

清浄エリアとの間に設置すべきである。人の入口あるいは、無菌工程室とそれに隣接する部屋との連結部等その他の境界部分も、エアロックを設置する適切な位置といえる。

クリーン・ルームは通常、特定の目的に対して機能するユニットとして設計される。十分な設計がなされたクリーン・ルームは、清掃、消毒が容易な素材で構成されている。容易に手が届くコーナーのみでなく、床と壁との接合部も、継目を無くし丸みを付けることは、適切な設計の一例である。床、壁、天井を平滑かつ堅い素材とすることで、清掃が容易となる（セクション 211.42）。天井面とそれに組み込まれた HEPA フィルターとの間に生じる段差部分は、無菌化された物に汚染が及ばないように設計すべきである。また、クリーン・ルームには、不要な機器（機器、電話、スピーカー等）（註：実際には必要になるが）、資材は置くべきではない。

生産工程設備およびシステムには、サニタリー継ぎ手およびバルブを使用すべきである。ドレーンを無菌工程設備設置エリアに設けることは適切でない。

必要に応じて、機器は容易に滅菌出来るよう適切に設計されねばならない（セクション 211.63）。クリーン・ルーム環境に及ぼす、機器レイアウトと機器設計の影響について注意を向けるべきである。塵埃や破片を蓄積する水平表面あるいは出っ張りは避けるべきである。機器は気流を遮るべきではなく、またクリティカル・ゾーンにおいては、気流を乱さない設計とすべきである。

---

（以下、脚注）

- 3 一般に 90～100 フィート・分の風速（基準値に対して±20%まで許容範囲が認められる）が認知されている。微粒子発生が多い作業においては、より高い風速が適切な場合もある。
- 4 同じ一般的原則は ULPA フィルターに適用できる。
- 5 効率試験では、フィルターメディアに合わせて粒径 0.3 ミクロンの単拡散エアロゾルを使用し通常、特別な試験機器を必要とする。下流の値はフィルター表面全体の平均値を表している。従って、効率試験は、フィルターリークの検査を意図した試験ではない。

## V. 技術員訓練、資格、監視

### セクション 211.22:

品質管理部門は、薬品の同一性、濃度、品質、および清浄度に影響を与えるすべての手順または仕様を承認すること、または拒否することに対しその責任を持たなければならない。

### セクション 211.113(b):

微生物学的汚染を防止し、医薬品の無菌性を保証するための適切な手順を文書化して示さなければならない。手順は遵守されなければならない。

### セクション 211.25:

資格。医薬品の製造、プロセス、包装、保管に従事している技術員は、任務を遂行できるように教育、訓練を受けて経験を積まなければならない。すなわち、医薬品の製造、プロセス、包装、保管の監督責任者は、薬品が安全性、同一性、濃度、品質、無均整を保証するための方法において、任務を遂行するために教育、訓練を受け、経験を積まなければならない。各医薬品の製造、プロセス、包装または保管を遂行し監督するためには、適正な数の、資格を持った技術員が必要である。

セクション 211.25 はまた以下を要求している。cGMP における継続訓練は、技術員が cGMP が求める要求事項を十分理解していることを保証するために、継続的に十分な基礎訓練を受けた有資格者により実施されるべきである。技術員の能力（技能と知識）を維持するために、技術員が実行する特定の作業、および cGMP（この章の cGMP 規則およびこれらの規則に必要な手順を含んだもの）規定についての教育・訓練を行なうことが必要である。

### セクション 211.28:

責任。医薬品の製造、プロセス、包装、保管に従事している技術員は、実行する作業に適切な無塵衣を着用しなければならない。また、医薬品の安全性や品質を危険にさらさないために、健康状態が良好か否か、明白な病気を持つか否か、あるいは薬品の安全性や品質に悪影響を及ぼす開放性病変をもつか否かについて、医師による判断を受け、健康診断あるいは検査のいずれかによって、それらに不適合であるとされた場合には、原料成分、薬品コンテナ、梱包システム、製造過程原料および薬品に直接接触してはならない。すべての技術員は、医薬品への悪影響の可能性があるかもしれない、いかなる健康状態の変化も品質管理責任者あるいは製造管理責任者に報告しなければならない。

このセクションでは、限られたアクセス・エリアへの入場の制限についても述べている。品質管理責任者あるいは製造管理責任者により認可された技術員だけが、限られたアクセス・エリアである建物と設備エリアに入るべきである。

セクション 211.42:

環境条件を監視するためのモニターリング・システムを確立しなければならない。

#### A. 製造技術員

無菌プロセッシングを適切に設計することで、技術員が介在することにより生じる問題を最小にすることができる。無菌プロセッシングの過程で技術員の動きが増えると、最終製品の無菌性が守られないというリスクもまた増大する。確実に製品の無菌性を維持するためには、無菌操作にかかわる技術員は当然、無菌技術の基本的原則を遵守する必要がある。

技術員は、適切な訓練を受けて許可されてはじめて、無菌プロセスエリアに入り、作業を行うことができる。たとえば、そのような訓練は、無菌技術、クリーン・ルーム内での動き、微生物学、衛生学、ガウニング、および非無菌医薬品による患者の健康被害に関する知識、および無菌性を保証するために特記された手順を含むべきである。初期の教育訓練ののちも、技術員は最新の訓練プログラムにより定期的に更新教育を受けなければならない。監督責任者は、各技術員が実際の作業手順に関する文書を正確に理解しているか否か、つねに評価しなければならない。同様に、品質管理部門は、製造工程で文書化された手順や基本的無菌手技が遵守されているかどうか、定期的な管理を行わなければならない。

技術員は無菌的プロセッシングを行なうために、基本的無菌手技をつねに遵守しなければならない。機器や容器の滅菌状態の維持に必要な技術は以下の通りである：

1. 滅菌器具でのみ滅菌材料を扱うこと。滅菌されたもののハンドリングは、つねに滅菌器具（たとえば、ピンセット）で行なわなければならない。使用中の器具は滅菌されたコンテナに置かななければならない。これらの器具は作業中、必要であれば交換しなければならない。

一次ガウニング後、滅菌グローブは、汚染のリスクを最小化するために定期的に殺菌されるべきである。技術員は滅菌物、コンテナ、容器等のクリティカルな表面に直接触れてはならない。

2. 注意深く慎重に作業すること。ばたばたとした動きは、クリティカル・ゾーンにおいて、無視できない乱流を生み出す。そのような動きは、無菌のフィールドを乱し、意図したクリーン・ルームの設計と管理パラメーターから逸脱する。クリーン・ルーム中では、ゆっくり、注意深い動きという原則に従わなければならない。
3. 体全体を層流（注：安全キャビネット内など）の経路内に入れないこと。層流の設計は、滅菌機器表面、コンテナ、容器、および製品の無菌性を守るために用いられる。技術員は、無菌プロセスゾーンにおいて、層流を乱すべきではない。

い。

4. 製品の滅菌性を保つために必要な操作を厳守すること。近くの無菌材料の滅菌性を維持するために、適切な無菌操作は、製品の上からではなく側面からアプローチされるべきである（垂直層流における作業において）。また、無菌プロセスラインの間近にいるときには、技術員同志で会話するべきでない。

無菌プロセスエリアへのアクセスの資格を得て、許可された技術員は、適切にガウニングを行わなければならない。無菌プロセスエリアのガウニングは、体と暴露された滅菌材料の間のバリアとなり、体からの発塵、体から発する微生物による汚染を防止する。ガウニングは、滅菌を維持し、発塵しないために必要であり、皮膚と髪を覆うべきである。フェイス・マスク、頭部のフード、あごひげ・口ひげカバー、保護ゴーグル、ゴム手袋、クリーン・ルーム・ブーツ、およびシューズ・カバーは、ガウニングの共通要素である。適正なバリアは、ガウニングの構成要素の重ね着により形成される（たとえば、袖と重なっている手袋）。もしガウニングするものが破けている、または、欠陥があることがわかった場合、直ちに交換しなければならない。

技術員が無菌的プロセッシングに適合しているか、定期的に評価および監査するための文書化されたプログラムが必要である。無菌ガウニングの資格プログラムは、ガウニング手順の作業後に、ガウニングの滅菌品質を維持するために、クリーン・ルームで作業する技術員の能力を評価するべきである。ガウン表面（たとえば、グローブの指、フェイス・マスク、前腕、胸、他の場所）からサンプリングし、細菌検査を行ない、ガウニングを評価する。ガウニングの初期教育、定期的再資格の取得は、無菌ガウニング技術が遵守されているかどうか保証するため、適当な期間で様々なガウニング技術検査を行なわなければならない。ガウニングに関して、半年、また一年ごとの再資格審査が必要である。

技術員は、滅菌性を維持するために無菌衣の品質および無菌方法を標準化し維持するべきである。また、どの技術員が再訓練や再資格取得の必要性があるのか、あるいは他の部署への配置転換の必要があるのかといった事項は、文書により適切に示さなければならない。

## B. 細菌検査室などの技術員

無菌製造における訓練、無菌技術、および技術員資格の基本的な原則は、無菌サンプリングおよび微生物学的分析を行なう技術員にも適用される。もし、検査室でのデータから問題点が明らかになれば、無菌的プロセッシングおよびそのシステムはうまく稼動していないと考えられる。

## C. 技術員の技術をモニターリングするプログラム

技術員は、滅菌物が処理される環境の清浄度に重要な影響を及ぼす。したがって、

技術員の技術を監視するための周到に準備されたプログラムを構築する必要がある。無菌プロセッシングにかかわる技術員が着用しているグローブの表面から少なくとも毎日サンプリングを行なって無菌検査を行ない、陽性結果がでた場合には、個々のグローブのロットを遡及調査する必要がある。このサンプリングは、ガウニングの意図的に選ばれた部位から、適切な頻度により行なわれなければならない（参考文献7）。品質管理部門は、集中力の必要な作業（たとえば、反復あるいは複雑な無菌操作を必要とする作業を行なう技術員のために、より包括的なモニターリング・プログラムを設立するべきである。

無菌性の維持は、当然無菌的プロセッシングの原則である。無菌製造施設で無菌的プロセッシングにかかわる技術員は、作業全般にわたり、汚染のないグローブを着用しなければならない。サンプリングの前にグローブを殺菌することは、無菌操作の間に存在した微生物の回収を妨げてしまうので、不適當である。技術員の無菌的プロセッシング技術が、許容レベルを越えているか、ルールに反することが示唆される時には、すぐに調査をしなければならない。その調査方法は、サンプリングや観察の回数を増やす、再訓練、ガウニングに関する資格の再取得、およびある場合には、無菌プロセスエリアの外のオペレーションへの技術員個人の再配置を含むかもしれない。微生物学的傾向システムと典型的でない傾向の影響の評価は、「セクション10 研究所管理」でより詳細に議論する。

## VI. 原料、容務・栓

### A. 原料

セクション 210.3(b) :

成分（コンポーネント）とは、製造に使用することを対象としているが、最終製品ではないもの、と定義する

セクション 211.80 :

原則として、原料、製品容器、栓等の受領、確認、保管、取り扱い、サンプリング、検定、及びその成分、医薬品容器、ガウン等の適否判定を行ない、それらが常に汚染されないように取り扱い、保管しなければならない。

セクション 211.84 :

微生物汚染を受けやすい原料、製品容器、栓等が、検定の結果、汚染されている可能性がある場合には、使用前に微生物学的試験を受けなければならない。

無菌的プロセッシングにより製造される医薬品は、微生物やエンドトキシンに汚染されたひとつもしくは複数の原料（たとえば、活性成分、賦形剤、注射用水）を使用することにより汚染される可能性がある。汚染されやすい各原料の微生物の内容を特徴付け、バイオバーデン（生物学的負荷）の情報に基づき適切な適・不適限界を設

定することは重要である。バイオバーデン（生物学的負荷）の知識は滅菌操作が適切であるかどうか評価するのに重要である。

無菌操作において各原料は個別に、もしくはいくつかの原料を混ぜて混合物として滅菌する（脚注6参照）。原料の滅菌にはいくつかの方法がある（セクション IX の項を参照）。USP 注射用水のような溶媒に原料を溶かして濾過する方法がよく行なわれている。溶液を滅菌したメンブレン・フィルターまたはカートリッジ・フィルターに通す。濾過滅菌は原料が水に可溶性で、熱の影響を受けやすい場合に用いられる。この方法を応用したものとして、フィルターで濾過した溶液から原料を無菌粉末として結晶化し、沈殿させる方法がある。しかし、この方法は、多くの操作を含んでおり、プロセスの間に高い汚染の可能性がある。熱の影響を受けず、溶けやすい原料であれば、溶液としてオートクレーブや圧力容器での蒸気滅菌が適している。

乾熱滅菌は熱に対して安定で、溶けにくい原料に適している。しかし、粉末には断熱効果があるため、熱伝導と熱分布の注意深く調べて、粉末滅菌を行わなければならない。

エチレンオキサイド法は表面の滅菌としてしばしば使われる。その方法を粉末に使うのであれば、滅菌剤の様に浸透しているかを検査し、加えて、滅菌剤の残留および副産物が最小限となるように、慎重にコントロールおよびバリデーションしなければならない。

非経口製品は当然ピロジェン・フリーでなければならない。各ロットの原料のエンドトキシン検査法に関する文書化された手順書及び適切なマニュアルがなければならない。すべての原料は、規定以上のエンドトキシンを含んでいた場合、それを廃棄しなければならない。

（以下、脚注）

6 プロセッシングのはじめから無菌的に扱われる、ある生物学的成分に関する事項は、Appendix IIIを参照されたい。

## B. 容器・栓

セクション 211.94 :

製品容器と栓 :

医薬品容器および栓は無菌でなければならない、医薬品の性質により必要があれば、用途に適したことを保証するために滅菌、あるいはピロジェンを取り除く作業を行わなければならない。さらに清掃、滅菌、ピロジェンを取り除く工程の手法を文書化し（標準書あるいは仕様書、試験の方法等）、遵守する必要がある。

セクション 211, 113(b)

あらゆる滅菌工程のバリテーションは、無菌製品の微生物汚染を防ぐ手順書の一部として文書化されなければならない。

## 1. 準備

非経口製品の容器と栓は無菌かつピロジェン・フリーとしなければならない。使用される工程の種類は主に容器と栓を構成する材質による。そのようなプロセスのバリデーションは、無菌かつピロジェン・フリーである資材を供給する能力を適切に実証できるものでなくてはならない。文書化された手順書は容器と栓の無菌及び脱ピロジェン状態を維持できる期限（有効期限）と同様に、それらの工程の再バリデーションを行なうまでの期間を定めなければならない。

ガラス容器の前滅菌の準備は通常一連のサイクルの洗浄とリンスからなる。これらの一連のサイクルは、外来の異物の除去に大切である。洗浄やリンスに用いる水は容器を汚染させないよう高純度でなければならない。非経口製品の最終リンス水はUSP（米国薬局方）の注射用水の仕様に合致させなければならない。脱ピロジェン工程は既知の量のエンドトキシンを負荷し、脱ピロジェン後のエンドトキシンの量を測定することにより適切であるかを評価できる。曝露試験テストは溶解したエンドトキシン溶液を直接表面につけ、乾燥させることにより行われる。ポジティブ・コントロールはテスト方法によりエンドトキシンの回収率のパーセンテージを測定するために使用される。バリデーションのデータは工程がエンドトキシンを最低 99.9%以上（3 log 以上）減少させることを証明しなければならない。

ガラス容器は一般的に乾熱法で滅菌と脱ピロジェンを行なう。乾熱滅菌・脱ピロジェンのバリデーションは、均一に加熱されているかどうか、均一に浸透しているかどうか（ガス滅菌等の場合）、最悪の場合を想定するとともに、容器の特徴（たとえば容量）、実際の製造工程でどのような変化が生じるか等を含めて行われる（セクション IX. C. 参照）。

プラスチック製容器のピロジェンは一般に複数の WFI リンスにより除去される。プラスチック容器は適切なガス、照射または他の適切な方法により滅菌される。エチレンオキシドのようなガスのために、エチレンオキシド滅菌サイクルのパラメーターと限界値（たとえば、温度、圧力、湿度、ガス濃度、暴露時間、脱ガスエアレーション、そして残留の判定）が規定され、文書化されて、詳細にモニターリングされなければならない。バイオロジカル・インジケータはエチレンオキシドガス及びそのほかのガス滅菌工程の有効性を示すのに、きわめて重要である。

ゴム栓（ゴム栓やシリンジのプランジャー）は最終の蒸気、照射滅菌の前に複数回の洗浄、リンスがなされる。非経口製品の場合、最低でも洗浄工程の最初のリンスはエンドトキシンの負荷を最小にするため精製水を使用する、その後最終リンスは WFI を使用する。通常脱ピロジェンは多くの高温 WFI リンスにて達成される。湿気がゴム栓にあると微生物の増加、エ

ンドトキシンの生成を促すため、洗浄から滅菌までの時間は最小としなければならない。

ゴム栓は耐熱性があまり良くないため、熱を使ったゴム栓の滅菌工程のバリデーションには特別な配慮が必要である。バリデーションのデータは、ゴム材からエンドトキシンの除去できたことを示さなければならない。

汚染の可能性の一つにゴム栓のシリコン処理工程がある。ゴム栓の準備に使用されるシリコンは無菌であり、製品の安全性、品質、純度に悪い影響を与えてはならない（滅菌された容器、栓のための適切な製造限界保持時間の必要性に関する議論 セクションVIIIを参照）。

容器と栓の滅菌と脱オピロジェンがなされた設備は施設内工程で規定されたcGMPの要求に従う。最終剤形の製造者が、契約されたバリデーション・プロトコル、記録のレビューと承認の責任を負う。

## 2. 容器・栓システムの検査

空気や微生物の浸透を許容した容器・栓のシステムは無菌製品に適さない。ユニットのあらゆる損傷や欠陥は最終シールされた製品の検査において検知され、除去されなければならない。安全対策としては容器・栓の完全性が欠如しているものや無菌でなくなっている製品を完全に出荷できないようにしなければならない。機器の問題や受け入れた容器・栓の欠陥は容器・栓システムの完全性欠如の原因となる。たとえば、不完全な装置や最終原薬の貯蔵の取り扱いミスによるバイアル割れの検知のミスは医薬品のリコールにつながる。

容器・栓の完全性を損失しているダメージが簡単に検知されないとしたら、そのような欠陥を防止し、そのような不具合を検知するために、手順書の改訂を早急に行わなければならない。搬送容器（たとえば、シリンジの欠陥、搬送する体積）の機能的欠陥は製品の品質の問題となることがあり、工程中の適切なテストでモニターリングされなければならない。工程中や最終の検査で確認されたあらゆる欠陥や仕様外の結果はセクション211.192に従って、調査しなければならない。

## VI. エンドトキシン・コントロール

セクション211.63：

機器の設計、大きさ、設置場所、使用目的及び清掃やメンテナンス方法を考慮しなければならない。

セクション211.65：



機器の構造：原料、作製中の製品と接触する表面は、その安全性、同一性、強度、品質または清浄さを変えないために、添加物や、吸収性物質に反応しないもの作られなければならない。

セクション 211.67：

機器の清掃及びメンテナンスは機器と道具は公式の要求、またはその他の確立された要求を越えた、その他の製品に対する安全性、同一性、強度、品質または清浄さを変えるような異常または汚染を防ぐために、清掃、メンテナンス、消毒が適切な周期でなされなければならない。

セクション 211.94：

製品容器および栓はクリーンでなければならない、医薬品の性質により必要であれば、目的とする用途に適したことを保証するため、滅菌し、パイロジェンを取り除かなければならない。

セクション 221.167：

製品の各バッチが無菌及びパイロジェン・フリーであることを保証するために、必要条件を満たしているかどうか、研究室で試験されなければならない。文書化された試験手順に従わなければならない。

cGMP が遵守されていないならば、注射剤のエンドトキシンの汚染が生じる。ある特定の患者集団（たとえば、新生児等）は、他の注射を同時に受ける。また、例外的に大量の非経口薬を投与される場合、投与量が健康な大人の体重に基づいて設定されたものであるため、パイロジェンに対する反応が予想よりも大きいというリスクがある。そのような臨床側のニーズは、エンドトキシンの増加を防ぐために cGMP を遵守することを要求する。エンドトキシンを制御するため、製品原料、容器・栓、機器の管理を厳重にし、有効期限を設定することが重要である。

適切に機器を洗浄し、乾燥させ、保管することにより、エンドトキシンの増加を防ぎ、ひいてはバイオバーデン（生物学的負荷）が制御される。機器は簡単に組み立て、分解、洗浄、消毒そして滅菌ができるように設計されなければならない。エンドトキシンの制御は、濾過滅菌前後のすべての製品が接触する表面に対して行わなければならない。

機器のエンドトキシンは高温での乾熱操作により不活化される。もしくはバリデートされた洗浄方法により取り除かれる。いくつかの CIP(clean-in-place) 手順には、高精製水、もしくは洗浄剤（酸、基材、界面活性剤）による初期リンスと、高温 WFI による最終リンスが採用されている。機器は洗浄後乾燥しなければならない。濾過滅菌と湿熱滅菌（オートクレーブ等）はエンドトシン除去の効果を有していない。脱パイロジェンを達成するために設計された工程では、エンドトシンが 3 log 減少することを示さなければならない。

## VIII. 種々の時間制限

セクション 211.111 :

生産の各工程の時間制限は製品の品質を保証するために確立しなければならない。

時間制限は無菌的プロセッシングの各フェーズごとに設定しなければならない。時間制限はたとえば、バルク製品の合成から濾過までの区切りと、濾過工程とプロセスラインでの製品暴露と滅菌された機器、容器と栓の保管を含む。異なった製品における工程中の品質の維持は、各々の別のデータで示されなければならない。

プロセッシング工程の時間制限の設定をするときには、バイオバーデン（生物学的負荷）とエンドトキシン負荷が調査されなければならない。微生物がフィルターを浸透する事を防ぐために、製品の濾過に要する総時間は許容できる最大の値以下に限定される。時間制限を行なうことで、上流のバイオバーデン（生物学的負荷）やエンドトキシン負荷の有意の増加を防がなければならない。無菌フィルターは一般に各製造ロットごとに交換されなければならない。それらが微生物が付着する器質となるので、上流の溶液の浄化または粒子除去のために使用されるフィルターの最大の使用回数が制限され、正当化されなければならない。

## IX. プロセスバリデーションと機器の適格性評価

セクション 211.113(b) :

微生物汚染の制御は、無菌医薬製品の微生物による汚染を防ぐべく計画され適切に明文化された手順書を確立し、それに準拠すべきである。その手順書は滅菌プロセスのバリデーションをすべて網羅していなければならない。

セクション 211.63, 211.65 及び 211.67 :

それぞれ機器・設計・サイズ・場所、機器構造及び機器の清掃とメンテナンスについて述べている。

セクション 211,84(c)(3) :

滅菌機器と無菌サンプルリング技術は必要に応じ使用すべきである。

以下のセクションにおいては第一に定常的な適格性評価とバリデーション検査からどのようなことが期待されるかについて論じている。変更管理手順書は簡潔に述べるにとどめるが、企業によって確立されるべき品質システムの重要な部分である。機器、プロセッシング方法、テスト方法、及びシステムの変更は文書化された変更管理プログラムを通しての評価が必要であり、再バリデーションや再適格性評価の必要性を支持するきっかけになるべきである。

## A. プロセス・シミュレーション

無菌製品の無菌性を保証するため、滅菌と無菌充填及び蓋締め作業は適切にバリデートされなければならない(211, 113)。最も効果的な滅菌工程を行っていても、滅菌された製品の各要素（薬品、容器、蓋）が汚染された場合、その工程は意味をなさない。同様に製品の構成要素が非無菌状態で組み立てられた場合、製品の無菌性は保証されない。

無菌操作法のバリデーションは、製品の代わりに微生物増殖栄養培地を使用も含むべきである。これは“培地充填試験”もしくは“プロセス・シミュレーション”と呼ばれる。この栄養培地は製品そのものが経るであろう同じ暴露状態をより近い状態でシミュレートするために、機器、容器システム、クリティカル環境、及びプロセス操作の接触表面に暴露される。その暴露された培地で満たされた密閉容器は微生物汚染を検知するため培養器に入れられる。実験結果は実験されたどの部分の医薬製品も実際の作業の間（スタートアップ、滅菌した成分の追加、無菌的接続、充填、蓋締め）に汚染される可能性の有無を決定するために分析される。環境監視データは無菌操作法のバリデーションに必須である。

### 1. 研究デザイン

バリデーション・プロトコールには、全体の方策、テスト要求、培地充填試験に関する承認規準の詳細を記すべきである。培地充填試験研究は最悪ケースのアプローチ方法を組み入れた無菌操作の生産を可能な限り現実に近い状態でシミュレートすべきである。培地充填試験研究は次のような適用可能な事項に注意を注ぐべきである。

- a) 生産ラインの許容最長運転時間に関する要因
- b) 環境条件が製品に非常に大きなリスクを与えてしまった場合における、無菌ユニットを生産する能力
- c) 通常の介在の回数と介在のタイプ、非典型的な介在、予期せぬ出来事（例：メンテナンス、停止、機器調整・運搬）
- d) 適用可能な場合は凍結乾燥
- e) 無菌下での機器組み立て（たとえばスタートアップ時や、生産時）
- f) 技術員数とその活動内容
- g) 無菌追加物の数（例 装填する容器と蓋及び無菌の成分）
- h) シフト交代、休憩、着替え 適用される場合
- i) 脱着する無菌機器の数とタイプ
- j) 無菌サンプル接続
- k) ラインスピードと配置
- l) 手動による重量測定
- m) 技術員の疲労
- n) 容器の閉鎖システム（たとえば、サイズ、タイプ、機器との互換

- 性)
- o) 温度と湿度の両極端の設定値に対する考慮
  - p) 標準作業手順書に関する無菌操作の特定の準備（ラインの切替 清掃時間等（Line Clearance）を義務付けられる以前に許される条件等）

記入されたバッチレコード、すなわち状態及びシミュレートされた工程を文書化したものは、それぞれの培地充填試験の実施毎に準備されるべきである。同様に、培地充填試験と定常生産運転の両者を注意して行わなければならない。培地充填試験は承認出来ないやり方をバリデーションに使用することは出来ない。

## 2. 実施回数と頻度

生産ラインが最初にバリデーションされる場合、個別の培地充填試験は、結果が一貫して意味があることを確認するために、十分な回数を繰り返し行わねばならない。このアプローチは重要である。なぜなら、一回の実施では確定的ではない。一方、いろいろな結果を伴う何回もの実施はプロセスが制御されていないことを示している。最初のライン適格性評価の際に、少なくとも 3 回の独立した合格過程が一貫して観察されるべきである。その後、定常的な半年毎の再バリデーションをそれぞれのシフト毎、ライン毎に無菌プロセスの管理状態を評価するために行うべきである。技術員や保全要員を含めた無菌の生産エリアに入る全ての技術員は少なくとも 1 年に一回は培地充填試験作業に参加するべきである。

製品及び生産ラインの変更はそれぞれ書類化された変更管理システムを使用して評価されなければならない。滅菌された製品から汚染を排除する無菌プロセスの能力に影響を及ぼすであろう全ての変更や出来事は追加の培地充填試験にて評価される必要がある。たとえば、施設や機器の改造、ライン配置の変更、技術員の大幅な変更、環境テスト結果における異変、容器の閉鎖システムの変更、最終製品の無菌性テストにおける汚染製品の発見等はシステムの再バリデーションをもたらすかもしれない。

培地充填試験のデータが、プロセスが制御されていない可能性を示している場合、汚染の原因と問題の範囲を決定するために包括的な調査を文書化して行う必要がある。一旦、訂正が実施されたら、実行や手順における不完全が是正されプロセスが制御された状態に戻ったことを確認するために、プロセス・シミュレーションを繰り返すべきである。しかしながら、調査の結果が培地充填試験欠陥の原因にて確実に現実的な結論に至らなかった場合は、3 回の連続した成功裡な実施と生産プロセスのさらなる精密検査（すなわち、特別な観察、モニタ

ーリング) を実行するべきである。

### 3. 実施サイズと期間

無菌操作作業の時間は培地充填試験の実行サイズの決定において主な考慮点である。最も正確なシミュレーションモデルは最も現実に近い生産運転をシミュレートするということから、完全なバッチのサイズでかつ完全なバッチ時間を用いることかもしれないが、そうでなくとも他の適正なモデルを正当化できる。研究実施要綱においては、運転時間と全体の研究デザインは適切に最悪運転状態を擬似し、かつ実際のプロセス運転において実行される操作を全てカバーするべきである。適正なバッチサイズは商業生産の状態をシミュレートするため、そして正確に商業バッチの汚染の可能性を評価するために必要である。充填されたユニットの数は、技術員の疲労と同時に介在や停止が最大レベルで起きた場合の可能性による影響を反映するのに十分でなければならない。運転は生産条件を正確にシミュレートするのに十分な大きさで、かつ低い発生率で汚染されるユニットを十分検知出来るよう敏感であるべきである。多数のシフトに跨がって生産されるバッチや普通ではない大量のユニットを生産するバッチに関しては、培地充填試験実施要綱は、より大きな運転に関する条件や可能性のあるリスクを適切に網羅するべきである。

在来の生産ラインが高度に自動化され、しばしば比較的早い速度で運転され、技術員の介在が限られた設計がなされている。一方、その中に技術員のかんりの関与が存在するプロセスがある。無菌操作において手動による充填、蓋締め、広い範囲でのマニュアル操作を必要とする場合、技術員の疲労を出来るだけよくシミュレートするためにプロセス・シミュレーションの時間は一般的に実際の生産時間より短くするべきではない。

凍結乾燥器の運転のシミュレーションにおいては、密閉されていない容器がプロセス負荷の代表的な状態であるところの昇圧及び部分的な乾燥するための排気に暴露される必要がある。微生物の成長が妨げられるかもしれないので、検査サンプルのバイアルの凍結はされるべきではない。

### 4. ラインスピード

培地充填試験プログラムは、生産の間に使用されるライン速度のある範囲（たとえば、全てのバイアル瓶サイズおよび充填容量を一括した範囲）にて取り組むべきである。ある場合には 1 種類以上のライン速度が研究の期間中に評価されるべきである。

個々の培地充填の運転は、そのバッチにおける最悪の場合のライン速度にて評価し、研究の間に各バッチのために選ばれた速度においてそれぞれ問題無いことを証明されるべきである。たとえば、速いライン速度の使用は、頻繁な介入あるいは十分な程度の手動による扱いによって特徴づけられる製造工程が問題ないことを証明する。遅いライン速度の使用は、無菌のエリアにおける無菌成分の延長された暴露時間によって特徴づけられる製造工程を正当化する。

## 5. 環境条件

培地充填試験は、生産における通常状態のみならず最悪の状態をシミュレートする環境条件下で行うべきである。不正確な評価（プロセスにそれが現実にそうであるより清浄に見せた状態）は、通常ではない空気中の微粒子および微生物の品質条件下、あるいは生産管理と事前の注意を払った準備下において培地充填試験を行うことから結果として生じる。標準操作手順が許容する成功する条件の範囲で、培地充填試験がこれらの研究の有効性を支持するために厳密な曝露試験を行うことは重要である。

## 6. 培地

一般に、ダイズ豆カゼインダイジェスト培地のような微生物成長培地が使用されるべきである。嫌気性成長培地（流動性の Thioglycollate 培地のような）の使用は特別の状況においては適切である。選択された培地は、USP 〈71〉 指標微生物の成長を促進することを実証されるべきであると同時に、環境モニターリング、技術員モニターリング、能動的無菌性テスト（positive sterility test）の結果を識別する隔離されているものであることを実証されるべきである。陽性の制御ユニットは、<100 の CFU 曝露試験に接種され、培養されるべきである。それにもかかわらず、成長促進試験が失敗する実例については、シミュレーション中に見つかった任意の汚染の出所が調査されるべきである。また、培地充填試験は速やかに繰り返されるべきである。

生産プロセスは任意の微生物学的汚染の検知を最適化する培地および条件を使用して、正確にシミュレートされるべきである。各ユニットは、適切な量、および内部のコンテナ閉鎖表面（ユニットが逆さまで回転する場合に）に接し、かつ微生物の成長が視覚的に検知できるタイプの微生物の成長培地で満たされるべきである。

医薬品製造業者は、培地充填試験運転の間に栄養になる培地による施設と設備が汚染される可能性を表明してきた。しかしながら、もし培

地が適切に扱われ速やかに掃除し衛生的に保ち必要な箇所は機器の滅菌をすれば、続いて生産された製品は汚染め危険にさらされないであろう。

## 7. 培地カセットの培養と試験

培地カセットは、そうでなければ培養が難しくなる有機体の検知を促進するのに適切な温度でもって十分な時間をかけて培養されるべき（最低 14 日間）である。

各培地充填試験の培地カセットは、適切な教育、トレーニングおよび微生物学に関する技術経験を持った技術員により、汚染がないか検査されなければならない。このような培地充填試験を全般的に直接監視する品質管理部門がなければならない。微生物の成長の視覚的な検知を可能とするために、琥珀色のあるいは他の不透明な、色調以外は実際の培地カセットと同じ性質をもったものを使用しなければならない。

培地充填試験に引き続き、直ちに一定量の最終製品の検査を実行する場合、必須な培地カセットはすべて培養しなければならない。完全性に関係のない欠陥（たとえば、外装の欠陥等）があるだけの、培地カセットは培養されるべきである。また、そうでない培養カセット（明らかに欠陥のあるもの）は培養する必要はない。培養しなくてもよいと誤って判断された培地カセットは、培地充填試験の培養ロットとして速やかに返却されなければならない。

培養カセットの培養結果がマーケットへの製品の状態をシミュレートするので、培養が進行した後に破損が見つかったどんな培地カセットも培地充填試験に関するデータに含まれなければならない。最終のバッチ品目からそのような培養された培地カセット（つまり欠陥のあるもの）を排除する場合、その判定に疑いがあるてはならない。また、その逸脱は培地充填試験報告書の中で説明されるべきである。もし、培地カセットの微生物汚染を検知するのが困難である場合、その原因（セクション VI.B を参照）を追求するために徹底的な調査が行なわれるべきである。

無菌検査に関する文書化された手順書は、明確で具体的（たとえば、添加物や削除された培地カセットの量）であるべきであり、培地充填試験をしている間の一貫した生産の実施体制が評価されるべきである。文書化された手続き、およびの記録が適切な場合、これらの添加物を培地充填中で培養する必要はない。手続きが明細さを欠けば、添加物や培養から取り除かれた培地カセットの排除に関する判断が、正当さが不十分であるとされるであろう。たとえば、生産手続き上、10個

の培地カセットの削除が要求される場合、バッチの記録（つまり生産用と培地充填試験用の両方であるが）は生産手続きと記録上完全に一致していなければならない。生産実行の際に取り除かれる記録上より多くの培地カセットが、培地充填試験の間に取り除かれてはならない。ある任意の条件にシミュレートされた作業から潜在的な汚染を検知するための培地充填試験の能力は、大規模なライン作業であるからと言って安易に妥協すべきではなく、無意識的に陽性（汚染された）の培地カセットを検査から削除することになる。もし避けられない場合、このことを補償するために、適切な準備がされなければならない。

適切な規準は生産収率と説明責任のために必要である。バッチ記録の再調整に関する文書記録は、バッチから削除された培地カセットの記述を正確に説明できるものでなければならない。

## 8. 検査結果の評価

プロセス・シミュレーションを監視して、もし汚染された培地カセットが検出された場合、培地充填試験のなかで、実際の作業をシミュレートしているのとはほぼ同じ時間および作業内容の範囲内で解決策を見出すべきである。培地充填試験のビデオ録画は、無菌的プロセッシングにおいて悪い影響を与える技術員の行動を識別するのに有用である。

どの汚染された培地カセットも問題であり、徹底的に調査されるべきである。微生物は同定検査を実施しなければならない。培地充填試験で汚染が検出された場合には、その原因を徹底して調査しなければならない。最近の培地充填試験以降、ライン上で生産された医薬品への影響も評価されなければならない。

培地充填試験で汚染が検出された場合は、無菌的プロセッシングに潜在的な問題があることを示唆していると考えなければならない。汚染された培地カセットの数が、培地充填試験運転を行った培地カセットの数に直接正比例して増加しないと予想される場合には、統計的な手法をもってしても、培地充填試験の評価に限界がある。無菌的プロセッシングによって生産された医薬品が無菌であることを示す試験には、高い信頼性が要求される。適切に設計された設備における現在の無菌操作法は、汚染レベルがゼロに限りなく近づく能力を持ち、通常は培地充填試験において汚染は検出されるべきではないでない。たとえば、10,000 ユニットの培地充填試験でバッチ中のひとつの汚染が検出されたユニットは完全に調査されるべきであるが、通常それ自体はラインバリデーションを行なう十分な根拠と考えられない。しかしながら、この培地充填試験において、たとえ断続的にでも汚染が繰り返し検出される場合、低いレベルではあるが、汚染の原因となる問題が内在していることを示している。したがって、そのような低いレベルの汚染



でも、培地充填試験のバッチにおける汚染パターンは、徹底的に調査されるべきで、ラインの再バリデーションを要求していると考えなければならない。

ある企業が、もしまれに起こる汚染を許容する培地充填試験の許可基準を用いているとすれば、当該企業から出荷されている無菌であるとしている医薬製品のロットが無菌でないものを含んでいる可能性を示唆する。無菌的プロセッシングの目的はすべての汚染を完璧に防ぐことである。企業は、任意の無菌でないユニットを出荷した場合（FD&C法の下で禁止される法）、完全に責任がある。しかし、米国FDAもまた、いかに厳密にかつ正確にバリデーションを行なえば、汚染排除のための制御システムを構築できるかという点について、科学のおよび技術的な限界があることを認識している。

実行された培地充填試験結果が、任意のバリデーションにより「失格」と判定されることはまれにしか生じるべきではない。培地充填試験に用いられたロットは、商品化されたロットが同様の取扱いを文書で要求している場合にのみ、廃棄されるべきである。廃棄を指示する文書とその正当性を明らかにしておく必要がある。

## **B. 濾過効率**

濾過は医薬品を溶液した液を無菌化する共通の方法である。無菌化フィルターは再現性をもって、プロセッシングから生じる微生物をすべて取り除き、無菌物を作り出す。そのようなフィルターは、通常 0.2 ミクロン以下のポアを持っている。フィルター単体あるいは組み合わせて使用されるにしろ、バリデーションは、濾過される物資中の微生物のサイズ及び研究に使用されたフィルターの試験結果については、最悪の場合の生産条件をシミュレートしていなければならない。微生物は、フィルターのポアに対して十分小さいので、生産工程で生じるかもしれない、最も小さな微生物をシミュレートすることにより検査されるべきである。微生物 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) は増殖し、作業中に混入して使用された場合、それが最も小さなバクテリア（平均直径 0.3 ミクロン）のうちのひとつであるので、この点に関して条件を満足し得る。潜在的に汚染された有機体の性質の傾向をつかむために、滅菌されていないバルク溶液のバイオバーデン（生物学的負荷）を決定するべきである。*Brevundimonas diminuta* の使用と同じか、それよりよいとされた場合、その菌種をもちいて細菌の残留試験を行うことは適切であろう。フィルターが微生物の通過を許す可能性のあるより大きなポアをいくつか含んでいるかもしれないので、曝露試験を行なって微生物の数を検出することは重要である（参考文献9）。細菌がフィルターを通過してしまう確率は、濾過しようとする溶液中のバイオバーデン（生物学的負荷）が増えるにつれ、増大すると考えられる（参考文献10）。一般的に、有効濾過面積（立方センチ）あたり少なくとも  $10^7$  個の *B. diminuta* が曝露試験では使用される。出荷ロットに実際混入するバイオバーデン（生物学的負荷）は、バリデーション試験における結果を考慮すれば、曝露試験において使用

する大きさの微生物あるいは濃度であってはならない。

医薬品の組成物質の中への細菌を直接接種することは、フィルター材質及び曝露試験に使用する細菌が医薬品にどのような影響を及ぼすかという情報を提供する。しかし、*B. diminuta* を殺菌性のある、あるいは油成分を基質とした医薬品に直接接種することは、誤った結論を導く。メンブレンが完全であるかどうかを検討する際に、上記のような医薬品の性質を除外するため、適切な代替的方法を使用して評価することができる。

たとえば、医薬品は最悪の条件で医薬製品を濾過された場合、次に、十分な時間の間、同じ条件下で、抗生物質をもちいて曝露試験における濾過を行う。実際の製品と製造条件を用いたあらゆるシミュレーションからの逸脱は調整されなければならない。フィルターの性能に影響を及ぼす要因、つまり、(1) 濾過される試料の粘性、(2) pH、(3) 試料または成分とフィルターとの適合性、(4) 圧力、(5) 流量、(6) 最大使用時間、(7) 温度、(8) 浸透圧、(9) 水力衝撃の影響、などを考慮する必要がある。バリデーション・プロトコルを計画する際、無菌流出物を作製するフィルターの能力に対する極端なプロセッシング要因を考慮することは重要である。フィルター・バリデーションは、最大のフィルター使用時間および最大圧力のような最悪のケースの条件を想定して行われるべきである(参考文献11)。微生物の曝露試験を含むフィルター・バリデーション試験を実際の生産エリアで行う必要はない。しかし、実験室内での試験は実際の生産条件を模倣して行なうことが必要である。出荷品の生産に使用される特定のタイプのフィルターは、フィルター・バリデーションを受けなければならない。フィルター使用者の能力を越えた、より複雑なフィルターバリデーションが必要である場合、試験はしばしば、外部業者、あるいはフィルター・メーカーによって行なわれる。しかし、たとえそうであっても、無菌物を作製するフィルターの効能に関するバリデーション・データの点検することはフィルターの使用者の責任となる。フィルターの性能は、様々な条件および医薬品により著しく異なるので、フィルター使用者が生産する製品の使用条件に合わせたデータをとらなければならない。

ある製品、プロセッシング方法、フィルターなどについての濾過作業が適切にバリデートされた後、フィルターの交換(メンブレンやカートリッジ)は同じ方法で行われなければならない。ひとつのバッチの濾過処理ごとに、使用した無菌フィルターは廃棄しなければならない。通常は、フィルター・ユニットが組み立てられ、滅菌されてから、使用前にフィルター試験が実行される。フィルターの完全性試験が濾過後、濾過の間にリークや穴が開いたりしていないか検査することは重要である。

“漏れ”や“泡ポイント”検査は、適切に使用されれば、完全性試験の信頼性を高めるふたつの検査となりうる。フィルターの完全性試験は、濾過効率を検討した結果と整合性がなければならない。

### **C. 機器、容器、栓の滅菌**

無菌性を維持するために、無菌医薬品あるいは滅菌されたコンテナ・栓に接触

する設備の表面も、薬品の鈍度を変えないように滅菌されなければならない(211.63と211.113)。医薬品には直接に接触しないが、無菌の製品あるいは容器閉鎖部の近くの表面等、汚染の可能性が存在し得るところは滅菌にされるべきである。無菌的プロセスにおいては、医療器具のようなものの滅菌に使用されるプロセスを適切にバリデートすることが、医薬品やその容器、栓を滅菌するのに使用される工程をバリデートすることと同様に重要である。湿式熱滅菌および乾式熱殺菌は、最も広く使用されており、またこの文書の中で取り上げられている。さらに、この中で議論された、熱による滅菌の原理の多くが他の滅菌方法にも適用可能であることを特記しておく。

無菌処理設備(たとえば、栓、分注器)の無菌性は、バッチ毎の滅菌によって維持されるべきである。次に述べる設備、つまり容器、栓、任意の輸送あるいは組み立てに必要な機器は厳密な無菌の方法を堅持し、その無菌状態が保護され、かつ保持される方法で実行する必要がある。

#### 1. 滅菌装置の適格性評価およびバリデーション

バリデーションは滅菌サイクルの効果を実証して行なわれるべきである。再適格性評価も定期的に行われるべきである。バリデーションおよび通常のプロセッシング工程の両方において、特記すべき負荷が生じた場合には、バッチ記録として文書化されるべきである。

排気されなかった空気による絶縁は、飽和蒸気による湿った熱が浸透し、物質の熱を上昇させ、殺菌を達成することを妨げる。従って、そのような状態では、隔離された機器における乾燥した熱からの非常に遅い熱エネルギー伝達のために殺菌が不十分になる。滅菌工程においては、オートクレーブのチャンバーから大気をすべて取り除くことが重要である。生物学的指標のD値は滅菌される物質(たとえば、ガラス対テフロン)により大きく異なる。滅菌装置内の届きにくい位置と特定の物質は、滅菌サイクル効率の評価の重要な部分である。その後、再適格性評価・再バリデーションは最も熱が浸透し難く、加熱されにくい(つまり、最悪の位置に置かれた、しっかりと密閉包装されたり、何重にも包装されたり、しっかりと締め付けて密封された負荷品目、長い管材料、無菌フィルター用具、疎水性フィルター、栓等)と判断されるところに焦点をあてて行なわなければならない。

定期的プログラム(つまり、半年ごと、一年ごと)の再バリデーションにおいては、滅菌装置の使用年数および過去の実績を考慮すべきである。変更管理手順は、負荷形態の変更や滅菌装置の改造のような問題がないように充分留意しなければならない。

##### a) 適格性評価：空のチャンバー

温度分配検査を行なうためには、空の滅菌するユニット（たとえば、蒸気オートクレーブ、乾式熱オーブン）あるいは一連の設備（たとえば、大きなタンク、固定の配管）の全体にわたる多数の部位を評価しなければならない。これらの検査では、完全に滅菌できるほど十分に加熱できない潜在的な盲点を識別するために、滅菌装置の全体にわたり、様々な位置での温度が同じであるかどうか評価することが重要である。これらの熱の同一性や温度マップの研究は校正された温度測定器具をチャンバーの全体にわたって多数の位置に置くことにより行われるべきである。

## b) 適格性評価

熱分布検査は、滅菌装置に負荷をかけて実行されるべきである。負荷をかけられた装置を使用した滅菌プロセスのバリデーションは、滅菌されている対象物への熱入力における負荷を実証し、滅菌を達成するには十分熱せられていない盲点を認識するであろう。装置の装填部内の多数の箇所（滅菌するのが最も困難な場所も含んでいる）に生物学的指標（BI：バイオインジケータ）を置くことにより、滅菌手順の効率を直接的に実証できる。一般に、微生物の致死と熱入力の相関性を評価するために、熱電対（TC：Thermocouple）はBIに隣接して置かれる。滅菌バリデーションは、部分的ないし半サイクルのアプローチで可能である。湿式熱滅菌を使用したバリデーションについてのさらに詳しい情報については、FDAのガイダンス（Guideline for the Submission of Documentaion for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products, November, 1994）を参照されたい。

滅菌サイクルは、加熱するのに最も時間がかかる位置への適切な熱量が供給されるかどうかに基づき決められる。どの品目を滅菌することが最も困難かを決める場合、フィルターの滅菌に特別の注意が注がれるべきである。たとえば、配管中へのフィルター装着は、フィルター前後の大きな差圧を生じ、下流の側の著しい温度低下を引き起こす。温度低下がこれらの位置での熱入力に影響するかどうか決めるために、生物指標はこの設備の適切な下流の位置に置かれるべきである。確立された負荷形態はバッチの文書化された書類の一部であるべきである。10<sup>-6</sup> オーダーの無菌性保証レベルもしくはそれ以上のレベルが滅菌プロセスにおいて実証されるべきである。