

# 第 1 部



## 注射剤製造における無菌性保証

# 第1章



ISO 13408 シリーズと  
関連無菌操作法ガイドライン

## はじめに

一般的に、時代経過とともに製品品質はよくなるものである。中でも注射剤の無菌性保証水準(SAL)の推移には目を見張るものがある。例えば、無菌充填工程における無菌性検証手法として“培地充填試験”があるが、許容基準は表1のように推移してきた。培地充填試験は、WHOが1973年に生物学的製剤の無菌性検証として提示したが、当時、日本の生物学的製剤メーカーのみならず、無菌医薬品製造企業では見向きもしなかった。1987年にFDAが発出した「無菌操作法で製造する無菌医薬品に関するガイドライン」で3,000本以上の容器に培地を充填し、1,000本当たりの許容汚染本数を1本とした。ただし、FDAは技術的限界として1本の汚染を許容しているのであって、汚染製品の出荷を認めているわけではないと述べていた。本ガイドライン発出前の1985年12月12日、FDAのCompliance Division(日本の監視指導・麻薬対策課に相当)課長、Edmund Fry氏(後にPDA会長職を長く務められた)が日本製薬工業協会の招聘で来日し、“GMPに関するFDA見解”というテーマで講演を行った。その中で、Fry氏は「我々の目標は、1,000本中に1本以上の汚染をもたらさないことであるが、まだ目標は達成されていない…無菌充填工程のバリデーションは、無菌培地の充填で完全に掌握できるものではないことを強調しなければならない。無菌培地充填の結果は、従業員の技術やトレーニング及び充填区域の空気のモニタリングや他の環境状態の履歴を含む全体的な操作状況において考察されなければならない」と述べていた。筆者は、本講演で“Media fill”という概念を初めて認識した。

1990年に発足したISO/TC 198(ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証に関する国際規格作成技術委員会)に、1992年、WG9(ヘルスケア製品の無菌操作法に関する国際規格作成ワーキンググループ)が設立され、当初の主要作業は培地充填試験の規格作成であった(ISO 13408)。1987年にFDAが発出した「無菌操作法で製造する無菌医薬品に関するガイドライン」を受け、欧米では無菌医薬品の製造承認条件として、培地充填試験の実施は必須要件であったが、日本では培地充填試験はまだ普及はしていなかった。そこで、ISO 13408ドラフトを参考に日本薬局方参考情報に「培地充填試験法」を導入した。しかし、当時の培地充填試験は充填工程のみに焦点が当てられていた。充填工程以外の全ての無菌操作工程の検証に培地を用いた“プロセスシミュレーション”が行われるようになったのは、2004年にFDAが発行した無菌操作法ガイダンス以降である。本FDAガイダンスの許容基準を受け、現在ではWHO-GMP, EU-GMP, PIC/S-GMP, ISO 13408-1, 日本薬局方参考情報「培地充填試験(プロセスシミュレーション)」等でも同じ許容基準になっている。

# 第2章



3極規制当局による GMP 査察の指摘例

## 第1節 はじめに

中外製薬(株) 立石 伸男

本章は、無菌医薬品製造施設に対する日米欧3極の規制当局のGMP査察の指摘事例を取り扱うが、単なる指摘例の紹介に留まらず、無菌医薬品製造における「無菌性保証」を理解する上での指標を提供することが可能になる。なぜなら、指摘例のポイントを理解するためには無菌医薬品製造における各工程での無菌性保証について理解することが必須となるからである。後にも述べるが、無菌医薬品の製造においては、無菌環境の確立・維持とともに、原材料等や製造作業中での汚染防止にどのような対策を日常的に実施し、その効果を監視するのが非常に重要となる。

EU GMP Annex 1(2009年3月1日付)の冒頭には、「原則；無菌製剤の製造には微生物並びに微粒子及び発熱性物質による汚染の危険性を最小限とするための特別な要件が必要である。それらは従業員の技能・教育訓練・意識に依存するところが多い。品質部門の役割は極めて重要であり、製造業者は注意深く確立され、そしてバリデートされた製造方法及び手順を厳格に遵守すること。無菌性若しくはその他の品質特性に関して、最終的なプロセスまたは最終製品の検査のみに依存してはならない」と記載されている。つまり、無菌医薬品の製造においては、無菌の作業環境を確立・維持すると同時に、用水を含む原材料等からの汚染の防止や製造作業中での作業等からの汚染防止にどのような対策を日常的に実施し、その効果を監視しているのが重要なのである。

この理由は、無菌医薬品に求められている無菌性保証レベル(SAL)は $>10^{-6}$ であるが、無菌操作法による製造では最終出荷試験(無菌試験)による保証レベルは $10^{-1}$ しかなく、また工程バリデーションとしてのプロセスシミュレーション試験(PST)による保証レベルも $10^{-3}$ でしかないため $10^{-6}$ の達成の保証については確認手段がないのであり、これが現時点で無菌操作法により製造される無菌製剤の最低限度の保証レベルとなっている。従って無菌操作法による無菌医薬品の製造施設ではいかに製品への菌や発熱物質の汚染・混入を防ぐことができるのが重要となり、この点が無菌操作法による医薬品製造施設に対する査察の特徴として他の医薬品と大きく異なる点である。これに対し、最終滅菌法による製造では滅菌による保証レベルの $10^{-6}$ が達成できることから、欧米では熱安定性が高い製品については最終滅菌法による製剤化が必須となっている(CVMP/QWP/054/98: Decision trees for the selection of sterilization methodsとCPMP/QWP/155/96: Note for guidance on development pharmaceuticalsを参照。尚、これらのガイドラインの修正版が2016年4月11日付で発出されている(EMA/CHMP/

## 第2節 無菌医薬品製造施設に対する3極規制当局の査察

中外製薬(株) 立石 伸男

### 1. 指摘事項の法的根拠

欧州における医薬品の製造販売許可申請は、EU(欧州共同体)に加盟している全ての国々に対して一括して承認を得る中央承認審査の方法と、各国別に申請、承認を得る方法(相互認証審査を含む)との2通りの方法に大別される。これにより医薬品製造所に対する査察の主体(対応する規制当局)が異なることとなり、前者の場合は承認前査察(Pre-Approval Inspection)や定期的な査察の主体は欧州医薬品局(European Medicine Agency)となり、Directive 2001/83/ECに基づき欧州法規則第4巻(EudraLex Vol.4)のEU GMP規則で要求されている事項に対するコンプライアンスを検証することとなる。このEudraLex Vol.4 GMPのPart Iは(製剤)医薬品製造者、Part IIは原薬(API)製造業者に対する全般的な要求事項であるが、無菌医薬品の製造業者に対してはPart Iに加えAnnex 1(Manufacture of Sterile Medicinal Products)及びその他の関連Annex(例えばAnnex 15)に対するコンプライアンスも追加的に要求される。一方、後者の場合は製造販売申請が承認された国の査察当局がDirective 2001/83/ECに基づき当該国で制定されたGMP規則に対するコンプライアンスを検証することとなるが、EU加盟国であっても各国法に基づくGMPの要求事項がEudraLex Vol.4と必ずしも同一ではない場合もあるので留意する必要がある。尚、後者の場合でもMRA(Mutual Recognition Agreement)により他国の査察結果に基づき、計画された査察が延期、回避してGMP適合性を承認することもある。

また、査察実施の目的の一つとして製造現場での実際の作業状況が承認された最新の申請書の記載内容と一致しているか否かを確認することがあるため、査察実施当局(国)における対象製品若しくは製造所に関する変更申請の状況を該当国でのライセンス承認(製造販売申請書)の審査を行う審査官に事前に確認することが義務付けられている(承認前査察の場合は審査官も同行して協同で詳細に検証することもある)。

日本では国内企業に対しては全ての製造所での初回査察(承認前査察)と生物製剤製造所に対する定期査察はPMDAにて、また生物製剤を除く製造所に対する定期査察は都道府県にて実施されるが、そのコンプライアンスに関する法的根拠はGMP/GQP省令(平成16年厚生労働省令第179号)及び薬局等構造設備規則(平成16年厚生労働省令第180号)に基づく全般的な要件に加え、PIC/S加盟に伴いPIC/S GMPガイドラインを品質確保のための参考として位置付

### 第3節 無菌医薬品製造施設に対するFDAの査察ガイドライン

中外製薬(株) 立石 伸男

無菌医薬品施設に対する査察内容について Compliance Program Guidance Manual 7356.002A “Sterile Drug Process Inspections” (施行日2015年9月11日, 完全施行日2016年9月11日)の Attachment A に記載された査察時の質問リストと評価が必要な情報に関する留意事項(Points to Consider)について以下に列記する。

尚, 項目番号はFDAが発出した文書に記載された番号に忠実に従って番号付けしたため順番通りになっていない箇所があることを留意していただきたい。

#### <湿熱滅菌>

##### General

1. 湿熱滅菌機(オートクレーブ)の製造者(企業)は誰か?
2. オートクレーブの型式番号, (製造)年, 内部容量は?
3. 滅菌剤は何か? スチーム, 膨張空気, 過熱水,  $\gamma$ 放射線, その他?
4. ジャケットを使用する場合, チャンバーに対抗してどんな温度/圧力が維持されるのか?
5. どんなタイプのベントフィルターが使用され, どのくらいの頻度で完全性試験が実施されるのか?
6. ベントフィルターは疎水性となっているか? ベントフィルターのハウジングは凝縮防止のため過熱できるのか?
7. 滅菌サイクルは手動で制御されるのか? 自動で制御されるのか?
8. モニタリングやコントロールのセンサーにはどんなタイプが使用されているか? 即ち, 水銀温度計, サーモカップル, RTD, 圧力ゲージなのか?
9. これらのセンサーはどのようにして校正されているのか? 標準器は国家検定基準器(National standard for foreign firms)との間でトレーサビリティがあるか?
10. オートクレーブにはスチーム拡散器(1本以上のスチームラインの配置)が設置されているか?
11. 1台以上のオートクレーブを使用している場合, それらのオートクレーブ全てを同時に稼働させるのに必要なスチームの製造能力を有するシステムは何か?
12. 滅菌サイクルのパラメータは何か? マスターバッチレコードやSOPにおける規格と対象医薬品の(実際の記録を)選択された完全な製造記録書とで比較し検証せよ。

## 第4節 日欧米当局査察の指摘例

中外製薬(株) 立石 伸男

以下に日欧米の当局査察における指摘事例を列挙するが、これらは前述の要求事項の理解のため一例にすぎないことを留意してほしい。

### 1. FDA 査察例

1) Emcure Pharmaceuticals Ltd. (March 3, 2016) WL : 320-16-08

インドの無菌製剤製造会社に対する査察が2015年1月27日から2月4日まで行われ、広範囲な指摘がなされた。同2月25日付で回答書が提出されたが、対応不十分として Warning letter が発出された。指摘事項を大別すると、①無菌保証の操作技術が貧弱、②滅菌操作技術が貧弱、③無菌施設としてのデザインが不十分、④環境モニタリングや作業員モニタリングの不備、⑤不適切な目視検査プログラム、の5点となっている。FDAは前回査察の2014年11月以降製造された製品のリストを作成すること、独立の第三者に製造記録を評価させること、手順、作業員教育の内容、ビデオ記録の評価法、及び評価者に関する改善について至急実施するよう指示した。以下に指摘事項について詳述する。

#### ①無菌保証の操作技術が貧弱

- ・ ISO 5にある充填ラインの稼働準備の際、ピストン駆動の取付部を湿らすことを通常実施しており、その濡らした残水を集めるためのカップがISO 7の部屋の床に置かれていた。
- ・ 機器の運転者が充填ラインの下の床に膝と手を着けてくぐり抜けた。
- ・ 作業員がバイアルを手で機械に向けて押しやったが、その際バイアルの頭上を手が覆った。
- ・ 充填準備の際、作業員はISO 7から被覆していない滅菌器具を直接ISO 5へ移動させた。
- ・ ISO 7で作業員は滅菌された蓋を容器から床に落としたが、それを拾い上げてそのまま容器に戻した。
- ・ 充填作業開始前に作業員はゴーグルを額の上に押し上げて装着しており、肌を露出していた。
- ・ 作業員は装置を開けて素手でバイアルを調整したり、除去したりしていた。

# 第3章



注射剤容器(一次包装)の選定・無菌性保証

## はじめに

平成28年に公示された日本薬局方第十七改正「製剤総則」において、新たに容器、被包などを用いた製剤包装の原則及び包装適格性に係る基本的な事項を示した「製剤包装通則」が記載された。この中で「製剤包装の原則」の項に記載がある通り、製剤包装は、有効期間にわたって規定される品質規格を保証できるものでなければならない<sup>1)</sup>。

加えて、日本薬局方第十七改正「参考情報」においても、新たに「医薬品包装における基本的要件と用語」が記載された。ここで、包装の設計段階における適格性として評価すべき基本的な項目として、「包装に用いる資材の安全性」「内容医薬品との適合性」「包装による保護」「容器の完全性(微生物汚染防止)」「包装の機能」「包装の要件」が挙げられている。

注射剤の製剤包装の場合、注射剤は無菌でなくてはならないことから、製剤包装は有効期間にわたって製剤の無菌性を保証できるものでなければならない。すなわち、その容器(一次包装)は有効期間を通して、内容物を外部からの微生物汚染がないように保護する必要がある。加えて、注射剤と絶えず接触することになる容器材質は注射剤の品質に大きく影響を与える場合がある。このことから、注射剤の製剤設計において、一次包装は処方と共に品質に大きな影響を与える因子として認識されている。

米国薬局方においても近年製剤包装に関する要件、ガイダンスが増加する方向にあり、USP39において、USP<659> Packaging and storage requirementsにInjection Packaging(注射剤の包装)に関する基本的要件が追加された他、プラスチック容器及び容器抽出物/溶出物に関するGeneral Tests and Assays(一般試験法)及びGeneral Information(参考情報)に大きな追加改訂があった。さらにUSP39 1st supplementでは無菌製剤の容器完全性に関するGeneral InformationであるUSP<1207>についても大改訂が行われた<sup>2)</sup>。

また欧州薬局方でも同様に、3.2 Containersにおいて一次容器の基本的な要件及び各容器部材が満たすべき要件を記載し、ポリマーに関しては別途3.1 Materials used for the manufacture of containersにて規定している。特に注射剤向けの容器の取扱いについてはより厳しく規定している<sup>3)</sup>。

本章では、現時点で各規制当局から発出されているガイドラインなど(表1)及びその他技術情報を参考に、注射剤一次包装の選定に関する留意事項と、有効期間にわたってその無菌性を保証していくための必要事項をまとめる。

# 第4章

---

注射用水のGMP管理  
～PIC/S・WHOが求める基準の違い～

## はじめに

医薬品の各製造工程において、水は様々な用途に広く利用され、医薬品原料成分の溶剤及び分散媒として、また洗浄・濯ぎ水及び用役水(ボイラー蒸気などの熱交換用、空調用)などに必須の物質である。これらに適用される製薬用水は用途に応じて、各々適切な水質が選定される必要がある。水源から供給される水質のまま利用可能な場合もあるが、通常は適用される用途に対応させるように各種の水処理装置を介在させて規定水質以上の水を製造、供給、維持、管理する必要がある。水処理と一口にいても、水処理設備の的確な選定、設計、製作、設置、運転、保安全管理などが求められるので、水の利用は高品質医薬品の製造、維持、管理におけるGMP(Good Manufacturing Practice)に基づくバリデーシンの重要項目である。

当局による査察結果の統計報告によると、改善勧告の上位を常に占めているのが水関連設備である。近年ITの高度化によるコンピュータ管理に基づく自動化装置が製薬設備に必須となり、製薬用水のバリデーシンを補完するために、物理化学的インライン測定に加えて、菌の定量をリアルタイムでインライン管理可能なシステムも開発され始めている。特に、製薬用水の中で厳重な高度管理が求められる注射用水(WFI)は、三局方でも規定があり、一部の項目を除き、WFIの基準や製法がほぼ三局で調和されている。

本稿では、WFIの中で、特にバルク注射用水(Process Water for Injection)について記述する。

## 1. PIC/S GMP 指針 Annex 1 (人用無菌医薬品製造) における水関連記載事項\*<sup>1</sup>

PIC/S GMP 指針 Annex 1は製造業者及びGMP調査当局などが無菌医薬品の品質確保の参考に活用するガイドラインであるが、このAnnex 1における製薬用水関連の記載は59. 60. 72の3項目だけである。

中でも、製造設備59項の記述で特徴的なことは、日本の無菌操作法による無菌医薬品製造法指針の80℃以上(≥80℃)での常時循環の基準が「70℃より高温(>70℃)」となっている部分である。以下、3項目を記載したので確認してほしい。

---

\*1 PIC/S GMP 指針 Annex 1.

# 第5章



注射剤製造現場における  
無菌性保証と汚染防止

## はじめに

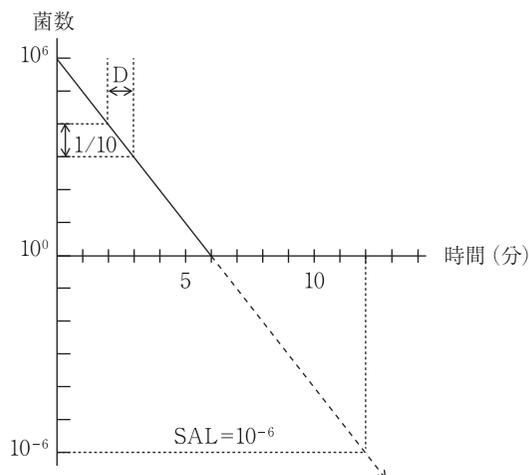
本章では、無菌医薬品の中でも特に厳格な微生物管理を必要とする、無菌操作法により製造される注射剤を念頭に、無菌性保証のアプローチと汚染防止のポイントについて述べる。

無菌医薬品における管理方法や基準となる数値については、各国においてわずかに異なっている実状はあるが、医薬品供給者が達成しようとする「有効性および安全性の確保された無菌医薬品を患者に安心して使って頂く」という目的は、世界共通である。本章は、無菌医薬品を製造するための基本概念を示し、基本的かつ重視すべき事項をいくつか取り上げ、事例を交える。最後に、最近の無菌性保証に関わる欧州の動きを紹介する。各製造業者において、実践にあたっての一助となれば幸いである。

## 1. 無菌医薬品の基本概念

### 1.1 無菌 (Sterile) の達成

“バイオバーデン”と“無菌性保証水準”は、最終無菌法により製造される医薬品に欠かせない要素である。バイオバーデンとは、被滅菌製品または包装中において滅菌前に存在する生菌の数をいい、無菌性保証水準(SAL: Sterility Assurance Level)とは、滅菌後に達成される被滅



“無菌 (sterile)”は、SAL=10<sup>-6</sup>の無菌性保証水準を有する状態として定義される

図1 無菌性保証水準 SAL の概念図

# 第6章



注射剤製造現場におけるバリデーション

## はじめに

注射剤は無菌であることが保証された医薬品であり、その製造にあたっては極めて高度な技術と知識が必要となる。また、注射剤は直接体内に接種するため、患者の生命に大きく関与するという性質がある。しかし、外観や一部の製品を抜き取った品質試験の結果だけでは、製造した全ての製品の品質がよいと判断することはできない。恒常的に安定した品質を製造するためには、その製造プロセスが適切であることを科学的に証明すること(バリデーション)により、一部の抜き取りの品質試験結果と共に評価することで全体が問題ない品質であると判断することができる。従って、バリデーションとは製品品質を保証するためにはなくてはならない手法である。

本章では、注射剤を製造するにあたり、製造設備の適格性評価から始まり、試験法バリデーションなど関連する様々なバリデーションについて説明する。注射剤の種類(液体充填製剤、凍結乾燥製剤、粉末充填製剤など)によって若干バリデーションの手法は変わってくるが、ここでは一般的な基本概論について説明する。なお、他章においても無菌性について触れているので、そちらも参照されたい。

## 1. バリデーションの進め方

医薬品を開発し新しく工場生産するためには、恒常的に安定した品質の製品が製造できることをバリデーション(検証)しなければならない。これは、生産設備・装置などのハードウェアから始まり、製造プロセスの妥当性確認まで多岐にわたる検証をまとめていく必要がある。また、製造には多種多様の製造装置・設備を導入又は改良して使用することになる。装置単独で検証を実施しても、製造プロセスに関する適切な情報を得ることはできない。製造装置だけでなく、ユーティリティ設備などの付帯装置、製造プロセスの検証、品質試験の分析法バリデーションなど、様々な検証により新しい製品の妥当性が評価される。これは幅広い専門知識が必要となり、様々な部門、エンジニアリング会社などと協力して、大きなプロジェクトとして遂行していくことになる。本項では、バリデーションの考え方と進め方について説明する。

### 1.1 バリデーションマスタープラン

まず、バリデーションを実施するのに対して必要となるのがバリデーションマスタープラン

# 第7章



注射剤製造における逸脱・変更管理と  
ヒューマンエラー事例

## 第1節 注射剤製造における逸脱・変更管理 ～OOS/OOT・アラートレベル・アクションレベルの設定～

アピ(株) 藤村 真一

### はじめに

筆者が所属するアピ(株)は古くは養蜂業から始まり、健康食品の受託製造を担う企業である。「人々の健康に貢献したい」という理念に基づき、会社の新たな事業として医薬品の受託製造業務を展開している。医薬品については、特に無菌医薬品(注射剤)の製造を主体としており、抗生剤工場及びバイオ医薬品工場を所有している。これまで、様々な委託企業(製造販売業者)の監査を通じ、多種多様な意見を参考に自社のGMPを構築してきた。受託企業であるため、全ての委託会社の要求にできる限り応えるために厳しいGMP管理及び運用を構築しなければならない。このような環境の中で蓄積してきた経験を基にGMP運用において重要な管理項目である逸脱管理・変更管理について基本的な考え方を説明する。

### 1. 注射剤製造における逸脱管理

逸脱とは、「定められた作業手順や基準・規格から乖離している状態」のことである。逸脱を起こさないように製造を実施していても、その思いとは裏腹に必ず逸脱は発生してしまう。また、予想外の逸脱が発生すると作業者は慌ててしまい、更に被害を大きくすることもある。そのため、あらかじめ十分に対応を検討し、作業者へ恒常的に教育を実施しなければならない。

逸脱は前述した通り決められた内容から乖離した状態と定義されているが、内容が手順書に記載されていないければ全て逸脱になるのか議論が分かれるところである。全てを逸脱として処理しようとする、ちょっとした些細な機器故障まで品質保証部門に報告することになり、処理する量は非常に多くなるだろう。しかし、製品品質に影響がないと考えていた些細な事象でも実は他の逸脱の原因となる要素になるかもしれない。そうであれば、品質保証部門は些細な事象についても、その対応状況などを知っておく必要がある。また、逸脱が製品品質に与える影響の判断も品質保証部門が第三者的な立場として実施しておく間違いはない。逸脱発生部門で判断することは逸脱の隠蔽につながる可能性があるからである。とにかく品質保証部門が逸脱を全てコントロールすることが望ましい管理方法と考える。

但し、些細な事象については、どのような時にどのようなことが発生するのか、また、それ

## 第2節 逸脱・変更管理とヒューマンエラー事例

(株)ミノファーゲン製薬 脇坂 盛雄

### 1. 逸脱・変更管理における対応

逸脱と変更管理は当局の査察でも重要視される場所である。その対応が十分実施されているかが査察のポイントになっている。

#### 1.1 逸脱

##### 1.1.1 影響度の把握・該当ロットの処置

逸脱が生じた時、情報を集め、起きた逸脱の影響度を把握することが第一歩になる。病気に例えれば、以下の判断をする。

- ・すぐに救急車を呼ぶのか
- ・自分で病院に行くのか
- ・明日病院に行くのか
- ・数日以内に病院に行くのか
- ・市販の薬で様子を見るのか
- ・しばらく我慢するのか

次に逸脱の品質への大きさを確認する。その確認の視点は下記になる。

- 1)その逸脱が健康に影響するか？
- 2)その逸脱がレギュレーション(製造販売承認書記載事項など)に反するか？
- 3)その逸脱の原因が該当ロット内だけか、他のロット、他の製品にも広がっているか？
- 4)広がっている場合、その影響のあるロットのステータス(製造中、製品、物流在庫、出荷済など)は？
- 5)逸脱の事象の程度はどの程度か？
- 6)その逸脱による製品の欠品は生じないか？
- 7)欠品を生じない期間から、調査・検討にどの程度の余裕期間があるか？
- 8)廃棄などの場合、そのコストはどの程度か？これは品質問題というよりも経営問題、即ち社としてどれだけの大きな問題になるかを把握しておく。

健康に影響するか、欠品を生じるかの視点から考えることが重要になる。

# 第 2 部



注射剤製造における異物低減ノウハウ

# 第8章



注射剤における異物検査方法・基準設定及び  
抜取検査基準

## 第1節 注射剤の異物検査～不溶性異物・不溶性微粒子・同定方法～

(株)ミノファーゲン製薬 脇坂 盛雄

### 1. 不溶性異物試験

#### 1.1 人が行う検査

人が行う検査は官能検査になる。官能検査は人の教育訓練，認定，試験環境，試験方法をきちんと管理すれば良い方法になるが，管理に不備があると結果の信頼性は著しく低下する。その試験の基本になっているのは日本薬局方(JP)の不溶性異物試験である。3局のハーモナイズに伴い，JP17局(2016年4月施行)では，従来の不溶性異物試験に対して，照度が高くなり，観察に時間が加えられた。

従来の明るさは1,000 lxであった。これは実際の不溶性異物試験を行う場合，少し照度不足である。従来JP17局の明るさで行っていた製造所は多かつたのではないだろうか。

時間では，黒い背景と白い背景でそれぞれ5秒の観察時間が明記された。異物の検出力は時間に比例するので，このトータル10秒だと，検出できる異物の大きさは100～200  $\mu\text{m}$ 以上になるものと思われる。製造工程で入る異物はどちらかというとき黒い背景で見つけやすい。白い背景では黒/有色異物なので，実質は黒い背景の5秒検査だけになり，100～200  $\mu\text{m}$ の異物であっても見逃しが出てくる。ただし，JPの注射剤不溶性異物試験に時間が規定されたからといって，医療現場での注射剤中の異物の発見が従来より緩くなることは考えにくい。異物に対しての苦情は従来と変わりがないと思われる。

#### 1.2 日本薬局方の不溶性異物試験(JP17局から引用)

第1法：溶液である注射剤及び用時溶解して用いる注射剤の溶剤はこの方法による。

白色光源の直下，2000～3750 lxの明るさの位置で，肉眼で白黒それぞれの色の背景において約5秒ずつ観察するとき，たやすく検出される不溶性異物を認めてはならない。ただし，プラスチック製水性注射剤容器を用いた注射剤にあつては，上部及び下部に白色光源を用いて8000～10000 lxの明るさの位置で，肉眼で観察するものとする。なお，観察しにくい場合は適宜観察時間を延長するものとする。

第2法：用時溶解して用いる注射剤はこの方法による。

容器の外部を清浄にし，異物が混入しないよう十分に注意して，添付された溶解液など若し

## 第2節 注射剤の抜取検査基準・サンプリング

(株)ミノファーゲン製薬 脇坂 盛雄

### 1. 品質管理での不溶性異物試験の抜取検査基準

品質管理の検査は、出荷試験のための試験である。JPには検査本数が記載されていないため、統計的な考え方に基づいて定めることになる。10～50本当たりを外観検査の本数としている製造所が多いのではないだろうか。

万が一異物があると規格不適合になるので、その時は全数検査のリプロセス(全数検査を再度行う)を行うことになる。ラベルが貼付されていると再検査ができないので、定位置検査(製造の全数検査が終了した後)より巡回検査(製造の全数検査中)ですぐにフィードバックできる仕組みが良い。定位置検査だと不適合になった時はもう既にラベルが貼付されている場合が多く、対応が難しくなる。適合を確認する目的であれば、10本など本数は少ない方が再検査リスクも少なく、検査に要する時間も短い。下記は一例である。

判定基準(n数と欠点数C, 限度見本の大きさの設定)

#### (1) 溶液(アンプル/バイアル)

・  $n = 50$ ,  $C = 0$ で最初は設定

⇒その後、安定してきたので  $n = 10$ ,  $C = 0$

・ 限度内見本	白異物(繊維以外)	約 $50 \mu\text{m}$
	繊維	約 $200 \mu\text{m}$

#### (2) 大容量注射剤(500 mL)

・  $n = 10$ ,  $C = 0$ で最初は設定

・ 限度内見本	白異物(繊維以外)	約 $100 \mu\text{m}$
	繊維	約 $500 \mu\text{m}$

#### (3) 用時溶解する場合(凍結乾燥/粉末充填)

・ 1回目  $n_1 = 10$ ,  $C = 0$

$C_1 \geq 1$ の時は1回目の試験を破棄する

・ 2回目  $n_2 = 10$ ,  $C = 0$

### 第3節 国内/海外の異物検査のハーモナイズと実際の相違

(株)ミノファーゲン製薬 脇坂 盛雄

欧米と日本での不溶性異物試験の局方間での基本的な違いはない。明るさや観察時間も17局でハーモナイズされた。不溶性微粒子試験は元々ハーモナイズされている。ではなぜ日本が厳しいといわれているのだろうか？それは日本の医療機関の医師、薬剤師、看護師が注射剤の異物を見つける力が高いためである。

海外の注射剤の製造所でラインの最終リンス水をサンプリングして、洗浄が十分かどうかを評価したことがあった。異物がたくさん見えたが、現地の人は異物が見えず、逆に「異物がないのになぜ異物があるというのだ」といわれた。そこで次に訪問した時に、観察機(異物を見つけやすくする補助機器)を持参して、その最終リンス水を見てもらったところ、彼らにも異物がよく見えて、それ以降は異物削減にとっても協力的であった。結局、欧米の医療現場では注射剤の異物は見つからないため問題にならない。海外製造所の人々も同様に日本で問題にしている大きさの異物は見ることが難しい。日本の家庭の照明は蛍光灯(最近はLED)が多い。一方、欧米では白熱灯の暖かい、でも少し暗い照明が多く、明るい光には慣れていないのではないだろうか。

#### Particulate Size Ranges<sup>1)</sup>

1~100 $\mu\text{m}$ Sub-visible	>100 $\mu\text{m}$ Visible
・Light Obscuration	・Manual/Human
・Microscopy	・Semi-Automated
・Flow Microscopy	・Automated
・Coulter Counter	

日本で問題になる(見えるといわれている)50~100  $\mu\text{m}$ の異物は、彼らにはSub-visible(見える異物より小さい)の位置づけになっている。100  $\mu\text{m}$ を超えてVisible(見える)異物になっている。この差が日本で注射剤の不溶性異物は厳しく、欧米で問題になっていない理由であると推察している。

PDA(Parenteral Drug Association)で日本の外観異物を取り上げた会がベルリンで開催されたことがある。日本に医薬品を輸出しようとする日本の外観や異物が厳しすぎるとのことで、日本の現状を学ぼうとのことで企画された。そこで筆者は日本の注射剤の異物の現状を報告した。欧米のレベルから見ると「日本の求めている外観や異物のレベルは異常だ、おかしい」と思われても仕方がない。しかし、医療現場で実際に苦情になっている。また不溶性異物によ

## 第4節 検査者やQC担当者の教育訓練

(株)ミノファーゲン製薬 脇坂 盛雄

### 1. 人が見える異物の大きさ

不溶性異物の検査をする検査員には十分な訓練と適性が求められる。そのため、標準サンプルを作成し、その大きさ/種類の異物を見ることができるかを練習する。見ることができるようになった後、50本程度の認定用標準サンプル(これには異物がないものも含める)を見て異物の有無、異物があれば種類を記録する。その結果が正しく検出されているかで評価する。 $\alpha$ と $\beta$ の誤りを確認する。つまり異物のないものは異物がない。異物があるものは異物があると判定しているかを確認する。通常、訓練を受けた検査員であれば、3,000 lxの明るさで1分かけて見て50  $\mu\text{m}$ の異物が見える。ただし、1分間の観察時間で発見できる確率は約50%程度である。観察時間が短くなれば検出感度/確率は下がる。

十分訓練を受け、認定された検査者が、1分をかけて観察した場合、

- ・ 50  $\mu\text{m}$ (長径)の異物\*だと、検出率は約50%
- ・ 80  $\mu\text{m}$ (長径)の異物だと、検出率は約80%
- ・ 100  $\mu\text{m}$ (長径)の異物だと、検出率は約100%程度

が、見える異物の限界のようである。

\*現場で見つかった実際の異物。

### 2. 訓練用/認定用の異物サンプル例

#### 2.1 訓練用のサンプルの作成

- ・ アンプルに大きさがわかっている異物が1個入っている不良品を用意する。
- ・ 異物の種類：白異物、有色異物、ガラス、金属、繊維など。
- ・ 異物のサイズは30～200  $\mu\text{m}$ 、繊維は100～500  $\mu\text{m}$ (実体顕微鏡で測定する)。
- ・ 異物のまったく入っていない良品も用意する。
- ・ 良品10本、不良品40本の計50本に通し番号を付ける。

#### 2.2 認定用のサンプルの作成

- ・ 訓練用のサンプルをランダムにして、どのサンプルに異物が入っているか、入っていないかはわからない。

# 第9章



回収を減らす異物 / 微粒子の  
低減・混入防止事例

## 1. 異物/微粒子混入防止の基礎

### 1.1 繊維異物の低減策(輸液剤などにおいて)

不溶性異物試験(JP)において、一番簡単に発見しやすいのは繊維異物である。そのため、不溶性異物による製品回収リスクを減らすためには、繊維異物を減らすことである。繊維異物の削減はガラスや金属異物と同様に削減しやすい異物でもある。以下、繊維異物を低減させる策を紹介する。なお、本章において異物対策と関連して第一次包装である容器にも触れるが、本書第3章もぜひ参考にされたい。

#### 1.1.1 充填液の初流を確認する

フィルターを通してのになぜ異物が入るのかと疑問を持つ人がいる。それはフィルター自身が繊維異物を発生しているためであり、水でのリンスの量、それから薬液の最初の流す液量(初流)をどれだけ捨てなければならぬか、あるいは薬液をもう一度フィルター前まで戻し回収することも含めた異物に関するバリデーションが重要になる。

この時、正しい結果を得たいなら、評価方法を限りなく客観性を持たせる方法で行わないといけない。ある製造所での体験では、評価が適切でなかったため、思いつきで製造の改善を行ってみたがさっぱり効果がわからず、いつまで経っても改善しなかったケースがある。筆者が製造所に行き検証したところ、評価方法がまったく意味を持っていなかった。つまり、1 mmの誤差を測定したいのに、1 cmの物差しで計測しているようなものであった。目視では可視異物しか見えない。しかし可視異物は突発的に入るため、検査本数を多くしなければならない。補助機器を使って小さな異物(10~50  $\mu\text{m}$ )も観察できるようにする。

リンス液や初流のサンプリングは、事前によく洗浄した容器に異物フリーの水を入れ、そこには異物がないことを確認してゴム栓で封をする。サンプリング時に中の水を捨て、その空になった容器にサンプリングする。

ライン洗浄水と薬液初流の流す量で初流の繊維異物を削減すれば、製品中の初流からくる繊維異物はかなり削減される。

#### 1.1.2 無塵衣のタオルを液が接するライン、部品の清拭には使わない

無塵衣だから繊維が出ないと思いついでいる方もいるが、無塵衣は通常の繊維より長く、繊維が取れにくいだけのことで繊維異物の原因になる。無塵衣タオルをライン清掃から使わない

# 第 3 部



注射剤製造の効率化に向けて

# 第10章



注射剤製造プロセスの設計と改善の方法論

## はじめに

注射剤は人体に直接投与される製剤である。高い速効性を持ち、意識のない患者に投与できることから、医療現場では通常の治療に加えて手術などの重要局面でも使用される。製品は主に溶液・凍結乾燥製剤、プレフィルドシリンジ、アンプルとして提供され、表1<sup>1)</sup>に示すように、薬価基準収載品目数の24%を占める。この中には、従来の低分子医薬品に加え、近年市場の拡大が進むモノクロナール抗体のようなバイオ医薬品も含まれる。

表1 薬価基準収載品目数(2014年)の内訳<sup>1)</sup>

内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	合計
9,092	3,721	2,465	25	15,303

人体に直接投与される注射剤にまず求められるのは、微生物や異物による汚染がないことである。このため製造プロセスでは、製品自体に加えて、製造環境もクリーンかつ無菌にするための様々な技術が用いられる。また、1ロット1万～10万本という製品を製造していく上で、1本1本を製品含量や充填量を均一に保ち、微細なキズも含めた外観品質にまで気を配りながら製造することが求められる。また、経済性や供給安定性、さらにはエネルギー消費や環境・安全、作業健康といった、持続的に生産活動を行っていくための要求も満たしていく必要がある。

一般に、製造プロセスの優劣は設計に大きく左右される。設計には十分な時間をかけ、多くの候補案の中から有望な案を選んでいきたいところだが、医薬品産業の場合それは難しい。研究開発のスピードが極度に優先されるため、設計に充てられる時間には限りがあるからである。さらにいったん市場生産が始まってしまうと、プロセスの根本的な変更を伴う改善は困難となる。これは、品質基準であるGMP(例えば<sup>2)</sup>)の遵守が最重視されること、また、GMPの重要事項の一つである変更管理(例えば<sup>3)</sup>)においては、製品品質に大きな影響を与える変更は規制当局の審査が必要になること、の2点による。従って設計では、スピードを犠牲にせずにいかに優れた設計案を得ることができるか、が重要となる。

たとえ自由度が低くなるとしても、実生産プロセスの改善も重要である。実際、Continual Improvementすなわち継続的改善は、GMPに関する医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use :

# 第 11 章



各注射剤における特有の留意点

## 第1節 プレフィルドシリンジの開発サイクル

テルモ(株) 渡邊 英二

### はじめに

プレフィルドシリンジは、バイオ医薬品の振興に伴い、増加傾向にある。その一方で、不具合情報の集積に課題があり、規制動向も変化がみられる。プレフィルドシリンジに関する情報は多くの成書に記載がある。文末で紹介したので参考にして頂きたい。本節では製剤開発の立場から、設計開発、工程設計、工程管理および臨床試験の留意点等について記述する。

なお、プレフィルドシリンジを構成する部品名称は様々な名称が使われているが、本稿ではPDAテクニカルレポート73で規定している英文名称<sup>1)</sup>をローマ字読みした名称を基本的に用い(図1)、必要な場合に補足として日本で使用されている同義語を『』内に示すことにする。

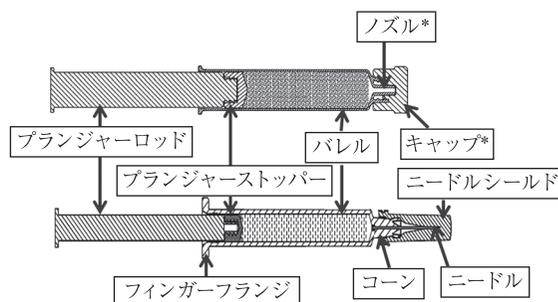


図1 本稿で用いる名称(\*著者設定名)

### 1. 医療ニーズと品質保証

プレフィルドシリンジは、細菌汚染・異物混入の防止、投薬調製時の過誤の防止(例えばヘパリンロック用注射液は取り違えを防止できる)、救急使用時の迅速対応(例えばアドレナリンやアトロピン注射液の緊急投与を可能にする)、治療の質を高める(例えば自己投与機能付プレフィルドシリンジは投与量ミスをなくすことができる)等の医療ニーズに応えることのできる剤形である。一方で、容器としての保護性、製剤と容器の適合性、容器資材の安全性、投与時の付加的な機能等が要求される。プレフィルドシリンジの開発には、それらの医療ニーズと先の要求事項を満たした設計をし、品質を担保していかなければならない。

### 2. 医療機器としての設計管理

プレフィルドシリンジは、予め医薬品を医療機器に充てんされている製品である。

## 第2節 凍結乾燥注射剤

塩野義製薬(株) 川崎 英典

## はじめに

一般的な凍結乾燥プロセスは(1)凍結工程、(2)一次乾燥工程、(3)二次乾燥工程の3つの工程からなる(図1)。溶媒が水の場合、凍結工程にて氷となり溶質成分から分離され、通常数時間で凍結が完了する<sup>12)</sup>。一次乾燥工程は昇華乾燥工程であり、乾燥庫内を氷の平衡水蒸気圧以下に減圧し、棚から製品へ熱を供給することにより、昇華による製品温度の低下を防止し昇華を促進する。昇華した水蒸気はコールドトラップへ移動し、再度氷としてトラップされる。昇華潜熱として製品から奪われる熱量は棚板から再度供給される<sup>3)</sup>。一般的に、一次乾燥工程は凍結乾燥プロセスの中で最も長く、本工程を最適化し時間短縮することはコストインパクトが大きい。二次乾燥工程は蒸発乾燥工程であり、凍結時に氷にならずに溶質成分中に不凍水として取り込まれた水を取り除く工程である。一次乾燥工程よりも高温度での設定が要求され、通常数時間で乾燥が完了する。

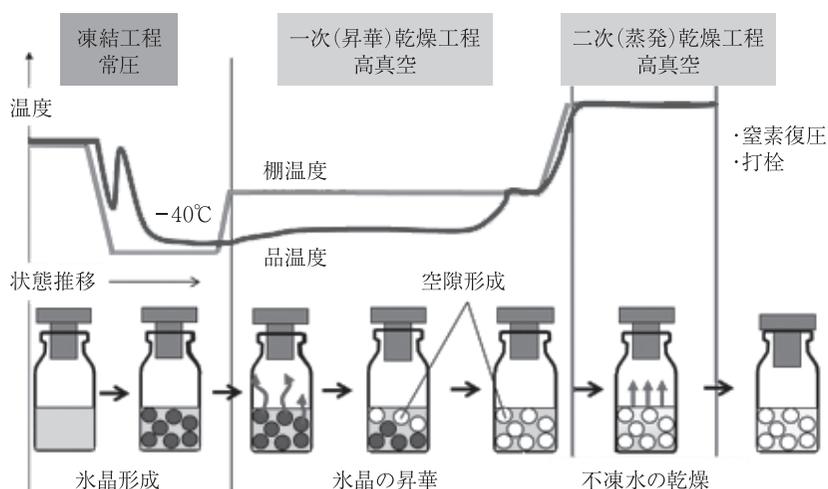


図1 一般的な凍結乾燥プロセス

2009年に医薬品規制調和国際会議(ICH)での合意に基づき、製剤開発に関するガイドラインが改訂(ICH Q8(R2))され、Quality by Design(QbD:設計による品質の作り込み)の原則が