

## 製薬用水の品質管理

### 次のように改める。

医薬品の製造、容器や設備等の洗浄などに使用される水を製薬用水と称する。製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、要求される品質の水が供給されることを適切なバリデーションにより検証するとともに、日常的な水質管理によりそれを保証し続けることが重要である。

### 1. 製薬用水の種類

#### 1.1 常水

「常水」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されており、水道法第4条に基づく水質基準に適合することが求められている。「常水」を井水又は工業用水などから各施設において製造する場合は、適切な処理と管理を行うことにより、上記の基準と併せてアンモニウム「0.05mg/L 以下」の規格に適合することが求められる。また、一定期間保存して用いる場合は、微生物の増殖抑制を図る必要がある。

「常水」は、「精製水」や「注射用水」製造用の原水として用いられるほか、原薬中間体の製造や製造設備の予備洗浄にも用いられる。

#### 1.2 精製水

「精製水」及び「精製水(容器入り)」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されている。

「精製水」は、原水として「常水」を用い、必要な前処理を経て、イオン交換、蒸留、逆浸透(RO : Reverse Osmosis)又は微生物及び分子量約 6000 以上の物質を除去できる限外ろ過(UF : Ultrafiltration)などを単独であるいは組み合わせるシステムにより製造する。「精製水」の製造にあたっては、適切な微生物管理が必要である。特に、イオン交換、逆浸透又は限外ろ過により製造するときは、それぞれに対応した微生物の増殖抑制を図るか又は定期的な殺菌処理を行う。

殺菌処理、薬剤による微生物の増殖抑制又はエンドトキシン含有量を適切な管理基準内に維持するための処理を行った精製水については、目的に応じた規格を別途定め、その規格に適合した水質を維持するための適切な管理を行う。

「精製水(容器入り)」は、「精製水」を気密容器に入れたものである。

#### 1.3 滅菌精製水

「滅菌精製水(容器入り)」(別名：滅菌精製水)の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されている。

「滅菌精製水(容器入り)」は、「精製水」を密封容器に入れて、滅菌したもの、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、密封したものである。なお、密封容器の代わりにプラスチック製水性注射剤容器を用いてもよいこととされている。

#### 1.4 注射用水

「注射用水」及び「注射用水(容器入り)」の規格及び試験方法は、日本薬局方医薬品各条で規定されている。

「注射用水」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(RO/UF : Reverse Osmosis and/or Ultrafiltration)により製造する。蒸留法により製造する場合、飛沫同伴による汚染が起らないように留意する。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るシステムのうちいずれにおいても、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、併せて使用済みの膜の引張り強度、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。

なお、「注射用水」を製造システム中で一時的に保存する場合、微生物及びエンドトキシンに関する厳密な管理が必要である。エンドトキシンについては、規格値として 0.25EU/mL 未満であることが要求される。

「注射用水(容器入り)」は、「注射用水」を密封容器に入れて滅菌したもの、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、密封したものである。なお、密封容器の代わりにプラスチック製水性注射剤容器を用いてもよいこととされている。

### 2. 超ろ過法

50 超ろ過法は、「精製水」又は「注射用水」の製造において、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製造システムにより水を精製する方法であり、蒸留法に替わり得る製造方法として用いられる。

52 超ろ過法により「注射用水」を製造するときは、通例、前処理設備、注射用水製造設備及び注射用水供給設備を備えた製造システムを用いる。前処理設備は、原水から固形物、溶存塩類及びコロイド状物質などを除去し、注射用水製造設備の負荷を軽減させるために、注射用水製造設備の前に設置する。本設備は、凝集装置、沈降分離装置、ろ過装置、塩素殺菌装置、酸化・還元装置、残留塩素除去装置、精密ろ過装置、逆浸透装置、限外ろ過装置及びイオン交換装置などを原水の水質に応じて適切に組み合わせて構成される。注射用水製造設備は、前処理水供給装置、紫外線殺菌装置、熱交換装置、膜モジュール、洗浄・殺菌用装置などから構成される。注射用水供給設備は、「注射用水」を一時的に保存するための貯水タンク、配管系、熱交換装置、循環ポンプ、調圧装置などから構成される。なお、超ろ過法により「精製水」を製造する場合においても、製造システムの基本的構成は「注射用水」の場合と同様である。

60 超ろ過法により製造した「注射用水」をシステム内に一時的に保存する場合には、通例、80℃以上の高温で熱循環させることにより微生物の増殖を阻止する。

62 超ろ過法においては、原水の水質及び目標とする水質を考慮して、膜の最適な組み合わせを選択する。限外ろ過膜を「精製水」及び「注射用水」の製造に用いるときは、微生物及び分子量約 6000 以上の物質を除去できる膜モジュールを用いる。

### 65 3. 製薬用水の選択

66 医薬品製造用の水としては、日本薬局方に定める上記 1.1～1.4 の範疇の製薬用水の中から使用目的に応じて、最終製品の品質が保証され、製造過程で支障をきたさないものを選択する。表 1 に原薬及び製剤の仕込み水を選択する場合の基準を例示する。

69 なお、「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)に代えて「滅菌精製水(容器入り)」又は「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いることができる。

#### 71 3.1 製剤

72 微生物に併せてエンドトキシンを厳しく管理する必要のある注射剤等の無菌製剤の製造には、「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いる。微生物による汚染に注意が必要な点眼剤や眼軟膏剤などの無菌製剤の製造には、生菌数を低く抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いることができる。

75 非無菌製剤の製造には、「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)以上の品質の水を用いる。吸入剤、点耳剤及び点鼻剤の製造には、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)」)を用いるが、吸入剤のうち、噴霧用の液状製剤には、生菌数を厳しく抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。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、製剤中の保存剤などの影響を加味しながら、微生物学的に適切に管理された「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。

80 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。

82 また、製品に直接接触れる設備表面や容器などの予備洗浄水は、「常水」以上の品質の水とするが、最終リンス水は仕込み水と同等の品質の水とする。

#### 84 3.2 原薬

85 原薬用の製薬用水の選択に際しては、その原薬が用いられる製剤の特性、製剤工程を考慮し、最終製剤の品質が確保されるように選択しなければならない。

87 原薬の製造に用いる水及び原料や原薬中間体に直接接触れる設備表面や容器の洗浄水は、合成や抽出プロセスの初期の段階であっても、理化学的及び微生物学的に管理された「常水」以上の品質の水を用いる。ただし、最終の精製工程では、「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)以上の品質の水を用いる。最終原薬に直接接触れる設備表面や容器などの最終リンス水は仕込み水と同等の品質の水とする。

91 無菌原薬の製造には、「滅菌精製水(容器入り)」又は「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いる。また、エンドトキシン管理が必要な製剤に使用する原薬で、後の工程にエンドトキシンの除去工程がない場合は、「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)又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。

95

表1 製薬用水(仕込み水)の選択基準

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)	血液透析用剤には, 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を用いる.
	「精製水」 (又は「精製水(容器入り)」)	点眼剤, 眼軟膏剤, 吸入剤, 点耳剤, 点鼻剤	微生物による汚染に注意が必要な点眼剤, 眼軟膏剤などの無菌製剤には, 生菌数を低く抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いることができる. 吸入剤, 点耳剤及び点鼻剤の製剤には, 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, 生菌数を厳しく抑えた「精製水」(又は「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, 直腸に適用する製剤, 腔に適用する製剤, 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, 製剤中の保存剤など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	

## 97 4. 製薬用水の品質管理

### 98 4.1 概要

99 製薬用水の日常的管理及び定期的管理を実施する上では, 初期に製薬用水の製造システム(製薬用水システム)のパ  
100 リテーションで要求される品質の水が製造されることが十分に実証されていることが前提となる. この前提が満たさ  
101 れている場合には, 以下の管理手法に従って製薬用水の品質管理を行うことができる.

102 日常的な管理項目としては, 導電率及び有機体炭素(TOC)による品質管理が有用であり, 定期的管理項目としては,  
103 その使用目的によって, 上記に加えていくつかの特定不純物, 生菌数, エンドトキシン及び不溶性微粒子などを選択  
104 し, 管理項目とする. これらの測定頻度は, 水質の安定性を考慮して決定する.

105 以下, 特に留意すべき微生物学的管理事項並びに理化学的管理事項(導電率及び有機体炭素(TOC))について記載す  
106 る. なお, その他の管理項目についても必要に応じて試験を行い, それぞれの品質規格に適合することを確認する必  
107 要がある.

### 108 4.2 サンプルング

109 製薬用水システムが良好な管理下にあり, 要求される品質の製薬用水が連続的に製造できていることを保証するた  
110 めには, 適切な頻度でモニタリングを行う必要がある. 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  
111 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.  
112 なお, サンプルングポイント付近における微生物学的管理の方策は, それぞれの周辺状況に応じて適切に定める.

113 サンプルングの頻度は、製薬用水システムのバリデーションデータに基づいて適切に定める。なお、微生物モニタ  
 114 リングのために採取した水は、採水後 2 時間以内に試験に供することが望ましい。2 時間以内に試験を行うことがで  
 115 きない場合には、2～8℃に保存し、12 時間以内に試験を行う。

#### 116 4.3 警報基準値(アラートレベル)と処置基準値(アクションレベル)

117 製薬用水システムにおいては、その設計仕様内で運転を行うとき、要求される品質の水が連続的に製造されている  
 118 ことを確認するために、微生物学的及び理化学的モニタリングを行う。得られたモニタリングデータを、警報基準値、  
 119 処置基準値、その他のプロセスの管理値及び目的とする製薬用水の規格限度値と比較すること、並びに管理図に時系  
 120 列的にプロットして傾向分析を行うことなどにより、システムの運転状況を把握することができる。

121 このように、警報基準値及び処置基準値は、適否の判定基準を示すものではなく、製造システムのプロセス制御の  
 122 ために使用されるものである。

##### 123 4.3.1 警報基準値(アラートレベル)の定義

124 製造システムの運転中、設定された警報基準値を超えるモニタリングデータが得られたときは、プロセスがその正  
 125 常な運転状態から逸脱するおそれがあることを示している。警報基準値は、要注意の警告を与えるものであり、その  
 126 値を超えたとしても、是正措置は必ずしも必要としない。なお、警報基準値の設定は、過去の傾向分析による実測値  
 127 の「平均値+2σ」又は「処置基準値の 70%(生菌数は 50%)」のうち、通例、低い方の値を採用する。

##### 128 4.3.2 処置基準値(アクションレベル)の定義

129 製造システムの運転中、設定された処置基準値を超えるモニタリングデータが得られたときは、プロセスがその正  
 130 常な運転範囲内から逸脱したことを示している。この場合、製造システムの運転管理者は、システムを正常な運転範  
 131 囲内へ復帰させるための是正措置を講じなければならない。

132 警報基準値及び処置基準値は、プロセス及び製品の品質規格の範囲内で、技術的観点及び要求される製品の品質な  
 133 どを総合的に考慮して設定する。したがって、警報基準値及び処置基準値を超えても、必ずしも製品の品質が損なわ  
 134 れるものではない。

#### 135 4.4 微生物モニタリング

136 製薬用水システムの微生物モニタリングプログラムの主目的は、製造した水の微生物学的品質劣化を事前に予知し、  
 137 製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐことである。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、  
 138 成長の遅い微生物を含めできるだけ広範囲の菌を検出できるようなモニタリング手法を採用する必要がある。

139 以下に、培養法による製薬用水システムの微生物モニタリング手法を示す。迅速微生物検出法を採用する場合は、  
 140 得られる生菌数が培養法と同等以上であることをあらかじめ確認しておく必要がある。

##### 141 4.4.1 培地及び培養条件

142 水中には、栄養源の乏しい環境にも適応している多数の従属栄養型の中温性細菌が存在する。従属栄養型の細菌は、  
 143 製薬用水システムにおいてバイオフィームの形成による水質劣化をもたらすことが多いため、貧栄養菌の増殖に優れた  
 144 R2A カンテン培地を用いて水質をモニターすることが有用である。

145 表 2 に生菌数の評価に用いる計測方法、最少試料量、培地、培養条件の一例を示す。

146 表 2 に示された培地を以下に掲げる。

##### 147 (i) 標準カンテン培地

148	カゼイン製ペプトン	5.0g
149	酵母エキス	2.5g
150	ブドウ糖	1.0g
151	カンテン	15.0g
152	水	1000mL

153 全成分を混和し、121℃で 15～20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH は 6.9～7.1 とする。

##### 154 (ii) R2A カンテン培地

155	ペプトン(カゼイン製及び肉製)	0.5g
156	カザミノ酸	0.5g
157	酵母エキス	0.5g
158	ピルビン酸ナトリウム	0.3g
159	ブドウ糖	0.5g
160	硫酸マグネシウム七水和物	50mg
161	溶性デンプン	0.5g
162	リン酸水素二カリウム	0.3g
163	カンテン	15.0g

- 164 水 1000mL
- 165 全成分を混和し、121℃で15～20分間高压蒸気滅菌する。滅菌後のpHは7.1～7.3とする。
- 166 培地成分には、日本薬局方に規定するもののほか、以下の試薬を用いる。
- 167 (i) カザミノ酸 カゼインを酸により加水分解し、微生物試験用に製造したもの。
- 168 乾燥減量〈2.41〉 8%以下(0.5g, 105℃, 恒量)。
- 169 強熱残分〈2.44〉 55%以下(0.5g)。
- 170 窒素含量〈1.08〉 7%以上(105℃, 恒量, 乾燥後)。
- 171 (ii) ピルビン酸ナトリウム  $\text{CH}_3\text{COCOONa}$  本品は、白色～微黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタ
- 172 ノール(99.5)又はアセトンに溶けにくい。
- 173 確認試験
- 174 (1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $1710\text{cm}^{-1}$ ,
- 175  $1630\text{cm}^{-1}$ ,  $1410\text{cm}^{-1}$ ,  $1360\text{cm}^{-1}$ ,  $1190\text{cm}^{-1}$ ,  $1020\text{cm}^{-1}$ ,  $980\text{cm}^{-1}$ ,  $830\text{cm}^{-1}$ ,  $750\text{cm}^{-1}$ ,  $630\text{cm}^{-1}$ 及び  $430\text{cm}^{-1}$ 付
- 176 近に吸収を認める。
- 177 (2) 本品の水溶液(1→20)はナトリウム塩の定性反応(1)〈1.09〉を呈する。
- 178 含量 97.0%以上。 定量法 本品 0.4g 精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 20mL をヨ
- 179 ウ素瓶中に正確に量り、10℃以下に冷却する。冷後、0.05mol/L ヨウ素液 40mL を正確に加えた後、水酸化ナト
- 180 リウム溶液(17→100)20mL を加え、2時間暗所に放置する。これに、薄めた硫酸(1→6)15mL を加えた後、0.1mol/L
- 181 チオ硫酸ナトリウム液で滴定〈2.50〉する(指示薬：デンプン試液)。同様の方法で空試験を行い、補正する。
- 182 0.05mol/Lヨウ素液 1mL = 1.834mg  $\text{C}_3\text{H}_3\text{NaO}_3$

183 表2 製薬用水の生菌数評価法

方法	製薬用水		
	「常水」	「精製水」	「注射用水」
計測方法	平板混釈法又はメンブランフィルター法	平板混釈法又はメンブランフィルター法	メンブランフィルター法
最少試料量	1.0mL	1.0mL	100mL
培地	R2A カンテン培地 標準カンテン培地	R2A カンテン培地	R2A カンテン培地
培養期間	R2A カンテン培地：4～7日間 (又はそれ以上) 標準カンテン培地：48～72時間 (又はそれ以上)	R2A カンテン培地：4～7日間 (又はそれ以上)	R2A カンテン培地：4～7日間 (又はそれ以上)
培養温度	R2A カンテン培地：20～25℃ 又は 30～35℃ 標準カンテン培地：30～35℃	R2A カンテン培地：20～25℃又 は 30～35℃	R2A カンテン培地：20～25℃ 又は 30～35℃

184  
185 4.4.2 培地性能試験

186 R2A カンテン培地の性能試験には次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。培地性能試験前に

187 これらの菌株を「滅菌精製水」中に接種し、20～25℃に3日間おく。

188 *Methylobacterium extorquens* : NBRC 15911

189 *Pseudomonas fluorescens* : NBRC 15842, ATCC 17386 など

190 「精製水」中で飢餓状態にした菌液を更に「滅菌精製水」で希釈し、生菌数 50～200CFU/mL の菌液を調製する。

191 使用する R2A カンテン培地に調製した菌液 1mL を接種し、20～25℃で4～7日間培養するとき、十分な接種菌の増

192 殖が認められなければならない。

193 標準カンテン培地の性能試験には、次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。使用する標準カ

194 ンテン培地に微生物限度試験法〈4.05〉に従って調製した菌液 1mL を接種し、30～35℃で48時間培養するとき、十

195 分な接種菌の増殖が認められなければならない。

196 黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) : ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 又は NBRC 13276

197 緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) : ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 又は NBRC 13275

198 大腸菌(*Escherichia coli*) : ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126 又は NBRC 3972

199 4.4.3 製薬用水システムの微生物に対する処置基準値

200 製薬用水システムに対して一般的に適正と考えられる微生物に対する処置基準値は下記のとおりである。

201 各種製薬用水に対する生菌数の処置基準値

202 「常水」 : 100CFU/mL\*(水道法第 4 条に基づく水質基準に規定されている規格値)

203 「精製水」 : 100CFU/mL\*\*

204 「注射用水」 : 10CFU/100mL\*\*

205 (\*標準カンテン培地を用いての値, \*\*R2A カンテン培地を用いての値)

206 「精製水」に対する処置基準値は、「常水」と同一の値とされているが、各製造施設において、別途、独自の処置  
207 基準値を定め、より高いレベルでの微生物管理を行うことが望まれる。

208 また、バリデーション及び日常的な管理においてこれらの処置基準値を超えた場合には、検出された分離菌の性状検  
209 査を行い、システムの殺菌・消毒を施す必要がある。

210 4.5 理化学的モニタリング

211 製薬用水システムの理化学的モニタリングは、通例、導電率及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率  
212 を指標とするモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOC を指標とするモニタ  
213 リング(TOC モニタリング)によれば、混在する有機物の総量を評価することができる。これらの理化学的モニタリン  
214 グは、基本的に日本薬局方一般試験法に規定される導電率測定法 (2.51) 及び有機体炭素試験法 (2.59) を準用して行  
215 われるが、モニタリングのための試験には医薬品各条の試験とは異なる側面があることから、以下にはそれぞれの一  
216 般試験法で対応できない部分に対する補完的事項を記載する。

217 なお、各製造施設において、導電率及び TOC を指標とするモニタリングを行う場合、それぞれの指標について適  
218 切な警報基準値及び処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。

219 4.5.1 導電率を指標とするモニタリング

220 モニタリング用の導電率測定は、通例、流液型セル又は配管挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが、  
221 製薬用水システムの適切な場所よりサンプリングし、浸漬型セルを用いてオフラインのバッチ試験として行うことも  
222 できる。

223 以下に製薬用水システムの運転管理にあたり、導電率試験の結果をどのように判断して運転の可否を決定するか、  
224 日本薬局方の導電率測定法 (2.51) により標準温度(20°C)で測定が行われる場合と米国薬局方の **General Chapter**  
225 **<645> WATER CONDUCTIVITY** を準用して標準温度以外の温度で測定が行われる場合につき、それぞれの指針を  
226 示す。

227 4.5.1.1 日本薬局方の導電率測定法 (2.51) によりモニタリングを行う場合

228 日本薬局方の導電率測定法 (2.51) は、通例、標準温度(20°C)での測定を求めているが、補正式を用いることによ  
229 り 15~30°Cの温度範囲での測定も許容している。「精製水」及び「注射用水」について標準温度での導電率モニタリン  
230 グを行う場合、推奨される許容導電率(処置基準値)は、下記のとおりである。

231 処置基準値  $1.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}(20^\circ\text{C})$

232 なお、上記の処置基準値は、インラインでのモニタリングを想定して設定したものであり、オフラインのバッチ試  
233 験として行う場合には、この処置基準値を変更することができる。

234 4.5.1.2 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

235 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  
236 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  
237 CONDUCTIVITY 及び欧州薬局方の製薬用水各条(“Purified Water”, “Highly Purified Water” 及び “Water for  
238 Injection”)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。

239 第一段階(インラインでの測定)

240 (i) 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。

241 (ii) 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  
242 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。

243 (iii) 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  
244 段階に進む。

245 表3 第一段階 異なる測定温度における許容導電率\*

温度(°C)	許容導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	温度(°C)	許容導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
0	0.6		
5	0.8	55	2.1
10	0.9	60	2.2
15	1.0	65	2.4
20	1.1	70	2.5
25	1.3	75	2.7
30	1.4	80	2.7
35	1.5	85	2.7
40	1.7	90	2.7
45	1.8	95	2.9
50	1.9	100	3.1

246 \* 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

247 第二段階(オフラインでの測定)

248 (i) 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  
249 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。

250 (ii) 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を  $25\pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ご  
251 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  
252 ( $25^\circ\text{C}$ ) とする。

253 (iii) 前項で得られた導電率( $25^\circ\text{C}$ )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  
254 判定する。

255 4.5.2 有機体炭素(TOC)を指標とするモニタリング

256 「精製水」及び「注射用水」の有機体炭素(TOC)の規格限度値はいずれも「 $0.50\text{mg/L}$  以下」( $500\text{ppb}$  以下)とされ  
257 ているが、製薬用水の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理にあたり、別途警報基準値と処置基準値を定めて  
258 TOC モニタリングを行うことが望ましい。

259 推奨される TOC の処置基準値は、下記のとおりである。

260 処置基準値  $\leq 300\text{ppb}$ (インライン)、  
261  $\leq 400\text{ppb}$ (オフライン)

262 水道水(「常水」)の TOC の許容基準値は「 $3\text{mg/L}$  以下」( $3\text{ppm}$  以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、  
263 上記の管理基準を考慮し、製薬用水製造の原水として使われる水についても、各製造施設において適切な警報基準値  
264 及び処置基準値を設けて TOC モニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。

265 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  
266 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  
267 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  
268 CARBON 又は欧州薬局方の Methods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR  
269 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  
270 いることができる。

271 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  
272 式の装置は、試料水中にイオン性の有機物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  
273 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  
274 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。

275 4.6 注射用水の一時的保存

276 注射用水の一時的な保存については、微生物の増殖を厳しく抑制するために高温で循環するなどの方策をとるとと  
277 もに、汚染並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションの結果に基づいて適切な保存時間を設定する。

## 278 5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

279 製品として流通する容器入りの水(「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)  
280 の品質管理に関しては、別途、留意すべき事項がいくつかある。

281 5.1 滅菌した容器入りの水の製法について

282 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」の製法としては、次の二つの異なる方法がある。

283 (i) 「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅菌する。

284 (ii) あらかじめ滅菌した「精製水」又は「注射用水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封する。

285 製造された容器入りの水の無菌性を保証するには、(i) の製法では、最終の滅菌工程についてバリデーションを行  
286 えばよいのに対して、(ii) の製法では、すべての工程についてバリデーションを行う必要がある。これは、(ii)の製法  
287 があらかじめろ過滅菌等の方法によって滅菌したものを“無菌的に”容器に入れて密封することにより、無菌性を保証  
288 しようとするものであるためである。

## 289 5.2 容器中での保存に伴う水質変化

### 290 5.2.1. 無機性不純物(導電率を指標として管理)

291 バルクの精製水又は注射用水の導電率が  $1.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下で管理されている場合であっても、それを容器に入れたと  
292 きには、容器への充てん時の空気との接触や保存中におけるプラスチック膜透過に伴う空気中の二酸化炭素の溶け込  
293 み及び保存中における容器からのイオン性物質の溶出が原因となって、導電率が上昇する。特に、小容量のガラス容  
294 器を用いる場合には、保存中における導電率の変化に注意する必要がある。

### 295 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)

296 日本薬局方では、容器入りの水(「精製水(容器入り)」, 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)中  
297 の有機性不純物に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質による管理を求めている。容器入りの水に対  
298 するこの規定は、バルクの水において、TOCによる管理(限度値「 $0.50\text{mg/L}$ 以下」(500ppb以下))を規定しているこ  
299 とと対照的である。これは、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、バルクの水に整合させ  
300 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る。特に、小容量のプラスチック製容器  
301 入りの水については、保存中における容器からの溶出物の増加に十分注意する必要がある。

302 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性不純物の管理を求めているのは、容器の材  
303 質(ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレンなど)やサイズ(0.5~2000mL)及び保存期間の如何によらず、同一の試験  
304 法を用いて試験できるようにするための止むを得ない措置としてとられたものであり、溶存する有機性不純物の限度  
305 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。医薬品の製造業者の責任において、過マンガン酸カリウ  
306 ム還元性物質試験の代替法として有機体炭素試験を採用し、TOCにより品質管理を行うことが望ましい。TOCによ  
307 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。

308 内容量が10mL以下のもの： TOC 1500ppb以下

309 内容量が10mLを超えるもの： TOC 1000ppb以下

310 ポリエチレン、ポリプロピレン等のプラスチック製医薬品容器入りの水については、容器からのモノマー、オリゴ  
311 マー、可塑剤等の溶出がまず懸念されるが、プラスチックにはガス透過性や水分透過性もあることから、アルコール  
312 などの低分子の揮発性有機物や窒素酸化物などの低分子の大気汚染物質の透過による汚染が起こりうるので、保存場  
313 所・保存環境にも留意する必要がある。

### 314 5.2.3. 微生物限度(総好気性微生物数)

315 「精製水(容器入り)」には無菌性が求められているわけではないが、保存期間中を通して総好気性微生物数の許容  
316 基準「1mL当たり  $10^2\text{CFU}$ 」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。また、流通上、微  
317 生物汚染には特段の注意が必要である。加えて、開封後はできるだけ短期間に使いきるように努めることが望ましい。

318 総好気性微生物数の許容基準「1mL当たり  $10^2\text{CFU}$ 」は、「精製水」(バルク)の生菌数の処置基準値と同じである  
319 が、精製水製造システムにおける微生物モニタリングとは違い、主に保存期間中に起こる可能性のある環境由来の微  
320 生物による汚染を検出するために、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。

## 321 5.3 容器入りの水を手入して医薬品の製造や試験に用いる場合の注意事項

322 市販の「精製水(容器入り)」, 「滅菌精製水(容器入り)」又は「注射用水(容器入り)」を手入して、医薬品又は治験  
323 薬の製造用水、医薬品試験用の水として利用することができるが、下記の事項に留意する必要がある。

324 (i) 製品の受入試験又は製造業者から提供された当該製品の試験成績書により日局各条への適合を確認した後、速や  
325 かに使用すること

326 (ii) 医薬品の製造に使用する場合は、当該医薬品の製造工程の一環としてプロセスバリデーションを実施しておく  
327 こと、また、治験薬の製造に使用する場合には、その品質に影響がないことを確認しておくこと

328 (iii) 滅菌した容器入りの水については、一回使いきりを原則とし、保存後の再使用はしないこと

329 (iv) 開封直後からヒト及び試験室環境等による汚染又は水質変化が急速に進むことを前提として、使用目的に合わ  
330 せた標準操作手順書を作成しておくこと

331

332

333