



European Medicines Agency *Inspection*

London, 5 March 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/CVMP/QWP/28271/2008

**Reflection Paper on
Water for Injection Prepared by Reverse Osmosis
(逆浸透圧法により製造する注射用水に関する見解書)**

原文	訳文
<p>SCOPE</p> <p>This paper outlines why it is currently not considered acceptable to use reverse osmosis for the production of water for injections (WFI). In view of recent technological advancements in this field, this paper aims to stimulate discussion on this topic.</p>	<p>適用範囲</p> <p>この文書は、注射用水 (WFI) の製造に、逆浸透圧法の使用が、なぜ、現時点で受け入れられないかとの考えの概略を述べたものである。 この分野における最近の技術的進歩を考慮し、この話題についての議論を促進させることがこの文書の目的である。</p>
<p>INTRODUCTION</p> <p>Today the use of reverse-osmosis to prepare WFI is considered acceptable by the US Pharmacopoeia, however stringent requirements regarding validation and maintenance are required by the US FDA. The European Pharmacopoeia requires that WFI must be prepared by distillation. Reverse osmosis is not considered acceptable in the EEA, according to the recommendations of the Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use (CPMP/QWP/158/01-EMEA/CVMP/115/01). Considering economical and practical industrial aspects, it is often claimed that this technological approach should be accepted by EEA Competent Authorities. The major objections concern range of separation for reverse osmosis, validation and maintenance of devices and microbiological aspects.</p>	<p>はじめに</p> <p>現在では、WFIの調製に逆浸透圧法を使用することは、米国薬局方 (USP) では認めていると考える。しかしながら、そのバリデーションおよびメンテナンスに関しては、米国FDAは厳しい要求事項を求めている。 欧州局方 (EP) は、WFIは蒸留法により調製しなければならないことを要求している。EEA (欧州環境庁) では、逆浸透圧法でWFIを製造することは、許容できないと考えている。これは、「医薬用水の品質に関する覚書」(CPMP/QWP/158/01-EMEA/CVMP/115/01)の推奨に従っているからである。 経済的および実用的な業界の観点を考えから、この技術的アプローチ (訳注: 膜法でWFIを製造すること) をEEAの関係部局が承認することを、しばしば求められる。これに対する主たる反論は、逆浸透圧の分離範囲と、機器のバリデーションとメンテナンス、それに微生物学的側面に関するものである。</p>
<p>RANGE OF SEPARATION FOR REVERSE OSMOSIS</p>	<p>逆浸透圧の分離範囲</p> <p>市水(municipal water)は、塩素、揮発性有機</p>

<p>Municipal water may contain contaminants such as chlorine and volatile organic chemicals. Because these contaminants are physically smaller in size than water, the semi-permeable membrane used in reverse osmosis cannot prevent them from passing through with the treated water. Moreover, there are no test methods currently available that would effectively identify all possible toxic contaminants in water.</p>	<p>化合物といった汚染物質を含んでいる。それらの汚染物質は、物理的に水よりもサイズが小さいために、逆浸透圧法で使用される半透膜では、処理水と縁を切った形で膜通過を防ぐようにすることは出来ない。更に、水の中の可能性のあるすべての毒性を有する汚染物を効果的に同定できる試験方法は、現在は存在していない。</p>
<p>VALIDATION AND MAINTENANCE OF DEVICES</p> <p>The reverse osmosis device must be validated to prepare a quality of water identical with water prepared by distillation. It appears that many devices available on the market are not designed for such a use.</p> <p>Maintenance of systems used for reverse osmosis is considered critical particularly regarding mechanical resistance of organic membranes subjected to high pressure and because of microbiological concerns. The development of ceramic membranes may allow these problems to be resolved.</p>	<p>機器のバリデーションとメンテナンス</p> <p>逆浸透圧法の装置は、蒸留法により得られた水と同一の品質の水を製造できることをバリデートしなければならない。市場にある多くの装置は、その様な用途（訳注：蒸留法と同じ様な品質の水を製造するという事）に対して設計されたものではないように思われる。</p> <p>逆浸透圧法のシステムのメンテナンスは、高圧を受ける有機性の膜の機械的抵抗性と、それによる微生物学的観点に関する事項が、特に重要である。セラミック製の膜の開発は、この問題を解決するかも知れない。</p>
<p>MICROBIOLOGICAL ASPECTS</p> <p>The major microbiological problem is biofilm formation.</p>	<p>微生物学的側面</p> <p>微生物学的問題の主たるものは、バイオフィルムの形成である。</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Biofilm formation on both sides of the RO membrane begins within minutes of the unit being switched on. 	<ul style="list-style-type: none"> • R O膜の両側のバイオフィルムの形成は、装置をスイッチオンした数分間以内に開始する。
<ul style="list-style-type: none"> • The biofilm on the upstream side concentrates a wide variety of metabolic by-products. The concentration is sufficient for these to pass through the membrane. 	<ul style="list-style-type: none"> • 上流側のバイオフィルムは、様々な代謝副産物を濃縮する。この濃縮は、その膜を通り抜けるのに十分な量である。
<ul style="list-style-type: none"> • Biofilm consists of a wide variety of gram positive and gram negative bacteria. 	<ul style="list-style-type: none"> • バイオフィルムは、様々なグラム陽性およびグラム陰性の細菌から構成されている。
<ul style="list-style-type: none"> • Pathogenic bacteria are commonly found in biofilms, especially Mycobacteria. 	<ul style="list-style-type: none"> • バイオフィルム中には、病原性細菌、特に Mycobacteria が一般的に認められる。
<ul style="list-style-type: none"> • Biofilms cannot be destroyed. Any attempt by 	<ul style="list-style-type: none"> • バイオフィルムは、破壊することは出来な

<p>using biocides, temperature, etc. results in a rapid increase in growth following treatment.</p>	<p>い。殺菌剤、温度などを使用した如何なる試みも、その処理の後に急速な（訳注：菌数の）増加が起こる。</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Biofilm can form on the permeate side of the membrane in the following ways: <ul style="list-style-type: none"> • Through microscopic holes and tears in the membrane. • If the permeate side of the membrane is not sterile. • Through flexing and bending as pressure increases due to decreasing flux as the biofilm builds up. 	<ul style="list-style-type: none"> • バイオフィームは次の様な方法で透過水側 (permeate side)にも形成される。： <ul style="list-style-type: none"> • 膜の顕微鏡的な孔や裂け目を通して • 膜の透過水側が無菌でないのであれば • バイオフィームの形成と共に流量が減少することにより、圧力の増加が起こり、膜の収縮とたわみが生じることにより
<ul style="list-style-type: none"> • Biofouling of membranes will begin within a few minutes of operation of the system. 	<ul style="list-style-type: none"> • 膜上のバイオフィーリング（生物学的な汚れ）は、システムの運転後数分以内に始まる。
<ul style="list-style-type: none"> • The biofilm will build up and become increasingly resistant to sanitisation by hot water or chemicals because of the glycocalyx material. 	<ul style="list-style-type: none"> • バイオフィームは、それが形成する菌体外多糖物質（glycocalyx material）に、熱水あるいは薬剤によるサニティゼーションに著しく抵抗性が増大する。
<ul style="list-style-type: none"> • RO is a percentage removal system: the higher the concentration of micro-organisms, the more metabolic by-products, exotoxins, etc.will pass through the membrane. 	<ul style="list-style-type: none"> • ROは、「比率に応じた除去のシステム (percentage removal system)」である。：多くの代謝副産物やエンドトキシンなどが多量にあれば、それは膜を通過する。
<ul style="list-style-type: none"> • The net effect is that the RO membrane will become, in practice, a bacterial fermenter. As bacteria in the biofilm grow and metabolise, a range of metabolic by products will be secreted which will include proteins and carbohydrates, some of which may be biologically active. These contaminants are not easily identified and quantified. 	<ul style="list-style-type: none"> • 網状構造がもつ効果は、現実問題として、RO膜を細菌の培養槽に変えるというものである。バイオフィームの細菌が成長し、代謝が行われ始めると、代謝副産物の範囲は、タンパク質および炭水化物を含む物質が分泌される。それらの幾つかは生物学的活性を有している。それらの汚染物は、容易には同定や定量が出来ない。
<p>CONCLUSION</p> <p>Today it is not possible to assume that the quality of WFI prepared by reverse-osmosis is as safe as water prepared by distillation according to the requirement of the European Pharmacopoeia.</p>	<p>結 論</p> <p>今現在、逆浸透圧法により調製したWFIの品質は、蒸留法（欧州局方の要求）により調製した水と同じように安全であることを保証出来ない。</p>

(2009年ファルマ・ソリューションズ(株) 社内検討用資料)