

目次

1. 序論
2. 用語の定義又は説明
3. 品質システム
 - 3.1 品質システム一般要求事項
 - 3.2 日常管理要件
 - 3.3 バリデーション
4. 職員
 - 4.1 職員の教育訓練
 - 4.2 職員の健康管理
 - 4.3 職員の監督
5. 職員による汚染防止
 - 5.1 更衣要件
 - 5.2 無菌作業要件
6. 構造設備
 - 6.1 構造設備の設計上の要点
7. 無菌医薬品に係る製品の作業所
 - 7.1 清浄度レベルによる作業所の分類
 - 7.2 空調システム
 - 7.3 HEPA フィルターの完全性
8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒
 - 8.1 消毒剤及び洗浄剤
 - 8.2 消毒手順のバリデーション
 - 8.3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング
9. 原料並びに容器及び栓の管理
 - 9.1 原料(原薬、添加剤)の管理
 - 9.2 容器及び栓の管理
10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理
 - 10.1 一般要件
 - 10.2 保管及び輸送のための容器
 - 10.3 容器への投入, 容器からの取出し作業
 - 10.4 保管及び輸送の条件
11. 環境モニタリング
 - 11.1 一般要求事項

- 11.2 日常管理要求事項
- 11.3 環境モニタリング判定基準例
- 12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価
 - 12.1 一般要件
 - 12.2 維持管理
 - 12.3 校正
 - 12.4 変更管理
- 13. 滅菌工程
 - 13.1 一般要件
 - 13.2 高圧蒸気滅菌
 - 13.3 乾熱滅菌
 - 13.4 電子線, γ 線滅菌
 - 13.5 その他の滅菌法
- 14. 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)
 - 14.1 CIP 対応の設計要点
 - 14.2 洗浄剤の選定
 - 14.3 CIP 工程パラメータ
 - 14.4 日常管理
 - 14.5 保守・管理
 - 14.6 職員の教育訓練
- 15. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)
 - 15.1 一般要件
 - 15.2 装置設計の要点
 - 15.3 日常管理
 - 15.4 保守・管理
 - 15.5 職員の教育訓練
- 16. 無菌充てん工程
 - 16.1 一般要件
 - 16.2 液体充てん工程
 - 16.3 粉末充てん工程
- 17. ろ過滅菌工程
 - 17.1 液体ろ過滅菌工程
 - 17.2 空気その他ガス
- 18. 凍結乾燥工程
 - 18.1 一般要件
 - 18.2 バリデーション

- 18.3 凍結乾燥装置の洗浄及び滅菌
- 18.4 日常管理と維持管理事項
- 19. アイソレータ／バリアシステム／ブローフィルシール
 - 19.1 アイソレータシステム
 - 19.1.1 一般要件
 - 19.1.2 アイソレータシステムの設計
 - 19.1.3 空調システム
 - 19.1.4 除染
 - 19.1.5 教育訓練
 - 19.1.6 日常管理
 - 19.2 アクセス制限バリアシステム (RABS)
 - 19.2.1 一般要件
 - 19.2.2 教育訓練
 - 19.3 ブローフィルシール
 - 19.3.1 ブローフィルシールの範囲及び対象工程
 - 19.3.2 容器の成型及び製品充てんの工程のフロー及びその環境
 - 19.3.3 プラスチック容器の無菌性保証
 - 19.3.4 ブローフィルシール工程の重要管理項目
- 20. プロセスシミュレーション
 - 20.1 概要と範囲
 - 20.2 実施要領
 - 20.3 プロセスシミュレーションの留意事項
 - 20.4 培養及び観察
 - 20.5 プロセスシミュレーションの許容基準
 - 20.6 アイソレータシステムを採用している製造ラインのプロセスシミュレーション

【参考情報】

- A1 細胞培養／発酵により製造する原薬
 - A1.1 一般要件
 - A1.2 細胞培養又は発酵
 - A1.3 ハーベスト, 分離及び精製
- A2 製薬用水
 - A2.1 製薬用水設備の基本設計の留意点
 - A2.2 製薬用水のバリデーション
 - A2.3 製薬用水の日常管理
 - A2.4 製薬用水設備に係る職員の教育訓練

- A2.5 製薬用設備の維持管理
- A2.6 変更管理
- A2.7 逸脱管理
- A3 無菌医薬品製造所の防虫管理
 - A3.1 一般要件
 - A3.2 昆虫類管理プログラム
 - A3.3 防虫対策
- A4 バイオセーフティ及びバイオセーフティ対策
 - A4.1 バイオセーフティレベル
 - A4.2 バイオセーフティ対策
 - A4.3 微生物等安全管理区域(管理区域)
 - A4.4 BSL1施設に対する一般要件
 - A4.5 BSL2 施設に対する一般要件
 - A4.6 BSL3 施設に対する一般要件
 - A4.7 緊急時の対策
 - A4.8 教育訓練
- A5 ケミカルハザード対策
 - A5.1 原則
 - A5.2 リスクマネジメントプロセス
 - A5.3 教育訓練
- A6 試験／検査
 - A6.1 エンドトキシン
 - A6.2 不溶性微粒子
 - A6.3 容器完全性
 - A6.4 外観検査

B 改訂履歴

1. 序論

本指針は、無菌医薬品に係る製品の製造業者及び薬事監視員に無菌性保証に関する基本的な考え方及び製造管理のあり方を示し、無菌医薬品に係る製品の品質の確保に資することを目的とする。

本指針は、注射剤に係る製品の無菌操作法による製造に適用するが、主な考え方は、点眼剤その他の無菌医薬品に係る製品の無菌操作法による製造にも適用できる。なお、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第179号)(以

下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。), 規制当局からの通知等による要求事項以外は, 本指針と同等以上の, 又は合理的な根拠に基づく他の方法により製品の品質が確保される場合においては, 一律に本指針に示す方法の適用を求めるものではない。また, 日本薬局方と本指針の許容条件等に齟齬が生じた場合には, 日本薬局方の最新版を優先すること。

2. 用語の定義又は説明

2.1 アイソレータ(isolate): 環境及び職員の直接介入から物理的に完全に隔離された無菌操作区域を有する装置であって, 除染した後に HEPA フィルター又は ULPA フィルター (ultra low penetration air filter) により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することができる装置をいう。

2.2 アクセス制限バリアシステム(RABS: Restricted Access Barrier System): グローブを備えたハードウォールなどの物理的な障壁と, HEPA フィルターを介して供給される一方向気流, 適切な管理運用システム等を主要な要素とするハードとソフトを融合した無菌操作区域(重要区域)を有するシステムをいう。

2.3 一方向気流(unidirectional airflow): ほぼ平行な流線で, 一様な速度で流れるように調整された空気流をいう。

2.4 運転時適格性評価(OQ: operational qualification): 据付け又は改良した設備, システム又は装置が, 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。

2.5 エアロック(air lock): 通例, 異なる空気の清浄度レベルを有する隣接した部屋の気流を維持することを目的とした, インターロックされた扉をもつ小さな部屋をいう。無菌操作のエアロックは, 清浄度レベル管理の低い区域から異物や微生物が侵入しないように, また封じ込め施設においては気圧の低い区域から高い区域に病原体等が侵入しないようにすることを目的とする。

2.6 エンドトキシン(endotoxin): グラム陰性菌の外膜を構成するリポ多糖であり, 発熱活性をはじめ多彩な生物活性を有する。

2.7 オーバーキル滅菌(overkill sterilization): 滅菌対象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において滅菌を行うことをいう。通例, D値が 1.0 以上のバイオリジカルインジケータを用い, 指標菌を 10 の 12 乗 (12D) 減少させるに等しい滅菌条件をいう。

2.8 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

質等を他の事業者に対し譲渡し又は提供するときに提供するその化学物質等の性状及び取扱いに関する情報を記載したものをいう。「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。

2.9 ガスフィルター(gas filter): 製品に直接的又は間接的に接触する気体の中から微生物及び微粒子を除去するために圧縮ガスラインに組み込まれた疎水性のフィルターをいう。

2.10 稼働性能適格性評価(PQ: performance qualification): 相互に関連する設備、システム又は装置が、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し得ることを確認し文書化すること。

2.11 環境モニタリングプログラム(environmental monitoring program): 作業所の環境の悪化を事前に把握することにより製品の品質に悪影響が及ぶことを防止すること、及び適切な清浄度レベルの管理により高度に無菌性が保証された無菌医薬品に係る製品の製造を行うことを目的として、製造空間又は設備及び作業衣類等の表面を要求される清浄度レベルに保持するために必要なあらゆる事項について計画を策定し、実施することをいう。

2.12 空気の清浄度レベル(cleanliness level): 作業所の空気の品質を 1m^3 当たりに含まれる粒径 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上の微粒子数の最大許容値によって規定したものをいう。グレードAからグレードDまでの4段階からなる。

2.13 空調システム(HVAC system): 空気の温度又は湿度の調整、換気等の空気調節を行う設備をいう。

2.14 警報基準値(alert level): モニタリング対象物の数(微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準で、予知される問題点を早期に警告する値をいう。

2.15 ケミカルインジケータ(CI: chemical indicator): 滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、滅菌工程に暴露することにより生じる化学的又は物理的な変化を利用して、あらかじめ定められた一つ又は複数の滅菌工程に係るパラメータの変化を評価するものをいう。

2.16 工程パラメータ(process parameter): 工程の変動要因を特定する数値をいう。

2.17 コロニー形成単位(cfu: colony forming unit): 単一又は複数の細胞から発育した微生物

の集落をいう。

2. 18 最終滅菌 (terminal sterilization): 滅菌される物が最終容器又は包装に収められた状態において行い, 当該滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できるような滅菌をいう。通例, 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件において行う。

2. 19 作業シフト(working shift): 同じ職員又は組織によってなされる一定の作業又は作業時間をいう。通例, 1シフトは12時間以内である。

2. 20 サニテーション/サニタイゼーション (sanitation/sanitization): 消毒・清掃などによって衛生的にすること。また, 熱水等で装置・設備を殺菌すること。

2. 21 処置基準値(action level): 測定対象物の数(測定対象が微生物である場合においては必要に応じてその種)に対して設定した基準値であって, この値に達した場合においては直ちに調査を行い, 必要に応じて是正措置を採るべきものをいう。

2. 22 重要区域(critical area): 重要操作区域(critical processing area)ともいう。滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接する面が環境に暴露される製造作業を行う限定された区域をいう。空気の清浄度レベルは, グレードAが適用される。

2. 23 重要工程(critical processing): 製品の品質に及ぼす影響の大きい工程をいう。

2. 24 消毒(disinfection): 対象物の表面に付着した微生物を安全なレベルまで減少させ又は除去すること。

2. 25 除染(decontamination): 再現性のある方法により生存微生物を除去し, 又はあらかじめ指定されたレベルまで減少させることをいう。

2. 26 清浄区域(clean area): あらかじめ定められた微粒子及び微生物に係る清浄度レベルの基準を有し, 異物汚染及び微生物汚染の防止が図られている区域をいう。本指針においては, 「清浄区域」を「無菌医薬品に係る製品の作業所」と同意語的に使っている。

2. 27 設計時適格性評価(DQ: design qualification): 設備, システム又は装置の設計が, 目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。

2. 28 設備据付時適格性評価(IQ: installation qualification): 据付け又は改良した設備, シス

テム又は装置が、承認を受けた設計及び製造業者の推奨と整合することを確認し文書化すること。

2. 29 その他の支援区域(indirect support areas): 滅菌前の製品等及び資材が環境に暴露される製造作業を行う区域をいう。無菌操作に使用する器具、装置等を洗浄する区域等からなる。

2. 30 直接支援区域 (direct support area): 重要区域のバックグラウンドとなる区域をいう。この区域において無菌医薬品に係る製品が環境に直接暴露されることはない。空気の清浄度レベルは、グレード B が適用される。

2. 31 D値(D value): 定められた条件下で、試験に用いる微生物数の 90 %を不活化するのに要する時間又は放射線量。

2. 32 バイオバーデン(bioburden): 滅菌前の原料及び資材等に生存する微生物の数と種類をいう。

2. 33 バイオリジカルインジケータ(BI: biological indicator): 滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、一定の条件下において、特定の滅菌工程に対して既知の抵抗性を示すものをいう。

2. 34 培養条件(culture condition): 微生物の発育及び増殖を促進することを目的とした、培養期間、培養温度、培地等について定められた条件の組合せをいう。

2. 35 バリア(barrier): クリーンルーム環境内において職員の直接介入を防止するように、物理的に切り離すための障壁等をいう。

2. 36 微生物(microorganism): 通例、細菌、真菌、原虫、ウイルス等を総称するものであるが、本指針においては細菌及び真菌を指す。

2. 37 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あって、その凝縮水が注射用水の規格に適合するものをいう。

2. 38 標準操作手順書(SOP: standard operating procedure): 製品の製造管理及び品質管理に係る手順に関する文書であって承認を受けたものをいう。特定の製品又は資材に係る手順に関する文書のほか、一般的な業務(例えば、装置等の操作、維持管理及び清浄化、バリデーション、設備の清浄化及び環境管理、サンプリング、自己点検等)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. 39 品質システム(quality system): 製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うための体系をいう。
2. 40 フィルターの完全性試験(integrity test for filters): フィルターが、物理的欠陥をもち、定められた捕捉性能をもつことを非破壊的な方法により確認する試験をいう。
2. 41 プロセスシミュレーション(培地充てん試験)(Process simulation/media fills): 無菌操作法により製造される製品の無菌性に影響を及ぼしうる工程について、無菌培地等を用いて検証するバリデーションの一方法をいう。
2. 42 変更管理(change control): 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条に規定された業務を行うことをいう。
2. 43 HEPA フィルター(高性能エアフィルター)(high efficiency particulate air filter): 一定の大きさの微粒子を一定の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、粒径 $0.3\ \mu\text{m}$ 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. 44 無菌(sterile): 生育可能な微生物が存在しないことをいう。
2. 45 無菌充てん(aseptic filling): 重要区域内において、無菌医薬品に係る製品を、滅菌した容器に充てんし、当該容器を打栓し又は密封するまでの作業をいう。無菌操作の一部である。
2. 46 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level): 適切な滅菌工程により滅菌された製品中の汚染菌の最大生存確率をいう。 10^{-n} で表される。
2. 47 無菌操作(aseptic processing): 微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料及び資材、構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充てんその他の作業を行うことをいう。
2. 48 無菌操作区域 (APA: aseptic processing area): 微生物及び微粒子を許容レベル以下に制御するために、供給する空気、原料及び資材、構造設備並びに職員を高度に管理した環境をいう。無菌操作区域は、さらに重要区域と直接支援区域とに分けられる。
2. 49 滅菌(sterilization): 全ての種類の微生物を殺滅し、又は除去し、対象とする物の中に生育可能な微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。

2. 50 滅菌フィルター(sterilizing filter): あらかじめ定めた条件下でのチャレンジテストにおいて一定の数の指標菌を捕足する能力を有する親水性又は疎水性のフィルターであって、通例、孔径が $0.20\ \mu\text{m}$ 又は $0.22\ \mu\text{m}$ のものをいう。

2. 51 容器の完全性試験(integrity test for containers): 無菌製品の容器について、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を防止することができることを保証するために実施する試験をいう。

2. 52 リーク試験(leak test): 減圧下において凍結乾燥装置内に浸入する外部空気の量が規定量以下であることを確認するための試験をいう。通例、凍結乾燥装置の内部を一定の真空度に減圧した後に、圧力の上昇を経時的に追跡し、時間当たりのリーク量に換算することにより評価を行う。設備のリーク試験を実施する場合においては、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。

3. 品質システム

無菌操作法で製造する無菌医薬品に係る品質システムは、GMP 省令第二章第一節(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、本指針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、および本指針各項記載内容に関連する文書として、初期・定期・変更時のバリデーションに関する文書、標準操作手順書(SOP)、清浄度区分図、原材料・職員・中間製品・製品の動線図、機器レイアウト図、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、校正記録、環境モニタリング記録、ログブック、コンピューターシステムデータ(電子媒体による記録など)などの文書を作成し、運用と保管をすること。

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

製品の無菌性にかかわる全ての工程及び行為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為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) 定期的な再バリデーション

定期的な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や無菌保証に影響する滅菌工程の定期バリデーションなどを含むこと。

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行い、無菌医薬品の組成や製造工程並びに保管条件を考慮し、ろ過や貯留、充填、密封までの時間などそれぞれのリスクに応じた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薬剤耐性菌の発生を考慮した消毒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) 防虫管理

無菌医薬品製造所は、昆虫類による汚染を防止するため、適切な防虫管理を実施すること。

12) 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。

13) 職員の更衣と動線

職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方策を講じること、
職員の更衣手順と職員の動線を標準化すること。

14) 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。

15) 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) 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。これらの無菌工程のバリデーションは、外部から供給される無菌原料や材料、およびその輸送中の保護性能も適切に範囲に含める必要がある。

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し、文書化しなければならない。

4. 職員

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に係る製品の作業所においては、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。無菌医薬品に係る製品の製造に従事する職員には、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により、その能力及びモラルを維持すること。

また、アイソレータ、ブローフィルシール等、人の介在による微生物汚染を低減する設備を運用する場合には、職員に対して、その装置の特性と維持点検など、装置操作や維持・点検管理に関する教育訓練が重要となることを考慮すること。

4.1 職員の教育訓練

- 1) 無菌操作法に係る作業に関する手順書を作成し、手順書には職員が無菌操作法に係る作業中において遵守すべき事項を具体的に記載すること。
- 2) 無菌医薬品に係る製品の作業所において作業に従事する職員に対し、各職員が有する経験と知識・技能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) 無菌操作法に係る作業に関する教育訓練には、少なくとも以下の事項が含まれるものとする。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。その内容及び実施頻度は、作業の内容並びに職員の知識・技能及び経験に応じて定められるものであること。

① 衛生面:無菌医薬品に係る製品の作業所において作業に従事する者は、入室時において化粧をしていないこと。また、作業衣、作業用のはき物、手袋、作業帽及び作業マスク(以下「作業衣等」という。)を破損させるおそれのある装身具(例えば突起がある指輪、イヤリング、時計等)を身に付けていないこと。

② 無菌操作技術面

- ・ 無菌操作区域において作業に従事する者は、不必要な動作及び重要な表面との直接の接触を避けること。
- ・ 粒子を発生させたり、気流を乱すおそれの可能性がある不必要な動作及び会話を避けること。
- ・ 開放容器又は露出している製品若しくは資材(ゴム栓等)にあたる気流の上流を遮断すること、横切ること等の動作は避けること。
- ・ 重要区域において、無菌の製品又は資材の表面にあたる気流を遮断しないこと。
- ・ 着用した手袋については、頻繁に消毒する等により、清浄に保つこと。

③ 微生物学の基本的知識・技能

- ・ 微生物の種類、性質、検出法等に関すること。
- ・ 微生物の増殖及び死滅並びにエンドトキシン産生に関すること。
- ・ 使用する滅菌法の基本的知識・技能に関すること。
- ・ 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

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 更衣手順に関する教育訓練の実効性について、粒子測定及び微生物学的方法により確認するものとする。微生物汚染に関する検査をした後の衣服は、滅菌しない限り無菌操作区域内では着用しないこと。
- ・ 更衣に関する教育訓練の確認結果を当該職員に知らせること。
- ・ 無菌操作区域の製造休止時に無菌状態を解除し、設備等の点検又は保全のために入室する場合においても、その服装と手順について教育訓練を行うこと。その教育訓練には持込機材の取扱いを含むこと。当該教育訓練を受けていない者(設備業者を含む。)が入室する場合においては、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。

⑤ 当該職員が関わる無菌医薬品に係る製品の製造技術

⑥ 設備及び製造環境の清浄及び消毒

- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤の適用対象に関すること。
- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤の使用濃度、調製方法及び有効期間に関すること。
- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤の留意事項に関すること。

⑦ 汚染された無菌製品を投与された場合において引き起こされる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職員(製造管理者、品質部門の職員及び維持管理を行う職員を含む。)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 無菌操作区域における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・技能に関する事項については教育訓練の効果を評価すること。

6) 無菌操作区域において作業に従事する全ての職員は、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ていること。

7) 無菌操作区域において作業に従事した経験のない職員は、無菌操作区域において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)において実施してもよい。

- 8) 無菌操作区域への入室資格を得た、経験の浅い職員は、無菌操作区域内での作業についてあらかじめ定められた期間、上級の職員の監督下におき、無菌作業について指導と評価を受けること。
- 9) 無菌操作区域への入室資格を得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。機器の故障等によりやむなく入室の必要が生じたときは、当該無菌操作区域の監督者の承認を受けることとし、無菌操作区域への入室中においては入室資格を持つ職員が付添うこと。

4.2 職員の健康管理

- 1) 職員は発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等無菌作業に影響を及ぼすおそ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職員に対しては、無菌操作区域に入ることを許可してはならない。

4.3 職員の監督

- 1) 無菌操作区域において作業に従事する職員は、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作業衣等に培地を接触させる場合においては、無菌操作区域からの退室時において実施すること。
- 3) モニタリングプログラムで得られたデータについて、適切な頻度で職員毎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においては、再教育訓練を実施すること。

5. 職員による汚染防止

ある職員の無菌作業衣等の付着微生物のモニタリングプログラムにおいて得られた結果が好ましくない傾向を示している場合においては、直ちに当該職員に対して必要な教育訓練を実施すること。また、当該職員の付着菌数に改善傾向がみられない場合においては、無菌操作区域以外の作業への配置の変更についても検討すること。

5.1 更衣要件

- 1) 職員は、無菌医薬品に係る製品の作業所に入る前に、靴を含む専用の作業衣等を着用すること。無菌操作区域での基本衣類は、滅菌あるいは消毒された衣服、靴、オーバーシューズ、手袋、ゴーグル、マスクであり、更に汚染低減のために、清潔なインナーウェアや手袋の2重化も適宜検討すること。
- 2) 無菌操作区域に係る更衣室においては、脱衣と着衣区域を適切に区分することが望ましい。なお、無菌医薬品に係る製品の作業所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) 無菌医薬品に係る製品の作業所において着用する作業衣等は、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) 無菌操作区域に入る職員は、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) 作業衣等については、その交換頻度、滅菌の方法及び条件等の管理基準を設定し管理すること。
- 6) 無菌操作区域において着用する無菌作業衣等は、原則として入室の都度交換すること。滅菌又は適切な消毒を行わずに再着用する場合には、その使用の妥当性を立証するデータを有していること。ただし、この場合においても、一作業日を超えた無菌作業衣等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。
- 7) 更衣は段階的に清浄な状態にするため、専用のインナーなどを中間的に着衣、あるいはオーバーガウン方式(肌の露出を抑える重ね着)などを採用することを推奨する。

5.2 無菌作業要件

- 1) 無菌操作環境を汚染しないことを保証するため、職員は手順書を遵守すること。
- 2) 職員は、作業衣等が身体に合ったものであること、ホコロビや破損がないことに注意を払うこと。手袋や作業衣等の欠陥を発見した場合には、直ちに交換するか、又は重ねて着用する等必要な措置を採ること。
- 3) 更衣後の職員は、不必要な会話をやめ、壁、床及び清浄済表面に不必要に接触しないこと。
- 4) 無菌操作区域内においては必要最少以外のものに触らない等、行動制限に関することを規定しておくこと。
- 5) その他の支援区域において作業に従事する職員は、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及び直接支援区域に出入りしないようにすること。
- 6) 無菌操作区域における作業に従事する職員の人数は、作業シフト毎に、作業前も含め可能な限り少数とすること。無菌医薬品に係る製品及び滅菌済の容器や栓に触れる作業又はそれらが暴露される環境における作業に従事する者を特定できるようにすること。

6. 構造設備

6.1 構造設備の設計上の要点

無菌医薬品に係る製品を製造するための清浄区域は無菌操作区域(重要区域及び直接支援区域)とその他の支援区域に分類される。これらの清浄区域に係る構造設備の設計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され適切な広さを有すること。
- 3) 職員、製品等及び資材、廃棄物等の流れ並びにそれらの管理が容易になるよう、かつ各動線

の交錯が少なくなるような設備の配置を考慮すること。

- 4) 装置, 器具等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又は区画を考慮すること。
- 5) 清浄化及び維持管理が容易なものとし, 設計意図に見合ったものであることを維持できるように定期的に点検を行うこと。特に部屋の密閉性を維持するために重要なシール部やパッキン類に注意すること。また, 結露防止するための断熱材についても有効に機能するよう注意すること。
- 6) 天井は効果的にシールされていること。
- 7) 粒子あるいは微生物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は可能な限り避けること。やむを得ない場合は容易に清掃できる構造とすること。特に無菌操作区域にはスライディングドアは好ましくない。
- 8) 更衣区域, 衣類保管及び衣類処分のための適切な場所を設けること。
- 9) 無菌操作法に係る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, ビデオカメラ等を適切に設置すること。
- 10) 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, 無菌操作区域内で作業を行う職員や維持管理のための職員のアクセスが容易な配置とすること。
- 11) 重要区域に設置する必要のない設備は重要区域から離すこと。
- 12) その他の支援区域(グレード C 又はグレード D)における各作業室は, 当該室と直接関係のない職員の日常的な通路とならないように, 廊下を適切に配置すること。
- 13) 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とし, 構造上開放される箇所は汚染を防止する処置をほどこすこと。
- 14) 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に係る製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恐れがない場合には, この限りでない。
- 15) 生理活性の高い物質や病原性物質, 高毒性物質, 放射性物質, 生ウイルス, 微生物等を取り扱う場合には交叉汚染等のリスクに応じた適切な構造設備を考慮すること。
- 16) 壁, 床及び天井の表面は, 清掃可能で洗浄剤や消毒剤に耐える材質であること。
- 17) 無菌操作区域には排水口や流しを設置しないこと。また, その他の支援区域のうちグレード C に排水口を設ける場合は清掃が容易で消毒ができるトラップ及び排水の逆流を防ぐ装置を有するなど排水口からの汚染防止を考慮すること。床に溝を設ける場合は浅く, 清掃が容易な構造であること。
- 18) パイプやダクト, その他のユーティリティを設置する場合, 奥まった部分及び清掃が困難な表面ができないようにすること。
- 19) 清浄区域にはそこで行われる作業に対して適切な清浄度レベルを維持するため HEPA フィルター等の適切なフィルターによりろ過した空気を供給し, 適切な室間差圧を設けること。

- 20) 清浄区域はそこで取り扱われる製品等及び資材の特性並びに微生物管理の観点から必要な温度及び湿度を管理できるようにすること。
- 21) 環境の温度及び湿度を定められた許容限界内に維持し、可能であれば継続的にモニタリングを行うことができるものとする。
- 22) 清浄区域の室圧は扉などで隣接する清浄度レベルの低い区域の室圧よりも高く設定すること。ただし、封じ込め施設の場合はこの限りではない。
- 23) 重要区域において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とすること。
- 24) 直接支援区域と直接支援区域に隣接する区域とはエアロックにより分離すること。直接支援区域と直接支援区域に隣接する部屋との間には、滅菌済み資材、滅菌が困難な資材等の受渡し及び必要な場合において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。
- 25) エアロック扉には同時に開かないような装置(機械式、電気式のほか目視又は音を利用した方法等)を備えること。
- 26) 更衣室はエアロックの機能を設け、脱衣と着衣のエリアを物理的に分離すること。着衣を行う部屋の微粒子清浄度はその着衣により作業する部屋の微粒子清浄度(非作業時の)と同じとすること。更衣に伴う一次的な微粒子の増加を早く低減させるため、更衣室の空間体積や換気回数(回復時間)を考慮するとともに更衣室内の空気は上部から供給し下部から排気することが望ましい。パスボックス内の清浄度は使用目的に応じて決めること。
- 27) 特に直接支援区域の更衣室は入室と退室で分けることが望ましい。ただし、入退室の時間をずらすことで対応することもできる。
- 28) 更衣室は清浄度毎に設けること。同じ清浄度内でも原材料や製品などへの交叉汚染のリスクがある場合にはリスクに応じて追加の更衣室を設け、更衣室は、作業する部屋の清浄度毎合わせ適切に設けることが望ましい。
- 29) 原料の秤量作業又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。

7. 無菌医薬品に係る製品の作業所

7.1 清浄度レベルによる作業所の分類

無菌医薬品に係る製品の作業所は、浮遊微粒子及び微生物による汚染の程度が定められた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レベルは、環境空気の単位体積当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数によって表される。また、粒径 $5.0\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数は、定期的に測定し、傾向分析を行うことにより、環境条件の劣化を早期に発見するための有効な管理項目となる。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1)}	最大許容微粒子数(個/m ³)			
			非作業時		作業時	
			≥0.5 μm	≥5.0 μm	≥0.5 μm	≥5.0 μm
無菌操作 区域	重要区域	グレード A(ISO 5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	グレード B(ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレード C(ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレード D	3,520,000	29,000	作業形態 による ^{注2)}	作業形態 による ^{注2)}

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。

注2) 最大許容微粒子数を規定しないケースもある。

7.1.1 重要区域(グレードA)

- 重要区域は、滅菌された製品等及び資材ならびにこれらと直接接触する面が 環境に暴露される製造作業を行う区域である。本区域は、製品への汚染リスクを 高いレベルで防ぎ、製品の無菌性が維持できるように設計されなければならない。 充てん前の無菌作業(無菌接続、無菌原料の添加など)、無菌充てん、容器閉そくなどの製造工程は、この区域で行われる。
- 重要区域は、作業時及び非作業時ともに、空気1m³当りに含まれる粒径0.5 μm 以上の浮遊微粒子数が 3,520 個以下であること。この空気の品質は、汎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 , クラス 100 又は ISO 5 と称される区分に相当する。
- 重要区域への職員の介入は、最小限とすること。
- 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、浮遊微粒子数及び微生物について適切な方法及び頻度によりモニタリングを行うこと。
浮遊微粒子数は、滅菌した接液パーツの組立て作業など重要な準備作業を含め無菌操作を行っている時間を通して連続的に測定することが望ましい。また、作業域にできるだけ近い位置で(30cm 以内が望ましい)、測定を行うこと。
微生物モニタリングの頻度と方法については、その行為自体が製品の無菌性を損なうことが無いように注意すること。
- 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することが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、実際に汚染の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、クリーンルーム内に設置した開放系クリーンブースやRABSを用いて無菌操作を行う場合、重要区域のバックグラウンドとして定義される。重要区域内の運転操作及び運転監視を行う職員の作業区域となる。重要区域に滅菌後の製品等及び資材を搬入する、又は重要区域から無菌製品を搬出する経路としても使用される。後者の場合においては、滅菌後の物が環境に直接暴露されることの無いように適切な防護策を講じること。
- 2) 直接支援区域においては、作業時で空気1m³当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の浮遊微粒子数が 352,000 個以下、非作業時において 3,520 個以下であること。この空気の品質は、汎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 又は ISO 7(作業時の基準)と称される区分に相当する。
- 3) 直接支援区域においては浮遊微粒子数及び微生物について定期的にモニタリングを行うこと。その頻度と方法については、重要区域内の製品に対する汚染リスクを評価し、適切に定めること。

7.1.3 その他の支援区域(グレードC及びグレードD)

- 1) その他の支援区域は、滅菌前の製品等及び資材が、環境に暴露される製造作業を行う区域である。滅菌前の薬液の調製を行う区域や、無菌操作に使用する装置、器具等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要求される汚染管理の程度及び当該作業の内容を勘案し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空気の清浄度レベルには、2つのグレードがある。一つは空気1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の微粒子数が作業時において 3,520,000 個以下、非作業時において 352,000 個以下で、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 又は ISO 8(作業時の基準)と称される区分に相当する。もう一つは、非作業時において、空気1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の微粒子数が 3,520,000 個以下で、グレード D と称される区分に相当する。
- 4) 秤量や調製工程はグレード C 以上の環境で行うことが望ましい。粉体を扱うことにより、作業時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合においては、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、実際に汚染の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。

7.2 空調システム

清浄区域においては、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の設計及び管理が必要である。空調システムは、扉の開閉、製造設備の運転等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、設備の経年変化等の長期的な変動に対しても、常に適切に稼働する状態にあるよう維持されなければならない。

空調システム及びその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風量、換気回数、一