

2.25 環境モニタリングプログラム(environmental monitoring program): 製造区域の環境悪化を事前に予知し、製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐとともに、適切な清浄度管理により、高度な無菌医薬品の製造を行うことを目的に、製造空間又は表面について、要求される清浄度を保持するために必要とされるあらゆることについて計画をたて、組織し、実施することをいう。

2.26 Fo 値(Fo value): プロセスの微生物致死量であって、10K の Z 値を持つ微生物について、121°Cの温度に等価な加熱時間(分)で表される。

2.27 HEPA フィルター(high efficiency particulate filter): 規定されたサイズの微粒子を規定された効率で除去することを目的に設計された微粒子捕捉フィルターをいい、0.3μm以上の微粒子を少なくとも99.97%の効率で捕捉する空気用フィルターをいう。

2.28 その他の支援区域(indirect support areas): 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をいう。

2.29 設備据付時適格性評価(IQ: installation qualification): 据え付け又は変更した設備が承認を受けた設計及び製造業者の要求事項に見合ったものであることを確認し、文書化することをいう。

2.30 載荷形態(loading pattern): 滅菌に供する製品の滅菌槽内での、槽内の架台、数、型、配置、方向について規定した組み合わせ。

2.31 マグネトロン(magnetron): 真空管の一種で、電波の一種である強力な高周波を発生する装置。

2.32 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。

2.33 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。

2.34 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。

2.35 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.

2.36 高周波 (microwave): 高周波は電磁波の一種である. 医薬品の加熱滅菌に用いられる高周波の周波数は, 2, 450 MHz (波長: 12. 25 cm) が主体である.

2.37 運転サイクル(operating cycle): 自動制御装置によって規制された順序に従って実施されるプロセスの完全な組み合わせ.

2.38 運転時適格性評価(OQ: operational qualification): 実生産に使用する設備について設備据付時適格性評価及び校正を実施した後, 据え付け又は変更した設備が予想される操作条件の範囲で意図したとおり稼働することを確認し, 文書化することをいう.

2.39 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. 高圧蒸気滅菌の場合は通例, 121°CにおけるD値が1. 0分以上の指標菌を12乗(12D)減少させるのに等しい滅菌条件をいう.

2.40 パラメトリックリリース(parametric release): 製品サンプルの無菌試験結果又はバイオリジカルインジケータの培養試験結果によらず, あらかじめ定めた管理項目(パラメータ)による滅菌工程の管理の結果に基づいて製品の無菌性を保証し, 出荷判定を行うこと.

2.41 工程パラメータ(process parameter): 工程変動要因を特定する数値.

2.42 稼働性能適格性評価(PQ: performance qualification): 製造手順等が, 承認された規格及び製造方法に基づき, 効果的かつ再現性よく機能すること, すなわち実生産に係る設備が, 設定された仕様のとおり機能することにより, 性能評価検討の結果得られた製造手順等のもとで意図したとおり稼働し, 目的とする品質の製品を製造することができることを確認し, 文書化することをいう.

2.43 製品(product): 原料, 中間製品, 最終製品を含む医薬品の総称.

2.44 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, 閉そく, 包装等の作業を行う場所, 及び更衣を行う場所をいう.

2.45 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.

2.46 飽和蒸気(saturated steam): 凝縮と蒸発の間で平衡状態にある水蒸気.

2.47 仕様(specification): 詳細な要求事項を規程する承認された文書.

2.48 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, サンプルング, 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.

2.49 無菌(sterile): 生育可能な微生物の存在しないこと.

2.50 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level): 通常 10^{-6} で表される, 滅菌後の製品に微生物が存在する確率.

2.51 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.

2.52 滅菌サイクル(sterilization cycle): 密閉された滅菌チャンバー内で必要に応じて実施する脱気, コンディショニング, 滅菌剤注入, 滅菌剤への暴露, 滅菌剤の除去等からなる一連の処理.

2.53 滅菌剤(sterilizing agent): 限定された条件下で無菌性を達成する十分な殺菌能を持つ物理的又は化学的物質又はその組み合わせ.

2.54 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.

2.55 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. 無菌医薬品の場合は通例, 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件で最終滅菌を行う.

2.56 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。

2.57 Z値(Z value)：D値が10倍変化するに必要な温度。

3. パラメトリックリリースの一般的要件

最終滅菌法を用いて製造される無菌医薬品には，通常 10^{-6} 以下の無菌性保証水準(SAL: Sterility Assurance Level)が求められる。培地充てん試験による汚染検出率は 10^{-3} ，無菌試験による汚染検出率は 10^{-1} 程度である。最終滅菌工程を十分にバリデートし，包括的かつ一貫した工程管理を行うことにより，無菌試験に比べてはるかに高い製品の無菌性を保証できる。汚染率が非常に低い最終滅菌製剤にとって，パラメトリックリリースは科学的にも合理的な無菌性保証手法である。

最終滅菌医薬品にパラメトリックリリースを適用する場合，本指針に定める要件を整備し遵守することにより，製品の恒常的な無菌性を保証すること。

3.1 パラメトリックリリースが適用可能な滅菌方法

以下の項目を満たしている場合，パラメトリックリリースの適用が可能な滅菌方法と考えることができる。

- ① 滅菌の作用機序が十分解明されていること。
- ② 滅菌工程の重要な物理的管理パラメータが明らかで，それらの値が測定可能であること。
- ③ 滅菌工程を適切なB Iを用いて微生物学的にバリデートできること。
- ④ 滅菌操作を効果的かつ再現性よく実施できること。

3.2 滅菌バリデーション

- 1) 適切なバリデーションを実施し 10^{-6} 以下の SAL を満たすことのできるパラメータを決定すること。
- 2) 滅菌サイクルの途中で停電などの理由により一時的に滅菌条件の逸脱が発生した場合を想定し，許容される逸脱の範囲と，補完の条件についてもバリデートしておくことが望ましい。
- 3) 製品載荷形態毎，滅菌装置毎に定期的な再バリデーションの有効期限を定め，定期的な滅菌再バリデーションを実施し，決定した滅菌パラメータの有効性を確認すること。
- 4) 変更管理を行う場合，製品の無菌性保証に影響があるような変更については，事前に

滅菌バリデーションを実施し、変更後も 10^{-6} 以下の無菌性保証が可能であることを示すこと。無菌性に影響する変更には、滅菌対象物の組成、容量、医薬品容器形態、医薬品容器の包装形態、製造工程、載荷形態、滅菌媒体の供給条件、及び滅菌装置の構造等の変更が含まれる。

3.3 日常管理

3.3.1 日常管理の一般要件

- 1) 滅菌対象製品については、未滅菌のものと滅菌済のものが混同されないように適切な措置を講じること。
- 2) 滅菌済みの製品については、再汚染を防止するための措置を講じること。
- 3) 滅菌に関連する工程管理、保守管理、ガス、空気、水などの供給、滅菌確認等に関する手順や管理項目等は全て文書化すること。
- 4) 最終滅菌条件を定めるために行われたバリデーションの結果に基づき、滅菌工程の実施に関する詳細な手順を定めて文書化し、これを遵守すること。これらの手順書には、以下の項目を含むこと。
 - ① 日常の滅菌管理に必要な工程パラメータ、管理項目とその許容値
 - ② 滅菌工程がその要求事項に合致していることの判定方法と判断条件
 - ③ 各種記録とその保管に関する手順を規定すること。
 - ④ 逸脱が発生した場合の処置方法。
 - ⑤ バッチ式滅菌装置の場合は製品ごとの載荷形態。
- 5) 定期的再バリデーション、保守管理、校正、装置のテスト項目等をその具体的な手順及び頻度と共に文書化すること。
- 6) バイオバーデン試験方法および当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物の検出方法を定め文書化すること。
- 7) 当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物を検出した場合の処置方法を定め文書化すること。
- 8) 工程の確認に参照負荷を使用する場合は、仕様、有効性、使用方法の妥当性等を検証し、文書化すること。

3.3.2 日常管理の方法

- 1) 日常管理は、定められた手順に従い滅菌バッチごとに実施すること。
- 2) 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の全てのデータを記録すること。また各記録は管理者により確認、承認を受けること。
 - ① 滅菌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 滅菌工程の物理的記録
 - ⑤ 滅菌の判定基準と判定結果
 - ⑥ 滅菌物の特定
 - ⑦ 滅菌工程を施した職員の氏名
- 3) 設定された手順，警報基準値，処置基準値，パラメータの許容範囲等を逸脱した場合は，定められた手順に従い，適切に処置を行うこと。
 - 4) 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステムの維持管理に関する記録を採り，管理すること。
 - 5) 滅菌サイクルの重要パラメータの制御，計測，記録に使用される装置は校正対象機器とし，その校正頻度及び許容誤差を定め，公的標準に結びつく標準器による校正を行うこと。また滅菌工程を支援する制御，計測機器についても同様に扱うこと。
 - 6) 滅菌後の製品の保管はその品質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。

3.4 滅菌物の出荷判定

最終滅菌法で製造された医薬品の無菌性保証には，滅菌パラメータの記録の照査が含まれる。予め重要パラメータを定め，その許容範囲内で滅菌が行われたことを確認した上で，出荷判定を行う手順を定めて文書化しておかなければならない。

パラメトリックリリースによる出荷判定で行われる製品の無菌性確認には，以下の項目を含むこと。

- 1) 製造バッチ記録
- 2) 滅菌記録を照査し，時間，温度，圧力等の重要パラメータの記録が許容範囲にあること。
- 3) 滅菌記録あるいは製造バッチ記録を照査し，定められた製品載荷形態で滅菌がおこなわれていること。
- 4) 滅菌サイクルの重要パラメータの制御，計測，記録に使用される装置の校正が行われており，校正の有効期限内であること。
- 5) 定められた定期的再バリデーションの有効期限内であること。
- 6) 設定された手順，警報基準値，処置基準値，パラメータの許容範囲等を逸脱した場合には取られた処置とその結果が適切であること。
- 7) 必要に応じて原料，滅菌前製品のバイオバーデンデータの確認を行うこと。
- 8) 必要に応じて製造環境の微生物評価データの確認を行うこと。
- 9) 必要に応じて当該滅菌法に対して抵抗性の強い微生物の検出試験が行われていること。
- 10) 滅菌前製品のバイオバーデンから，滅菌バリデーションで用いられた滅菌指標体以上の抵抗性を有する微生物が検出された場合は，定められた手順に従い，予め定めた許

容D値内にあるかどうかを判断する。

- 11) 参照負荷の試験結果を以て出荷判定する場合は、そのデータが規定の範囲内であること。また、参照負荷の形態、配置が規定どおりであったことを示す記録の確認を行うこと。
- 12) 重要パラメータの許容範囲を逸脱したときには、予め定めた手順に従い、原因の調査を含めた適切な処置（再滅菌、バッチ破棄等）を行うこと。許容範囲からの逸脱があった場合、他の判定方法（例えば無菌試験）によって出荷することは認められない。

4. 品質システム

最終滅菌法で製造する無菌医薬品に係わる効果的な品質システムの構築・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。

4. 1 品質システム一般要求事項

1) 全般

最終滅菌法により製品を製造する製造所の品質システムには、組織構成、手順、工程、資源のほか、この指針に規定する最終滅菌法に係わる要件への適合を保証するために必要な業務についても対象とすること。

無菌性を含め品質に影響を及ぼしうる全ての業務を明確にし、文書化すること。最終滅菌法により製造を行う製造所は、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、適切に運用すること。品質システムには、最終滅菌操作の不具合又は監視項目での異常が発生したときの調査、是正措置又は予防措置、当該措置後の検証のための手順等を含むこと。

2) 適用範囲

最終滅菌法により無菌医薬品の製造を行う製造所での製造全般に係る品質システムに適用する。具体的な例として、環境管理及び無菌製品の品質試験管理、最終滅菌工程の製造管理、バリデーション、文書化、変更管理等に係る範囲とする。

3) 文書管理

無菌医薬品に係る製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、手順書、各種指図書、逸脱管理、変更管理に係る文書及び各種記録を作成し、保管すること。特に、最終滅菌工程の開発の経緯、滅菌工程のバリデーション手順、滅菌工程の工程管理手順、および滅菌後の製品出荷に係わる手順を詳細に文書化し、保管すること。また、最終滅菌工程に係わる機能の再現性を確認するため、バリデーション、工程管理方法および滅菌工程に影響するあらゆる要素を文書化し、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

の防止に努めること。リスクマネジメントは、無菌性保証、エンドトキシン汚染、異物混入に影響を及ぼす事項の分析、評価に係るリスクアセスメント及び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

無菌医薬品に係る製造作業所の環境条件の設定及び設定した環境条件に係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維持管理プログラム及び環境監視測定プログラムを策定すること。

6) 製造設備適格性評価

無菌医薬品に係る製品の作業所において使用する製造設備及び無菌製造に影響を及ぼす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維持管理プログラムを策定すること。

7) 予測的バリデーション及び工程管理の定期照査

製品の無菌性に影響を及ぼしうる全ての工程及び行為について予測的バリデーションに含めること。また、設定した工程管理プログラムは工程管理の定期照査または定期的な再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の計画には、初期バリデーションでワーストポイントが特定された場合、その部位での滅菌の有効性の確認を含めること。

9) 操作上の許容時間

製品の組成、製造工程及び貯蔵条件を考慮し、調製から充てん・密封および最終滅菌工程の終了までの最大許容時間を定めること。

10) 清浄及び消毒

室内及び製造設備については、清浄及び薬剤耐性菌の発生を考慮した消毒に係るプログラムを策定し、実施記録を作成すること。ただし、各作業所の重要度に応じたプログラムを策定すること。このとき、最終滅菌条件にバイオバーデン法を用いる場合は、環境菌の調査結果も考慮すること。

11) 原料及び資材の搬入動線

無菌医薬品に係る製品の作業所への原料及び資材の搬入動線及び必要に応じてこれらの消毒及び滅菌に係る手順を定め、作業室に搬入した物による微生物及び異物の持込みを防止する措置を採ること。

12) 職員の更衣と動線

職員による製品の製造作業所への微生物及び異物の持込みを防止するための措置を採ること。適切な職員の更衣手順及び職員の動線を定め、文書化すること。

13) 変更管理

変更が製品の無菌性に如何なる影響も及ぼさないことの科学的根拠を明確にすること。変更の実施においては適格性評価を実施し問題がないことを確認するとともに、リスクアセスメントに基づき、可能な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た上で行うこと。重要な変更に関しては製造販売業との取り決めに基づいて事前に協議すること。

14) 校正

品質試験に用いる分析機器並びに製造工程における測定機器、検査機、計測制御機器等については、校正の周期及び精度を定めた校正プログラムを確立し、実施すること。特に、本指針特有の最終滅菌工程で用いる全ての設備・装置・機器については、滅菌工程の特性にあった校正プログラムを構築すること。

重要な計器が、あらかじめ定められた校正の標準値から逸脱した場合においては、当該逸脱による、前回の校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を調査し、判定を行うこと。調査の方法としては、例えば、前回の校正以降に製造された製品に係る参考品を、正常な計器をもって当該計器で担保すべき規格に係る試験検査を行い、問題の有無を確認する方法が挙げられる。調査の結果、異常が確認された場合においては、所要の措置を採ることを検討すること。

15) パラメトリックリリースおよびドジメトリックリリース

パラメトリックリリースおよびドジメトリックリリースを採用する場合には、最終滅菌工程に係わる性能評価試験で工程管理パラメータと評価基準を設定し、予測的バリデーションで工程管理項目が一定の許容範囲内で達成されたことを検証した報告書を作成すること。

5. 職員

5.1 職員の教育訓練

- 1) 製造作業中の職員が遵守すべき行動は、手順書に記載し、これを履行すること。そして、その履行の実効性を確認及び評価すること。その手順書は、職員が製造操作中に遵守すべき事項を具体的に記載すること。
- 2) 最終滅菌製剤の製造区域での作業に従事する職員は、当該区域における作業の内容および遵守事項に関する教育訓練を適切な担当者により受けること。教育訓練は、少なくとも次のような項目を含むこと。
 - ・当該製剤の性質と微生物に対する影響
 - ・滅菌前製剤のバイオバーデン管理
 - ・適用する最終滅菌方法の原理と無菌性保証能力
 - ・更衣手順
 - ・職員の衛生管理
 - ・装置、器具および製造区域の清掃・消毒

・微生物学の基礎的知識

これらの内容は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。

- 3) 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。
- 4) 上記2)項に該当する職員は、上記の教育訓練を受け、その作業に従事する資格について承認を受けること。全ての項目についての教育を終了していない職員は、その終了した教育内容に応じた作業内容が許可されるものであること。
- 5) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域に一時的に出入りする必要がある他の職員（監督者、QA/QC 関係者、保守管理者を含む）は、更衣手順および当該区域での行動についての注意点について教育訓練を受けること。
- 6) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域への入室資格を持たない者を、当該区域に入室させないこと。それらの者が、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、当該区域の管理責任者の承認を受けること。また、それらの者が、当該区域への入室している間は入室資格を持つ職員が付き添うこと。

5. 2 更衣に関する教育訓練の内容

- 1) 更衣に関する教育訓練は、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域への入退室時における手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等の一連の範囲について実施すること。
- 2) 教育訓練の内容は、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの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を含むこと。
- 3) 更衣に関する教育訓練の確認結果は、当該職員に知らせること。

5. 3 更衣要件

- 1) 職員は、製造作業及び製造環境に応じた専用の作業衣を着用したのちに、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくに至る区域に入ること。
- 2) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域に入るための更衣室は、更衣手順等のイラスト表示や、作業衣着用後の状態を確認できる設備を設置することが望ましい。
- 3) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの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) 作業衣等の交換頻度、清浄化の方法および保管条件は、最終滅菌製剤の滅菌前バイオバーデンならびに粒子汚染などの品質に影響を与えないような条件を規定すること。
- 5) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域の作業衣への更衣および、その着用後の作業衣の清浄化の方法は、当該区域での作業衣の汚染や清浄区域への汚染物質の持ち込みを最小限となるような文書化された方法に従うこと。
- 6) 腕時計、化粧および宝石類は、秤量～調製、および充てん・閉そく区域で着用しないこと。

5. 4 更衣後の職員の行動管理

- 1) 職員は手順書にある手順を遵守し、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域の汚染を最小とするよう行動すること。
- 2) 職員は、手袋や衣服が身体に合ったものを着用すること。着用後、手袋や衣服に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、直ちに交換すること。
- 3) 更衣後の職員は、 unnecessaryな会話をやめ、壁、床及び清掃済の表面に unnecessaryな接触をしないこと。
- 4) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域で作業に従事する人数は、可能な限り少数とすること。
- 5) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域で着用した作業衣は、他の作業衣から区分して適切に洗浄し、保管を行うことが望ましい。

5. 5 職員の健康管理

- 1) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの作業に従事する職員は、発熱、皮膚損傷、風邪、下痢などの身体症状を呈している場合には、上司に報告すること。
- 2) 報告を受けた上司は、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの作業に影響を及ぼすと思われる身体症状を報告した職員に対しては、当該区域に入ることを許可してはならない。

5. 6 職員のモニタリング

- 1) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの作業に従事する者は、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) 最終滅菌条件がバイオバーデン法に基づく場合は、モニタリングプログラムで得られたデータは、適切な頻度で職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、当該職員にその結果を通知し、再教育・再訓練を実施すること。

6. 建物及び施設

6. 1 施設デザインの要点

最終滅菌法による医薬品を製造するため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。ここで「清浄区域」とは、定義された微粒子と微生物学的清浄度基準を有し、異物汚染及び微生物汚染を防止している区域をいう。

- 1) 清浄区域は常時居住する場所及びトイレ、飲食等を行う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、相対湿度、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) 職員、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) 装置や器具類の清浄品と非清浄品、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) 滅菌済み製品と非滅菌製品との混同を予防するようなレイアウトまたは設備、機器を考慮すること。
- 11) 生理活性の高い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。
- 12) 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とともに、その記録を作成しそれを保管すること。

6.2 施設設計上の考慮点

バイオバーデン法、B I /バイオバーデン法ならびにオーバーキル法などによる最終滅菌条件の確立方法、ならびに最終滅菌医薬品の特性に基づき考慮しなければならない清浄区域のデザイン、レイアウトと施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可能な限り避けること。
- 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ーを設置すること。
- 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) 直接支援区域とその他の支援区域に隣接する区域はエアロックで分離すること。直接支援区域内と直接支援区域に隣接する部屋の間で滅菌済み材料や滅菌が困難な機器、材料等の受け渡し及び必要な場合は除染作業等のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 7) 充てん・閉そく区域では製品及び重要表面の汚染を防止するような気流パターンを考慮すること。
- 8) 直接支援区域の作業をその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、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、充てん・閉そく操作区域内の設備での職員や保守のための職員のアクセスが容易なレイアウトとすること。
- 13) 充てん・閉そく区域に設置する必要のない設備、機器などは充てん・閉そく区域から離すこと。
- 14) 直接支援区域のグレード B 以上の区域内には流しや排水口を設けないこと。ただし、製剤あるいは製造工程の特性上、グレード B 以上の区域内に流しや排水口が必要な場合には、排水口からの汚染防止に考慮すること。
- 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職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) 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。

6. 3 最終滅菌法による医薬品の製造区域

6. 3. 1 清浄度による製造区域の分類

最終滅菌法による医薬品の製造区域のうち製造区域と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区域であり、その作業内容により、表 1 に示すように充てん・閉そく区域、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 $0.5 \mu\text{m}$ 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。

表 1 清浄区域の分類

名称	空気の清浄度レベル ^{注1)}	最大許容微粒子数（個/ m^3 ） 粒径： $0.5 \mu\text{m}$ 以上	
		非作業時	作業時

充てん・閉そく区域	グレード A (ISO 5)	3,520	3,520
	グレード B (ISO 7)	3,520	352,000
	グレード C (ISO 8)	352,000	3,520,000
直接支援区域	グレード B (ISO 7)	3,520	352,000
	グレード C (ISO 8)	352,000	3,520,000
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 1) 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。

6. 3. 2 充てん・閉そく区域 (グレード A, C)

1) 充てん・閉そく区域は、充てん・閉そく工程において、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、充てん・閉そく区域内で行うこと。

- ① 充てんから閉そくまでの全ての操作。この操作には製品容器へのパーツの組み付け、接続も含む。
- 2) 充てん・閉そく区域の清浄度については、製剤の性質、品質の管理要求及び汚染リスクなどを考慮して必要なグレードを選択すること。
一般的にはグレード A が望ましいが、製品が環境からの汚染に対してリスクが低い場合、例えば、充てん速度が速い、容器の開口部が狭い、充てん後、速やかにシールされる。
- 3) 職員の介在が限定されているなど製品規格を満たすことが科学的根拠に基づいて証明できる場合は充てん・閉そく作業をグレード C またはグレード B で行うことができる。多回使用する軟膏剤、クリームなど防腐剤を含む最終滅菌製品の調製、充てんはグレード C またはグレード B で行うことができる。
- 4) 充てん・閉そく区域の空気の品質に関する基準は、扱う製品の性質や品質管理基準により、現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準におけるグレード A (ISO 5 またはクラス 100)、またはグレード C (ISO 8 またはクラス 100,000) から選択すること。
- 5) 充てん・閉そく区域への職員の介入は、最小限にすること。
- 6) 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。

粉末を扱う製造作業においては、稼動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。

6. 3. 3 直接支援区域 (グレードB, C)

- 1) 直接支援区域は、充てん・閉そく区域のバックグラウンドとして定義される。
- 2) 製品規格をもとに充てん・閉そく区域への影響を最小限にできるグレードを選択すること。
- 3) 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 $0.5\mu\text{m}$ 以上の微粒子が352,000個以下、非作業時で3,520個以下または作業時で3,520,000個以下、非作業時で352,000個以下であること。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) またはグレードC (ISO 8 またはクラス100,000) と称されている。
- 4) 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。

6. 3. 4 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を指し、最終滅菌法で使用する器具、装置などを洗浄する区域等からなる。
- 2) 製品が微生物汚染に対して高いリスクを有する場合、たとえば、製品が微生物の増殖を増長させたり、滅菌前までに長時間保持しなければならなかったり、または、閉鎖式タンクを用いたクローズドシステムを使用しないで製造されるなどの場合、原材料や製品の準備、調製はグレードCの環境で行うものとする。ただし、このようなリスクがないことが科学的根拠に基づいて証明できる場合はグレードDで行うことができる。
- 3) 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。
- 4) その他の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 $0.5\mu\text{m}$ 以上の微粒子が3,520,000個以下、非作業時で352,000個以下、または作業時には作業形態に合わせ規格を設定し、非作業時には3,520,000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C (クラス100,000, またはISO 8) またはグレードDと称されている。

7. 無菌医薬品製造区域の清掃および消毒

最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの製造区域は、手順書に従って清掃消毒し、その記録を作成し、保管すること。

7. 1 消毒剤および洗浄剤

- 1) 妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤のみを使用すること。なお、定期的に環境監視測定において把握された菌数及び菌種の状況から使用している消毒剤の有効性を確認すること。
- 2) グレードAあるいはグレードBにおいて使用する洗浄剤及び消毒剤は、無菌性を保証した上で販売されている物をそのまま用いるときのほかは、事前にろ過等の無菌化の処理を行い、かつ微生物による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においては、手順書に従って行うこと。またその調製の記録を作成し、保管すること。
- 4) 承認された薬品の使用、清浄化及び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の清浄化、職員の安全に関する諸注意並びに清浄用具の手入れ及び保管について手順書に記載すること。
- 5) 製品と接触する表面の消毒又は洗浄を行った場合においては、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。
- 6) 消毒剤は、適切な有効期限を設定し、期限内のものを使用すること。
- 7) 消毒剤は、製造環境に対しては原則として清浄化の後に適用すること。
- 8) 消毒剤容器の継足し使用は行わないこと。
- 9) 消毒剤の選択及び使用に当たっては、少なくとも以下のことを考慮すること。
 - ① 保管及び使用に関しては消毒剤の供給者の指示事項に従うこと。
 - ② 消毒剤及び消毒手順の選択に当たっては、職員の安全を考慮すること。
 - ③ 環境より分離される微生物の菌種の構成比率に変化が生じる可能性もあるので、必要な場合においては消毒剤の変更や交互使用を考慮すること。
 - ④ 環境監視測定において芽胞形成細菌又は真菌の存在が示唆された場合においては必要に応じて殺芽胞剤又は殺胞子剤を使用すること。
- 10) 無菌医薬品に係る製品の作業所において殺芽胞剤又は殺胞子剤を非定常的に使用する可能性がある場合においては、使用する薬品の種類、使用濃度、適用方法をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 11) 燻蒸剤（エアゾールを含む。）を使用する場合においては、その使用する薬品の性質に応じて上記の項目を準用すること。

7. 2 消毒手順の確立

最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの製造区域で消毒剤を使用する場合は、その使用方法（薬剤の種類、濃度、頻度、適用方法）が適切であることを、環境モニタリングなどによる測定結果により確認すること。

8. 原材料及び容器並びに栓の管理

8.1 一般要件

- 1) 原料及び容器並びに栓の受入れ、確認、保管方法、サンプリング、試験検査及び判定基準を設定すること。
- 2) 原料及び容器並びに栓の受入れから保管、使用に当たっては、汚染を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 最終滅菌条件の確立方法に基づき原料及び容器並びに栓のバイオバーデンを定期的に測定することが望ましい。また必要に応じて原料の供給者による原料の製造工程のバイオバーデン管理状況を確認すること。
- 4) 原料及び容器並びに栓について、以後の工程において脱エンドトキシン処理を行わない場合においては、定められたエンドトキシン量以下であることを保証するデータを確保するとともに、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。
- 5) 原料及び容器並びに栓について、以後の工程において脱エンドトキシン処理を行う場合においては、原料のエンドトキシン量を把握し、当該エンドトキシン量並びに原料の特性に応じた適切な脱エンドトキシン処理の方法を設定すること。また、原料のエンドトキシン量を定期的に測定し、原料の供給者による原料の製造工程のエンドトキシン量管理状況を確認すること。
- 6) 原料及び容器並びに栓の脱エンドトキシン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。

8.2 容器及び栓の洗浄

8.2.1 洗浄法

洗浄工程により容器、栓等の脱エンドトキシンを達成する場合は、エンドトキシンを負荷した検体を用いて、エンドトキシン含有量の 99.9%以上が除去されること(3 ログ以上の減少)を、バリデーションにより十分に実証すること。

1) 水洗法

容器及び栓の粗洗浄には、精製水以上でフラッシュ洗浄又は流水洗浄を施すこと。最終のすすぎには注射用水を用いること。

2) 薬品洗浄

容器及び栓が微生物、化学物質等により著しく汚染されていると判断される場合においては、上記の粗洗浄水に適切な洗浄剤を加え洗浄することが望ましい。ただしこの場合、洗浄後の洗浄剤の残留がないことを評価しておくこと。

9. 充てん・閉そく工程

- 1) 充てん・閉そくに伴う作業は、責任の割り当てを含め、準備、充てん・閉そく後の清

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) 充てん・閉そく作業は、第10章「環境モニタリング」に従ってモニタリングすること。環境モニタリングには、準備工程を含めること。また、その結果は評価すること。
- 3) 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（効果が確認された）方法によって適切なバイオバーデンレベルに管理すること。
- 4) 設備機器は、微生物の増殖が起こらない方法で維持管理すること。その維持管理の方法は、微生物の汚染を受けにくく、微生物が存在した場合にはその増殖が起こりにくいことが確認されていること。
- 5) 充てん用バルク容器と充てん装置の接続は、充てん・閉そく区域で行うこと。また接続の際に微生物汚染が生じにくいことに留意すること。
- 6) バルクの調製に要する時間、並びに、調製後から最終容器形態での滅菌開始までに要する時間は、その許容される上限を設定すること。その設定にあたっては滅菌直前の薬液のバイオバーデンも考慮すること。
- 7) 充てんされる医薬品が生理活性の高い物質の場合は、必要に応じて、その接液部分および薬液が飛散する可能性のある部分を適切に管理すること。また、調製工程において粉末などの飛散性の高い物質を扱う場合は、必要に応じて、当該区域からの排気に対する適切な除去方法を採用すること。
- 8) 閉そく機器の運転条件は、最終滅菌後の閉そく状態が予め定められた条件を維持できることを保証すること。
- 9) 最終滅菌後の閉そく状態の確保は、水分および気体の通過量がその製品の有効期間にわたって品質に影響を与えない量以下であることが保証するものであり、そして微生物の侵入しないことを保証するものであること。微生物の侵入防止を担保する条件は、物理的測定方法により確認しても良いが、その測定に用いる物理的方法は、微生物学的方法との相関性を証明すること。その相関性の証明には、文献等による明白な根拠付けによる方法も含まれる。

10. 環境モニタリング

最終滅菌を行う医薬品の製造環境モニタリングの主目的は、医薬品製造環境の清浄度を維持する上で、製品に微生物や微粒子が混入する可能性の高い充てん区域とその他の支援区域において、適切に管理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、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、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。

10. 1 一般要求事項

1) 適用

環境モニタリングは、充てん密閉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。但し、最終滅菌工程にて SAL が十分保証される場合は、充てん・閉そく環境の菌管理は総合的に環境設計を評価し、無菌操作法を用いるグレード A や B 区域より、最終滅菌の充てん・閉そく環境は適宜緩和することが可能である。また、必要に応じて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。よって、充てん・閉そく区画では、原則微粒子は無菌操作法と同じ環境基準を遵守するが、無菌操作法の環境下でなくても適切に最終滅菌物の保証が可能と判断される場合、微生物管理はグレード C を適用可能とする。

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

必要に応じて、適宜、他の粒子径 (例 $5\mu\text{m}$ 以上) 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) 稼働性能適格性評価

環境モニタリングプログラムは稼働時適格性評価の実施に先立ち設定し、稼働時評価終了後に最終版とする。稼働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、稼働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

モニタリング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。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：試料採取方法と検出方法

モニタリング装置や方法は、微生物評価又は微粒子評価に適した定量的採取のできるも

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24-30 cm²とする。浮遊微生物の一回のサンプリング量は原則1 m³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。

10. 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相／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・閉そく操作完了後ただちに行うこと。