

いう。

2.60 最終滅菌法(terminal sterilization)：被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法をいう。通例、 $10^{-6}$ 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行う。

2.61 バリデーション(validation)：手順、工程、機械設備、原材料、行動又はシステムの何れもが初期の結果を与えることを立証する成文化された行為のことをいう。

2.62 ワorstケース(worst case conditions)：標準作業手順並びにプロセス又は製品が不適となる機会が最大になるようなプロセスでの限度と状況の上限及び下限を包括した一連の条件をいう。

### 3. 品質管理システム

無菌操作法で製造する無菌医薬品に係わる品質管理システムの総則は厚生労働省令（製造管理・品質管理基準：GMP 関係）の“一般要求事項の通則”および“無菌医薬品の特別要求事項”の規定を遵守し、効果的な品質管理システムの構築・確立、文書化を行い、実施および維持するための要求事項である。

#### 3.1 品質管理システム一般要求事項

##### 1) 全般

品質管理システムには組織構成、手順、工程、資源の他、本ガイドライン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。無菌操作法で無菌医薬品を製造する製造業者は、工程中での製品の菌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、無菌製造工程で製造する無菌医薬品に関わる品質管理システムを設定すること

無菌医薬品製造での品質管理システムは無菌操作の不具合、および監視項目での異常ならびに逸脱などが発生した時の調査システムと改善と改善後の検証システムを含まなければならない。

##### 2) 適用範囲

無菌操作法で製造する製造業者に適用し、無菌医薬品の製造に関する全般の無菌に関わる品質管理に適用する。具体的例として、環境管理およ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

無菌操作法で製造する無菌医薬品を無菌保証するために設定した要求事項達成する実活動のため標準操作手順書および記録書を作成する。

4) リスクマネジメント

無菌操作法で無菌医薬品を製造する製造業者は品質管理システムにリスクマネジメントを取り込み、菌汚染の回避につとめること。リスクマネジメントは無菌性に影響を及ぼす事項の分析及び評価に係わるリスクアセスメントも含む。

5) 製造環境適格性評価

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は無菌医薬品の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および環境モニタリングプログラムを設定すること。

6) 製造設備適格性評価

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は無菌医薬品の製造区域で使用する製造設備、およ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) 清掃・消毒

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は無菌医薬品の製造区域の清掃および消毒については製造所の環境菌の調査結果も考慮し設定すること。室内および製造設備については清掃と消毒プログラムを設定し、記録を残すこと

8) (原材料の搬入動線) 無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は物品の無菌医薬品の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菌の持ち込みを回避する施策を行うこと。

9) 作業員の更衣と動線

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は作業員の更衣は無菌医薬品の製造区域への菌の持ち込みを回避するための施策を取ること。作業員の更衣手順と作業員の動線も標準化すること。

10) 変更管理

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は変更管理については、設計する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、実施する変更にかかわる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管理パラメータを設定して、変更の実行に移行すること。

11) バリデーション：予測的および同時的

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は製品の無菌性にかかわるすべての工程および行為が無菌性を保証する科学的根拠に基づく設計（管理方法も含め）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、バリデーションに基づき工程管理プログラムを設定すること。

12) バリデーション：定期的

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は定期的バリデーションにはプロセスシュミレーションプログラムを含むこと。

### 13) キャリブレーション

無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は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キャリブレーションプログラムを構築し、実施すること。

## 3.2 日常管理要件

- 1) 無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は無菌医薬品の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行すること。
- 2) 無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は無菌医薬品の製造区域の清掃および消毒については定期的あるいは必要時に実施し、それらが適切であることを確認すること
- 3) 無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は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) 無菌操作法で医薬品を製造する製造業者はバリデーションに基づき設定した工程管理プログラム実施すること
- 5) 無菌操作法で医薬品を製造する製造業者は定期的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。バリデーションはその医薬品製造過程における安全性や有効性などの品質だけでなく、無菌医薬品としての無菌性に係わる品質を科学的根拠と手法により保証する。無菌操作法で製造する無菌医薬品の製造工程は工程開発段階および設備や操作手順設計段階では保証されない様々な汚染要因があり、実生産製造所での総合的なシステムとしてバリデーションを立案計画し実施する必要がある。無菌操作法で無菌医薬品を製造する場合には、無菌化工程（滅菌など）、無菌操作工程（充填操作など）、環境維持関連は、実生産製造所の構造・設備や製造工程を総合的に検証し、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。

バリデーションで確立された運転方法や製造管理パラメータにて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（管理パラメータの削除、工程の時間短縮など）に係わるリスクアセスメントに基づき、科学的根拠を明確にして、必要に応じて変更のバリデーションを実施する。ただし、管理パラメータの削除については、実生産時のデータ解析で、パラメータの変動が他の管理パラメータで代用できることを確認できた場合や、管理パラメータが変動しないことが確認できた場合は単に管理パラメータの削除であり、変更バリデーションの実作業は必要としない。但し、これらの場合でも変更管理のシステム化で運用され、文書化されなければならない。

## 4. 作業員

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、無菌操作法による医薬品製造では、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。無菌医薬品の製造区域の作業員は、十分な教育訓練を行うことで、その高い能力とモラルを維持すべきである。

### 4.1 作業員の教育訓練

- 1) 無菌操作作業に関する手順書を作成し、これを履行し、履行の実効性を監視すること。手順書には作業員が無菌操作作業中に遵守すべき事項を具体的に記載すること。
- 2) 無菌医薬品の製造区域で働く作業員に対し、各作業員が有する経験と知識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) 無菌操作作業に関する教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。これらの内容を全て同時に行うことは必ずしも必要ないが、その場合には文書化された計画に基づいて逐次実施すること。
  - ① 衛生面：無菌医薬品の製造区域で作業する者は入室時に化粧をしないこと。また作業衣や手袋を破損させるような装身具（例えば突起がある指輪やイヤリング、時計など）を身に付けないこと。
  - ② 無菌操作技術面
    - (ア)無菌操作区域で作業する者は不必要な動きや重要な表面との直接の接触を避けること。
    - (イ)粒子を発生させたり乱気流を生じさせたりする可能性のある不必要な動きや会話を避けること。また急激な動きを避けること。
    - (ウ)開放容器並びに露出している製品及び製品資材の気流の上流を横切らないこと。
    - (エ)重要表面への気流をさえぎらないこと。
    - (オ)着用した手袋は定期的に消毒するなどにより、清浄に保つこと。
  - ③ 微生物学の基本的知識
    - (ア)微生物の種類、性質、棲息場所と菌数などに関すること。
    - (イ)微生物の増殖および死滅に関すること。
    - (ウ)使用する滅菌法の基本的知識に関すること。
    - (エ)使用する環境監視方法に関すること。
  - ④ 更衣手順
  - ⑤ 当該作業員が関わる無菌医薬品の製造技術
  - ⑥ 製造機器および環境の清掃および消毒
    - (ア)使用する洗浄剤や消毒剤の適用対象に関すること。
    - (イ)使用する洗浄剤や消毒剤の使用濃度、調製方法、有効期間に関すること。

(ウ)使用する洗浄剤や消毒剤の使用濃度液の調製方法に関すること。

(エ)使用する洗浄剤や消毒剤の留意事項に関すること。

- 4) 無菌操作区域に一時的に出入りする必要がある他の作業員（監督者、QA/QC 関係者、保守管理者を含む）に対しては、少なくとも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 無菌操作区域での行動についての注意点
- 5) 教育訓練は文書化し、教育効果を評価すること。
- 6) 無菌操作区域で作業する全ての作業員は、少なくとも年に1回はシミュレーション試験に参加し、所定の成績をおさめること。
- 7) 無菌操作区域で作業する新たな作業員は、無菌操作区域で行われる作業への参加許可を受ける前にシミュレーション試験に参加するか、又はそれと同等の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）で実施してもよい。
- 8) 無菌操作区域で新たに作業する作業員は、予め定められた期間、上級の作業員の十分な監督下におき、無菌作業ならびに製造作業について指導を受けること。
- 9) 教育を受け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。機器の故障などによりやむなく入室の必要が生じた時は、当該無菌操作区域の管理責任者の承認を受けること。また、無菌操作区域での入室中は入室資格を持つ作業員が付添うこと。

#### 4.2 作業員の健康管理

- 1) 作業員は発熱、皮膚損傷、風邪、下痢など無菌作業に影響を及ぼす恐れのある身体症状を報告すること。
- 2) 無菌作業に影響を及ぼす身体症状を報告した作業員に対しては、無菌操作区域に入ることの許可してはならない。ただし他の区域での作業を命じることは構わない。
- 3) 無菌操作作業に従事する者には、初めに健康診断を実施するとともにその後も定期的に健康診断を実施すること。

#### 4.3 作業員の監視

- 1) 無菌操作区域での作業従事資格を付与された作業員は、微生物の監視プログラムに従うこと。
- 2) 微生物の検査のために手袋や作業着に培地を接触させる場合は、無菌操作区域から退室時に実施すること。
- 3) 監視プログラムで得られたデータについて、十分な頻度で作業員ごと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は、再教育・再訓練の必要性を評価すること。

## 5. 作業員による汚染防止

ある作業員の手袋および無菌作業衣の付着微生物の監視プログラムで得られた値が、好ましくない傾向を示している場合、ただちに当該作業員に対して必要な教育を実施すること。また、当該作業員の付着菌数の改善傾向がみられない場合などは、無菌操作区域以外への作業への配置変更も検討すること。

### 5.1 更衣要件

- 1) 作業員は、無菌医薬品の製造区域に入る前に靴を含む工場専用の衣類を着用すること。
- 2) 無菌操作区域への更衣室は脱衣と着衣を明確に区分し、無菌の作業着の着衣区画は無菌操作区域からの退出者による汚染を避けるために、適切な区分を設けること。なお、無菌医薬品の製造区域の更衣室には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) 無菌医薬品の製造区域で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。
- 4) 無菌操作区域の作業員は、体表面を直接に環境に暴露しないこと。
- 5) 作業衣等の交換頻度、滅菌方法及び条件等の管理基準を設定し管理すること。
- 6) 無菌操作区域で着用する無菌衣は、原則として入室の都度交換すること。滅菌あるいは適切な消毒を行わずに再着用する場合は、その使用が妥当をデータおよび（または）文書で示すこと。ただし、この場合にあっても、一作業日を超えた無菌作業衣およ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。

### 5.2 更衣後の管理

- 1) 無菌操作環境を汚さないことを保証するため、作業員は手順書にある手順を遵守すること。
- 2) 作業員は手袋や衣服が身体に合っていて完全であることを常に調べ、手袋や衣服の欠陥に気付いた場合は、直ちに必要な措置を講じること。
- 3) 更衣後の作業員は、不必要な会話をやめ、壁、床及び清掃済表面に不必要に接触しないこと。
- 4) 無菌操作区域内では必要最小限以外のものに触らないなどの行動制限に関する事項を規定し、作業員はそれについて定期的に教育訓練と確認を受けること。
- 5) 無菌操作区域での作業中は手袋を定期的に清浄にすること。
- 6) 支援区域で働く作業員は、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や清浄区域に出入りしないこと。
- 7) 充てん操作を実施する作業員と無菌操作区域内で他の作業を行っている作業員との同一シフト中での交代は日常的に行わないこと。

### 5.3 更衣に関する教育訓練

- 1) 無菌医薬品の製造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、監督者はそれら規定が遵守されていることを定期的に確認すること。
- 2) 無菌医薬品の製造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。
- 3) 更衣手順に関する教育訓練の実効性を粒子測定や微生物学的方法で確認すること。微生物汚染に関する検査をした後の衣服は、滅菌しないかぎり無菌操作区域内では着用しないこと。
- 4) 更衣に関する教育訓練の確認結果を当該作業員に知らせること。

## 6. 建物及び施設

### 6.1 施設デザインの要点

無菌医薬品の製造区域（無菌操作区域（重要操作区域、清浄区域に分類）と支援区域に分類される）のデザインにおいて考慮しなければならない一般要件を示す。

- 1) 作業区域は常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区分されていること。
- 2) 作業区域は作業毎に明確に区分し適切な広さを有すること。
- 3) 作業区域はそこで行われる作業に適切な清浄度を維持するため HEPA フィルターでろ過した空気を供給し、適切な差圧を維持できること。
- 4) 作業区域の室圧は扉などの開口部に隣接するより低い清浄度の室圧より高く設定すること。
- 5) 作業区域は屋外に直接面する出入口（非常口は除く）がないこと。
- 6) 温度、湿度、室圧などの環境条件をモニタリングするシステムを設置すること。
- 7) 作業区域はそこで扱われる原材料、製品などの特性および微生物管理に必要な温度、湿度で管理できるようにすること。
- 8) 作業員、製品、物品、器材、廃棄物等の流れとその管理を容易にすべく各動線の交錯が少ないレイアウトを考慮すること。
- 9) 清浄品と非清浄品、又は滅菌品と非滅菌品との混同を予防すること。
- 10) 感作性物質を取り扱う場合には、別途適切な施設デザインを考慮すること。
- 11) 施設は清掃及び保守が容易なものであり、設計意図が保てるように定期的にメンテナンスを行うこと。

### 6.2 施設設計上の考慮点

無菌操作区域のデザインにおいて考慮しなければならないレイアウトと建設に関する要件には、以下のものが含まれる。

- 1) 壁、床及び天井の表面が清掃可能で消毒剤に耐えうること。

- 2) 天井は効果的にシールドされていること。
- 3) 粒子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や横棧設置などを避けること。
- 4) 奥まった部分及び清掃が困難な表面ができないようにパイプやダクト、その他のユーティリティを設置すること。
- 5) 更衣区域、衣類保管、衣類処分及び手洗いのための適切な場所を設けること。
- 6) 重要区域から更衣区域及び準備区域をエアロックで分離し、重要区域内に持ち込む原材料、機器等の受け渡しパスルームやパスボックスを設けること。
- 7) 製品及び重要表面に対する気流パターンを考慮すること。
- 8) 無菌操作作業を無菌操作区域外から観察できるように、ガラス窓を適宜設置すること。
- 9) 異なる清浄度分類区域間については適切な室間差圧を維持すること。
- 10) エアロックの扉は同時に開かないシステムを備えること。
- 11) 温度及び相対湿度を規定の許容限界内に維持し、可能であれば継続的に監視すること。
- 12) 開放状態にある容器又は製品の暴露を最小限にとどめると同時に、無菌操作区域内の設備には操作者や保守要員のアクセスが容易なレイアウトとすること。
- 13) 操作者の介入または保守を頻繁に必要とする設備の位置を重要操作区域から離すこと。
- 14) 重要操作区域内には流しや排水口を設けないこと。
- 15) 各部屋が通路にならないよう適切に廊下を配置すること。
- 16) 原料の秤量作業または容器の洗浄作業を行う部屋は防塵のため、密閉構造であること。
- 17) 洗浄後の容器の乾燥作業または滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合はこの限りでない。
- 18) 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は、注射剤の製造設備は専用かつ閉鎖式であること。
- 19) 他の無菌製剤及び無菌原薬の作業所と区別すること。ただし、無菌製剤が汚染されるおそれがない場合は、この限りでない。
- 20) 調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、それぞれ専用であること。ただし、調製及び充てん作業又は調製作業、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合には、それぞれの作業が調製作業と同一作業室で行われても差し支えない。また、注射剤以外の無菌製剤にあっては、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合には、それぞれの作業が調製作業と同一作業室で行われても差し支えない。なお、放射性医薬品の調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、専用であることを要しない。
- 21) 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す医薬品または交叉汚染をすることにより他の医薬品に重大な影響を及ぼすおそれのある医薬品をその他の医薬品と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること。



## 7 . 無菌医薬品の製造区域

### 7.1 清浄度による製造区域の分類

無菌医薬品の製造区域は、微生物及び浮遊微粒子による汚染程度が所定限度内に維持されるよう管理された環境であり、その作業内容により、重要操作区域、清浄区域、支援区域に分類される。

一般的に各区域の清浄度は、環境空気の単位体積あたりに含まれる0.5  $\mu\text{m}$  以上の浮遊微粒子数によって規定される。0.5  $\mu\text{m}$ 以外の粒径の微粒子数については、必要に応じて管理項目に加えること。

各区域に要求される空気の清浄度レベルを次ページの表#に示す。

名称		空気の清浄度レベル	最大許容微粒子数(個/ $\text{m}^3$ ) 0.5 $\mu\text{m}$ 以上	
			非作業時	作業時
無菌操作区域	重要操作区域	グレードA(ISO 5)	3,520	3,520
	清浄区域	グレードB(ISO 7)	3,520	352,000
支援区域		グレードC(ISO 8)	352,000	3,520,000
		グレードD	3,520,000	作業形態による

#### 7.1.1 重要操作区域

- ① 重要操作区域は、滅菌された容器、原料、中間製品、及び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区域である。  
以下の製造作業は、重要操作区域内で行うこと。
  - a) ろ過滅菌後、一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品の場合、無菌ろ過後、閉塞までのすべての無菌操作
  - b) 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の場合、出発原料の取り扱い及び閉塞までの全ての無菌操作
- ② 重要操作区域は、作業時・非作業時共、空気1立方メートルあたりに含まれる0.5  $\mu\text{m}$  以上の浮遊微粒子が3,520個以下であること。この空気の品質は広く利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、ISO 5 またはクラス100 と称される。
- ③ 重要操作区域への作業員の介入は、最小限にすること。
- ④ 製品の無菌性を確保する上で、特に重要な箇所(クリティカルポイント)については、

浮遊微粒子数を適切な方法と頻度によりモニタリングすること。

- 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、粉末が無い状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染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 清浄区域

- ① 清浄区域は、重要操作区域のバックグラウンドとして定義される。また、滅菌前の容器、原料、中間製品の微生物及び微粒子による汚染を特に厳しく管理する必要がある製造作業を行う区域として使用される場合もある。
- ② 清浄区域は、作業時で空気1立方メートルあたりに含まれる0.5  $\mu\text{m}$  以上の微粒子が352,000個未満、非作業時で3,520 個以下であること。この空気の品質は広く利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、ISO 7 またはクラス10,000と称されている。
- ③ 清浄区域の浮遊微粒子数は、定期的にモニタリングされなければならない。

### 7.1.3 支援区域

- ① 支援区域は、滅菌前の容器、原料、中間製品が、環境に曝露される製造作業を行う区域、無菌操作に使用する器具、装置などを洗浄する区域等からなる。
- ② 支援区域には、そこで実施される製造作業に対する汚染防止の要求度、並びに作業内容に応じて、適切な浮遊微粒子数の規定を設けること。
- ③ 一般的に利用されている規定として、作業時で空気1立方メートルあたりに含まれる0.5  $\mu\text{m}$  以上の微粒子が3,520,000個未満であること、非作業時で、空気1立方メートルあたりに含まれる0.5  $\mu\text{m}$  以上の微粒子が3,520,000個未満であること、等がある。前者の空気の品質は広く利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C、ISO 8 またはクラス100,000 と称されている。また、後者はグレードDと称されるものである。

## 7.2 空調システム (HVAC )

無菌医薬品の製造区域においては、適切な空調システムを維持するために、適切なシステムデザインと管理が必要である。システムの健全性は、扉の開閉や、生産機器の運転など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や設備・装置の経年変化などの長期的な変動に対しても、常に維持されなければならない。

空調システムとその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風速及び換気回数、単一方向流、室間差圧、HEPA フィルターの完全性等がある。

### 7.2.1 温度及び相対湿度

温度及び湿度は、製造区域における作業員の快適性及び微生物汚染の潜在的危険性に直接影響を及ぼすため、そのレベルを適切に設定し、管理、維持、監視すること。

### 7.2.2 空気

- 1) 無菌操作区域と支援区域の間の室間差圧を設定し、管理、監視すること。
- 2) 無菌操作区域と支援区域の間には、室間差圧の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。同様に、支援区域内のグレードの異なる区域間にも十分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、常時モニタリングを行うこと。更に、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) 重要操作区域（グレードA）及び清浄区域（グレードB）には、HEPA フィルターでろ過した空気を供給すること。
- 5) 重要操作区域（グレードA）の気流は、浮遊微粒子を速やかに区域外へ排除するために十分な流速と均一性を有すること。また、近接区域（清浄区域：グレードB）からの汚染を予防するため、近接区域からの逆流の無い気流を維持すること。
- 6) 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、スモークテスト等の方法により、定期的に確認すること。
- 7) 重要操作区域（グレードA）をアイソレータとする場合については、設置室に対してアイソレータ内の十分な陽圧を維持すること。
- 8) 単一方向流の定めがある場合には、風速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規定の間隔で各HEPA フィルターの吹き出し風速をモニタリングすること。
- 9) 無菌操作区域の製造作業室、更衣室には、規定の清浄度を維持するために十分な換気回数を設定し、規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。
- 10) 製造作業中の差圧変動や気流パターンを定めて文書化し、実際の差圧や気流の状態が実施工程に適したものであることを証明すること。また、作業員の介入による乱気流が環境の清浄度に及ぼす影響について検討し、作業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、0.3  $\mu\text{m}$  以上の粒子を99.97%の確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) 重要操作区域（グレードA）および清浄区域（グレードB）に使用するHEPA フィルターのリークテストは、PAO (Poly-alpha-olefin)、DOP (Diocetylphthalate)、等の適切なエアロゾルを用いて行うこと。

### 7.3.2 フィルター据付時の試験及び定期試験

- 1) HEPA フィルターは、据え付け時、および定期的にリークテストを行うこと。リークテストの方法と頻度については、HEPA フィルターの設置環境や使用目的に応じて、適切に定めること。
- 2) フィルターを通る気流の風速とフィルターの差圧を定期的に検査すること。重要操作区域（グレードA）に設置するフィルターについては、風速の均一性についても定期的に検査すること。
- 3) 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は、気流パターンを再確認すること。
- 4) フィルターの完全性に影響を及ぼしかねない事象または状況が生じた場合や、空気の品質が劣化していると判断されたには、手順書に従ってフィルターの検査を行うこと。

## 8. 無菌医薬品の製造区域の清掃及び消毒

### 8.1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 無菌医薬品の製造区域は、手順書に従って定期的に清掃消毒すること。
- 2) 妥当性が確認され、承認を受けた洗浄剤及び消毒剤のみを使用すること。
- 3) 無菌操作区域で使用する洗浄剤及び消毒剤は、事前にもろ過等の無菌化の処理を行い、かつ微生物汚染を受けないように管理すること。
- 4) 洗浄剤及び消毒剤を自家調製する場合は、手順書にしたがって行うこと。またその調製の記録を作成し、保管すること。
- 6) 清掃及び消毒を実施した記録を作成保管すること。
- 7) 手順書には承認された薬剤の使用、清掃と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洗浄、従業員の安全に関する諸注意、ならびに清掃用具の手入れと保管について示すこと。
- 8) 製品との接触表面を消毒・洗浄した場合には、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。
- 9) 消毒剤は妥当性が確認された有効期限を設定し、期限内のものを使うこと。
- 10) 消毒剤は、製造環境に対しては原則として清掃後に適用すること。
- 11) 消毒剤容器の洗浄と乾燥は充分に行い、必要であれば再使用前に滅菌すること。
- 12) 消毒剤容器の継ぎ足し使用は行わないこと。
- 13) 消毒剤の選択と使用にあたっては、少なくとも以下のことを考慮すること。
  - ① 保管と利用に関しては製造者の指示に従うこと。
  - ② 消毒剤及び消毒手順の選択にあたっては作業員の安全を考慮すること。
  - ③ 環境フローラ／分離菌に変化が生じる可能性もあるので、必要な場合には消毒剤の変更や交互使用を考慮すること。
  - ④ 環境監視で芽胞を形成する細菌や真菌の存在が示唆された場合には、必要に応じ

て殺芽胞・孢子剤を使用すること。

- 14) 無菌医薬品の製造区域で殺芽胞・孢子剤を非定常的に使用する可能性がある場合は、使用する薬剤の種類、使用濃度、適用方法などを予め文書で定めておくこと。

## 8.2 消毒手順のバリデーション

- 1) 消毒手順の効果と頻度は、工程バリデーションを通して確立すること。
- 2) 施設ごとに使用する消毒剤の評価を行い、適切な管理手順を定めること。
- 3) 消毒剤の有効性は、環境監視プログラムで当該表面から採取される微生物の種類と管理目標とする菌数限度値との関連で、その菌数限度範囲内に管理出来る可能性を評価すること。

## 8.3 清掃および消毒の実効性監視

- 1) 清掃及び消毒の実効性を総合的な環境監視プログラムの中で規定すること。
- 2) 微生物に関する監視で菌数が措置基準を超えたり、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は、原因を特定する調査を実施してこれを文書化すること。また、必要な場合は、再発を防止する措置を講じること。
- 3) 使用薬剤の種類や使用濃度での実効性が疑われる場合は、消毒前後の微生物の種類と菌数の減少を調査して評価を行うこと。

## 9. 無菌操作区域の防虫管理

### 9.1 一般要件

医薬品製造施設のクリーンルームで捕獲される動物は、昆虫綱、蛛形綱(クモ、ダニ)、等脚類などの節足動物が含まれるが、ここではこれらを含めて昆虫類という。

クリーンルームや、無菌操作区域でも昆虫類は生息する。生息密度が低く、微小な昆虫類であることから、これらを確認できるサンプリング方法が必要となる。また、無菌操作区域では外部から持ち込まれたり、侵入してくる昆虫類は非常に少ないので、内部で発生する昆虫類(特に、食菌性の昆虫類)のコントロールを目的としたプログラムを有しなければならない。

### 9.2 昆虫類のコントロールプログラム

- 1) 妥当性のあるコントロールプログラムを持ち、適切な記録を維持すること。
- 2) 文書化された効果的かつ安全なプログラムをもっていること。
- 3) 文書化された遵守事項は監視され記録されていること。
- 4) プログラムの有効性を検証されていること。

### 9.3 管理手順書

文書化されたプログラムは、次の項目を含むことが望ましい。

- 1) モニタリングから是正措置までの手順が明確であること。
- 2) 基準値逸脱時の防除対策の手順があること。
- 3) 基準値逸脱時の後追い調査の手順を持つこと。
- 4) 食菌性の昆虫類が捕獲された場合は真菌の汚染源調査を計画すること。
- 5) 塵埃中の有機物を餌としている昆虫類が捕獲された場合は清掃計画を見直すこと。  
\*塵埃の有機物を食べている昆虫類の防除については除塵作業の見直しが必要である。

#### 9.4 モニタリング

##### 1) モニタリングの目的

昆虫類の生息状況の把握、真菌汚染状況の把握、混入リスクの評価のために実施する。

##### 2) サンプルング方法とサンプルングサイズ

- ① モニタリング資材は滅菌されたものを用いること。
- ② サンプルング方法は無菌操作区域に生息する昆虫類の生態から選定すること。  
\*無菌操作域の昆虫類は真菌と塵埃中の有機物を餌としているものと、これらを捕食するものであり、いずれも微小で翅を持たない昆虫が大半を占める。

- 3) モニタリングの頻度やサンプルングポイントは過去のモニタリングデータの特性や傾向を考慮して定めること。
- 4) モニタリングの妥当性を検証すること。
- 5) 昆虫の同定

食性や生態が究明でき防除が実施できる分類階級まで同定すること。

#### 9.5 管理基準

- 1) 警報基準(アラートレベル)及び処置基準(アクションレベル)を設定することが望ましい。
- 2) 管理基準値の設定は平均値ではなく最大値管理が望ましい。  
\*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である。
- 3) 内部発生と外部からの侵入に分けて評価すること。
- 4) 個体数だけでなく生息状況からの評価が必要である。  
\*床面で生息している場合と、天井の隙間から落下している場合では混入のリスクが大きく異なる。

#### 9.6 是正措置と予防措置

- 1) モニタリング結果から、迅速に改善が実施され、効果が確認されていること。
- 2) 過去の昆虫の生息状況の傾向を解析し、必要に応じて適切な予防措置を講じること。

#### 9.7 記録保管

- 1) 是正措置・予防措置・効果が記録されていること。
- 2) 区域別、種類別に過去の捕獲履歴が記録されていること。
- 3) モニタリングデータの記録。
- 4) 上記の記録が保管され要求に応じて提示できること。

## 9.8 防虫対策

- 1) 生息が確認された昆虫の種類に応じた適切で効果的な防虫対策を実行すること。
- 2) 対種防除を実施すること。  
\*対種防除とは、昆虫は種類により、食性や生活史など生態が様々なので、これらの生態にあわせて種類ごとに対策を行うことである。例えば、塵埃中の有機物を食べているものの防除は清掃計画を見直し、食菌性昆虫であれば真菌の防除を計画する必要がある。
- 3) 真菌の対策  
\*クリーンルームで発生する昆虫類の多くは真菌由来である。食菌性昆虫類は施設の構造面の不備による真菌の発生に由来する場合が多いため、真菌への対策が必要である。
- 4) 防虫構造の確認  
\*外部からの侵入や異常な内部発生がある場合には、施設の防虫の機能を確認することが望ましい。

## 9.9 注意事項

- 1) 殺虫剤の使用に関して
  - ① 基本的に製造区域で殺虫剤は使用しないが、万一使用する場合は汚染しない措置をとること。
  - ② 使用する殺虫剤の化学物質等安全データシート（MSDS：Material Safety Data Sheet）と使用の記録を保管すること。
  - ③ 殺虫剤を使用した場合は、その殺虫剤に有効な洗浄を実施し残留の試験を実施すること。

## 10. 原材料、容器、栓の管理

### 10.1 原材料の管理

#### 10.1.1 一般要件

- 1) 原材料の受け入れ、確認、保管方法、サンプリング、試験、判定基準を設定し、実施にあたっては記録し、レビューし、承認すること。
- 2) 原材料の受け入れから保管、使用にあたっては、汚染を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 原材料が無菌であることを要求される場合は、無菌性を保証するデータを確認するとともに、必要に応じて使用前に無菌試験を実施すること。
- 4) 原材料が非無菌である場合は、そのバイオバーデンのデータを採取し、バイオバーデ

ンと原材料特性に応じた適切な滅菌方法を設定すること。また、原材料のバイオバーデンを定期的に測定し、原材料のサプライヤー、もしくは原材料製造工程のバイオバーデン管理状況を確認すること。

- 5) 原材料がエンドトキシンフリーであることが要求される場合は、エンドトキシンフリー保証するデータを確認するとともに、必要に応じて使用前にエンドトキシン試験を実施すること。
- 6) 原材料がエンドトキシンフリーでなく、後続工程で脱エンドトキシン処理を行う場合は、原材料のエンドトキシンバーデンのデータを採取し、エンドトキシンバーデンと原材料特性に応じた適切なエンドトキシンの除去方法を設定すること。また、原材料のエンドトキシンバーデンを定期的に測定し、原材料のサプライヤー、もしくは原材料製造工程のエンドトキシンバーデン管理状況を確認すること。
- 7) 複数の原材料を使用するとき、調製前とエンドトキシンの除去処理を実施した後のエンドトキシンバーデンを確認すること。

### 10.1.2 バリデーション

- 1) 原材料が無菌であることを要求される場合は無菌性を保証するバリデーションを実施すること。
- 2) 原材料が非無菌である場合は、原材料特性とバイオバーデンに応じた適切な滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 3) 複数の原材料を個々に無菌化する場合、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) 原材料が蒸気滅菌や放射線滅菌などによるパラメトリックリリースあるいはドシメトリックリリースである場合は、パラメトリックリリースあるい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) 原材料の脱エンドトキシン処理を行う場合はそのバリデーションを実施すること。

## 10.2 容器/栓の管理

### 10.2.1 容器/栓の洗浄・滅菌

#### 10.2.1.1 洗浄法

##### 1) 水洗法

容器/栓の洗浄には、製剤の種類により精製水、無菌精製水、注射用用水などから適切な水質を選定することにより、常温又は 80℃以上の高温水でフラッシュ洗浄するか、流水洗浄処理を施す。

##### 2) 化学洗浄

容器/栓がバイオフィームなどによる汚染度が酷いと判断される場合、上記の選定水に界面活性剤、硝酸フッ化アンモニウム、有機酸などの薬液を 2-5%程度加えた洗浄溶液により、



循環洗浄することが望ましい。

## 10.2. 1.2 容器／栓の滅菌法

### 1) 加熱法

#### ① 火炎法

強化ガラス製、磁製、又は金属製の物品などに対する処理で、火炎によって破損しないのに用いる。ブンゼンバーナー又はアルコールランプの火炎中で数秒間以上加熱する。

#### ② 乾熱法

ガラス製、磁製、金属製若しくは繊維製の物品、鉱油、脂肪油、試薬又は固形の物品などで乾燥高温に耐えるものに用いる。

直接加熱の場合は次の条件を参考にする。

135～145℃	3～5 時間
160～170℃	2～4 時間
180～200℃	0.5～1 時間

### 2) 高圧蒸気法

ガラス製、磁製、金属製、ゴム製、紙製若しくは繊維製の物品、水、培地、試薬・試液又は液状の物品などで、高温高圧水蒸気に耐えるものに用いる。

次の条件を参考にする。

115℃	30 分間
121℃	20 分間
126℃	15 分間

### 3) 照射法

放射線法：

γ線を照射する方法で、γ線照射に耐えるものに適用する。

電子線滅菌法：

医療用具等の滅菌に最適な電子線滅菌装置の特徴は、独自の直線電子加速器を利用したコンパクトで使い易いシステムを利用すること。

電子線照射は、殺菌・滅菌、に応用されて、しかも、使用にあたっては無溶剤の材料が使用し易いこと、低環境負荷であること、エネルギー効率がいいこと、機能的にも優れている。

低エネルギー電子線照射は、装置・コスト・利用技術など急速に進歩しているが、当技術の導入・利用に際して、情報やメリットを十分熟知すること。

たとえば、以下のような特性を理解した上で利用することが望ましい。

## ■ 電子線滅菌の特徴

特徴	説明
常温プロセス	処理時の温度変化が少ない
残留物がない	EOGなどで必要な脱ガスが不要
包装状態での処理可能	再汚染の心配がない
処理効果の確認が容易	線量パラメータの管理
管理が容易	放射性物質を使用しないので電源切断後の放射線がない
操作性に対する留意	装置処理時には、十分な事前知識と教育訓練を要する

### 10.2.2 容器・栓の無菌試験

日本薬局方「無菌試験法」を準用する。

#### 11.1 無菌中間製品の保管・輸送管理

ここで述べる無菌中間製品とは、無菌的に調製された後、無菌状態を維持しつつ保管・輸送される原薬、中間製品の薬液または粉末を対象とする。従って無菌中間製品の滅菌の要件ではなく、無菌を維持できる容器及び作業の要件に関して記載する。

##### 11.1 一般要件

- 1) 非無菌環境から隔離し、無菌性を維持できる保管・輸送容器を採用する。(容器とはコンテナ、ドラム、袋、タンクなどを意味する。) これら容器は、保管・輸送を考慮した強度が必要である。
- 2) 保管・輸送容器は無菌内容物を投入する前に洗浄と滅菌を実施する。
- 3) 保管・輸送容器への投入及び取り出し作業では、作業員の介入を極力なくすことを念頭に作業標準を確立する。
- 4) 無菌中間製品が暴露される環境は、原則として重要作業区域(グレードA)の環境であり、汚染のリスクがないこと。
- 5) 必要に応じて無菌的保管・輸送容器の完全性の実施を考慮する。

##### 11.2 保管・輸送容器

###### 1) 保管・輸送容器設計

無菌的な保管・輸送容器を採用する場合は次の点を考慮する。

###### (1) 非無菌環境からの隔離

これを達成する為に次の配慮を行い容器設計、選択に供する。

- ① 密閉構造
- ② 密閉構造が難しい場合は無菌ガスによる常時陽圧の保持

- ③ 外圧が変化による密閉性が担保できない場合は、ろ過滅菌性能を担保したベントフィルターを設置する。この場合は、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。
  - ④ 必要に応じ二重構造の採用
- (2) 容器の受け入れ側が無菌操作区域(グレード A, グレード B)である場合は、パスボックス、エアーロック室などの大きさを考慮した容器サイジングとする。
  - (3) 無菌操作区域(グレード A, グレード B)に受け入れる時に外面の消毒・殺菌を実施する場合は、それらに対する耐薬品性を考慮する。
  - (4) また無菌操作区域(グレード A, グレード B)で輸送する場合はキャスターなどの可動部分の発塵防止対策を実施すること。

## 2) 密閉性の確認

設計された容器の密閉性を担保するために確認が必要である。密閉性を確認するには以下の手法例がある。これらの密閉性の確認は通常の条件で保管・輸送された後に実施する。

- (1) 陽圧をかけ、ホールド状態でリークを確認する。
- (2) 陰圧とし、ホールド状態でリークを確認する。
- (3) 必要に応じて微生物のエアロゾルなどをチャレンジする。
- (4) ガスリークテスターによりリークを確認する。

## 11.3 保管・輸送作業

保管・輸送作業前後の無菌中間製品の容器への投入、取り出し作業にあたっては次の点を考慮する。

### 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)装置や自動排出装置を計画する。

### 2) 介入リスクの最小化

自動化が導入できない場合、これらの作業中で次の点を考慮し SOP を作成する。

- (1) 投入、取り出し部分の気流上流部に体を翳さない。
- (2) 投入、取り出し作業をグレード A のクリーンブースなどの中で実施する。
- (3) ゆっくりとした行動をとる。
- (3) 人による作業は、詳細な SOP を完備し、十分な教育訓練を実施する。

### 3) 培地充填試験

無菌中間製品の取り出し後、最終製剤の充填をする場合は、この取り出し作業を、培地充填試験で十分シミュレートする。

### 4) 時間的制約

無菌性の維持には時間的制約が重要なポイントになり、長時間の投入、取り出し作業

は汚染リスクにつながる。従ってこれら作業に時間的制約を設けるとともに、複数容器やタンクを使用する場合は先入れ先出しを容器番号などで管理すること。

#### 11.4 保管・輸送条件

温度、環境圧力、振動など無菌的保管・輸送にリスクとなる条件は予め設定し、その範囲内で実施する。この設定に関しては、これら計画または実施している保管・輸送条件を調査し、文書化すること。

## 12. 環境モニタリング

環境モニタリングの目的は設定した無菌医薬品製造環境の高度な清浄度を維持する上で、重要な無菌操作区域における GMP で要求された微生物数、微粒子数の基準を超えないことを管理することともに、環境悪化を事前に予知し、製品の汚染を防ぐことと、清浄度維持のための殺菌・消毒・清掃の継続的是正のために行うものである。環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の2つに分ける。微生物管理は環境の微生物負荷（バイオバーデン）を科学的に想定や推定することを目的とし、環境に存在する全ての微生物を解明することではなく、無菌医薬品が適切な管理状態で製造されたことを保証することや必要に応じた環境維持操作（消毒など）を行うために実施する。

### 12.1 一般要求事項

- 1) (適用) 無菌医薬品製造工程へ無菌操作区域である重要操作区域（グレードA）と清浄区域（グレードB）に適用する。必要がある場合は無菌操作区域に隣接する支援区域（グレードCとD）にも適用する。
- 2) (モニタリングプログラム：計画) 環境管理のため、モニタリングプログラム（計画書）および実施するための標準操作手順書、ならびに記録書を作成すること。プログラム、標準操作手順書を作成に当たり、リスクアセスメントを実施すること
- 3) (モニタリング対象) 無菌環境モニタリング対象は微生物と浮遊微粒子とする
  - ア 微粒子は0.5 $\mu$ m以上の空中浮遊微粒子とすること
  - イ 微生物はミクロン、サブミクロンクラスの細菌、真菌、および製造する無菌製剤製品に影響する微生物とする。
  - ウ 対象微生物は環境空气中に浮遊している空中微生物（浮遊菌）、壁・床・建具および製造設備や作業衣に付着している付着微生物（付着菌）とすること
  - エ 対象微生物は無菌医薬品製造工場の地域や規模、気候、および加工される原材料などにより混入や増殖する微生物は異なる。
- 4) (適格性評価) 環境モニタリングプログラムは稼動時適格性実施に先立ち設定し、稼動時評価終了後に最終版とする。稼動時適格性評価ではワーストケースの設定も含むため、事前のプログラムでは試料採取箇所および頻度は多くなり、稼動時終了後に日常管理として制定するプログラムはワーストケースに基づくため、プログラムの簡略化は起こり