

ゼロから学ぶ

製薬用水 システム

GMP 対応の設計から
製造管理・品質管理まで

[編集]

佐々木 次雄
白木澤 治

Pharmaceutical water systems

じほう

目次

第1章 注射用水の製法に関する歴史 2

佐々木次雄

1.1 日本薬局方における注射用水の製法に関する経緯 2

- 1 主な活動の歴史的経緯 3
- 2 高分子膜分離法による注射用水の製造に関する研究、および注射用水の品質バリデーションに関する研究（厚生科学研究：1984～1986年） 7
- 3 第十一改正日本薬局方第一追補（1988年） 11
- 4 日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究（厚生労働科学研究：2001～2002年） 13
- 5 膜法により製した水の信頼性に関する検討（厚生労働科学研究：2004～2005年） 14

1.2 USPにおける注射用水の製法に関する経緯 18

1.3 EPにおける注射用水の製法に関する経緯 19

第2章 製薬用水に関する日米欧薬局方の規格試験 33

佐々木次雄

2.1 日米欧薬局方における製薬用水各条（モノグラフ） 33

- 1 精製水 36
- 2 滅菌精製水（容器入り） 39
- 3 注射用水（バルク） 39
- 4 注射用水（容器入り） 42
- 5 「注射用水（容器入り）」規格の国際調和 44

2.2 理化学試験法（導電率，TOC） 52

- 1 導電率測定法 52
- 2 有機体炭素測定法 62
- 3 その他の理化学的試験 71

2.3 微生物試験（生菌数試験） 78

- 1 USP〈1231〉におけるバイオフィルム 78
- 2 日米欧薬局方における製薬用水中の生菌数測定法 80
- 3 日局：R2A カンテン培地の培地性能試験菌株の選定 83
- 4 エンドトキシン試験 86

第3章 製薬用水に対する GMP 管理基準 93

佐々木次雄

3.1 GMP 管理基準の比較と解説 93

第4章 製薬用水システムの構築 116

浅井 克也, 加藤 正仁, 小西 貴樹, 白木澤 治

4.1 ユーザー要求 117

- 1 ユーザー要求として整理すべき項目 117
- 2 ユーザー要求の文書化（ユーザー要求仕様書） 120

4.2 トータルシステムの構築 122

- 1 精製水製造設備 122
- 2 精製水供給設備 130
- 3 UF 水製造設備 132
- 4 UF 水供給設備 134
- 5 注射用水（WFI）製造設備 136
- 6 WFI 供給設備 144
- 7 ピュアスチーム製造設備 146
- 8 製薬用水設備の製造能力，供給能力に関する設計方法 151
- 9 ユースポイント配管設計 153
- 10 汚染防止機能 153
- 11 常設計器 158
- 12 データ管理に関する考慮事項 159

4.3 要素技術 160

- 1 製薬用水の原水 160
- 2 前処理設備の要素技術（急速ろ過，除濁膜，除鉄・除マンガン，凝集ろ過） 164
- 3 精製水製造供給設備の要素技術（軟水器，活性炭ろ過，RO 膜，脱気膜，EDI，UV，タンク，ポンプ，熱交換器） 167
- 4 UF 水製造供給設備の要素技術（UF 膜，UV，タンク，ポンプ，熱交換器） 186
- 5 注射用水製造供給設備の要素技術（WFI 製造装置，タンク，ポンプ，熱交換器） 192
- 6 ピュアスチーム製造供給設備の要素技術 201
- 7 共通要素 206

4.4 クオリフィケーション 215

4.5 リスクアセスメント 223

第5章 製薬用水システムの維持管理 231

加藤 正仁, 小西 貴樹, 浅井 克也, 白木澤 治

5.1 製薬用水システム管理の全体像 231

5.2 微生物汚染防止 232

1 設備構造による対策 233

2 サニタイゼーション 234

5.3 警報基準値および処置基準値 237

1 警報基準値および処置基準値の考え方 237

2 警報基準値および処置基準値と規格値の関係 239

5.4 水質モニタリング 240

1 水質モニタリングの目的 241

2 水質モニタリングプログラム 241

3 管理基準の決め方 242

4 サンプルング方法 242

5 サンプルングポイントおよびサンプルング頻度の決定 243

6 サンプルングポイント決定のケーススタディ 245

5.5 プロセス制御と設備機能の維持管理 247

1 製薬用水設備の日常管理 247

2 製薬用水設備の定期メンテナンス 253

5.6 製薬用水の製造および品質管理を取り巻く変化と展望 260

第6章 膜法による WFI 製造設備の構築と運用 262

定光 信

6.1 タケダにおける膜法による WFI への取り組み 262

6.2 設備の構築 263

6.3 運用管理と実績 267

6.4 高品質と競争力を両立するエンジニアリングを目指して 272

第7章 RO膜, NF膜, UF膜 277

井上 洋司

7.1 各膜モジュールの形状と構造 277

7.2 製薬用水の製造に使用される
主な膜モジュールの性能比較 286

7.3 膜ろ過の実際 287

1 膜性能とは? 287

2 内圧ろ過と外圧ろ過とは? 289

3 膜のリークとリスクとは? 290

第8章 医薬品試験用水の製造と管理 292

石井 直恵

8.1 医薬品試験用水の水質確保の重要性 292

8.2 日本薬局方における医薬品試験用水 292

8.3 製薬用水と試験用の水 295

8.4 医薬品試験用水の製造方法 296

8.5 医薬品試験用水の管理方法 301

1 比抵抗計とTOC計 301

8.6 試験用水使用時の注意点 306

第9章 微生物迅速法 308

9.1 微生物迅速法の必要性 308 佐々木次雄

- 1 代替微生物学的方法とは 309
- 2 欧州薬局方が注射用水の製法に超過法を導入するにあたって 310
- 3 微生物迅速測定器を導入するにあたって 311

9.2 生物粒子計数器 312 水上 敬

- 1 生物粒子計数器の導入に向けて 312
- 2 検出原理および装置構成 312
- 3 データインテグリティ対応 316
- 4 検出性能 (分析法バリデーション) 317
- 5 活用事例 318
- 6 生物粒子計数器活用への期待 319

9.3 微生物迅速検査装置 Rapica (ML-100) 320 中井 陽子

- 1 製薬用水の微生物検査に対する RMM の活用 320
- 2 装置概要 320
- 3 測定原理 321
- 4 測定方法 322
- 5 標準菌株での測定事例 323
- 6 CFU と ATP 量の単位の違い 324
- 7 製薬用水の測定事例 325
- 8 RMM の特徴を考慮した活用と期待 327

9.4 海外動向, データの解釈および活用方法 328 八木橋義仁

- 1 微生物迅速試験法が検討される背景 328
- 2 培養法の課題 328
- 3 製薬会社をはじめとする各ワーキンググループの取り組み 329
- 4 薬局方と規制当局の動向 331
- 5 Mettler-Toledo Thornton 7000RMS™ バイオバーデンアナライザ測定原理 333
- 6 7000RMS™ バイオバーデンアナライザの活用事例 334
- 7 日本における微生物迅速法の活用への期待 339

製薬用水に対するGMP管理基準

3.1 GMP管理基準の比較と解説

製薬用水に関して、以下のガイドライン等に示す要件比較と若干の解説を加えた。WHOの製薬用水GMP、TRS No. 1033（2021年）は、TRS No. 970（2012年）の大幅改正版であり、USP〈1231〉は2017年に大幅改正され、2021年に一部改正されたもので、Annex 1は2022年の改正版である。Annex 1の製薬用水要件は、9項目と少ないので、該当する箇所に組み込んだ。

- WHO TRS No. 1033, Annex 3: Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use (2021)
- USP〈1231〉Water for Pharmaceutical Purposes (2021)
- EU-GMP Annex 1: Manufacturer of Sterile Medicinal Products (2022)
- 第十八改正日本薬局方 参考情報「製薬用水の品質管理〈GZ-2-181〉」

(1) バルク精製水の製造原水

WHO (2021)	要求される最低限の水質基準に適合する飲料用水から製造すること。
USP〈1231〉	精製水を製造するための最低限の水質は、米国環境保護庁（U.S. EPA）、EU、日本、またはWHOにより属性が規定されている飲料用水。
日局18	・「精製水」 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。
解説	日局「常水」には、「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」とあり、井水や工業用水から「常水」を製造する際には、飲料水規格に適合する水にする必要がある。

(2) バルク注射用水の製造原水

WHO (2021)	注射用水は、飲料水に関するWHOガイドライン、要求される最低限の水質基準に適合する飲料水の国内基準、または精製水に準拠した水から調製すること。
USP (1231)	注射用水を製造するための最低限の水質は、米国環境保護庁 (U.S. EPA)、EU、日本、またはWHOにより属性が規定されている飲料用水。
日局 18	・「注射用水」 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。
解説	製造原水の起点の定義にもよるが、通常は精製水が製造原水になる。

(3) 水道水（飲料水）を原水とした場合の水質管理

WHO (2021)	<ul style="list-style-type: none"> ・精製水 (PW) 処理システムへの供給水となる原水が飲料水基準に適合することを保証するのは、製薬会社の責任である。その場合、飲料水基準が達成されるポイントを設定し、その後は、そのポイントで規定された間隔で水サンプルを採取して試験すること。 ・飲料水がユーザーによって貯水および配水される場合、貯水および配水システムは、使用に先立って水質劣化を最小限に抑えること。貯水後は、定期的に、規定された手順に従って試験を実施すること。 ・飲料水の貯水と配水は、可能であれば、水のターンオーバー（入れ替え）または再循環が確実に行われるべきである。 ・飲料水の製造と貯水に使用される機器とシステムは、排水または洗浄、および消毒が可能であること。貯水タンクは、適切に保護された通気口で閉じ、目視検査ができるようにすること。
USP (1231)	<ul style="list-style-type: none"> ・原水中の高い微生物レベルと化学物質レベルは、地方自治体の飲料水システムの不具合、供給元または水源の変更、水道本管の破損、または不適切な消毒を示している可能性があり、したがって、有害微生物または通常とは異なる微生物または偶発的な化学汚染物質で水が汚染されている可能性がある。 ・原水の妥当な細菌のアクションレベルは500 CFU/mLである。この数値は、ウイルス、バクテリア、および原生動物の病原体が最終飲料水に侵入するのを防ぐために、消毒と水のろ過を改善する必要性を示す、水道局のアクションレベルとして使用される米国EPA NPDWRに由来する。
日局 18	<ul style="list-style-type: none"> ・「常水」 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〉本品30 mLを検液とし、試験を行う。比較液はアンモニウム標準液0.15 mLにアンモニウム試験用水を加えて30 mLとする(0.05 mg/L以下)。
解説	WHOは、2020年に“Guidelines for drinking-water quality”第4版（614ページ）を出している。飲料水としての汚染微生物、化学物質、放射線学的属性について詳細に説明しているが、汚染微生物数の規格については述べていない。アメリカ合衆国環境保護庁（EPA）は、第1種飲料水規制基準（NPDWR）と第2種飲料水規制基準（NSDPR）を定めている。90種類を超える汚染物質を対象とする第1種基準は、法的強制力のある基準であり、公共水道システムと地域水道システムは、この規制への適合をモニタリングする必要がある。日本の飲料水は、水道法第4条に基づく水質基準に規定する51種類の汚染物質に適合するものである。なお、飲料水の汚染微生物数は、USPは500 CFU/mL、日局は100 CFU/mLと5倍の違いがある。

製薬用水システムの構築

本章では製薬用水設備の構築に関して、ユーザー要求から設計、クオリフィケーションに至る一連の活動について解説する。情報量が多いため、本文に先立ち、章の構成について簡単に紹介する。

4.1 ユーザー要求

本項では、設備構築の初期段階となるユーザー要求のまとめ方に関する基本的なアプローチについて述べた。

4.2 トータルシステムの構築

本項では、基本設計段階においてシステムの全体像を決める方法について解説した。

4.3 要素技術

本項では、製薬用水設備で使用される重要な要素技術について詳述した。これらは、4.2項の内容の基礎となるものであると同時に、詳細設計段階において必要となる技術情報である。各要素技術に関するハンドブックとしても活用いただけるものと期待している。4.2項と4.3項の間に内容の重複が一部あるが、それぞれ独立した項として読んだ場合でも、技術を理解するうえで読者の助けとなる必要な情報として、あえて解説したことをご理解いただきたい。

4.4 クオリフィケーション

本項では、製薬用水設備の導入時におけるクオリフィケーションの一般的な進め方について述べた。

4.5 リスクアセスメント

本項では、製薬用水設備の導入において、各種のリスクアセスメントを効果的に実施するための留意点をまとめた。

図4.1に示すとおり、第4章・第5章は全体としてASTM E2500¹⁾が提示するGood Engineering Practiceの流れに沿った構成になっている。また、PIC/S GMP Annex 15 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Productsの内容との整合性も意識した。

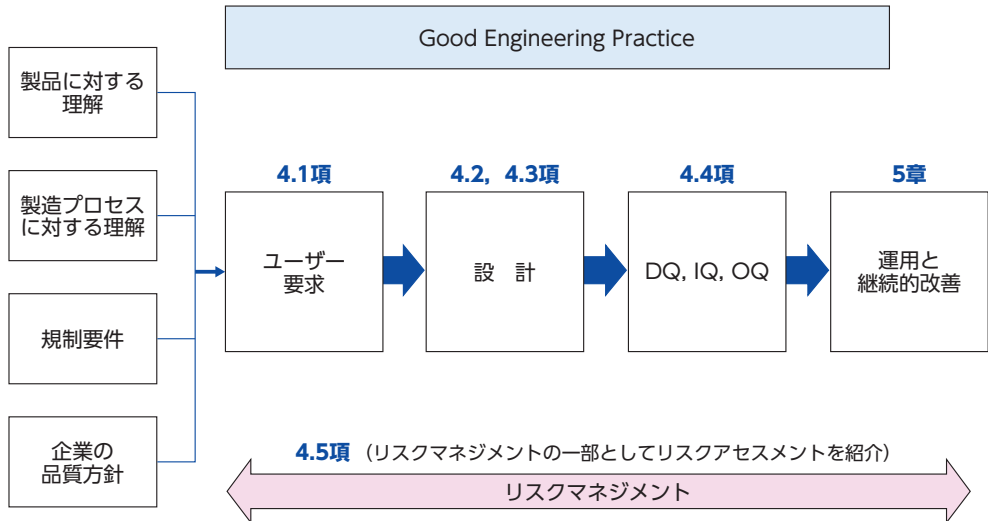


図4.1 ASTM E2500, Good Engineering Practiceのフローと第4章・第5章との関係

(ASTM E2500 : Standard Guide for Specification and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment の図を参考に作成)

4.1 ユーザー要求

製薬用水システムの構築は、ユーザー自身がシステムに求めるものを整理することから始まる。

ASTM E2500¹⁾では、ユーザー要求の基本となるのは、製品の品質要件、プロセス要件、規制要件、製薬会社の品質ポリシーの4点であるといわれている。このことからわかるとおり、ユーザーには、その工場において製薬用水の運用に関わる部署および関係者が広く含まれることに留意すべきである。例えば、製造現場で実際に製薬用水を使う者やシステムのハード要件を決める者、システムを維持管理する者、水質をモニタリングするためにサンプリングおよび分析を行う者、それらの活動から得られるさまざまなデータを管理する者、さらには水質に関連するすべての活動が適切に行われていることを確認し、水質に対して最終的な責任を負う者など、すべてがユーザーに含まれる。

1 ユーザー要求として整理すべき項目

ユーザー要求として整理すべき項目として、代表的なものを以下にあげる。製薬用水設備を構築するうえで、次に示す項目のうち最初の(1)、(2)、(3)は必須の要件となる。また、製薬用水の品質を適切に管理するために、続く(4)、(5)が最も基本的な要件に

ないことは何か、プロジェクトを取り巻く状況に合わせてよく考えることが必要である。

(5) ユーザー要求仕様書の維持管理

前述の「(1) ユーザー要求仕様書作成の目的」(p.120)の項でも触れたが、URSは、製薬用水設備のライフサイクルを通して維持管理されるべき文書である。

製薬用水設備の改造を行う場合はもちろんであるが、水質および製薬用水設備の管理手順が変更になった場合や、薬局方など公的な基準が変更になった場合も、URSの改訂の必要性についてアセスメントを行うことが望ましい。

4.2 トータルシステムの構築

1 精製水製造設備

(1) 精製水の水質規格

精製水は、常水、飲料水を原水として、微生物の増殖を抑制しながら、原水中のイオン成分および有機物成分を除去することにより製する水であり、第2章2.1項(p.36)に示された水質規格に準拠した水を示す。

(2) 精製水製造装置の機器構成

精製水製造装置は精製水の水質規格に記載されたイオン、有機物量にするため、一般的にRO膜、EDI (electro deionization) を中心とした装置で構成されている。装置は大きく2つに分かれ、前段は原水水質に対応した前処理設備からなり、後段はRO膜、EDIを中心とした精製水製造装置からなる。精製水の製造装置は、現在RO膜、EDIの組み合わせが主流となっているが、以前はイオン交換樹脂を充填したイオン交換塔にてイオン、有機物を除去していた。イオン交換塔は、性能維持のため、定期的にイオン交換樹脂の再生が必要であり、装置が断続的運転となること、および再生薬剤を含む排水の発生が欠点である。これに対してRO膜、EDIを組み合わせた装置は再生工程がないため連続的に運転ができ、再生薬剤が不要である。ただし、RO膜、EDIはイオン交換膜を使用してイオンを除去するため、膜面でイオン成分が濃縮され、溶解度以上になると、スケール物質が膜面に付着して、分離性能が低下したり処理量が低下したりする。また微粒子が多いと膜が目詰まりを起こし、処理量が低下する。したがって、原水中に含まれるイオン成分量、微粒子量によって、適切な前処理装置を設置して、スケール発生の抑制、水回収率の向上を図ることが重要である。

3 UF水製造設備

(1) UF水の水質規格と用途

UF水は、精製水製造装置で処理された水をUF膜を用いて、生菌、エンドトキシン、微粒子を除去した水である。UF水という名称の水は、日・米・欧のいずれの薬局方にも収載されていないが、日本では一般的に製造用水として使用されてきた。EPにおいては過去に、このUF水に相当する water, highly purified のモノグラフが存在したが、膜法注射用水が認可されてから、このモノグラフは取り下げられた。UF水の水質は一般的に、注射用水と同等の基準値で管理されているが、製造コストは注射用水と比較して大幅に低い。

用途例としては、製剤機器の洗浄工程において注射用水による最終リンス前の粗洗浄に使用されたり、エンドトキシン管理が必要な製剤に使用する原薬の製造工程で、後工程にエンドトキシンの除去工程がなく、エンドトキシンが適切な水準に管理された精製水が必要な場合に使用されている。

後述の「**5** (8) 膜法WFI製造装置の機器構成」(p.139)で、膜法注射用水装置にもUF膜が使用されているが、膜法注射用水装置のUF膜はUF水製造で使用するUF膜と比較して管理レベルは厳しく、殺菌方法や運転条件も異なり、用途も注射用水として使用されている。

(2) UF水製造装置の機器構成と機器の設置順

多くの場合、UF水の管理基準値は、前述のように注射用水と同等の基準値であり、イオン、有機物は精製水製造装置で除去し、生菌、エンドトキシン、微粒子はUF水製造装置で除去する。したがってUF水を製造するためには、UF水製造装置の前段に精製水製造装置を設置する (図4.12)。

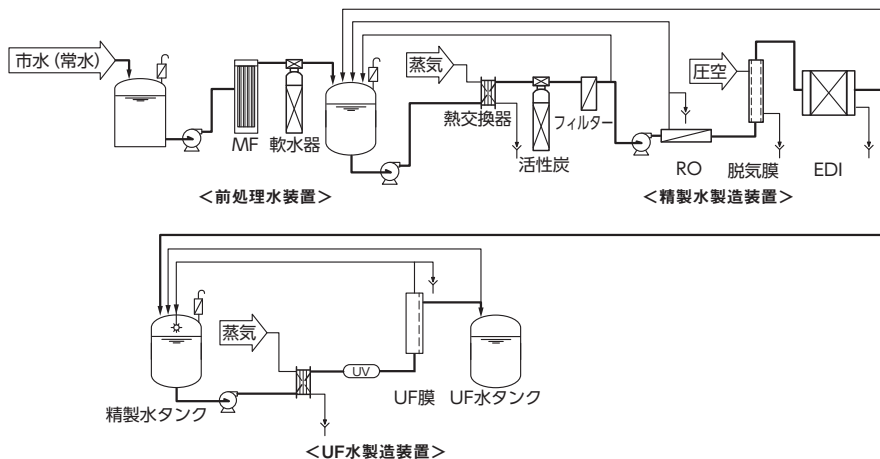


図4.12 UF水を製造するための製薬用水システムのフロー例

日局において、膜法注射用水に使用されるUF膜は、分画分子量6,000以上の物質を除去できる膜と記載されていることから、UF水製造装置において使用されるUF膜も一般的に分画分子量6,000以下の膜が使用されている。UF水製造装置は微生物管理のため、**図4.13**のように常時循環できる装置構成となっており、加熱用熱交換器が備えられて、定期的に熱水殺菌できるシステムとなっている。UF膜の一次側には紫外線照射器を設置し、UF膜の微生物によるファウリングを防ぐ。**図4.14**にUF水製造装置例を示す。UF膜のろ過方法はクロスフローろ過が一般的であり、UF膜の内側に原水を流し、原水の流れと垂直方向にろ過を行う。したがって、原水中に含まれる不純物は膜面に堆積することなく、原水の流れにより、濃縮水として系外に排出されるため、UF膜は長期的に安定したろ過を行うことができる。

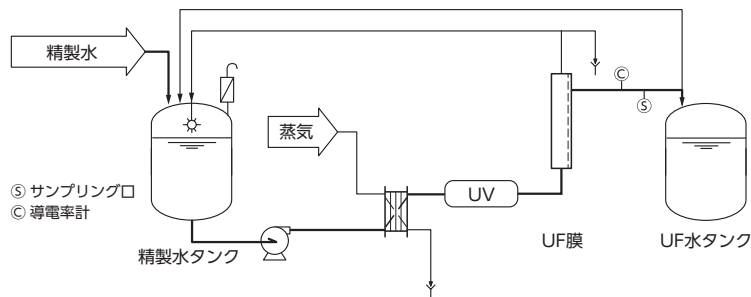


図4.13 UF水製造装置のフロー例



図4.14 UF水製造装置例
(NGKフィルテック株式会社 資料より)

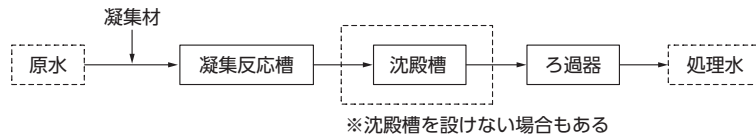
(3) UF水製造装置の微生物管理

UF水製造装置は、以下の方法で微生物管理を行う。

- 常時循環運転
- 定期的熱水殺菌
- UF膜によるクロスフローろ過

熱水殺菌の循環は、65～80℃で実施する。殺菌頻度は、1週間に1回実施するのが一般的である。

◎凝集反応槽を設ける処理方法



◎凝集・ろ過による処理方法



図4.44 凝集ろ過の流れ

(株式会社トーケミ 資料より)

3

精製水製造供給設備の要素技術 (軟水器, 活性炭ろ過, RO膜, 脱気膜, EDI, UV, タンク, ポンプ, 熱交換器)

ここでは常水（飲料用水）を原水とし、基準を満たした精製水を製造する設備を精製水製造設備と呼称する。また、この精製水を貯留し、ユースポイント（ポイントオブユース）に連続的に配水する設備を精製水供給設備と呼称する。精製水の基準については、第2章2.1項（p.36）を参照されたい。

便宜上、各設備区分は前段の供給水貯留タンクから始まり、後工程の貯留タンク（または貯槽直前バルブ）までとする。例としては、ここでのいう精製水製造設備の場合は、原水タンクから精製水タンクまでを該当装置とする。各システム全体を「設備」、設備を構成する各単位操作の機器を「装置」と位置づける。精製水製造設備の構成例を以下に示す。

①精製水製造設備の構成例（図4.45）

- [常水] → 軟水装置 → 原水タンク → 活性炭ろ過装置 → フィルター → 加熱用熱交換器 → 逆浸透膜 (RO膜) → 脱気膜 → 電気再生式純水装置 (EDI) → 紫外線照射器 (UV) → [精製水] → 精製水タンク

②精製水供給設備の構成例：循環ループを採用した方式（図4.46）

- 往路：[精製水] → 精製水タンク → 精製水供給ポンプ → 紫外線照射器 (UV) → ユースポイント
- 復路：ユースポイント → 加熱用熱交換器 → 精製水タンク

次に、それぞれの設備の構成要素（装置）を示す。

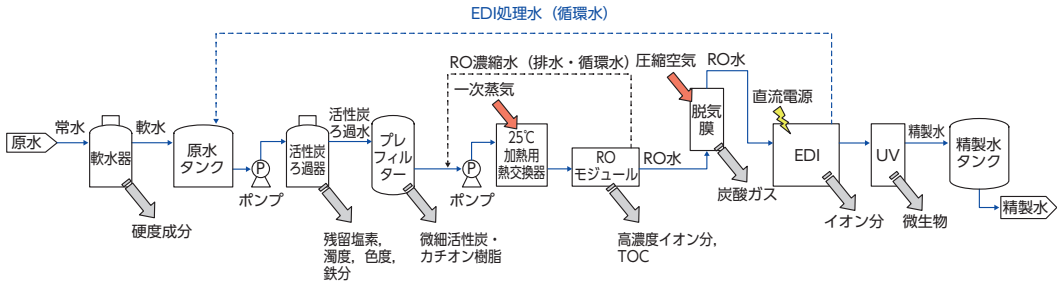


図 4.45 精製水製造設備の構成例

(日本濾水機工業株式会社 資料より)

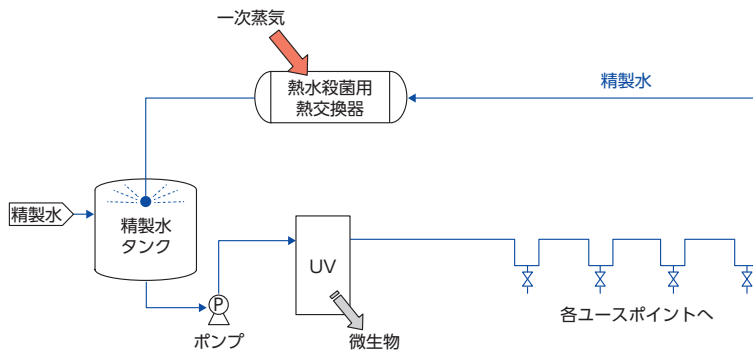


図 4.46 精製水供給設備の構成例：循環ループを採用した方式

(日本濾水機工業株式会社 資料より)

(1) 軟水装置 (軟水器)

軟水装置は陽イオン交換樹脂で水中の硬度成分（カルシウム、マグネシウム）を化学的に除去することを目的とし設置する（図 4.47）。硬度成分は CO_2 と反応、析出するとスケールとして後段設備を目詰まりさせるなど処理量低下の原因となる。また析出して熱交換器構成部材などの表面に付着すると、伝熱性悪化などの影響もある。

日本は欧州と比較して原水中の硬度成分は低い傾向にはあるが、水道水でも硬度成分（全硬度）の地域差は大きいため、目安として $30\sim 40\text{ mg/L}$ を超える場合は軟水器の設置を検討したほうがよい。製薬用水設備以外でもボイラーへの供給水に採用され、スケール防止策とされる。軟水器には、イオン交換樹脂の再生用の食塩水タンクが併設される。

ろ材には、陽イオン交換樹脂（カチオン樹脂）が充填される（図 4.48）。陽イオン交換樹脂は直径 1 mm 前後の球形物質で、初期状態では表面にナトリウムが吸着している。供給水中の硬度成分（カルシウム、マグネシウム）は、ナトリウムと置き換わることで樹脂表面に捕捉され、処理水からは除去される。この特徴により、処理水では硬度成分

軟水装置の再生には時間がかかるため（2～3時間）、状況によっては再生のタイミングで製薬用水製造を停止する必要がある。これを避けるために、軟水装置を並列で設置することがある。この場合、再生用の飽和食塩水タンクの溶解時間の検討が必要になり、再生頻度が1日1回と高頻度となる場合は、食塩水タンクも軟水装置1台につき1基と個別に設置し、溶解時間（24時間）を確保する必要がある。

過去には、陽イオン交換樹脂の耐塩素性が低く酸化劣化することがあったため、塩素除去後に軟水装置を設置する必要がある。現在では水道水の塩素には十分耐え得る樹脂が普及したため、原水タンク前に設置される設計が一般的になった。ただし、水道配管に直接軟水装置などの装置を設置する工事などは、水道法に抵触する可能性があるので注意が必要である。

(2) 原水貯留装置（原水タンク）

原水（軟水装置で硬度成分を処理したものを含む）を貯留する装置（**図4.50**）。後段設備（精製水製造設備など）との流量バランスを取るためのバッファーとして機能する。

単純なバッファーとして設置される場合と、熱水殺菌のサポート機能をもたせる場合がある（熱水循環用タンクなど）。後段設備への原水供給用の原水供給ポンプが併設されるのが一般的である。

原水タンクが熱水殺菌対象となる場合は、耐熱性の高いSUS304などのステンレス製が採用される。熱水殺菌が不要な場合は、ポリエチレン製（PE製）も使用が可能となる。ステンレス製を使用する場合は、残留塩素濃度により腐食が発生するケースがあるので注意が必要である。PE製の場合は、耐食性が高いが耐熱性が低い。また、光透過性の高い成形色の場合、明るさなどの環境の影響（植物性微生物での汚染）にも注意が必要である。

熱水殺菌が可能な場合は、定期的に熱水殺菌を実施して微生物汚染を防止する。熱水殺菌対応でない場合、微生物汚染の防止は原水中の残留塩素に依存する。残留塩素濃度は状況により変化するため、定期的な内部の確認、必要に応じた洗浄（物理洗浄、化学洗浄）が必要になる（**図4.51**）。

(a) SUS製



(b) PE製



図4.50 原水タンクの外観

（日本濾水機工業株式会社 資料より）

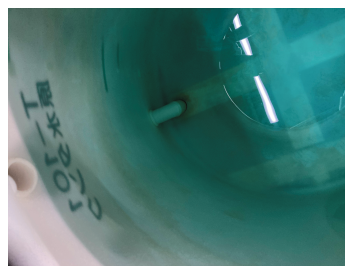


図4.51 原水タンクの内部（PE製）

（日本濾水機工業株式会社 資料より）

4.4 クオリフィケーション

製薬用水設備のクオリフィケーションの進め方も、基本的な考え方は他のシステムと共通である。以下に、各ステップの要点を示す。

(1) 参考にするべき公的ガイダンス

日本はPIC/Sの加盟国であり、クオリフィケーションもグローバル基準への適合が求められる。以下に特に参考とすべきガイダンスをあげる。

- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annex 15, Qualification and Validation
- ASTM E2500, Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment
- FDA Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices

(2) 設計時適格性評価 (DQ)

設計時適格性評価 (DQ ; design qualification) は、PIC/S GMP Annex 15において、以下のように定義されている。

・設計時適格性評価 (DQ)

Design qualification (DQ) : The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

設計時適格性評価 (DQ) : 提案された施設、システム、および設備が意図した目的に適していることを示す文書化された検証。

より具体的には、ユーザー要求仕様書 (URS) に記載された要求事項が、設備・機器、システムの設計図書等に反映されていることを確認し、文書化することである。

加えて、DQには、その活動を通して、設計の内容はもちろんのこと、その背景にある意図や、今後の課題 (例: 設計においてより詳細な検討が必要なポイント、Commissioningや、IQおよびOQなどの検証段階で配慮すべきポイント、運用段階で対応すべきポイント等) について、プロジェクトの関係者が共通の理解をつくるという重要な側面がある。

①実施方法

DQの一般的な進め方をフローチャートに示す(図4.113)。

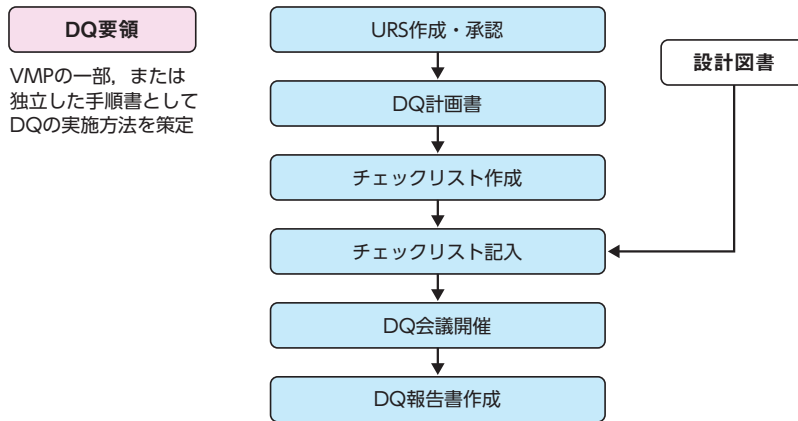


図4.113 DQ活動のフローチャート

DQ要領は、工場のバリデーションマスタープランのなかで規定する方法と、独立した手順書として定める方法がある。いずれの場合であっても、DQの具体的な進め方と、遂行組織と権限、作成される文書などを明確に定める必要がある。

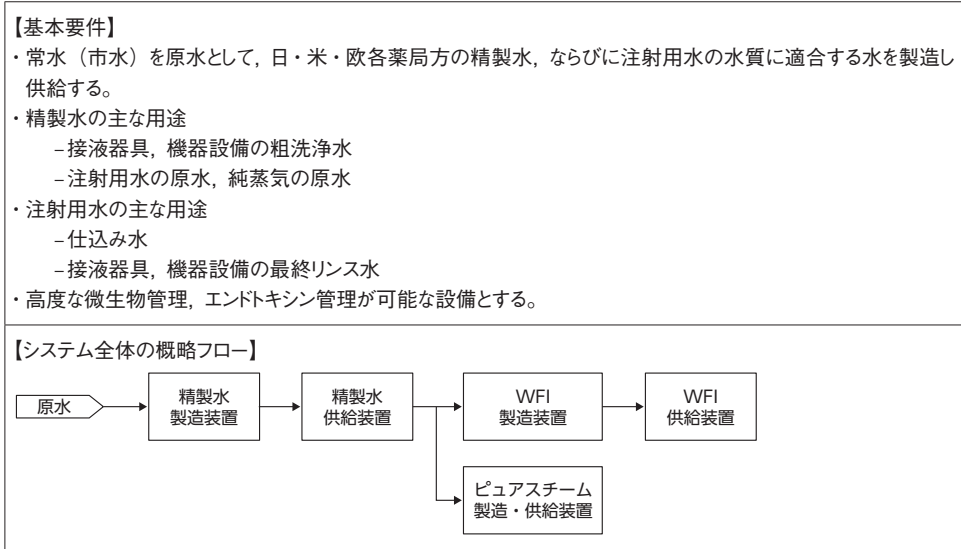
DQ計画書は、DQ要領に基づき、対象とする特定のシステムについて、より具体的な計画を定めた文書となる。

製薬用水設備は一般的に規模が大きく、複雑であり、かつプロジェクトごとに異なる構成となるため、チェック項目も多岐にわたる。このため、ユーザー要求に対する設計の適合性をチェックリストを用いて確認することが、有効である。

チェックリストのテンプレートの例を表4.22に示す。

表4.22 URS対応のチェックリスト例

No.	URSの要件	設計の反応	参考文書	判定	コメント
	ユーザーが作成	設計担当者が記入			DQ会議で記入



No.	項目	要求仕様
1.	原水水質	(1) 供給圧力：0.2～0.3MPa (2) 供給温度：常温（10～30℃） (3) 供給水質 a. 理化学物質：日本薬局方「常水」適合 b. 水質データ：「添付資料-1」に示す。
2.	ユースポイント水質 (精製水)	(1) 理化学物質（注：実際にURSを作成する場合は、各薬局方の版を明確にすること） 日本薬局方「精製水」 USP “Purified Water” EP “Purified Water” ① 導電率：2.1 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 以下（25℃：Stage 2） ② 導電率（in-line）：1.0 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 以下（15℃） ③ TOC：0.50 mg/L 以下 ④ TOC（on-line）：0.30mg/L（300ppb）以下 (2) 生菌数：100CFU 以下 / mL
3.	ユースポイント水質 (WFI)	(1) 理化学物質（注：実際にURSを作成する場合は、各薬局方の版を明確にすること） 日本薬局方「注射用水」 USP “Water for Injection” EP “Water for Injections” ① 導電率：2.1 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 以下（25℃：Stage 2） ② 導電率（in-line）：1.0 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 以下（15℃） ③ TOC：0.50mg/L 以下 ④ TOC（on-line）：0.30mg/L（300ppb）以下 (2) 生菌数：10CFU 以下 / 100 mL (3) エンドキシン：0.25EU/mL 未満 (4) 不溶性微粒子：10 μm 以上 12 個以下，25 μm 以上 2 個以下
4.	ユースポイント水質 (PS)	(1) 凝縮水の水質がWFIの規格を満足すること。 (2) PS品質：乾燥度，非凝縮性ガス，加熱度について，EN285に規定する規格値に適合すること。

製薬用水システムの維持管理

5.1 製薬用水システム管理の全体像

製薬用水システムを維持管理する目的は、以下のように表現することができる。

目的の水質をもった水が…

必要な場所に、

必要な量、

必要な状態で、

恒常的に供給されることを保証する。

この活動は、大きく以下の3つの要素からなる (図5.1)。

- ① 製薬用水のサンプリングおよび分析プログラム
- ② 製薬用水設備稼働状況のモニタリングプログラム
- ③ 製薬用水設備の日常および定期的なメンテナンスプログラム

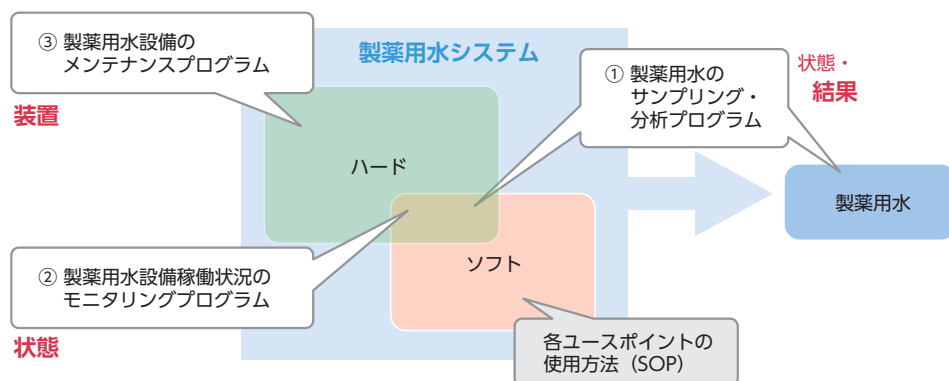


図5.1 製薬用水システムの維持管理要素

また、製薬用水システムの維持管理をシステムのライフサイクルの観点からみることも重要である。ライフサイクルアプローチの考え方とアプローチは、FDAのプロセスバリデーションガイダンスに詳しく述べられている。また、その実施にあたっては Quality Risk Management (QRM) の手法を用いることが重要である。2022年に13年

さらに大改訂されたPIC/S GMP Annex 1には、QRMで特に重要なポイントとして、以下の3点があげられている。

- 施設、機器および工程を適切に設計すること
- 適切に設計された手順を実施すること
- 設計および手順が正しく実施され、期待に沿った性能を継続することを証明するために、モニタリングシステムを適用すること

これらの管理原則をふまえると、製薬用水システム管理の全体像を図5.2のようにとらえることができる。

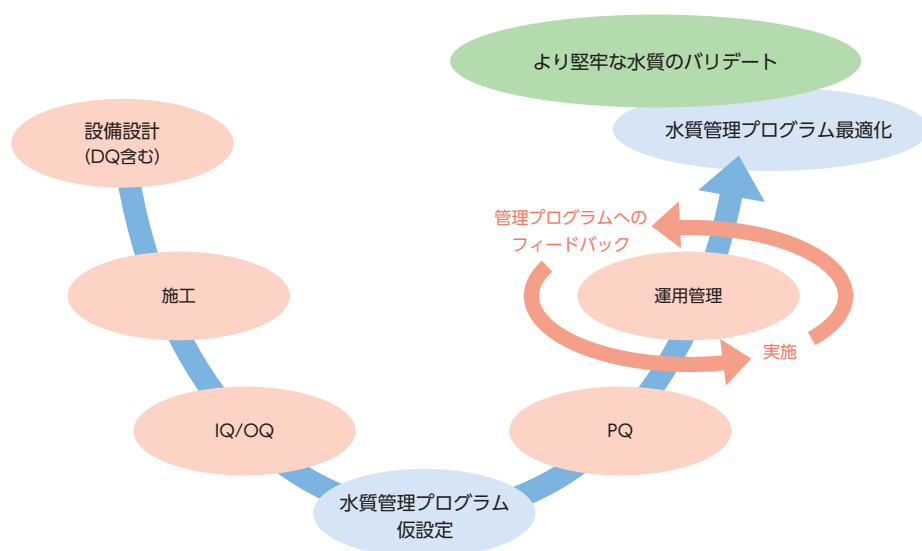


図5.2 製薬用水システム維持管理の全体像

5.2 微生物汚染防止

製薬用水の品質管理は、ほぼ微生物汚染との戦いといっても過言ではない。製薬用水設備が実際に微生物に汚染される事例は、日本国内では比較的珍しくなったが、世界的にみるとまだ多くの汚染が起きていることが、関連する学会の発表などから、うかがい知ることができる。

特に、微生物の一過性の混入や増殖ではなく、バイオフィームがいったん形成されてしまうと、システムを元の正常な状態に戻すためには、多大な労力とコストが必要となる。したがって、微生物汚染の兆候がみえてから対応するのではなく、微生物汚染が起きないように予防的に管理することが原則である。技術的な詳細は、第4章 (p.116) を