

世界保健機関
WHO Technical Report Series, No. 970, Annex 2, 2012

WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use¹

製薬用水に対するWHO管理基準

目次

1. 序論
 - 1.1 本文書の範囲
 - 1.2 製薬用水の要件と使用に関する背景
 - 1.3 適用されるガイダンス
2. 製薬用水システムの一般的原則
3. 水質規格
 - 3.1 一般的事項
 - 3.2 飲料用水
 - 3.3 バルク精製水
 - 3.4 バルク高度精製水
 - 3.5 バルク注射用水
 - 3.6 その他のグレード水
4. 製造工程及び製剤化における特定の水の使用
5. 水精製システム
 - 5.1 一般的考察
 - 5.2 飲料水の製造
 - 5.3 精製水の製造
 - 5.4 高度精製水の製造
 - 5.5 注射水の製造
6. 貯水及び配水システム
 - 6.1 一般的事項
 - 6.2 製薬用水システムと直接接触する素材
 - 6.3 製薬用水システムの消毒及びバイオバーデン管理
 - 6.4 貯水タンクの要件
 - 6.5 配水用配管の要件
7. 運転操作上の留意点
 - 7.1 製薬用水システムの始動と試運転
 - 7.2 適格性の確認

¹ 本文書は以前、WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 3, 2005 で発表された、製薬用水に対する WHO 管理基準の改訂である。

7.3 システムの継続的モニタリング

7.4 製薬用水システムのメンテナンス

7.5 システムの再評価

8. 製薬用水システムの点検

参考文献

1. 序論

1.1 本文書の範囲

1.1.1 本文書のガイダンスは、現時点における製薬用水の規格に関する情報を提供し、有効成分（APIs: active pharmaceutical ingredients）ないし製剤の製造などの使用目的に応じた水質に関するガイダンス、そして製薬用水システムのデザイン・設置・運転操作に関する GMP 上のガイダンスを提供することを目的としている。この文書では、重点を製薬用水に置いているが、その規格及び手順が応用できる場合、これらガイドラインを他業種あるいは特殊用途に適用することも可能である。

註：この文書は、患者に投与する薬剤調製のための水、あるいは薬局における処方成分混合のための少量の水は対象としていない。

1.1.2 本文書に規定する製薬用水についての GMP ガイダンスは、WHO が発行している医薬品のための一般的 GMP ガイダンス（*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. No. 37 report.* Geneva, WHO, 2003 [WHO Technical Report Series, No. 908], Annex 4）を補足することを目的としている。

1.1.3 本文書では、バルク水を使用、製造、貯水、配水するため、薬局方や業界向けガイダンスのような現在利用できる水質規格にも言及する。ただし、混乱を避けるため、本文書中にそれらを再掲載はしない。

1.1.4 本文書中のガイダンスは、企業が検討している適用目的に応じ、ガイダンス全体又は一部を採用することができる。

1.1.5 薬局方の規格との間にわずかな差異が存在する場合、製造者は、各国規制当局へ申請する販売許可要件に基づき、いずれかを選択することになる。

1.2 製薬用水の要件と使用に関する背景

1.2.1 水は、医薬品の製造、加工、製剤化工程で最も広く使用されている物質であり、原材料又は出発材料でもある。化学的には、その極性と水素結合性ゆえの特異性があり、そのことは、様々な化合物を溶解、吸収、吸着、懸濁できることを意味している。“様々な化合物”には、それ自体がハザード物質であるものや、製造の目的物質と反応し、健康に害を及ぼす可能性のある物質も含まれる。

1.2.2 水の製造、貯蔵、配水工程を通して、微生物学的及び化学的品質を含む品質を管理することは重大な関心事項である。他の製品や工程成分と違い、通常、水は配水システムから需要に応じて供給され、使用前にバッチないしロットの出荷試験が行われることはない。よって、配水時において期待される水質の保証が不可欠となる。さらに、微生物学的試験には培養のための時間を要するものもあり、その試験結果が水の使用に間に合わないことも起こり得る。

1.2.3 製薬用水の品質を微生物学的に管理することは、重要課題の一つである。微生物の中には水処理設備の器材、貯水タンクあるいは配水システムの中で増殖するものも存在する。よって、製薬用水シ

システムを適切にデザインし、定期的な消毒を実施し、増殖防止のための適切な措置を講ずることにより微生物汚染を最小限に抑えることが非常に重要となる。

1.2.4 医薬品の投与経路により、異なる水質グレードの水が必要となる。異なる水質グレードに関するガイダンスは、薬局方や関連文書に見出すことができる。

1.3 適用されるガイダンス

1.3.1 本文書中に示したガイダンスに加え、製薬用水の供給を目的とした製造システムを計画し、設置し、使用する際の追加資料として、他の適用可能なガイダンスの一部を末尾の「参考文献」に示した。

2. 製薬用水システムの一般的原則

2.1 製薬用水の製造、貯水、配水のためのシステムは、適切な品質の水を高い信頼性をもって製造できるようにデザインし、設置、試運転、適格性確認、及びメンテナンスを実施する。また、精製、貯水、配水した水が規格値から外れることのないよう、製薬用水製造プロセスのデザインからメンテナンスに至る全ての工程はバリデートされていなくてはならない。

2.2 各システムの能力は、実際の運転時において、平均及び最大需要量に対応できるようにデザインされていること。必要性があれば、これらシステムは、将来的に必要とされる需要量に基づき、その能力を増強又は変更できるようにデザインされていること。いずれのシステムにおいても、その大きさや処理能力に関係なく、化学的かつ微生物学的に十分管理できるよう、適切に水の再循環及び入れ替え機能を備えていること。

2.3 初期バリデーション〔設備据付時適格性評価（IQ）、運転時適格性評価（OQ）、稼働性能適格性評価（PQ）〕後のシステムの使用、及び予定内又は予定外のメンテナンス、又は変更を行った後の使用には、品質保証部門（QA）による変更管理文書に基づく承認が必要である。

2.4 原水及び処理水は、化学的及び微生物学的モニタリング、及び必要に応じて、エンドトキシン汚染の有無を定期的にモニタリングすること。水の精製、貯水及び配水システムについてもその効率を監視すること。モニタリング、傾向分析、そしてとられた措置の全ての結果も記録として保存すること。

2.5 化学薬品を使った製薬用水システムの消毒手順が微生物汚染管理プログラムの中に含まれている場合、バリデートされた手順により、消毒が効果的に実施されたこと、そして消毒剤が効率的に除去されたことを確認すること。

3. 水質規格

3.1 一般的事項

3.1.1 以下に示す要件は、バルク水として加工、貯水そして配水する水に関する要件である。これら要件に剤形ごとの仕込み水の規格は含まれない。バルク水と仕込み水の規格は薬局方に含まれている。

3.1.2 製薬用水に対する薬局方要件又はガイダンスは、各国の薬局方、域内薬局方、国際薬局方に記載されており、種々の不純物に対する限度値又は不純物のクラスが規定又は推奨されている。そのため、複数国での販売を企図する企業は、それぞれの国の薬局方の中で最も厳格な規格要件に設定すること。同様に、水の微生物学的品質に関する要件又はガイダンスも薬局方に示されている。

3.2 飲料用水

3.2.1 飲料用水は、製品の汚染につながるような欠陥がなく、陽圧状態の保持された配管システムにより配水されること。

3.2.2 飲料用水には処理を施さないこと。ただし、天然水又は貯留原水に限られた範囲での処理を施すことは許される。天然水の例としては、湧水、井戸水、河川水、湖水、海水が挙げられる。ヒトでの安全な使用（飲料水）のため、原水にどのような処理が必要かは、その状態から判断できる。一般的な処置として、脱塩、軟水化、特異イオン除去、異物低減、抗菌剤処理がある。

3.2.3 一般的に、飲料用水は公共水道から得られ、通常、水道水は上記天然水のいずれか、又はその混合物より製造される。飲料用水はまた、地方自治体といった外部事業者から供給されるか、製造所において適切な処理を経て供給される。

3.2.4 飲料用水については、その供給者が水質検査を行い、飲料水としての水質基準に適合していることを証明するのが一般的である。検査は、通常、原水供給源の水に対して行われる。

3.2.5 精製水処理システムへの供給水となる原水が飲料用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。水処理システムのなかには、最初に飲料用水基準をクリアし、引き続いて精製水を製造する場合もある。その場合は、飲料用水基準をクリアするポイントを特定し、そのポイントで検査を実施すること。

3.2.6 飲料用水基準については、WHO 飲料用水ガイドライン、ISO 基準、その他域内基準又は各国の基準により規定されている。飲料用水は、所轄官庁が設定した水質基準に適合すること。

3.2.7 飲料用水が直接医薬品の製造工程に使用される場合、あるいはよりグレードの高い製薬用水製造用として供給される場合は、ユーザーサイトにおいて定期的に水質検査を実施し、その水質が飲料用水基準に適合していることを確認すること。

3.3 バルク精製水

3.3.1 バルク精製水は、製薬用原水として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。バルク精製水は、処置基準値（アクションレベル）と警報基準値（アラートレベル）が適切に設定された化学的・微生物学的純度に関する薬局方規格に適合すること。また、再汚染あるいは微生物の増殖が阻止されていること。バルク精製水は、逆浸透法（RO：reverse osmosis）、RO/電気再生式純粋装置（EDI：electro-deionization）や蒸気圧縮法（VC：vapor compression）の組み合わせで製造されるであろう。バルク精製水システムに対するアラートレベルは、薬局方には規定されていないので、当該システムの処理性能より決定すること。

3.4 バルク高度精製水

3.4.1 バルク高度精製水（highly purified water）は、製薬用原水として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。バルク高度精製水は、欧州薬局方（*European Pharmacopoeia*）にのみ収載されている特別な水の規格である。このグレードの水は、エンドトキシン規格を含む注射用水の品質管理基準に適合しなくてはならない。ただし、その水処理工程は、注射用水のそれと同じでないこともある。最近の製造方法には、例えば、限外ろ過や脱イオンのような適切な方法と二段RO（double-pass RO）の組み合わせが含まれる。また、バルク高度精製水の製造には、逆浸透法、限外ろ過ないし脱イオンなど複数の方法を組み合わせてもよい。

3.4.2 バルク高度精製水は、再汚染あるいは微生物の増殖が阻止されていること。

3.4.3 バルク高度精製水と注射用水には、同一の微生物学的要件を適用すること。

3.5 バルク注射用水

3.5.1 バルク注射用水は、製薬用原水として要求される最低限の水質基準に適合する飲料用水（通常、追加処理が行われる）又は精製水から製造すること。バルク注射用水は、無菌水でも最終投与剤形でもなく、中間バルク製品であり、製剤化工程の1成分として位置付けられる。そして、バルク注射用水は、薬局方の製薬用水としては、最高品質の水である。

3.5.2 薬局方の中には、バルク注射用水規格の一部として精製方法に制限を設けているものもある。例えば、国際薬局方（*International Pharmacopeia*）と欧州薬局方では、最終精製段階の精製法として蒸留法のみを許容している。

3.5.3 バルク注射用水は、処置基準値と警報基準値が適切に設定された化学的・微生物学的純度（エンドトキシンを含む）に関する薬局方規格に適合すること。

3.5.4 バルク注射用水は、再汚染あるいは微生物の増殖が阻止されていること。

3.6 その他のグレード水

3.6.1 ある特殊工程において、薬局方規格ではない特別なグレードの水が必要とされる場合、そのような水の規格を社内品質システムに基づき必ず文書に定めておかなくてはならない。その規格は、少なくとも製剤や工程段階に応じて要求される製薬用水グレードの局方要件を満たしていなければならない。

4. 製造工程及び製剤化における特定の水の使用

4.1 異なる剤形又は洗浄、調製、合成、製造、製剤化など、異なる製造段階で使用される製薬用水の最低品質は、医薬品製造許可当局により規定されている。

4.2 使用する水のグレードは、水を使用する中間体ないし最終製品の特性と用途及び水を使用する製造工程を考慮すること。

4.3 バルク高度精製水は、高品質の水（極めて低い生菌数及びエンドトキシンレベル）が製品の製造に必要とされる場合に使用される。しかし、工程段階あるいは製品要件には、いくつかの薬局方のバルク注射用水各条に定められているような製造方法に関する制約事項はない。

4.4 バルク注射用水は、注射剤の製造過程における原料成分の溶解又は希釈など、注射剤の製造時、注射を準備するための注射剤の調製時、そして注射用滅菌水の製造時に使用される。また、バルク注射用水は、注射剤と直接接触する製造設備や器材の最終洗浄、あるいは発熱性物質除去のための熱処理又は化学的処理を行わない場合の洗浄工程における最終洗浄に使用される。

4.5 水蒸気が最終容器内の注射液あるいは注射剤製造設備と直接接触する場合、凝縮水蒸気は、注射用水の規格に適合すること。

5. 水精製システム

5.1 一般的考察

5.1.1 公定書（例，薬局方）中の製薬用水の規格は，バルク注射用水の規格（3.5 項を参照）から外れることを許容するような水の精製法を定めたものではない。

5.1.2 選択する水の精製法又は一連の精製段階は，その用途に適したものでなくてはならない。水処理法を選択する場合，以下の諸事項を考慮に入れること。

- 水質の最終規格
- ユーザーが必要とする水の量
- 供給水の水質及び経時変化（季節変動）
- 水精製システム支援設備の有無（原水，電力，加熱蒸気，冷水，圧縮ガス，下水設備，排気）
- 消毒戦略
- 市場における水処理設備の有無
- 運転中の水処理設備の信頼性と頑健性
- 水精製システムの収率と効率
- 水精製設備の機能を適切に保証し，維持する能力
- 稼働時間（時間/日，日/年）と非稼働時間を考慮した運転操作の継続性
- 総ライフサイクルコスト（投資コストとメンテナンスを含む運転コスト）

5.1.3 水精製・貯水・配水システムの規格には以下の諸事項に関する配慮がなされていること。

- 製造場所の位置
- システムが遭遇する極端な温度
- 接触する素材からの浸出物による汚染リスク
- 接触する吸着性素材による悪影響
- 衛生的又はサニタリーなデザイン（考慮の必要性がある場合）
- 耐腐食性
- 密閉性（液漏れ防止）
- 微生物増殖防止システムの構成
- 洗浄剤・消毒剤に対する耐性（耐熱ないし耐薬品性）
- 消毒戦略
- システム能力と製薬用水要求量
- システム全体の重要な品質パラメーターを全てモニタリングするために必要な機器類，試験実施ポイント，サンプル採取ポイントの規定

5.1.4 精製・貯水・配水システムのデザイン，構成，配置については，以下の諸事項が考慮されていること。

- サンプルの採取
- システム設置のためのスペース
- 建屋への構造的負荷
- メンテナンスのための適切なアクセス
- 再生用薬剤及び消毒剤の安全使用

5.2 飲料用水の製造

5.2.1 飲料用水は、井戸水、河川水、貯水池などからの原水に由来する。特殊な原水供給源から飲料用水を製造するために、規定された原水処理法は存在しない。

5.2.2 水を使用する工場あるいは公共水道で採用されている典型的な処理工程には、以下の工程が含まれる。

- 脱塩
- ろ過
- 軟化
- 消毒又はサニテーション（例、次亜塩素酸ナトリウム〔塩素〕の注入）
- 鉄（第一鉄）除去
- 沈殿
- 原水に特異的な無機・有機物質の濃度低減

5.2.3 原水の水質に影響する環境的变化、季節性変化、水量変化を把握するため、飲料用水の水質を定期的にモニタリングすること。

5.2.4 原水供給源、水処理法あるいはシステム構成に変化又は変更があれば、試験の追加を考慮すること。

5.2.5 飲料用水の水質変化を特定する上で傾向分析が役立つこともある。もし、水質に著しい変化がみられたものの規格の範囲内にある場合、製薬用水としてあるいは下流の処理段階での供給水として直接使用することの妥当性を再検討し、その検討結果を文書に残すこと。

5.2.6 飲料水レベルの水を自家システムの原水処理法により製造する場合、採用した水処理操作法及びシステム構成を文書に残すこと。もし、システムあるいはその操作法を変更する場合、変更するシステムあるいは操作法の評価結果が得られ、変更管理手順に基づく品質保証部門（QA）からの承認が得られるまで変更してはならない。

5.2.7 飲料用水の使用者が飲料用水を貯水し、配水する場合、貯水システムは、使用前の水質劣化を防止できるものであること。貯水した水については、水質評価の試験法を定め、定期的に試験を実施する。貯水槽については、淀みのない水の入れ替え又は循環が確保できるシステムデザイン及び運用法であること。

5.2.8 通常、飲料用水システムは、“インダイレクト・インパクト・システム（直接的影響のないシステム）”であり、その適切性を確認する必要はないと考えられている。

5.2.9 飲料用水がバルクの状態で購入され、使用者までタンクで輸送される場合、パイプラインを通して配水される場合とは異なる問題とリスクが存在する。よって、ベンダー評価や運搬車両の適切性も含め、水質評価・証明制度を他の出発原料と同じ方法で実施する必要がある。

5.2.10 飲料用水を製造する設備及びシステムは、排水及び消毒ができること。貯水タンクは、適切に空気排出バントで防護され、目視、排水・消毒も可能であること。配水のための配管もまた排水、フラッシング洗浄、消毒が可能であること。

5.2.11 砂ろ過器、活性炭床及び硬水軟化剤の微生物汚染を防止するため特別な注意を払うこと。一旦、微生物がシステムを汚染すると、急速にバイオフィームが形成され、システム全体に拡大する。よって、逆流置換システム、化学消毒ないし熱水消毒、頻回再生などの汚染防止方法を考慮すること。

5.3 精製水の製造

5.3.1 精製水の製造には、その適格性が適切に確認されていれば、いかなる精製方法あるいは一連の方法を使用してもよい。通常、精製水は、イオン交換、逆浸透法、限外ろ過ないし電気脱塩法、蒸留などにより製造される。

5.3.2 水精製システムを構築する場合、又はユーザー要求仕様書（URS：user requirement specification）を明確にする場合には、以下の諸事項を考慮に入れること。

- 原水の水質及び季節変動
- ユーザーが必要とする水の量
- 要求される水質規格
- 必要な一連の水精製工程
- エネルギー消費量
- 最終精製段階の水質を維持する上で必要な前処理の範囲
- 処理工程における工程ごとの収率と効率など、性能の最適化
- 汚染を避けることのできるよう適切に配置されたサンプル採取ポイント
- 単位工程段階には、流量、圧力、温度、導電率、pH、有機体炭素などのパラメーター測定用機器の設置

5.3.3 イオン交換、逆浸透法、限外ろ過などの環境温度下で作動するシステムは、微生物汚染を起こしやすく、特に、設備内で水が全く使われていないか、あまり使われていない静止時に起こしやすい。よって、微生物管理及び消毒のための仕組みや手順について考慮することが非常に重要である。精製の各段階の消毒方法を明確にし、消毒剤が除去されたことを確認すること。その除去効率の証拠を文書にしておくこと。

5.3.4 以下の諸事項を考察すること。

- 製薬用水システム全体に最低限の水量を常時、保持させることが推奨される。
- 微生物増殖リスクを低下させるための熱交換器の設置又は工場内室温管理によるシステム内温度のコントロール（指針温度＜25℃）
- 紫外線照射の実施
- 定期的な熱水消毒を可能とする水処理器材の選択
- 化学的消毒（オゾン、過酸化水素ないし過酢酸を含む）の実施
- > 65℃での熱水消毒

5.4 高度精製水の製造

5.4.1 高度精製水は、限外ろ過を組み合わせた二段 RO システム、又はその適格性が適切に確認された精製方法、あるいはある一連の手法により製造できる。

5.4.2 5.3 項の精製水の製造に関する指針は、高度精製水にも同じように適用される。

5.5 注射水の製造

5.5.1 薬局方の中には、バルク注射用水製造において許可される最終精製段階について記載又は制限しているものもある。蒸留法が望ましい方法である。蒸留は、相変化、及び時に、工程装置の高温操作に基づいたより頑強な方法であると考えられる。

5.5.2 水精製システムを設計する場合、及びユーザー要求仕様書を明確にする場合には、以下の諸事

項を考慮に入れること。

- 原水の水質
- 要求される水質規格
- 製造水量
- サイズ的に最適な水製造装置，あるいは過剰なオン/オフの操作回数を避けるための可変制御付き水製造装置
- ブローダウン機能及びダンプ機能
- 汚染物質の混入を防ぐための冷却用通気

5.5.3 5.3 項の精製水の製造に示したシステム構成に関する指針は，注射用水にも同じように適用される。

6. 貯水及び配水システム

本項は，バルク精製水，バルク高度精製水及びバルク注射用水の製薬用水システムに適用される。貯水及び配水システムは，利用者の使用場所まで常に一定した水質の水を供給し，水精製設備を最適条件下で運転させるため，精製プラントと連動して稼働させなくてはならない。

6.1 一般的事項

6.1.1 貯水・配水システムは，システム全体の重要な構成部分であることを考慮し，システム中の水精製設備と完全に一体化するようデザインすること。

6.1.2 適切な方法により精製された水は，直接使用することができるが，より一般的には給水場所へ配水する前に貯水タンクに一旦貯水される。以下の各項に貯水・配水システム及びユースポイント（POU：point of use）に関する要件を記述する。

6.1.3 貯水・配水システムは，精製後の水（バルク精製水，バルク高度精製水，バルク注射用水）の微生物の増殖及び再汚染を防止できるように構築されていること。その構成には，水の規格が適切に維持されるよう，オンライン及びオフラインシステムの組み合わせによりモニタリングされること。

6.2 製薬用水システムと直接接触する素材

6.2.1 本項は，バルク精製水，バルク高度精製水，バルク注射用水の製造設備及び関連する貯水，配水システムに適用される項である。

6.2.2 製薬用水と直接接触する配管，バルブ，取り付け具，シール，ダイアフラム，測定機器などの素材は以下の項目を満たすものを選択すること。

- **適合性**：使用する素材の適合性及び適格性評価は，接触するシステムの休止時，運転操作時，消毒時における全ての作業温度範囲及び使用可能性のある全ての薬品類をカバーするものであること。
- **溶出防止**：製薬用水と直接接触する全ての素材は，作業温度範囲内及びシステム消毒温度範囲内で溶出物を出さない材料であること。
- **耐腐食性**：バルク精製水，バルク高度精製水，バルク注射用水システムの腐食性。

システムの不具合又は水の汚染を防止するため，選択した素材は耐腐食性において，水の製造に適したものであること，素材の接合部は注意深く管理すること，そして全ての取り付け具や器材は配管とフィットするものでなくてはならない。適切な衛生規格に適合するプラスチックやステンレス鋼も製薬用

水システムに使用してよい。ステンレス鋼を使用する場合、少なくともグレードはSUS316であること。一般に、SUS316L、又はより高いグレードのステンレス鋼が使用される。

製薬用水システムは、設備の設置後及びシステムの大きな変更後には金属表面の不働態化を実施すること。不働態化を実施する場合、製薬用水システムを完全に洗浄し、その後文書で定められた手順に従って、実施すること。

- **平滑な内部表面：**水は一旦精製されると微生物汚染を受けやすくなり、低温保管時、又は配水時、製薬用水システムにバイオフィームを形成する。平滑な内部表面により、製薬用水システム内部の粗さや亀裂を避ける。亀裂は、微生物の蓄積やバイオフィームの形成を可能とし、汚染源となり得る。亀裂はまた、腐食の発生源ともなる。内面仕上げ材料の粗さは、算術平均的表面粗さ(Ra) $0.8\mu\text{m}$ を超えないこと。ステンレス鋼を使用する場合は、機械的又は電解研磨技術を用いてもよい。電解研磨は、ステンレス鋼表面の耐腐食性を高めることができる。
- **溶接：**選択した製薬用水システム用素材は、管理手順に従い容易に溶接できるものであること。工程管理には、少なくともオペレータの適格性確認、溶接内容の文書記録、ワークセッションの試験片（クーボン）、全溶接部の記録、特定の溶接部の外観検査（例、手動溶接の100%、自動溶接の10%）が含まれること。
- **フランジ、ユニオン、バルブのデザイン：**フランジ、ユニオン、バルブが使用される場合、それらは衛生的又はサニタリーなデザインであること。シールとダイアフラムは適切なものが使われ、正しく装着され、固く締めつけられていることを確認するために適切な検査を実施すること。ねじ式の接続は避けること。
- **文書化：**システムの構成要素は、その全てについて文書に記録し、器材証明書原本あるいはそのコピーを添付すること。
- **材料／素材：**製薬用水システムに適したサニタリーな構成要素と考えられるものには、SUS316L（低炭素）ステンレス鋼、ポリプロピレン、ポリフッ化ビニリデン樹脂、ペルフルオロアルコキシフッ素樹脂が含まれる。これら素材の選択には、計画している消毒方法を考慮に入れること。硬質塩化ビニール（uPVC）など、その他の素材は、イオン交換塔や軟水装置のような純度のやや低い水の処理材として用いられる。

製薬用水システムを構成する素材は、水によって溶出される化学物質を含んではならない。プラスチック類は、毒性がなく、使用する全ての化学物質によって影響を受けないこと。プラスチック類は、少なくとも食品用グレード基準に適合する素材であること。プラスチック類の化学的及び生物学的特性は、関連する薬局方規格又はその推奨事項に適合していること。水の循環量が低下し、乱流が期待できない場合、装置の稼働限界を規定する上で注意を要する。最低流速及び交換容量を規定すること。

6.3 製薬用水システムの消毒及びバイオバーデン管理

6.3.1 バルク精製水、バルク高度精製水、バルク注射用水のために使用される水処理システム、貯水システム、配水システムは、通常、運転時における微生物の増殖を抑制できる特徴を有するものであり、メンテナンスや一部変更を加えた後の消毒方法が準備されていること。採用する消毒方法については、システムをデザインする段階で考慮されたものであり、消毒対象素材との適合性が考慮されたものであること。

6.3.2 一般的に、高い温度（例、 $> 65^{\circ}\text{C}$ ）で運転されるか、維持されるシステムは、低い温度で維持されるシステムに比べ微生物汚染の可能性はより低い。採用する水処理工程、あるいは使用中の水の温度要件によりシステム温度を低くしなくてはならない場合は、特別な予防措置をとり、微生物の侵入・増殖を予防すること（指針内容については6.4.3項を参照）。

6.4 貯水タンクの要件

6.4.1 一般的事項

6.4.1.1 製薬用水システムで使用される貯水タンクは、いくつかの重要な機能を担っている。タンクのデザインとサイズには以下の諸事項を考慮に入れること。

6.4.2 能力

6.4.2.1 貯水タンクの能力は、以下の要件に基づき決定すること。

- 水処理設備の定常運転時の製造水量と、変動する複数の使用場所における同時使用水量との間に緩衝帯を設ける必要がある。
- 水処理設備は、設備の運転と停止を頻繁に繰り返したときに起こる非効率性と設備へのストレスを避けるため、相当な期間連続して運転できること。
- 水処理能力には、水処理設備の停止時あるいは消毒サイクル又は再生サイクルによる水製造休止時における短期供給予備力が備わっていること。供給予備力を決定する場合、処理バッチ、作業セッション、淀みの時間を最小化するための再循環によるタンク入れ替え、その他水を必要とする期間を通して十分な水を供給できるよう配慮すること。

6.4.3 汚染管理に関する配慮

6.4.3.1 汚染を効果的に防止・抑制するため、以下の諸事項を考慮に入れること。

- 貯水タンクの上部空間は、水滴が微生物の増殖に適した温度の空気と直接接触するハイリスク領域である。製薬用水システムでは、タンク洗浄用スプレーボールや散布装置を使用し、運転操作時、化学的消毒時、ないしは熱水消毒時、表面を湿潤に保つよう配慮すること。
- 貯水タンク内部のノズルは、微生物汚染が起こる可能性のあるデッドゾーンをなくすよう設置すること。
- ベントフィルターは、貯水槽に取り付けられて槽内水位の変動を可能にする。フィルターは、細菌捕捉能があり、疎水性であり、好ましくは取り外すことなくその完全性が検証できること。オフラインのテストも許容される。フィルターの破損や貯水タンク汚染の原因となる微生物の増殖を誘発するフィルターマトリックス内で蒸気の凝縮を抑制するため、定期的な熱水消毒を使った持続温熱式貯水又は持続温熱システムのため、加熱式ベントフィルターの使用を考慮すること。
- 貯水タンクを圧力不足又は圧力過剰から守るため、圧逃し弁及びバーストディスクを設置する場合、これらの器材はサニタリーなデザインであること。バーストディスクは、システムの完全性が失われたとき、それを検知できるよう外部に破損検知器を備えたものであること。

6.5 配水用配管の要件

6.5.1 一般的事項

6.5.1.1 バルク精製水、バルク高度精製水、バルク注射用水は、持続循環式配管ループを用いて配水すること。貯水タンク内部及び配水ループ内部における汚染及び微生物の増殖を管理・抑制すること。仮に非再循環・一方方向性システムを利用する場合は、その理由を合理的に説明できること。

6.5.1.2 通常、微生物汚染防止のためのろ過は、配管ループ内又はユースポイントでは実施しない。フィルターは、システム汚染を隠蔽してしまうことが多い。

6.5.2 温度管理及び熱交換器

6.5.2.1 熱交換器を用いてシステム内の製薬用水を加熱又は冷却する場合、水質汚染を防ぐため加熱又は冷却ユーティリティに対する相応の注意を払うこと。より信頼性の高い熱交換器である二重管式又は二重板式熱交換器及びフレーム、又は管とシェルの構成を考慮すること。これら熱交換器がない場合

には、製薬用水よりも低い圧力でユーティリティを維持し、モニタリングできる代替法を考慮すること。ただし、後者は、注射用水の場合には、通常採用されない。

6.5.2.2 熱交換器を使用する場合、その設置はシステム内に水の滞留が起こらないよう、循環ループ内又はそのサブループ内に配置すること。

6.5.2.3 水処理のため温度を下げる場合、下げている時間は必要最小限であること。温度を下げるサイクルとその持続時間は、システムの適格性確認時に問題のないことを確認すること。

6.5.3 循環ポンプ

6.5.3.1 循環ポンプは、システム汚染を防止するためのシールが適切に処置されたサニタリーデザインであること。待機ポンプが設置される場合、システム内にデッドゾーンを生じないようにポンプを配置し、管理すること。

並列のポンプシステムを使用する場合、その一つが使用されないことにより淀み水が生じるようなシステムにおいては、汚染防止のための配慮をしなければならない。

6.5.4 微生物汚染管理のための技術

6.5.4.1 水精製システム（製造及び配水）は、化学的又は熱水消毒方法を用いて適切に消毒すること。用いる方法や条件（時間や温度など）は、適切であること。

6.5.4.2 以下の管理技術を単独、又は一般的には組み合わせて使用する。

- 配水システム内の乱流循環を維持するとバイオフィルムの形成傾向が減少する。
- システムデザインでは、配管を可能な限り短くするよう配慮すること。
- 環境温度下で運転されるシステムのための配管は、周辺の熱いパイプから独立していること。
- 配管のデッドレグは、適切にデザインすることにより最小限とすること。目安として、パイプ内壁から大きな淀みが発生しそうな給水口バルブ中心線までの分枝管直径の3倍を大きく超えないこと。
- 圧力計は、膜を用いてシステムから分離されること。
- 衛生的なダイアフラムバルブを使用すること。
- 蒸気消毒システムのための配管は、傾斜をつけ、排水可能とすること。
- 微生物の増殖は、以下の方法により抑制すること。
 - －配管中の紫外線照射
 - －システムの高温維持（> 65℃）
 - －熱水（指針温度> 70℃）を用いた定期的なシステムの消毒
 - －超高温水又はクリーンスチームを用いた定期的なシステムの消毒
 - －オゾンその他、化学薬品を用いた定期的な化学的消毒。この場合、再稼働する前に、化学薬品が完全に除去されたことを必ず確認すること。オゾンは、紫外線照射により効率的に除去することができる。

7. 運転操作上の留意点

7.1 製薬用水システムの始動と試運転

7.1.1 製薬用水システムのバリデーションを証明する上で不可欠な要件となるのは、試運転及び適格性の確認を事前の計画と明確な規定に基づき実施し、満足な結果の得られることを確認し、そのことを適切に文書化することである。

7.1.2 試運転には、作業の基本設定、システム設定、制御、ループの調整、全てのシステム性能パラメーターの記録が含まれること。もし、試運転時のデータをバリデーションにも利用するか、参照することを意図する場合、試運転の質及び得られるデータと文書は、バリデーションの要件に見合うものでなければならない。

7.2 適格性の確認

7.2.1 製薬用水、バルク精製水、バルク高度精製水、バルク注射用水製造システムは、いずれもその適格性の確認が、求められる品質に直接影響する重要なシステムと考えられる。適格性の確認には、バリデーション時の慣行である設計審査、設計時適格性評価（DQ）、設備据付時適格性評価（IQ）、運転時適格性評価（OQ）、稼動性能適格性評価（PQ）を実施すること。

7.2.2 本ガイダンスは、慣行的適格性評価である設計時適格性評価（DQ）、設備据付時適格性評価（IQ）、運転時適格性評価（OQ）のための標準的要件を規定するものではなく、製薬用水システムの一貫性と性能の信頼性を証明するための稼動性能適格性評価（PQ）に特化したものである。製薬用水システムが長期にわたり信頼でき、頑健なものであることを証明するためには、以下の3つのフェーズアプローチを採用すること。

原水に関する試験は、バリデーション計画に組み込まれており、日常モニタリングの一部として継続されていること。原水は、飲料水基準及び国内規格に適合していること。

フェーズ 1. 原水の水質を確認するために、毎日サンプリングを行うか、継続的に監視する。試験期間として、2週間にわたり製薬用水システムを徹底的にモニタリングする。期間中、システムの不具合又は性能のブレなく、継続運転ができなくてはならない。この期間中、製造した水を最終医薬品の製造に使用しない。性能試験には以下の項目を含めること。

- ・明確な計画案に基づく化学的・微生物学的検査
- ・水質確認のため、原水の毎日サンプリング又は継続モニタリング
- ・水精製工程の各段階におけるサンプリング又は継続モニタリング
- ・各ユースポイント及び指定サンプル採取ポイントごとのサンプリング又は継続モニタリング
- ・適切な運転操作範囲の設定
- ・操作、洗浄、消毒、メンテナンス手順の作成及び確定
- ・要求される水質と水量で製薬用水を製造・給水できることの実証
- ・運転操作、メンテナンス、消毒、トラブルシューティングのための標準操作手順書（SOP）の活用と改善
- ・暫定警報基準値の実証
- ・試験を失敗した場合の手順書の作成と改善

フェーズ 2. フェーズ 1 を無事終了後、さらに2週間をかけ、改訂した SOP に従い、さらに徹底したモニタリングを実施する。サンプリング方法は、基本的にフェーズ 1 と同じであること。このフェーズ期間中に製造した水は、最終医薬品製造のために使用してもよい。ただし、試運転とフェーズ 1 での試験結果が、いずれもその水質の適切性が証明され、その製造法が品質保証部門により承認されていなければならない。このフェーズには以下の項目を含めること。

- ・設定した範囲内で一貫した運転操作ができることの実証
- ・製薬用水システムを所定の SOP に従い稼働させたとき、要求されている水質と水量の水を製造・給水できることの実証

フェーズ 3. 典型的なフェーズ 3 は、フェーズ 2 を無事終了した後、1 年をかけて実施される。このフェーズ期間中、製造した水を最終医薬品製造のために使用してもよい。このフェーズには以下の目的と

特徴がある。

- 長期稼働時におけるシステム性能の信頼性の実証
- 季節変動が評価されたことの確認

サンプル採取ポイント、採取頻度そして試験の種類は、フェーズ1と2において確立した手順に基づき、通常運転時の形まで縮小。

7.3 システムの継続的モニタリング

7.3.1 フェーズ3にて製薬用水システムの適格性確認プログラムを終了した後、再度システムの見直しを行い、その結果に基づき、日常的モニタリング計画を確立すること。

モニタリングでは、流量、圧力、温度、伝導率、有機体炭素などのパラメーターを機器によるオンラインで測定し、物理的・化学的・微生物学的特性をサンプル検査によりオフラインで評価する。オフライン検査のためのサンプルは、ユースポイント又は、ユースポイントからの採取ができない場合は指定のサンプリングポイントから採取する。バリデーションのための水のサンプルは、製造手順書中に詳述されているものと同じ方法により採取する。また、強い水洗浄とその排水手順が示されていること。

7.3.2 試験は、薬局方規格及び社内規格に適合することを確認するために実施する。規格には、適切な場合、水の微生物学的品質が含まれる。モニタリングデータについては、傾向分析を実施する（トレンドは、基本的に 2σ 以内）。これまでの報告データに基づき、適切なアラート及びアクションレベルを設定すること。

7.3.3 傾向分析の結果にアラートレベルを超える傾向がみられた場合、その原因について徹底した原因追究を行い、適切な是正措置をとること。

7.4 製薬用水システムのメンテナンス

7.4.1 製薬用水システムのメンテナンスは、以下の諸事項を考慮し、よく管理され、文書化されたメンテナンスプログラムに従って実施する。

- システムの要素ごとに定めた交換頻度
- 校正プログラム
- 特殊業務のSOP
- 使用の認められた予備品（スベア）の管理
- 明確なメンテナンス計画と指図書の発出
- メンテナンス業務完了時に実施する各種システムの再評価と承認
- メンテナンス中にみられた問題点と不具合の記録と再評価

7.5 システムの再評価

7.5.1 製薬用水（バルク精製水、バルク高度精製水、バルク注射用水）システムは、適切な間隔で定期的に評価を繰り返すこと。評価チームは、エンジニア、品質保証、微生物、運転操作、メンテナンス各部門からの代表者により構成する。評価には以下の諸事項を考慮に入れること。

- 前回の評価以降に実施された一部変更内容
- システム性能
- 信頼性
- 水質傾向
- 不具合事項
- 調査事項

- ・モニタリングから得られた規格外（OOS）の試験結果
- ・インストールに対する変更
- ・インストール文書の更新
- ・製造日誌（ログブック）
- ・SOP リストの現況確認

7.5.2 新規のシステム、又は安定性あるいは信頼性を欠くシステムについては、以下の諸事項を再評価すること。

- ・調査実施の必要性
- ・とるべき是正・予防措置（CAPA）
- ・適格性〔設計時適格性（DQ）、工場受入試験（FAT：factory acceptance test）、設備据付時適格性（IQ）、現地受入試験（SAT：site acceptance test）、運転時適格性（OQ）、稼働性能適格性（PQ）又はそれらに相当する実証文書〕の確認及びシステムのモニタリングフェーズの確認

8. 製薬用水システムの点検

8.1 製薬用水（バルク精製水、バルク高度精製水、バルク注射用水）システムは、時に規制当局による査察対象となることがある。よって、製薬用水ユーザーは、確立した製薬用水システムについて定期的な監査と自己点検の実施を考慮すること。

8.2 点検の基本として本 GMP ガイダンスを採用できる。システムが適切に設計され、設置、維持されていることを確認するために（例えば、漏れがなく、システムの配管は、設備図や図面に合っているかどうか）、製薬用水プラントと目視できる配管（ユースポイントを含め）のツアーを行うこと。以下に掲げる諸事項は、製薬用水システムの点検・監査について、その項目とロジカルな実施順序を示したものである。

- ・現在の原水の取水口からユースポイントまでに配置されている全ての設備とサンプリングポイントを表示する製薬用水システムの図面
- ・承認された配管図面（例、主図面ないし立体配管図）
- ・全てのサンプリングポイントの図面が添付されたサンプリング・モニタリング計画書
- ・サンプルの採取・試験に関する教育訓練計画
- ・モニタリングする警報・処置基準値の設定
- ・モニタリングの結果と傾向の評価
- ・最新の年次システム評価結果の点検
- ・前回の監査以降に実施されたシステム変更の再評価と変更管理が実施されたことの確認
- ・記録された逸脱の評価とその調査
- ・システムの状態と条件についての一般的検査
- ・メンテナンス、不具合及び修理の記録の評価
- ・重要機器の校正と標準化の点検

8.3 管理されていることが立証されている確立されたシステムについては、再評価の範囲が適切であることを証明すること。

■参考文献

- ・ The International Pharmacopoeia, Geneva, World Health Organization; <http://www.who.int/medicines/>

publications/pharmacopoeia/overview/en/index.html.

- ・ WHO guidelines on good manufacturing practices: validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 4; http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/TRS_937.pdf#page=119.
- ・ WHO Guidelines for drinking-water quality, 3rd edition. Geneva, World Health Organization, 2008; http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html.
- ・ American Society of Mechanical Engineers. Bioprocessing Equipment Standard. ASME – BPE 2000.
- ・ Baner PH. Passivation; Understanding and performing procedures on austenitic stainless steel systems. Pharmaceutical Engineering, 1990, 41.
- ・ Guide to inspections of high purity water systems. Maryland, US Food and Drug Administration, 1993; <http://www.fda.gov/ICECI/InspectionGuides>.
- ・ Biotechnology. Equipment. Guidance on testing procedures for cleanability. British Standards Publishing. BS EN 12296, 1998.
- ・ European Medicines Agency. Note for guidance on the quality of water for pharmaceutical use. London, 2002 (CPMP/QWP/158-01); http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf.
- ・ European Pharmacopoeia: web site for the publishers of the European Pharmacopoeia and supplements; <http://www.pheur.org/>.
- ・ Harfst WH. Selecting piping materials for high-purity water systems. Ultra Pure Water, May/June 1994.
- ・ ISPE Good Practice Guide: Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems. ISPE Baseline TM Pharmaceutical Engineering Guide, Vol. 4. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2007.
- ・ ISPE Baseline Guide Volume 4: Water and Steam Systems. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2001.
- ・ Noble PT. Transport considerations for microbial control in piping. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1994; 48: 76-85.
- ・ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S; Inspection of Utilities; P1 009-1. Geneva, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2002.
- ・ Tverberg JC, Kerber SJ. Effect of nitric acid passivation on the surface composition of mechanically polished type 316 L sanitary tube. European Journal of Parenteral Sciences 1998, 3: 117-124.
- ・ US Food and Drug Administration. Guide to inspections of high purity water systems, high purity water systems (7/93) , 2009; <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>.
- ・ US Pharmacopoeia: Published annually; <http://www.usp.org/>.