

欧州医薬品評価局 専門家ワークショップ

## 注射用水の膜法による製造用水としての使用の可能性

# EXPERT WORKSHOP WATER FOR INJECTIONS – POTENTIAL USE OF MEMBRANE SYSTEMS FOR THE PRODUCTION



## EXPERT WORKSHOP

### WATER FOR INJECTIONS – POTENTIAL USE OF MEMBRANE SYSTEMS FOR THE PRODUCTION

## SUMMARY REPORT

Strasbourg (France)  
24 March 2011  
European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM)  
7 allée Kastner, CS 30026  
F -67081 Strasbourg

1

**注意** : 翻訳は、必ず誤訳を伴います。 翻訳文は、内容を理解するための「目安」ですので、必ず原文により判断し、行動をして下さい。

## この資料の概略

1. 欧州薬局方は、注射用水の製造方法として、蒸留法のみを認めている。  
蒸留法は「液体 ⇒ 気体 ⇒ 液体」という相の遷移を必要とするため、多くのエネルギーを必要とするものであり、したがってWFIの単価はかなり高いものとなる。そのため、欧州域内でもWFI製造方法に、メンブタンによる方法（この訳文では「膜法」と略記）を利用できないかとの意見は古くからあり、様々な議論が交わされてきた。  
しかし、これまでの議論の欧州当局の結論は、当面は蒸留法のみを認めるとの保守的な姿勢を示したものであった。
2. この資料を読むと、蒸留法のみを認めるというこれまでの方向性からの変化が認められる。この契機となったものは、日米欧からの膜法により製造した用水の品質項目のデータならびにそのシステムの構成やトラブルに関わる情報の解析結果と考えられる。EU当局はこれまでは膜法に否定的であったが、この文書からは、少なくとも前向きに検討する方向性が読み取れる。
3. 膜法を採用する場合、RO膜（逆浸透圧膜）を製造用水製造の最終段階に使用するのは不適切であること、最終段階ではUF膜（限外ろ過膜）を採用する方向性が示唆されている。
4. 膜法によるWFIの製造に際して、最も懸念されている事項は「バイオフィルム形成による微生物汚染」である。  
この文書では、バイオフィルムの形成防止とそのモニタリングにかなりの言及がされている。このバイオフィルムの形成防止とそのモニタリングに関して、今後の課題として提言されている事項は、微生物迅速法の採用、その製造用水システムに適切な培地の採用、そして物理化学的な管理パラメータ（例えば、TOCや導電率）との連動性である。
5. 収集された膜法によるWFIの品質データの実態、およびバイオフィルムの制御をするために、TOC、導電率、そして微生物菌数（バイオバーデン）の規格を現行よりも厳しくする動きがある。その前提として、トレンドグラフの作成が管理をする上での要件となる可能性が大きい。

以上

## 1. INTRODUCTION (はじめに)

On 24/03/2011 the European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare organized an expert workshop bringing together representatives from European competent authorities, Pharmaceutical companies and relevant stakeholders to discuss the use of membrane technologies for the production of water for pharmaceutical use, especially if the quality of the water produced by such techniques could be considered equivalent to Water for Injections (WFI) which, according to the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), is produced by distillation techniques only.

2011年3月24日、欧州医薬品評価局 (EDQM) は、欧州の関係当局 (European competent authorities)、製薬企業 (Pharmaceutical companies) および利害関係者 (relevant stakeholders) の三者の代表者からなる専門家によるワークショップを組織し、製薬用水の製造についての膜技術 (membrane technologies) の使用についての議論を開始した。これは、特に、「そのような技術により製造した水の品質が、蒸留技術のみにより製造を行う所の、欧州薬局方 (European Pharmacopoeia ; Ph. Eur.) 収載の注射用水 (Water for Injections ; WFI) の品質に等価であるかを議論するためである。

The workshop aimed at providing the Ph. Eur. Commission with information regarding the possible need to initiate a revision of the concerned monograph (*Ph. Eur. monograph 0169: Water for injections*) and the implication for other related monographs and general chapters.

このワークショップの目的は、該当各条 (*Ph. Eur. monograph 0169: Water for injections*) の改定、およびその改定による関連各条 (other related monographs) と通則 (general chapters) への影響の評価を開始するために、必要とされるであろう情報を欧州薬局方コミッションに与えることである。

## 2. INTERNATIONAL REGULATORY BACKGROUND, REGULATORS' EXPERIENCE AND CONCERNS

国際的な法規制の背景、規制当局者の経験と懸念事項

The respective pharmacopoeias of the ICH regions require the production of WFI to be performed by:

ICH関係地域の関連する局方は、WFIの製造を次のように行うことを規制している。

- Europe: Distillation only  
欧州 : 蒸留法のみ
  
- USA: Distillation or suitably validated method.

米国： 蒸留法 あるいは 適切にバリデートした方法

- Japan: Distillation or membrane techniques. For membrane techniques specific requirements for the design and operation of the system have to be considered.

日本： 蒸留法 または 膜法。 膜法に対しては、当該システムの設計および運転についての特別な要件を考慮すること。

Further to recent discussions within the different European scientific committees and considering the developments over the last decade in membrane technologies and recent issues in WFI production, the Ph. Eur. Commission had decided to re-evaluate the pertinence of restricting the production of WFI to distillation only.

欧州の様々な科学面のコミッティでの最近の議論に加えて、膜技術の最近10年間の開発と、WFI製造の最近の問題を考えるために、欧州薬局方コミッティは、WFIの製造を蒸留法のみに限定していることの適切性を再評価することの決定を行った。

### **Concerns from European regulators (欧州の規制当局担当者の懸念事項)**

The concerns were mainly related to the microbiological quality of the water produced by the membrane systems considering systems where reverse osmosis (RO) membrane was the major element. The progressive development of biofilms in such systems and the potential micro-organisms and/or by-products release were considered as major issues.

懸念事項は、主として、膜システムによって製造した水の微生物学的品質に関わるものであった。つまり、逆浸透圧 (reverse osmosis ;RO) 膜を主たる要素とするシステムを考えることであった。このようなシステムでのバイオフィーム形成の進行と、それによる微生物および/または副産物 (by-puroducts) の放出が、主要な問題として考えられた。

### **International Experience (国際的な経験)**

Between 2004 and 2010, the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the United States Pharmacopoeia (USP) and the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) had issued several surveys to identify current practices in place in companies for water generation with an emphasis on membrane systems. All the systems where data had been reported (regardless of the body organizing the survey) were (either or/and):

2004~2010年の間、日本の医薬品医療機器審査機構 (PMDA)、米国薬局方 (United States Pharmacopoeia; USP) および欧州薬局方 (European Pharmacopoeia; Ph. Eur.) は、特に膜システムでの用水製造をする企業で、現在の状況を適切に把握するための幾つかの調査を行った。データを報告した全てのシステム (その調査を組織した主体組織の違いがあるにも関わらず) は、次のようなものであった (下記の事項は、および/または、である)

- **Coupling at least three individual purification units;**  
少なくとも3つの独立した精製装置が組み合わされている
- **Including initial water pre-treatment (filtering/softening)**  
最初の段階での水前処理システム（ろ過／軟水化）を含んでいる
- **Coupling units based on different principles (e.g. RO, ultrafiltration, electro-deionisation...);**  
各種の原理（例えば、RO、限外ろ過、電氣的脱イオン...）に基づく装置の組み合わせとなっている
- **Specifically designed to minimize biofilm formation (e.g: avoid deadlegs, allow full drainage ...);**  
バイオフィーム形成を最小化するように特別に設計されている(例えば、デッドレッグを避ける、システムを完全に排水出来る...など)
- **Operated with specific maintenance/sanitization scheme**  
それぞれの装置に固有な保全／サニテーションの計画で運転されている
- **Coupling continuous in-process controls and fixed interval sampling**  
連続的な工程内管理と、固定された間隔でのサンプリングの組み合わせがされている

The data gathered were essentially similar between the different regions regarding the values routinely achieved for membrane systems for TOC, bacterial endotoxins, conductivity and bioburden. In addition information had been obtained regarding the heterogeneity in the design of these systems. Similarly, additional information regarding various sanitization regimens applied to these systems had also been identified.

集積されたデータは、TOC（総有機体炭素量）、バクテリアル・エンドトキシン、導電率およびバイオバーデンに関してであり、膜システムで日常的に達成される値に関して、各種地域間で本質的には類似するものであった。同様に、それらシステムに適用される各種のサニティゼーション管理（sanitization regimens）に関する追加情報もまた、関連付けて考えられた。

The data collected during these three surveys had confirmed that the quality of the water produced by properly operated and designed membrane systems was meeting current WFI specifications. These data also provided updated information regarding the actual values achieved by these systems for the parameters currently monitored. It was noted in particular that the specifications currently set in the WFI monograph were, for specific parameters, far above actual values reached, thereby questioning the relevance of such high specifications

considering the improved performances of these systems.

これら3つの調査を通じて収集されたデータは、「適正に運転され、かつ設計された水システムにより製造された用水の品質は、現行のWFIの規格に合致する」ことを確認したものであった。また、それらのデータは、現在モニターをしているパラメータについて、そのシステムによって達成される現実の値に関しての最新の情報を与えた。特に、WFIの各条に現在設定されている規格が、あるパラメータに関しては、はるかに良好な値を達成していること、したがって、それらシステムの改善された性能を考えると、より高度な（より厳しい）規格が妥当ではないか？との質問を投げかけていることが注目された。

### **3. MODERN TECHNOLOGICAL CAPABILITIES AND EXPERIENCE FROM PHARMACEUTICAL COMPANIES** (最新の技術能力と医薬品企業の経験)

#### ***Capacity and performance of modern distillation systems and modern membrane systems*** (最新の蒸留システムと最新の膜システムの能力と性能)

For modern membrane systems, RO was no longer used as final stage in water generation due to known weaknesses. Other modules such as UF were preferred. Each treatment steps in a membrane system train was based on different working principles and the quality of the water was built with each step. The sanitization operations carried out and their frequency were highlighted as critical points to ensure that the system was kept under control. Information was provided regarding membrane systems used in other industries (e.g. semi-conductor/electronic), the specifications applied for ultrapure water required by these industries and the design of the systems used. For certain parameters the requirements were equivalent to specifications 1000 times stricter than those used for WFI.

最新の膜システムでは、用水生成の最終段階に、もはやRO膜が使用されていなかった。それは、RO膜の弱点が知られたためである。UF（限外ろ過）膜のような他のモジュールが推奨された。膜システムを連結した装置（membrane system train）での各処理ステップは、様々な作動原理に基づくものであった。そして、各ステップで、水の品質が確立されていた。行っているサニティゼーション操作とその頻度が、そのシステムを管理状態に保つことを保証するための重要なポイントであることが浮彫となった。他の業界（例えば半導体/電子）で使用されている膜システム、それらの業界で必要とされる超純水（ultrapure water）に適用された規格、および使用されるシステムの設計に関する情報も得られた。ある種のパラメータに関しては、WFIに適用される同じパラメータよりも1000倍も厳しい規格に相当するものであった。

The advances in the technology and materials used for membrane production were also underlined as a major factor of improvement over the last decade especially regarding the performance and integrity of the concerned membranes.

膜製造に使用される技術と材質の進展もまた、特に、当該メンブランの性能と完全性に関して過

去10年間にわたっての改善の主要な因子として強調されるものであった。

### ***Experience from pharmaceutical companies***

(製薬企業の経験)

Representatives from pharmaceutical companies having provided significant amount of data to the survey were given the opportunity to present the membrane system currently in operation in their company for production of highly purified water. These presentations were also the opportunity for representatives from industry to underline issues that were faced during installation/operation of their system, areas where additional guidance from authority would be helpful and additional investigations performed when issues occurred.

この調査に相当量のデータを提供してくれた製薬企業の代表的な何社かは、高度精製水 (highly purified water) の製造に関して、その企業で現在運転している膜システムのプレゼンテーションを行う機会が与えられた。それらのプレゼンテーションはまた、そのシステムの設置/運転中に直面した考慮すべき問題事項、当局からの追加のガイダンスを出すことが有益な領域、および問題が発生した場合に行うべき付加的な調査に対して、業界からの代表企業にプレゼンの機会を与えるものであった。

## **4. GENERAL DISCUSSION (一般的な議論)**

### ***Should the Ph. Eur. Commission recommend to open the discussion for a revision of the WFI monograph to consider alternative systems to distillation for the production of WFI?***

(欧州薬局方コミッションは、WFIの製造に関して、蒸留法に対する別のシステムを考慮するために、WFIの各条の改定についての議論を始めることを推奨するのか?)

The participants agreed that sufficient knowledge and experience had been acquired since this topic was first raised in the late 90's and that a discussion on alternatives to distillation in the framework of the Ph. Eur. would be beneficial. However, such an evolution would be likely to induce significant changes in the monograph. Several items to be considered were further discussed.

本活動の参加者は、この問題が最初は1990年代に始まって以来、十分な知識と経験を獲得したことおよび、欧州薬局方の枠組みの中で蒸留に対する別の方法を議論することは、有益であることに合意した。しかしながら、その様な展開は、恐らくは、当該 (WFI) 各条に重大な変化を引き起こすであろう。考慮すべき幾つかの事項を、更に議論をすることになった。

### ***Presence of micro-organisms in water systems***

*(水システムでの微生物の存在)*

Regarding membrane systems, presence of micro-organisms in the production systems was acknowledged by the participants, especially for those systems operated at ambient temperature. The purpose of having successive units in these systems was to stepwise reduce the level of contaminants depending on the characteristics of these materials.

膜システムに関しては、特に、なりゆき温度条件 (at ambient temperature) で運転されるシステムで、その製造システム中に微生物が存在することが、参加者により確認された。それらシステムで連続した装置類を持つことの目的は、その材質特性に依存する汚染のレベルを段階的に減らすことであった。

From the data shown in various case studies, the different contamination events of the entire system (production+distribution) had been detected and the system was back under control after appropriate maintenance and/or sanitization had been carried out.

様々な事例研究で示されたデータには、システム全体 (用水の製造と分配) に関する各種の汚染事例が検出されていた。そして、そのシステムが適切な保全 (メンテナンス) および/またはサニテーションを行った後には、管理状態に戻っていた。

Monitoring of the flora in the system was also considered as critical information to allow adaptation of the sanitization procedure based on known resistance of the concerned micro-organisms.

システムにおける微生物菌相 (フローラ) のモニタリングもまた、重要な情報と考えられた。これは、その懸念される微生物の既知の抵抗性に基づくサニテーション方法 (sanitization procedure) の適用を可能にするためである。

***Micro-organisms control and monitoring of membrane systems***

*(膜システムでの微生物の制御とモニタリング)*

In theory, the most appropriate way to ensure that micro-organisms were under control would be to ensure that none of them would be allowed to penetrate the system and that it was operated and maintained under strict conditions in line with GMPs. Although strict application of GMPs was considered to be the standard practice in the pharmaceutical industry, water systems would never be fully closed systems due to their primary function. Feeding of raw water, maintenance of the equipment and distribution of the water produced through points of use would be acting as potential entries for micro-organisms into the system.

Critical parameters highlighted for micro-organisms control:

論理的には、微生物が管理状態にあることを確実にする最も適切な方法は、次の事項を保証する



ことである。

- (1) 製造用水システムに微生物の侵入を許さないようにすること
- (2) GMPに沿った厳密な条件で運転し、維持すること

GMPの厳密な適用は、製薬業界での標準的な実践規範であると考えられたが、用水システムは、その主たる機能（primary function）のために、十分に厳密なシステムとは言えないものであった。原水の供給、機器のメンテナンス、および製造した水をユースポイントまで分配することは、そのシステムへの微生物の侵入の可能性を増すものとして作用するであろう。

微生物管理で強調される重要なパラメータは次のようなものである：

- Adherent biofilm to inner walls of production/distribution system: colonies

- 用水製造／分配のシステムの内壁へのバイオフィルムの粘着：

- Normal state of bacterial

微生物集落の一般的な状態である

- Be influence by the design of the system (roughness, deadlegs, flow rate,...)

用水製造システム的设计により影響を受ける（内表面の粗さ、デッドレグ、流速など）

- Oligotrophic environment to diminish increase rate of biofilm

貧栄養環境。これはバイオフィルムの増大する速度を減じる。

- Thermophilic micro-organisms and established biofilm less sensitive to heat

高温菌の存在と、熱に感受性の低いバイオフィルムが定着すること

- Feeding water quality: Variability of microbiological flora of feeding water

- 原水の品質： 原水の微生物菌相の変動性

- Seasonal feeding water quality (especially if surface water is used)

季節による原水の品質（特に地表水（surface water）を使用している場合）

- Might impact site selection and system design.

インパクト受けるであろう箇所の選定と、システム設計

- Evolution in membrane technologies allowing improved membrane resistance to high temperature (above 120°C), pressure and harsh environment (caustic soda)

高温度（約120°C）、加圧、そして過酷な環境（苛性ソーダ）に耐えられるメンブレンへの改善を可能とする膜技術の進展

- Sanitization strategies have to consider multiple approaches to optimize micro-organisms removal (heat+chemical) and not rely on a single principle (e.g. hot water at 80°C).

サニティゼーション戦略は、微生物除去を最適化するために、複合的なアプローチ（multiple approaches）（熱と化学薬剤）を考慮すること。そして、単一の原則（例えば、熱水で80°C）に頼らないこと。

- Adapt sanitization strategies based on the knowledge of the potential contaminants

可能性のある汚染菌についての知識に基づいて、サニティゼーション戦略を適合させること

- Close monitoring of membranes aging to avoid breakdown by オンライン integrity testing.

オンライン完全性試験の故障（breakdown）を避けるために、膜のエイジング（経年劣化）の厳密なモニタリング

Regarding monitoring of micro-organisms, tests were performed off-line and on liquid samples. Such practice was in line with regulatory requirements and adapted to detect a massive contamination. However, its appropriateness for monitoring the system on a continuous rapid basis was questioned considering the nature of biofilms and the fact that release of micro-organisms and other by-products from the biofilm would not be linear. Modern microbiological techniques (Chemscan, ultrafluorescence, flow cytometry) were discussed and were considered as potential powerful tools to:

微生物のモニタリングに関しては、試験はオフラインで、そして液体サンプルで行われた。このようなやり方は、法的要求と一致するものであり、重厚な汚染（massive contamination）を検出するために採用されたものであった。しかしながら、バイオフィルムの性質を考えると、そしてバイオフィルムからの「微生物と副産物の放出」が直線関係にないという事実を考慮するとき、連続的な迅速法を基礎として、そのシステムをモニタリングすることの適切性は、疑問が呈された。最新の微生物学的技術（Chemscan, ultrafluorescence, flow cytometry）が議論され、それらは、以下のような特性をもつので、強力なツールとなる可能性あると考えられた。：

- Either reduce the time for delivering the results, allowing to trigger preventive/curative measures more rapidly.

いずれの方法も、結果を与えるまでの時間を減少させるので、予防的／あるいは対症的な方策をとるための、より迅速な引き金を引くことを可能とする

- Improve sensitivity for micro-organisms detection

微生物の検出感度を改善する

- Or be used as on-line monitoring systems (provided their integration in the water system

was technically achievable).

あるいは、(もし、用水システムの統合化が技術的に達成されているのであれば) オンライン モニタリング・システムとして使用される

The possibilities to obtain representative surface samples were discussed. However, the collection of these samples was unlikely to be manageable in an industrial scale production system. Nevertheless, systems allowing collection of surface samples (e.g. Robbins device) would present a significant interest at laboratory level to identify the microbiological flora susceptible to penetrate the production system.

代表的な表面のサンプルを得る可能性について、議論が行われた。しかしながら、それらのサンプルの採取は、工業規模の生産システムにおいては、管理可能となりそうもない。それにも拘わらず、表面サンプルの採取を可能とするシステム(例えば、Robbins device ; 訳注)は、当該用水システムに侵入し易い微生物フローラを特定するために、実験室レベルでの重大な関心を与えるものであろう。

訳注：“Robbins device”はバイオフィルムを調べる方法として一般的に使われる方法である。

インターネット上に多くの報告があり、その中で製薬用水に応用可能な上位サイトを以下に貼り付けた。下記の1のサイトはPDFファイルであり、参考になる。2のサイトは写真がある。

4. はECAのサイトである。

1. <http://courses.cit.cornell.edu/biomi290/microscopycases/biofilm/documents/ExpDesign.pdf>
2. <http://www.ugent.be/fw/en/research/pharmaceutical-analysis/micro/equipment/mrd>
3. [http://researchspace.csir.co.za/dspace/bitstream/10204/742/1/momba\\_2000.pdf](http://researchspace.csir.co.za/dspace/bitstream/10204/742/1/momba_2000.pdf)
4. [http://www.gmp-compliance.org/eca\\_news\\_966.html](http://www.gmp-compliance.org/eca_news_966.html)

Therefore, current practices regarding liquid samples would need to be continued, also the timing and location of sampling could be correlated to triggers (e.g: fluctuation of a physico-chemical parameter) from on-line measurements located through the water system. それゆえ、液体サンプルに関しての現在のやり方は、連続的であることが必要になるであろう。また、サンプリングのタイミングと位置は、用水システム中に位置させているオンライン測定(例えば、物理化学的パラメータの変動)を、トリガー(引き金)と関連させるべきである。

### ***WFI monograph and adequateness of current specifications when considering membrane systems.*** (膜システムを考慮した場合のWFI各条と現行規格の適切性)

When the specifications of the Ph.Eur. WFI monograph were established, only the distillation technique and the potential contaminants likely to be associated with this technique had been considered. The current specifications of the WFI monograph were not considered appropriate with respect to the potential contaminants likely to be present when using membrane systems

for the production of water.

欧州薬局方 (Ph.Eur.) のWFI各条の規格が確立された場合、蒸留技術とこの技術 (訳注: 蒸留法) に恐らくは関連する可能性がある汚染菌は考慮がされていた。しかし、WFI各条の現行規格は、用水製造に膜システムを使用した場合に、存在する可能性のある汚染菌に関して適切とは考えられない。

Nevertheless, by-products or remains from micro-organisms would be of organic nature and would likely impact the parameters currently monitored in the monograph. Should such materials be released in the system it was considered that TOC and conductivity would be impacted.

それにも拘わらず、副産物 (by-products ; 訳注) および微生物の残骸 (remains) は有機性 (organic nature) の物質であり、各条で現在モニターしているパラメータに影響を与えるに違いない。そのような物質は当該システムに放出されるものであり、TOCおよび導電率に影響を与えるものであると考えられる。

訳注: ここで、副産物 (by-products) とは、主として、バイオフィルムの大きな部分を占める細胞外多糖 (EPS ; Extra cellular polysaccharides) を指すのであろう。EPSは粘性物質であって、微生物の薬剤や熱に対する抵抗性の根源となる。また、グラム陰性菌の細胞壁分解物であるバクテリアル・エンドトキシンも副産物と考えることも可能である。

Therefore, the adjunction of requirements regarding stability of values measured on-line for TOC and conductivity might provide information regarding potential presence of micro-organisms in the system or release of by-products.

それゆえ、TOCと導電率をオンラインで測定した値の安定性に関する要求を更に付け加えることは、当該システムの微生物の存在の潜在的可能性があるいは副産物の放出に関する情報を与えるものであろう。

A significant reduction of the TOC specification would be in line with actual data presented and also provide further control by reducing nutrients availability.

TOC規格の大幅な低減 (訳注: 規格値を厳しくすること) は、提出された実際のデータに沿ったものであり、また、(微生物に) 利用可能な栄養物を減少させることにより、更に制御を与えるものでもある。

Regarding bioburden, the possibility to reduce the current level should be considered. Amendments regarding the detection of micro-organisms using rapid microbiological methods or modified culture media adapted to bacteria likely to be present in the system, depending on feedwater and environment flora specific for the location, could be considered as well.

バイオバーデンに関しては、現在のレベルの低減 (訳注: 規格値を厳しくすること) を考えるべ

きである。また、以下の修正が更に考慮されるであろう。

- ・迅速微生物学的方法を使用しての微生物の検出、あるいは
- ・原水やその地域に固有な環境微生物菌相にもとづいて、当該システムに存在するであろう細菌に適合した変法培地 (modified culture media)

Finally, additional methods (for example Monocyte Activation Test, for compounds susceptible to elicit immune response in human or other suitable tests) could be integrated for the detection of by-products biologically active released by micro-organisms in addition to the currently recommended bacterial endotoxins test, that is focused on endotoxins from Gram negative bacteria.

最後になるが、微生物により放出された副産物の生物活性の検出をするために、付加的な方法を統合化することになるであろう。「付加的な方法」とは、例えば、人の免疫応答 (immune response) を誘導することに感受性のある化合物に対する Monocyte Activation Test や、他の試験方法である。これらの方法は、現在推奨されているバクテリアル・エンドトキシン試験 (グラム陰性の細菌からのエンドトキシンに焦点を絞っている) に加えて行うものである。

## 5. CONCLUSIONS (結論)

The quality of the discussions and data provided by speakers was very much appreciated. In contrast to the workshop organized in 1999, the representatives from regulatory authorities considered that sufficient reasons had been provided for the European Pharmacopoeia Commission to recommend initiating discussions regarding potential use of membrane systems for the production of Water for Injections. However, such discussions would have to consider the points highlighted during the workshop regarding a revision of the current specifications and the introduction of additional methods and requirement to deal with the contaminants likely to be present in such systems and ensure an acceptable safety level of the material produced. Finally, since the topic was considered as having a major impact on regulatory authorities and pharmaceutical companies, the participants from the workshop strongly recommended that discussions be held in a multidisciplinary forum involving the various stakeholders, to ensure that all aspects related to this topic are adequately covered.

議論の質 (quality of the discussions) と講演者により提出されたデータは、極めて価値あるものであった。1999年に組織されたワークショップと対照的に、規制当局からの代表者達は、欧州薬局方コミッションが、WFIの製造についての膜法の使用の可能性に関しての議論を始めることの推奨に関して十分な理由が与えられていると考えた。しかしながら、そのような議論は、以下の事項に関して、そのワークショップ中に顕著になった事項を考慮することになるである。

- ・現行規格の改定
- ・そのようなシステムに恐らく存在するであろう汚染菌に対応する付加的な方法と要求事項の導入

・製造された物質（WFI）の許容される安全性レベルを確実にすること

最終的に、このトピックスは規制当局および製薬会社に大きな影響を与えらるるので、ワークショップの参加者は、このトピックスに関する全ての側面を適正にカバーしていることを保証するために、様々な利害関係者（stakeholders）が関わる多くの専門分野の者からなるフォーラム（multidisciplinary forum）で議論を行うことを、強く推奨した。

(以上)