



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2020

EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Guideline on the quality of water for pharmaceutical use 製薬用水の品質についてのガイドライン

Draft agreed by Quality Working Party	7 June 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	28 June 2018
Adopted by CVMP for release for consultation	19 July 2018
Start of public consultation	15 November 2018
End of consultation (deadline for comments)	15 May 2019
Agreed by GMDP IWG	5 March 2020
Agreed by BWP	18 March 2020
Agreed by QWP	6 May 2020
Adopted by CHMP for publication	28 May 2020
Adopted by CVMP for publication	18 June 2020
Date for coming into effect	1 February 2021

This guideline replaces the Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01 EMEA/CVMP/115/01) and CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 Rev.1).

このガイダンスを、「Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use(CPMP/QWP/158/01 EMEA/CVMP/115/01)」及び「CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 Rev.1)」と置き替える。

Keywords	Guideline, water for injections, purified water, Ph. Eur.
----------	---



Guideline on the quality of water for pharmaceutical use

目 次

Executive summary	エグゼクティブサマリー	3
1. Introduction (background)	はじめに (背景)	3
2. Scope	適用範囲	5
3. Legal basis	法的根拠	7
4. Requirements of the European Pharmacopoeia	欧州薬局方の要求	7
4.1. Potable Water	飲料水	7
4.2. Water for Injections (WFI)	注射用水	8
4.3. Purified Water	精製水	8
4.4. Water for preparation of extracts	抽出物調製用水	9
5. Quality of Water for Pharmaceutical Use	製薬用水の品質	10
5.1. Water present as an excipient in the final formulation	最終処方での添加剤としての水の存在	10
5.2. Water used during manufacture of active substances and medicinal products excluding water present as an excipient in the final formulation	最終製品中の添加剤としての水を除く、原薬および医薬品の製造中に使用される水	12
5.3. Water used for cleaning/rinsing of equipment, containers and closures	機器、容器、および栓の洗浄/リンスに使用する水	15
References	文 献	18

Executive summary エグゼクティブサマリー

This guideline replaces the Note for Guidance on quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01) originally adopted in May 2002, and the CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 rev.1).

このガイダンスを、「Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use(CPMP/QWP/158/01 EMEA/CVMP/115/01)」及び「CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 Rev.1)」と置き替える。

The note for guidance has been updated to reflect the following changes in the European Pharmacopoeia:

当該ガイダンスの注記は、欧州薬局方 (European Pharmacopoeia) の以下の変更を反映させるために、更新がされている：

- revised monograph for Water for Injections (0169) allowing the possibility to use methods other than distillation for producing water of injectable quality;
注射用水の各条 (0169) 改定。
注射可能な品質の水の製造に、蒸留以外の方法の使用の可能性を認めている；
- new monograph for Water for preparation of extracts (2249);
抽出物調製用水の新たな各条 (2249);
- suppression of the monograph for Water, highly purified (1927).
高純度精製水の各条 (1927) の取り下げ。

The guideline has also been updated to reflect current expectations for the minimum acceptable quality of water used in the manufacture of active substances and medicinal products for human and veterinary use.

当該ガイダンスはまた、原薬製造に使用する水の最低限の許容品質、およびヒトおよび動物用の医薬品の現時点の期待を反映させるための更新もされている。

1. Introduction (background) はじめに (背景)

Water is one of the major utilities used by the pharmaceutical industry. It may be present as an excipient or used for reconstitution of products, during synthesis, during production of the finished product or as a cleaning agent for rinsing vessels, equipment, primary packaging materials, etc.

水は製薬業界で使用される主要な用役 (utilities) の一つである。それは、添加剤 (excipient) とし

て、あるいは製剤の再溶解 (reconstitution) に使用される。またそれらの水は、合成工程において、あるいは最終製剤の製造中において、容器 (vessels)、機器 (equipment)、一次包装容器 (primary packaging materials : 訳注 例えばバイアルやアンプル) などの洗浄のための洗浄剤 (cleaning agent) として用いられる。

Different grades of water quality are required depending on the different pharmaceutical uses. Control of the quality of water, in particular the microbiological quality, is a major concern and the pharmaceutical industry devotes considerable resource to the development and maintenance of water purification systems.

様々な製薬用の用途 (pharmaceutical uses) によって、水の各種のグレードの品質が要求される。特に、微生物学的品質において、水の品質の管理は主要な懸念事項であり、製薬業界は水精製システムの開発と維持にかなりのリソース (訳注 : ヒト、時間、および金額) を充てている。

The European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) provides quality standards for grades of water for pharmaceutical use including Water for Injections (WFI), Purified Water and Water for preparation of extracts.

欧州薬局方 (European Pharmacopoeia : Ph. Eur.) は、注射用水 (Water for Injections : WFI)、精製水 (Purified Water) および抽出物調製用水 (Water for preparation of extracts) を含む製薬用水の等級についての品質基準を与えている。

Until April 2017, the production of Water for Injections (WFI) had been limited to production by distillation only. Following extensive consultation with stakeholders, the Ph. Eur. monograph for Water for Injections (0169) was revised in order to allow the production of WFI by a purification process equivalent to distillation, such as reverse osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other appropriate techniques such as electro-deionisation, ultrafiltration or nanofiltration. The revised monograph was published in the Ph. Eur. Supplement 9.1 and became effective on 1 April 2017.

2017年4月までは、注射用水 (WFI) の製造は、蒸留による製造に限定されていた。利害関係者 (stakeholders) への広汎な協議の後に、“Water for Injections” の欧州薬局方の各条 (0169) は、蒸留と同等の精製プロセスによる製造を可能とするように改定がされた。これは、例えば、逆浸透圧 (reverse osmosis) である。この方法は、電氣的脱イオン化 (electro-deionisation : (訳注) EDI)、超ろ過 (ultrafiltration) あるいはナノろ過 (nanofiltration) のような他の適切な方法と組み合わせた (訳注 : 逆浸透圧膜の) シングルパス (single-pass) あるいはダブルパス (double-pass) によるものである。この改定された各条は Ph. Eur. Supplement 9.1 で公表されており、2017年4月1日に有効となった。

This change brings the Ph. Eur. more closely in line with the US Pharmacopoeia and the Japanese Pharmacopoeia, allowing production of WFI by distillation or by a purification

process proven “equivalent or superior to distillation”, and “by distillation or by reverse osmosis and/or ultrafiltration”, respectively.

この変更は、Ph. Eur.を、米国薬局方および日本薬局方との、より厳密に一致をもたらした。これによって、「蒸留 (distillation) 」あるいは「蒸留と同等以上であることが立証された精製プロセス」 (by a purification process proven “equivalent or superior to distillation”) により、そして「蒸留によって、または逆浸透圧および/または超ろ過によって」 WFIの製造が可能となる。

In addition, the Ph. Eur. Commission has adopted a new policy for the test for bacterial endotoxins, reflected in the revision of general chapter 5.1.10 Guidelines for using the test for bacterial endotoxins and the general monograph for Substances for pharmaceutical use (2034). As a consequence, new monographs for substances for pharmaceutical use will no longer include the test for bacterial endotoxins (with possible exceptions). This aspect is now covered by the general monograph, which includes recommendations for establishing limits and information on how to evaluate the pyrogenicity of substances and where, according to the monographs on Parenteral preparations (0520) and Preparations for irrigation (1116), the requirements apply to the finished product.

更に、Ph. Eur. Commission (欧州薬局方委員会) は、バクテリアル・エンドトキシンの試験について、新たなポリシーを採用している。これは「Guidelines for using the test for bacterial endotoxins のgeneral chapter 5.1.10の改定」や「医薬品用の原料に関するgeneral monograph (2034)」を反映させたものである。その結果として医薬品用原料 (substances for pharmaceutical use) の新たな各条 (monographs) は、バクテリアル・エンドトキシンの試験は含まれなくなる (例外規定残る可能性もある)。この考え方は、現時点ではgeneral monographによってカバーされている。ここには、「物質の発熱原性 (pyrogenicity of substances) をどの様に評価するかについての限度値と情報を制定する場合の推奨」と、そして注射剤 (Parenteral preparations : 0520) と灌注用製剤 (Preparations for irrigation : 1116) の各条に拠れば、「その要求は、最終製品に適用される」ことが含まれている。

The opportunity has also been taken to update terminology and requirements to reflect current expectations.

その改定を行う好機には、用語定義 (terminology) と最新の期待 (current expectations) を反映させることも、また行われるであろう。

2. Scope 適用範囲

This document is intended to provide guidance to the industry on the pharmaceutical use of different grades of water in the manufacture of active substances and medicinal products for human and veterinary use and should be considered for new marketing authorisation applications, as well as any relevant variation application to existing marketing

authorisations.

この文書は、製薬業界に対してヒトおよび動物用の原薬および医薬品の製造に使用する各種等級 (grades) の水の、製薬への用途 (pharmaceutical use) についてのガイダンスを提供することを目的としている。そして既存の販売承認 (marketing authorisations) に対する全ての関連する一変承認申請 (variation application) は勿論のこと、新たな販売承認申請に対しても、この適用を考慮することになる。

This guidance also applies to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Where applicable, guidance is provided to include preparation of critical starting materials such as viral vectors and on cell based medicinal products where terminal sterilisation is not possible. For additional specific guidance for Advanced Therapy Medicinal Products, applicants and manufacturers are advised to consult the EC guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) specific to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs).

このガイダンスは先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMPs) に対してもまた適用する。該当する場合このガイダンスは、ウイルスベクターのような重要な出発物質の調製や、最終滅菌が適用出来ない細胞ベースの医薬品 (cell based medicinal products) 調製を含むガイダンスを提供するものである。先端医療医薬品に関しての、追加の具体的なガイダンスは、申請者および製造業者は、「EC guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) specific to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)」 (先端医療医薬品 (ATMPs) に特化したGMPについてのECガイドライン) への参照をアドバイスする。

Where relevant, the principles of this guideline may also be applied to investigational medicinal products.

該当する場合は、このガイドラインの原則は、治験用医薬品 (investigational medicinal products) に対しても適用される可能性がある。

This guidance is not intended to cover the water used in situations where medicinal products are prepared extemporaneously or where preparations are reconstituted/diluted with water prior to use by a pharmacist/user (e.g. water for reconstituting oral antibiotic mixtures, water for diluting haemodialysis solutions) or in the case of veterinary products, by the user (e.g. powder for use in drinking water).

このガイダンスは、以下の状況で使用される水は対象外としている：

- (1) 「医薬品が即座 (extemporaneously) に調製される」場合か、または「製剤を薬剤師/ユーザーが、使用前 (訳注：「使用直前に」の意味であろう) に水で再溶解/希釈する場合 (例えば、経口用の抗生物質を再溶解する水、血液透析溶液を希釈する水)
- (2) ユーザーによる動物用医薬品の場合 (例えば飲料水で使用する粉末)

This guideline complements the “Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies EMA/INS/GMP/443117/2017 GMP/GDP Inspectors Working Group” which has been published following the implementation of the revised monograph for Water for Injections (0169) and it is intended that the guideline and Q&A should be read together.

このガイドラインは、Water for Injectionsの改定された各条(0169)の実施後に、そのフォローのために公表された “Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies EMA/INS/GMP/443117/2017 GMP/GDP Inspectors Working Group”を補完するものである。したがって、このガイドラインとQ&Aは一緒に読まれることを意図している。

3. Legal basis 法的根拠

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles sections 4 & 5 of Annex I to Directive 2001/83/EC and the introduction and general principles section 2 & 3 of Annex I to Directive 2001/82/EC.

このガイドラインは、Directive 2001/83/ECに対するAnnex Iの序論と一般原則のsections 4 と 5、及びDirective 2001/82/EC に対するAnnex Iの序論と一般原則のsection 2 と 3を併せ読まねばならない。

4. Requirements of the European Pharmacopoeia 欧州薬局方の要求

The European Pharmacopoeia provides quality standards for the following grades of water:

欧州薬局方は以下に述べる水の品質基準を提示している：

- Water for Injections 注射用水
- Purified Water 精製水
- Water for preparation of extracts 抽出物調製用水

4.1. Potable Water 飲料水

Potable Water is not covered by a pharmacopoeial monograph but must comply with the regulations on water intended for human consumption of a quality equivalent to that defined in Directive 98/83/EC or laid down by the competent authority. Testing should be carried out by the manufacturer to confirm the quality of the water. Potable water may be used during the manufacture of active substances and in the early stages of cleaning pharmaceutical manufacturing equipment unless there are specific technical or quality

requirements for higher grades of water. It is the prescribed source feed water for the production of pharmacopoeial grade waters.

飲料水 (Potable Water) は、薬局方各条でカバーされていないが、Directive 98/83/ECに規定されている事項や、所管官庁で制定されている事項について、同等な品質を持つ所の「ヒトが摂取 (human consumption) することを目的とした水についての規則」に適合しなければならない (must)。水 (訳注: 飲料水) の品質に適合していることを、その (訳注: 水の) 製造業者が試験を行わなければならない。飲料水は、より高い等級の水を使うという特定の技術的または品質的要求が無い限りにおいては、原薬の製造および、医薬品製造機器の洗浄の初期段階 (early stages of cleaning) で使用しても良い。飲料水は薬局方収載のグレードの水の製造用の、予め規定されている供給原水 (prescribed source feed water) である。

4.2. Water for Injections (WFI) 注射用水

Water for Injections (WFI) is water for the preparation of medicines for parenteral administration when water is used as a vehicle (water for injections in bulk) and for dissolving or diluting substances or preparations for parenteral administration (sterilised water for injections).

注射用水 (Water for Injections : WFI) は、

(1) 水を溶剤 (vehicle) として使用する場合には、非経口投与 (parenteral administration : 訳注 注射による投与) 医薬品の調製のための、そして

(2) 非経口投与の物質を溶解または希釈するための、
医薬品の調製用の水 (滅菌注射用水) である。

For a detailed description of the production and control of Water for Injections refer to Ph. Eur. monograph 0169. It should be noted that when reverse osmosis is to be introduced at the local manufacturing site, notice should be given to the GMP supervisory authority of the manufacturer before implementation as described in the *Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information*.

注射用水の製造と管理の詳細は、Ph. Eur. の各条の (0169) を参照されたい。各地域 (訳注: EMAの規則が適用される各国) での製造施設 (local manufacturing site) で逆浸透圧設備を導入する場合は、それを実施する前に、「[査察と情報交換についての共同体の手順集 \(Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information\)](#)」 (リンク埋め込み: 2020.07.30アクセス) に述べられているよう、当該製造業者を管理しているGMP査察当局に、そのことを通知すること。

4.3. Purified Water 精製水

Purified Water is water for the preparation of medicines other than those that are required to

be both sterile and apyrogenic, unless otherwise justified and authorised.

精製水 (Purified Water) は、別途、論理的正当性の理由を述べて (justified) いて、それが承認 (authorised) されていない限り、無菌と非発熱性 (apyrogenic) の両方を要求している以外の医薬品を調製するための水である。

Purified Water which satisfies the test for endotoxins described in Ph. Eur. monograph 0008 may be used in the manufacture of dialysis solutions.

欧州薬局方各条 (0008) で述べられているエンドトキシン試験に適合する精製水は、透析溶液 (dialysis solutions) の製造に使用しても良い。

For a detailed description of the production and control of Purified Water refer to Ph. Eur. monograph 0008.

精製水の製造と管理のより詳細な記述に関しては、欧州薬局方各条 (0008) を参照されたい。

4.4. Water for preparation of extracts 抽出物調製用水

Water for preparation of extracts is water intended for the preparation of Herbal drug extracts (0765) which complies with the sections Purified water in bulk or Purified water in containers in the monograph Purified water (0008), or is water intended for human consumption of a quality equivalent to that defined in Directive 98/83/EC which is monitored according to the Production section described in the monograph.

抽出物調製用水 (Water for preparation of extracts) は、次の何れかに該当する水である。

- (1) sections Purified water in bulk (精製水：訳注参照) に適合するか、精製水各条 (0008) の Purified water in containers (精製水 (容器入り)) に適合する所の、ハーブ製剤抽出物 (Herbal drug extracts : 0765) の調製を目的とした水である。あるいは；
- (2) その各条に述べられている “Production” のsectionにしたがってモニターされた、Directive 98/83/ECで規定された水と同等の品質をもつ、ヒトでの消費を目的とした水である。

訳注：日本薬局方では、単に「精製水」といえば、Ph. Eur.の“Purified water in bulk”を意味する。容器入りの場合のみ、「精製水 (容器入り)」と表記する。

For a detailed description of the production and control of Water for preparation of extracts refer to Ph. Eur. Monograph 2249.

抽出物調製用水の製造と管理 (production and control of Water for preparation of extracts) についての、より詳細な記述に関しては、Ph. Eur. Monograph 2249を参照されたい。

5. Quality of Water for Pharmaceutical Use 製薬用水の品質

Validation and qualification of water purification, storage and distribution systems are a fundamental part of GMP and form an integral part of the GMP inspection.

水の精製、保存および分配のシステムのバリデーションおよび適格性評価は、GMPの基本的な部分であり、GMP査察の不可欠な一部である。

The grade of water used at different stages in the manufacture of active substances and medicinal products should be discussed in the marketing authorisation application. The grade of water used should take account of the nature and intended use of the finished product and the stage at which the water is used.

原薬および医薬品の製造の各種段階で使用される水の等級 (grade) は、販売承認申請 (marketing authorisation application) において、検討が行われるべきである。使用する水の等級は、最終製品の特性と目的とする用途、およびその水を使用する製造の段階を考慮に入れること。

The following tables provide some general examples for guidance:

以下に述べる表は、参考として幾つかの一般的事例を述べたものである。：

5.1. *Water present as an excipient in the final formulation*

最終処方での添加剤としての水の存在

Water is the most commonly used excipient in medicinal products: the minimum quality of water selected depends on the intended use of the product, according to a risk based approach to be applied as part of an overall control strategy.

水は医薬品において最も一般的に使用される添加剤である：選定した水の最小限の品質は、全体的な管理戦略の一部として、適用されるリスクに基づくアプローチに従って、その製品の目的とする用途によって定まる。

Table 1 summarises the main categories of sterile products. WFI is required for those products intended for parenteral administration and this includes solutions for haemofiltration and haemodiafiltration, peritoneal dialysis, irrigation solution and biologics.

表 1 は、無菌製剤の主要な分類を要約したものである。WFIは、非経口投与 (parenteral administration) を目的とした製品に対して要求されるものである。そしてこれには、血液ろ過と血液透析ろ過 (haemofiltration and haemodiafiltration)、腹膜透析 (peritoneal dialysis)、灌注溶液 (irrigation solution) および生物学的製剤 (biologics) のための溶液が含まれる。

Sterile ophthalmic, nasal/ear and cutaneous preparations should be prepared using materials (water) designed to ensure sterility and to avoid the introduction of contaminants and the

growth of micro-organisms. According to the risk assessment, this could require the use of water of higher quality than purified water.

無菌の点眼用、鼻/耳用および皮膚用の製剤は、無菌性を確保し、汚染物の侵入と微生物の増殖を避けるために設計された原料（水）を使用して、調製すべきである。そのリスクアセスメントに従えば、これには精製水よりも高い品質の水の使用が要求されるものであった。

Table 1: Sterile Medicinal Products 表 1: 無菌医薬品

Sterile medicinal products 無菌医薬品	Minimum acceptable quality of water 最小限の許容される水の品質
Biologics (including vaccines and ATMP) 生物学的製剤（ワクチンおよびATMPを含む）	WFI 注射用水
Parenteral 注射剤	WFI 注射用水
Ophthalmic 点眼剤	Purified Water 精製水
Haemofiltration Solutions 血液ろ過液 Haemodiafiltration Solutions 血液透析ろ過液	WFI 注射用水
Peritoneal Dialysis Solutions 腹膜透析液	WFI 注射用水
Irrigation Solutions 灌注液	WFI 注射用水
Nasal/Ear Preparations 鼻/耳用製剤	Purified Water 精製水
Cutaneous Preparations 皮膚用製剤	Purified Water 精製水

Table 2 summarises the main categories of non-sterile dosage forms.

表 2 は、非無菌投与剤型の主なカテゴリを要約したものである。

Table 2: Non-sterile Medicinal Products 表 2: 非無菌医薬品

Non-sterile medicinal products	Minimum acceptable quality of water
Vaccines for non-parenteral use 非-注射用ワクチン	Purified Water* 精製水*
Oral Preparations 経口製剤	Purified Water 精製水
Nebuliser Solutions ネブライザー溶液	Purified Water** 精製水**
Cutaneous Preparations 皮膚用製剤	Purified Water*** 精製水***
Nasal/Ear Preparations 鼻/耳用製剤	Purified Water 精製水
Rectal/Vaginal Preparations 直腸/膣用製剤	Purified Water 精製水

* According to the outcomes of the risk assessment, WFI may be required in some cases for manufacture of non-sterile vaccines where in order to ensure

the vaccines' safety and quality (avoiding introduction of microorganisms undesirable in the specific finished product formulation) greater microbiological purity of water is needed.

リスクアセスメントの結果によれば、幾つかの事例では、非無菌ワクチンの製造でも WFI が必要となる可能性がある。これは、ワクチンの安全性と品質を保証するために（ある種の最終製品の処方での望ましく無い微生物の侵入を避けるために）、より高い微生物学的純度が必要だからである

******In certain disease states (e.g. cystic fibrosis), medicinal products administered by nebulisation are required to be sterile and non-pyrogenic. In such cases, WFI should be used.

特定の疾患状態（例えば嚢胞性線維症）では、ネブライザーによって投与される医薬品は、無菌であって、かつ非発熱性（non-pyrogenic）であることが要求される。その様な場合には、WFI を使用すべきである。

*******For some products such as veterinary teat dips, it may be acceptable to use potable water where justified and authorised taking account of the variability in chemical composition and microbiological quality.

動物用の乳首（veterinary teat dips）については、科学的組成や微生物学的品質のバラツキを考慮して、その論理的正当性が説明できて、かつ承認を受けている場合には、飲料水の使用が許容される場合がある。

5.2. Water used during manufacture of active substances and medicinal products excluding water present as an excipient in the final formulation 最終製品中の添加剤としての水を除く、原薬および医薬品の製造中に使用される水

The grade of water will depend on the stage at which it is to be used during manufacture, the subsequent processing steps and the nature of the final product, according to a risk based approach to be applied as part of an overall control strategy.

水の等級（grade）は、全体的な管理戦略の一部として適用すべきリスクベースのアプローチに従って、製造中に使用されるべき段階（stage）、その後のプロセス段階、および最終製品の性質に基づくことになる。

Table 3 summarises the minimum acceptable quality of water for the manufacture of active substances.

表3は、原薬製造要の水の最小限の許容される品質を要約したものである。

Table 3: Water used during the manufacture of Active Substances (AS)

表3 原薬 (AS) の製造中に使用される水

Active substance (AS) type/purpose 原薬の種類/目的	Manufacturing step 製造ステップ	Minimum acceptable quality of water 水の許容される最小品質
<p>No requirement for sterility or apyrogenicity in AS or the finished product in which it will be used.</p> <p>原薬あるいはそれを使用する最終製品での無菌性あるいは非発熱性の要求がない。</p>	<p>Synthesis of all intermediates of AS prior to final isolation and purification steps</p> <p>最終的な分離および精製段階に先立つ、原薬の全ての中間体の合成</p> <p>Final isolation and purification</p> <p>最終の分離および精製</p>	<p>Potable Water*</p> <p>飲料水*</p>
	<p>Extraction of herbals</p> <p>ハーブ類の抽出</p>	<p>Water for preparation of extracts**</p> <p>抽出物調製用水**</p>
<p>AS is fermentation product or biological and is not a vaccine or ATMP.</p> <p>原薬が発酵製剤または生物学的製剤であり、ワクチンや ATMP ではない</p>	<p>Fermentation media and cell culture media</p> <p>発酵用培地および細胞培養培地</p>	<p>Potable Water*</p> <p>飲料水*</p>
<p>AS is intended for manufacture of vaccines. Also applicable to ATMPs and starting materials intended for the manufacturing of ATMPs which are subjected to a sterilisation step (such as viral vectors).</p> <p>原薬はワクチンの製造を目的としている。また、先端医療製品 (ATMPs) および、(訳注: ろ過による?) 滅菌ステップを受ける先端医療製品 (ウイルスベクターのような) の製造を目的とした出発物質 (starting materials) に適用可能である</p>	<p>Fermentation media and cell culture media</p> <p>発酵用培地および細胞培養培地</p>	<p>Purified Water</p> <p>精製水</p>
<p>AS is intended for manufacturing of ATMPs and not subject to a subsequent sterilisation step (such as cell based products).</p> <p>原薬は先端医療製品 (ATMPs) の製造を目的としているが、その後の (細胞ベースの製品のような) 滅菌ステップを受けない。</p>	<p>All steps including fermentation media, cell culture media, initial purification, final isolation and purification.</p> <p>発酵培地、細胞培養培地、イニシャルの精製、最終分離および精製を含む全てのステップ</p>	<p>WFI</p> <p>注射用水</p>
<p>AS is in solution, not sterile, and intended for parenteral use.</p> <p>原薬は溶液であるが、無菌ではない。かつ注射用を意図している</p>	<p>Any step excluding final isolation and purification.</p> <p>最終的な分離と精製を除く全てのステップ</p>	<p>Purified Water</p> <p>精製水</p>
	<p>Final isolation and purification</p> <p>最終の分離と精製</p>	<p>WFI</p> <p>注射用水</p>

Active substance (AS) type/purpose 原薬の種類/目的	Manufacturing step 製造ステップ	Minimum acceptable quality of water 水の許容される最小品質
AS is not in solution, not sterile, and intended for use in a parenteral product. 原薬は溶液ではなく、無菌でもな い。かつ注射剤を意図している	Final isolation and purification 最終の分離と精製	Purified Water*** 精製水***
AS is not sterile and intended for the preparation of non-sterile vaccines for non-parenteral use. 原薬は無菌ではなく、非注射の用途 の非無菌ワクチンの調製物を意図し ている。	Final isolation and purification 最終の分離と精製	Purified Water 精製水
AS is not sterile, and intended for use in a sterile, non-parenteral product. 原薬は無菌ではないが、無菌の非注 射の製品での使用を意図している	Final isolation and purification 最終の分離と精製	Purified Water**** 精製水****
AS is sterile and not intended for parenteral use. 原薬は無菌であるが、注射用を意図 していない	Final isolation and purification 最終の分離と精製	Purified Water 精製水
AS is sterile and apyrogenic. 原薬は無菌で非発熱性である	Final isolation and purification 最終の分離と精製	WFI 注射用水

* Purified Water should be used where there are technical requirements for greater chemical purity.

より高い化学的純度の技術的要求がある場合は、精製水を使用すべきである。

** Refer to the monograph 2249 “Water for preparation of extracts”.

各条 2249 “Water for preparation of extracts” を参照のこと。

*** Appropriate specifications have to be set for endotoxins and microbiological quality of the active substance as per the relevant Ph. Eur. chapters.

該当する Ph. Eur.の章により、当該原薬のエンドトキシンおよび微生物学的品質について、適切な規格を設定しなければならない。

**** Appropriate specifications have to be set for microbiological quality of the active substance as per the relevant Ph. Eur. chapters.

該当する Ph. Eur.の章に従って、当該原薬の微生物学的品質について、適切な規格を設定しなければならない。

Table 4 summarises the acceptable quality of water for the manufacture of sterile and non-sterile medicinal products.

表 4 は、無菌および非無菌の医薬品の製造用の水の許容される品質を要約している。

**Table 4: Water used during manufacture of medicinal products
but not present in the final formulation**

医薬品の製造中に使用されるが、最終処方中に存在しない水

Manufacture 製造	Minimum acceptable quality of water 水の最小許容品質
Granulation 造粒	Purified Water* 精製水*
Tablet coating 錠剤のコーティング	Purified Water 精製水
Used in formulation prior to non-sterile lyophilization 非無菌の凍結乾燥前の処方での使用	Purified Water 精製水
Used in formulation prior to sterile lyophilization 無菌の凍結乾燥前の処方での使用	WFI 注射用水

* For some veterinary premix products (e.g. granulated concentrates) it may be acceptable to use potable water where justified and authorised taking account of the variability in chemical composition and microbiological quality.

ある種の動物用プレミックス製剤（例えば顆粒化した濃縮物）については、化学的組成と微生物学的品質の変動を考慮にいて、それが論理的正当性の説明が可能 (justified) であり、承認されているものであれば、飲料水の使用が許容される可能性がある。

5.3. Water used for cleaning/rinsing of equipment, containers and closures 機器、容器、および栓の洗浄／リンスに使用する水

Washing procedures of the equipment, primary containers and closures normally fall within the field of GMP and are not described routinely in the MA dossier, but may, in certain circumstances, be requested by the competent authority.

機器、一次包装容器および栓の洗浄方法は、GMP の範囲にあり、販売承認申請書添付書類 (MA dossier) には、通常述べられていない。しかし、特定の状況においては、当局 (the competent authority) によって求められる場合がある。

In general, the final rinse used for equipment, containers/closures should use the same quality of water as used in the related manufacturing stage associated with the intermediates or the AS or used as an excipient in that specific medicinal product.

一般的に、機器、一次包装容器および栓に使用されるファイナルリンス (final rinse) は、中間体 (intermediates) または原薬と関連した製造段階で使用される水と同じ品質か、その具体的な医薬品の添加剤として使用される水と同じ品質を使用すべきである。

If equipment is cleaned with diluted detergents and/or dried after rinsing with diluted

alcohol, the alcohol or the detergent should be diluted in water of the same quality as the water used for the final rinse.

もし機器を希釈した洗浄剤 (diluted detergents) で洗浄し、そして/又は、希釈したアルコールでリンス後に乾かすのであれば、そのアルコールまたは洗浄剤は、ファイナルリンスに使用した水と同じ品質を持つ水によって希釈をすること。

Table 5 summarises the acceptable quality of water used for cleaning/rinsing of equipment, containers/closures for all medicinal products.

表5は、全ての医薬品に関して、機器、容器/栓の洗浄/リンスに使用する水の許容される品質を要約したものである。

(表5を1頁内で掲載するため、改頁)

Table 5: Water used for cleaning/rinsing

表5 洗浄／リンスに使用する水

Cleaning/Rinsing of Equipment, Containers, Closures 機器、容器、栓の洗浄とリンス	PRODUCT TYPE 製剤の種類	Minimum Acceptable quality of water 水の最小限の許容される品質
Initial rinse イニシャルリンス	Intermediates and AS 中間体および原薬	Potable Water 飲料水
Final rinse ファイナルリンス	AS 原薬	Use same quality of water as used in the AS manufacture 原薬製造に使用すると同じ品質の水を使用する
Initial** rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. もし該当するならば、機器、容器および栓の CIP を含むイニシャルリンス**	Sterile products 無菌製剤	Purified Water 精製水
Initial rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. もし該当するならば、機器、容器および栓の CIP* を含むイニシャルリンス	Medicinal products – non sterile 医薬製品-非無菌	Potable Water 飲料水
Final rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. もし該当するならば、機器、容器および栓の CIP* を含むファイナルリンス	Medicinal products – non sterile 医薬製品—非無菌	Purified Water or use same quality of water as used in manufacture of medicinal product, if higher quality than Purified Water 精製水または、もし精製水より品質の高い品質が必要であれば、当該医薬品の製造に使用されるのと同じ品質を使用する。
Initial** rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. もし該当するならば、機器、容器および栓の CIP* を含むイニシャルリンス	Sterile products 無菌製剤	Purified Water 精製水
Final rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. もし該当するならば、機器、容器および栓の CIP* を含むファイナルリンス	Sterile non-parenteral products 無菌の非注射製剤	Purified Water or use same quality of water as used in manufacture of medicinal product, if higher quality than Purified Water 精製水または、もし精製水より品質の高い品質が必要であれば、当該医薬品の製造に使用されるのと同じ品質を使用する。
Final rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. もし該当するならば、機器、容器および栓の CIP* を含むファイナルリンス	Sterile parenteral products 無菌注射剤	WFI*** 注射用水***

* CIP = Clean In Place 定置洗浄

** Some containers, e.g. plastic containers for eyedrops may not need an initial rinse, indeed this may be counter-productive since particulates counts could be increased as a result. In some cases e.g. blow-fill-seal processes rinsing cannot be applied.

例えば点眼剤用のプラスチック容器といった、幾つかの容器は、イニシャルリンスが必要でない可能性がある。実際には、これ（訳注：イニシャルリンス）が、その結果として粒子数を増加させるという逆効果を生じるかも知れないからである。そのような場合は、例えば blow-fill-seal 工程でのリンスをすることは適用することが出来ない。

*** For injection for veterinary use, Purified Water may be used for cleaning/rinsing of equipment, containers, closures, if the preparation falls into the exempted category from test for bacterial endotoxins (2.6.14) or test for pyrogens (2.6.8) by the Ph. Eur. monograph “Parenteral preparations” (0520). In this case, a risk based approach to justify the use of purified water instead of WFI must be implemented as part of an overall control strategy and particularly to ensure sterility and to avoid the introduction of contaminants and the growth of micro-organisms in the final product.

動物用注射剤については、当該製剤が欧州薬局方各条“Parenteral preparations”（注射剤）（0520）での、細菌性エンドトキシン試験（test for bacterial endotoxins）（2.6.14）あるいは、発熱性物質試験（test for pyrogens）（2.6.8）の、適用除外のカテゴリに該当するのであれば、機器、容器、栓の洗浄／リンスに精製水を使用してもよい。この場合、WFI（注射用水）の代わりに精製水の使用の論理的正当性の説明をする（justify）ためのリスクベースのアプローチを、特に「無菌性を保証する」ための、そして「最終製品での汚染物の侵入と、微生物の増殖を避ける」ための管理戦略を、全体的な管理戦略（overall control strategy）の一部として実施しなければならない（must）。

References

1. Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01-EMA/CVMP/115/01).
2. Ph. Eur. monograph “Water for Injections” (0169).
3. Ph. Eur. monograph “Water for preparation of extracts” (2249).
4. Ph. Eur. monograph “Water, purified” (0008).

5. Ph. Eur. monograph “Parenteral preparations” (0520).
6. Ph. Eur. monograph “Preparations for irrigation” (1116).
7. Ph. Eur. monograph “Substances for pharmaceutical use” (2034).
8. CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 Rev.1).
9. ICH Q9 (Quality risk management), EMA/CHMP/ICH/24235/2006.
10. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice
11. Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies EMA/INS/GMP/443117/2017 GMP/GDP Inspectors Working Group.
12. Ph. Eur. chapter 5.1.10 “Guidelines for using the test for bacterial endotoxins”
13. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, (EMA/572454/2014).
14. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

(EOF : 2020.07.30 訳了)