

置又はシステムが承認を受けた設計並びに医薬品製造業者の要求事項との整合性をそれぞれ確認し文書化すること。

2.37 アイソレータ (isolator) : 無菌操作作業区域が環境及び作業員の直接介入から物理的に完全に隔離された装置をいい、除染後、HEPA 又は ULPA フィルターでろ過した空気を供給し、外部環境からの汚染の危険性を防ぎながら連続して使用できる装置。

2.38 フィルターの完全性試験 (integrity test for filters) : フィルターが物理的欠陥をもたず、定格づけられた捕捉性能をもつことを非破壊的な方法で確認する試験。

2.39 容器の完全性試験 (integrity test for containers) : 無菌製剤の容器が密封状態にあり、製造から使用に至るまでの間、微生物汚染が防止できることを保証するために実施する試験。

2.40 リーク試験 (leak test) : 減圧下の凍結乾燥機内への外部空気の侵入が規定量以下であることを確認する試験。通常、一定の真空度に減圧した後、圧力の上昇を経時的に追跡し、時間あたりのリーク量に換算する。設備や機器のリーク試験を実施する場合には、一定圧保持後の圧力変化量を測定するか、その他適正な方法で行う。

2.41 保守 (maintenance) : 目的とするものがその要求された機能を果たせるような状態に維持したり修理したりすることを意図した全ての技術的かつそれに付随する管理活動の組合せをいう。

2.42 製造 (manufacture) : 原材料の調達から加工、包装を経て最終製品として完了するまでの、医薬品の製造に係わる全ての作業をいう。

2.43 製造業者 (manufacturer) : 製造工程のうちの一工程でも実施する企業をいう。

2.44 化学物質等安全データシート (MSDS : Material Safety Data Sheet) : 事業者が化学物質や製品を他の事業者に出荷する際に、その化学物質に関する情報を提供するためのもので、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」では、政令で定める第一種指定化学物質、第二種指定化学物質及びこれらを含む一定の製品（「指定化学物質等」）について、MSDS を提供することが義務化されている。

2.45 培地充てん試験 (media fills) : 無菌操作法で製造される医薬品の無菌性を無菌培地を用いて検証するプロセスバリデーションの一方法。

- 2.46 微生物(microorganism)：細菌，真菌，原虫，ウイルス等の総称。ただし，本指針では細菌及び真菌を指す。
- 2.47 運転時適格性評価(OQ: operational qualification)：据付時又は改良した装置又はシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。
- 2.48 オーバーキル滅菌(overkill sterilization)：被滅菌物上に存在するバイオバーデンや検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく， 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ことを前提としている。通例，D値が1.0以上のバイオロジカルインジケータを用い，指標菌を12乗(12D)減少させるに等しい滅菌条件をいう。
- 2.49 作業員(personel)：厚生労働省令GMPで述べている職員と同意語。
- 2.50 工程パラメータ(process parameter)：工程変動要因を特定する数値。
- 2.51 稼働性能適格性評価(PQ: performance qualification)：設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが，承認された製造方法及び規格に基づき，効果的かつ再現性よく機能できることを確認し文書化すること。
- 2.52 製品(product)：原料，中間製品，最終製品を含む医薬品の総称。
- 2.53 製造区域(processing area)：培養，抽出・精製，原料秤量，容器・栓等の洗浄・乾燥，滅菌，薬剤の調製・充てん作業，閉塞，包装等の作業を行う場所，及び更衣を行う場所をいう。
- 2.54 ピュアスチーム(pure steam)：精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた飽和蒸気で，その凝縮水は注射用水の品質に適合する。
- 2.55 滅菌フィルター(sterilizing filter)：規定された条件下でのチャレンジテストにおいて規定された数の指標菌を捕足する能力を有する親水性及び疎水性フィルターを指し，通例，孔径0.20/0.22 μ mフィルターをいう。
- 2.56 品質システム(quality system)：品質保証を実施するために必要となる製造業者の組織構造(責任，権限及び相互関係)及び実施手順。

2.57 標準操作手順書／手順書(SOP: standard operating procedure) : 試験検査, 製造作業の操作・実施に関する承認された文書のことをいい, 特定の製品又は資材に関するもの, 及びこれに限定されず, 一般性のある操作法(例えば, 機械設備の操作, 保守及び清掃, バリデーション, 施設の清掃と環境管理, サンプリング, 査察等)の実施に関して指図するための文書等がこれに含まれる。

2.58 無菌(sterile) : 生育可能な微生物の存在しないこと。

2.59 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level) : 適切な滅菌工程で処理された滅菌製品中に存在が推測される汚染菌の最大生存確率をいう。10⁻ⁿで表される。

2.60 滅菌(sterilization) : 病原性, 非病原性を問わず, 全ての種類の微生物を殺滅し, または除去することで, 目的とする物質の中に微生物が全く存在しない状態を得るための方法。

2.61 システム(system) : 行動と技術の両者が相互に協調して一つの組織体となったものをいう。

2.62 最終滅菌 (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。

2.63 一方向気流(unidirectional air flow) : ほぼ平行な流線で, 一様な速度でクリーンゾーンの全断面を通る, 調整された空気流。

2.64 バリデーション(validation) : 製造所の構造設備並びに手順, 工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し, これを文書とすることをいう。

2.65 作業シフト(working shift) : 同じ作業員又はグループによってなされる一定の作業又は作業時間をいい, 通常, 1シフトは12時間以内である。

2.66 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システムは、厚生労働省令「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」第二章第一節（通則）及び第三節（無菌医薬品の製造管理及び品質管理）の規定を遵守し、効果的な品質システムの構築・確立、文書化を行い、実施及び維持するための要求事項である。

3.1 品質システム一般要求事項

1) 全般

品質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。無菌操作法で製造する製造所は、工程中での製品の微生物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、無菌医薬品製造に関わる品質システムを設定すること。品質システムには無菌操作の不具合、及び監視項目での異常並びに逸脱などが発生した時の調査システムと是正・予防と是正・予防後の検証システムを含むこと。

2) 適用範囲

無菌操作法で製造する製造所に適用し、無菌医薬品の製造全般に関わる品質システムに適用する。具体的例として、環境管理及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

無菌医薬品の無菌性を保証するために設定した要求事項を達成するため標準操作手順書、各種指図書・記録書、逸脱管理、変更管理及び規格外調査管理などの文書を作成し、保管すること。

4) リスクマネジメント

品質システムにリスクマネジメントを取り込み、微生物汚染、エンドトキシン汚染、異物混入の防止につとめること。リスクマネジメントは無菌性保証、エンドトキシン汚染、異物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とリスク回避の方策の有効性に係るリスクコントロールの検証を含むこと。

5) 製造環境適格性評価

無菌医薬品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及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

無菌医薬品製造区域で使用する製造設備、及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) 予測的及び同時的バリデーション

製品の無菌性にかかわる全ての工程及び行たためが無菌性を保証する科学的根拠に基づく設計・運用を模倣して実証する行たためであるバリデーションを実行すること。また、設定した工程管理プログラムはバリデーションで検証すること。

8) 定期的再バリデーション

定期的再バリデーションにはプロセスシミュレーションプログラムを含むこと。

9) 操作上の許容時間

無菌医薬品の製造にあたっては、調製からろ過滅菌に至る操作をできるだけ速やかにを行い、無菌医薬品の組成や製造工程並びに貯蔵条件を考慮し、充てん・密封までの最大許容時間を定めること

10) 清掃・消毒

室内及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。ただし、各製造区域の重要度に応じたプログラムを設定すること。この時、環境菌の調査結果も考慮することが望ましい。

11) 原材料の搬入動線

原料・材料・資材の無菌医薬品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微生物の持ち込みを回避する施策を講じること。

12) 作業員の更衣と動線

作業員による無菌医薬品製造区域への微生物の持ち込みを回避するための施策を講じること。作業員の更衣手順と作業員の動線を標準化すること。

13) 変更管理

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、実施する変更に関しては適格性評価・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、できる限りリスクコントロールとしての管理パラメータを設定して、変更すること。

14) 校正

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校正プログラムを構築し、実施すること。

3.2 日常管理要件

1) 無菌医薬品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施すること。

2) 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒については定期的あるいは必要時に実施し、設定した製造環境基準を満たしていることを確認すること

- 3) 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) バリデーションで検証した工程管理プログラムを実施すること
- 5) 計画で設定した定期的再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。製造環境適格性評価・製造設備適格性評価と工程バリデーションではその医薬品製造過程における安全性、有効性及び均質性の品質だけでなく、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こと。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及び設備や操作手順設計段階では保証されない種々の汚染要因があり、実生産製造所での総合的なシステムとして適格性評価・バリデーションを立案計画し実施する必要がある。無菌化工程、充てん操作などの無菌操作工程、製造環境の清浄度維持、実生産製造所の構造・設備や製造工程における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。

バリデーションで検証された運転方法や製造管理パラメータで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、簡略化の対象となる管理パラメータの削除や工程の時間短縮などの項目について科学的にリスクマネジメントを実施し、必要に応じて変更の再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、変更の再バリデーションの実作業は不要である。ただし、これらの場合でも変更管理プログラムに沿って運用し、文書化しなければならない。

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、無菌操作法による無菌医薬品の製造区域では、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。無菌医薬品の製造に従事する作業員には、その業務を行うために必要な考え方および実際の作業内容に関する手順について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、履行の実効性をモニタリングすること。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必要はないが、文書化された計画に基づいて逐次実施すること。その内容と実施頻度に関しては作業の内容および作業員の知識、経験に応じて定めること。

- 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。
 - (ウ)開放容器並びに露出している製品及び資材（ゴム栓など）にあたる気流の上流を遮断したり、あるいは横切るなどの動作は避けること。
 - (エ)重要区域で、無菌の製品や資材が触れる表面への気流をさえぎらないこと。
 - (オ)着用した手袋は頻繁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、生息場所と菌数などに関すること。
 - (イ)微生物の増殖、死滅及びエンドトキシン産生に関すること。
 - (ウ)使用する滅菌法の基本的知識に関すること。
 - (エ)使用する環境モニタリング方法に関すること。
- 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 製造機器及び製造環境の清掃及び消毒
 - (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留意事項に関すること。
 - (エ)汚染した無菌製品を投与された場合、それが引き起こす危険性に関すること。
- 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、必要に応じて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) 教育訓練は実施する項目を文書化し、知識に関する事項は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、原則として年に1回以上のプロセスシミュレーションに参加し、所定の成績をおさめること。

- 7) 無菌操作区域で作業する未経験な作業員は、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、原則として1回以上のプロセスシミュレーションに参加するか、又はそれと同等の模擬的な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) 無菌操作区域への入室資格を得た未熟な作業員は、無菌操作区域内での作業について予め定められた期間、上級の作業員の監督下におき、無菌作業並びに製造作業について指導を受けること。
- 9) 無菌操作区域への入室資格を得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、無菌操作区域へ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上司に報告すること。
- 2) 報告を受けた上司は、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を許可してはならない。

4.3 作業員のモニタリング

- 1) 無菌操作区域で作業する者は、当該区域に適用される微生物のモニタリングプログラムに従った管理を受けること。
- 2) 微生物の検査のために手袋や作業衣に培地を接触させる場合は、無菌操作区域からの退室時に実施すること。
- 3) モニタリングプログラムで得られたデータについて、適切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・再訓練を実施すること。

5. 作業員による汚染防止

ある作業員の手袋及び無菌作業衣の付着微生物のモニタリング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には、無菌操作区域以外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専用の作業衣を着用すること。
- 2) 無菌操作区域への更衣室は脱衣と着衣を区分し、無菌の作業衣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、無菌衣着用後の状態を確認できるようにする設備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、作業性やその周辺環境への発塵防止に優れているものを選定すること。
- 4) 無菌操作区域での作業員は、体表面がその環境に直接に露出しないようにすること。
- 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、その使用の妥当性を立証するデータを有すること。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及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、ホコロビや破損がないことに注意を払うこと。手袋や衣服の欠陥に気付いた場合は、直ちに交換するか、あるいは重ねて着用するなどの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すること。
- 5) 無菌操作区域での作業中は手袋を頻繁に消毒すること。
- 6) その他の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直接支援区域に出入りしないこと。
- 7) 無菌操作区域での作業に従事する者は、作業シフトごとに作業前に予め、その人数は、可能な限り少数とすること。無菌医薬品や滅菌済の容器や栓あるいはそれらが曝露される環境での作業に従事する者を特定できるようにする。

5.3 更衣に関する教育訓練

- 1) 無菌操作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、監督者はそれらの規定が遵守されていることを定期的に確認すること。
- 2) 無菌操作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。
- 5) 無菌操作区域の製造休止時に無菌状態を解除し、設備等の点検あるいは（及び）保全で入室する場合、その服装と手順について教育を行うこと。その教育には持込機材の取扱いを含むこと。なお、その教育を受けていない者（設備業者を含む）が入室する場合は、教育を受けたものが入室時に立会い、更衣及び持込機材の取扱いについて説明を行うこと。

6. 建物及び施設

6.1 施設デザインの要点

無菌医薬品を製造するための清浄区域は無菌操作区域（重要区域、直接支援区域に分類）とその他の支援区域に分類される。これらの清浄区域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) 清浄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) 清浄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) 清浄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 フィルター等の適切なフィルターでろ過した空気を供給し、適切な室間差圧をもうけること。
- 4) 清浄区域の室圧は隣接する、より低い清浄度区域の室圧より高く設定すること。
- 5) 清浄区域には屋外に直接面する出入口（非常口は除く）を設けないこと。
- 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) 清浄区域はそこで扱われる原材料、製品などの特性及び微生物管理上必要な温度、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が容易になるよう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ような運用または区画を考慮すること。
- 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保守点検を行うこと。

6.2 施設設計上の考慮点

清浄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、以下のものを含む。

- 1) 壁、床及び天井の表面は、清掃可能で消毒剤に耐える材質を選定すること。
- 2) 天井は効果的にシールされていること。
- 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、窓、扉周り等の横棧の設

置を避けること。

- 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) 重要区域と重要区域に隣接する区域はエアロックで分離すること。重要区域と重要区域に隣接する部屋の間には滅菌済み材料や滅菌が困難な機器材等の受け渡し及び除染のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 7) 重要区域では製品及び重要表面の無菌性を維持するような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、ガラス等の窓やビデオカメラ等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) エアロック扉は同時に開かないシステムを備えること。システムには機械式、電気式の他に目視や音を使用した方法がある。
- 11) 環境温度及び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での作業員や保守のための作業員のアクセスが容易なレイアウトとすること。
- 13) 重要区域に設置する必要のない設備、機器などは重要区域から離すこと。
- 14) 無菌操作域内には流しや排水口を設けないこと。
- 15) その他の支援区域（グレードCあるいはグレードD）における各部屋は、当該室と直接に関係のない作業員の日常的な通路とならないように、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隣接する他の部屋への影響を考慮し、シール性や気流方向に注意すること。
- 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、注射剤の調製、充てん、又は閉そく作業を行う製造設備は専用かつ閉鎖式であること。
- 19) 調製、充てん、又は閉そく作業を行う作業室は無菌製剤及び無菌原薬を除く他の医薬品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つては、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。

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、浮遊微粒子及び微生物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清浄区域であり、その作業内容により、重要区域、直接支援区域、その他の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 μm以上の浮遊微粒子数によって規定される。0.5 μm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表1に示す。

表1 清浄区域の分類

名称		空気の清浄度レベル ^{注)}	最大許容微粒子数 (個/m ³) 粒径：0.5 μm以上	
			非作業時	作業時
無菌操作区域	重要区域	グレードA (ISO 5)	3,520	3,520
	直接支援区域	グレードB (ISO 7)	3,520	352,000
その他の支援区域		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

注) 括弧内の ISO クラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

7.1.1 重要区域 (グレードA)

1) 重要区域は、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区域である。

以下の製造作業は、重要区域内で行うこと。

- ① 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、閉塞までの全ての無菌操作
- ② 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、出発原料の取扱い及び閉塞までの全ての無菌操作

2) 重要区域は、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 μm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、特に重要な箇所については、浮遊微粒子数と微生物を適切な方法と頻度によりモニターすること。
- 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、粉末がな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 直接支援区域 (グレードB)

- 1) 直接支援区域は、重要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のある製造作業区域として使用される場合もある。
- 2) 直接支援区域は、作業時で空気1立方メートルあたりに含まれる0.5 μm 以上の微粒子が352,000個以下、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、クラス10,000、またはISO 7 (作業時の基準)と称されている。
- 3) 直接支援区域の浮遊微粒子数と微生物は、定期的にモニタリングすること。

7.1.3 その他の支援区域 (グレードC, D)

- 1) その他の支援区域は、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) その他の支援区域には、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) その他の支援区域に対して一般的に適用されている規定には、2つのグレードがある。一つは空気1立方メートルあたりに含まれる0.5 μm 以上の微粒子が作業時で3,520,000個以下、非作業時で352,000個以下であることを規定したもので、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、クラス100,000 またはISO 8 (作業時の基準)に相当する。もう一つは、非作業時で、空気1立方メートルあたりに含まれる0.5 μm 以上の微粒子が3,520,000個未満であることを規定したもので、グレードDと称されるものである。

7.2 空調システム (HVAC)

清浄区域においては、空気調和設備によって適切な空気環境状態を維持するために、適切な空調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、清浄度、風量及び換気回数、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

温度及び相対湿度は、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

各清浄区域の環境を維持するためには、清浄度の高い区域から、隣接する清浄度の低い区域へ流れる適切な気流を確保することが重要である。

- 1) 無菌操作区域とその他の支援区域の間の室間差圧を設定し、管理、監視すること。
- 2) 無菌操作区域とその他の支援区域の間には、室間差圧及び気流の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。10～15Paまたはそれ以上の差圧を維持することが望ましい。同様に、その他の支援区域内のグレードの異なる区域間にも適切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) 重要区域（グレードA）の気流は、単一方向流とし、浮遊微粒子を区域外へ速やかに排出できる流速と均一性を有すること。また、近接区域（直接支援区域：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ない気流を維持すること。
- 5) 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、設置時のバリデーションにおいてスモークテスト等の方法により、確認すること。また、気流パターンを変更した場合、又はその可能性がある場合には、再確認すること。
- 6) 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、プログラムにしたが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し、規定の風速が維持されていることを確認すること。
- 7) 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適切な換気回数を設定し、所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。
- 8) 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 μm 以上の粒子を99.97%以上の効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) 重要区域（グレードA）及び直接支援区域（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 (Dioctylphthalate)^{註)}、等の適切なエアロゾルを用いて行うこと。代替エアロゾルを使用する場合は、微生物の発育を助長しないことを特に確認した上で使用すること。

注)：正式にはDEHP (diethylhexylphthalate)

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、据え付け時及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) 重要区域（グレードA）に設置するHEPAフィルターについては、吹き出し風速の均一性について、据え付け時及び定期的に検査すること。
- 3) HEPAフィルターの差圧を据え付け時及び定期的に検査すること。
- 4) 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。
- 5) HEPA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ときには、手順書にしたがってHEPA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

無菌医薬品製造区域は、手順書にしたがって清掃消毒し、その記録を作成保管すること。

8.1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 妥当性が確認された洗浄剤及び（あるいは）消毒剤のみを使用すること。なお、定期的に有効性を確認すること。
- 2) 無菌操作区域で使用する洗浄剤及び（あるいは）消毒剤は、無菌として販売されている製品をそのまま用いる場合以外は、事前に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。
- 3) 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。
- 4) 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、作業員の安全に関する諸注意、並びに清掃用具の手入れと保管について示すこと。
- 5) 製品との接触表面を消毒・洗浄した場合には、消毒剤及び（あるいは）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。
- 6) 消毒剤は適切な有効期限を設定し、期限内のものを使うこと。
- 7) 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。
- 8) 消毒剤容器の継ぎ足し使用は行わないこと。

- 10) 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 保管と使用に関しては製造業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 環境より分離される微生物菌種の構成比率／分離菌の菌種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 環境モニタリング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剤あるいは殺胞子剤を使用すること。
- 11) 無菌医薬品製造区域で殺芽胞剤あるいは殺胞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、適用方法を予め文書で定めておくこと。
- 12) 燻蒸剤（エアゾールを含む）を使用する場合は、その使用する薬剤の性質に応じて上記の項目を適用すること。

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、環境モニタリングプログラムを通して確立すること。
- 2) 使用する消毒剤の微生物学的評価は、施設ごとに行い、適切な管理手順を定めること。
- 3) 消毒剤の有効性は、環境モニタリング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できる可能性を評価すること。

8.3 清掃及び消毒の実効性モニタリング

- 1) 清掃及び消毒の実効性を総合的な環境モニタリングプログラムの中で規定すること。
- 2) 微生物に関するモニタリングで菌数が処置基準を超えたり、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、例えば消毒前後の微生物の種類と菌数の減少を調査するなどのバリデーションにより評価を行うこと。

9. 無菌医薬品の製造区域の防虫管理

9.1 一般要件

無菌医薬品の製造区域における防虫管理は、一般の医薬品と同様、製造環境の清浄度を維持するペストコントロールとして重要である。さらに、無菌医薬品の製造区域で生息する昆虫類の特定は、食物連鎖を通じてカビの発生など、微生物学的清浄度の指標となり、また、それらの昆虫類が微生物やその胞子を虫体につけて移動することから無菌医薬品の微生物学的管理上からも重要である。

医薬品の製造区域で捕獲される動物は、昆虫綱、蛛形綱(クモ, ダニ), 唇脚綱(ゲジ, ムカデ), 等脚類(ワラジムシ)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。

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）のコントロールプログラムを保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) 清浄区域に適したコントロールプログラムを持ち、記録を作成し保管すること。
- 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) プログラムの有効性を検証すること。

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があること。
- 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する昆虫類が捕獲された場合は清掃計画を見直すこと。

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、異物混入の可能性の評価のためにモニタリングを実施する。

2) モニタリングの範囲

無菌医薬品製造区域のモニタリングは 直接支援区域及びその他の支援区域 を中心として調査し、その結果からグレード A や品質への影響を見ることが望ましい。新設時や工事後などは無菌操作区域も調査することが望ましい。

3) サンプリング方法とサンプリングサイズ

- ① 無菌操作区域のモニタリング資材は汚染をさけて搬入すること。
- ② サンプリング方法は製造区域に生息する昆虫類の生態から選定すること。
- 4) モニタリングの頻度やサンプリ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。
- 5) モニタリングの妥当性を検証すること。
- 6) 昆虫類の同定
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) 警報基準値及び処置基準値を設定することが望ましい。
- 2) 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、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。
- 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。

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) 過去の昆虫類の生息状況の傾向を解析し、適切な予防措置を講じること。

9.7 記録保管

- 1) 管理基準値の逸脱の記録及びその是正措置・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類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。

① 対種防除

昆虫類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。例えば、塵埃中の有機物を食べている昆虫類の防除は清掃計画を見直し、食菌性昆虫類であれば真菌の防除を計画する必要がある。

② 真菌の対策

清浄区域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が多いため、真菌への対策が必要である。

③ 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 基本的に清浄区域では殺虫剤を使用するべきではない。万一、異常発生等で使用する場合は汚染しない措置をとること。また、清浄区域外で殺虫剤を使用する時も拡散に注意すること。
- ② 殺虫剤を清浄区域で使用した場合は、その殺虫剤の除去に適した洗浄を実施し残留

の確認をすること。

- ③ 清浄施設で使用する殺虫剤の化学物質等安全データシート (MSDS) と使用の記録を保管すること。

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, 以後の工程で脱エンドトキシンを行わず注射剤として使用可能なエンドトキシン量以下であることが要求される場合は, 規定のエンドトキシン量以下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エンドトキシン試験を実施すること。
- 6) 原材料が, その製造工程において脱エンドトキシン処理を行わず, 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量を把握し, エンドトキシン量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量を定期的に測定し, 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量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, エンドトキシンの除去処理前と処理を実施した後のエンドトキシン量を確認すること。

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

容器・栓などの洗浄は、当該工程がエンドトキシン含有量を 99.9%(3 ログ)以上に減少させることを、バリデーションにより十分立証すること。

1) 水洗法

容器/栓の粗洗浄には、精製水、注射用水などから適切な水質を選定し、フラッシュ洗浄又は流水洗浄処理を施す。濯ぎには注射用水を用いる。

2) 化学洗浄

容器/栓が微生物や化学物質などによる汚染がひどいと判断される場合、上記の粗洗浄水に界面活性剤、硝酸フッ化アンモニウム、有機酸などの薬液を 2-5%程度加えることにより、循環洗浄することが望ましい。

10.2.1.2 容器/栓の滅菌法

容器・栓などの滅菌に関しては、14 項を参考に適切な滅菌法を用い、滅菌すること。

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。したが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示す。

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（本項におけ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、原則として重要区域(グレードA)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・輸送容器の密封性の確認を行う。