

広島県収受	
第	号
23.4.25	
処理期限	月 日
分類記号	保存年限

事務連絡
平成 23 年 4 月 20 日

都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について

平成 18 年 7 月 4 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「厚生労働科学研究成果の配布について」により「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」を参考送付したところ、今般「平成 22 年度厚生労働科学研究（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究」が完了し、同指針が改訂されたことから、改訂版を送付いたします。業務の参考として御活用願います。



平成22年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究

主任研究者: 室井正志(武蔵野大学薬学部, 環境衛生学)

無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針

●「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班●

分担研究者:

佐々木次雄 (医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

協力研究者:

浦山由巳 (千代田化工建設株式会社医薬品プロジェクト部)

片山博仁 (バイエル製薬株式会社)

小久保護 (澁谷工業株式会社)

小暮慶明 (東和薬品株式会社)

小林一幸 (日本イーライリリー株式会社)

佐々木裕子 (国立感染症研究所細菌第二部)

白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)

高橋充博 (アステラス富山株式会社高岡工場)

立石伸男 (中外製薬株式会社)

谷 壽一 (シーアンドエス株式会社)

内藤 貴博 (塩野義製薬株式会社)

西畑利明 (参天製薬株式会社研究開発本部)

原 芳明 (ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社)

原田敏和 (参天製薬株式会社信頼性保証本部)

樋本 勉 (参天製薬株式会社生産物流本部)

平嶋直樹 (武田薬品工業株式会社)

曲田純二 (日本ミリオア株式会社バイオファーマシューティカル事業本部)

村上大吉郎 (株式会社大気社環境システム事業部)

(医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

加藤博史, 齊藤幸夫, 櫻井信豪, 鈴木祥悟, 鷺見裕, 鳴瀬諒子

【初版指針作成者】

平成17年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業) 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究

浦山由巳, ○川村邦夫, 小久保護, 小暮慶明, ○佐々木次雄, 佐々木学, 佐々木裕子, 白木澤治, 菅谷真二, ◎棚元憲一, 谷壽一, 西畑利明, 原芳明, 樋本勉, 藤田弘之, 曲田純二, 水田泰一, 村上大吉郎, (◎:主任研究者, ○:分担研究者)

目 次

1. 序論
2. 用語の定義又は説明
3. 品質システム
 - 3.1 品質システム一般要求事項
 - 3.2 日常管理要件
 - 3.3 バリデーション
4. 職員
 - 4.1 職員の教育訓練
 - 4.2 職員の健康管理
 - 4.3 職員の監督
5. 職員による汚染防止
 - 5.1 更衣要件
 - 5.2 無菌作業要件
6. 構造設備
 - 6.1 構造設備の設計上の要点
7. 無菌医薬品に係る製品の作業所
 - 7.1 清浄度レベルによる作業所の分類
 - 7.2 空調システム
 - 7.3 HEPA フィルターの完全性
8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒
 - 8.1 消毒剤及び洗浄剤
 - 8.2 消毒手順のバリデーション
 - 8.3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング
9. 原料並びに容器及び栓の管理
 - 9.1 原料(原薬、添加剤)の管理
 - 9.2 容器及び栓の管理
10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理
 - 10.1 一般要件
 - 10.2 保管及び輸送のための容器
 - 10.3 容器への投入, 容器からの取出し作業
 - 10.4 保管及び輸送の条件
11. 環境モニタリング
 - 11.1 一般要求事項

- 11.2 日常管理要求事項
- 11.3 環境モニタリング判定基準例
- 12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価
 - 12.1 一般要件
 - 12.2 維持管理
 - 12.3 校正
 - 12.4 変更管理
- 13. 滅菌工程
 - 13.1 一般要件
 - 13.2 高圧蒸気滅菌
 - 13.3 乾熱滅菌
 - 13.4 電子線, γ 線滅菌
 - 13.5 その他の滅菌法
- 14. 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)
 - 14.1 CIP 対応の設計要点
 - 14.2 洗浄剤の選定
 - 14.3 CIP 工程パラメータ
 - 14.4 日常管理
 - 14.5 保守・管理
 - 14.6 職員の教育訓練
- 15. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)
 - 15.1 一般要件
 - 15.2 装置設計の要点
 - 15.3 日常管理
 - 15.4 保守・管理
 - 15.5 職員の教育訓練
- 16. 無菌充てん工程
 - 16.1 一般要件
 - 16.2 液体充てん工程
 - 16.3 粉末充てん工程
- 17. ろ過滅菌工程
 - 17.1 液体ろ過滅菌工程
 - 17.2 空気その他ガス
- 18. 凍結乾燥工程
 - 18.1 一般要件
 - 18.2 バリデーション

- 18.3 凍結乾燥装置の洗浄及び滅菌
- 18.4 日常管理と維持管理事項
- 19. アイソレータ／バリアシステム／ブローフィルシール
 - 19.1 アイソレータシステム
 - 19.1.1 一般要件
 - 19.1.2 アイソレータシステムの設計
 - 19.1.3 空調システム
 - 19.1.4 除染
 - 19.1.5 教育訓練
 - 19.1.6 日常管理
 - 19.2 アクセス制限バリアシステム (RABS)
 - 19.2.1 一般要件
 - 19.2.2 教育訓練
 - 19.3 ブローフィルシール
 - 19.3.1 ブローフィルシールの範囲及び対象工程
 - 19.3.2 容器の成型及び製品充てんの工程のフロー及びその環境
 - 19.3.3 プラスチック容器の無菌性保証
 - 19.3.4 ブローフィルシール工程の重要管理項目
- 20. プロセスシミュレーション
 - 20.1 概要と範囲
 - 20.2 実施要領
 - 20.3 プロセスシミュレーションの留意事項
 - 20.4 培養及び観察
 - 20.5 プロセスシミュレーションの許容基準
 - 20.6 アイソレータシステムを採用している製造ラインのプロセスシミュレーション

【参考情報】

- A1 細胞培養／発酵により製造する原薬
 - A1.1 一般要件
 - A1.2 細胞培養又は発酵
 - A1.3 ハーベスト、分離及び精製
- A2 製薬用水
 - A2.1 製薬用水設備の基本設計の留意点
 - A2.2 製薬用水のバリデーション
 - A2.3 製薬用水の日常管理
 - A2.4 製薬用水設備に係る職員の教育訓練

- A2.5 製薬用設備の維持管理
- A2.6 変更管理
- A2.7 逸脱管理
- A3 無菌医薬品製造所の防虫管理
 - A3.1 一般要件
 - A3.2 昆虫類管理プログラム
 - A3.3 防虫対策
- A4 バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策
 - A4.1 バイオセーフティレベル
 - A4.2 バイオセキュリティ対策
 - A4.3 微生物等安全管理区域(管理区域)
 - A4.4 BSL1 施設に対する一般要件
 - A4.5 BSL2 施設に対する一般要件
 - A4.6 BSL3 施設に対する一般要件
 - A4.7 緊急時の対策
 - A4.8 教育訓練
- A5 ケミカルハザード対策
 - A5.1 原則
 - A5.2 リスクマネジメントプロセス
 - A5.3 教育訓練
- A6 試験検査
 - A6.1 エンドトキシン
 - A6.2 不溶性微粒子
 - A6.3 容器完全性
 - A6.4 外観検査

B 改訂履歴

1. 序論

本指針は、無菌医薬品に係る製品の製造業者及び薬事監視員に無菌性保証に関する基本的な考え方及び製造管理のあり方を示し、無菌医薬品に係る製品の品質の確保に資することを目的とする。

本指針は、注射剤に係る製品の無菌操作法による製造に適用するが、主な考え方は、点眼剤その他の無菌医薬品に係る製品の無菌操作法による製造にも適用できる。なお、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年厚生労働省令第179号)(以

下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。), 規制当局からの通知等による要求事項以外は, 本指針と同等以上の, 又は合理的な根拠に基づく他の方法により製品の品質が確保される場合においては, 一律に本指針に示す方法の適用を求めるものではない。

2. 用語の定義又は説明

2. 1 アイソレータ(isolate): 環境及び職員の直接介入から物理的に完全に隔離された無菌操作区域を有する装置であって, 除染した後に HEPA フィルター又は ULPA フィルター (ultra low penetration air filter) によりろ過した空気を供給し, 外部環境からの汚染の危険性を防ぎながら連続して使用することができる装置をいう。

2. 2 アクセス制限バリアシステム(RABS: Restricted Access Barrier System): グローブを備えたハードウォールなどの物理的な障壁と, HEPA フィルターを介して供給される一方向気流, 適切な管理運用システム等を主要な要素とするハードとソフトを融合した無菌操作区域(重要区域)を有するシステムをいう。

2. 3 一方向気流(unidirectional airflow): ほぼ平行な流線で, 一様な速度で流れるように調整された空気流をいう。

2. 4 運転時適格性評価(OQ: operational qualification): 据付け又は改良した設備, システム又は装置が, 予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。

2. 5 エアロック(air lock): 通例, 異なる空気の清浄度レベルを有する隣接した部屋の気流を維持することを目的とした, インターロックされた扉をもつ小さな部屋をいう。無菌操作作用のエアロックは, 清浄度レベル管理の低い区域から異物や微生物が侵入しないように, また封じ込め施設においては気圧の低い区域から高い区域に病原体等が侵入しないようにすることを目的とする。

2. 6 エンドトキシン(endotoxin): グラム陰性菌の外膜を構成するリポ多糖であり, 発熱活性をはじめ多彩な生物活性を有する。

2. 7 オーバーキル滅菌(overkill sterilization): 滅菌対象物上に存在するバイオーバーデンや検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく, 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件において滅菌を行うことをいう。通例, D値が 1.0 以上のバイオロジカルインジケータを用い, 指標菌を 10 の 12 乗 ($12D$) 減少させるに等しい滅菌条件をいう。

2. 8 化学物質等安全データシート(MSDS: Material Safety Data Sheet): 事業者が, 化学物質等を他の事業者に対し譲渡し又は提供するときに提供するその化学物質等の性状及び取扱いに関する情報を記載したものをいう。「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」では, 政令で定める第一種指定化学物質, 第二種指定化学物質及びこれらを

含む一定の製品(「指定化学物質等」)について、MSDSを提供することが義務化されている。

2. 9 ガスフィルター(gas filter): 製品に直接的又は間接的に接触する気体の中から微生物及び微粒子を除去するために圧縮ガスラインに組み込まれた疎水性のフィルターをいう。

2. 10 稼働性能適格性評価(PQ: performance qualification): 相互に関連する設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能し得ることを確認し文書化すること。

2. 11 環境モニタリングプログラム(environmental monitoring program): 作業所の環境の悪化を事前に把握することにより製品の品質に悪影響が及ぶことを防止すること、及び適切な清浄度レベルの管理により高度に無菌性が保証された無菌医薬品に係る製品の製造を行うことを目的として、製造空間又は設備及び作業衣類等の表面を要求される清浄度レベルに保持するために必要なあらゆる事項について計画を策定し、実施することをいう。

2. 12 空気の清浄度レベル(cleanliness level): 作業所の空気の品質を 1m^3 当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の微粒子数の最大許容値によって規定したものをいう。グレードAからグレードDまでの4段階からなる。

2. 13 空調システム(HVAC system): 空気の温度又は湿度の調整、換気等の空気調節を行う設備をいう。

2. 14 警報基準値(alert level): モニタリング対象物の数(微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準で、予知される問題点を早期に警告する値をいう。

2. 15 ケミカルインジケータ(CI: chemical indicator): 滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、滅菌工程に曝露することにより生じる化学的又は物理的な変化を利用して、あらかじめ定められた一つ又は複数の滅菌工程に係るパラメータの変化を評価するものをいう。

2. 16 工程パラメータ(process parameter): 工程の変動要因を特定する数値をいう。

2. 17 コロニー形成単位(cfu: colony forming unit): 単一又は複数の細胞から発育した微生物の集落をいう。

2. 18 最終滅菌 (terminal sterilization): 滅菌される物が最終容器又は包装に収められた状態において行い、当該滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できるような滅菌をいう。通例、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件において行う。

2. 19 作業シフト(working shift): 同じ職員又は組織によってなされる一定の作業又は作業時間

をいう。通例、1 シフトは 12 時間以内である。

2. 20 サニテーション／サニタイゼーション (sanitation/sanitization) : 消毒・清掃などによって衛生的にすること。また、熱水等で装置・設備を殺菌すること。

2. 21 処置基準値(action level): 測定対象物の数(測定対象が微生物である場合においては必要に応じてその種)に対して設定した基準値であって、この値に達した場合においては直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置を採るべきものをいう。

2. 22 重要区域(critical area): 重要操作区域(critical processing area)ともいう。滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接する面が環境に曝露される製造作業を行う限定された区域をいう。空気の清浄度レベルは、グレードAが適用される。

2. 23 重要工程(critical processing): 製品の品質に及ぼす影響の大きい工程をいう。

2. 24 消毒(disinfection): 対象物の表面に付着した微生物を安全なレベルまで減少させ又は除去すること。

2. 25 除染(decontamination): 再現性のある方法により生存微生物を除去し、又はあらかじめ指定されたレベルまで減少させることをいう。

2. 26 清浄区域(clean area): あらかじめ定められた微粒子及び微生物に係る清浄度レベルの基準を有し、異物汚染及び微生物汚染の防止が図られている区域をいう。本指針においては、「清浄区域」を「無菌医薬品に係る製品の作業所」と同意語的に使っている。

2. 27 設計時適格性評価(DQ: design qualification): 設備、システム又は装置の設計が、目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。

2. 28 設備据付時適格性評価(IQ: installation qualification): 据付け又は改良した設備、システム又は装置が、承認を受けた設計及び製造業者の推奨と整合することを確認し文書化すること。

2. 29 その他の支援区域(indirect support areas): 滅菌前の製品等及び資材が環境に曝露される製造作業を行う区域をいう。無菌操作に使用する器具、装置等を洗浄する区域等からなる。

2. 30 直接支援区域 (direct support area): 重要区域のバックグラウンドとなる区域をいう。この区域において無菌医薬品に係る製品が環境に直接曝露されることはない。空気の清浄度レベルは、グレード B が適用される。

2. 31 D値(D value): 定められた条件下で、試験に用いる微生物数の 90 %を不活化するのに

要する時間又は放射線量。

2. 32 バイオバーデン(bioburden): 滅菌前の原料及び資材等に生存する微生物の数と種類をいう。

2. 33 バイオロジカルインジケータ(BI: biological indicator): 滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、一定の条件下において、特定の滅菌工程に対して既知の抵抗性を示すものをいう。

2. 34 培養条件(culture condition): 微生物の発育及び増殖を促進することを目的とした、培養期間、培養温度、培地等について定められた条件の組合せをいう。

2. 35 バリア(barrier): クリーンルーム環境内において職員の直接介入を防止するように、物理的に切り離すための障壁等をいう。

2. 36 微生物(microorganism): 通例、細菌、真菌、原虫、ウイルス等を総称するものであるが、本指針においては細菌及び真菌を指す。

2. 37 ピュアスチーム(pure steam): 精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた飽和蒸気であって、その凝縮水が注射用水の規格に適合するものをいう。

2. 38 標準操作手順書(SOP: standard operating procedure): 製品の製造管理及び品質管理に係る手順に関する文書であって承認を受けたものをいう。特定の製品又は資材に係る手順に関する文書のほか、一般的な業務(例えば、装置等の操作、維持管理及び清浄化、バリデーション、設備の清浄化及び環境管理、サンプリング、自己点検等)の実施に関して指図するための文書等がこれに含まれる。

2. 39 品質システム(quality system): 製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うための体系をいう。

2. 40 フィルターの完全性試験(integrity test for filters): フィルターが、物理的欠陥をもたず、定められた捕捉性能をもつことを非破壊的な方法により確認する試験をいう。

2. 41 プロセスシミュレーション(培地充填試験)(process simulation/media fills): 無菌操作法により製造される製品の無菌性に影響を及ぼしうる工程について、無菌培地等を用いて検証するバリデーションの一方法をいう。

2. 42 変更管理(change control): 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条に規定された業務を行うことをいう。

2. 43 HEPA フィルター(高性能エアフィルター)(high efficiency particulate air filter): 一定の大きさの微粒子を一定の効率で除去することを目的に設計された微粒子捕捉フィルターをいい, 粒径 $0.3\mu\text{m}$ 以上の微粒子を少なくとも 99.97%の効率で捕捉する空気用フィルターをいう。

2. 44 無菌(sterile): 生育可能な微生物が存在しないことをいう。

2. 45 無菌充填(aseptic filling): 重要区域内において, 無菌医薬品に係る製品を, 滅菌した容器に充填し, 当該容器を打栓し又は密封するまでの作業をいう。無菌操作の一部である。

2. 46 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level): 適切な滅菌工程により滅菌された製品中の汚染菌の最大生存確率をいう。 10^{-6} で表される。

2. 47 無菌操作(aseptic processing): 微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために, 供給する空気, 原料及び資材, 構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充填その他の作業を行うことをいう。

2. 48 無菌操作区域 (APA: aseptic processing area): 微生物及び微粒子を許容レベル以下に制御するために, 供給する空気, 原料及び資材, 構造設備並びに職員を高度に管理した環境をいう。無菌操作区域は, さらに重要区域と直接支援区域とに分けられる。

2. 49 滅菌(sterilization): 全ての種類の微生物を殺滅し, 又は除去し, 対象とする物の中に生育可能な微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。

2. 50 滅菌フィルター(sterilizing filter): あらかじめ定めた条件下でのチャレンジテストにおいて一定の数の指標菌を捕足する能力を有する親水性又は疎水性のフィルターであって, 通例, 孔径が $0.20\mu\text{m}$ 又は $0.22\mu\text{m}$ のものをいう。

2. 51 容器の完全性試験(integrity test for containers): 無菌製品の容器について, 密封状態にあり, 製造から使用に至るまでの間微生物汚染を防止することができることを保証するために実施する試験をいう。

2. 52 リーク試験(leak test): 密封性を必要とする機器・装置、容器施栓系等において, 漏れ量が規定量以下であることを確認する試験をいう。

3. 品質システム

無菌操作法で製造する無菌医薬品に係る品質システムは, GMP 省令第二章第一節(通則)及び第三節(無菌医薬品の製造管理及び品質管理)の規定を遵守し, 効果的な品質システムの構築・確立, 文書化を行い, 実施及び維持するための要求事項である。

3. 1 品質システム一般要求事項

1) 全般

品質システムには組織構成, 手順, 工程, 資源の他, 本指針で規定する無菌操作法で無菌医薬品を製造するための要件に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。

無菌性を含め品質に関わる全ての活動を明確に示し, 文書化すること。無菌操作法で製造する製造所は, 工程中での製品の微生物汚染を回避するために必要な管理基準を設定し, 適切に運用する必要があることから, 無菌医薬品製造に関わる品質システムを設定すること。品質システムには無菌操作の不具合, 及び監視項目での異常並びに逸脱などが発生した時の調査システムと是正・予防と是正・予防後の検証システムを含むこと。

2) 適用範囲

無菌操作法で製造する製造所に適用し, 無菌医薬品の製造全般に関わる品質システムに適用する。具体的例として, 環境管理及び無菌製品の品質試験管理, 無菌操作工程の品質管理, バリデーション, 文書化や変更管理などのシステム化される製造工程管理と品質管理を範囲とする。

3) 文書管理

無菌医薬品の無菌性を保証するため, 及び本指針各項記載内容に関連する文書として, 初期・定期・変更時のバリデーションに関する文書, 標準操作手順書(SOP), 清浄度区分図, 原材料・職員・中間製品・製品の動線図, 機器レイアウト図, 各種指図書, 記録書, 逸脱管理, 変更管理及び規格外調査管理, 校正記録, 環境モニタリング記録, ログブック, コンピューターシステムデータ(電子媒体による記録など)などの文書を作成し, 運用と保管をすること。

4) リスクマネジメント

品質システムにリスクマネジメントを取り込み, 微生物汚染, エンドトキシン汚染, 異物混入の防止につとめること。リスクマネジメントは無菌性保証, エンドトキシン汚染, 異物に影響を及ぼす事項の分析及び評価に係るリスクアセスメントとリスク回避の方策の有効性に係るリスクコントロールの検証を含むこと。

5) 製造環境適格性評価

無菌医薬品製造区域の環境条件の設定と, 設定した環境に関わる適格性評価を実施すること。また, 適格性評価に基づき空調関連設備の保守点検プログラム及び環境モニタリングを設定すること。

6) 製造設備適格性評価

無菌医薬品製造区域で使用する製造設備, 及び無菌製造に影響する関連設備の適格性評価を実施すること。また, 適格性評価に基づき設備の保守点検プログラムを設定すること。

7) 予測的バリデーション及び工程管理の定期照査

製品の無菌性に係る全ての工程及び行為が無菌性を保証する科学的根拠に基づく設計・運

用を模倣して実証する行為であるバリデーションを実行すること。また、設定した工程管理プログラムはバリデーションで検証すること。

8) 定期的再バリデーション

定期的再バリデーションにはプロセスシミュレーションプログラムや無菌保証に影響する滅菌工程の定期バリデーションなどを含むこと。

9) 操作上の許容時間

無菌医薬品の製造にあたっては、調製からろ過滅菌に至る操作をできるだけ速やかに行い、無菌医薬品の組成や製造工程並びに保管条件を考慮し、ろ過や貯留、充てん、密封までの時間などそれぞれのリスクに応じた最大許容時間を定めること。

10) 清掃・消毒

室内及び製造設備については清掃と薬剤耐性菌の発生を考慮した消毒プログラムを設定すること。この時、環境菌の調査結果も考慮することが望ましい。

11) 防虫管理

無菌医薬品製造所は、昆虫類による汚染を防止するため、適切な防虫管理を実施すること。

12) 原材料の搬入動線

原料・材料・資材の無菌医薬品製造区域への搬入に関わる動線と必要に応じて消毒・滅菌手順を設定し、作業室への搬入品による微生物の持ち込みを回避する施策を講じること。

13) 職員の更衣と動線

職員による無菌医薬品製造区域への微生物の持ち込みを回避するための方策を講じること。
職員の更衣手順と職員の動線を標準化すること。

14) 変更管理

変更が製品の無菌性に如何なる影響も与えないことの科学的根拠を明確にし、実施する変更に関しては適格性評価・バリデーションで確認するとともに、リスクアセスメントに基づき、できる限りリスクコントロールとしての管理パラメータを設定して変更すること。

15) 校正

品質試験に用いる分析機器や製造工程での測定機器、検査機や計測制御デバイスなどは、周期や精度を定めた校正プログラムを構築し、実施すること。

3. 2 日常管理要件

- 1) 無菌医薬品製造区域の環境に関わる適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを実施すること。
- 2) 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒については定期的あるいは必要時に実施し、設定した製造環境基準を満たしていることを確認すること。
- 3) 適格性評価やバリデーションに基づき設定した保守点検プログラムを実施すること。
- 4) バリデーションで検証した工程管理プログラムを実施すること。
- 5) 定期的再バリデーションを実施すること。

3.3 バリデーション

無菌操作法による無菌医薬品製造は、構造物や生産設備などの各種ハードウェアと操作手法や管理によるソフトウェアの融合により達成される。製造環境適格性評価・製造設備適格性評価と工程バリデーションではその医薬品製造工程における安全性、有効性及び均質性の品質だけでなく、無菌化工程、充てん操作などの無菌操作工程、製造環境の清浄度維持、実生産製造所の構造・設備や製造工程における汚染リスクを科学的に検証し、汚染の回避を保証する必要がある。これらの無菌工程のバリデーションは、外部から供給される無菌原料や材料、及びその輸送中の保護性能も適切に範囲に含める必要がある。

バリデーションで検証された運転方法や製造管理パラメータで製造工程を管理することが基本的な要求である。簡略化を行う場合には、簡略化の対象となる管理パラメータの削除や工程の時間短縮などの項目について科学的にリスクマネジメントを実施し、必要に応じて変更の再バリデーションを実施し、文書化しなければならない。

4. 職員

人は無菌操作区域における最大の微生物汚染源であるので、無菌操作法による無菌医薬品に係る製品の作業所においては、無菌操作における人の介在を可能な限り少なくし、それによって人に起因する汚染を排除することが重要である。無菌医薬品に係る製品の製造に従事する職員には、その業務を行うために必要な考え方、及び実際の作業内容に関する手順について教育訓練を行うことにより、その能力及びモラルを維持すること。

また、アイソレータ、ブローフィルシール等、人の介在による微生物汚染を低減する設備を運用する場合には、職員に対してその装置の特性と維持点検など、装置操作や維持・点検管理に関する教育訓練が重要となることを考慮すること。

4.1 職員の教育訓練

- 1) 無菌操作法に係る作業に関する手順書を作成し、手順書には職員が無菌操作法に係る作業中において遵守すべき事項を具体的に記載すること。
- 2) 無菌医薬品に係る製品の作業所において作業に従事する職員に対し、各職員が有する経験と知識・技能に応じて当該作業に関する教育及び訓練を計画し実施すること。
- 3) 無菌操作法に係る作業に関する教育訓練には、少なくとも以下の事項が含まれるものとする。これらの内容を全て同時に行う必要はないが、文書化された計画に基づいて逐次実施すること。その内容及び実施頻度は、作業の内容並びに職員の知識・技能及び経験に応じて定められるものであること。

- ① 衛生面：無菌医薬品に係る製品の作業所において作業に従事する者は、入室時において化粧をしていないこと。また、作業衣、作業用のはき物、手袋、作業帽及び作業マスク（以下「作業衣等」という。）を破損させるおそれのある装身具（例えば突起がある指輪、イ

ヤリング, 時計等)を身に付けていないこと。

② 無菌操作技術面

- ・ 無菌操作区域において作業に従事する者は, 不必要な動作及び重要な表面との直接の接触を避けること。
- ・ 粒子を発生させたり, 気流を乱すおそれの可能性がある不必要な動作及び会話を避けること。
- ・ 開放容器又は露出している製品若しくは資材(ゴム栓等)にあたる気流の上流を遮断すること, 横切ること等の動作は避けること。
- ・ 重要区域において, 無菌の製品又は資材の表面にあたる気流を遮断しないこと。
- ・ 着用した手袋については, 頻繁に消毒する等により, 清浄に保つこと。

③ 微生物学の基本的知識・技能

- ・ 微生物の種類, 性質, 検出法等に関すること。
- ・ 微生物の増殖及び死滅並びにエンドトキシン産生に関すること。
- ・ 使用する滅菌法の基本的知識・技能に関すること。
- ・ 使用する環境モニタリング方法に関すること。

④ 更衣手順

- ・ 無菌操作区域への入退室時における手洗い, 手指消毒, 脱衣, 着衣等の一連の更衣に関する教育訓練を実施すること。また, 監督者はそれらの規定が遵守されていることを定期的に確認すること。
- ・ 無菌操作区域に持ち込まれる汚染を最小限にとどめるための適切な更衣手順について教育訓練を実施すること。
- ・ 更衣手順に関する教育訓練の実効性について, 粒子測定及び微生物学的方法により確認するものとする。微生物汚染に関する検査をした後の衣服は, 滅菌しない限り無菌操作区域内では着用しないこと。
- ・ 更衣に関する教育訓練の確認結果を当該職員に知らせること。
- ・ 無菌操作区域の製造休止時に無菌状態を解除し, 設備等の点検又は保全のために入室する場合においても, その服装と手順について教育訓練を行うこと。その教育訓練には持込機材の取扱いを含むこと。当該教育訓練を受けていない者(設備業者を含む。)が入室する場合においては, 教育を受けたものが入室時に立会い, 更衣及び持込機材の取扱いについて説明を行うこと。

⑤ 当該職員が関わる無菌医薬品に係る製品の製造技術

⑥ 設備及び製造環境の清浄及び消毒

- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤の適用対象に関すること。
- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤の使用濃度, 調製方法及び有効期間に関すること。
- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤の留意事項に関すること。

⑦ 汚染された無菌製品を投与された場合において引き起こされる危険性に関すること。

- 4) 無菌操作区域に一時的に出入りする必要がある他の職員(製造管理者、品質部門の職員及び維持管理を行う職員を含む。)に対しては、必要に応じて以下の事項について教育訓練を行うこと。
- ① 衛生面
 - ② 微生物学
 - ③ 更衣手順
 - ④ 無菌操作区域における行動についての注意点
- 5) 教育訓練は実施する項目を文書化し、知識・技能に関する事項については教育訓練の効果を評価すること。
- 6) 無菌操作区域において作業に従事する全ての職員は、原則として年に1回以上のプロセスシミュレーションに参加し、所定の成績をおさめていること。
- 7) 無菌操作区域において作業に従事した経験のない職員は、無菌操作区域において行われる作業への参加許可を受ける前に、原則として1回以上のプロセスシミュレーションに参加するか、又はそれと同等の模擬的な無菌作業に参加すること。ただし同等の無菌作業は、他の区域(訓練環境)において実施してもよい。
- 8) 無菌操作区域への入室資格を得た、経験の浅い職員は、無菌操作区域内での作業についてあらかじめ定められた期間、上級の職員の監督下におき、無菌作業について指導と評価を受けること。
- 9) 無菌操作区域への入室資格を得ていない者の無菌操作区域への入室は原則として禁止すること。機器の故障等によりやむなく入室の必要が生じたときは、当該無菌操作区域の監督者の承認を受けることとし、無菌操作区域への入室中においては入室資格を持つ職員が付添うこと。

4. 2 職員の健康管理

- 1) 職員は発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等無菌作業に影響を及ぼすおそれのある身体症状を上司に報告すること。
- 2) 報告を受けた上司は、無菌作業に影響を及ぼす身体症状を報告した職員に対しては、無菌操作区域に入ることを許可してはならない。

4. 3 職員の監督

- 1) 無菌操作区域において作業に従事する職員は、当該区域に適用される微生物のモニタリングプログラムに従った管理を受けること。
- 2) 微生物の検査のために作業衣等に培地を接触させる場合においては、無菌操作区域からの退室時において実施すること。
- 3) モニタリングプログラムで得られたデータについて、適切な頻度で職員毎の傾向分析を行うこと。好ましくない傾向が見られた場合においては、再教育訓練を実施すること。

5. 職員による汚染防止

ある職員の無菌作業衣等の付着微生物のモニタリングプログラムにおいて得られた結果が好ましくない傾向を示している場合においては、直ちに当該職員に対して必要な教育訓練を実施すること。また、当該職員の付着菌数に改善傾向がみられない場合においては、無菌操作区域以外の作業への配置の変更についても検討すること。

5. 1 更衣要件

- 1) 職員は、無菌医薬品に係る製品の作業所に入る前に、靴を含む専用の作業衣等を着用すること。無菌操作区域での基本衣類は、滅菌あるいは消毒された衣服、靴、オーバーシューズ、手袋、ゴーグル、マスクであり、更に汚染低減のために、清潔なインナーウェアや手袋の二重化も適宜検討すること。
- 2) 無菌操作区域に係る更衣室においては、脱衣と着衣区域を適切に区分することが望ましい。なお、無菌医薬品に係る製品の作業所の更衣室には更衣手順等のイラスト表示や、無菌衣着用後の状態を確認できるようにする設備を設置することが望ましい。
- 3) 無菌医薬品に係る製品の作業所において着用する作業衣等は、作業性やその周辺環境への発塵防止に優れているものを選定すること。
- 4) 無菌操作区域に入る職員は、体表面がその環境に直接に露出しないようにすること。
- 5) 作業衣等については、その交換頻度、滅菌の方法及び条件等の管理基準を設定し管理すること。
- 6) 無菌操作区域において着用する無菌作業衣等は、原則として入室の都度交換すること。滅菌又は適切な消毒を行わずに再着用する場合には、その使用の妥当性を立証するデータを有していること。ただし、この場合においても、一作業日を超えた無菌作業衣等及び微生物汚染に関する検査をした後の衣服は、滅菌を行わずに再使用しないこと。
- 7) 更衣は段階的に清浄な状態にするため、専用のインナーなどを中間的に着衣、あるいはオーバーガウン方式(肌の露出を抑える重ね着)などを採用することを推奨する。

5. 2 無菌作業要件

- 1) 無菌操作環境を汚染しないことを保証するため、職員は手順書を遵守すること。
- 2) 職員は、作業衣等が身体に合ったものであること、ホコロビや破損がないことに注意を払うこと。手袋や作業衣等の欠陥を発見した場合においては、直ちに交換するか、又は重ねて着用する等必要な措置を採ること。
- 3) 更衣後の職員は、不必要な会話をやめ、壁、床及び清浄済表面に不必要に接触しないこと。
- 4) 無菌操作区域内においては必要最少以外のものに触らない等、行動制限に関することを規定しておくこと。
- 5) その他の支援区域において作業に従事する職員は、適切な教育訓練を受けることなく、また

更衣を行うことなく重要区域及び直接支援区域に出入りしないようにすること。

- 6) 無菌操作区域における作業に従事する職員の人数は、作業シフト毎に、作業前も含め可能な限り少数とすること。無菌医薬品に係る製品及び滅菌済の容器や栓に触れる作業又はそれらが曝露される環境における作業に従事する者を特定できるようにすること。

6. 構造設備

6.1 構造設備の設計上の要点

無菌医薬品に係る製品を製造するための清浄区域は無菌操作区域(重要区域及び直接支援区域)とその他の支援区域に分類される。これらの清浄区域に係る構造設備の設計において考慮しなければならない一般要件を示す。

- 1) 清浄区域はトイレ、飲食等を行う場所から明確に区分されていること。
- 2) 清浄区域は作業毎に明確に区分され適切な広さを有すること。
- 3) 職員、製品等及び資材、廃棄物等の流れ並びにそれらの管理が容易になるよう、かつ各動線の交錯が少なくなるような設備の配置を考慮すること。
- 4) 装置、器具等の清浄品と非清浄品、滅菌品と非滅菌品との混同を予防するような運用又は区画を考慮すること。
- 5) 清浄化及び維持管理が容易なものとし、設計意図に見合ったものであることを維持できるように定期的に点検を行うこと。特に部屋の密閉性を維持するために重要なシーล部やパッキン類に注意すること。また、結露を防止するための断熱材についても有効に機能するよう注意すること。
- 6) 天井は効果的にシーลされていること。
- 7) 粒子あるいは微生物がたまったり気流を妨げたりする可能性のある凹凸構造、窓、扉周り等の横棧の設置は可能な限り避けること。やむを得ない場合は容易に清掃できる構造とすること。特に無菌操作区域にはスライディングドアは好ましくない。
- 8) 更衣区域、衣類保管及び衣類処分のための適切な場所を設けること。
- 9) 無菌操作法に係る作業を無菌操作区域外から観察できるように、ガラス等の窓、ビデオカメラ等を適切に設置すること。
- 10) 開放状態にある容器又は製品の曝露を最小限にとどめると同時に、無菌操作区域内で作業を行う職員や維持管理のための職員のアクセスが容易な配置とすること。
- 11) 重要区域に設置する必要のない設備は重要区域から離すこと。
- 12) その他の支援区域(グレード C 又はグレード D)における各作業室は、当該室と直接関係のない職員の日常的な通路とならないように、廊下を適切に配置すること。
- 13) 注射剤とその他の無菌製剤を同一作業室で製造する場合においては、注射剤の調製、充てん、又は閉そく作業を行う製造設備は専用かつ閉鎖式とし、構造上開放される箇所は汚染を防止する処置を施すこと。

- 14) 調製、充てん又は閉そく作業を行う作業室は、無菌製剤及び無菌原薬を除く他の医薬品に係る製品の作業所と区別すること。ただし、無菌製剤が汚染される恐れがない場合においては、この限りでない。
- 15) 生理活性の高い物質や病原性物質、高毒性物質、放射性物質、生ウイルス、微生物等を取り扱う場合には交叉汚染等のリスクに応じた適切な構造設備を考慮すること。
- 16) 壁、床及び天井の表面は、清掃可能で洗浄剤や消毒剤に耐える材質であること。
- 17) 無菌操作区域には排水口や流しを設置しないこと。また、その他の支援区域のうちグレードCに排水口を設ける場合は清掃が容易で消毒ができるトラップ及び排水の逆流を防ぐ装置を有するなど排水口からの汚染防止を考慮すること。床に溝を設ける場合は浅く、清掃が容易な構造であること。
- 18) パイプやダクト、その他のユーティリティを設置する場合、奥まった部分及び清掃が困難な表面ができないようにすること。
- 19) 清浄区域にはそこで行われる作業に対して適切な清浄度レベルを維持するため HEPA フィルター等の適切なフィルターによりろ過した空気を供給し、適切な室間差圧を設けること。また、室間差圧が維持されていることを監視できるようにすること。
- 20) 清浄区域はそこで取り扱われる製品等及び資材の特性並びに微生物管理の観点から必要な温度及び湿度を管理できるようにすること。
- 21) 環境の温度及び湿度を定められた許容限界内に維持し、可能であれば継続的にモニタリングを行うことができるものとする。
- 22) 清浄区域の室圧は扉などで隣接する清浄度レベルの低い区域の室圧よりも高く設定すること。ただし、封じ込め施設の場合はこの限りではない。
- 23) 重要区域においては製品及び重要表面の無菌性を維持するような気流パターンとすること。
- 24) 直接支援区域と直接支援区域に隣接する区域とはエアロックにより分離すること。直接支援区域と直接支援区域に隣接する部屋との間には、滅菌済み資材、滅菌が困難な資材等の受渡し及び必要な場合においては除染作業等のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 25) エアロック扉には同時に開かないような装置(機械式、電気式のほか目視又は音を利用した方法等)を備えること。
- 26) 更衣室はエアロックの機能を設け、脱衣と着衣のエリアを物理的に分離すること。着衣を行う部屋の微粒子清浄度はその着衣により作業する部屋の微粒子清浄度(非作業時の)と同じとすること。更衣に伴う一次的な微粒子の増加を早く低減させるため、更衣室の空間体積や換気回数(回復時間)を考慮するとともに更衣室内の空気は上部から供給し下部から排気することが望ましい。パスボックス内の清浄度は使用目的に応じて決めること。
- 27) 特に直接支援区域の更衣室は入室と退室で分けることが望ましい。ただし、入退室の時間をずらすことで対応することもできる。
- 28) 更衣室は、作業する部屋の清浄度に合わせ適切に設けること。同じ清浄度内でも原材料や製品などへの交叉汚染のリスクがある場合にはリスクに応じて追加の更衣室を設けることが望まし

い。

- 29) 原料の秤量作業又は容器の洗浄作業を行う部屋は隣接する他の部屋への影響を考慮し、シール性や気流方向に注意すること。

7. 無菌医薬品に係る製品の作業所

7.1 清浄度レベルによる作業所の分類

無菌医薬品に係る製品の作業所は、浮遊微粒子及び微生物による汚染の程度が定められた限度内に維持されるよう管理された清浄区域であり、その作業内容により、重要区域、直接支援区域、その他の支援区域に分類される。

一般的に各区域の清浄度レベルは、環境空気の単位体積当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数によって表される。また、粒径 $5.0\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数は定期的に測定し、傾向分析を行うことにより、環境条件の劣化を早期に発見するための有効な管理項目となる。各区域に要求される空気の清浄度レベルを表1に示す。

表1 清浄区域の分類

名称		空気の 清浄度レベル ^{注1)}	最大許容微粒子数(個/ m^3)			
			非作業時		作業時	
			$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
無菌操作区域	重要区域	グレード A (ISO 5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	グレード B (ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレード C (ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレード D	3,520,000	29,000	作業形態による ^{注2)}	作業形態による ^{注2)}

注1) 括弧内の ISO クラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

注2) 最大許容微粒子数を規定しないケースもある。

7.1.1 重要区域(グレード A)

- 重要区域は、滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接触する面が環境に曝露される製造作業を行う区域である。本区域は、製品への汚染リスクを高いレベルで防ぎ、製品の無菌性が維持できるように設計されなければならない。充てん前の無菌作業(無菌接続、無菌原料の添加など)、無菌充てん、容器閉そくなどの製造工程は、この区域で行われる。
- 重要区域は、作業時及び非作業時ともに、空気 1m^3 当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数が 3,520 個以下であること。この空気の品質は、汎用されている現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレード A、クラス 100 又は ISO 5 と称される区分に相当する。
- 重要区域への職員の介入は、最小限とすること。

- 4) 製品の無菌性を確保する上で特に重要な箇所については、浮遊微粒子数及び微生物数について適切な方法及び頻度によりモニタリングを行うこと。

浮遊微粒子数は、滅菌した接液パーツの組立て作業など重要な準備作業を含め無菌操作を行っている時間を通して連続的に測定することが望ましい。また、作業域にできるだけ近い位置で(30cm 以内が望ましい)、測定を行うこと。

微生物モニタリングの頻度と方法については、その行為自体が製品の無菌性を損なうことがないように注意すること。

- 5) 粉末を扱う製造作業においては、稼働時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合がある。そのような場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

7. 1. 2 直接支援区域(グレード B)

- 1) 直接支援区域は、クリーンルーム内に設置した開放系クリーンブースや RABS を用いて無菌操作を行う場合、重要区域のバックグラウンドとして定義される。重要区域内の運転操作及び運転監視を行う職員の作業区域となる。重要区域に滅菌後の製品等及び資材を搬入する、又は重要区域から無菌製品を搬出する経路としても使用される。後者の場合においては、滅菌後の物が環境に直接曝露されることのないように適切な防護策を講じること。
- 2) 直接支援区域においては、作業時で空気1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の浮遊微粒子数が 352,000 個以下、非作業時において 3,520 個以下であること。この空気の品質は、汎用されている現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレード B , クラス 10,000 又は ISO 7(作業時の基準)と称される区分に相当する。
- 3) 直接支援区域においては浮遊微粒子数及び微生物について定期的にモニタリングを行うこと。その頻度と方法については、重要区域内の製品に対する汚染リスクを評価し、適切に定めること。

7. 1. 3 その他の支援区域(グレード C 及びグレード D)

- 1) その他の支援区域は、滅菌前の製品等及び資材が、環境に曝露される製造作業を行う区域である。滅菌前の薬液の調製を行う区域や、無菌操作に使用する装置、器具等を洗浄する区域等からなる。
- 2) その他の支援区域には、そこで実施される製造作業に要求される汚染管理の程度及び当該作業の内容を勘案して適切な浮遊微粒子数の規定を設けること。
- 3) その他の支援区域に対して一般的に適用されている空気の清浄度レベルには、2つのグレードがある。一つは空気1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の微粒子数が作業時において 3,520,000 個以下、非作業時において 352,000 個以下で、現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレード C , クラス 100,000 又は ISO 8(作業時の基準)と称される

区分に相当する。もう一つは、非作業時において、空気1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の微粒子数が 3,520,000 個以下で、グレード D と称される区分に相当する。

- 4) 秤量や調製工程はグレード C 以上の環境で行うことが望ましい。粉体を扱うことにより、作業時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

7. 2 空調システム

清浄区域においては、適切な空気環境状態を維持するために、適切な空調システムの設計及び管理が必要である。空調システムは、扉の開閉、製造設備の運転等製造作業に由来する短期的な変動に対してのみならず、外気条件の季節変動、設備の経年変化等の長期的な変動に対しても、常に適切に稼働する状態にあるよう維持されなければならない。

空調システム及びその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風量、換気回数、一方向気流、室間差圧、HEPAフィルターの完全性、浮遊微粒子数、微生物等が含まれる。

7. 2. 1 温度及び相対湿度

温度及び相対湿度は、作業所における職員の快適性及び微生物汚染の潜在的危険性に直接的な影響を及ぼすため、そのレベルを適切に設定し、維持、管理及びモニタリングを行うこと。

7. 2. 2 空気

各清浄区域の環境を維持するためには、清浄度レベルの高い区域から、隣接する清浄度レベルの低い区域へ流れる適切な気流を確保することが重要である。

- 1) 無菌操作区域とその他の支援区域との間の室間差圧を設定し、管理及び監視を行うこと。
- 2) 無菌操作区域とその他の支援区域の間にはエアロックを設け、室間差圧及び気流の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。扉を閉じた状態で 10～15Pa 又はそれ以上の差圧を維持することが望ましい。当該エアロックの設計は、6.1 26)更衣室に準じる。

その他の支援区域内においても空気の清浄度レベルの異なる区域の間には、適切な差圧を設けること。

- 3) 製品の無菌性を確保する上で特に重要と考えられる差圧については、モニタリングを常時行うこと。さらに、異常時に備えて警報システムを備えることが望ましい。
- 4) 重要区域(グレード A)の気流は、一方向気流とし、浮遊微粒子を区域外へ速やかに排出できるような流速及び均一性を有すること。また、近接する直接支援区域(グレード B)からの逆流のない気流を維持し、汚染を防止すること。

従来型の開放系クリーンブースやRABSを使用する場合、0.45m/sec±20%の平均風速が推奨される。アイソレータや特殊な適用事例においては、より遅い風速が適切な場合もある。

- 5) 前項の要件を満たすような気流が確保されていることを、設備の設置時のバリデーションにお

いてスモークテスト等の方法により確認すること。また、気流パターンを変更した場合、又はその可能性がある場合においては、再度同様の確認を行うこと。

- 6) 一方向気流の定めがある場合においては、風速の変化が気流パターンに影響を及ぼす可能性があるため、プログラムに従って定められた間隔により各 HEPA フィルターの吹出し風速についてモニタリングを行い、定められた風速が維持されていることを確認すること。

- 7) 無菌操作区域の製造作業室及び更衣室においては、作業内容の製品に対する汚染リスクを評価し、定められた清浄度レベルを維持するために適切な換気回数を設定すること。

通常、直接支援区域では 30 回/時間、その他の支援区域の内、グレード C に相当する作業室では 20 回/時間を確保することが望ましい。

所定の換気回数が維持されていることを定期的に検査すること。

また、工程室内において床付近の塵埃や微生物が室内に舞い上がり環境を劣化させることを防ぐために、できるだけ上昇気流の発生を抑制すること。室内に対する給気口を天井面に設け、排気口は床面近くに設けることにより、全体的に下降気流を確保する方法が一般的である。その他の支援区域においても、微生物や異物汚染のリスクに応じて同様の配慮をすることが望ましい。

- 8) 製造作業が終了し作業者が退室した後、室内の清浄度は速やかに非作業時の管理レベルに復帰することが求められる。直接支援区域においては、15～20 分程度で浮遊微粒子数が非作業時の管理レベルに到達することが望ましい。
- 9) 製造作業中の差圧変動及び気流パターンを定めて文書化し、実際の差圧及び気流の状態が工程に適したものであることを実証すること。また、職員の介入による乱気流が環境の清浄度レベルに及ぼす影響について検討し、当該作業に係る手順書に反映すること。

7. 3 HEPA フィルターの完全性

7. 3. 1 品質証明

- 1) HEPA フィルターには、粒径 $0.3\mu\text{m}$ 以上の粒子を 99.97%以上の効率で捕らえる性能を有することを示す供給者の証明書が添付されていること。
- 2) 重要区域(グレード A)及び直接支援区域(グレード B)において使用する HEPA フィルターのリーク試験は、PAO (Poly-alpha-olefin)等の適切なエアロゾルを用いて行うこと。その他の代替エアロゾルを使用する場合においては、微生物の発育を助長しないことを確認した上で使用すること。

7. 3. 2 フィルター据付け時の試験及び定期試験

- 1) HEPA フィルターは、据付け時及び定期的にリーク試験を行うこと。リーク試験の方法及び頻度については、HEPA フィルターの設置環境及び使用目的に応じ適切に定めること。

重要区域並びに直接支援区域の HEPA フィルターの完全性は最低でも 1 年に 1 回確認すること。重要区域のフィルターの使用条件が過酷な場合や、製品の微生物汚染リスクに対して特に

高い配慮が必要な場合等は、1年に2回以上の頻度で完全性を確認することが望ましい。

- 2) 重要区域(グレード A)に設置する HEPA フィルターについては、吹出し風速の均一性について据付け時及び定期的に検査すること。検査実施の頻度については前項に従う。
- 3) HEPA フィルターの差圧を据付け時及び定期的に検査すること。
フィルターの目詰まりのリスクが大きい状況においては、日常的な管理項目に含めることが望ましい。
- 4) 無菌操作区域において、気流パターンを変化させた場合、又はその可能性がある場合においては、気流パターンが適切なものであることを再度確認すること。
- 5) HEPA フィルターの完全性に影響を及ぼしかねない事象若しくは状況が生じた場合、又は空気の品質が劣化していると判断された場合においては、手順書に従って HEPA フィルターのリーク試験を行うこと。

8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒

無菌医薬品に係る製品の作業所は、手順書に従って清浄化及び消毒を行い、その記録を作成し保管すること。

8.1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤のみを使用すること。なお、定期的な環境モニタリングにおいて把握された菌数及び菌種の状況から使用している消毒剤の有効性を確認すること。
- 2) 無菌操作区域において使用する洗浄剤及び消毒剤は、無菌性を保証した上で販売されている物をそのまま用いるときのほかは、事前にろ過等により無菌化处理を行い、かつ微生物による汚染を受けないように管理すること。
- 3) 洗浄剤及び消毒剤を自家調製する場合においては、手順書に従って行うこと。またその調製の記録を作成し、保管すること。
販売されている洗浄剤及び消毒剤を希釈して使用する場合は、その希釈液、希釈濃度、有効期限、保管方法、及び該当する場合は滅菌方法、その他の必要な事項を、文書化して品質部門による承認を受けること。
- 4) 品質部門により承認された薬品の使用、清浄化及び消毒のスケジュール、消毒剤の適用法、必要に応じて消毒後の清浄化、職員の安全に関する諸注意並びに清浄用具の手入れ及び保管について手順書に記載すること。
- 5) 製品と接触する表面の消毒又は洗浄を行った場合においては、消毒剤及び洗浄剤が除去されたことを適切な評価法を用いて確認すること。
- 6) 消毒剤は、適切な有効期限を設定し、期限内のものを使用すること。
- 7) 消毒剤は、製造環境に対しては原則として清浄化の後に適用すること。使用した洗浄剤の残留が懸念される適用部位は、その洗浄剤は、消毒剤の効果に悪影響を及ぼさないこと。
- 8) 消毒剤容器の継足し使用は行わないこと。

- 9) 消毒剤の選択及び使用に当たっては、少なくとも以下のことを考慮すること。
 - ① 保管及び使用に関しては消毒剤の供給者の指示事項に従うこと。
 - ② 消毒剤及び消毒手順の選択に当たっては、職員の安全性を考慮すること。
 - ③ 環境より分離される微生物に対して、使用している薬剤の有効性が疑われる場合は、必要に応じてその有効性を評価し、消毒剤の変更や交互に使用することを考慮すること。
 - ④ 環境モニタリングにおいて芽胞形成細菌又は真菌の存在が示唆された場合においては必要に応じて殺芽胞剤又は殺孢子剤を使用すること。
 - ⑤ 消毒剤の使用は、消毒方法、消毒の適用箇所、及び消毒作用を発現させるのに必要な時間を考慮すること。
 - ⑥ 洗浄剤及び消毒剤は、それを適用する表面への性質（腐食性など）を考慮して決定すること。
- 10) 無菌医薬品に係る製品の作業所において殺芽胞剤又は殺孢子剤を非定常的に使用する可能性がある場合においては、使用する薬品の種類、使用濃度、適用方法等をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 11) 燻蒸剤（エアゾールを含む。）を使用する場合においては、その使用する薬品の性質に応じて上記の項目を準用すること。
- 12) 消毒剤、洗浄剤及びそれらに使用するための器具類は、重要区域に保管しないこと。ただし、手袋を消毒するためのハンドスプレーなどの、管理された状態にある必要最小限のものは重要区域内に保管してもよい。それらの重要区域内に保管する消毒剤、洗浄剤は、その理由及び管理方法を文書化しておくこと。

8. 2 消毒手順のバリデーション

- 1) 消毒手順に係る効果及び頻度は、環境モニタリングプログラムを通して確立すること。
- 2) 使用する消毒剤については、製造所毎に微生物学的評価を行い、適切な管理手順を定めること。
- 3) 消毒剤の有効性は、環境モニタリングプログラムの中で表面から採取される微生物数を規格値の範囲内で管理する観点から評価を行うこと。

8. 3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング

- 1) 清浄化及び消毒の実効性を総合的な環境モニタリングプログラムの中で規定すること。
- 2) 微生物に関するモニタリングにおいて、器物表面の付着菌数については、定期的にトレンドの評価を行うこと。処置基準値を超えたり、通常と大きく異なる菌種構成となったり、それらが続いたりしたときに、原因を特定する調査を実施すること。また、必要な場合においては、再発を防止する措置を採ること。
- 3) 使用薬品の種類及び濃度での実効性が疑われる場合においては、例えば消毒前後の微生物の種類及び菌数の減少を調査する等再評価を行うこと。

9. 原料並びに容器及び栓の管理

9.1 原料(原薬、添加剤)の管理

9.1.1 一般要件

- 1) 原料の受入れ, 確認, 保管方法, サンプルング, 試験検査及び判定基準を設定すること.
- 2) 原料の受入れから保管, 使用に当たっては, 汚染を避けるよう注意すること.
- 3) 重要区域内に搬入される原料は, 以下のいずれかに従うこと.
 - ① 無菌性が保証されている原料.
 - ② 当該原料の特性及びバイオーバーデンレベルに応じた, 適切な滅菌が行われている原料.
この場合, あらかじめ定められた頻度でバイオーバーデンの測定を実施し, 規格値内であることを確認すること.
- 4) 原料は, エンドトキシン量が管理されていること.
 - ① 製造工程において, 脱パイロジェン処理が行われない場合, 定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること.
 - ② 製造工程において脱パイロジェン処理が行われる場合, 当該原料の特性及びエンドトキシン量のレベルに応じて, 適切な脱パイロジェンの方法を設定すること. なお, 処理前の原料のエンドトキシン量を管理することが望ましい.

9.1.2 バリデーション

- 1) 原料が無菌であることを要求される場合においては, 無菌性を保証するバリデーションを実施すること.
- 2) 原料の滅菌を行う場合においては, 滅菌方法のバリデーションを実施すること.
- 3) 複数の原料を個々に無菌化する場合においては, 個々の無菌化とともに最終調製液の無菌状態についてのバリデーションを実施すること.
- 4) 原料が蒸気滅菌, 放射線滅菌等によるパラメトリックリリース又はドシメトリックリリースによっている場合においては, 当該パラメトリックリリース又はドシメトリックリリースのバリデーションを実施すること.
- 5) 原料の脱パイロジェン処理を行う場合においては, そのバリデーションを実施すること. 一般に脱パイロジェン工程は, 添加したエンドトキシンを 3 log 以上減少させることが要求される.

9.2 容器及び栓の管理

9.2.1 一般要件

- 1) 容器及び栓の受入れ, 確認, 保管方法, サンプルング, 試験検査及び判定基準を設定すること.
- 2) 容器及び栓の受入れから保管, 使用に当たっては, 汚染を避けるよう注意を払うこと.
- 3) 容器及び栓はバリデートされた適切な方法で洗浄を行うこと. なお, 洗浄に水を使用する場合,

最終すすぎには注射用水又はそれと同等の品質の水を使用すること。

- 4) 重要区域に搬入される容器及び栓は、バリデートされた適切な方法で滅菌を行うこと。
- 5) 使用される容器及び栓は、エンドトキシン量が管理されていること。
 - ① 以降の工程において、脱パイロジェン処理を行わない場合、定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること。
 - ② 脱パイロジェン工程を設定する場合は、容器、栓の特性に応じて適切な方法を設定すること。
- 6) 滅菌済みの容器、栓は微生物汚染及びパイロジェン汚染を防止するための適切な保護を行うこと

9. 2. 2 バリデーション

- 1) 容器及び栓の滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 2) 容器及び栓の脱パイロジェン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。
一般に脱パイロジェン工程は添加したエンドトキシンを 3 log 以上減少させることが要求される。

10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理

本項において「無菌中間製品」とは、無菌的に調製された後、無菌状態を維持しつつ、保管又は輸送される中間製品であって、液又は粉末のものをいう。以下、無菌中間製品の無菌性を維持するための容器及び作業の要件を示す。

10. 1 一般要件

- 1) 非無菌環境から隔離し、無菌性を維持することができるような容器を保管及び輸送に用いる（この項において「容器」とは、コンテナ、ドラム、袋、タンク等をいう。）。この容器は、保管及び輸送を考慮した強度が必要である。
- 2) 保管及び輸送のための容器については、無菌物を投入する前に洗浄及び滅菌を行うこと。
なお、滅菌済みシングルユース容器の場合はこの限りではない。
いずれも滅菌状態が維持されていること。
- 3) 当該容器への投入及び取り出し作業においては、閉鎖系での作業を基本に標準作業手順を構築すること。ただし、困難な場合には職員の介入を極力なくした標準作業手順を確立すること。
- 4) 無菌中間製品が曝露される環境は、重要区域（グレードA）であり、汚染のリスクがないこと。
- 5) 必要に応じて当該容器の密封性の確認を行うこと。

10. 2 保管及び輸送のための容器

10. 2. 1 容器の設計

無菌性を維持した保管及び輸送のための容器を採用する場合においては次の点を考慮する。

- 1) 非無菌環境からの隔離を達成するために、容器の設計及び選択に当たっては、以下の点を考慮すること。
 - ① 密封構造であること。
 - ② 密封構造とすることが困難な場合においては、無菌ガスにより常時陽圧を保持することができるものであること。
 - ③ 外圧の変化により密封構造を担保することができない場合においては、ろ過滅菌性能を担保した適切なベントフィルターを採用し、その完全性試験を適切な頻度で実施すること。
 - ④ 必要に応じて二重構造の容器とすること。
- 2) 無菌操作区域に受け入れるときに外面の消毒又は殺菌を実施する場合においては、それらに対する耐薬品性を考慮すること。
- 3) 無菌操作区域に搬入する場合においては、キャスター等可動部分の発塵防止を考慮すること。
- 4) シングルユースのプラスチックバッグを活用する場合においては薬液への溶出物や構成材料の品質への影響を評価・考慮すること。

10. 2. 2 密封性の確認

- 1) 設計された容器の密封性を担保するための確認が必要である。
 - ① 容器設計時、適格性確認：

想定した使用法におけるワーストケースを考慮すること。
 - ② 生産(使用)時：

実際の使用条件において保管及び輸送を行った後に実施すること。
- 2) 密封性を確認する方法には以下のような例がある。
 - ① 陽圧をかけ、ホールド状態においてリークを確認する。
 - ② 陰圧とし、ホールド状態においてリークを確認する。
 - ③ 色素液や菌懸濁液に浸漬し、色素や菌の侵入の有無を確認する。
 - ④ ガスリークテスターによりリークを確認する。
 - ⑤ 電氣的な手法によるピンホール検査。

10. 3 容器への投入、容器からの取出し作業

保管及び輸送の作業前後の無菌中間製品の容器への投入及び容器からの取出し作業に当たっては次の点を考慮すること。

- 1) 自動化

可能な限り、人の介入を排除する自動投入(小分け)装置や自動取出し装置を導入すること。
- 2) 介入リスクの最小化

自動化を導入することができない場合においては、投入作業又は取出し作業に関して次の点

を考慮すること。

- ① 投入部分及び取出部分の気流上流部を体で遮らないこと。
- ② 投入作業及び取出し作業はグレード A のクリーンブース等の中において実施すること。
- ③ 容器開封を行わないチューブによる無菌接続等、リスク低減を検討すること。

3) プロセスシミュレーション

無菌中間製品の投入作業から取出し作業において、中間製品の無菌性が維持されているかどうかについて、プロセスシミュレーションにより作業方法の妥当性を確認すること。

4) 作業時間の制限

無菌性の維持には作業時間の制限が重要である。長時間の投入作業、取出し作業は汚染リスクの増大につながる。したがって、これらの作業については最大許容時間を定めるとともに、複数の容器を使用する場合においては先入れ先出しを容器番号等により管理すること。

10. 4 保管及び輸送の条件

温度、環境圧力、振動等無菌性を維持したまま保管及び輸送を行う上でリスクとなる事項に係る条件をあらかじめ設定するとともに、設定した範囲内で保管及び輸送を実施すること。

11. 環境モニタリング

環境モニタリングの主な目的は、無菌医薬品に係る製品の製造環境の清浄度を維持する上で、無菌操作区域及びその他支援区域において、微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないよう管理すること、環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと、及び清浄度維持のための清浄化及び殺菌又は消毒の効果を継続的に評価することにある。環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の二つに分けられる。微生物管理は、環境に存在する全ての微生物を解明することではなく、環境のバイオバーデンを科学的に推定すること、無菌医薬品に係る製品が適切な管理状態において製造されたことを保証すること、及び必要に応じた環境維持操作(消毒等)を行うことを目的としている。

11. 1 一般要求事項

1) 適用

環境モニタリングは、無菌操作区域である重要区域(グレード A)及び直接支援区域(グレード B)並びに無菌操作区域に隣接するその他の支援区域(グレード C 及びグレード D)に適用する。

2) 環境モニタリングプログラム

環境モニタリングプログラム及び実施するための手順書を作成すること。また実施に当たって適切な記録が作成されるようにすること。モニタリングプログラムの作成に当たっては、環境汚染のリスクを適切にモニタリングすることができるよう、対象物、頻度、サンプリング場所及び、処置基準などを考慮し作成する。

3) モニタリングの対象物

モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする

(ア) 微粒子は粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径(例: $5\mu\text{m}$ 以上)の計測を行う。

(イ) モニタリングの対象微生物は細菌及び真菌とする。

(ウ) モニタリングの対象微生物は浮遊微生物、壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等に付着している付着微生物とする。

4) 環境モニタリングプログラム作成

環境モニタリングプログラムは稼働性能適格性評価の実施に先立ち策定し、稼働性能適格性評価終了後に最終版とする。この最終版とは、稼働性能適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを再度評価し、日常的な管理プログラムの手順書に定め運用に移行することをいう。稼働性能適格性評価においてはワーストケースの設定も含むため、試料採取箇所及び測定頻度は多くなりがちであるが、稼働性能適格性評価の終了後に日常管理として制定するプログラムにおいては簡略化も可能である。また、アイソレータ、RABS、ブローフィルシールなど、無菌汚染リスクの堅牢な設備を採用している場合、設備の適切な定期・非定期の点検整備監視により、微生物測定を簡略化も可能である。

また、ISO DIS 14644-1に掲載されているサンプリングポイント数など、ISO規格に掲載されている情報を参考にしてもよい。

5) モニタリングの対象物及び箇所

モニタリングを実施する対象物には、作業室、製造機器(必要に応じて工程制御装置)、無菌環境に接触する空気、無菌環境を維持するための空気及び接触する圧縮空気又はガスを含むこと。

ただし、製造装置や工程で用いる圧縮空気やガスなどはろ過滅菌フィルターの完全性試験などにより保証される場合は、本項の環境モニタリング頻度の一覧表とは別途定めること

6) モニタリングの頻度

試料採取頻度は、作業室の空気の清浄度レベル及び作業時と非作業時とで区別し、設定すること。職員に係る試料採取の頻度についてもあらかじめ定めておくこと。設定に当たっては表2を参考にしてもよい。

7) モニタリングの方法：試料採取方法及び検出方法

製造区域毎のモニタリングポイントは、作業室の大きさ、作業内容、材料や製品の工程フローなどを考慮して、適切な分布と採取箇所数を定めること。及び、製品汚染評価に重要と考えられるポイントは適宜追加すること。

① 浮遊微粒子の測定装置及び浮遊微生物の採取装置はバリデートされた校正済装置を使用すること。微粒子のサンプリング量は 1m^3 あたりに換算できる量とすること。

② 浮遊微生物のサンプリングには落下法、衝突法又はろ過法、表面付着微生物のサンプリングにはコンタクトプレート法、拭取り法等適切な方法を1つ又は複数用いる。表面付

着微生物のサンプリングの対象とする面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定すべきであり、原則として装置、器具等の表面のサンプリング対象面積は 24~30cm²とする。浮遊菌数測定 of サンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。グレード A では、浮遊菌の 1 回のサンプリング量は 1m³とする。落下菌の測定は通例、直径 90mm のプレートを用い、最大曝露時間は 4 時間とする。

- ③ 浮遊菌又は付着菌の検出及び測定に用いる培地は好気性菌、真菌(酵母及びカビ)、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地については、必要に応じて発育阻害物質の確認等を行い、培地として必要な性能を有し、適切なモニタリングの実施に支障のないものを用いる。発育阻害物質の確認とは、培地での菌の捕集や培養行為において、アルコール、抗菌物質等が付着することにより、モニタリングの成績に影響を及ぼさないことを確認することである。

- ④ 培養温度は検出対象微生物の増殖に適した温度とする。

8) モニタリングの警報基準値及び処置基準値

モニタリングの対象物及び箇所について警報基準値及び置基準値を設定すること。

- (ア) 処置基準値の設定に際しては表3を参考にしてもよい。ただし、平均化により、汚染リスクを過小評価しないこと。グレード A で菌を検出した場合、許容基準値であっても製品への影響を評価する。

- (イ) 警報基準値は稼働性能適格性評価の結果に基づき設定する。

- (ウ) 設定基準値に達した場合においての原因究明の必要性の調査、製造停止等採るべき措置について定めておくこと。原則として、警報基準値からの逸脱は、製造を中止する必要はないが、必要な措置及び対策を講じる。処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程において製造された製品の出荷前に原因の究明を行う。また、必要に応じて是正措置及び回復の検証を行う。この回復の検証は、微粒子のように即座に測定し判断可能なものもあるが、職員の付着菌のように再現性が得られない場合もある、その場合は、一定期間の入室禁止や再教育、あるいは作業内容の見直しなど、措置も含めた総合的要素により回復とする判断を行う。

11. 2 日常管理要求事項

1) モニタリングプログラムの実施

モニタリングプログラムに従って、日常的に微生物及び微粒子のモニタリングを実施すること。

2) 微生物管理

微生物汚染は日常的にモニタリングすること。微生物管理に係る環境モニタリングプログラムには、製品に及ぼすリスクの評価を可能にする環境菌叢及び分離菌の特性についての定期的な調査を含むこと。

3) 試料の採取

重要操作区域において製品等及び資材に接触する箇所の試料採取は、充てん、その他無菌操作の完了後直ちに行うこと。

4) 製造用ガス

製品、一次容器又は製品に直接接触する表面にあたるガス中の微生物の有無については定期的にモニタリングし管理すること。

5) 日常調査

製造環境の維持のため、日常のデータに基づく傾向分析を行い、傾向分析基準値を設定すること。製造環境の変化が基準値内(警報基準内)であっても通常域(傾向分析基準)から外れる傾向を事前に検知し、その要因の調査を実施することにより、環境維持を適切に行い、空調装置等環境維持装置の維持管理、滅菌又は消毒の方法の是正にも活用する。

11.3 環境モニタリング判定基準例

環境モニタリング頻度を表2に、評価基準を表3に例示する。ただし、製品の種類、大きさ、製造装置の仕組み、自動化レベル、容器や栓の滞留時間、空調装置等環境設備により無菌製品への汚染リスクは異なるため、必要性に応じた適切なモニタリングプログラムを確立し、運用すること。

- 1) これらの頻度は作業の内容、作業時間等に応じて増減してもよいが、製品への汚染状況を適切にモニタリングすることができる頻度であることが必要である。
- 2) 職員のレベルにより職員の付着菌測定頻度を設定することも必要である。無菌操作の経験の浅い職員については特に頻度を増やすことを推奨する。職員のレベルは、作業への従事頻度、付着菌モニタリングの結果、培地充てん試験への参加回数等を追跡し判断する必要がある。
- 3) グレードC及びグレードDについては、品質リスク管理に基づき、製品、実施される工程、作業内容等によりモニタリング頻度を決める。製品を曝露しない場合などリスクが低い場合は測定頻度を適宜減らすことができる。
- 4) 施設の運転開始直後(稼働性能適格性評価の開始時)、長期運転停止後又は一部変更後においては、モニタリングを強化すること。
- 5) グレードBにいる職員がグレードAにアクセスした場合における付着微生物は、作業内容の製品汚染リスクに応じて、適宜グレードAの許容基準に照らして評価すること。
- 6) グレードA及びグレードBにおける微粒子管理は、機器の組み立てから重要作業終了までは連続モニタリングを推奨する。
- 7) 製造が行われていない時間帯の微粒子モニタリングは、空調の不具合発見など、環境維持継続性の観点から適宜実施する。
- 8) 微粒子の計測については、サンプル量及び吸引能力により評価判定が異なるので、適切な評価ができるような機器及び評価方法によること。

表2 微生物管理に係る環境モニタリングの頻度

グレード		空中浮遊 微粒子	空中微生物	表面付着微生物	
				装置, 壁など	手袋, 作業衣
A		作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後
B		作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後
C, D	製品や容器が 環境に曝露さ れる区域	月 1 回	週 2 回	週 2 回	----
	その他の区域	月 1 回	週 1 回	週 1 回	----

表3 環境微生物の許容基準(作業時) 注)1

グレード	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌	落下菌 注)2	コンタクトプレート	手袋
	(CFU/m ³)	(CFU/plate)	(CFU/24~30cm ²)	(CFU/5 指)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	----
D	200	100	50	----

注)1 許容基準は平均値評価とする。

注)2 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価

12.1 一般要件

- 1) この項において「製造設備」とは、無菌製品に係る製品の製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密封装置等無菌操作区域に設置するもののほか、空調設備(HVAC システム)、培養装置、発酵装置、洗浄装置等その他の支援区域に設置する設備をいう。
- 2) この項において「ユーティリティ」とは、無菌製品に係る製品の製造に用いる各種用水、ピュアスチーム、圧縮空気、各種ガス類等を供給する設備をいう。
- 3) 製造設備及びユーティリティの適格性評価のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。製造設備及びユーティリティは、無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするように設計すること。製造設備及びユーティリティの形状及び材質は、清浄化、消毒、滅菌及び維持管理を実施することが容易なものとすること。無菌の製品等、資材、水、蒸気、ガス等が直接曝露する表面には特に注意を払うこと。
- 4) 人の動線及び気流パターンなどを考慮して、無菌製品、無菌原料及び無菌資材の動線を適切なものとすること。
- 5) 職員の動き及び無菌製品に係る製品への介入を最小のものとする。また機器の運転、保全、修理、調整などは、可能な限り重要区域の外から行えるように考慮すること。
- 6) 重要区域においては、乱流の発生及び発塵を最小のものとする。直接支援区域及びその

他の支援区域においては、室内の清浄空気の給気口から換気口及び排気口への流れに配慮すること。

- 7) 職員への負担を軽減するよう設備を配置すること。
- 8) 製造設備及びユーティリティは、その要求される品質水準、生産時の使用量に対する設備能力、適用される法的要件(法令及びガイドラインなど)、使用する材質や機能などの要求仕様を明確にした文書(ユーザー要求仕様書;URS)を作成し、それとともに設計時適格性評価を行うこと。
- 9) 無菌製品及び無菌製品と接触する機器の表面や開口している製品容器の重要区域への曝露は、必要とする最小限の時間とすること。
- 10) 設備据付時適格性評価は、文書化した手順に従って、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること。
- 11) 運転時適格性評価は、製造設備及びユーティリティが設計仕様のとおりの機能を有することを確認すること。製造設備及びユーティリティを無菌操作区域で運転する場合、その規定された清浄度が維持されることを確認すること。
- 12) 無菌操作区域において行われる無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、当該工程に係るバリデーションを適切に実施すること。
- 13) 全ての重要設備の操作手順、並びに管理パラメータとその許容範囲は、手順書に適切に記載すること。
- 14) 洗浄装置、滅菌装置、培養装置、発酵装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密閉装置等に係る工程のバリデーションにおいては、当該工程における無菌製品に係る製品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した工程に係る複数の装置については、これらをまとめて評価しても差し支えない。
- 15) 無菌製品に係る製品に直接的に接触する設備の表面の滅菌についてバリデーションを実施すること。
- 16) 精製水、注射用水、圧縮空気その他のガス、ピュアスチーム等を供給する構造設備、CIP/SIPシステム等ユーティリティに係る適格性評価を実施すること。
- 17) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、滅菌済みの製造設備の使用期限を設定すること。また、重要な工程の変更が行われる時は、その変更が設定した使用期限に及ぼす影響を評価すること。
- 18) 無菌操作法による無菌製品の製造で適用される設計概念は多様であることから、無菌性保証を高める他の適切な技術もまた適用すること。
- 19) 連続式の滅菌装置については、コンベアベルトが無菌操作区域とこれより環境グレードの低い区域を行き来することがあってはならない。ただし、ベルト自体が常時滅菌される場合(トンネル式乾熱滅菌機など)はこの限りではない。また、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流入しないことを適切な方法により常時監視すること。

12. 2 維持管理

- 1) 製造設備及びユーティリティの予防的な維持管理のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。
- 2) 製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒、滅菌及び当該製造設備及びユーティリティの次回製造においての使用許可について手順書を作成すること。清浄化、消毒及び滅菌に係る手順については、再現性があり、かつ有効な方法により装置の清浄化、消毒及び滅菌を行うことができるよう十分に詳細な内容を含むものであって、次の事項を含むものであること。
 - ① 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌に係る責任の割当て
 - ② 清浄化、消毒及び滅菌に係る計画
 - ③ 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の方法(洗浄剤の希釈方法を含む。)及び使用する器具、薬品等についての十分な説明
 - ④ 必要な場合においては、適切な清浄化、消毒及び滅菌を保証するために行う製造設備及びユーティリティの部品の分解及び組立てに係る指図
 - ⑤ 先行ロットの表示の除去又は抹消に係る指図
 - ⑥ 使用までの間における清浄な製造設備及びユーティリティの汚染防止のための指図
 - ⑦ 実施可能な場合においては、使用の直前の清浄度レベル及び無菌性についての検査
 - ⑧ 必要な場合においては、製造作業の完了から製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌までの間の最大許容時間
- 3) 無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするため、製造設備及びユーティリティの清浄化及び乾燥を行った上で保管し、必要な場合においては消毒又は滅菌を行うこと。
- 4) ある製造設備及びユーティリティを用いて、同じ無菌製品に係る製品の連続するロットを継続生産又は期間生産(キャンペーン生産)する場合においては、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔により当該装置の清浄化、消毒及び滅菌を行うこと。
- 5) ワクチン等の無菌製品のように、有効成分として微生物そのもの、又は微生物由来成分を含む製品の製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の評価には、当該微生物に対する効果の評価を含めること。ただし、滅菌に関しては日局等に表示された標準的に使用する微生物に比べ、当該微生物の抵抗性が弱いことを示す試験結果がある場合においては、当該評価を省略することができる。
- 6) 清浄化の手順並びに洗浄剤及び消毒剤の選択方法について規定し、その根拠を示すこと。
- 7) 製造設備及びユーティリティは、その内容物及び清浄の程度について適切な方法により識別すること。
- 8) 製造設備及びユーティリティは、それを修理や点検のために停止させた場合は、必要に応じて運転再開の前に除染あるいは滅菌を行うこと。

12.3 校正

- 1) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な制御、測定及びモニタリングに係る各製造設備及びユーティリティの校正のため、責任の割当てその他必要な事項について計画書及び手順書を作成し、これらの文書に従って校正を行うこと。
- 2) 製造設備及びユーティリティの校正に当たっては、トレーサブル性を確保できる認証された標準器が存在する場合においては、それを用いて実施すること。
- 3) 上記の校正に係る記録は保管すること。
- 4) 重要な製造設備及びユーティリティについては、校正に係る現状を認識し、実証することができるようしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計器は使用しないこと。
- 6) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な計器が承認された校正の標準値から逸脱した場合においては、これらの逸脱が、前回の校正以降において当該計器を用いて制御、測定又はモニタリングを行った環境下において製造した無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼしたか否かを判定するために、調査及び評価を行うこと。

12.4 変更管理

- 1) 無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす恐れのある製造設備及びユーティリティ(パラメータを含む。)並びにその手順に係る変更の確認、照査、承認及び記録のため、責任の割当てを含め必要な事項について、手順書を作成すること。
- 2) 1)の変更については、当該設備機器の能力及び機能への影響が製品品質に及ぼす影響をリスクの観点から、適切な者が作成された内容の照査を行った上で、品質部門が照査し、承認すること。
- 3) 提案された変更が無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼしうる影響をリスク管理の観点から評価すること。評価に当たっては、12.1 一般要件の項に記載の事項を考慮すること。
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合においては、その変更によって影響を受ける全ての文書が確実に改訂されるものとするよう手順書に規定すること。
- 5) 当該変更を実施する前に、その機器の使用に関わる職員は教育訓練を受けていること。
- 6) 重要な工程の変更が、無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、設定した滅菌済みの製造設備の使用期限に及ぼす影響を評価すること。

13. 滅菌工程

13.1 一般要件

- 1) 製品に直接触れる容器及び栓、滅菌後の中間製品に直接触れる装置表面については、製品の無菌性保証レベルを維持できる適切な方法により滅菌を行うこと。
- 2) 容器及び栓に直接曝露する装置の表面についても、製品の無菌性保証レベルを損なうことが

ないよう、必要に応じて滅菌を行うこと。

- 3) 滅菌対象物については、未滅菌のものと滅菌済みのものとが混同されないように適切な措置を採ること。
- 4) 滅菌済みの対象物については、再汚染を防止するための措置を採ること。特に環境に直接曝露される場合には、原則として本指針に定める無菌操作法に従って取り扱うこと。
- 5) 重要区域において使用する製品等及び資材を滅菌するための滅菌工程については、それぞれ個別に滅菌バリデーションを行うこと。また、最低1年に1回の頻度で工程管理の定期照査を行うこと。
- 6) ログブックの作成等により、滅菌装置の使用履歴を適切に管理すること。
- 7) 滅菌に関連する工程管理、日常管理、維持管理、供給、滅菌確認等に関する手順、管理項目等を全て文書化すること。

13. 2 高圧蒸気滅菌

- 1) 滅菌に用いる蒸気の品質は、滅菌対象物の本来の性能及び安全性を損なわないものであること。一般的には精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気(ピュアスチーム)を使用する。蒸気の凝縮水は、製品の仕込み水と同等以上の規格に適合すること。
定期的にその性状を確認し、品質の劣化が疑われる場合においては、原因を調査し適切な措置を採ること。
- 2) 繰り返し滅菌を行って使用する物(フィルター、器具等、無菌衣等)については、設定した最大の蒸気曝露が繰り返されても滅菌対象物の仕様、安全性及び機能が確保されるよう、管理方法(目視確認の手順、許容滅菌回数等)を定め、その範囲内で使用すること。

13. 2. 1 滅菌工程

- 1) 工程パラメータに係る許容範囲を確定し文書化すること。
- 2) 滅菌サイクルにおいて空気排除工程が必要な場合においては、装置の最大許容空気漏れ量、滅菌対象物に対して非凝縮性ガスの残留量を評価する方法等を定めること。
- 3) 滅菌サイクル中の滅菌対象物に空気又は水が接触する場合においては、その純度及び物理量(圧力、温度等)が滅菌対象物の機能及び安全性を阻害してはならない。
- 4) 滅菌工程の確認に使用する市販バイオロジカルインジケータ及びケミカルインジケータは、適用される国際規格等の要求事項を満たしていること。
- 5) 滅菌工程の確認において模擬の負荷品を使用する場合においては、当該負荷品の仕様の妥当性、有効性、使用限界等を検証し、文書化すること。
- 6) 滅菌工程の一部として滅菌以外の手順(乾燥等)を組み込む場合においては、その評価方法を定めて文書化し、適切に管理すること。
- 7) 洗浄等滅菌工程の前処理は、滅菌工程の有効性が阻害されないようにその条件を設定し、管理すること。

13. 2. 2 滅菌装置

- 1) 製造者名, 型式, 寸法, 構造, 材質, 機能, 能力等, 滅菌装置の主な仕様が文書化されていること. また, 通常運転方法のほか, 初期設定の方法, 異常時の対処方法, 分解及び再組立の方法, 校正を含む維持管理の方法等が記載された取扱説明書があること.
- 2) 運転パラメータの設定, 処理能力等, 当該滅菌工程に必要な性能を有すること.
- 3) 装置内部の壁面, 配管系等, 滅菌条件のストレスにさらされる部分については, 当該工程に対して十分に安定な素材を用いること. また, 工程又は製品の品質に悪影響(反応, 分解, 吸着等)を及ぼす恐れのある物質を放出するようなものを用いないこと.
- 4) 装置の一貫性のある運転を確保するため, 電力, 圧縮空気等のユーティリティの安定供給を確保すること.
- 5) 滅菌対象物が密封されていない場合においては, エアレーション又は復圧に用いるガスは滅菌すること. 当該ガスを無菌化するためのフィルターは, 滅菌できる構造及び材質とすること. また, 定期的に完全性試験を行い, 供給ガスの無菌性を保証すること.
- 6) 無菌性に影響を及ぼし得るサイクルパラメータを当該工程に必要な範囲内で自由に設定することができ, かつこれらが良好な再現性をもって管理することができること. また, 滅菌対象物の性質及び形態に応じて, 適切な滅菌パターンを設定できること.
- 7) 滅菌サイクルを正確に進行させるための機能(コンピュータによる制御等)を有すること. 連続式滅菌機においては, 正確に製品を搬送する機能を有すること.
- 8) 滅菌の目的を達成するために重要なサイクルパラメータについて, これを測定又は制御するためのセンサー類及び記録装置を備えること. また, センサーの仕様(種類, 精度, 材質等), 設置位置等については, 対象となる滅菌工程の特性及び要求される条件から適切なものを選択すること.
- 9) 予想される工程条件を勘案し, 常に許容範囲内の条件において運転が行われるための機能を有すること. 異常が発生した場合は, その内容に応じて必要な警報を発する機能及び警報の記録機能を持つことが望ましい. また異常が発生したときに重大な事故を防止するための安全装置(安全弁等)を備えていること.
- 10) 滅菌装置が設置される場所は, 作業を行うために十分な広さを有するとともに, 必要な清浄度レベルが確保されていること.
- 11) パネル操作, 製品の出し入れ等, 工程に付随する人手による作業が支障なく行える構造であること.
- 12) 製造管理に係るコンピュータ・システム等, 上位のコンピュータと接続され, システムとして制御されているコンピュータ・システムについては, 入出力情報の詳細, 制御仕様の詳細等が明確に文書化されていること.
- 13) 滅菌装置の物理的な変更及び工程の変更の内容が滅菌装置に係る仕様書に確実に反映されるための手順を構築し文書化すること.

13. 2. 3 滅菌バリデーション

高圧蒸気滅菌サイクルのバリデーションは滅菌チャンバーの熱分布、滅菌負荷に関する熱浸透性、及びBIを使用する滅菌能力の検証からなり、滅菌装置の稼働性能適格性評価を兼ねる。

- 1) 熱浸透性試験は、原則として実際の滅菌対象物を用いて行うこと。
ただし、参照負荷の物性データを元に、その妥当性が科学的に示される場合は、温度測定用サンプルを除き、参照負荷を用いてもよい。
- 2) 熱浸透性試験は最大負荷を含む各載荷パターンに対して、最低3回ずつ行うこと。最小負荷形態に対する評価は、必要に応じて行うこと。
検証を行った各負荷形態が分かる図又は写真を記録として残すこと。
- 3) 滅菌対象物の種類及び特性、滅菌のバッチサイズに応じて、製品や載荷形態のグルーピングを行った上で熱浸透性試験を行ってもよい。
- 4) 検証用の温度計設置ポイントには滅菌対象物のコールドスポットと、必要に応じてホットポイントも含むこと。
- 5) コールドスポットにおいて、所定の滅菌条件が達成されていることを温度計によって確認すること。
- 6) コールドスポットにおける滅菌の達成を、バイオロジカルインジケータ(BI)によって検証すること。BIの取扱いに関する詳細については、ISO 14161 (Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for the selection, use and interpretation of results)を参照のこと。
- 7) 滅菌対象物のバイオバーデンに基づいて滅菌サイクルを確立する場合、BIの菌数、抵抗性、評価方法は、予想あるいは確立されたバイオバーデンを考慮して決定すること。
- 8) 確立された滅菌サイクルで、滅菌対象物の健全性を確認すること。
- 9) 滅菌サイクルの所要時間が、実際の生産タイムスケジュールにおいて、許容されるものであることを確認すること。
- 10) 温度分布の測定に、装置に装備されている以外の温度計を用いる場合は、試験の前後で校正を行うこと。
- 11) 滅菌装置の構造を変更した場合、滅菌対象物の載荷条件を変更した場合、ユーティリティの供給条件が変わった場合は再度、滅菌バリデーションをやり直すこと。
再バリデーションの範囲や回数については、製品の無菌性保証に対するリスクに応じて適切に定めること。
- 12) 多孔性の対象物を滅菌する場合は、深奥部まで十分にエアと蒸気の置換が行われるよう、注意深く滅菌サイクルを構築すること。
- 13) 滅菌サイクル中に滅菌機の缶体内部のエアが十分に抜けていることを定期的に確認することが望ましい。必要な場合は、日常管理項目に含むこと。代表的な方法としては、Bowie-Dick試験がある。

13. 2. 4 日常管理

- 1) バリデーションの結果に基づき、日常の滅菌工程管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化し、これに基づき個々の滅菌対象物毎に所定の滅菌条件が有効に再現されていることを実証すること。
- 2) 定期検査、維持管理、校正、装置のテスト項目等を、その具体的な手順及び頻度とともに文書化すること。
- 3) 日常の滅菌工程管理は滅菌工程毎に実施すること。
- 4) 滅菌サイクルパラメータの達成を実証するためのデータを記録すること。このデータには各滅菌サイクルの滅菌チャンバー内の圧力及び温度を含むこと。
- 5) 滅菌サイクルが規定の許容範囲内において達成されたことを立証するために、サイクルパラメータとして設定した項目について直接的な方法により測定を行い記録すること。必要な場合においてはバイオロジカルインジケータやケミカルインジケータを用いた確認も含めること。
- 6) 滅菌サイクルに蒸気浸透のための空気排除工程がある場合は、定期的にリーク試験を実施すること。また被滅菌物の乾燥等、製品品質に影響のある滅菌以外の性能の確認が必要な場合においても、文書化された方法に従って確認を行い記録すること。

13. 2. 5 滅菌対象物の取扱い

- 1) 滅菌工程終了後の滅菌対象物については、その取扱いについて手順書を作成し、当該手順書に従って取り扱うこと。当該手順書には、滅菌工程が当該滅菌の達成に係る要求事項に合致していることの判定方法及び判定基準を含むこと。滅菌達成の判定において工程パラメータのほか他に他の手段（バイオロジカルインジケータ又はケミカルインジケータによる確認等）が必要な場合においては、これを判定基準に含むこと。
- 2) 手順書には、滅菌工程の実施に関する各種記録の作成及びその保管について規定すること。記録には次の項目を含むこと。また各記録は責任者により確認、承認を受けること。
 - ① 滅菌工程を実施した日付並びに工程の開始時刻及び終了時刻
 - ② 使用した滅菌装置
 - ③ 滅菌対象物
 - ④ 適用した滅菌条件
 - ⑤ 滅菌工程の判定基準及び判定結果
 - ⑥ 滅菌工程の物理的記録(温度、圧力)
 - ⑦ 滅菌対象物の特定と追跡可能性
 - ⑧ 実施者の氏名なお、滅菌がバッチ操作で行われる場合、個別の滅菌操作にバッチ番号を与えることにより、滅菌済み物品の無菌性に関する遡及調査を容易にすることができる。
- 3) 判定結果が不適とされた滅菌対象物は、文書化された所定の手続きに従い処理すること。ま

た、不適の原因を調査し是正措置を実施すること。

- 4) 処理後の滅菌対象物の保管にあたっては、無菌性及びその他必要な特性を損なわない方法によること。保管場所、保管方法、保管環境、保管期間等をあらかじめ定め、適正に管理すること。

13. 3 乾熱滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、乾熱滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 乾熱滅菌工程に発熱性物質の除去を要求する場合においては、エンドトキシンチャレンジテスト等適切な方法により、当該工程のバリデーションを実施すること。
- 2) 滅菌前の滅菌対象物について、エンドトキシンの量を定期的に測定すること。
- 3) 滅菌装置に装着されているHEPAフィルターについては、定期的にリーク試験を実施し、性能が維持されていることを確認すること。リーク試験は半年に1回の頻度で実施することが望ましいが、最低でも1年に1回は行うこと。

13. 4 電子線、 γ 線滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、電子線及び γ 線滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 滅菌線量については、滅菌対象物についての適切なバリデーションの結果に基づいて設定すること。
- 2) 滅菌工程のパラメータは、バリデーションの結果に基づき設定すること。また、そのパラメータに従って照射が行われたことを実証する適切な記録を作成し保管すること。
- 3) あらかじめ定められた頻度で滅菌対象物のバイオバーデンの調査を行うこと。
- 4) 照射を行う滅菌対象物として適切な形態については、原則としてバリデーションの結果に基づき文書化すること。また、滅菌前及び滅菌後の当該滅菌対象物の適正な保管管理の方法についても文書化すること。
- 5) 照射を受けた滅菌対象物の品名、載荷形態、数量、照射日及び吸収線量について管理すること。また、これら滅菌された滅菌対象物については、その滅菌に関する状態について追跡することが可能な適切な識別(例えば滅菌ロット番号)を行うこと。
- 6) 照射を受けた滅菌対象物は、その保管管理上の最少包装形態毎に、その外側の容易に確認できる位置に照射済である旨の表示を行うこと。
- 7) 線量測定システムは、国家標準への追跡可能性が確保されたものであること。
- 8) 照射滅菌を委託する場合においては、ほかに定められている事項に加えて、委託者と受託者との間において少なくとも次の事項を文書により取り決めること。
 - ① 委託品の輸送中の無菌性保持に関すること。
 - ② 受託先より発行される照射済品であることを証明する書類の書式に関すること。

- ③ 照射滅菌された個々のロットについて、必要な場合においては、委託者の求めに応じて受託者が開示する滅菌条件に関すること。
- 9) あらかじめ定められた滅菌線量が引き続き適切なものであることを保証するための適切な頻度による定期的な確認(滅菌線量監査:sterilization dose audit)を実施すること。

13. 5 その他の滅菌法

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、当該技術に特有の項目については、適切な管理を行うこと。

14. 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)

CIP とは、適切な洗浄剤を用いて、装置、配管等を取り外すことなく一連の設備を洗浄する方法である。CIP 対応設備を設計する場合の要点や実施する際の留意点を以下に示す。実施する際の留意点は CIP 対応設備だけでなく一般的な洗浄作業全般にも適用すること。

14. 1 CIP 対応の設計要点

CIP の対象となる装置、配管等並びにこれらに CIP に必要な洗浄剤を供給する設備を設計するに当たっては以下の事項に注意すること。

- 1) CIPを行う装置、配管等については、その内面が平滑であって洗浄の容易なものを選定の上、設計すること。また、洗浄の確認が容易な構造であること。
- 2) 装置、機器に付帯する配管はデッドレッグを可能な限り少なくすること。装置や付帯する配管、バルブ等は排水ができる構造、勾配を考慮すること。
- 3) CIPに必要な洗浄剤を供給する設備は、安定して流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等を保つことができるように設計すること。
- 4) 洗浄対象を分割して洗浄する場合は分割した境界部分が適切かつ効果的に洗浄できるよう設計すること。
- 5) 洗浄物は洗浄後に再汚染させないこと。

14. 2 洗浄剤の選定

- 1) 洗浄剤は、残留物質の除去能力、除去すべき残留物質の物理的及び化学的特性並びに製造装置との適合性を考慮して選定する。最終すすぎ工程を開始するまでに洗浄剤の全ての成分を規定値以下まで除去すること。
- 2) 洗浄剤には、水、温水、洗剤、アルカリ溶液、温アルカリ溶液、有機溶媒等が含まれる。
- 3) 製品に曝露する設備の表面の最終すすぎ水は、仕込み水と同等の品質を有すること。
- 4) 洗浄剤の品質規格を確立し、文書化すること。

14. 3 CIP 工程パラメータ

CIP 対象表面のうち洗浄困難な部分はバリデーション段階で特定し、当該部分の洗浄のために必要な補足的作業又は工程を設定し効果を検証すること。バリデーションの結果をもとに、あらかじめ定めた許容レベルまでの洗浄が可能な CIP 工程パラメータを定め設定根拠を文書化すること。CIP 工程パラメータには以下のものが含まれる。

- 1) 洗浄剤の種類及び濃度
- 2) 洗浄剤の流量
- 3) 表面と洗浄剤との接触時間
- 4) 洗浄剤の温度及び圧力
- 5) 洗浄時間
- 6) 導電率, pH, TOC 等洗浄終点を示すパラメータ(洗浄剤の成分をもとに決定すること。)
- 7) 製造作業終了後 CIP 開始までの最大許容放置時間(製造作業による汚れが時間経過により洗浄されにくくならないよう管理すること)

14. 4 日常管理

CIP 工程毎にそのデータについて記録を作成の上保管し、定期的に照査すること。CIP 実施記録その他の記録には、少なくとも以下の事項を記載すること。

- 1) CIP 実施年月日及び時間
- 2) CIP 対象設備の名称
- 3) CIP 実施前に製造された製品の名称及び製造番号
- 4) CIP 実施後に製造された製品の名称及び製造番号
- 5) CIP の実施者
- 6) CIP 実施条件
- 7) CIP 実施条件の適合性確認
- 8) CIP 終了から当該 CIP 対象設備を使用するまでの時間
- 9) 洗浄終点を検出する計器、流量、圧力等 CIP パラメータを示す計器の校正の有効性

14. 5 保守・管理

CIP パラメータである圧力、温度、流量に影響を与えるポンプなどの重要な機器については定期的に保守・管理を行うこと。重要な機器を交換する場合は、同等の性能の機器を選定し交換前と同等な CIP が実施できることを検証し、文書化すること。

14. 6 職員の教育訓練

CIP に関わる職員の教育訓練には以下の事項が含まれる。

- 1) CIP 設備の構造及び CIP 工程の概要
- 2) CIP 工程に異常が生じた場合に採るべき措置

3) その他必要事項

15. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)

SIP とは、装置を取り外すことなく一連の設備を滅菌する方法である。滅菌媒体として高圧飽和蒸気を用いる方法が一般的である。

15.1 一般要件

- 1) 大きさ又は形態からオートクレーブによる滅菌が不可能な設備(タンク、充てんライン、移動ライン、ろ過装置及び注射用水製造装置等)について SIP を適用する場合においては、装置内の温度計、圧力計、熱電対、及び湿熱抵抗性BI等の適切な手段を用いて、十分な滅菌効果(通例は無菌性保証水準 $\leq 10^{-6}$)のあることを実証すること。BIを使用する場合は蒸気や凝縮水の流れを妨げないように設置すること。
- 2) SIP には、精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気を用いること。蒸気の凝縮水は、製品の仕込み水と同等以上の規格に適合すること。
- 3) 設備内において滅菌が最も困難な箇所(コールドスポット)を確定し、当該コールドスポットにおける無菌性保証水準の達成度を定期的に検証すること。
- 4) SIP 実施後の設備の無菌性を維持すること。SIP においては、全設備の内部がまだ蒸気陽圧下にあるうちに無菌ガス(空気又は窒素)を導入し、蒸気及び凝縮水を当該設備から除去し、当該設備の内部を使用準備が整うまで陽圧下に維持すること。内部を陰圧又は常圧の条件下において運転を行うことがある設備については、それらの条件においても設備の無菌性が損なわれないことを検証すること。SIP 終了からその設備を使用するまでの最大許容放置時間を定めて検証すること。
- 5) 自動的に SIP を行う機能を有していない設備については、手動操作の手順を確立し、それを厳守するとともに重要な操作についてはダブルチェックとすること。また、手順のとおりに操作が行われたかどうかについて記録を作成すること。

15.2 装置設計の要点

SIP による滅菌を行うための装置は、使用する蒸気及び製品への適合性を考慮した上で、空気及び凝縮水が滞溜することのないように設計すること。設計時には、以下の点を考慮すること。

- 1) 装置の内表面の円滑さ
- 2) 滅菌すべき全ての表面への飽和蒸気の到達性
- 3) 飽和蒸気の導入位置、及び分配
- 4) 配管設備に係るエアポケット、凝縮水の滞溜及び不要な分岐の排除並びにデッドレッグの最小化
- 5) 配管の適切な勾配
- 6) 蒸気及び凝縮水の適切な排出口の設置

- 7) 装置の耐熱性及び耐圧性
- 8) 蒸気品質への装置材質の適合
- 9) 適切なベントフィルターの設置, 陽圧保持等, SIP 中及びその完了後の無菌性を維持するための適切な方策
- 10) SIP を分割して実施する場合は分割した境界部分が確実に滅菌できるよう設計すること

15.3 日常管理

- 1) SIP 対象設備で CIP を含む洗浄を実施した場合は速やかに SIP を実施すること. SIP 工程毎にそのデータについて記録を作成の上保管し, 定期的に照査すること. SIP を実施するごとに, 設備内の温度(蒸気供給温度, タンク内温度, ドレイン末端温度等)及び圧力(蒸気供給圧力, タンク内圧力, 配管内圧力等)並びに処理時間に係るデータを蒸気導入から終了まで連続的に計測し, 記録することが望ましい. 連続的な計測及び記録の作成を行うことができない場合においては, 滅菌パラメータが達成されたことを確認することができる代替の方法によること.
- 2) SIP 実施記録又はその他の記録には, 少なくとも以下の事項を記載すること.
 - ・SIP 実施年月日
 - ・SIP 対象設備の名称
 - ・SIP の実施者
 - ・SIP 実施条件
 - ・SIP 実施条件の適合性確認
- 3) SIP の実施前と実施後とについて容易かつ明確に識別できるようにすること.
- 4) SIP 工程において無菌ガスを導入するための無菌フィルター並びにタンク及びチャンバーのベントフィルターについては, 定期的に完全性試験を行い, 機能が維持されていることを確認すること.
- 5) 温度計等の重要な計器は適切な間隔で校正すること.

15.4 保守・管理

滅菌用蒸気の導入や凝縮水の排水が速やかに行われるようバルブやスチームトラップは定期的に保守を行うこと. SIP 対象部の配管の形状やサイズ, スチームの供給条件を変更した場合はバリデーションを実施すること.

15.5 職員の教育訓練

SIP に関わる職員の教育訓練には以下の事項を含むこと.

- 1) SIP 設備の構造及び SIP 工程の概要
- 2) SIP 工程に異常が生じた場合において採るべき措置
- 3) その他必要な事項

16. 無菌充てん工程

16.1 一般要件

無菌充てん工程は、以下の要件を満たすこと。

- 1) 無菌充てん作業に関し、充てん機器の組立を含む準備段階から、滅菌、打栓、巻締め、充てん後の洗浄・清浄化までの全ての工程に関する具体的操作手順並びにその他必要な事項（使用設備機器の管理項目、クリーンルームでの行動、責任者体制、許容される介入等）について、明瞭に記載された手順書を作成すること。
- 2) 無菌充てんにおいて、充てん、打栓、凍結乾燥等の無菌医薬品の製造工程や、無菌ろ過された製品が直接接触する滅菌済み容器等（栓を含む）が環境に曝露される作業については、重要区域（グレード A）において行うものとする。キャップの巻締め工程を無菌操作区域以外で実施する場合は、打栓されたバイアルが重要区域（グレード A）から搬出された後、巻締めが完了するまではグレードAの空気を供給することで保護されなければならない。キャップの巻締めは、その製品の容器-栓密封完全性に基づく汚染リスクに応じてグレードC以上の清浄度レベル区域に於いて行い、微生物汚染リスクまたは巻締め時に発生する微粒子などの汚染リスクに応じて補足的な措置を採ること。また、打栓を行う場所と巻締めを行う場所との距離及び打栓から巻締めまでにかかる時間については、可能な限り短くすること。
- 3) 無菌充てん作業においては、薬剤が接触する部分を含む機器若しくは直接容器を供給する機器等の組立を含む準備工程を含めて、すべての作業中環境モニタリングを行い、その結果を評価すること。充てん工程の環境モニタリング頻度等は、本指針の環境モニタリングの項を参照すること。
- 4) 無菌医薬品に係る製品が直接又は間接的に接触する設備機器表面は、バリデートされた方法によって製造前に除染や滅菌がなされていること。
- 5) 滅菌した設備は、使用されるまで無菌状態が維持されることが確認された方法により保管すること。
- 6) 充てん用無菌バルク容器と無菌充てん装置（充てんラインを含む）との接続箇所は重要区域において SIP 滅菌を行うことが望ましい。SIP 滅菌が適用できない場合は無菌性を保証する方法により行うものとし、例えば次の様な方法にて実施する。
 - ・ 重要区域において無菌操作法により接続する。
 - ・ グレードB以下の清浄度レベルの環境で接続する場合は接続後に当該環境に曝露した接続箇所及びその下流側を SIP 滅菌する。ただし、無菌性が高度に保証されている接続システム（市販の滅菌済み無菌コネクター等）を採用する場合はこの限りではない。
- 7) その他の直接支援区域を経由した滅菌ゴム栓等の無菌操作に使用される資材の搬入・供給については、当該資材の無菌性が保持されることが確認された方法により行うものとする。搬入・供給については必要最小限の回数とすること。
- 8) 無菌充てん工程の無菌性保証レベルについては、プロセスシミュレーションにより検証を行う

こと。

- 9) 充てんされる無菌医薬品に係る製品が強い生理活性を有する物質又は感染性が否定できない微生物に係るものである場合においては、薬局等構造設備規則及び医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に従うほか、必要に応じ、使用した設備及び充てんを行った区域について適切な不活化及び清浄化を行うこと。また、当該区域を通した空気を大気中へ放出する場合においては、適切な処理を行った後に放出すること。
- 10) 充てん工程については、最大許容時間を設け、その妥当性をバリデーションにより確認すること。

16.2 液体充てん工程

無菌の液体充てん工程は以下の項目を満たすこと。

- 1) 無菌バルクは、ガス用ろ過滅菌フィルターを装着した滅菌済み容器を用いて調製すること。用いたガス用フィルターは、使用後に完全性試験を実施すること。
- 2) 無菌バルクの調製に要する時間、及び調製から充てん終了までに要する時間について、その最大許容時間を定めること。また、調製済みの無菌バルクについては、その保管について、最大許容期間を定めること。なお、非無菌バルク液を調製し、充てんライン中においてろ過滅菌を行う場合は、当該バルク液中に微生物やエンドトキシンの増加が起らないようにし、バルク液調製後速やかにろ過滅菌を行うこと。
- 3) 充てん用無菌バルクの調製に用いる密封容器及び当該容器と充てん装置とを接続する装置の密封性について定期的に確認するとともに、その確認手順を定めること。また、パッキン類等については交換時期等を定めること。

16.3 粉末充てん工程

粉末の無菌充てん工程は以下の項目を満たすこと。

- 1) 充てん用バルク粉末は、密封容器に保管すること。ただし、異物及び微生物の汚染に対してそれと同等以上の防御効果が立証されている方法を用いる場合においては、この限りではない。
- 2) 保管のための密封容器の密封性に関して確認の手順を定め、確認を行うこと。また、パッキン類等については交換頻度等を定めること。
- 3) 無菌操作区域のうち充てん工程に係る区域における浮遊微粒子モニタリングについては、工程の発塵等の影響を考慮して、粉末充てん作業時の浮遊微粒子管理基準を定めること。基準値の設定に当たっては、当該区域の空調システムの稼動状態におけるバリデーションを通して得られた、以下のデータに基づくこと。
 - ・ 粉末充てん装置非稼動時
 - ・ 粉末充てん装置空運転時
 - ・ 粉末充てん作業時(工程管理の定期照査において実施)

- 4) 粉末充填の後に、加圧気体によって容器の外洗作業を行う場合においては、当該作業により発生する粉体の周囲への飛散を最少のものとすること。

17. ろ過滅菌工程

17.1 液体ろ過滅菌工程

17.1.1 液体ろ過滅菌用フィルターの選定

液体ろ過滅菌用のフィルターについては、化学的特性、物理的特性、生物学的安全性、微生物補足性能及びフィルターからの溶出物に係るデータを考慮して選定し、その上で評価計画書又は評価手順書に従って、製品とフィルターとの適合性、必要な膜面積等の工程特性を評価すること。通例、選定される液体ろ過滅菌フィルターは、孔径 $0.2/0.22\mu\text{m}$ 以下のものである。

17.1.2 液体ろ過滅菌の実施及び滅菌工程の管理

フィルター及び製品の特性に基づいてあらかじめ工程パラメータを確立すること。確立したパラメータに関してバリデーションを実施すること。

1) 洗浄操作

フィルター（二次側流路（ろ過後の配管、ホールディングタンク等）を含む。）について、抽出物、不溶性微粒子、還元性物質等を洗浄する工程を評価すること。

2) フィルター器具の滅菌操作

ろ過滅菌に係る一連の操作を確立すること。フィルターが確実に滅菌されることのほか、その滅菌によってフィルターが損傷を受けないことを確認すること。多数回滅菌を実施する場合においては、適用する滅菌条件における累積滅菌時間の許容限界を定めておくこと。フィルターの代表的な滅菌手法には、高圧蒸気滅菌、ガス滅菌及び放射線滅菌がある。

3) 完全性試験操作

製造で使用するフィルターの完全性試験は、微生物捕捉性能データとの相関性が実証された非破壊試験によること。完全性試験には、ディフュージョン試験（フォワードフロー）やバブルポイント試験がある。相関性の実証とは完全性試験規定値を満足するフィルターは、微生物捕捉性能が担保できることを確認すること（逆に規定値を下回るフィルターは微生物捕捉性能が担保できないこと）である。この基礎となるデータはフィルター供給者より提供を受けること。

① 適切な湿潤液を選択する。フィルター供給者が推奨する湿潤液又は実際にろ過滅菌を行う製品によりフィルターを湿潤させる。

② 完全性試験のための手順書は、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- ・ フィルター湿潤操作
- ・ 環境条件
- ・ 工程確認
- ・ 不合格分析及びトラブルシューティング
- ・ 記録

・ろ過滅菌工程条件

- 4) ろ過滅菌工程のバリデーションには、以下の事項を考慮に入れ、予想されるワーストケースの操作条件下において実施すること。無菌操作工程におけるリスクを評価し、場合によっては多段ろ過を検討することが望ましい。多段ろ過を導入する場合、後段ろ過滅菌フィルターは可能な限り充てん部の近くに設置すること。
- ① 製品とフィルターとの適合性(耐薬品性等)
 - ② 最大ろ過時間又は最大製品接触時間
 - ③ 最大ろ過量
 - ④ 最大流量
 - ⑤ 温度
 - ⑥ 最大差圧

17. 1. 3 製品固有の微生物捕捉性能のバリデーション

1) 微生物チャレンジテスト

製品に対するフィルターの微生物捕捉性能は、最大ろ過量、差圧等予測されるワーストケースに係る条件下において、製品毎にバリデートすること。ただし薬液特性、工程条件を考慮してグループ化することは可能である。

2) チャレンジ溶液及びチャレンジ微生物

① チャレンジ溶液

試験に用いる溶液は実際にろ過滅菌される製品であること。製品の抗菌性等のためにチャレンジテスト溶液を改変する場合においても、製品とフィルターとの適合性を確認するために、実際にろ過滅菌される製品溶液を用いて実工程のワーストケースをシミュレートしたろ過を実施し、その後、改変した条件におけるチャレンジテストを実施すること。

② チャレンジする微生物

Brevundimonas diminuta (ATCC 19146) 又はより科学的に妥当と思われるチャレンジ微生物を用い、無菌のろ液が得られることを確認すること。そのチャレンジレベルはろ過面の単位面積(cm^2)当たり最低 10^7 個以上であること。

17. 1. 4 日常の手順

1) ろ過設備の洗浄

ろ過設備を工程開発において確立された妥当な操作により、フィルターハウジングや配管を洗浄すること。フィルターの洗浄・再使用は原則として行わないが、必要な場合は工程開発において確立された適切な操作によりフィルターの洗浄を行うこと。

2) ろ過システム設備の滅菌

ろ過設備の滅菌は、工程開発において確立された妥当な操作により、微生物の増殖を防止するために洗浄工程後速やかに行うこと。

3) 完全性試験

バリデートされたフィルターの完全性試験は、フィルターアッセンブリーを分解せずに、ろ過（使用）後に実施すること。工程のリスクを勘案し必要に応じて、（使用）前にも実施すること。

4) バイオバーデン管理

ろ過前の製品のバイオバーデンレベルを適切な頻度で確認すること。

5) 維持管理及び変更管理

関連する試験検査設備を含め、フィルター及びろ過システム設備の維持管理手順を確立し実施すること。フィルターの使用及び維持管理手順の条件を変更しようとする場合における事前確認及び記録の手順をあらかじめ定めておくこと。

6) 職員の訓練

製造工程においてろ過滅菌に係る作業に従事する職員の訓練を実施すること。訓練の内容には、完全性試験の操作法、完全性試験が不合格であったときの調査の手順及びその実施、フィルターの装着及び脱着操作、フィルターの滅菌及び洗浄等が含まれるものとする。

7) 製造記録

製造記録には少なくとも下記の事項を記載すること。

- ① ろ過滅菌の手順
- ② ろ過滅菌を行った製品の名称及びロット数
- ③ ろ過滅菌を行った職員の記名押印又は署名
- ④ フィルターの供給者、フィルターの種類及びフィルターのロット番号又はシリアル番号
- ⑤ フィルター及びろ過設備の滅菌及び洗浄の条件
- ⑥ ろ過滅菌工程の条件（差圧、一次側圧力及び二次側圧力、流量、操作温度、ろ過時間、処理量等）
- ⑦ フィルターの完全性試験及びその合否

17.2 空気その他ガス

17.2.1 ガスろ過滅菌用フィルターの選定

ガスろ過滅菌用のフィルターについては、疎水性素材でできたものを選択すること。また、個々のフィルターの化学的特性及び物理的特性、生物学的安全性、微生物捕捉性能等に係るデータを考慮の上選定し、工程の特性に応じて必要流量及び工程差圧から必要な膜面積を算出すること。通例、選定されるガスろ過滅菌フィルターは、孔径 $0.2\mu\text{m}$ / $0.22\mu\text{m}$ 以下のものである。

17.2.2 ガスろ過滅菌の実施及び滅菌工程の管理

1) 滅菌操作

ガスフィルターは一般に多数回使用するため、適用する滅菌条件における累積滅菌時間の許容限界を定めておくこと。フィルターの代表的な滅菌手法には、定置滅菌（SIP）又はオートクレーブによる蒸気滅菌、ガス滅菌及び放射線滅菌がある。

蒸気滅菌においては、フィルターに水が残存し、ろ過流量の低下が生じないように十分な時間をかけて乾燥を行う必要があるが、細菌の増殖を防ぐため乾燥を短時間で済ませるような操作とすること。

2) 完全性試験操作

① フィルターの完全性試験は、使用フィルターの微生物捕捉性能を確認することができるような非破壊試験によること。(17.1.2 3)を参照)

② ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程(無菌充填装置、滅菌バルクホールディングタンクのベントフィルター、凍結乾燥装置、オートクレーブのバキュームブレイクフィルター等に係る工程)に使用するガスフィルターは、液体ろ過滅菌用フィルターに係る液体を用いた細菌チャレンジテスト(通例、フィルターの供給者が液体(通例、水を使用する。)を用いて実施する。)の結果との相関性を持った完全性試験を実施すること。この試験法については、フィルター供給者に確認すること(17.1.3を参照)。

③ ろ過したガスが直接滅菌製品に接触しない工程(中間体バルク工程及び発酵工程におけるエア供給等)に使用するガスフィルターはリスク分析に基づいて、適切な管理方法を確立すること。

3) ろ過滅菌工程条件

ガスフィルターは一般に多数回、長期間使用されるため特にその構成素材の酸化又は劣化を含む耐久性を確認すること。またろ過滅菌工程においての以下①から⑤に示すパラメータを確立しておくこと。ガスフィルターについては、液体フィルターとは異なり、ワーストケースを考慮したパラメータの設定は現実的ではなく、したがって工程毎の微生物補足性能のバリデーションを敢えて要求しない。

① 温度

② 最大差圧

③ ガス流方向

④ 使用期間

⑤ 滅菌回数

17. 2. 3 微生物捕捉性能の確認

ガスフィルターの微生物捕捉性能の試験法、捕捉性能評価結果について、フィルター供給者から提供される製品保証書、バリデーションサポート資料等により確認すること。

17. 2. 4 ろ過設備の設計

ろ過設備は、フィルター上に凝縮水が発生し、ろ過流量の低下や微生物の増殖が生じることを防止するために、凝縮水を速やかにハウジング及びフィルターの内部から排出できるよう適切に設計すること。WFI タンクのように凝縮水が発生する恐れのある場合においては、フィルターハウジン

グを加温するなどしてその発生を防ぐこと。17.1.4項を参照すること。

17. 2. 5 日常の手順及びバリデーション

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程において、ガスフィルターから離脱した粒子又はファイバーが製品の品質に影響を及ぼす可能性がある場合においては、液体を用いてその離脱を評価することができる。一般的にはフィルター供給者のデータに基づき、製造業者としてのフィルター洗浄(CIPや滅菌前の洗浄)のバリデーションの必要性を検討する。17.1.4項を参照すること。

18. 凍結乾燥工程

18. 1 一般要件

- 1) 凍結乾燥工程において、バイアルにあつては半打栓、アンプルにあつては工程を通じて開口状態にあるため、充てん区域から凍結乾燥庫までの運搬中、凍結乾燥庫中、及び凍結乾燥工程の終了から密封に至るまでの間、製品を微生物汚染から防護する配慮を行うこと。
- 2) 凍結乾燥庫への搬入に際しては、重要区域(グレードA)の清浄度レベルが維持された作業環境で行うこと。トンネル型の自動搬送ライン、一方向気流装置を備えた搬送車、アイソレータ等、職員の直接的な介入を避ける方法を採用することが望ましい。
- 3) 凍結乾燥工程を終えまだバイアルの打栓工程を終えていない製品、またアンプルの熔閉工程又はバルクの巻締め工程を終えていない製品については、グレードAの清浄度レベルが維持された搬出経路及び作業環境において取り扱うこと。
- 4) 凍結乾燥庫内においての打栓後、巻締めまでの間、密着性が維持されるよう容器及び栓の設計に配慮すること。キャップの巻締め工程を無菌操作区域以外で実施する場合は、打栓されたバイアルが重要区域(グレードA)から搬出された後、巻締めが完了するまではグレードAの空気を供給することで保護されなければならない。キャップの巻締めは、その製品の容器-栓密封完全性に基づく汚染リスクに応じてグレードC以上の清浄度レベル区域に於いて行い、微生物の汚染リスクまたは巻締め時に発生する微粒子などの汚染リスクに応じて補足的な措置を採ること。また、打栓を行う場所と巻締めを行う場所との距離及び打栓から巻締めまでにかかる時間については、可能な限り短くすること。
- 5) 上記2)、3)及び4)を実施する環境の微生物学的清浄度レベルの確認を行うこと。
- 6) 巻締め後の無菌性について、バリデートされた容器の完全性試験、工程内管理に係る試験検査により保証すること。アンプル等の熔閉するものについては、全数のリーク試験等を実施すること。バイアルを巻締めする場合には、栓のないバイアル又は不適切に打栓されたバイアルを取り除くこと。巻締め工程における閉栓トルク管理又は押し圧管理も有効な方法である。
- 7) 凍結乾燥中の無菌性の保持のために、減圧下の庫内への外部空気(例、機械室等)の浸入は極限まで抑制されなければならない。さらに、このためのリーク試験法及び復圧フィルター又は真空度を制御するためのリークフィルターの完全性を保証する確認基準を定めておくこと。

18.2 バリデーション

- 1) 凍結乾燥工程の無菌性を保証するため、凍結乾燥工程及びその前後の工程について適切な微生物学的監視プログラム及び物理的監視プログラムを策定し、バリデーションを実施すること。微生物学的監視プログラムは、通常、培地充てん試験、プロセスシミュレーション、一般的な凍結乾燥装置を含む滅菌工程のバリデーション、バイオバーデン管理等から構成される。物理的監視プログラムは、リーク試験並びに復圧フィルター及びリークフィルターの完全性試験から構成される。通常の滅菌工程のバリデーション、バイオバーデン管理、フィルターの完全性試験等は、無菌医薬品に係る他の製造設備と同様に実施すること。
- 2) 凍結乾燥工程における重要な管理プログラムとして、第20章にもとづき、プロセスシミュレーションを実施すること。

凍結乾燥工程に係るプロセスシミュレーションの実施に当たっては、実際の製造工程を参照しつつ、微生物の発育を阻害しない、かつ培地の性能を損なわない適切な条件を選択すること。

- ① 適切な冷却温度及び冷却時間を定めること。
 - ② 減圧度についても、突沸と自己凍結を起さない緩やかな減圧度を選択すること。
 - ③ 培地の乾燥及び性能低下を伴うことのない凍結乾燥プログラム、特に乾燥時間を設定すること。
 - ④ 凍結乾燥に係る工程のうち、減圧開始時、復圧時、搬入時等乱流が発生する工程、及び職員が介在する工程等微生物汚染の確率が最も高い工程を適切にシミュレートし、ワーストケースとしてこれらを複数回実施することについても考慮する。
 - ⑤ 凍結乾燥製剤に係る製品の中には、安定性の保持のために、窒素等の不活性ガスが封入されるものがある。このような場合において、好気性菌の生育条件を確保するためには、不活性ガスの代わりに空気を用いる。嫌気性菌の存在が確認された場合又はその存在が懸念される場合においては、不活性ガス及び嫌気性菌用の培地を用いる。
- 3) 標準的な培地充てん本数及び凍結乾燥装置の大きさとの関係から、後者が前者と同等か又はそれを下回る場合においては凍結乾燥装置の大きさに相当する本数を充てんする。培地充てんの標準的なサイズ 5,000 本を超える大きさの凍結乾燥装置では適切な位置を選択して培地を充てんした容器を置くこと。すなわち、通例ランダムに置くか、順番に間引いて凍結乾燥庫の中にまんべんなく設置し、評価に偏りが出ないようにしなければならない。一方、復圧フィルターの不完全さ、扉の隙間からのリーク、アイスコンデンサー側からのリーク、真空ポンプからの逆拡散による汚染等を中心にワーストケースを評価しようとする意図があれば、そのような汚染の機会が多いところに置くことについても考慮する。
 - 4) 無菌性保証のため、容器及び栓の完全性に関するバリデーションを実施すること。
 - 5) 減圧下の庫内への外部空気の浸入に関して、リーク試験法の妥当性並びに復圧フィルター及び真空度を制御するためのリークフィルターの完全性についてバリデーションを実施すること。リーク試験の判定基準は、凍結乾燥装置の庫内容量、製造工程における減圧の保持時間、

凍結乾燥装置周辺の設置環境を考慮し、凍結乾燥庫内の微生物汚染の危険性が最小レベルになるよう厳格に設定すること。

18.3 凍結乾燥装置の洗浄及び滅菌

1) 凍結乾燥装置の洗浄に当たっては次のことに留意すること。

- ① 凍結乾燥庫内は、構造が複雑であるため、それらの洗浄の難易度をよく認識し、洗浄手順を定めること。
- ② 洗浄効果を確認する場合の採取方法については、排水の採取のほか、棚裏及び排水口近傍においてはスワブ法の併用が望ましい。また、清浄な粘着テープによる転写法も有効である。スワブ法及び洗浄水サンプリング法において、洗浄効果確認指標とする薬剤(実製品、模擬医薬品等)について、洗浄の容易性や薬理活性の高さを考慮の上、選定する必要がある。
- ③ 洗浄に関して洗剤を使用する場合においては、洗剤の毒性データ等を入手し、スワブ法及びリンス法における評価方法を定めて、残留洗剤の評価を行うこと。

2) 凍結乾燥装置の滅菌においては適切な滅菌方法を設定し、滅菌のバリデーションを実施すること。

- ① 凍結乾燥庫の内部は、構造が複雑であり、多種多様な材質が使用されているため、その滅菌方法については、コールドスポット又は滅菌ガスの拡散を考慮して、安全側に立って設定すること。特に滅菌ガスによる場合においては、温度や湿度のばらつきが避けられないことから十分な時間をかけることとし、滅菌ガスの循環及び拡散の方法をよく検討すること。
- ② 蒸気滅菌による場合においては、凍結乾燥庫の内部の構造が複雑であることを勘案し、残留空気の置換及び凝縮水の排除に注意すること。
- ③ 蒸気滅菌の頻度については、原則として凍結乾燥サイクル毎に実施するものとする。製品の種類その他の要因により滅菌間隔を変更する場合においては、その間の微生物学的バリデーションにおいて妥当性を検証すること。

18.4 日常管理と維持管理事項

1) 凍結乾燥装置のリーク量測定は下記のように実施すること。また、凍結乾燥庫内からのガス発生に由来する擬似リーク量に注意すること。

① 凍結乾燥時のロット毎のリーク試験。

凍結乾燥終了時のリーク試験において、簡潔に測定記録をとる。

② 蒸気滅菌終了後のリーク試験。

蒸気滅菌工程は凍結乾燥庫に大きな負荷を与えることから、冷却後に測定記録をとること。

③ 定期的再バリデーション時のリーク測定。

定期的再バリデーションの実施時期等に合わせて、装置を空にし、一昼夜程度の時間を

かけ、実リーク量を測定できるように実施する。

- ④ ①又は②の測定において、異常又はその傾向が発見された場合においては直ちに追加のリーク試験を実施等、適切な是正措置を行うこと。
- 2) 設備の所定の機能が維持されていることを定期的に確認するときは棚熱媒循環系、冷凍機冷却系、真空排気系等を当該確認の対象に含めること。
 - 3) 復圧フィルター、リークフィルター、真空シール用パッキン等は運転時間及び運転回数を勘案し定期的に交換すること。
 - 4) 監視及び制御を実施する温度制御器、真空計等の重要計器は定期的に校正し、記録を作成の上保管すること。校正頻度は、前回の結果において頻度変更の必要性が示されない限り、約6カ月毎とすることが望ましい。
 - 5) 真空計は微小圧力を測定する高精度の計器であり、トレーサブル性が確保された方法で現場校正を行うことは現状では困難である。専門の校正機関に依頼し、工場外で校正を実施してもよい。

19. アイソレータシステム／バリアシステム／ブローフィルシール

19.1 アイソレータシステム

適切に設計されたアイソレータは高度な無菌性環境が達成されるが、完全に密閉された空間ではない。従って、薬理活性の高い薬物の製造においては内部を陰圧に保持したアイソレータが用いられることもあるが、通常は無菌医薬品に係る製品の製造においては、内部が陽圧に保持されたアイソレータが用いられる。また、製品の無菌性を高度に保証するためには、HEPAフィルター、グローブ、ハーフスーツ及び各種シール部の保守・点検を含む包括的な予防保全プログラムが必要である。

19.1.1 一般要件

- 1) 無菌医薬品に係る製品の製造を目的とするアイソレータを設置する環境の空気清浄度レベルは、少なくともグレードDとすること。
- 2) 二つのアイソレータの接続並びに無菌資材並びに無菌原料の搬入及び搬出に用いる接続ポートは、アイソレータの無菌性を維持することができる構造とすること。
- 3) ハーフスーツ、グローブ、搬出口及び接続ポートの数は、汚染の機会を少なくするために必要最小限とすること。
- 4) 製品搬出口等の開口部にあっては、外部からの汚染を防ぐことができる構造とし、常にアイソレータ内部から外部へ向かう気流を確保すること。一般的には適切な差圧を維持することにより達成する。
- 5) アイソレータ設備の内表面の除染手順については、適用する除染剤に対して抵抗性の高い芽胞の4～6 log の減少が達成されることを検証したものであること。除染の程度は、アイソレータ設備の用途及びバイオバーデンを考慮して設定すること。アイソレータ設備に持ち込む資材等の除染手順についても、同様に4～6 log の減少を実証の上確保すること。

- 6) 製品と接触する表面の除染手順については、除染前のバイオバーデンをできるだけ低く抑える方策を講じると共に、6 log 以上の減少を達成できる条件によること。
- 7) あらかじめ定めた基準に基づいてリーク試験を実施すること。
- 8) 除染の頻度は、リスクに基づいて適切に設定し、バリデーションによって確立して定期的に見直すこと。

19. 1. 2 アイソレータシステムの設計

アイソレータシステムの設計においては、装置の構造、運転条件、アイソレータ内で行う各種作業に関するリスク評価を行い、結果を仕様に反映すること。

19. 1. 3 空調システム

- 1) アイソレータ設備の内部の清浄度は、グレードAに適合するものであること。
- 2) アイソレータシステムの換気回数は、微粒子及び汚染物質の増加並びに昇温を避けるために十分な回数であること。
- 3) 空気の流速及び気流パターンは、アイソレータシステムの内部における作業内容に適した清浄環境を維持するために十分なものであること。
- 4) アイソレータ設備の内部の空気の循環は、HEPA規格以上のフィルターを介して行うこと。アイソレータの外部との吸排気もHEPA規格以上のフィルターを通すこと。
- 5) アイソレータの差圧は設置室に対して最低17.5 パスカル程度を保持すること。ただし、作業にハーフスーツ、グローブを使用する場合等、作業の内容によっては、さらに高い差圧を保持することが必要となる。運転中は差圧について連続的にモニタリングを行い、圧力異常低下時においては警報を発するようにされていること。

19. 1. 4 除染

- 1) 除染工程の確立に当たっては以下の点を考慮すること。
 - ① アイソレータシステム内表面の除染に先立ち、必要に応じてアイソレータシステム内表面を洗浄し、乾燥させること。
 - ② 除染剤の投入量
 - ③ バイオロジカルインジケータ
 - ④ ケミカルインジケータ
 - ⑤ アイソレータ内部及び周囲の温度分布
 - ⑥ 湿度
 - ⑦ 除染剤への曝露時間(除染時間)
 - ⑧ ガス除染剤の場合は曝露濃度
 - ⑨ 差圧
 - ⑩ 除染剤の拡散確認

⑪ バイオバーデン

- 2) 除染剤は、アイソレータシステムの材質、アイソレータ内における作業内容、アイソレータ内部に持ち込む資材等の量及び形態、アイソレータ内部のバイオバーデン等を考慮して選定すること。除染剤は、過酸化水素のほか、過酢酸、オゾン、二酸化塩素等である。
- 3) 除染に使用するミスト、蒸気又はガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した職員が除染作業を行うこと。
- 4) 除染後、除染剤濃度が許容基準以下に低下していることを確認すること。この許容基準は職員の安全のほか、製品や後続工程への影響を考慮すること。
- 5) 除染剤はロット毎に、あらかじめ定められた除染剤の組成との同一性を確認すること。

19. 1. 5 教育訓練

アイソレータシステムの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項。
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法。
- 3) アイソレータ設備内部の除染。
- 4) アイソレータ設備の完全性試験。
- 5) 製品等及び資材の搬入及び製品の搬出。
- 6) アイソレータ設備の運転、モニタリング及び維持管理。
- 7) 化学物質等安全データシートに基づいた除染剤の安全管理及びアイソレータ設備との適合性。
- 8) 工程に特異的な標準作業手順。

19. 1. 6 日常管理

アイソレータ設備の日常管理には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) バリデーションの結果を基に、アイソレータ設備を運転する作業に係る手順書を作成すること。
- 2) アイソレータ設備では比較的高い完全性が維持されていると考えられるが、絶対的な完全性が保たれているわけではない。したがって、一定期間毎及び除染の都度その前にリーク試験を行うこと。以下にリーク試験の例を示すが、リーク試験はこれらの方法に限らない。
 - ① 圧ホールド試験
 - ② ガス検出法
- 3) グローブの素材は使用する洗剤及び除染剤に耐性のあるものを使用すること。
- 4) グローブは毎使用時、目視により破れ等がないことを確認すること。
- 5) グローブによる作業は、グローブを保護する目的でインナーグローブを装着して行うことが望ましい。
- 6) 物理的なグローブリーク試験及びスワブ法等による微生物学的なモニタリングは定期的に行うことが望ましい。

- 7) 消耗資材について、維持管理のための計画を作成し、交換の時期を明らかにしておくこと。
- 8) 除染を実施するときは、温度、湿度、ガス濃度等、除染に影響を及ぼすと考えられる項目について、あらかじめ定めた測定ポイント箇所において測定し、記録を作成すること。
- 9) アイソレータ内部の微粒子数は、あらかじめ定めた箇所において、一定間隔でモニタリングを行うこと。
- 10) 微生物学的モニタリングは、構造設備の特徴及び作業の特性に応じたリスクに基づき、あらかじめ定めた箇所において一定間隔で実施すること。一般的には、アイソレータ設備内部の表面、グローブの表面、アイソレータ設備に搬入した資材及びそれらの接触箇所等がモニタリングの対象となる。測定箇所と測定頻度の妥当性については、定期的に評価すること。

19.2 アクセス制限バリアシステム (RABS)

アクセス制限バリアシステム(Restricted Access Barrier System, 以下 RABS)は、無菌操作において職員と重要区域を分離し、職員による重要区域への直接的な介入を減らすことにより、製品の高度な無菌性を達成する方策の一つである。

RABSは、物理的な障壁と、HEPAフィルターを介して供給される気流、適切な管理運用システム等を主要な要素とする、ハードとソフトを融合した無菌操作区域(重要区域)を有するシステムをいう。

RABS の設備構成は、簡易的なハードウォールから、アイソレータと同等の強固な障壁と隔離性能をもつものまで様々である。また付随する空調システムの方式については、設置室の空調を利用するものや、独立した空調系統を持つもの等がある。本章では、RABS の設計並びに運用に関する基本的要件を示す。

19.2.1 一般要件

- 1) RABS 内の環境や空調システムは、本指針の7章に示す重要区域に掛かる要件を満足すること。
- 2) RABS が設置される部屋は直接支援区域として定義し、その環境の空気の清浄度レベルは、グレード B 以上とすること。
- 3) 無菌操作中に職員が介入する場合は、グローブ、又はハーフスーツを介して作業を行うこと。グローブやハーフスーツについては、製品汚染のリスクを最小限とするために、消毒や点検、交換などに関して適切な手順を定め、これを実行すること。グローブの運用に関する具体的な要件については 19.1 アイソレータの章を参照のこと。
- 4) RABS 内の製品接触面は SIP により滅菌されることが望ましい。SIP が不可能な部分については、オートクレーブなどで滅菌した後、無菌的に組み立てること。アイソレータのような除染工程を実施することが可能な場合は、製品接触面について更に高度な微生物学的清浄度を達成することができる。
- 5) RABS 内の製品の非接触面については、適切な方法により消毒を行うこと。

- 6) RABS 内へ滅菌された材料を持ち込む場合は、汚染を防ぐ適切な移送システムによって行うこと。容器に入った材料を容器毎、RABS 内に持ち込む場合は、容器の外表面を適切な方法で除染すること。
- 7) 製造作業中に RABS の扉を開けて職員の介入操作を行う場合は、製品の汚染リスクが高くなるため、以下に留意すること。
 - ① 介入操作後に適切な消毒を行い、潜在的な汚染リスクを排除すること。
 - ② 扉を開けた時に RABS 内にあった容器の扱いについては、製品に対する汚染リスクに基づき、あらかじめ適切な処置手順を定めておくこと。想定外の事象により扉を開けた場合は、原則として RABS 内の容器を全て取り除くこと。
 - ③ 介入操作は全て記録すること。
- 8) 無菌操作中に開ける可能性のある扉の外側には、ISO5(少なくとも無負荷時)のプロテクションブースを備えていることが望ましい。扉を開けたときに、RABS 内からプロテクションブースへ向かう気流が確保されること。

19. 2. 2 教育訓練

RABS の使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法
- 3) RABS 内部の消毒
- 4) 中間製品、資材等の搬入及び搬出手順
- 5) RABS の運転、監視、測定及び維持管理
- 6) 扉を開けて行う介入操作の手順と留意事項

19. 3 ブローフィルシール

ブローフィルシールは、清浄環境下において、プラスチックペレットからプラスチック容器を成型するとともに、同時に充てん及び閉そくを行い、無菌製品を製造する一貫製造方式による技術である。容器の成型、充てん及び熔閉を連続して密閉環境において行うもので、充てん中は作業者の介入が全く無く、高度な無菌環境が維持されるため、通常、製品の熔閉後の滅菌(高圧蒸気滅菌等)を行わずに無菌性を保証できる。閉鎖系による自動一貫連続工程であるために、製造時の汚染の機会が比較的少ない点に特徴がある。

ただし、完全な閉鎖系の中で充てん閉そくが行われるものや、キャップや中栓を外部から投入するものなど、異なるタイプのシステムがあるので、それぞれの特徴に応じた無菌管理プログラムを構築する必要がある。

19. 3. 1 ブローフィルシールの範囲及び対象工程

ブローフィルシールによって製造する無菌医薬品に係る製品の製造工程へのこの指針の適用

については、充てん及び熔閉の後に滅菌(高圧蒸気滅菌等)のない製造工程であって、液状医薬品に係る製品の製造においては薬液の除菌ろ過以後、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまで、粉末医薬品に係る製品の製造においては無菌粉末の供給、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまでを対象とする。これに関係した工程のうち、特に留意すべき事項は以下のとおりである。

- 1) プラスチック容器からの可塑剤、添加物、未重合モノマー等の溶出
- 2) プラスチックペレットのパイロジェン
- 3) 容器成型の環境
- 4) 薬液の滅菌(ろ過滅菌による薬液の製造)
- 5) 容器と薬液との適合性
- 6) 充てん環境の清浄度レベル及び設備の設置環境
- 7) 熔閉作業

特に、2)プラスチックのパイロジェン、3)容器成型の環境、成型された容器内の空間の清浄度レベル、6)充てん環境の清浄度レベル、7)熔閉作業及び「無菌性の評価」について無菌性の管理の面から厳密な基準が必要である。

19. 3. 2 容器の成型及び製品充てんの工程のフロー及びその環境

1) ブローフィルシール工程の重要工程

- ① 液調製
- ② ろ過滅菌
- ③ ろ過した液の保管
- ④ 成型(成型の環境に供給される清浄空気を含む。)
- ⑤ 充てん
- ⑥ 熔閉

2) ブローフィルシール工程の特徴

- ① プラスチック容器の成型、充てん及び熔閉操作は、連続した自動作業によって行われる。
- ② 充てん及び熔閉作業は、周辺と隔離された小空間において行われる。このため通常の無菌製品の製造において必要となる空気の清浄度レベルがグレード A のいわゆる無菌室は必ずしも必要ではなく、成型及び充てんに係る部分の局所小空間がグレード A の清浄度レベルに保持されていればよい。したがって、成型及び充てんに係る部分の局所小空間の清浄度レベルの管理が重要となる。

19. 3. 3 プラスチック容器の無菌性保証

ブローフィルシールにおいては、成型されたプラスチック容器の内面は無菌でなければならない。プラスチック容器の内面の無菌性が確保されていることを保証するためには、次の条件が必要とな

る。

- 1) プラスチックペレットの保管期間に、製品の無菌性やパイロジェンレベルに影響を及ぼすほどの微生物汚染が起きないように適切に管理されていること。
- 2) 熔融及び成型の温度及び時間は、樹脂の成型のみならず、樹脂由来の微生物滅菌の観点からも重要である。プラスチックの熔融及び成型に至る時間及び温度が乾熱滅菌(プラスチックペレットが熔融され、成型される工程は、水分のない乾熱状態となる。)の条件として妥当なものであることが検証され、かつ管理されていること。

参考: 日米欧薬局方においては、乾熱滅菌の指標菌として、*Bacillus atrophaeus*を推奨している。*B.atrophaeus* ATCC9372 についてガラス上における実測 D_{160} 値は 0.89~1.22, プラスチック上においては 1.22~2.07 と報告されている。

- 3) 成型及び充てん工程の無菌性を、プロセスシミュレーションによって検証すること。

19. 3. 4 ブローフィルシール工程の重要管理項目

ブローフィルシール工程において、重要な管理項目を示す。

- 1) プラスチックペレットのバイオバーデン
プラスチックの材質及び添加剤のバイオバーデン(特に真菌)については、事前に確認しておくこと。プラスチックペレット供給者からの情報が十分でない場合においては、プラスチックペレットの清浄度レベルに留意すること。
- 2) プラスチックの熔融温度及び押出し成型までの時間の管理を行うこと。
- 3) 薬液調製ラインの滅菌及び製品の無菌性の保証のため、薬液の製造及び輸送のラインは、CIP 及び SIP を行うことができるように設計されていることが望ましい。CIP 又は SIP を行うことができない設備においては、同等の結果が保証されるような管理を行うこと。
- 4) 環境空気の品質
ブローフィルシールでは、製品が環境空気に曝露されるのは、成型及び充てんに係る部分のみである。成型及び充てんに係る部分の局所の環境及びそこに供給される空気の清浄度レベルはグレード A を満足すること。
成型及び充てんに係る設備の周辺の空気の清浄度レベルはグレード C 以上であること。職員の更衣についても設置環境に応じた清浄衣を着用すること。
- 5) 射出成型用空気の品質及び空気フィルターの完全性
容器内表面に接触する空気は、ろ過滅菌エアフィルターを通した空気を用いること。圧縮空気を使用する場合は、油分や水分などの管理が行うことが重要である。また生菌数及び微粒子数に係る清浄度レベルに関して、グレード A 相当に管理すること。
- 6) 充てんの局所空間の空気
充てん局所空間となる充てんノズルが存在するエアシャワー室とプラスチック材料が熔融して吐出する部分への供給エアは、空気ろ過滅菌フィルターを使用することが一般である。この局所環境のモニタリングには、浮遊微粒子数を測定する方法が一般的であるが、当該限定区域

をろ過滅菌フィルターを介した無菌エアでパージしている場合は、フィルターの完全性を確認することにより、無菌エアの無菌性を保証すること。

加えて、充てん局所空間に、充てん前の準備作業、及び充てん中の調整や清掃作業などで職員が介在する場合は、適切な環境モニタリングを実施すること。

7) 製品の冷却媒体及び製品の品質

冷却媒体が直接製品に接触することはないが、樹脂中への万一の漏えい又は混入に留意すること。

8) 熔閉の完全性

熔閉の完全性は、ブローフィルシールに係る工程管理において極めて重要である。希ガス封入検知法、高圧電気検知法その他種々の方法が考案されている。適切な方法により熔閉の完全性を保証すること。また、その方法の信頼性を調査しておくことが重要である。

9) ブローフィルシール工程の CIP 及び SIP (温度、時間及び F_0)

10) 充てんラインの SIP 及び無菌性保持の完全性

11) 熔閉工程に係るチャレンジテスト

12) 充てん工程に係る培地シミュレーションテスト

13) 連続運転(無休止、連続稼動限度の確認)

ブローフィルシール工程は長時間にわたり連続運転されることが多い。薬液の安定性や工程全体の微生物汚染リスクに応じて、連続運転の上限時間を定めておかなければならない。また、中断又は休止の後の再開の手順及び確認事項を定め、これを遵守しなければならない。

20. プロセスシミュレーション

20.1 概要と範囲

プロセスシミュレーションとは、「培地充てん試験法」の考え方を全無菌工程に広めたものである。無菌製品は、複数の無菌化工程、無菌原料及び無菌資材の組合せによる複合的な工程により製造されるものであり、充てん工程は無菌製品を製造するための一工程である。無菌操作法により製造される製品の無菌性保証の適切性を検証するためには、無菌操作により行う工程の全てについてバリデーションを行わなければならない。プロセスシミュレーションはその一方法であり、製品の代わりに培地又は菌の増殖を保持する物質を用い、無菌充てん工程にとどまらず、無菌医薬品に係る製品の製造工程全般の評価を行う方法である。その対象範囲は、「ろ過」、「晶出」、「乾燥」、「粉碎」、「混合」、「粉末のトレイ凍結乾燥工程」、「乾燥工程」等無菌原薬に係る製品の製造工程、「充てん」、「閉そく」等の無菌製剤に係る製品の製造工程全般が包含されている。

また、作業を行う職員、作業環境、作業及び操作は、実際の製品の製造工程に可能な限り準じることとし、かつ、実用的な範囲内でワーストケースを想定して行う。実施にあたっては、日本薬局方 参考情報「培地充てん試験(プロセスシミュレーション)」を参考にすること。

20. 2 実施要領

20. 2. 1 実施頻度

1) 初期評価

初期評価の対象は、それぞれ初めて使用する設備、装置、工程及び異なった容器デザイン（同じ容器デザインでサイズの異なるものは除く）などである。日本薬局方を参考にそれぞれの充てんラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、プロセスシミュレーションを少なくとも連続3回、別々の日に実施する。バルクの場合は一製造単位の量を用い、プロセスシミュレーションを実施する。

2) 再評価

各無菌操作工程及び充てんラインの各作業シフトについて、日本薬局方を参考にそれぞれの充てんラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、少なくとも半年毎にプロセスシミュレーションを実施する。バルクの場合は一製造単位の量を用い、プロセスシミュレーションを実施する。無菌重要工程に携わる職員は、無菌操作に関する教育訓練を受け、少なくとも年1回の頻度でプロセスシミュレーションに参加すること。

各無菌操作工程及び充てんラインを6箇月以上使用しなかった場合は、再使用する前に初期評価に準じる回数のプロセスシミュレーションを実施する。

無菌性保証に影響を与える工程、設備又は装置の変更、無菌重要工程に携わる職員の変更、環境微生物試験結果の異常、最終製品の無菌試験で汚染製品が認められた場合には、必要に応じて初期評価に準じる回数のプロセスシミュレーションを実施する。

20. 2. 2 培地の選択と性能試験

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地又は他の適当な培地を使用する。粉末製品を対象とする場合等は放射線滅菌を行ったサロゲイト（乳糖、D-マンニトール、ポリエチレングリコール、粉末培地等）を用いる。使用する培地の性能試験及びサロゲイトの微生物発育阻止活性試験は日本薬局方を参考に実施すること。

20. 3 プロセスシミュレーションの留意事項

プロセスシミュレーションでは製品の無菌性保証に影響を与える全ての工程、設備、操作等を評価の対象としなければならない。そのため、プロセスシミュレーションを行う際には、次の点に留意する。

- 1) 施設、装置等の清掃、製造設備、容器、栓、トレイ等の洗浄・滅菌は標準操作手順書に従って行う。
- 2) 通常実施する製造段階及び一時的な介入作業は全てシミュレートする。
- 3) 日常的に発生することが分かっている一時的な介入作業（例えば、重量調整、無菌原料、容器や栓の供給、環境モニタリング等）及び想定される無菌操作中の突発的な作業（ライン修正、設備の調整、部品の修理又は交換など）については、実用的な範囲でワーストケースを考慮してシミュレートする。

- 4) 設備の運転条件(ライン速度等)や使用する容器等は、汚染の機会の高い条件を設定する。
- 5) プロセスシミュレーションを行う時間は最長製造時間を考慮して実施する。
- 6) 関係する全ての職員はプロセスシミュレーションに参加し、職員は最多職員数及び作業シフトを考慮して実施する。
- 7) 容器に培地を充てんする場合の培地充てん量は、旋回や反転させることで容器内全面に接触し、微生物の生育を確実に判別できる量とする。
- 8) 不活性化ガスを日常的な製造で使用している場合でも、嫌気的な条件でのシミュレーションを目的としていない限り、不活性化ガスを空気に換える。

20.4 培養及び観察

- 1) 培養に先立ち、容器に漏れが認められたもの、又は損傷したものは記録した上で除去する。
- 2) 培地を充てんした容器を旋回や反転させ、容器内全面に培地を接触させる。
- 3) 培養は 20～35℃の範囲内の設定温度で 14 日間以上実施する。この範囲以外の温度で培養する場合は、その妥当性を示すこと。培養温度は設定温度に対して±2.5℃の範囲内であること。
- 4) 異なる二つの温度で培養する場合には低い温度で 7 日間以上、次いで高い温度で 7 日間以上培養する。
- 5) 培養最終日に菌の発育の有無を観察する。
- 6) 汚染が認められた場合は、汚染菌の同定及び性状検査を行い、汚染原因の調査に役立てる。

20.5 プロセスシミュレーションの許容基準

日本薬局方の許容基準に準じる。汚染が認められた場合は、日本薬局方を参考に必要な行動をとる。

20.6 アイソレータシステムを採用している製造ラインのプロセスシミュレーション

アイソレータシステムを採用している製造ラインのプロセスシミュレーションは、初期評価を行った後、以下の条件を満たし、微生物による汚染リスクの低いことが立証できる場合は、実施頻度を低減することができる。

- 1) 構造的に職員と医薬品の曝露する環境が完全に隔離され、職員はバリアやグローブを介さなければ直接介入作業を行うことがない。
- 2) アイソレータシステムのリスク管理(グローブ、差圧、開口部からの逆流、搬出入操作、滅菌トンネル冷却部の影響、除染等)が、それぞれの項目に適切な技術と頻度で十分に実施されている。
- 3) 空調設備、設備・機器等の薬液接触面、ろ過性能など医薬品の無菌性を構成する他の要素が適切なバリデーションや定期的な再評価により別途保証されている。

【参考情報】

A1 細胞培養／発酵により製造する原薬

A1.1 一般要件

法令、通知等のほか、本指針の他章に加え、細胞培養又は発酵により製造する原薬に係る製品の管理において注意すべき点を挙げる。

- 1) この項において「クラシカル工程」とは、天然に存在する、又は従来からある手法により変化させた微生物や細胞を使用した製造工程を指し、「バイオテクノロジー工程」とは、組換え DNA、ハイブリドーマその他の生物工学的技術により生み出され又は変化させた細胞又は微生物を使用した製造工程を指す。タンパク又はポリペプチド生産における微生物等の管理レベルは一般的にバイオテクノロジー工程に係る管理の方がクラシカル工程に係る管理よりも厳格なものが求められる。また、クラシカル工程に分類される天然型ヒト又は動物細胞を用いる培養法においては、それぞれ使用する細胞の種由来微生物、ウイルス等の製造工程への混入に特別の注意を払う必要がある。
- 2) 細胞培養又は発酵により製造する際の原料(培地、緩衝成分等)は、汚染の原因となる微生物の格好の栄養分となりうるため、原料供給者及び調製法並びに製造する無菌医薬品に係る製品の種類、特性及び製造工程に応じて、バイオバーデン等必要な管理項目を適切に定め管理すること。細胞培養に使用する培地等については、マイコプラズマ等についても必要に応じて管理すること。
- 3) 細胞培養又は発酵により製造する製品に係る作業区域については、作業の種類に応じて清浄度レベルを適切に定め管理すること。設備が密閉系の場合においては重要区域とする必要はないが、汚染防止のために必要な清浄度レベルを設定し管理すること。
- 4) 原薬製造におけるウイルス汚染の防止策やウイルス安全対策については、ICH ガイドライン Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全評価」に従うこと。
- 5) 工程内管理及び品質管理(重要工程のモニタリングを含む)においては、微生物管理の観点から、装置の滅菌、環境微生物モニタリング等の記録及び逸脱に係る記録を作成し保管すること。
- 6) 細胞培養又は発酵に係る作業所に関して、立入り制限、更衣基準、健康管理等の衛生管理に関する基準を定め、作業に係る職員に対する教育訓練を適宜実施すること。

A1.2 細胞培養又は発酵

- 1) ワーキング・セル・バンク等細胞培養又は発酵工程における出発原料はその汚染を防止するため、作製毎に特性解析及びウイルスや微生物に関する安全性情報を収集し、それらの情報に基づき適切な管理及び手順を定めて製造に供すること。
- 2) 細胞基材、培地、緩衝液及びガスの無菌的な添加を、閉鎖系又は開放系で行う場合には、無

菌性と封じ込めを考慮した設備を使用すること。培養槽への接種やその後の移送、又は培地や緩衝液等を添加する際に、開放容器を用いて行う必要がある場合には汚染を最小限にするための管理及び手順を定めること。

- 3) 重要な工程管理パラメータ(pH, 温度, 溶存酸素等)や収量の変化等についてモニタリングを行い、通常と異なる挙動が示された場合には、細菌、真菌、マイコプラズマ等による汚染の可能性について検証すること。
- 4) パーフュージョンなど培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ連続的に培養液を排出させる連続培養装置方式を用いる場合においては、培養期間中の当該培養槽における連続培養が汚染等による製品品質への悪影響をもたらさない条件で実施できることを保証するために必要な措置を採ること。
- 5) 細胞培養及び発酵に係る装置は、使用後には清浄化し滅菌すること。クラシカル工程用の発酵装置は適切に清浄化し消毒すること。遺伝子組み換え技術によって構築された微生物若しくは細胞を微生物等安全管理区域外に移送(廃棄を含む)する場合は、遺伝子組換え生物の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)に従い事前にバリデートされた方法にて不活性化処理後に実施するものとし、培養又は発酵終了後の細胞に対し完全なる不活性化処理が適切に行われたことを毎回確認すること。細胞培養装置及び発酵装置の洗浄については被洗浄物の特性を考慮した洗浄方法を設定すること。CIP, SIP 等のほかに、設備の構造に応じて、分解洗浄、手洗浄等も必要に応じて行うこと。
- 6) 培地は培養液又は発酵液の品質を保護するために使用前に適切な方法により滅菌すること。
- 7) 微生物等による汚染が発生した場合の措置(除染、廃棄、洗浄性確認、最終製品への影響)を標準化しておくこと。
- 8) 播種工程あるいは添加物の添加作業などは閉鎖系で行うことを原則とする。開放容器を使用する作業は、汚染を防止するために安全キャビネット又は同様に管理された封じ込め設備において行うこと。なお、作業に係る職員や環境への汚染防止並びに製造工程への汚染防止との双方の観点から管理すること。

A1.3 ハーベスト、分離及び精製

- 1) 細胞若しくは細胞組成物を除去し又は細胞破壊後の細胞組成物を回収するハーベスト工程は、回収液への汚染防止のみならず、作業に係る職員や環境への汚染を最小限のものとするように設計された設備及び区域において行うこと。
- 2) 精製工程において開放設備を使用する場合には、精製中間体の品質を保持するのに適切に管理された清浄環境下において実施すること。
- 3) 製造に用いた微生物又は細胞、細胞残渣及び培地成分を除去し又は不活化するための工程は、有効成分の分解、汚染等による品質の低下を最小限のものにするために適切な装置及び製造条件を選択すること。
- 4) 精製工程において使用する緩衝液、カラムクロマトグラフィー装置等は必ずしも無菌である必

要はないが製品の品質に影響を及ぼさない微生物レベル以下に管理すること。滅菌を施すことができない精製装置やカラムクロマトグラフィー装置等は使用できる有機溶媒あるいはアルカリ液等を用いて除染すること。バイオバーデンは工程の種類、工程の操作時間、緩衝液、温度、pH 等によって異なるので、各工程に合った管理レベルを設定し製造すること。また、滅菌を施すことができない工程の場合にはエンドトキシンの増加を適切に検出できるよう工程管理としてエンドトキシンの測定を行い適切な管理レベルを設定すること。

- 5) 全ての装置は、使用後適切に清浄化を行うとともに必要に応じて消毒又は可能である場合には滅菌を行うこと。
- 6) 精製された原薬又は中間製品はろ過滅菌等により適切な保管条件を設定して保管すること。

A2 製薬用水

以下に製薬用水の製造管理及び品質管理に関する基本的な考え方を示す。

A2.1 製薬用水設備の基本設計の留意点

要求される品質に適合する製薬用水を恒常的に製造するため、製薬用水設備、製造管理及び品質管理に関する手順並びにその他の方法を、あらかじめ明確に定めてから基本設計を行う。基本設計上、考慮すべき重要事項を以下に示す。

- 1) 製薬用水の種類及び規格、量及び管理方法を明確にすること。
- 2) 季節的な変動を含め原水の水質を把握すること。
- 3) 最大瞬間使用量、使用時間、使用頻度、ユースポイントでの諸条件(温度、取出し箇所数、分枝管や管径などの配管規格)等を設定すること。
- 4) 微生物管理を確実にするための殺菌又は滅菌を考慮した設備とすること。
- 5) 当該規格の水質が恒常的に得られるように適切な監視を行うために必要なサンプリング位置を十分に検討すること。サンプリングは、ユースポイントだけでなく、製薬用水の製造工程の重要な個所においても行うこと。水質評価が必要な箇所では、適切なサンプリング操作が行える構造であること。構造的にサンプリング口を設けることが困難な場合は、できる限りユースポイントに近い場所にサンプリング口を設けることが望ましい。
- 6) ユースポイントへの水の供給は循環方式を原則とするが、循環しない場合は水質が維持できるよう手段を講じること。精製水設備の下流工程では、菌増殖の可能性を考慮し、フィルターは利用しないこと。ただし、精製水設備の上流側では、不純物除去目的に適切なフィルターを選定し、設置することがある。(例:活性炭塔出口の保護フィルター等)
- 7) ユースポイントからの逆流がないように圧力差、弁の開閉の順序などを考慮すること。
- 8) 製薬用水設備に使用する材質は目的とする水質を維持管理できる材質を選定すること。特に注射用水の接触箇所では、例えばSUS316系のように耐食性の強い材質を選定し、表面の平滑性にも配慮し適切な材質を選定すること。ピュアスチームによる滅菌や高温循環配管は不働態化処理を実施することが望ましい。

- 9) 当該設備内配管は容易に排水できるような勾配を設けること。
- 10) 主配管がチーズ管(T字管)などで分枝し、その先にバルブなどの閉止機構があるようなデッドレグは、水が滞留しやすくなるので、主管の中心から枝管の先の閉止機構までの距離が枝管内径の6倍以内にすること。可能であれば3倍以内が好ましい。
- 11) 計器類は滞留がないようなサニタリータイプを選定すること。
- 12) 管内流体の方向及びその種類を、人がアクセス可能な箇所の管外面に適当な間隔で表示すること。

A2.1.1 前処理設備

前処理設備の選定に当たっては、原水の重金属、遊離塩素、有機物質、微生物、コロイド状粒子等の量を調査の上、目的とする用水規格が恒常的に維持管理でき、かつ設備の処理効率、寿命等が最大とするように考慮すること。

A2.1.2 注射用水製造設備

注射用水製造設備は、定期的にピュアスチームを用いて、滅菌を行うことを可能にすること。耐熱性等の問題によりピュアスチームによる滅菌を行うことができない場合においては、熱水又は薬品による殺菌が可能な設備とすること。注射用水設備に関する留意点を以下に示す。

1) 蒸留器

蒸留法には一般的に、単効用缶式、多重効用缶式、蒸気圧縮式等があるが、多重効用缶式及び蒸気圧縮式の二つの方式は製造能力が高く、熱効率がよいため、大容量の製薬用水の製造設備として有用である。3つの蒸留方式にはそれぞれ特徴があるため、用途及び使用量等に応じ適切に選定すること。

設計に際しては、蒸留器の要求に見合った供給水の前処理(イオン交換、RO、UF等)を組み合わせ、不純物が水蒸気に付随して持ち込まれる飛沫同伴の防止、濃縮による硬度スケールの発生防止のための、濃縮排水量の適切な設定等を考慮すること。

2) 逆浸透膜処理装置

逆浸透法(RO)は、半透膜と十分な膜間の圧力差による水の透過により、無機塩類程度の小分子溶質、溶媒分子、微生物、エンドトキシン等を原水中のそれぞれの濃度に応じて除去し、水質要因を改善する。ROは常温操作が可能であり、蒸留法器に比べてエネルギーコストを低減させることはできるが、ピンホール等による二次側へのリーク及び微生物汚染の管理が蒸留器以上に必要である。RO膜ユニットの設計に関する留意点を以下に示す。

- ① 二酸化炭素及びアンモニアガスは、ROによって除去できないので、必要に応じてRO処理前に脱気、中和、イオン交換等により除去すること。
- ② 供給される水の前処理段階において、微生物の管理とモニタリングプログラムに係る

設備を組み入れ、あらかじめ定めた管理基準に適合する水質の維持を図ること。

- ③ 一般に常温においての操作であり、その膜の構造からピンホール等によるリークで、二次側を汚染する可能性があるので、信頼性向上及び管理の面から、直列二段構成とすることが望ましい。さらに下流においてはUV殺菌、加熱処理等を行い、微生物増殖の抑制を行うこと。

3) 限外ろ過膜装置

限外ろ過法(UF)は、エンドトキシン除去能を有する超ろ過法の一つである。ROとは異なり、高圧を与える必要がなく、耐熱性にすぐれる。また蒸気滅菌にも耐えられる材質のUF膜もあり、装置内の高温水滅菌及び薬品処理が比較的容易である。UFを利用するに当たっては、分画分子量6,000Da程度以上の有機物を除去することを目的とし、当該目的に合致するグレードのUF膜を利用するものとすることが望ましい。ROと同様に、UFの精製機能は上流側の水質及び設備にもよるが、微粒子、微生物等に起因する目詰まり等による菌増殖が精製能力及び水質に悪影響を及ぼさないよう日常の維持管理を行う必要がある。

4) 注射用水等の貯蔵設備

注射用水は、微生物汚染及び他の化学的成分の混入汚染を避けるために、製造後速やかに使用することが望ましい。貯留する際は以下の点に留意すること。

- ① 水槽は内面が平滑な密封型とし、水槽からの水位計取り付け部のようなノズルの数は必要最小限とし、ノズルは可能な限り短いものとする。
- ② 滞留部分を生じず、内部の洗浄が容易であって、完全に排水することが可能な構造とすること。
- ③ 水槽は、水の入れ替わり(Turnover)ができる限り早くなるように適切な容量のものとすること。水槽内での長期間の貯留はできるだけ避けること。長期間の貯留は、その期間をバリデーションにより定めること。
- ④ 通気口には、微生物及び異物の侵入を防ぐために、疎水性の孔径0.2/0.22 μm のベントフィルターを取り付けること。ベントフィルターは取り付け前及び定期的にその完全性を確認すること。
- ⑤ 貯水タンク内に熱水が供給される場合には、蒸気の凝縮によってベントフィルターの閉そくを防止するためベントフィルターの周りにヒーターを設置するのが望ましい。
- ⑥ 熱水で殺菌を行う場合においては、上部も含め水槽内全体に熱が行き渡るような機構を付加すること。
- ⑦ 一般的な安全弁は構造的に殺菌や滅菌が困難であるので、水槽内の水質の完全性を守るため、サニタリー式の安全弁を採用するか、破裂板(Rupture Disc Valve)を併用する。破裂板を用いる場合は、破れたときにそれを知らせる警告装置の設置が望ましい。

- ⑧ 水槽内面の気液界面は微生物が繁殖しやすく、腐食を生じやすいので、頂部も含め流水により常に流動させて、水槽内全体に流水が行き渡ることが望ましい。

5) 配管構造

水槽に貯えられた製薬用水は、配管を通してユースポイントに運ばれるが、その管径が比較的小さくかつ密閉系であり一度設置されると内部の確認が困難となる。このため設計段階から管理方法及びトラブル防止対策についてよく検討しておく必要がある。主な留意点を以下に示す。

- ① 基本的には、水が常時流れないバイパス配管及び枝管は可能な限り設けないことが望ましい。
- ② 注射用水は、微生物及び有機物の定着を防ぐために 80℃以上に加温し、十分な乱流となる流速で常時循環させることが望ましい。循環させない場合においては水質維持が可能となるように排水し、水を入れ替えるものとする。
- ③ 常温で循環するラインは、微生物増殖防止のための方法を考慮すること。例えば、途中に UV ランプ(紫外線滅菌灯)を設置するなどの方法がある。
- ④ ループ内はユースポイントからの逆流がないように圧力を維持するなど対策を講じること。
- ⑤ 循環しない方式を採用する場合においては、使用前に高温水による洗浄やスチーム滅菌により微生物汚染を防止できるような手段を講じること。
- ⑥ 横引き配管には排水時及び滅菌時の水の滞留を防止できるように可能な限り 1/100 以上の勾配を設けること。
- ⑦ ドレインの排出が容易にできるように排出口を設けるとともに、逆流を防止する構造とすること。
- ⑧ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼす恐れのある製品等の製造に使用する供給配管については、それに係る場所の配管と、設備の停止時、異常時、保守点検時を含めて交差汚染が起こるリスクに対して特段の配慮を行うこと。その他の製品等に係る配管と別系統にするのが望ましいが、同一のラインとならないようにすること。やむなく同一ラインとなる場合は、交叉汚染リスクが最小とするような措置を講じること。

6) 熱交換器

熱媒体のリークによる供給水の汚染を防止すること。一般的には、二重管(Double Tube)又は二重管板型(Double Tube Sheet Type)のシェルアンドチューブを採用する。注射用水ラインにプレート型熱交換器を使用しないこと。その他の型の熱交換器を使用する場合は、供給水側が熱媒体に汚染されない型式を選定すること。供給水側への汚染のリスクが想定される場合は、供給水側の圧力が常に熱媒体側より高くなるようにし、その圧力差の監視を行うことができるように計器及び警報を取り付けること。

7) ユースポイント及びサンプリングポイント

以下のことに留意し、適切な設計及び管理を行うこと。

- ① ユースポイントに滅菌フィルターを取り付けることは、設備中の微生物汚染モニタリングを困難なものとし、フィルターに捕捉された微生物や、フィルター部分で増殖した死骸からエンドトキシンが放出されることから、原則として行わないこと。やむを得ずこのような滅菌フィルターの取付けを行うときは、当該滅菌フィルターの殺菌・滅菌や交換頻度を、バリデーションを実施して定めること。なお、供給ループ中にはフィルターを設置しないことが望ましい。
- ② ユースポイントにおいてサンプリングすることができない場合は、できるだけその近傍にサンプリング口を設置すること。ただし、サンプリング口の設置及びサンプリングを行うことのデメリットの方が大きいと考えられる場合は、この限りでない。
- ③ サンプリング箇所は、サンプリング前の初期ブロー及びサンプリング容器の制約を受けないようにすること。

8) バルブ及び計器類

製薬用水に係る設備に設置するダイヤフラム式等のバルブ、計器、検出器等は、液が滞留する部分及びデッドセクションがないものを選定する。バルブは、サニタリー構造仕様とする。水の化学的品質のモニタリングプログラムを適時行うことを可能とするため、導電率計並びに TOC 計をインラインに設置することが望ましい。取付け位置は、当該局部配管内の水質を代表する場所を選定すること。

9) ポンプ

汚染防止が可能なシール構造を持つサニタリー仕様とし、熱水による殺菌及びピュアスチームによる滅菌を考慮したものとする。一般的にはステンレス製遠心ポンプが多用されるが、水の最大瞬間消費量、流速等、水槽からユースポイントまでの配管構成、対象とする配管に係る諸事項を勘案した上で、揚程、吐出能力、水接触面粗度(表面の平滑度)、シール性等の性能等が適切なポンプを選定することが望ましい。

10) UV(紫外線)殺菌用ランプ

増殖した微生物の殺菌のために、流水配管中に UV ランプを設置することも可能であるが、UV ランプの能力には限界があるため、その原理をよく理解した上で使用すること。UV ランプの設計上の留意点を以下に示す。

- ① 目的が殺菌のときは通常 254nm の波長の紫外線を照射するが、照射波長の近傍においてのみ殺菌効果があることに注意すること。殺菌効率は温度、流速、照射強度、対象への照射時間、対象とする微生物の種類等により変動し、UV 照射を受けた微

生物は一部に光回復、暗回復の現象が見られるので、完全に死滅しないことを認識すること。

- ② 殺菌を目的とする UV ランプを循環ループ内に設置する場合は、その有用性を十分考慮して、適切な位置を選定すること。

A2.2 製薬用水のバリデーション

製薬用水設備のバリデーションプログラムは、設備の設計、据付け、操作及び性能の適格性を確認すると共に、サンプリング計画を含む水質モニタリングプログラム、並びに設備の運転管理及び維持管理プログラムを構築するものである。

- 1) 製薬用水の品質特性の決定
- 2) 利用する原水から、目的とする品質の水を得るために適切な設備の決定
- 3) 設備、工程管理及びモニタリングプログラム技術の選定
- 4) 設備の設計時適格性評価(DQ)
- 5) 設備据付時適格性評価(IQ)

設備据付時適格性評価には、次の項目を含めること。

- ① 計器の校正
- ② 仕様のとおり設備が図面に基づき据え付けられ、製薬用水設備が運転可能な状況であることの確認

- 6) 運転時適格性評価(OQ)

運転時適格性評価には、以下の項目を含めること。

- ① 設備の機能、アラート、制御が信頼性をもって運転されることを確認
- ② 適切な警報基準値及び処置基準値が確立されていることを確認

- 7) 稼働性能適格性評価(PQ)

初期の段階(Phase 1)においては、要求される製薬用水の水質が安定的な製造及び供給が設備能力として十分に保有していることを確認する。次の Phase 2 においては、各々の要求水質に対する警報基準値及び処置基準値の設定、日常管理の標準操作手順の確立を目的とする。なお、確認を開始するときには、注射用水又は精製水関連の設備においては重要工程の全ユースポイントにおいて、原水及び供給水関連の設備においては各サブループ及び重要工程に使用するユースポイントにおいて、少なくとも連続3日間から1週間程度、規格に適合する水が製造できていることを確認する。引き続き、同じ確認項目について季節変動の把握及び安定稼働確認のため、定められた手順と管理基準に基づき、1年間にわたる稼働性能適格性評価(Phase 2)を実施する。この際、機器等の交換頻度の調査も行い、日常管理方法の問題点も抽出する。Phase2 終了後の最終段階(Phase 3)においては、原水質などの季節変動により生じる処理水質の傾向分析により、要求される品質の製薬用水が警報基準値内で安定して製造されていることを確認し、それらを報告書にまとめ、設備と管理プログラム全体を評価する(Phase 3)。

8) 保全プログラム

既にバリデーションが実施された製薬用水設備について、工程管理の定期照査について手順書等を適切に作成し実施するとともに、定期的再バリデーション(再校正を含む。)についてバリデーション実施計画書(スケジュールを含む。)及び手順書等を適切に作成の上実施し、その結果を踏まえ必要に応じ予防措置又は是正措置(適切な変更管理を含む。)を採ること。

9) 上記 1)～8)に係る手順書を作成すること。

A2.3 製薬用水の日常管理

A2.3.1 概要

日常及び定期的管理プログラムは、初期に実施したバリデーションにおいて当該工程の妥当性が十分に実証されていることが前提とされる。日常管理項目については、導電率及び全有機体炭素(TOC)の管理が必須であり、定期的管理項目については、製薬用水の使用目的に応じ、上記に加えて生菌数、エンドトキシン、微粒子数等を管理すること。これらの測定頻度は、水質の安定性を考慮して決定すること。日常管理手法の詳細については、日本薬局方参考情報収載の「製薬用水の品質管理」を参照すること。

A2.3.2 殺菌処理(サニタイゼーション)

殺菌処理の実施に当たっては、許容されるレベルにまで微生物汚染を減少させ、それを保持する能力を実証するために、バリデーションを実施することが必要である。加熱による殺菌処理では、熱が設備全体に行き渡ることを実証するための熱分布試験を含めること。化学薬品による殺菌処理においては、設備全体が適正な薬品濃度に達していることの実証が必要である。殺菌処理終了後、残存薬品が効果的に除去されていることを実証しなければならない。

殺菌処理の頻度は、一般的に設備のモニタリングプログラムの結果に基づき、その設備が微生物学的に管理された状態において運転され、警報基準値を超えないように定めること。

A2.3.3 サンプルング

製薬用水設備が管理下にあり、許容される品質の水を連続的に製していることを確実にする十分な頻度で、製薬用水設備のモニタリングプログラムを行うこと。サンプルングは、その工程及び分配設備内の製薬用水の品質を代表すると思われる箇所において行うものとし、バリデーションデータに基づき頻度を確立し、重要な領域をカバーすること。サンプルング計画は、採取する水に求められる品質特性を考慮して定めること。例えば、注射用水の設備は、微生物学的に厳格なレベルが要求されることから、サンプルング頻度を他の製薬用水よりも高めることが必要となる。

微生物学的分析用のサンプルは、直ちに試験するか又は分析を始めるまでそのサンプルを適切に保管すること。

直ちにサンプルの試験をしない場合は、その保管状態と保管時間を記録に残すこと。

微生物学的分析は、採取したサンプル中の微生物数を通して、製薬用水設備中に存在するで

あろう微生物の存在や状態を推定するに過ぎない。したがって、浮遊性微生物数が、製薬用水設備の汚染レベルの指標として使用され、製薬用水設備の警報基準値設定の基礎となる。浮遊性微生物の菌数レベルが一貫して高く出現することは、バイオフィームが進展した指標であり、それを制御する措置が必要である。

A2.3.4 警報基準値と処置基準値

製薬用水設備は、その設計仕様の範囲内において運転を続けたときに、許容される品質の水が製造されていることを確かめるために、その品質のモニタリングプログラムを行う。得られたモニタリングデータは確立した工程パラメータ又は製造した水若しくは製品の規格と比較する。また、警報基準値及び処置基準値を日本薬局方参考情報「製薬用水の品質管理」を参考に適切に設定し、製薬用水設備の運転状態の適否判定とともに工程の制御のために使用する。

A2.3.5 微生物モニタリングプログラム

製薬用水設備の微生物モニタリングプログラムの主な目的は、製造した水の微生物学的品質の悪化を事前に把握し、製薬用水製造システムの機能的恒常性を維持することで、製造する製薬用水の品質を維持し、製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐことである。微生物を適正なレベルに管理するためには、菌数のみならず出現菌種の把握を行うと共に、データの傾向分析を用いる。

存在する微生物の全てを検出する必要はないが、成長の遅い微生物を含め可能な限り広範囲の微生物を検出することができるようなモニタリング手法を採用する。製薬用水の微生物限度値は日本薬局方参考情報に示された基準等を参考に適切に定める。バリデーションの実施中又は日常管理において、処置基準値を超えた場合は、検出された菌の同定あるいは性状検査を行う。特定の菌が多く検出されるようになった場合は、製薬用水設備中にバイオフィームが形成されている可能性があるので、設備の滅菌あるいはサニタイゼーションを実施する。

A2.3.6 製薬用水の導電率と全有機体炭素(TOC)のモニタリング

導電率及びTOCに係る処置基準値又は警報基準値の取扱いには微生物限度値のそれに準じること。

なお、導電率及びTOCによる管理を行っている場合は、通例、個々の重金属、無機イオン等の試験は実施しないこともあるが、処置基準値及び警報基準値を超えた場合における原因究明のために実施することが望ましい。

A2.4 製薬用水設備に係る職員の教育訓練

製薬用水の製造及び品質管理を適切に行うために構造設備の運転、維持管理、品質管理に係る試験検査を担当する関係職員に対して製薬用水に関する教育訓練を定期的に、及び必要に応じて実施し、その記録を作成し保管すること。主な教育訓練項目を以下に示す。これらの項目は、同時に実施するのではなく、計画的に順次実施してもよい。

- 1) 製薬用水の品質と各種製薬用水別の対象製品との関係
- 2) 原水の水質変動、製薬用水設備と水質との関係
- 3) 製薬用水設備の管理方法(サニタイゼーション方法、滅菌方法等を含む。)
- 4) 製薬用水の試験検査方法及び管理基準
- 5) 設備内での微生物の生態(配管内面の状態、及び水流の影響、バイオフィルム、エンドトキシンの形成等)
- 6) サンプルング手順及びその注意事項
- 7) 製薬用水設備におけるバリデーション並びに変更管理及び逸脱管理

A2.5 製薬用設備の維持管理

水の設備を管理状態に保つことを確実にするために予防的保全計画を確立すべきであり、そのプログラムには、次のような事項を含めること。

- 1) 設備を運転するための方法
- 2) 重要な品質特性及び運転条件のモニタリングプログラム
- 3) 定期的なサニタイゼーションスケジュール
- 4) 設備構成要素の予防的維持管理及び校正
- 5) 設備及びその運転条件に対する変更管理
- 6) 装置の一時停止時及び再稼動時における手順
特に超ろ過膜処理装置に関する手順については、膜面の劣化によるリークの恐れという観点から十分な配慮を行うこと
- 7) 用水設備及びメンテナンスの理解

A2.6 変更管理

設備について改造あるいは増設を行った場合又はその運転方法を変更した場合は、その変更が製薬用水の品質に及ぼす影響を評価すること。その変更により、設備の再評価が必要と判断される場合は、その内容に応じ適切なバリデーションを行う必要がある。保全プログラムの一環として、これら変更時の管理方法を定めておくこと。これらの変更管理手順は、バリデーションと保全の一環として、プログラムに定めておくこと。

A2.7 逸脱管理

製薬用水設備があらかじめ定めた警報基準値又は処置基準値を超えた場合、その採るべき手順をあらかじめ文書化しておくこと。処置基準値を逸脱した時は、少なくとも以下の事項を含め、その記録を残すこと。

- 1) 再サンプルングと再試験の手順
- 2) 報告の手順
- 3) 製造された製薬用水及び当該製薬用水を使用して製造された製品の処置の手順

- 4) 予防措置
- 5) 是正措置
- 6) モニタリングプログラムの方法並びに警報基準値及び処置基準値の見直し

A3 無菌医薬品製造所の防虫管理

A3.1 一般要件

無菌医薬品の製造所における防虫管理は、一般の医薬品製造所と同様、製造環境の清浄度レベルを維持するペストコントロールとして重要である。さらに、無菌医薬品の製造所において生息する昆虫類の特定は、カビの発生等に起因する食物連鎖の存在、すなわち微生物学的清浄度レベルの指標となり、また、当該昆虫類が微生物及びその胞子を虫体につけて移動することから無菌医薬品に係る製品の微生物学的管理上からも重要である。

医薬品製造所において捕獲される動物には、昆虫綱、蛛形綱(クモ、ダニ)、唇脚綱(ゲジ、ムカデ)、等脚類(ワラジムシ)等の節足動物が含まれるが、本指針においてはこれらを総称して「昆虫類」という。

無菌操作区域においても昆虫類が生息していることがある。生息密度が低く、微小な昆虫類については、これらを把握することができるようなサンプリング方法が必要となる。また、無菌操作区域においては外部からの持ち込み、又は侵入する昆虫類は非常に少ないことから、内部で発生する昆虫類(特に食菌性の昆虫類)の管理プログラム(以下「昆虫類管理プログラム」という。)を確立しておかなければならない。

A3.2 昆虫類管理プログラム

- 1) 清浄区域に見合った文書化された昆虫類管理プログラムを持ち、記録を作成し保管すること。
- 2) 昆虫類管理プログラムは、次の要件を満たすことが望ましい。
 - ① モニタリングから是正措置までの手順
 - ② 基準値逸脱時の防除対策の手順
 - ③ 基準値逸脱時の後追い調査の手順
 - ④ 食菌性昆虫類が捕獲された場合においては、真菌の汚染源調査の計画
 - ⑤ 塵埃中の有機物を餌とする昆虫類が捕獲された場合においては、清浄計画を見直すこと
- 3) モニタリングの範囲

無菌医薬品に係る製品の製造所のモニタリングは、その他支援区域を主な範囲とし、その結果や必要に応じて直接支援区域と製品の品質への影響を評価するものとすることが望ましい。構造設備の新設時、工事後等はその対象範囲についても調査することが望ましい。
- 4) サンプリング方法及びサンプリングサイズ
 - ① 無菌操作区域におけるモニタリングに用いる資材は汚染をさけて搬入すること

- ② サンプルング方法は製造所に生息する昆虫類の生態から選定し、妥当性のある方法で実施すること

5) 管理基準

- ① 管理基準値を設定することが望ましい
- ② 昆虫類の空間分布様式は集中分布を示すものが多く正規分布にならないため、管理基準値の運用においては平均値ではなく最大値による管理が望ましい
- ③ 内部発生と外部からの侵入とに分けて評価
- ④ 個体数のほか、生息状況も評価
- ⑤ 区域別、種類別に評価

6) 是正措置及び予防措置

- ① モニタリングの結果から、迅速に改善が実施され、効果が確認されること
- ② 過去の昆虫類の生息状況の傾向を解析し、適切な予防措置を採ること

A3.3 防虫対策

生息が確認された昆虫類の種類に応じた適切かつ効果な防虫対策を実施すること。

1) 対種防除

昆虫類は種類により食性、生活史等生態が様々なので、これらの生態にあわせて種類毎に対策を行う。例えば、塵埃中の有機物を食べている昆虫類の防除は清浄化計画を見直し、食菌性昆虫類であれば真菌の対策を計画する。

2) 真菌の対策

清浄区域において検出される昆虫類の多くは製造所の構造面の不備による真菌の発生に由来することが多いことから、構造面の再確認及び真菌の対策を採ることが必要である。

3) 防虫構造の確認

2)のほか、一般的に外部からの侵入や異常な内部発生がある場合においては、製造所の防虫の機能を再度確認することが望ましい。

4) 殺虫剤の使用に関して

- ① 基本的に清浄区域においては殺虫剤を使用するべきではない。
- ② 異常が発生した場合等においてやむを得ず使用する場合には、製品が汚染されないよう措置を採ること。また、清浄区域の外において殺虫剤を使用するときであつても拡散に注意すること。
- ③ 殺虫剤を清浄区域において使用した場合においては、その殺虫剤の除去に適した清浄化を実施し殺虫剤の残留がないか確認を行うこと。
- ④ 製造所において使用する殺虫剤に係る化学物質等安全データシート(MSDS)及び当該殺虫剤の使用の記録を保管すること。

A4 バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策

医薬品の製造で微生物や毒素等を取り扱う工程においては、無菌性の担保とともに微生物等の物理的封じ込め施設、設備及び封じ込め操作が必要となる(生物学的製剤の製造所におけるバイオセーフティの取扱いに関する指針:医薬監第14号、平成12年2月14日、並びに実験室バイオセーフティ指針第3版:世界保健機構)。

生物学的製剤や遺伝子組み換え技術を応用して製造される医薬品には、感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2009-2010 版、世界保健機構、また、バイオセキュリティに関連する原料の取扱いには、感染症予防法、並びにバイオリスクマネジメント、実験施設バイオセキュリティガイダンス:世界保健機構を遵守する必要がある。

A4.1 バイオセーフティレベル

微生物(本章においてはウイルス、細菌等を指す)を原料とする製品の製造にあたり、使用微生物の病原性リスクに応じた安全操作上のバイオセーフティレベル(BSL)で取扱うこと。製造で使用する微生物等は以下のように1-3のリスク群に区分され、対応する物理的封じ込め、安全機器、感染防護具、作業操作の方法の組み合わせに基づきBSL1-3に分類される。ただし、当該微生物の不活化又は除去後の工程については、一般の製品と同様の扱いとすることができる。

- 1) リスク群1(取扱い施設:BSL1): 微生物取扱い者及び周辺者への病原性リスクはない、又は低い(例:多くのワクチン製造用株(麻疹、風疹、おたふく風邪、水痘、BCG等))
- 2) リスク群2(取扱い施設:BSL2): 微生物取扱い者への病原性リスクが中程度、周辺者へのリスクは低い(例:百日咳菌、ジフテリア菌、破傷風菌、コレラ菌等)
- 3) リスク群3(取扱い施設:BSL3): 微生物取扱い者への病原性リスクが高い、周辺者へのリスクは低い。通常の条件下では感染は個体から他の個体への拡散は起こらない。有効な治療法や予防法が利用できる。

A4.2 バイオセキュリティ対策

微生物及びある種の細菌毒素等については、意図的な放出又は散逸等が生じた場合の地域社会への影響が懸念されるため、それを防ぐ対策(バイオセキュリティ対策)が講じられる。微生物及び毒素等の管理を厳重にするため、取扱い者の登録又は指名、取扱う施設への入退室、保管及び運搬について少なくとも以下のことを行う。

- 1) 微生物及び毒素等の取扱い者の登録又は指名
- 2) 微生物及び毒素等の保管、委譲、運搬等に関する作業手順書の作成と記録

加えて、感染症予防法の特定病原体等に指定されている微生物及び毒素の取扱いについては、二～四種の分類に従い、施設、輸入、譲渡、運搬、使用、保管、滅菌などについて関係する法令等を遵守すること。

A4.3 微生物等安全管理区域(管理区域)

取扱う微生物の病原性リスクレベルに応じ、封じ込めレベルに応じた微生物等安全管理区域(以下「管理区域」という)を設置する。BSL2 以上では、当該区域の出入口に国際バイオハザード標識を表示し、管理者、緊急時の連絡先等を記載する。

管理区域の出入口及び微生物及び毒素等保管庫等には登録者以外の立ち入りを制限する処置を講じるとともに、取扱う微生物及び毒素等に応じて登録者の管理区域等への入退室記録を残す。

A4.4 BSL1施設に対する一般要件

- 1) 構造設備に係るバイオセーフティ上の要件は必要としない。
- 2) 感染性廃棄物(微生物に汚染された廃棄物で動物の死体を含む。以下同じ)は、適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出するか、又は移動の途中において内容物が飛散し若しくは流出する恐れのない容器に入れ当該容器の外部を消毒した後に管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却すること。なお、滅菌済みの廃棄物の焼却を外部委託することもできる。

A4.5 BSL2 施設に対する一般要件

- 1) 微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、HEPA フィルターを装備した密閉構造の設備、安全キャビネット(クラスⅡ以上)又はこれらと同等の封じ込め設備において行い、当該設備から排出される空気から当該微生物を除去する。
- 2) 感染性廃棄物の処理は、次のいずれかの方法による。なお、滅菌済みの廃棄物は焼却を外部委託することもできる。
 - ① 適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する。
 - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出する恐れのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する。
 - ③ 閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域内から直接焼却炉へ搬送するか、又は直接滅菌機へ搬送・滅菌し、製造所内において焼却処理する。
- 3) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外の閉鎖系のタンク等において、適切な薬品消毒、加熱滅菌等の処理後に排水する。
- 4) 毒素やその廃棄物の処理は、性状に応じて適切に行なう。

A4.6 BSL3 施設に対する一般要件

- 1) 当該微生物を取扱う管理区域は、その他の区域と明確に区分される構造とする。
- 2) 管理区域内への立入りを制限するための、立入り制限の表示及び立入りの許可等の手順を定め管理すること。その他に、セキュリティ扉等による物理的な立入り制限を設けること。
- 3) 管理区域内は、密閉構造保持のため、天井、壁及び床の表面は、滑らかでひび割れがなく、

かつ、じんあいの発生がなく、化学薬品及び消毒剤を使用できる材質とする。

- 4) 管理区域内の作業室は、空気の流れを制御する管理方式においては、微生物の漏出を最小限とするため内向き気流を確保する。内向き気流を監視するために、例えば差圧を設けている室間では差圧を測定し記録する。差圧のある作業室の出入り口には、エアロックを設け、室間差圧及び気流の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。
- 5) 病原体による汚染が生じた場合にも適切に対応することができるように消毒のための装置又は器具を設置する。
- 6) 手洗い、流し台等の蛇口は、交叉汚染を防ぐために、自動式のもの又は肘式若しくは足踏み式のものとする。
- 7) 作業中の汚染等防止のために、管理区域内の作業スペースは十分確保する。
- 8) 空調設備（ダクト内等）は、必要に応じてガス等で除染が可能な構造とする。
- 9) 微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、HEPA フィルターを装備した安全キャビネット（クラスⅡ以上）又はこれらと同等の封じ込め設備において行い、当該設備から排出される空気は HEPA フィルターを通して直接外部へ排気する。
- 10) 管理区域内の空気については、独立した空調設備と給排気系統に HEPA フィルターを設置する。
- 11) 空調設備の故障等不測の事態が発生し停止した場合において、管理区域内の微生物が漏出しないよう物理的封じ込めが維持できる構造設備とする。
- 12) 停電等の緊急時に備え、空調設備の連続稼動のための非常電源を確保する。
- 13) 排水系には逆流防止装置を設置する。
- 14) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外の閉鎖系のタンク等において、適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に排水する。
- 15) 感染性廃棄物の処理は、次のいずれかの方法による。
 - ① 適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する
 - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出する恐れのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する。
 - ③ 閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域内から直接焼却炉へ搬送するか、又は直接滅菌機へ搬送・滅菌し、製造所内において焼却処理する
- 16) 職員は、感染防御具（作業服、マスク、手袋）等を着用し、適切な着脱を行う。また必要に応じて、陽圧防護服等さらに安全性の高い服を着用する。

A4.7 緊急時の対策

A4.7.1 緊急時の安全対策

当該微生物のエアロゾルの漏出、培養液の流出、微生物の曝露、火事、自然災害等の緊急時に備え、次の各項目についてあらかじめ文書化しておくこと。

- 1) 曝露された職員の救出並びに救急処置, 取扱う微生物等による感染時の治療法
- 2) 汚染物の封じ込め方法
- 3) 汚染除去に関する作業手順
- 4) 緊急時の作業手順並びに連絡体制

A4.7.2 特定病原体等の事故対策

事故とは, 所持する特定病原体等について紛失, 盗難, 所在不明, 意図的な放出等が生じたことをいう。事故時に備え, 次の項目についてあらかじめ文書化しておくこと。

- 1) 事故時の対応策の設定
- 2) 事故時の連絡体制
- 3) 事故時の届出手順(分類により必要)

A4.8 教育訓練

職員は, 管理区域への立ち入りに際し, 事前, 及びその後定期的にバイオセーフティ及びバイオセキュリティに係る教育訓練を受けなければならない。

教育訓練には, 以下のものが含まれる。

- 1) 取扱う微生物の性質(レベルや感染様式)
- 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) 微生物等の安全な取扱い方
- 5) 微生物等の保管と出納に関する記録
- 6) 感染性物質の運搬等に関する容器及び手順
- 7) 感染性廃棄物等の処理方法
- 8) 緊急時の安全対策
- 9) 特定病原体等を取扱う施設における使用, 保管, 管理, 輸送, 廃棄, 届出方法

A5 ケミカルハザード対策

A5.1 原則

医薬品製造におけるケミカルハザード対策は, 患者に対する健康被害リスク, 即ち交差汚染リスクと, 製造作業員に対する健康被害リスクの評価に基づき検討されるべきである。ICHQ9では, 「リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせである」と定義されている。このことから, 患者や製造作業員に対する健康被害リスクは, 患者や製造作業員が化学物質(原薬)に接触する確率或いは曝露される度合(曝露度)と, 原薬が健康被害を引き起こす潜在的能力(ハザード)の組み合わせと考えることが出来る。ケミカルハザード対策は, ICH Q9の「品質リスクマネジメント」で提唱されたリスクマネジメントプロセス(添付図1)に従って, 実施されるべきである。また, その結果として, 製造の各段階や製品ライフサイクルにおいて, リスクを受容できるレベルまで低減し得る対策を講ずることが重要である。

なお、如何なる場合であっても、「ケミカルハザード対策」を理由として、製品の無菌性保証レベルが低下したり、曖昧になったりすることがあってはならない。

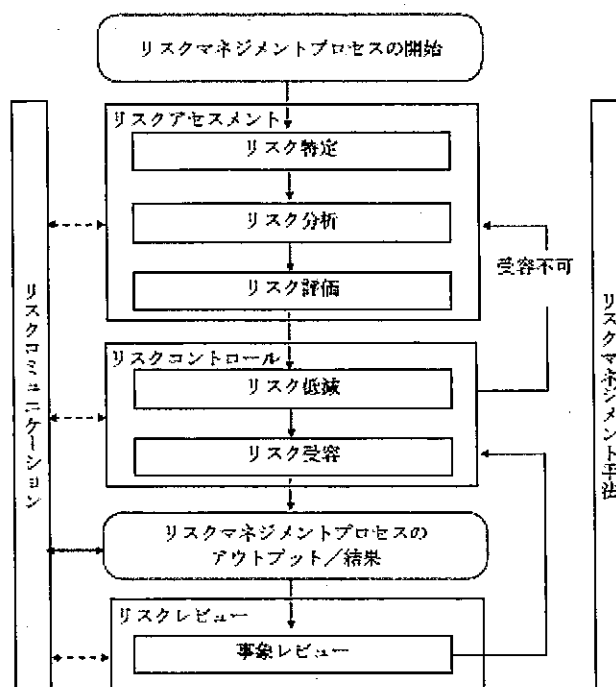


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

A5.2 リスクマネジメントプロセス

A5.2.1 リスク特定(ハザードの特定)

化学物質(原薬)が患者や製造作業者の健康に悪影響を引き起こさない曝露限界を、科学的な根拠に基づき設定することが重要である。曝露限界値は、前臨床(動物)や臨床(ヒト)から取得された毒性データをもとに外挿される。こうした限度値は、1日の許容曝露量として規定されることが多く、PDE(Permitted Daily Exposure)、ADE(Acceptable Daily Exposure)、ADI(Acceptable Daily Intake)といったものが各種ガイドラインで紹介されている。

こうした健康障害リスクに基づき設定された曝露限界から、作業環境の安全性限界値(許容曝露濃度や許容残留量など)、交叉汚染限界値、製品接触部における残留限界値を合理的に設定することができる。また、これらの限界値に基づき、患者や製造作業者の健康に悪影響を引き起こす可能性を許容限界以下に抑える製造条件を設定することができる。

A5.2.2 リスク分析(曝露分析)

患者や製造作業者が、化学物質に曝露されるリスクは、各製造工程のライフサイクル(製造、切り替え洗浄、部品交換、保全などの全製造段階)において取り扱う化学物質の物理的・化学的特性(粉体、液体、エアロゾル、粒度、比重、溶解性など)と製造工程自体の特性(開放系/閉鎖系、封

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、試験法はあらかじ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 抜取方法を参考にすると)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、検査用拡大鏡、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。これ以上の照度及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に確認すること。
- 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4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。