

(別添2)

滅菌注射用水 (改正案)

本品は「注射用水」を滅菌したものである。

なお、本品を蒸留法により製した場合、別名として注射用蒸留水と表示することができる。

製 法

本品は「注射用水」を容器に入れ、滅菌して製するか、又は滅菌した「注射用水」を容器に入れて製する。

性 状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

純度試験

(1) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。

(2) 蒸発残留物 本品 100mL を蒸発し、残留物を 105℃ で 1 時間乾燥するとき、本品の容量が 10mL 以下の製品の場合は、その残留物量が 4.0mg 以下であり、本品の容量が 10mL を超える製品の場合は 3.0mg 以下である。

導電率 (2.51) 次の試験を行うとき、本品の容量が 10mL 以下の製品の場合、その導電率は $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) であり、本品の容量が 10mL を超える製品の場合は、 $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) 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 $25\pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、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。大気中の二酸化炭素の吸収による 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とする。

注 意：導電率測定は $15\sim 30^\circ\text{C}$ で行うことができるが、規格としては、上記のように 25°C で設定されている。 25°C 以外の温度 T で測定が行われた場合、温度係数 $+2\%/^\circ\text{C}$ 、又は次式を用いて規定温度 (25°C) での導電率に換算する必要がある。

$$\text{導電率 (25}^\circ\text{C)} = \text{導電率 (}T\text{)} \times [1 + 0.021 (25 - T)]$$

導電率 (T) : 温度 T ($^\circ\text{C}$) における実測導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

T : 測定温度 ($^\circ\text{C}$)

導電率 (25°C) : 温度補正された 25°C における導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

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) 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用いることができる。

(別添3)

精製水 (改正案)

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、速やかに用いる必要がある。ただし、高温循環させるなど、適切な保存システムが確保されている場合、一時的にこれを保存することができる。

性 状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

純度試験

- (1) 重金属 本品 40mL に希酢酸 2mL 及び硫化ナトリウム試液 1 滴を加えるとき、液は変化しない。
- (2) 有機体炭素 (2.59) 試験を行うとき、0.50mg/L 以下である。

導電率 (2.51) 本品 50mL につき、試験を行うとき、 $1.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25°C) 以下である。

(別添4)

小分け精製水 (改正案)

本品は「精製水」を容器に小分けしたものである。
なお、別名として精製水 (小分け) と表示することができる。

製 法

本品は「精製水」を気密性の容器に入れて製する。

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) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。
- (2) 蒸発残留物 本品 100mL を蒸発し、残留物を 105℃ で 1 時間乾燥するとき、その量は 1.0mg 以下である。

導電率 (2.51) 次の試験を行うとき、本品の内容量が 10mL 以下の製品の場合、その導電率は $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) であり、本品の内容量が 10mL を超える製品の場合は、 $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) 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 $25\pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、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。大気中の二酸化炭素の吸収による 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とする。

注 意：導電率測定は $15\sim 30^\circ\text{C}$ で行うことができるが、規格としては、上記のように 25°C で設定されている。 25°C 以外の温度 T で測定が行われた場合、温度係数 $+2\%/^\circ\text{C}$ 、又は次式を用いて規定温度 (25°C) での導電率に換算する必要がある。

$$\text{導電率}(25^\circ\text{C}) = \text{導電率}(T) \times [1 + 0.021(25 - T)]$$

導電率 (T) : 温度 T ($^\circ\text{C}$) における実測導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

T : 測定温度 ($^\circ\text{C}$)

導電率 (25°C) : 温度補正された 25°C における導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

微生物限度 (4.05) 平板混釈法又はメンブランフィルター法により試験を行うとき、試料 1mL 中の生菌数は 100 個以下である。

貯 法

容 器 気密容器。

(別添5)

滅菌精製水 (改正案)

本品は「精製水」を滅菌したものである。

製 法

本品は「精製水」を容器に入れ、滅菌して製するか、又は滅菌した「精製水」を容器に入れて製する。

性 状 本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

純度試験

- (1) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。
- (2) 蒸発残留物 本品 100mL を蒸発し、残留物を 105℃ で 1 時間乾燥するとき、その量は 1.0mg 以下である。

導電率 (2.51) 次の試験を行うとき、本品の内容量が 10mL 以下の製品の場合、その導電率は $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) であり、本品の内容量が 10mL を超える製品の場合は、 $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) 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 $25\pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、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。大気中の二酸化炭素の吸収による 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とする。

注 意：導電率測定は $15\sim 30^\circ\text{C}$ で行うことができるが、規格としては、上記のように 25°C で設定されている。 25°C 以外の温度 T で測定が行われた場合、温度係数 $+2\%/^\circ\text{C}$ 、又は次式を用いて規定温度 (25°C) での導電率に換算する必要がある。

$$\text{導電率 (25}^\circ\text{C)} = \text{導電率 (}T\text{)} \times [1 + 0.021 (25 - T)]$$

導電率 (T) : 温度 T ($^\circ\text{C}$) における実測導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

T : 測定温度 ($^\circ\text{C}$)

導電率 (25°C) : 温度補正された 25°C における導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)

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用いることができる。

製薬用水の品質管理 (改正案)

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。

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、水道水質基準（水道法第4条）に適合するほか、アンモニウム「0.05 mg/L以下」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、日本薬局方が定める「常水」の規格に適合させる必要がある。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」、「小分け精製水」及び「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。「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）又は限外ろ過（UF：Ultrafiltration）等を、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。

「精製水」を製造システム中で一時的に保存する場合、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特別な処理を行うことができる。この場合、薬剤濃度など、処理方法と目的に応じた規格を定め、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」を気密容器に入れたものを「小分け精製水」と称する。また、「精製水」を密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れて滅菌したもの、又は滅菌した「精製水」を無菌操作により密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れたものを「滅菌精製水」と称する。

③注射用水

「注射用水」及び「滅菌注射用水」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。「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供給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、注射用水として適した水が安定して供給されることが、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。製造された水に関しては、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」を密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れて滅菌したもの、又は滅菌した「注射用水」を無菌操作により密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れたものを「滅菌注射用水」と称する。

超ろ過法

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。

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、バルクの「注射用水」を一時的に保存するための貯水タンク、使用箇所まで供給する配管、熱交換装置、循環ポンプ、調圧装置などから構成される。バルクの「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。

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「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。

製薬用水の選択

(以下略)

厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究

分担研究報告書

局方国際調和の促進に関する研究

分担研究者 早川堯夫（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 顧問）

協力研究者 掛樋一晃（近畿大学薬学部 教授）

研究要旨

第十六改正日本薬局方の改正の5つの基本方針の1つに、医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とした。すなわち、国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議(PDG: Pharmacopoeia Discussion Group)活動を通じて三薬局方間の国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。2007年度は2回のPDG及びICHQ4Bが開かれた。PDGでは、5項目の一般試験法及び1項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が3、医薬品添加物が3であった。これらは、2009年3月もしくは、2011年3月に日本薬局方(JP)に収録予定である。また、PDGにおける調和手順書については、調和項目の改定内容に応じて、迅速に作業できる手順を規定すべく改定した。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法35項目中25項目、医薬品添加物62項目36項目となった。薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めたICHQ4BガイドラインがICH Step 4に達した。また、強熱残分試験法がstep4、注射剤の採取容量試験法がstep2、注射剤の不溶性微粒子試験法がstep2としてそれぞれ合意に達した。現在、PDGとICHQ4Bで相互に連携をとりながら検討している項目は、当初ICHQ6Aで示された11項目の一般試験法のうち、9項目である。科学技術等の進歩を受けて既存のPDG国際調和文書に関する改定が一般試験法2項目、医薬品添加物6項目について提案されている。さらに薬局方の国際調和に関連して、(1)一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い、(2)EPのFRC(Functionality-related Characteristics)、(3)医薬品添加物の微生物限度試験、(4)FAQ(Frequently Asked Questions)、(5)システム適合性の要求項目などが検討事項として提案されている。JPは、これに対する考え方や方針について検討し、方向性を固めつつある。

A. 研究目的

医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とする。

B. 研究方法

国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議(PDG: Pharmacopoeia Discussion Group)活動を通じて三薬局方国際調和を進めるとともに、ICHQ4B における活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討する。

C. 研究結果

1. 薬局方検討会議(PDG)及び薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)に関する専門家会議の開催について

日米欧三薬局方による検討会議(PDG)及び ICHQ4B 専門家会議は、下記の2度開催された。こうした会議の合間には絶えずメール等でやりとりをしながら活動を続けている。

- (1) PDG/ICHQ4B ブリュッセル会議：2007年5月7日～10日、ブリュッセル、ベルギー
- (2) PDG/ICHQ4B 横浜会議：2007年10月28日～11月1日、横浜、日本

2. PDGにおける国際調和項目の合意署名：署名年月(日局収載予定年月)について

PDGにおいて国際調和の署名がなされた新規項目、改定項目、誤記訂正、PDG調和手順書の改定及び調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は以下のとおりである。

なお、新規項目、改定項目、誤記訂正については、署名年月及び日局収載予定年月を示した。後者は括弧内に記載している。

(1) 新規項目

① 一般試験法

- ・ Bulk and tapped density of solids (かさ密度及びタップ密度測定法)：2007.5(2009.3 予定)
- ・ Gas pycnometric density of solids (粉体の粒子密度測定法)：2007.5(2009.3 予定)
- ・ Powder fineness (粉体の細かさの表示法)：2007.5(2009.3 予定)
- ・ Porosimetry and pore size distribution of solids by mercury porosimetry (—)：2007.5 (—)
- ・ Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (粉末 X 線回折測定法)：2007.10(2011.3 予定)

② 医薬品添加物

- ・ Sucrose (精製白糖)：2007.10(2011.3 予定)

(2) 改定項目

① 一般試験法

- ・ Particle size distribution by analytical sieving (粒度測定法)：2007.5(2009.3 予定)
(改定内容：USP 標準ふるいの目開き寸法の単位を改定)
- ・ Disintegration (崩壊試験法)：2007.10(2009.3 予定)
(改定内容：補助盤の切り込み深さ寸法を改定)
- ・ Sterility (無菌試験法)：2007.10(2009.3 予定)
(改定内容：2002.9 調和署名時の非調和 11 箇所をすべて解消)

② 医薬品添加物

- Corn Starch (トウモロコシデンプン): 2007.10(2011.3 予定)
(改定内容: 偏光顕微鏡による確認試験法を改定)
- Potato Starch (パレイシヨデンプン): 2007.10(2011.3 予定)
(改定内容: 偏光顕微鏡による確認試験法を改定)
- Wheat Starch (コムギデンプン): 2007.10(2011.3 予定)
(改定内容: 偏光顕微鏡による確認試験法を改定)

(3) 誤記訂正

- Povidone (ポビドン): 2007.5(2011.3 予定)
(訂正内容: 2-pyrrolidone に対する純度試験法の HPLC カラムを訂正)

(4) PDG 文書

- Working procedures of the pharmacopoeial discussion group (PDG) (PDG 調和手順書)
の改定: 2007.10
(改定内容: 改定内容に応じて、迅速に改定できる手順を規定)

(5) 国際調和した総計項目数/調和対象全項目数

- ① 一般試験法: 25 項目/35 項目
- ③ 医薬品添加物: 36 項目/62 項目

3. 薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)について
薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)については、特に以下のような成果が得られた。

(1) ICHQ4B ガイドライン

“EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS”と題するガイドラインが約4年間の検討の結果、2007年11月に ICH Step 4 に達した。

(2) ICHQ4B ガイドライン Annex

ICHQ4B ガイドラインに示された手順によって各極規制当局が PDG での個別の試験法等に関する調和国際文書を受入れるかどうか検討する。受入れ可能となれば、Q4B ガイドラインの Annex として添付されることになる。2007年度は、Q4B-Annex として、強熱残分試験法が step4、注射剤の採取容量試験法が step2、注射剤の不溶性微粒子試験法が step2 としてそれぞれ合意された。

4. PDG 調和文書と ICH Q4B EWG 評価との現状について

ICHQ4B は、当初 Q6A で示された 11 項目の一般試験法に集中して活動することになっている。上記3(2)に 2007 年度の成果を示したが、下記に 11 項目に関する PDG 調和文書の現状と ICHQ4B における評価状況(及び PDG の対応状況)について改めてまとめた。これに加えて、Q6A 関連試験 11 項目の他に、特に米欧の業界からの要望で Q4B で評価する項目を拡大するかどうかの検討を開始したが、現状では難しいと思われる。

(1) 調和済み項目の Q4B 評価

- ① Dissolution (溶出試験法): 2005.11 調和文書(Rev.1)の Q4B 評価コメント(2006.10)に対し、PDG は回答を送付する準備中。

- ②Disintegration (崩壊試験法): 2004.6 調和文書を Q4B で評価中。
- ③Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法): 2004.2 調和文書を Q4B で評価中。
- ④Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法): 2005.11 調和文書を Q4B で評価中。
- ⑤Bacterial Endotoxin test (エンドトキシン試験法): 2000.3 調和文書の Q4B 評価は見送り、PDG で改定版(Rev.1)を調和作業中(Stage 4)。
- ⑥Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法): 2004.6 調和文書(Rev.1)を Q4B で評価中<Step 4>。
- ⑦Test for particulate contamination: sub-visible particles (注射剤の不溶性微粒子試験法): 2004.6 調和文書(Rev.1)を Q4B で評価中<Step 2>。
- ⑧Residue on ignition/Sulphated ash (強熱残分試験法): 2005.8 調和文書(Rev.2)を Q4B で評価中<Step 4>。
- ⑨Sterility (無菌試験法): 2002.9 調和文書の Q4B 評価は見送り、PDG で改定版(Rev.1)を合意署名(2007.10)。

(2) 残り対象項目の国際調和の進捗

- ①Instrumental measurement of colour of liquids (一): PDG で調和作業中(Stage 3)。

5. PDG 調和文書の改定

下記のように各局方から PDG 調和文書の改定が提案されている。ほとんどは次回(2008年6月)の PDG で採否が検討される予定である。

(1) 一般試験法

- ①Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法): USP は、質量偏差試験で規定している W bar(個々の質量の平均値)の定義を改定することを提案(次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。
- ②Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法):
 - ・Test for specified micro-organisms (特定微生物試験): JP 及び EP は、試験菌の名称、試料調製法、培地の鑑別特性を改定することを提案(次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。
 - ・Microbial enumeration tests (生菌数試験): EP は、陰性対照の記載を改定することを提案(次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。

(2) 医薬品添加物

- ①Benzyl Alcohol (EP): 純度試験(類縁物質)のガスクロマトグラフィー条件を改定する。(Stage 2)
- ②Lactose, Anhydrous (EP): Rev.3 (異性体比の GC カラムをキャピラリー、微生物限度試験を規定)の Stage 3 案に対して、JP 及び USP はコメントし、EP が検討中。
Rev.4 (滴定終点のフェノールフタレイン色調)は、EP が Stage 5A 案を作成中。
- ③Lactose, Monohydrate (EP): Rev.2(滴定終点のフェノールフタレイン色調)Stage 5A 案を作成中。
- ④Parabens of Methyl, Ethyl, Propyl and Butyl (EP): Rev.1(純度試験(類縁物質)の TLC 法及び定量法の滴定法をいずれも HPLC 法に変更)の Stage 3 案に JP 及び USP はコメントし、EP が検討中。
- ⑤Sodium Starch Glycolate (USP): 定量法(前処理条件)の改定(Rev.2)を提案(次回 PDG 会

議 2008.6 で採否予定)。

⑥Talc (EP): アスベスト試験を非調和とし、Ca 試験を改定する Rev.1 を検討中。

6. 薬局方の国際調和に関する検討事項

上記で述べた事項以外で薬局方の国際調和に関して以下のような検討事項がある。JPは、これに対する考え方や方針について検討し、方向性を固めつつある。

(1) 一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い

一般試験法の国際調和において、解説的な内容の部分をもどのように取り扱うか。

JPの見解としては、解説的な部分は必須でなく、調和すると規制の対象扱いとなるので、削除する方向で考えたい。

EP 及び USP の見解は、解説的な部分も有用であるので、ケース・バイ・ケースで対応することである。

現在、JP は、Water-solid interactions 及び Density of solids について、解説的な部分を必須な部分とそうでない部分に区別し、必須な部分だけを調和するように提案するべく検討中である。

(2) EP の FRC (Functionality-related Characteristics)

EP は、医薬品添加物の用途に応じた物性(機能性関連物性、FRC)を各条規格の中に Non-mandatory section として規定することを開始した。

EP は、これに伴って Hypromellose (国際調和での名称 Hydroxypropyl Methylcellulose)を EP5.7 で改正し、調和試験項目の置換度と見かけ粘度を FRC 項に規定した。

国際調和で合意した試験項目を、合意署名表紙の表に脚注で記すことだけで、EP が Non-mandatory な FRC 項に規定することに問題はないかを、PDG の中で継続議論する。

医薬品添加物について、EP の他に USP も、FRC 試験項目を各条規格の中に Non-mandatory として規定する方向である。一方、JP は、Non-mandatory な FRC 試験項目は各条に規定しない方針である。

(3) 医薬品添加物の微生物限度試験

これまで国際調和した医薬品添加物は、微生物限度試験の項目は含んでいない。この理由は、微生物限度試験法が国際調和されていないためであった。

今回、三薬局方の微生物限度試験法が調和文書(2005.11)を反映した内容に改正されることに伴って、医薬品添加物の国際調和文書に微生物限度試験が提案されることになる。

JP は、原薬に対して日本薬局方の各条に微生物限度試験を規定していないことが原則であったが、必要に応じて設定の可否を判断していく方針である。

(4) FAQ (Frequently Asked Questions)

EP は、国際調和した微生物限度試験法に対して受けた質問に対する EP の応答案について、JP 及び USP にコメントを求め、三薬局方で回答を調和することを提案した。

JP は、科学的で本質に係わる FAQ については、三薬局方間で共通理解が得られるよう、前向きに進める方針である。

(5) システム適合性の要求項目

液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーに対するシステム適合性の評価要求項目が、三薬局方で相違するため、医薬品添加物の国際調和において問題となっている。

JP の見解は、「分析法バリデーションが適切に実施されていることを EP, USP に確認するこ

とができれば、調和文書に『分析法バリデーションが成立している』等の適切な記載をすることで、システム適合性の評価要求項目は各薬局方に委ね非調和事項とする」こととする方針である。

D. 結論

2007年度は2回のPDG及びICHQ4Bが開かれた。PDGでは、5項目の一般試験法及び1項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が3、医薬品添加物が3であった。これらは、2009年3月もしくは、2011年3月に日本薬局方(JP)に収載予定である。また、PDGにおける調和手順書については、調和項目の改定内容に応じて、迅速に作業できる手順を規定すべく改定した。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法35項目中25項目、医薬品添加物62項目36項目となった。薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めたICHQ4BガイドラインがICH Step 4に達した。また、強熱残分試験法がstep4、注射剤の採取容量試験法がstep2、注射剤の不溶性微粒子試験法がstep2としてそれぞれ合意に達した。現在、PDGとICHQ4Bで相互に連携をとりながら検討している項目は、当初ICHQ6Aで示された11項目の一般試験法のうち、9項目である。科学技術等の進歩を受けて既存のPDG国際調和文書に関する改定が一般試験法2項目、医薬品添加物6項目について提案されている。さらに薬局方の国際調和に関連して、(1)一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い、(2)EPのFRC(Functionality-related Characteristics)、(3)医薬品添加物の微生物限度試験、(4)FAQ(Frequently Asked Questions)、(5)システム適合性の要求項目などが検討事項として提案されている。JPは、これに対する考え方や方針について検討し、方向性を固めつつある。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurachi S, Koizumi N, Sakurai F, Kawabata K, Sakurai H, Nakagawa S, Hayakawa T, Mizuguchi H: Characterization of capsid-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in the fiber knob, protein IX, or hexon. *Gene Ther.* 14, 266-274 (2007)
- 2) Kanayasu-Toyoda T, Suzuki T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T, Yamaguchi T: "Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase Ciota in neutrophilic differentiation cells.", *Journal of Cell. Physiol.*, 211, 189-196(2007)
- 3) Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. : Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis

- of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)
- 4) Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178(3):1767-73 (2007)
 - 5) 早川堯夫: Biotechnology (品質)に関するガイドラインの動向について. 医薬品研究、38(1), 14-23 (2007)
 - 6) Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. : Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors, *Gene Ther.*, 14(11):912-9. (2007)
 - 7) Kawai H, Suzuki T, Kobayashi T, Ishii-Watabe A, Sakurai H, Ohata H, Honda K, Momose K, Hayakawa T, Kawanishi T.: Caspase Cascade Proceeds Rapidly After Cytochrome c Release From Mitochondria in Tumor Necrosis Factor-alpha-Induced Cell Death, *J Pharmacol Sci.* 103(2):159-167 (2007)
 - 8) 早川堯夫: 細胞基材の品質・安全性評価、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.51-67 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 9) 早川堯夫, 福永悟史: 感染性物質概論、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.125-150 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 10) 早川堯夫: 生物由来製品の指定、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.249-261 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 11) 早川堯夫: 製品の特性解析・品質規格及び安定性、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.265-284 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 12) 川崎ナナ, 早川堯夫: 糖鎖構造解析, バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 308-329 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 13) 堤康央, 石井明子, 早川堯夫: 機能性人工タンパク質 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.369-378 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 14) 早川堯夫: コンパラビリティ及び後続品の評価<概論>, バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.381-399 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 15) 永田龍二, 早川堯夫: 非臨床における安全性評価ガイドライン、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.403-422 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 16) 早川堯夫, 安藤 剛: 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.445-478 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 17) 早川堯夫, 前田大輔, 水口裕之: 遺伝子治療用医薬品の品質、安全性等の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.551-562 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 18) 水口裕之, 早川堯夫: アデノウイルスベクター バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.563-577 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 19) 石井明子, 鈴木琢雄, 川西 徹, 山口照英, 早川堯夫: 植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.702-718 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 20) Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, Hayakawa T, Kikuchi T, Nukiwa T, Saijo Y. : Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 25(7):1618-26 (2007)
 - 21) Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T., Yamanishi K.,

- Mizuguchi H. : Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP., *Gene Ther.*, in press.
- 22) 早川堯夫 : 品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion) . 医薬品研究, 14, 1199-1207(2007)
- 23) 早川堯夫 : バイオロジクス開発に関する規制と今後の動向. *PHARMASTAGE*, 7, 1-4 (2007)
- 24) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向 昌司, 山口 照英, 早川堯夫 : 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 その1. 医薬品研究, 39(1), 1-37 (2008)
- 25) Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K.: Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun.*, 18;356(4):1024-30. (2007)
- 26) Murakami S., Sakurai F., Kawabata K., Okada N., Fujita T., Yamamoto A., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Interaction of penton base Arg-Gly-Asp motifs with integrins is crucial for adenovirus serotype 35 vector transduction in human hematopoietic cells. *Gene Ther.*, 14, 1525-1533 (2007)
- 27) Kanehira M., Xin H., Hoshino K., Maemondo M., Mizuguchi H., Hayakawa T., Matsumoto K., Nakamura T., Nukiwa T., Saijo Y. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.*, 14(11), 894-903(2007)
- 28) Fuminori Sakurai1, Shin-ichiro Nakamura, Kimiyo Akitomo1, Hiroaki Shibata, Keiji Terao, Kenji Kawabata1, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, (in press)
- 29) Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Taniai M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T, Mayumi T, Vandenabeele P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda SI, Kamada H, Tsutsumi Y.: Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist, *J. Biol. Chem.*, (in press)
- 30) 早川堯夫 : 想像力と創造力、*Drug Delivery System*, 22, 617 (2007)
- 31) 早川堯夫 : バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、*ヒューマンサイエンス*, 19, 32-37 (2008)

2. 学会等発表

- 1) Hayakawa T: Evaluation of Subsequent-entry Protein Products -A View from Japan, *Biosimilar 2007*, Washington DC, USA (2007.9)
- 2) Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, *PMDA:2nd International Symposium on Biologics*, Tokyo, Japan (2008.1)
- 3) Hayakawa T: Regulation of Biopharmaceutical Products from a Japanese Perspective including Subsequent-Entry Protein Products, *WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*,

Washington DC, USA (2008.1)

- 4) Hayakawa T: Observations in GMP Inspections on Biologics Manufacturing Sites by PMDA, *WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2008.1)
- 5) Hayakawa T: A View from Japan Regarding Evaluation and Control of Subsequent-Entry Protein Products, *Biogenerics 2008*, Boston, USA, (2008.3)
- 6) 早川堯夫: バイオロジクス、特にバイオ医薬品の安全性評価について、第 23 回日本実験動物学会 (2007.5)
- 7) 早川堯夫: バイオ医薬品をめぐる最近の動向、第 129 回薬事研究会、東京 (2007.12)
- 8) 早川堯夫: 医薬開発の進展に必要な要素、近畿大学薬学総合研究所・大学院薬学研究科ハイテクリサーチセンター第1回シンポジウム、大阪、(2007.12)
- 9) 早川堯夫: 医薬品の品質管理について、平成 19 年度医薬品総括製造販売責任者講座、大阪 (2007.12)
- 10) 早川堯夫: 細胞・組織加工医薬品等をめぐる最近の話題～ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性評価指針1314号改正案、バイオロジクスフォーラム第5回学術集会 (2008.1)
- 11) 早川堯夫: ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針の改訂、第7回日本再生医療学会総会、名古屋(2008.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

製薬用水に関する日本薬局方の規定の整備

分担研究者 小嶋茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

研究要旨 医薬品の製造において、水は最も基本的かつ重要な要素の一つである。医薬品の製造に使われる水（製薬用水）の品質を如何にして適切なレベルに維持・管理するかは、各製薬企業にとって重大な関心事であり、医薬品の品質保証の上でも極めて重要なことである。

日米欧3薬局方で構成される薬局方検討会議（PDG）では、1990年以來薬局方の国際調和を進めてきており、その成果も徐々に挙がりつつある。そうした国際調和の一環として、医薬品の製造用に使われる水（製薬用水）についても調和の課題として取り上げられつつあり、その最初の課題である容器入り注射用水（Sterile Water for Injection in Containers）の国際調和案（Stage 3）が担当薬局方である USP から提示されている。

日本薬局方においても、製薬用水に関する規定の整備は重点課題の一つとされ、製薬用水委員会を中心に検討が進められている。その成果の一つとして、第十五改正日本薬局方（日局 15）では、製薬用水の品質確保に関する考え方をまとめた形で示した「製薬用水の品質管理」の規定が参考情報に収載された。

製薬用水委員会では、この成果を踏まえて、日本薬局方収載の製薬用水各条の見直しを進めてきている。この見直し作業は、

- 1) 「精製水」ならびに「注射用水」の各条規格を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入りの水の2つの規格に分けること
 - 2) これらの水の純度試験の規格を、現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素（TOC）で規定できないか検討すること
- などを主な課題として進められており、別添1～5のような改正案がまとめられ、内示されようとしている。

本研究は、こうした方向での日局製薬用水各条の見直し作業を促進するための feasibility study として実施した。

キーワード：精製水、滅菌精製水、小分け精製水、注射用水、滅菌注射用水、規格及び試験方法、バルク水、容器入りの水、導電率、TOC、国際調和

分担研究者

小嶋 茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

研究協力者

岡田 敏史 大阪医薬品協会 特別顧問

な関心事であり、医薬品の品質保証の上でも極めて重要なことである。

日米欧3薬局方で構成される薬局方検討会議（PDG）では、1990年以來薬局方の国際調和を進めてきており、その成果も徐々に挙がりつつある。そうした国際調和の一環として、医薬品の製造用に使われる水（製薬用水）についても調和の課題として取り上げられつつあり、その最初の課題である容器入り注射用水（Sterile Water for Injection in Containers）の国際調和案（Stage 3）が担当薬局方である USP から提示されている。

日本薬局方においても、製薬用水に関する規定

A. 研究目的

医薬品の製造において、水は最も基本的かつ重要な要素の一つである。医薬品の製造に使われる水（製薬用水）の品質を如何にして適切なレベルに維持・管理するかは、各製薬企業にとって重大

の整備は重点課題の一つとされ、製薬用水委員会を中心に検討が進められている。その成果の一つとして、第十五改正日本薬局方（日局 15）では、製薬用水の品質確保に関する考え方をまとめた形で示した「製薬用水の品質管理」の規定が参考情報に収録された。

製薬用水委員会では、この成果を踏まえて、日本薬局方掲載の製薬用水各条の見直しを進めてきている。この見直し作業においては、

- ①「精製水」ならびに「注射用水」の各条規格を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入りの水の2つの規格に分けること
- ②これらの水の純度試験の規格を、現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素（TOC）で規定できないか検討すること

などを主な課題として進められている。

本研究は、こうした方向での日局製薬用水各条の見直しを促進するための feasibility study として実施した。

B. 研究方法

USP および EP における製薬用水各条の規定、容器入り注射用水に関する国際調和案の内容、ならびにわが国における実態調査の結果〔平成 18 年度に（社）東京医薬品工業協会（東薬工）局方委員会および大阪医薬品協会（大薬協）技術研究委員会の協力で行われた厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」^{1,2)}において得られた東薬工・大薬協加盟各製薬会社におけるバルク水ならびに容器入りの水の導電率および TOC レベルに関する実測データ〕などを踏まえて、精製水および注射用水の各条改正案を作成する上でのポイントとなる点を洗い出し、それぞれについて検討を加えた。

C. 研究成果ならびに考察

1. 精製水および注射用水の各条改正案を作成する上でのポイント

日局 15 には、表 1 に示すように、「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」の4種類の製薬用水が規定されている。

「常水」については、日局 15 において、水道水質基準に適合したものと規定に改めたことにより、USP や EP が製薬用水製造の原水には飲料水を用いると規定しているのと同じ位置づけの

ものであることを明確に示すことができた。

なお、上記の規定に改めた際に『医薬品の製造に「常水」をそのまま使うことは妥当か（医薬品の製造には、「精製水」以上のレベルの自社で管理した水を用いるべきではないか）』が検討すべき課題として浮かび上がったが、生薬エキスの製造においては飲料水レベルの水を使うことでもよいのではないかとの意見もあり、時機をみて再度検討すべき課題として残された。

「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」の各条については、日局 15 においては、新しく参考情報に収録された「製薬用水の品質管理」の記載と矛盾しないように、基原や貯法の項に関してマイナーな改正が行われただけで、規格および試験方法の根幹部分は旧来のままに据え置かれたことから、早期に改正案を策定することが求められている。

一方、日米欧 3 薬局方の国際調和においては、容器入り注射用水（Sterile Water for Injection in Containers）が製薬用水関係の調和の最初の対象として取り上げられることになり、既に 2005 年 12 月に USP から調和の原案（Stage 3 案）が提示されている。これに対しては、既に日局としてコメントを送付済みであるが、製薬用水に関する国際調和を促進するためにも、できるだけ早い時期に日局の製薬用水各条を整備する必要がある。

改正案を作成する上で、ポイントとなったのは、下記の諸点である。

1-1. 製薬用水の枠組みと各条の名称

1-1-1. バルク水と容器入りの水の規格の切り分け

現行の「注射用水」各条は、製造直後のバルク状態の注射用水（バルクの注射用水）と容器に充てんされた注射用水（容器入りの注射用水）を一つの各条規格の中で扱っているため、読みにくく、それぞれの注射用水に対して何処まで要求しているのか分かりにくいところがあるとの認識から、改正案の作成に際して、バルク水と容器入りの水の切り分けを図った。

「精製水」についても同様の切り分けを行ったが、容器入りの精製水の規格としては、使用の実態から見て、滅菌タイプのもので「滅菌」を標榜できるまでのバリデーションは行っていないが、微生物限度が一定水準以下となるように管理されたタイプのもの2つの規格を設定する必要があると考えられた。

表1 日局15と改正案における製薬用水の枠組みの比較

日局15	改正案
常水	常水
精製水 (バルク&容器入り)	精製水 (バルク) 小分け精製水 (容器入り)
滅菌精製水 (容器入り)	滅菌精製水 (容器入り)
注射用水 (バルク&容器入り)	注射用水 (バルク) 滅菌注射用水 (容器入り)

EPのように、これらをそれぞれ注射用水と精製水のファミリーモノグラフとすることも考えられたが、溶存有機物のレベルが大きく異なるバルク水と容器入りの水を一つのファミリーモノグラフとしてまとめることには難があると考えられたため、それぞれを独立した規格とした。

1-1-2. 製薬用水各条の名称

注射用水各条の名称としては、バルクの注射用水に対して現行の「注射用水」を充て、容器入りの注射用水は「滅菌注射用水」とした。

精製水各条の名称としても、バルクの精製水に対して現行の「精製水」を充てた。容器入りの精製水に関しては、滅菌タイプのもは従来からの名称を引き継いだ「滅菌精製水」とし、“滅菌”を標榜できるまでのバリデーション等を行っていないが、微生物限度が一定水準以下となるように管理されたタイプのもの（例えば、バルクの精製水を大型のポリ容器に入れたものを購入し、医薬品の試験に使う場合など）には「小分け精製水」の名称を充てた。

日局の製薬用水委員会や総合委員会において議論となったのは、次の2点である：

- 1) バルクの水の名称の方を「製薬用注射用水」および「製薬用精製水」に変更してはどうか？
この案に対しては、バルクの水の名称を変えるとほとんどすべての医薬品について承認事項一部変更申請をしなければならず、影響するところが大きすぎるとの意見があつて採用されず、原案通り、容器入りの水の方の名称を変更することになった。
- 2) 容器入りの精製水のうち“滅菌”を標榜できるまでのバリデーション等を行っていないが、微生物限度が一定水準以下となるように管理されたタイプのものにどのような名称を与えるか？
当初は、滅菌タイプのもを「滅菌精製水」としたのに対応して「非滅菌精製水」としてはどうかとの案が出されたが、この案には“非滅

菌”との文言により何らの微生物管理も行っていない水であるかのような印象がするとの反対意見が強く、採用されなかった。他に「容器入り精製水」としてはどうかとの案もあつたが、容器に入った精製水のラベルに「容器入り精製水」と書くのには抵抗があるとの意見があり、これも採用されなかった。

結局、バルクの精製水を大きなタンクからポリタンクなどに小分けされ、ラボ用に用いられることが多いことから、「小分け精製水」との名称とすることに落ち着いた。

今回の改正案が収載されれば、日局には表1の6種類の製薬用水の各条規格が規定されることになる。

1-2. 純度試験規格の見直し

1-2-1. バルク水

バルク水については、無機性の不純物（無機塩類）の総量を導電率を指標として、また、有機性の不純物を有機体炭素（TOC）を指標として管理することが可能と考えられたことから、純度試験にこれら2つの試験項目〔限度値：導電率 1.3 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25°C) 以下, TOC 500ppb 以下〕を設定する代わりに、従来の古典的な個別化学試験項目のほとんどを削除することとした。

これによって、バルクの注射用水および精製水の規格を、それぞれ別添1および3に示したような非常にシンプルなものとすることができた。これは、EPやUSPにおける製薬用水各条規格の設定方針とも合致するものである。製薬会社の製薬用水製造システムにおいては、この2つの指標をオンラインでモニターすることにより製造された水の品質を管理することができるため、品質管理にかかる経費と人員を大幅に削減することができる。

日局15の化学試験項目の中で重金属のみを残した。これは、①バルク水は原薬に準じて扱い、

容器入りの水は製剤に準じて扱う、②原薬には、原則として重金属の項目を設定するとの方針に基づくものである。蒸発残留物は、導電率や有機体炭素でチェックできないものを含めて、無機性および有機性の不純物をトータルに管理できる試験項目として当初の案では残していたが、EPとUSPのいずれとも規定しておらず、また、大量の水を蒸発乾固させるという手間のかかる試験のわりには得られる情報の価値が低いと考えられたことから削除した。

1-2-1. 容器入りの水について

容器入りの水については、平成18年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」^{1,2)}において得られた容器入りの水の実測データに基づいて、導電率およびTOCによる規格設定の可能性について検討した。

1) 無機性の不純物については、調査結果から、バルク水と同様に、導電率を指標として無機塩類の総量を管理することが可能と判断し、純度試験に導電率の規格を設定する代わりに、従来の無機塩類の個別化学試験項目のほとんどを削除することとした。

導電率の限度値については、容器入り注射用水の国際調和案において提案された値〔内容量が10mL以下の製品： $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$)、内容量が10mLを超える製品： $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下 ($25\pm 1^\circ\text{C}$)〕をそのまま採用した。調査結果では、小容量(1-5mL)のガラスアンプル入り製品の保存品で $10\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ほどの実測値が1例報告されているが、容器のサイズや材質(PE、PP又はガラス)の如何にかかわらず、大部分が $3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であることから、もう少し厳しい限度値を設定することも可能と思われる。

2) 有機性の不純物については、調査結果から、容器からの溶出物によりTOCレベルがかなり上昇することが認められたため、TOCを指標として管理するのは難しいと判断した。このため、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を日局15のまま残すこととした。

無理にTOCの規格への切り替えようとする、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ために「3000ppb以下」というような高い限度値を設けざるを得なくなり、バルク水でのTOC規格(500ppb以下)との乖離が大きくなり

過ぎて、設定した限度値の妥当性を説明することができない。

USPやEPも、容器入りの水については、過マンガン酸カリウム還元性物質の規格を残しており、容器入り注射用水の国際調和案においても同様である。

3) 今後の検討課題

過マンガン酸カリウム還元性物質および蒸発残留物の試験に関して、0.5-1mLの小容量製品に1-2Lの大容量製品と同一の試験を課すことに対する『これらの試験には100mLの試料が必要であり、0.5-1mLの製品では非常に多数の製品を試験に使うことになるにもかかわらず、得られる情報は概括的で、安全性に直結するような情報が得られるわけでない。』との疑問に基づいて、0.5-1mLの小容量製品はこれらの試験の適用外とするとの提案がなされたが、この除外規定が適切かどうかについては結論が得られず、今後の検討に委ねられた。

1-3. 微生物管理や水質管理に関する記載

について

日局15の製薬用水各条には、日常の微生物管理や水質管理の必要性についての記載がある。

これは参考情報がなかった時代にはこれらについても各条に記載せざるを得なかったために取られた措置であり、参考情報に「製薬用水の品質管理」が記載された現時点では残しておく必要はないものと思われる。

1-4. 注射用水の製造方法について

1-4-1. 製造方法の記載に関して

注射用水の製造方法については、最終的に『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(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)により製する。』との記載とすることとされた。

1) 検討途中の段階においては、『本品は、精製水の蒸留又は超ろ過(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)により製する。』との案としたが、これは、水道水レベルの水(常水)をいきなり蒸留すること

は実際的でなく、イオン交換等の処理を行って精製水レベルの水とした後、蒸留を行うのが常法であることから、“最終的に”「精製水」レベルの水を蒸留装置又は超ろ過装置により精製して注射用水を製造すべきことを記載したものであった。

- 2) “原水”の文言が、製薬用水製造システムに導入される水の意味で使われているのか、製薬用水製造システムに導入されたのち、種々の前処理を経て、最終的に注射用水を製造するために蒸留装置又は超ろ過装置に供給される水の意味で使われているのか、人によって解釈に違いがあり、混乱しているように思われる。

『本品は、「精製水」の蒸留又は超ろ過（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）により製する。』との案は、後者の立場からのものであり、製薬用水製造システムに導入される水として「常水」を排除しようとしたものではなかった。

しかしながら、総合委員会において懸念が表明されたように、日局 15 で『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・・・』とされていた注射用水各条の記載から「常水」の文言が削除されたことによって、製薬用水製造システムに導入される水としても「常水」が使えなくなるとの誤解が生じるおそれが生じたことも否めない。

- 3) そこで、製薬用水委員会では、製薬用水製造システムに導入される水としては「常水」が使えることが分かるような記載に改める方向で検討した。

検討の中で、蒸留法を用いる場合でも、何の処理も行わずに「常水」をそのまま蒸留すれば、水垢が蒸留釜に溜まってしまっただけで使えなくなってしまうことなどから、単に“「常水」”の記載を復活させることは適切でないとの意見が出された。

このため、上記の最終案のように、『「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』と記載することにより、何らかの前処理を行って、蒸留あるいは超ろ過により注射用水を製造するのに適切な水質の水としたものを使う必要があることを示した。

- 4) 日局 15 では、超ろ過法による注射用水の製造には「精製水」を用いることとされていたのに対して、上記の最終案では『「常水」にイオ

ン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水』も使えることとしている。

これは、参考情報「製薬用水の品質管理」において、超ろ過法による注射用水の製造においては、製造システム全体を注射用水として適切な水が製造されるように設計し、バリデーションし、管理する必要があることが記載されており、これを前提とすれば、超ろ過により注射用水を製造するのに適切な水質の水であればよいと思われるためである。

日局 15 のように「精製水」に限定したとしても、イオン交換で製造された「精製水」を使うのは許容される。一方、『「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』は許容されないことになるが、後者は前者と同等以上の水質をもつと考えられ、矛盾が生じることになる。

現実に、平成 17 年度に行われた厚生労働科学研究（小嶋班）による製薬会社 10 社の製薬用水製造システムの訪問調査³⁾においても、種々のレベルの水が原水として製薬用水製造システムに導入されており、それを種々の前処理によって注射用水の製造に適した水質の水とした後、蒸留あるいは超ろ過によって注射用水が製造されている実態が明らかにされている。

- 5) 製造者の責任で精製水レベルの水を確保したのち、最終精製工程に進むべきことを記載したものであり、考え方を示すだけで十分と思われる。

1-4-2. “超ろ過”の用語の扱い

“超ろ過”は、逆浸透 (Reverse Osmosis) と限外ろ過 (Ultrafiltration) の両者を包括する便利な用語であるが、日局独特のものであること、また、適切な英訳語がないこと（従来は、限外ろ過と同じ Ultrafiltration が充てられてきたが、超ろ過は限外ろ過だけでなく、逆浸透を含むより広い概念であるため、適切とは言えない。）から、これに替わり得るもっと適切な用語はないか、膜分離技術振興協会などからも意見を聴取して検討した。

検討の対象とされた“超ろ過”の代替となる用語の候補は次の6つであった：

- ①膜ろ過
- ②逆浸透・限外ろ過
- ③逆浸透膜・限外ろ過膜処理
- ④逆浸透膜・限外ろ過膜透過