

## 原料の微生物限度値

- TAMC:  $10^3$  CFU/g or mL
- TYMC:  $10^2$  CFU/g or mL
- USP/JP、原料についても、微生物限度値設定を要求し、採用された。

## 限度値に対する許容値

- USP/JP: 医薬品各条に規定されている限度値については、許容幅なし。
- 医薬品各条で規程されていない非無菌医薬品に対しては、
- Stage 3ドラフト: 5倍
- ストラスブルク会議 (Stage 4案): 2倍

## GMP関係

- USP/JPは、非無菌医薬品の微生物管理は、GMP要件であることを言及する。
- 日局がサンプリングプランについて、より詳細に記載するよう要望したところ、USPは現在「Validation of Microbial Recovery」を準備中であるので、その情報を本チャプターに盛り込むことにした。

## 生薬の限度値

- EPは、生薬の限度値を設定（EPのみに適用）
- EPは、生菌数試験法を生薬にも適用
- JPは、生薬には生菌数試験法を生薬に適用できないと主張したため、生薬については議論しなかった。しかし、生薬に対する試験法がEPとJPでは異なることになり、今後の課題としては残る。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

2. 医薬品の無菌性保証に関する行政指導のあり方

分担研究者：大野悌治（埼玉県健康福祉部薬務課長）

研究要旨：平成13年度に作成した「無菌性保証に関する暫定ガイドライン」について医薬品の無菌性を保証するための指針として運用する際の実効性、問題点等について検討及び現状を把握するために注射剤製造所の査察を実施した。

また、実効性の高いガイドラインとするために、予め同暫定ガイドラインについての意見を収集した他、査察時により具体的な意見を聴取した。

A. 研究目的

医薬品の無菌性を保証するための指針となる「ガイドライン」を作成し、県内製薬企業の無菌性保証水準を向上させることにより、医薬品の有効性、安全性及び品質のより一層の確保を図る。

B. 研究方法

平成13年度に作成した「無菌性保証に関する暫定ガイドライン」について

- ① 県内注射剤製造所における対応状況について、「無菌性保証に関する暫定ガイドラインアンケート」により把握した。
- ② この把握に基づき、平成14年12月から平成15年1月に13施設（当該ガイドライン作成開始時の全施設）の査察を実施し、問題点等の整理を行った。
- ③ 同暫定ガイドラインについて、予め各製造所の意見を聴取した。
- ④ 査察時に現場担当者等の意見聴取を実施した。

C. 研究結果

これらの問題点の検討結果及び意見を踏まえ、「無菌性保証に関するガイドライン」（案）及びQ&A（案）を作成した。（別添資料1,2）

（ガイドライン（案）中、暫定ガイドラインの変更箇所については、その趣旨等を□枠内に示した。）

また、参考として、本ガイドラインへの対応状況（抜粋）を示した（別添資料3）。

D. 考 察

1. 注射剤に絞った「暫定ガイドライン」とし、対象の13製造所の査察を実施したが、「暫定ガイドライン」に対する理解に差があることが明らかになった。

このため、理解の統一を図ることを目的とし、Q&Aを作成しガイドライン解説も含めたものとする必要がある。

2. 「暫定ガイドライン」中の「定期的」、  
「頻繁に」等の表現については、査察等を踏まえ、より具体的にしていってしたが、製造所それぞれの構造設備、要

- 求事項が異なること等により、一律に規定しがたいことから、Q & Aで目安として頻度等を示すべきであると考えられる。
3. 査察等により、県内の注射剤製造所における製造・品質管理の実態が把握され、目標となる水準を掲げる必要性を認めた。また、暫定ガイドラインの内容の解釈に、差があることが判った。

そのため、目安となる目標水準やガイドラインの解釈について、ガイドラインやそのQ & Aに示す必要がある。

#### E. 結 論

製薬企業における医薬品の無菌性保証に関する取り組み状況には差が見られることが、査察を通じて把握された。これを是正し、全体のレベルアップ及び最低水準の引き上げを行うためには、製薬企業が達成すべき目標となる「ガイドライン」を示し、これにより指導する必要がある。

このため、素案として「暫定ガイドライン」を示し、

- ① 対応状況をアンケートにより確認した。
- ② 査察による確認と現場担当者等の意見を把握した。

この結果、問題点及び製薬企業の意見が明確となった。

これを基に、「無菌性保証に関するガイドライン」(案)及びQ & A(案)を作成した。

今後、これらについて、無菌バリデーション検討会で意見を求め、修正等を行った上、「ガイドライン」とすることとした。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 無菌性保証に関するガイドライン（案）

埼玉県健康福祉部薬務課

## 第 I 章 総則

### 1 目的

このガイドラインは、医薬品の品質確保対策の一環として、埼玉県内の無菌医薬品製造業者に無菌性保証に関する基本的な考え方や製造及び品質管理のあり方を示し、無菌性保証水準の向上を図ることによって無菌医薬品の有効性、安全性及び品質を確保することを目的とする。

### 2 適用の範囲

このガイドラインは、日本薬局方で定める無菌試験法が適用される無菌医薬品のうち注射剤に適用する。

なお、このガイドラインと同等以上、あるいは合理的な根拠により無菌医薬品の品質が確保される場合は、一律に適用を求めるものではない。

### 3 行政の責務

埼玉県は、このガイドラインの趣旨等を関係者に周知徹底し、県内の無菌医薬品の製造業者が現在の科学水準に照らし妥当な無菌性保証水準を確保するよう必要な指導を行うものとする。

### 4 無菌医薬品の製造業者の責務

無菌医薬品の製造業者は、無菌医薬品の製造及び品質管理の内容が現在の科学水準に照らして妥当なものであることを常に検証し、高い無菌性保証水準の確保に努めるものとする。

## 第Ⅱ章 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

無菌医薬品の製造管理及び品質管理等について、共通した管理事項、留意事項について、この項目に記載する。

### 1 全般的事項

- (1) 無菌性保証水準は、最終滅菌法により製造される医薬品については、通例 $10^{-6}$ 以下であること。また、無菌操作法により製造される医薬品については、 $10^{-3}$ 以下であることを定期的に確認すること。
- (2) 滅菌方法等は、主薬の熱安定性や物性等を考慮したうえ、適切な方法及び条件を採択すること。~~なお、~~とともに滅菌条件の検討の経緯や試験データ等は適切に管理すること。  
また、採択した方法及び条件については、必要に応じて見直しを実施し、適切であることを確認すること。

#### <変更理由等>

これらの条件については、随時、見直しを行う必要があるため、この規定を追加した。

- (3) 無菌医薬品の調製から滅菌までの間に要する最大許容時間については、微生物の増加、パイロジェンの発生等に留意し、適切に設定し管理すること。
- (4) 無菌医薬品の製造業者は、原則として以下の項目について、滅菌バリデーションを実施し、その結果に基づいて日常の滅菌工程管理を行うこと。
  - ア 滅菌工程
  - イ 滅菌工程を支援するシステム（高圧蒸気滅菌における蒸気供給設備等）
- (5) 無菌医薬品の製造業者は、滅菌バリデーションに関して、次に掲げる内容をバリデーション手順書等に記載すること。
  - ア バリデーション責任者の業務範囲及び権限に関すること
  - イ 滅菌バリデーションの実施時期に関すること
  - ウ 滅菌バリデーション実施結果の報告、判定及び承認に関すること
  - エ 滅菌バリデーションに関する書類の保管に関すること
  - オ その他、必要なこと

- (6) バリデーション手順書には、制定者及び制定年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由を記載すること。
- (7) バリデーション手順書の内容についての改廃の手続きを明確にした上で、バリデーション手順書を適切に管理すること。
- (8) バリデーション責任者は、バリデーション手順書に基づき、製造しようとする品目について、滅菌バリデーションの実施内容を考慮した上で、次の事項を定めた滅菌バリデーションの実施計画書を作成すること。
- ア 対象医薬品名（品目名）
  - イ 当該滅菌バリデーションの目的
  - ウ 期待される結果
  - エ 検証の方法（検証結果の評価方法を含む）
  - オ 検証の実施期間
  - カ 滅菌バリデーションを行う者（担当者）の氏名
  - キ 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由
  - ク 当該滅菌バリデーションに関する技術的条件
  - ケ その他当該滅菌バリデーションの実施に必要な事項
- (9) バリデーション責任者は、滅菌バリデーションの実施計画書に従い、次の滅菌バリデーションを実施すること。
- ア 製品適格性の確認  
（製品等が滅菌後に意図した仕様に適合していることの確認）
  - イ 設備適格性の確認
    - (ア) 据付時適格性の確認
    - (イ) 運転時適格性の確認
  - ウ 稼働性能適格性の確認
    - (ア) 物理的稼働性能適格性の確認  
（滅菌工程全体を通して、管理可能な因子（温度分布、時間等）の確認）
    - (イ) 微生物学的稼働性能適格性の確認  
（滅菌法に応じた適切な指標となる微生物について、無菌性保証ができることの確認）

- (10) 滅菌バリデーション及び日常の工程管理に使用するバイオリジカルインジケータ  
ー（以下、B Iという。）は、その仕様を規定し、文書化すること。また、日常の工  
程管理にB Iを用いる場合には、その仕様を規定し、文書化するとともにその形状や  
製品への負荷形態等が、微生物学的稼働性能適格性の確認を行う際に用いたものと、  
同一又は同等以上の抵抗性を持つことが確認されたものであること。

<変更理由等>

日本薬局方どおりの表現で記載していたが、滅菌バリデーションと同列に日常の工  
程管理が記載されているため、日常の工程管理にB Iを用いることが必須であるかの  
ような解釈ができるとの意見があり、この様な表現に改めた。

- (11) 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステムについて、無菌性及び品質に影響を与え  
る可能性のある変更を行った場合は 変更時の再バリデーションを実施すること。
- (12) 定期的な再バリデーションについては、滅菌方法や前回行ったバリデーションの結  
果等を考慮し、その実施方法及び実施時期等を定め実施すること。

## 2 製造環境

### (1) 空気清浄度

ア 無菌医薬品の製造において、各作業別に要求される空気清浄度は表1を参考とし、  
製品の製造方法に応じた適切な管理レベルであること。

表1 無菌医薬品製造のための空気清浄度

空気の清浄度レベル グレード*1	最大許容微粒子数/m <sup>3</sup>	
	非作業時	作業時
	0.5 μ m以上	0.5 μ m以上
A (層流作業区域)	3,530	3,530
B (非層流作業区域)	3,530	353,000
C	353,000	3,530,000
D	3,530,000	—*2

\*1 作業時における最大許容微粒子数は、USP<1116>の規格と次のよう

に対応している。グレードAはクラス100 (M3.5)、グレードBはクラス10,000 (M5.5)、グレードCはクラス100,000 (M6.5)、グレードDについては対応する規格はない。

\*2 作業形態により、この区域の許容微粒子数は異なる。

イ 各工程における空気清浄度の設定は次のとおりとする。なお、グレードAの区域については浮遊微粒子数を作業シフト毎等、適切な頻度を設定し、モニタリングすること。

秤量、調製：グレードC以上

(ただし、汚染を極力少なくするための追加措置が取られている場合はグレードDも許容する。)

容器供給系(滅菌後)：グレードA

(ただし、汚染を極力少なくするための追加措置が取られている場合はグレードBも許容する。)

薬液充填、閉塞：グレードA

なお、原料段階から一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品については、出発原料の取扱い(無菌的包装状態からの開封以降)から閉塞までの全ての無菌操作をグレードAの環境で行うこと。

ウ 空気清浄度を設定した区域については、清浄度のより低い区域等からの影響を受けないよう、差圧を設け管理すること。

エ 空気清浄度が品質に重大な影響を及ぼす工程を行う区域に設置しているHEPAフィルターのリークテストについては、定期的に行うこと。

オ 原料・容器を始めとする空気清浄度の異なる区域間の物の移動については、パスボックス、パスルーム等を介し、清浄度の低い側からの汚染等を生じないよう手順等を規定すること。

カ 充填閉塞中に製品に封入されるガス体については、除菌ろ過等された清浄なものを用いること。

## (2) 環境微生物のモニタリング

ア 無菌医薬品の製造区域における環境微生物のモニタリングに関する手順につい

ては、次の項目を設定し、手順書等に記載すること。

- (ア) モニタリング対象物（空気、床、壁、機械表面、作業員の着衣や手袋等）
- (イ) モニタリング対象微生物
- (ウ) モニタリング頻度
- (エ) モニタリング方法
- (オ) モニタリング対象物に対する警報基準値（アラートレベル）及び処置基準値（アクションレベル）
- (カ) ~~設定基準値（警報基準値及び又は処置基準値）~~に達した際のそれぞれの具体的な処置手順

<変更理由等>

(カ) については、設定基準値として括弧書きで警報及び処置基準値としていたが、その内容を明確にするため、このように変更した。

なお、サンプリング装置、方法及び培地は検出しようとする微生物に適したものであること。また、モニタリングにより環境を汚染しないよう留意すること。

イ 各モニタリング対象物に関する警報基準値、処置基準値は、日本薬局方等を参考に、日常管理の中で集積した十分なデータに基づき設定すること。

ウ 製造環境が設定基準値に適合しない場合は、その原因を究明すると同時に、製品の品質に影響を及ぼすかどうかを評価し、その結果に基づき当該環境下で製造した製品に対して適切な処置を講じること。

エ 環境モニタリングデータについては定期的に評価を行い、適切な清浄度管理がなされていることを確認すること。

(3) その他

作業所において使用する消毒薬は抗菌スペクトル、（設備を含む）を薬剤により消毒する場合は、薬剤耐性菌の発生等を考慮して複数選定し、に十分留意して実施すること。また、これらの薬剤は、必要に応じて除菌ろ過を行うこと。

<変更理由等>

この項目の趣旨を明確にするため、このように変更した。

### 3 作業者による汚染防止等

- (1) 作業者に対し、手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等、更衣に関する具体的手順を規定し、更衣上の留意点の教育訓練を行うとともに、それらが遵守されていることについて定期的に確認すること。
- (2) 更衣室については、脱衣と着衣を明確に区分すること。なお、更衣室に更衣手順等のイラスト表示や姿見鏡を設置することが望ましい。
- (3) 製造作業時に着用する帽子及び作業衣は、作業性や発塵防止に優れているものを選定すること。なお、これらについては必要に応じて滅菌して使用すること。
- (4) 作業衣等の交換頻度、滅菌方法及び条件、~~更新等~~の管理基準を設定し管理すること。

#### <変更理由等>

作業衣の更新頻度についても、設定することが望ましいが、現状では設定が困難であるとの意見が多数あり、一時的に本文から削除することとした。

- (5) 作業者が無菌医薬品製造区域内で必要最低限のもの以外に触らないなどの行動制限に関する事項を規定し、定期的に教育訓練及び確認を行うこと。

### 4 製造用水

- (1) 製造用水の管理基準は、用途に応じ適切な管理値を設定し、定期的に確認すること。  
なお、製造用水が管理基準に適合しない場合は、その原因を究明すると同時に、製品の品質に影響を及ぼすかどうかを評価し、その結果に基づき、製品に対して適切な処置を講じること。
- (2) 製造設備及び容器について、脱パイロジェン処理を行う工程がない場合は、薬剤が直接触れる部位への最終の洗浄用水は、エンドトキシン及び微生物に対して管理されたものを用いること。  
また、脱パイロジェン処理を行う工程がある場合は、~~これらが設定した~~ワークスペース以下である製造設備及び容器に付着したパイロジェンが当該処理能力を超えないことを定期的に確認すること。

#### <変更理由等>

この項目の趣旨を明確にするため、このように変更した。

- (3) 超ろ過法により製した注射用水を薬液の調製に用いる場合は、微生物の膜透過性に注意するとともに、エンドトキシン等の除去性能を検証すること。

## 5 原料・容器等

- (1) 原料・容器等の受入については、必要に応じ、微生物、パイロジェン等に関する基準を設け、受入試験を行うこと。
- (2) 原料・容器等が保管中に品質劣化や微生物汚染を受けないよう、必要に応じ、保管管理基準を設定し管理すること。

### <変更理由等>

保管管理基準については、設定し管理する必要のないケースもあるため、このような表現とした。

- (3) サンプルング場所の空気清浄度レベルは、原則として秤量を行うエリアと同等以上とする。
- (4) サンプルング時において、原料と直接接触する器具類は、洗浄したものを使用し、必要に応じて滅菌したものを使用すること。
- (5) 容器、ゴム栓の洗浄については、その効果をチャレンジ試験等により検証しておくこと。
- (6) 容器、ゴム栓は、可能な限り滅菌して使用するとともに、滅菌バリデーションを実施すること。
- なお、注射剤に使用する容器については、可能な限り脱パイロジェン処理を行うとともに、その効果をチャレンジ試験等により検証しておくこと。

## 6 構造設備・製造工程等

- (1) 製造設備・機器は、適切に設計され、あるいは選定されたものであり、適格に稼動することが確認されたものであること。
- (2) 無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、滅菌が可能な設備であること。
- (3) 秤量、調製時において、原料と直接接触する器具類は、洗浄したものを使用し、必要に応じて滅菌したものを使用すること。

- (4) 薬液タンク、充填機、配管等の接液部について、その洗浄のバリデーションを行うこと。

## 7 試験検査

- (1) 全ての試験検査は、適切に標準化され、精度管理されたものであること。また、必要な人員が確保されていること。
- (2) 無菌試験、培地充填試験等を行う試験者及び作業者については、教育訓練手順書等に教育訓練内容及び修得度の評価方法を明確に規定し、その能力の確保を行うこと。  
なお、関係する学会や講習会等に積極的に参加し、試験者及び作業者の技術向上を図ること。
- (3) 試薬類の保管管理及び使用の基準を設定し管理を行うこと。
- (4) 培地の性能試験は、調製するごとに、市販培地にあつては原則、購入するロットごとにその性能を試験すること。
- (5) 試験結果が規格値に適合しない場合は、原因を調査し、明らかに試験自体に問題があったと認められた場合は再試験を行うことができる。なお、その場合は再試験結果の信頼性の確保に留意すること。

## 8 その他

他社製の無菌医薬品あるいは無菌医療用具等を組み合わせる場合は、当該製造（輸入販売）業者に対し、査察等を定期的に行い、その品質を確認すること。また、原料及び容器等の製造業者に対しても、必要に応じ査察等をできる範囲で可能な限り行う行い、その品質を確認すること。

<変更理由等>

原料・容器等も品質に及ぼす影響が大きいため、査察等の目的を明確にした。

### 第Ⅲ章 各論

#### 1 最終滅菌法により製造される医薬品

この項では、高圧蒸気滅菌により最終滅菌される医薬品についての管理内容を記載する。なお、高圧蒸気以外の湿熱滅菌等については、本項に準じた管理を行うこととする。

- (1) 高圧蒸気滅菌については、該当する手順書や製品標準書等に次のパラメーターの許容変動域を規定すること。なお、温度、圧力、時間については常時モニターすることが望ましい。

- ア 熱履歴（通例、F<sub>0</sub>値で表示）
- イ 温度
- ウ 圧力
- エ 時間
- オ 製品の載荷形態／載荷密度
- カ その他、必要な事項

また、高圧蒸気滅菌に必要なユーティリティ及び制御装置については、次の項目について、必要に応じてその品質及び精度を定めること。

- ア 使用する蒸気の品質
- イ 滅菌器の中に圧戻し等のため導入する空気の品質
- ウ 冷却のために用いる水の品質
- エ 温度制御装置の精度
- オ 圧力制御装置の精度
- カ 時間制御装置の精度
- キ その他

<変更理由等>

滅菌機の仕様等により、該当しない項目があったため、必要に応じて実施するよう変更した。

- (2) 微生物除去のためのろ過フィルターを用いる場合については、作業後に（必要に応じて使用前にも）完全性試験を実施すること。なお、作業終了時又は品目切り替え時には、フィルターを交換すること。

(3) 充填機の配管等の分解洗浄・滅菌を行う場合、滅菌後の組立作業は可能な限りグレードAの環境下で行うこととし、その作業者に対し、組立作業時にラインを汚染しないよう教育訓練を徹底すること。

(4) オーバーキル法により滅菌する医薬品については、次のとおりとする。

ア 製造区域等からの微生物モニタリングについては定期的に調査を行うことが望ましい。なお、得られた微生物については、必要に応じその熱抵抗性、性状等を調査すること。また、データベース化することが望ましい。

イ 滅菌条件は、D値が1.0以上で菌数既知のB Iを用い、指標菌を12べき乗(12D)減少させるに等しい条件を設定すること。

(5) B Iとバイオバーデン併用法により滅菌する医薬品については次のとおりとする。

ア 滅菌条件は、広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に3倍の標準偏差を加えたものを最大バイオバーデン数とみなし、目標とする無菌性保証水準を基に、B Iを用いて滅菌条件を設定すること。

イ B Iとして用いる指標菌については、*Bacillus stearothermophilus*等熱抵抗性の強い菌種を選定し、バイオバーデン調査においてB Iの指標菌より熱抵抗性の強い菌種が検出された場合には、その菌を指標菌とすること。

なお、B Iを自社で作成する場合は、ISO基準(ISO-11138-1等) ~~に従って~~を参考に適切に管理すること。

<変更理由等>

ISO-11138-1等をそのまま適用することは、困難であるとの意見があったので、このような表現とした。

ウ 製造区域等からの微生物モニタリングについては定期的に、バイオバーデンについては頻繁に調査を行うこと。なお、得られた微生物については、必要に応じその熱抵抗性、性状等を調査すること。また、データベース化することが望ましい。

(6) 絶対バイオバーデン法により滅菌する医薬品については次のとおりとする。

ア 滅菌条件の設定におけるバイオバーデン数については、広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に3倍の標準偏差を加えたものを用いること。

イ 滅菌条件の設定に用いる指標菌については、被滅菌物や製造環境から検出された菌の中から、最も熱抵抗性の強い菌を使用すること。

なお、指標菌の選定にあつては、菌の熱抵抗性が製品により異なる場合があるので、十分留意し選定すること。

また、BIを自社で作成する場合は、ISO基準 (ISO-11138-1等) ~~に従って~~を参考適切に管理すること。

<変更理由等>

ISO-11138-1等をそのまま適用することは、困難であるとの意見があつたので、このような表現とした。

ウ 製造区域等からの環境微生物のモニタリング及びバイオバーデンについては頻繁に調査を行うこと。なお、得られた微生物については、その熱抵抗性や性状等を調査すること。また、必要に応じデータベース化すること。

2 ろ過滅菌及び無菌操作法により製造される医薬品

この項では、ろ過滅菌により製造される医薬品を中心として、無菌操作法により製造される製剤についての管理内容を記載する。

- (1) 無菌操作法により製造される医薬品については、培地充填試験により、その無菌性保証水準が $10^{-3}$ 以下であることを定期的に確認すること。
- (2) 滅菌を目的とした滅菌用フィルターは、膜の有効ろ過面積当たり、適切な条件下で培養された*Brevundimonas diminuta*又はこれより小さい適当な菌を $10^7$ cfu/cm<sup>2</sup>以上をチャレンジして、2次側に無菌ろ液の得られることを自社又は外部委託等により確認すること。
- (3) ろ過滅菌工程については、ろ過圧力、ろ過時間等について工程管理するとともに、ろ過フィルターについては、作業後に（必要に応じて使用前にも）完全性試験を実施すること。また、作業終了時又は品目切り替え時には、フィルターを交換すること。
- (4) ろ過滅菌製剤における製造ラインのろ過滅菌後の配管、タンク、充填機等の接液部については滅菌バリデーションを行うこと。
- (5) 充填機の配管等の分解洗浄・滅菌を行う場合、滅菌後の組立作業はグレードAの環

境下で行うこととし、その作業者に対し、組立作業時にラインを汚染しないよう教育訓練を徹底すること。

- (6) 製造区域等からの環境微生物のモニタリングは製剤特性を考慮し無菌性保証に必要な項目を選定して、グレードA及びBは作業シフト毎、グレードC及びDでは各事業所毎に適切と思われる頻度で測定し、必要に応じて頻度を見直すこと。なお、得られた微生物については、必要に応じ性状等の調査を行うとともに、データベース化すること。
- (7) 凍結乾燥機を用いる場合について、凍結乾燥機の真空室のリークテストは年1回以上行うこと。なお、日常管理として作業後（必要に応じて作業前にも）のリーク量の確認を行うことが望ましい。
- また、凍結乾燥機はEOGや高圧蒸気等により滅菌し、その効果を定期的に確認すること。これらの滅菌ができない場合は、ホルマリン燻蒸等により殺菌を行い、その効果を定期的に確認すること。
- (8) 1つのロットを複数バッチに分割して凍結乾燥を行う場合については、無菌試験を当該バッチ毎に行うこと。

## ガイドライン運用上の注意

このガイドラインは、平成12年度から平成14年度における医薬品品質確保対策事業として実施した「医薬品の無菌バリデーション検討会」の検討及び県内の注射剤製造所への査察の結果に基づき、作成したものである。

このガイドラインには法的強制力はないが、無菌医薬品の品質保証の観点からガイドラインの早期達成に向けて努めるものとする。

なお、このガイドラインの内容について、科学技術の向上や薬事関係法令の改正等があった場合は、必要な改訂を行うものとする。

「無菌性保証に関するガイドライン」に関するQ&Aについて（案）

問 I 2 このガイドラインの要求事項について、医薬品GMPに基づく文書に網羅されている場合でも、作成しなければなりませんか。

答 該当する内容が規定されていれば、必要ありません。

問 I 2 このガイドラインは、注射剤に適用していますが、他の無菌医薬品（点眼剤、眼軟膏剤）にも適用を予定していますか。

答 このガイドラインは、無菌医薬品のうち注射剤について適用するもので、点眼剤、眼軟膏は含みませんが、このガイドラインに準じた取り扱いをお願いする予定です。

問 II 1 (1) 「定期的に確認すること。」とありますが、どのくらいの頻度で実施する必要がありますか。

答 少なくとも年1回は実施すべきものと考えています。

問 II 1 (2) 「滅菌条件の検討の経緯や試験データ等は適切に保管すること。」とありますが、研究・開発部門で実施している場合でも、製造所で保管しなければなりませんか。

答 滅菌条件の検討の経緯や試験データ等は、定期的な再バリデーションや変更時のバリデーションにおいて、バリデーション計画を作成する上で重要なものです。必要時にこれらが直ちに閲覧できる場合であれば、製造所以外で保管してもさしつかえありません。

問 II 1 (3) 最大許容時間が、JP14製剤総則「注射剤」に示された8時間以内であっても根拠データは必要ですか。

答 8時間以内であっても根拠データを整備すべきと考えています。

問 II 1 (3) 「調製から滅菌までの間」とありますが、最大許容時間の設定はこの間に限らねばならないですか。

答 微生物及びエンドトキシンが増加に対して適切な管理を行っている場合は、この限りではありません。

問 II 1 (4) イ「滅菌工程を支援するシステム」とは、どのようなものがありますか。

答 滅菌装置の種類により、ピュアスチーム発生装置、蒸気供給装置、滅菌用水供給設備、加圧用空気・ガス供給設備等が対象になると考えます。

問 II 1 (8) クの「技術的条件」とは、どのようなものがありますか。

答 滅菌バリデーションを行う際に用いる手法、設備機器、試薬及び培地等の仕様や条

件が考えられます。

問 II 1 (9) アの「製品の適格性の確認」には、どのような項目がありますか。

答 承認規格試験の他、エンドトキシン試験、ピロジェン試験、分解物試験、アンブル劣化試験、キャップのゆるみ試験等が考えられます。

問 II 1 (9) ウ(イ)「微生物学的稼働性能適格性」とは、具体的にどのようなものですか。

答 ワーストケースにおいても目的とする無菌性保証水準を達成できることの確認することです。それぞれの滅菌法に適したB Iを用いて確認をします。

問 II 1 (12) 「実施時期等を定め、実施すること。」とありますが、どのくらいの頻度で実施する必要がありますか。

答 滅菌方法等やこれまでの滅菌バリデーションを考慮し、実施頻度を設定してください。少なくとも年1回は実施すべきものと考えています。

問 II 2 (1) イ「適切な頻度を設定し、モニタリングすること。」とありますが、モニタリングしたデータの取扱いについては、どのようにすること適切でしょうか。

答 得られたデータについて、日常的には警報基準値及び処置基準値に基づく管理に使用し、定期的にこれらのデータを用い、これらの基準値の見直し等を実施してください。

問 II 2 (1) エ「HEPAフィルターのリークテストについては、定期的実施すること。」とありますが、どのくらいの頻度で実施すべきでしょうか。

答 フィルターの設置個所にもよりますが、少なくとも年1回は必要と考えます。

問 II 2 (2) ア(ア)「モニタリング対象物」として、記載がありますが、全て実施しなければなりませんか。

答 あくまで例示として記載しています。作業方法等を考慮し、適切にモニタリング対象物を選定してください。

問 II 2 (2) ア(ウ)「モニタリング頻度」は、どのくらいの頻度で実施すべきでしょうか。

答 グレードや作業等を考慮し、無菌性保証の観点から、頻度を設定する必要があると考えます。グレードAの空中浮遊菌については、少なくとも充填作業シフト毎にモニタリングする必要があると考えます。

問 II 2 (2) エ「定期的に評価を行い、」とありますが、どのくらいの頻度で実施すべきでしょうか。

答 製造頻度や季節変動等を考慮し、頻度を設定してください。少なくとも年1回は実施すべきと考えます。

問 II 3 (5) 「無菌医薬品製造区域内」とは、どこですか。

答 基本的には、品質に影響を及ぼす製造区域が該当します。ただし、規定内容はグレードにより異なると考えられます。

問 II 4 (1) 「製造用水の管理基準は、用途に応じて適切な管理値を設定し、定期的に確認すること。」とありますが、全ての製造用水について行わなければなりませんか。

答 品質に影響を及ぼす製造用水について行うことが基本と考えます。調製用水や最終リンス水等が対象になりますので、蒸留水、UF水が主となります。査察結果から管理項目としては、JP理化学、エンドトキシン、電気伝導度、TOC、生菌数、温度、pH、微生物限度、不溶性粒子数が設定されています。

問 II 4 (2) 「最終の洗浄用水は、エンドトキシン及び微生物に対して管理されたもの」とは、具体的にどのような管理ですか。

答 エンドトキシン及び微生物の管理値を設定し、適切な頻度で検査を実施するとともに、異常時の対応を明確にしておくことです。

問 II 5 (4) (5) の「容器、ゴム栓等」には、バイアルの場合の打栓アルミキャップやその上に被せるフリップキャップも含まれますか。

答 薬剤に直接触れないものは、含みません。

問 II 7 (5) 「明らかに試験自体に問題があったと認められる場合」とは、どのような場合がありますか。

答 試験操作を誤った場合や試験機器に異常があった場合等で、その事実が立証できる場合です。

問 III 1 高圧蒸気滅菌以外の加熱滅菌方法により製造される無菌医薬品は、どのように取り扱うのですか。

答 高圧蒸気滅菌法に類似するものについては、同様に取り扱います。

問 III 1 (1) またのア「使用する蒸気の品質」は、どのようなものを定め、検査すべきですか。

答 蒸気の乾燥度等を規定することが望ましいと考えますが、蒸気そのものの検査が難しい場合には、凝集水について検査を実施してください。