

(資料3) 各国局方にモノグラフとして収載されている水

| グレード  | JP14  | USP24                              | EP2002                 |
|-------|-------|------------------------------------|------------------------|
| 注射用水  | 注射用水  | Water for Injection                | Water for Injection    |
| —     | —     | Bacteriostatic Water for Injection | —                      |
| —     | —     | Sterile Water for Inhalation       | —                      |
| —     | —     | Sterile Water for Injection        | —                      |
| —     | —     | Sterile Water for Irrigation       | —                      |
| —     | —     | —                                  | Water, Highly Purified |
| 精製水   | 精製水   | Purified Water                     | Water, Purified        |
| 滅菌精製水 | 滅菌精製水 | Sterile Purified Water             | —                      |
| 常水    | 常水    | —                                  | —                      |

各国局方に製造用水として記載の水

|                             | JP14(製剤総則)    | USP24(GI <1231>)   | EP2002        |
|-----------------------------|---------------|--|---------------|
| 無菌製剤                        | 注射用水          | Water for Injection  |               |
| 点眼剤                         | (滅菌精製水)       | —  |               |
| 非無菌製剤                       | 一部について精製水又は常水 | Purified Water   |               |
| 注射用原薬<br>(製剤でエンドト<br>キシン除去) | —             | Endotoxin and<br>controlled water                                | Microorganism |
| その他の注<br>射用原薬、一<br>般原薬      | —             | NPDWR water compatible with BPC                                  |               |
| —                           | —             | NPDWR water with microorganism<br>controlled compatible with BPC |               |
| —                           | —             | NPDWR water  |               |

NPDWR water: Water meeting EPA national primary drinking water regulation

各国局方に示される水の製法

|                                    | 局方     | 製法                      | 原水               |
|------------------------------------|--------|-------------------------|------------------|
| Water for Injection                | JP14   | 蒸留、UF                   | 常水又は精製水          |
|                                    |        | 超ろ過(RO,UF)              | 精製水              |
|                                    | USP24  | 蒸留、RO                   | 日・米・欧の飲料水基準適合水   |
|                                    | EP2001 | 蒸留                      | 各国の飲料水基準適合水又は精製水 |
| Bacteriostatic Water for Injection | USP24  | 滅菌後に抗菌剤を添加              | 注射用水             |
| Sterile Water for Inhalation       | USP24  | 滅菌                      | 注射用水             |
| Sterile Water for Injection        | USP24  | 滅菌                      | 注射用水             |
| Sterile Water for Irrigation       | USP24  | 滅菌                      | 注射用水             |
| Purified Water                     | JP14   | 蒸留、イオン交換、超ろ過又はそれらの組み合わせ | 常水               |
|                                    | USP24  | 適切な方法                   | 日・米・欧の飲料水基準適合水   |
|                                    | EP2001 | 蒸留、イオン交換又はそれらの組み合わせ     | 各国の飲料水基準適合水      |
| Sterile Purified Water             | JP14   | 滅菌                      | 精製水              |
|                                    | USP24  | 滅菌                      | 精製水              |
| 常水                                 | JP14   | 水道水又は井水                 | —                |

各国局方に示される注射用水の規格

|               | JP14  |   | USP24  |      | EP2002     |                   |  |
|---------------|---|---|--|------|------------|-------------------|--|
|               | 蒸留法   | 超ろ過法  | 滅菌品  | bulk | Sterilized | bulk              | Sterilized   |
| 外観            | —   | —   | —  | —    | —          | —                 | 無色透明   |
| pH            | —   | —   | —  | —    | 5.0-7.0    | —                 | —  |
| カルシウム         | —   | —   | —  | —    | 限度内        | —                 | —  |
| カルシウム及びマグネシウム | —   | —   | —  | —    | —          | —                 | 限度内  |
| 二酸化炭素         | —   | —   | —  | —    | 限度内        | —                 | —  |
| アルミニウム        | —   | —   | —  | —    | —          | 10ppb 以下<br>(透析用) | 10ppb 以下<br>(透析用)  |
| 酸又はアルカリ       | 限度内<br>メチルレッド 0.1mL<br>プロモチモールブルー<br>0.05mL<br>(20mL) | 限度内<br>メチルレッド 0.1mL<br>プロモチモールブルー<br>0.05mL<br>(20mL) | 限度内<br>フェノール 0.05mL<br>0.01M NaOH<br>0.13mL<br>プロモチモールブルー<br>0.05mL<br>0.01M HCl<br>0.13mL<br>(20mL) | —    | —          | —                 | 限度内<br>フェノール 0.05mL<br>0.01M NaOH<br>0.1mL<br>0.01M HCl 0.15mL<br>(20mL) |
| 塩化物           | 限度内   | 限度内   | 容器 10mL 以下;<br>0.0005% 以下<br>容器 10mL 超過;<br>限度内  | —    | 0.5mg/L 以下 | —                 | 容器 100mL 以下;<br>0.5ppm 以下<br>容器 100mL 超過;<br>限度内                         |
| 硫酸塩           | 限度内   | 限度内   | 限度内  | —    | 限度内        | —                 | 限度内  |
| 硝酸性窒素         | 限度内   | 限度内   | 限度内  | —    | —          | 0.2ppm 以下         | —  |
| 亜硝酸性窒素        | 限度内   | 限度内   | 限度内  | —    | —          | —                 | —  |
| アンモニウム        | 0.05mg/L 以下   | 0.05mg/L 以下   | 容器 10mL 以下;<br>0.2mg/L 以下<br>容器 10mL 超過;<br>0.1mg/mL 以下  | —    | —          | —                 | 0.2ppm 以下  |
| 重金属           | 限度内   | 限度内   | 限度内  | —    | —          | 0.1ppm 以下         | 0.1ppm 以下  |

|                   |  |                   |  |                           |   |                      |   |
|-------------------|--|-------------------|--|---------------------------|---|----------------------|---|
| 過マンガン酸カリウム還元物質    | 限度内<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.10mL/100mL<br>(10分) | —                 | 限度内<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.10mL/100mL<br>(10分)       | —                         | 容器 50mL 未満;<br><0.1N KMnO <sub>4</sub><br>0.4mL/100mL<br>(5分)*1)<br>容器 50mL 以上;<br><0.1N KMnO <sub>4</sub><br>0.2mL/100mL(5分) | —                    | 限度内<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.2mL/100mL(5分)    |
| 蒸発残留物             | 1.0mg/100mL<br>以下  | 1.0mg/100mL<br>以下 | 容器 10mL 以下;<br>4.0mg/100mL 以下<br>容器 10mL 超過;<br>3.0mg/100mL 以下 | —                         | —   | —                    | 容器 10mL 以下;<br>0.004%以下<br>容器 10mL 超過;<br>0.003%以下    |
| 有機体炭素             | —  | 0.50mg/L 以下       | —  | 0.50mg/L<br>以下            | —   | 0.5mg/L 以下           | —   |
| 電気伝導度             | —  | —                 | —  | 1.1μS/cm<br>以下(20°C)      | —   | 1.1μS/cm<br>以下(20°C) | 容器 10mL 以下;25<br>μS/cm 以下<br>容器 10mL 超過;5<br>μS/cm 以下 |
| エンドトキシン           | 0.25EU/mL<br>未満  | 0.25EU/mL<br>未満   | 0.25EU/mL 未満   | 0.25USPEU/<br>mL 以下       | 0.25USPEU/mL<br>以下  | 0.25IU/mL<br>以下      | 0.25IU/mL 以下  |
| 不溶性異物             | —  | —                 | *2)  | —                         | —   | —                    | —   |
| 不溶性微粒子            | —  | —                 | *3)  | —                         | *3)   | —                    | *3)   |
| 無菌試験              | —  | —                 | 適合   | —                         | 適合  | —                    | 適合  |
| 生菌数(Action limit) | —  | —                 | —  | 10cfu/100mL<br>(<1231>推奨) | —   | 10cfu/100mL          | —   |

1) 0.1N KMnO<sub>4</sub> 0.4mL は 0.02M KMnO<sub>4</sub> 0.4mL と同等

2) 肉眼で観察するとき、無色澄明で、たやすく検出できる不溶性異物は認めてはならない。

3) 第1法: 光遮へい型自動粒子測定装置(第2法: 顕微鏡法)

100mL 以上の容器; 10μm 以上は 25(12)個/mL 以下、25μm 以上は 3(2)個/mL 以下

100mL 未満の容器; 10μm 以上は 6000(3000)個/容器以下、25μm 以上は 600(300)個/容器以下

各国局方に示される精製水の規格

|                       | JP14   |                         | USP24  |  | EP2002  |   |
|-----------------------|--|-------------------------|--|--|---|---|
|                       | Bulk and containers                                  | bulk                    | In containers  | bulk   | In containers                                       | In containers                                       |
| 外観                    | 無色透明の液で、におい及び味はない                                    | —                       | —  | 無色透明の液で、におい及び味はない                                    | 無色透明の液で、におい及び味はない                                   | 無色透明の液で、におい及び味はない                                   |
| pH                    | —  | —                       | 5.0—7.0  | —  | —   | —   |
| 酸又はアルカリ               | 限度内<br>メチルレッド 0.1mL<br>フロモモールブルー 0.05mL<br>(20mL)    | —                       | —  | —  | 限度内<br>フェノールレッド 0.05mL<br>フロモモールブルー 0.1mL<br>(10mL) | 限度内<br>フェノールレッド 0.05mL<br>フロモモールブルー 0.1mL<br>(10mL) |
| 塩化物                   | 限度内  | —                       | 限度内  | —  | 限度内   | 限度内   |
| 硫酸塩                   | 限度内  | —                       | 限度内  | —  | 限度内   | 限度内   |
| 硝酸性窒素                 | 限度内  | —                       | —  | 0.2ppm 以下  | 0.2ppm 以下   | 0.2ppm 以下   |
| 亜硝酸性窒素                | 限度内  | —                       | —  | —  | —   | —   |
| アンモニウム                | 0.05mg/L 以下  | —                       | 容器 50mL 未満; 0.6mg/L 以下<br>容器 50mL 以上; 0.3mg/L 以下   | —  | —   | 0.05mg/L 以下   |
| 加シウム及びマグネシウム          | —  | —                       | —  | —  | —   | 限度内   |
| カルシウム                 | —  | —                       | 限度内  | —  | —   | —   |
| 二酸化炭素                 | —  | —                       | 限度内  | —  | —   | —   |
| 重金属                   | 限度内  | —                       | —  | —  | —   | —   |
| アルミニウム                | —  | —                       | —  | 0.1ppm 以下  | 0.1ppm 以下   | 0.1ppm 以下   |
| 過マンガン酸カリウム<br>還元性物質   | 限度内<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.10mL/100mL(10分) | —                       | 容器 50mL 未満;<br><0.1N KMnO <sub>4</sub> 0.4mL/100mL(5分)<br>容器 50mL 以上;<br><0.1N KMnO <sub>4</sub> 0.2mL/100mL(5分) | 限度内*1<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.1mL/100mL(5分) | 限度内<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.1mL/100mL(5分)  | 限度内<br><0.02M KMnO <sub>4</sub><br>0.1mL/100mL(5分)  |
| 蒸発残留物                 | 1.0mg/100mL 以下                                       | —                       | —  | —  | —   | 1mg/100mL 以下  |
| 有機体炭素                 | —  | 0.50mg/L 以下             | —  | —  | —   | —   |
| 電気伝導度                 | —  | 1.1µS/cm<br>以下(20°C)    | —  | —  | —   | —   |
| エンドトキシン               | —  | —                       | —  | —  | —   | —   |
| 生菌数<br>(Action limit) | —  | 100cfu/mL<br>(<1231>推奨) | —  | —  | —   | 0.25IU/mL(透析用)<br>100CFU/mL                         |

1) 有機体炭素試験が使えない場合

(資料3)

## 製薬用水の製造管理、規格、規格試験法に関する研究班

| 氏名    | 所属              | 分野             | 連絡住所                                | e-mail                          |
|-------|-----------------|----------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 岡田 敏史 | 国立医薬品食品衛生研究所    | 日局調査会第一化学薬品委員会 | 大阪府大阪市中央区法円坂 1-1-43                 | okada@nihs.go.jp                |
| 小嶋 茂雄 | 国立医薬品食品衛生研究所    | 日局調査会第二化学薬品委員会 | 東京都世田谷区上用賀 1-18-1                   | kojima@nihs.go.jp               |
| 棚元 憲一 | 国立医薬品食品衛生研究所    | 日局調査会生物試験法委員会  | 東京都世田谷区上用賀 1-18-1                   | tanamoto@nihs.go.jp             |
| 佐々木次雄 | 国立感染症研究所        | 日局調査会生物試験法委員会  | 東京都武蔵村山市学園 4-7-1                    | sasaki@nih.go.jp                |
| 加納 一美 | 栗田工業株式会社        | 水処理設備メーカー      | 東京都新宿区西新宿 3丁目 4番 7号                 | Kazumi.kanoh@kurita.co.jp       |
| 樋口 賢治 | オルガノ株式会社        | 水処理設備メーカー      | 埼玉県戸田市川岸 1丁目 4番 9号                  | higuch-k@organo.co.jp           |
| 麻薙 幸雄 | 旭化成工業株式会社       | 膜メーカー          | 東京都千代田区有楽町 1-1-2<br>日比谷三井ビル         | asanagi.sb@om.asahi-kasei.co.jp |
| 柚木 徹  | 日本ミリポア株式会社      | 膜メーカー          | 東京都港区三田 1-4-28<br>三田国際ビル            | Toru_Yunoki@millipore.co.jp     |
| 門脇 奉則 | 大塚製薬株式会社        | 製薬企業           | 徳島県徳島市川内町加賀須野 463-10                | kadowaki@fact.otsuka.co.jp      |
| 水田 泰一 | 塩野義製薬株式会社       | 日本PDA          | 大阪府尼崎市杭瀬寺島 2丁目 1-3                  | taiichi.mizuta@shionogi.co.jp   |
| 長瀬 安数 | 持田製薬株式会社        | 日本PDA          | 東京都新宿区四谷 1-7                        | ynagase@mochida.co.jp           |
| 村上大吉郎 | フーマーデュールAB日本事務所 | 日本PDA          | 茨城県龍ヶ崎市久保台 4-1-5 ライフヒルズ星の郷 3番館 606号 | dmurakam@tkg.att.ne.jp          |
| 大場 徹也 | 日本赤十字社血漿分画センター  | 日本PDA          | 北海道千歳市泉沢 1007-31                    | mikeohba@hotmail.com            |

平成14年3月1日

製薬企業各位

厚生労働省委託研究  
班長 佐々木次雄  
(国立感染所研究所)

「製薬用水の製造及び品質管理に関する実態調査」への協力願い

謹啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素より、日本薬局方活動には多大なるご協力をいただき、御礼申し上げます。

さて、日米欧薬局方検討会議（PDG）で製薬用水に関する国際調和作業が始まりました。これを受け、厚生労働省医薬局審査管理課より、国内製薬企業で使われています製薬用水の製造及び品質管理方法に関する現状調査を行い、その成果を日米欧薬局方検討会議（PDG）に反映させるとともに、日本薬局方製薬用水の全面的な見直しに向けての提案をしてほしいとの要請がありました。

つきましては、わが国製薬企業における、“製薬用水の製造方法”及び“製薬用水の品質管理方法”を把握するため、日本製薬団体連合会のご協力のもと、アンケート調査を行うことに致しました。

ご多用のところお手数とは存じますが、より良き医薬品の品質のための調査であることをご理解いただき、アンケート調査にご協力いただきますよう、宜しく願いいたします。尚、回答内容の集計及び分析にあたっては、企業秘密を厳守致しますのでできるだけ正確にお答えいただきたく存じます。

アンケート締め切り：4月15日

アンケート送付先：〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1

国立感染所研究所

佐々木次雄

謹白

(資料3)

## 製薬用水の製造及び品質管理に関する実態調査

I. まず始めに、以下の設問にお答え下さい。

本件に関して窓口となられる方の

企業名: \_\_\_\_\_ 工場

お名前: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

1. 貴社の従業員数は何名ですか(貴工場だけでなく全社を含めて)

- ① 100人未満 ② 100-500人 ③ 500-1000人 ④ 1000人以上

2. アンケートにご回答いただく製薬用水を用いて製造している医薬品は、以下のどれに該当しますか。(アンケート対象以外の製薬用水を用いて製造している医薬品は回答不要です)

- |            |           |            |          |            |
|------------|-----------|------------|----------|------------|
| 1. 原薬      | 2. エアゾール剤 | 3. 液剤      | 4. エキス剤  | 5. エリキシル剤  |
| 6. カプセル剤   | 7. 顆粒剤    | 8. 丸剤      | 9. 眼軟膏剤  | 10. 懸濁剤・乳剤 |
| 11. 座剤     | 12. 散剤    | 13. 酒精剤    | 14. 錠剤   | 15. シロップ剤  |
| 16. 浸剤・煎剤  | 17. 注射剤   | 18. 貼付剤    | 19. チンキ剤 | 20. 点眼剤    |
| 21. トローチ剤  | 22. 軟膏剤   | 23. パップ剤   | 24. 芳香水剤 | 25. リニメント剤 |
| 26. リモナーデ剤 | 27. 流エキス剤 | 28. ローション剤 | 29. 他( ) |            |

3. 設問2で使用している製薬用水の種類についてお聞きます。

|        | 医薬品の種類(設問2の医薬品番号でお答え下さい) |
|--------|--------------------------|
| 精製水    |                          |
| 滅菌精製水  |                          |
| 注射用水   |                          |
| 滅菌注射用水 |                          |

4. 製薬用水の製造量(1日又は1週間当たりの平均製造量をお答え下さい)

|        | 1日又は1週間当たりの平均製造量  |
|--------|---|
| 精製水    | <input type="checkbox"/> 1日当たり, <input type="checkbox"/> 1週間当たり t |
| 滅菌精製水  | <input type="checkbox"/> 1日当たり, <input type="checkbox"/> 1週間当たり t |
| 注射用水   | <input type="checkbox"/> 1日当たり, <input type="checkbox"/> 1週間当たり t |
| 滅菌注射用水 | <input type="checkbox"/> 1日当たり, <input type="checkbox"/> 1週間当たり t |



Ⅱ. 各設問に対して該当する項目番号全てに○印を付けて下さい。

本アンケート中で使用している用語の意味

|           |  |
|-----------|--|
| インライン     | ラインに直結した測定を行い、コンピュータによるフィードバック制御によらない方法。   |
| オンライン     | ラインに直結した測定を行い、それをコンピュータにフィードバックし、制御する方法。   |
| サンプリング    | ライン外で測定する方法。   |
| アラート・レベル  | プロセスがその正常な運転状態から変動したかもしれないことを示すレベル。通常、アラート・レベルは、警告を与えるものであり、是正措置は必ずしも必要でない。          |
| アクション・レベル | プロセスがその正常な運転範囲内から変動したことを示すレベル又は範囲。通常、アクション・レベルを超えた場合には、その正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置が講じられる。 |

【原水について】

1. 製薬用水の原水についてお答え下さい。

- ①井水 ②工業用水 ③水道水 ④その他( )

2. 製薬用水用原水としての品質管理は、何を基準に実施していますか。

- ①日局「常水純度試験」 ②水道水基準 ③実施していない ④その他( )

【精製水について】

3. 精製水の製造方法(システム)についてお答え下さい。

- ①イオン交換樹脂 ②RO膜 ③電気再生式脱イオン装置 ④UF膜  
⑤その他( )

4. 精製水は除菌操作を行って使用していますか。

- ①はい ②いいえ

↓

「はい」の場合は、どんな装置で除菌を行っていますか。

- ①RO膜 ②UF膜 ③メンブレンフィルター ④UV殺菌灯 ⑤その他( )

5. 精製水の品質管理として実施している項目についてお答え下さい。

- ①日局「精製水純度試験」 ②導電率(インライン) ③TOC(インライン)  
④TOC(サンプリング) ⑤生菌数 ⑥エンドトキシン ⑦その他( )

【注射用水について】

6. 注射水の製造方法(システム)についてお答え下さい。

- ①蒸留(多重効用) ②蒸留(単効用) ③蒸留(熱圧縮) ④二段 RO ⑤UF  
⑥その他( )

7. 注射水中の含有気体の除去(脱気)はどのようにされていますか。

- ①前処理段階で脱気している ②蒸留段階で脱気している ③特にやっていない  
もし、①または②の回答の場合、その理由を以下にお書き下さい。

[ ]

8. 注射水の貯槽と送水配管は熱水循環(80℃以上)を行っていますか。

- ①はい ②いいえ

9. 注射水の貯槽と送水配管はどのような殺菌、滅菌を行っていますか。

- ①熱水殺菌 ②スチーム滅菌 ③オゾン ④過酸化水素 ⑤その他( )

またその頻度は、

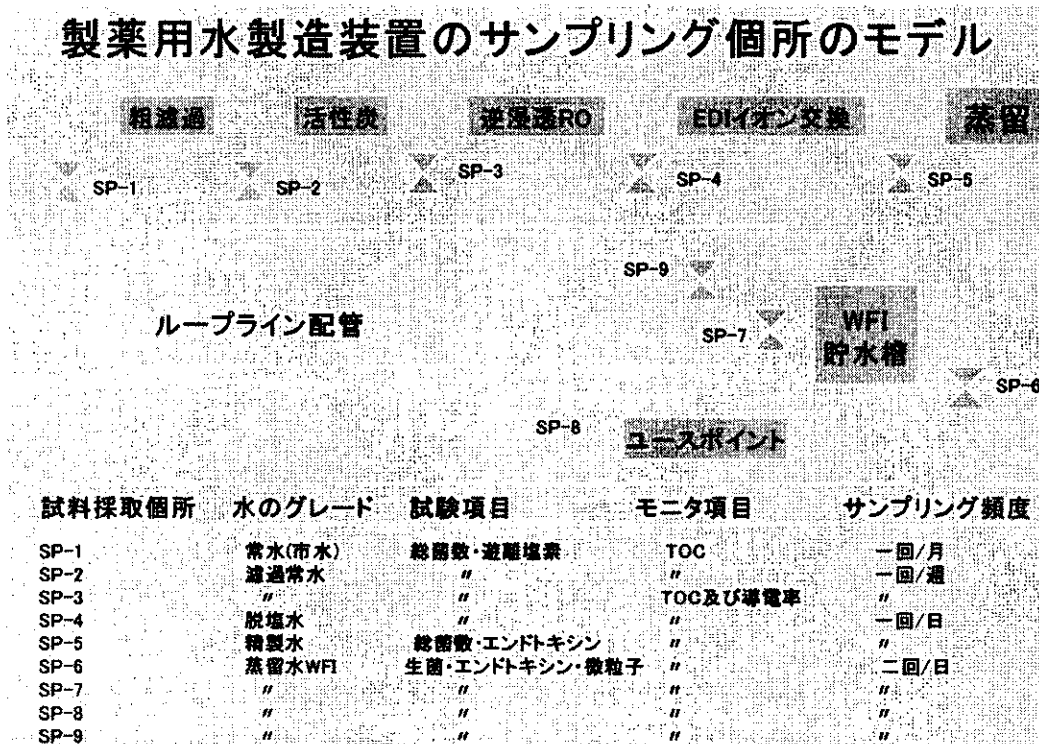
- ①1日1回 ②1週間1回 ③1ヶ月1回 ④バッチ毎 ⑤その他( )

10. 注射水の品質管理として実施している項目についてお答え下さい。

- ①日局「注射水純度試験」 ②導電率 ③TOC(インライン) ④TOC(サンプリング)  
⑤生菌数 ⑥エンドトキシン ⑦微粒子 ⑧その他( )

【サンプリング・工程管理値について】

11. 試料のサンプリング頻度、採取箇所、採集方法について、下図を参考にお答え下さい。



| 試料採取箇所<br>(SP-※) | 水のグレード | 試験項目 | モニター項目 | サンプリング頻度 |
|------------------|--------|------|--------|----------|
|                  | 常 水    |      |        |          |
|                  | 精 製 水  |      |        |          |
|                  | 注射用水   |      |        |          |

12. 製薬用水の製造管理において、生菌数及び微粒子に対してアラート・レベルやアクション・レベルなどを設定していますか。設定していなければ、「設定していない」を○で囲んで下さい。設定している場合には、設定値についてお答え下さい。

|      | 生菌数      |          | 微粒子(≥10μm) |          | 微粒子(≥25μm) |          |
|------|----------|----------|------------|----------|------------|----------|
|      | アラート     | アクション    | アラート       | アクション    | アラート       | アクション    |
| 精製水  | 個/100 mL | 個/100 mL | 個/100 mL   | 個/100 mL | 個/100 mL   | 個/100 mL |
|      | 設定していない  | 設定していない  | 設定していない    | 設定していない  | 設定していない    | 設定していない  |
| 注射用水 | 個/100 mL | 個/100 mL | 個/100 mL   | 個/100 mL | 個/100 mL   | 個/100 mL |
|      | 設定していない  | 設定していない  | 設定していない    | 設定していない  | 設定していない    | 設定していない  |

13. 製薬用水の工程管理に導電率、TOC、ET(エンドトキシン)をどのように管理されていますか。また、アラート・レベルやアクション・レベルなどを設定していますか。設定していなければ、「設定していない」を○で囲んで下さい。設定している場合には、設定値についてお答え下さい。

|     |       | 管理方法(○で囲む) |         |        | アラート・レベル | アクション・レベル |
|-----|-------|------------|---------|--------|----------|-----------|
| 導電率 | 精製水   | インライン      | オンライン   | サンプリング | μ S/cm   | μ S/cm    |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
|     | 滅菌精製水 | インライン      | オンライン   | サンプリング | μ S/cm   | μ S/cm    |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
|     | 注射用水  | インライン      | オンライン   | サンプリング | μ S/cm   | μ S/cm    |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
| TOC | 精製水   | インライン      | オンライン   | サンプリング | ppb      | ppb       |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
|     | 滅菌精製水 | インライン      | オンライン   | サンプリング | ppb      | ppb       |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
|     | 注射用水  | インライン      | オンライン   | サンプリング | ppb      | ppb       |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
| ET  | 精製水   | 管理している     | 管理していない |        | EU/mL    | EU/mL     |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
|     | 滅菌精製水 | 管理している     | 管理していない |        | EU/mL    | EU/mL     |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |
|     | 注射用水  | 管理している     | 管理していない |        | EU/mL    | EU/mL     |
|     |       |            |         |        | 設定していない  | 設定していない   |

【ハードについて】

14. 製薬用水ラインの配管材質についてお答え下さい。

1) 精製水ライン: ①SUS304 ②SUS316 ③SUS316L ④SUS304L

⑤樹脂(PTFE、PA、PEAK、PE、他)

2) 注射用水ライン: ①SUS316 ②SUS316L ③SUS304 ④SUS304L

製造用水装置アンケート

15. GMP では、新しい製薬用水設備の構築において、時系列的には予測的、同時的、回顧的バリデーションなどが求められますが、予測的バリデーションにおいて、IQ、OQ、PQ などを実施する前に、DQ (Design Qualification) が考慮・検討されるはずですが。

御社では、新規製薬用水設備のバリデーション実施において、どの程度の期間を設定していますか。

DQ( ヶ月程度)、IQ( ヶ月程度)、OQ( ヶ月程度)、PQ( ヶ月程度)

16. GMP では、製薬用水設備における配管の勾配を 1/100 以上にし、最低部においては 6D 規格を遵守し、完全に排水可能な構造を維持して、滞留部をなくすることが要求されています。御社の場合は、6D および 1/100 勾配の原則を全ての箇所を守っていますか。

①はい ②いいえ

回答が①「はい」の場合は、最小の「・・・D」の部分の数値をお書き下さい。( D)  
もし②「いいえ」の場合は、その理由をお書き下さい。

[ ]

【その他】

17. 日局には現在、精製水、滅菌精製水、注射水の規格が設定されています。この他にどのような規格水が必要だと思われますか。また、その理由などもあわせてご意見をお願いします。同封の「3薬局方における製薬用水の比較表」を参考にお答え下さい。

[ ]

18. 日局の製薬用水管理において、理化学試験を「導電率および TOC のモニタリング」に代替することに賛成でしょうか。

①賛成する ②反対する

賛成および反対のそれぞれの理由を以下に簡単に述べて下さい。

[ ]

以上です。ご協力ありがとうございました。

## 高圧蒸気滅菌医薬品に対するパラメトリックリリースの 推進に関する研究

1. Parametric Release for Moist Heated Pharmaceutical Products in Japan
2. 高圧蒸気滅菌医薬品に対するパラメトリックリリース

**概要説明：**国内外の学会で高圧蒸気滅菌医薬品に対するパラメトリックリリース（PR）導入推進を訴えてきた。高圧蒸気滅菌医薬品を安易に無菌試験成績で出荷する姿勢は許されるべきでない。今後もPR導入に向けて更なる努力をしたい。

(資料4)

Parametric Release for Moist Heated Pharmaceutical Products in Japan  
Tsuguo Sasaki

本ペーパーは、2002年2月にスイスバーゼル市で開催された PDA 国際会議で講演したものである。

### Introduction

Referring to International Standards on sterilization and sterility assurance of health care products, prepared by the ISO/TC198, parametric release (PR) or dosimetric release is applied to medical devices, but not to pharmaceutical products in Japan (Table 1). Everybody knows that sterility testing is meaningless for terminally sterilized products, but sterility testing is still carried out on terminally sterilized pharmaceutical products in many countries. In Japan, we have investigated the introduction of PR for terminally sterilized pharmaceutical products from a scientific viewpoint for the past two years. As a result, the legal requirements for acceptance of PR for moist heated pharmaceutical products have been put in place. So, I'd now like to describe the current status of PR for terminally sterilized pharmaceutical products in Japan.

### Definition of PR

The Japanese Pharmacopoeia (JP) has a chapter entitled “Sterility Assurance of Terminally Sterilized Pharmaceutical Products.” This chapter shows the requirements necessary for the PR. In this chapter, the definition of the PR is “A release procedure based on an evaluation of the production records and critical parameters of the sterilization process based on the results of validation, in lieu of release based on testing results of the final products (Table 2).”

On the other hand, the ISO definition is “Declaration that a product is sterile, based on the records demonstrating that the process parameters were delivered within specified tolerances (Table 3).” The original definition included the deleted phrase “rather than on the basis of sample testing or biological indicator result”. The meaning of the deleted phrase is essentially included in the shorter definition. PR is a system such that the

physical parameters of the process cycle are controlled within specified tolerances and all specified biological parameters for the cycle are met. Sterility testing is not required to confirm acceptability of the cycle.

### **Global Movement towards PR**

This slide shows global movement towards PR (Table 4). General Notices of the three pharmacopoeias (EP, USP, JP) and the ICH/Q6A Guideline, USP<1222> draft or the JP chapter <Sterility Assurance of Terminally Sterilized Pharmaceutical Products> describe PR, but the acceptance criteria for the PR are not clearly indicated in these official compendiums. So, pharmaceutical industries have not been able to introduce PR.

However, in 1996, the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) introduced the alternative sterilizing condition of  $F_0 > 8$  in the Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form (Table 5). This appears to establish the minimum sterilizing cycle applicable to pharmaceutical products.

In the Japanese Pharmacopoeia, General Notices for preparation of injections, ophthalmic solution and ointments say that “Unless otherwise specified, these pharmaceutical preparations must meet the requirements of the Sterility Test (Table 6).” So, sterility testing was mandatory for any kind of sterile preparation.

However, last year, the concept of PR was introduced in the General Notice of the revised JP (Table 7). Article 6 of the General Notices says that “When a high level of sterility assurance is maintained consistently, based on the records derived from validation studies of the manufacturing process and the in-process controls, the sterility test usually required for the release of the product may be omitted.” Different from the USP or EP, the JP is a legally authorized publication under the Pharmaceutical Affairs Law. So, in Japan, there is now no legal bar to the introduction of PR for terminally sterilized products. The only problem is, what are the minimum acceptable requirements for PR.



Article 6 of the General Notices is not targeted at only terminally sterilized pharmaceutical products, but also covers aseptically produced ones (Table 8). For terminal sterilization, it is not difficult to demonstrate  $SAL < 10^{-6}$ , but in the case of aseptic processing, there is no way to demonstrate  $SAL < 10^{-6}$  in terms of processing parameters. So, it is impossible to permit PR. But, in future, it may be possible to accept PR for them. So, in the preparation of article 6, we did not specify PR only for terminally sterilized products.

### **Current Sterilization of Pharmaceutical Products in Japan**

Next, I'd like to introduce current sterilization of pharmaceutical products in Japan. Two years ago, I conducted a questionnaire survey on the sterilization of pharmaceutical products among pharmaceutical industries in Japan. Most of the pharmaceutical companies that were producing moist heated drugs responded to the questionnaire. I'd like to show you some of the results.

The Pharmaceutical Affairs Law is the basic law covering production of health care products such as drugs, quasi-drugs, medical devices, and cosmetics. This law places no limitation on the sterilizing methods for health care products. For new sterilizing methods, licensing authorities review the application, taking into consideration of changes in the safety, effectiveness and quality of the product after the sterilization. If there is no problem, the authorities will give manufacturing approval to the applicant through the local governor where the applicant's plant is located. Sterilizing methods used in pharmaceutical industries are shown on this slide (Table 9). Autoclaving is the most widely used method for pharmaceutical products, but microwave or pulsed-light sterilization is also used.

This slide shows  $F_0$  values of a major product at each company (Table 10). The  $F_0$  value is defined as the equivalent sterilization time related to the temperature of 121 C and a z-value of 10 C for a given sterilization process. However, the  $F_0$  values shown on this slide were calculated from exposure time after reaching the pre-determined temperature for each product. So, the lethal rates of the heating and cooling phases of the cycle are not included in these values. For a long time, the JP recommended the

sterilizing condition of 121 C for 20 min. So, many companies are using this sterilizing condition. Some products prepared at  $F_0 < 8$  were aseptically produced by using sterilizing grade filters, followed by moist-heat sterilization. A media fill run was also carried out periodically for process validation.

This slide shows the releasing methods of terminally sterilized products (Table 11). They were released on the basis of sterility testing or a combination with the BI test.

### **Introduction of PR in Japan**

Last year, the ICH/Q6A Guideline on testing procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products was enforced in Japan (Table 12). This Guideline includes some new concepts such as skip tests, in-process tests, and parametric release. To implement these new concepts in the pharmaceutical industries without problems, we have done feasibility studies on these new concepts for the past three years, and we proposed suitable acceptance criteria for PR for moist-heated pharmaceutical products.

### **Proposal for PR requirements.**

We proposed three methods (Table 13). Method 1 is applied to the products to be sterilized at 121 C for more than 15 minutes. Maximum bioburden is less than 1,000 cfu/container. As Method 1 is the most reliable method, we hope that the pharmaceutical industries will prepare for changing their releasing method for their products from sterility testing to PR within a couple of years. Method 2 is based on the alternative method shown in the Guidance of the CPMP of the EMEA. But, maximum bioburden is different from the  $F_0$  value for the product. For the time being, Methods 1 and 2 will be given priority in the review of changes in the testing procedures and acceptance criteria of licensed drugs and new approval drugs by the licensing authorities. Method 3 is applicable to products which can be treated at  $F_0 = 2$  or more. In this case, the product shall be prepared by aseptic processing before undergoing sterilization. We know that careful consideration is necessary for the PR of products treated at  $F_0 < 8$ . In the questionnaire survey, we found that some infusion fluids

containing heat-labile substances such as vitamins, amino acids and so on are produced with a combination of aseptic processing and sterilization. So, if the PR is authorized for these products with low  $F_0$  values, it will be good news for manufacturers. For several years, Method 3 is likely to be applied only to aseptically produced products. Further investigations on the minimum  $F_0$  value, bioburden testing, releasing criteria and so on are needed.

In Japan, it seems that the opinion from industry sources on PR for terminally sterilized products is becoming favorable. Two years ago, the majority opinion was that they could not apply PR even to WFI or saline because the risk is too great compared with release based on sterility testing (Table 14). They also thought that new facilities and new sterilizers would be necessary to introduce PR for their products. Can this really be so? From the questionnaire results, it became clear that they produced their products under controlled sterilizing cycles with full validations as described in the Validation Requirements for Pharmaceutical Products in Japan. The problem is that they have to continue sterility testing while entertaining doubts as to its sensitivity. We must resolve this situation. Recently, several companies are under investigation to introduce the PR for their moist-heated products. This year, a few companies will apply to introduce PR for their terminally sterilized products.

### **Regulation of PR in Japan**

This slide shows the flow of the procedures to approve PR for licensed drugs (Table 15). In Japan, we have no experience on the approval of PR. So, for the time being, applications for PR will be reviewed at the central governmental office. Manufacturers must apply to make the necessary changes of the testing procedures and acceptance criteria for licensed drugs to the local governor where the manufacturer's plant is located. From the local governmental office and if necessary from the central governmental office, GMP inspectors go to the applicant's plant. If there is no problem, the Minister will issue approval for PR to the applicant through the local governor.

To promote smooth introduction of PR, we are now preparing Q & A for PR. This slide shows some examples of Q & A (Table 16).

For example, for the question that, if one of the parameters is out of specification, can we do re-sterilization of the product, the answer is yes, you can do it, if you have validation data showing that there is no change in the efficacy, safety and quality of the products after the re-sterilization and if you specified re-sterilizing conditions in your SOP. You must investigate the reason why the parameter was out of specification (Table 17).

### **Conclusion**

Considering the higher sterility assurance levels (SAL) of terminally sterilized products, it is undesirable to permit the release of the products based on sterility testing. Regulatory authorities should permit PR for terminally sterilized products if the products are consistently produced with  $SAL < 10^{-6}$ . First of all, regulatory authorities must understand the meaning and importance of PR for terminally sterilized products. Fortunately, our regulatory authorities understand PR well. However, the introduction of PR throughout the pharmaceutical industries will require careful regulatory control. So, we will have to carefully monitor the introduction of PR in Japan for at least several years.