

## 異物・洗浄バリデーション・高活性物質の封じ込め

### 1. はじめに

医薬品製造は多くの規制（レギュレーション）と GMP などで行うべきことが求められている。レギュレーションとして下記がある。

- ・薬機法（法律：国会）
- ・GMP 省令（省令：厚労省）
- ・日本薬局方（官報告示）
- ・GMP 逐条解説（通知）
- ・GMP 事例集、ガイドライン（事務連絡）
- ・PMDA の GMP 適合性調査時の指摘事項

ICHQ8,Q9,Q10、PIC/S GMP ガイドライン、事例集は法的な拘束力はないが、品質管理に問題があるとそれに基づいた同等の対応が求められるので、対応しておく必要がある。また、PMDA の指摘事項も過去問との位置付けで、やっていないと指摘され、製造業の業更新に問題が起きたり製品回収に至ったり、GMP 適合性調査での不備で新製品の承認遅延など問題が生じるため対応しておく必要がある。過去問としては、PMDA が講習会で紹介した GMP 指摘事項、改善命令、オレンジレター、問題のあった会社が出した第三者委員会報告（概略版）、製品回収などがある。

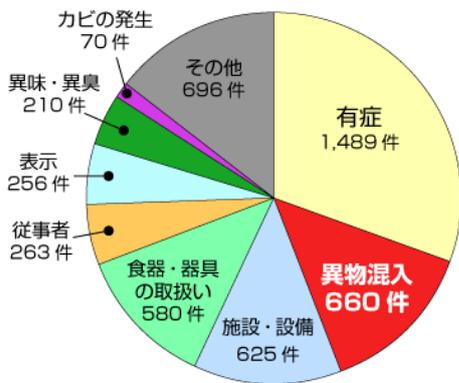
### 1. 異物

1) 異物の回収はコンスタントにある。

(1) 表—1 原因別医薬品等の回収件数

	2011 年度	2012 年度	2016 年度
表示	9 件	20 件	58 件
製造起因(要因)	54 件	54 件	106 件
経年低下	4 件	10 件	16 件
溶出低下	8 件	2 件	10 件
異種品（表示資材含）	5 件	4 件	7 件
異物 毛髪	4 件	2 件	1 件
虫	1 件	0 件	0 件
微生物	3 件	1 件	8 件
その他	1 件	4 件	7 件

(2) 図—1 職員苦情の中に異物の占める割合



令和元年度における要因別苦情件数

※東京都福祉保健局「食品衛生の窓」より

品名	件数
虫	213
鉱物性異物	88
合成樹脂類	82
動物性異物	81
食品の一部	45
植物性異物	27
寄生虫	21
繊維	13
紙	10
たばこ	8
絆創膏	6
その他	26
不明	40

異物混入(660件)の内訳 ※「食品衛生の窓」より

本データによると、令和元年度に発生した苦情処理件数は4,849件。このうち「異物混入」は660件（13.6%）あり、「有症（食中毒症状など）」に次いで2番目に多い要因となっています。毎日平均1.8件の異物混入クレームが寄せられているということですね。

この660件の異物混入を原因別に見ていくと、最も多いのが「虫」で213件、次に「鉱物性異物（ガラス、石、砂、金属など）」88件、「合成樹脂類（ゴム、ビニールなど）」82件、「動物性異物（毛髪、獣毛、歯など）」81件などが続きます。

また、独立行政法人国民生活センターが集計した2014年のデータによると（少々古いですが）、食品の異物混入に関する相談1,852件のうち、約17%にあたる310件は、異物によって歯が欠けた・口を切ったなどの「危害情報」となっています。ちょっと怖いですね…。

異物混入クレームは、保健所などを通さず販売店やメーカーに直接行われることも多いですが、これらのデータから全体の傾向は見てくると思います。

### （3）医薬品回収（クラスII） 平成27年1月9日

コタロー甘麦大棗湯エキス細粒

ロット番号	包装形態	出荷数量	出荷時期
YE997	3.0g×168包	940箱	平成26年10月6日
YE998	3.0g×42包	1,618箱	平成26年10月6日
YE999	500g	377本	平成26年10月1日

回収理由

分包品に異物が混入しているとの連絡を受けました。調査の結果、異物は製造工程で入り込んだ結束バンドに由来する樹脂片であることが判明しました。限定的な発生と考えておりますが、**混入の可能性のあるロットを自主回収します。**

### （4）医薬品回収（クラスII） 平成26年11月26日

ミコシストカプセル100mg

ロット番号 包装形態 出荷数量 出荷時期  
5 ロット PTP 5,029 箱 平成 26 年 4 月～7 月

#### 回収理由

医療機関より、表面に異物が付着したカプセルを発見したとの品質情報を受領いたしました。当該品について調査したところ、長さ約 8mm の繊維状異物がカプセルに挟まれており、詳細な観察の結果、人毛であることが判明いたしました。製造工程において偶発的に発生した事象と判断しておりますが、異物は生体由来物であることから万全を期すため、当該ロットを自主回収することといたしました。

⇒該当ロットだけとの説明ができたものと思われる。

## 2) 異物により承認が遅れる & 他社の申請が影響した事例

突然、審査管理課から電話があった。

「イタリアの製造所で製造している製品は毛髪混入の問題ないか？ 製品は回収しなくてよいか、問題ないかどうかを報告するように」。

詳細を尋ねたが、「\*\*社の\*\*さんに尋ねて欲しい」とのことで、相手先の電話番号と審査管理課の方のメールアドレス（報告書送付先）を教えてもらった。すぐに電話したところ、他社が申請した製剤が同じ委託先で、その委託先での PV で毛髪/不成立→再度 PV→毛髪/不成立であったことがわかった。ここまでは聞いた話である。ここからが想像であるが、きっとイタリアの QA 長に「日本は異物が厳しい。時に虫・毛髪が厳しい。日本の実情を理解して製造して欲しい」と言ったと思われる。イタリアの QA 長は「理解している。実際に日本に製剤を輸出しているが問題ない」と返答したと想像する。「日本のどこの会社だ？」「△△だと」。秘密保持契約があったが、その話が審査管理課に行き「こんなひどい製造所で製造している△△の製品は、毛髪苦情があるのに回収せずに隠しているのではないか？」とのことで審査管理課から問い合わせが来たと思われた。他社の問題が自社に及んできた。

イタリアの製造所と\*\*社に問い合わせしたところ、不幸中の幸い一部工程が他社と異なっていた。かつ下記の結果が得られたので、レポートして審査管理課に送り、電話で概略を説明した。

- ・毛髪苦情が過去 3 年なかった
- ・日本の製造所で全数選別；毛髪は無かった

「問題ないと思います」と伝えたところ、レポートを確認しますとのことで、その後の問い合わせはなかった。

1 か月後に、その後が気になったので\*\*社にこちらの状況を伝え、その後どうなったかを尋ねた。「3 回目の PV を行うことになった」とのことであった。お金も時間もかかっただけでなく、新製品の承認取得が遅れた。たかが毛髪異物と普段から対策を行っていないと、GMP 適合性調査が適合にならずに承認取得にまで影響を与える。普段からの地道に異物低減活動が重要になってきている。

### 3) 異物（毛髪・金属）混入と防虫対策

#### (1) 3 基本

##### ①持ち込まない

- ・原料/資材の異物/虫リスクがあるものを入れない

##### ②入れない

- ・製造工程で入れない
- ・原料/資材の評価、作業環境の評価、
- ・人の行為&更衣

##### ③取り除く

- ・全数ビデオ検査、系外排出品の評価
- ・金属は粉と成形で除鉄器、メタルチェッカー

#### (2) 虫 防虫対策（防虫は食品、医薬品にとって重要な業務）

虫は命をかけている。私たちが虫の命に相当するだけのエネルギーをかけて対処しないと虫は減らない。

#### (a)具体例：錠剤のボトルに虫発見

100Tバラのポリシート上に虫が一匹いたとの苦情

##### ①調査したところ、コクヌストモドキが（1.3×4mm、頭と胴に分裂）

- ・穀物を好んで食す
- ・世界中に存在する虫→場所の特定無理

##### ②お客様か製造か

- ・製造で否定できるか
- ・製剤製造所、原料メーカー、資材メーカー

##### ③混入原因

- ・作業環境
- ・製剤工程のインナーには該当する虫の捕獲記録はなかったことから、製剤製造工程、充填工程中での混入は考えられない。
- ・資材からの混入が考えられた。
  - ・ポリシート（A会社）
  - ・ポリキャップ（B会社：B工場）
  - ・ポリビン（B会社：C工場）

##### ④対策

当時は資材の洗浄は行っていなかった。この苦情後は資材のラインでの洗浄（除電エアー洗浄、粘着テープでのフィルム上の異物除去など）を追加した。

**(b) 防虫対策の基本は「虫」(闘う相手)を先ずは知ることである。**

- ・ 内部繁殖虫；ハエ類、  
チャタテ、ダニ、ゴキブリ等
- ・ 外部侵入虫；ユスリカ、ハエ類、ムカデ類、クモ類等  
<https://www.ikari.co.jp/topics/> イカリ消毒(株)  
(防虫専門業者のHPに詳細が記載されている)
- ・ 依頼すると防虫対策のテキストを貰える
- ・ 虫の名前を頭に入れる、内部発生虫、外部からの侵入虫かどうか、飛来か歩行か
- ・ 生息に好む場所を確認する。

**(c) 虫のモニタリングを行う。**

品質管理は3ゲン、5ゲン(現場/現物/現実/原理/原則)とPDCA(Plan-Do-Check-Action)の二つだと言っても過言ではない。

虫のモニタリングが必要/モニタリングの方法

- ①トラップを置く ・ 補虫灯(ライト)・ 補虫シート(粘着)
- ②定期的に虫の数と虫の名前を記録する。最初は同じに見えるが何度も見ているとわかる
- ③しかるべき会議体または責任者に報告し、対策を講じる

**(d) 防虫の責任者は工場(製造所)長と位置付ける。**

・ 物事はどのレベルで講じるかによって投入資源が変わる。つまり、人とお金で問題解決力が決まる。

・ 防虫対策はその製造所長の責任と考えて取り組むと効果が高まる。

言葉を変えると、虫の製品苦情がある & 工程で虫がよく発見される場合は、はっきり言って、その製造所長が関心がないか、能力がないということになる。

・ 虫を入れない 虫はハードの問題と資材の問題

ハードは隙間のコーキングや空気の流れなど夜に外から見て、明かりが漏れている箇所があれば必ずそこは虫の混入ルートになっている。倉庫の搬入口を開けたままの作業は論外。ハードだけでなく、ソフト面の対応もある。

・ 資材からの虫の混入は多い。木製パレット、段ボール、ポリ袋などに虫と一緒に付着している。資材のチェックは、その資材の製造所の査察で確認し、かつ受け入れ時での評価で確認する。

・ 虫を捕獲する(補虫灯、殺虫灯)

補虫灯をインナーに置くか置かないかは議論がわかる。何故なら虫をインナーに集めるのでインナーに設置する場合は、製造のラインから離して入口などに置くのがよい。

虫を発見したら必ず作業を中断して、虫を捕獲し、そして逸脱報告を出す。捕獲できなく

でも報告する。ラインや机、床に虫の死骸が発見された場合でも報告する。

### (e) その他 ノウハウ

- ・蛍光灯の下には作業台を置かない。  
虫は光に集まり、死んだ場合その下に落ちる。
- ・補虫係数を求め、数値でレベルを確認する。  
食品業界では 1.0 以下であれば、  
製品に虫は入らないと言われている。
- ・補虫係数 0.1 以下を目指す。  
補虫係数が 0.1 以下になると製造で入ることはほとんどない。

### (f) 捕虫係数

1 トラップで 7 日間あたりに捕獲された管理エリア内の昆虫類の総数を表した数値であり、管理エリアの平均値として管理基準値となる。

補虫係数 = (捕獲総数 × 7 日) / (トラップ数 × 調査日数)

- ・飛来虫；ライトトラップ & 粘着トラップで捕獲データを取る
- ・徘徊中；粘着トラップで捕獲データを取る

### (g) 対策：

- ・外からインナー中に入る時、衣服に付着していることが時々あるので、入る前にお互いが確認し合う。
- ・清掃を徹底する。
- ・薬剤散布は一時的であり、薬剤散布に頼ることよりも清掃を徹底する。
- ・ハード面、ソフト面の両面で行う。
- ・作業者の意識向上を図る。
- ・製品の目視全数選別/ビデオ選別で虫の確認を行う
- ・製品に虫が付着していた場合、逸脱報告書を出してそのロットの対応を検討する。
- ・ボトル、キャップなどはエアークリーン（エアークリーンを吸引）を行う。  
吸引したものを途中でフィルターをはさみ、定期的に虫があったかどうかを確認する。
- ・フィルターに虫がトラップされた場合、資材メーカーの資材を疑い査察する。

## (3) 毛髪

### (a) (基本的な考え方)

#### ① 持ち込まない (原料メーカーの査察 & 指導)

- ・原料・資材メーカーの査察、指導を行い改善する。
- ・原料メーカーでの作業着の毛髪付着を確認する。

- ・作業方法で毛髪混入リスク確認する。
- ・落下している毛髪の確認（床など）
- ・原料を入れるポリ袋の毛髪対策が行われているか確認する
- ・設備の清掃（毛髪の観点）時に確認する。
- ・原料メーカーで篩過工程追加があるか確認する。

#### ②入れない

- ・作業着、作業方法、設備の清掃を徹底する。
- ・作業着/作業着（製品と接する場合は、全てを覆う）  
電石帽、帽子（髪を全て覆う）  
手など全て覆う、手袋をする  
ゴーグルかめがねをかける
- ・毛髪のブラッシング（抜けるものを事前に抜く）
- ・作業方法  
毛髪が入り込むような作業は出来るだけ避ける。
- ・設備の清掃&包装資材の確認  
使用前の確認、清掃時も作業着で行う

#### ③取り除く

- ・原料の篩過、製剤のビデオ選別または全数目視選別工程を追加する。
- ・原料を篩過する（篩、溶解してフィルターを通す）
- ・製品をビデオ選別または、全数目視選別を行う  
感度（機械）、ラインスピード（目視）の確認

#### (b) 毛髪 その他

- ・作業者の意識が重要
  - ・作業着の着方が不十分だと毛髪混入に繋がる
  - ・洗髪が効果大（毎日の洗髪がよい）
  - ・毛髪を発見するのも作業着
  - ・研修での意識付けが重要
- ・資材から（特にプラスチック袋など）混入が多い
  - ・製品の包装資材、原料の包装資材から毛髪が混入することも多い
- ・毛髪報告システムを作る  
毛髪発見した記録を取りどこからの毛髪が多いかデータを確認し多いところを改善する

#### 4) 具体例：製品のボトルの油汚れ品入荷（数十個）

包装工程で、ボトルをパーツフィーダーに投入するときに、ボトルの油汚れ品が数十あるのに作業者は気づき、逸脱報告を出した。ちなみに QC の受け入れ試験の異物/外観は適合

していた。異物や外観不良は現場で発見して、逸脱報告を出し、QA&QC が改善することで異物&外観不良を減らしていく。この資材ロットは既に他の包装ロットに使っており、広がっていると製品回収のリスクも考えられた。こういったトラブル時は3ゲン（現場、現物、現実）、5ゲン（原理、原則追加）の実践である。直ぐに資材メーカーを訪問したところ、下記が分かった。

- ・機械トラブルの為ライン上のものを取出し製品を入れる箱に入れた（正しい表示）  
⇒箱を使うなら、赤いマジックで”手直し品”を四面に表記する。
- ・箱には事前に検査済みの捺印有り（合格後に捺印）  
⇒本来は検査が終わってから捺印するところ、手を抜きラベル貼付時に先に捺印していた。明らかな SOP 違反であった。
- ・製造と検査は区分されていたが、製品の箱を前工程に持ってきた（後工程のものは後工程で使用）
- ・ラインのリーダーが行った（個人の問題でなく教育訓練の課題）  
⇒検査済みの箱に入っていたので未検査品を検査済みと勘違いして出荷した。普段からやってはいけないことを行っていたために起きたトラブルである。

## 2. 洗浄バリデーション

### 1) 何故洗浄バリデーションが必要か

医薬品の有効性および安全性を確保するためには、承認された成分以外のものが含まれていないことが必須である。そのためには、製造環境からの異物を混入させないこと、および製造設備に付着した残留物を次に製造する品目に混入させないことが重要である。

製造の残留物の次製品目への混入は、全ての設備・機器を洗浄し、清浄化することにより防止できる。

**(洗浄バリデーション <http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/31416/00272947/a.pdf> 参照)**

洗浄バリデーションとは、品質に影響を及ぼす設備器具について洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化することをいう。使用する製造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき残留物等の限度値を設定し、洗浄作業後に残留物等の量を測定し、限度値以下となることを検証する。バリデートされた洗浄方法については、手順書等に反映させる。なお、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。

**【補足】** ・ 改正バリデーション基準では、

- ①有効成分以外に洗浄剤等の除去、
- ②残留物等の限度値に対する論理的な根拠、
- ③残留物等に対する試験方法の妥当性が明記された。

- ・ 交叉汚染を防止するために、特に複数の製品の製造において共用される、製品の品質に影響を及ぼす設備器具について実施する必要がある。
- ・ 洗浄バリデーションに関しても、品質リスクに応じて適切な洗浄バリデーション手法・評価法を採用することが効率的である。
- ・ 対象品目は、原則、当該設備で製造されている全品目である。ただし、グルーピング手法を採用している場合は、対象品目をグループ単位での代表品目とすることができる。

## 2) 2022年 GMP 事例集より (洗浄バリデーション)

### ①GMP 13-55 (洗浄バリデーション)

[問] バリデーション指針でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. 製品等が接触するすべての設備器具について実施すること。専用設備においては、製品等の分解物等の生成やキャリーオーバーが否定できない製造工程については、分解物等劣化した残留物等を考慮すること。

2. バリデーションの対象となる洗浄方法について、残留物の量が以降に製造する製品のロットサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。

3. 洗浄バリデーションに係るバリデーション計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。手順にはサンプル採取箇所、設備洗浄の時間制限(ダーティーホールドタイム及びクリーンホールドタイム)を記載すること。バッチごとに洗浄を実施せずにキャンペーン製造を行う場合はその最大長(時間及び/又はバッチ数)を考慮すること。

⇒これまで求めていなかった洗浄のホールドタイムが求められるようになった。よって、これまでの洗浄バリデーションデータが、作業終了後何時間後に洗浄バリデーションを行ったかの記録がなければ、①再度洗浄バリデーションデータ取得、②作業が終わったら即洗浄する SOP に改訂する。作業終了後何時間後に洗浄バリデーションを行ったかの記録がある場合、仮に2時間後とすると、SOP に2時間以内に洗浄バリデーションを行うよう指示する。そして、作業の終わった時間、洗浄を開始した時間を記録し、その差が2時間以内であることを確認する必要がある。

4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする。

5. 採取方法については、不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の設備表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。

6. 残留物又は汚染物（洗浄剤を含む）の限度値（残留許容限度値）は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること（GMP 13-56参照）。

7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業（サニタイゼーション）の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。

8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP 13-60を参照すること。

9. 原薬のように、原料等の残留物や汚染物のキャリーオーバーが精製工程で除去される場合は、原薬の品質への影響をリスク評価した上で、洗浄バリデーションの対象工程を判断すること。

## ②GMP 13-56（洗浄バリデーション）

〔問〕洗浄バリデーションの実施及び残留許容限度値設定にあたり、留意すべき点は何か。

〔答〕製造業者等は、自社で製造する製品のそれぞれについて、他の製品の成分や他の物品の曝露による交叉汚染が生じないように、適切な残留許容限度値を設定すること。

残留許容限度値の設定にあたっては、残留物又は汚染物（洗浄剤を含む）の物質特性（溶解性、力価、毒性）等が異なるため、品質リスクマネジメントの原則に準じて、患者に対する健康被害リスクを適切に制御するよう値を設定すること。

また、適切に洗浄バリデーションを実施し、その結果を記録するとともに、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。

なお、洗浄バリデーションの**残留許容限度値**の算出には以下の方法が知られており、これらの考え方が参考となるが、これらに限ったものではない。

- ・ 一日許容曝露量（PDE/ADE）又は許容一日摂取量（ADI）による方法
- ・ 職業曝露限界（OEL）による方法
- ・ 混在濃度 10ppm 以下
- ・ 一日最小投与量の 1/1000

また、関連する以下の資料も参照されたい。

・「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」（平成28年3月8日監視指導・麻薬対

策課事務連絡）、4. 構造設備 - 封じ込め

・ GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PI 046-1, PIC/S

・ QUESTIONS AND ANSWERS ON IMPLEMENTATION OF RISK-BASED

PREVENTION OF CROSS- CONTAMINATION IN PRODUCTION AND 'GUIDELINE ON SETTING HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES', PI 053-1, PIC/S

・ AIDE-MEMOIRE, INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PI 052-1, PIC/S

・ I C H M 7

・「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成14年12月16日医薬審発第1216001号)(ICH Q3A(R2))

なお、設備の共用の可否については、GMP 9-18、GMP 9-28を参照すること。

⇒2013年GMP事例集にあった目視限度がなくなっている。

### ③GMP 13-57 (洗浄バリデーション)

[問] 洗浄バリデーションは、3回の繰返しが必要か。

1. 洗浄バリデーションは、原則として3回の繰返しデータが必要である。

⇒連続3回の”連続”が2013年GMP事例集から削除されている。

2. 新製品でも、洗浄バリデーションに関して製造設備を共用する既存製品に係る残留物の量等の特性が類似していることを示す合理的な根拠がある場合には、それがバリデーション計画書にあらかじめ明記されていれば、当該既存製品に係る洗浄バリデーション結果を利用して差し支えない。ただし、当該新製品について、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認すること。

⇒原則3回の原則をより丁寧に説明している。

3. 新設備でも、構造的に既存設備に類似しており、同等の洗浄効果があると考えられる場合には、その合理的な根拠がバリデーション計画書にあらかじめ明記されていれば、当該設備に係る洗浄バリデーション結果を利用して差し支えない。ただし、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認すること。

### ④GMP 13-58 (洗浄バリデーション)

[問] 洗浄バリデーションでは、合理的な根拠に基づき、指標となる成分のみをもって評価してもよいか。

[答] 洗浄バリデーションは、当該作業を実施することにより製品への汚染及び交叉汚染を十分防止することができることを保証することを目的としている。したがって、指標となる成分を選定する場合には、各成分の溶解性、当該洗浄方法による除去の困難さ、残留物の限度値、生理活性与量、含量等を考慮し、その目的を達成することができることを検証しておく必要がある。指標成分の選定根拠、指標成分としての残留限度値の設定根拠等を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

⇒TOCなどで評価しても良いことを説明しているものと思われる。

#### ⑤GMP 13-59 (洗浄バリデーション)

[問] 洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法等を定めた自動洗浄システムを備えた共用の製造設備については、日常的な管理をどのように行えばよいか。

[答] 洗浄バリデーションにおいて得られた知見を反映した構造設備及び職員の衛生管理に関する手順(GMP 8-4を参照)に従って日常の管理を行うとともに、洗浄バリデーションを行った洗浄手順は通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP 13-60を参照すること。また、洗浄作業に使用する計器については定期的に校正を実施すること。

なお、洗浄方法等の作業を変更しようとする場合には「変更時のバリデーション」を実施すること。

#### ⑥GMP 13-60 (洗浄バリデーション)

[問] 洗浄バリデーション及び日常管理にはどのような試験法を用いればよいのか。

[答] 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、その目的を達成するに足る方法であり、試験する残留物又は汚染物が限度値以下となるような場合にも適切な検出感度を持つことを検証しておく必要がある。目視確認についても、これらの点が満たされるものについては、定量的な試験に代えても差し支えない。また、日常管理においては目視確認による方法で差し支えない。

なお、目視確認による場合には、観察者による評価のばらつきが生じないように、教育訓練の計画的実施等適切な措置をあらかじめ講じる必要がある。

⇒日常の洗浄の確認に目視確認を使う場合も良いとしている。ただ、目視確認のスパイクテストまでは言及していないが、PMDAの査察で求められる可能性がある。

#### ⑦GMP 13-61 (洗浄バリデーション)

[問] 製造設備の洗浄に洗剤(界面活性剤)を用いる場合、洗剤成分の残留の有無を確認する必要があるか。

[答] 洗剤を用いて洗浄を行う場合には、洗浄バリデーションにおいて、定められた洗浄方法(すすぎ等)により洗剤成分の残留がないことを定量的な試験により確認しておく必要がある。除去しやすい洗剤を用いる場合には、GMP 13-60の条件を満たし、目視確認により残留限度値を十分検出できることを検証していれば、乾燥後の目視確認によることとしても差し支えない。

#### ⑧GMP 13-62 (洗浄バリデーション)

[問] 内用液剤に係る製品の製造工程のうち、調製から充填に係る工程の複数の製造設備の

洗浄バリデーションについては、リンス法により最終洗浄液中の残留物又は汚染物の濃度が限度値以下であることを確認することをもって足りると考えてよいか。

[答] 洗浄バリデーションに係る採取の方法については、設備表面から直接採取する方法（スワブ法）によることが望ましい。ただし、あらかじめ分解洗浄するなどし、リンス法の妥当性がスワブ法等により検証されていれば、リンス法によることとしても差し支えない。GMP 13-55を参照すること。

⇒2013年 GMP 事例集では第一選択肢がスワブ法となっていたが、今回は“望ましい”に変わっている。しかし、リンス法が妥当であることを検証するなどとなっており、ニュアンス的に何もデータなしでリンス法とすることは難しいようである。

#### ⑨GMP 13-63（洗浄バリデーション）

[問] 同一の製品を製造する、同一の仕様の製造設備が複数ある。一の製造設備の洗浄バリデーションの結果を、他の製造設備の洗浄バリデーションに利用してもよいか。

[答] 同一の仕様の製造設備の洗浄バリデーションの実施に当たっては、一の製造設備の洗浄バリデーションデータを他の製造設備に係る洗浄バリデーションに利用しても差し支えない。合理的な根拠を、バリデーション計画書にあらかじめ明記しておくこと。

#### ⑩GMP 13-65（再バリデーション）

[問] 最終滅菌法（例えば高圧蒸気滅菌を含む湿熱滅菌）に基づく滅菌工程を実施する場合、設備の性能として滅菌装置の温度分布を無負荷の状態において既に確認していても、当該滅菌工程の再バリデーションは必要か。

[答] 必要である。湿熱滅菌工程においては、滅菌装置内に置かれたすべての被滅菌物の品温及び時間が日本薬局方に規定の滅菌条件を満足していることを、負荷時における熱分布試験及び熱浸透性試験によって検証する必要がある。なお、その他の最終滅菌法については、「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」や、関連指針の最新版等を参考にすること。

⇒洗浄で十分洗浄されていないなどの逸脱がくり返し起きる場合は、洗いの残しが発生しないような洗浄方法に代えて再洗浄バリデーションを行っておいた方がよい。問題なければ、再洗浄バリデーションは不要であるが、5年に一度再度確認するなど、SOP に明記していた方がPMDAの指摘を受けるリスクは少ないものと思われる。

#### ⑪PIC/S GMP ガイドライン Annex15

10 洗浄バリデーション 参照

### 3) 洗浄方法と評価方法

#### (1) 洗浄方法

- ・ブラシ&バキューム（真君）

部品一つひとつをブラシなどを使って洗浄する。あるいはバキュームで吸うだけの簡易方法もある。

- ・熱水 ・洗剤 ・アルカリ水 ・溶媒

一番簡単なのが熱水による洗浄である。それで落ちない場合は他の方法で検討する。

- ・類似する製品やプロセスに対する洗浄手順は、代表的な範囲を許容される。

洗浄方法をいくつか決め、それで一番落ち難いものでバリデーションを取る。つまりグルーピングすることが認められている。一番落ちにくいものは一番溶解度が低い物質と考えてよい。

- ・洗浄手順が3回連続で適用され成功により裏づけられる

GMPは3回であり、この場合も3回となっている。2022年GMP事例集では”連続”がなくなっている。

- ・バッチ間の洗浄は必要がないが、洗浄の間隔と方法は定めておく。

バッチ間の洗浄は簡易洗浄（粉が残っていないなど）で、ある程度のロット切りが出来ていればよい。

## （2）洗浄評価方法

- ・分析方法はバリデートされていることが必要である。

- ・検出限界は許容レベルを検出するに十分であることを確認する。

- ・製品が移行する可能性のある非接触部分（シール、フランジ）についても考慮する。

- ・直接表面サンプリング（スワブ法）

サンプリング用材料/溶媒の選定/面積/拭取り方式などを決める。

- ・リンスサンプリング

手の届かない部分の評価ができる場合に利用する。

## 4) GMP 調査での PMDA の指摘事項例

下記は講習会などで PMDA から紹介された指摘事項である。PMDA が同じことを指摘する可能性が高いので、自ら出来ているかを検証し、未実施であれば対応しておくことが、PMDA などによる GMP 適合性調査時の指摘事項を減らす。

- ・洗浄して残さがなくなるまで洗浄を繰り返すとの規定はバリデートされていない。

- ・設備の洗浄バリデーションが不十分である

- ・反応機の洗浄バリデーションで、スワブ法の結果が検出限界以下とされていたが、手法（拭き取り箇所拭き取り面積、拭き取り方法）が規定されておらず、拭き取った綿棒を目視で確認し、検出限界と評価していた。

- ・共用の棚式乾燥機の洗浄バリデーションが実施されていなかった。

- ・設備の洗浄が不十分である

- ・培地原料溶解槽から主培養タンクまでの設備にはクロスコンタミの危険が認められる
- ・設備の洗浄バリデーションが不十分である
- ・OOS 及び逸脱処理において原因追及に不十分なものがある
- ・CAPA の検証やバリデーションが保証されていない

**参考：洗浄バリデーション（PIC/S-GMP） 富山県講習会資料 平成 26 年 1 月 17 日**

- ・洗浄手順の有効性を確認するために洗浄バリデーションを実施しなければならない。
- ・製品の残留物のキャリーオーバー、洗浄剤及び微生物汚染についての限度値の選定は、該当する原材料に対する論理的な根拠に基づいていなければならない。
- ・限度値は達成可能であり、また検証可能でなければならない。
- ・当該洗浄方法がバリデートされていることを示すため、通常洗浄手順を 3 回連続で実施し、合格したことを示さなければならない。  
⇒2022 年 GMP 事例集では”連続”が削除されている。
- ・“清浄になるまで試験する”は洗浄バリデーションに対する適切な代替手法とはみなされない
- ・高薬理活性医薬品の残留限界値の設定は、毒性学的評価を加えて算定することも考慮すること。十分なデータがない場合は、従来の 3 基準(10ppm,0.1%,目視)から判断してもよいが、毒性データがある場合は、ADE 等を算出しておくこと。
- ・残留物又は汚染物質を検出できる感度を有するバリデートされた分析方法を用いなければならない。各分析方法についての検出限界は、確立された許容レベルの残留物又は汚染物質を検出するために十分な値でなければならない。
- ・通常は装置の製品接触表面に対する洗浄手順のみバリデーションを実施する必要があるが、非接触部分に対しても考慮しなければならない。(隣接エリアも含む。)
- ・使用から洗浄までの期間、並びに洗浄から再使用までの期間の間隔も検証しなければならない。
- ・洗浄間隔及び方法を決定しなければならない。

**参考 医薬品製造所における洗浄バリデーション事例**

東京衛研年報 Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H., 52, 33-37, 2001

事例 固形製剤（錠剤）

**5) 水虫薬の製品回収**

**(1) 原薬製造所の GMP 不適合**

- 株式会社ポーラファルマ
- (1)ルリコンクリーム 1%
  - (2)ルリコン液 1%
  - (3)ルリコン軟膏 1%

- マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム 1%  
(2)アスタット外用液 1%  
(3)アスタット軟膏 1%
- 第一三共ヘルスケア株式会社 (1) ピロエース Z 液  
(2) ピロエース Z クリーム  
(3) ピロエース Z 軟膏  
(4) ピロエース Z ジェットスプレー
- 東興薬品工業株式会社 (1) フットガンコーワ液  
(2) フットガンコーワクリーム

原薬メーカー；\*\*農薬の子会社\*\*\* (ラノコナゾール創製)

回収理由 2015 年 10 月 27 日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP 管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所での GMP 不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか。この回収は当局の指導と思われるが、改善命令は出されていない。しかし、PMDA はこの事例を講習会で紹介している。

## (2) GMP 適合性調査で GMP の問題発見 (2016 年 3 月 9 日 (水) PMDA 品質管理部)

不適合となった事例：国内原薬製造所 (化成品) [承認前調査]

指摘内容

- ・農薬と設備を共用。洗浄バリデーションの評価が不十分で、現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。  
⇒この事例で、農薬との製造兼用が 2022 年 GMP 事例集では禁止とするように表現になっている。
- ・バリデーション；適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずに PV を実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。
- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行

っていなかった。

- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS 処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。
- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS 処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。
- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。  
⇒2013年GMP事例集「第一選択肢はスワブ法」だったが、2022年GMP事例種ではその文言はなくなったが、やはりリンス法の場合はスワブ法との比較が求められている。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。  
⇒当時のGMP事例集では求めていなかったが指摘していた。2022年GMP事例集で明確に求めている。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。  
⇒適格性の通知が出された以降に購入した設備/分析装置は行っているが、それ以前についても求めている。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認しなかった。  
⇒原薬の測定方法が分離分析でない場合は、分離分析法を確立させ、その分析バリデーションをとり、GMP変更観、GMP文書管理を行い、現在の原薬と変更または新規原薬との不純物プロファイルを比較検討する。投与量にもよるが一般に新規不純物が0.1%未満を確認する。
- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。

- ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラス C」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紐われず、その是正措置を実施していなかった。

## 6) 交差汚染防止

### (1) 医薬品同士の交差汚染を防ぐ

- ・洗浄残；前の医薬品、洗剤の残がないか確認する
- ・錠剤/カプセルの残；品目替え洗浄の注意事項
  - ・死角をなくす
  - ・エアガンで洗浄すると思ってもかけない場所へ錠剤やカプセル剤が飛び、コンタミする
- ・異種品が万が一入ってもラインで検出できるようにする
  - ・全数ビデオ選別
  - そのラインで製造するものが検出できるかを事前にバリデートする

### (2) 生産計画で工夫する

- ・大きな錠剤/カプセルから生産すると、品目替え後に万が一混入しても厚さ選別機で排除されたり PTP に入らないなど
- ・表示資材はライン上のバーコードセンサーを設置
- ・表示資材は計数管理を行う
- ・アンプル/バイアルなど注射剤は計数管理を行う
- ・逸脱管理に通常の収量幅を設置する
- ・逸脱報告を活用する
  - ・本来あるべきでないところに、例えば清掃後に床や装置上に錠剤/カプセルがあれば、逸脱報告をする
  - ・異種品が製品中で見つければ、ラインを止め原因調査、広がり調査

### (3) 交差汚染の具体例

患者様の健康に直結する問題だけに、防止に完全を期する。小林化工の健康被害が起きたようなことは絶対に防止する。

#### ①PTP に 1 C だけ別の製品が混入

工場へ出張時に品質保証部にいたら、担当者が PTP に 1 C 別の製品が入っているのを持って来た。

⇒ドキッ すぐに担当者は苦情ではなく逸脱事務局であるのに気づきホットした（製品苦情でなく、逸脱品だと理解）。

⇒原因は 2 つ考えられた

- ・ラインのブラシにカプセルが挟まっていた⇒その後否定された
- ・治験薬製造時にカプセルがオーバーフローすることがあり、同様に異種品がライン上で発見されたことがあった。しかいその時は逸脱報告がだされていなかった（記憶）。  
⇒治験薬製造時であっても製造ラインを使うときは、製造所のルールに従い逸脱報告を出すことである。

### ②海外製造所の注射剤アンプルに異種製品が1本

海外（フランスの製造所）でアンプル製造後、日本で全数検査、包装、試験検査、出荷

- ・アンプルサイズ、液量、褐色アンプル同じであった
- ・アンプルの枝部のカラーコードだけが違った
- ・日本の全数検査機はカラーコードチェック機能が当時なかった

⇒

- ・異種製品は何か⇒同じ薬剤の濃度2倍品であった。
- ・原因究明

QCがラインからサンプリングし、定位置検査後に、ラインに戻していたため戻し間違いであった。

- ・広がりは限定されたので、製品回収に至らなかった。不幸中の幸いであった。

⇒製造所に類似品があることをQAは確認していなかった。類似品があった場合、QCの受入検査、ラインでの検査で発見/除けることを確認する。もし、それが難しい場合はラインで全数検査するようにする。

### ③前の製造ラベルが貼られた注射剤アンプルが

注射剤Aのラベルに注射剤Bのラベルが貼付されていた（苦情）。製品回収を行った。

- ・原因（ミスが起こりやすい背景）
  - ・製品換えの時に、前のラベルを残していた
  - ・ロールラベルを繋いで効率よくしていた
  - ・製造指図記録にラベルを貼付（A製造指図記録にBのラベル）していたが記録のチェック者並びにサイン者誰も気付かなかった。ミスが何重にも重なっている。記録の確認並びにサインが確実に行われていなかった。
    - ・作業者が気付かなかった
    - ・初期確認のチェック者が気付かなかった
    - ・製造指図記録には作業者、リーダー、医薬品製造管理者がサインしていたが誰も気づかなかった

⇒行った改善事項

- ・品質保証部を品質管理部から独立させて責任を明確にした。
- ・医薬品製造管理者＝品質保証部長として組織の責任者とGMPの責任者を同じにした。

- ・ロールラベルの繋ぎを廃止した。
- ・ラインにバーコードセンサーを入れて表示資材のラインでの全数検査を行った。

④リプラス3号輸液 200mLFC (ラクトリンゲルM注「フソー」 200mLFC 混入)  
 クラスIで製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

対象ロット：(1) 15I24C、15J23C (2) 15I24C、15J23C

数 量：(1) ロット 15I24C：17420 袋 ロット 15J23C：22080 袋  
 (2) 上記 (1) の数量に含まれる

出荷時期：

(1) 平成27年11月11日～平成28年01月05日、平成27年12月04日～平成28年02月02日

(2) 平成27年11月11日～平成28年01月05日、平成27年12月04日～平成28年02月02日

図-2 リプラス3号輸液 200mLFC ラクトリンゲルM注「フソー」 200mLFC



販売名：(1)リプラス3号輸液 200mLFC

(2)ラクトリンゲルM注「フソー」 200mLFC 製品回収

当該製品の販売包装単位（20 袋入り）にマルトース加乳酸リンゲル液 ラクトリンゲルM注「フソー」が1袋入っていたとの指摘を医療機関から受けました。調査の結果、ラクトリンゲルM注「フソー」と表示された容器にリプラス3号輸液が充填されていることが判明したため、該当ロットを自主回収することといたしました。

危惧される具体的な健康被害

当該製品（本来はリプラス3号輸液と表示すべきところをラクトリンゲルM注「フソー」

と異なる表示を行ってしまった製品)をラクトリンゲルM注「フソー」と認識して、誤って患者に投与された場合、高カリウム血症、乏尿、アジソン病、重症熱傷、高窒素血症、糖尿病患者の高血糖の症状が悪化するおそれがあります。当該製品を使用していた方で、このような症状が現れた場合は、速やかに医師に相談することが望ましいと考えます。また、当該製品を使用した時に上記の症状が現れたことのある方は、注意してください。なお、現在までに、健康被害の報告はございません。

⇒血液製剤以外でクラスⅠは珍しい。表示ミスは健康被害が生じる可能性があるため、品質保証では一番注意しないとイケない。

#### ⑤販売名：資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン 製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

6106Ga 7, 902個

出荷時期：平成28年4月21日～平成28年6月8日

回収理由 2016年6月15日

「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン」の該当ロットを生産する際、その一部に別承認品目である「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン エンリッチド」のガラス瓶を使用したことが判明したため、自主回収を行います。

危惧される具体的な健康被害

本件は、誤って別承認品目の名称が記載されているガラス瓶を使用したものであり、製品の中味および成分表示が記載されている1個ケースに誤りはありません。なお、製品の中味は当該品目の承認規格を満たしており、当該品目と別承認品目の「用法及び用量」並びに「効能又は効果」も同じであることから、重篤な健康被害の可能性はありません。

⇒クラスⅡの回収。製造所コンタミまたは瓶メーカーでのコンタミ。

バーコードがない表示物はカメラ文字検査機による全図確認が必要になる。

図-3 「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン」

「資生堂 バイタルパーフェクション ホワイトRV エマルジョン エンリッチド」



⑥販売名：ザ・ヘアケア フェンテフォルテ トリートメント 製品回収

対象ロット 出荷数量（箱）

出荷時期

7 1 9 4 AH

1,890 個

2017 年 7 月 24 日～2017 年 10 月 26 日

回収理由 2017 年 11 月 7 日（回収着手日）

製造段階の確認不足により、シャンプー容器に当該トリートメントを充填していたことが判明いたしました。商品及び材料の在庫を照査したところ、対象ロットのみに複数のシャンプー容器を使用しており、ロット内での特定が出来ないことから当該ロットについて全品を自主回収致します。（レフィル） 1 8 0 0 m L

⇒

違う容器を使ったミスである。前にも同様のミスがあったが、他の製品への対策をされていなかったようである。

図ー4 シャンプー容器とトリートメント容器



⑥【大阪府】日本製薬を業務停止処分 テスト用アンプル誤出荷で 薬事日報

大阪府は13日、武田薬品工業の子会社である日本製薬の大阪工場(大阪府泉佐野市)が、医療用注射剤「アリナミンF5注」(ロット123)のテスト用アンプル(必須アミノ酸であるメチオニンとブドウ糖の混液)として製造された「限度見本」を誤って包装出荷したと発表した。府は薬事法に基づき同日、日本製薬の大阪工場を今月14日から12日間の製造、出荷業務の停止とし、製造委託した武田薬品に対しては管理監督責任があったとして業務改善命令の行政処分を行った。

⇒計数管理、限度見本の管理？

疑問1； アンプルの計数管理は？

疑問2； ラベルの計数管理は？

疑問3； テストアンプルの管理は？

- ・テストサンプルの管理を台帳作成して行う。貸出及び返却時はダブルチェックとする。かつテストサンプルは赤いテープを巻くなどして、ひと目でわかるようにする。
- ・その都度、製品から作成する場合は、それを破棄したかどうかの記録を付け、ダブルチェックとする。

#### ⑦アンプルのラベル無し苦情

現場からの回答は理解し難い。ラベルセンサーがあったのに何故ラベル無しができるか？ こういう時は3ゲン、5ゲンの確認を実践する。現場の作業者と話をしてわかった

当時のライン設計はアンプルの位置が正しくないとラベルを貼付しない。それをセンサーで検知して排除する機構でいったんライン上にはラベル無しを作るライン設計であった。

ラベルをきれいに貼る≫ラベル無しは作らない から

ラベルをきれいに貼る≪ラベル無しは作らない へ

改善後は、どんな場合でもラベル貼付後、排除する設計にした。ライン上にラベル無しアンプルがでないラインにした。薬機法違反(ラベル無し)のリスク排除優先した。

#### ⑧注射剤 E-A 製品回収(1999年) キャップの色、文字の色同じ

図-5 注射剤に違う製品のフリップキャップコンタミしたキャップ写真



同じ大きさの同じオレンジ色が8製品。その内キャップ面に白色文字印刷されているのが4製品

E-Aに他社のフリップキャップ（表示有）が混入した。

- ・新人のミスがきっかけであった
- ・ミスが起きやすい保管・表示 ラベルに1個キャップを付けていた。かつ隣に保管していた。

⇒類似のものを隣に保管することは禁止することにした。

- ・ミスを自分でカバー（上司に報告無し）した。教育訓練不足であった。

⇒ミスを報告すれば責任は問わないが、報告しないとミスの責任をとるの考えを十分伝えることを教育訓練で徹底した。

- ・全数検査で異種混入発見（第二のチャンス）し、異常報告書を発行していた。しかし、報告までは記載されていたが、それ以降が白紙のままであった。責任者に確認したところ、電話で指示したとの記憶であった。電話でも記録することである。また責任者は異種品混入がどのようなリスクになるかの想像ができなかった。品質トラブルのトレアージができていなかった。
- ・間違えた新人に詳しく尋ねていなかった。
- ・異常報告書が完結せずに出荷した。異常報告書の事務局が仕事をしていなかった。また、責任者が、「異常報告書はどうなっているか？」と尋ねなかった。
- ・責任者群の責任重大（異常報告書の対応まずさ）と判断し、工場長にお願いして、責任者含めた製造所の全従業員の前でこの問題について説明し、何が問題だったかを話した。「きっかけは新人のミスだが、これは責任者の問題である」

#### 4. 高薬理活性物質の封じ込め

医薬品はペニシリン製剤、抗がん剤、ホルモン剤など高い薬理活性を持つ製品の製造が増加している。これらの高薬理活性医薬品は全般的に、少量で効果を発揮するなどあり、他の製品への汚染を防ぐために、GMP事例集で具体的な封じ込めが紹介されている。また、封じ込めは作業員を守る視点でも重要になる。

##### 1) 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等（2022年GMP事例集）

###### GMP 9-12（飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等）

[問]「GMP省令第9条第1項第5号イに「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を取り扱う場合」とあるが、ペニシリン類又はセファロsporin類のような微量で過敏症反応を示す物質であっても、カプセル充填後のカプセル剤はこれに該当しないと考えてよいか。

[答] カプセル充填後のカプセル剤であって、つや出し工程等により、カプセルの外側に付

着している薬剤を除去したものについては、GMP省令第9条第1項第5号イの規定に必ずしも該当しないが、取扱中にカプセルの破損等により当該薬剤が飛散する可能性があることから、作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にする等の当該製品等の漏出を防止する措置をとることが望ましい。

#### **GMP 9-13 (飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等)**

[問]「GMP省令第9条第1項第5号イに「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を取り扱う場合」とあるが、ペニシリン類又はセファロsporin類のような微量で過敏症反応を示す物質であっても、錠剤となった製品はこれに該当しないと考えてよいのか。

[答] 錠剤となった製品についても、粉末が飛散する可能性があることから、作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にする等の当該製品等の漏出を防止する措置をとる必要がある。ただし、適切なコーティング等がなされ、飛散し得ない状態となったものについてはこの限りではないが、取扱中にコーティング等の破損により当該薬剤が飛散する可能性があることから、作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にする等の当該製品等の漏出を防止する措置をとることが望ましい。

#### **GMP 9-14 (飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等)**

[問] 無GMP省令第9条第1項第5号イ「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等」を扱う上での注意事項を示してほしい。

[答] 過敏症反応のリスク等を考慮して、作業室の専用化や空調の別系統化などのハード的な封じ込めにあわせ、モニタリング等のソフト的な封じ込めの対応を適切に実施し、他製品への交叉汚染防止の措置を講じること。

なお、ここでいうモニタリングとは、ペニシリン類やセファロsporin類等のような微量で過敏症反応を示す物質を製造する際、当該製品が作業区域から漏れていないことの確認や、製造区域内の汚染の有無の確認、他の製造区域で製造されている医薬品に影響がないことを確認すること等を目的として実施される。

モニタリングに当たっては、製造区域内で出入りが発生する作業員や物品の動線、作業手順、空気の流れ、排気及び排水等を考慮してモニタリング箇所、頻度、モニタリングの方法等を決定する必要がある。具体的なモニタリングの方法としてはスワブ法、リンス法や吸引法(フィルター捕集法)等が挙げられるが、サンプリングの方法や定量の方法についてはモニタリング対象とする製品の感作性の強さ等を考慮して設定する必要がある。また、あらかじめアラートレベルやアクションレベルを設定し、そのレベルを超えた場合の措置についても、あらかじめ手順を文書化しておくこと。

#### **GMP 9-15 (飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等)**

[問] 微量で過敏症反応を示す製品等の専用製造区域内で作成した、あるいは外から持ち込

んだ文書、記録類の取扱いはどのようにすればよいか。

〔答〕設問の文書、記録類には、微量で過敏症反応を示す物質が付着していることが考えられるので、不用意に持ち出してはならない。持出し作業、持ち出した文書、記録類の閲覧等による交叉汚染の品質リスクを分析して、文書、記録類を取り扱うことが必要である。また、モニタリング等により、文書、記録類の取扱いが適切であることを確認すること。なお、文書、記録類の持出し作業による交叉汚染の品質リスクを低減する方法としては、FAXや電子ファイル等の利用、ポリ袋等に入れて搬出する方法等が考えられる。

#### **GMP 9-16（飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等）**

〔問〕GMP省令第9条第1項第5号の「作業室（密閉容器に収められた製品等のみを取り扱う作業室を除く。次項において同じ。）を専用とし」とは、部屋としての区画のみでよいのか、それとも陰圧にする等他の手段も併せて講じる必要があるのか。

〔答〕ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品と他の製品とを同じ作業室で製造することは、認められない。それぞれの作業室を別の室とし、すなわち、部屋としての区画を行いかつ、空気処理システムを別系統にするとともに、双方の人及び物の交叉がないようにするほか、空気の流れ等に十分注意する必要がある。なお、GMP 9-14を参照すること。

#### **GMP 9-17（飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等）**

〔問〕GMP省令第9条第1項第5号に規定する「空気処理システムを別系統にする」とは、どういうことか、それぞれ具体的に示してほしい。

〔答〕「空気処理システムを別系統にする」とは、下記の略図の例のように、ペニシリン類、セファロスポリン類等を取り扱う作業室を通した空気は、他の部屋を通さないことを述べているものである。なお、微量で過敏症反応を示す物を取り扱わない場合でも、空気を作業所に再循環させる場合には、汚染及び交叉汚染のおそれが最小のものとなるよう適切な措置をとること。

参考：

設備の共用については、GMP事例集 GMP 9-18～9-31にある。

交叉汚染防止に関する教育訓練は GMP 9-32にある。

#### **原薬 GMP のガイドライン 4.41 項**

一定の条件のもと兼用化が可能である。すなわち、「例えばある種のステロイド類や細胞毒性のある抗がん剤のように感染性、強い薬理作用又は毒性を有する物質が関与する場合には、検証された不活化工程及び清掃手順又はそのいずれかを確立し、保守しない限り、専用の製造区域の使用を考慮すること

→基準が厳しくなり、専用のライン/製造区域が求められつつある。 GMP 適合性調査な

どで「ステロイド剤の軟膏製造ラインで県から専用へ」

## PIC/S GMP ガイドライン 製造区域 3. 6

交叉汚染による重篤な医学的危険のリスクを最小限にするため、高感作性の原料（例えばペニシリン類）又は生物学的製剤（例えば生存している微生物由来のもの）のような特殊な医薬品の製造には、専用でまた自己封じ込め式の設備が使用できなければならない。ある種の抗生剤、ある種のホルモン、ある種の細胞毒性物質、ある種の高活性薬物及び非医薬品のような製品の製造は同一の施設で実施してはならない。例外として、特別な予防策が講じられ、また必要なバリデーションが行われている場合には、これらの製品についての同一施設におけるキャンペーン生産（期間を分けた品目ごとの集中生産）は許される。殺虫剤及び除草剤のような工業毒物の製造は医薬品の製造に使用する建物では許されない

## 2) 高薬理活性医薬品の封じ込め技術 IHI

### 参考資料

#### 高薬理活性医薬品の封じ込め技術 IHI

高活性物質の封じ込め技術に関する最近の動向（封じ込め設備の構築とその事例）ファルマ・ソリューションズ株式会社

[http://www.ph-s.com/uploads/lecture\\_materials/2009/03/200903\\_2.pdf](http://www.ph-s.com/uploads/lecture_materials/2009/03/200903_2.pdf)

原薬マルチ工場における封じ込め技術東洋エンジニアリング

### 3.1 一次封じ込め

#### 3.1.1 アイソレータ

アイソレータは危険・有害性のあるハザード物質から作業者を保護するため、気密性のある箱状の本体と内部作業用のゴム製グローブで構成される。医薬品の品質維持のための無菌アイソレータの場合は陽圧下で使用されるが、ハザード物質を取り扱うためのアイソレータの場合は周囲への漏えいを考慮し陰圧下で使用される。3.2 二次封じ込め 二次封じ込めは、部屋のレイアウト、気流、室間差圧などによって、人・物・空気の移動に伴いハザード物質が外部に漏えいし、交叉汚染などしないよう防止することを目的とする。

また、アイソレーターは封じ込めだけでなく、無菌充填などにも活用されている。

アイソレータ 無菌充填&封じ込め <http://www.airexx.co.jp/contents/isolater/>より

無菌製剤において、無菌操作法による方法ではどんなに無菌更衣や操作を厳格にしても”無菌”室内を常に無菌に維持することは困難です。これを改善する方法として考えられたアイソレーターシステムは、1997年のEU-GMPの補遺に記載されて以降、欧州から米国へ、そして日本でも多く採用されるようになってきています。

SAL（無菌保証レベル）が従来の無菌操作方法の1桁高いものが期待できる（実現して

いる)とのFDAの評価を得るまでになっています。

### 3) PMDA の GMP 適合性調査での指摘事項

無菌区域 (グレード A ; クラス 100) の製造環境の不備による無菌保証の欠如。

(1) 滅菌後のバイアル及びゴム栓の保護が不完全なままでグレード B (クラス 10,000) で保管され、A に持ち込まれ使用される。また、凍結乾燥品が、全打栓後、十分な密封性の確認を行わず保護が不完全なままに、巻締め室までBの廊下を經由し移送されていた。

(2) 無菌充填作業やバイアルの凍結乾燥機への搬入等、グレード A 要求エリア内に作業員が常時 (製造時・頻繁に) 立入り作業が行われる状況であった。

(3) 上記の製剤化工程にて、グレード A エリア内が一方向気流を確保していない状態で製造が行われていることに気づきながら改善を実施していなかった。

\*無菌以外の製造管理には重大な欠陥は認められなかったが、製造所全体の品質システム (管理監督システム) としては、無菌製造以外の管理にも全く影響が無いとは言えない。ゴム栓のサンプリング環境が不適切である

培地充てん試験の妥当性が文書化されていない

設備や手袋等の清浄化に用いるエタノールの管理が十分ではない

クリーンルーム内の高リスク区域 (打栓、充てん区域等) にて浮遊性微粒子測定が連続モニタリングでない

巻締め区域ではグレード A エアールによる効果的なバイアル汚染防止がなされていない

### 4) ヨーロッパ当局の中国原薬製造所への指摘

中国の原薬製造所で、原薬が他の建屋の吸気エアールで汚染されていないとの根拠データがないため、汚染されていないとの根拠データが取得されるまでその原薬製造所からヨーロッパへの輸入を停止した。

原薬製造建屋からの排気エアールに原薬微粉が出ている可能性がある (=排気エアールに原薬が含まれていないとの根拠データがない。かつフィルターなどの除去システムもない)

## 5. あとがき

医薬品製造で一番大切なことは、品質問題で健康被害を起さないことである。二番手が品質問題で欠品を起さないことである。GMP 不備が製品回収や新製品の承認遅延を来す。今回のテーマ「異物・洗浄バリデーション・高活性物質の封じ込め」はそこに大きく関係している。多くの会社が GMP 不備や承認書齟齬を起し、製品回収や業務停止、改善命令を受けている。自分たちは問題ないとの驕りは棄て、自分たちにも似たような問題を抱えていると謙虚な姿勢で、他社の失敗から学び、同じ失敗を繰り返さない普段の地道な努力が必要になる。多くの他社事例を載せた。少しでもお役に立てると嬉しく思う。

以上