

2. 設備管理および計器校正

バリデーションおよび通常のプロセス制御の両方において、滅菌サイクルのモニターリング装置によって打ち出されるデータの信頼度が、最も重要性であると考えられるべきである。サイクル・パラメーターを測定する装置は定期的に校正されるべきである。これらの装置が校正された状態に保持することを確実にするために、文書化された手順書が必要である。たとえば、

- 熱滅菌用の温度モニターリング装置は、バリデーション実行前後と同様、適切な間隔で校正されるべきである。
- 滅菌時間のモニターに使用される装置は周期的に校正されるべきである。
- 生物学的指標の微生物のカウント数およびD値は、バリデーション研究の前に確認されるべきである。
- 蒸気の鈍度を決定するために使用される計器は校正されるべきである。
- 乾熱式脱パイロジェントンネルについては、ベルト速度を測定するために使用される装置（たとえば、センサーおよび発信機）の校正が定期的に行なわなければならない。

滅菌用機器は一貫して満足な機能を保持するために適切に維持されるべきである。温度が上昇し始めてから、平衡状態に達するまで、そのくらいの時間がかかるかと言った滅菌装置の性能属性の評価は、ユニットごとに適切に作動し続けるかどうか評価しなければならない。

X. 検査室のコントロール

セクション 211.160 (一般的要求事項) :

検査室のコントロールもまた大切である。科学的に根拠のある方法で、基準を設定し、サンプリングの方法や、さらに作業途中の医薬品を保存する箱、栓、ラベリング方法などについて、その同一性、強度、数量、精度に関する規定を設定しなければならない。

セクション 211.165 及び 211.194 :

検査方法自体もバリデーションされて、文書化されて記録されなければならない。

セクション 211.22(C) :

品質管理部門は医薬品の同一性、強度、品質、精製度に影響をおよぼすすべての操作を認定したり、却下する責任を負っている。

セクション 211.42 :

無菌のプロセッシングのためには、環境モニターリングが必要である。

セクション 211.56:

消毒方法等について文書化された手順を準備しなければならない。建物および施設の清掃スケジュール、清掃方法、清掃道具等に関する詳細な規定が必要である。

セクション 211.113(b) :

医薬品の細菌汚染を防ぐための、滅菌方法などについて文書化された基準が必要である。

セクション 211.192 :

すべての製品製造工程、管理記録（梱包記録、ラベリング等）は品質管理部門において検閲され、認定されなければならない。このことは、製品が出荷され流布する前に行なわなければならない。

A. 環境モニターリング

1. 一般的な文書化プログラム

無菌工程において、最も重要な検査室の管理のひとつに、環境モニターリング・プログラムを構築することがあげられる。このモニターリングを行なうことにより、製造エリアの環境と同時に、あるバッチが製造される時に、無菌工程環境の品質についての有意義な情報が提供される。適正なプログラムは、汚染の潜在的なルートを識別し、製品汚染が起こる前に、修正を促すことができる（セクション 211.42 と 211.113）。

クリーン・ルーム環境において空気と部屋の内部の表面の品質を評価することは、十分に定義され、文書化された計画とバリデートされた方法で行なわなければならない。モニターリング・プログラムは、すべての生産工程をカバーする空気、床、壁、そして製品や容器・栓に接触する重要な表面や、機器自体の表面に対して実行しなければならない。文書化された手順には、サンプリング位置のリストも含まれていなければならない。サンプリングの時期、頻度と位置は、実際のオペレーションとの関係を基にして、慎重に選定しなければならない。サンプルは適切で科学的に健全なサンプリング作業基準、および検査限界を考慮した上で、無菌工程の施設全般（たとえば、無菌廊下や着衣室も含む）にわたって取らなければならない。

製品に対して微生物学的汚染を製品に引き起こす大部分の場所は、モニターリング・プログラムを行なうに際し、重要な場所である。無菌製剤を生産し、梱包する工程を行なう場所の環境の無菌性が維持されているかどうかを決定するために、無菌工程のクリーン区域の微生物学的環境

をモニターリングすることは、きわめて重要である。無菌製品と接触するクリティカルな表面は、滅菌されていなければならない。したがって、種々の表面サンプリングは重要で、工程中に滅菌された表面との直接接触を回避するために、無菌工程操作の終わりに行われるべきである。空気や表面からのサンプリングは、実際の作業の場所や、生産中に重要な成分、または、製品が露出している場所で行なわれるべきである。

環境モニターリング方法は、いつも、サンプリングしたエリアでの微生物の存在を反映しているわけではない。特に、低レベルの汚染は特に検出しにくい可能性がある。偽陰性の頻度は、一定間隔で発生する偽陽性の裏返しにすぎないからである。普通検出される汚染に比べて、ある期間での汚染発生の増大が見られれば、その原因を究明しなければならない。

すべての環境モニターリングの位置は、ある調査された位置での再現可能なサンプリングができるように、十分な詳細を標準作業手順書（SOP）で文書化すべきである。文書化された SOP には、以下の事項についても記すべきである。（1）サンプリングの頻度、（2）サンプルの採取時期（操作中か操作後か）、（3）サンプリングの期間、（4）サンプリング・サイズ（たとえば、表面積、空気のボリューム等）、（5）具体的なサンプリング機器および技術、（6）サンプリングに関する警告とサンプリング限界、（7）逸脱したサンプリングに関する警告とサンプリング限界に対する処置方法。

2. モニターリング限界とモニターリングが示唆する傾向に対する処置方法プログラムの確立

微生物学的モニターリングの限界は、操作に対するにサンプリングの位置関係に基づく。無菌製造施設全体にわたって、適正な生物学的管理を維持する必要性があり、それに基づいてモニターリング限界が設定されなければならない。モニターリング限界を設定する際に、蓄積された過去のデータベース、メディアフィル、クリーン・ルーム条件、殺菌データ、さらに環境モニターリング・データも念頭におかなければならない。

生物学的環境モニターリングは、警告と行動制限を含まねばならない。個々のサンプリングの結果は、警告と行動制限とを比較することによって、その意義を評価しなければならない。結果を平均化することは、許容できない局所的な結果を覆い隠すことになるので、してはならない。警告や行動制限の結果は、行動すべき条件へ近づく際に、注意を促す。行動状態での結果は、もっと十分な調査を促す。文書化された手順のなかには、詳細なデータ・レビューの頻度、汚染物の識別、および取るべき対策を含むべきである。品質管理部門は、環境および

技術員のモニターリング・データにおける比較的短期間の定期的（毎日、毎週、毎月、毎4か月等の）な、あるいは長期間での傾向に対して、どのように監視するかと言う規定を提案しなければならない。

環境の傾向の報告には、作業場所、作業シフト、ロット、部屋、技術員あるいは他の検索パラメーターにより構成されたデータを含むべきである。品質管理部門は、許容限界を越えた結果が出た場合、その原因を調査し、どのような適切なフォローアップ行動をとるかという専門的なデータの報告（たとえば、1年間にわたる特異的異常事項の検索）を作成しなければならない。微生物数が警告レベルおよび行動レベルを超えることに加え、クリーン・ルーム環境でいかなる異常な微生物の存在でも、迅速に調査し、様々な適切な修正処理を施す必要がある。文書化された手順には、傾向と調査において、最も責任ある管理者が定期的に情報を得て、アップデートされるシステムを構築しなければならない。

3. 殺菌効果

殺菌剤の適性、効力、及び制限は、クリーン・エリアにおける使用実績によって評価されるべきである。これらの殺菌手法の有効性は、潜在的な汚染物質が表面（すなわち、殺菌の前後にサンプルを採取することによって）から十分に除去されることを保証できることで評価されなければならない。

殺菌剤は無菌状態で、文書化された手順書が指示する限られた時間に準備し、使用しなければならない。殺菌液は、一般的な菌に対する効力を保持し、芽胞形成菌に対して有効でなければならない。多くの一般の殺菌剤は、孢子に対して効果的ではない（たとえば、70%イソプロピルアルコールは *Bacillus, spp. spores* に対しては効果がない）。芽胞殺菌剤は、製造の環境汚染を防止するために、他の手法では芽胞成形性細菌を根絶することが難しい場合に、基準に従って正しく使われなければならない。

殺菌手順の最初の評価後、現在進行中の殺菌効果は、環境モニターリングプログラムの仕様規定により頻回に監視されなければならない。

4. モニターリング方法

a) 表面付着モニターリング

環境モニターリングは微生物学的検査のために様々な表面からサンプリングしたものの検査を行なわなければならない。

たとえば、製品への接触面、床、壁、天井、および機器は、規則に基づき検査されなければならない。定期的検査に使用されるのは、接触平板法、拭き取り法、およびコンタクトプレート法が使われる。清浄区域の他の表面は、洗浄および消毒手順が適切であることを示すために検査されなければならない。

b) 能動的空気モニターリング（エアーサンプラーの使用）

空気の微生物的検査方法は、寒天培地サンプルのようなアクティブ・デバイス（液体の衝突型サンプラー、メンブレン・フィルター、遠心型サンプラー等）を使って行なわなければならない。各デバイスには、長所と短所があるが、すべての方法が、採取された空気の単位体積あたり微生物数の量的なテストを行なうことができるものである。無菌エリアにおけるそのようなデバイスの使用は、無菌性の維持にとってクリティカルな場所で、各生産シフト間の環境評価をすることの本質的部分であり、重要である。製造者は、サンプラー装置の空気モニターリング能力を知るべきであり、あたらしいデバイスや現在使用中のデバイスの感度や数量化の限界に関して、その適合性を決定すべきである。

c) 受身的空気モニターリング（培地プレートの設置）

別の方法は、受身的空気サンプリングである。たとえば、培地プレート（栄養に富む成長メディアを含むペトリディッシュ）によるものである。これらの培地プレートは、寒天表面に落ちる微生物のみが感知されるため、量的な空気モニターリングができない。クリティカル・エリアにおける質的なインジケータとしてのそれらの値は、プレートを製品汚染リスクの最も高い場所に配置してしまうことによって増大される。バリデーション方法の一部として、品質管理部門は、どのような培地の暴露条件が環境的に隔離された場所の、最低値からの回復を最適化するか評価しなければならない。暴露条件は、乾燥（たとえば、長いサンプリング時間、かつ、または、高い換気高率によって引き起こされる）を排除するべきである。そして、それは微生物学的回復を制御する。他の方法によってサンプリングされた結果と組み合わせて評価した時、受身的空気サンプリングによるデータは有益であろう。

B. 微生物学的培地とその評価

環境モニターリング計画では、検出された微生物の同定を日常的に行なわなければならない。技術員と同様に、無菌区域およびその周辺区域のモニターリングは、種（あるいは、適切な属）レベルでの微生物の同定をつねに含むべきである。

いくつかのケースで、環境傾向を示すデータは、非管理区域あるいは管理レベルの低い区域から無菌操作室への微生物の進入があることを明らかにしてきた。そのような傾向を検出するために、管理レベルの低い区域（たとえば、クラス 100, 000）において微生物を分類できる適切なプログラムを実行すべきである。最低限、そのプログラムは、工程中の施設に存在する汚染物質を正しく、今現在のデータベースを確立するために（すなわち、清掃消毒の手順が継続的に効果的であることを示すために）、頻回に周辺環境における微生物の種（あるいは、できれば属）を識別すべきである。環境から分離される細菌は、しばしば培地充填試験および製品無菌テストでの失敗に見受けられる汚染物質に関連しており、環境を全体的に見た場合、関連した調査は価値ある情報を提供する。

微生物学的モニターリングの目的は、再現性良く環境コントロールの状態をモニターリングするために、微生物を検出することである。一貫した方法は、確実なデータ比較を可能にし、解釈の助けとなるデータベースを生み出す。環境モニターリングに使用する微生物培地は細菌と同様に真菌（すなわち、酵母やカビ）を検出できるようにバリデートされなければならない。好気性細菌の全菌数は、一般的に 20～25℃で 5～7 日培養することにより得られる。

環境モニターリング用培地の入るロットは、ポジティブとネガティブ・コントロールを含むべきである。細菌増殖促進試験は、準備された全てのロット培地について行われるべきである。クリーン・ルーム消毒液によって成長が抑制されるのを防ぐために、消毒剤を不活性化する適当な薬剤を使うべきである。

C. フィルター通過前の生物学的負荷

あらゆる注射液製造工程において、濾過前のバイオバーデン（生物学的負荷）は、最小であるべきである。無菌フィルターの繰り返し利用することに加えて、高いバイオバーデン（生物学的負荷）は、エンドトキシンや他の不純物を調製薬液に混入させることになる。各調製薬液（一般に無菌濾過後、直ちにサンプルリングされる）のバイオバーデン（生物学的負荷）レベルの工程中の許容限度を設定しなければならない。

D. 空気中の浮遊粒子のモニターリング

定期的な微粒子モニターリングは、適切な工程エリア（たとえば、クリーン・エリア区分）における空気の清浄度が許容基準から逸脱しているのを検出するのに有益である。ある特定の場所の結果が基準外であれば、重大な逸脱として調査されるべきである。適切に修正処理されれば、将来の許容基準からのさらなる逸脱を防ぐことができる（セクションIVのAを参照のこと）。

XI. 無菌試験

セクション 211.167:

無菌でかつ、また発熱物質（パイロジェン）がないとされる医薬品の各バッチについては、適切な検査室で、そのような要求に適合しているかを決定するための試験がなければならない。文書化された試験手順がなければならない。

セクション 211.165:

医薬品は出荷される前に、検査室で適切な検査を受けなければならない。

セクション 211.165(e):

検査室での検査は、信頼性があり、再現性のある方法（たとえば、細菌発生阻止、真菌発生阻止、強固な科学的基盤をもつ方法論等）方法が要求される。使用された検査方法の精度、感度、特異性および再現性は確立されなければならないし、文書化されなければならない。そのようなバリデーションおよび文書はセクション 211.194(a)(2)に従って遂行されねばならない。

セクション 211.110:

サンプリング方法は、バッチごとの均一性を保証するものでなくてはならない。それを管理する方法としては、出力をモニターすることと、製造過程の原料の特性および医薬品製造工程のバリデーションがある。

セクション 211.160:

確実に適切なバッチのサンプリング計画を確立しなければならない。

セクション 210:

バッチや原料を正確に代表する、合理的な基準に基づいた代表的なサンプリング方法を定義している。

セクション 211.180:

医薬品の仕様や製造や管理手続に変更が必要かどうかを決定するために、少なくとも毎年、製品の品質を調査する必要がある。セクション 211.192の下でおこなわれた各医薬品の調査結果は、年度内に発表されなければならない。

無菌性試験は、試験環境、検査限界、および陽性結果（細菌が検出される）が出た場合の製造施設システムの調査を含むという意味で特に重要性である。

試験検査室の環境は、充填・密閉操作過程と同等の制御装置や設備を具備していなければならない。不備あるいは欠陥を有する無菌性検査設備や制御装置では、必ず検査は失敗する。生産設備と生産制御装置が無菌性試験検査室のものより著しく無菌性が良い場合、ポジティブな無菌試験の結果（細菌が検出されてしまう）がでる危険性がある。したがって、いくつかの製造工程における不具合が検出できなくなる可能性がある。無菌性試験にクリーン・ベンチを使用することにより、誤りを最小限にすることができる。

A. 方法の選択

無菌性の検査方法は、211.194 と 211.165 との適合性を考慮して、正確で再現性がなければならない。検査方法は、検査の誤りがもっとも少ないものを選択しなければならない。USP はできればメンブラン式濾過試験を選択するように指定している。

バリデーション方法として、適切な細菌発生阻止・真菌発生阻止検査を行なうべきである。これらの検査方法は、各々の代表的微生物パネルの回収において再現性がなければならない。検査記録には、細菌の接種を受けたコントロールおよび製品サンプルからの微生物の回収が培養期間全体にわたって比較可能かどうかの評価が含まれていなければならない。細菌の増殖が抑制されている場合、細菌の回収率をあげるため検査方法を修正しなければならない（たとえば、希釈率をあげる、メンブラン・フィルターの追加洗浄、不活性化薬剤の追加等）。結局、検査方法が“偽陰性”のないようにバリデートしなければならない。

B. 培地

無菌検査に使用する培地が無菌であり、細菌の増殖を促すものであることが実証されていなければならない。

C. 技術員

無菌検査を行なう技術員は、検査作業に関する資格を持ち、訓練されていなければならない。文書化したプログラムにより、技術員の訓練を定期的に更新し、無菌検査を実施する資格があるか確認しなければならない。

D. サンプリングおよび培養

無菌検査の低いレベルの汚染を検知する能力には限界がある。たとえば、統計的には、USP の無菌検査が、製品の 10% が汚染されていることを 10

回の検査のうち9回で検出できればよいとされている（参考文献12）。すなわち、0.1%の汚染レベルである10,000個の製品のうちの20個を検査した場合、98%の確率で無菌検査に合格してしまう可能性があるということである。

検査の感受性限界があるため、適切な数の製品が検査され、以下のことが保証されてから出荷されるべきである。

(1) バッチ全体

無菌的プロセッシングの最初、中間、終了後に検査のためのサンプリングを行なわねばならない。

(2) 検査すべきバッチの種類

サンプリングはプロセッシング中に介在したものや、規定から逸脱したものからも行なわれなければならない。

検査の感受性限界を考慮すれば、陽性の結果が出ることはcGMP遵守上重大な問題が内在していると考えるべきで、徹底的に調査されなければならない。

E. 無菌試験結果が陽性であった場合の対応

サンプリングの際の汚染の可能性をなくすように、無菌検査は注意して行なわなければならない。細菌増殖が検出された場合、そのロットは無菌でない。陽性結果（細菌増殖が見られる）が得られた場合、検査室でのミスによるもので、再試験すれば陰性であるはずだと即断してはいけない。陽性結果が、細菌の増殖が製品汚染によるものなのか、あるいは検査ミスによるものなのか判断しなければならない。

その判断が絶対的に正しいとは限らないが、通常検査ミスがないことを示す説得力のある証拠を得ることができる。検査ミスがないという保証がないかぎり、そのバッチは無菌であることの必要条件を満たさないとして不合格とされなければならない。

陽性試験結果が間違っている（偽陽性）ことを実証するのはたやすいことではない。記録全般の調査を行ない、汚染が検査中に生じたものであるとする明白な証拠がある場合にのみ、再試験を行なうべきである。

サンプル検査および製品の製造に関する要因が適切であったかどうかすべて検討した後に、文書記録に分かりやすく特記事項を記載し、どのように改善策を講じるかを決定しなければならない。検査官が汚染の原因を説得力をもって特定しようとする場合には、以下の事項に基づいて行なわなければならない。

1. 無菌検査での細菌の同定

無菌検査で検出された細菌は同定されなければならない。細菌検査データは、その菌種が検査室や生産場所の環境に存在するかどうか、技術員あるいは製品の生物学的負荷によるものであるか、を調査する必要がある。

2. 検査室での結果記録と逸脱

汚染の傾向を見直すことは、汚染が検査室で生じたものであるかどうかを判断する助けになる。細菌が検査室の環境内では検出されなかった場合は、製造現場での汚染が考えられる。また、細菌が検査室と製造現場の両方で検出された場合には、製造現場での汚染が疑われる。

検査で異常が検出された場合、どのように対処するべきかは検査室にとって基本的な重要事項である。汚染が検査室で生じたものであれば、文書記録を残し、調査を行なって修正しなければならない。もし規則からの逸脱が無菌性を妨げているならば、培養検査結果を待たなくても無菌検査は無効であるとしなければならない。

規則からの逸脱や陽性検査結果が多い傾向があれば、工程全般にわたる見直しを定期的（季節毎、あるいは毎年）に行なわなければならない。無菌試験での陽性結果は、製造または検査室を評価する指標となり、そのような汚染はひとつのバッチにとどまらないので全体的に調査しなければならない。

より正確に汚染源をモニターするために、異なった製品や容器の種類、充填過程や違う技術員でも同様の問題が生じるのかどうか検討することは有用である。無菌試験陽性結果が、最終滅菌を受けた製品や無菌的に製造された製品と同じ菌種を同定した場合は、無菌的プロセスの問題を示唆するものとして、最終滅菌における初期のトラブルが考えられる。セクション IX. A（プロセス・シミュレーション）を見ると、それは培地充填試験における誤りと同様の問題を含んでいることが分かる。

検査室の環境および技術員の微生物学的モニターすることによって得られた傾向は、より確かな情報を提供する。検査室の微生物学的負荷が増加する傾向があれば、その原因を速やかに調査して、修正するべきである。いくつ

かの実例では、そのような傾向が、無菌試験失敗の源として検査室に欠陥がある事を明らかに示したことがある。

検査室に欠陥がなかった実績を持つ場合には、その履歴から汚染が製品から発生した可能性が高いことを示すので、汚染源として検査室を除外することができる。しかし、その逆は真実ではない。特に、検査室に欠陥がある履歴があれば、企業は汚染の原因が検査室にあると考えがちであるが、生産工程自体に関する問題を見落としてはならない。従って、無菌試験での陽性結果は、すべて徹底的に調査されなければならない。

3. 生産エリアの環境モニターリング

特に重要なのは、クリティカル・エリアとすぐ隣接したクリーン・エリアの微生物学的検査に見られる傾向を分析をすることである。傾向分析は、汚染源となる製品を調査するために有用である。環境上の微生物学的負荷、疑わしいロットの製造日、作業工程の環境のみに限って調査するべきではない。たとえば、微生物がほとんど検出されなかったという結果は、とくに悪い傾向あるいは非常に多くの微生物が検出された前後では、解釈を誤らせる可能性がある。したがって短期、長期両面での検査の傾向分析が重要である。

4. 技術員のモニターリング

技術員の行動を毎日モニターリングし、その傾向を分析することが、時に特定の汚染経路をつよく示唆することがある。そのような場合には、技術員の適格性や再訓練を考慮する必要がある。

5. 無菌化前の生物学的負荷

製品内のバイオバーデン（生物学的負荷）がどのような傾向（細菌数と同定された細菌の種類に関して）を持つのかを調査すべきである。無菌検査の際のミスによる汚染によりバイオバーデン（生物学的負荷）傾向が増加することも考慮しておく必要がある。

6. 製造記録の検査

製品の無菌性に影響を与えるようなミスや異常のどんな

サインをも検出するためには、バッチと生産管理の一連の記録を検閲することが必要である。たとえば、実用的支援システム（たとえば、HVAC, WFI 等）が適切に機能しているかどうかを示すバッチや傾向データーを検査して評価しなければならない。充填ラインの空気清浄度のモニターリング記録を調べることにより、不適當な空気差圧や浮遊微粒子数の異常等が明らかにされねばならない。

7. 製造記録

製品の製造記録またはそれに相当するものは、検査の際に調査されるべきである。過去の逸脱記録、問題、あるいは変更（たとえば、作業工程、成分、設備）の記録は、問題点を示唆してくれる。

XII. バッチ記録の検査：作業管理記録

セクション 211.100、211.186 および 211.186：

種々の生産やプロセス管理記録による製造とバッチ管理記録が必要である。セクション 211.100 (b) は、文書化された作業手順からのどんな逸脱も記録し、評価すべきであることを要求している。

セクション 211.192：

製品の梱包、ラベリングを含むいかなる医薬品の製造管理記録も、製品が出荷され市場に出回る前に、品質管理部門により、文書化され確定している手続きを経て検査され、承認を受けなければならない。たとえ製品がすでに出荷されていたとしても、説明不可能な不一致（製造台帳や生産記録から設定された最大か最小の割合から逸脱する理論的割合を含む）や、基準に満たないに不良品があった場合には、徹底的に調査しなければならない。その調査は、同じ薬製品の他のバッチ、および特定のミスが関与していた可能性のある他の医薬品にまで及ばなければならない。調査記録は文書化され、調査の結論およびその対策を含むべきである。

無菌的プロセッシングを維持するためには、毎日の作業工程モニターリングや、環境管理が必要である。製品として最終的に出荷許可を下す前に、文書化された手順や作業中の指標、および製品の特記事項を備えた全てのバッチ記録を調査して、ある任意の作業工程や作業システムの包括的な検査がなされなければならない。すべての製造工程の記録は、文書化されたバッチ記録に含まなければならない（セクション 211.188）。支援システム（たとえば、HEPA・HIVAC, WFI, 蒸気発生器）の適格性に関する記録や、装置の適切な機能（たとえば、バッチ警報機構が適切に作動していたか、あるいはフィルターに問題がなかったかと言ったこと）と同様に、

環境モニターリングの記録を検査することは、製品として出荷するか否かの基本的な判断材料として、なされるべきである。

作業工程が停止したり、中断した場合は、通常バッチ記録として文書化されるが、その記録様式は様々である。特に、ライン停止や、計画外の工程の中断は、その時間とそれに費やされた持続時間をバッチ記録として文書化しなければならない。一般的に、製品（あるいは容器）が無菌的プロセッシング・ゾーンに存在する時間と汚染が起こる確率の間には相関性がある。無菌環境が破壊されれば、無菌的プロセッシングプロセスにおいて好ましくない、異常かつ広範な中断が生じることになる。そのような中断、たとえば機器の調整や修理のための中断があった場合には、ラインの清掃が必要であることが文書化されていなければならない。そのような中断に対する対応は、他の細かな事項に比べて、より詳細に文書化されていなければならない。暴露された製品・容器の近くの重要な活動に影響を及ぼしたり、許容範囲の暴露時間を越えて中断が起こった場合は、必要であれば、部分的あるいはライン全体の清掃がなされなければならない。

無菌的プロセッシングの最中の停電は、たとえ一瞬であっても製造逸脱と判定され、バッチ記録として文書化されなければならない（セクション 211.100, 211.192）。

付記 1：無菌操作無菌的クリーンルーム（注：プロセッシング施設の構造的機能を述べている）

無菌的プロセッシング操作は、人が介在する範囲を最小限にし、無菌操作ラインをその外の環境から隔離するためクリーンルームで行なわなければならない。適切に設計された陽圧のクリーンルームは、その維持、モニターリング、及び管理が必要な手順により十分にサポートされれば、プロセッシングに際して微生物汚染がほとんど起らないことから、従来の無菌操作に対して有利である。しかし、ユーザーは、これらのシステムに関して、過度の安心感をもつべきではない。製造者は、これらのシステムに特有の問題点に取り組む新しい手法を確立する必要性に気づかねばならない。

A) メンテナンス

1. 一般事項

無菌的クリーンルームは、特別な維持管理要件がある。無菌的クリーンルームは完璧に密閉することはできないが、十分に設計されておれば、きわめて高い完全性が達成できる。しかし、無菌的クリーンルームのいくつかの構成要素が綻んでおれば、完全性に対する重大な問題が生じてしまう。グローブ、ハーフスーツ、継ぎ目、ガスカート、及び、シールの完全性を維持するためには、日常点検、及び包括的な予防的メンテナンス・プログラムが必要である。物品の交換頻度は、破損や劣化を起こす前にパーツを

交換することを要件とした文書化された方法によって行なわなければならない。

2. グローブの完全性

グローブ、またはスリーブ（長手袋）の間違った方法で着用すれば、汚染のルート、及び無菌的クリーンルームの完全性に重大な欠陥をもたらす。十分に検証され規定された交換頻度に基づいた耐久性のあるグローブ材質の選択には、これから取り組むべき cGMP の 2 つの側面が必要である。使用する毎にグローブは、あらゆる物理上の欠陥（注：たとえば、穴が開いているとか）がないかどうか目視評価しなければならない。機器による完全性のテストも日常的に行われるべきである。この注意深い予防的メンテナンス・プログラムは、完全性を欠くグローブの使用が無菌製品を汚染することを防止するために必要である。そのような欠陥があった場合は、その操作を終了すべきである。

グローブの微小な穴を通して微生物が侵入する可能性と、感度の高いグローブ完全性テストが存在しないことから、着用したグローブの内側（？）の部分は、定期的に消毒されるべきであり、技術員もまた薄い手袋を重ねて着用するべきである。

B. 設計

1. 気流

無菌的クリーンルームの設計は、通常、滅菌化された原料、製品、及び容器・栓の曝露されたエリアでのあらゆる乱流、または澱んだ気流がないように、曝露され滅菌された物のうえを流れる一方向性の気流を採用しなければならない。最も好ましい設計では、エアーはクリティカル・ゾーンを 1 度だけ通過し、排出される。一連の空調システムは、HEPA または ULPA フィルターを使用すべきである。

2. 構成材料

あらゆる無菌操作工程の設計と同様に、適切な材料は、清掃及び滅菌の容易さと共に、耐久性を基に選択されるべきである。たとえば、ステンレス鋼、及びガラス材料で組み合わされた堅固な壁の構成は、広く使用される。

3. 差圧

出口ポートを含む無菌的クリーンルームは、外部の環境から完全な物理的分離を達成しようとする際に、潜在的な問題を含む。この分離を達成

するのに十分な差圧値は、既知の実績によって定められ、裏付けられるべきである。無菌的クリーンルームと周囲環境の差圧は、約 0.07 から 0.2 インチ水柱（約 17.8Pa から 50.8Pa）までと大きな幅がある。企業ごとに確立された適切な最小の差圧値は、その出口の設計に依存しているであろう。無菌的クリーンルームと他の直接的インタフェース（たとえば、乾熱トンネ）の間の空気バランスは、同様に最適化されなければならない。

外部の環境からのあらゆる大気遊微粒子の流入の可能性を低減するために陽圧の差圧を設け、製品が搬出される出口に適切な防護がなされるよう設計されるべきである。空気が引き込まれると、渦流や圧力変動による局所的な乱流を引き起こし、外部の微粒子を無菌的クリーンルーム内に流入させてしまう。開口部でのクラス 100 の局所的防御は、無菌的クリーンルームへの外部空気の流入を防ぐ更なるバリアとなり得る。

4. クリーン・エリアの設定

アイソレーター（註：安全キャビネット、またはクリーン・ベンチと考えてよい）の内部は、少なくともクラス 100 の基準を満たすべきである。安全キャビネットが設置されている周囲の環境分類は、移送ポートや排出口のような製品のインタフェースの設計に基づいているべきであり、それは出入口の数についても同様である。無菌的クリーンルーム設計及び製造の状況に応じて、周囲環境は、クラス 10,000、またはクラス 100,000 が適切である。安全キャビネットを設置するエリアは、十分に検証されるべきである。安全キャビネットは、クラス規定されていない部屋に設置されるべきではない。

C. 供給物の移送

無菌的クリーンルームの完全性、及び無菌性を維持する能力は、移送ポートの設計によって影響され得る。性能の違ういろいろな適用が、無菌的クリーンルームへの物の出入りに考慮される。

1. 導入口：

一般に、1 バッチの工程中に多くの物の移送が行われる。移送は、除染された移動式無菌的クリーンルームとの直接的なインタフェース、またはバランスのとれた気流を持つ脱パイロジェン乾熱トンネルを経由することがよくある。十分に設計すれば、そのような供給方法は、微生物の侵入が供給物に導入されないことを補償するのに役立つ。適切に乾燥された RTPs (Rapid Transfer Port) は、一般に効果的な移送機構であると考えられる。移送回数は、最小限に留められるべきである。なぜなら、汚染物質が侵入するリスクが、それぞれの連続する物の移送につれて増大す

るからである。

移送ポートによっては重大な制限があり、それにはわずかな除染性能（たとえば、紫外線等）しかないことや、設置室の空気が侵入して、無菌的クリーンルームに悪影響を及ぼすような設計のものを含んでいる。後者のケースにおいて、そのポートのあるエリアをカバーした局所的な HEPA フィルター付ラミナーフローを取り付けるべきである。

2. 排出口：

無菌的クリーンルームは、製品を排出する「マウスホール」（註：パスボックスのことか？）、または他の出口ポートをしばしば含み、それは外部環境に対して無菌的クリーンルームと通じている。マウスホールは、汚染の潜在的なルートとなり得る。無菌的クリーンルームのシステムが維持されることを保証するために、十分な陽圧が供給され、その場所において連続的にモニターリングされるべきである。

D. 除染 (Decontamination)

1. 表面の露出

無菌的クリーンルームの除染のための文書化された手順を確立するべきである。除染プロセスにおいては、無菌的クリーンルームのすべての表面は化学薬品に対して十分に露出されなければならない。たとえば、滅菌剤との接触を促進するために、グローブ器具は、除染サイクルの間に、グローブ指を一本一本分離し、十分に伸ばした状態にして置かれるべきである。

2. 効果

除染方法は、無菌的クリーンルームの内部構造の表面に微生物が生存しない状態にするようなものが開発されねばならない。除染は、気化薬剤を用いて行われるが、これらの薬剤は遮断または閉塞された場所へは浸透しにくい。除染能力がどの程度であるかということを考慮して、除染方法を構築し、そのバリデーションを行わなければならない。これらの薬剤の特性（註：遮蔽された場所には到達しないという特性）では、除染による細菌致死率を決定するための統計的方法（たとえば、fraction negative 法）を信頼に足るものとして用いることは一般的にできない。適切に定量化された BI 曝露試験は、様々な材料に、そして無菌的クリーンルーム内の薬剤が到達しにくいエリアを含む多くの場所でも行われなければならない。除染作業がしっかりとした信頼性を提供するために、規定以上の細菌致死率の安全率を見込んで決定される必要がある。除染

作業では、曝露試験 BI で 6 log 以上の除染効率が推奨される。

除染薬剤が規定濃度で均一に分布することは、これらの検査と合わせて総合的に評価されるべきである。化学的指標（インジケーター）は、除染薬剤が所定の場所に到達したことを定性的に示すためのツールとして有益である。

3. 頻度

無菌的クリーンルームの設計はさまざまであるが、それらの内部、及び内部に置かれた機器類は、頻回に除染可能なように設計されるべきである。無菌的クリーンルームが、定期的な除染作業の間に何度も使用されるようであれば、その都度、安全性が十分に検証されなければならない。製造データが無菌的クリーンルーム環境の微生物学的清浄度の劣化を示唆する場合には、バリデーションで規定した頻度を再評価し、回数を増やさなければならない。無菌的クリーンルームの完全性が障害された時（たとえば、停電、グローブ・継ぎ目の裂け目、外部からの空気リーク、バルブ故障、設定圧力異常）、再度除染作業を行わなければならない。無菌性が破られた場合には、調査を行ない、障害によって影響を受けた可能性のある製品は破棄されなければならない。

E. 充填ラインの滅菌

製品が直接接触する表面の無菌性を保証するために、無菌化された液体の全ての流路は滅菌されなければならない。加えて、無菌的クリーンルームの中で使用する取り外し可能な物又装置は、蒸気滅菌（あるいは同等の方法）に耐える性能を持つものが選択されるべきである。実際、蒸気滅菌が必要なすべてのものはオートクレーブ滅菌可能であることが望ましい。

F. 環境モニターリング

微粒子数と同様に、空気、表面、及び、グローブ（あるいは、ハーフスーツ）の許容され得る微生物学清浄度を日常的に保証するために、無菌的クリーンルーム中での適切な環境モニターリング・プログラムを構築するべきである。空気清浄度は、各シフト中で定期的にモニターリングされるべきである。例として、出口ポートは、あらゆる異常な結果を検出するために、微粒子モニターリングすべきである。

G. 技術員

無菌的クリーンルームでの衣服に要求されることは一般的に少ないが、人間が引き起こす汚染の影響を見落とすべきでない。無菌的クリーンルームでの作業では、一般に、無菌の操作、あるいは無菌的クリーンルーム外に移送される機器を取扱うため、ひとつ以上のグローブの定期的あるいは頻

回の使用が含まれる。汚染されたグローブにより、製品の無菌性が損なわれ得る。グローブ、スリーブ、またはハーフスーツには表面滅菌できにくいところがあるので、注意を要する。無菌的プロセッシング技術基準は、厳守されなければならない（セクション 11.113）。

付記 2 : B F S (BLOW-FILL-SEAL) 技術

B F S 技術とは、連続的な作業のなかで、容器が形成され、充填され、密封される自動プロセスである。この製造技術は、容器閉鎖処理および人間の介在が少ない点において経済的であり、眼薬の充填およびパッケージングのために、また、より頻度は少ないが、注射剤のために、しばしば用いられている。本項では、この BFS 技術の重要な管理事項を述べる。特記したところを除いて、無菌的プロセッシング基準は B F S 技術に応用されるべきである。

A. 設備設計および空気清浄度

B F S 機器は、(1) プラスチックのポリマー樹脂を加熱し、(2) パリソン（加熱樹脂の管状の形態）を成形するためにそれを押し出し、(3) 高温ナイフでパリソンを切断し、(4) ブローフィル針（マンドレル）の下のパリソンを移動させ、(5) 鋳型の形にそれを膨張させ、(6) 成型容器を液体製品で満たし、(7) マンドレルを抜き、(8) シールすることによって運転される。この運転全体にわたって、無菌空気が、たとえば、パリソンを成型し、かつ充填に先立ってそれを膨張させるために使用されます。運転中、微粒子汚染、または周囲の空気への暴露の可能性があるのは、パリソンの切断、パリソンがブローフィルマンドレルの下で移動するとき、およびマンドレルが移動するときの 3 箇所である。

B S F 機器と周囲の防壁は、外からの汚染から守られなければならない。任意の無菌操作運転において、接触表面が無菌であることが重要である。製品が搬送される設備通路は、バリデードされた蒸気滅菌を行わなければならない。さらに無菌の製品を汚染する可能性のある他の表面（たとえば、上流、近傍）も無菌でなければならない。

B F S 機器類が設置されているクラス分けされた環境は、一般的にクラス 10,000 でなければならない。しかし、特別の設計条件（たとえば、クローズドシステム）は、別なクラス分けを可能とする。メンブレン・フィルターや HEPA フィルターによって濾過された無菌の空気は、無菌の製品が露出される（たとえば、パリソン構成、容器、成型・充填ステップ）、クリティカル・ゾーンで必要です。クリティカル・ゾーンでの空気はクラス 100 の微生物学基準を満たさねばならない。良く設計された B F S システムは、通常、クラス 100 微粒子レベルを達成しなければならない。

設備は、微粒子レベルを最小にする特別の設計されたものでなければならない。BFS機器を用いた非医薬品の製造とは対照的に、無菌医薬品の製造には空気清浄度（つまり微粒子数）の管理が重要である。プラスチックの押し出し、切断及び密閉するプロセスの間に発生された粒子は、密閉の前に開口している容器があれば、微生物をそのなかに持ち込んでしまう。空気の流れが適正に管理されていれば、発生した粒子を外部へ押しやることによって、隣接した環境からの侵入を防ぎ、製品を保護することができる。加えて、製品を汚染から保護するうえで、充填ゾーンを周囲の環境から分離させることは重要である。無菌の空気の障壁、差圧、微小環境および適切な流速の空気を供給することは、汚染を防ぐために重要である（参考文献13）。クリティカル・エリア全般にわたり微粒子が適切に管理されているかを調べるためには、煙検査および多くの場所における微粒子数のデータを取る 것이重要である。

適切な設計に加えて、適切な予防的メンテナンス・プログラムがなければならない。たとえば、無菌製剤製品を汚染する可能性があるので、蒸気を発生するような機器（たとえば、鋳型プレート、ガスケット等／註：オートクレーブも含まれると考えられる）は注意深くモニターリングされ、維持管理されなければならない。

B. バリデーションと管理

BFS技術の利点は、迅速な容器・閉鎖処理および最小限の人的介在である。しかし、この利点を実現するには適切に機能する作業工程が必須である。設備の適格性・再適格性および技術員訓練は特に注意して行なわれなければならない。設備の滅菌、培地充填試験、ポリマー滅菌、エンドトキシン除去、製品とプラスチック性容器の相性、成形・密閉の完全性、およびユニット重量変化は、バリデートされなければならない。

BFS機器が無菌かつ発熱物質を含まないことを適切なデータにより示さなければならない。押し出し工程に要する作業時間と温度条件をバリデートすることにより、ポリマー材料がエンドトキシンにより汚染されるという最悪のケースを回避することができる。

選択されたポリマー材料は医薬品グレードのもので、安全性や純度においてUSP(United States Pharmacopeia:米国薬局方)によって規定される基準をパスするものでなければならない。ポリマー材料は原料品質のために資格を与えられ監視されるべきです。

C. バッチのモニターリングと管理

管理されていることを保証するためには、様々な管理の指標（たとえば、容器の重量変化、充填重量、漏れ、気圧等）により製造工程がモニターリングされ、管理されなければならない。なかでも、環境のモニターリングは特に重要である。動的条件下の指定された場所で、各作業ごとにサンプリングが行なわれなければならない。

BFS 技術を管理するために重要なことは、医薬品製造ラインの近傍で高いレベルの微粒子数の発生が検出された場合、粒子数を連続的にモニターリングすることである。

容器密閉度に欠陥が見出されることは、BFS 技術上の大きな問題である。作業を遂行するためには、リークを検出するシステムをすべからず構築しておく必要がある。不完全な製品（たとえば、リークのあるような製品）を信頼性が高く、かつ感度良く検知することができる検査方法で、最終的にバッチの個々の製品を検査する必要がある。鋳型の厚さに異常があるもの、密閉容器内部の不良品、しっかりと閉まらないもの、あるいは他の逸脱した欠陥等の熱伝導や構造上の問題がある製品は、セクション 211.100 および 211.192 の基準に照らし合わせて、調査されるべきである。

付記 3：充填密閉作業前のプロセッシング

本付帯事項は、CBER や CDER によって規制される製品情報の記載文書のなかを示されている指針を補うものである。CBER や CDER による指針は、滅菌できない種類の製品であるため、製造工程の最初から工程全般を通して無菌的プロセッシング工程が必要な場合に適応されるものである（註：細胞プロセッシングのことと考えても良い）。本付帯事項が言及する範囲は、最終製品の充填閉塞前に行なわれる無菌的プロセッシングである。特記すべき事項を以下に列挙する。

A. 製造工程初期の無菌的プロセッシング

製品によってはその性質上、最終製品として梱包する前のいくつか、あるいはすべての工程で無菌的プロセッシングを必要とするものがある。濾過滅菌ができない工程かそれ以降の工程では、製品を無菌的に扱わねばならない。濾過滅菌ができない製品は、無菌的プロセッシングが可能ないようにしなければならない。たとえば、アルミニウムのアジュバンドを含む製品は、いったんミョウバンに吸着されると、もはや濾過滅菌できなくなるので、無菌的に調製しなければならない。

製造工程の早い段階から無菌的に処理されれば、製品やすべての成分、他の添加物は、製造工程前に無菌状態であるとみなされる。すべての移動、搬送、保管の工程が、無菌性を維持するために、各プロセスごとに注意深く管理されなければならない。

製品、または、無菌接合のような製品が接触する装置表面が環境に暴露される場合には、クラス 100 の一方向性の層流の中で行われなければならない。クラス 100 の周囲の部屋は、クラス 10,000、または、さらに良好な環境であるべきである。微生物や微粒子のモニターリングは、作業中に行なわなければならない。付着菌のモニターリングは、作業終了時の清掃前の時点で遂行されるべきである。技術員のモニターリングは、作業に関連して遂行されるべきである。

無菌的プロセッシングをシミュレートする場合は、製造中の製品の無菌性に影響を与えるであろうすべての条件、製品操作、人的介入を組み込むように計画しなければ