

目次

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 基本的要件
4. バイオ医薬品の品質確保及び安定供給のためのリスクアセスメント
 - 4.1 バイオ医薬品の品質への影響 (1)不純物の残存
 - 4.2 バイオ医薬品の品質への影響 (2)重要品質特性への影響
 - 4.3 バイオ医薬品の安定供給への影響
5. バイオ医薬品の品質確保及び安定供給のためのリスク対応
 - 5.1 適切なシングルユース製品の選択
 - 5.2 シングルユース製品の受け入れと品質評価
 - 5.3 シングルユースシステムの適格性評価
 - 5.4 バイオ医薬品製造工程の設計・評価・管理
 - 5.5 バイオ医薬品の規格及び試験方法の設定
 - 5.6 シングルユース製品の使用環境の整備
 - 5.7 供給者と使用者間での情報の共有
 - 5.8 逸脱時の対応
6. ライフサイクルマネジメント
7. 参考資料
8. 用語解説

28 1. はじめに

29 シングルユースシステムとは、シングルユース製品，すなわち，使用回数が1回（単回使用）
30 である製品を，装置・設備等の主要部分に備えたシステムを指す．近年，バイオテクノロジー応
31 用医薬品／生物起源由来医薬品（遺伝子組換えタンパク質医薬品等，以下，バイオ医薬品と表記）
32 の製造において，従来のステンレス製培養槽に代わり，プラスチック製のシングルユース培養バ
33 ッグが用いられる等，シングルユースシステムの利用が増えている．新技術であるシングルユ
34 スシステムを活用することにより，定置洗浄・滅菌作業の省略，多品目製造への迅速な対応等，
35 バイオ医薬品製造の効率化等が期待される一方で，原薬／製剤の品質確保や製造工程管理に関し
36 て，考慮すべき新たな課題が生じている．

37 本文書では，これまでに蓄積された科学的知見とリスクマネジメントの考えに基づき，シング
38 ルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関して考慮すべき要件を提言す
39 る．なお，本文書は，現時点での知見や科学水準に基づく一般的な考え方を示すものであり，シ
40 ングルユースシステムを用いて製造される個々のバイオ医薬品の品質確保のために考慮すべきリ
41 スクや，リスク対応の戦略は，これらに限定されるものではない．個々のバイオ医薬品の目標製
42 品品質プロファイルや技術の進歩に応じて，適切にリスクアセスメントを行い，適宜適切なリス
43 ク対応を行うことが肝要である．

44

45 2. 適用範囲

46 バイオ医薬品の原薬及び製剤の製造工程で用いられるバッグ，フィルター，チューブ，コネク
47 ター，溶液保管用ボトル等のプラスチック製のシングルユース製品，及び，これを備えたシステ
48 ムを対象とする．製剤の容器（一次包装）については，日本薬局方に従う．承認申請の対象とな
49 る商用生産の製造工程で用いられるシングルユースシステムを対象とするが，治験薬の製造工程
50 で用いられるシングルユースシステムに関しても，本文書を参考にすることができる．

51

52 3. 基本的要件

53 バイオ医薬品の品質確保には，原材料管理を含め，原薬製造から製剤製造を通じた視点での評
54 価が必要であり，日本薬局方，生物由来原料基準，ならびに，医薬品及び医薬部外品の製造管理
55 及び品質管理の基準に関する省令を順守することが前提となる．また，品質リスクマネジメント
56 の原則及び手法については，ICH Q9 等の関連通知が参考になる．シングルユース製品を用いた
57 バイオ医薬品の製造工程の開発においては，シングルユース製品を用いることによって生じるバ
58 イオ医薬品の品質・有効性・安全性確保，及び，安定供給に対するリスクとその対応策を明確に
59 し，関係者で共有することが基本的要件となる．

60 これらは，バイオ医薬品の品質及び安定供給を向上させるための品質システムの重要な要素で
61 あり，適切なリスクアセスメントに基づいて品質管理戦略を構築することは，シングルユース製
62 品の供給者，使用者，及び，規制当局の間でのコミュニケーションや，バイオ医薬品のライフサ
63 イクルを通じた継続的改善にも役立つ．

64

65 4. バイオ医薬品の品質確保及び安定供給のためのリスクアセスメント

66 シングルユース製品を用いることによって影響をうける事象として、バイオ医薬品の品質、及
67 び、安定供給が挙げられる。影響をうける事象ごとに顕在化しているリスクの洗い出し、及び、
68 潜在的リスクの想定を行い、その結果の大きさと起こりやすさや不確かさから、リスクの大きさ
69 を推定する。その結果をリスク基準と比較し、リスクの大きさが受容可能かを定める。リスクア
70 セスメントに用いられる手法の例として、リスクマップやリスクマトリックスを用いる定性的な
71 手法、あるいは、リスクスコアのような半定量的な手法が挙げられる。

72

73 4.1 バイオ医薬品の品質への影響 (1)不純物の残存

74 シングルユース製品を用いることによって影響を受ける品質上の事象の一つに、溶出物や不溶
75 性微粒子等の不純物（以下、シングルユース製品由来不純物と表記）の残存がある。これらはそ
76 れ自身が原薬／製剤の重要品質特性（CQA）になり得る要素である。バイオ医薬品製造工程中に
77 持ち込まれることにより、健康被害をもたらすことがないよう、持ち込まれる可能性のあるシン
78 グルユース製品由来不純物をリスト化し、リスクアセスメントにより、優先管理すべき不純物を
79 明確にする。この過程には、供給者から提供されるシングルユース製品の材質および製法や試験
80 結果等の情報、既存の知見、及び、使用者が実施した試験結果等を用いることができる。

81

82 4.1.1 抽出物／溶出物

83 抽出物は、苛酷条件下でシングルユース製品から内容液に移行する化学物質を指す。溶出物は、
84 実際の使用条件下でシングルユース製品から内容液に移行する化学物質を指す。抽出物／溶出物
85 には、シングルユース製品の製造に用いられた種々の化学物質及びその派生物質が含まれる可能
86 性があり、抽出物／溶出物の原因となる可能性のある化学物質として、触媒、重合開始剤、添加
87 剤（酸化防止剤、滑剤、粘着防止剤、静電気防止剤等）、低重合度オリゴマー、接着剤、アンカー
88 剤、接着性樹脂、ガンマ線照射による分解物や酸化物等が考えられる。

89 溶出物の化学物質プロファイルについては、供給者から提供される抽出物に関するデータをも
90 とに、必要に応じて、実液あるいは実液を模した溶液を用いたワーストケースでの溶出物試験を
91 行い、必要かつ可能な範囲で、明らかにする必要がある。溶出物の評価に際して、供給者から提
92 供された抽出物データを用いる場合は、提供されたデータが、分析法の信頼性を含め、適切な試
93 験法により得られたものであることを確認しておく。また、シングルユース製品のガンマ線滅菌
94 により、新たな抽出物／溶出物が生じることが知られているので、供給者により提供された抽出
95 物の試験結果を利用する際には、滅菌条件が明示されていることも確認しておく。実液あるいは
96 実液を模した溶液を用いた溶出物試験が必要となる例として、抽出物データからの溶出物の予測
97 が困難である場合や、実液の組成により抽出物試験で検出されない化学物質の溶出が想定される
98 場合などが挙げられる。

99 溶出物として存在すると考えられた各化学物質に関して、リスクアセスメントを行い、管理の
100 必要があると考えられた化学物質に関して、管理範囲を設定する。

101

102 4.1.2 不溶性微粒子

103 不溶性微粒子とは、本文書では、シングルユース製品由来の不溶性の不純物を指し、目視でき

104 るものは、不溶性異物として区別する。不溶性微粒子は、シングルユース製品の製造工程で用い
105 られる添加剤等の材料や、シングルユース製品の製造施設内の浮遊物等に由来し、組成や粒子径
106 に関して、多様なものが存在すると考えられる。

107 溶出物の場合と同様、供給者から提供されるデータ（シングルユース製品の材質、製造工程、
108 製造環境、不溶性微粒子の管理方法等）を参考に、必要に応じて、通例、水を用いた不溶性微粒
109 子試験を行い、必要かつ可能な範囲で、シングルユース製品に由来する不溶性微粒子の存在とそ
110 の特性を明らかにする。

111 最終製品（注射剤）では、日局において不溶性微粒子試験が定められ、粒子径が 10 μ m 以上、
112 及び、25 μ m 以上の不溶性微粒子について管理範囲が設定されているので、これらの不溶性微粒
113 子に関しては、管理しなければならない。注射剤の不溶性微粒子試験において評価対象となっ
114 ている粒子径の不溶性微粒子や、既存の製剤への残存の経験がない組成の不溶性微粒子について
115 は、リスクアセスメントを行い、管理の必要性があると考えられた不溶性微粒子に関して管理範
116 囲を設定する。

117

118 4.1.3 不溶性異物

119 不溶性異物とは、本文書では、シングルユース製品に付着または練り込まれている目視可能な
120 不純物を指す。不溶性異物は、シングルユース製品の製造施設内に存在する部材や浮遊物、作業
121 者等に由来すると考えられる。バイオ医薬品原薬及び製剤への異物混入は、許容されない。

122

123 4.1.4 エンドトキシン、微生物等

124 エンドトキシンや微生物等も、シングルユース製品に関連する不純物として、原薬／製剤の
125 CQA になり得る。注射剤として投与される全てのバイオ医薬品において、エンドトキシン及び微
126 生物は、健康に影響するため、管理の必要性がある。

127

128 4.2 バイオ医薬品品質への影響 (2)重要品質特性への影響

129 シングルユース製品を用いることによって影響を受ける品質上のもう一つの事象として、バイ
130 オ医薬品の CQA を適切な限度内、範囲内、分布内に収めることへの阻害が挙げられる。例えば、
131 シングルユース製品への吸着による構成成分の濃度の低下、凝集体含量の変化、酸化体等の目的
132 物質の分子変化体含量の変化、安定性の変化等が生じる可能性が考えられる。

133 CQA ごとにシングルユース製品の使用により影響される大きさと不確かさ、または、重大性と
134 頻度を算定する。このとき、シングルユース製品を構成する化学物質組成、表面構造、抽出物／
135 溶出物プロファイル、不溶性微粒子等の不純物プロファイルといったシングルユース製品の物質
136 特性、ならびに、シングルユース製品と内容液の接触の程度（表面積、時間、温度、攪拌等）、内
137 容液の pH や電導度、当該シングルユース製品を用いる工程のバイオ医薬品製造工程全体の中
138 の位置等の、シングルユース製品の使用方法が参考になる。シングルユース製品の品質、あるい
139 は使用方法に関連するこれらのリスクの大きさについて、リスク基準と比較し、許容できるかを
140 明確にする。ここでは、リスク基準となるのは CQA の管理値であり、CQA の管理値からの逸脱
141 の程度、逸脱の頻度等を考慮して、許容できるかを判断する。

142

143 4.3 バイオ医薬品の安定供給への影響

144 シングルユース製品の使用によって影響を受けるその他の事象として、バイオ医薬品の安定供
145 給が挙げられる。バイオ医薬品の安定供給に影響する要因として、シングルユース製品の供給者
146 からの入手性の他、シングルユース製品の品質や使用方法が考えられる。

147 シングルユース製品の品質に関しては、完全性、無菌性の影響が大きいと想定されるが、細胞
148 培養用のシングルユース容器では、溶出物等が細胞増殖や細胞の代謝に影響し、工程内管理試験
149 での逸脱等により工程の稼働に支障をきたし、安定供給に影響を与える可能性もある。

150 シングルユース製品の使用方法に関しては、輸送、保管、開梱、据付、コネクタ等との接続、
151 バイオ医薬品製造工程中での操作、作業者の技術レベル等がバイオ医薬品の安定供給に影響する
152 要因となり得る。これらは、シングルユースシステムを用いたバイオ医薬品製造工程の稼働に直
153 接影響する可能性の他、リーク等を生じ、シングルユース製品の完全性や無菌性に影響、あるい
154 は異物混入を生じる結果、間接的に安定供給に影響する可能性も考えられる。リークに関しては、
155 作業員への曝露や薬物の交叉汚染といった観点から、バイオ医薬品の安定供給に影響する可能性
156 もある。

157 シングルユース製品の品質、使用方法に関連するこれらの項目に関して、リスクアセスメント
158 を行い、管理の必要性を決定する。

159

160 5. バイオ医薬品の品質確保及び安定供給のためのリスク対応（管理戦略）

161 シングルユース製品の使用が、健康被害や、製造されたバイオ医薬品の廃棄、供給停止といっ
162 た結果につながることはないよう、リスク評価の結果に基づき、リスク対応策を構築する。この
163 とき、リスク対応策の構築を目的としたリスクアセスメントを行い、実験結果と合わせて、CQA
164 となるシングルユース製品由来不純物の残存やバイオ医薬品製造工程の中で他の CQA に影響を
165 及ぼす工程、及び、当該工程において不純物残存や他の CQA に影響を及ぼす工程パラメータを
166 特定することが有用である。

167 リスク対応には、リスク回避、リスク低減、リスク源の除去等、様々な方策が含まれる。例え
168 ば、シングルユース製品の品質に関する情報を収集し、溶出物の化学物質組成や健康への影響が
169 不確かなシングルユース製品の使用を避けるといった対応は、健康被害につながるリスクを回避
170 する方策になり得る。また、適切に品質管理されたシングルユース製品の選択、シングルユース
171 製品の受け入れ規格の設定、バイオ医薬品製造工程の適切な設計・評価・管理等の対応は、バイ
172 オ医薬品の品質規格逸脱やシングルユース製品の入手の問題による製造遅延といったリスクを低
173 減するために有用と考えられる。これらの他、シングルユース製品の品質管理やバイオ医薬品製
174 造工程の管理では不十分な場合に、バイオ医薬品原薬／製剤に関する規格及び試験方法の設定等
175 も組み合わせることにより、バイオ医薬品の品質確保と安定供給のための管理戦略を構築するこ
176 とができる。構築されたバイオ医薬品製造工程が妥当であることは、プロセスバリデーション等
177 により確認することができる。

178 いずれの管理戦略を選択するかは、逸脱した場合の影響の大きさ、逸脱の頻度の他、逸脱の影
179 響に関する検出力を考慮して決定する。通例、一つの CQA に対して、複数の管理戦略を組み合

180 わせることが望ましく、これらの管理戦略を構築する際には、バイオ医薬品製造販売企業におけ
181 る品質部門のみならず、開発部門、製造部門、購買部門等との連携が必要である。

182

183 5.1 適切なシングルユース製品の選択

184 前項で述べたシングルユース製品に関連するリスクを考慮し、バイオ医薬品製造工程へのシン
185 グルユース製品由来不純物の持ち込みや CQA への影響等の観点から、用途に適した品質が確保
186 され、また、入手性が確保されたシングルユース製品を用いることが、バイオ医薬品の品質確保
187 と安定供給につながる。シングルユース製品の品質と入手性は、供給者での管理に依存するため、
188 供給者における品質システム等に関する情報を入手し、適切に品質が評価・管理されたものを選
189 択することが重要である。

190 この際に考慮すべき事項には、コネクターとの接続等を含むシングルユース製品の構造設計、
191 原材料化学物質等の管理、製造環境管理、製造工程管理、滅菌工程管理、抽出物の試験方法及び
192 用いられた分析法のバリデーション結果、不溶性微粒子の試験方法と規格、出荷試験、包装・配
193 送等の管理が含まれる。シングルユース製品の製造工程で、牛脂等の生物に由来する原料が使用
194 されている場合は、生物由来原料基準に従っていることを確認する。製剤の製造工程で使用する
195 シングルユース製品では特に、エンドトキシン及び不溶性異物の管理も重要となる(付録1参照)。
196 シングルユース製品は従来技術と比較して物理的強度が低い場合もあるため、シングルユース製
197 品の供給者から提出される使用可能な条件、技術情報、使用方法を考慮した上で採用を決定する。

198 必要に応じ、代替品の有無や、供給者の事業継続性等も考慮して、シングルユース製品を選択
199 する。センサーが付属しているシングルユース製品では、センサーの性能に留意するとともに、
200 センサーの材質がバイオ医薬品の品質に影響を及ぼす可能性や、センサーの破損時に製造工程の
201 稼働に影響が生じる可能性も考慮する。

202 バイオ医薬品の品質確保や安定供給に及ぼす影響が大きいシングルユース製品の場合は、供給
203 者への監査を実施し、供給者における品質管理体制を定期的に確認する。また、品質契約におい
204 て、品質基準、製品規格・仕様、バイオ医薬品製造に影響するシングルユース製品製造工程、記
205 録管理、使用者での保管条件、使用期限、監査、変更管理と使用者への変更通知法等の項目を取
206 り入れるといった対応も有用である(付録2参照)。

207

208 5.2 シングルユース製品の受け入れと品質評価

209 5.2.1 製品規格及び製品仕様書の設定

210 バイオ医薬品の品質への影響が大きいシングルユース製品については、供給者との協力により
211 規格を設定し、各ロットの規格への適合を確認する。また、複数の部品から構成されるシングル
212 ユース製品については、独自に仕様書を作成し、供給者と共有することが有用である。規格設定
213 の例として、不溶性微粒子やエンドトキシンの規格等が挙げられる。

214

215 5.2.2 受け入れ試験

216 バイオ医薬品製造工程における用途とバイオ医薬品品質への影響を考慮して、シングルユース
217 製品の受け入れ試験の方法と適否の判定基準を設定する。受け入れ試験の方法および適否の判定

218 基準については、使用者と供給者の間で取り決めを行うことが望ましい。受け入れ試験で確認す
219 べき項目として、出荷証明書の内容、製品ラベルの確認、外観（破損の有無、異物付着目視等）、
220 滅菌工程に関する照射証明書の内容確認等が挙げられる。可能な範囲で、製品仕様書や製品規格
221 との一致を確認する。

222

223 5.2.3 使用前の確認

224 シングルユース製品の破損や不溶性異物混入、部品の接続状態等については、受け入れ時の確
225 認が困難な場合や、受け入れ後の保管中や開梱時に変化が生じる可能性があることから、保管方
226 法等を予め定めると共に、使用前の確認事項を設定することが有用である。使用前に確認すべき
227 項目として、受け入れから使用までの保管状態、取り付け及び構造の仕様書との一致、破損の有
228 無（目視試験等）、不溶性異物の検査等が挙げられる。

229

230 5.3 シングルユースシステムの適格性評価

231 シングルユースシステムを構成する要素のうち、シングルユース製品については、5.2 シングル
232 ユース製品の受け入れと品質評価に関する項で述べた内容の評価を実施し、用途に適した品質の
233 ものであることを確認する。それに加えて、シングルユース製品を固定設備・装置に接続して使
234 用するシングルユースシステムに関し、設計時適格性評価（DQ）、設備据付時適格性評価（IQ）、
235 運転時適格性評価（OQ）、性能適格性評価（PQ）を実施し、シングルユースシステムが、意図し
236 た設計及び要求仕様書と整合すること、及び、予期した運転範囲で意図したように機能すること
237 を確認する。

238 シングルユースシステムでは、製造施設に備えられた固定設備や装置と異なり、適格性評価を
239 実施したものと同一のシングルユース製品を実製造に用いることができない点に注意が必要であ
240 る。シングルユース製品のロットや個体の違いが、バイオ医薬品の品質や生産性に影響すること
241 がないよう留意する。

242

243 5.4 バイオ医薬品製造工程の設計・評価・管理

244 バイオ医薬品原薬あるいは製剤におけるシングルユース製品由来不純物の管理値を超えた残存
245 や、シングルユース製品の影響による各 CQA の逸脱の可能性を低減するための管理戦略の一つ
246 に、原薬及び製剤の製造工程の適切な設計・評価・管理がある。残存量を管理する必要があると
247 考えられた溶出物や不溶性微粒子等のシングルユース製品由来不純物がある場合、不純物除去に
248 関わる下流の精製工程での除去を適切に管理することが、リスク低減策となり得る。

249 例えば、管理すべき溶出物が見出された場合、溶出物生成に影響する要因に加え、バイオ医薬
250 品製造工程中での溶出物除去に影響する工程及びパラメータを考慮し、各工程及びパラメータに
251 関して、逸脱した場合の影響や逸脱の頻度、検出性等を考慮して、管理方法を決定することが有
252 用である。溶出物生成に影響する要因として、内容液との接触の程度（表面積、時間、温度、攪
253 拌）や内溶液の組成、溶出物除去に影響する要因としては、クロマトグラフィー等の精製工程や、
254 その工程パラメータが考えられる。このような溶出物除去工程を含むバイオ医薬品製造工程の設
255 計、工程パラメータの管理範囲の設定、工程のモニタリング、工程内管理試験等を組み合わせる

256 ことにより、溶出物の管理が可能になることがある。

257 無菌操作によるバイオ医薬品製剤の製造工程にシングルユース製品を用いる場合には、ろ過滅
258 菌工程で使用するシングルユース製品の完全性や、使用時の無菌接続を確保するための方策を確
259 立することが必要となる。

260 シングルユース製品の特性とバイオ医薬品の品質との関連については、すべてが解明されてい
261 る訳ではない。バイオ医薬品の品質確保のために考慮すべき一般的な製造工程由来不純物と同様、
262 溶出物や不溶性微粒子等のシングルユース製品由来不純物に関して、現行の分析法で検出されな
263 い不純物が存在する可能性が考えられる場合があり得る。このような場合でも、不純物残存量は、
264 シングルユース製品の品質管理に加え、バイオ医薬品の製造工程を適切に設定・管理することに
265 より管理できると考えられる。

266

267 5.5 バイオ医薬品の規格及び試験方法の設定

268 シングルユース製品由来不純物の残存、あるいは、各 CQA への影響に関して、適切なシング
269 ルユース製品の選択やバイオ医薬品の製造工程の管理に加えて、必要な場合は、バイオ医薬品原
270 薬／製剤における規格及び試験方法を設定することも有用である。規格及び試験方法の設定によ
271 り、規格値を超えた不純物が残存したロットや、その他の CQA が逸脱したロットの市場での流
272 通を避けることができる。

273

274 5.6 シングルユース製品の使用環境の整備

275 シングルユース製品では、手作業による操作が多く、開梱、接続、バイオ医薬品製造工程中で
276 操作等における人為的誤りが、バイオ医薬品の安定供給に影響することがある。人為的誤りを避
277 けるため、作業者の教育体制や標準操作手順書等の整備、ならびに作業者の教育を行う。最新の
278 知見や技術を適時に導入する目的も含め、作業者の教育は、使用者側と供給者側が共同で定期的
279 に行うことも有用である。

280

281 5.7 供給者と使用者間での情報の共有

282 シングルユース製品を用いたバイオ医薬品製造においては、シングルユース製品の品質が用途
283 に適合していない場合や、シングルユース製品の使用条件、使用方法が適切でない場合に、バイ
284 オ医薬品の品質や安定供給に問題が生じる可能性がある。したがって、シングルユース製品の供
285 給者は、原材料化学物質や品質管理に関する情報を使用者に開示し、使用者は、バイオ医薬品製
286 造工程におけるシングルユース製品の使用方法を供給者に開示して、供給者との意見交換を行う
287 ことで、シングルユース製品の選択と使用方法が適切であることの確認に役立てることが望まれ
288 る。(付録 2, 3 参照)

289

290 5.8 逸脱時の対応

291 シングルユース製品では、ある頻度で、内容物漏出等の事故が起こることが知られている。ま
292 た、固定設備と比較して、手作業が多いため、接続等の操作に技術的習熟を要する場合がある。
293 シングルユース製品を用いたバイオ医薬品製造工程で、漏出や接続ミス等の逸脱が生じた場合の

294 対応について、予め手順書に定めておく。逸脱が発生した場合は、適宜、是正措置及び予防措置
295 を講じる。

296

297 6. ライフサイクルマネジメント

298 シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品のライフサイクルマネジメントにお
299 いては、採用したシステムが意図したとおり作動しているか、また、改善、変更の必要はないか、
300 ということを継続的に評価することが重要である。また、バイオ医薬品の製造工程は、製造スケ
301 ールの変更や新技術の導入等に伴い、変更されることが少なくないため、シングルユース製品を
302 用いる場合も、変更管理がライフサイクルマネジメントにおける重要事項の一つとなる。

303 シングルユース製品の使用者における変更には、使用するシングルユース製品の供給者の変更、
304 同一供給者でのシングルユース製品の変更、及び、シングルユース製品の使用方法の変更が考え
305 られる。これらの変更を行う場合、供給者から提供される情報も加味し、バイオ医薬品の品質へ
306 の影響に関するリスクアセスメントを実施した上で、必要に応じて、ICH Q5E ガイドラインを参
307 考に、同等性／同質性評価を行う。

308 シングルユース製品の供給者における変更には、シングルユース製品の原材料、使用部品、製
309 造場所、製造工程、滅菌工程、品質試験、出荷規格、包装、配送等の変更が考えられる。シング
310 ルユース製品の品質に影響が生じる可能性が考えられる変更については、十分な検討期間を考慮
311 して、事前に使用者に伝えられるよう、使用者と供給者の間で、予め取り決めておく必要がある。
312 シングルユース製品は、バイオ医薬品製造工程において原材料の一つに位置付けられるため、使
313 用するシングルユース製品の管理は、医薬品製造販売企業に課せられる管理事項の一部である。

314 変更による医薬品品質への予期しない悪影響を避けるため、供給者と使用者は、変更に関する
315 情報を提供することを取り決め事項に明記し、医薬品ライフサイクルを通じて、シングルユース
316 製品の品質と使用に関する情報交換を続けることが望まれる。また、供給者と使用者の連携によ
317 り、医薬品ライフサイクルを通じた製造工程の稼働性能と製品品質の継続的改善を推進すること
318 が推奨される。

319

320 7. 参考資料

321 (1) 厚生労働省関連文書

322 日局 製剤包装通則（案）

323

324 日局 一般試験法 4.01 エンドトキシン試験法

325 4.06 無菌試験法

326 6.06 注射剤の不溶性異物検査法

327 6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法

328 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

329

330 日局 参考情報 G7 プラスチック製医薬品及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的な
331 考え方と求められる要件

332
333 日局 参考情報（案） 医薬品包装における基本的要件と用語
334
335 生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）
336
337 生物由来原料基準の一部を改正する件について（平成 26 年 10 月 2 日 薬食発 1002 第 27 号）
338
339 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年 12 月 24 日厚
340 生労働省令第 179 号）
341
342 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取り扱いについて（薬食
343 監麻発 0830 第 1 号 平成 25 年 8 月 30 日）
344
345 **(2) 国際調和ガイドライン**
346 ICH ガイドライン Q1A, Q2, Q3A, Q3B, Q3C, Q3D, Q5C, Q5E, Q6B, Q7, Q8, Q9,
347 Q10, Q11
348
349 **(3) ISO, JIS**
350 ISO 10993-18:2005(E), “Biological Evaluation of Medical Devices, ” Part 17:
351 “Establishment of Allowable Limits for Leachable Substances,” Part 18: “Chemical
352 Characterization of Materials” 医療機器の生物学的安全性評価
353
354 ISO15747 “Plastic containers for intravenous injections” 静脈注射用プラスチック容器
355
356 ISO11137 “Sterilization of health care products” ヘルスケア製品の滅菌
357
358 JIS T0806(ISO 11137) ヘルスケア製品の滅菌－放射線－
359
360 **(4) 海外規制関連文書**
361 ”Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and
362 Biologics” FDA (1999)
363
364 USP <661> Containers—Plastics
365
366 **(5) 海外関連団体文書**
367 ASME Bioprocessing Equipment (2014)
368
369 “Application of Single-use System in Pharmaceutical Manufacturing” PDA technical No

370 report 66 (2014)
371
372 “Recommendations for Testing and Evaluation of Particulates From Single-Use Process
373 Equipment,” Bio-Process Systems Alliance (2014)
374
375 “Recommendations for Testing and Evaluation of Extractables From Single-Use Process
376 Equipment,” Bio-Process Systems Alliance (2010)
377
378 “Sterilizing grade filter” PDA Technical report No.26 (2008)
379
380 PQRI – Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally
381 Inhaled and Nasal Drug Products (2006)
382

383 (6) 文献

384 Ding W. et al Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in
385 Biomanufacturing. Pharmaceutical Engineering 34 (6), 1-11 (2014)
386
387 Kaufman, J.S., “Identification and Risk-Assessment of Extractables and Leachables,”
388 Pharmaceutical Technology, Feb 1, (2006)
389

390 8. 用語解説

391 重要品質特性 (Critical quality attribute: CQA) :
392 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学
393 的、生物学的、微生物学的特性又は性質 (ICH Q8)

394

395 実液 (Solution used in the process) :

396 本文書では、バイオ医薬品製造工程中でシングルユース製品に接する液を指す。

397

398 シングルユース製品 (Single use product) :

399 使用回数が 1 回 (単回使用) である製品。本文書では、バイオ医薬品製造に用いられるプラスチ
400 ック製のバッグ、フィルター、チューブ、コネクター、溶液保管用ボトル、センサー等を指す。

401

402 シングルユースシステム (Single use system) :

403 シングルユース製品を、装置・設備等の主要部分に備えたシステム

404

405 単回使用 (Single use) :

406 単回使用とは、使用回数が 1 回であることを指す。なお、同一物質を取り扱う 1 工程で複数回使
407 用後、廃棄される製品についても、本文書を参考にすることができるが、操作を繰り返す際に洗

408 浄操作が必要な場合は、本文書で示す要件の他、洗浄バリデーション等が必要になることに留意
409 する。

410

411 抽出物 (Extractables) :

412 苛酷条件下で、シングルユース製品から内容液に移行する化学物質。本文書において苛酷条件と
413 は、内容液の組成、pH、温度、接触時間等の点で、バイオ医薬品製造工程での使用条件と比較し
414 て、内容液に化学物質が移行しやすい条件を言う。

415

416 不溶性異物 (Foreign insoluble matter) :

417 シングルユース製品に付着または練り込まれている目視可能な不溶性の不純物

418

419 不溶性微粒子 (Insoluble particulate matter) :

420 シングルユース製品に由来する不溶性の不純物

421

422 溶出物 (Leachables) :

423 実際の使用条件下で、シングルユース製品から内容液に移行する化学物質

424

425 付録1 シングルユース製品の選択に際して考慮すべき事項の例

評価項目の例	内容の例
構造設計	形状，溶出物を防ぐための層構造，他の部品との接続性，誤用防止構造，強度等
原材料化学物質管理	モノマー，重合開始剤，金属触媒，添加剤（抗酸化剤，滑剤，粘着防止剤，静電気防止剤），接着剤，印刷用インク，溶剤，生物由来原料の使用
製造環境管理	空気清浄度，浮遊微生物
製造工程管理	成形，製膜，製袋，組立，完全性試験
滅菌工程管理	放射線（ガンマ線，ベータ線）照射線量，エチレンオキサイドガス濃度
品質管理	抽出物の試験方法及び分析法のバリデーション結果，不溶性微粒子の試験方法と規格
出荷試験	外観，完全性試験，凶面との整合性，エンドトキシン試験，異物試験，無菌性保証
包装・配送管理	一次包装，梱包，輸送

426

427

428 付録2 供給者から使用者に開示する情報の例

<p>シングルユース製品供給者の組織，設備，品質管理体制等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・品質システム全般 ・製造設備，製造環境（製造エリア，倉庫などのレイアウト，グレード，環境管理等） ・製造供給能力，納期，供給体制 ・仕様を設定，変更するシステム ・ガンマ線滅菌業者等外部委託業者の適格性評価のシステム ・職員教育 ・事業継続計画（Business Continuity Plan） <p>製造管理・品質管理の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・工程管理による製品品質の保証（使用部品識別，異物管理，接続，完全性試験，滅菌等） ・誤操作防止策 ・異物の管理方法 ・供給者が保有する異物のリスト ・エンドトキシンの管理方法 ・滅菌の手順，バリデーション ・無菌接続の検証方法 ・使用部品の適格性確認 ・ラインクリアランスの手順と記録（異物混入，間違った組立の防止等） ・アッセンブリ作業の工程管理，記録，作業者の教育及び適格性評価

- ・出荷試験（項目，方法，適否の判定基準等）
- ・輸送方法の検証方法

シングルユース製品に関して実施された試験結果

- ・抽出物試験（試験方法，使用する分析機器，分析法バリデーション結果等）
- ・機械的強度試験
- ・ γ 線照射耐性試験
- ・保管寿命試験
- ・生物学的安全性試験
- ・酸素透過性試験
- ・二酸化炭素透過性試験
- ・水蒸気透過性試験
- ・液排出試験
- ・その他，シングルユース製品の性能評価に必要な試験

その他

- ・製品の保証期限，使用期限
- ・溶出物試験の受託

429

430

431 付録3 使用者から供給者に開示する情報の例

1) シングルユース製品に接触する液体に関する情報

- ・組成
- ・pH
- ・タンパク質濃度
- ・液量
- ・温度

2) シングルユース製品の使用条件

- ・最高温度
- ・最低温度
- ・接触時間
- ・ペリスタルティックポンプ使用の有無
- ・最大圧力
- ・オートクレーブ滅菌の有無
- ・フラッシングの有無
- ・攪拌の有無
- ・(ろ過滅菌フィルター) 完全性試験実施の有無

432