

じ込め装置, 防護具, 集塵, 定置洗浄, 定置湿潤など)に依存する。曝露分析は, 定常的におこなわれる製造工程のライフサイクルのみならず, 封じ込め装置の破綻といった予測される非定常状態についても実施されなくてはならない。

A5.2.3 リスク評価

リスク分析による曝露度の評価結果と, リスクの特定により設定した限界値を組み合わせ、患者と製造作業員に対する健康被害リスクを評価する。患者に対するリスクが受容されるためには, ある製品の製造工程中に他の製品が交叉汚染限界値以上に混入しないことが保証されなければならない。一方, 製造作業員に対する健康障害リスクが受容されるためには, 製造作業中に化学物質を吸引, 接触, 経口などの曝露経路を通して, ADE以上体内に取り込まないことが必要である。

A5.2.4 リスクコントロール

リスクアセスメントの結果, リスクが受容されないと判断された場合は, リスクが受容されるために適切な方策が講じなければならない。そのためには様々な方策が考えられるが, 基本的には, 以下の優先順序を基本として採用されるべきである。

- ・ 対象化学物質の排除
- ・ 対象化学物質の代替品の活用
- ・ 封じ込め装置の検討(ハード対応)
- ・ 開放操作における職員の防護

すなわち, 高活性(ケミカルハザード)を持つ化学物質では, その残留が管理できない領域や除染が困難な領域に, 拡散させないことが基本となる。

また, こうした方策を検討する中で, 洗浄バリデーションに裏打ちされた洗浄方法の確立が困難な場合や, 非製品接触部への化学物質の移送や飛散が他の製品に混入するリスクが受容されない場合には, 専用設備の導入を検討することになる。

A5.2.5 リスクレビュー

一連のリスクアセスメント及びリスクコントロールに基づきケミカルハザード対策が実施された後は, 実際に期待された効果が得られていることを確認しなければならない。

飛散量や付着残留量の測定を行うことはリスクレビューの有効な手段である。

A5.2.5 リスクコミュニケーション

ケミカルハザード対策におけるリスクマネジメントプロセスは, 責任と権限が明確に規定された体制によって, 組織的に実施されなければならない。ICHQ9でも述べられているとおり, 複数の分野

の専門家からなるチームが担当することが望ましい。チームを編成する場合には、品質リスクマネジメントプロセスに精通した者に加え、適切な分野の専門家(品質部門、事業開発、技術、規制、製造、営業・マーケティング、法務、統計、臨床等)が含まれるべきである。

A5.3 教育訓練

- 1) ケミカルハザードに係る教育訓練には、以下のものが含まれる。
 - ① 取り扱う製品の特性
 - ② 管理区域への入退室時における手順
 - ③ 管理区域内の装置、器具等の取扱い方法並びに作業手順
 - ④ 活性廃棄物等の処理方法
 - ⑤ 緊急時の安全対策
- 2) 緊急時対策の教育訓練には、以下のものが含まれる。
 - ① 職員の救急処置
 - ② 汚染除去に関する作業手順
 - ③ 緊急時の連絡体制

A6 試験検査

A6.1 エンドトキシン

A6.1.1 一般要件

- 1) 注射剤に係る製品の製造用原料、容器、栓、製造用水及び製造設備の薬剤接触面などはエンドトキシン汚染を適切に管理すること。
- 2) 製造設備の薬剤接触面の洗浄、乾燥、保管を適切に行い、バイオバーデンの増加に伴うエンドトキシンの増加を防止すること。
- 3) 製造設備の薬剤接触面、容器及び栓の最終リンスは注射用水で行い、エンドトキシンの混入を防止すること。洗浄後の設備は、ただちに滅菌を行わない限り、乾燥しておくこと。
- 4) 容器及び栓に対して加熱によるエンドトキシンの不活化、表面の洗浄によるエンドトキシンの除去、調製液に対する膜ろ過や吸着などによるエンドトキシンの除去を実施する場合は、その効果を検証すること。
- 5) エンドトキシン試験法は日局に準拠し、試験法は予め反応干渉因子試験による評価を行い、試料溶液に反応干渉因子が存在しない有効希釈倍数を明確にしておくこと。

A6.1.2 バリデーション

- 1) 加熱、洗浄、膜ろ過及び吸着などでエンドトキシンの不活化若しくは除去を実施する場合は、既知量のエンドトキシンを負荷し、処理による除去効率を求め、処理後のエンドトキシン残存量が限度内であることを検証すること。
- 2) エンドトキシン試験については、適切な試験法バリデーションを実施すること。

- 3) エンドトキシン試験に使用するライセート試薬等は、保管温度や使用期限の管理を適切に実施すること。

A6.2 不溶性微粒子

A6.2.1 一般要件

- 1) 洗浄後の容器及び栓，必要に応じて，無菌ろ過工程以降の製造設備の薬剤接触面またはろ過後の調製液の微粒子を適切に管理すること。
- 2) 容器及び栓と薬液の相互作用，たん白等高分子成分の凝集等によって，製造後，経時的に発生する微粒子について十分に配慮し，長期保存試験により評価すること。
- 3) 不溶性微粒子試験法は日局に準拠すること。

A6.2.2 バリデーション

不溶性微粒子試験は，適切な試験法バリデーションを実施すること。

A6.3 容器完全性

A6.3.1 一般要件

- 1) 無菌製剤の容器は適切にバリデートされた方法で密封すること。設備の運転条件などに問題があれば容器の完全性が損なわれる可能性があるため，パラメータ管理を適切に行うこと。
- 2) 容器または栓の欠陥は完全性が失われる要因になるため，日常の管理試験又は全数検査により確認し，非無菌となるリスクの大きな製品が出荷されないように安全策を講じること。
- 3) ガラスまたはプラスチックアンプルなど，熔閉した容器は全数完全性試験を実施すること。他の容器は適切な手順で完全性についてチェックすること。
- 4) 容器の完全性は，使用に至るまで保持されており，製品の無菌性が保たれていることを保証すること。
- 5) 完全性試験の方法は，容器と栓に対応して適切に定めること。

A6.3.2 バリデーション

- 1) 採用した容器完全性試験については，適切な試験法バリデーションを実施すること。
- 2) 容器完全性試験を実施する際は，製品の保管温度の変動，包装，輸送の際の振動及び衝撃，空輸の際の気圧変動等を可能な限り考慮すること。そのチャレンジテストの条件の根拠を文書化すること。

A6.4 外観検査

A6.4.1 一般要件

- 1) 外観検査により容器完全性不適合の製品を取り除いて無菌性を保証する場合は，外観と容器完全性の対応関係を適切に定めた検査標準を確立すること。

- 2) 検査条件は、製品の特性を考慮し、製剤毎に最適化すること。
- 3) 異物検査の基準は日局に準拠すること。その基準である「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」を製剤の特性や異物の種類毎に定義すること。
- 4) 製造工程では全数検査を行い、「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」が混入した製品を除去すること。全数検査の後、必要に応じて目視による抜取検査を行うこと。抜取検査ではバッチサイズを考慮した統計的に意義があるサンプルサイズ(例えば、AQL 抜取方法を参考に)で評価すること。
- 5) 検査作業手順書に検査方法を定めること。人による目視検査においては、例えば次のような条件を定める。

- ① 検査手順, 検査ピッチ, 単位検査対象当たりの所要時間, 休憩の間隔
- ② 検査台, 検査ベルト, 検査燈, 検査の治工具(拡大鏡), 検査姿勢(椅子)
- ③ 検査位置の照度, 検査室の照度, 背景の色

なお、製造工程で目視により全数検査を実施する場合、「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」が除去できるように製剤毎に検査精度が保証できる所要時間、照度などの検査条件を最適化し、規定すること。全数検査後に抜取検査、品質試験を行う場合、検査位置の照度は2000-3750lx、単位検査対象当たりの所要時間は白及び黒の背景で5秒ずつとする。これ以上の照度および所要時間を採用することもできる。

- 6) 自動検査機による検査においては、例えば次のような条件を定める。
 - ① 検査機の機種, 検査速度, 単位検査対象当たりの所要時間
 - ② 開始, 終了時, その他定期的な標準品サンプル等による検査機の検査能力の確認方法
 - ③ 校正
- 7) 検査の判定に使用する限度見本を作成する場合、そのサンプルについて品質部門の承認を受けること。また、限度見本は経時的な劣化・変質が発生するため、有効期限の設定を行うか、定期的な品質確認を行うこと。

A6.4.2 バリデーション

- 1) 人による検査においては、限度見本等によって、検査員が所定の検査能力に達していることを確認すること。この検査能力の確認は視力検査とともに定期的実施すること。
- 2) 検査機のバリデーションにおいては、限度見本等によって、所定の検査能力、除去能力を有することを定期的確認すること。
- 3) 検査工程のバリデーションに使用する異物サンプルは生産から得られた異物サンプルを使用することが望ましい。これらのサンプルは品質部門の承認を得ること。

B 改訂履歴

2006年7月:監視指導麻薬対策課から事務連絡として発出.

2011年3月:全面改正, 監視指導麻薬対策課から事務連絡として発出.

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Sasaki T. & Takeda M.	Advanced aseptic processing technologies in Japan	Agalloco J.P and Akers J.	Advanced Aseptic Processing Technologies	Informa	米国	2010	378-390
佐々木次雄	無菌試験法	(財)日本公定書協会	JPTI	じほう	日本	2010	68-73
佐々木次雄	非無菌医薬品の微生物学的品質特性	(財)日本公定書協会	JPTI	じほう	日本	2010	92-95
佐々木次雄	ISO/TC 198 (ヘルスケア製品の滅菌)	ISO	ISO/TC 198	日本規格協会	日本	2010	1649-1658
山口進康、 那須正夫	蛍光染色による細菌数の迅速測定法	(財)日本公定書協会	JPTI	じほう	日本	2010	102-105

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muroi M., Shima K., Nakagawa Y., and Tanamoto K.	Application of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for discrimination of <i>Escherichia</i> strains possessing highly conserved ribosomal RNA gene sequences	Biol. Pharm. Bull.	34	430-432	2011
Yoshida, T., Yoshioka, Y., Fujimura, M., Kayamuro, H., Yamashita, K., Higashisaka, K., Nakanishi, R., Morishita, Y., Nabeshi, H., Yamashita, T., Muroi, M., Tanamoto, K., Nagano, K., Abe, Y., Kamada, H., Kawai, Y., Mayumi, T., Itoh, N., Yoshikawa, T.,	Urban aerosols induce pro-inflammatory cytokine production in macrophages and cause airway inflammation <i>in vivo</i>	Biol. Pharm. Bull.	33	780-783	2010

Tsunoda, S., Tsutsumi, Y.:					
秋山卓美、佐々木 亮、山崎壮、棚元憲 一、山形一雄、河村 葉子	SDS-PAGE による既存添加物酵 素のたんぱく質分離パターン	日本食品化学 学会誌	17	88-95	2010
Akiyama T, Hayashi A, Yamazaki T, Tada A, Sugimoto N, Yun YS, Kunugi A, Tanamoto K, Kawamura Y.	Identification methods of terpenoid gum bases using TLC and GC/MS	食品衛生学雑 誌、	51	264-272	2010
Akiyama T, Yamazaki T, Tanamoto K.	Analysis of thickening polysaccharides by the improved diethyldithioacetal derivatization method	J. Food. Hyg. Soc. Japan	52	40-46	2011
Tanamoto K., Muroi M., Igarashi M., Shima K., Nakagawa Y., Fujiwake H.:	日本薬局方指定菌株の特性と保 存管理法に関する研究 III	医薬品医療機 器レギュラト リーサイエン ス	41	890-894	2010
Nobuyasu Yamaguchi, Hatsuki Hieda and Masao Nasu	Simple and reliable swabbing procedure for monitoring microbes in the International Space Station	Eco-Engineeri ng	22	27-30	2010
Tomoaki Ichijo, Yoko Izumi, Nobuyasu Yamaguchi and Masao Nasu	Rapid enumeration of respiratory active mycobacteria with fluorescent double staining	J. Microbiol. Method	82	327-329	2010
Sasaki T.	Compedial Requirements for Detection of Mycoplasma Contamination in Cell Cultures	PDA J. GMP & Validation	12	49-55	2010

