

Frequently Asked Questions: Water for pharmaceutical and analytical purposes

(米国薬局方) よくある質問：製薬用水 および 分析用水

<http://www.usp.org/frequently-asked-questions/water-pharmaceutical-and-analytical-purposes#question%2021>

(2017.04.26 アクセス)

(この資料に関して)

医薬品の製造では大量の製薬用水を使用する。水は医薬品の製造において処方成分として、バイオ医薬品製造では培養液の調製に不可欠なものである。それだけではなく、器具や設備の洗浄、製造環境のクリーニング用として、更には、医薬品の品質を評価する試験分析部門においても、試験用水の品質は重要である。

2017年4月からは欧州薬局方においても非蒸留法による注射用水の製造が認められた。これにより、三極の製薬用水の品質、規格そして試験方法は、ほぼ整合したと言える。製薬用水の規格や管理に関して先進的地位を占めるのは米国薬局方であり、その中でも特に General Information の <1231> Water for Pharmaceutical Purposes が注目される。

おりしも 2017年3月の USP の Forum に USP 第40版に収載予定の“In-Process Revision: <1231> Water for Pharmaceutical Purposes”が掲載された。USP の Forum には、登録（無料）をすることで、その内容を知ることが可能である（下記アドレス）。医療用医薬品に関わる規制はグローバル化をしており、それはその基本となる製薬用水も例外ではない。米国薬局方<1231>をより深く理解するためにも、社内各位は、是非、この FQA のご一読いただき、USP へのアクセスを、お願いするものである。

(<https://login.usp.org/cas/login?service=http%3A%2F%2Fwww.usppf.com%2Fpf%2Flogin>)

2017.04.27 アクセス

(注：本資料は、社内の技術検討用資料である。)

目 次

1. Why are there no microbial requirements included in the monographs for Purified Water and Water for Injection?
Purified Water (精製水) および Water for Injection (注射用水) の各条に、微生物の要求が含まれていないのは、なぜなのか? 4
2. What is the purpose of microbial Alert and Action Levels for Purified Water and Water for Injection?
精製水と注射用水の微生物学的なアラートレベル及びアクションレベルの目的とはどのようなものか? 4
3. For off-line testing of water samples for Water Conductivity <645> and Total Organic Carbon <643>, how long can I store samples before testing?
Water Conductivity (水の導電率) <645>と Total Organic Carbon (有機体炭素) <643>の、水のサンプルのオフライン試験は、試験をするまでに、サンプルをどのくらい長く保管出来るのか? 5
4. For off-line testing of water samples for General Chapters Water Conductivity <645> and Total Organic Carbon <643>, how should I store the samples?
General Chapters Water Conductivity (水の導電率) <645> 及び Total Organic Carbon (有機体炭素) <643> についての水サンプルのオフライン試験では、サンプルをどの様に保存すべきか? 6
5. Can I do Water Conductivity <645> and Total Organic Carbon <643> testing on-line?
Water Conductivity (水の導電率) <645>と Total Organic Carbon (有機体炭素) <643>試験は、オンラインで出来るのか? 7
6. What is the total organic carbon (TOC) limit for Purified Water and Water for Injection?
Purified Water (精製水)及び Water for Injection (注射用水) の有機体炭素 (total organic carbon ; TOC) の限度値はどのようなものか? 7
7. How often do I perform the system suitability test in Total Organic Carbon General Chapter <643>?
Total Organic Carbon General Chapter <643>のシステム適合性試験はどの位の頻度で行うのか? 8
8. How long can I store and reuse reference standard solutions prepared for the Total Organic Carbon <643> system suitability test?
Total Organic Carbon (有機体炭素) <643>のシステム適合性試験用に調製した reference standard solutions(基準溶液)は、どの位長い間保管できて、再使用も出来るのか? 10
9. What is the main reason for KCl addition in the Water Conductivity <645> test for pH measurement?
pH 測定に関して、Water Conductivity <645>試験での KCl (塩化カリウム) を添加する主たる理由はなにか? 11
10. Can I start at Stage 2 for Water Conductivity <645>, or do I need to start at Stage 1?
Water Conductivity (水の導電率) <645>の Stage 2 から試験をスタートさせることは出来るか?、それとも、Stage 1 から始める必要があるか? 11
11. Is the requirement for conductivity cell constant of $\pm 2\%$ of the nominal value?

- 導電率の要求に、公称値 ±2% とのセル定数は存在するのか? 12
12. What is a "suitable container" for off-line determination of conductivity?
導電率のオフライン測定での“適当な容器”とはどのようなものか? 12
13. There are no tests for pH, nitrates, or heavy metals? Is this correct?
pH、硝酸塩、あるいは重金属の試験がない。これは正しいのか? 12
14. May I release water for use by performing microbial testing on water from a sample port?
サンプル・ポートからの水の微生物試験を行うことで、使用する水をリリース出来るか? 15
15. Is the outlet on the water distribution system, sometimes called a point of use outlet, considered to be the point of use?
しばしば “point of use outlet ”と呼ばれる水分配システムのアウトレットは、“point of use”と考えるべきなのか? 16
16. If I do not have a water microbial specification but only an Alert and Action Level, is there a microbial level considered to be unfit for use?
水の微生物菌数の規格を持たず、Alert 及び Action Level のみをもっているのならば、その微生物レベルは、使用に対して適さない状態にある (considered to be unfit for use) と考えることになるか? 16
17. What are the most common issues encountered in the WFI production systems produced under GMP. What should we look for?
GMP の下で製造される WFI 製造システムで最も一般的に遭遇する問題は何か? それは、どの様に探すべきなのか? 17
18. Do you get nuclease generation from biofilm and is more released during sanitization?
バイオフィームからのヌクレアーゼ (核酸分解酵素) の生成があっても、サニティゼーション中にそれ以上に除去されるということか? 18
19. In the new USP <1231> the recommended temperature in hot sanitizing has changed. The previous recommendation of at least 80° C has been lowered to 65-80° C. Now temperatures far in excess of 80° C are explicitly deemed inadvisable. Is this correct?
新たな USP <1231>は、hot sanitizing における推奨温度を変更している。以前の「少なくとも 80°C」という推奨温度は、65-80° C にまで下げられている。今では、80° C を大きく超える温度は、明らかに、勧められる温度ではないということになる。これは正しいか? 19
20. When sampling water ports should we hook up process hoses? Is this a requirement or a recommendation?
水のサンプリング時に、ポートには、プロセスで使用するホースを取り付けるべきか? 要求や推奨は、あるのか? 20
21. What is your risk in increasing endotoxin levels due to the different sanitization methods?
各種のサニタイズンエンドトキシン・レベルの増加のリスクは何か? 22

訳者注: ECA GMP News(2017年4月26日掲載)に、この USP フォーラムの記事についての記載がある。

<http://www.gmp-compliance.org/gmp-news/usp-q-a-paper-on-pharmaceutical-water>

1. Why are there no microbial requirements included in the monographs for Purified Water and Water for Injection?

Purified Water (精製水) および Water for Injection (注射用水) の各条に、微生物の要求が含まれていないのは、なぜなのか？

Because of the various uses of these waters, microbial requirements are not included in these monographs since this would unnecessarily burden some users with meaningless and/or inconsequential or inappropriate requirements, e.g. water used for many laboratory analyses.

それらの水は様々な用途を持つために、微生物学的要求は、その各条には含まれていない。というのは、それを各条に含めれば、「意味のない、及び／又は 重要性の低い」または「不適切な要求」を、不必要にユーザーに課すことになるからである。その例として、ラボでの分析用の水がある。

Microbial guidelines are provided under the informational chapter *Water for Pharmaceutical Purposes <1231>* where it states that the user should establish in-house specifications or fitness for use microbial levels above which the water is unsuitable for use.

微生物に関するガイドラインは、情報の chapter である *Water for Pharmaceutical Purposes <1231>* に与えられており、ここには<1231>に述べられている微生物レベルが、その水の用途からみて不適切なレベルである場合は、ユーザーが自社の基準 (in-house specifications) か、あるいは適切な管理値 (fitness) を確立すべきことが述べられている。

2. What is the purpose of microbial Alert and Action Levels for Purified Water and Water for Injection?

精製水と注射用水の微生物学的なアラートレベル及びアクションレベルの目的とはどのようなものか？

Alert and Action Levels are process control terms and should be established at levels indicative of the water system trending outside of its normal microbial control range. These levels should be established at levels no higher than, and preferably lower than, those listed in *Water for Pharmaceutical Purposes <1231>* based on the normal microbial performance trends in your water system. The purpose of Alert and Action Levels is to trigger additional, non-routine, rather than routine microbial control measures. These additional control measures should prevent objectionable levels and types of microorganisms from being present in the water, based on for the water's use.

アラート及びアクションのレベルは、プロセス管理の観点をもつものであり、それらのレベルは、その水システムが、通常に見られる微生物管理の範囲の外側へと動いていることを示す指標として確立すべきものである。それらのレベルは、自社の製薬用水システムの通常の微生物菌数のトレンド (normal microbial performance trends) に基づき、*Water for Pharmaceutical Purposes <1231>* に掲げられているアラート及びアクションのレベルより高い菌数とするのではなく、むしろ低い値として制定すべきである。アラート及びアクションのレベルの目的は、日常的な微生物管理の対策というよりもむしろ、追加的かつ非日常的な対策を開始するトリガー (引き金) とするためである。それらの追加的な管理対策は、その水の用途に基づき、水中に存在している微生物が、好ましくないレベルや菌種になることを、防ぐようにすべきである。

3. For off-line testing of water samples for *Water Conductivity <645>* and *Total Organic Carbon <643>*, how long can I store samples before testing?

Water Conductivity (水の導電率) <645>と *Total Organic Carbon* (有機体炭素) <643>の、水のサンプルのオフライン試験は、試験をするまでに、サンプルをどのくらい長く保管出来るのか?

USP is silent on a specific answer to this question. It is understood that some manufacturers have their analyses performed by external laboratories – which may take several days or longer. For this reason, there is no time limit.

USP は、この質問には答えられない。一部の製造業者は、外部のラボにその分析を依頼していると理解している。そのような場合は、保管期間は数日間以上となるだろう。この理由のために、時間的な限度を述べられない。

In general, you can wait as long as you want – at your risk. But it is advised to test as soon as practical for the following reasons; 1) when stored, the water purity only degrades over time. Since *Purified Water*, *Water for Injection* or the sterile waters are of such high purity, the passage of time does not do anything except potentially degrade the sample due to environmental, ambient, or container factors; and 2) water is typically not produced in batches, but rather it is usually purified, produced, and consumed continuously. The water may have had direct product impact or contact before any lab analysis is executed. Delays in testing only increase the amount of potential product impact – in the event of a failed test.

一般的言え、各社がリスクを以って、その望むだけの期間を持たせることが出来る。しかし、以下に述べる理由から、現実的に対応としては、出来る限りは早くに、試験をすることをアドバイスする。

- 1) 保存した場合、水の純度が時間と共に低下して行くのは僅かなものである。 “*Purified Water*” (精製水)、 “*Water for Injection*” (注射用水)、あるいは高純度の無菌の水は、高い純度持ので、時間経過によって影響を受けないはずであるが、環境的 (environmental) な、周

囲 (ambient) の、あるいは容器による因子の影響を受けて、サンプルが劣化する可能性がある。

- 2) 水は一般的にバッチの形態で製造されておらず、通常は、連続的に、精製され、製造され、そして消費される。水はラボで分析が行われる以前に、製品に直接的なインパクトを与え、または接触かも知れない。試験の遅れは、試験が不適合となる場合があるので、製品への潜在的なインパクトを持っている。

4. For off-line testing of water samples for General Chapters *Water Conductivity* <645> and *Total Organic Carbon* <643>, how should I store the samples?

General Chapters *Water Conductivity* (水の導電率) <645> 及び *Total Organic Carbon* (有機体炭素) <643> についての水サンプルのオフライン試験では、サンプルをどの様に保存すべきか?

For lab analyses, samples should be stored in containers that do not adversely impact the test results. This is to prevent false positives and unnecessary investigations. For example, storage of water in a glass container for a few hours is usually good, but storage for a longer time will result in a modest increase in the sample conductivity. This is due to the leaching of sodium silicate from the glass, raising the pH and the water conductivity, and threatening to fail *Water Conductivity* <645>. In general, clean plastic containers are a better choice for long term storage of samples for *Water Conductivity* <645> testing. For *Total Organic Carbon* <643>, there is a similar rationale - many types of non-shedding plastics or glass suffice. In general, storage at ambient or refrigerated temperatures is best for these chemical tests, while refrigerated storage is advised for samples used in microbial testing. Cleanliness of any container is most critical. Due to the very high purity of these waters, fingerprints, soaps, and other residues must be avoided. False positives can result.

ラボの分析用には、サンプルは試験結果に悪い影響を与えない容器中で保管すべきである。これによって、擬陽性(false positives)及び不必要な調査を防ぐことが出来る。

例えば、ガラス容器中での数時間の水の保存は一般的に問題はないが、長時間の保管は、そのサンプルの導電率をやや増大させる。これは、ガラスからのケイ酸ナトリウム (sodium silicate) の溶出によるものであり、pH と水の伝導率を増大させ、*Water Conductivity* (水の導電率) <645>が不適合となる恐れがある。

一般的に、クリーンなプラスチック製容器は、*Water Conductivity* <645>試験のサンプルの長期間保存のために、(訳注：ガラス容器よりは) より適切な選択である。*Total Organic Carbon* (有機体炭素) <643>に関しては、同様な論理的解釈(rationale)を行うことが出来るものであり、non-shedding plastics (低剥離性プラスチック) またはガラスが満足の行くものである。一般的に、なりゆき温度または冷所温度 (ambient or refrigerated temperatures) での貯蔵が、それらの化学的試験にとって

はベストである。

しかしながら、冷所温度は、微生物試験用のサンプルに勧められるものである。如何なる容器にあっても、その清浄性 (cleanliness) は最も重大なものである。それらの水の非常に高い純度のために、指紋(fingerprints)、洗剤(soaps)、及びその他の残存物(residues)は、避けなければならない。

5. Can I do Water Conductivity <645> and Total Organic Carbon <643> testing on-line? Water Conductivity (水の導電率) <645>と Total Organic Carbon (有機体炭素) <643>試験は、オンラインで出来るのか?

These two chapters specifically state that these tests can be performed off-line or on-line. There are benefits and challenges for each approach, and they are described in more detail in these chapters and in *Water for Pharmaceutical Purposes <1231>*. In general, on-line testing avoids the risk of contamination of off-line samples by humans, containers, or the environment, and it provides immediate analysis and direct opportunities for real-time control, decision and intervention. For example, you can continuously test and accept the water (for these chemical attributes). Conversely, you can prevent the distribution of the water in the event of a failed test in real time. However, for a facility with multiple types of waters and loops, a centralized lab analysis system may offer a more economical choice. In either case, the water sample must be representative of the water used in production.

これら2つの chapters は明確に、それらの試験がオンラインあるいはオフラインで行うことが出来ると述べている。それらの試験は、オンラインあるいはオフラインの各アプローチで、それぞれ便益(benefits)と課題(challenges)が存在しており、それぞれの chapters と *Water for Pharmaceutical Purposes (製薬用水) <1231>*により詳しく述べられている。

一般的に、オンライン試験は人による、あるいは環境に起因するオフライン・サンプルの汚染のリスクを避けることが出来る。そして、直ちに分析することや、リアルタイム制御(real-time control)、決定(decision)及び介入(intervention)に関して、直接的な選択を提供する。

例えば、(オンライン試験により)連続的に試験を行うことが出来て、(その化学的特性に関して)水を承認することが出来る。逆に言えば、試験が不適合の場合は、リアルタイムで水の供給を防ぐことも出来る。

しかしながら複数のタイプの水設備及びループに関しては、ラボでの集中的な分析(訳注:オフライン試験)は、より経済的な選択肢を与えるものでもある。何れの場合でも水のサンプルは、製造に使用する水を代表するものでなければならない。

6. What is the total organic carbon (TOC) limit for Purified Water and Water for

Injection?

Purified Water (精製水)及び Water for Injection (注射用水)の有機体炭素 (total organic carbon ; TOC)の限度値はどの様なものか?

There is a "target limit response" of 500 µg of Carbon/L. The true limit is the response of the TOC measurement system to a 500 µg Carbon/L (prepared from sucrose) solution, R_s , corrected for the response to reagent water, R_w . This limit is equal to $R_s - R_w$. The actual number will vary based upon your reference standard solution, your equipment, background carbon, etc. USP Reference Standards are required for use.

500 µg of Carbon/L の "target limit response" が存在している。この真の限度値は、TOC の測定システムの応答であって、500 µg Carbon/L (sucrose から調製する) 溶液 R_s を、試薬用の水 (reagent water) R_w に対する応答についての補正がされたものである。

この限度値は、“ $R_s - R_w$ ” (訳注：この両者の差分) に等しくなる。実際の数値は、自社での reference standard solution (参照基準溶液)、使用する機器、バックグラウンドの炭素などによって変動するものである。USP の基準溶液を使用することが必要となる。

7. How often do I perform the system suitability test in *Total Organic Carbon General Chapter <643>*?

***Total Organic Carbon General Chapter <643>*のシステム適合性試験はどの位の頻度で行うのか?**

USP General Chapter <643> intentionally says nothing about how often the system suitability test (SST) should be run. The reasoning is that this frequency depends on the stability of the Total Organic Carbon (TOC) instrument response and other factors associated with the water quality and risk. If the TOC of a quality water system is very low, say <20 ppb, then many opt to reduce the frequency of testing due to less risk. The stability of different TOC measurement technologies may vary over extended periods of time. The instrument manufacturer can advise the user on this matter and user experience can also be valuable in determining a suitable frequency.

USP General Chapter <643>は、システム適合性試験 (system suitability test ; SST) をどの位の頻度で行うべきかについて、何も述べていない。その理由は、この頻度が Total Organic Carbon (有機体炭素 ; TOC) 測定機器の応答の安定性と、水の品質とリスクに関連する他の因子に依存するからである。

もし、水システムの品質に関わる TOC が非常に低い値、いわゆる <20 ppb であるならば、多くの場合は、その低いリスクによって試験頻度を減少させることを選択するであろう。各種の TOC 測定技術の安定性は、時間が長くなると共に変化するであろう。

機器の製造業者は、この問題についてユーザーにアドバイスを提供出来るものであり、ユーザーの経験もまた、適切な頻度を決定する上で価値を有するものである。

Another factor is the risk of a non-conforming system suitability test result since the Rs-Rw result used in this calculation is the limit response for the instrument, the crucial pass/fail value for the TOC test. If a non-conforming system suitability test is obtained, it implicates the inaccuracy of all TOC test results since the previous successful system suitability test. For this reason, many users choose to perform the system suitability test more frequently than the stability of the TOC instrument response might suggest, just to minimize the impact of a possibly non-conforming result. This is why a typically low TOC water system is at less risk, even with a failed SST. If the SST fails, some remediation is necessary to re-adjust the instrument, replace a lamp, or some other means of instrument improvement.

他の因子は、システム適合性試験結果が不適合となるリスクである。というのは、この計算に使用する Rs-Rw (訳注：両者の値の差分) の結果が、その機器の限度応答値 (limit response) であり、その TOC 試験の重大な適/不適の値 (crucial pass/fail value) となるからである。

もし不適合のシステム適合性試験結果が得られたならば、それは、以前に合格したシステム適合性試験以降の全ての TOC 試験結果が不正確であることを暗示するものとなる。この理由から、多くのユーザーは、TOC 機器の応答の安定性が示唆される以上の高い頻度で、システム適合性試験を実施することを選択する。

これは、可能性がある不適合結果 (possibly non-conforming result) のインパクトを最小化するためである。そのように言えるものであるが、SST (システム適合性試験) が不適合の時でさえ、通常は TOC が低い水のシステムでは、リスクもより低いものとなる。もし SST が不適合であれば、機器の再調整、ランプの交換、あるいは機器の改善のための何らから対策が必要となる。

But even a 50% error will have little impact on the past TOC readings (since the readings, even with this error, are so low relative to the Limit). On a high TOC water system, the failure of the SST is possibly more critical. This is up to the risk the user is willing to assume, knowing the historic stability of their instrument and other factors. Therefore, the *Total Organic Carbon <643>* is silent on the frequency of performing the system suitability test because it is up to the user to decide what is appropriate.

しかし、50% というような大きな誤差であっても、過去の TOC の読み取り値へのインパクトは殆どないであろう (この誤差を以ってさえも、その読み取り値は、(設定されている) 管理限度値に比較して非常に低いからである)。

高い TOC を持つ水システムでは、SST の不適合は、より重大な影響を持つ可能性がある。これは、ユーザーがどのような仮定をするか、その機器の安定性の履歴を知っているか、及びその他の因子でリスクが高まるかによる。

それ故に、どの位の頻度とするかは、ユーザーが決めることである。その理由から、*Total Organic Carbon* (有機体炭素) <643> は、システム適合性試験(SST)の実施頻度は触れないのである。

8. How long can I store and reuse reference standard solutions prepared for the *Total Organic Carbon* <643> system suitability test?

Total Organic Carbon (有機体炭素) <643>のシステム適合性試験用に調製した reference standard solutions(基準溶液)は、どの位長い間保管できて、再使用も出来るのか？

Where USP is silent on storage conditions and the stability of prepared Total Organic Carbon (TOC) reference standard solutions, the solutions should be 1) prepared fresh or 2) used within the expiry if procured from 3rd party supplier or 3) used within a timeframe determined by stability studies. In all cases, USP Reference Material is specified. Several factors can influence the stability of the reference standard solutions. These include temperature, light, oxygen, microbial decomposition, and adsorption to the container surface. The developments of turbidity, additional color, or performance variability relative to freshly prepared solutions are indicators of instability. Most of the suppliers of solutions specify expiry dates. But as a practical matter, concentrated reference standard solutions of Sucrose last 3-6 months, and analogous solutions of 1, 4 Benzoquinone (pBQ) last about 2 months, assuming they are stored at appropriate temperatures in appropriate containers and protected from light (for pBQ). It is recommended to use refrigeration since this slows down solution degradation, and reduces microbial growth, particularly in the sucrose solution.

USP は、調製した Total Organic Carbon (TOC)の保管条件と安定について述べていない場合、その溶液は、以下の何れかとして取り扱うべきである。

- 1) 用時調製をする または
- 2) もし第三パーティの供給者よりの入手であれば、その有効期限内に使用する または
- 3) 安定性調査により決定した時間枠内で使用する

何れの場合であっても、USP Reference Material (米国薬局方の参照基準品) は、規定がされている。幾つかの因子は、reference standard solutions (参照標準溶液) の安定性が影響する。その安定性に影響すると思われる因子には、温度、光、酸素、微生物による劣化(microbial decomposition)、及び容器表面への吸着が含まれる。新規に調製した溶液と較べて、濁り、着色度の増大(additional color)あるいは性能の変動(performance variability)などの発現は、その溶液が不安定となったことを示すものである。溶液類のサプライヤーの多くは、有効期限日(expiry)を規定している。

しかし実際上の問題として、sucrose(白糖)の濃縮された参照基準溶液は、少なくとも3~6ヶ月間、1, 4 Benzoquinone (pBQ)の analogous solutions (訳注：類縁の溶液類?) は約2ヶ月間となってい

る。この保管条件の前提として、それらが適切な容器中に入れられ、適切な温度の下で、かつ遮光保存 (pBQ に対して) されていることとしている。

それらを冷蔵 (refrigeration) することも推奨されている。これは、溶液の分解を遅くし、特に sucrose(白糖)にあっては、微生物の成長を遅くさせるからである。

9. What is the main reason for KCl addition in the *Water Conductivity* <645> test for pH measurement?

pH 測定に関して、*Water Conductivity* <645>試験での KCl (塩化カリウム) を添加する主たる理由はなにか？

In Stage 3, a neutral electrolyte (KCl) is added to increase the ionic strength and accurately measure the pH of the solution. If the ionic strength of the solution is not increased, the pH measurement will be highly unstable and inaccurate. So KCl is added to make a valid pH measurement as a part of the *Water Conductivity* <645> - Stage 3 test. The increase in the ionic strength is needed so that there is minimal concentration gradient across the pH electrode diaphragm/junction. A large concentration gradient results in a lack of equilibrium and unstable pH response.

Stage 3 において、溶液 (訳注：試料溶液) のイオン強度を高め、pH を正確に測定するために、中性の電解質 (KCl) が添加される。もし溶液 (訳注：試料溶液) のイオン強度が増大しないのであれば、pH 測定は非常に不安定で、かつ不正確である。

そのため、*Water Conductivity* <645> - Stage 3 test の一部として、妥当性のある pH 測定を行うために、KCl が加えられる。イオン強度の増大は、pH 電極の diaphragm/junction (隔壁/接点) を横切る最小濃度勾配を存在させるために必要なものである。大きな濃度勾配は、平衡の欠如と不安定な pH 応答を生じる。

10. Can I start at Stage 2 for *Water Conductivity* <645>, or do I need to start at Stage 1?

Water Conductivity (水の導電率) <645>の Stage 2 から試験をスタートさせることは出来るか？、それとも、Stage 1 から始める必要があるか？

There is no need to perform stages 1 and 2 in order. You can go directly to Stage 2 if offline testing is preferred - you do not have to fail stage 1 first.

stages 1 と 2 を順番に行う必要はない。オフラインの試験は、最初に stage 1 が不適合であるか否かに関わらず、直接に Stage 2 に進めることが出来る。

11. Is the requirement for conductivity cell constant of $\pm 2\%$ of the nominal value?

導電率の要求に、公称値 $\pm 2\%$ とのセル定数は存在するのかわ?

The cell constant accuracy must be $\pm 2\%$ of the certified value, not the nominal value.

セル定数の精度は、公称値ではなく、検定された値 (certified value) の $\pm 2\%$ を持たねばならない。

12. What is a "suitable container" for off-line determination of conductivity?

導電率のオフライン測定での “適当な容器” とはどのようなものかわ?

In general, any material that does not impact the conductivity in any appreciable way is suitable. Many plastic containers including PTFE, HDPE, LDPE and some polycarbonates are appropriate. Glass containers for immediate testing are appropriate. Regardless of the material, they have to be clean and free of any cleaning reagents such as soaps. Soaps are very conductive.

一般的には、ある適用する方法で導電率にインパクトを与えない材質が、適切なものである。PTFE、HDPE、LDPE 及び幾つかのポリカーボネートを含む多くのプラスチック製容器は、適切なものである。

直ぐに試験 (immediate testing) をする場合のガラス製容器も、適切なものである。そのような材質の種類の違いに関わらず、それらの容器は清浄にすべきで、かつ石鹼 (soaps) のような如何なる洗浄剤からもフリーとしなければならない。

13. There are no tests for pH, nitrates, or heavy metals? Is this correct?

pH、硝酸塩、あるいは重金属の試験がない。これは正しいのかわ?

Yes, this is correct. There has never been a test for nitrates for USP waters. The heavy metals test on USP waters was deleted in 1996. The pH test was deleted in 1998. [Note - There is a pH measurement (not a test) as a part of Stage 3 test for *Water Conductivity <645>*, but this is still a conductivity limit test]. Note that you cannot fail the former pH specifications of water (pH 5.0 – 7.0) if you pass the conductivity specifications. You also cannot fail the heavy metals test or the nitrate test if you pass conductivity and your water system starts with water compliant with the requirements for one of the drinking waters specified in the monographs (for the US, EU, Japan, or WHO). In some cases, these tests may be required by other pharmacopoeia.

イエス。これは正しい。USP 記載の水に関しては硝酸塩の試験はもはや存在していない。USP 記載の水の重金属試験は、1996 年に削除された。pH 試験は、1998 年に削除された。(注

—Water Conductivity <645> の Stage 3 の一部として pH 測定が残っているが、これは試験としてではない。しかし、この pH はまだ電導度を規定する試験 (conductivity limit test) となっている。))

もし電導度の規格に適合しても、その前に規定されている当該水の pH の規格(pH 5.0 – 7.0)で不適合となることがある。もし導電率が適合し、各条に規定されている飲料水の規格要求に適合している水で、水システムを動かすならば、重金属試験または硝酸塩試験もまた、不適合となることはない。ただし、場合によっては、それらの試験は他の薬局方(米国、欧州、日本あるいは WHO)で要求されるかも知れない。

訳注：以下の Q&A は、水の微生物汚染に関わる記述である。

この USP の水に関わる Q&A は、微生物管理の記述は、他の資料では見られない概念で用語が使用されている。この概念を正確に理解しないと、Q&A を誤って解釈する可能性がある。以下に、その用語の持つ意味を、Q&A の内容を整理して抽出した。用語の掲載の順序は、基本的に Q&A の掲載の順序とした。

sample port： 別名 “point of use outlet” と表現される。現時点では対応する適切な訳語はない。当面は「サンプル・ポート」と音訳する。

このポートは、製薬用水の製造システムの微生物管理をするためのサンプルの採水口 (outlet) を意味している。

この箇所は、以下に述べる製造に使用する “point of use (POU)” とは、大きく管理概念が異なる。

USP では、少なくとも、この Q&A では、POU よりも微生物菌数が低くなると推測しているようである。

経験的には、微生物の菌数は、採水口の弁の構造に大きく左右されるが、この Q&A では、全ての関係する採水口 (outlet) の弁は、ダイアフラム弁を前提としていると推測される。

point of use (POU)：いわゆる「ユースポイント」である。製造に使用する採水口である。POU から採水する水は、FDA が GMP 管理で要求しているように、実際に製造に供されるようにして採水することを求めている。つまりホースを付けていれば、ホースを通してサンプリングすべきである。また採水前のフラッシングの量と流速も、実際の製造時の状態と同一 (使用している用語は “same”) として採水することを求めている。

USP の注目すべき見解は、次の点である。

① その使用水の QC によるリリース (用語は後述する) を行う場合は、POU

から採水でなければならない

- ② 使用水の QC によるリリースで、POU 以外の outlet (採水口) から採水する場合は、その採水口の管理および採水方法は POU における管理や採水方法と“厳密に”同一にすることを求めている。

POU が複数箇所ある場合に、それぞれで管理や採水方法は異なる可能性があるため、これをどの様に GMP 的な管理を行うかは運営上の大きな問題となると思われる。

point of use outlet : 水分配システムの採水口(outlet)を意味するが、“point of use”(POU) (ユースポイント) とは異なる。

この Q&A に記述されている範囲では “sample port” の概念に近いと思われる。

true point of use : 適切な訳語が無いため「真のユースポイント」とした。

true point of use は、製造 (あるいは、製造用の水の供給プロセスと同一なサンプリング・プロセス) に供給されている箇所である。

この Q&A の記述を読むと、“true point of use”は “points of use” (ユースポイント) と同義と考えられるが、ユースポイントを特に強調した概念を持つ用語に感じられる。

true point of use での水の品質は、その製薬用水製造システムからの水を受ける全ての使用点 (points of use) で把握出来てなければならない。true point of use での水の品質は、“fit for use” (目的にかなっている) でなければいけない。すなわち、自社の水の規格に適合してなければならない。

(製薬用水製造システムの微生物管理点) : この Q&A の No.15 で、水システムの微生物管理は、sample port というより、point of use (POU) (ユースポイント) に基づくべきとしている。

つまり、使用水の微生物管理は

- ① 「水システムに対する管理」 (sample port から採水) と
- ② 「製品の品質に対する管理」 (point of use (POU)から採水)

の2つの観点を明確に区別している。この点は後述する“QC によるリリース”と密接に係る概念である。この議論を論理的に深めると、この Q&A で USP は明確には述べていないが、水の品質の保証概念が異なるという可能性がある。

具体的に言えば、②は“原料”としての水の品質評価を求めており、日局で例えば「4.05 微生物限度試験」に従って評価すべきと思われる。

しかし、①は製薬用水製造システムの管理評価であり、日局参考情報「製薬用水の品質管理」に記載する試験を準用すべきと考えられる。

培養法による微生物の菌数の推定は、存在する微生物の菌種に大きく依存するものである。したがって上記の考え方は、物理的や化学的な原理に基づく迅速法の普及により、大きな影響を受ける可能性がある。

QC “release” : 適切な訳語が見当たらないため、この訳文では原語をそのまま使用した。この用語は「QC での試験確認に基づく品質保証」の意味で使われている。

この用語の使用は、この Q&A の No.20 の項にみられる。製薬用水の製造は連続的であり、精製された水は同時的に使用されてゆく。従って、“release” に一般的に使用される「出荷」の意味は持たない。

“release”の持つ意味を辞書で調べると「許可する」という意味があった。この意味からの援用と思われる。

14. May I release water for use by performing microbial testing on water from a sample port?

サンプル・ポートからの水の微生物試験を行うことで、使用する水をリリース出来るか？

You may do so, but only under certain circumstances. The microbial quality of the water within the system, as reflected by water from that sample port, may be better than the quality that is delivered to the point of use (POU) during manufacturing use. This is because of microbial contamination of the system water that can occur as it is transferred from the system outlets to the POU. It is the quality of water DELIVERED from the system to the POU that affects products and other uses.

それは出来るであろうが、一定の状況の下での限定的なものとなる。その水システムで、サンプル・ポートからの水に反映される微生物学的品質は、製造に使用されている使用点 (point of use ; POU) で供給される品質よりも、良いものとなるであろう。

これは、製薬用水の製造システムの出口 (system outlets) から POU までの間を、水が移送がされる間に微生物汚染が生じるからである。製薬用水の製造システムから、製品や他の用途に影響を与える POU に “ 移送 (DELIVERED) ”されたものが、(訳注：評価すべき) 水の品質なのである。

If you have good water use practices such that the microbial count from a sample port is essentially the same as at a POU when delivered by the manufacturing use practice, then the risk of the sample port microbial counts falsely reflecting the quality of the delivered water is low.

もしサンプル・ポートからの微生物菌数が、製造の実際の使用に使われる POU の菌数と基本的に同じであるというような水管理の規範 (good water use practices) を持とうとするならば、サンプ

ル・ポートの微生物菌数が、供給された水の品質を誤って反映させるリスク (訳注：実際のPOUの菌数が高いのに、サンプル・ポートからの水の菌数が低いというリスク) は、低くなければいけない。

Generally, water release for use should be based on a POU sample reflecting manufacturing's water use practices and not on sample port data.

一般的に、使用のための水の release は、製造する水の使用実態 (manufacturing's water use practices) を反映させている POU のサンプルに基づくべきであって、サンプル・ポートではない。

15. Is the outlet on the water distribution system, sometimes called a point of use outlet, considered to be the point of use?

しばしば “point of use outlet ” と呼ばれる水分配システムのアウトレットは、“point of use” と考えるべきなのか？

No. The destination of that water where it will be used for product formulation or cleaning or where it enters a manufacturing process is the true point of use. The quality of water at the true point of use, as delivered by manufacturing (or by a sampling process identical to the manufacturing water delivery process) must be known at all points of use receiving water from the system. The water quality at the true point of use is where the water must be “fit for use”, i.e. pass your water specifications.

考えない。製剤の処方や清浄化に使用される水、あるいは製造プロセスに入っていく水の目的地は、true point of use (真のユースポイント) である。true point of use は、製造 (あるいは、製造用の水の供給プロセスと同一なサンプリング・プロセス) に供給されているような箇所である。

true point of use での水の品質は、そのシステムからの水を受ける全ての使用点 (points of use) で既知でなければならない。そして、true point of use での水の品質は、“fit for use” (目的にかなっている) でなければいけない。すなわち、自社の水の規格に適合してなければならない。

16. If I do not have a water microbial specification but only an Alert and Action Level, is there a microbial level considered to be unfit for use?

水の微生物菌数の規格を持たず、Alert 及び Action Level のみをもっているのならば、その微生物レベルは、使用に対して適さない状態にある (considered to be unfit for use) と考えることになるか？

Yes. Action Levels in USP <1231> (100cfu/mL for Purified Water and 10cfu/100mL for Water for Injection) are generally considered to represent a level above which the water is

unfit for use. That is why an OOS investigation must be undertaken if those Action Levels are exceeded.

その通りである。USP <1231>の Action Levels (精製水に対して 100cfu/mL、及び注射用水に対して 10cfu/100mL) は、一般的に、それ以上であれば目的とする用途に適さないとするレベルを示すと考えられている。換言すれば、もし Action Levels を超えたならば、OOS 調査を行わねばならない。

So whether you declare microbial specifications or not, they are assumed to be those “compendia action level” values contained in General Chapter <1231>. To avoid ever exceeding a water microbial specification, trend-based Alert and Action Levels should be used to monitor and control the water system so it always produces water that is fit for use.

それであるから、微生物の規格を宣言するか否かに関わらず、General Chapter <1231>に掲載されている “compendia action level” (公定書掲載のアクション・レベル) が設定されていると仮定することになる。

水の微生物規格を超えるのを防ぐために、トレンドに基づいて決められた Alert および Action Levels を、水システムのモニターと制御に使用すべきである。そのようにすることで、使用に適した水を常に製造することが出来る。

17. What are the most common issues encountered in the WFI production systems produced under GMP. What should we look for?

GMP の下で製造される WFI 製造システムで最も一般的に遭遇する問題は何か？ それは、どの様に探すべきなのか？

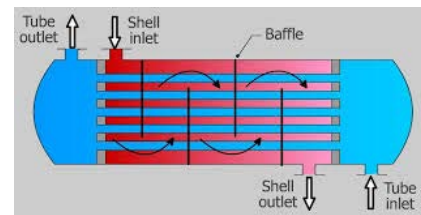
- a) One common problem is where there is a cold WFI sub-loop off of a heated system with a large shell and tube heat exchangers used for cooling in that sub-loop. When the sub-loop is hot water sanitized, not enough contact time is allowed for the cooling heat exchangers (and their trapped chilled water) to get them thoroughly hot and sanitized. When incompletely sanitized, any surviving biofilm will immediately reinoculate the cold sub-loop after resumed cold operation and be present as detectable micro counts.

共通する一つの問題は、加熱された WFI システムから離れた、cold (冷えた) WFI のサブシステムが存在することである。そのサブ・システムのループは、冷却用の大型のシェルアンドチューブ式熱交換器 (shell and tube heat exchangers ; 訳注参照) を持っている。そのサブ・ループを熱水でサニタイズする場合、その冷却用の熱交換機 (及びその中に滞留している冷えた水) は、それを完全に加熱し、サニタイズするための十分な接触時間が得られないことがある。不完全にサニタイズされた場合、生存したバイオフィームは、冷却化運転を再開した後

の、冷えたサブ・ループに直ぐに再定着して増殖 (re inoculate) し、(訳注：その結果として) それは検出されるような菌数の量として存在することになる。

訳注：イメージとしては右に掲げた図である。幾つかのタイプがある。詳しくはウィキペディアを参照されたい。

https://en.wikipedia.org/wiki/Shell_and_tube_heat_exchanger



- b) Other common problems with cold WFI systems are dead legs, sometimes temporary ones that are created by open hard-piped connections to equipment that is not in use and not drawing water. The hot water during sanitization doesn't mix well with the trapped water in that dead leg, so the dead leg never gets sanitized. If there was any contamination that got into that side leg during previous use, it will grow unabated in the unsanitized dead leg and continuously contaminate the loop water.

cold WFI システムのもつその他の共通する問題点は、デッドレグ (dead legs) である。往々にしてこのデッドレグは、使用されていない機器や、排水でもない箇所へと、開口した硬質の配管で接続されている。サニタイズ中の熱水は、デッドレグ中に取り込まれた水と十分には混合しない。そのためデッドレグは、決してサニタイズされることはない。もし、以前に使用した side leg (訳注：主配管に付属するデッドレグ部分) に何らかの汚染があったならば、サニタイズが不十分なデッド・レグでは、衰えることのない (訳注：バイオフィルムの) 成長が維持され、ループしている水を引き続き汚染し続けるであろう。

- c) Another common problem is overwhelming the distillation purification process with a high level of endotoxin in the water going to the still (100+ EU/mL). This can happen with poor maintenance of pretreatment unit ops such as carbon beds, and also when coincident with high endotoxin levels in the city water when they switch over to straight chlorine from chloramine for a part of a year.

その他の共通する問題は、蒸留による精製プロセスで、(訳注：蒸留しようとする) 水中の高レベル (100+ EU/mL：訳注 “100 EU/mL 以上” の意味か?) のエンドトキシンが、蒸留器へと入ること (訳注：“飛沫同伴”によるエンドトキシン汚染) である。

これは、「活性炭ベッド(carbon beds)のような前処理装置の運転でのメンテナンスの不備」に、毎年のある時期での、クロラミン(chloramine)から直接塩素(straight chlorine)に切り替える時の「市水での高いエンドトキシンレベル」が重なった場合にも見られる。

18. Do you get nuclease generation from biofilm and is more released during sanitization?

バイオフィルムからのヌクレアーゼ (核酸分解酵素) の生成があっても、サニティゼーション中にそ

れ以上に除去されるということか？

It would not be surprising if substantial biofilm were allowed to be present from infrequently used chemical sanitants. However, if hot water is used for sanitization, it would denature the nuclease enzymes, so this phenomenon might not occur with hot water sanitized systems.

もしかなりの量のバイオフィームが、殆ど使用しない化学的サニタイザー (chemical sanitants) に存在していても、それは驚くほどのことではない (訳注：“一般的なことである”、との意味)。しかし、熱水をサニテーションに使用するのであれば、ヌクレアーゼ酵素は変性するので、熱水によるサニタイズシステムではこの現象は生じないと考えられる。

19. In the new USP <1231> the recommended temperature in hot sanitizing has changed. The previous recommendation of at least 80°C has been lowered to 65-80°C. Now temperatures far in excess of 80°C are explicitly deemed inadvisable. Is this correct?

新たな USP <1231>は、hot sanitizing における推奨温度を変更している。以前の「少なくとも 80°C」という推奨温度は、65-80°C にまで下げられている。今では、80°C を大きく超える温度は、明らかに、勧められる温度ではないということになる。これは正しいか？

Yes. A temperature of 80°C is very “forgiving” of cooler locations which can still be sanitized even with a 10-15°C temperature loss as it penetrates throughout the system by convection and conduction, so it is very effective. Cooler temperatures (down to 65°C) can also be used but is “unforgiving” of yet cooler locations such as outlet valves off of the main loop. So such cooler locations must be flushed with this slightly cooler hot water in order to assure that all surfaces reach sanitizing temperatures greater than 60°C. Unless systems are specifically designed for this, temperatures hotter than 80°C can impact the longevity of system materials (e.g. gaskets and diaphragms). A temperature of 80°C is well hot enough to kill the most heat resistant biofilm organisms that will colonize a water system (D value of about 5 milliseconds).

それは正しい。80°C という温度は、クーラーの設置位置について、非常に “forgiving” (寛容性) をもっている。つまり 10~15°C の温度損失があったとしても、対流や伝導によってシステム全体に熱が浸透して行くからである。そのため、非常に効果的である。

より低い温度 (65°C まで下げられる) も使用できるが、メインループから離れた採水口バルブのような、クーラーの位置には “unforgiving” (寛容性がない) ものである。

全ての表面が 60°C 以上のサニタイズ温度に到達することを保証するために、そのようなクーラーの場所を、クーラー内の僅かな量の熱水でフラッシュしなければならない。システムは、それを行えるように明確に設計されていない限り、80°C よりも高い温度は、システムを

構成する材質（例えば、ガスケットやダイアフラム膜）の寿命にインパクトを与えるであろう。

80℃という温度は、最も抵抗性のあるバイオフィルム（これは水のシステム内でコロニー化しているであろう）の微生物を殺すために十分なものであろう（D値は約 5 ミリ秒（= 5/1,000 秒））。

20. When sampling water ports should we hook up process hoses? Is this a requirement or a recommendation?

水のサンプリング時に、ポートには、プロセスで使用するホースを取り付けるべきか？ 要求や推奨は、あるのか？

- a) If the sampling is for QC “release” of the water for manufacturing use, then the outlet used by manufacturing must be sampled in EXACTLY the same fashion as it is used by manufacturing – same outlet sanitization (if any), same manufacturing hose (no matter how grungy or poorly maintained), same pre-flushing (if any), same everything. The purpose of the sample data is to duplicate the same quality of water that manufacturing is using, so you have to duplicate in sample collection how the water is drawn from the system for use. Those procedures of water use can significantly contaminate pristine water within a water system when it exits, so that “nasty” water is delivered to a manufacturing operation. If you sample the water differently (better) than it is used by manufacturing, you will get lower (better) micro counts that are not representative of the water quality that is actually be used. Sampling like manufacturing water use for QC release is required by FDA to be identical. If it is not, this could earn you an FDA483 observation or worse.

もしそのサンプリングが、製薬用水の QC “release”（訳注：製薬用水システムが製造する水が、QC 部門での試験結果で規格に適合していると確認すること）のためであるならば、製造が使用した採水口は、製造が使用したのと“厳密に” (EXACTLY) 同じ様式でサンプリングしなければならない。すなわち、同一の採水口のサニティゼーション（もし行っているのであれば）、同一の製造用のホース（どのような汚れや、管理の不十分ということには係わり無く）、同一の事前のフラッシング（もし行っているのであれば）、その他の事項も同一とする。

サンプルのデータをとる目的は、製造に使用しているのと同じの水の品質を複製することである。それであるから、どの様にして水が製造システムから取り出されているかを、複製して、サンプルの採取を行わなければならない。

水使用のそれらの方法は、それが存在している水システムの中での清浄な水 (pristine water) を大きく汚染させてしまうものであり、それゆえに、“nasty” (汚された) 水が、製造作業に供給されることになる。もし、製造で使用されるのと異なった（より汚染が少ない）水を採取す

るならば、実際に使用される水の品質を代表していない低い（より良好な）微生物菌数を得ることになる。

QC release のための製造用水のサンプリングは、FDA の考え方と同一であることが要求される。それでなければ、FDA483 observation または、それより悪い事態を招くことになるであろう。

- b) If the water is being sampled for process control (PC) for the purpose of water system monitoring and systemic microbial control, it might be done through sampling ports that are not used by manufacturing. Since we know that the outlets themselves can contribute to the bioburden of the collected water, extreme efforts can be used to assure that the outlet does not add to the microbial content of the water as it exits the system (using extreme outlet sanitization, very vigorous and thorough flushing, sterile hoses, etc.). For PC, you are interested in the quality of the water within the system behind the valve and do not want contamination in a sampling port to bias the interpretation of the data.

もし水を、製薬用水製造システムのモニタリング、及びシステムティックな微生物制御を目的としたプロセス管理（process control ; PC）のためにサンプリングするのであれば、製造では使用しないサンプリング・ポートからとることになるであろう。

採水口(outlets)それ自体が、採取した水のバイオバーデンに寄与することが知られているので、採水口が、その（訳注：採取した）水の微生物菌数を高めていないことを断定するには、非常な努力(extreme efforts)を必要とする。

というのは、（取り出し口の厳しいサニティゼーション、非常に激しくかつ十分な量のフラッシング、無菌のホースを使用するなどを用いることで）そのシステムから取り出されているからである。

プロセス管理（process control ; PC）に対しては、バルブの背後にある水の品質に注目すべきであり、データの解釈に偏りをもたらすサンプリング・ポートの汚染は望まれないものである（訳注：避けるべきものである）。

- c) However, water collected from sampling ports (rather than manufacturing use outlets) usually cannot be used for final release (QC) of water since it is not collected in the manner it is actually used. Manufacturing does not generally use water drawn from sampling ports.

しかしながら、（製造に使用する採水口ではなくて、むしろ）サンプリングポートから採取された水は、通常、水の final release (QC)（訳注：製薬用水システムが製造する水の、QC 部門で試験した品質評価結果）には使用できない。というのは、それは実際に使用される方法で採水されたものでは無いからである。製造は、一般的に、サンプリング・ポートから抜き取られた水を使用することはない。

21. What is your risk in increasing endotoxin levels due to the different sanitization methods?

各種のサニタイジング法による、エンドトキシン・レベルの増加のリスクは何か？

- a. Endotoxin levels are typically a concern only for WFI systems. Most WFI systems are sanitized by elevated temperatures (hot water is better than steam since no special engineering is needed for hot water sanitization and it is plenty adequate), though more may employ ozone in the coming years as ambient non-distillation purification technologies become more widespread with EP's relaxation of the methods of preparing WFI in their WFI monograph. Since thermal or ozone sanitization of WFI systems is typically no less frequent than weekly, that is not enough time for biofilm (with its endotoxin) to develop in the system and be released by periodic sanitization. If the systems are much less frequently sanitized, there is a chance that developing biofilm could release detectable endotoxin when killed by periodic sanitization.

エンドトキシンレベルは、一般的に WFI システムに対してのみの懸念事項である。多くの WFI システムは、温度を上げることによってサニタイズされる。熱水は蒸気よりもより良好なものである。というのは、熱水によるサニティゼーションには特別なエンジニアリング的措置を必要とせず、それは大変適切なものであるという理由に依っている。

しかし、EP (欧州薬局方) が WFI 各条での WFI 調製方法の緩和をしたことにより、今後は、常温での非蒸留による精製技術がより広まり、多くの設備でオゾンの利用が広がると思われる。熱あるいはオゾンによるサニティゼーションは、一般的にその実施頻度は毎週よりも少ない間隔で行われるので、そのシステム中で、バイオフィーム (それはエンドトキシンを持つ) が発達する十分な時間があり、そのため定期的なサニティゼーションでその度に (訳注: エンドトキシンが) 放出されることになる。もしシステムがもっと少ない頻度でサニタイズするのであれば、発達したバイオフィーム (developing biofilm) が、定期的サニティゼーション時に、検知し得るレベルのエンドトキシンとなって放出される可能性が存在する。

- b. If chemical sanitizers other than ozone are used (this would be very atypical for a WFI system or an endotoxin-controlled Purified Water system), the sanitizer would have to be rinsed out, which would also rinse out any released endotoxin.

もしオゾン以外のサニタイザーを使用するのであれば (これは、WFI システム、あるいはエンドトキシンが制御された Purified Water システムに対しては、一般的なものではないが)、そのサニタイザーは洗い流すべきであり、この時に同時に、放出されたエンドトキシンもまた、洗い流されるであろう。

(End Of File) 2017 年 6 月 13 日 訳文の再校正