

日局における製薬用水の品質管理

日局改正ポイントを中心として

2011. 4. 18

原薬工 GMP委員会

和光純薬工業(株) 石倉 真理子
協和発酵バイオ(株) 福田 一男
旭硝子(株) 竹村 哲二

はじめに

原薬の製造において水は非常に重要

- 医薬品原料としての水
- 設備等の洗浄に用いる水
- 試験に用いる水

製薬用水の選択と品質管理

- ・原薬GMPのガイドライン ... GMP上の管理
 - ・日本薬局方 ... 大幅に改正
- に記載されている。

2

- 原薬の製造において、水は重要な位置を占めるものであり、原薬GMPのガイドラインではその取扱いが定められています(厚生労働省医薬局長通知 医薬発第1200号「原薬GMPのガイドラインについて」平成13年11月2日(4.3水))。
- また、第16改正日本薬局方では、参考情報「製薬用水の品質管理」として、以下が記載されています。
「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共に，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。」
- 第16改正日本薬局方は、本年3月24日に告示され、水に関して、大幅な変更がありましたので、その改正内容を中心にご紹介いたします。会員各位のご参考となれば幸いです。

日本薬局方 — 水 —

- 各条規格
- 医薬品の試験に用いる水(通則)
- 製薬用水の品質管理(参考情報)

第16改正日本薬局方(平成23年3月24日厚生労働省告示)により改正されました。

本テーマでは日局16の改正内容を中心として
製薬用水の品質管理についてご紹介します。

3

- 本年3月24日、第16改正日本薬局方が告示されました(以下、抜粋)。

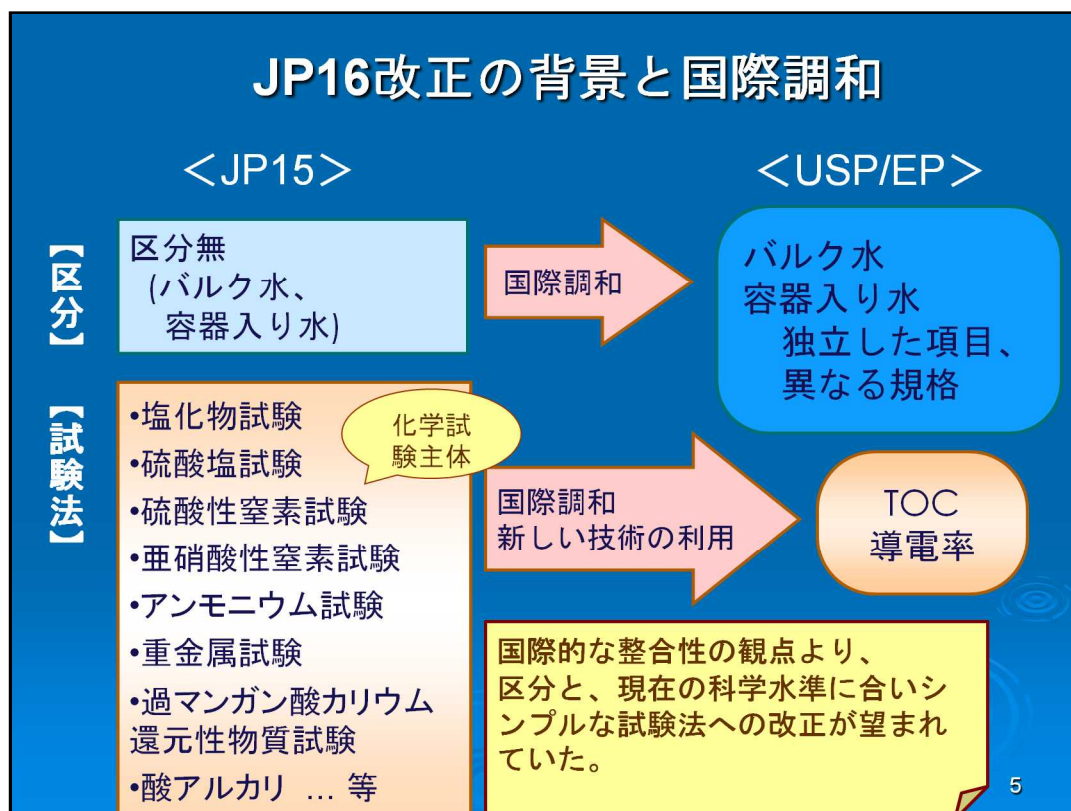
厚生労働省告示第六十五号 (平成23年3月24日)

薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第四十一条第一項の規定に基づき、日本薬局方(平成十八年厚生労働省告示第二百八十五号)の全部を改正する告示を次のように定め、平成二十三年四月一日から適用する。
(以下 略)

1. JP16 水の改正内容
 - ・ 改正の背景と国際調和
 - ・ JPの改正内容
2. GMPから見る試験項目改正のポイント
 - ・ TOC
 - ・ 導電率
3. 製薬水の製造法
4. まとめ

今回の資料で用いる日米欧三極薬局方の略語は下記の通りです。

- 日本薬局方 : 日局またはJP
- United States Pharmacopoeia : USP
- European Pharmacopoeia : EP



〔国際調和と現在の技術レベルに合わせた改正〕

- EPおよびUSPでは水各条においてバルク水、容器入り水を独立させて規定していました。
一方、日局(JP15)ではバルク水、容器入り水を各条に独立させておらず、各条中で「容器に入れた場合」について述べていました。
- EP、USPでは既に製薬用水の規格について、導電率と有機体炭素(TOC)を主体とする規格による管理を採用していました。
一方、JP15では、無機不純物に対し多項目化学試験を、また有機不純物に対しては過マンガン酸カリウム還元性物質試験が規定されていましたが、導電率、TOC主体の試験に比較して煩雑であり、また現在の化学水準からするとその精度に疑問がありました。
- 製薬に欠かせない水を三極調和しようと、Sterile Water for Injection in Containers (注射用水(容器入り))が調和対象品目に選択されました。

製薬用水の区分の改正

JP15	JP16	USP 33	EP 7.0
常水	常水	(Drinking Water)	(Drinking water)
精製水	精製水	Purified Water	Purified water in bulk
	精製水 (容器入り)	—	Purified water in containers
滅菌精製水	滅菌精製水 (容器入り)	Sterile Purified Water	—
注射用水	注射用水	Water for Injection	Water for injections in bulk
	注射用水 (容器入り)	Sterile Water for injection	Sterilized water for Injections

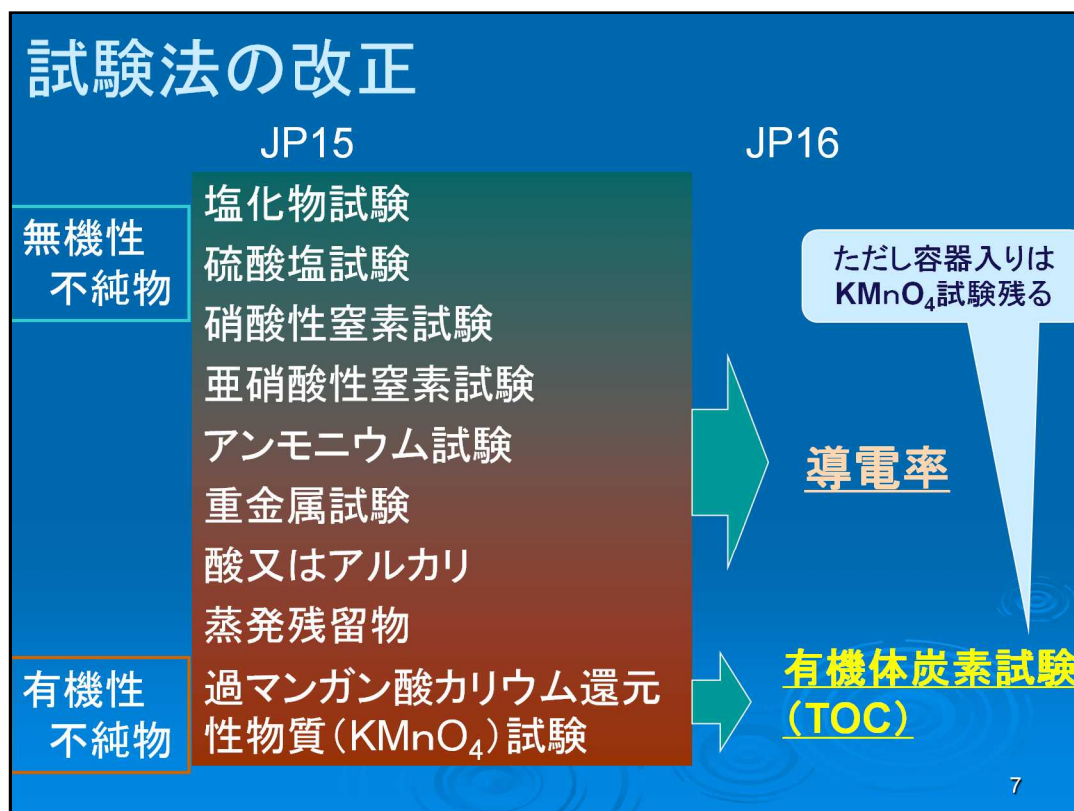
* JP16はUSPとEPの両方を満たす区分となっている。

6

〔水各条において「容器入り」を区分〕

「容器入り」を独立して設け、三極のギャップを低減することが図られました。

- 「容器入り」とは気密又は密封容器に入れられた製品です。容量によって規格が異なります(後述)。
 - ・ 精製水 (容器入り)
 - ・ 滅菌精製水 (容器入り)
 - ・ 注射用水 (容器入り)
- これに対し、「容器入り」でない精製水、注射用水は水製造システムにより製造後、速やかに用います。
(微生物の増殖抑制が図られる場合、一時的に保存することができる)



〔無機性不純物〕

- これまでは各無機性物質に対し個々の化学試験が要求されましたが、これらを導電率の試験に替えることにより試験の効率化が図られました。
導電率試験はEP, USPで既に取り入れられており、三極の内容がより近づくものとなりました。

〔有機性不純物〕

- 過マンガン酸カリウム還元性物質 (KMnO₄) 試験ではKMnO₄の酸化還元作用を利用しますが、有機性不純物によって酸化の度合いが異なり、また無機性物質も酸化されるなど、有機性不純物量を評価するうえで精度に疑問がありました。
- これに対し、TOCは精度がより優れているとされ、またEP, USPでも既に取り入れられていたため、TOC試験へ移行する事により三極の内容がより近づきました。
- 容器入りの場合、樹脂製容器などからの有機性溶出物により、TOCレベルがかなり上昇することが知られており、TOCを指標として管理するのは難しい為、過マンガン酸カリウム還元性物質試験の項目を残す事となりました(以下、第4回日本薬局方に関する説明会資料「製薬用水に関する各条と参考情報の改正点」より抜粋)。

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。

三極で比較する水の規格試験項目

	JP16	USP33	EP7.0
精製水	TOC, 導電率	TOC, 導電率	TOC, 導電率, ETX, 重金属, 硝酸塩, NH ₃ , 生菌数
精製水 (容器入り)	KMnO ₄ , 導電率, 微生物	—	上記に加えて、酸/アルカリ、塩化物、KMnO ₄ 、硫酸塩、NH ₃ 、Ca/Mg、蒸発残分、
滅菌精製水 (容器入り)	KMnO ₄ , 導電率, 無菌	KMnO ₄ , 導電率, 無菌	—
注射用水	TOC, 導電率, ETX	TOC, 導電率, ETX	TOC, 導電率, ETX, 生菌数, 硝酸塩, Al,
注射用水 (容器入り)	KMnO ₄ , 導電率, ETX, 採取容量, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 無菌	塩化物, KMnO ₄ , pH, 硫酸塩, NH ₃ , CO ₂ , Ca, 不溶性異物, ETX, 無菌	酸/アルカリ, 導電率, 塩化物, KMnO ₄ , 硝酸塩, 硫酸塩, Al, NH ₃ , Ca/Mg, 蒸発残分, 不溶性微粒子, ETX, 無菌

8

- JP16で、TOC、導電率へ試験方法が変更されることにより三極の内容が近づきましたが、EPおよびUSPと全て同一とはなりません。
- EPと比較すると、EPでは全てに生菌数試験が設定されています（注射用水（容器入り）では無菌試験）。又、JP16に比べて、蒸発残分や硫酸塩、アンモニアなど、全体的に項目数が多くなっています。
- USPとの比較においては、導電率試験の規格が若干異なります。JP16では、 25 ± 1 での測定による規格値が設定されています。一方、USPでは水温による規格値が設定されています（ステージ1）。ここで規格を満たさなかった場合は、攪拌を行い二酸化炭素を飽和させ、 25 での測定を行い評価する（ステージ2）、等の違いがあります。
- すなわち、JP16の精製水の規格試験に適合した事のみでは、ただちにUSP33やEP7.0の精製水として適合したとは言えませんので注意が必要です。

略語

TOC：有機体炭素試験

KMnO₄：過マンガン酸カリウム還元性物質試験

微生物：微生物限度試験

ETX：エンドトキシン試験

HNO₃：硝酸塩試験

Al：アルミニウム試験

NH₃：アンモニウム試験

日局 各条の改正

日局15

常水 Water

H₂O : 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〉（0.05mg/L以下）。

日局16

常水 Water

H₂O : 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〉（0.05mg/L以下）。

- 業界意見聴取の段階では、「常水」各条の改正は予定していませんでしたが、「常水」を精製水製造の原水と規定していたことから、「USPやEPが水道水をそのまま精製水製造の原水としているのに対して、日局はアンモニウムの試験を追加の要求事項としているのは、国際調和の点から適切でない。」との意見が出されました。
- 日局がアンモニウムの試験を追加の要求事項としたのは、各施設で井水などから常水を製造する場合、井水がし尿汚染されている可能性があるが、水道水質基準にアンモニウムの項目がないためであるので、改正案のように追加要求事項の適用対象を井水，工業用水等に限定することとされました。（第4回日本薬局方に関する説明会「製薬用水に関する各条と参考情報の改正点」）

水道法第4条に基づく水質基準

健康に関連する項目（30項目）※概要

項目名	規格	項目名	規格
1 一般細菌	1mlの検水で形成される集落数が100以下	16 ジクロロメタン	0.02mg/ℓ以下
2 大腸菌	検出されないこと	17 テトラクロロエチレン	0.01mg/ℓ以下
3 カドミウム	0.003mg/ℓ以下	18 トリクロロエチレン	0.03mg/ℓ以下
4 水銀	0.0005mg/ℓ以下	19 ベンゼン	0.01mg/ℓ以下
5 セレン	0.01mg/ℓ以下	20 塩素酸	0.6mg/ℓ以下
6 鉛	0.01mg/ℓ以下	21 クロロ酢酸	0.02mg/ℓ以下
7 ヒ素	0.01mg/ℓ以下	22 クロロホルム	0.06mg/ℓ以下
8 六価クロム	0.05mg/ℓ以下	23 ジクロロ酢酸	0.04mg/ℓ以下
9 シアン	0.01mg/ℓ以下	24 ジブロモクロロメタン	0.1mg/ℓ以下
10 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素	10mg/ℓ以下	25 臭素酸	0.01mg/ℓ以下
11 フッ素	0.8mg/ℓ以下	26 総トリハロメタン	0.1mg/ℓ以下
12 ホウ素	1.0mg/ℓ以下	27 トリクロロ酢酸	0.2mg/ℓ以下
13 四塩化炭素	0.002mg/ℓ以下	28 ブロモジクロロメタン	0.03mg/ℓ以下
14 1,4-ジメチル	0.05mg/ℓ以下	28 ブロモホルム	0.09mg/ℓ以下
15 シス1,2-ジクロロエチン及びトランス1,2-ジクロロエチン	0.04mg/ℓ以下	30 ホルムアルデヒド	0.08mg/ℓ以下

10

水道法 第4条（水質基準）

水道により供給される水は、次の各号に掲げる要件を備えるものでなければならない。

1. 病原生物に汚染され、又は病原生物に汚染されたことを疑わせるような生物若しくは物質を含むものでないこと。
 2. シアン、水銀その他の有毒物質を含まないこと。
 3. 銅、鉄、弗素、フェノールその他の物質をその許容量をこえて含まないこと。
 4. 異常な酸性又はアルカリ性を呈しないこと。
 5. 異常な臭味がないこと。ただし、消毒による臭味を除く。
 6. 外観は、ほとんど無色透明であること。
- 2 前項各号の基準に関して必要な事項は、厚生労働省令で定める。

- 水質基準は水道法第4条に基づき、「水質基準に関する省令」（平成15年5月30日厚生労働省令第101号）により、定められています。水道水は、水質基準に適合するものでなければならず、水道法により、水道事業者等に検査の義務が課されています。

水質基準以外にも、水質管理上留意すべき項目を水質管理目標設定項目、毒性評価が定まらない物質や、水道水中での検出実態が明らかでない項目を要検討項目と位置づけ、必要な情報・知見の収集に努めています。水道事業者は、水質基準項目等の検査について、水質検査計画を策定し、需要者に情報提供することとなっています。

- 以下、東京都水道局ウェブサイトより抜粋

水質基準項目は、人の健康の保護の観点から設定された項目と、生活利用上障害が生ずるおそれの有無の観点から設定された項目からなります。

人の健康の保護の観点から設定された項目は、「1 一般細菌」から「30ホルムアルデヒド」までの30項目です。（平成22年4月1日より、「3カドミウム及びその化合物」の基準値が0.01mg/L以下から0.003mg/L以下に変更になりました。）

また、生活利用上障害が生ずるおそれの有無の観点から設定された項目は、「31 亜鉛及びその化合物」から「50濁度」までの20項目です。

水道法第4条に基づく水質基準-2

生活利用上障害が生ずるおそれの有無の観点から設定された項目（20項目）※概要

項目名	規格	項目名	規格
31 亜鉛	1.0mg/ℓ以下	41 ジェオスミン	0.00001mg/ℓ以下
32 アルミニウム	0.2mg/ℓ以下	42 2-メチルイソボルネオール	0.00001mg/ℓ以下
33 鉄	0.3mg/ℓ以下	43 非イオン界面活性剤	0.02mg/ℓ以下
34 銅	1.0mg/ℓ以下	44 フェノール類	0.005mg/ℓ以下
35 ナトリウム	200mg/ℓ以下	45 有機物(TOCの量)	3mg/ℓ以下
36 マンガン	0.05mg/ℓ以下	46 pH	5.8以上8.6以下
37 塩化物イオン	200mg/ℓ以下	47 味	異常でないこと
38 カルシウム、マグネシウム等（硬度）	300mg/ℓ以下	48 臭気	異常でないこと
39 蒸発残留物	500mg/ℓ以下	49 色度	5度以下
40 陰イオン界面活性剤	0.2mg/ℓ以下	50 濁度	2度以下

11

水道水質基準の改正経緯(参考)

□ 水道水質基準の制定（平成15年）

現在の水道水質基準は、平成15年に大幅な改正が行われ制定されたものです。

平成4年の水質基準の大幅な改正から約10年が経過し、

- (1) 消毒副生成物に関してはトリハロメタン類以外にもハロ酢酸等の問題や新たな化学物質による問題が提起されていること。
- (2) クリプトスポリジウム等の耐塩素性病原性微生物の問題が提起されていること。
- (3) 世界保健機関(WHO)においても、飲料水水質ガイドラインを10年ぶりに全面的に改定すべく作業が進められていること。
- (4) 規制改革や公益法人改革の流れの中、水質検査についての見直しなど水道水質管理の分野においても、より合理的かつ効率的なあり方を検討すべきことが求められていること。

等の社会的、科学的状況を踏まえ、平成14年7月24日に厚生科学審議会あて厚生労働大臣より水質基準の見直し等について諮問がなされました。厚生科学審議会から平成15年4月28日に答申があり、これを踏まえ厚生労働省として水質基準等に係る制度の制定・改正を行いました。

□ 平成20年4月1日施行 水質基準：

塩素酸を水質基準に追加。基準値を0.6mg/Lとする。

□ 平成21年4月1日施行 水質基準：

「1,1-ジクロロエチレン」に係る水質基準を廃止。（水質管理目標設定項目に位置づける。）
 「シス-1,2-ジクロロエチレン」に係る水質基準を「シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン」に変更する。
 「有機物（全有機炭素(TOC)の量）」に係る水質基準を3mg/L以下に強化する。

□ 平成22年4月1日施行 水質基準：

「カドミウム及びその化合物」に係る水質基準を0.003mg/L以下に強化する。

水道法第4条に基づく水質基準

「水質基準に関する省令」(平成15年5月30日厚生労働省令第101号)

項目名	規格	項目名	規格
1 一般細菌	1mlの検水で形成される集落数が100以下であること。	27 トリクロロ酢酸	0.2mg/l以下であること。
2 大腸菌	検出されないこと。	28 プロモジクロロメタン	0.03mg/l以下であること。
3 カドミウム及びその化合物	カドミウムの量に関して、0.003mg/l以下であること。	29 プロモホルム	0.09mg/l以下であること。
4 水銀及びその化合物	水銀の量に関して、0.0005mg/l以下であること。	30 ホルムアルデヒド	0.08mg/l以下であること。
5 セレン及びその化合物	セレンの量に関して、0.01mg/l以下であること。	31 亜鉛及びその化合物	亜鉛の量に関して、1.0mg/l以下であること。
6 鉛及びその化合物	鉛の量に関して、0.01mg/l以下であること。	32 アルミニウム及びその化合物	アルミニウムの量に関して、0.2mg/l以下であること。
7 ヒ素及びその化合物	ヒ素の量に関して、0.01mg/l以下であること。	33 鉄及びその化合物	鉄の量に関して、0.3mg/l以下であること。
8 六価クロム化合物	六価クロムの量に関して、0.05mg/l以下であること。	34 銅及びその化合物	銅の量に関して、1.0mg/l以下であること。
9 シアン化物イオン及び塩化シアン	シアンの量に関して、0.01mg/l以下であること。	35 ナトリウム及びその化合物	ナトリウムの量に関して、200mg/l以下であること。
10 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素	10mg/l以下であること。	36 マンガン及びその化合物	マンガンの量に関して、0.05mg/l以下であること。
11 フッ素及びその化合物	フッ素の量に関して、0.8mg/l以下であること。	37 塩化物イオン	200mg/l以下であること。
12 ホウ素及びその化合物	ホウ素の量に関して、1.0mg/l以下であること。	38 カルシウム、マグネシウム等(硬度)	300mg/l以下であること。
13 四塩化炭素	0.002mg/l以下であること。	39 蒸発残留物	500mg/l以下であること。
14 1,4-ジオキサソ	0.05mg/l以下であること。	40 陰イオン界面活性剤	0.2mg/l以下であること。
15 シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン	0.04mg/l以下であること。	41 (4S,4aS,8aR)-オクタヒドロ-4,8a-ジメチルナフタレン-4a(2H)-オール(別名ジェオスミン)	0.00001mg/l以下であること。
16 ジクロロメタン	0.02mg/l以下であること。	42 1,2,7,7-テトラメチルピシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-オール(別名2-メチルイソボルネオール)	0.00001mg/l以下であること。
17 テトラクロロエチレン	0.01mg/l以下であること。	43 非イオン界面活性剤	0.02mg/l以下であること。
18 トリクロロエチレン	0.03mg/l以下であること。	44 フェノール類	フェノールの量に換算して、0.005mg/l以下であること。
19 ベンゼン	0.01mg/l以下であること。	45 有機物(全有機炭素(TOC)の量)	3mg/l以下であること。
20 塩素酸	0.6mg/l以下であること。	46 pH値	5.8以上 8.6以下であること。
21 クロロ酢酸	0.02mg/l以下であること。	47 味	異常でないこと。
22 クロロホルム	0.06mg/l以下であること。	48 臭気	異常でないこと。
23 ジクロロ酢酸	0.04mg/l以下であること。	49 色度	5度以下であること。
24 ジブロモクロロメタン	0.1mg/l以下であること。	50 濁度	2度以下であること。
25 臭素酸	0.01mg/l以下であること。		
26 総トリハロメタン(クロロホルム、ジブロモクロロメタン、プロモジクロロメタン及びプロモホルムのそれぞれの濃度の総和)	0.1mg/l以下であること。		

日局15

精製水 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, 本品を適当な容器に入れ, 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;

(1) 酸又はアルカリ	(6) アンモニウム<1.02>
(2) 塩化物	(7) 重金属
(3) 硫酸塩	(8) 過マンガン酸カリウム還元性物質
(4) 硝酸性窒素	(9) 蒸発残留物
(5) 亜硝酸性窒素.	貯法 容器 気密容器

13

日局15では、純度試験として9項目の試験が設定されていました。

日局16

精製水 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、0.50 mg/L 以下
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。以下略。

14

スライドで略した導電率の詳細

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 ± 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分当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。

- 導電率は、当初の案から以下の点が修正されました(第6回 日本薬局方に関する説明会)。なお、後述の精製水(容器入り)、注射用水、注射用水(容器入り)も同様です。
 1. 測定操作の「かきまぜながら」を「強くかき混ぜながら」に修正
 2. 温度補正方式に係る記載を削除

日局16

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

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

微生物限度〈4.05〉 本品1 mL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。

15

- “滅菌”を標榜していないタイプの容器入り精製水についても、微生物数の管理が必要であるとの立場から微生物限度の項目が設定されました(第4回 日本薬局方に関する説明会「製薬用水に関する各条と参考情報の改正点」)。この点に関して、第16改正日本薬局方改正案の参考情報「製薬用水の品質管理」の5項に、次のような品質管理上の留意事項が記載されています：

『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「1mL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。』

スライドで略した導電率の詳細

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 ± 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分当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。

容器入りと自社製造した精製水の比較

項目	自製		容器入り*	
	TOC (mg/L)	導電率 (μ S/cm)	TOC (mg/L)	導電率 (μ S/cm)
結果	18	0.4	150	1.1
	37	0.4	187	1.1
	37	0.4	220	1.5
	13	0.5	151	1.1
	21	0.4	142	1.2
	17	0.4	192	1.1
	21	0.6	154	1.1
	43	0.6	201	1.2
	31	0.6	167	1.1
	22	0.8	184	1.1
n	10	10	10	10
AVE	26	0.5	174	1.1
σ	10.20	0.14	25.84	0.13

容器からの溶出によりTOC濃度が高い

*容器容量 > 10mL

16

- 容器入りの場合、溶出物の影響で値が高くなることが分かります。導電率は、場合によっては規格上限に近づくこともありえますので、注意が必要です。

日局 参考情報

製薬用水の品質管理

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 $1.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 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有機体酸素（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「 0.50mg/L 以下」（ 500ppb 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有機体酸素試験を採用し、TOCにより品質試験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 1500ppb 以下

内容量が 10mL を超えるもの：TOC 1000ppb 以下

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。

日局15

滅菌精製水
Sterile Purified Water

本品は「精製水」を滅菌したものである。

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；

(1) 酸又はアルカリ	(6) アンモニウム <1.02>
(2) 塩化物	(7) 重金属 <1.07>
(3) 硫酸塩	(8) 過マンガン酸カリウム還元性物質
(4) 硝酸性窒素	(9) 蒸発残留物
(5) 亜硝酸性窒素	

無菌 <4.06> 本品500mLをとり、メンブランフィルター法により試験を行うとき、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もできる

17

日局15では、純度試験として9項目の試験が設定されていました。

日局16

滅菌精製水（容器入り） Sterile Purified Water in Containers

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**

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。以下略

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。

18

先のスライドで示した日局15では、純度試験として9項目の試験が設定されていましたが、日局16では、容器入りの特徴である過マンガン酸カリウム還元性物質の1項目のみの設定となりました。

スライドで略した導電率の詳細

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 ± 1 ℃に調節し、強にかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分当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。

日局15

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	(6) アンモニウム<1.02>
(2) 塩化物	(7) 重金属
(3) 硫酸塩	(8) 過マンガン酸カリウム還元性物質
(4) 硝酸性窒素	(9) 蒸発残留物
(5) 亜硝酸性窒素	

エンドトシキン、採取容量、無菌 貯法**

19

日局15の注射用水(スライドで省略した部分の詳細)

*ただし、超ろ過により製して注射剤の調整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、(2) 塩化物、(6) アンモニウム 1.02、(8) 有機体炭素 2.59、(9) 蒸発残留物 (試験方法 略)

**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 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°C）は $2.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。以下略

エンドトキシン；〈4.01〉0.25 EU/mL未満

20

注射用水の製法に関する記載について

- 以下、「第4回 日本薬局方に関する説明会（製薬用水に関する各条と参考情報の改正点）」より抜粋

注射用水は、日局15では、“「常水」又は「精製水」の蒸留、又は「精製水」の超ろ過により製する”こととされていた。

この記載では、蒸留法による注射用水の製造には、「常水」を直接前処理なしで使ってもよいが、超ろ過法による注射用水の製造には、製薬用水製造システムの中で「常水」に前処理を加えて水質を向上させたものでも、「精製水」の規格に適合することが示されない限り使えないとの解釈が可能である。

ところが、「常水」を直接前処理なしで蒸留して注射用水を製造することには問題がある：1）水道水には遊離塩素が含まれているため、それを除去する必要がある、2）直接蒸留することにより、「常水」中に含まれる物質による負荷がすべて蒸留装置にかかってしまい、長期的に見て装置に支障を来すおそれがある。通常は、「常水」に一定の前処理を加えて「精製水」に近い水質にした水が蒸留に供されているものと思われる。

製薬用水製造システムの中で「常水」に前処理を加えて「精製水」に近い水質にした水であれば、超ろ過法による注射用水の製造に使っても問題はないと考えられる。

そこで、改正案では、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、蒸留又は超ろ過により製する”ことと改めた。

この記載では、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行って「精製水」に近い水質とした水及び「精製水」は、いずれも蒸留法による注射用水の製造にも、超ろ過法による注射用水の製造にも、いずれも使えることになる。

スライドで略した導電率の詳細

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。

本品の適量をピーカーにとり、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分当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

日局16

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

導電率〈2.51〉；次の方法により試験を行うとき、内容量が10 mL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10 mLを超える製品の場合は、 $5\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。以下略

エンドトキシン〈4.01〉；0.25 EU/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。

先のスライドで示した日局15では、純度試験として9項目の試験が設定されていましたが、日局16では、容器入りの特徴である過マンガン酸カリウム還元性物質の1項目のみの設定となりました。

スライドで略した導電率の詳細

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 ± 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分当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。

1. JP16 水の改正内容
 - ・ 改正の背景と国際調和
 - ・ JPの改正内容
2. GMPから見る試験項目改正のポイント
 - ・ TOC
 - ・ 導電率
3. 製薬水の製造法
4. まとめ

JP16試験項目改正のポイント①TOC

TOC

- Total Organic Carbonの略
- 水中などに含まれる有機体の総炭素量
- TOCの試験法は日局では
一般試験法 2.59 有機体炭素試験に規定。
- 有機体炭素 (TOC) = 水中の総炭素量 - 無機体炭素

23

- 日局16一般試験法では、以下のように定められています。

2.59 有機体炭素試験法

有機体炭素試験法は、水中に存在する有機物を構成する炭素(有機体炭素)の量を測定する方法である。通例、有機物を燃焼により分解する乾式分解法や、有機物を紫外線照射又は酸化剤を添加することにより分解する湿式分解法で二酸化炭素に分解した後、赤外線分析法、電気伝導率測定法又は比抵抗測定法などの適当な方法で二酸化炭素の量を定量し、その値から水中に存在する有機体炭素の量を求める方法である。

水中に存在する炭素には有機体の炭素と無機体の炭素があり、測定に際しては水中の総炭素量を測定した後、無機体の炭素の量を差し引くか、あらかじめ水中の無機体の炭素を除去した後、残った有機体炭素の量を測定する。

(後略)

JP16試験項目改正のポイント①TOC

TOC 試験原理

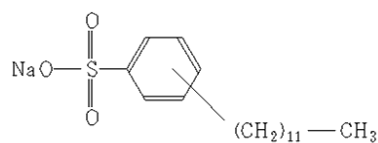
試料を紫外線照射や燃焼などを行い、試料中の有機物を酸化させ、生成されたCO₂より試料中の有機物を炭素量として検出定量する。



24

- JP一般試験法2.59 有機体炭素試験法 装置概略
 - ・ 試料導入部、分解部、二酸化炭素分離部、検出部、データ処理装置又は記録装置よりなる有機体炭素測定装置。
 - ・ 有機体炭素0.050mg/L以下まで測定可能。
 - ・ 分解部は、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム溶液（0.806mg/L = 炭素として0.5mg/L）を測定するとき、炭素として0.450mg/L以上検出できるもの(分解率90%以上)。

ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム

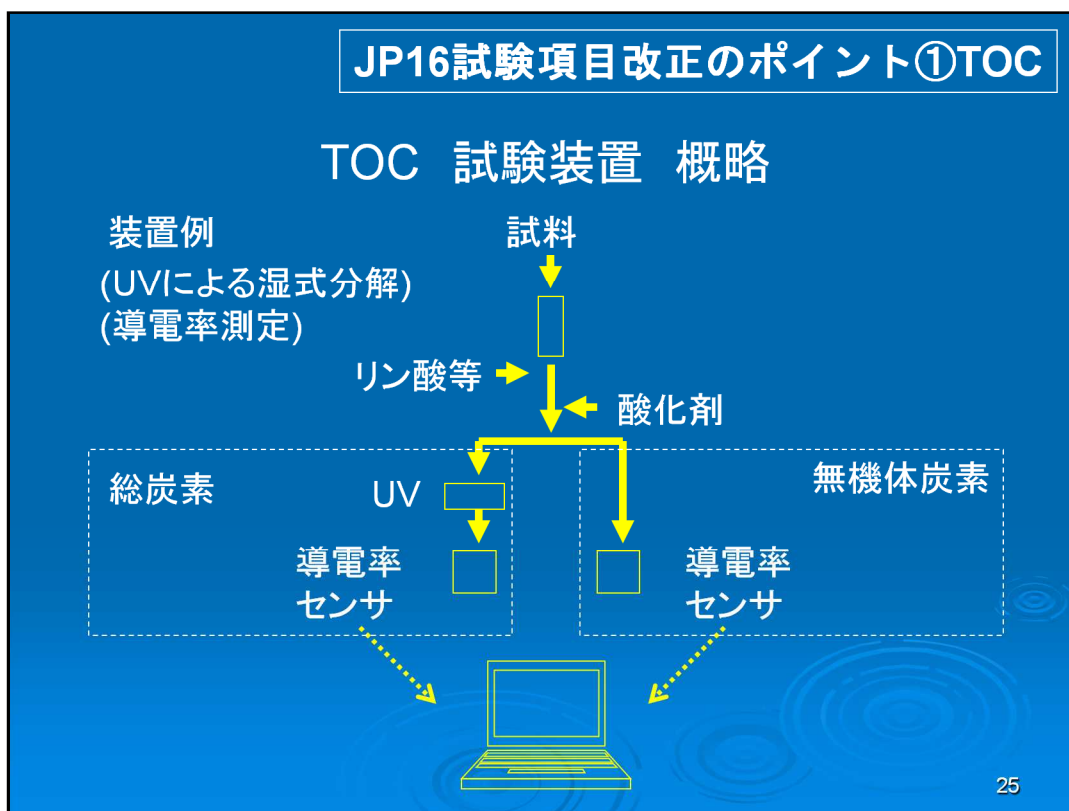


・ 二酸化炭素分離部
生じたCO₂から水分を除去、または生じた分解物からCO₂を分離

・ 検出部
赤外線ガス分析計、電気伝導率計、比抵抗計などのものがある。

参考

日局では、分解部の装置適合性試験にドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムを用いますが、USP及びEPではSucrose及び1,4-Benzoquinoneを用います。この相違点は装置の選定に影響します(次ページで後述)。



- 有機物の酸化分解方式、酸化分解して生成した二酸化炭素の検出方式には、様々なものがあります。機器の選定にあたっては、目的と対象を明確にすることが重要と考えられます。

分解方式

- ・ 燃焼酸化
- ・ 高温湿式酸化
- ・ 紫外線酸化
- ・ 湿式紫外線酸化

検出方式

- ・ 非分散型赤外線吸光(NDIR)方式
- ・ 導電率測定方式 / 直接法(分解後、そのまま測定)
- ・ 導電率測定方式 / 間接法(分解後、CO₂をガス透過膜により分離して測定)

直接法は、妨害物質の影響受けやすく、USP/EPの規定には適合しえませんが、日局の規定には適合しえませんが、日局の参考情報では、高純度の水を原水として用いる場合に限り、USP/EPに適合する装置を、製薬システムのTOCモニタリングに用いることができる、とされています。(PHARM TECH JAPAN Vol.26 No.11(2010) 23-28)

日局参考情報 4.5.2. 有機体炭素(TOC)を指標とするモニタリング

(前略)...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。

- 前述のように日局では、分解部の装置適合性試験にドデシルベンゼン硫酸ナトリウム、USP/EPではSucrose及び1,4-Benzoquinoneを用います。前者は分子中にイオウを含むため酸化分解でSO₄²⁻イオンが生じ、直接法の装置ではプラスに妨害を与えます。後者は、いずれもそのようなイオンは生成しません。日局は様々な汚染物質を含む水中のTOC測定を意図し、USP/EPはきれいな水を測定対象とすることを前提としたもの、と考えられています(PHARM TECH JAPAN Vol.26 No.11(2010) 23-28)。

JP16試験項目改正のポイント①TOC

TOCの注意点

紫外線照射ランプは
使用時間に応じて照
度が低下する。*



酸化分解能が低下。測定値の低下。



例: ランプの交換頻度設定

有機物の分解性能 使用前点検

...等

*紫外線照射により有機物を酸化分解・検出する方式の場合。

26

- 紫外線照射ランプは劣化することが知られています。

紫外線酸化に用いるランプは、照度低下が速く5,000時間点灯すると照度が約1/2に低減する。(PHARM TECH JAPAN Vol.26 No.9(2010) 99-101)

- 有機物の分解率は、前述のように90%以上を保つ必要があります(24ページ参照)。
- 製薬用水の測定間隔をあけて(測定頻度を下げて)管理する場合は、劣化によるトラブルが発生すると、発覚が遅れたことにより、最終製品への影響範囲が大きくなる可能性が考えられますので注意が必要です。

JP16試験項目改正のポイント①TOC

製薬用水システム 試料のサンプリング方式

	インライン方式	オフライン方式
メリット	オンタイムで測定。 コンタミの心配が少ない。	各ユースポイント等での 試料採取、測定が可能。
デメリット	測定ポイントがセンサー 設置部に限られる。 高コスト。	試料採取から測定まで タイムラグがある。 コンタミに注意が必要。

27

- インライン方式
製薬用水の製造ラインに組み込まれており、製造システムの中でサンプリングを行ない試験をインラインで行う。
- オフライン方式
試験しようとする水（試料）を容器に採取し、試験を行うオフライン方式
- 機器の選定にあたっては、目的と対象を明確にすることが重要です。

参考

日局参考情報 4.5.2. 有機体炭素(TOC)を指標とするモニタリング

「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「0.50mg/L以下」(500ppb以下)とされているが、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めてTOCモニタリングを行うことが望ましい。

推奨されるTOCの処置基準値は、下記のとおりである。

処置基準値 300ppb(インライン)、
400ppb(オフライン)

水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「3mg/L以下」(3ppm以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、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。

JP16試験項目改正のポイント①TOC

TOCサンプリング・試験の注意点

- 採取容器などからの有機性物質の溶出



有機物が壁面に付着しにくい材質の容器を使用
(耐熱ガラス製など)

- 空気中から試料への有機性物質の移行
(構造物などから放出される有機性物質にも注意が必要)



☞ できるだけ清浄な環境で採取／試験。

☞ できるだけ大きい容器に大量の試料を採取(空気が入らないように)。

☞ 測定は試料採取後できるだけ速やかに。

28

- TOCのサンプリング時の注意例

例：

- ・ サンプリング時、水が容器の壁を伝わるように、泡立てないように注意(空気の影響の排除)する。
- ・ 容器はガラス製等、溶出物の影響を受けにくいものを使用する。
- ・ 容器の洗浄溶媒(アルコール等)の残留に注意する。また、サンプリングの順序に注意(生菌数試験のサンプリング時にサンプリング口のアルコール滅菌を行い、その後にTOC測定用のサンプリングをした場合、影響を受けてしまう)する。

JP16試験項目改正のポイント②導電率

導電率測定試験

- 導電率測定の試験は日局では
一般試験法 2.51 導電率測定法
に規定される。
- 水中の電気伝導性を測定するものであり、
電気伝導性を持つ無機性不純物量を評価
する。

29

- JP16一般試験法では、以下のように定められています。

2.51 導電率測定法

導電率測定法は、水溶液中での電流の流れやすさ(電気伝導性)を導電率計又は抵抗率計を用いて測定する方法であり、純度試験などに用いられる。本測定法は、医薬品各条で規定される導電率(電気伝導率)の試験に用いるほか、高純度の水を製造する際の水質監視用の試験法としても用いることができる。ただし、水質監視用に本測定法を用いる場合、その細部は本測定法に準じて利用者がそれぞれ定めることとする。

(後略)

—測定機器の管理の事例紹介—

TOC測定装置

➤ 日常点検事例

- ✓ 外観確認(異常、汚れがないか) ✓ 水位の確認
- ✓ 試薬の有効期限確認 ✓ チャート紙の残量確認
- ✓ 試薬残量の確認 ✓ 廃液瓶の空の確認 ...etc

➤ 定期点検事例

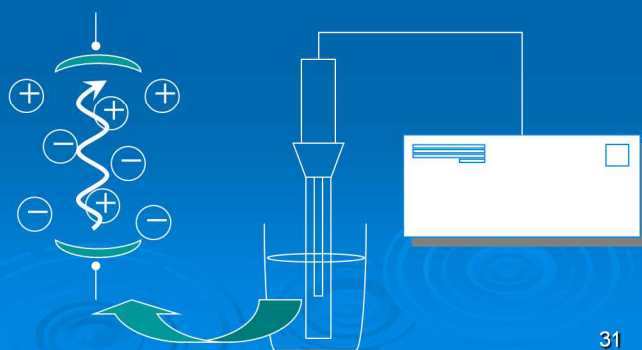
- ✓ 直線性、再現性の確認。
- ✓ 紫外線酸化率(分解能)の確認。
- ✓ メーカーによる校正 ...etc

- TOC測定装置には、紫外線酸化方式や燃焼酸化方式のものなどがあり、それぞれで使用する試薬や消耗品なども異なります。また、各装置によってもその細部は異なる事から、使用する装置に見合った点検項目を適切に定めます。装置メーカーが推奨する項目、装置を使用するにあたっての注意事項も参考にするとよいでしょう。
- 日常点検としては、目視による各部のチェック等が考えられます。
- 定期点検としては、メーカーに委託しての詳細点検、システム適合性試験等が考えられます。

JP16試験項目改正のポイント②導電率

導電率測定装置概略

- 導電率計又は抵抗率計により電気伝導度を測定。
- 指示部（操作部、表示部、記録部等）、検出部（測定用セル）よりなる。



31

- 溶液の導電率(電気伝導率) κ ($S \cdot m^{-1}$)は、抵抗率 ρ ($\Omega \cdot m$)の逆数により定義される量であり、液性導電体におけるイオン伝導性の強弱の指標となる。抵抗率は単位面積、単位長さ当たりの電気抵抗を意味し…。(JP16一般試験法 2.51 導電率測定法より抜粋)
- 導電率は、測定温度の影響を受けます。日局一般試験法では20 を基準温度とするとされています。JP16の精製水、精製水(容器入り)、滅菌精製水(容器入り)、注射用水、注射用水(容器入り)の医薬品各条の導電率試験においては、 25 ± 1 に調節するとされています。
- なお、日局参考情報 製薬用水の品質管理では、測定温度の制御が困難なインラインでの導電率モニタリングについて、米国薬局方のGeneral Chapter 645 WATER CONDUCTIVITYを準用する場合の指針が示されています(下表のように、測定温度によって許容導電率が変化)

JP16 参考情報 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 (中略)

第一段階(インラインでの測定)

(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。

(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。 (後略)

表3 第一段階異なる測定温度における許容導電率*

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

* 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

JP16試験項目改正のポイント②導電率

導電率 サンプルング・試験の注意点*

- 電気伝導度に影響を及ぼさない容器を使用する。(ポリエチレン製など)
- 測定操作中、「強く」かき混ぜる。攪拌が弱いとCO₂吸収の影響で測定値安定しない恐れ
- 空気に過度に長時間曝すと、CO₂が溶け込み導電率に影響を及ぼす事がある。

*オフライン試験の場合

32

- サンプルング容器は、ポリエチレン等、イオンの影響を受けにくい素材のものを使用します。
- 導電率の攪拌については、その強度等で結果に差異が生じる恐れがあります。
水各条における導電率測定の操作法、及び参考情報 製薬用水の品質管理において、16局改正案段階で「かき混ぜながら」となっていたものが告示では「強くかき混ぜながら」と修正されました。
その理由について、第6回日本薬局方に関する説明会では、次のように報告されています。

導電率の項の修正について

(厚労省パブコメ後に、次のように修正することとしました)

1. 測定操作の「かき混ぜながら」を「強くかき混ぜながら」に修正

理由：日局16におけるオフラインでの導電率の測定方法と規格値は、「強くかき混ぜる」ことを前提に設定されています。

かき混ぜ方が弱い場合、空気中の二酸化炭素の吸収の度合いに差異が生じ、測定値が一定しなくなるおそれがあります。

引用：第6回日本薬局方に関する説明会

公定書協会主催（平成23年2月23日、25日開催）の要旨集 p 41

— 測定機器の管理の事例紹介 —

導電率測定装置

➤ 使用前点検事例

- ✓ 装置の適合性の確認
塩化カリウム標準液を用いて導電率の測定
- ✓ 標準液の有効期限確認
- ✓ 装置の外観確認

➤ 定期点検事例

- ✓ 装置の校正 …etc

33

- JP16一般試験法2.51 導電率測定法では、ただし書きとして「ただし、水質監視用に本測定法を用いる場合、その細部は本測定法に準じて利用者がそれぞれ定めることとする。」とされています(29ページ参照)。

本試験を実施する目的、製薬用水に応じた管理項目、運用方法を定める事になると考えられます。

— 測定機器の管理の事例紹介 —

導電率測定における「攪拌」の規定

導電率は、測定前または測定中に試料を攪拌することにより、測定値に影響がある事が報告されています。

測定値への影響を一定のものとするために予め条件を規定しておくといでしょう。

条件の規定事項例

- ✓ 測定前に試料を攪拌する。
- ✓ 測定中に試料を攪拌する。
- ✓ 攪拌時間を決める。
- ✓ 攪拌強度を規定する。

34

前述（32ページ）のように、攪拌条件によって試料へのCO₂の溶け込みが異なり測定値に影響を及ぼす可能性があるため、一定の条件下で試験が行えるように上記のような条件を予め規定しておくといでしょう。

1. JP16 水の改正内容
 - ・ 改正の背景と国際調和
 - ・ JPの改正内容
2. GMPから見る試験項目改正のポイント
 - ・ TOC
 - ・ 導電率
3. 製薬水の製造法
4. まとめ

製薬用水の製造方法

製薬用水の品質について

- どんな管理をするか
- どれだけの品質を担保したいのか

これらは、製薬用水を製造する過程にも関連します。

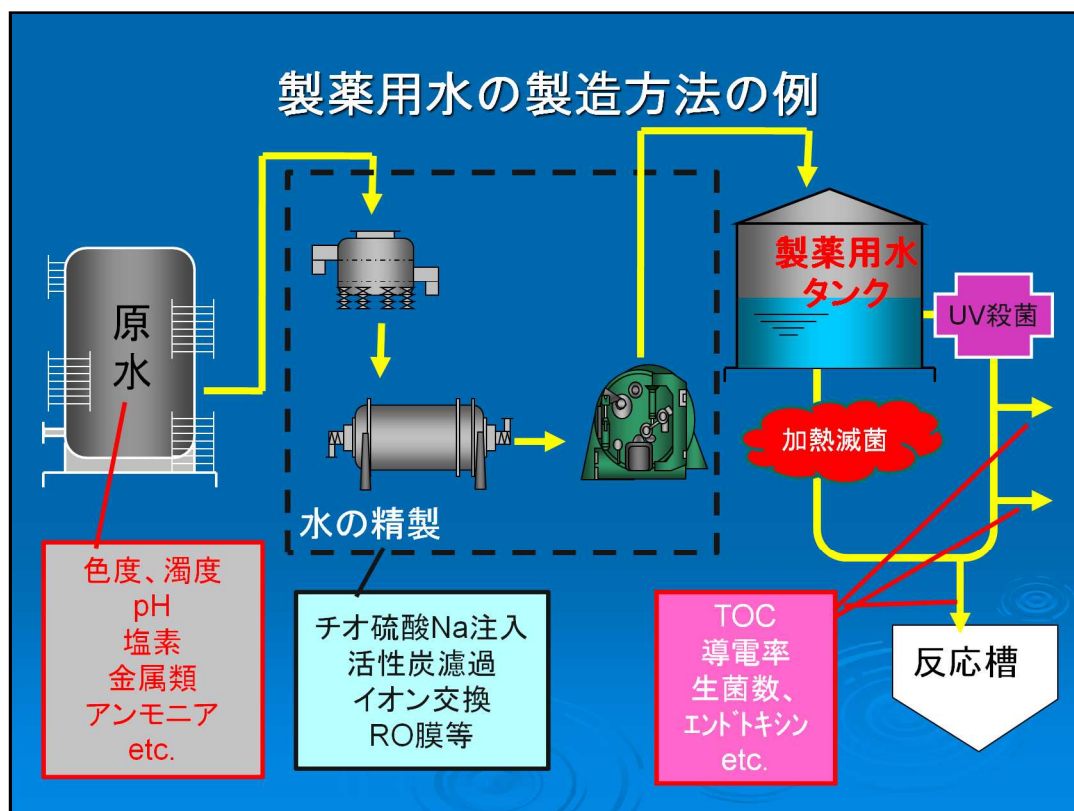


原水の品質と、最終的に必要な水質を考慮し、
精製法を決定する

例えば

- ・原水とする水が、無機塩類などが多く含まれる地下水である場合
- ・膜によって精製している水の微生物管理
- ・微生物管理のために殺菌剤を添加している場合
- ・精製する膜などの組み合わせにより、より厳格に管理すべき不純物がある場合

・・・など、様々な理由から製造方法は水の品質管理に関わってくるので、製薬用水を製造する過程も重要です。



製薬用水の製造と管理のポイント

1. 原水の品質の理解

原水の品質は、水道水、井水、工業用水等、様々です。濁度、色度、pH、塩素、シリカ、アンモニウム、有機物その他、Ca、Mg、Fe、Mn等の金属類、硝酸イオン、硫酸イオン等のイオン類等の分析を行い、その品質を評価します。

2. 製薬用水として求める品質の設定

製薬用水として使用するにあたり、要求する品質について設定する必要があります。例えば、日局の精製水なのか、菌をモニタリングする必要があるのか、特殊な不純物等の管理が必要なのかなどです。

この二つの理解が適切に行われれば、水の精製の方法や管理すべきポイントもおのずと決まります。以下に精製の仕方の事例を示しました。

ハイポ(チオ硫酸ナトリウム)などの注入: 残留塩素除去

活性炭フィルターの設置: ゴミ、塵等の除去、有機物、残留塩素の除去

イオン交換膜: 陽イオン交換樹脂で硬度成分をNaイオンへ交換

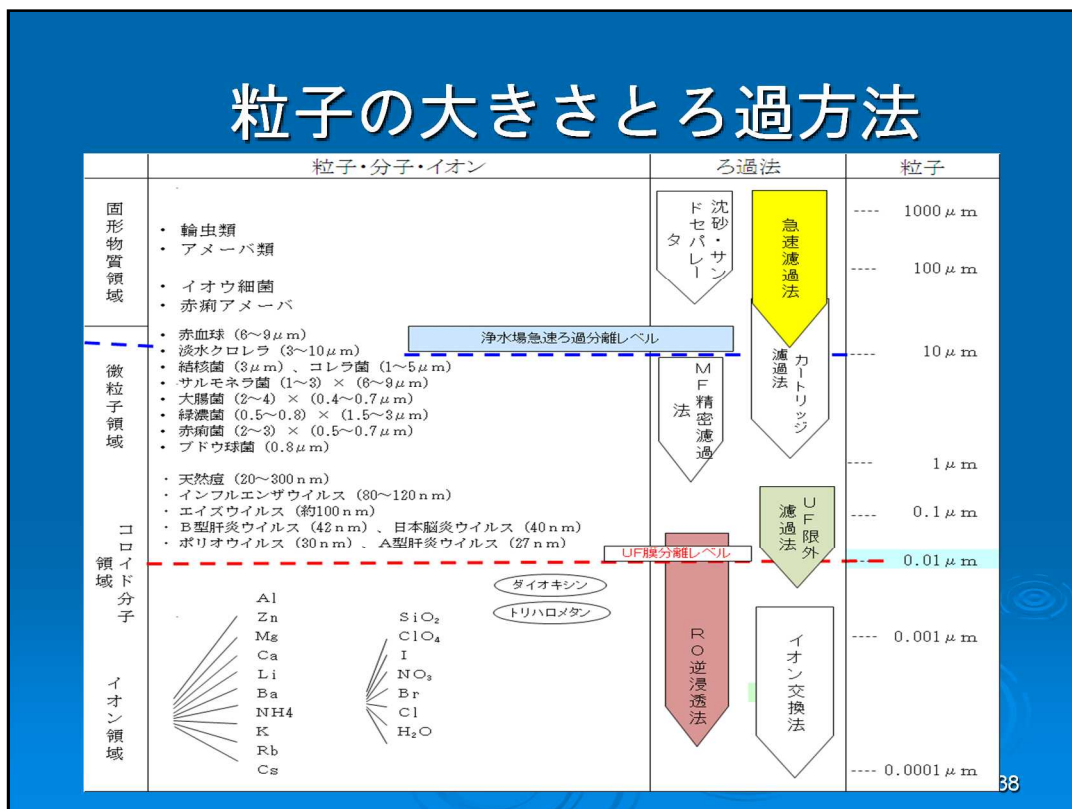
膜による精製: UF膜、RO膜等、適切な膜により不純物や菌の除去

EDIスタック: 脱塩 EDI(Electrodeionization)... 電気再生式イオン交換装置

加熱殺菌や紫外線照射により、殺菌もしくは菌の繁殖を防止

RO膜、UF膜等は高価である為、膜の保護の為にプレフィルターの設置等も場合によっては必要と考えられます。

繰り返しになりますがこれらは一例であり、「原水の品質」と「求める水の品質」によっては、上述事例でも不足の場合あるいは過剰の場合があるので、この二つを良く理解した上で、設備を設計し、品質を確認する事が重要です。



- MF (Microfiltration Membrane) 膜 (精密ろ過膜) : ろ過膜の一種で、孔の大きさが50nm ~ 10 μm の膜のこと。孔は限外ろ過膜よりも大きい。
- UF (Ultrafiltration Membrane) 膜 (限外ろ過膜) : 液体を対象とするろ過膜の一種で、孔の大きさが概ね2 ~ 200nmの膜のこと。孔は逆浸透膜より大きく精密ろ過膜よりも小さいものです。
- RO (Reverse Osmosis Membrane) 膜 (逆浸透膜) : ろ過膜の一種であり、水を通しイオンや塩類など水以外の不純物は透過しない性質を持つ膜のこと。孔の大きさは概ね2nm以下で限外ろ過膜よりも小さいものです。逆浸透膜 (または半透膜) で塩類濃度の高い水と低い水を仕切ると、その浸透圧の差によって濃度の低い側から高い側へ水がひとりでに抜けていきますが、逆に濃度の高い側に外から浸透圧の差を超える圧力をかければ、水分子だけが濃度の高い側から低い側に抜ける。この現象を逆浸透といい、「逆浸透膜」の名はここから来ています。上述のように逆浸透膜の分離が単純な物理的阻止だけでは説明できないために原理について複雑な解説がなされることが多いですが、要は「水と不純物を分離するために浸透圧以上の圧力をかける必要があるので逆浸透膜と呼ぶ」というように理解すればよいでしょう。
- ウイルスで現在最も小さいとされるピコルナウイルスやパルボウイルスでも大きさは約20ナノメートルであり、逆浸透膜の孔より確実に一桁は大きいため、逆浸透膜は破損がない限り水から全ての病原菌やウイルスを除去できるものと考えて差し支えありません。

製薬用水の製造方法と品質管理

原水とする水の品質、求める水の品質などにより、製造方法は工程の様々な組合せが考えられます。

製造工程の組合せや、求める水の品質（担保したい品質）に応じて管理項目は異なってきます。

これらに応じて、適切な管理項目を自社で定める事となります。

39

製造用水フロー例と、各フローにより得られる用水グレード
 （「医薬品原薬工場のGMPハード対応に関するガイドブック」（じほう）一部抜粋）

製造用水フロー	用水グレード	運転管理	微生物管理	エンドキシン管理
前ろ過のみ:通常本手法では、精製水は製造不可	常水	-	-	-
前ろ過→イオン交換法	精製水			×
前ろ過→活性炭→イオン交換法	精製水			×
前ろ過→RO膜→イオン交換法	精製水			
前ろ過→活性炭→RO膜→イオン交換法	精製水			
前ろ過→活性炭→RO膜→RO膜→イオン交換法	精製水			
前ろ過→活性炭→イオン交換法→RO膜	精製水			
精製水→RO膜→RO処理水	注射用水可*			
精製水→UF膜→UF処理水	注射用水可**			
精製水→蒸留法→処理水	注射用水			

* :日本及び米国で認可されている。

** :日本で認可されている。

1. JP16 水の改正内容
 - ・ 改正の背景と国際調和
 - ・ JPの改正内容
2. GMPから見る試験項目改正のポイント
 - ・ TOC
 - ・ 導電率
3. 製薬用水の製造法
4. まとめ

製薬用水の品質管理

日局改正

↓

では、どのような管理をするのか

↓

日局の水は、各条で定める管理項目又は通則に従う。
日局の水を使用する、と特に定めていない場合は、使用する水に応じて管理項目を定める。

41

- 製造部門で使用する製薬用水の品質については、「日局に規定する水を使用する」と定めている場合は、日局の管理項目に従わなくてはなりません。
- また、製造品目の品質を確保するため、日局で定めていない部分については、各社の判断で試験検査項目を選定する必要があります。
- 日局通則20で規定される試験検査において使用する「水」についても以下のように改正されました。

JP15

『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。』

JP16

『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。』

- 単に製造で使用する水ばかりではなく、試験検査で使用する水についても留意しなければなりません。

原薬GMPとJP16水試験項目改正

原薬GMPのガイドラインにおける 製薬用水の要求事項

- 水道法の水質基準またはWHO飲用水質ガイドラインに適合しなければならない。
- 製品により、より厳しい品質が求められる場合には、適切な規格を設定しなければならない。
- 水質確保のため処理を行う場合は処理工程を検証し、モニタリングしなければならない。

42

厚生労働省通知 医薬発第1200号「原薬GMPのガイドラインについて」
平成13年11月2日

4.3 水

4.30 原薬の生産に使用する水については、使用目的に適している事を実証すること。

4.31 正当な理由がない限り、工程用の水は、少なくとも、水道法に基づく水質基準又は世界保健機構（WHO）の飲用水質ガイドラインに適合すること。

4.32 飲用水が原薬の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。

4.33 製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。

4.34 非無菌原薬を、更なる処理を経て、無菌医薬品製剤の製造に使用しようとする場合には、当該非無菌原薬としての最終の分離及び精製工程において使用する水は、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンについてモニターし、管理すること。

原薬GMPとJP16水試験項目改正

製薬用水の使用目的は？

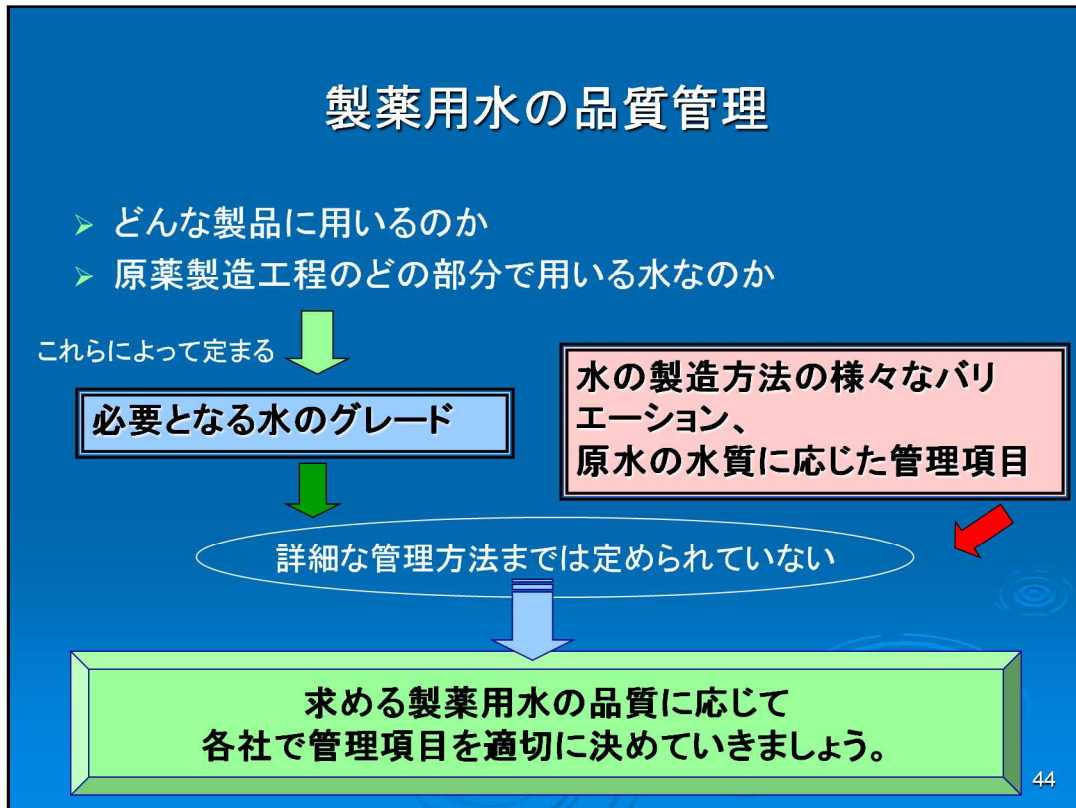
原薬GMPのガイドライン ガイドラインの適用範囲より抜粋

生産形態	形態ごとの生産工程の事例 (灰色部分:本ガイドラインを適用する工程)				
化学合成による原薬	原薬出発物質の製造	原薬出発物質の工程への導入	中間体の製造	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
動物由来の原薬	器官、液体又は組織の収集	細断、混合、及び初期加工処理	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装

GMP要求事項の増大

上流工程 (下流) 最終工程へ

- 上流工程で使用する水、最終精製工程で使用する水とでは、管理レベルが異なってくることも考えられます。
- 原薬として求められる品質を確保するために、例えば注射剤として使用される原薬の場合と外用剤として使用される原薬の場合においては、最終精製工程で使用する水の品質が同等であったとしても、エンドトキシン試験等必要に応じて試験項目を追加し管理することが望まれます。
- また、水道水に含まれる各種のイオン物質が原薬の製造に影響を与えなければ問題なく全工程で使用する事が可能ですが、合成プロセス及び中間体及び原薬の特性を考慮した上で、使用する水の規格を設定するようにします。
- 以上のように、用途によって求める水のグレード(品質レベル)は変わりますので、設定根拠を明確にして製造に使用するようになります。



製薬用水を使用して製造する原薬は、最終的に原薬に要求される品質を確保するために、製薬用水の規格を決めなければなりません。

出発物質の溶解に使用する製薬用水と最終の晶析工程で使用する製薬用水では、管理面でのメリハリもあるでしょう。

また、製造工程で使用する装置の洗浄にあっても、反応と同様なレベルの水が要求されます。

製薬用水の製造方法については、使用する原水の品質によって、設置する装置が異なります。

日本の名水100選として飲用される原水とそうでない井水では、初めから水としてのグレード(品質レベル)が異なっていますので、設置する水製造装置も異なるとともに、管理項目もそれぞれに応じた項目を設定しなければなりません。

製薬用水の管理は、一元的に決めることが困難であることは、これまでの説明でご理解されたかと思います。

各社で使用する製薬用水或いは試験検査で使用する試験に用いる水は、それぞれの目的に応じて適切な管理が必要となります。

原薬GMPとJP16水試験項目改正

ご清聴ありがとうございました。

原薬工GMP委員会
製薬用水検討Gr. 一同