

【解説7】 製造用水製造系統とユースポイントのサンプリング状況

7.1 製造系統でのサンプリング状況

7.1.1 原薬について

- 1) 3. 項の、製造用水製造方法の票数と比較した場合、精製水製造系統末端のサンプリグ実施率は100%ではなく、50%内外であった。
但し、UF水や蒸留水製造系統末端のサンプリグ率は、高率であった。
- 2) 製造系統途中でのサンプリグ率は、系統末端と比較して低率であった。
但し RO+イオン交換の系統の場合は、RO入口のサンプリグは末端と同率で実施されていた。
- 3) 製造系統として最も票数の多かった前ろ過のみの製造系統の場合は、前ろ過器入口でのサンプリグを実施しておらず、ろ過器出口でサンプリグが実施されていた。

7.1.2 添加剤について

- 1) 原薬と異なり、製造系統末端では、サンプリグが殆ど実施されていなかった。
但し前ろ過のみの製造系統の場合は、ろ過器出口でサンプリグが実施されていた。
- 2) UF水、蒸留水は元々、3. 項の製造用水製造方法としての票数が無かったため、サンプリグ数も0であった。

7.2 ユースポイント数、サンプリング個所

7.2.1 原薬について

- 1) 前ろ過のみの場合、ユースポイント数は最多数であったが、1日あたりのサンプリグ数を考慮した場合、サンプリグ率としては低率であった。
- 2) 他精製水はユースポイント数に対するサンプリグ数の割合は50%~100%であったが、イオン交換装置→ROについては低率であった。
ユースポイント数が20と多いので、毎日1箇所と決めているものと思われる。
- 3) UF水、蒸留水のユースポイントは、70%以上と高率でサンプリグが実施されていた。

7.2.2 添加剤について

- 1) 3. 項の、製造用水製造方法の票数が少なかったため、傾向が掴めなかった。

8: 製造用水用途グレード毎の、ユースポイントの試験項目、管理値、試験頻度

- ・2ページ目の7項で、仕込み用水/リンス用水/維持管理用水に多量のグレードの水を使用されるかと思えます。
- ・各グレードの水(例えば精製水)を使用されている場合は、“精製水”に相当する数値(81)に○印をつけて下さい。
- ・尚、各グレードの水(例えば蒸留水)を使用されていない場合は、“使用しない”に該当する数値(86)に○印をつけて下さい。
- ・以下、各々の水(グレード)別に、ユースポイントで該当する試験実施項目、工程管理値、試験頻度を実施している箇所に関する数値、AB、ab、I、I等にて○印をつけて下さい。
- ・尚○印は、複数でも構いません。

製造用水用途グレード	
81	精製水
82	精製水は使用しない

製造用水の用途	
83	UF 水
84	UF水は使用しない

製造用水の用途	
85	蒸留水
86	蒸留水は使用しない

試験実施項目	工程管理値	該当欄	試験頻度
A 電気伝導度	a 非管理	a	非定常
	b 1.2 μs/cm	b	2週間~1ヶ月毎
	c 1.0 μs/cm	c	1~2週間毎
	d 0.5 μs/cm	d	1週間以内
B 細菌 (理化学試験)	a 非管理	a	常時モニタ
	b 日局準拠	b	非定常
	c USP準拠	c	2週間~1ヶ月毎
	d EU準拠	d	1~2週間毎
C 菌関係 細菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 100 cfu 以下/mL	b	非定常
	c 50 cfu 以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 100 cfu 以下/100mL	d	1~2週間毎
	e 10 cfu 以下/100mL	e	1週間以内
D 嫌気性菌	a 非管理	a	常時モニタ
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
E 大腸菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
F その他菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
G 不溶性 微粒子	a 非管理	a	1週間以内
	b 20μ以下/mL	b	非定常
	c 2μ以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 非管理	d	1~2週間毎
H 25μm以上	a 非管理	a	1週間以内
	b 2μ以下/mL	b	非定常
	c 0.2μ以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 非管理	d	1~2週間毎
I エンドトキシン	a 非管理	a	1週間以内
	b 0.25 EU 以下/mL	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 0.25 EU 以下/mL	d	1~2週間毎
J pH/イオン	a 非管理	a	1週間以内
	b 免試験	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 免試験	d	1~2週間毎
K TOC	a 非管理	a	1週間以内
	b 500 ppb 以下	b	非定常
	c 250 ppb 以下	c	2週間~1ヶ月毎
	d 100 ppb 以下	d	1~2週間毎

試験実施項目	工程管理値	該当欄	試験頻度
A 電気伝導度	a 非管理	a	非定常
	b 1.2 μs/cm	b	2週間~1ヶ月毎
	c 1.0 μs/cm	c	1~2週間毎
	d 0.5 μs/cm	d	1週間以内
B 細菌 (理化学試験)	a 非管理	a	常時モニタ
	b 日局準拠	b	非定常
	c USP準拠	c	2週間~1ヶ月毎
	d EU準拠	d	1~2週間毎
C 菌関係 細菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 100 cfu 以下/mL	b	非定常
	c 50 cfu 以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 100 cfu 以下/100mL	d	1~2週間毎
	e 10 cfu 以下/100mL	e	1週間以内
D 嫌気性菌	a 非管理	a	常時モニタ
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
E 大腸菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
F その他菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
G 不溶性 微粒子	a 非管理	a	1週間以内
	b 20μ以下/mL	b	非定常
	c 2μ以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 非管理	d	1~2週間毎
H 25μm以上	a 非管理	a	1週間以内
	b 2μ以下/mL	b	非定常
	c 0.2μ以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 非管理	d	1~2週間毎
I エンドトキシン	a 非管理	a	1週間以内
	b 0.25 EU 以下/mL	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 0.25 EU 以下/mL	d	1~2週間毎
J pH/イオン	a 非管理	a	1週間以内
	b 免試験	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 免試験	d	1~2週間毎
K TOC	a 非管理	a	1週間以内
	b 500 ppb 以下	b	非定常
	c 250 ppb 以下	c	2週間~1ヶ月毎
	d 100 ppb 以下	d	1~2週間毎

試験実施項目	工程管理値	該当欄	試験頻度
A 電気伝導度	a 非管理	a	非定常
	b 1.2 μs/cm	b	2週間~1ヶ月毎
	c 1.0 μs/cm	c	1~2週間毎
	d 0.5 μs/cm	d	1週間以内
B 細菌 (理化学試験)	a 非管理	a	常時モニタ
	b 日局準拠	b	非定常
	c USP準拠	c	2週間~1ヶ月毎
	d EU準拠	d	1~2週間毎
C 菌関係 細菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 100 cfu 以下/mL	b	非定常
	c 50 cfu 以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 100 cfu 以下/100mL	d	1~2週間毎
	e 10 cfu 以下/100mL	e	1週間以内
D 嫌気性菌	a 非管理	a	常時モニタ
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
E 大腸菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
F その他菌	a 非管理	a	1週間以内
	b 陰性	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 陰性	d	1~2週間毎
	e 非管理	e	1週間以内
G 不溶性 微粒子	a 非管理	a	1週間以内
	b 20μ以下/mL	b	非定常
	c 2μ以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 非管理	d	1~2週間毎
H 25μm以上	a 非管理	a	1週間以内
	b 2μ以下/mL	b	非定常
	c 0.2μ以下/mL	c	2週間~1ヶ月毎
	d 非管理	d	1~2週間毎
I エンドトキシン	a 非管理	a	1週間以内
	b 0.25 EU 以下/mL	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 0.25 EU 以下/mL	d	1~2週間毎
J pH/イオン	a 非管理	a	1週間以内
	b 免試験	b	非定常
	c 非管理	c	2週間~1ヶ月毎
	d 免試験	d	1~2週間毎
K TOC	a 非管理	a	1週間以内
	b 500 ppb 以下	b	非定常
	c 250 ppb 以下	c	2週間~1ヶ月毎
	d 100 ppb 以下	d	1~2週間毎

(アンケート調査票8の集約結果)

8: 添加剤の製造用水用途グレード毎の、ユースポイントの試験項目、工程管理値、試験頻度

- ・2ヶ目の「7項」で、仕込み用水/リム用水/維持管理用水に多種のグレードの水を使用されるかと思えます。
- ・各グレードの水(例えば「精製水」に相当する数値(8))に○印をつけて下さい。
- ・尚、各グレードの水(例えば「精製水」を使用されていない場合は、「使用しない」に該当する数値(8b)に○印をつけて下さい。
- ・以下、各々の水のグレード別に、ユースポイントで該当する試験実施項目、工程管理値、試験頻度を実施している箇所を○印をつけて下さい。
- ・○印は、複数でも構いません。

試験実施項目		工程管理値		件数		割合	
グレード	試験項目	管理値	頻度	件数	割合	件数	割合
A	電気伝導度	a 非管理	非定常	1	11%	0	0%
		b 1.2 μS/cm	2週間~1ヶ月毎	0	0%	0	0%
		c 1.0 μS/cm	1~2週間毎	0	0%	0	0%
		d 0.5 μS/cm	1週間以内	0	0%	0	0%
B	硬度 (理化学試験)	a 非管理	非定常	2	22%	0	0%
		b 日換装機	2週間~1ヶ月毎	2	20%	0	0%
		c USP産機	1~2週間毎	3	30%	0	0%
		d EU産機	1週間以内	0	0%	0	0%
C	生菌	a 非管理	非定常	2	40%	0	0%
		b 100 cfu以下/mL	2週間~1ヶ月毎	2	20%	1	100%
		c 80 cfu以下/mL	1~2週間毎	0	0%	0	0%
		d 100 cfu以下/100mL	1週間以内	0	0%	0	0%
D	酸素性需氧量	a 非管理	非定常	1	50%	0	0%
		b 特性	2週間~1ヶ月毎	1	50%	0	0%
		c 非管理	非定常	0	0%	0	0%
		d 特性	1週間以内	0	0%	0	0%
E	大腸菌	a 非管理	非定常	2	50%	0	0%
		b 特性	2週間~1ヶ月毎	1	25%	0	0%
		c 非管理	非定常	0	0%	0	0%
		d 特性	1週間以内	0	0%	0	0%
F	その他	a 非管理	非定常	0	0%	0	0%
		b 20 cfu以下/mL	2週間~1ヶ月毎	0	0%	0	0%
		c 2 cfu以下/mL	1~2週間毎	0	0%	0	0%
		d その他	1週間以内	0	0%	0	0%
G	25 μm以上	a 非管理	非定常	2	100%	0	0%
		b 2 cfu以下/mL	2週間~1ヶ月毎	0	0%	0	0%
		c 0.2 cfu以下/mL	1~2週間毎	0	0%	0	0%
		d その他	1週間以内	0	0%	0	0%
H	25 μm以上	a 非管理	非定常	0	0%	0	0%
		b 0.25 EU以下/mL	2週間~1ヶ月毎	1	50%	0	0%
		c 0.25 EU以下/mL	1~2週間毎	1	50%	0	0%
		d その他	1週間以内	0	0%	0	0%
I	エンドトキシン	a 非管理	非定常	1	50%	0	0%
		b 0.25 EU以下/mL	2週間~1ヶ月毎	1	50%	0	0%
		c 0.25 EU以下/mL	1~2週間毎	0	0%	0	0%
		d その他	1週間以内	0	0%	0	0%
J	H ₂ O ₂ /シ	a 非管理	非定常	2	100%	0	0%
		b 現機	2週間~1ヶ月毎	0	0%	0	0%
		c 非管理	非定常	1	33%	0	0%
		d 500 ppb以下	2週間~1ヶ月毎	2	50%	0	0%
K	TOC	a 非管理	非定常	0	0%	0	0%
		b 250 ppb以下	2週間~1ヶ月毎	0	0%	0	0%
		c 250 ppb以下	1~2週間毎	0	0%	0	0%
		d 100 ppb以下	1週間以内	0	0%	0	0%

製造用水の用途		件数		割合	
85	蒸留水	1	11%	0	0%
86	蒸留水は使用しない	8	89%	8	100%

製造用水の用途		件数		割合	
83	UF水	0	0%	0	0%
84	UF水は使用しない	8	100%	8	100%

試験実施項目	試験頻度	件数	割合
A	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
B	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
	大腸菌	0	0%
C	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
D	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
E	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
F	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
G	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
H	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
I	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
J	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
K	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%

試験実施項目	試験頻度	件数	割合
A	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
B	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
	大腸菌	0	0%
C	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
D	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
E	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
F	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
G	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
H	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
I	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
J	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
K	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%

試験実施項目	試験頻度	件数	割合
A	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
B	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
	大腸菌	0	0%
C	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
D	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
E	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
F	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
G	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
H	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
I	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
J	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%
K	電気伝導度	0	0%
	硬度	0	0%
	生菌	0	0%
	酸素性需氧量	0	0%

【解説8】 ユースポイントの試験項目、工程管理値

8.1 電気伝導度 及び 純度試験について

- 1) 原薬・添加剤共、最多実施パターンは、常時モニターで電気伝導度を $1.0\mu\text{s}/\text{cm}$ で管理し、日局準拠の純度試験を 2週間毎に実施のケースであった。
- 2) 精製水を、USP準拠の純度試験により実施する例が 5 件であった。

8.2 微生物関係について

- 1) USP24における精製水の微生物数管理値は、100 cfu以下/mlである。
- 2) 日局精製水の場合、微生物数は現在管理外であるが、実際の実施管理値は100 cfu以下/mlが最多であった。
実施頻度は、2週間毎の実施が最多であった。
- 3) 精製水中の大腸菌群確認は、原薬・添加剤共に高率で実施されていたが、嫌気性菌の実施件数は実施率が低かった。但しUF水の嫌気性菌実施は非実施を上回った。

8.3 エントトキシン・兎試験について

- 1) 日局、USP精製水共に管理項目外であるが、精製水では全回答数の約40% (6件) が、2週間以内に $0.25\text{EU}/\text{ml}$ のエントトキシン管理を実施していた。
- 2) UF水・蒸留水の場合は、13件中12件がエントトキシン試験を実施しており、非管理は1件のみであった。
- 3) 兎試験は、原薬・添加剤・用水グレードに係わらず、全て非管理であった。

8.4 TOC について

- 1) 日局精製水では管理項目外、USPでは 500ppb以下の管理項目となっている。
- 2) 精製水の場合は、原薬・添加剤で8件が定期的に500ppb以下の管理基準で実施し、非管理は7件であった。
UF水・蒸留水では原薬のみであり、7件が定期的に500ppb以下の管理基準で実施し、非管理は2件のみであった。
- 3) TOC常時モニター実施も原薬のみであり、精製水で1件、UF水で1件のみであった。
- 4) 尚TOC管理基準を、250 或いは 100ppb以下に設定管理している件数は認められなかった。
