

順をあらかじめ文書化しておくこと。処置基準値を逸脱した時は、少なくとも以下の事項を含め、その記録を残すこと。

- 1) 再サンプリングと再試験の手順
- 2) 報告の手順
- 3) 製造された製薬用水及び当該製薬用水を使用して製造された製品の処置の手順
- 4) 予防措置
- 5) 是正措置
- 6) モニタリングプログラムの方法並びに警報基準値及び処置基準値の見直し

A3 無菌医薬品製造所の防虫管理

A3.1 一般要件

無菌医薬品の製造所における防虫管理は、一般の医薬品製造所と同様、製造環境の清浄度レベル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、無菌医薬品の製造所において生息する昆虫類の特定は、カビの発生等に起因する食物連鎖の存在、すなわち微生物学的清浄度レベルの指標となり、また、当該昆虫類が微生物及びその胞子を虫体につけて移動することから無菌医薬品に係る製品の微生物学的管理上からも重要である。

医薬品製造所において捕獲される動物には、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)等の節足動物が含まれるが、本指針においてはこれらを総称して「昆虫類」という。

無菌操作区域においても昆虫類が生息していることがある。生息密度が低く、微小な昆虫類については、これらを把握することができるようなサンプリング方法が必要となる。また、無菌操作区域においては外部からの持ち込み、又は侵入する昆虫類は非常に少ないことから、内部で発生する昆虫類(特に食菌性の昆虫類)の管理プログラム(以下「昆虫類管理プログラム」という。)を確立しておかなければならない。

A3.2 昆虫類管理プログラム

- 1) 清浄区域に見合った文書化された昆虫類管理プログラムを持ち、記録を作成し保管すること。
- 2) 昆虫類管理プログラムは、次の要件を満たすことが望ましい。
 - ① モニタリングから是正措置までの手順。
 - ② 基準値逸脱時の防除対策の手順。
 - ③ 基準値逸脱時の後追い調査の手順。
 - ④ 食菌性昆虫類が捕獲された場合においては、真菌の汚染源調査の計画。
 - ⑤ 塵埃中の有機物を餌とする昆虫類が捕獲された場合においては、清浄計画を見直すこと。
- 3) モニタリングの範囲

無菌医薬品に係る製品の製造所のモニタリングは、その他支援区域を主な範囲とし、その

結果や必要に応じて直接支援区域と製品の品質への影響を評価するものとするのが望ましい。構造設備の新設時、工事後等はその対象範囲についても調査するのが望ましい。

4) サンプルング方法及びサンプルングサイズ

- ① 無菌操作区域におけるモニタリングに用いる資材は汚染をさけて搬入すること。
- ② サンプルング方法は製造所に生息する昆虫類の生態から選定し、妥当性のある方法で実施すること。

5) 管理基準

- ① 管理基準値を設定するのが望ましい。
- 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、管理基準値の運用においては平均値ではなく最大値による管理が望ましい。
- ③ 内部発生と外部からの侵入とに分けて評価。
- ④ 個体数のほか、生息状況も評価。
- ⑤ 区域別、種類別に評価。

6) 是正措置及び予防措置

- ① モニタリングの結果から、迅速に改善が実施され、効果が確認されること。
- ② 過去の昆虫類の生息状況の傾向を解析し、適切な予防措置を採ること。

A3.3 防虫対策

生息が確認された昆虫類の種類に応じた適切かつ効果な防虫対策を実施すること。

1) 対種防除

昆虫類は種類により食性、生活史等生態が様々なので、これらの生態にあわせて種類毎に対策を行う。例えば、塵埃中の有機物を食べている昆虫類の防除は清浄化計画を見直し、食菌性昆虫類であれば真菌の対策を計画する。

2) 真菌の対策

清浄区域において検出される昆虫類の多くは製造所の構造面の不備による真菌の発生に由来することが多いことから、構造面の再確認及び真菌の対策を採ることが必要である。

3) 防虫構造の確認

2)のほか、一般的に外部からの侵入や異常な内部発生がある場合においては、製造所の防虫の機能を再度確認するのが望ましい。

4) 殺虫剤の使用に関して

- ① 基本的に清浄区域においては殺虫剤を使用するべきではない。
- ② 異常が発生した場合等においてやむを得ず使用する場合には、製品が汚染されないよう措置を採ること。また、清浄区域の外において殺虫剤を使用するときであっても拡散に注意すること。

- ③ 殺虫剤を清浄区域において使用した場合においては、その殺虫剤の除去に適した清浄化を実施し殺虫剤の残留がないか確認を行うこと。
- ④ 製造所において使用する殺虫剤に係る化学物質等安全データシート(MSDS)及び当該殺虫剤の使用の記録を保管すること。

A4 バイオセーフティ及びバイオセーフティ対策

医薬品の製造で微生物や毒素等を取り扱う工程においては、無菌性の担保とともに微生物等の物理的封じ込め施設、設備及び封じ込め操作が必要となる(生物学的製剤の製造所におけるバイオセーフティの取扱いに関する指針:医薬監第14号、平成12年2月14日、実験室バイオセーフティ指針第3版:世界保健機構.生物学的製剤や遺伝子組み換え技術を応用して製造される医薬品には、感染性物質の輸送規則に関するガイダンス2009-2010版、世界保健機構、また、バイオリスクに関連する原料の取扱いには、感染症予防法、並びにバイオリスクマネジメント、実験施設バイオセキュリティガイダンス:世界保健機構を遵守する必要がある。

A4.1 バイオセーフティレベル

微生物(本章においてはウイルス、細菌等を指す)を原料とする製品の製造にあたり、使用微生物の病原性リスクに応じた安全操作上のバイオセーフティレベル(BSL)で取扱うこと。製造で使用される微生物等は以下のように1-3のリスク群に区分され、対応する物理的封じ込め、安全機器、感染防護具、作業操作の方法の組み合わせに基づきBSL1-3に分類される。ただし、当該微生物の不活化又は除去後の工程については、一般の製品と同様の扱いとすることができる。

- 1) リスク群1(取扱い施設:BSL1): 微生物取扱い者及び周辺者への病原性リスクは無い、又は低い(例:多くのワクチン製造用株(麻疹、風疹、おたふく風邪、水痘、BCG等))
- 2) リスク群2(取扱い施設:BSL2): 微生物取扱い者への病原性リスクが中程度、周辺者へのリスクは低い(例:百日咳菌、ジフテリア菌、破傷風菌、コレラ菌等)
- 3) リスク群3(取扱い施設:BSL3): 微生物取扱い者への病原性リスクが高い、周辺者へのリスクは低い。通常の条件下では感染は個体から他の個体への拡散は起こらない。有効な治療法や予防法が利用できる。

A4.2 バイオセーフティ対策

微生物及びある種の細菌毒素等については、意図的な放出又は散逸等が生じた場合の地域社会への影響が懸念されるため、それを防ぐ対策(バイオセーフティ対策)が講じられる。微生物及び毒素等の管理を厳重にするため、取扱い者の登録又は指名、取扱う施設への入退室、保管及び運搬について少なくとも以下のことを行う。

- 1) 微生物及び毒素等の取扱い者の登録又は指名
- 2) 微生物及び毒素等の保管、委譲、運搬等に関する作業手順書の作成と記録

加えて、感染症予防法の特定病原体等に指定されている微生物及び毒素の取扱いについては、

二～四種の分類に従い、施設、輸入、譲渡、運搬、使用、保管、滅菌などについて関係する法令等を遵守すること。

A4.3 微生物等安全管理区域(管理区域)

取扱う微生物の病原性リスクレベルに応じ、封じ込めレベルに応じた微生物等安全管理区域(以下「管理区域」という)を設置する。BSL2 以上では、当該区域の出入口に国際バイオハザード標識を表示し、管理者、緊急時の連絡先等を記載する。

管理区域の出入口及び微生物及び毒素等保管庫等には登録者以外の立ち入りを制限する処置を講じるとともに、取扱う微生物及び毒素等に応じて登録者の管理区域等への入退室記録を残す。

A4.4 BSL1施設に対する一般要件

- 1) 構造設備に係るバイオセーフティ上の要件は必要としない。
- 2) 感染性廃棄物(微生物に汚染された廃棄物で動物の死体を含む。以下同じ)は、適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出するか、又は移動の途中において内容物が飛散し若しくは流出する恐れのない容器に入れ当該容器の外部を消毒した後に管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却すること。なお、滅菌済みの廃棄物の焼却を外部委託することもできる。

A4.5 BSL2 施設に対する一般要件

- 1) 微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、HEPA フィルターを装備した密閉構造の設備、安全キャビネット(クラスⅡ以上)又はこれらと同等の封じ込め設備において行い、当該設備から排出される空気から当該微生物を除去する。
- 2) 感染性廃棄物の処理は、次のいずれかの方法による。なお、滅菌済みの廃棄物は焼却を外部委託することもできる。
 - ① 適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する。
 - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出する恐れのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する。
 - ③ 閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域内から直接焼却炉へ搬送するか、又は直接滅菌機へ搬送・滅菌し、製造所内において焼却処理する。
- 3) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外の閉鎖系のタンク等において、適切な薬品消毒、加熱滅菌等の処理後に排水する。
- 4) 毒素やその廃棄物の処理は、性状に応じて適切に行なう。

A4.6 BSL3 施設に対する一般要件

- 1) 当該微生物を取扱う管理区域は、その他の区域と明確に区分される構造とする。

- 2) 管理区域内への立入りを制限するための、立入り制限の表示及び立入りの許可等の手順を定め管理すること。その他に、セキュリティ扉等による物理的な立入り制限を設けること。
- 3) 管理区域内は、密閉構造保持のため、天井、壁及び床の表面は、滑らかでひび割れがなく、かつ、じんあいの発生がなく、化学薬品及び消毒剤を使用できる材質とする。
- 4) 管理区域内の作業室は、空気の流れを制御する管理方式においては、微生物の漏出を最小限とするため内向き気流を確保する。内向き気流を監視するために、例えば差圧を設けている室間では差圧を測定し記録する。差圧のある作業室の出入り口には、エアロックを設け、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。
- 5) 病原体による汚染が生じた場合にも適切に対応することができるように消毒のための装置又は器具を設置する。
- 6) 手洗い、流し台等の蛇口は、交叉汚染を防ぐために、自動式のもの又は肘式若しくは足踏み式のものとする。
- 7) 作業中の汚染等防止のために、管理区域内の作業スペースは十分確保する。
- 8) 空調設備(ダクト内等)は、必要に応じてガス等で除染が可能な構造とする。
- 9) 微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、HEPA フィルターを装備した安全キャビネット(クラスⅡ以上)又はこれらと同等の封じ込め設備において行い、当該設備から排出される空気は HEPA フィルターを通して直接外部へ排気する。
- 10) 管理区域内の空気については、独立した空調設備と給排気系統に HEPA フィルターを設置する。
- 11) 空調設備の故障等不測の事態が発生し停止した場合において、管理区域内の微生物が漏出しないよう物理的封じ込めが維持できる構造設備とする。
- 12) 停電等の緊急時に備え、空調設備の連続稼動のための非常電源を確保する。
- 13) 排水系には逆流防止装置を設置する。
- 14) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外の閉鎖系のタンク等において、適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に排水する。
- 15) 感染性廃棄物の処理は、次のいずれかの方法による。
 - ① 適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する
 - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出する恐れのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する。
 - ③ 閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域内から直接焼却炉へ搬送するか、又は直接滅菌機へ搬送・滅菌し、製造所内において焼却処理する
- 16) 職員は、感染防御具(作業服、マスク、手袋)等を着用し、適切な着脱を行う。また必要に応じて、陽圧防護服等さらに安全性の高い服を着用する。

A4.7 緊急時の対策

A4.7.1 緊急時の安全対策

当該微生物のエアロゾルの漏出、培養液の流出、微生物の暴露、火事、自然災害等の緊急時

に備え、次の各項目についてあらかじめ文書化しておくこと。

- 1) 暴露された職員の救出並びに救急処置、取扱う微生物等による感染時の治療法
- 2) 汚染物の封じ込め方法
- 3) 汚染除去に関する作業手順
- 4) 緊急時の作業手順並びに連絡体制

A4.7.2 特定病原体等の事故対策

事故とは、所持する特定病原体等について紛失、盗難、所在不明、意図的な放出等が生じたことをいう。事故時に備え、次の項目についてあらかじめ文書化しておくこと。

- 1) 事故時の対応策の設定
- 2) 事故時の連絡体制
- 3) 事故時の届出手順(分類により必要)

A4.8 教育訓練

職員は、管理区域への立ち入りに際し、事前、及びその後定期的にバイオセーフティに係る教育訓練を受けなければならない。

教育訓練には、以下のものが含まれる。

- 1) 取扱う微生物の性質(レベルや感染様式)
- 2) 管理区域への入退室時における手順
- 3) 管理区域内の装置、器具等の取扱い方法並びに作業手順
- 4) 微生物等の安全な取扱い方
- 5) 微生物等の保管と出納に関する記録
- 6) 感染性物質の運搬等に関する容器及び手順
- 7) 感染性廃棄物等の処理方法
- 8) 緊急時の安全対策
- 9) 特定病原体等を取扱う施設における使用、保管、管理、輸送、廃棄、届出方法

A5 ケミカルハザード対策

A5.1 原則

医薬品製造におけるケミカルハザード対策は、患者に対する健康被害リスク、即ち交差汚染リスクと、製造作業員に対する健康被害リスクの評価に基づき検討されるべきである。ICHQ9では、「リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせである」と定義されている。このことから、患者や製造作業員に対する健康被害リスクは、患者や製造作業員が化学物質(原薬)に接触する確率或いは曝露される度合(曝露度)と、原薬が健康被害を引き起こす潜在的能力(ハザード)の組み合わせと考えることが出来る。ケミカルハザード対策は、ICH Q9の「品質リスクマネジメント」で提唱されたリスクマネジメントプロセス(添付図1)に従って、実施されるべきである。

る。また、その結果として、製造の各段階や製品ライフサイクルにおいて、リスクを受容できるレベルまで低減し得る対策を講ずることが重要である。

なお、如何なる場合であっても、「ケミカルハザード対策」を理由として、製品の無菌性保証レベルが低下したり、曖昧になったりすることがあってはならない。

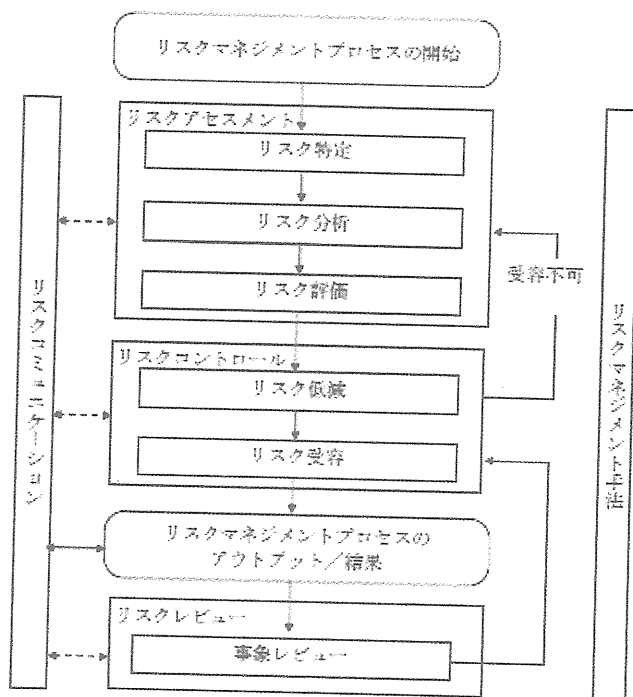


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

A5.2 リスクマネジメントプロセス

A5.2.1 リスク特定(ハザードの特定)

化学物質(原薬)が患者や製造作業員の健康に悪影響を引き起こさない曝露限界を、科学的な根拠に基づき設定することが重要である。曝露限界値は、前臨床(動物)や臨床(ヒト)から取得された毒性データをもとに外挿される。こうした限度値は、1日の許容曝露量として規定されることが多く、PDE(Permitted Daily Exposure), ADE(Acceptable Daily Exposure), ADI(Acceptable Daily Intake)といったものが各種ガイドラインで紹介されている。

こうした健康障害リスクに基づき設定された曝露限界から、作業環境の安全性限界値(許容曝露濃度や許容残留量など)、交叉汚染限界値、製品接触部における残留限界値を合理的に設定することができる。また、これらの限界値に基づき、患者や製造作業員の健康に悪影響を引き起こす可能性を許容限界以下に抑える製造条件を設定することができる。

A5.2.2 リスク分析(曝露分析)

患者や製造作業者が、化学物質に曝露されるリスクは、各製造工程のライフサイクル(製造、切り替え洗浄、部品交換、保全などの全製造段階)において取り扱う化学物質の物理的・化学的特性(粉体、液体、エアロゾル、粒度、比重、溶解性など)と製造工程自体の特性(開放系/閉鎖系、封じ込め装置、防護具、集塵、定置洗浄、定置湿潤など)に依存する。曝露分析は、定常的におこなわれる製造工程のライフサイクルのみならず、封じ込め装置の破綻といった予測される非定常状態についても実施されなくてはならない。

A5.2.3 リスク評価

リスク分析による曝露度の評価結果と、リスクの特定により設定した限界値を組み合わせ、患者と製造作業者に対する健康被害リスクを評価する。患者に対するリスクが受容されるためには、ある製品の製造工程中に他の製品が交叉汚染限界値以上に混入しないことが保証されなければならない。一方、製造作業者に対する健康障害リスクが受容されるためには、製造作業中に化学物質を吸引、接触、経口などの曝露経路を通して、ADE以上体内に取り込まないことが必要である。

A5.2.4 リスクコントロール

リスクアセスメントの結果、リスクが受容されないと判断された場合は、リスクが受容されるために適切な方策が講じなければならない。そのためには様々な方策が考えられるが、基本的には、以下の優先順序を基本として採用されるべきである。

- ・ 対象化学物質の排除
- ・ 対象化学物質の代替品の活用
- ・ 封じ込め装置の検討(ハード対応)
- ・ 開放操作における職員の防護

すなわち、高活性(ケミカルハザード)を持つ化学物質では、その残留が管理できない領域や除染が困難な領域に、拡散させないことが基本となる。

また、こうした方策を検討する中で、洗浄バリデーションに裏打ちされた洗浄方法の確立が困難な場合や、非製品接触部への化学物質の移送や飛散が他の製品に混入するリスクが受容されない場合には、専用設備の導入を検討することになる。

A5.2.5 リスクレビュー

一連のリスクアセスメント及びリスクコントロールに基づきケミカルハザード対策が実施された後は、実際に期待された効果が得られていることを確認しなければならない。飛散量や付着残留量の測定を行うことはリスクレビューの有効な手段である。

A5.2.5 リスクコミュニケーション

ケミカルハザード対策におけるリスクマネジメントプロセスは、責任と権限が明確に規定された体制によって、組織的に実施されなければならない。ICHQ9でも述べられているとおり、複数の分野の専門家からなるチームが担当することが望ましい。チームを編成する場合には、品質リスクマネジメントプロセスに精通した者に加え、適切な分野の専門家(品質部門, 事業開発, 技術, 規制, 製造, 営業・マーケティング, 法務, 統計, 臨床等)が含まれるべきである。

A5.3 教育訓練

- 1) ケミカルハザードに係る教育訓練には、以下のものが含まれる。
 - ① 取り扱う製品の特性
 - ② 管理区域への入退室時における手順
 - ③ 管理区域内の装置, 器具等の取扱い方法並びに作業手順
 - ④ 活性廃棄物等の処理方法
 - ⑤ 緊急時の安全対策
- 2) 緊急時対策の教育訓練には、以下のものが含まれる。
 - ① 職員の救急処置
 - ② 汚染除去に関する作業手順
 - ③ 緊急時の連絡体制

A6 試験検査

A6.1 エンドトキシン

A6.1.1 一般要件

- 1) 注射剤に係る製品の製造用原料, 容器, 栓, 製造用水及び製造設備の薬剤接触面などはエンドトキシン汚染を適切に管理すること。
- 2) 製造設備の薬剤接触面の洗浄, 乾燥, 保管を適切に行い, バイオバーデンの増加に伴うエンドトキシンの増加を防止すること。
- 3) 製造設備の薬剤接触面, 容器及び栓の最終リンスは注射用水で行い, エンドトキシンの混入を防止すること。洗浄後の設備は, ただちに滅菌を行わない限り, 乾燥しておくこと。
- 4) 容器及び栓に対して加熱によるエンドトキシンの不活化, 表面の洗浄によるエンドトキシンの除去, 調製液に対する膜ろ過や吸着などによるエンドトキシンの除去を実施する場合は, その効果を検証すること。
- 5) エンドトキシン試験法は日局に準拠し, 試験法は予め反応干渉因子試験による評価を行い, 試料溶液に反応干渉因子が存在しない有効希釈倍数を明確にしておくこと。

A6.1.2 バリデーション

- 1) 加熱, 洗浄, 膜ろ過及び吸着などでエンドトキシンの不活化若しくは除去を実施する場合は, 既知量のエンドトキシンを負荷し, 処理による除去効率を求め, 処理後のエンドトキシン残存量

が限度内であることを検証すること。

- 2) エンドトキシン試験については、適切な試験法バリデーションを実施すること。
- 3) エンドトキシン試験に使用するライセート試薬等は、保管温度や使用期限の管理を適切に実施すること。

A6.2 不溶性微粒子

A6.2.1 一般要件

- 1) 洗浄後の容器及び栓，必要に応じて，無菌ろ過工程以降の製造設備の薬剤接触面またはろ過後の調製液の微粒子を適切に管理すること。
- 2) 容器及び栓と薬液の相互作用，たん白等高分子成分の凝集等によって，製造後，経時的に発生する微粒子について十分に配慮し，長期保存試験により評価すること。
- 3) 不溶性微粒子試験法は日局に準拠すること。

A6.2.2 バリデーション

不溶性微粒子試験は，適切な試験法バリデーションを実施すること。

A6.3 容器完全性

A6.3.1 一般要件

- 1) 無菌製剤の容器は適切にバリデートされた方法で密封すること。設備の運転条件などに問題があれば容器の完全性が損なわれる可能性があるため，パラメータ管理を適切に行うこと。
- 2) 容器または栓の欠陥は完全性が失われる要因になるため，日常の管理試験又は全数検査により確認し，非無菌となるリスクの大きな製品が出荷されないように安全策を講じること。
- 3) ガラスまたはプラスチックアンプルなど，熔閉した容器は全数完全性試験を実施すること。他の容器は適切な手順で完全性についてチェックすること。
- 4) 容器の完全性は，使用に至るまで保持されており，製品の無菌性が保たれていることを保証すること。
- 5) 完全性試験の方法は，容器と栓に対応して適切に定めること。

A6.3.2 バリデーション

- 1) 採用した容器完全性試験については，適切な試験法バリデーションを実施すること。
- 2) 容器完全性試験を実施する際は，製品の保管温度の変動，包装，輸送の際の振動及び衝撃，空輸の際の気圧変動等を可能な限り考慮すること。そのチャレンジテストの条件の根拠を文書化すること。

A6.4 外観検査

A6.4.1 一般要件

- 1) 外観検査により容器完全性不適合の製品を取り除いて無菌性を保証する場合は、外観と容器完全性の対応関係を適切に定めた検査標準を確立すること。
- 2) 検査条件は、製品の特性を考慮し、製剤毎に最適化すること。
- 3) 異物検査の基準は日局に準拠すること。その基準である「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」を製剤の特性や異物の種類毎に定義すること。
- 4) 製造工程では全数検査を行い、「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」が混入した製品を除去すること。全数検査の後、必要に応じて目視による抜取検査を行うこと。抜取検査ではバッチサイズを考慮した統計的に意義があるサンプルサイズ(例えば、AQL 抜取方法を参考にする)で評価すること。
- 5) 検査作業手順書に検査方法を定めること。人による目視検査においては、例えば次のような条件を定める。
 - ① 検査手順, 検査ピッチ, 単位検査対象当たりの所要時間, 休憩の間隔
 - ② 検査台, 検査ベルト, 検査燈, 検査の治工具(拡大鏡), 検査姿勢(椅子)
 - ③ 検査位置の照度, 検査室の照度, 背景の色

なお、製造工程で目視により全数検査を実施する場合、「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」が除去できるように製剤毎に検査精度が保証できる所要時間、照度などの検査条件を最適化し、規定すること。全数検査後に抜取検査、品質試験を行う場合、検査位置の照度は2000-3750lx、単位検査対象当たりの所要時間は白及び黒の背景で5秒ずつとする。これ以上の照度および所要時間を採用することもできる。

- 6) 自動検査機による検査においては、例えば次のような条件を定める。
 - ① 検査機の機種, 検査速度, 単位検査対象当たりの所要時間
 - ② 開始, 終了時, その他定期的な標準品サンプル等による検査機の検査能力の確認方法
 - ③ 校正
- 7) 検査の判定に使用する限度見本を作成する場合、そのサンプルについて品質部門の承認を受けること。また、限度見本は経時的な劣化・変質が発生するため、有効期限の設定を行うか、定期的な品質確認を行うこと。

A6.4.2 バリデーション

- 1) 人による検査においては、限度見本等によって、検査員が所定の検査能力に達していることを確認すること。この検査能力の確認は視力検査とともに定期的実施すること。
- 2) 検査機のバリデーションにおいては、限度見本等によって、所定の検査能力、除去能力を有することを定期的に確認すること。
- 3) 検査工程のバリデーションに使用する異物サンプルは生産から得られた異物サンプルを使用することが望ましい。これらのサンプルは品質部門の承認を得ること。

B 改訂履歴

2006年7月:監視指導麻薬対策課から事務連絡として発出.

2011年3月:全面改正, 監視指導麻薬対策課から事務連絡として発出.

平成23年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究

主任研究者: 室井正志(武蔵野大学薬学部, 環境衛生学)

最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)

● 「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班 ●

分担研究者:

佐々木次雄 (医薬品医療機器総合機構)

協力研究者:

秋元 雅裕 (東レ株式会社)
岩間 孝樹 (ニプロファーマ株式会社)
宇田川剛志 (テルモ株式会社)
浦山由巳 (千代田化工建設株式会社)
太田正人 (澁谷工業株式会社)
佐々木公一 (エーザイ株式会社)
佐藤良成 (ラジエ工業株式会社)
白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)
須藤 浩孝 (アステラス製薬株式会社)
染谷 拓 (スリーエムヘルスケア株式会社)
原 芳明 (ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社)
藤古 真人 (株式会社大塚製薬工場)
高井克也 (味の素製薬株式会社)
西岡吾朗 (扶桑薬品工業株式会社)
葭原 鶴二 (塩野義製薬株式会社)

(医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

齊藤幸夫, 櫻井信豪, 鈴木 祥悟, 鷺見裕, 鳴瀬諒子, 川中眞奈

目 次

1. 序論	133
2. 用語定義又は説明	133
3. 品質システム	138
4. 職員	141
5. 建物及び施設	144
6. 最終滅菌法による医薬品の製造区域	146
7. 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒	148
8. 環境モニタリング	150
9. 原料並びに容器及び栓の管理	154
10. ろ過, 充てん・閉そく工程	155
11. 湿熱滅菌工程	156
12. 放射線滅菌 (ガンマ線, 電子線)	164

参考情報

A 1. パラメトリックリリース	168
A 2. 低 Fo 最終滅菌製剤の無菌性保証	172
A 3. バイオバーデン試験	174
A 4. 滅菌条件設計法	

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最終滅菌法で製造される無菌医薬品の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、無菌医薬品の品質を確保することを目的とする。

本指針の要件は原則として注射剤を対象として記述したものであるが、他の最終滅菌製剤にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。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、「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。

2. 用語定義又は説明

- 2.1 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。
- 2.2 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。
- 2.3 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。
- 2.4 オーバーキル滅菌(overkill sterilization): 滅菌対象物上に存在するバイオー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以上のバイオロジカルインジケータを用い、指標菌を10の12乗以上減少させるに等しい滅菌条件をいう。
- 2.5 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。
- 2.6 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。

- 2.7 空気の清浄度レベル(cleanliness level): 作業所の空気の品質を1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μ 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。
- 2.8 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。
- 2.9 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、滅菌工程に曝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。
- 2.10 校正(calibration): 一定の条件下で、機器あるいは測定システム(特に秤量においては)、記録機器、及び制御器により示される値あるいは測定で得られた値とそれに対応する適正な標準器の既知の値との相関を確立する一連の操作をいう。予め測定結果の許容範囲を定めておくこと。
- 2.11 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。
- 2.12 最終滅菌法(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。
- 2.13 参照負荷(dummy load or reference load): 滅菌の達成を確認するために製品の代わりに滅菌工程に供される試験用の模倣品。
- 2.14 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。
- 2.15 充てん・閉そく区域(filling and closure area): 充てん・閉そく工程において、容器、原料、中間製品などが、環境に曝露される製造作業区域である。この操作には製品容器へのパーツの組み立て、接続も含む。充てん・閉そく区域は、さらに重要区域と直接支援区域とに分けられる。
- 2.16 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曝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、適用する滅菌条件によりグレードAまたはC以上とする。ただし、最終滅菌法を適用する場合には、必ずしも滅菌された製品や資材等を使用しないこともある。

- 2.17 重要パラメータ(critical parameters):本指針においては、適用される滅菌工程に必須であるパラメータを意味し、モニタリングが要求される。
- 2.18 仕様(specification):詳細な要求事項を規定する承認された文書。
- 2.19 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。
- 2.20 消毒(disinfection):対象物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。
- 2.21 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。
- 2.22 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、医薬品の製造に係る全ての作業をいう。
- 2.23 製造業者(manufacturer):製造工程のうちの一工程でも実施する組織をいう。
- 2.24 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。
- 2.25 製品(product):原料、中間製品、最終製品を含む医薬品の総称。
- 2.26 載荷形態(loading pattern):滅菌に供する製品の滅菌槽内での架台、数、型、配置、方向について規定した組み合わせ。
- 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 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.
- 2.30 洗浄(cleaning):水,洗剤などを用いて次の工程あるいは意図する使用に必要な程度まで対象物から汚染を除去すること.
- 2.31 線量計(dosimeter):与えられた物質中の吸収線量を測定するための機器で,放射線に応答し,測定可能で再現性のある機器.
- 2.32 線量測定システム(dosimetry system):線量計,測定機器及びそれらに関連する参照標準並びにシステムの仕様手順からなる吸収線量を決定するためのシステム.
- 2.33 線量分布(dose mapping):選定された条件下で照射された物質中の線量の分布及び変動を測定すること.
- 2.34 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曝露される製造作業を行う区域をいう.製造に使用する器具,装置等を洗浄する区域等からなる.
- 2.35 直接支援区域 (direct support area):重要区域に隣接又は取り囲む区域をいう.空気の清浄度レベルは,グレード B(重要区域をグレードAで管理する場合)またはCが適用される.
- 2.36 ドジメトリックリリース(dosimetric release):パラメトリックリリースの一種で放射線滅菌における線量計の測定結果のみに基づいて製品の無菌性を保証し出荷判定を行うこと.
- 2.37 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.
- 2.38 バイオロ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.

- 2.39 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。
- 2.40 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。
- 2.41 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。
- 2.42 標準操作手順書／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。
- 2.43 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。
- 2.44 プロセスチャレンジデバイス(PCD: process challenge device):滅菌工程の性能を評価するために用いられる用具。例えば、蒸気浸透が困難な用具に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)を挿入し、蒸気の浸透性能を確認する。
- 2.45 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。
- 2.46 包装システム(packaging system):滅菌後の無菌製品の無菌性を保護するための直接容器や被包等。
- 2.47 飽和蒸気(saturated steam):凝縮と蒸発の間で平衡状態にある水蒸気。
- 2.48 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。
- 2.49 無菌(sterile):生育可能な微生物が存在しないことをいう。

- 2.50 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。
- 2.51 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。
- 2.52 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 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填その他の作業を行うことをいう。
- 2.55 D値(D value):微生物の死滅率を表す値で、供試微生物の90%を死滅させ、生存率を1/10に低下させるのに要する時間又は放射線量をいう。
- 2.56 Fo値(Fo value):プロセスの微生物致死量であって、10°CのZ値を持つ微生物について、121.1°Cの温度に等価な加熱時間(分)で表される。
- 2.57 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 μm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。
- 2.58 Z値(Z value):D値が10倍変化するのに必要な温度。

3. 品質システム

最終滅菌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