

1 製薬用水の品質管理

2 4.5. 理化学的モニタリングの項以降を次のように改める。

3 4.5. 理化学的モニタリング

4 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
5 及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率を指標と
6 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
7 知ることができ、TOCを指標とするモニタリング(TOCモニタ
8 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
9 きる。これらの理化学的モニタリングは、基本的に日本薬局方
10 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
11 試験法〈2.59〉を準用して行われるが、モニタリングのための
12 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、
13 以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補
14 完的事項を記載する。

15 なお、各製造施設において、導電率及びTOCモニタリング
16 を行う場合、それぞれの指標について適切な警報基準値及び処
17 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
18 必要がある。

19 4.5.1. 導電率を指標とするモニタリング

20 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
21 挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが、製薬用
22 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
23 いてオフラインのバッチ試験として行うこともできる。

24 (1) オンライン又はインラインでの測定

25 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
26 制御は困難である。したがって、任意の温度でモニタリングし
27 ようとする場合には、下記の方法を適用する。

- 28 (i) 温度非補償方式により試料水の温度及び導電率を測定す
29 る。
30 (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。
31 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、
32 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
33 する。
34 (iii) 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率
35 試験適合とする。許容導電率を超える場合は、オフラインでの
36 測定を行う。

37 表3 異なる測定温度における許容導電率*

温度(℃)	許容導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	温度(℃)	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

38 * 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

39 (2) オフラインでの測定

- 40 (i) 下記の方法により、容器に採水後、強くかき混ぜること
41 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

42 せ、大気と平衡状態になった試料の導電率を測定する。

- 43 (ii) 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度
44 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
45 の液の導電率の測定を行う。5分当たりの導電率変化が $0.1\mu\text{S}\cdot$
46 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。

- 47 (iii) 前項で得られた導電率(25°C)が $2.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であれば、
48 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。

49 4.5.2. TOCモニタリング

50 「精製水」及び「注射用水」のTOCの規格限度値はいずれ
51 も「 0.50 mg/L 以下」(500 ppb 以下)とされているが、製薬用水
52 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
53 警報基準値と処置基準値を定めてTOCモニタリングを行うこ
54 とが望ましい。

55 推奨されるTOCの処置基準値は、下記のとおりである。

56 処置基準値： $\leq 300\text{ ppb}$ (インライン)、
57 $\leq 400\text{ ppb}$ (オフライン)

58 水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「 3 mg/L 以下」(3
59 ppm 以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、上記の管
60 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
61 ても、各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を
62 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
63 ましい。

64 なお、日本薬局方では有機体炭素試験法〈2.59〉を定めてお
65 り、通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、
66 高純度の水(イオン性の有機物や分子中に窒素、硫黄、リン又
67 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)
68 を原水として用いる場合に限り、米国薬局方のGeneral
69 Chapter <643> TOTAL ORGANIC CARBON又は欧州薬局
70 方のMethods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC
71 CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定
72 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
73 TOCモニタリングに用いることができる。

74 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
75 の分解前後の導電率の差からTOC量を求める方式の装置は、
76 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
77 子中に窒素、硫黄、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含ま
78 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
79 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
80 スクを考慮して適切な装置を選択する。

81 4.6. 注射用水の一時的保存

82 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
83 抑制するために高温で循環するなどの方策をとると共に、汚染
84 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
85 づいて適切な保存時間を設定する。

86 5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

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

90 5.1. 滅菌した容器入りの水の製法について

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

- 93 (i) 「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅
94 菌する。

- 95 (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。
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えば良いのに対して、(ii)の製法では、全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)の製法があらかじめ過滅菌など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とするものであるためである。

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)

バルクの精製水又は注射用水の導電率が $1.3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下(25℃)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きには、容器への充填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。

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TOCを指標として管理)

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 mg/L 以下」(500 ppb 以下))を規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、バルクの水に整合させて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る。特に、小容量のプラスチッ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。

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($0.5 \sim 2000 \text{ mL}$)及び保存期間の如何によらず、同一の試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 10 mL 以下のもの : TOC 1500 ppb 以下

内容量が 10 mL を超えるもの : TOC 1000 ppb 以下

ポリエチレン、ポリプロピレンなど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、オリゴマー、可塑剤など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、保存場所・保存環境にも留意する必要がある。

5.2.3. 微生物限度(総好気性微生物数)

「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基準「 1 mL 当たり 10^2 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。

総好気性微生物数の許容基準「 1 mL 当たり 10^2 CFU 」は、「精製水」(バルク)の生菌数の処置基準値と同じであるが、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。

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

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。

(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、速やかに使用すること

(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

(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

(iv) 開封直後からヒト及び試験室環境など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、使用目的に合わせた標準操作手順書を作成しておくこと

177