

11.2 保管・輸送容器

11.2.1 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

これを達成するために次の配慮を行い容器設計，選択に供する。

- ① 密封構造
 - ② 密封構造が難しい場合は無菌ガスによる常時陽圧の保持
 - ③ 外圧変化による密封構造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 必要に応じて二重構造の容器とする。
- 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ズとする。
 - 3) 無菌操作区域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) また無菌操作区域に搬入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。

11.2.2 密封性の確認

設計された容器の密封性を担保するための確認が必要である。密封性を確認するには以下の手法例がある。これらの密封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）装置や自動取り出し装置を計画する。

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。
- ④ 人による作業には，詳細なSOPを整備し，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作業の無菌性を，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る。長時間の投入，取り出し作業は汚染リスクにつながる。したがってこれら作業に時間的制約を設けるとともに，複数の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，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主目的は，無菌医薬品製造環境の清浄度を維持する上で，無菌操作区域及びその他支援区域における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清掃・殺菌・消毒の効果を継続的に評価することにある。環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の2つに分けられる。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

環境モニタリングは，無菌操作区域である重要区域（グレードA）と直接支援区域（グレードB）に適用する。必要に応じて無菌操作区域に隣接するその他の支援区域（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

モニタリングプログラム（計画）及び実施するためのSOP，並びに記録書を作成すること。モニタリングプログラム作成に当たり，環境汚染のリスクを適切にモニタリングできるように考慮し，作成・実施する。

3) モニタリング対象物

モニタリング対象物は微生物と浮遊微粒子とする

- ① 微粒子は $0.5\mu\text{m}$ 以上の空中浮遊微粒子とする
環境モニタリングをより適切に行うため、必要に応じて、適宜、他の粒子径（例 5μ ）の計測を行う。
 - ② モニタリング対象微生物は細菌及び真菌とする。
 - ③ モニタリング対象微生物は空中浮遊微生物、壁・床・建具及び製造設備や作業衣に付着している付着微生物とする。
- 4) 稼動時適格性評価
環境モニタリングプログラムは稼動時適格性評価の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、試料採取箇所及び測定頻度は多くなりがちであるが、稼動時適格性評価終了後に日常管理として制定するプログラムでは簡略化も可能である。
- 5) モニタリング対象物及び箇所
モニタリングを実施する対象物として作業室（廊下及び建具も含む）、製造機器（必要に応じて工程監視装置）、無菌環境に接触あるいは維持するための空気、接触する圧縮空気・ガスを含むこと。
- 6) モニタリング頻度
試料採取頻度は作業室の清浄度及び製造時と非製造時で区別し、設定すること。作業員に関わる試料採取も設定すること。設定に当たっては表2及び3を参考にしてもよい。
- 7) モニタリング方法：試料採取方法及び検出方法
試料採取装置は微生物評価又は微粒子評価に適した定量的に試料を採取できるものを選択すること。
- ① 浮遊微粒子の測定装置及び浮遊微生物の採取装置はバリデートされた校正済装置を使用すること。
 - ② 浮遊微生物の採取方法としては落下法、衝突法、ろ過法を、表面付着微生物の採取方法としてはコンタクトプレート法や拭き取り法など適切なサンプリング方法を1つあるいは複数用いる。付着微生物のサンプリング面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定すべきであり、原則として機器や器具表面からの採取面積は $24\text{--}30\text{cm}^2$ とする。浮遊微生物の一回のサンプリング量は最低 1m^3 とする。
浮遊微生物のサンプリング量は、モニタリング対象ゾーンの状態や測定頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量に増減にすることも可能である。
 - ③ 浮遊菌・付着菌の検出・測定に用いる培地は好気性菌、真菌（酵母・カビ）、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地は発育阻害物質の確認などを行い、培地としての性能を有し、適切にモニタリングできるものを用いる。
 - ④ 培養温度は検出対象微生物の増殖に適した温度とする。
- 8) モニタリングの警報基準値及び処置基準値

モニタリング対象物及び箇所に対する警報基準値及び処置基準値を設定すること。

- ① 処置基準値の設定に際しては表4を参考にしてもよい
- ② 警報基準値は稼動時適格性評価の結果に基づき設定する
- ③ 設定基準値に達した場合の処置方法として、原因究明の必要性、及び製造停止などについて設定すること。原則として、警報基準値からの逸脱は、製造を中止する必要はないが、必要な処置と対策を講じる。処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程で製造された製品の出荷を直ちに停止し、原因の究明と対策、及び回復の検証を行う。

12.2 日常管理要求事項

1) モニタリングプログラムの実行

モニタリングプログラムに従い、日常的に微生物及び微粒子のモニタリングを実施すること

2) 微生物管理

微生物汚染は日常的にモニタリングし、監視すること。微生物学的環境モニタリングプログラムには、製品に対するリスクの評価を可能にする環境菌叢/分離菌の定期的な特性調査を含むこと。

3) 試料採取

重要操作区域で製品や物品に接触する箇所の試料採取は、充てん操作や無菌操作完了後ただちに行うこと

4) 製造用ガス

製品、一次容器または直接製品接触表面に接触するガスにおける微生物の有無については定期的に監視・管理すること。

5) 日常調査

製造環境維持のため、日常データに基づく傾向分析を行い、傾向分析基準値を設定すること。製造環境の変化が基準値内（警報基準内）であっても通常域（傾向分析基準）から外れる傾向を事前に検知し、その要因の調査を実施することで、環境維持を適切におこない、空調装置などの環境維持装置のメンテナンス、滅菌・消毒法の是正目的としても行う。

12.3 環境モニタリング判定基準例

環境モニタリング頻度を表2、3、評価基準を表4に例示する。ただし、製造医薬品のタイプやボリューム、空調などの環境設備により無菌製品への汚染リスクは異なるため、必要に応じた適切なモニタリングプログラムを構築し、運用すること。

表2 微生物のモニタリング頻度

区 域	空中微生物 (浮遊菌)	付着菌 (装置など)	付着菌 (作業員)
グレードA	作業シフト毎	作業工程終了毎	シフト毎
グレードB	作業シフト毎	作業工程終了毎	作業日1回
グレードC	適宜	適宜	適宜
グレードD	適宜	適宜	適宜

- 1) これらの微生物モニタリング頻度は作業領域や作業時間に応じて増減してもよいが、製品への汚染状況を適切にモニタリングできる頻度であることが必要である
- 2) 作業員のレベルにより作業員の付着菌測定頻度を設定することも必要である。無菌操作初期の作業員は特に頻度を増やすことを推奨する。
- 3) グレードC, Dは、その他支援区域として実施される工程や作業内容によりモニタリング頻度を決める。
- 4) 施設の運転開始直後 (稼動時適格性評価開始時)、もしくは長期運転停止後または一部変更後には微生物及び粒子の監視を強化すること。
- 5) 作業員の付着菌で、グレードAにアクセスした作業員が、その後にグレードBで作業を行った場合の規格はグレードAが適用される。

表3 微粒子のモニタリング頻度

区 域	モニタリング頻度
グレードA	無菌作業中
グレードB	無菌作業中
グレードC	月1回
グレードD	適宜

グレードA, Bでは適切に頻繁に行うことを示し、必ずしも連続に空気をサンプリングし続けることは要求しない。適宜や頻繁あるいは連続については、その無菌操作環境と製品影響により総合的に取り決めて計画されるものである。連続サンプリングは物量的及び環境維持の観点から推奨する。ただし、連続固定的サンプリング以外でも、サンプリングポイントを柔軟に変更・設定することも有効であることから、絶対的に連続を必須とはしない。

- 1) 製造が行われていない微粒子モニタリングは環境維持継続の観点から実施する。
- 2) 微粒子の計測におけるサンプル量と吸引能力により評価判定が異なり、適切な評価ができる機器や評価方法にすること

表4 微生物モニタリングに対する警報基準値*及び処置基準値例

項目	プレート	サンプリング個所	処置基準値
空中浮遊菌	A		1(cfu/m ³)未満
	B		10(cfu/m ³)以下
	C		100(cfu/m ³)以下
表面付着菌	A	機器	1(cfu/ plate)未満
		壁	1(cfu/plate)以下
		床	5(cfu/plate)以下
	B	壁	5(cfu/plate)以下
		床	10(cfu/plate)以下
	C	床	30(cfu/plate)以下
手指付着菌	A		1(cfu/5指)以下
	B		5(cfu/5指)以下
	C		適宜
作業服表面付着菌	A	両腕, 胸, 頭部, 肩, 口部などから採取	5(cfu/plate)以下,
	B	両腕, 胸, 頭部, 肩, 口部などから採取	20(cfu/plate)以下
	C		適宜

捕足1：警報基準値は適格性や過去のデータの平均値+2σ(σ：標準偏差)で算出した値で設定する。

捕足2：プレートは、一般に表面積が24-30cm²のものを用いる。

捕足3：表の値は最大値を示す。平均値にて判断する場合は、汚染リスク評価を十分考慮すること。

捕足4：作業服の付着菌採取個所は作業員の作業内容と無菌操作におよぼす影響を考慮して、適切に取り決める必要がある。

13. 製造設備及びユーティリティの適格性評価

13.1 一般要件

- 1) 製造設備とは、無菌医薬品製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密封装置など無菌操作区域に設置するものの他、培養／醗酵装置、洗浄装置など、場合によってはその他の支援区域に設置するものも含む。
- 2) ユーティリティとは、無菌医薬品製造に用いる、各種用水、ピュアスチーム、圧縮空気、各種ガス類などを供給するシステムを指す。
- 3) 適格性評価のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び報告を文書化すること。
- 4) 製造に用いる製造設備及びユーティリティは、無菌医薬品の無菌性への影響を最小にするようにデザインすること。設計時適格性評価にあたっては、以下の点に注意を払うこと。
 - ① その形状並びに材質が清掃、消毒・滅菌、保守しやすいこと。無菌医薬品及び無菌原材料並びに無菌用水・蒸気・ガスなどが直接暴露する表面は特に注意を払うこと。
 - ② 無菌医薬品や無菌原材料の動線を適切にすること。
 - ③ 作業員の動きや無菌医薬品への介入を最小にすること。
 - ④ 重要区域においては、乱流の発生や発塵を最小にすること。直接支援区域並びにその他の支援区域においては、室内の清浄空気の給気口から還気口並びに排気口への流れに配慮すること。
 - ⑤ 作業員への負担を軽減するレイアウトとすること。
- 5) 設備据付時適格性評価においては、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること。
- 6) 運転時適格性評価においては、製造設備及びユーティリティが設計仕様通りの機能を有することを確認すること。
- 7) 無菌操作区域で行われる無菌医薬品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、適切なプロセスバリデーションを実施すること。
- 8) 手順書には、許容されたパラメータを含めて、全ての重要設備の操作法を適切に記述すること。
- 9) 洗浄装置、滅菌装置、培養／醗酵装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密閉装置などのプロセスバリデーションにおいては、その装置が用いられる工程における無菌医薬品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した装置で、連続した工程の場合、複数の装置をまとめて評価することも可能である。
- 10) 無菌医薬品に直接あるいは間接的に接触する設備表面の滅菌バリデーションを実施すること。
- 11) 精製水、注射用水、圧縮空気又は他のガス、ピュアスチーム、並びに CIP/SIP システムなどユーティリティに関係する適格性評価を実施すること。

13.2 保守管理

- 1) 装置の予防的な保守のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び手順を文書化すること。
- 2) 製造に使用する装置の清掃・消毒・滅菌及び当該装置の次回製造での使用許可について、文書による手順を設定すること。清掃・消毒・滅菌手順には、作業員が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の装置を清掃・消毒・滅菌できるよう十分に詳細な内容が含まれていること。これらの手順には、次の事項が含まれること：
 - ① 装置清掃・消毒・滅菌に係る責任の割り当て；
 - ② 清掃・消毒・滅菌計画；
 - ③ 装置の清掃・消毒・滅菌方法（洗浄剤の希釈方法を含む）及び使用する用具、薬剤等の十分な説明；
 - ④ 必要な場合には、適切な清掃・消毒・滅菌を保証するために行う装置各部位の分解及び組立に係る指図；
 - ⑤ 先行ロットの表示の除去又は抹消に関する指図；
 - ⑥ 使用までの間における清浄な装置の汚染防止のための指図；
 - ⑦ 実施可能な場合には、使用直前の清浄度、無菌性に係る装置の検査；
 - ⑧ 必要な場合には、工程作業の完了から装置清掃・消毒・滅菌までの間の許容最長時間の設定。
- 3) 無菌医薬品の無菌性への影響を最小にするため、装置及び器具類は清掃・洗浄・乾燥のうえ保管し、必要な場合には消毒又は滅菌すること。
- 4) ある装置を用いて、同じ無菌医薬品の連続するロットを継続生産又は期間生産（キャンペーン生産）する場合には、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔で当該装置を清掃・消毒・滅菌すること。
- 5) 生ワクチンのように無菌医薬品に有効成分として感染性が否定できない微生物が含まれる場合の清掃・消毒・滅菌の評価には、当該微生物に対する効果を評価することとする。ただし、滅菌に関しては日局等に示された標準的に使用する微生物に比べ、当該微生物の抵抗性が弱いことを示す試験結果がある場合は、その適用を省略できる。
- 6) 清掃手順及び洗浄・消毒剤の選択について規定し、その根拠を示すこと。
- 7) 装置及び器具は、その内容及び清浄の程度について適切な方法で識別すること。

13.3 校正

- 1) 無菌医薬品の無菌性を保証するために重要な制御、測定、モニタリングの各装置については、責任の割り当てを含め必要な事項について、手順及び計画を文書化し、文書にしたがって校正を行うこと。
- 2) 装置の校正にあたっては、トレーサビリティが確保できる認証された標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。

- 3) 上述の校正の記録は保管すること。
- 4) 重要な装置については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計測器は使用しないこと。
- 6) 無菌医薬品の無菌性を保証するために重要な計測器について承認された校正の標準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が前回の校正以降において当該計測器を用いて測定した環境下で生産した無菌医薬品の無菌性に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。

13.4 変更管理

- 1) 無菌医薬品の無菌性に影響を及ぼすおそれのある製造設備及びユーティリティ（パラメータを含む）並びにその手順に係る変更の確認、記録、適切な照査及び承認に関して、責任の割り当てを含め必要な事項について、文書による手順を設けること。
- 2) 上述の変更に係る全ての提案は、適切な部署が起案し、照査し、承認し、さらに品質部門が照査し、承認すること。
- 3) 提案された変更により起こりえる無菌医薬品の無菌性への影響を評価すること。評価にあたっては、無菌医薬品の無菌性への影響を評価するため、以下の点に注意を払うこと
 - ① 清掃、消毒・滅菌、保守への影響。無菌医薬品及び無菌原材料並びに無菌用水・蒸気・ガスなどが直接暴露する表面は特に注意を払うこと
 - ② 無菌医薬品や無菌原材料の動線への影響
 - ③ 作業員の動きや無菌医薬品への介入への影響
 - ④ 重要操作区域においては、乱流の発生や発塵、清浄区域並びに支援区域においては、室内の清浄空気の給気口から還気口並びに排気口への流れへの影響
 - ⑤ 作業員の負担への影響
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合、その変更によって影響を受ける全ての文書が確実に改定される手順を文書化すること
- 5) 変更実施後、変更の下で製造又は試験を行った最初の複数ロットについて、無菌医薬品の無菌性への影響の評価を行うこと。
- 6) 重要な工程変更が、無菌医薬品の無菌性を保証するために設定した滅菌済みの製造設備の使用期限に与える影響を評価すること。

14. 滅菌工程

14.1 一般要件

- 1) 製品と直に接する容器並びに栓は、製品の無菌性保証レベルを維持するために必要な滅菌効果を持つ適切な方法によって滅菌すること。
- 2) 上記の容器並びに栓と直に接する装置の表面も、製品の無菌性保証レベルを損なうことがないように、必要に応じて滅菌すること。

- 3) 滅菌対象物については、未滅菌のものと滅菌済みのものが混同されないよう適切な措置を講じること。
- 4) 滅菌済みの対象物については、再汚染を防止するための措置を講じること。基本的には本指針に定める無菌操作法にしたがって取り扱うこと。
- 5) 重要区域で使用する機器又は物品を滅菌するための滅菌工程については、それぞれ個別にバリデーションを行うこと。また、最低1年に1回の頻度で定期的なバリデーションを行うことが望ましい。
- 6) 滅菌に関連する工程管理、日常管理、保守管理、供給、滅菌確認などに関する手順や管理項目等は全て文書化すること。

14.2 高圧蒸気滅菌

- 1) 滅菌に用いる蒸気の品質は、滅菌物の本来の性能と安全性を損なうレベルにあってはならない。定期的にその性状を確認し、品質の劣化が疑われる場合は、原因を調査し適切な措置を講じること。通常はピュアスチームを使用する。
- 2) 繰り返し滅菌して使用する物（フィルター、器具類、無菌衣等）は、設定した最大の蒸気暴露が繰り返されても被滅菌物の仕様、安全性、機能が確保されること。

14.2.1 滅菌工程

- 1) 工程パラメータに対する許容範囲を確定し文書化すること。
- 2) 滅菌工程において空気排除工程が必要な場合は、最大許容空気漏れ量や蒸気浸透性の確認方法などを定めること。
- 3) 滅菌工程中に滅菌物に空気や水が接触する場合は、その純度や物理量（圧力、温度等）が滅菌物の機能や安全性を阻害するものであってはならない。
- 4) 工程の確認に使用するバイオロジカルインジケータ(BI)やケミカルインジケータ(CI)は、国際標準等の規格要求を満たすものであることが望ましい。
- 5) 工程の確認に模擬の負荷品を使用する場合は、仕様の妥当性、有効性、仕様限界等を検証し、文書化すること。
- 6) 滅菌工程の一部として滅菌以外の機能（乾燥等）を組込む場合は、その評価方法を定め、文書化し、管理項目として運用すること。
- 7) 洗浄などの前処理は滅菌工程の有効性が阻害されないように設定し、管理すること。

14.2.2 滅菌装置

- 1) 製造業者名、型式、寸法、構造、材質、機能、能力など、装置の主な仕様が文書化されていること。また、通常運転の方法の他に、初期設定の方法、異常時の対処方法、分解及び再組立の方法、校正を含む維持、管理に関わる項目などが記載された取扱説明書があること。

- 2) 運転パラメータの設定や処理能力など、当該滅菌工程に必要な性能を有していること。
- 3) 装置内部の壁面や構造物、あるいは配管系など、滅菌条件のストレスに曝される部分については、工程中予想される環境条件に対して十分に安定な素材を用いること。また、工程並びに製品の品質に悪影響を及ぼす可能性のある物質を放出するようなものを用いてはならない。
- 4) 装置の一貫性のある運転を確保するため、電力、圧縮空気などのユーティリティが安定して供給されること。
- 5) 滅菌対象物が密封されていない場合は、エアレーションや復圧に用いるガスは滅菌されたものであること。ガスを無菌化するためのフィルターは、滅菌及び完全性試験が実施できる構造となっていること。
- 6) 滅菌に影響を与え得る工程パラメータは、当該工程に望まれる範囲内で自由に設定でき、かつこれらが再現性良く管理できること。また、滅菌対象物の性質と形態に応じて、適切な滅菌パターンが設定できること。
- 7) 滅菌工程を正確に進行させるための機構（コンピュータによる制御など）があること。連続式滅菌機においては正確に製品を搬送する機構があること。
- 8) 滅菌の目的を達成するために重要な工程パラメータについては、これを測定または制御するためのセンサー類、及び記録装置を備えていること。また、センサーの仕様（種類、精度、材質）、設置位置などについては、対象となる滅菌工程の特性や要求条件から適切なものを選択すること。
- 9) 予想される工程条件に対して常に許容範囲内で運転が行われるための安全機構を有すること。また万一の異常時に重大事故を避けるための安全装置（安全弁など）を備えていること。
- 10) 滅菌装置が設置される場所は、作業を行うために十分な広さを有すると共に、製品の品質を守るために必要な清浄度が確保されていること。
- 11) パネル操作や製品の出し入れなど、工程に付随する人手による作業が支障なく行えるような構造となっていること。
- 12) 製造管理システムなど、上位のコンピュータと接続され、システムとして制御されている場合は、入出力情報の詳細、制御仕様の詳細などが明確になっており文書化されていること。
- 13) 滅菌装置の物理的な変更や工程の変更内容を、仕様書に反映すること。

14.2.3 日常管理

- 1) パリテーションの結果に基づき、日常の滅菌管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化し、これに基づき、個々の滅菌負荷毎に所定の滅菌工程が有効に再現されていることを実証すること。
- 2) 定期検査、保守管理、キャリブレーション、装置のテスト項目等は、その具体的な手

順及び頻度と共に文書化すること

- 3) 日常の滅菌管理は滅菌工程毎に実施すること。
- 4) 工程パラメータの達成を立証するためのデータを記録すること。このデータは各滅菌工程に対し滅菌チャンバー内の圧力、温度を含むこと。
- 5) 滅菌工程が規定の許容範囲内で達成されたことを立証するために、直接的な方法で工程パラメータとして設定した変数を測定し記録すること。必要な場合にはBIや、CIをこれに含めること。
- 6) 滅菌工程に蒸気浸透のための空気排除工程がある場合は、定期的にリーク試験を実施すること。また乾燥など滅菌以外の性能確認が必要な場合は、文書化された方法に従い評価し記録すること。

14.2.4 滅菌物の取扱い

- 1) 処理後の滅菌物の取扱い手順を文書化し、その手順書に従うこと。手順書には、滅菌工程がその滅菌要求に合致していることの判定方法と判断条件を含むこと。滅菌達成の判定に工程パラメータ以外の手段(BI/CI 等)が必要な場合には、これを判定条件に含むこと。
- 2) 手順書には、供給処理に関する各種記録とその保管を規定すること。記録には次の項目を含むこと。また各記録は管理者により確認、承認を受けること。
 - ① 工程を実施した日付、工程の開始及び終了時刻
 - ② 使用した滅菌装置
 - ③ 適用した滅菌条件
 - ④ 滅菌の判定基準と判定結果
 - ⑤ 工程の物理的記録（温度、圧力）
 - ⑥ 滅菌物の特定とトレーサビリティ
 - ⑦ 作業員の氏名
- 3) 判定結果が不良であった滅菌物は文書化された所定の手続きに従い処理すること。また、不良の原因を追及し是正処置を実施すること。
- 4) 処理後の滅菌物の保管はその仕様、無菌性、乾燥性を損なうものでないこと。保管場所、保管方法、保管環境、保管期間等を予め定め、それに従い適正に管理すること。

14.3 乾熱滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準ずるものである。その他、乾熱滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 乾熱滅菌工程に脱ピロジェン機能を要求する場合は、エンドトキシンチャレンジテスト等の適切な方法により、工程の効果をバリデートすること。
- 2) 滅菌前の対象物について、エンドトキシン量を定期的に測定すること。

- 3) 滅菌機に装着されているHEPAフィルターについては、定期的にリークテストを実施し、性能が維持されていることを確認すること。リークテストは半年に1回の頻度で実施することが望ましいが、最低でも1年に1回は行うこと。
- 4) 連続式滅菌機については、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流れ込まないことを常時監視すること。

14.4 電子線、 γ 線滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準ずるものである。その他、電子線及び γ 線滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 滅菌線量の設定は、被滅菌物についての適切なバリデーション結果に基づいて行うこと。
- 2) 滅菌条件のパラメータはバリデーション結果に基づき設定すること。また、そのパラメータにしたがって照射が行われたことを示す適切な記録を持つこと。
- 3) 予め定められた頻度で被滅菌物のバイオバーデンの調査を行うこと。
- 4) 照射を行う物品の形態は、原則としてバリデーション結果に基づき文書化すること。また、滅菌前及び滅菌後の当該物品の適正な保管管理について文書化すること。
- 5) 照射を受けた物品の品名、載荷形態、数量、照射日、吸収線量についての管理をすること。また、これら滅菌を受けた物品は、その滅菌に関する状態について遡及可能な適当な識別方法（例えば滅菌ロット番号）を持つこと。
- 6) 照射を受けた物品は、その保管管理上の最少包装形態毎に、その外側に照射済である表示を行うこと。
- 7) 線量測定システムは、国家標準に遡及可能であること。
- 8) 照射滅菌を委託する場合にあっては、他に定められている事項に加えて、委託者と受託者との間で少なくとも次の事項を文書により定めること。
 - ① 委託品の輸送中の無菌性保持に関すること項
 - ② 受託先より発行される照射済品であることを証明する書類の書式に関すること項
 - ③ 照射滅菌された個々のロットについて、必要な場合、委託者の求めに応じて受託者が開示する滅菌条件に関すること項
- 9) 滅菌線量の連続的な有効性を確実にするため、適切な頻度で滅菌線量監査を実施すること。

14.5 高周波滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準ずるものである。その他、高周波滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 高周波滅菌の使用にあたっては、あらかじめ電波法による設備の申請を行って許可を得ておくこと。
- 2) 通例、2450±50 MHzの高周波を用いる。

- 3) 密封容器に充てんされた液状又は水分含量の多い製品に適用すること。
- 4) 加熱時の内圧上昇に耐えられる容器であること。
- 5) 滅菌条件の設定は、被滅菌物ごとに適切なバリデーション結果に基づいて行うこと。
- 6) 製品の最終滅菌として使用する場合は、製品容器ごとに温度を測定、記録し滅菌の良否を判定すること。
- 7) 高周波出力をモニタリングし、滅菌機が正常に運転していることを確認すること。
- 8) 高周波の漏れがあらかじめ設定した基準内であることを確認すること。
- 9) 高周波を発振するマグネトロンの使用時間を記録、管理し、保守計画に反映すること。

15. 無菌製造設備の定置洗浄 (CIP)

CIP とは、適切な洗浄剤を用いて、装置や配管を取り外すことなく一連のシステムを洗浄する方法である。

15.1 CIP 対応の設計要点

CIP の対象となる装置、機器、配管及びこれらに CIP に必要な洗浄剤を供給するシステムを設計するにあたり以下の事項に注意すること。

- 1) CIP を行なう装置、機器及び配管の内面は平滑であり洗浄の容易さを考慮して、選定、設計すること。また、洗浄の確認が容易な構造であること。
- 2) 装置、機器に付帯する配管はデッドレグを可能な限り少なくすること。
- 3) CIP に必要な洗浄剤を供給するシステムは安定して流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等が保たれるように設計すること。
- 4) 流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等のうち重要パラメータと判断されるパラメータはモニター及び記録できる装置を組み込むこと。

15.2 洗浄剤の選定

- 1) 洗浄剤の選定には、残留物質の除去能力、除去すべき残留物質の物理的及び化学的特性、製造装置との適合性を考慮する。
- 2) 洗浄剤には、水、温水、洗剤、アルカリ溶液、温アルカリ溶液、有機溶媒等が含まれる。最終濯ぎ工程が開始されるまでに洗浄剤の全ての成分を規定値以下まで除去することが必要である。
- 3) 製品が接する表面の最終濯ぎ水は、仕込み水と同等とする。
- 4) 洗浄剤の品質規格を確立し、文書化する。

15.3 CIP 工程パラメータ

CIP で対象とする全ての面のうち洗浄し難い部分はバリデーション時に特定しそれを補う作業や工程を考慮すること。バリデーション結果をもとに工程パラメータを規定し、文書化すること。工程パラメータは、予め定めた許容レベルまでの洗浄可能なものであること。

工程パラメータには以下のものを含む。

- 1) 洗浄剤の種類及び濃度
- 2) 洗浄剤の流量
- 3) 洗浄剤との接触時間
- 4) 洗浄剤の温度, 圧力
- 5) 洗浄の全時間
- 6) 電導度, pH, TOC 等の洗浄終点を示すパラメータ (洗浄剤の成分をもとに決定すること)
- 7) 作業終了後 CIP 開始までの最大許容放置時間

15.4 日常管理

バリデーションの結果に基づき, 日常の CIP 管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化すること。CIP 工程ごとにデータを記録及び保存し, 定期的に照査すること。CIP 実施記録又はその他の記録には, 少なくとも以下の事項を記すこと。

- 1) CIP 実施年月日及び時間
- 2) CIP 実施前に製造された製品名と製造番号
- 3) CIP 実施後に製造された製品名と製造番号
- 4) CIP 実施作業員名
- 5) CIP 実施条件
- 6) CIP 実施条件の適合性確認
- 7) 洗浄終点を検出する計器のキャリブレーションの有効性

16. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌 (SIP)

SIP とは, 装置を取り外すことなく一連のシステムを滅菌する方法である。

滅菌媒体として高圧飽和蒸気を用いる方法が最も一般的である。

16.1 一般要件

- 1) 大きさ又は形態からオートクレーブによる滅菌が不可能な設備 (タンク, 充てんライン, 移動ライン, ろ過システム及び注射用水システムなど) について SIP を適用する場合は, 装置内の温度計や圧力計, 熱電対, 湿熱抵抗性 BI 等の適切な手段を用いて, 十分な滅菌効果 (通常は, $SAL \leq 10^{-6}$) のあることを証明すること。
- 2) SIP に用いる蒸気は, 精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させること。蒸気の凝縮水は, 製品の仕込み水の規格に適合すること。
- 3) システム内で滅菌が最も困難な箇所 (コールドスポット) を確定し, そこでの SAL の達成度を定期的に検証すること。
- 4) SIP 実施後のシステムの完全性を維持すること。SIP においては, 全システムがまだ蒸気陽圧下にあるうちに無菌ガス (空気又は窒素) を導入し, 蒸気と凝縮水を当該シ

ステムから除去し、使用準備が整うまで陽圧下に維持すること。システムの機能として陰圧または常圧運転があるものについては、それらの条件においてもシステムの無菌性が損なわれないことを検証すること。

- 5) 自動SIP システムがない場合は、手動操作の手順を確立し、それを厳守すること。また、手順通りに操作が行われたことを記録すること。

16.2 装置デザインの要点

SIPによる滅菌を行う装置は、使用する蒸気及び製品への適合性を考慮し、更に空気や凝縮水の溜まりをなくするように設計すること。設計時には、以下の点を考慮すること。

- 1) 装置の内表面の円滑さ
- 2) 滅菌すべき全ての表面への飽和蒸気の到達性
- 3) 飽和蒸気の導入位置、及び分配
- 4) 配管システムに関するエアポケット、凝縮水溜り並びに不要な分岐の排除、及びデッドレグの最小化。
- 5) 適切な配管勾配
- 6) 蒸気及び凝縮水の適切な排出口の設置
- 7) 装置の耐熱性と耐圧性
- 8) 装置材質の蒸気品質への適合性
- 9) 適切なベントフィルターの設置や陽圧保持等、SIP中及び完了後の無菌性を維持するための適切な方策

16.3 作業員の教育訓練

SIP に係わる作業員への教育訓練としては、以下の事項が含まれること。

- 1) SIPシステムの構造、工程の概要
- 2) 工程異常が生じた場合に取りべき処置
- 3) その他、必要な事項

16.4 日常管理

- 1) SIP 工程ごとにデータを記録及び保存し、定期的に照査すること。SIP を実施するごとに、システム内に装備されている温度（蒸気供給温度、タンク内温度、ドレイン末端温度等）、圧力（蒸気供給圧力、タンク内圧力、配管内圧力等）及び処理時間に関するデータを蒸気導入から終了まで連続的に計測し、記録することが望ましい。連続的な計測及び記録が出来ない場合は、滅菌パラメータが達成されたことを確認できる代替の方法を講じること。

- 2) SIP 実施記録又はその他の記録には、少なくとも以下の事項を記すこと。

- ① SIP 実施年月日

- ② SIP 対象システム名
 - ③ SIP 実施作業員名
 - ④ SIP 実施条件
 - ⑤ SIP 実施条件の適合性確認
- 3) SIP実施前と実施後の区別が容易且つ明確に判別できるための措置を講じること。
 - 4) SIP工程において無菌ガスを導入するための無菌フィルター、並びにタンクやチャンバーのベントフィルターは、定期的に完全性試験を行い、機能が維持されていることを確認すること。
- 温度計などの重要計器は適切な間隔で校正すること。

17. 充てん工程

17.1 液剤

- 1) 無菌充てんは、責任の割り当てを含め、準備、滅菌から、充てん後の清掃、洗浄に至る全ての手順を含めた必要な事項を文書化すること。
- 2) 無菌充てんにおいて、充てん、打栓、凍結乾燥など無菌医薬品及び滅菌済みの直接容器、栓が環境に暴露される作業は、重要区域（グレードA）で行うこと。キャップ巻締めは、グレードC以上の区域で行ない、その製剤の汚染リスクに応じて付加的措置を講じること。また、打栓から巻締め間の距離と時間は、できる限り短くすること。
- 3) 無菌充てん中は、準備工程を含めて環境をモニタリングし、結果を評価すること。重要区域（グレードA）の微粒子モニタリングは、連続的に行うことが望ましい。
- 4) 無菌医薬品が直接あるいは間接的に接触する設備機器表面は、バリデートされた方法によって滅菌すること。
- 5) 滅菌した設備機器は、使用されるまで無菌状態が維持できることを確認した方法で維持保管すること。
- 6) 充てん用無菌バルクは、完全性試験に合格したガス用ろ過滅菌フィルターを装着した滅菌済み気密容器を用いて調製すること。ただし、調製後充てんライン中で、完全性試験に合格した液体用ろ過滅菌フィルターを用いてろ過滅菌する場合は、この限りではない。用いた各ろ過滅菌フィルターは、使用後も完全性が維持されていることを確認すること。
- 7) 充てん用無菌バルク容器と無菌充てん装置の接続は、重要区域で無菌操作法により行うか、または、接続後に、グレードB区域以下の環境に暴露した接続箇所及び下流側をSIP滅菌すること。ただし、調製後充てんライン中で、ろ過滅菌する場合は、液体用ろ過滅菌フィルターの下流側のみを滅菌対象とする。
- 8) 無菌バルクの調製に要する時間、並びに、調製後から充てん終了までに要する時間について、その上限を設定すること。また、調製済みの無菌バルクについては、保管期間の上限を設定すること。なお、非無菌バルク液を調製し、充てんライン中でろ過滅菌する場合は、バルク液保管中の微生物の増殖の可能性があるため、バルク液調製後、速やか

にろ過滅菌すること。

- 9) 充てん用無菌バルクの調製に用いる気密容器及びその容器と充てん装置の接続装置の気密性の確認方法について、その手順を定めること。また、パッキン類などについては交換時期などを定めること。
- 10) 搬送ベルトは、無菌操作区域とそれより清浄度の低い区域を往復しないことが望ましい。やむを得ず清浄度の低い区域から無菌操作区域へ戻す場合は、滅菌・殺菌等の方法を採用し、重要区域または直接支援区域が汚染されることがないようにすること。
- 11) その他の支援区域を経由する滅菌ゴム栓などの無菌資材の供給は、無菌性を保持できる方法で行うと共に、必要最小限の回数とすること。
- 12) 無菌充てん工程は、プロセスシミュレーションで、その無菌性保証レベルを検証すること。無菌充てん工程に従事する全ての作業員は、少なくとも1年に1回はプロセスシミュレーションに参加すること。プロセスシミュレーションは、ワーストケースを採用し、原則として半年に1回行うこと。
- 13) 充てんされる無菌医薬品が生理活性の高い物質や感染性が否定できない微生物の場合は、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適切な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適切な除去方法を採用すること。

17.2 粉末

- 1) 充てん時間は最大許容時間を設け、その妥当性をバリデーションにより確認すること。
- 2) 充てん用バルク粉末は、気密容器に保管すること。ただし、異物並びに微生物の汚染に対してそれと同等以上の防御効果が立証されている方法を用いる場合は、この限りではない。
- 3) 保管容器の気密性の確認方法について、その手順を定めること。また、パッキン類などについては交換時期などを定めること。
- 4) 無菌操作区域の充てん部分の浮遊微粒子モニタリングは、当該区域の空調システム稼働状態でのバリデーションを通して、次のデータを調べること。そのデータにもとづいて、生産時の粉末充てん中の浮遊微粒子管理基準を定めること。
 - ① 充てん機装置非稼働時
 - ② 充てん機装置空運転時
 - ③ 生産時（同時的バリデーションで実施）
- 5) 粉末充てん後に、加圧気体によって容器の外洗をする場合は、その発生する粉体は、周囲への飛散を最少とすること。
- 6) 充てん装置の組立て、充てん、ゴム栓やバルク粉体の供給などの製剤及びその接触面が環境に曝露される作業は、重要区域の環境下で行うこと。その手順及びその後の清掃方法について、手順書に定めること。
- 7) 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。

- 8) 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。
- 9) 充てん及び打栓は重要区域（グレードA）で行うこと。キャップの巻締めは、グレードC以上の区域で行い、その製剤の汚染リスクに応じて付加的措置を講じること。また、打栓から巻締めの間の距離と時間は、できる限り短くすること。
- 10) 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。
- 11) 充てん工程は、ワーストケースを想定した条件の下で、プロセスシミュレーションでその無菌性を検証すること。無菌充てん工程に従事する全ての作業員は、少なくとも1年に1回はプロセスシミュレーションに参加すること。プロセスシミュレーションは、ワーストケースを採用し、原則として半年に1回再評価すること。

18. ろ過滅菌工程

18.1 液剤

18.1.1 液体ろ過滅菌フィルターの選定

フィルター使用者は、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に基づきフィルターを選定し、その上で文書化された評価計画または評価手順書にしたがって、製品とフィルターの適合性及び必要膜面積などの工程特性を評価すること。また、選定する液体ろ過滅菌フィルターの公称孔径は一般に0.2/0.22 μ m以下である。

18.1.2 液体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を考慮・確立すること。確立したパラメータはバリデーション実施時に確認すること。

1) 洗浄操作

フィルター使用者は、フィルター及び二次側流路を含む、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こと。

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こと。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損傷を受けないことを確認すること。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こと。代表的なフィルターの滅菌手法には、高圧蒸気滅菌、ガス滅菌、放射線滅菌がある。

3) 完全性試験操作

日常の製造におけるフィルターの完全性試験には、フィルターの微生物捕捉性能データ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こと。

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、少なくとも以下の事項が含まれる。

ア) フィルター湿潤操作

イ) 環境条件

ウ) 工程確認

エ) 不合格分析とトラブルシューティング

オ) 記録

4) ろ過工程条件

ろ過工程のバリデーションには、以下の事項を考慮に入れ、フィルター使用者は予想されるワーストケースの操作条件下で実施すること。

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

18.1.3 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テスト

製品に対するフィルターのバクテリア捕捉性能は、最大ろ過量や差圧等予想されうるワーストケース条件下でバリデートすること。

2) チャレンジ溶液とチャレンジ微生物

① チャレンジ溶液

試験に用いる溶液は実際にろ過滅菌される製品溶液であること。製品溶液の抗菌性等のためにチャレンジテスト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を実施し、その後改変した条件でのチャレンジテストを実施すること。

② チャレンジする微生物

Brevundimonas diminuta ATCC 19146 あるいはより科学的に妥当と思われるチャレンジ菌を用い、無菌のろ液が得られることを確認すること。そのチャレンジレベルはろ過面の平方センチメートルあたり最低 10 の 7 乗個以上であること。

18.1.4 ろ過システム設計

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及び物理的性質に基づき、また微生物汚染を防止のために無菌的接続箇所を最少になるよう、設計すること。蒸気滅菌時に空気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こと。

18.1.5 定期的手順