

### 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工程における安全性、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、及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、及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二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おいては、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おいては、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曝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、結露を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曝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おいては、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施すこと。

- 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おいては、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。また、室間差圧が維持されていることを監視できるようにすること。
- 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、電気式のほかに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、作業する部屋の清浄度に合わせ適切に設けること。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 <sup>注1)</sup>	最大許容微粒子数(個/ $\text{m}^3$ )			
			非作業時		作業時	
			$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
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 <sup>注2)</sup>	作業形態による <sup>注2)</sup>

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)

- 1) 重要区域は、滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接触する面が環境に曝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。
- 2) 重要区域は、作業時及び非作業時ともに、空気 $1\text{m}^3$ 当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 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ISO5と称される区分に相当する。
- 3) 重要区域への職員の介入は、最小限とすること。

- 4) 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数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ないように注意すること。

- 5) 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、粉末がな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曝露されることのな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1m<sup>3</sup> 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、環境に曝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1m<sup>3</sup> 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1m<sup>3</sup> 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、粉末がな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、一方向気流、室間差圧、HEPAフィルターの完全性、浮遊微粒子数、微生物等が含まれる。

### 7.2.1 温度及び相対湿度

温度及び相対湿度は、作業所における職員の快適性及び微生物汚染の潜在的危険性に直接的な影響を及ぼすため、そのレベルを適切に設定し、維持、管理及びモニタリングを行うこと。

### 7.2.2 空気

各清浄区域の環境を維持するためには、清浄度レベルの高い区域から、隣接する清浄度レベルの低い区域へ流れる適切な気流を確保することが重要である。

- 1) 無菌操作区域とその他の支援区域との間の室間差圧を設定し、管理及び監視を行うこと。
- 2) 無菌操作区域とその他の支援区域の間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。扉を閉じた状態で10～15Pa又はそれ以上の差圧を維持することが望ましい。当該エアロックの設計は、6.1 26)更衣室に準じる。

その他の支援区域内においても空気の清浄度レベルの異なる区域の間には、適切な差圧を設けること。

- 3) 製品の無菌性を確保する上で特に重要と考えられる差圧については、モニタリングを常時行うこと。さらに、異常時に備えて警報システムを備えることが望ましい。
- 4) 重要区域(グレード A)の気流は、一方向気流とし、浮遊微粒子を区域外へ速やかに排出できるような流速及び均一性を有すること。また、近接する直接支援区域(グレード B)からの逆流のない気流を維持し、汚染を防止すること。

従来型の開放系クリーンブースやRABSを使用する場合、0.45m/sec±20%の平均風速が推奨される。アインレータや特殊な適用事例においては、より遅い風速が適切な場合もある。

- 5) 前項の要件を満たすような気流が確保されていることを、設備の設置時のバリデーションにお

いてスモークテスト等の方法により確認すること。また、気流パターンを変更した場合、又はその可能性がある場合においては、再度同様の確認を行うこと。

- 6) 一方向気流の定めがある場合においては、風速の変化が気流パターンに影響を及ぼす可能性があるため、プログラムに従って定められた間隔により各 HEPA フィルターの吹出し風速についてモニタリングを行い、定められた風速が維持されていることを確認すること。
- 7) 無菌操作区域の製造作業室及び更衣室においては、作業内容の製品に対する汚染リスクを評価し、定められた清浄度レベルを維持するために適切な換気回数を設定すること。  
通常、直接支援区域では 30 回/時間、その他の支援区域の内、グレード C に相当する作業室では 20 回/時間を確保することが望ましい。  
所定の換気回数が維持されていることを定期的に検査すること。  
また、工程室内において床付近の塵埃や微生物が室内に舞い上がり環境を劣化させることを防ぐために、できるだけ上昇気流の発生を抑制すること。室内に対する給気口を天井面に設け、排気口は床面近くに設けることにより、全体的に下降気流を確保する方法が一般的である。その他の支援区域においても、微生物や異物汚染のリスクに応じて同様の配慮をすることが望ましい。
- 8) 製造作業が終了し作業者が退室した後、室内の清浄度は速やかに非作業時の管理レベルに復帰することが求められる。直接支援区域においては、15～20 分程度で浮遊微粒子数が非作業時の管理レベルに到達することが望ましい。
- 9) 製造作業中の差圧変動及び気流パターンを定めて文書化し、実際の差圧及び気流の状態が工程に適したものであることを実証すること。また、職員の介入による乱気流が環境の清浄度レベルに及ぼす影響について検討し、当該作業に係る手順書に反映すること。

### 7.3 HEPA フィルターの完全性

#### 7.3.1 品質証明

- 1) HEPA フィルターには、粒径  $0.3\ \mu\text{m}$  以上の粒子を 99.97%以上の効率で捕らえる性能を有することを示す供給者の証明書が添付されていること。
- 2) 重要区域(グレード A)及び直接支援区域(グレード B)において使用する HEPA フィルターのリーク試験は、PAO (Poly-alpha-olefin)等の適切なエアロゾルを用いて行うこと。その他の代替エアロゾルを使用する場合には、微生物の発育を助長しないことを確認した上で使用すること。

#### 7.3.2 フィルター据付け時の試験及び定期試験

- 1) HEPA フィルターは、据付け時及び定期的にリーク試験を行うこと。リーク試験の方法及び頻度については、HEPA フィルターの設置環境及び使用目的に応じ適切に定めること。  
重要区域並びに直接支援区域の HEPA フィルターの完全性は最低でも 1 年に 1 回確認すること。重要区域のフィルターの使用条件が過酷な場合や、製品の微生物汚染リスクに対して特に

- 高い配慮が必要な場合等は、1年に2回以上の頻度で完全性を確認することが望ましい。
- 2) 重要区域(グレード A)に設置する HEPA フィルターについては、吹出し風速の均一性について据付け時及び定期的に検査すること。検査実施の頻度については前項に従う。
  - 3) HEPA フィルターの差圧を据付け時及び定期的に検査すること。  
フィルターの目詰まりのリスクが大きい状況においては、日常的な管理項目に含めることが望ましい。
  - 4) 無菌操作区域において、気流パターンを変化させた場合、又はその可能性がある場合においては、気流パターンが適切なものであることを再度確認すること。
  - 5) HEPA フィルターの完全性に影響を及ぼしかねない事象若しくは状況が生じた場合、又は空気の品質が劣化していると判断された場合においては、手順書に従って HEPA フィルターのリーク試験を行うこと。

## 8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒

無菌医薬品に係る製品の作業所は、手順書に従って清浄化及び消毒を行い、その記録を作成し保管すること。

### 8.1 消毒剤及び洗浄剤

- 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、定期的な環境モニタリング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) 無菌操作区域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に、事前にもろ過等により無菌化処理を行い、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。  
販売されている洗浄剤及び消毒剤を希釈して使用する場合は、その希釈液、希釈濃度、有効期限、保管方法、及び該当する場合は滅菌方法、その他の必要な事項を、文書化して品質部門による承認を受けること。
- 4) 品質部門により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。使用した洗浄剤の残留が懸念される適用部位は、その洗浄剤は、消毒剤の効果に悪影響を及ぼさないこと。
- 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、職員の安全性を考慮すること。
  - ③ 環境より分離される微生物に対して、使用している薬剤の有効性が疑われる場合は、必要に応じてその有効性を評価し、消毒剤の変更や交互に使用することを考慮すること。
  - ④ 環境モニタリング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。
  - ⑤ 消毒剤の使用は、消毒方法、消毒の適用箇所、及び消毒作用を発現させるのに必要な時間を考慮すること。
  - ⑥ 洗浄剤及び消毒剤は、それを適用する表面への性質(腐食性など)を考慮して決定すること。
- 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。
- 12) 消毒剤、洗浄剤及びそれらに使用するための器具類は、重要区域に保管しないこと。ただし、手袋を消毒するためのハンドスプレーなどの、管理された状態にある必要最小限のものは重要区域内に保管してもよい。それらの重要区域内に保管する消毒剤、洗浄剤は、その理由及び管理方法を文書化しておくこと。

## 8.2 消毒手順のバリデーション

- 1) 消毒手順に係る効果及び頻度は、環境モニタリングプログラムを通して確立すること。
- 2) 使用する消毒剤については、製造所毎に微生物学的評価を行い、適切な管理手順を定めること。
- 3) 消毒剤の有効性は、環境モニタリングプログラムの中で表面から採取される微生物数を規格値の範囲内で管理する観点から評価を行うこと。

## 8.3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング

- 1) 清浄化及び消毒の実効性を総合的な環境モニタリングプログラムの中で規定すること。
- 2) 微生物に関するモニタリングにおいて、器物表面の付着菌数については、定期的にトレンドの評価を行うこと。処置基準値を超えたり、通常と大きく異なる菌種構成となったり、それらが続いたりしたときに、原因を特定する調査を実施すること。また、必要な場合においては、再発を防止する措置を採ること。
- 3) 使用薬品の種類及び濃度での実効性が疑われる場合においては、例えば消毒前後の微生物の種類及び菌数の減少を調査する等再評価を行うこと。

## 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

#### 9.1.1 一般要件

- 1) 原料の受入れ, 確認, 保管方法, サンプルング, 試験検査及び判定基準を設定すること.
- 2) 原料の受入れから保管, 使用に当たっては, 汚染を避けるよう注意すること.
- 3) 重要区域内に搬入される原料は, 以下のいずれかに従うこと.
  - ① 無菌性が保証されている原料.
  - ② 当該原料の特性及びバイオバーデンレベルに応じた, 適切な滅菌が行われている原料.  
この場合, あらかじめ定められた頻度でバイオバーデンの測定を実施し, 規格値内であることを確認すること.
- 4) 原料は, エンドトキシン量が管理されていること.
  - ① 製造工程において, 脱パイロジェン処理が行われない場合, 定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること.
  - ② 製造工程において脱パイロジェン処理が行われる場合, 当該原料の特性及びエンドトキシン量のレベルに応じて, 適切な脱パイロジェンの方法を設定すること. なお, 処理前の原料のエンドトキシン量を管理することが望ましい.

#### 9.1.2 バリデーション

- 1) 原料が無菌であることを要求される場合においては, 無菌性を保証するバリデーションを実施すること.
- 2) 原料の滅菌を行う場合においては, 滅菌方法のバリデーションを実施すること.
- 3) 複数の原料を個々に無菌化する場合においては, 個々の無菌化とともに最終調製液の無菌状態についてのバリデーションを実施すること.
- 4) 原料が蒸気滅菌, 放射線滅菌等によるパラメトリックリリース又はドシメトリックリリースによっている場合においては, 当該パラメトリックリリース又はドシメトリックリリースのバリデーションを実施すること.
- 5) 原料の脱パイロジェ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. 一般に脱パイロジェン工程は, 添加したエンドトキシンを 3 log 以上減少させることが要求される.

## 9.2 容器及び栓の管理

### 9.2.1 一般要件

- 1) 容器及び栓の受入れ, 確認, 保管方法, サンプルング, 試験検査及び判定基準を設定すること.
- 2) 容器及び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) 容器及び栓はバリデートされた適切な方法で洗浄を行うこと. なお, 洗浄に水を使用する場合,

最終すすぎには注射用水又はそれと同等の品質の水を使用すること。

- 4) 重要区域に搬入される容器及び栓は、バリデートされた適切な方法で滅菌を行うこと。
- 5) 使用される容器及び栓は、エンドトキシン量が管理されていること。
  - ① 以降の工程において、脱パイロジェン処理を行わない場合、定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること。
  - ② 脱パイロジェン工程を設定する場合は、容器、栓の特性に応じて適切な方法を設定すること。
- 6) 滅菌済みの容器、栓は微生物汚染及びパイロジェン汚染を防止するための適切な保護を行うこと

### 9.2.2 バリデーション

- 1) 容器及び栓の滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 2) 容器及び栓の脱パイロジェ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。  
一般に脱パイロジェン工程は添加したエンドトキシンを3 log 以上減少させることが要求される。

## 10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理

本項において「無菌中間製品」とは、無菌的に調製された後、無菌状態を維持しつつ、保管又は輸送される中間製品であって、液又は粉末のものをいう。以下、無菌中間製品の無菌性を維持するための容器及び作業の要件を示す。

### 10.1 一般要件

- 1) 非無菌環境から隔離し、無菌性を維持することができるような容器を保管及び輸送に用いる（この項において「容器」とは、コンテナ、ドラム、袋、タンク等をいう。）。この容器は、保管及び輸送を考慮した強度が必要である。
- 2) 保管及び輸送のための容器については、無菌物を投入する前に洗浄及び滅菌を行うこと。  
なお、滅菌済みシングルユース容器の場合はこの限りではない。  
いずれも滅菌状態が維持されていること。
- 3) 当該容器への投入及び取り出し作業においては、閉鎖系での作業を基本に標準作業手順を構築すること。ただし、困難な場合には職員の介入を極力なくした標準作業手順を確立すること。
- 4) 無菌中間製品が曝露される環境は、重要区域（グレードA）であり、汚染のリスクがないこと。
- 5) 必要に応じて当該容器の密封性の確認を行うこと。

### 10.2 保管及び輸送のための容器

#### 10.2.1 容器の設計

無菌性を維持した保管及び輸送のための容器を採用する場合には次の点を考慮する。

- 1) 非無菌環境からの隔離を達成するために、容器の設計及び選択に当たっては、以下の点を考慮すること。
  - ① 密封構造であること。
  - ② 密封構造とすることが困難な場合においては、無菌ガスにより常時陽圧を保持することができるものであること。
  - ③ 外圧の変化により密封構造を担保することができない場合においては、ろ過滅菌性能を担保した適切なベントフィルターを採用し、その完全性試験を適切な頻度で実施すること。
  - ④ 必要に応じて二重構造の容器とすること。
- 2) 無菌操作区域に受け入れるときに外面の消毒又は殺菌を実施する場合においては、それらに対する耐薬品性を考慮すること。
- 3) 無菌操作区域に搬入する場合においては、キャスト等可動部分の発塵防止を考慮すること。
- 4) シングルユースのプラスチックバッグを活用する場合においては薬液への溶出物や構成材料の品質への影響を評価・考慮すること。

### 10.2.2 密封性の確認

- 1) 設計された容器の密封性を担保するための確認が必要である。
  - ① 容器設計時、適格性確認：  
想定した使用法におけるワーストケースを考慮すること。
  - ② 生産(使用)時：  
実際の使用条件において保管及び輸送を行った後に実施すること。
- 2) 密封性を確認する方法には以下のような例がある。
  - ① 陽圧をかけ、ホールド状態においてリークを確認する。
  - ② 陰圧とし、ホールド状態においてリークを確認する。
  - ③ 色素液や菌懸濁液に浸漬し、色素や菌の侵入の有無を確認する。
  - ④ ガスリークテスターによりリークを確認する。
  - ⑤ 電氣的な手法によるピンホール検査。

### 10.3 容器への投入、容器からの取出し作業

保管及び輸送の作業前後の無菌中間製品の容器への投入及び容器からの取出し作業に当たっては次の点を考慮すること。

- 1) 自動化  
可能な限り、人の介入を排除する自動投入(小分け)装置や自動取出し装置を導入すること。
- 2) 介入リスクの最小化  
自動化を導入することができない場合においては、投入作業又は取出し作業に関して次の点

を考慮すること。

- ① 投入部分及び取出部分の気流上流部を体で遮らないこと。
- ② 投入作業及び取出し作業はグレード A のクリーンブース等の中において実施すること。
- ③ 容器開封を行わないチューブによる無菌接続等, リスク低減を検討すること。

### 3) プロセスシミュレーション

無菌中間製品の投入作業から取出し作業において, 中間製品の無菌性が維持されているかどうかについて, プロセスシミュレーションにより作業方法の妥当性を確認すること。

### 4) 作業時間の制限

無菌性の維持には作業時間の制限が重要である。長時間の投入作業, 取出し作業は汚染リスクの増大につながる。したがって, これらの作業については最大許容時間を定めるとともに, 複数の容器を使用する場合においては先入れ先出しを容器番号等により管理すること。

## 10. 4 保管及び輸送の条件

温度, 環境圧力, 振動等無菌性を維持したまま保管及び輸送を行う上でリスクとなる事項に係る条件をあらかじめ設定するとともに, 設定した範囲内で保管及び輸送を実施すること。

## 11. 環境モニタリング

環境モニタリングの主な目的は, 無菌医薬品に係る製品の製造環境の清浄度を維持する上で, 無菌操作区域及びその他支援区域において, 微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないよう管理すること, 環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと, 及び清浄度維持のための清浄化及び殺菌又は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二つに分けられる。微生物管理は, 環境に存在する全ての微生物を解明することではなく, 環境のバイオバーデンを科学的に推定すること, 無菌医薬品に係る製品が適切な管理状態において製造されたことを保証すること, 及び必要に応じた環境維持操作(消毒等)を行うことを目的としている。

### 11. 1 一般要求事項

#### 1) 適用

環境モニタリングは, 無菌操作区域である重要区域(グレード A)及び直接支援区域(グレード B)並びに無菌操作区域に隣接するその他の支援区域(グレード C 及びグレード D)に適用する。

#### 2) 環境モニタリングプログラム

環境モニタリングプログラム及び実施するための手順書を作成すること。また実施に当たって適切な記録が作成されるようにすること。モニタリングプログラムの作成に当たっては, 環境汚染のリスクを適切にモニタリングすることができるよう, 対象物, 頻度, サンプルング場所及び, 処置基準などを考慮し作成する。



### 3) モニタリングの対象物

モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする

(ア) 微粒子は粒径  $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、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。

(イ) モニタリングの対象微生物は細菌及び真菌とする。

(ウ) モニタリングの対象微生物は浮遊微生物、壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等に付着している付着微生物とする。

### 4) 環境モニタリングプログラム作成

環境モニタリングプログラムは稼働性能適格性評価の実施に先立ち策定し、稼働性能適格性評価終了後に最終版とする。この最終版とは、稼働性能適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを再度評価し、日常的な管理プログラムの手順書に定め運用に移行することをいう。稼働性能適格性評価において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、稼働性能適格性評価の終了後に日常管理として制定するプログラムにおいては簡略化も可能である。また、アイソレータ、RABS、ブローフィルシールなど、無菌汚染リスクの堅牢な設備を採用している場合、設備の適切な定期・非定期の点検整備監視により、微生物測定を簡略化も可能である。

また、ISO DIS 14644-1 に掲載されているサンプリングポイント数など、ISO規格に掲載されている情報を参考にしてもよい。

### 5) モニタリングの対象物及び箇所

モニタリングを実施する対象物には、作業室、製造機器(必要に応じて工程制御装置)、無菌環境に接触する空気、無菌環境を維持するための空気及び接触する圧縮空気又はガスを含むこと。

ただし、製造装置や工程で用いる圧縮空気やガスなどはろ過滅菌フィルターの完全性試験などにより保証される場合は、本項の環境モニタリング頻度の一覧表とは別途定めること

### 6) モニタリングの頻度

試料採取頻度は、作業室の空気の清浄度レベル及び作業時と非作業時とで区別し、設定すること。職員に係る試料採取の頻度についてもあらかじめ定めておくこと。設定に当たっては表2を参考にしてもよい。

### 7) モニタリングの方法：試料採取方法及び検出方法

製造区域毎のモニタリングポイントは、作業室の大きさ、作業内容、材料や製品の工程フローなどを考慮して、適切な分布と採取箇所数を定めること。及び、製品汚染評価に重要と考えられるポイントは適宜追加すること。

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。微粒子のサンプリング量は $1\text{m}^3$  当たりに換算できる量とすること。

② 浮遊微生物のサンプリングには落下法、衝突法又はろ過法、表面付着微生物のサンプリングにはコンタクトプレート法、拭取り法等適切な方法を1つ又は複数用いる。表面付

着微生物のサンプリングの対象とする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、原則として装置、器具等の表面のサンプリング対象面積は 24～30cm<sup>2</sup>とする。浮遊菌数測定のためのサンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング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とする。グレード A では、浮遊菌の 1 回のサンプリング量は 1m<sup>3</sup>とする。落下菌の測定は通例、直径 90mm のプレートを用い、最大曝露時間は 4 時間とする。

③ 浮遊菌又は付着菌の検出及び測定に用いる培地は好気性菌、真菌(酵母及びカビ)、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地については、必要に応じて発育阻害物質の確認等を行い、培地として必要な性能を有し、適切なモニタリングの実施に支障のないものを用いる。発育阻害物質の確認とは、培地での菌の捕集や培養行為において、アルコール、抗菌物質等が付着することにより、モニタリングの成績に影響を及ぼさないことを確認することである。

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

モニタリングの対象物及び箇所について警報基準値及び置基準値を設定すること。

(ア) 処置基準値の設定に際しては表3を参考にしてもよい。ただし、平均化により、汚染リスクを過小評価しないこと。グレード A で菌を検出した場合、許容基準値であっても製品への影響を評価する。

(イ) 警報基準値は稼働性能適格性評価の結果に基づき設定する。

(ウ) 設定基準値に達した場合における原因究明の必要性の調査、製造停止等採るべき措置について定めておくこと。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、必要な措置及び対策を講じる。処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程において製造された製品の出荷前に原因の究明を行う。また、必要に応じて是正措置及び回復の検証を行う。この回復の検証は、微粒子のように即座に測定し判断可能なものもあるが、職員の付着菌のように再現性が得られない場合もある、その場合は、一定期間の入室禁止や再教育、あるいは作業内容の見直しなど、措置も含めた総合的要素により回復とする判断を行う。

## 11.2 日常管理要求事項

### 1) モニタリングプログラムの実施

モニタリングプログラムに従って、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すること。微生物管理に係る環境モニタリングプログラムには、製品に及ぼすリスクの評価を可能にする環境菌叢及び分離菌の特性についての定期的な調査を含むこと。

### 3) 試料の採取

重要操作区域において製品等及び資材に接触する箇所の試料採取は、充てん、その他無菌操作の完了後直ちに行うこと。

4) 製造用ガス

製品、一次容器又は製品に直接接触する表面にあたるガス中の微生物の有無については定期的にモニタリングし管理すること。

5) 日常調査

製造環境の維持のため、日常のデータに基づく傾向分析を行い、傾向分析基準値を設定すること。製造環境の変化が基準値内(警報基準内)であっても通常域(傾向分析基準)から外れる傾向を事前に検知し、その要因の調査を実施することにより、環境維持を適切に行い、空調装置等環境維持装置の維持管理、滅菌又は消毒の方法の是正にも活用する。

### 11.3 環境モニタリング判定基準例

環境モニタリング頻度を表2に、評価基準を表3に例示する。ただし、製品の種類、大きさ、製造装置の仕組み、自動化レベル、容器や栓の滞留時間、空調装置等環境設備により無菌製品への汚染リスクは異なるため、必要性に応じた適切なモニタリングプログラムを確立し、運用すること。

- 1) これらの頻度は作業の内容、作業時間等に応じて増減してもよいが、製品への汚染状況を適切にモニタリングすることができる頻度であることが必要である。
- 2) 職員のレベルにより職員の付着菌測定頻度を設定することも必要である。無菌操作の経験の浅い職員については特に頻度を増やすことを推奨する。職員のレベルは、作業への従事頻度、付着菌モニタリングの結果、培地充てん試験への参加回数等を追跡し判断する必要がある。
- 3) グレードC及びグレードDについては、品質リスク管理に基づき、製品、実施される工程、作業内容等によりモニタリング頻度を定める。製品を曝露しない場合などリスクが低い場合は測定頻度を適宜減らすことができる。
- 4) 施設の運転開始直後(稼働性能適格性評価の開始時)、長期運転停止後又は一部変更後においては、モニタリングを強化すること。
- 5) グレードBにいる職員がグレードAにアクセスした場合における付着微生物は、作業内容の製品汚染リスクに応じて、適宜グレードAの許容基準に照らして評価すること。
- 6) グレードA及びグレードBにおける微粒子管理は、機器の組み立てから重要作業終了までは連続モニタリングを推奨する。
- 7) 製造が行われていない時間帯の微粒子モニタリングは、空調の不具合発見など、環境維持継続性の観点から適宜実施する。
- 8) 微粒子の計測については、サンプル量及び吸引能力により評価判定が異なるので、適切な評価ができるような機器及び評価方法によること。

表2 微生物管理に係る環境モニタリングの頻度

グレード		空中浮遊	空中微生物	表面付着微生物	
		微粒子		装置, 壁など	手袋, 作業衣
A		作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後
B		作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後
C, D	製品や容器が 環境に曝露さ れる区域	月 1 回	週 2 回	週 2 回	----
	その他の区域	月 1 回	週 1 回	週 1 回	----

表3 環境微生物の許容基準(作業時) 注)1

グレード	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌 (CFU/m <sup>3</sup> )	落下菌 <sup>注)2</sup> (CFU/plate)	コンタクトプレート (CFU/24~30cm <sup>2</sup> )	手袋 (CFU/5 指)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	----
D	200	100	50	----

注)1 許容基準は平均値評価とする。

注)2 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

## 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

- この項において「製造設備」とは、無菌製品に係る製品の製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密封装置等無菌操作区域に設置するもののほか、空調設備(HVAC システム)、培養装置、発酵装置、洗浄装置等その他の支援区域に設置する設備をいう。
- この項において「ユーティリティ」とは、無菌製品に係る製品の製造に用いる各種用水、ピュアスチーム、圧縮空気、各種ガス類等を供給する設備をいう。
- 製造設備及びユーティリティの適格性評価のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。製造設備及びユーティリティは、無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするように設計すること。製造設備及びユーティリティの形状及び材質は、清浄化、消毒、滅菌及び維持管理を実施することが容易なものとする。無菌の製品等、資材、水、蒸気、ガス等が直接曝露する表面には特に注意を払うこと。
- 人の動線及び気流パターンなどを考慮して、無菌製品、無菌原料及び無菌資材の動線を適切なものとする。
- 職員の動き及び無菌製品に係る製品への介入を最小のものとする。また機器の運転、保全、修理、調整などは、可能な限り重要区域の外から行えるように考慮すること。
- 重要区域においては、乱流の発生及び発塵を最小のものとする。直接支援区域及びその