	L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物	L-Arginine L-Glutamate Hydrate	○				○	
3	L-グルタミン酸ナトリウム	Monosodium L-Glutamate Monohydrate	L-グルタミン酸ナトリウム水和物	Sodium L-Glutamate Hydrate					○	
4	L-塩酸メチルシステイン	L-Methylcysteine Hydrochloride	L-メチルシステイン塩酸塩	Methyl L-Cysteine Hydrochloride	○					○
5	アデノシン三リン酸二ナトリウム	Adenosine 5'-Triphosphate Disodium	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	Adenosine Triphosphate Disodium Hydrate					○	○
6	アルガトロバン	Argatroban	アルガトロバン水和物	Argatroban Hydrate					○	
7	アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート	Aluminum Chlorohydroxy Allantoinate	アルクロキサ	Alcloxa						○
8	アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム	Aluminoparaaminosalicylate Calcium	アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物	Aluminoparaaminosalicylate Calcium Hydrate					○	
9	アンフェナクナトリウム	Amfenac Sodium	アンフェナクナトリウム水和物	Amfenac Sodium Hydrate					○	
10	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム	Isoniazid Sodium Methanesulfonate	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物	Isoniazid Sodium Methanesulfonate Hydrate					○	
11	インカドロン酸二ナトリウム	Incadronate Disodium	インカドロン酸二ナトリウム水和物	Incadronate Disodium Hydrate					○	
12	インダパミド	Indapamide	インダパミド水和物	Indapamide Hydrate					○	
13	エカベトナトリウム	Ecabet Sodium	エカベトナトリウム水和物	Ecabet Sodium Hydrate					○	
14	エグアレンナトリウム	Egualen Sodium	エグアレンナトリウム水和物	Egualen Sodium Hydrate					○	
15	エデト酸カルシウム二ナトリウム	Calcium Disodium Edetate	エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物	Calcium Disodium Edetate Hydrate					○	
16	グアイアズレンスルホン酸ナトリウム	Sodium Guaiazulene Sulfonate	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	Sodium Gualenate Hydrate					○	○
17	クエン酸モサプリド	Mosapride Citrate	モサプリドクエン酸塩水和物	Mosapride Citrate Hydrate	○				○	
18	グルクロン酸ナトリウム	Sodium Glucuronate	グルクロン酸ナトリウム水和物	Sodium Glucuronate Hydrate					○	
19	グルコン酸カリウム	Potassium Gluconate	グルコン酸カリウム水和物	Potassium Gluconate Hydrate					○	
20	グルタチオン(還元型)	Glutathione(Reduced Type)	グルタチオン	Glutathione						○
21	シタラビンオクホスファート	Cytarabine Ocfosphate	シタラビン オクホスファート水和物	Cytarabine Ocfosphate Hydrate				○	○	
22	シラザプリル	Cilazapril	シラザプリル水和物	Cilazapril Hydrate					○	
23	タカルシトール	Tacalcitol	タカルシトール水和物	Tacalcitol Hydrate					○	
24	トシル酸トスフロキサシン	Tosufloxacin Tosilate	トスフロキサシントシル酸塩水和物	Tosufloxacin Tosilate Hydrate	○				○	
25	ニトロプルシドナトリウム	Sodium Nitroprusside	ニトロプルシドナトリウム水和物	Sodium Nitroprusside Hydrate					○	
26	パミドロン酸二ナトリウム	Pamidronate Disodium	パミドロン酸二ナトリウム水和物	Pamidronate Disodium Hydrate					○	
27	ホパンテン酸カルシウム	Calcium Hopantenate	ホパンテン酸カルシウム水和物	Calcium Hopantenate Hydrate					○	
28	メシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジン	Adrenochrome Monoaminoguanidine Mesilate	アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物	Adrenochrome Monoaminoguanidine Mesilate Hydrate	○				○	

29	リン酸エストラムスチンナトリウム	Estramustine Phosphate Sodium	エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物	Estramustine Phosphate Sodium Hydrate				○		○	
30	リン酸ピリドキサル	Pyridoxal Phosphate	ピリドキサルリン酸エステル水和物	Pyridoxal Phosphate Hydrate				○		○	
31	ルチン	Rutin	ルチン水和物	Rutin Hydrate						○	
32	レボフロキサシン	Levofloxacin	レボフロキサシン水和物	Levofloxacin Hydrate						○	
33	安息香酸酢酸エストリオール	Estriol Benzoate Diacetate	エストリオール酢酸エステル安息香酸エステル	Estriol Diacetate Benzoate				○			○
34	塩化セチルピリジニウム	Cetylpyridinium Chloride	セチルピリジニウム塩化物水和物	Cetylpyridinium Chloride Hydrate			○				○
35	塩酸アルギニン	Arginine Hydrochloride	L-アルギニン塩酸塩	L-Arginine Hydrochloride	○						○
36	塩酸イリノテカン	Irinotecan Hydrochloride	イリノテカン塩酸塩水和物	Irinotecan Hydrochloride Hydrate	○						○
37	塩酸エホニジピン	Efonidipine Hydrochloride	エホニジピン塩酸塩エタノール付加物	Efonidipine Hydrochloride Ethanolate	○						○
38	塩酸オザグレール	Ozagrel Hydrochloride	オザグレール塩酸塩水和物	Ozagrel Hydrochloride Hydrate	○						○
39	塩酸オルプリノン	Olprinone Hydrochloride	オルプリノン塩酸塩水和物	Olprinone Hydrochloride Hydrate	○						○
40	塩酸オンダンセトロン	Ondansetron Hydrochloride	オンダンセトロン塩酸塩水和物	Ondansetron Hydrochloride Hydrate	○						○
41	塩酸カルピピラミン	Carpipramine Hydrochloride	カルピピラミン塩酸塩水和物	Carpipramine Hydrochloride Hydrate	○						○
42	塩酸セトチアミン	Cetotiamine Hydrochloride	セトチアミン塩酸塩水和物	Cetotiamine Hydrochloride Hydrate	○						○
43	塩酸テラゾシン	Terazosin Hydrochloride	テラゾシン塩酸塩水和物	Terazosin Hydrochloride Hydrate	○						○
44	塩酸トリプロリジン	Tripolidine Hydrochloride	トリプロリジン塩酸塩水和物	Tripolidine Hydrochloride Hydrate	○						○
45	塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル	p-Butylaminobenzoyldiethylaminoethyl Hydrochloride	パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩	Diethylaminoethyl p-Butylaminobenzoate Hydrochloride	○						○
46	塩酸ピルシカイニド	Pilsicainide Hydrochloride	ピルシカイニド塩酸塩水和物	Pilsicainide Hydrochloride Hydrate	○						○
47	塩酸ピルメノール	Pirmenol Hydrochloride	ピルメノール塩酸塩水和物	Pirmenol Hydrochloride Hydrate	○						○
48	塩酸ブピバカイン	Bupivacaine Hydrochloride	ブピバカイン塩酸塩水和物	Bupivacaine Hydrochloride Hydrate	○						○
49	塩酸ベプリジル	Bepidil Hydrochloride	ベプリジル塩酸塩水和物	Bepidil Hydrochloride Hydrate	○						○
50	塩酸マザチコール	Mazaticol Hydrochloride	マザチコール塩酸塩水和物	Mazaticol Hydrochloride Hydrate	○						○
51	塩酸リルマザホン	Rilmazafone Hydrochloride	リルマザホン塩酸塩水和物	Rilmazafone Hydrochloride Hydrate	○						○
52	酢酸デスマプレシン	Desmopressin Acetate	デスマプレシン酢酸塩水和物	Desmopressin Acetate Hydrate	○						○
53	硫酸ベルベリン	Berberine Sulfate	ベルベリン硫酸塩水和物	Berberine Sulfate Hydrate	○						○
54	硫酸モルヒネ	Morphine Sulfate	モルヒネ硫酸塩水和物	Morphine Sulfate Hydrate	○						○

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査

分担研究者 小嶋茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

研究要旨 日米欧3薬局方で構成される薬局方検討会議 (PDG) では、1990年以来薬局方の国際調和を進めてきており、その成果も徐々に挙がりつつある。そうした国際調和の一環として、医薬品の製造用に使われる水 (製薬用水) についても調和の課題として取り上げられつつあり、その最初の課題である容器入り注射用水 (Sterile Water for Injection in Containers) の国際調和案 (Stage 3) が担当薬局方であるUSPから提示されたところである。

また、日本薬局方においても、製薬用水に関する規定の整備は重点課題の一つとされ、製薬用水委員会を中心に検討が進められてきた。製薬用水委員会では、現在、日本薬局方収載の製薬用水各条の見直しを進めているところである。この見直し作業においては、「精製水」ならびに「注射用水」の各条を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入りの水の2つに分け、それらの純度試験の規格を現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素 (TOC) で規定することができないものか検討が進められている。

この方向で見直し作業を進めるためには、その基礎データとして、わが国における製薬用水の導電率およびTOCのレベルを把握する必要がある。そこで、本研究においては、製薬用水 (特に、容器入りの水) がどの程度の導電率およびTOCのレベルにあるか、その実態調査を行うこととし、1) 製薬会社各社に対するアンケート調査を実施した。また、2) 測定方法や測定装置による差を見るため、容器入りの水の共通試料を用意して、各社でそれらの試料の導電率およびTOCの測定を行い、測定結果を比較する共同実験を実施した。

バルク水については、アンケート調査の結果、導電率およびTOCを測定して水質管理に用いている会社が多く、それらの実測値についても導電率では $1.1\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、TOCでは400ppb以下のところが大部分であり、各条の純度試験を導電率およびTOCで規定しても特に問題ないことがわかった。また、容器入り水については、共通試料を用いた共同実験の結果、導電率については、USPが容器入り注射用水のStage 3案で提案している規格値 (10mL以下のもので $25.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、10mLを超えるもので $5.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下) で問題ないが、TOCについては、かなり高い値を示すケースも認められるため、慎重に検討する必要があることが明らかとなった。

なお、アンケート調査の結果、製薬用水を導電率およびTOCで規定していく方向性に関しては概ね賛成の意見が多いことがわかった。

キーワード： 薬局方の国際調和、精製水、滅菌精製水、注射用水、バルク水、容器入り水、導電率、有機体炭素、TOC

分担研究者

小嶋 茂雄 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 顧問

研究協力者

岡田 敏史 大阪医薬品協会 特別顧問
森田 収 (社)東京医薬品工業協会
局方委員会 委員長

研究協力者

大久保 恒夫 大阪医薬品協会
技術研究委員会 委員長
美濃部 敏 大阪医薬品協会
技術研究委員会 副委員長

A. 研究目的

日米欧3薬局方で構成される薬局方検討会議(PDG)では、1990年以来薬局方の国際調和を進めてきており、その成果も徐々に挙がりつつある。そうした国際調和の一環として、医薬品の製造用に使われる水(製薬用水)についても調和の課題として取り上げられつつあり、その最初の課題である容器入り注射用水(Sterile Water for Injection in Containers)の国際調和案(Stage 3)が担当薬局方である USP から提示されたところである。

また、日本薬局方においても、製薬用水に関する規定の整備は重点課題の一つとされ、製薬用水委員会を中心に検討が進められてきた。その成果の一つとして、第十五改正日本薬局方(日局15)では、製薬用水の品質確保に関する考え方をまとめた形で示した「製薬用水の品質管理」の規定を参考情報に収載することができた。製薬用水委員会では、この成果を踏まえて、現在、日本薬局方収載の製薬用水各条の見直しを進めているところである。この見直し作業においては、「精製水」ならびに「注射用水」の各条を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入りの水の2つに分け、それらの純度試験の規格を現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素(TOC)で規定することができないものか検討が進められている。

この方向で見直し作業を進めるためには、その基礎データとして、わが国における製薬用水の導電率およびTOCのレベルを把握する必要がある。そこで、本研究においては、製薬用水(特に、容器入りの水)がどの程度の導電率およびTOCのレベルにあるか、その実態調査を行うこととし、1)製薬会社各社に対するアンケート調査を実施した。また、2)測定方法や測定装置による差を見るため、容器入りの水の共通試料を用意して、各社でそれらの試料の導電率とTOCの測定を行い、測定結果を比較する共同実験を実施した。

得られた調査結果ならびに試験結果を解析することにより、製薬用水各条の純度試験の規格を導電率およびTOCを中心としたものに改めて問

題ないか、また、規格値をどのレベルに設定するのが適切かを明らかにする。

B. 研究方法

B-1 アンケート調査

(社)東京医薬品工業協会(東薬工)局方委員会加盟会社および大阪医薬品協会(大薬協)技術研究委員会加盟会社に対してアンケート調査を行い、各社で製造しているバルク製薬用水の導電率およびTOCの測定結果、容器入りの水の容器の材質、導電率およびTOCの測定結果、ならびに製薬用水の医薬品各条の純度試験規格を導電率およびTOCを中心としたものに改めることに対する意見についてまとめる。

B-2 共通試料を用いた共同実験

アンケート調査を行った会社のうち、共同実験に参加してもよいと回答された会社の中から、測定装置の機種等を考慮して10社を選び、共通試料を配布して、それらの試料の各社による導電率およびTOCの実測データの提出を求める。共通試料には、容量、材質の異なる精製水、滅菌精製水および注射用水を用いる。また、導電率およびTOCの測定は、それぞれ日局一般試験法「導電率測定法」および「有機体炭素試験法」に従って行うものとするが、測定装置の実際の取扱いについては、各測定装置の指示に従うものとする。

測定は3回繰り返して実施する。

C. 研究成果ならびに考察

1. アンケート調査

1-1. バルク製薬用水の導電率およびTOCの測定結果

バルク製薬用水の導電率およびTOCの測定結果(直近の3ロット又は異なる製造日の3ロット)、測定装置および製造量について調査した。

1-1-1. バルク精製水

回答のあった 47 社のうち、3 社はバルク精製水を製造していなかったが、残りの 44 社はバルク精製水を製造しており、そのうち 41 社は製造システムの水質管理のために導電率と TOC のどちらかあるいは両方を測定していた。それらの測定結果を表 1 に示す。

〈 表 1 〉

導電率は、いずれの会社においても製造直後のインライン測定で 0.05~0.2 μ S/cm 程度、循環水で 1 μ S/cm 以下、オフライン測定で 1.1 μ S/cm 以下のレベルにあり、日局 15 参考情報「製薬用水の品質管理」の処置基準値を満足していた。したがって、バルク精製水の医薬品各条に、導電率の規格値を 1.1 μ S/cm 以下 (20 $^{\circ}$ C) と規定しても特に問題はないと思われる。

TOC は、導電率と比べると若干測定している会社が少なかったが、多くの会社で測定されており、そのレベルはサンプリング時の汚染による測定値の上昇の可能性があるオフライン測定でも 300ppb 以下であり、日局 15 参考情報「製薬用水の品質管理」の処置基準値を満足していた。したがって、現行の日局「注射用水」において超ろ過法により製した場合に適用されているのと同じ TOC の規格値 (0.50 mg/L 以下) をバルク精製水の医薬品各条に規定しても特に問題はないと思われる。

なお、製造された精製水は、通常、高温循環させることで一時的に保存されるが、循環水の導電率や TOC はこの循環過程ではそれほど上昇しないとのことであった。

1-1-2. バルク注射用水

バルク注射用水については、31 社で製造されており、大部分の製造施設で導電率および TOC による水質管理が行われている。それらの測定結果を表 2 に示す。

〈 表 2 〉

導電率については、1 社から 1.21 μ S/cm (31.2 $^{\circ}$ C) の測定結果が報告されたことを除けば、いずれの会社においても日局 15 参考情報「製薬用水の品質管理」の処置基準値を満足するレベルにあり、バルク注射用水の医薬品各条に導電率の規格値を 1.1 μ S/cm 以下 (20 $^{\circ}$ C) と規定しても特に問題はないと思われる。

TOC についても、多くの会社で測定されており、そのレベルはサンプリング時の汚染による測定値の上昇の可能性があるオフライン測定でもすべて 250ppb 以下であり、日局 15 参考情報「製薬用水の品質管理」の処置基準値を満足していた。したがって、現行の「注射用水」において超ろ過法により製した場合に適用されているのと同じ TOC の規格値 (0.50 mg/L 以下) をバルク注射用水の医薬品各条に規定しても特に問題はないと思われる。

その他の製薬用バルク水として、7 社が UF 水、RO 水、又は Low Pyrogen Water (USP) を製造しており、それらの導電率および TOC の測定結果を表 3 に示す。

〈 表 3 〉

いずれもバルク精製水やバルク注射用水と同レベルの導電率および TOC の測定値を示した。

1-2. 容器入りの水の導電率および TOC の測定結果

1-2-1. 容器入りの精製水および滅菌精製水

回答のあった 47 社の中には容器入りの精製水を製造している会社はなかった。

一方、容器入り滅菌精製水は、1 社が製造しており、ポリプロピレン製容器入りの容量 500mL の製品であった。導電率のみが測定されており、その測定結果を表 4 に示す。

〈 表 4 〉

1.2 μ S/cm 前後の値であり、3 年後でも値の上昇はほとんどなく、特に問題はない。

1-2-2. 容器入り注射用水

容器入り注射用水は、47 社中 10 社が製造していた。容器の材質としては、ガラス (アンプル、バイアル)、ポリエチレン (PE) およびポリプロピレン (PP) のいずれかであり、可塑剤の溶出が問題となるポリ塩化ビニル (PVC) は用いられていなかった。なお、プラスチック容器の中にはゴム栓付のものがあった。また、容量としては、0.5~1000mL の範囲で多種類の製品が流通していることがわかった。

容器入り注射用水の導電率および TOC については、測定していない会社が多かったため、保存

検体も含めての測定を依頼した。それらの測定結果を表5に示した。

〈表 5〉

USP は、容器入り注射用水の国際調和案 (Stage 3 案) で、その導電率の規格値として、EP の容器入り注射用水各条と同じ規格値 (10mL 以下の注射用水で 25.0 μ S/cm 以下、10mL を超える注射用水で 5.0 μ S/cm 以下) を提案しているが、表5の導電率の測定値は、保存検体も含めていずれもこの基準をクリアしていた。今回報告された中では、ガラス容器入り、1 mL の6年保存品が最も高い導電率の値を示し、9.43 μ S/cm であった。

小容量の注射用水については、1回の測定に必要な液量 (導電率、TOC とも 40~50mL) を確保するために、試料調製の際に多くのサンプルを必要とすることから、その際の汚染等に留意する必要がある。小容量製品については、測定データがまだ少ないことから、今後さらにデータを収集する必要があると考えられる。

また、ガラス容器入りの注射用水は、保存によって導電率が若干上昇するが、問題となるほどの上昇ではなかった。これに対して、プラスチック容器では保存による導電率の上昇は認められなかった。

一方、まだデータは少ないが、TOC の測定値は、保存品で高くなる傾向が認められた。BG 社の5年保存品や6年保存品で2000ppb 前後の値を示したものがあがるが、容器はガラス製 (アンプル) であり、他に比べてかなり高い値を示した原因は不明である。また、BC 社の PE 製容器入り、20mL のもの (BC 社-2) の4年保存品で1300ppb 程度の TOC 値を示したものがあがるが、この製品は無菌充てん (ろ過滅菌) 品であり、保存中に何らかの有機物が容器から溶出したものと思われる。同社のゴム栓付 PE 製容器入り、100mL のもの (BC 社-4) で、4ヶ月の保存により2400ppb、3年の保存により3000ppb 程度の TOC 値を示したものがあがる。さらに、同社のゴム栓付 PE 製容器入り、1000mL のもの (BC 社-7) でも、5年の保存で1000ppb 程度の TOC 値を示したものがあがる。

上記の製品は、いずれも日局「注射用水」の純度試験で要求される過マンガン酸カリウム還元性物質の規格には適合していることから、容器入り注射用水中の有機不純物に対する限度規制を TOC によって行おうとする際の限度値の設定については、慎重を期す必要があると思われる。

1-3. 製薬用水の医薬品各条に導電率および TOC を規定することに対する意見

製薬用水の医薬品各条の純度試験規格を導電率および TOC を中心としたものに改めることに対して、47社中21社から意見が寄せられた。それらの意見を表6に示す。

〈表 6〉

概ね賛成の意見が多かったが、一部、時期尚早との意見もあつた。また、医薬品各条に導電率および TOC を規定すると、製薬用水製造システムの改造や測定装置の購入が必要となるとの意見もあつた。さらに、国際調和に関する要望もあつた。

2. 共通試料を用いた共同実験

アンケート調査会社からの試料提供、あるいは市販品の購入により入手した容器入りの精製水、滅菌精製水および注射用水を共同実験用の共通試料として用意し、共同実験に参加した10社に配布し、各社でそれらの試料の導電率および TOC を測定した。共同実験に供した試料を表7に、導電率の測定結果を表8に、また、TOC の測定結果を表9に示す。なお、測定結果としては繰り返し3回の測定の平均値を示した。

〈表 7〉

〈表 8〉

〈表 9〉

表8および表9には、10社中の2社 (AB 社、BF 社) が異なる測定装置での2組の測定結果を提供してくれたことから、合わせて12の測定結果がまとめられている。

まず、導電率については、検体7 (ガラスバイアル入り、20mL の製品) が若干高い値を示したが、製薬用水の種類 (精製水、滅菌精製水、注射用水)、容器の材質、サイズ、測定装置による差はそれほど大きくなく、ほぼ3 μ S/cm 以下の測定結果が得られている。なお、AA 社による測定結果は、全体として他社に比べて高い値を与える傾向を示しており、中でも検体5、8、9の測定結果 (それぞれ、2.177 μ S/cm、2.627 μ S/cm および2.653 μ S/cm) は、スミルノフの棄却検定により危険率1%で有意に他の値からかけ離れた異常に高い値と判断された。容器入り注射用水の導電率

に関する上記の測定結果は、USP が容器入り注射用水の国際調和案（Stage 3 案）において提案している導電率の規格値

10mL 以下の注射用水： 25.0 μ S/cm 以下

10mL を超える注射用水： 5.0 μ S/cm 以下

を十分クリアしていた。なお、導電率の値が経時変化でどの程度上昇するかについても検討が必要であるが、アンケート調査結果ではそれほど上昇は認められておらず、Stage 3 案で提案されている規格値で特に問題はないと考えられる（表 5 参照）。

なお、アナテル A643P および A643（HUA 社）では、検体 5 の導電率は測定不能であった。

次に、TOC については、PE 製容器入り、5mL の検体 5 が 2500ppb を超える非常に高い値を示しており、容器から何らかの有機物が溶出したものと考えられる。この製品の製造メーカーから、容器は添加剤無添加の PE 製であり、2 種の低密度 PE のブレンド品であるとの情報が提供されたが、どのような有機物が溶出したかを具体的に推定できるような情報は示されていない。なお、この検体については、BO 社による測定で 228ppb と低い測定結果が得られているが、測定を繰り返すと 2500ppb 程度の高い値が出たり、200ppb 程度の低い値が出たりするとのことであり、この値がばらつく原因も不明である。

追跡調査によれば、検体 5 の製造メーカー（BH 社）による TOC の実測値（ $n=4$ ）も 2592ppb ということであり、共同実験の結果とほぼ一致している。なお、本検体は、現行の過マンガンカリウム還元性物質の試験には適合している。この製品の保存品の測定結果は、製造後 13、19 および 24 ヶ月経過品で、それぞれ 1840、2110、2087ppb とのことであった（保存品の数量が少なく、いずれも $n=1$ の測定値である）。また、同社の同じ材質の 20mL 容器入りの注射用水について、2 社で測定した結果、501ppb、554ppb の結果が得られており、容器の容量あたりの内表面積が大きくなるほど、TOC 値も大きくなるとの推定を裏付けるものと言えることができる。

検体 5 以外はすべて 1000ppb 以下であり、検体 1 の AA 社による測定値（345ppb）、検体 10 の BF 社-2 と AU 社 B 工場による測定値（それぞれ、955ppb および 523ppb）、ならびに検体 11 の BF 社-2 による測定値（762ppb）が、スミルノフの棄却検定により危険率 1% で有意に他の値からかけ離れた異常に高い値と判断されたことを除けば、大きな問題はないように思われる。しかしな

がら、アンケート調査結果の項でも述べたように、経時変化により TOC 値が上昇するものもあると思われるので、規格値の設定には慎重を期す必要がある。また、1000ppb 以下の測定においては、測定装置による差はほとんどないと思われる。

なお、アナテル A643P および A643 は、湿式紫外線酸化で分解前後の導電率差を TOC に換算する直接導電率測定方式の装置であり、日局「有機体炭素試験法」に適合しないが、測定範囲（1～1000ppb）外の高い TOC 値を示す検体 5 以外については、他の機種とほぼ同等の測定結果が得られている。なお、検体 5 の BF 社-2 の測定結果（3415.0ppb）は、測定範囲外であり、エラー表示がなされたが、それとともに数値が表示されていたので、その表示値を報告値としたとのことである。

米国でも、ポリ塩化ビニル樹脂（PVC）製容器入りの注射用水の長期保存品で、5000～6000ppb の TOC 値を示すものがあり、GC/MS で Cyclohexanone や Di(2-ethylhexyl)phthalate などが検出されている。¹⁾ わが国では注射用水の容器に PVC 製のものは使用されていないと思われるが、PE 製容器入りのものの一部で高い TOC 値が認められることがわかった。今後、どう対処するかを考える上でも、どのような有機物が溶出しているかを GC/MS 等で明らかにする必要があると思われる。

D. 結論

製薬用水委員会では、現在、日本薬局方収載の製薬用水各条の見直しを進めているところである。この見直し作業においては、「精製水」ならびに「注射用水」の各条を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入り水の 2 つに分け、それらの純度試験の規格を現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および TOC で規定することができないものか検討を進めている。

また、容器入り注射用水については、USP から国際調和案が提示されており、無機塩類を導電率に代えることが提案されている。

以上の状況から、製薬用水各条の純度試験を導電率および TOC を中心に設定することの妥当性、ならびにその規格値をどのレベルに設定するのが適切かについて検討するため、製薬各社に対してアンケート調査を行うとともに、容器入りの水の共通試料を用いて各社で導電率および TOC の

測定を行い、測定結果を比較する共同実験を実施した。

その結果、バルク精製水およびバルク注射用水については、既に導電率および TOC を測定して水質管理に用いている会社が多く、報告された測定値についても、日局 15 参考情報に記載された処置基準値を十分満足していることが分かった。こうしたことから、バルク精製水およびバルク注射用水の医薬品各条の純度試験を導電率および TOC を中心に規定しても特に問題はないと考えられた。また、製薬各社も、バルク製薬用水の規格に導電率および TOC を規定することに概ね賛成であった。

一方、容器入り精製水、滅菌精製水、容器入り注射用水に関しては、導電率および TOC を測定しているところが少なく、今回アンケート調査の際の測定結果、ならびに共同実験による測定結果が主なデータであった。

導電率に関しては、データは少ないものの、USP が容器入り注射用水の国際調和案 (Stage 3) で提案した規格値 (10mL 以下の注射用水で 25.0 μ S/cm 以下、10mL を超える注射用水で 5.0 μ S/cm 以下) を満足しており、特に問題はないと考えられた。また、共同実験においても測定装置による測定値の違いはあまり認められなかった。

一方、TOC では、日局「有機体炭素試験法」に適合しない装置での測定結果が懸念されたが、TOC が 1000ppb 以下の検体では、概ね他の装置と同様の測定値が得られた。一部の検体 (主に PE 製容器入りの注射用水) に 3000ppb 程度の高い TOC 値を示すものがあり、容器から何らかの有機物が溶出してきていると考えられた。今後、どう対処するかを考える上でも、どのような物質が溶出しているかを明らかにする必要があると思わ

れる。また、長期保存品に関するデータも少ないため、保存により TOC がどのように増加するかについても、さらに検討が必要と思われる。

以上のように、容器入りの水に関しては、導電率を規定することについては特に問題ないと考えられるが、TOC を規定することについては慎重に検討する必要があると考えられる。

謝辞

共通試料測定の実験には、以下の方々のご協力を得ましたので、ここに感謝の意を表します。

久保文男 (宇部興産)、蟬丸 剛 (エーザイ)、佐野元哉 (鳥居薬品)、中田誠二 (田辺製薬)、日裏深雪 (塩野義製薬)、小笠原裕一 (大鵬薬品)、間瀬勝典 (あすか製薬)、中田晴美 (富士化学工業)、宮崎卓也 (参天製薬)、森 良治 (大塚製薬)

E. 参考資料

- 1) Total Organic Carbon Extractables from Polymeric and Glass Containers. Stephan J. Poirier, Theodore H. Meltzer, *Pharmacopeial Forum*, **28(5)**, 2002.

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

表1 バルク精製水の導電率とTOCの測定結果

会社	導電率(μ S/cm)		温度($^{\circ}$ C)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量(kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
AA社		0.76 0.89 0.89	25.0 23.4 24.0	CM-60G(東亜電波工業)		234 229 137	TOC-VCPH (島津製作所)	
AB社 製造直後	0.05 0.05 0.05	0.14 0.13 0.14	25.6 25.6 25.6	インライン:SC4A(横河電機) オフライン:ES-12(堀場製作所)	9 8 9	39.0 40.3 46.8	インライン:アナテル アクセス643(HUA 社) オフライン:900Lab (SIEVERS社)	12
AB社 循環水	0.93 0.92 0.69	0.14 0.13 0.14	27.4 27.4 27.4		17 13 14	33.0 36.4 37.0		
AC社								
AD社	0.63 0.64 0.60		30.9 30.5 30.4	ソールコンプ				3.7 4.0 2.8
AE社		0.70 0.68 0.59	20 20 20	DS-15(堀場製作所)		61.1 59.1 81.1	TOC-5000 (島津製作所)	12
AF社	0.1 0.1 0.1		成り行き	AB-6(ハンディタイプ) (森田電気計器製作所)				6
AG社	0.32 0.30 0.33	0.96 0.96 0.98	65.6、23.4 65.6、24.6 64.9、26.8	インライン:875CR-J1F (FOXBORO社) オフライン:ES-14(堀場製作所)	28 23 24		アナテル アクセス 643(HUA社)	2kL/h
AH社								3
AI社								35
AJ社 A工場		0.58 0.52 0.48	23.8 25.1 24.1	アナテル A643P (HUA社)		73 45 42	アナテル A643P (HUA社)	20
AJ社 B工場	0.05 0.06 0.05			ES-14(堀場製作所)				4.77 4.84 20.46
AK社 A工場		0.94 0.95 1.00	25 25 25	アナテル A1000 S20P Organics Analyzer (HUA社)		83.7 94.2 115.5	アナテル A1000 S20P Organics Analyzer(HUA社)	
AK社 B工場		0.81 0.63 0.67	25 25 25	アナテル A1000 S20P Organics Analyzer (HUA社)		18.6 173.9 24.5	アナテル A1000 S20P Organics Analyzer(HUA社)	
AL社	0.1 0.1 0.1	0.9 0.8 0.8	26、24.3 26、25.1 26、24.3	インライン:SC200G-N- J*A/FI/SCT (横河電機) オフライン:DS-15(カスターニー社)				5~6
AM社		1.12 1.11 1.10	20 20 20	CM-20S(東亜電波工業)				330
AN社	0.53 0.57 0.58		19 20 19	200CR (Thornton社)		77 60 53	アナテル アクセス 643P(HUA社)	1.8
AO社		0.6~0.7	25	ES-12(堀場製作所)		60~160	アナテル 643 (HUA社)	27
AP社		0.72 0.83 0.65	29.4 31.2 30.8	ES-12(堀場製作所)		40 40 30	TOC-5000A (島津製作所)	12.3
AQ社		0.72 0.62 0.67		ES-12(堀場製作所)				15 7 5
AR社	0.70 0.72 0.68					36 33 32	TOC-VCSH (島津製作所)	
AS社 A工場		0.87 0.76 0.72	25 25 25	DS-15(堀場製作所)		40 50 40	TOC-720(東レ)	約30
AS社 B工場		0.8 0.8 0.8	25 25 25	モデル145(オリオン社)		0 0 0	アナテル アクセス 643(HUA社)	
AS社 C工場		1.0 1.0 1.0	25 25 25	CM-60S(東亜電波工業)		43 32 21	Phoenix 8000 (T&Cテクニカル 社)	約5

会社	導電率(μ S/cm)		温度(°C)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量(kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
AT社	0.13	0.8	25	875CR(FOXBORO社) CM-60G(東亜電波工業)		91	TOC-5000A (島津製作所)	27
	0.14	1.1	25		63	11		
	0.13	0.9	25		59	7		
AT社		0.8	25	CM-60G(東亜電波工業)		40	TOC-5000A (島津製作所)	24
		0.8	25		22	24		
		0.9	25		51	24		
AU社 A工場ボイラー		0.07		AA-121(電気化学計器)				270
AU社 A工場液剤		0.49		SG200G(横河電機)				
		0.61						
		0.61						
AU社 A工場固形剤		0.64	29.5	200CR (SSRエンジニアリング)	7.6	アナテル A-1000 (HUA社)		4.5
		0.63	32.0		7.5			
		0.67	31.1		7.4			
AU社A工場注射剤		0.31		SC-100(横河電機)				3
		0.31						
		0.29						
AU社 B工場		0.61	21.9	アナテル TOC分析システム (HUA社)		130	アナテル TOC分析システム (HUA社)	22
		0.61	23.0		122	23		
		0.66	23.6		171	22		
AU社 C工場	0.08~0.09 (1日の最高と最低)							約200
AU社 D工場	0.083~0.853		24.0	873CC-JIPFGZ (FOXBORO社)				0.14
	0.083~0.715		24.0					
	0.110~0.908		24.0					
AV社		0.71	26.7	CM-117(京都電子)		42.3	900Lab (SIEVERS社)	96
		0.73	28.4			18.0		96
		0.88	28.0			153		96
AW社 A工場	0.74		25.2	TAC-ACCURA-H (T&Cテクニカル社)	25.1	TAC-ACCURA-H (T&Cテクニカル社)		約3
	0.77		29.8		20.7			
	0.76		26.0		18.9			
AW社 B工場	0.06		25.2	EXA SC402(横河電機)				約3
	0.07		29.8					
	0.06		26.0					
AW社 C工場	0.06~0.40			873CC-JIP (T&Cテクニカル社)				約28
	0.08~0.24							
	0.37~0.42							
AW社 D工場	0.07		27.8	SC4A/Z(セル)(横河電機)	7.0	アナテル アクセス 643P(HUA社)		約70
	0.07		27.5		7.0			
	0.08		27.7		7.0			
AX社 注射剤	0.45~0.87 0.44~0.88 0.42~0.88			SC4A-S-SB-NN-002-20-T1 (横河電機)				7
AX社 シロップ剤	0.50~0.88			AM3-H210(広野)				2
	0.51~0.85							
	0.51~0.89							
AX社 経口剤	0.33~0.83			AM3-H210(広野)				7
	0.33~0.82							
	0.32~0.81							
AX社					80 70 60	TOC-5000A (島津製作所)		
AY社		0.76	23	導電率計(堀場製作所)		142	TOC-5000 (島津製作所)	3.0
		0.96	21		168	4.0		
		0.96	22		143	4.2		
AZ社 設備A	0.85 0.84 0.88		室温	CLS12-A101A (ENDRESS+HUSER LIQUISYS)				10~40
AZ社 設備B	0.85 0.81 0.77		室温					
AZ社 設備C	0.87 0.69 0.63		室温					
AZ社 設備D	0.84 0.92 0.85		室温	CM-14P(東亜電波工業)				3~15
AZ社 設備E	0.54 0.53 0.57		38	873CC-JIPFGZ (FOXBORO社)				9~13

会社	導電率($\mu\text{S}/\text{cm}$)		温度($^{\circ}\text{C}$)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量 (kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
BA社		0.62 0.66 0.58	25.3 26.8 25.5	6222-K1 シリーズ200R (Thornton社)				12.6 10.8 19.2
BB社 A工場		0.3 0.4 0.4	28 26 27	ES-12(堀場製作所)		133 118 176	TOC810AS (SIEVERS社)	トータル 115
BB社 B工場		0.2 0.1 0.1	19 18 19	CEH-12(COS社)		158 124 119	TOC-5000 (島津製作所)	
BB社 C工場		0.7 0.6 0.6	22 21 24	D-24(堀場製作所)		43 110 36	TOC-5000A (島津製作所)	
BC社		0.55 0.49 0.46	23 22 23	CM-40S(東亜電波工業)		62 54 60	TOC-5000A (島津製作所)	256 256 268
BD社	0.67 0.57 0.58		25 25 25	Thornton社製	20 19 20		T&Cテクニカル社 製	86 87 92
BE社	0.4 0.6 0.4			873C (FOXBORO社)		283 287 275	TOC-VCSH (島津製作所)	10 10 10
BF社	0.09 0.09 0.09		80 80 80	770PC (Thornton社)	20 21 20		TAC-502P-H (T&Cテクニカル社)	3 3 3
BG社		0.78 0.79 0.71	25 25 25	SC82パーソナルSCメータ (横河電機)				52
BH社 B工場		0.09 0.08 0.04		CE-102(メラー・トレド社) D-24, DS-14, TOA CM-60G (堀場製作所)				20
BI社								
BJ社 設備A		0.5 0.4	25 25	SC82パーソナルSCメータ (横河電機)		50以下 50以下	TOC-V (島津製作所)	0.1
BJ社 設備B	0.05 0.05 0.05			全自動蒸留水製造装置GS-590に内蔵				0.1
BK社 A作業所		0.6 0.6 0.6	25 25 25	CM-60G(東亜電波工業)		199 284 205	TOC-5000A (島津製作所)	558 122 212
BK社 B作業所	0.17 0.29 0.25		21 21 21	メラー・トレド社製				438 931 882
BK社 C作業所	0.1 0.1 0.1		11.0 11.0 11.0	メラー・トレド社製				564 672 634
BK社 D作業所	0.05 0.05 0.05		26.0 22.0 20.0	マイコムL CLM121/151 (桜エンドレス)				106 105 77
BL社	1.05~1.07 0.21~0.26 1.0以下 0.42~0.45		65 75 25 26	CR-200C (Thornton社)	1~11		アナテル アクセス 643(HUA社)	
BM社	0.33 0.36 0.38			200CR(Thornton社) 等	13.6 8.7 7.7		アナテル A-1000 /S20(HUA社) TOC-VCSH(島津 製作所) 等	31.4 18.2 29.8
BN社 A工場		0.78 0.52 0.75	20 20 20	CM-20E(東亜電波工業)				75
BN社 B工場-2	0.52 0.52 0.55		25 25 25	200CR(Thornton社)	11.5 11.0 11.5		TAC-ACCURA-H (T&Cテクニカル社)	2t/h
BO社		0.71 0.86 0.66		DS-15(堀場製作所)		42 74 64	TOC-5000A (島津製作所)	5

会社	導電率(μ S/cm)		温度($^{\circ}$ C)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量 (kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
BP社	0.65 0.72 0.74		25	TAC-ACCURA01 (T&Cテクニカル社)	22 24 23		TAC-ACCURA01 (T&Cテクニカル社)	23
BQ社 固形剤		0.75 0.85 0.70	25 25 25	CM-117(京都電子)		25 70 60	TOC-5000A (島津製作所)	4.0
BQ社 注射剤	0.1 0.1 0.1		25 25 25	FOXBORO社製		10 20 60	TOC-5000A (島津製作所)	
BR社 A工場	0.45 0.54 0.58		25 25 25	SC150-A-J-AA(横河電機) 6222-K1(Thornton社)	13.0 2.5 9.1		アナテル A-1000 (HUA社)	2 2 2
BR社 B工場	1以下							
BR社 C工場					66 40 23		アナテル アクセス 643(HUA社)	

表2 バルク注射用水の導電率とTOCの測定結果

会社	導電率(μ S/cm)		温度($^{\circ}$ C)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量(kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
AA社		1.06 1.02 0.79	23.3 23.3 23.3	CM-60G(東亜電波工業)	12.6 14.7 25.9		900ポータブル(SIEVERS社)	
AC社	0.75-0.85 0.75-0.85 0.81-0.85		100 100 100	871CC-12-14(B) 873CC-JIPFGZ(CK)(FOXBORO社)	20-30 20-30 20-30		TOC5000AWM(島津製作所)	9
AE社		0.67 0.56 0.65	20 20 20	DS-15(堀場製作所)		73.7 87.6 90.7	TOC-5000(島津製作所)	1.6
AG社	0.20 0.18 0.16	0.62 0.69 0.71	85.1、24.8 85.6、23.6 85.4、23.9	インライン:875CR-JIWCGZ(FOXBORO社) オフライン:ES-14(堀場製作所)				0.36kL/h
AI社		0.43 0.36 0.33	23.9 24.8 25.1	ES-51(堀場製作所)		100 120 100	810(SIEVERS社)	15 15 15
AJ社 A工場		0.25 0.19 0.21	28.2 27.1 30.7	アナテル A643P(HUA社)		40 48 102	アナテル A643P(HUA社)	2
AK社 A工場		0.48 0.47 0.51	25 25 25	アナテル A-1000 S20P Organics Analyzer(HUA社)		44.3 44.2 56.4	アナテル A-1000 S20P Organics Analyzer(HUA社)	
AK社 B工場		0.70 0.86 0.86	25 25 25	アナテル A-1000 S20P Organics Analyzer(HUA社)		24.2 35.3 24.2	アナテル A-1000 S20P Organics Analyzer(HUA社)	
AM社		0.92 1.05 0.85	20 20 20	CM-20S(東和電波工業)				50
AO社		0.23 0.28 0.28	33.2 36.3 35.8	ES-12(堀場製作所)		19 25 29	アナテル 643(HUA社)	0.6
AP社		1.02 1.21 1.16	29.4 31.2 30.8	ES-12(堀場製作所)		20 20 20	TOC-5000A(島津製作所)	4.8
AQ社		0.41 0.48 0.40		ES-12(堀場製作所)				0.5 0.5 0.5
AR社	0.35 0.33 0.33					28 37 29	TOC-VCSH(島津製作所)	
AS社 A工場		0.78 0.95 0.79	25 25 25	DS-15(堀場製作所)				約20
AV社		0.76 0.81 0.84	33.5 35.3 34.0	CM-117(京都電子)		15.6 12.5 10.2	900Lab(SIEVERS社)	1.0 2.9 7.2
AW社 A工場	0.27 0.30 0.30		82.2 82.3 82.2	TAC-ACCURA-H(T&Cテクニカル社)	16 17 16		TAC-ACCURA-H(T&Cテクニカル社)	約5
AX社 高温ループ	0.45~0.88 0.48~0.88 0.47~0.86			SC4A-S-SB-NN-002-20-T1(横河電機)	9.9~70.0 9.9~70.0 10.3~89.0		TAC-ACCURA01(T&Cテクニカル社)	2
AX社 常温ループ	0.50~0.88 0.53~0.89 0.51~0.89				13.2~19.8 13.2~19.8 13.5~19.5			
AX社						60 40 110	TOC-5000A(島津製作所)	
AY社		0.93 0.96 0.88	35 33 34	導電率計(堀場製作所)		90 80 133	TOC-5000A(島津製作所)	2.8 2.1 1.2
AZ社	0.24 0.22 0.22		85	EXASC(YOKOGA社)				1~2

会社	導電率(μ S/cm)		温度($^{\circ}$ C)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量 (kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
BB社 A工場		0.5	30	ES-12(堀場製作所)		151	TOC810AS (SIEVERS社)	トータル 30
		0.4	26			127		
		0.5	30			111		
BB社 B工場		0.5	30	CEH-12(COS社)		158	TOC-5000 (島津製作所)	
		0.4	26			124		
		0.5	30			119		
BB社 C工場		0.7	22	D-24(堀場製作所)		207	TOC-5000A (島津製作所)	
		0.7	28			47		
		0.7	22			47		
BC社		0.59	22	DS-25(堀場製作所)		25.6	TOC-5000 (島津製作所)	79
		0.52	22			10.2		57
		0.49	20			15.2		59
BD社	0.75		85	Thornton社製	14.9		T&Cテクニカル社製	46
	0.75		85		14.7			46
	0.76		85		14.8			48
BE社	0.3			200CR(Thornton社)		229	TOC-VCSH(島津製 作所)	1.5
	0.3					241		1.5
	0.3					214		1.5
BF社	0.06		80	770PC (Thornton社)	23		TAC-502P-H (T&Cテクニカル社)	3
	0.07		80		23			3
	0.08		80		25			3
BG社 蒸留法	0.38		25	パネルマウンド型 CLM121(桜エンドレス)	86		TOC400ES (SIEVERS社)	2
	0.39		25		90			
	0.39		25		96			
BG社 超ろ過法	0.47		25		105			27
	0.46		25		108			
	0.47		25		110			
BH社 A工場	0.20		80	CE-102(メラー・トレド 社)、D-24、DS-14、TOA CM-60G(堀場制作所)				2~3
	0.19		80					
	0.22		80					
BH社 C工場		0.8	25	CE-102(メラー・トレド 社)、D-24、DS-14、TOA CM-60G(堀場制作所)	14.7		TOC-5000A、TAC- 502P-H(島津製作 所)	
		0.7	25		14.7			
		0.9	25		14.7			
BH社 D工場		0.4	25	CE-102(メラー・トレド 社)、D-24、DS-14、TOA CM-60G(堀場制作所)	17.4		TOC-5000A、TAC- 502P-H(島津製作 所)	
		0.5	25		17.0			
		0.5	25		18.3			
BK社 A作業所	0.35		25	CM-60G (東亜電波工業)		171	TOC-5000A (島津製作所)	32
	0.38		25			178		32
	0.39		25			185		32
BK社 B作業所		0.48	20	DS-14(RS) (堀場製作所)				9
		0.42	20					12
		0.59	20					10.5
BK社 C作業所		0.60	20	DS-14(RS) (堀場製作所)				6.2
		0.54	20					6.2
		0.55	20					4.2
BK社 D作業所	0.34		89.9	マイコムL CLM120- 11292(桜エンドレス)				34
	0.34		89.9					30
	0.34		89.9					28
BM社	0.33			200CR(Thornton社) 等	9.2		アナテル A-1000 S20(HUA社) TOC-VCSH (島津製作所)等	2
	0.34				6.3			2
	0.32				6.1			2
BN社 A工場		0.76	20	CM-20E (東亜電波工業)				4.5
		0.86	20					
		0.66	20					
BN社 B工場		0.24	20	AM2-HT000 (森田電気計器製作所)		114	TOC-VCPH (島津製作所)	500L/h
		0.25	20			83		
		0.22	20			84		
BP社	0.20		25	243-223 770MAX (メラー・トレド社)	6		5000TOC (メラー・トレド社)	0.5
	0.22				7			
	0.20				6			
BQ社 注射剤	0.1		25	桜エンドレス製		40	TOC-5000A (島津製作所)	16.8
	0.2		25			30		12.2
	0.1		25			40		10.7

会社	導電率(μ S/cm)		温度($^{\circ}$ C)	測定装置	TOC(ppb)		測定装置	製造数量 (kL/day)
	インライン	オフライン			インライン	オフライン		
BR社 A工場	0.28		8	SC150-A-J-AA (横河電機) 6222-K1(Thornton社)	3.2		アナテル A-1000 (HUA社)	1
	0.30		9		8.1			1
	0.52		29		4.9			1
BR社 B工場	0.08以下							