

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、バイオフィル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ル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事。

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、バイオフィルム、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) 用水設備及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) 再サンプル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ことが望ましい。
- 4) サンプリング方法及びサンプリングサイズ
  - 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ことが望ましい
  - 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ことが望ましい。

#### 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キュリティ対策

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、並びに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、バイオセキュリティ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 사용되는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ない、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 バイオセキュリティ対策

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(バイオセキュリティ対策)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、微生物の曝露、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) 曝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及びバイオセキュリ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。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。

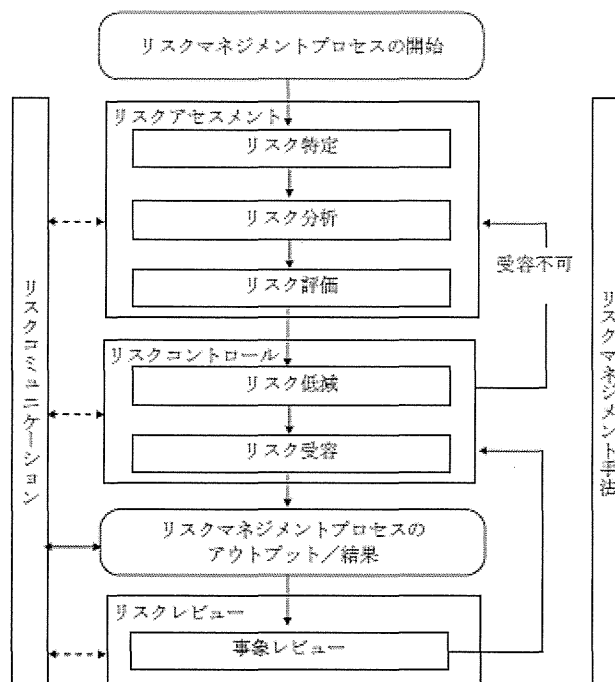


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

## 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)が患者や製造作業者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、患者や製造作業者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て, 患者と製造作業員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, 製造作業員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, 試験法はあらかじ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, 検査用拡大鏡, 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。これ以上の照度及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4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 26 年度 厚生労働科学研究「特定細胞加工物・再生医療等製品の品質確保に関する研究」

【紀ノ岡班】第 1 回再生医療等製品の無菌操作法ガイドライン作成班会議

## 議事内容

開催日：平成 27 年 2 月 9 日（月）10 時～12 時

開催場所：東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
14 階 第 24/25 会議室

出席者(36 名)：主催者（大学関係者：4 名、公的機関関係者：9 名）  
外部有識者（大学関係者：2 名、企業関係者 21 名(18 社)）

## 議事議題

- 1) ガイドラインの趣旨・説明
- 2) 活動スケジュール
- 3) 検討の分担

## 配布資料

- 1) 名簿（非公開）
  - 2) 座席表（非公開）
  - 3) 活動スケジュール（資料 1）
  - 4) 再生医療等製品の無菌製造法指針(項だて案)（資料 2）
  - 5) 再生医療等製品の無菌製造法指針作成における考慮点（資料 3）
  - 6) 再生医療等製品における最終製品の場合分け(資料 4 )
  - 7) 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（参考 1）
- 当日説明のために使用。後日配布。

平成 26 年度厚生労働科学研究「特定細胞加工物・再生医療等製品の品質確保に関する研究」【紀ノ岡班】

第 1 回再生医療等製品の無菌操作法ガイドライン作成班会議 議事内容

開催日：平成 27 年 2 月 9 日（月） 10:00～12:00

開催場所：独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）第 24/25 会議室（新霞が関ビル 14 階）

出席者（以下 36 名 敬称略）：金子・一阪（京大 / Fit）、小久保（澁谷工業）、平澤（日本エアーテック）、小嶋・渡辺（日揮）、山本（パナソニックヘルスケア（PHC））、池松（日立プラントサービス）、武智（和光純薬工業）、横山（住友ベークライト）、松田（藤森工業）、田中（雅）（メディネット）、稲田・田中（節）（ヘリオス）、小池（ロート製薬）、飯村（第一三共）、森・吉村（ジャパンティッシュエンジニアリング（J-TEC））、毛利（JCR ファーマ）、江頭（アステラス製薬）、松原（旭化成）、内山（テルモ）、原（ザルトリウム・ステディム・ジャパン（SSJ））、櫻井・鳴瀬・藪木・赤澤・亀山・高橋・川俣・長嶋（PMDA / 品質管理部）、佐藤（国衛研 / 再生・細胞医療製品部）、佐々木（武蔵野大 / 薬）、紀ノ岡・水谷・篠塚（阪大 / 工）

#### 議題

- 1) ガイドライン作成班の背景説明～特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究の説明～
- 2) ガイドラインの趣旨・説明
- 3) 活動スケジュール
- 4) 検討の分担

#### 内容

★下線箇所はご対応いただく事項を示す。

#### 1) ガイドライン作成班の背景説明～特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究の説明～

・平成 26 年度厚生科研委託費（再生医療実用化研究事業）研究の研究課題である『特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究』（26220301）は、新見先生が代表で、佐藤先生、紀ノ岡先生は研究分担者。この研究は平成 26 年度から 3 年計画の事業であり、現在継続申請している。

・紀ノ岡先生が分担する『無菌性保証及び工程等の微生物等汚染リスク低減のあり方に関する研究』で行うことは大別して二つある。一つは、再生医療等製品の無菌操作法ガイドラインを作成し、今後の教科書とすることであり、もう一つは、無菌操作に関する実験を行うことによって再生医療における無菌操作法の考え方を示していくことである。実験は、大阪大学医学部の西田先生が管理されている教育用 CPF（Central Processing Facility）と紀ノ岡研にあるアイソレーターを使って行う予定である。これらの施設を使って様々なコンタミの実験を企画している。

★参加者にもガイドライン作成に必要な検証実験があれば、その企画を含めてご提案いただく。実験費用は厚労科研費でまかなうことが可能。

・教育用 CPF は、現在、日本エアーテックと共にクリーンナップの手法を立ち上げている。

現在考えている実験内容の例：

真菌を使ってのインキュベーター内でのコンタミシミュレーションテスト

安全キャビネット内に搬入する資材及び細胞培養物における消毒の考え方に関する研究

蛍光塗料を使ったクロスコンタミリスク物質の挙動に関する実験

製造を行う CPF 設備に独立空調は本当に必須か？

・アイソレーターを使っての実験はヘリオス共同研究講座において行っている。

実験内容の例：

除染できない凍結した細胞をアイソレーター内に持ち込む場合は消毒で問題ないか？

アイソレーター内でも環境モニタリング（微生物モニタリング）を行う必要があるか？

プロセスシミュレーション試験を年 2 回も行う必要があるか？

→例えば、iPS 細胞より網膜色素上皮細胞を作るのに 4 ヶ月連続運転が必要となる。その間、環境モニタ

リングや定期点検が数度あるとそのたびに止めなければならず、製品を作るのに支障をきたす。このようなことに対してどう問題解決していけば良いかという考え方を示していきたい。

チェンジオーバー時のエアロゾル対策で、除染に加えて、人手を介した清掃は必要か？

- ・再生医療の規制が始まった中、GCTP 省令（再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令）を実際に運用するためのガイドラインがまだ提示されていない。そこで、本プロジェクトを通して、産官学メンバーにて GCTP 運用のための再生医療等製品の無菌操作法に関するガイドラインを構築することをめざし、このワーキンググループ（WG）を立ち上げた。

★この WG にご参加頂ける場合は、承諾書を別途郵送で提出いただく（宛先：大阪大学 篠塚）。承諾書をもって正式なメンバーとなる。

- ・基本 1 社 1 名の WG メンバーで参加していただく。
- ・会議によって専門とする内容が代表者の方と異なる時は、その都度申し出て頂ければ、オブザーバーとして御参加いただくことになる。
- ・全体会議の時は交通費をお支払いするが、担当毎の会議の場での交通費はお支払いできない。

## 2) ガイドライン作成の趣旨・説明

- ・再生医療等製品の無菌操作法ガイドライン作成は、今年度を含めて 3 年間でを行い、最終的に平成 28 年度の夏の公表を目指す。公表には、厚生労働省からの発出文書とする方向で検討する。
- ・大学関係者では、今回の参加者の他に大阪大学医学部 澤先生、西田先生、国立成育医療研究センターの梅澤先生にも了承を得ている。
- ・計画は 3 年間であるが、できる限り前倒しして実施したいと考えている。

以下、ガイドライン作成の進め方を説明。

【無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針】を参照

- ・無菌医薬品製造に関しては、平成 23 年に佐々木次雄先生が各企業の代表者と協力し、『無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針』として取りまとめられ、現在、無菌医薬品製造の教科書になっている。再生医療等製品に関しても、無菌操作法の考え方を示す教科書を作ることを目指す。
- ・今回の会議の趣旨に賛同し、今後ご協力下さる方々は、最終的にはこの書類中の協力研究者のような形で成果報告させていただくことになる。
- ・再生医療等製品の無菌操作法ガイドライン作成は、先の指針を参考にして作る。
- ・無菌医薬品の指針の項目と比較し、再生医療等製品の特性に応じた記載に変更していく。
- ・比較事項、議論が必要な事項、実験したい事項等をピックアップしつつ、文章案を作り上げる。
- ・次回会議には、文章を元に議論していく形式としたい。

再生医療の製造に関わる方々が再生医療にまつわる分野の程度間をしっかりと理解することによって安全性の担保、WG の考え方、どういう物を作りたいか、どういう物を発したいか？を話し合って作り上げていくことになる。



**【資料3】再生医療等製品の無菌製造法に関する指針作成における考慮点を参照**

佐々木先生により、文章を作る際の考慮点・補足説明がなされた。

- ・この資料は議論のたたき台として示す。
- ・無菌操作の中でベリフィケーションはどのようにとらえていくか？
- ・再生医療等製品製造では、一般的な P2 レベルでの封じ込めでよいのでは？
- ・アイソレーターには過度な要件を課さないことが必要なのでは？
- ・微生物のモニタリング頻度を減らしてもよいのではないか？
- ・再生医療製品では、迅速無菌試験を採用すべき。製造から出荷までの時間が短いので、移植する患者になるべく早い段階でリスクを通達できるようにするため。
- ・ダミー製品、何検体くらいシミュレートするか？
- ・指針は海外にも公開するので、英訳も必要となる。そのことを意識して文章を作成する。
- ・本ガイドライン作成内容は、ISO/TC198 working 9 で議論された、無菌処理という所 (ISO 13408-1) と類似している。ISO の中身は、佐々木先生が中心になって作られているので、一致するように作っている。

補足説明：今後の再生医療産業の復興のために、ISO (International Organization for Standardization; 国際標準化機構) などへ日本初の提案を行うことで、日本が国際規格のイニシアティブを獲得することを目指している。

**3) 活動スケジュール**

**【資料1】議論の流れを参照**

- ・正式な全体会議は来年度からスタートする。
- ・担当毎の会議は4半期毎に1回の割合で行うので、次回は4月に開催する予定。
- ・今回は便宜上、仮主担当を決めさせていただいたが、項目内でどこが得意かをもっと把握したいので、得意分野、名前、メールアドレスまで添えてのアンケートを取らせていただく。アンケートの中には、一般的な知識を有していることを確認する項目も設ける。
- ・アンケート結果については、WG 中のご提示させてもらう。承諾を貰えればメールアドレスを公開させていただく。アンケートを集計した上で、回覧が不可の場合は要相談。
- ・活動の仕方は、無菌医薬品の無菌操作指針の中の項目ごとに主担当を割り振り、それらの文章を適宜書き直していただき次回の会議に臨む形式で行う。
- ・大学側は、企業側に提案していただく文章を最終確認する立場で参画する。
- ・班会議では、文章案をベースに議論する (最終的な成果は文章であるため)。
- ・ウェットの実験を進めながら指針の各項目を議論し、来年度2月には指針案を作成する。再来年度4月には指針案に対するパブリックコメントを募集し、7月頃に文書を正式に発表することを目標とする。

**4) 検討の分担**

**【資料2】再生医療等製品の無菌製造法に関する指針 (項立て案) を参照**

左が佐々木先生の無菌操作法による無菌医薬品の製造指針、右が今回指針を作成する再生医療等製品の無菌製造法指針の対比表。表を見ながら、紀ノ岡先生が各企業より仮主担当者を指名 (以下に示す)。

1. 序論、2. 用語の定義または説明・・・水谷氏→原案、不足項目の検討、最終的な仕上げ、取りまとめ
3. 品質システム・・・森氏 (J-TEC)
4. 職員、5. 職員による汚染防止・・・飯村氏 (第一三共)

6. 構造設備・・・平澤氏（日本エアーテック）
7. 無菌医薬品に係る製品の作業所、8. 同作業所の清浄化及び消毒・・・小嶋氏（日揮）
9. 原料並びに容器及び栓の管理・・・武智氏（和光純薬工業）、横山氏（住友ベークライト）
10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理・・・内山氏（テルモ）→鮫島氏に相談
11. 環境モニタリング・・・小久保氏（澁谷工業）→平澤氏、小久保氏、小嶋氏と話し合い
12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価、13. 滅菌工程・・・富塚氏（JCR ファーマ）
14. 無菌製造設備の定置清浄化（CIP）、15. 同設備の定置蒸気滅菌（SIP）・・・江頭氏（アステラス製薬）
16. 無菌充てん工程・・・松原氏（旭化成）
17. ろ過滅菌工程・・・原氏（SSJ）
18. 凍結乾燥工程・・・小池氏（ロート製薬）
19. アイソレーター/バリアシステム/ブローフィルシール・・・山本氏（PHC）  
→小嶋氏、小久保氏、平澤氏と話し合い
20. プロセスシミュレーション・・・森氏（J-TEC）
- A1. 細胞培養/発酵により製造する原薬・・・稲田氏（ヘリオス）
- A2. 製薬用水・・・武智氏（和光純薬工業）
- A3. 無菌医薬品製造所の防虫管理、A4. バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策、A5. ケミカルハザード対策・・・田中氏（メディネット）
- A6. 試験検査・・・松田氏（藤森工業）

・今後進める会議において、無菌化工程のプロセスが分かる専門家を追加する可能性がある。

#### 今後の予定について

- ・メンバーの名簿を作成する。
  - ・各社の代表者に本会議の趣旨に関する承諾書を送付し、承諾されたら正式な代表者とする。
  - ・得意分野を調査するためにアンケートを送付する。
  - ・再生医療の生産パターン資料を送る。
  - ・再生医療学会（<http://www.asas.or.jp/jsrm/>）から『細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方』を出している。この情報を送る。
  - ・CPC 専門部会（<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/cpc-senmonbukai.html>）が2月12日に開催される。こちらも資料が公開され次第、情報を共有する。
- ★主担当者は、個々の文章を議論して修正文章を4月3日までに篠塚に提出していただく。
- ・修正文章が提出された後、なるべく早い時点で、本事業を進めてもよいと合意が得られた時に再び会合を行う。
  - ・議事録を回覧する。

以上

## 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（項立て案）

再生：再生医療等製品の無菌製造

無菌操作法：無菌操作法による無菌医薬品の製造指針

無菌操作法による無菌医薬品の製造指針	再生医療等製品の無菌製造法指針（作成方針）	作成担当者
1. 序論	“再生” に特化した記載にする	
2. 用語の定義又は説明	“再生” に関係した用語の定義を加える	
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	▶ “無菌操作法” を参考に、“再生” に関連した事項を加える。	
4. 職員 4.2 職員の教育訓練 4.2 職員の健康管理 4.3 職員の監督	▶ “無菌操作法” を参考に、“再生” に関連した事項を加える。	
5. 職員による汚染防止 5.1 更衣要件 5.2 無菌作業要件	▶ “無菌操作法” を参考に、“再生” に関連した事項を加える。グレードD環境に設置したアイソレータ作業者に対する要件を具体的に提示する。	
6. 構造設備 6.1 構造設備の設計上の要点	▶ “無菌操作法” を参考に、“再生” に関連した事項を加える。構造設備を、クリーンルームとアイソレータに分けて記載した方が良いかもしれない。	

<p>7. 無菌医薬品に係る製品の作業所</p> <p>7.2 清浄度レベルによる作業所の分類</p> <p>7.2 空調システム</p> <p>7.3 HEPA フィルターの完全性</p>	<p>➤ “構造設備”と“無菌医薬品に係る製品の作業所”を纏めた方が良いかもしれない。</p> <p>差圧管理(封じ込め)は項目として必要か？ HEPA 排気は？(封じ込めと独立給排気は別観点？) 上給気下排気、上給気上排気を記載考慮するか？ ※バイオセーフティではなく、デフォルトとして。</p>	
<p>8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒</p> <p>8.2 消毒剤及び洗浄剤</p> <p>8.2 消毒手順のバリデーション</p> <p>8.3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング</p>	<p>➤ “無菌操作法”並びに日局参考情報“消毒法及び除染法”を参考に整理の必要性あり。</p>	
<p>9. 原料並びに容器及び栓の管理</p> <p>9.1 原料(原薬、添加剤)の管理</p> <p>9.2 容器及び栓の管理</p> <p>9.3 ヒト組織由来原料(プライマリー)の管理</p>	<p>➤ “無菌操作法”を参考に、“再生”に関連した事項を加える。“培地”及び“動物由来原料基準に抵触する試薬類”が重要な原料になりうるので、これらの管理法についても記載する。</p> <p>原料の消毒(除染)手順についてのバリデーション等は指針に含まれないのでしょうか？ 除染しきれない(内在性)原料を扱う手順の指針は無菌操作法と同一視で議論できると考えてよろしいでしょうか？</p>	