

製薬用水に関するガイダンス

製薬用水に関するガイダンス、基準・規格などのうち、欧米の規制当局から発出されている以下の2つについて翻訳したものです。

資料1： FDA・高度純水システムの査察ガイド(翻訳版)

査察官向けに発行された“FDA, Guide to Inspections of High Purity Water Systems, July 1993”の翻訳版です。

資料2： EMEA・製薬用水の品質に関するガイダンスノート(翻訳版)

製薬用水の種類と用途に関するガイダンスを示した“EMEA, Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01 Revision, May 2002”の翻訳版です。

翻訳にあたっては、正確を期しておりますが、万一、誤訳などにより不利益等が生じましても、責任を免除させていただきます。宜しくご了承願います。

[資料 1]

FDA・高度純水システムの査察ガイド(1993年7月)

(FDA, Guide to Inspections of High Purity Water Systems , July 1993)

本ガイドは製剤及び原薬の製造に使用される高度純水システムのレビューと評価について、主に微生物学的な見地から記述されている。また、様々なタイプのシステムの設計のレビューを例示するとともに、これらのシステムに関連するいくつかの問題点の指摘も行っている。他のガイドと同じく、このガイドもすべてをカバーしていないが、高度純水システムのレビューと評価のための背景とガイダンスを提示している。微生物学的品質管理試験室の査察ガイド(1993年5月)に追加のガイドが含まれている。

I システム設計

システム設計上、基本的に考慮すべき事項の一つは、その水システムを使用して、どんなタイプの医薬品を製造するかということである。非経口剤はパイロジェンが問題になるので、WFIを使用することが求められる。これは仕込み水(調製水)のみならず、製造で使用される部品や装置の最終洗浄にも適用される。WFIの製造は、USPでは、蒸留法と逆浸透(RO)法のみが容認された方法である。しかしながら、原薬やバイオテクノロジーの業界、及びいくつかの海外企業では、限外ろ過(UF)法を使用して、非経口剤用の原薬でエンドトキシンを最小限にしている。

ある点眼薬、例えば眼用灌注液や、ある吸入剤、例えば吸入用滅菌水で、パイロジェンの規格があるものは、これらの調剤用にはWFIを使用する必要がある。しかしながら、ほとんどの吸入剤や点眼剤では、精製水が調剤用に用いられている。これはまた、局所剤、化粧品や経口剤にも当てはまる。

もう一つの設計留意点は、システムの温度である。高温システム(65~80℃)では、自己殺菌・消毒作用があることが知られている。他のシステムでは、運転コストから見れば、この方が安い。メンテナンス、試験及び潜在的な問題に対応するコストに比べれば、高温システムのエネルギーコストの方が安くつくかもしれない。

水システムが循環タイプか、一方向(one-way)タイプかということも重要な設計留意点である。明らかに常時流れている水の方が汚染は起こりにくい。一方向タイプの水システムは、基本的には、「デッドレグ(dead-leg)」である。

最後に、最も重要なことは、リスク評価又は要求水質の検討である。製品が異なれば、要求水質は異なると認識されるべきである。非経口剤ではパイロジェンフリーの高度純水が要求される。局所剤や経口剤ではこれほどの純水やエンドトキシンフリーのレベルは要求されない。局所剤や経口剤についても、異なる水質を要求するファクターがある。例えば、制酸剤に調合される保存剤は、わずかにしか効果を示さない。より厳しい微生物限度が設定されなければならない。QC部門は、その水システムで製造された各々の製品を評価し、最も微生物に敏感な製品をもとに微生物学的アクションリミットを決定すべきである。そのシステムでの水の厳

製薬用水の品質に関するガイダンスノート
(Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use)

1 . 緒言

水は医薬産業で使用される主たる必要品目の一つである。賦形剤として、また合成中や最終製品の製造中に製品の再溶解用として、あるいは容器、機器、一次包装材等をリンスするための洗浄剤として使用される。

種々の製薬用途に応じて、異なるグレードの水質が要求される。水質、特に微生物学的な品質の管理は主要な課題であり、医薬産業では水の精製システムの開発と維持にかなりの資源を投入している。

2 . 背景

欧州薬局方(Ph Eur)には、注射用水(WFI)及び精製水を含む製薬用水のグレードに対応した規格が記載されている。WFIを調製する手段としての逆浸透(RO)の使用は、長年に渡って欧州薬局方委員会内で継続審議されてきたテーマである。1999年には、WFIの製造用にROを使用することを許容するため、各国代表団からの要請に応じて、大規模な国際シンポジウムが開かれ、当該案件を議論した。会議での結論は、現時点ではWFIを製造するためのROの使用を裏付ける根拠が不十分であり、安全性の観点から、欧州薬局方に規定されているように、WFIは蒸留法によってのみ製造されるべきである、ということであった。

当該の会議では、欧州薬局方のモノグラフ自体が、特定のグレードの製薬用水がどのような場合に使用されるべきかという局面に言及していないため、異なるグレードの製薬用水の使用に関するガイダンスがあれば業界にとって有益であろうという点で意見が一致した。さらに、このような活動の結果として、「高度精製水(Highly Purified Water)」と命名された新しい欧州薬局方モノグラフが採択され、2002年1月1日から施行される予定である。

CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products : 医薬品委員会)/CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products : 動物用医薬品委員会)の品質作業部会(QWP)と査察官作業部会は、最近、WFI製造へのRO使用について再検討を行ってきた。入手しうる根拠に基づいて結論づけたところでは、ROとその関連技術による水の製造は、蒸留法の持つ堅牢さには欠けており、例えば、(化学的及び微生物学的)膜汚染、膜完全性の欠陥及び効果的なバリデーションの未確立といった事項に関連する潜在的なリスクは依然として残されたままであるということであった。したがって、現在の見解では、高度精製水はWFIとしては許容できない、ということである。