

よい。

## 19. アイソレータシステム／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

適切に設計されたアイソレータは高度な無菌性環境が達成されるが、完全に密閉された空間ではない。従って、薬理活性の高い薬物の製造においては内部を陰圧に保持し封じ込めを行うアイソレータが用いられることもあるが、通常は無菌医薬品に係る製品の製造においては、内部が陽圧に保持されたアイソレータが用いられる。また、製品の無菌性を高度に保証するためには、HEPA フィルター、グローブ、ハーフスーツ及び各種シール部の保守・点検を含む包括的な予防保全プログラムが必要である。

#### 19.1.1 一般要件

- 1) 無菌医薬品に係る製品の製造を目的とするアイソレータを設置する環境の空気の清浄度レベルは、少なくともグレードDとすること。
- 2) 二つのアイソレータの接続並びに無菌資材並びに無菌原料の搬入及び搬出に用いる接続ポートは、アイソレータの無菌性を維持することができる構造とすること。
- 3) ハーフスーツ、グローブ、搬出口及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) 製品搬出口等の開口部にあっては、外部からの汚染を防ぐことができる構造とし、常にアイソレータ内部から外部へ向かう気流を確保すること。一般的には適切な差圧を維持することにより達成する。
- 5) アイソレータ設備の内表面の除染手順については、適用する除染剤に対して抵抗性の高い芽胞の4～6 log の減少が達成されることを検証したものであること。除染の程度は、アイソレータ設備の用途及びバイオバーデンを考慮して設定すること。アイソレータ設備に持ち込む資材等の除染手順についても、同様に4～6 log の減少を実証の上確保すること。
- 6) 製品と接触する表面の除染手順については、除染前のバイオバーデンをできるだけ低く抑える方策を講じると共に、6 log 以上の減少を達成できる条件によること。
- 7) あらかじめ定めた基準に基づいてリーク試験を実施すること。
- 8) 除染の頻度は、リスクに基づいて適切に設定し、バリデーションによって確立して定期的に見直すこと。

#### 19.1.2 アイソレータシステムの設計

アイソレータシステムの設計においては、装置の構造、運転条件、アイソレータ内で行う各種作業に関するリスク評価を行い、結果を仕様に反映すること。

### 19.1.3 空調システム

- 1) アイソレータ設備の内部の清浄度は、グレードAに適合するものであること。
- 2) アイソレータシステムの換気回数は、微粒子及び汚染物質の増加並びに昇温を避けるために十分な回数であること。
- 3) 空気の流速及び気流パターンは、アイソレータシステムの内部における作業内容に適した清浄環境を維持するために十分なものであること。
- 4) アイソレータ設備の内部の空気の循環は、HEPA規格以上のフィルターを介して行うこと。アイソレータの外部との吸排気もHEPA規格以上のフィルターを通すこと。
- 5) アイソレータの差圧は設置室に対して最低17.5 パスカル程度を保持すること。ただし、作業にハーフスーツ、グローブを使用する場合等、作業の内容によっては、さらに高い差圧を保持することが必要となる。運転中は差圧について連続的にモニタリングを行い、圧力異常低下時においては警報を発するようにされていること。

### 19.1.4 除染

- 1) 除染工程の確立に当たっては以下の点を考慮すること。
  - ① アイソレータシステム内表面の除染に先立ち、必要に応じてアイソレータシステム内表面を洗浄し、乾燥させること。
  - ② 除染剤の投入量
  - ③ バイオロジカルインジケータ
  - ④ ケミカルインジケータ
  - ⑤ アイソレータ内部及び周囲の温度分布
  - ⑥ 湿度
  - ⑦ 除染剤への暴露時間(除染時間)
  - ⑧ ガス除染剤の場合は暴露濃度
  - ⑨ 差圧
  - ⑩ 除染剤の拡散確認
  - ⑪ バイオバーデン
- 2) 除染剤は、アイソレータシステムの材質、アイソレータ内における作業内容、アイソレータ内部に持ち込む資材等の量及び形態、アイソレータ内部のバイオバーデン等を考慮して選定すること。除染剤は、過酸化水素のほか、過酢酸、オゾン、二酸化塩素等である。
- 3) 除染に使用するミスト、蒸気又はガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した職員が除染作業を行うこと。
- 4) 除染後、除染剤濃度が許容基準以下に低下していることを確認すること。この許容基準は職員の安全のほか、製品や後続工程への影響を考慮すること。
- 5) 除染剤はロット毎に、あらかじめ定められた除染剤の組成との同一性を確認すること。

### 19.1.5 教育訓練

アイソレータシステムの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項。

- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法.
- 3) アイソレータ設備内部の除染.
- 4) アイソレータ設備の完全性試験.
- 5) 製品等及び資材の搬入及び製品の搬出.
- 6) アイソレータ設備の運転, モニタリング及び維持管理.
- 7) 化学物質等安全データシートに基づいた除染剤の安全管理及びアイソレータ設備との適合性.
- 8) 工程に特異的な標準作業手順.

#### 19.1.6 日常管理

アイソレータ設備の日常管理には, 少なくとも以下の事項を含むこと.

- 1) バリデーシヨンの結果を基に, アイソレータ設備を運転する作業に係る手順書を作成すること.
- 2) アイソレータ設備では比較的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, 一定期間毎及び除染の都度その前にリーク試験を行うこと. 以下にリーク試験の例を示すが, リーク試験はこれらの方法に限らない.
  - ① 圧ホールド試験
  - ② ガス検出法
- 3) グローブの素材は使用する洗剤及び除染剤に耐性のあるものを使用すること.
- 4) グローブは毎使用時, 目視により破れ等がないことを確認すること.
- 5) グローブによる作業は, グローブを保護する目的でインナーグローブを装着して行うことが望ましい.
- 6) 物理的なグローブリーク試験及びスワブ法等による微生物学的なモニタリングは定期的に行うことが望ましい.
- 7) 消耗資材について, 維持管理のための計画を作成し, 交換の時期を明らかにしておくこと.
- 8) 除染を実施するときは, 温度, 湿度, ガス濃度等, 除染に影響を及ぼすと考えられる項目について, あらかじめ定めた測定ポイント箇所において測定し, 記録を作成すること.
- 9) アイソレータ内部の微粒子数は, あらかじめ定めた箇所において, 一定間隔でモニタリングを行うこと.
- 10) 微生物学的モニタリングは, 構造設備の特徴及び作業の特性に応じたリスクに基づき, あらかじめ定めた箇所において一定間隔で実施すること. 一般的には, アイソレータ設備内部の表面, グローブの表面, アイソレータ設備に搬入した資材及びそれらの接触箇所等がモニタリングの対象となる. 測定箇所と測定頻度の妥当性については, 定期的に評価すること.

#### 19.2 アクセス制限バリアシステム (RABS)

アクセス制限バリアシステム (Restricted Access Barrier System, 以下 RABS) は, 無菌操作において職員と重要区域を分離し, 職員による重要区域への直接的な介入を減らすことにより, 製品の

高度な無菌性を達成する方策の一つである。

RABSは、物理的な障壁と、HEPAフィルターを介して供給される気流、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。

RABS の設備構成は、簡易的なハードウォールから、アイソレータと同等の強固な障壁と隔離性能をもつものまで様々である。また付随する空調システムの方式については、設置室の空調を利用するものや、独立した空調系統を持つもの等がある。本章では、RABS の設計並びに運用に関する基本的要件を示す。

### 19.2.1 一般要件

- 1) RABS 内の環境や空調システムは、本指針の7章に示す重要区域に掛かる要件を満足すること。
- 2) RABS が設置される部屋は直接支援区域として定義し、その環境の空気の清浄度レベルは、グレード B 以上とすること。
- 3) 無菌操作中に職員が介入する場合は、グローブ、又はハーフスーツを介して作業を行うこと。グローブやハーフスーツについては、製品汚染のリスクを最小限とするために、消毒や点検、交換などに関して適切な手順を定め、これを実行すること。グローブの運用に関する具体的な要件については 19.1 アイソレータの章を参照のこと。
- 4) RABS 内の製品接触面は SIP により滅菌されることが望ましい。SIP が不可能な部分については、オートクレーブなどで滅菌した後、無菌的に組み立てること。アイソレータのような除染工程を実施することが可能な場合は、製品接触面について更に高度な微生物学的清浄度を達成することができる。
- 5) RABS 内の製品の非接触面については、適切な方法により消毒を行うこと。
- 6) RABS 内へ滅菌された材料を持ち込む場合は、汚染を防ぐ適切な移送システムによって行うこと。容器に入った材料を容器毎、RABS 内に持ち込む場合は、容器の外表面を適切な方法で除染すること。
- 7) 製造作業中に RABS の扉を開けて職員の介入操作を行う場合は、製品の汚染リスクが高くなるため、以下に留意すること。
  - a. 介入操作後に適切な消毒を行い、潜在的な汚染リスクを排除すること。
  - b. 扉を開けた時に RABS 内にあった容器の扱いについては、製品に対する汚染リスクに基づき、予め適切な処置手順を定めておくこと。想定外の事象により扉を開けた場合は、原則として RABS 内の容器を全て取り除くこと。
  - c. 介入操作は全て記録すること。
- 8) 無菌操作中に開ける可能性のある扉の外側には、ISO5(少なくとも無負荷時)のプロテクションブースを備えていることが望ましい。扉を開けたときに、RABS 内からプロテクションブースへ向かう気流が確保されること。

### 19.2.2 教育訓練

RABSの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法
- 3) RABS 内部の消毒
- 4) 中間製品、資材等の搬入及び搬出手順
- 5) RABS の運転、監視、測定及び維持管理
- 6) 扉を開けて行う介入操作の手順と留意事項

### 19.3 ブローフィルシール

ブローフィルシールは、清浄環境下において、プラスチックペレットからプラスチック容器を成型するとともに、同時に充てん及び閉そくを行い、無菌製品を製造する一貫製造方式による技術である。容器の成型、充てん及び熔閉を連続して密閉環境において行うもので、充填中は作業者の介入が全く無く、高度な無菌環境が維持されるため、通常、製品の熔閉後の滅菌(高圧蒸気滅菌等)を行わずに無菌性を保証できる。閉鎖系による自動一貫連続工程であるために、製造時の汚染の機会が比較的少ない点に特徴がある。

ただし、完全な閉鎖系の中で充填閉そくが行われるものや、キャップや中栓を外部から投入するものなど、異なるタイプのシステムがあるので、それぞれの特徴に応じた無菌管理プログラムを構築する必要がある。

#### 19.3.1 ブローフィルシールの範囲及び対象工程

ブローフィルシールによって製造する無菌医薬品に係る製品の製造工程へのこの指針の適用については、充てん及び熔閉の後に滅菌(高圧蒸気滅菌等)のない製造工程であって、液状医薬品に係る製品の製造においては薬液の除菌ろ過以後、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまで、粉末医薬品に係る製品の製造においては無菌粉末の供給、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまでを対象とする。これに関係した工程のうち、特に留意すべき事項は以下のとおりである。

- 1) プラスチック容器からの可塑剤、添加物、未重合モノマー等の溶出
- 2) プラスチックペレットのパイロジェン
- 3) 容器成型の環境
- 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レベル及び設備の設置環境
- 7) 熔閉作業

特に、2)プラスチックのパイロジェン、3)容器成型の環境、成型された容器内の空間の清浄度

レベル, 6) 充てん環境の清浄度レベル, 7) 熔閉作業及び「無菌性の評価」について無菌性の管理の面から厳密な基準が必要である。

### 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

#### 1) ブローフィルシール工程の重要工程

- ① 液調製
- ② ろ過滅菌
- ③ ろ過した液の保管
- ④ 成型(成型の環境に供給される清浄空気を含む。)
- ⑤ 充てん
- ⑥ 熔閉

#### 2) ブローフィルシール工程の特徴

- ① プラスチック容器の成型, 充てん及び熔閉操作は, 連続した自動作業によって行われる。
- ② 充てん及び熔閉作業は, 周辺と隔離された小空間において行われる。このため通常の無菌製品の製造において必要となる空気の清浄度レベルがグレード A のいわゆる無菌室は必ずしも必要ではなく, 成型及び充てんに係る部分の局所小空間がグレード A の清浄度レベルに保持されていればよい。したがって, 成型及び充てんに係る部分の局所小空間の清浄度レベルの管理が重要となる。

### 19.3.3 プラスチック容器の無菌性保証

ブローフィルシールにおいては, 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。プラスチック容器の内面の無菌性が確保されていることを保証するためには, 次の条件が必要となる。

- 1) プラスチックペレットの保管期間に, 製品の無菌性やパイロジェンレベルに影響を及ぼすほどの微生物汚染が起きないように適切に管理されていること。
- 2) 熔融及び成型の温度及び時間は, 樹脂の成型のみならず, 樹脂由来の微生物滅菌の観点からも重要である。プラスチックの熔融及び成型に至る時間及び温度が乾熱滅菌(プラスチックペレットが熔融され, 成型される工程は, 水分のない乾熱状態となる。)の条件として妥当なものであることが検証され, かつ管理されていること。

参考: 日米欧薬局方においては, 乾熱滅菌の指標菌として, *Bacillus atrophaeus* を推奨している。*B. atrophaeus* ATCC9372 についてガラス上における実測  $D_{160}$  値は 0.89~1.22, プラスチック上においては 1.22~2.07 と報告されている。

- 3) 成型及び充てん工程の無菌性を, プロセスシミュレーションによって検証すること。

### 19.3.4 ブローフィルシール工程の重要管理項目

ブローフィルシール工程において、重要な管理項目を示す。

1) プラスチックペレットのバイオバーデン

プラスチックの材質及び添加剤のバイオバーデン(特に真菌)は、事前に確認されているべきものであるが、プラスチックペレット供給者からの情報が十分でない場合においては、プラスチックペレットの清浄度レベルに留意すること。

2) プラスチックの熔融温度及び押し出し成型までの時間の管理を行うこと。

3) 薬液調製ラインの滅菌及び製品の無菌性の保証のため、薬液の製造及び輸送のラインは、CIP 及び SIP を行うことができるように設計されていることが望ましい。CIP 又は SIP を行うことができない設備においては、同等の結果が保証されるような管理を行うこと。

4) 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、成型及び充てんに係る部分のみである。成型及び充てんに係る部分の局所の環境及びそこに供給される空気の清浄度レベルはグレード A を満足すること。

成型及び充てんに係る設備の周辺の空気の清浄度レベルはグレード C であること。職員の更衣についても設置環境に応じた清浄衣を着用すること。

5) 射出成型用空気の品質及び空気フィルターの完全性

容器内表面に接触する空気は、ろ過滅菌エアフィルターを通した空気を用いること。圧縮空気を使用する場合は、油分や水分などの管理が行うことが重要である。また生菌数及び微粒子数に係る清浄度レベルに関して、グレード A 相当に管理すること。

6) 充てんの局所空間の空気

充填局所空間となる充填ノズルが存在するエアシャワー室とプラスチック材料が熔融して吐出する部分への供給エアは、空気ろ過滅菌フィルターを使用することが一般である。この局所環境のモニタリングには、浮遊微粒子数を測定する方法が一般的であるが、当該限定区域をろ過滅菌フィルターを介した無菌エアでパージしている場合は、フィルターの完全性を確認することにより、無菌エアの無菌性を保証すること。

加えて、職員による調整操作や準備作業が充填中に介在することから、それらを考慮した適切な環境モニタリングを実施すること。

7) 製品の冷却媒体及び製品の品質

冷却媒体が直接製品に接触することはないが、樹脂中への万一の漏えい又は混入に留意すること。

8) 熔閉の完全性

熔閉の完全性は、ブローフィルシールに係る工程管理において極めて重要である。希ガス封入検知法、高圧電気検知法その他種々の方法が考案されている。適切な方法により熔閉の完全性を保証すること。また、その方法の信頼性を調査しておくことが重要である。

9) ブローフィルシール工程の CIP 及び SIP (温度、時間及び  $F_0$ )

10) 充てんラインの SIP 及び無菌性保持の完全性

- 11) 熔閉工程に係るチャレンジテスト
- 12) 充てん工程に係る培地シミュレーションテスト
- 13) 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長時間に亘り連続運転されることが多い。薬液の安定性や工程全体の微生物汚染リスクに応じて、連続運転の上限時間を定めておかなければならない。また、中断又は休止の後の再開の手順及び確認事項を定め、これを遵守しなければならない。

## 20. プロセスシミュレーション

### 20.1 概要と範囲

プロセスシミュレーションとは、「培地充てん試験法」の考え方を全無菌工程に広めたものである。無菌製品は、複数の無菌化工程、無菌原料及び無菌資材の組合せによる複合的な工程により製造されるものであり、充てん工程は無菌製品を製造するための一工程である。無菌操作法により製造される製品の無菌性保証の適切性を検証するためには、無菌操作により行う工程の全てについてバリデーションを行わなければならない。プロセスシミュレーションはその一方法であり、製品の代わりに培地又は菌の増殖を保持する物質を用い、無菌充てん工程にとどまらず、無菌医薬品に係る製品の製造工程全般の評価を行う方法である。その対象範囲は、「ろ過」、「晶出」、「乾燥」、「粉碎」、「混合」、「粉末のトレイ凍結乾燥工程」、「乾燥工程」等無菌原薬に係る製品の製造工程、「充てん」、「閉そく」等の無菌製剤に係る製品の製造工程全般が包含されている。

また、作業を行う職員、作業環境、作業及び操作は、実際の製品の製造工程に可能な限り準じることとし、かつ、実用的な範囲内でワーストケースを想定して行う。実施にあたっては、日本薬局方 参考情報「培地充てん試験(プロセスシミュレーション)」を参考にすること。

### 20.2 実施要領

#### 20.2.1 実施頻度

##### 1) 初期評価

初期評価の対象は、それぞれ初めて使用する設備、装置、工程及び異なった容器デザイン(同じ容器デザインでサイズの異なるものは除く)などである。日本薬局方を参考にそれぞれの充てんラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、プロセスシミュレーションを少なくとも連続3回、別々の日に実施する。バルクの場合は一製造単位の量を用い、プロセスシミュレーションを実施する。

##### 2) 再評価

各無菌操作工程及び充てんラインの各作業シフトについて、日本薬局方を参考にそれぞれの充てんラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、少なくとも半年毎にプロセスシミュレーションを実施する。バルクの場合は一製造単位の量を用い、プロセスシミュレーションを実施する。無菌重要工程に携わる職員は、無菌操作に関する教育訓練を受け、少なくとも年1回の頻度でプロセスシミュレーションに参加すること。



各無菌操作工程及び充てんラインを6箇月以上使用しなかった場合は、再使用する前に初期評価に準じる回数のプロセスシミュレーションを実施する。

無菌性保証に影響を与える工程、設備又は装置の変更、無菌重要工程に携わる職員の変更、環境微生物試験結果の異常、最終製品の無菌試験で汚染製品が認められた場合には、必要に応じて初期評価に準じる回数のプロセスシミュレーションを実施する。

### 20.2.2 培地の選択と性能試験

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地又は他の適当な培地を使用する。粉末製品を対象とする場合等は放射線滅菌を行ったサロゲイト(乳糖、D-マンニトール、ポリエチレングリコール、粉末培地等)を用いる。使用する培地の性能試験及びサロゲイトの微生物発育阻止活性試験は日本薬局方を参考に実施すること。

### 20.3 プロセスシミュレーションの留意事項

プロセスシミュレーションでは製品の無菌性保証に影響を与える全ての工程、設備、操作等を評価の対象としなければならない。そのため、プロセスシミュレーションを行う際には、次の点に留意する。

- 1) 施設、装置等の清掃、製造設備、容器、栓、トレイ等の洗浄・滅菌は標準操作手順書に従って行う。
- 2) 通常実施する製造段階及び一時的な介在作業は全てシミュレートする。
- 3) 日常的に発生することが分かっている一時的な介在作業(例えば、重量調整、無菌原料、容器や栓の供給、環境モニタリング等)及び想定される無菌操作中の突発的な作業(ライン修正、設備の調整、部品の修理又は交換など)については、実用的な範囲でワーストケースを考慮してシミュレートする。
- 4) 設備の運転条件(ライン速度等)や使用する容器等は、汚染の機会の高い条件を設定する。
- 5) プロセスシミュレーションを行う時間は最長製造時間を考慮して、実施する。
- 6) 関係する全ての職員はプロセスシミュレーションに参加し、職員は最多職員数及び作業シフトを考慮して、実施する。
- 7) 容器に培地を充てんする場合の培地充てん量は、旋回や反転させることで容器内全面に接触し、微生物の生育を確実に判別できる量とする。
- 8) 不活性化ガスを日常的な製造で使用している場合でも、嫌気的な条件でのシミュレーションを目的としていない限り、不活性化ガスを空気に換える。

### 20.4 培養及び観察

- 1) 培養に先立ち、容器に漏れが認められたもの、又は損傷したものは記録した上で除去する。
- 2) 培地を充てんした容器を旋回や反転させ、容器内全面に培地を接触させる。
- 3) 培養は 20～35℃の範囲内の設定温度で 14 日間以上実施する。この範囲以外の温度で培養

する場合は、その妥当性を示すこと。培養温度は設定温度に対して±2.5°Cの範囲内であること。

- 4) 異なる二つの温度で培養する場合には低い温度で7日間以上、次いで高い温度で7日間以上培養する。
- 5) 培養最終日に菌の発育の有無を観察する。
- 6) 汚染が認められた場合は、汚染菌の同定及び性状検査を行い、汚染原因の調査に役立てる。

## 20.5 プロセスシミュレーションの許容基準

日本薬局方の許容基準に準じる。汚染が認められた場合は、日本薬局方を参考に必要な行動をとる。

## 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

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は、初期評価を行った後、以下の条件を満たし、微生物による汚染リスクの低いことが立証できる場合は、実施頻度を低減することができる。

- 1) 構造的に職員と医薬品の暴露する環境が完全に隔離され、職員はバリアやグローブを介さなければ直接介入作業を行うことがない。
- 2) アイソレータシステムのリスク管理(グローブ、差圧、開口部からの逆流、搬出入操作、滅菌トンネル冷却部の影響、除染等)が、それぞれの項目に適切な技術と頻度で十分に実施されている。
- 3) 空調設備、設備・機器等の薬液接触面、ろ過性能など医薬品の無菌性を構成する他の要素が適切なバリデーションや定期的な再評価により別途保証されている。

## 【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

法令、通知等のほか、本指針の他章に加え、細胞培養又は発酵により製造する原薬に係る製品の管理において注意すべき点を挙げる。

- 1) この項において「クラシカル工程」とは、天然に存在する、又は従来からある手法により変化させた微生物や細胞を使用した製造工程を指し、「バイオテクノロジー工程」とは、組換え DNA、ハイブリドーマその他の生物工学的技術により生み出され又は変化させた細胞又は微生物を使用した製造工程を指す。タンパク又はポリペプチド生産における微生物等の管理レベルは一般的にバイオテクノロジー工程に係る管理の方がクラシカル工程に係る管理よりも厳格なものが求められる。また、クラシカル工程に分類される天然型ヒト又は動物細胞を用いる培養

法においては、それぞれ使用する細胞の種由来微生物、ウイルス等の製造工程への混入に特別の注意を払う必要がある。

- 2) 細胞培養又は発酵により製造する際の原料(培地、緩衝成分等)は、汚染の原因となる微生物の格好の栄養分となりうるため、原料供給者及び調製法並びに製造する無菌医薬品に係る製品の種類、特性及び製造工程に応じて、バイオバーデン等必要な管理項目を適切に定め管理すること。細胞培養に使用する培地等については、マイコプラズマ等についても必要に応じて管理すること。
- 3) 細胞培養又は発酵により製造する製品に係る作業区域については、作業の種類に応じて清浄度レベルを適切に定め管理すること。設備が密閉系の場合においては重要区域とする必要はないが、汚染防止のために必要な清浄度レベルを設定し管理すること。
- 4) 原薬製造におけるウイルス汚染の防止策やウイルス安全対策については、ICH ガイドライン Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全評価」に従うこと。
- 5) 工程内管理及び品質管理(重要工程のモニタリングを含む)においては、微生物管理の観点から、装置の滅菌、環境微生物モニタリング等の記録及び逸脱に係る記録を作成し保管すること。
- 6) 細胞培養又は発酵に係る作業所に関して、立入り制限、更衣基準、健康管理等の衛生管理に関する基準を定め、作業に係る職員に対する教育訓練を適宜実施すること。

#### A1.2 細胞培養又は発酵

- 1) ワーキング・セル・バンク等細胞培養又は発酵工程においての出発原料はその汚染を防止するために、作製毎に特性解析及びウイルスや微生物に関する安全性情報を収集し、それらの情報に基づき適切な管理及び手順を定めて製造に供すること。
- 2) 細胞基材、培地、緩衝液及びガスの無菌的な添加を、閉鎖系又は開放系で行う場合には、無菌性と封じ込めを考慮した設備を使用すること。培養槽への接種やその後の移送、又は培地や緩衝液等を添加する際に、開放容器を用いて行う必要がある場合には汚染を最小限にするための管理及び手順を定めること。
- 3) 重要な工程管理パラメータ(pH、温度、溶存酸素等)や収量の変化等についてモニタリングを行い、通常と異なる挙動が示された場合には、細菌、真菌、マイコプラズマ等による汚染の可能性について検証すること。
- 4) パーフュージョンなど培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ連続的に培養液を排出させる連続培養装置方式を用いる場合においては、培養期間中の当該培養槽における連続培養が汚染等による製品品質への悪影響をもたらさない条件で実施できることを保証するために必要な措置を採ること。
- 5) 細胞培養及び発酵に係る装置は、使用後には清浄化し滅菌すること。クラシカル工程用の発酵装置は適切に清浄化し消毒すること。遺伝子組み換え技術によって構築された微生物若し

くは細胞を微生物等安全管理区域外に移送(廃棄を含む)する場合は、遺伝子組換え生物の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)に従い事前にバリデートされた方法にて不活性化処理後に実施するものとし、培養又は発酵終了後の細胞に対し完全なる不活性化処理が適切に行われたことを毎回確認すること。細胞培養装置及び発酵装置の洗浄については被洗浄物の特性を考慮した洗浄方法を設定すること。CIP, SIP 等のほかに、設備の構造に応じて、分解洗浄、手洗浄等も必要に応じて行うこと。

- 6) 培地は培養液又は発酵液の品質を保護するために使用前に適切な方法により滅菌すること。
- 7) 微生物等による汚染が発生した場合の措置(除染、廃棄、洗浄性確認、最終製品への影響)を標準化しておくこと。
- 8) 播種工程あるいは添加物の添加作業などは閉鎖系で行うことを原則とする。開放容器を使用する作業は、汚染を防止するために安全キャビネット又は同様に管理された封じ込め設備において行うこと。なお、作業に係る職員や環境への汚染防止並びに製造工程への汚染防止との双方の観点から管理すること。

### A1.3 ハーベスト、分離及び精製

- 1) 細胞若しくは細胞組成物を除去し又は細胞破壊後の細胞組成物を回収するハーベスト工程は、回収液への汚染防止のみならず、作業に係る職員や環境への汚染を最小限のものとするように設計された設備及び区域において行うこと。
- 2) 精製工程において開放設備を使用する場合には、精製中間体の品質を保持するのに適切に管理された清浄環境下において実施すること。
- 3) 製造に用いた微生物又は細胞、細胞残さ及び培地成分を除去し又は不活化するための工程は、有効成分の分解、汚染等による品質の低下を最小限のものにするために適切な装置及び製造条件を選択すること。
- 4) 精製工程において使用する緩衝液、カラムクロマトグラフィー装置等は必ずしも無菌である必要はないが製品の品質に影響を及ぼさない微生物レベル以下に管理すること。滅菌を施すことができない精製装置やカラムクロマトグラフィー装置等は使用できる有機溶媒あるいはアルカリ液等を用いて除染すること。バイオーバーデンは工程の種類、工程の操作時間、緩衝液、温度、pH 等によって異なるので、各工程に合った管理レベルを設定し製造すること。また、滅菌を施すことができない工程の場合にはエンドトキシンを増加を適切に検出できるよう工程管理としてエンドトキシンの測定を行い適切な管理レベルを設定すること。
- 5) 全ての装置は、使用后適切に清浄化を行うとともに必要に応じて消毒又は可能である場合には滅菌を行うこと。
- 6) 精製された原薬又は中間製品はろ過滅菌等により適切な保管条件を設定して保管すること。

## A2 製薬用水

以下に製薬用水の製造管理及び品質管理に関する基本的な考え方を示す。

## A2.1 製薬用水設備の基本設計の留意点

要求される品質に適合する製薬用水を恒常的に製造するため、製薬用水設備、製造管理及び品質管理に関する手順並びにその他の方法を、あらかじめ明確に定めてから基本設計を行う。基本設計上、考慮すべき重要事項を以下に示す。

- 1) 製薬用水の種類及び規格、量及び管理方法を明確にすること。
- 2) 季節的な変動を含め原水の水質を把握すること。
- 3) 最大瞬間使用量、使用時間、使用頻度、ユースポイントでの諸条件(温度、取出し箇所数、分枝管や管径などの配管規格)等を設定すること。
- 4) 微生物管理を確実にするための殺菌又は滅菌を考慮した設備とすること。
- 5) 当該規格の水質が恒常的に得られるように適切な監視を行うために必要なサンプリング位置を十分に検討すること。サンプリングは、ユースポイントだけでなく、製薬用水の製造工程の重要な個所においても行うこと。水質評価が必要な箇所では、適切なサンプリング操作が行える構造であること。構造的にサンプリング口を設けることが困難な場合は、できる限りユースポイントに近い場所にサンプリング口を設けることが望ましい。
- 6) ユースポイントへの水の供給は循環方式を原則とするが、循環しない場合は水質が維持できるよう手段を講じること。精製水設備の下流工程では、菌増殖の可能性を考慮し、フィルターは利用しないこと。ただし、精製水設備の上流側では、不純物除去目的に適切なフィルターを選定し、設置することがある。(例:活性炭塔出口の保護フィルター等)
- 7) ユースポイントからの逆流が無いように圧力差、弁の開閉の順序などを考慮すること。
- 8) 製薬用水設備に使用する材質は目的とする水質を維持管理できる材質を選定すること。特に注射用水の接触箇所では、例えばSUS316系のように耐食性の強い材質を選定し、表面の平滑性にも配慮し適切な材質を選定すること。ピュアスチームによる滅菌や高温循環配管は不働態化処理を実施することが望ましい。
- 9) 当該設備内配管は容易に排水できるような勾配を設けること。
- 10) 主管管がチーズ管(T字管)などで分枝し、その先にバルブなどの閉止機構があるようなデッドレグは、水が滞留しやすくなるので、主管の中心から枝管の先の閉止機構までの距離が枝管内径の6倍以内にとすること。可能であれば3倍以内が好ましい。
- 11) 計器類は滞留が無いようなサンタリータイプを選定すること。
- 12) 管内流体の方向及びその種類を、人がアクセス可能な箇所の管外面に適当な間隔で表示すること。

### A2.1.1 前処理設備

前処理設備の選定に当たっては、原水の重金属、遊離塩素、有機物質、微生物、コロイド状粒子等の量を調査の上、目的とする用水規格が恒常的に維持管理でき、かつ設備の処理効率、寿命等が最大とするように考慮すること。

### A2.1.2 注射用水製造設備

注射用水製造設備は、定期的にピュアスチームを用いて、滅菌を行うことを可能にすること。耐熱性等の問題によりピュアスチームによる滅菌を行うことができない場合においては、熱水又は薬品による殺菌が可能な設備とすること。注射用水設備に関する留意点を以下に示す。

#### 1) 蒸留器

蒸留法には一般的に、単効用缶式、多重効用缶式、蒸気圧縮式等があるが、多重効用缶式及び蒸気圧縮式の二つの方式は製造能力が高く、熱効率がよいため、大容量の製薬用水の製造設備として有用である。3つの蒸留方式にはそれぞれ特徴があるため、用途及び使用量等に応じ適切に選定すること。

設計に際しては、蒸留器の要求に見合った供給水の前処理(イオン交換, RO, UF 等)を組み合わせ、不純物が水蒸気に付随して持ち込まれる飛沫同伴の防止、濃縮による硬度スケールの発生防止のための、濃縮排水量の適切な設定等を考慮すること。

#### 2) 逆浸透膜処理装置

逆浸透法(RO)は、半透膜と十分な膜間の圧力差による水の透過により、無機塩類程度の小分子溶質、溶媒分子、微生物、エンドトキシン等を原水中のそれぞれの濃度に応じて除去し、水質要因を改善する。ROは常温操作が可能であり、蒸留法器に比べてエネルギーコストを低減させることはできるが、ピンホール等による二次側へのリーク及び微生物汚染の管理が蒸留器以上に必要である。RO膜ユニットの設計に関する留意点を以下に示す。

- ① 二酸化炭素及びアンモニアガスは、ROによって除去できないので、必要に応じてRO処理前に脱気、中和、イオン交換等により除去すること。
- ② 供給される水の前処理段階において、微生物の管理とモニタリングプログラムに係る設備を組み入れ、あらかじめ定めた管理基準に適合する水質の維持を図ること。
- ③ 一般に常温における操作であり、その膜の構造からピンホール等によるリークで、二次側を汚染する可能性があるため、信頼性向上及び管理の面から、直列二段構成とすることが望ましい。さらに下流においてはUV殺菌、加熱処理等を行い、微生物増殖の抑制を行うこと。

#### 3) 限外ろ過膜装置

限外ろ過法(UF)は、エンドトキシン除去能を有する超ろ過法の一つである。ROとは異なり、高圧を与える必要がなく、耐熱性にすぐれる。また蒸気滅菌にも耐えられる材質のUF膜もあり、装置内の高温水滅菌及び薬品処理が比較的容易である。UFを利用するに当たっては、分画分子量6,000Da程度以上の有機物を除去することを目的とし、当該目的に合致するグレードのUF膜を利用するものとすることが望ましい。ROと同様に、UFの精製機能は上流側の水質及び設備にもよるが、微粒子、微生物等に起因する目詰まり等による菌増殖が精製能力及び水質に悪影響を及ぼさないよう日常の維持管理を行う必要がある。

#### 4) 注射用水等の貯蔵設備

注射用水は、微生物汚染及び他の化学的成分の混入汚染を避けるために、製造後速やかに使用することが望ましい。貯留する際は以下の点に留意すること。

- ① 水槽は内面が平滑な密封型とし、水槽からの水位計取り付け部のようなノズルの数は必要最小限とし、ノズルは可能な限り短いものとする。
- ② 滞留部分を生じず、内部の洗浄が容易であって、完全に排水することが可能な構造とすること。
- ③ 水槽は、水の入替わり(Turnover)ができる限り早くなるように適切な容量のものとする。水槽内での長期間の貯留はできるだけ避けること。長期間の貯留は、その期間をバリデーションにより定めること。
- ④ 通気口には、微生物及び異物の侵入を防ぐために、疎水性の孔径 0.2/0.22  $\mu\text{m}$  のベントフィルターを取り付けること。ベントフィルターは取り付け前及び定期的にその完全性を確認すること。
- ⑤ 貯水タンク内に熱水が供給される場合には、蒸気の凝縮によってベントフィルターの閉そくを防止するためベントフィルターの周りにヒーターを設置するのが望ましい。
- ⑥ 熱水で殺菌を行う場合においては、上部も含め水槽内全体に熱が行き渡るような機構を付加すること。
- ⑦ 一般的な安全弁は構造的に殺菌や滅菌が困難であるので、水槽内の水質の完全性を守るため、サニタリー式の安全弁を採用するか、破裂板(Rupture Disc Valve)を併用する。破裂板を用いる場合は、破れたときにそれを知らせる警告装置の設置が望ましい。
- ⑧ 水槽内面の気液界面は微生物が繁殖しやすく、腐食を生じやすいので、頂部も含め流水により常に流動させて、水槽内全体に流水が行き渡ることが望ましい。

#### 5) 配管構造

水槽に貯えられた製薬用水は、配管を通してユースポイントに運ばれるが、その管径が比較的小さくかつ密閉系であり一度設置されると内部の確認が困難となる。このため設計段階から管理方法及びトラブル防止対策についてよく検討しておく必要がある。主な留意点を以下に示す。

- ① 基本的には、水が常時流れないバイパス配管及び枝管は可能な限り設けないことが望ましい。
- ② 注射用水は、微生物及び有機物の定着を防ぐために 80°C 以上に加熱し、十分な乱流となる流速で常時循環させることが望ましい。循環させない場合においては水質維持が可能となるように排水し、水を入れ替えるものとする。
- ③ 常温で循環するラインは、微生物増殖防止のための方法を考慮すること。例えば、途中に UV ランプ(紫外線滅菌灯)を設置するなどの方法がある。
- ④ ループ内はユースポイントからの逆流が無いように圧力を維持するなど対策を講じること。
- ⑤ 循環しない方式を採用する場合においては、使用前に高温水による洗浄やスチーム滅菌により微生物汚染を防止できるような手段を講じること。
- ⑥ 横引き配管には排水時及び滅菌時の水の滞留を防止できるように可能な限り 1/100 以上の勾配を設けること。
- ⑦ ドレインの排出が容易にできるように排出口を設けるとともに、逆流を防止する構造とすること。
- ⑧ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製

品に重大な影響を及ぼす恐れのある製品等の製造に使用する供給配管については、それに係る場所の配管と、設備の停止時、異常時、保守点検時を含めて交差汚染が起こるリスクに対して特段の配慮を行うこと。その他の製品等に係る配管と別系統にするのが望ましいが、同一のラインとならないようにすること。やむなく同一ラインとなる場合は、交叉汚染リスクが最小とするような措置を講じること。

#### 6) 熱交換器

熱媒体のリークによる供給水の汚染を防止すること。一般的には、二重管(Double Tube)又は二重管板型(Double Tube Sheet Type)のシェルアンドチューブを採用する。注射用水ラインにプレート型熱交換器を使用しないこと。その他の型の熱交換器を使用する場合は、供給水側が熱媒体に汚染されない型式を選定すること。供給水側への汚染のリスクが想定される場合は、供給水側の圧力が常に熱媒体側より高くなるようにし、その圧力差の監視を行うことができるように計器及び警報を取り付けること。

#### 7) ユースポイント及びサンプリングポイント

以下のことに留意し、適切な設計及び管理を行うこと。

- ① ユースポイントに滅菌フィルターを取り付けることは、設備中の微生物汚染モニタリングを困難なものとし、フィルターに捕捉された微生物や、フィルター部分で増殖した死骸からエンドトキシンが放出されることから、原則として行わないこと。やむを得ずこのような滅菌フィルターの取付けを行うときは、当該滅菌フィルターの殺菌・滅菌や交換頻度を、バリデーションを実施して、定めること。なお、供給ループ中にはフィルターを設置しないことが望ましい。
- ② ユースポイントにおいてサンプリングすることができない場合は、できるだけその近傍にサンプリング口を設置すること。ただし、サンプリング口の設置及びサンプリングを行うことのデメリットの方が大きいと考えられる場合は、この限りでない。
- ③ サンプリング箇所は、サンプリング前の初期ブロー及びサンプリング容器の制約を受けないようにすること。

#### 8) バルブ及び計器類

製薬用水に係る設備に設置するダイヤフラム式等のバルブ、計器、検出器等は、液が滞留する部分及びデッドセクションがないものを選定する。バルブは、サニタリー構造仕様とする。水の化学的品質のモニタリングプログラムを適時行うことを可能とするため、導電率計並びに TOC 計をインラインに設置することが望ましい。取付け位置は、当該局部配管内の水質を代表する場所を選定すること。

#### 9) ポンプ

汚染防止が可能なシール構造を持つサニタリー仕様とし、熱水による殺菌及びピュアスチームによる滅菌を考慮したものとする。一般的にはステンレス製遠心ポンプが多用されるが、水の最大瞬間消費量、流速等、水槽からユースポイントまでの配管構成、対象とする配管に係る諸事項を勘案した上で、揚程、吐出能力、水接触面粗度(表面の平滑度)、シール性等の性能等が適切なポ



ランプを選定することが望ましい。

#### 10) UV(紫外線)殺菌用ランプ

増殖した微生物の殺菌のために、流水配管中に UV ランプを設置することも可能であるが、UV ランプの能力には限界があるため、その原理をよく理解した上で使用すること。UV ランプの設計上の留意点を以下に示す。

- ① 目的が殺菌のときは通常 254nm の波長の紫外線を照射するが、照射波長の近傍においてのみ殺菌効果があることに注意すること。殺菌効率は温度、流速、照射強度、対象への照射時間、対象とする微生物の種類等により変動し、UV 照射を受けた微生物は一部に光回復、暗回復の現象が見られるので、完全に死滅しないことを認識すること。
- ② 殺菌を目的とする UV ランプを循環ループ内に設置する場合は、その有用性を十分考慮して、適切な位置を選定すること。

#### A2.2 製薬用水のバリデーション

製薬用水設備のバリデーションプログラムは、設備の設計、据付け、操作及び性能の適格性を確認すると共に、サンプリング計画を含む水質モニタリングプログラム、並びに設備の運転管理及び維持管理プログラムを構築するものである。

- 1) 製薬用水の品質特性の決定
- 2) 利用する原水から、目的とする品質の水を得るために適切な設備の決定
- 3) 設備、工程管理及びモニタリングプログラム技術の選定
- 4) 設備の設計時適格性評価(DQ)
- 5) 設備据付時適格性評価(IQ)

設備据付時適格性評価には、次の項目を含めること。

- ① 計器の校正
  - ② 仕様のとおり設備が図面に基づき据え付けられ、製薬用水設備が運転可能な状況であることの確認
- 6) 運転時適格性評価(OQ)

運転時適格性評価には、以下の項目を含めること。

- ① 設備の機能、アラート、制御が信頼性をもって運転されることを確認
  - ② 適切な警報基準値及び処置基準値が確立されていることを確認
- 7) 稼働性能適格性評価(PQ)

初期の段階(Phase 1)においては、要求される製薬用水の水質が安定的な製造および供給が設備能力として十分に保有していることを確認する。次の Phase 2 においては、各々の要求水質に対する警報基準値及び処置基準値の設定、日常管理の標準操作手順の確立を目的とする。なお、確認を開始するときには、注射用水又は精製水関連の設備においては重要工程の全ユースポイントにおいて、原水及び供給水関連の設備においては各サブグループ及び重要工程に使用するユースポイントにおいて、少なくとも連続3日間から1週間程度、規格に適合する水が製造できていることを確認する。引き続き、同じ確認項目について季節変動の把握及び安定稼働確認のため、定

められた手順と管理基準に基づき、1年間にわたる稼働性能適格性評価(Phase 2)を実施する。この際、機器等の交換頻度の調査も行い、日常管理方法の問題点も抽出する。Phase2 終了後の最終段階(Phase 3)においては、原水質などの季節変動により生じる処理水質の傾向分析により、要求される品質の製薬用水が警報基準値内で安定して製造されていることを確認し、それらを報告書にまとめ、設備と管理プログラム全体を評価する(Phase 3)。

#### 8) 保全プログラム

既にバリデーションが実施された製薬用水設備について、工程管理の定期照査について手順書等を適切に作成し実施するとともに、定期的な再バリデーション(再校正を含む。)についてバリデーション実施計画書(スケジュールを含む。)及び手順書等を適切に作成の上実施し、その結果を踏まえ必要に応じ予防措置又は是正措置(適切な変更管理を含む。)を採ること。

9) 上記 1)~8)に係る手順書を作成すること。

### A2.3 製薬用水の日常管理

#### A2.3.1 概要

日常及び定期的管理プログラムは、初期に実施されたバリデーションにおいて当該工程の妥当性が十分に実証されていることが前提とされること。日常管理項目については、導電率及び全有機体炭素(TOC)の管理が必須であり、定期的管理項目については、製薬用水の使用目的に応じ、上記に加えて生菌数、エンドトキシン、微粒子数等を管理すること。これらの測定頻度は、水質の安定性を考慮して決定すること。日常管理手法の詳細については、日本薬局方参考情報収載の「製薬用水の品質管理」を参照すること。

#### A2.3.2 殺菌処理(サニタイゼーション)

殺菌処理の実施に当たっては、許容されるレベルにまで微生物汚染を減少させ、それを保持する能力を実証するために、バリデーションを実施することが必要である。加熱による殺菌処理では、熱が設備全体に行き渡ることを実証するための熱分布試験を含めること。化学薬品による殺菌処理においては、設備全体が適正な薬品濃度に達していることの実証が必要である。殺菌処理終了後、残存薬品が効果的に除去されていることを実証しなければならない。

殺菌処理の頻度は、一般的に設備のモニタリングプログラムの結果に基づき、その設備が微生物学的に管理された状態において運転され、警報基準値を超えないように定めること。

#### A2.3.3 サンプルング

製薬用水設備が管理下にあり、許容される品質の水を連続的に製していることを確実にする十分な頻度で、製薬用水設備のモニタリングプログラムを行うこと。サンプルングは、その工程及び分配設備内の製薬用水の品質を代表すると思われる箇所において行うものとし、バリデーションデータに基づき頻度を確立し、重要な領域をカバーすること。サンプルング計画は、採取する水に求められる品質特性を考慮して定めること。例えば、注射用水の設備は、微生物学的に厳格なレベル

が要求されることから、サンプリング頻度を他の製薬用水よりも高めることが必要となる。

微生物学的分析用のサンプルは、直ちに試験するか又は分析を始めるまでそのサンプルを適切に保管すること。

直ちにサンプルの試験をしない場合は、その保管状態と保管時間を記録に残すこと。

微生物学的分析は、採取したサンプル中の微生物数を通して、製薬用水設備中に存在するであろう微生物の存在や状態を推定するに過ぎない。したがって、浮遊性微生物数が、製薬用水設備の汚染レベルの指標として使用され、製薬用水設備の警報基準値設定の基礎となる。浮遊性微生物の菌数レベルが一貫して高く出現することは、バイオフィームが進展した指標であり、それを制御する措置が必要である。

#### A2.3.4 警報基準値と処置基準値

製薬用水設備は、その設計仕様の範囲内において運転を続けたときに、許容される品質の水が製造されていることを確かめるために、その品質のモニタリングプログラムを行う。得られたモニタリングデータは確立した工程パラメータ又は製造した水若しくは製品の規格と比較する。また、警報基準値及び処置基準値を日本薬局方参考情報「製薬用水の品質管理」を参考に適切に設定し、製薬用水設備の運転状態の適否判定とともに工程の制御のために使用する。

#### A2.3.5 微生物モニタリングプログラム

製薬用水設備の微生物モニタリングプログラムの主な目的は、製造した水の微生物学的品質の悪化を事前に把握し、製薬用水製造システムの機能的恒常性を維持することで、製造する製薬用水の品質を維持し、製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐことである。微生物を適正なレベルに管理するためには、菌数のみならず出現菌種の把握を行うと共に、データの傾向分析を用いる。

存在する微生物の全てを検出する必要はないが、成長の遅い微生物を含め可能な限り広範囲の微生物を検出することができるようなモニタリング手法を採用する。製薬用水の微生物限度値は日本薬局方参考情報に示された基準等を参考に適切に定める。バリデーションの実施中又は日常管理において、処置基準値を超えた場合は、検出された菌の同定あるいは性状検査を行う。特定の菌が多く検出されるようになった場合は、製薬用水設備中にバイオフィームが形成されている可能性があるため、設備の滅菌あるいはサニタイゼーションを実施する。

#### A2.3.6 製薬用水の導電率と全有機体炭素(TOC)のモニタリング

導電率及びTOCに係る処置基準値又は警報基準値の取扱いは微生物限度値のそれに準じること。

なお、導電率及びTOCによる管理を行っている場合は、通例、個々の重金属、無機イオン等の試験は実施しないこともあるが、処置基準値及び警報基準値を超えた場合における原因究明のために実施することが望ましい。

#### A2.4 製薬用水設備に係る職員の教育訓練

製薬用水の製造及び品質管理を適切に行うために構造設備の運転、維持管理、品質管理に係る試験検査を担当する関係職員に対して製薬用水に関する教育訓練を定期的に、及び必要に応じて実施し、その記録を作成し保管すること。主な教育訓練項目を以下に示す。これらの項目は、同時に実施するのではなく、計画的に順次実施してもよい。

- 1) 製薬用水の品質と各種製薬用水別の対象製品との関係
- 2) 原水の水質変動、製薬用水設備と水質との関係
- 3) 製薬用水設備の管理方法(サニタイゼーション方法、滅菌方法等を含む。)
- 4) 製薬用水の試験検査方法及び管理基準
- 5) 設備内での微生物の生態(配管内面の状態、及び水流の影響、バイオフィーム、エンドトキシンの形成等)
- 6) サンプルング手順及びその注意事項
- 7) 製薬用水設備におけるバリデーション並びに変更管理及び逸脱管理

#### A2.5 製薬用設備の維持管理

水の設備を管理状態に保つことを確実にするために予防的保全計画を確立すべきであり、そのプログラムには、次のような事項を含めること。

- 1) 設備を運転するための方法
- 2) 重要な品質特性及び運転条件のモニタリングプログラム
- 3) 定期的なサニタイゼーションスケジュール
- 4) 設備構成要素の予防的維持管理及び校正
- 5) 設備及びその運転条件に対する変更管理
- 6) 装置の一時停止時及び再稼動時における手順

特に超ろ過膜処理装置に関する手順については、膜面の劣化によるリークの恐れという観点から十分な配慮を行うこと

- 7) 用水設備およびメンテナンスの理解

#### A2.6 変更管理

設備について改造あるいは増設を行った場合又はその運転方法を変更した場合は、その変更が製薬用水の品質に及ぼす影響を評価すること。その変更により、設備の再評価が必要と判断される場合は、その内容に応じ適切なバリデーションを行う必要がある。保全プログラムの一環として、これら変更時の管理方法を定めておくこと。これらの変更管理手順は、バリデーションと保全の一環として、プログラムに定めておくこと。

#### A2.7 逸脱管理

製薬用水設備があらかじめ定めた警報基準値又は処置基準値を超えた場合、その採るべき手