

## 1 先行業界の作り方

## 布目 温

野村マイクロ・サイエンス株式会社 技術士：衛生工学（水質管理）

## POINT

- 1 注射剤は人の皮下へ直に注入されるため、人体に異物となるものは含まれてはなりません！
- 2 しかし、原料と注射用水が起因となる汚染トラブルは皆無になったわけではありません。
- 3 注射剤・注射用水・製造工程とそこに潜む、異物混入リスクについてお話しします。

## はじめに

注射剤には、バイアル瓶やシリンジの詰められる少量注射剤と、輸液など大容量注射剤があり、いずれも仕込み水には、注射用水（Water for Injection；WFI）が使われます。医薬品製造に用いる水を製薬用水と呼びますが、WHO GMP（Good Manufacturing Practices）においては、Water for pharmaceutical useと呼び、この分野における世界共通語になっています。

WFIはこの製薬用水のなかでは特別に区別される水です。その理由は、人の皮下へ直に注入されることになる、注射剤を構成する主要成分だからです。GMPが制定される機運となっ

たのは、米国において点滴に使用される大容量注射剤製造工程における、異物混入事故だったと聞いたことがあります。

WFI製造において異物混入、とりわけ微生物汚染に対しては、高温循環をするなど、さまざまな汚染防止としての工夫がなされてきました。しかしながら、人が製造工程に関与するかぎり、異物混入トラブルが皆無になったわけではありません。

本章では、注射剤の製造工程、WFIが生まれる「しくみ」をご説明し、この製造工程に潜む異物混入リスクをお話しします。

## 注射剤の製造工程

注射剤は、注射剤としての効能成分とWFIから構成されます。注射剤を製造するには、効能成分である原末・原液を所定量秤量し、調液槽においてWFIと混合して調液します。

調液された注射剤は充填機へ送られ、バイアル瓶やシリンジなど容器に詰められて、容器入り注射剤ができます。図1に注射剤のできるまでを示します。

調液操作は通常バッチ式に行われますから、1バッチの充填が終了しますと、設備全体を洗浄リンスし、その後蒸気滅菌を行います。

蒸気滅菌とは、純水を加熱して発生させたピュアスチームによって滅菌する操作であり、大型の機器を対象に行います。分解しない状態

でそのまま滅菌できますから、この操作を定置滅菌(SIP)とも呼びます。図2にピュアスチーム発生装置を示します。

着目すべきは、調液槽および充填機は、無菌室もしくはアイソレーター内において、人の関与がないような工夫がされていることです。結果として、原料およびWFIから微生物が混入しないかぎり、無菌的操作によって、バイアル瓶やシリンジへ注射剤が充填されるしくみになっています。これは、注射剤製造の最終工程である充填操作において発生した異物混入事故が発端となり、調液前工程を含め、できるだけ人の関与を少なくするよう改善した経緯があります。

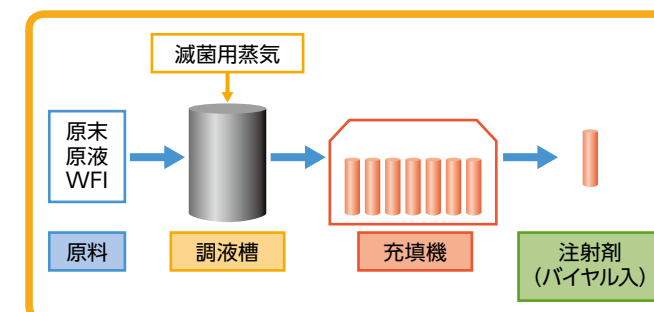


図1 注射剤のできるまで  
原料と注射用水から注射剤ができるまでを図示します。

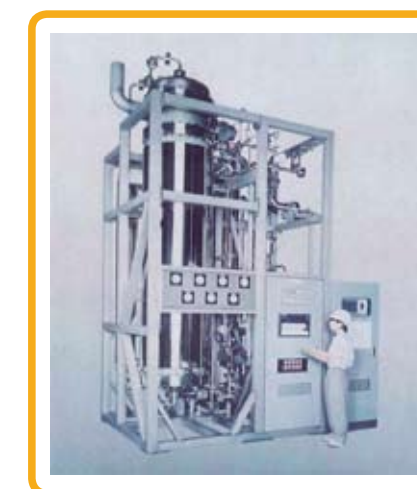


図2 ピュアスチーム発生器  
ピュアスチーム発生器の写真を示します。

## 原水に含まれる不純物

WFIは自然水に含まれる不純物を水システムによって低下させ、注射剤仕込み水として要求される水質とします。この不純物をWFI製造原水という視点から6分類しました。図3に自然水に含まれる不純物6分類を示します。

## ▶ Particles

Particlesは濁質や懸濁物質を総称しています。通常は前段階で排除します。排除しないと後段装置にトラブルが発生します。