

- 6) ゴム栓やバルク粉体の供給は、必要最小限の回数とすること。
- 7) 充てん用粉末が生理活性の高い物質の場合は、必要に応じて、使用した機器や充てんを行った区域に対して不活化処理を行うこと。また、当該区域からの排気に対しても、必要に応じてそれらの活性物質を除去すること。
- 8) 充てんおよび打栓は重要操作区域 (Grade A) で行うこと。キャップの巻締めは少なくとも支援区域 (Grade C) 以上の区域で行うこと。また、打栓から巻締めの間の距離と時間は、出来る限り短くすること。
 - 9) 無菌操作区域からそれより清浄度の低い区域へ出た搬送ベルトを、再び無菌操作区域へ戻す場合、適切な清浄化の措置を行うこと。
- 10) 充てん工程は、工程シミュレーションでその無菌性を検証すること。

19. ろ過滅菌工程

19.1 液剤

19.1.1 液体ろ過滅菌フィルターの選定

- 1) フィルター使用者は、フィルター製造者によって開示されている、個々のフィルターの化学的・物理的特性、生物学的安全性、微生物捕捉性能データを考慮し選定する。
- 2) フィルター使用者はろ過する製品とろ過工程を考慮し、かつ文書化された評価計画に従って、製品とフィルターの適合性および必要膜面積などの工程特性を評価する。

19.1.2 ろ過滅菌の実施と工程の管理

フィルター使用者は、フィルターと製品の特性に基づいて事前に工程パラメーターを考慮・確立する。その後、そのパラメーターをバリデーション実施時に確認する。

1) 洗浄操作

フィルター使用者はフィルターおよび2次側流路を含む、抽出物、不溶性微粒子、酸化物質などの洗浄工程を評価する。

2) フィルター器具の滅菌操作

フィルター使用者はろ過システムの滅菌操作を確立する。フィルターが確実に滅菌されることだけでなく、その滅菌によってフィルターがダメージを受けないことの確認も重要である。多数回滅菌を実施する場合、適用する滅菌条件での累積滅菌時間の許容限界を決定する必要がある。代表的なフィルターの滅菌手法は、SIP (Steam in place)、オートクレーブ、ガス滅菌、放射線滅菌である。

3) 完全性試験操作

ルーチンの製造におけるフィルターの完全性試験には、フィルター性能データ (バクテリア捕捉性能) と完全性試験との相関性が実証された非破壊試験を使用する。

- (1) 適切な湿潤液を選択する。フィルター製造者が推奨する湿潤液あるいはろ過する実際の製品によりフィルターを湿潤する。

(2) 完全性試験のための標準作業手順書には、少なくとも下記が含まれる。

①フィルター湿潤操作 ②環境条件 ③工程確認 ④不合格分析とトラブルシューティング ⑤記録

4) ろ過工程条件

ろ過工程のバリデーションに関しては、フィルター使用者は予想されるワーストケースでの操作条件で実施する。

①製品とフィルターとの適合性（耐薬品性など）②ろ過時間／製品接触時間 ③最大ろ過量 ④流量 ⑤温度 ⑥差圧

19.1.3 製品固有のバクテリア捕捉性能のバリデーション

1) バクテリアチャレンジ試験

(1) フィルター使用者は製品をろ過する滅菌フィルターを、妥当なバクテリアチャレンジ試験によって最初のPQ (Performance Qualification:稼動時適格性評価) 段階でバリデートする。

(2) 製品に対するフィルターのバクテリア捕捉性能は、製品固有の条件で、さらに下記項目に関し予想されうるワーストケース条件下でバリデートする。

①pH ②粘性 ③イオン強度 ④浸透圧 ⑤活性物質の濃度 ⑥製品のバイオバーデン
⑦ろ過時間 ⑧ろ過量 ⑨流量 ⑩差圧 ⑪温度

2) チャレンジ溶液とチャレンジ微生物

バクテリアチャレンジは、工程および製品固有の特性に基づいて実施する。使用するフィルターは 3 ロットかつ各最低一枚であり、またそのうち最低一枚はそのフィルターの完全性試験規格値に近い規格値（たとえば 10%以内）であるフィルターを使用する。

(1) チャレンジ溶液

試験を実施する溶液は実際にろ過滅菌される製品溶液である。製品溶液に抗菌性がある、あるいはその他の特性により製品溶液の使用が不可能な場合、抗菌性成分の低減・除去や微生物との接触時間・温度の低減などを検討する。

(2) 医薬品とフィルターの適合性

上記(1)においてチャレンジ試験溶液を改変する場合でも医薬品とフィルター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で実工程をシミュレートしたろ過工程を実施し、その後改変した条件でのチャレンジ試験を実施する

(3) チャレンジする微生物

低いチャレンジレベルが許容される理論的根拠が無い限りは、*Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 あるいはその他の適切な微生物でチャレンジ試験を実施する。そのチャレンジレベルはろ過面積 平方センチメートルあたり最低 10 の 7 乗個以上でなければならない。またその微生物をチャレンジ試験用に培養する場合、その細胞の大きさが十分に均一な分布になるように培養条件を適切に選択する必要がある。

このチャレンジ試験に関し、製造工程の変更が実施されない限りその最初の試験結果は有効である。ワーストケースを超えるろ過工程の変更が実施される場合には、新たにフィルターの滅菌性能を確認するためのチャレンジ試験を実施しなければならない。

19.1.4 ろ過システム設計

設計においては無菌的接続箇所を最少にするよう検討する。また蒸気滅菌時にエアや凝縮水によるコールドスポットが生じないようにフィルターとハウジングを設置する

下記は基本的な考慮点である。

- (1) 配管、バルブ、圧力計などの計器、ガスケット、フィルターから構成されるろ過システムは製品と接触する材質の化学的および物理的性質に基づいて適切に設計する。
- (2) ろ過システム設計は操作上のバリデーション因子を考慮して行う。
- (3) ろ過システムを設置する環境条件は、ろ過前後の製品への微生物汚染を防止するよう、設計する。

19.1.5 定期的手順：バリデーションと記録

1) フィルターとろ過システムの洗浄

- (1) ろ過システムは適切なバリデートされた手法で洗浄する。
- (2) ろ過システムに使用される定置洗浄 (CIP: Cleaning in place) をバリデートする。

2) ろ過システムの滅菌

- (1) ろ過システムは工程開発中に確立された妥当な操作で滅菌する。
- (2) ろ過システムは微生物の増殖を防止するために洗浄工程後、速やかに滅菌する。

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。特に、工程条件が可能であればフィルター滅菌後のろ過（使用）前にも実施する。

4) バイオバーデン管理

フィルター使用者はろ過前に製品のバイオバーデンをバリデートする。

5) メンテナンスと変更管理

フィルター使用者は試験機器を含め、フィルターとろ過システムのメンテナンス操作を確立し実施する。フィルター使用者はフィルターの使用およびメンテナンス操作の条件を変更する際には、事前確認と記録の手順を厳密に評価する。

6) 操作者の訓練

製造工程でのろ過滅菌の操作者訓練を実施する。その訓練内容には、完全性試験の操作法、完全性試験における不合格時の調査手順とその実施、フィルターの組み立て操作、フィルターの滅菌と洗浄が含まれる。

7) バッチ製造記録

バッチ製造記録には最低下記が含まれる。

- ①ろ過の手順
- ②ろ過する製品の名称およびバッチ数
- ③操作者氏名、サイン
- ④フィルター製造者、フィルタータイプおよびフィルターのロット・シリアル番号
- ⑤フィルターおよびろ過システムの滅菌および洗浄条件
- ⑥ろ過工程条件（差圧、1次側および2次側圧力、流量、操作温度、時間など）
- ⑦フィルターの完全性試験と合否

19.2 空気・ガス

19.2.1 ガスろ過滅菌用フィルターの選定

1) フィルター製造者のデータに基づく事前選択

ガスフィルターの事前選択においては、疎水性素材からなるフィルターを選択する。その素材として、疎水性の高い（表面張力の大きい）順に、PTFE>PVDF>PP>PE が一般に使用される。また、フィルター製造者によって開示されている個々のフィルターの化学的・物理的特性、生物学的安全性、微生物捕捉性能データなどを考慮し選定する。

2) フィルター使用者のデータに基づく、ガスおよび工程特性を考慮した選択基準

工程特性にあわせ、必要膜面積を必要流量と工程差圧から算出する。その際、配管、フィルターハウジング、プレフィルターなどのシステム全体の圧損を考慮する。またガスフィルターを、空気など酸素を含むガスに対し長期間使用する場合、フィルターサポート材（多くはPP）やOリングの酸化劣化なども考慮する。

19.2.2 ろ過滅菌の実施と工程の管理

1) 滅菌操作

ガスフィルターは一般に多数回滅菌を実施するため、適用する滅菌条件での累積滅菌時間の許容限界を決定する必要がある。

代表的なフィルターの滅菌手法は、SIP (Steam in place)、オートクレーブ、ガス滅菌、放射線滅菌である。

蒸気滅菌においてフィルターに水が残存した場合ろ過流量の低下が生じるため、十分なブローダウン時間を確立する。またバクテリアの増殖を防ぐため短時間でのブローダウン時間を設計する。

2) 完全性試験操作

設計されたそのフィルターの捕捉性能を確認するために、非破壊試験による完全性試験をバリデートする。

i) 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、凍結乾燥機やオートクレーブのパキュームブレイクフィルター) に使用するガスフィルターは、液体ろ過滅菌フィルターと同じ、液体でのバクテリアチャレンジ試験との相関性を持った完全性試験を実施する。

ii) ろ過したガスが直接滅菌製品に接触しない工程

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触しない工程（中間体バルク工程や発酵工程でのエア供給など）に使用するガスフィルターは、上述2.2.2.1.あるいはエアロゾル条件でのバクテリアあるいはバクテリオファージチャレンジ試験との相関性を持った完全性試験を実施する。

3) ろ過工程条件

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劣化を含む耐久性を確認する。また、その工程の下記パラメーターを確立する。

①温度 ②最大差圧 ③ガス流方向 ④使用期間 ⑤滅菌回数

19.2.3 捕捉性能試験

フィルター使用者は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、フィルター製造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などで確認する。その捕捉性能評価は、その用途別にバクテリアチャレンジ、エアロゾルバクテリアあるいはバクテリオファージチャレンジ試験に分類される。

19.2.4 ろ過システムの設計

フィルター上に凝縮水が発生した場合、ろ過流量の低下やバクテリアの増殖が生じる可能性があるため、凝縮水が速やかにハウジングやフィルター内部から排出されるように設計する。WFI タンクのように凝縮水が発生する場合は、フィルターハウジングを加温しその発生を防ぐ。

19.1.4 を参照。

19.2.5 定期的手順（バリデーションとドキュメント）

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程のように、ガスフィルターからの粒子・ファイバー離脱が製品品質に影響を及ぼす可能性のある場合、液体を用いてその離脱を評価することができる。一般にはフィルター製造者のデータに基づき、使用者でのフィルターの洗浄（CIP や滅菌前の洗浄）のバリデーションが必要かを判断する。

19.1.5 を参照。

20. 凍結乾燥工程

20.1 一般要件

1) 凍結乾燥庫に搬入する前の容器は、バイアルにおいては栓との間に開放された空間部

を有し、アンプルも開口状態にあるため、充てん区域から凍結乾燥装置までの運搬中、凍結乾燥チャンバーの中、および当該工程の終了から密封に至るまでは、製品を微生物汚染から守る配慮を行うこと。

2) 凍結乾燥庫への搬入に際しては、重要操作区域（グレードA）の清浄度が維持された作業室、トンネル型の自動搬送ライン、ラミナーフローなどを具備した搬送車、またはアイソレーターなどを使用すること。

3) バイアルの封栓は凍結乾燥庫内で行うか、封栓の完了までは重要操作区域（グレードA）の清浄度が維持された環境にある搬出経路を使用すること。また、アンプルの閉塞、バルクの密封容器への収納は当該プロセスの完了までは重要操作区域（グレードA）の清浄度が維持された環境にある搬出経路と作業環境であること。

4) 凍結乾燥庫内で封栓する場合、巻き締めが完了するまでの搬出経路の清浄度は、封栓の密着度の程度により、重要操作区域（グレードA）または清浄区域（グレードB）を選択する。庫内での封栓後、巻き締めまでは、この密着性が維持されるよう容器の設計が配慮され、気密性を保つ位置まで栓が押しこまれている事を確認すること。

5) 上記2)、3)、4)を実施する環境の微生物学的清浄度の確認を行うこと。

6) 製品出荷後の無菌性保証のため、容器完全性試験を全数について行うか、抜き取り試験によって確認すること。

7) 凍結乾燥中の無菌性保持のために、減圧下の庫内への外部空気の侵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と復圧フィルターや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ること。

20.2 バリデーション

1) 凍結乾燥工程の無菌性保証のため、凍結乾燥とその前後のプロセスについて、適切な微生物学および物理的監視のプログラムが設定され、バリデーションが実施されなければならない。微生物学的監視プログラムというのは通常、培地充てん試験（メディアフィルテスト）またはプロセスシミュレーションテストと呼ばれる手法と一般的な凍結乾燥設備を含む滅菌のバリデーションやバイオバーデン管理などであり、物理的監視プログラムはリーク試験と復圧フィルターの完全性試験のことである。通常の滅菌のバリデーションやバイオバーデン管理、フィルターの完全性試験などは他の無菌製剤製造設備と同様に実施すること。

2) 凍結乾燥工程での重要な管理プログラムとして、以下について手順を定め、培地充填試験を実施すること。

① 充てん、半打栓容器の凍結乾燥機への移動工程

② 充てん容器の棚への挿入工程

③ 乾燥製品の巻締工程への移動工程

このとき、採用されている下記の操作法を再現して培地充填試験を実施すること。

- ①人手による直接操作方法
 - ②人手によるトレイ搬送台車、またはリモコン操作による間接、直接混合方法
 - ③無人化された全自動搬入、搬出方法
 - ④アイソレーター利用による方法(有人ハーフスーツ使用または無人操作)
- 3) 培地充てん試験はワーストケースを考慮して実施すること。ワーストケースの条件としては下記のようなことがある。
- ①滅菌後、通常の作業標準より無菌作業区域に長期間保管された調製液、容器、栓を使用する。
 - ②容器の開口面積を最大とする。
 - ③無菌作業区域内の作業員を規定の最大限度まで増員する。
 - ④最大本数を最も遅い速度で充てんし、凍結乾燥庫への搬入までの時間を最大にとって環境への曝露による汚染の機会のワーストケースを取る。
 - ⑤実生産で想定され得る非定常操作、例えば容器破損などのトラブルが想定される場合は、該当するトラブル解除の模擬操作などを組みこむ。
- 4) 凍結乾燥プロセスのシミュレーションにあたっては、実際の製造プログラムを参照しつつ、微生物の発育を阻害しないよう、あるいは培地の性能を損なわない適切な条件を選択すること。
- ① 適切な冷却温度および冷却時間をさだめること。
 - 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 培地の乾燥や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 凍結乾燥のプロセスのうち、乱流が発生する工程（減圧開始時、復圧時、搬入時）、および人が介在する作業などの微生物汚染の確率が最も高い工程を適切にシミュレーションし、ワーストとしてこれらを複数回実施することも考慮する。
 - ⑤ 凍結乾燥製剤の中には安定性保持のために、窒素などの不活性ガス封入を行う場合がある。このような場合、SCD 培地を使う場合には好気性菌に対する条件を確保するため、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できたとき、あるいはその存在の懸念がある場合には、不活性ガスならびに嫌気性菌用の培地（日本薬局方 14 改正無菌試験法の「液体チオグリコール酸培地（II）など」）を用いる。
 - ⑥ 標準的な培地充てんの本数と凍結乾燥機のサイズの関係から、前者が後者と同等か、それを超える場合は凍結乾燥機のサイズ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が 5000 本程度であるとき、それを超えるサイズの凍結乾燥機では適切な位置を選択して培地のサンプルを置くこと。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、評価に偏りがで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や、扉の隙間からのリーク、あるいはアイスコンデンサー側からのリークや真空ポンプからの逆拡散による汚染な

ど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事も考慮する。

- 5) 製品出荷後の無菌性保証のため、容器の完全性に関するバリデーションを実施すること。
- 6) 減圧下の庫内への外部空気の侵入に関して、リーク試験法の妥当性と復圧フィルターや真空度を制御するためのリークフィルターの完全性の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、凍結乾燥機の庫内容量、製造プロセスにおける減圧の保持時間、凍結乾燥機周辺の外部空気のバイオバーデンを考慮し、凍結乾燥機の庫内の微生物汚染の危険性をミニマムにするレベルに設定すること。

20.3 凍結乾燥装置の洗浄と滅菌

凍結乾燥装置の洗浄にあたっては次のようなことに留意すること。

- 1) 凍結乾燥庫内の洗浄は、内部構造が複雑であるため、それらの洗浄性の難易度をよく認識し、洗浄手順を設定すること。
- 2) 洗浄効果を確認する場合、排水を採取するだけでなく、棚裏や排水口近傍ではスワップ法も併用することが望ましい。また、清浄な粘着テープによる転写法も有効である。
- 3) 洗浄に関して洗剤を使用する場合は、洗剤の毒性データなどを入手し、スワップ法やリンス法による評価方法を定めて、残留洗剤の評価を行うこと。

凍結乾燥機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) 凍結乾燥庫内の洗浄は、内部構造が複雑であり、多種多様な材質が使用されているため、コールドポイントや滅菌ガスの拡散を考慮して、安全サイドで選択し、特に滅菌ガスの場合、温度や湿度のばらつきが避けられないため、十分な時間をかけること、またガスの循環・拡散方法をよく検討すること。
- 2) 蒸気滅菌においては内部構造が複雑であり、残留空気の置換と凝縮水の排除に注意すること。
- 3) 蒸気滅菌の頻度は原則として凍結乾燥サイクル毎に実施する事、製品の種類やその他の要因で滅菌間隔を変更する場合は、その間の微生物学的バリデーションにより妥当性を検証すること。

20.4 日常管理と保守点検事項

- 1) 凍結乾燥機のリーク量測定の頻度は下記のように実施すること。また、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凍結乾燥時のバッチリーク試験

凍結乾燥終了時の当該製品乾燥時のリーク試験で、簡潔に測定記録を取る。

②蒸気滅菌終了後のリーク試験

蒸気滅菌工程は乾燥庫に大きなストレスを与えるために、滅菌冷却後に測定記録

を取る。

③定期バリデーション時のリーク測定

少なくとも年2回実施する定期バリデーション時に装置を空にし、一昼夜程度の時間をかけ、実リーク量が測定出来るように実施する。

④ ①項あるいは②項の測定において、異常の傾向が発見された場合には直ちに追加のリーク試験を実施する。

- 2) 定期機能診断プログラムには棚熱媒循環系、冷凍機冷却系、真空排気系等の機能診断を含める。
- 3) 復圧フィルター、真空シールパッキング等は運転時間、運転回数により定期的に交換する。
- 4) 監視、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、記録保管すること。校正頻度は前回の結果で頻度変更の必要性が示されないかぎり、約6ヶ月毎とするのが望ましい。
- 5) 真空計は微小圧力を測定する高精度測定器で、現場校正は現状では困難であり、専門の校正機関に依頼し、トレーサビリティのある方法をとること。

21. その他の無菌製造設備

21.1 アイソレーターシステム

無菌医薬品製造用アイソレーターシステムは、無菌操作区域を最小限にとどめ、汚染の原因となる作業員を重要操作区域から排除することにより、高度な無菌環境を維持するための設備・装置である。薬理活性の高い薬物の製造には内部が陰圧に保持された封じ込めタイプのものを用いることもあるが、通常は無菌医薬品製造には、内部が陽圧に保持されたアイソレーターシステムが用いられる。

適切に設計されたアイソレーターでは高度な完全性が達成されるが、完全に密閉された空間ではない。グローブ、ハーフスーツおよび各種シール部について包括的な予防保全プログラムが必要である。

21.1.1 一般要件

- 1) 無菌医薬品の製造を目的とするアイソレーターシステムは、グレードD以上の環境に設置すること。
- 2) 二つのアイソレーターの接続や無菌的な資材の搬出入に用いる接続ポートは、アイソレーターの完全性及び無菌性を維持する構造とすること。
- 3) ハーフスーツ、グローブ、搬出口およ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) 製品や半製品等の搬出口は、外部からの汚染を防ぐことのできる構造とし、適切な差圧を維持すること。

- 5) アイソレーターシステムの内表面の除染効果は、適用する除染剤に対して抵抗性の高い生物指標を用いて4～6対数減少を実証すること。
- 6) あらかじめ設定したタイミングでリークテストを実施すること。
- 7) 再除染までの間アイソレーターシステム内部の無菌性が維持されていることをバリデートすること。

21.1.2 空調システム

- 1) アイソレーターシステムの換気回数は、微粒子、汚染物質、昇温を避ける十分な回数であること。
- 2) 空気の流速およびフローパターンは、アイソレーターシステム内における作業内容を考慮し、その清浄環境を維持するに十分なものであること。
- 3) バッチで作業を行い、かつ内部構造が単純な小型の密閉型アイソレーターシステムでは乱流下での作業が容認されるが、連続的な搬出口を有するアイソレーターシステムでは一方向流を採用すること。
- 4) アイソレーターシステム内部の清浄度は、ユーザーが予め定めたグレードに適合するものであること。
- 5) アイソレーターシステム内の空気の循環は、HEPA規格（捕集効率：99.97%，0.3 μ m）以上のフィルターを介して行うこと。アイソレーター外との吸排気もHEPA規格以上のフィルターを通すこと。
- 6) アイソレーターシステムは、作業形態に応じて設置室内環境と適切な差圧を維持すること。常時、最低15パスカル程度の差圧を保持すること。ただし、作業にハーフスーツやグローブを使用する場合など、作業内容によっては、更に高い差圧を保持することが必要となる。運転中は差圧を連続的にモニターし、記録に残すこと。圧力異常低下時には警報を発すること。

21.1.3 除染

- 1) 除染工程の確立にあたって、あるいは日常の除染工程実施の際には、以下の点を配慮すること。
 - ① アイソレーターシステム内表面の洗浄と乾燥
除染に先立ち、必要に応じてアイソレーターシステム内表面を洗浄し、乾燥させること。洗浄剤を使用する場合は、アイソレーターシステムの全ての構造材料と適合性のあるものを選択し、洗浄バリデーションと同等の残留確認を行うこと。
 - ② 生物指標 (BI)
 - ③ 化学指標 (CI)
 - ④ 内部および周囲温度（温度分布確認を含む）
 - ⑤ 湿度

- ⑥ 除染剤への曝露時間（除染時間）
 - ⑦ 除染剤の曝露濃度
 - ⑧ 差圧
 - ⑨ 除染剤の全内表面への拡散
 - ⑩ バイオバーデン
- 2) 除染剤は、アイソレーターシステムの材質、アイソレーター内での作業内容、アイソレーター内に持ち込む資材等の量と形態、アイソレーター内のバイオバーデン等を考慮して選定する。一般に使用されている除染剤は、過酸化水素、過酢酸、オゾンなどである。
- 3) 除染に使用するミスト、蒸気あるいはガスの特性、およびこれらの発生装置の運転を十分に理解した作業者が除染作業を行うこと。
- 4) アイソレーターシステム設置室における除染剤の濃度が作業環境基準を満たしていることを確認するなど、取扱いには作業従事者への影響を考慮すること。
- 5) 除染剤使用前に、あらかじめ設定されている除染剤の組成と同一性を確認すること。
- 6) 無菌医薬品製造用アイソレーターシステムの除染検証では、一般的に1立方メートルにつき5～10枚程度の生物指標を使用すること。複雑なシステムでは更に多くの生物指標を使用する必要がある。

21.1.4 教育訓練

アイソレーターシステムの使用にあたっての教育訓練には、少なくとも以下のことを含むこと。

- ① グローブとスーツの適切な使用方法
- ② アイソレータシステム内部の除染方法
- ③ アイソレータシステムの完全性試験
- ④ 資材の搬入および製品あるいは半製品等の搬出
- ⑤ アイソレーターシステムの運転、モニタリング、維持管理
- ⑥ MSDSに基づいた除染剤の安全管理とアイソレーターシステムとの適合性
- ⑦ プロセスに特異的な標準作業手順

21.1.5 日常管理

アイソレーターシステムの日常管理には、少なくとも以下のことを含むこと。

- 1) バリデーション（IQ, OQ, PQ）成績をベースに、アイソレーターシステムを運転する作業手順書を作成すること。
- 2) アイソレーターシステムでは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、一定期間毎および除染サイクル前にリークテストを行うこと。以下にリークテスト例を示すが、リークテスト法はこれ

らの方法に限らない。

① 圧ホールドテスト

② ガス検出法

- 3) グローブのリークテストは各バッチ毎に行うことが望ましい。テスト方法は2)に記載された方法に準じる。スワブ等による微生物学的なモニタリングをも実施することが望ましい。
- 4) 予防保全計画を作成し、消耗資材の交換時期を明らかにしておくこと。
- 5) 除染サイクル実施時には、温度、湿度、ガス濃度など、除染に影響を及ぼすと考えられる項目について、予め定めた測定ポイントで測定し、記録すること。
- 6) 環境モニタリングとしては、差圧は連続的に、またフィルタシステムの正常稼働を見るために微粒子数も連続的にモニターすること。
- 7) 微生物モニタリングは、バリデーションから得られた成績に基づき、予め定めた箇所で、一定間隔で実施すること。アイソレーターシステム内表面、グローブ表面、アイソレーターシステムに搬入した物品等がモニター対象になる。

21.2 ブローフィルシール

21.2.1 ブローフィルシールとは

「ブローフィルシール」は、清浄環境下で、プラスチックペレットから、プラスチック容器を成型し、同時に、注射用薬液を充てん、閉塞し、注射剤を製造する技術、方式である。容器の成型・充てん・溶閉を連続して密閉環境で行うもので、全作業が無菌環境で行われるため、製造時の汚染の機会が少ない点に特徴がある。

21.2.1 ブローフィルシールの範囲と対象工程

液状医薬品の場合は薬液の除菌ろ過以後、樹脂の供給・容器の成型、充填、閉塞までを、粉末医薬品の場合は、無菌粉末の供給、樹脂の供給、容器の成型、充填、閉塞までを対象とする。ブローフィルシールに関係した工程のうち、特に留意すべき事項は次の通りである。

- ① 容器プラスチック〔材質、可塑剤・添加剤〕からの溶出
- ② プラスチックのバイオバーデン
- ③ 容器の成型環境
- 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、機器の設置環境
- ⑦ 溶閉作業
- ⑧ 充てん後の滅菌の有無

特に、②プラスチックのバイオバーデン、③容器の成型の環境、容器内面の空間環境、⑥

充てん環境の清浄度、⑦溶閉作業および「無菌性の評価」についての無菌管理の面から厳密な基準が必要である。

21.2.3 容器の成型および医薬品充てんの工程フローとその環境：

容器の成型環境、充てん環境の清浄度、および溶閉作業に影響する要素を図-1に示す。ブローフィルシール法の特徴は、

- ① 樹脂容器の成型充填、溶閉操作を連続した一連の自動作業によって行われること、
- ② 充填、溶閉作業は、周辺と隔離されたグレード A に保持された小空間で行うこと。
- ③ 薬液のろ過滅菌以後、一時貯蔵、樹脂容器の成型、薬液の充填、溶閉 に至る一連の工程に CIP、SIP が可能な場合には、ブローフィルシール設備の設置場所は、グレード C 以上の環境でよい。

21.2.4 容器の無菌性の評価-1：プラスチックペレット及び融解プラスチック内の無菌性保証：

- ① ブローフィルシールでは、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。
- ② プラスチックペレットが溶融され、成型される工程は、水分の無い乾熱状態となるため、乾熱オーバーキルの条件 (F_H : 30 以上) が満たされていなければならない。樹脂ペレットの溶融成型工程の温度、時間がこの条件を満たしていることを確認が必要である。

参考：オーバーキル (F_H : 30 以上) に要する加熱処理条件は、

- 160°Cで 95 分、
- 170°Cで 30 分、
- 180°Cで 9.5 分、

- ③ 溶融・成型時の温度・時間が F_H : 30 を満たさない場合は、次ぎの方策を採る。
 - ア) 溶融・成型時に、同時に F_H : 30 以上を満たす条件を探す。あるいは、
 - イ) 指標菌をチャレンジして、耐熱指標菌の減少が 6 log 以上であることを確認する。
あるいは、
 - ウ) 定期的にバイオバーデンを調査し、工程の操作条件で検出される最も耐熱性の高い菌が工程の温度、時間で死滅することを確認する。
- ④ すでに工程設計段階でオーバーキルの条件の適用が確認されている場合には、以後の、環境及び充填工程は、培地充てんシミュレーションによってバリデートする。
(…> プロセスシミュレーション)

21.2.5 製品充てんラインの無菌性の評価：培地シミュレーション手順

a) 容器製造工程の確認バリデーション（工程設備設計時の確認）

ブローフィルシールの無菌性の管理の第一は、ペレットの無菌性、溶融・成型工程の無菌化に始まる。原料ペレット〔内部を含む〕及び融解工程でペレット及び溶融樹脂の無菌性が保証されていない場合は、ペレット及びプラスチック融解液に標準菌胞子のチャレンジ試験を行い、製造されたプラスチック容器に培地を充てんし、樹脂の溶融温度及び成型時間で胞子が生存しないことを確認する。

b) オーバーキルの条件を満足していない場合は、原料プラスチックペレットに微生物チャレンジを行い、成形したバイアルに培地を充填し無菌性を確認する。

c) プラスチックペレットに起因する汚染の有無とその死滅をバイオバーデン法または標準菌のチャレンジ試験で確認した後は、日常管理としてはプラスチックペレットのバイオバーデン管理及び溶融ペレットの温度管理を行う。

21.2.6 ブローフィルシールの重要工程

a) プラスチックのバイオバーデン（特に、真菌）

樹脂の材質、添加剤は、事前に確認されているべきものであるが、樹脂メーカーでの情報が十分でない場合には、樹脂の静浄度に留意する必要がある。

b) 樹脂の溶融温度、成型までの時間の管理が必要である。

c) 薬液調製ラインの滅菌と製品の無菌性の保証のため、薬液製造、輸送ラインは、CIP、SIP が行えるように設備されていることが望ましい。

CIP、SIP が行えない設備では、同等の結果が保証されるような、オフラインでの管理が必要である。

d) 環境空気の品質

ブローフィルシールでは、製品が環境空気に暴露されるのは、成型、充てん部位のみである。成型、充てん部位局所の環境及び供給空気が常に、グレード A を満足していることを常時モニターすること。

機器周辺の空気の品質はクラス 100 以下、作業者もこれに準じた衣服管理が必要である。特に無菌衣、無菌管理は必要ではない。

5) 射出成型空気の品質〔露点、生菌数、微粒子数（クラス 100 相当以下）、空気ろ過器の完全性〕

射出成型には、1)溶融樹脂中に圧空を送気して成型（ブローフィル）するタイプ、2)樹脂の外表面を金型側面から減圧吸引して成型するタイプ がある。

後者は、大量の空気が樹脂内、容器内面に接触する事が無いので、望ましいタイプである。いずれの場合も、容器内表面に接触する空気は、その多少にかかわらず、汚染のないもの、露点、生菌数、微粒子数（クラス 100 相当以下）の管理されたもので無ければならない。

6) 充てん環境の空気〔クラス 100、HEPA の完全性〕

充てん部位の局所の空気はクラス 100 に保たれ、モニターされていなければならない。

7) 加熱媒体と製品品質

加熱媒体が直接製品に接触することはないが、樹脂中への漏洩、混入に留意しなければならない。

8) 冷却媒体と製品品質

冷却媒体が直接製品に接触することはないが、樹脂中への漏洩、混入に留意しなければならない。

9) 溶閉の完全性

溶閉の完全性は、ブローフィルシールの工程においてきわめて重要である。

希ガス封入検知法、その他種々の方法が考案されている。溶閉の完全性を保証する方法をもちいて確認するとともに、その信頼度を調べておくことが重要である。

10) ブローフィルシール工程の CIP および SIP

--->ISO-13408-4,5 CIP ガイドライン、SIP ガイドラインによる。

11) 充てんラインの SIP および完全性

---> 上記 h) による。

12) 工程へのチャレンジ試験

----> プロセスシミュレーションによる。

13) 培地充てん試験……>プロセスシミュレーションの基準による。

14) 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連続運転されることが多い。連続運転の限度を定めておかなければならない。また、中断・休止後の再開の手順と確認事項を定め、これを遵守しなければならない。

21.3 バイオハザード対策

21.3.1 バイオセーフティレベル

微生物を医薬品原料とする場合には、使用微生物の病原性の程度により、バイオセーフティレベル（BSL）を定め、それに適した構造設備とすること。BSL は以下のように区分される。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、一般医薬品と同様の扱いとする。尚、本ガイドラインで、BSLの高いものに対する要件を満たしている場合には、BSLのより低いものに対する要件を満たしているものとして取り扱って差し支えないこと。

1) BSL1：微生物取扱者及び地域社会に対する危険度は皆無か極めて低い（例：弱毒麻疹ウイルス、弱毒風疹ウイルス、弱毒おたふくかぜウイルス、弱毒水痘ウイルス、弱毒ポリオウイルス、BCG等）

2) BSL2：微生物取扱者に対する危険度は中程度、地域社会に対する危険度は低い（例：

百日咳菌、ジフテリア菌、破傷風菌、コレラ菌、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス等)

- 3) BSL3：微生物取扱者に対する危険度は高い、地域社会に対する危険度は低い（例：新型インフルエンザウイルス等）
- 4) BSL4：微生物取扱者及び地域社会に対する危険度は高い（例：医薬品製造に用いることはない）

21.3.2 管理区域

BSLに依りて微生物の取扱いを安全上管理する区域（以下「管理区域」という。）を設置し、当該区域の出入口にその旨標識を付すこと。また、必要に依りて取り扱う微生物名、BSLレベル、管理者、緊急時の連絡先等を記載したバイオハザード標識を表示する。

21.3.3 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こと。
- 2) 管理区域内への立ち入りを制限するためには、立ち入り制限の表示及び立ち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ち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、かつ塵埃の発生がなく、化学薬品及び消毒剤を使用できる材質とする。
- 4) 管理区域内の差圧のある作業室の入り口には、前室を設け、気密性のある二重扉を設置し、双方が同時に開かないような構造とする。
- 5) 交差汚染対策として作業員及び物の動線に関しては、可能な限り一方向動線とする。
- 6) 管理区域内の施設は培養中又は保管中の病原体の漏出を防ぐ構造とし、病原体が漏出した場合には、対応できるように消毒装置又は器具を設置すること。
- 7) 手洗い、流し台等の蛇口は、相互汚染を防ぐため自動又は肘式もしくは足踏み式とする。
- 8) 作業中の事故防止のために、管理区域内の作業スペースは十分確保すること。
- 9) 排水系には逆流防止装置を設置すること。また、微生物を含む可能性のある排水の場合、消毒又は滅菌槽を設置すること。
- 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 フィルターを設置し、循環させないこと。
- 11) 管理区域内の差圧を設けている室間の空気の流れは、差圧計等を用いモニタリングすること。
- 12) 空調設備は、ホルマリン等のガスによる滅菌が可能な構造とすること。
- 13) 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（II B 以上）またはこれらと同等の封じ込め設備で行

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こと。

- 1 4) 空調設備の故障等不測の事態が発生し停止した場合に、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こと。
- 1 5) 停電等の緊急時に備え、空調設備の連続稼働のための非常電源を確保すること。
- 1 6) 微生物に汚染された廃棄物は、次の①又は②のいずれかの方法によること。
 - ① 適切な薬剤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で焼却すること。
 - ② 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し、製造所内で焼却処理すること。
- 1 7) 作業員は、感染防御用作業服を着用し、適切な着脱を行うこと。また必要に応じて、加圧型防護服など更に安全性の高い服を着用すること。

21.3.4 BSL2 施設に対する一般要件

- 1) 微生物のエアゾー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装置、安全キャビネット（クラスII A以上）又はこれらと同等の封じ込め設備で行い、当該装置又は設備から排出される空気から当該微生物を十分除去すること。
- 2) 管理区域内において微生物のエアゾールの発生する可能性の高い場合には、HEPA フィルターを通して外部へ排出すること。
- 3) 微生物に汚染された廃棄物は、次の①又は②のいずれかの方法によること。
 - ① 適切な薬剤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で焼却するか、又は滅菌済みの廃棄物は焼却を外部委託することもできる。
 - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出するおそ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で焼却する。
- 4) 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タンク等において、適切な薬剤消毒又は加熱滅菌等の処理後に排水すること。

21.3.5 BSL1 施設に対する一般要件

- 1) 構造設備に係わる要件は適用しない。
- 2) 微生物に汚染された廃棄物は、以下の方法によること。

適切な薬剤消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域内外へ搬出、または、移動の途中で内容物が飛散・流出するおそ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で焼却するか、又は滅菌済みの廃棄物は焼却を外部委託することもできる。

21.3.6 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、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すること。

- 1) 作業員の救急処置
- 2) 汚染除去に関する作業手順
- 3) 緊急時の連絡体制

21.3.7 教育訓練

バイオセーフティに係わる教育訓練には、以下のものが含まれる。

- 1) 取り扱う微生物の性質（BSL、感染様式）
- 2) 管理区域への入退室時における手順
- 3) 管理区域内の設備及び器具の取扱い方法並びに作業手順
- 4) 感染性廃棄物等の処理方法
- 5) 緊急時の安全対策

21.4 ケミカルハザード対策

21.4.1 ハザード管理レベルの分類

医薬品は基本的に薬理活性を有する物質であり、日常的にこうした医薬品あるいは医薬品原料粉末を取扱う作業員について、8時間の作業時間における暴露限度を管理する必要がある。

本ガイドラインのハザード管理レベルの分類を以下に示す。

- レベル1：暴露許容濃度が1～5 mg/m³
- レベル2：暴露許容濃度が0.1～1 mg/m³
- レベル3：暴露許容濃度が1～100 μg/m³
- レベル4：暴露許容濃度が1 μg/m³以下
- レベル5：暴露許容濃度がほとんどゼロ

ケミカルハザードを封じ込める設備にはさまざまな方式があり、適切な設備の選択を行うこと。取扱う医薬品（ケミカルハザード）の特性を把握し、ハザード管理レベルを設定しなければならない（参考情報参照）。

21.4.2 ケミカルハザード対応設備の要件

- 1) レベル1の医薬品を扱う施設はGMPに準拠した設備であること。
- 2) レベル2の医薬品を扱う施設はレベル1と比べ、より厳格にGMPに準拠した設備であること。
- 3) レベル3の医薬品を扱う施設は閉鎖システムが望ましい。
- 4) レベル4の医薬品を扱う施設は閉鎖システムであること。

- 5) レベル5の医薬品を扱う施設は閉鎖システム、かつ手動操作や作業者の介入がないこと。ロボットによる作業や遠隔操作が望ましい。閉鎖システム内部は周囲環境に対して陰圧であること。

注:閉鎖システムの例としてはアイソレーターやバリアーシステムがあげられる。

21.4.3 ケミカルハザード対策に対する一般要件

- 1) 製造施設への立ち入りを制限するためには、立ち入り制限の表示及び立ち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ち入り制限を設けること。
- 2) 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、かつ塵埃の発生がなく、化学薬品及び洗浄剤を使用できる材質とする。
- 3) 差圧のある作業室の出入り口には前室を設け、気密性のある二重扉を設置し、双方が同時に開かないような構造とする。
- 4) 交差汚染対策として作業員及び物の動線に関しては、可能な限り一方向動線とする。
- 5) 手洗い、流し台等の蛇口は、相互汚染を防ぐため自動又は肘式もしくは足踏み式とする。
- 6) 作業中の事故防止のために、作業スペースは十分確保すること。
- 7) 排気・排水系にはハザードを対象とした捕集装置または不活性化装置を設置し、専用の排水系とすること。
- 8) 空調設備は、独立した設備とすること。
- 9) 給排気系統には、HEPA フィルターを設置し、循環させないこと。
- 10) 停電等の緊急時に備え、空調設備の連続稼働のための非常電源を確保すること。
- 11) 作業員は、汚染防御用作業服を着用し、適切な着脱を行うこと。また必要に応じて、加圧型防護服など更に安全性の高い服を着用すること。
- 12) 無菌医薬品の製造にアイソレーターを使用する場合は、レベル5の医薬品を扱う場合を除き、陽圧で管理することできる。飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す医薬品を取扱う設備では、設置室を周囲環境に対して陰圧に管理し、周囲への拡散を防止すること。
- 13) レベル5の医薬品を扱うアイソレーター・バリアーシステムはクリーンルームに設置し、内部を設置環境に対して陰圧に管理すること。

21.4.4 教育訓練

- 1) ケミカルハザードに係わる教育訓練には、以下のものが含まれる。
 - ① 取り扱う医薬品の毒性（急性毒性、慢性毒性）
 - ② 管理区域への入退室時における手順
 - ③ 管理区域内の設備及び器具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 作業員の救急処置
 - ② 汚染除去に関する作業手順
 - ③ 緊急時の連絡体制

21.5. 細胞培養／発酵により製造する原薬

21.5.1 一般要件

- 1) 他の法規、ガイドライン、本ガイドラインの他章に加え、細胞培養／発酵により製造する原薬の管理で、細胞培養／発酵により製造での追記すべき注意点をあげる。
- 2) 細胞培養／発酵により製造する際の原料（培地、緩衝剤成分）は微生物汚染の良好な基質となりうる。供給源、調製法及び製造する無菌医薬品の種類、特性、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設定し管理すること。細胞培養に使用する培地などについては、マイコプラズマなどについても必要に応じて管理すること。
- 3) 作業区域については製造する発酵・培養医薬品、作業の種類に応じて清浄の程度等作業環境の管理レベルを適切に設定し管理すること。装置が密閉系で有る場合は無菌室である必要はないが、汚染防止の必要から清浄度の管理は必要である。
- 4) 「バイオテク製品に関しては、ウイルス安全性について、ICHガイドラインQ5Aバイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の品質：ヒト又は動物起源細胞株を用いたバイオテクノロジー応用製品のウイルス安全評価の記述に従うこと。
- 5) 微生物管理に関する設定した管理項目での実施記録、及び製品の無菌性を保証するために重要な製造・品質管理での異常については記録し保管すること。
- 6) 細胞培養／発酵での作業所への立ち入り制限、更衣基準、健康管理などの衛生管理に関する基準を定め、作業員に対する教育を適宜実施すること。

21.5.2 細胞培養／発酵

- 1) ワーキングセルバンクなど細胞培養／発酵工程での開始原料はその汚染を防止するため適切な管理及び手順を定め実施すること。
 - 2) 可能な場合には、細胞基材、培地、緩衝液及び気体の無菌的な添加が可能なように閉鎖系又は封じ込めシステムを使用すること。最初の容器への接種やその後の移送又は添加（培地、緩衝液）を開放容器で行う場合には、汚染を最小限にするための管理及び手順を備えること。
- 3) バイオテクノロジー（バイオテク）工程に関しては、開放容器を使用する作業は、汚染を防止するために生物学的安全キャビネット又は同様に管理された環境で行うこと。なお、作業員や環境への汚染防止としてのバイオハザード対策と製造工程の微生物汚染防止の両