

表 1 風量(換気回数)・室圧による操作室清浄度

圧力(Pa) 処理風量(m <sup>3</sup> /min)	30	40 (仕様値)	50	換気回数 (回/H)
13	11 8 4.2	6 5 2	20 15 6.4	31
16(仕様値)	16 12 5.2	5 5 3.6	35 28 14.2	39
19	25 18 8.4	10 9 5.2	29 24 13.2	46
28		6 5 1.8		68

※上段:最大粒子濃度、中段:上限値(UCL)計算値、下段:全平均粒子濃度を示す(単位 個/cft)

※測定条件は非作業時、BHC 停止とする。

以下、計算法を示す。

- 1) 全平均粒子濃度 M を求める(例)。

$$M = \frac{(a+b+c+d+e)}{\text{測定場所数}L}$$

測定場所数 L  
5

全平均粒子濃度 M  
[ ]  
少数第2位を四捨五入

- 2) UCL を求める。SD:標準偏差

$$UCL = M + t_{0.95} \times (SD / \sqrt{L})$$

UCL 係数 T  
2.1

UCL  
[ ]

95%信頼の上限値(UCL)に対するスチューデントt分布

測定点の数(L)	2	3	4	5	6	7-9	>9
t <sub>0.95</sub>	6.3	2.9	2.4	2.1	2.0	1.9	適用外

- 3) 換気回数(回/H)=風量(m<sup>3</sup>/min)x60(min)/部屋内容積(m<sup>3</sup>)

表2 二本鎖DNA定量結果

サンプル名	液量(ul)	濃度(ng/ul)	総量(ug)	吸光定量値/蛍光定量値
454E2 P17 (4) MG coat	87	207	18	1.3
454E2 P20 (7) MG coat	87	331.8	28.9	1.4
454E2 P23 (10) MG coat	87	115.8	10.1	1.4
454E2 P26 (13) MG coat	87	352.8	30.7	1.3
454E2 P24 (11) MG coat	87	134.4	11.7	1.2
454E2 P24 (11) LNE8 coat	87	63.6	5.5	1.3
454E2 P27 (14) MG coat	87	453.6	39.5	1.3
454E2 P29 (16) MG coat	84	235.8	19.8	1.3
454E2 P32 (19) MG coat	84	402	33.8	1.2
454E2 P30 (17) MG coat	84	64.8	5.4	1.1
454E2#10 P3 (29) MG coat	84	338.4	28.4	1.2

Quant-iT dsDNA BR Assay Kit (Invitrogen) を用いた蛍光定量が行われた。

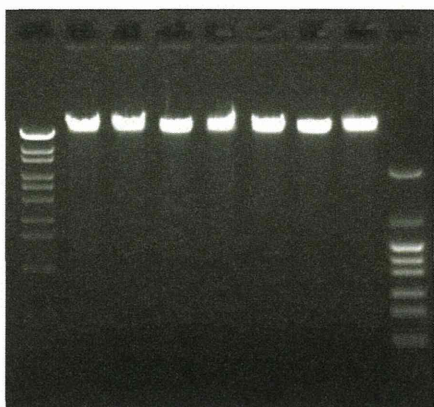
「吸光定量値/蛍光定量値」は核酸定量結果と二本鎖DNA 定量結果の乖離を示す（推奨値 $\leq 3$ ）。

評価項目として、解析に必要とされる核酸濃度、総量、及び核酸定量結果（表1）と二本鎖DNA 定量結果の乖離データを指標にして評価した。

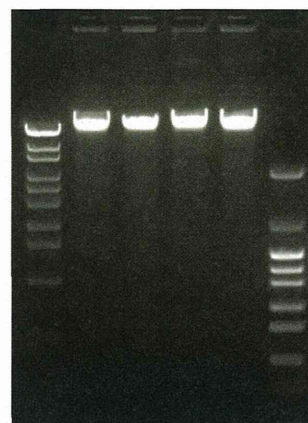
MG coat : matrigelコートディッシュで培養、LNE8 coat : laminin-E8コートディッシュで培養、  
括弧内の数字 : フィーダーフリーの培養環境下で培養された継代数

表3 ゲノムDNAの定量結果 (Nanodrop を用いた吸光定量)

サンプル名	液量(ul)	濃度(ng/ul)	総量(ug)	260/280	260/230
454E2 P17 (4) MG coat	87	264.9	23	1.9	2.4
454E2 P20 (7) MG coat	87	473.4	41.2	1.9	2
454E2 P23 (10) MG coat	87	161.1	14	2	2.3
454E2 P26 (13) MG coat	87	472.2	41.1	1.9	2.3
454E2 P24 (11) MG coat	87	162.3	14.1	2	2.4
454E2 P24 (11) LNE8 coat	87	82.8	7.2	2	2.3
454E2 P27 (14) MG coat	87	594	51.7	1.9	2.4
454E2 P29 (16) MG coat	84	298.2	25	1.9	2.1
454E2 P32 (19) MG coat	84	488.7	41.1	1.9	2.2
454E2 P30 (17) MG coat	84	69	5.8	1.9	1.8
454E2#10 P3 (29) MG coat	84	419.4	35.2	1.9	2.2

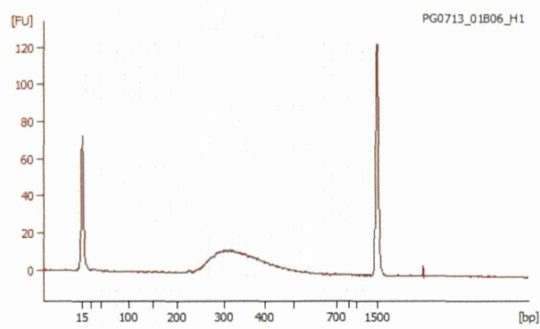


レーン (左から)	サンプル名
1	λ-EcoT14 I digest
2	454E2 P17 (4) MG coat
3	454E2 P20 (7) MG coat
4	454E2 P23 (10) MG coat
5	454E2 P26 (13) MG coat
6	454E2 P24 (11) MG coat
7	454E2 P24 (11) LNE8 coat
8	454E2 P27 (14) MG coat
9	pHY Marker

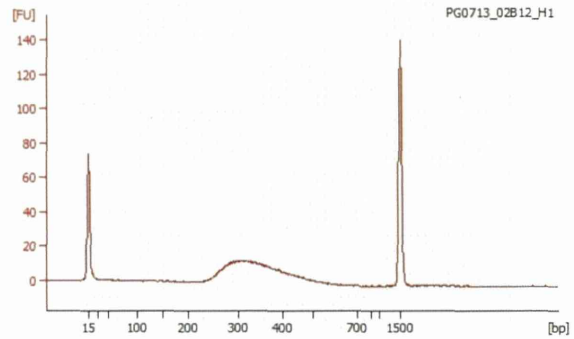


レーン (左から)	サンプル名
1	λ-EcoT14 I digest
2	454E2 P29 (16) MG coat
3	454E2 P32 (19) MG coat
4	454E2 P30 (17) MG coat
5	454E2#10 P3 (29) MG coat
6	pHY Marker

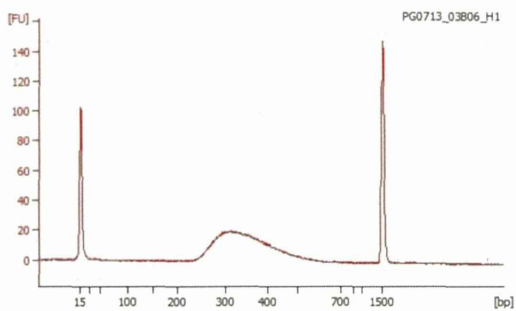
図6 アガロースゲル電気泳動によるゲノム DNA の品質確認



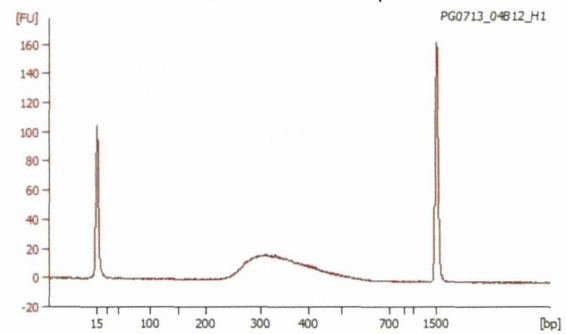
454E2 P17 (4) MG coat  
ピークサイズ : 303bp



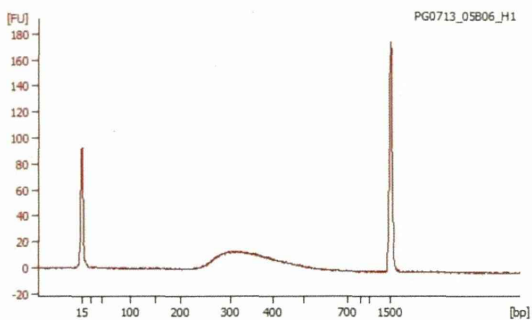
454E2 P20 (7) MG coat  
ピークサイズ : 306bp



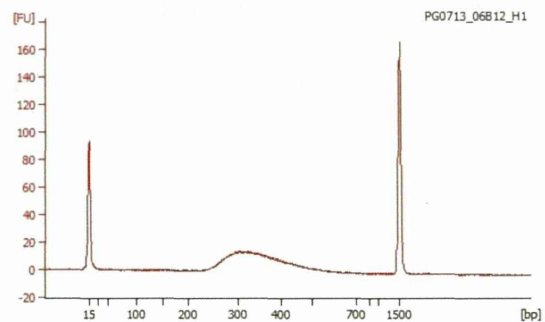
454E2 P23 (10) MG coat  
ピークサイズ : 311bp



454E2 P26 (13) MG coat  
ピークサイズ : 329bp

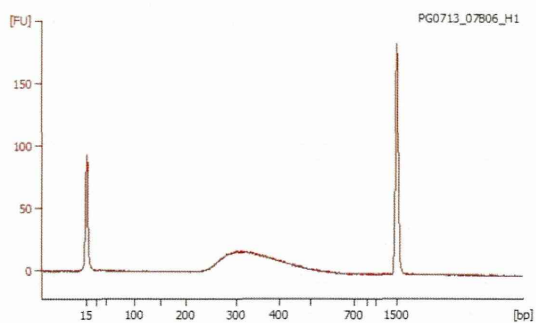


454E2 P24 (11) MG coat  
ピークサイズ : 316bp

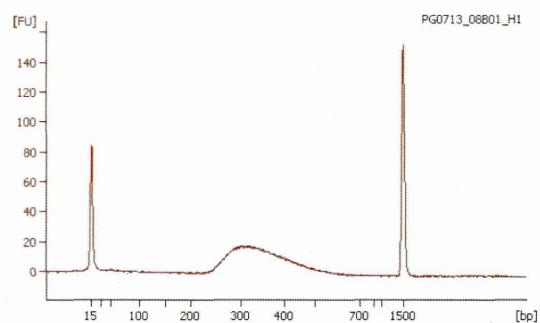


454E2 P24 (11) LNE8 coat  
ピークサイズ : 303bp

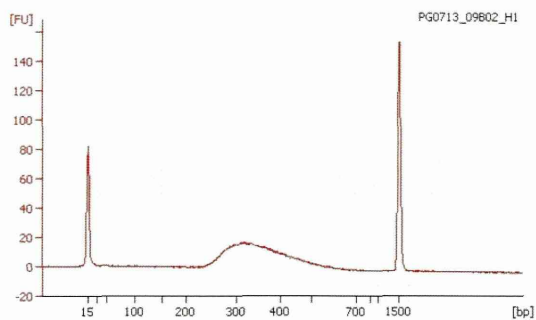
図7 Agilent 2100 Bioanalyzer を用いたリード長の検定結果



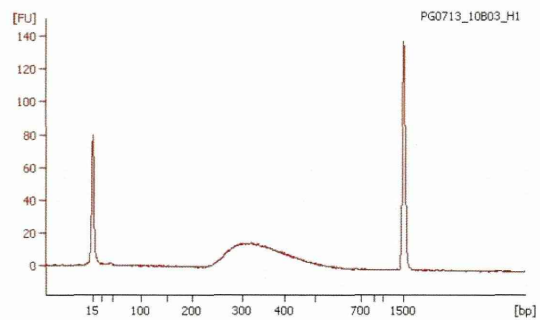
454E2 P27 (14) MG coat  
ピークサイズ : 312bp



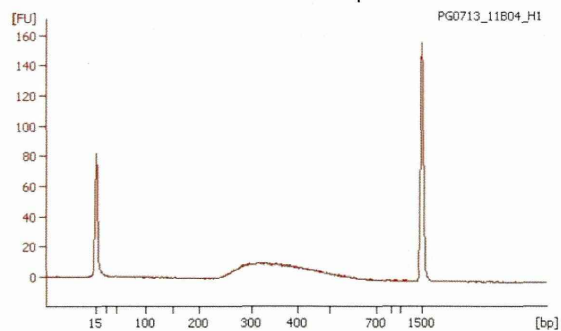
454E2 P29 (16) MG coat  
ピークサイズ : 304bp



454E2 P32 (19) MG coat  
ピークサイズ : 312bp



454E2 P30 (17) MG coat  
ピークサイズ : 320bp



454E2#10 P3 (29) MG coat  
ピークサイズ : 312bp

図7 Agilent 2100 Bioanalyzer を用いたリード長の検定結果 (続き)

作製されたシーケンスライブラリーの品質をAgilent 2100 Bioanalyzer を用いて測定した。また、ライブラリーにはアダプター配列を付加されているため、ピークサイズからアダプターサイズ (約100base) を除いたサイズがクローニングサイズとなる。

表4 Phredクオリティスコアに基づいたシーケンス解析の精度評価

サンプル名	リード数	塩基数	Q30R1	Q30R2
454E2 P17 (4) MG coat	474,768,598	47,476,859,800	95.7	92.6
454E2 P20 (7) MG coat	451,422,146	45,142,214,600	95.9	93
454E2 P23 (10) MG coat	467,368,748	46,736,874,800	95.5	92.6
454E2 P26 (13) MG coat	456,948,964	45,694,896,400	95.6	92.6
454E2 P24 (11) MG coat	532,750,982	53,275,098,200	93.9	90.2
454E2 P24 (11) LNE8 coat	463,986,610	46,398,661,000	95.5	92.4
454E2 P27 (14) MG caot	503,181,358	50,318,135,800	94.9	91.6

Q30R1: 片鎖・両鎖解析において1 回目に読み取られるリードの品質

Q30R2: 両鎖解析において2 回目に読み取られるリードの品質

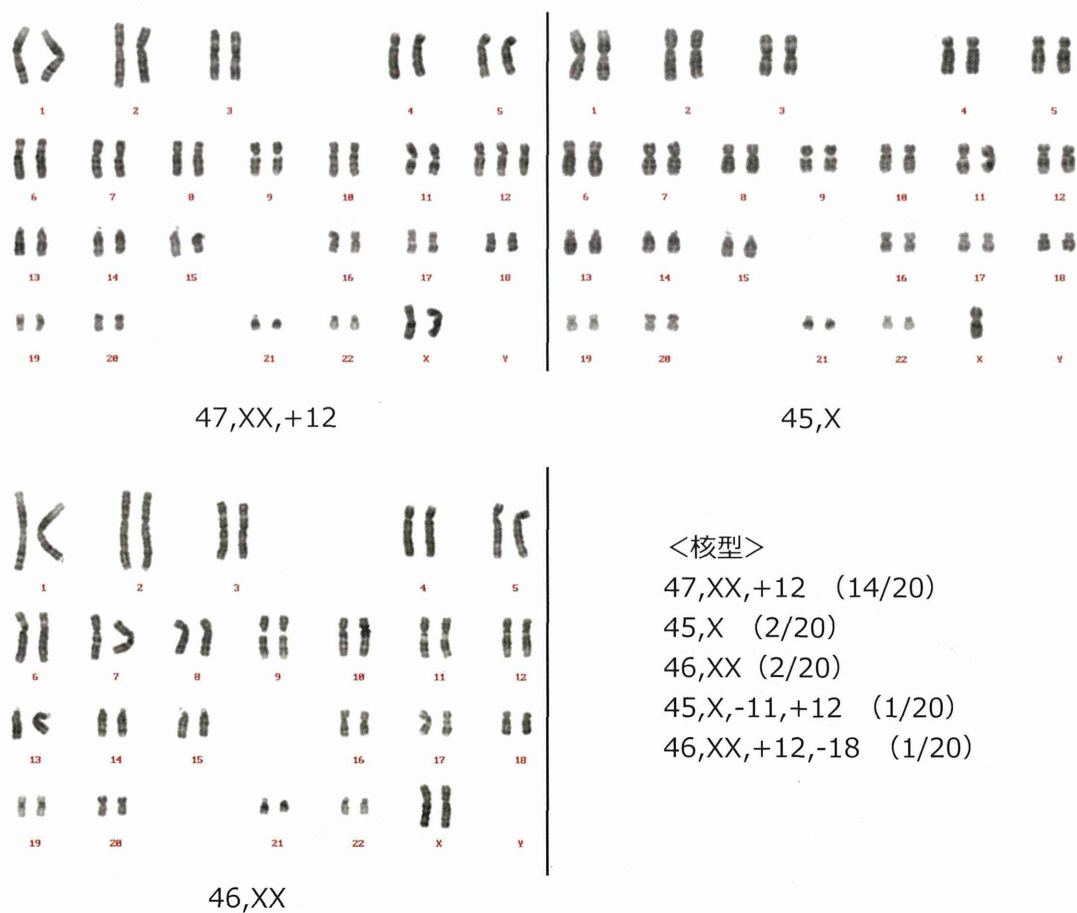


図8 iPS細胞（フィーダーフリー環境下で18継代培養）における核型解析結果

事 務 連 絡  
平成 23 年 4 月 20 日

都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について

平成 18 年 7 月 4 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「厚生労働科学研究成果の配布について」により「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」を参考送付したところ、今般「平成 22 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」が完了し、同指針が改訂されたことから、改訂版を送付いたします。業務の参考として御活用願います。

平成22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)

## 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針

### ●「無菌操作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, 品質管理部)

協力研究者：

浦山由巳 (千代田化工建設株式会社医薬品プロジェクト部)

片山博仁 (バイエル製薬株式会社)

小久保護 (澁谷工業株式会社)

小暮慶明 (東和薬品株式会社)

小林一幸 (日本イーライリリー株式会社)

佐々木裕子 (国立感染症研究所細菌第二部)

白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)

高橋充博 (アステラス富山株式会社高岡工場)

立石伸男 (中外製薬株式会社)

谷 壽一 (シーアンドエス株式会社)

内藤 貴博 (塩野義製薬株式会社)

西畑利明 (参天製薬株式会社研究開発本部)

原 芳明 (ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社)

原田敏和 (参天製薬株式会社信頼性保証本部)

樋本 勉 (参天製薬株式会社生産物流本部)

平嶋直樹 (武田薬品工業株式会社)

曲田純二 (日本ミリポア株式会社バイオファーマシューティカル事業本部)

村上大吉郎 (株式会社大気社環境システム事業部)

(医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

加藤博史, 齊藤幸夫, 櫻井信豪, 鈴木祥悟, 鷺見裕, 鳴瀬諒子



【初版指針作成者】

平成17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) 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究

浦山由巳, ○川村邦夫, 小久保護, 小暮慶明, ○佐々木次雄, 佐々木学, 佐々木裕子, 白木澤治, 菅谷真二, ◎棚元憲一, 谷壽一, 西畑利明, 原芳明, 樋本勉, 藤田弘之, 曲田純二, 水田泰一, 村上大吉郎, (◎:主任研究者, ○:分担研究者)

## 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,  $\gamma$  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キュリティ対策
  - A4.1 バイオセーフティレベル
  - A4.2 バイオセキュリティ対策
  - 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。

## 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。無菌操作用のエアロックは, 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 以上のバイオロ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 $1\text{m}^3$  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。

**2.16 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、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曝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曝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. 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、物理的欠陥をもたず、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): 密封性を必要とする機器・装置、容器施栓系等において, 漏れ量が規定量以下であることを確認する試験をいう.

### 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, 及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

製品の無菌性に係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) 定期的再バリデーション

定期的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、充てん、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。