

平成23年5月16日

# 日局16における製薬用水関連 の改正点と今後の課題

(独) 医薬品医療機器総合機構  
小嶋 茂雄

# 日局16での製薬用水関連の規定 の整備におけるキーポイント

## ■ 製薬用水各条の抜本的改正

- ① 製薬用水各条の枠組みを見直し、**バルクの水と容器入りの水の規格を切り分けて**、それぞれ独立の規格としたこと
- ② **バルクの水の規格の純度試験項目を**、現在の水質管理技術の水準に合わせ、**導電率とTOCの2つにまとめ**、規格をシンプルで管理しやすいものに改めたこと
- ③ **容器入りの水の規格にも導電率を採用して**、規格をシンプルなものとしたこと、しかしながら、TOCの採用は見送り、**過マンガン酸カリウム還元性物質**のままとしたこと

# 日局16での製薬用水関連の規定 の整備におけるキーポイント

## ■ 参考情報等の整備

- ④ 参考情報「製薬用水の品質管理」の記載を各条の規定と整合するように整備するとともに、内容的にも充実したものとしたこと
- ⑤ 医薬品の試験に用いる水について規定した通則20を見直すとともに、これを補完する規定として、参考情報に「医薬品等の試験に用いる水」を新しく収載したこと
- ⑥ 日局15の“精製水”及び“注射用水”の記載を、1) 製法や処方における記載と 2) 試験における記載の2つのグループに別けて適切な記載に改めたこと

# 製薬用水各条の枠組みの見直し

(バルクの水と容器入りの水の規格の切り分け)

# 製薬用水各条の枠組み見直しの背景

- 日局15の「精製水」及び「注射用水」は、バルクの水と容器入りの水を一つの規格の中で扱っており、バルクの水であるUSPやEPの精製水や注射用水とは性格の異なるものであったこと
- バルクの水と容器入りの水を一つの規格の中で扱うことに起因する不可避の難点として、それぞれの水に対する要求事項が混在するために、読みにくく、それぞれの水に対してどこまで要求しているのかが分かりにくいところがあったこと
- 平成18年度に行われた厚生労働科学研究により、容器入りの水には、容器からの溶出物により含まれる有機不純物のレベルが経時的に上昇するという問題があり、バルクの水と同じ規格の下で取り扱うのは適切でないことが明らかになったこと

# JP15, USP31, EP6.0の製薬用水の比較

JP15	USP31	EP6.0
<p>常水</p>	<p>(飲料水)</p>	<p>(飲料水)</p>
<p>精製水  <b>[バルク水と容器入りの水が1つの規格で扱われている]</b>  <b>滅菌精製水</b></p>	<p>精製水   <b>滅菌精製水</b>             透析用水</p>	<p>精製水(バルク) →            ファミリーモノグラフ            ↑  <b>精製水(容器入り)</b>            ▲  <b>高度精製水</b>            膜法(RO膜)による水</p>
<p>注射用水            蒸留法又は超ろ過法(膜法)による水  <b>[バルク水と容器入りの水が1つの規格で扱われている]</b></p>	<p>注射用水            蒸留法又はそれと同等以上の精製法による水   <b>滅菌注射用水</b>             注射用水(bacteriostatic)            灌注用水            吸入用水</p>	<p>注射用水(バルク) →            蒸留法による水            ファミリーモノグラフ            ↑  <b>注射用水(容器入り)</b></p> <p>注) 青: バルクの水(製薬用)            赤: 容器入りの水</p>

# 製薬用水各条の枠組み見直しの背景

- 日局15の「精製水」及び「注射用水」は、バルクの水と容器入りの水を一つの規格の中で扱っており、バルクの水であるUSPやEPの精製水や注射用水とは性格の異なるものであったこと
- バルクの水と容器入りの水を一つの規格の中で扱うことに起因する不可避の難点として、それぞれの水に対する要求事項が混在するために、読みにくく、それぞれの水に対してどこまで要求しているのかが分かりにくいところがあったこと
- 平成18年度に行われた厚生労働科学研究により、容器入りの水には、容器からの溶出物により含まれる有機不純物のレベルが経時的に上昇するという問題があり、バルクの水と同じ規格の下で取り扱うのは適切でないことが明らかになったこと

# 日局15「注射用水」

緑字の記載は容器入りの水に関するもの、茶字の記載は超ろ過法に関するもの

## 注射用水 Water for Injection

本品は、「常水」又は「精製水」の蒸留、又は「精製水」の超ろ過（逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製して注射剤の調製に用いるもの、又はこれを容器に入れて滅菌したものである。

本品を超ろ過法により製する場合、微生物による製造システムの汚染に特に注意し、蒸留により製したものと同等の品質をもつ必要がある。本品を注射剤の調製に用いる場合、製造後、速やかに用いる。ただし、汚染を避け、かつ微生物の増殖が抑制されるシステムが構築されている場合、一定時間（期間）保存することができる。

本品を容器に入れて滅菌したものは、主として用時溶解又は懸濁して用いる注射剤の溶解剤に用いる。

本品を蒸留法により製した場合、その容器入り滅菌製品に対しては、別名として注射用蒸留水と表示することができる。

**純度試験** (1) 酸又はアルカリ 本品20mLに酸又はアルカリ試験用メチルレッド試液0.1mLを加えるとき、液は黄色～だいたい色を呈する。また、本品20mLにプロモチモールブルー試液0.05mLを加えるとき液は青色を呈しない。

(2) 塩化物 本品50mLに硝酸3滴及び硝酸銀試液0.5mLを加えるとき、液は変化しない。

(3) 硫酸塩 本品50mLに塩化バリウム試液0.5mLを加えるとき、液は変化しない。

(4) 硝酸性窒素 本品2.0mLを50mLのビーカーにとり、サリチル酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液1mL、塩化ナトリウム溶液(1 → 500)1mL及びアミド硫酸アンモニウム溶液(1 → 1000)1mLを加え、水浴上で蒸発乾固する。冷後、硫酸2mLを加え、時々振り混ぜながら、10分間放置し、水10mLを加え、ネスラー管に移す。冷後、徐々に水酸化ナトリウム溶液(2 → 5)10mLを加え、更に水を加えて25mLとするとき、液は黄色を呈しない。

(5) 亜硝酸性窒素 本品10mLをネスラー管にとり、これにスルファニルアミドの希塩酸溶液(1 → 100)1mL及びN,N'-ジエチル-N'-1-ナフチルエチレンジアミンシュウ酸塩試液1mLを加えるとき、液は微赤色を呈しない。

(6) アンモニウム (1.02) 本品30mLを検液とし、試験を行う。比較液はアンモニウム標準液0.15mLにアンモニウム試験用精製水を加えて30mLとする(0.05mg/L以下)。

(7) 重金属 本品40mLに希酢酸2mL及び硫化ナトリウム試液1滴を加えるとき、液は変化しない。

(8) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品100mLに希硫酸10mLを加えて煮沸し、0.02mol/L過マンガン酸カリウム液0.10mLを加え、更に10分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。

(9) 蒸発残留物 本品100mLを蒸発し、残留物を105℃で1時間乾燥するとき、その量は1.0mg以下である。

ただし、超ろ過により製して注射剤の調製に用いるものについては(8)過マンガン酸カリウム還元性物質を次の(8)有機体炭素に代える。また、容器に入れて滅菌したものの(1)酸又はアルカリ、(2)塩化物、(6)アンモニウム及び(9)蒸発残留物は次の(1)、(2)、(6)及び(9)による。

(1) 酸又はアルカリ 本品20mLにフェノールレッド試液0.05mL及び0.01mol/L水酸化ナトリウム液0.13mLを加え、穏やかに振り混ぜ、30秒間放置するとき、液は赤色を呈する。また、本品20mLにプロモチモールブルー試液0.05mL及び0.01mol/L塩酸0.13mLを加え、穏やかに振り混ぜ、30秒間放置するとき、液は黄色を呈する。

(2) 塩化物 本品の内容量が10mL以下の製剤の場合は、本品15mLをとり、これに希硝酸2.0mLを加えて検液とする。別に0.001mol/L塩酸0.20mLをとり、水を加えて15mLとし、希硝酸2.0mLを加えて比較液とする。検液及び比較液に硝酸銀試液0.30mLずつを加えて混和し、直射日光を避け、5分間放置した後、黒色の背景を用い、混濁を比較するとき、検液の呈する混濁は、比較液の呈する混濁より濃くない(0.00005%以下)。本品の内容量が10mLを超える製剤の場合は、本品50mLに硝酸3滴及び硝酸銀試液0.5mLを加えるとき、液は変化しない。

(6) アンモニウム (1.02) 本品30mLを検液とし、試験を行う。比較液は本品の内容量が10mL以下の製剤の場合はアンモニウム標準液0.6mLに、また、本品の内容量が10mLを超える製剤の場合はアンモニウム標準液0.3mLにアンモニウム試験用精製水を加えて30mLとする(内容量10mL以下の製剤0.2mg/L以下、内容量10mLを超える製剤0.1mg/L以下)。

(8) 有機体炭素 (2.59) 試験を行うとき、有機体炭素は0.50mg/L以下である。ただし、本試験は、超ろ過法により製して注射剤の調製に用いるものに適用する。

(9) 蒸発残留物 本品100mLを蒸発し、残留物を105℃で1時間乾燥するとき、本品の内容量が10mL以下の製剤の場合は、その残留物量が4.0mg以下であり、本品の内容量が10mLを超える製剤の場合は3.0mg以下である。

**エンドトキシン** (4.01) 0.25EU/mL未満。

**採取容量** (6.05) 試験を行うとき、適合する。ただし、本試験は容器入り滅菌製品に対して適用する。

**無菌** (4.06) 試験を行うとき、適合する。ただし、本試験は容器入り滅菌製品に対して適用する。

**貯法 容器**

(1) 注射剤の調製に用いるものは微生物などの汚染が避けられる適当な容器

(2) 密封容器。ただし、容器入り滅菌製品に対して適用する。また、本品はプラスチック製水性注射剤容器を使用することもできる。

# 日局16「注射用水」

## 注射用水 Water for Injection

本品は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過により製したものである。

本品を超ろ過法（逆浸透膜、分子量約6000以上の物質を除去できる限外ろ過膜、又はこれらの膜を組み合わせた製造システムにより水を精製する方法）により製する場合、微生物による製造システムの汚染に特に注意し、蒸留法により製したものと同等の水質をもつものとする。

本品は、製造後、速やかに用いる。ただし、高温循環させるなど、微生物の増殖が抑制されるシステムが構築されている場合、一時的にこれを保存することができる。

**性状** 本品は無色澄明の液で、においはない。

**純度試験** 有機体炭素〈2.59〉試験を行うとき、0.50mg/L以下である。

**導電率**〈2.51〉次の方法により試験を行うとき、本品の導電率(25℃)は $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率(25℃)とする。

**エンドトキシン**〈4.01〉0.25EU/mL未満

# 日局16「注射用水(容器入り)」

## 注射用水(容器入り) Sterile Water for Injection in containers

本品は「注射用水」を密封容器に入れ、滅菌して製したもの、又はあらかじめ滅菌した「注射用水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封して製したものである。

ただし、(容器入り)を省略して表示することができる。

なお、蒸留法により製した「注射用水」を用いて本品を製造した場合、別名として注射用蒸留水と表示することができる。

**性状** 本品は無色澄明の液で、においはない。

**純度試験** 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品100mLに希硫酸10mLを加えて煮沸し、0.02mol/L過マンガン酸カリウム液0.10mLを加え、更に10分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。

**導電率**〈2.51〉次の方法により試験を行うとき、内容量が10mL以下の製品の場合、その導電率(25℃)は $25 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であり、内容量が10mLを超える製品の場合は、 $5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率(25℃)とする。

**エンドトキシン**〈4.01〉0.25EU/mL未満。

**採取容量**〈6.05〉試験を行うとき、適合する。

**不溶性異物**〈6.06〉第1法により試験を行うとき、適合する。

**不溶性微粒子**〈6.07〉試験を行うとき、適合する。

**無菌**〈4.06〉試験を行うとき、適合する。

**貯法** 容器 密封容器。ただし、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

# 製薬用水各条の枠組み見直しの背景

- 日局15の「精製水」および「注射用水」は、バルクの水と容器入りの水を一つの規格の中で扱っており、バルクの水であるUSPやEPの精製水や注射用水とは性格の異なるものであったこと
- バルクの水と容器入りの水を一つの規格の中で扱うことに起因する不可避の難点として、それぞれの水に対する要求事項が混在するために、読みにくく、それぞれの水に対してどこまで要求しているのかが分かりにくいところがあったこと
- 平成18年度に行われた厚生労働科学研究により、容器入りの水には、容器からの溶出物により含まれる有機不純物のレベルが経時的に上昇するという問題があり、バルクの水と同じ規格の下で取り扱うのは適切でないことが明らかになったこと

# 水質実態調査の結果から

- 平成18年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」の結果
  - ✓ **バルクの水**の有機不純物のレベルは低く、TOCの測定値はほとんどの施設において100ppb以下であった。
  - ✓ **容器入りの水**の有機不純物のレベルは、容器からの溶出物のために、バルクの水に比べて非常に高いレベルに達することがあることが明らかとなった。長期の保存品には、TOCの測定値が3000ppbを超えるものが認められた。
- このように、**容器入りの水**には、**容器からの溶出物**により含まれる**有機不純物のレベル**が経時的に上昇するという**問題**があり、**バルクの水**と同じ規格の下で取り扱うのは適切でないことが明らかにされた。

# バルクの水と容器入りの水

## ■ バルクの水

- 自社内の製薬用水製造システムで製造され、医薬品の製造設備に配管により供給されるもの（製薬用水製造システムから一旦容器に入れて一時的に保存した後、後に医薬品の製造に供されるものを含む）

⇒ バルクの精製水及び注射用水は、それぞれの範疇での基本的な水と位置づけて、それぞれ「精製水」及び「注射用水」とした。

## ■ 容器入りの水

- 容器に入れられて市販されるもの

⇒ 容器入りの精製水及び注射用水は、「精製水」及び「注射用水」を容器に充てんしたものと位置づけて、それぞれ「精製水（容器入り）」及び「注射用水（容器入り）」とした。

# 容器入りの精製水の規格

- 使用の実態から、次の2つの規格が必要とされた.
- 滅菌タイプのもの
  - ✓ これまでも独立した規格とされてきた「滅菌精製水」がこれに相当し、無菌の規格が設定されている.
  - ✓ 日局16では、その名称が「滅菌精製水(容器入り)」(別名:「滅菌精製水」)に変更された.
- “滅菌”を標榜できるまでのバリデーションは行っていないが、微生物限度が一定水準以下となるように管理されたタイプのもの
  - ✓ 日局16で「精製水」から切り分けられた「精製水(容器入り)」がこれに相当し、市販されるものであることから、微生物限度の規格が設定された.

# 製薬用水各条の枠組みの比較

JP15	JP16	USP34	EP7.0	備考
常水	常水	(Drinking Water)	(Drinking Water)	
精製水	精製水	Purified Water	Purified Water in bulk	バルクの水
	精製水 (容器入り)	-	Purified Water in containers	容器入りの 水
滅菌精製水	滅菌精製水 (容器入り)	Sterile Purified Water	-	容器入りの 水
-	-	Water for Hemodialysis	-	
-	-	-	Highly Purified Water	バルクの水
注射用水	注射用水	Water for Injection	Water for Injection in bulk	バルクの水
	注射用水 (容器入り)	Sterile Water for Injection	Sterilised Water for Injection	容器入りの 水
-	-	Bacteriostatic Water for Injection Sterile Water for Irrigation Sterile Water for Inhalation	-	

# 改正後の名称の扱い

## ■ 改正による負担の軽減

- 今回の改正は、製薬用水に関する日局の規定の整備の一環として行われるものであり、バルクの水と容器入りの水が一つの各条規格の中で扱われることによって、医薬品の有効性や安全性を確保する上で問題があったために行われるものではない。
- このため、企業側に改正による負担ができるだけかからないようにするための配慮が払われている。
- 容器入りの水の場合、日局での正名は「精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」であるが、各条の基原欄に「ただし、(容器入り)を省略して表示することができる。」との記載が加えられて、従来と同じラベル表示でよいことが示されている。
- 承認申請書においても、バルク水か容器入りの水かを区別して記載する必要はないとされている。

# 各条の純度試験規格の見直し

# 純度試験規格の見直しにおける 基本の方針

## ■ 基本の方針

- 旧来の化学試験を主体とした試験項目の多い煩雑な規格を、現在の水質管理技術を踏まえて、**導電率と有機体炭素(TOC)**を基本としたシンプルな規格に改める。

⇒ バルクの水と容器入りの水のそれぞれについてこの方針の適用が可能かどうか検討する。

# 何故、過マンガン酸カリウム還元性物質試験に代えてTOC試験を採用するのか？

## ■ 過マンガン酸カリウム還元性物質試験の問題点

- ✓ 有機物の種類によって過マンガン酸カリウムに対する感受性が大きく異なることや有機物によっては規定された試験条件では十分に酸化できないものもあることなどから、有機不純物の存在量を正確に測定するのが難しい。

・ アセトニトリル	>5000
・ メタノール	2500
・ フタル酸水素カリウム	500
・ ブドウ糖	5
・ ショ糖	2.5
・ ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	1

- ✓ 有機不純物だけでなく、亜硝酸塩、鉄(II)塩、硫化物なども酸化されて、プラスの妨害を与える。
- ✓ 過マンガン酸カリウムの色が消えるところを終点とするため、終点の判定が難しい。

- このように、過マンガン酸カリウム還元性物質試験では、水中に混在する有機不純物の量を正しく評価できない。

# 何故、過マンガン酸カリウム還元性物質試験に代えてTOC試験を採用するのか？

- 水中に混在する有機性不純物の量は有機体炭素(TOC)試験により正しく評価することが可能である。
  - 過マンガン酸カリウム還元性物質試験法、TOC試験法ならびに紫外吸収スペクトル法の間で比較検討が行われた結果、TOC試験法が最も水中に含まれる有機物の量を正しく反映した結果を与えることが分かった。
  - USPは、USP 23, Suppl.5 (1996)において、バルクの水の有機不純物の試験にTOC試験を採用している。また、EPも、EP4.0(2005)において、USPに整合させて、バルクの水の有機物の管理はTOCにより行うべきこととしている。
- 水道法第4条に基づく水質基準では、既に過マンガン酸カリウム消費量試験を廃止して、TOC試験を採用している。(2005.4.)
- ✓ 日局でも、超ろ過法により製造した注射用水には、過マンガン酸カリウム還元性物質試験でなく、TOC試験を適用した。(日局11追補, 1988)

# 導電率試験による無機塩類の管理

## ■ 導電率試験採用の経緯

- 導電率の試験は、無機塩類の総量を把握しうる試験方法として、糖類各条の国際調和の中で提案され、日局の「精製白糖」や「結晶セルロース」の規格に導入されている。  
また、これらの各条の試験を基にして作成された「2.51 導電率試験法」が日局一般試験法に収載されている。
- 製薬用水中の無機塩類の試験に導電率を適用したのはUSPであり、USP 23, Suppl.5(1996)において、化学的試験に基づく無機塩類の個別試験項目を大幅に整理し、その総量を導電率を指標として管理することとした。  
EPも、EP4.0(2005)において、USPに整合させ、無機塩類の管理に導電率を導入している。
- 日局16において製薬用水各条の導電率の試験に採用された方法は、容器入りの注射用水の国際調和案(2005)でUSPから提案された方法を採用したものである。

# バルクの水の規格

- 水質実態調査の結果、オフラインでのバルクの水の導電率レベルは、ほとんどの施設で  $1.0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下（最大値  $1.21 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ）、TOCレベルは、多くの施設で100ppb以下（最大値 287ppb）であった。
- この結果から、バルクの水については、導電率及びTOCを指標とすることにより、無機塩類及び有機不純物を管理することが可能と考えられた。
  - ⇒ 純度試験にこれら2つの試験項目〔限度値：導電率  $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  (25°C), TOC: 0.50mg/L〕を設定する代わりに、従来の古典的な化学試験項目をすべて削除した。
- これによって、バルクの精製水および注射用水の規格を非常にシンプルなものとすることができた。
- これは、EPやUSPにおける製薬用水各条規格の設定方針とも合致するものである。

# 日局15と日局16の「精製水」各条の比較

## 精製水 (日局15) Purified Water

本品は「常水」を超ろ過(逆浸透, 限外ろ過), イオン交換, 蒸留又はそれらの組み合わせにより精製した水である。本品を製造する場合には, 微生物による汚染に注意を払う必要がある。

本品は精製した後, 速やかに用いる。ただし, 本品を適切な容器に入れ, 微生物の増殖抑制が図られる場合, 一定期間保存することができる。

**性状** 本品は無色透明の液で, におい及び味はない。

**純度試験** (項目名のみを挙げる)

(1) 酸又はアルカリ

(2) 塩化物

(3) 硫酸塩

(4) 硝酸性窒素

(5) 亜硝酸性窒素

(6) アンモニウム

(7) 重金属

(8) 過マンガン酸カリウム還元性物質

(9) 蒸発残留物

**貯法** 容器 気密容器。

## 精製水 (日局16) Purified Water

本品は, イオン交換, 蒸留, 逆浸透又は限外ろ過などを単独あるいは組み合わせたシステムにより, 「常水」より製したものである。

本品は, 製造後, 速やかに用いる。ただし, 微生物の増殖抑制が図られる場合, 一時的にこれを保存することができる。

**性状** 本品は無色透明の液で, においはない。

**純度試験** 有機体炭素 <2.59> 試験を行うとき, 0.50 mg/L以下である。

**導電率** <2.51> 次の方法により試験を行うとき, 本品の導電率(25℃)は $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。

本品の適当量をビーカーにとり, かき混ぜる。温度を $25\pm 1^\circ\text{C}$ に調節し, 強くかき混ぜながら, 一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率(25℃)とする。

緑字の記載は容器入りの水に関するもの

# 精製水各条の比較

	JP15 精製水	JP16 精製水	USP31 Purified Water	EP6.4 Purified Water in bulk
酸又はアルカリ	○			
塩化物	○			
硫酸塩	○			
硝酸性窒素	○			0.2ppm以下
亜硝酸性窒素	○			
アンモニウム	○			
重金属	○			0.1ppm以下 (導電率が注射用水の規格に適合する場合は不要)
KMnO <sub>4</sub> 還元性物質	○			○
有機体炭素 (TOC)		0.50mg/L以下	0.50mg/L以下	(TOC or KMnO <sub>4</sub> )
蒸発残留物	○			
アルミニウム				10ppb以下 (透析用水の製造)
導電率		2.1 μ S/cm以下 (25°C)	2.1 μ S/cm以下 (25°C) [ <645> Stage 2 ]	[0~100°Cについて規定] 5.1 μ S/cm以下 (25°C)
エンドキシン				0.25IU/mL 未満

# 注射用水各条の比較

	JP15 注射用水	JP16 注射用水	USP31 Water for Injection	EP6.4 Water for Injection in bulk
酸又はアルカリ	○			
塩化物	○			
硫酸塩	○			
硝酸性窒素	○			0.2ppm以下
亜硝酸性窒素	○			
アンモニウム	○			
重金属	○			
KMnO <sub>4</sub> 還元性物質	○ (蒸留)			
有機体炭素 (TOC)	0.50mg/L以下 (超ろ過)	0.50mg/L以下	0.50mg/L以下	0.5mg/L以下
蒸発残留物	○			
アルミニウム				10ppb以下 (透析用水の製造)
導電率		2.1 μS/cm以下 (25°C)	2.1 μS/cm以下 (25°C) [ <645> Stage 2 ]	[0~100°Cについて規定] 2.1 μS/cm以下 (25°C)
エンドトキシン	○	0.25EU/mL 未満	0.25USP EU/mL 未満	0.25IU/mL 未満
無菌	○			

# 容器入りの水の規格（1）

## ■ 無機塩類

- 水質実態調査における導電率レベルは下記の通り
  - ✓ 内容量が10mLを超える製品： 最大値  $3.67 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ （内容量12mLのガラス製容器、5年経時品）
  - ✓ 内容量が10mL以下の製品： 最大値  $9.43 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ （内容量1mLのガラス製容器、6年経時品）
- この結果から、バルクの水と同様に、導電率を指標として無機塩類の総量を管理することが可能と判断した。
  - ⇒ 純度試験に導電率の規格を設定する代わりに、従来の無機塩類の試験項目のほとんどを削除した。
  - 導電率の限度値については、容器入り注射用水の国際調和案において提案された値をそのまま採用した：
    - ✓ 内容量が10mLを超える製品：  $5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下（25°C）
    - ✓ 内容量が10mL以下の製品：  $25 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下（25°C）
- これによって、容器入りの注射用水及び精製水の規格もかなりシンプルなものとする事ができた。

# 容器入りの水の規格（2）

## ■ 有機不純物

- 水質実態調査における容器入りの水のTOCレベルは、容器からの溶出物により経時的に上昇し、3180ppbに達するもの（内容量100mLのゴム栓付きポリエチレン製容器、3年1箇月経時品）があることが分かった。  
また、総じて、バルクの水のオフラインでの測定値に比べて高い値を示し、1000ppbを超えるものが少なからず認められた。
- この結果から、TOCを指標として有機不純物を管理するのは難しいと判断し、容器入りの水の規格には、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を日局15のまま残すこととした。
  - ✓ 仮にTOCの規格への切り替えることにした場合、これまで過マンガン酸カリウム還元性物質の規格に適合して流通してきた製品をカバーする必要があることから、「3000ppb以下」のような高い限度値を設けざるを得なくなる。
    - ⇒ これでは、バルク水のTOC規格(0.50mg/L = 500ppb以下)との乖離が大きくなりすぎて、設定した限度値の妥当性を説明することができない。
- USPやEPも、容器入りの水については、過マンガン酸カリウム還元性物質の規格を残している。

## 日局16 精製水(容器入り)

### 精製水(容器入り)

#### Purified Water in Containers

本品は「精製水」を気密容器に入れたものである。  
ただし、(容器入り)を省略して表示することができる。

**性状** 本品は無色透明の液で、においはない。

**純度試験** 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品100mLに希硫酸 10mLを加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mLを加え、更に 10分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。

**導電率**〈2.51〉 次の方法により試験を行うとき、内容量が10mL以下の製品の場合、その導電率(25°C)は $25 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であり、内容量が10mLを超える製品の場合は、 $5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率(25°C)とする。

**微生物限度**〈4.05〉 試験を行うとき、本品1mL当たり、総好気性微生物数の許容基準は $10^2$  CFUである。ただし、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用いる。

**貯法** 容器 気密容器。

## 日局16 滅菌精製水(容器入り)

### 滅菌精製水(容器入り)

#### Sterile Purified Water in Containers

#### 滅菌精製水

本品は「精製水」を密封容器に入れ、滅菌して製したもので、又はあらかじめ滅菌した「精製水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封して製したものである。

**性状** 本品は無色透明の液で、においはない。

**純度試験** 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品100mLに希硫酸10mLを加えて煮沸し、0.02mol/L過マンガン酸カリウム液0.10mLを加え、更に10分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。

**導電率**〈2.51〉 次の方法により試験を行うとき、内容量が10mL以下の製品の場合、その導電率(25°C)は $25 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であり、内容量が10mLを超える製品の場合は、 $5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率(25°C)とする。

**無菌**〈4.06〉 試験を行うとき、適合する。

**貯法** 容器 密封容器。ただし、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

# 精製水(容器入り)各条の比較

	JP15 精製水	JP16 精製水(容器入り)	EP6.4 Purified Water in containers
酸又はアルカリ	○		○
塩化物	○		○
硫酸塩	○		○
硝酸性窒素	○		
亜硝酸性窒素	○		
アンモニウム	○		0.2ppm以下
重金属	○		
KMnO <sub>4</sub> 還元性物質	○	○	○
有機体炭素(TOC)			
蒸発残留物	○		0.001%以下
カルシウム及びマグネシウム			○
導電率		10mL以下の製品: 25 μ S/cm以下(25°C) 10mLを超える製品: 5 μ S/cm以下(25°C)	
微生物限度		10 <sup>2</sup> CFU/mL (SCD培地)	10 <sup>2</sup> CFU/mL (SCD培地)

# 滅菌精製水(容器入り)各条の比較

	JP15 滅菌精製水	JP16 滅菌精製水(容器入り)	USP31 Sterile Purified Water
酸又はアルカリ	○		
塩化物	○		
硫酸塩	○		
硝酸性窒素	○		
亜硝酸性窒素	○		
アンモニウム	○		
重金属	○		
KMnO <sub>4</sub> 還元性物質	○	○	○
有機体炭素(TOC)			
蒸発残留物	○		
導電率		10mL以下の製品: 25 μ S/cm以下(25°C) 10mLを超える製品: 5 μ S/cm以下(25°C)	10mL以下の製品: 25 μ S/cm以下(25°C) 10mLを超える製品: 5 μ S/cm以下(25°C)
無菌	○	○	○

# 注射用水の製法に関する記載の見直し

## ■ 「注射用水」の製造方法に関する記載：

- 日局15 「本品は、「常水」又は「精製水」の蒸留、又は「精製水」の超ろ過により製し・・・」
- 日局16 「本品は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過により製したものである。」

- 日局15では、蒸留法による注射用水の製造では、何の前処理も行わずに「常水」をそのまま蒸留してもよいことになっていた。その一方で、超ろ過法による注射用水の製造では、「精製水」を用いなければならないこととされていた。
- ✓ しかしながら、何の前処理も行わずに「常水」をそのまま蒸留すれば、常水中の不純物残渣が蒸留釜に累積的にたまってしまっており、釜の中の水の純度が低下し、やがて使えなくなってしまう。  
⇒ そこで、日局16では、蒸留法による注射用水の製造の場合にも、“「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水”を使う旨の記載に改めて、適切な前処理を行う必要があることを示した。
- ✓ また、日局16の記載では、超ろ過法による注射用水の製造においても、「精製水」だけでなく、“「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水”を使っても良いことになる。  
これは、超ろ過法により注射用水を製造するのにも、「常水」に適切な前処理を行って「精製水」レベルとなった水を使えばよいと思われるためである。

# 「注射用水(容器入り)」及び「滅菌精製水(容器入り)」の製法について

## ■ 滅菌タイプの容器入りの水の製法についての記載

- 日局15「注射用水」 “(蒸留又は超ろ過により製した注射用水を)容器に入れて滅菌したもの”
- 日局15「滅菌精製水」 “「精製水」を滅菌したもの”

➤ 日局16では、これらの水のいずれについても、“本品は「注射用水」を密封容器に入れ、滅菌して製したもの、又はあらかじめ滅菌した「注射用水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封して製したものである。”とされた。

⇒ すなわち、従来からの容器に入れた後に滅菌する方法だけでなく、ろ過滅菌などにより滅菌したものを無菌的な手法を用いて容器に入れて製する方法も認めることとされた。

➤ なお、参考情報「製薬用水の品質管理」の「5.1滅菌した容器入りの水の製法について」の項に、後者の製法を採用する場合に、製品の無菌性を担保するためには、製造工程の全体についてバリデーションを行う必要がある旨の注意事項が記載されている。

# 「精製水(容器入り)」の微生物限度 の規格について

## ■ 日局16「精製水(容器入り)」の微生物限度の規格

「本品1mL当たり、総好気性微生物数の許容基準は $10^2$ CFUである。ただし、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用いる。」

- 2008年に日米欧3薬局方間で調和された試験法を取り込んだ日局16「4.05 微生物限度試験法」では、微生物限度の許容基準は $10^m$ CFU ( $m=1,2,3\cdots$ )のような指数表記とされており、「精製水(容器入り)」の総好気性微生物数の許容基準もこれに従った表記となっている。

⇒ この試験法の「4.3 結果の判定」の項によれば、許容基準が $10^2$ CFUの場合、最大許容数を200CFUとして適否の判定を行うこととされている。

- 意見聴取の段階で、「保存中に微生物が増殖することを考えると、限度値に適合するようになるのは難しいので、微生物限度の規格を削除して欲しい」との意見が提出されたが、**市場に流通する製品には微生物の基準の設定が必須である**との考えから、この意見は採用されなかった。

# 重金属を削除した理由

- その存在が問題となるような重金属については、原水(常水)において水道法第4条に基づく水質基準に適合するように管理されていること、また、バルクの水の製造工程において除去されうること
- 重金属については、導電率試験により管理可能との報告があること
- 重金属の試験については、国際的に設定方針の見直しが進められており、対象とする重金属を有害性の明確なHg, As, Cr, Niなどに絞り込むことやICPによる一斉分析法の採用が検討されていること

# 蒸発残留物を削除した理由

- 蒸発残留物は、導電率やTOCの試験にかからないシリカなどの量を把握するためには有効な方法と考えられるが、次の理由から日局16の製薬用水各条には規定されなかった：
  - USP/EPともに、製薬用水各条の規格に蒸発残留物の試験を規定していないこと
  - 容器からの溶出物の場合には、容器の試験で把握できること、また、溶出するのが有機物であれば、TOCの試験で把握できること
  - 内容量が10mL以下の製品の場合、1回の試験に必要な100mLの試料量を集めるのに、10個以上の製品が必要となるなど、作業が大変なわりに試験により得られる情報の意義が明確でないこと
  - シリカは、その存在が直ちに安全性に影響するようなものではないこと、また、主に装置や処理操作に不具合が生じたときに検出されるものと考えられること

# 日局15と日局16の「常水」各条の比較

## 常水 (日局15)

Water

H<sub>2</sub>O: 18.02

本品は、水道法第4条に基づく水質基準(平成15年厚生労働省令第101号)に適合するほか、次の試験に適合する。

**純度試験** アンモニウム〈1.02〉 本品30mLを検液とし、試験を行う。比較液は、アンモニウム標準液0.15mLにアンモニウム試験用精製水を加えて30mLとする(0.05mg/L以下)。

## 常水 (日局16)

Water

H<sub>2</sub>O: 18.02

本品は、水道法第4条に基づく水質基準(平成15年厚生労働省令第101号)に適合する。なお、本品を井水、工業用水等から各施設において製造する場合は、当該基準によるほか、次の試験に適合する水とする。

**純度試験** アンモニウム〈1.02〉 本品30mLを検液とし、試験を行う。比較液はアンモニウム標準液0.15mLにアンモニウム試験用水を加えて30mLとする(0.05mg/L以下)。

- 日局15では、アンモニウムの試験は、常水全体にかかる試験としていたが、日局16では、水道水を用いる場合には適用せず、各施設で井水や工業用水から常水を製造する場合に適用すべきものとされた。  
その理由は、水道水中では、浄水場での処理で取り除けなかったアンモニアがあったとしても、殺菌に使われる塩素によりクロラミン類に変化してしまうので、アンモニウムを測定する意味がないためである。一方、各施設において井水や工業用水から製造する場合には、し尿汚染の可能性があるので、アンモニウムの試験はこうした場合に限定して課すこととした。
- なお、「常水」の規格において、適合すべきものとされている「水道法第4条に基づく水質基準」は、省令で具体的基準が示され、水道事業者等に検査義務が課せられている50項目を指すものであり、水質管理目標設定項目などはこれに含まれていない。

# WHOや各国の水質基準に適合する水も「常水」として認める旨を記載して欲しいとの要望について

- 医薬品の国際流通が盛んな今日、各国の水質基準に沿った水を用いて製造された医薬品がわが国に輸入され医療の現場で患者の治療に使用されることも多くなっている。
- 各国ともWHOのDrinking Water Guidelineに沿って飲料水の水質基準を定めており、相互受け入れは可能と考えられることから、この要望には尤もな点があると考えられる。

しかしながら、日局のルール上、製薬用水の適合基準を定めた「常水」各条にWHO, USP, EPなどの水質基準に適合する水を「常水」として認める旨を各条や参考情報に記載することは難しい。

- このため、この問題にはGMPの運用上において対応することとされており、日本薬局方技術情報(JPTI)などの技術情報誌や日局16の説明会などにおいて、WHO, USP, EPなどの水質基準に適合する水も「常水」に準ずるものとして使用可能である旨を解説することとされている。

# 「常水」を各施設で製造する場合、水道法の遊離残留塩素の基準への適合は必要か

- 水道水に塩素が注入されているのは、浄水場で製造されてから各家庭の給水栓に届くまでの間、塩素のもつ殺菌力を利用して細菌の繁殖を防止するための衛生面からの措置である。
- 「常水」として水道水を用いて「精製水」や「注射用水」を製造する場合には、製造した水に遊離塩素が含まれると、その酸化力により製造する医薬品の品質に悪影響を与えるおそれがあるため、残留する塩素を除去したのちに蒸留や超ろ過が行われる。
- このように、蒸留や超ろ過の前に塩素の除去が必要なことを考えれば、各施設で井水や工業用水から「常水」を製造し、これを用いて「精製水」や「注射用水」を製造する場合には、水道法施行規則第17条3号による遊離残留塩素の基準（給水栓で0.1mg/L以上）があるとしても、わざわざ一旦塩素を注入して遊離残留塩素の基準に適合する水とし、しかるのちに塩素を除去するような杓子条規な運用を行う必要はないと考えられる。

# 参考情報「製薬用水の品質管理」 の改正について

# 日局16における参考情報の主な改正点

## 1. 製薬用水の種類：

④注射用水の項に、超ろ過法により注射用水を製造する場合の留意事項が大幅に追加記載された。

## 2. 超ろ過法：

一般試験法「8.01 滅菌法及び無菌操作法並びに超ろ過法」にあった超ろ過法に関する規定が、参考情報に記載すべき内容だとされて、この項目に移された。

## 3. 製薬用水の選択：

この項目については、基本的に日局15のままとなっている。

この項目に記載の剤形名は、日局16で改正された製剤総則と整合したものとする必要はあるが、その作業は、日局16第1追補に向けて行うこととされている。

## 4. 製薬用水の品質管理：

「4.5.1 導電率を指標とするモニタリング」の項の記載が、バルクの水の各条に規定された導電率の規格の内容と整合するように改められるなど、種々の記載整備が行われた。

## 5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項：

新たに追加された項目である。製品として流通する容器入りの水には、容器入りであることに由来する特有の問題があるため、そうした問題に関連した品質管理上の留意事項が記載された。

# 注射用水の製造の際の留意事項

- 日局16において、「注射用水」を製造する場合の製造システムの管理において留意すべき事項が大幅に追加記載された。
- 蒸留法により製造する場合の留意事項
  - ✓ 日局15 記載なし
  - ✓ 日局16 「飛沫同伴による汚染が起こらないように留意する。」

蒸留法においても製造システムの運転状況を適切に管理せず、激しく沸騰させたりすると、飛沫同伴などによる汚染（沸騰により飛沫が生じ、原水中に含まれていた物質が製造された水に混入してしまうこと）が起こりうるので、注意を喚起したものである。

# 注射用水の製造の際の留意事項

## ➤ 超ろ過法により製造する場合の留意事項

### ✓ 日局15

「注射用水は、・・・長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製した水と同等の品質が恒常的に実現できることを保証された超ろ過法により製造する。」

### ✓ 日局16

「超ろ過法により製造する場合、長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製造した水と同等の品質の水が恒常的に製造されることが保証される必要がある。」

逆浸透膜又は限外ろ過膜を単独であるいは組み合わせて用いた注射用水製造システムのいずれにおいても、注射用水に適した水が安定して製造されることが、前処理装置を含む製造システム全体によって保証されることが肝要である。

製造システムに供給される水に関しては、適切なバリデーションと日常管理により、原水として適切な水質が維持されていることを担保する。超ろ過法による製造システムに関しては、水質分析、計器によるモニタリング及び透過水量監視等の日常管理を行うとともに、定期的な膜の外観検査及びエアリーク試験を実施し、併せて使用した膜の引張り強度、リークの有無や程度について試験を行って膜の劣化の度合いを診断し、膜交換の指標あるいは膜の破断の予知方法とするなど、膜の管理手法を確立しておくことが望ましい。また、これらに加えて、膜の使用条件に見合った適切な交換頻度を定めておくことが望ましい。」

# 注射用水の製造の際の留意事項

## ➤ 超ろ過法により製造する場合の留意事項（続き）

- 日局16の記載の中でも、「注射用水製造システムのいずれにおいても、注射用水に適した水が安定して製造されることが、前処理装置を含む製造システム全体によって保証されることが肝要である。」との記載は特に重要である。

すなわち、膜の破断が起こったとしても、製造システム全体によってそれをカバーすることにより、製造された水に微生物による汚染が生じないようにするフェイルセーフの考え方に立った製造システムの設計と管理が肝要である。

- この記載の基となったのは、平成16～17年度の厚生労働科学研究である。この研究では、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た。

訪問調査で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製薬用水製造システム全体により製造される水の品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。

# 超ろ過法に関する記載の取り込み

- 日局15では、一般試験法「8.01 滅菌法及び無菌操作法並びに超ろ過法」にあった超ろ過法に関する記載が、日局16では、参考情報に記載すべき内容だとして、参考情報「製薬用水の品質管理」の「2. 超ろ過法」の項に移された。

参考情報への取り込みにあたって若干表現の手直しが行われたが、内容的には大きくは変わっていない。

# 製剤総則における“超ろ過法で製した水” に関する記載について

- 日局15の製剤総則の「18. 注射剤」の項には、次の記載があった:

「超ろ過で製した注射用水は、あらかじめ加熱により滅菌して用いる。ただし、本剤及び本剤に添付する溶解液を加熱法により滅菌する場合は、この限りでない。」

- この注射剤の項の記載は、超ろ過法により製造された水は加熱処理が施されていないので、万一膜が破損した場合などには、微生物汚染の心配があるとの懸念によるものであった。
- 日局16で改正された製剤総則では、上記の記載は削除された。
- これは、日局16では、前述のように、1)超ろ過法により注射用水を製造する場合の留意事項が参考情報「製薬用水の品質管理」に大幅に追加記載されたこと、2)一般試験法にあった超ろ過法に関する記載が参考情報「製薬用水の品質管理」に取り込まれたことなど、超ろ過法に関する記載が充実したためと思われる。

# 製薬用水の選択

- 製薬用水を選択する際の基本的な考え方
  - 医薬品の製造工程を考慮して適正な品質の製薬用水を選択することが、製造した医薬品の品質を適正に維持することにつながる。ところが、製薬企業における製薬用水の使用実態調査の結果、製薬用水の運用実態には改善を要する点があり、製薬企業の自覚を喚起する必要があることが明確になった。
  - そこで、日局15での参考情報の収載に向けて検討が行われた結果、製剤の製造には、「精製水」以上の自社で品質を適切に管理した水を用いること、原薬の製造には、「常水」以上の品質の水を使用することを基本的な原則とすることとされた。
- 日局16においても、この基本的な原則は変更されていない。
- 参考情報の「3. 製薬用水の選択」の項には、この基本的な原則に沿った仕込み水の選択基準が表の形で例示されている。
- ケースバイケースでこの基準と異なる水の選択も可能と思われるが、その場合には、そうした選択を行った根拠を示す必要がある。

# 製薬用水の選択

- 非無菌製剤の製造には「常水」を用いてもよいことにして欲しいとの要望について
  - 非無菌製剤のうち、生薬関連製剤については、生薬の基原や製剤の用途を考えれば、その製造に必ずしも「精製水」を使う必要はなく、飲料水レベルの水（「常水」）を用いることが妥当なものも多いと考えられる。
  - 日局16では、「なお、生薬を含有する製剤については、生薬中の生菌数及び製剤において達成すべき微生物限度を考慮した製薬用水の選択が求められる。」との一文を加えることに止められており、日局16第一追補に向けて、改正された製剤総則と整合したものとするための作業が進められているところである。
  - 後述するように、この作業では、生薬関連製剤の多くについては、「常水」以上の品質の水であることが選択基準として示される見込みとなっている。
  - しかしながら、この見直しは、生薬関連製剤に限って行うものであり、非無菌製剤一般について行うわけではない。その他の非無菌製剤については、前のスライドで述べたに基本的な原則に従い、その製造には「精製水」以上の自社で品質を適切に管理した水を用いるべきものと考えられる。

# 製薬用水の品質管理

## ■ サンプルングについて

- 日局15 「サンプルは、製薬用水の製造工程及び供給システム内の代表的な箇所から採取し、採取したサンプルが製薬用水システムを反映するように特に注意する。通常は実際に採水する口がこれに相当する。」
- 日局16 「試験用サンプルは、製造工程及び供給システム内の適切な場所より採取するが、製薬用水システムの稼働状況が反映されるようなサンプルングポイントを選択する必要がある。」

- 日局16で記載が変更されたのは、日局15の記載に対して、採水口が多数あるときに、そのすべてからサンプルングしなくても、バリデーショの結果から適切なサンプルングポイントを選択することでよいのではないかとの意見が出されたためである。
- ✓ 多数の採水口がある場合、毎回すべての採水口をサンプルングポイントとする必要はなく、それらの採水口のすべてが1週間ほどの間にローテーションの形でサンプルングポイントとして選択され、かつ、毎回製薬用水システムの稼働状況が反映されるように、サンプルング計画を立ててモニタリングを行えばよいと考えられる。

# 微生物モニタリング

- 微生物モニタリングにおいては、微生物の増殖に時間がかかるため、導電率やTOCの場合のようなインラインモニタリングのデータに基づいた即応的な対応は不可能である。このため、モニタリングデータの傾向分析を行い、特定の禁忌すべき菌を制御することによって、適正な管理レベルを維持する必要がある。

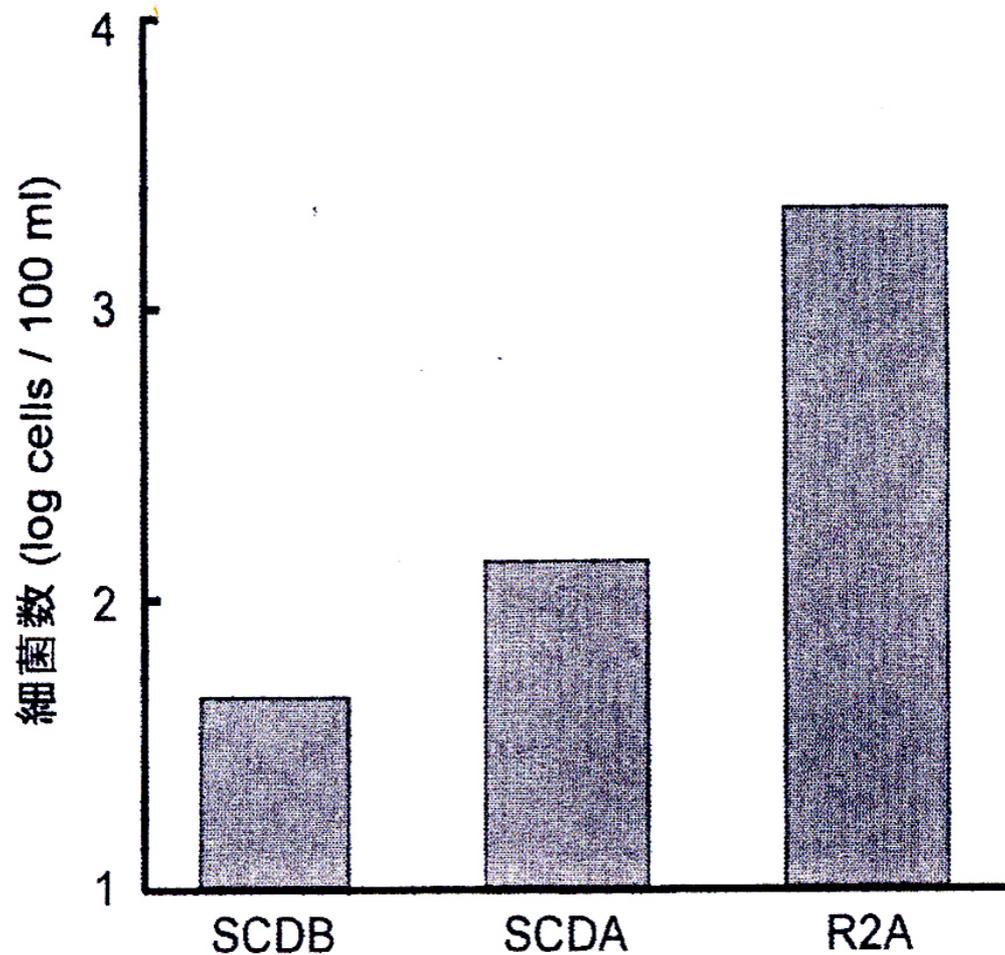
したがって、存在する微生物のすべてを検出する必要はないが、成長の遅い微生物を含めて、できるだけ広範囲の菌を検出できるような手法を採用すべきである。

- こうしたことから、参考情報の3.4. 微生物モニタリングの項では、微生物の検出手法として、貧栄養菌の増殖に優れたR2Aカンテン培地による方法を用いることを推奨しているが、水質基準に規定されている標準カンテン培地による方法も併せて記載している。

この両者の方法により得られる結果には大きな違いが生じるため、微生物モニタリングでは、各製造所における水質を考慮して適切な試験方法を選択することが重要である。

- なお、USPやEPは、標準カンテン培地による方法を微生物モニタリングに採用しておらず、日局としても見直しが必要と考えられる。

培地の種類が変われば結果が変わる. . .



試料：医薬品製造用水（イオン交換水）；30°Cで2週間培養

# 導電率のモニタリング

## ■ 日局16における改正点

- 日局16では、製薬用水各条に導電率の規格が設定され、その試験方法には、USP <645> Water Conductivityの第二段階の方法が採用された。

これに伴って、参考情報の4.5.1 導電率を指標とするモニタリングの項の記載も、新しく規定されたバルクの水の各条の導電率規格と整合するよう見直しが行われた。

- 主な変更点は、次のとおりである：

- 第二段階(オフラインでの測定)の試験方法に、バルクの水の各条と同じ試験方法を採用した。
- これに伴って、第二段階における試験結果の判定に関する記載を、「前項で求めた導電率(25℃)が  $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であれば、導電率試験適合とし、それを超える場合は不適合と判定する。」に改めた。
- 第三段階の記載を削除した。

第三段階の記載を削除した理由は、“第二段階に適合しない水”＝“各条に適合しない水”であり、そうした水を救済するような規定は適切でないためである。

# 4.5.1 導電率を指標とするモニタリングの項の記載

## 日局15

### (2) 標準温度以外の温度でモニタリングを行う場合

標準温度以外の温度での導電率測定により水質をモニターしようとする場合、下記の3段階法を適用する。なお、下記に示す方法は米国薬局方 (USP27, 2004) のGeneral Chapter <645> WATER CONDUCTIVITY に整合させたものであり、導電率測定温度及び試料のpHにより異なる許容導電率を定め、3段階(第一段階～第三段階)の対応を求めることとしている。

#### 第一段階

1. 非温度補償型の導電率測定装置を用いる場合、導電率の他に水の温度も測定する。
2. 表3から、測定温度又は表にあるその直ぐ下の温度における導電率を求め、その値を測定温度における許容導電率とする。(表3は省略)
3. 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率試験適合とする。もし許容導電率を超えるようであれば、第二段階に進む。

#### 第二段階

1. 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を調節し(25±1℃)、試料を激しくかき混ぜながら、経時的に導電率測定を行う。大気中の二酸化炭素の吸収による5分間あたりの導電率変化が 0.1 μS/cm以下であれば、その値を(大気と平衡状態にある試料の)導電率とする。
2. (大気と平衡状態にある試料の) 25℃における導電率が 2.1 μS/cm以下であれば、導電率試験適合とし、**それ以上であれば、第三段階へと進む。**

#### 第三段階

1. 試料温度を 25±1℃ に維持しながら、第二段階の1による導電率測定を 5分以内に終了する。その試料 100mLにつき、飽和塩化カリウム水溶液 0.3mLを加えた後、0.1 pH単位までのpH測定を行う。
2. 表4から、測定されたpHにおける許容導電率を求める。測定された導電率が、この許容導電率より小さければ、その水は導電率試験適合とする。許容導電率より大きい場合又は試料のpHが 5.0 ~ 7.0の範囲から外れる場合には、その水は導電率試験不適合と判定する。(表4は省略)

## 日局16

### (2) 米国薬局方の <645> WATER CONDUCTIVITYを準用してモニタリングを行う場合

インラインでの導電率モニタリングでは、通常、測定温度の制御は困難である。したがって、標準温度以外の温度でモニタリングしようとする場合には、下記の方法を適用する。なお、この方法は米国薬局方の <645> WATER CONDUCTIVITY に記載されている3段階法のうち、第一段階及び第二段階を採用したものである。

#### 第一段階 (インラインでの測定)

1. 温度非補償方式により試料水の温度および導電率を測定する。
2. 表3から、測定された温度における許容導電率を求める。測定された温度が表3に記載されている温度の間にある場合は、測定された温度よりも低い方の温度における値を許容導電率とする。(表3は省略)
3. 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率試験適合とする。許容導電率を超える場合には、第二段階に進む。

#### 第二段階 (オフラインでの測定)

1. 下記の方法により、容器に採水後、強くかき混ぜることによって、大気中から二酸化炭素を平衡状態になるまで吸収させ、大気と平衡状態になった試料の導電率を測定する。
2. 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を 25±1℃に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が 0.1 μS·cm<sup>-1</sup>以下となったときの導電率を本品の導電率(25℃)とする。
3. 前項で求めた導電率(25℃)が 2.1 μS·cm<sup>-1</sup>以下であれば、導電率試験適合とし、**それを超える場合は不適合と判定する。**



削除

# 導電率のモニタリング

## ■ 製薬用水における導電率試験に関する留意事項

- オフラインでの導電率の試験(製薬用水各条での導電率の試験、及び導電率モニタリングの第二段階での試験)に関しては、次の2点に留意する必要がある。

### 1) かき混ぜ操作に関して

「強く(激しく)かき混ぜる」ことによって、大気と平衡になるまで試料水に二酸化炭素を吸収させた後に、試料水の導電率を測定する方法が採用されていること

### 2) 温度補正に関して

意見聴取の段階で改正案に記載されていた温度補正の規定が、最終的に製薬用水各条からも参考情報からも削除されたこと。したがって、試料水の温度を $25(\pm 1)^{\circ}\text{C}$ に調節した上で導電率の測定を行う必要があること。

- なお、これらの留意事項については、近々刊行予定のJPTI2011において詳しく解説したので、必要があれば参照していただきたい。

# 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

- 製品として流通する容器入りの水の品質管理に関しては、容器入りであることに由来する特有の留意事項がいくつかあることから、本項に記載した。以下に項目名を列挙する：

## 5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

5.1 滅菌した容器入りの水の製法について

5.2 容器中での保存に伴う水質変化

5.2.1. 無機性不純物（導電率を指標として管理）

5.2.2. 有機性不純物（過マンガン酸カリウム還元性物質又は有機体炭素(TOC)を指標として管理）

5.2.3. 微生物限度（総好気性微生物数）

5.3 他社製造の容器入りの水を購入し、医薬品の製造や試験に用いる場合の注意事項

# 有機不純物

- 日本薬局方では、容器入りの水に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質による有機不純物の管理を求めている。
  - 容器入りの水において、過マンガン酸カリウム還元性物質による有機不純物の管理を求めているのは、容器中での保存により、TOC量が著しく増加する事例があり、バルク水に整合させてTOCにより規格を設定することが困難と判断されたことによるものであり、溶存する有機不純物の限度試験として最適なものとして規定されているわけではない。
  - 将来的には、容器入りの水についても含まれる有機不純物の量をより正確に測定可能なTOCによる規格設定を目指すべきものと考えられるが、そのためには、容器からどのような有機物が溶出しているかを明らかにし、その原因究明と溶出物の低減化を図る必要がある。
- 医薬品の製造業者の責任において、過マンガン酸カリウム還元性物質試験の代替法としてTOC試験を採用し、TOCにより品質管理を行うことが望ましい。
  - TOCにより品質管理を行う場合、下記のような目標値により管理することが望ましい。

内容量が10mL 以下のもの：	TOC 1500 ppb以下
内容量が10mL を超えるもの：	TOC 1000 ppb以下

# 微生物限度

- 5.2.3 微生物限度(総好気性微生物数)の項の記載について
  - 「精製水(容器入り)」各条の微生物限度の規格を補完する事項が記載されている。
  - この微生物限度の試験で対象とする微生物は、精製水システムの微生物モニタリングで対象としている貧栄養菌ではなく、主に製造中や保存中の汚染により混入した環境由来の微生物であるので、貧栄養菌の増殖に優れたR2Aカンテン培地ではなく、環境に常在する菌の培養に用いられるソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用いて試験を行うこと、製品の製造、流通、保存における微生物汚染に注意すべきことを記載した。
  - なお、「精製水(容器入り)」の各条には、その製法に関して「本品は「精製水」を気密容器に入れたものである。」と簡単な記載しかないが、保存期間中を通して総好気性微生物数の許容基準「1mL当たり $10^2$ CFU」(日局16微生物限度試験の4.3結果の判定の項によれば、最大許容数を200CFU/mLとして適否の判定を行うことになる)に適合するためには、衛生的あるいは無菌的に製造する必要があると思われる。

# 医薬品等の試験に用いる水 に関する規定の整備

# 通則20の改正

- 日局16において、通則20が「医薬品等の試験に用いる水は、試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水とする。」と改められた。
- 日局15まで、通則20には「医薬品の試験に用いる水は、別に規定するもののほか、「精製水」とする。」と規定され、医薬品の試験には製薬用水各条に規定された「精製水」を用いることが基本とされていた。  
しかしながら、「精製水」は、GMP管理の下で製造され、医薬品の製造に用いられる水を指すものであるため、規定通りに解釈すれば、医薬品製造用の水の製造設備をもたない国や地方自治体の衛生研究所や民間の試験研究機関などでは運用不可能で、試験が実施できないことになってしまいかねないものであった。
- 日局16において製薬用水各条の枠組みの見直しが行われたこと伴って、通則20の「精製水」の記載にも何らかの修正が必要とされた。  
そこで、これを機に通則20を試験室で製造され、試験の目的に適った水であることが確認された水であれば使えるような規定とする方向で検討が進められた結果、上記のように改められた。

# 通則20の改正

- 検討の段階では、日局15の“医薬品の試験に用いる水”＝「精製水」との規定では医薬品の試験に用いる水の規格が明確となっているのに対して、日局16の“医薬品等の試験に用いる水”＝「試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水」との規定では、規格が明確になっていないとの意見が出された。
- しかしながら、医薬品の製造に使う水の場合には、どのような水を使うかが医薬品の品質に直接影響を与えるのに対して、医薬品の試験に使う水の場合には、行おうとしている試験に適した水であることさえ確認できれば、医薬品の品質保証の上で何ら問題は生じないこと、また、どのような水が必要かは試験によってまちまちであるので、一律の規格を設定することは難しいと考えられることなどから、「試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水」との規定とすることが適切と判断された。
- 参考情報「医薬品等の試験に用いる水」には、“医薬品等の試験に用いる水”として、試験室においてイオン交換、超ろ過など適切な方法により試験用に製した水と並んで、「精製水」や「精製水(容器入り)」が挙げられており、日局15までの「精製水」との規定との連続性をもつように配慮されている。

# 参考情報「医薬品等の試験に用いる水」の新規収載

## ■ 日局16参考情報「医薬品等の試験に用いる水」の記載

「医薬品等の試験に用いる水については、日本薬局方の通則20に「試験を行うのに適した水とする。」とされているように、当該試験の目的に適う水であることを確認した上で用いる必要がある。

この医薬品等の試験に用いる水としては、試験方法中において別に規定される場合を除いて、「精製水」、「精製水(容器入り)」又はイオン交換、超ろ過など適切な方法により試験用に製した水を用いればよい。また、他の施設などで試験用に製造された水を手入して用いてもよい。

[中略：日本薬局方の一般試験法及び参考情報中において別に規定されている7つの試験用水を列挙]

日本薬局方の試験に関する記載において単に“水”と記載される場合は、通則20に規定された「医薬品等の試験に用いる水」を指す。」

- 当該試験の目的に適う水であることを何らかの形で確認した上で用いることが前提とされていることに留意する必要がある。

# 日局中の水に関する記載の整備

- 製剤総則、一般試験法等における精製水、注射水の記載をどう改めるか？
- 原薬や製剤の製造や処方に関する事項の中での記載については、基本的に
  - 精製水 → 精製水 又は 精製水(容器入り)
  - 注射用水 → 注射用水 又は 注射用水(容器入り)と改めればよいと思われる。
- 試験に関する事項の中での記載については、上記のように一律に対応するのではなく、通則20の趣旨と当該試験の内容を考慮に入れて、個別にどのように変更するかを決める。  
別に規定する必要がある場合以外は、基本的に“水”とすることにより考えられる。

# 日局中の水に関する記載の整備

## ➤ 原薬や製剤の製造や処方に関する記載の整備

- 製剤総則の種々の剤形に関する規定
- 医薬品各条の製法欄の規定

**精製水** → **精製水 又は精製水(容器入り)** : アドレナリン液、アヘンチンキ、消毒用エタノール、塩酸リモナーデ、カリ石ケン、グリセリンカリ液、クレゾール水、クレゾール石ケン液、複方サリチル酸精、硝酸銀点眼液、単シロップ、ナファゾリン・クロルフェニラミン液、吸水軟膏、親水軟膏、フェノール水、消毒用フェノール水、フェノール・亜鉛華リニメント、ベンザルコニウム塩化物液、ベンゼトニウム塩化物液、ホルマリン水、マーキュロクロム液、ミョウバン水、ヨードチンキ、希ヨードチンキ、歯科用ヨード・グリセリン、複方ヨード・グリセリン、ヨード・サリチル酸・フェノール精、硫酸亜鉛点眼液、硫酸マグネシウム水、アンモニア・ウイキョウ精、ウワウルシ流エキス、カンゾウエキス、カンゾウ粗エキス、キキョウ流エキス、キョウニン水、苦味チンキ、コンズランゴ流エキス、苦味重曹水、セネガシロップ、トウヒシロップ、トウヒチンキ、トコンシロップ、ハッカ水、ベラドンナエキス、ホミカエキス、ホミカエキス散、ホミカチンキ、ロートエキス、ロートエキス散

**注射用水** → **注射用水 又は注射用水(容器入り)** : アヘンアルカロイド・アトロピン注射液、アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液、弱アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液、L-アルギニン 塩酸塩注射液、イオタラム酸ナトリウム注射液、イオタラム酸メグルミン注射液、10%塩化ナトリウム注射液、複方オキシコドン注射液、複方オキシコドン・アトロピン注射液、診断用クエン酸ナトリウム液、輸血用クエン酸ナトリウム注射液、生理食塩液、デスラノシド注射液、フェノールスルホンフタレイン注射液、モルヒネ・アトロピン注射液、ヨードミドナトリウムメグルミン注射液、リンゲル液

# 日局中の水に関する記載の整備

## ➤ 試験に関する記載の整備

✓ 通則16（滴数を量る器具に関する規定）：「精製水」→ 水

### ✓ 一般試験法

- アンモニウム試験法：アンモニウム試験用精製水 → アンモニウム試験用水
- 導電率試験法：精製水(導電率 $2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下) → 導電率 $2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下の水
- pH測定法：「pH標準液の調製に用いる水は、精製水を蒸留し、留液を・・・付けて冷却する。」 → 「pH標準液の調製には、蒸留した水を・・・付けて冷却した水を用いる。」
- 注射剤の微粒子試験法および点眼剤の微粒子試験法：微粒子試験用精製水 → 微粒子試験用水
- プラスチック製医薬品容器試験法：試験に用いる水 → 微粒子試験用水

### ✓ 参考情報

- 培地充てん試験：「精製水」→ 水；「滅菌精製水」→ 滅菌した水
- 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法：「「精製水」の規格に適合するほか、アルミニウム濃度1ppb以下のものを用いる。」 → 「アルミニウム濃度1ppb以下の水を用いる。」
- 非無菌医薬品の微生物学的品質特性：常水や精製水 → 水

### ✓ 医薬品各条の試験に関する記載

# 今後の検討課題

# 日局17に向けての検討課題

- 「常水」の規格の見直しが必要かどうか検討する.
- 参考情報「製薬用水の品質管理」の整備
  - ✓ 製薬用水の選択の項の記載を日局16で改正された製剤総則に沿った形に改める.
  - ✓ その際には、生物製剤並びに生薬関連製剤に使われる水についてどう記載するか検討する.
  - ✓ 培地性能試験(R2Aカンテン培地)に関する記載を見直す.
  - ✓ TOCモニタリングに関する記載を見直す必要があるか検討する.
- 製薬用水に関する国際調和の推進
  - ✓ 容器入り注射用水(USP担当)の調和への対応
  - ✓ 参考情報の培地性能試験における指標菌がEPと異なっている点についてEPとの協議を開始する.
  - ✓ 有機体炭素(TOC)試験法の調和をめぐる議論に積極的に参加し、日局の立場を国際的に理解してもらえるように努める.
  - ✓ 超ろ過法(膜法)についても、日局の立場を国際的に理解してもらえるように努める. その一環として、EPにおいて開始された膜法により製した水を注射用水として認めるかどうかの検討に協力する.
- GMPにおける製薬用水の取り扱いについて関係者と協議し、問題点の改善を図る.

# 製薬用水の選択の項の記載を日局16で 改正された製剤総則に沿った形に改める

- 日局16第1追補での改正に向けて現在検討を進めているところであるが、2011年3月29日現在の製薬用水(仕込み水)の選択基準に関する表(参考情報の表1)の改正案を次のスライドに示す。

表 製薬用水（仕込み水）の選択基準の表の改正案（2011.3.29 現在）

区分	製薬用水区分	適用区分	備考
製剤	「注射用水」（又は「注射用水（容器入り）」）	注射剤，透析用剤（腹膜透析用剤，血液透析用剤）	血液透析用剤を製するに用いる溶剤は，別に規定するもののほか，「注射用水」，「注射用水（容器入り）」又は透析に適した水とする。
	「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）	吸入剤，点眼剤，眼軟膏剤，点耳剤，点鼻剤	これらの剤形の製剤には，滅菌又は超ろ過などの処理を行って生菌数を適切な水準に管理した「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）を用いる。ただし，吸入剤のうち，噴霧用の液状製剤には，滅菌処理を行って生菌数を厳しく抑えた「精製水」（又は「精製水（容器入り）」），あるいは「滅菌精製水（容器入り）」を用いる。
		経口投与する製剤，口腔内に適用する製剤，直腸や膣に適用する製剤，皮膚などに適用する製剤，（生薬関連製剤のうちの）チンキ剤，芳香水剤	微生物汚染に注意を払わなければならない経口液剤，シロップ剤，腔用坐剤，軟膏剤，クリーム剤などには，製剤中の保存剤の影響を加味しながら，微生物学的に適切な管理を行った「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）を用いる。
「常水」	（生薬関連製剤のうちの）エキス剤，丸剤，酒精剤，浸剤・煎剤，茶剤，流エキス剤	生薬中の生菌数及び製剤において達成すべき微生物限度を考慮して製薬用水を選択する。	
原薬	「注射用水」（又は「注射用水（容器入り）」）	無菌原薬	
	「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）	一般原薬	製剤工程で無菌化する製剤の製造に用いられる原薬の製造において，後工程で脱エンドトキシン処理がない場合は，エンドトキシンが適切な水準に管理された「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）を用いる。
	「常水」	原薬中間体	

# 製薬用水の選択の項の記載を日局16で改正された製剤総則に沿った形に改める

- 前のスライドの表は、それぞれの剤形について、その用途において微生物やエンドトキシンによる汚染をどの程度防止すべきかを基に、どのような製薬用水を用いるのが良いか、標準的な選択基準を示したものである。

したがって、製薬用水を選択する際には、3. 製薬用水の選択の項の本文と製薬用水(仕込み水)の選択基準に関する表の記載を基本としつつも、杓子条規に適用することは避け、場合によっては、その製剤の剤形の特徴と用途から表とは異なる水を選択(この場合には、その理由を根拠データに基づいてきちんと説明する必要がある)できるような柔軟な運用を行う必要があると思われる。

# 容器入りの注射用水の国際調和

- 日米欧3薬局方間の国際調和においては、医薬品添加物の調和の一環として容器入りの注射用水 (Sterile Water for Injection) が採り上げられ、USPを担当薬局方として調和の作業が進められている。
- Sterile Water for Injection Stage 3 Rev.3 Draft を次のスライドに示した。

# 容器入りの注射用水の国際調和案 (2010.4.6 Stage3 Rev.3 Draft)

## Sterile Water for Injection

**Bacterial endotoxins** It contains less than 0.25 Endotoxin Unit per mL.

**Sterility** meets the requirements.

**Oxidizable substances** – For containers having a fill volume equal or greater than 50mL, to 100mL add 10mL of 2N sulfuric acid, and heat to boiling. Add 0.2mL of 0.02M potassium permanganate, and boil for 5 minutes. For containers having a fill volume less than 50mL, 100mL add 10mL of 2N sulfuric acid, and heat to boiling. Add 0.4mL of 0.02M potassium permanganate, and boil for 5 minutes. If a precipitate forms, cool in an ice bath to room temperature, and pass through a sintered-glass filter: the pink color does not completely disappear; **or perform the test for Total Organic Carbon.**

**Particulate matter** meets the requirements.

**Total Organic Carbon** – Perform according to Total Organic Carbon method. For containers having a fill volume greater than 10mL, the Total Organic Carbon is not more than 1.00mg carbon/L. For containers having a fill volume less than 10mL, the Total Organic Carbon is not more than 1.50mg carbon/L, **or perform the test for Oxidizable Substances.**

**Water Conductivity, Sterile Water** – Transfer a sufficient amount of water to a suitable container, and stir the test specimen. Adjust the temperature, if necessary, and, while maintaining it at  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , begin vigorously agitating the test specimen while periodically observing the conductivity. When the change in conductivity (due to uptake of ambient carbon dioxide) is less than a net of  $0.1\mu\text{S}/\text{cm}$  per 5 minutes, note the conductivity. For containers with a nominal volume of 10mL or less, if the conductivity is not greater than  $15\mu\text{S}/\text{cm}$ , the water meets the requirements. For containers with a nominal volume greater than 10mL, if the conductivity is not greater than  $5\mu\text{S}/\text{cm}$ , the water meets the requirements.

# 調和案に対する日局コメント

- 1) 調和案では、過マンガン酸カリウム還元性物質試験か、TOC試験かの選択方式が採られているが、日局では、選択方式による規格を採用できないので、「注射用水(容器入り)」の各条においては、日局16で採用した過マンガン酸カリウム還元性物質試験の規格を維持することとしたい。
- 2) 容器入りの水の管理へのTOC試験の活用に関しても、日局16のように、参考情報に、可能なところではTOC試験による品質管理を推奨すると記載することにとどめることとしたい。
- 3) 調和案では、日局が参考情報にTOCで管理する場合の目標値として記載した数値をそのままTOCの規格値として採用しているが、この数値は日本における容器入りの水の実態調査に基づくものであり、ポリ塩化ビニル製の容器が許容されている米国の実状と異なっている可能性があるため、米国やEUでの実態調査が必要ではないか。
- 4) 過マンガン酸カリウム還元性物質試験の0.02mol/L過マンガン酸カリウム液の添加量については、調和案の添加量は多すぎると考えられるので、日局の0.10mLを維持することとしたい。
- 5) 過マンガン酸カリウム還元性物質試験において沈殿物が生成したとの報告はないので、沈殿物に関する記載は不要と考えられる。

# TOC試験の調和に関して

- 日局16では、TOC試験に関しては、一般試験法、各条、参考情報のいずれにも大きな変更は加えられていない。
- TOCの測定に関しては、日局の試験法とUSP/EPの試験法との間に装置適合性試験を巡って大きな食い違いがあり、当面、その調和が困難な状況にある。
- これは、USP/EPが、TOC試験法を製薬用水製造システムで製造された水のオンラインモニタリングという限定された範囲(したがって、日局が問題としているようなイオン性の有機物や分子中に窒素, イオウ, リン又はハロゲン原子を含む有機物を含む水は適用の対象外となる)を対象とするものと位置づけているのに対して、日局は、原水の管理を含む広い範囲(原水の中には日局が問題としている物質により汚染された水も当然含まれる)を対象とするものと位置づけていることによるものである。

# TOCのモニタリング

- この調和が困難な問題に関する日局としての対応策が、日局15&16の4.5.2 TOCを指標としたモニタリングの項の末尾に記載されている:

なお、日本薬局方では有機体炭素試験法<2.59>を定めており、通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、高純度の水(イオン性の有機物や分子中に窒素、イオウ、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれていない純度の高い水)を原水として用いる場合に限り、米国薬局方のGeneral Chapter <643> TOTAL ORGANIC CARBON 又は欧州薬局方のMethods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムのTOCモニタリングに用いることができる。ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、若しくは分子中に窒素、イオウ、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクを考慮して適切な装置を選択する。

- これは、原水がきれいな場合には、日局には適合しないがUSP/EPには適合する装置(直接導電率検出方式の装置)を製薬用水システムのTOCモニタリングに用いても問題がないと考えられたこと、また、試験法の調和が困難な状況にあるとしても、問題がない限りにおいては、できるだけUSP/EPとの国際調和に配慮した扱いをするのが適切と考えられたことによるものである。

# EPにおいても膜法により製造された水の再評価が行われている

- 最近になって、EPは、膜法により製造された水に関する1999年の評価(注射用水としては蒸留法により製した水のみを許容する。膜法により製した水は、高度精製水として、医薬品製造の最終工程におけるリンス水や装置の洗浄水として用いる。)を見直す動きを見せているので、日局としてもEPに協力して膜法による水に対する理解を促したいと考えている。
- その一歩として、2011年3月24日にストラスブール(フランス)で開催されたEDQM 主催のWORKSHOP H2O に日局からも代表を派遣して、EPにおける膜法による水の評価の見直しに向けた議論に貢献することができた。
- ✓ この会議では、日局からも膜法でも蒸留法と同等の品質の水が得られることを説明し、全体としては注射水の製法として膜法を認めてもよいとの方向であったが、“バイオフィルムの形成が懸念されるため、バイオフィルム形成の有無について電子顕微鏡試験で確認する必要がある”との否定的な意見を強硬に主張する専門家もいて、統一した見解をまとめるには至らなかった。
- ✓ このため、WORKSHOPのクロージングセッションで、座長から、本日の議論を踏まえてEPの専門家会議で更に検討した後、6月に開催されるEP委員会に注射用水モノグラフの変更を諮る予定である旨が表明された。
- このように、全体として見ると、EPにおいても膜法による水に対する理解が進んだように感じられる。

# おわりに

- 日局16における改正の意義は、永らく懸案事項とされて努力を傾注してきた日局の製薬用水に関する規定の整備が一段落したこと、それに向けての検討の中で製薬用水に関する日局としての考え方を確立できたこと、更には、今後の国際調和に臨むスタンスを固めることができたことである。
- 日局の製薬用水各条を導電率とTOCをベースとしたものに改めることは、製薬用水の国際調和に関する国内外の要請（例えば、EPは、水の調和に関するPosition Paperにおいて、“Switch of the JP monograph to a concept based on conductivity and TOC would be a big step ahead in international harmonization.”として、日局の改正を強く要望していた。）ことに応えるものでもあった。
- このように、今回の改正は、わが国における医薬品の品質保証に資するとともに、医薬品の国際調和に大きく寄与するものと考えられる。