

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「0.05 mg/L 以下」の規格に適合することが求められる。

また、一時的に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薬関連設備の予備洗浄にも用いられる。

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て用いた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。

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。

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こ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。

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

51 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。

53 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。「注射用水」を一時的に保存するためには、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。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。

63 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。

66 3. 製薬用水の選択

67 医薬品製造用の水としては、日本薬局方に定める上記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。

70 なお、「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）に代えて「滅菌精製水」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。

72 1) 製剤

73 微生物やエンドトキシンによる汚染が許されない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。点眼剤と眼軟膏剤の製造には、「注射用水」（又は「注射用水（容器入り）」）又は「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）を用いる。

76 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。ただし、非無菌製剤で微生物汚染に注意を払わなければならない液剤、軟膏剤、懸濁剤、乳剤、坐剤、エアゾール剤などには、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 また、直接的に製品に接す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じ品質の水とする。

82 2) 原薬

83 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。

85 原薬の製造に用いる水及び直接的に製品に接す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、最終の精製工程及び洗浄工程では、「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）以上の品質の水を用いる。

88 無菌原薬の製造用水には、「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。

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，点眼剤，眼軟膏剤	

	「精製水」 (又は「精製水(容器入り)」)	点眼剤, 眼軟膏剤	微生物汚染に注意する必要がある点眼剤, 眼軟膏剤については, 滅菌又は超ろ過などの処理を行って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.
		エアゾール剤, 液剤, エキス剤, エリキシル剤, カプセル剤, 顆粒剤, 丸剤, 懸濁剤・乳剤, 坐剤, 散剤, 酒精剤, 錠剤, シロップ剤, 浸剤・煎剤, 貼付剤, チンキ剤, トローチ剤, 軟膏剤, パップ剤, 芳香水剤, リニメント剤, リモナーデ剤, 流エキス剤, ローション剤, 経皮吸収型製剤	微生物汚染に注意すべき液剤, 軟膏剤, 懸濁剤, 乳剤, エアゾール剤などは, 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)」)を用いること.
原薬	「注射用水」 (又は「注射用水(容器入り)」)	無菌原薬, 製剤工程で無菌化する原薬	
	「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原薬, 原薬中間体	製剤工程で無菌化す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, 低エンドトキシンの「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いること.
	「常水」	原薬中間体	

94

95 4. 製薬用水の品質管理 (パルク水の管理)

96 4.1 概要

97 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
98 バリデ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
99 されている場合には, 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.

100 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
101 は, 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
102 選択し, 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.

103 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
104 載する. 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
105 る必要がある.

106 4.2 サンプルング

107 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
108 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
109 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ポイントを選択する必要がある. 通常, ユース
110 ポイントは必ず採水口の一つとして選択する. なお, 採水口付近における微生物学的管理の方策は, それぞれの周辺
111 状況に応じて適切に定める.

112 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
113 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
114 きない場合には, 2~8℃に保存し, 12時間以内に試験を行う.

115 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)

116 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
117 る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,
118 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
119 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.

120 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
121 ために使用されるものである.

122 警報基準値(アラートレベル)の定義

123 製造システム of 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
124 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

125 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
126 の「平均値+2σ」又は「処置基準値の70%（生菌数は50%）」のうち、通例、小さい方の値を採用する。

127 処置基準値（アクションレベル）の定義

128 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
129 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
130 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。

131 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
132 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
133 れるものではない。

134 4.4 微生物モニタリング

135 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、
136 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、
137 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。

138 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、
139 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。

140 4.4.1 培地及び培養条件

141 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、
142 製薬用水システムにおいてバイオフィル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
143 た 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。一方、日常の微生物モニタリングにおいては、
144 水道法第4条に基づく水質基準で規定されている標準カンテン培地を用いて 30 ～ 35℃で比較的短時間で増殖可能
145 な一般細菌数を計測し、製薬用水システムの微生物学的変動の傾向を把握する方法も広く用いられている。

146 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。

147 表2に示された培地を以下に掲げる。

148 標準カンテン培地

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

154 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 6.9～7.1。

155 R2A カンテン培地

156	ペプトン（カゼイン製及び肉製）	0.5 g
157	カザミノ酸	0.5 g
158	酵母エキス	0.5 g
159	ピルビン酸ナトリウム	0.3 g
160	ブドウ糖	0.5 g
161	硫酸マグネシウム七水和物	0.05 g
162	溶性デンプン	0.5 g
163	リン酸水素二カリウム	0.3 g
164	カンテン	15.0 g
165	水	1000 mL

166 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 7.1～7.3。

167 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。

168 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。

169 乾燥減量〈2.41〉 8%以下（0.5 g, 105℃, 恒量）。

170 強熱残分〈2.44〉 55%以下（0.5 g）。

171 窒素含量〈1.08〉 7%以上（105℃, 恒量, 乾燥後）。

172 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、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくい。

174 確認試験

175 (1) 本品を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 cm^{-1} , 1630
176 cm^{-1} , 1410 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1190 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 980 cm^{-1} , 830 cm^{-1} , 750 cm^{-1} , 630 cm^{-1} 及び 430 cm^{-1} 付近に吸
177 収を認める。

178 (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。

179 含量 97.0%以上. 定量法 本品 0.4 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200 mL とする。この液 20 mL を
180 ヨウ素瓶中に正確に量り、 10°C 以下に冷却する。冷後、 0.05 mol/L ヨウ素液 40 mL を正確に加えた後、水酸化ナ
181 トリウム溶液(17→100) 20 mL を加え、2 時間暗所に放置する。これに、薄めた硫酸(2→12) 15 mL を加え
182 た後、 0.1 mol/L 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
183 い、補正する。

184 0.05 mol/L ヨウ素液 1 mL = $1.834\text{ mg C}_3\text{H}_3\text{NaO}_3$

185 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	1.0 mL	1.0 mL	100 mL
培地	標準カンテン培地	R2A カンテン培地, 標準カンテン 培地	R2A カンテン培地, 標準カンテン 培地
培養期間	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) 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) 標準カンテン培地: 48 ~ 72 時間 (又はそれ以上)
培養温度	標準カンテン培地: 30 ~ 35°C	R2A カンテン培地: $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 又は $30 \sim 35^{\circ}\text{C}$ 標準カンテン培地: $30 \sim 35^{\circ}\text{C}$	R2A カンテン培地: $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 又は $30 \sim 35^{\circ}\text{C}$ 標準カンテン培地: $30 \sim 35^{\circ}\text{C}$

187 4.4.2 培地性能試験

188 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
189 これらの菌株を「滅菌精製水」中に接種し、 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ に3日間おく。

190 *Methylobacterium extorquens* : NBRC 15911

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

192 「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 $50 \sim 200\text{ CFU/mL}$ の菌液を調製する。
193 使用する R2A カンテン培地に 1 mL を接種し、 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で4～7日間培養するとき、十分な接種菌数の回収が認
194 められなければならない。

195 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。微生物限度試験
196 法(4.05)に従って調製した菌液を使用する標準カンテン培地に 1 mL を接種し、 $30 \sim 35^{\circ}\text{C}$ で48時間培養するとき、
197 十分な接種菌数の回収が認められなければならない。

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

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

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

201 4.4.3 製薬用水システムの微生物に対する処置基準値

202 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。

203 各種製薬用水に対する生菌数の処置基準値

204 「常水」 : 100 CFU/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)

205 「精製水」 : 100 CFU/mL *

206 「注射用水」 : 10 CFU/100mL *

207 (* R2A カンテン培地を用いての値)

208 「精製水」に対する処置基準値が「常水」と同一の値としているが、近々、現在の技術レベルから見て適切な基準
209 値を設定する予定である。このため、現時点では、各製造施設において、別途、独自の処置基準値を定め、より高い
210 レベルでの微生物管理を行うことが望ましい。

212 また、バリデーション及び日常的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
213 査を行い、システムの殺菌・消毒を施す必要がある。

214 4.5 理化学的モニタリング

215 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
216 率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
217 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
218 ングは、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
219 行われるが、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
220 一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。

221 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
222 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。

223 4.5.1 導電率を指標とするモニタリング

224 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、
225 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
226 できる。

227 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、
228 日本薬局方の導電率測定法〈2.51〉により標準温度（20℃）で測定が行われる場合と米国薬局方の General Chapter <645>
229 WATER CONDUCTIVITY により標準温度以外の温度で測定が行われる場合につき、それぞれの指針を示す。

230 (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

231 日本薬局方の導電率測定法〈2.51〉は、通例、標準温度（20℃）での測定を求めているが、補正式を用いることに
232 より 15 ~ 30℃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
233 ングを行う場合、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。

234 ・処置基準値 $1.0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (20℃)

235 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
236 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。

237 (2) 米国薬局方の <645> WATER CONDUCTIVITY によりモニタリングを行う場合

238 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
239 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
240 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。

241 第一段階（インラインでの測定）

242 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。

243 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
244 ある場合は、測定された温度の直ぐ下の温度における値を許容導電率とする。

245 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
246 段階に進む。

247

248 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

249 * 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

250

251 第二段階（オフラインでの測定）

252 1. 下記の方法により、容器に採水後、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
253 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。254 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 $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ に調節し、かき混ぜながら、一定時間ごと
255 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
256 (25°C) とする。257 なお、温度が $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ に調節できず、 $15 \sim 30^\circ\text{C}$ の範囲にある 25°C 以外の温度 T で導電率の測定が行われた場
258 合は、次の補正式を用いて 25°C における導電率に換算する。259 導電率 (25°C) ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) = 導電率 (T) $\times \{1 + 0.021 (25 - T)\}$ 260 導電率 (T) : 温度 T ($^\circ\text{C}$) における導電率の実測値 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)261 T : 測定温度 ($^\circ\text{C}$)262 3. 測定された導電率 (25°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判
263 定する。

264 4.5.2 有機体炭素 (TOC) を指標とするモニタリング

265 「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 mg/L 以下」 (500 ppb 以下) と
266 されているが、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
267 めて TOC モニタリングを行うことが望ましい。

268 推奨される TOC の処置基準値は、下記のとおりである。

269 ・処置基準値 $\leq 300 \text{ ppb}$ (インライン),270 $\leq 400 \text{ ppb}$ (オフライン)271 水道水（「常水」）の TOC の許容基準値は「 5 mg/L 以下」 (5 ppm 以下)（水道法第 4 条に基づく水質基準）で
272 あるが、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
273 報基準値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。274 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
275 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
276 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
277 又は欧州薬局方の Methods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USE
278 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。279 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
280 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
281 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
282 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。

283 4.6 注射用水の一時的保存

284 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
285 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。286 **5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項**287 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
288 入り）」）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。

289 5.1 滅菌した容器入りの水の製法について

290 「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 2 つの異なる方法がある。

291 ①「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅菌する。

292 ②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。

293 製造された容器入りの水の無菌性を保証するには、①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え
294 ばよいのに対して、②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、②の製法があら
295 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、無菌性を保証しよう
296 とするものであるためである。

297 5.2 容器中での保存に伴う水質変化

298 5.2.1. 無機性不純物（導電率を指標として管理）

299 バルクの精製水又は注射用水の導電率が $1.0 \mu\text{S}/\text{cm}$ 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
300 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
301 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、小容量のガラス容器
302 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。

303 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）

304 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
305 り）」）中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
306 りの水に対するこの規定は、バルク水において、TOC による管理（限度値「 0.50 mg/L 以下」（ 500 ppb 以下））を規
307 定していることと対照的である。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、バルク水に
308 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る。特に、小容量のプラスチッ
309 ク製容器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。

310 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
311 質（ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレン）やサイズ（ $0.5 \sim 2000 \text{ mL}$ ）及び保存期間の如何によらず、同一の試
312 験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
313 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。医薬品の製造業者の責任において、過マンガン酸カリ
314 ウ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
315 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。

316 内容量が 10 mL 以下のもの： TOC 1500 ppb 以下

317 内容量が 10 mL を超えるもの： TOC 1000 ppb 以下

318

319 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
320 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
321 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
322 所・保存環境にも留意する必要がある。

323 5.2.3. 微生物限度（総好気性微生物数）

324 滅菌した容器入りの水（「滅菌精製水（容器入り）」及び「注射用水（容器入り）」）について、保存期間中を通
325 して、無菌性が保証されなければならないのは当然のことであるが、「精製水（容器入り）」については、無菌性が
326 求められているわけではない。保存期間中を通して総好気性微生物数の許容基準「 1 mL 当たり 10^2 CFU 」に適合
327 することが要求されているが、無菌的な製造が行われない限り、保存品について、長期間にわたってこの許容基準に適
328 合させることは困難であるため、低温に保存するなどにより微生物の増殖を抑制するとともに、開封後できるだけ短
329 期間に使いきるように努めることが望ましい。

330 5.3 他社製品を購入し、医薬品の製造や試験に用いる場合の注意事項

331 「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）」について、他社製造の市販
332 製品を購入して医薬品又は治験薬の製造用水、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
333 する必要がある。

- 334 ① 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
335 かに使用すること
- 336 ② 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こ
337 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
- 338 ③ 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
- 339 ④ 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、使用目的に合わせ
340 た標準操作手順書を作成しておくこと

341

342