

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨：

本研究では、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の 3 つの分野の製造管理、品質管理さらに医薬品の流通規制に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込むことで、各製造者の理解、浸透を促し、高品質のそれぞれの製品を流通させることを研究全体の目的としている。

平成 26 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品／細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が実際に運用されることになった。

研究班のこれまでの活動により、GCTP 省令に関しては再生医療等製品の原料となる細胞の供給に限界がある場合があるなどの、医薬品とは異なる特性があることから、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関して留意すべき事項について、平成 27 年 3 月 17 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について」、平成 27 年 7 月 28 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 2)」を発出し、昨年度は、バリデーション又はベリフィケーションの実施において留意すべき事項について、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 3)」(平成 29 年 6 月 29 日) を発出した。

今年度は、これまでの Q&A 作成に係る議論を踏まえて、ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために、Q&A の対象としなかった事項からテーマを選定し、手引書として解説することで、具体的な検討を開始した。

一方、平成 29 年度より、再生医療等製品の無菌操作法の指針の作成を開始した。平成 28 年度に、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に係る研究班 (研究代表者：新見伸吾) で「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」が研究成果としてまとめられたことから、この研究成果を参考として、再生医療等製品の無菌操

作に関するガイドラインとしての指針を作成することとした。平成29年度の活動で、「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」（新見班）と、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年4月20日改訂）との比較を行い、再生医療等製品の本質に関わる問題点を明らかにしたので、今年度は、この問題点を中心に議論を進め、新たに再生医療等製品の無菌製造法指針案（日英）を作成した。この指針のQ&Aについても作成作業を行っている。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 並びに日本 PDA 製薬学会

## A. 研究目的

再生医療の分野では、平成 25 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器法）並びに再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全性確保法）が公布され、また平成 26 年にこの 2 法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。

しかしながら、再生医療等製品は通常の医薬品とは異なる特性を有することから、規制当局及び関連業界のより一層の認識の共有のため、新たな指針や Q&A 作成が必要である。また、医薬品、再生医療等製品等の流通がグローバル化している中、適切な品質確保のために、海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を参考に国際整合性の高い知見等を提供することが重要である。

これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、構造設備並びに製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行うこととした。

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（Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice：以下、GCTP 省令）第 14 条バリデーション又はベリフィケーションに規定されたベリフィケーションは、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな品質保証の手法である。この新たなベリフィケーションの運用について解説をするために、研究代表者らの参加した過去の活動では、平成 27 年 3 月 17 日に再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集

（Q&A）について（対象：GCTP 省令全般）、平成 27 年 7 月 28 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について

（その 2）（対象：ベリフィケーション）、平成 29 年 6 月 29 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について

（その 3）を発出してきた。本研究班では、より一層ベリフィケーションに関する取扱いを明確化するため、引き続き検討を進め、ベリフィケーションに関する新たな解説等を作成することを目標とした。

一方、再生医療等製品の無菌操作については、GCTP 省令には、作業の区域として「無菌操作等区域」及び「清浄度管理区域」の定義（第 2 条第 7 項及び第 8 項）があり、また、無菌操作を行う区域の構造設備（第 10 条第 1 項第 4 号及び第 12 号

等)や製造管理(第11条第1項の各号)に関する要件等が規定されている。しかし、再生医療等製品のこれらの定義や無菌操作に関する具体的な指針は規定されていない状況である。他方で、無菌医薬品については、既に「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成23年4月20日改訂)及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成24年11月9日改訂)が発出され、構造設備の設計等に関してはこれらの指針を参照しつつも、再生医療等製品の水準との関連性が明確でない状況にある。再生医療等製品の無菌操作の指針については、平成28年度の研究班「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」(研究代表者:新見伸吾)の成果として「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」が作成されたことから、この指針の内容を研究しながら、GCTP省令に求める無菌操作法のガイドラインをまとめることとした。

## B. 研究方法

### B-1. 再生医療等製品のベリフィケーションに係る手引書について

GCTP省令では、これまでのGMPとは異なり新しい概念となる“ベリフィケーション”に対する理解を深めるために、平成29年度は「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その3)」を発出し、ベリフィケーションに関するものとしては、質疑応答集のその2と合わせて詳細

な解説をQ&Aで行なった。加えて、これまでに発出したQ&Aの理解を更に深めるために、ベリフィケーションの実施及び運用に関する手引きとしての解説を作成する準備として、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体から得られたベリフィケーションの理解に対する疑問点の中から、候補となる項目の抽出を行った。その結果、手引書として候補となる3テーマを絞った。

- ① ベリフィケーションの進め方
- ② 品質システムの構築・運用
- ③ 研究用試薬の商業生産への使用

この内、①及び③は検討に時間を要すことから、今年度はテーマ②について、その解説案を作成した。

### B-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

GCTP省令に規定される無菌操作に係る構造設備及び製造管理の要件に見合う水準を作成するため、平成29年度では、無菌医薬品に関する指針を対照として、細胞や組織を取り扱うという特性から両者の無菌管理の考え方を比較検討することとした。その際、平成28年度に「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」に係る研究班(研究代表者:新見伸吾)で研究成果としてまとめられた「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」を用い、無菌医薬品に関する指針と比較検討することが適切と判断し、本文章を精査するところより進めた。なお、

無菌管理について国際的な整合性を意識する必要性から、作成した案について、海外の専門家の意見を参考として求めるために、英訳を行った。

## C. 研究結果

### C-1. 再生医療等製品のベリフィケーションに係る手引書について

手引書で解説するテーマの候補（① ベリフィケーションの進め方、② 品質システムの構築・運用、③ 研究用試薬の商業生産への使用）の内、平成 30 年度は品質システムの構築・運用に絞って、解説書に掲載する案を作成した。

品質システムの構築・運用のテーマについては、知識管理の具体的な方法についても問題点として挙げられたことから、テーマの中に 2 つの事項を含めた。

ベリフィケーションの全体的なシステムを解説した文書である「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)」には、品質システムの構築とベリフィケーションを継続する上での知識管理の重要性が概念図で示されている。

品質システムを構築する上で重要な要素は、GCTP 省令に規定する組織体制、文書管理（製品標準書含む）、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良、製品品質の照査及び品質リスクマネジメントである。これらが適切に運用されるよう体制整備することが、品質システム構築の基礎となる。加えて、薬食監麻発

0830 第 1 号（平成 25 年 8 月 30 日）で、新たに GMP の管理に追加された原料等の供給者管理も GCTP の管理の参考となる。以上は、「GMP 調査要領の制定について」

（薬食監麻発 0216 第 7 号）の品質管理監督システムに記載される事項であるが、医薬品品質システム（ICH Q10、以下「PQS」）の要素（品質方針、品質マネジメント構築文書、経営陣の責任等）は、規制上では、まだ求められていないため、手引書の解説には含めない。

一方、知識管理は PQS の要素である他、ICH Q8 でも重要な位置付けとして定義される。ベリフィケーションは、製品の品質に係る変動要因が十分に特定されていない場合に選択するという性質から、開発段階での知識の他、毎回のベリフィケーションで得られた知識を活用することによって、管理戦略のさらなる確立に向けて進めるとともに、将来的にプロセスバリデーションとして終結することが可能となる。

知識管理の情報源には開発段階の情報その他、技術移転、実製造の経験、変更管理、品質情報、逸脱管理等の日常の GCTP 活動の情報が含まれることから、知識管理の体制を構築することは、即ち、医薬品開発、技術移転、商業生産の各活動を確実に実行するための体制を整え、そこで発生する記録を手順に従って活用し、保管することを意味する。従って、知識管理のための特別な体制を新たに求めているものでないことに留意することが重要である。

再生医療等製品の製造を行うにあたって、知識管理を含め品質システムを構築、運用することは、開発段階で得た知識を確実に製造に移転し、商業生産においてロットごとの製造でモニタリングした情報を評価し、次のロットのための管理戦略を改善し、次のロットの製造に繋げるという継続的改善のループを回しながら、得た情報を活用、保管するという体制を作ることが重要となる。管理戦略の継続的改善においては、薬事手続きの必要性を考慮した変更マネジメントが重要であり、これについては、ベリフィケーションに係る質疑応答集のその3に既に説明されている。

毎回のベリフィケーションの報告書及びこれらをまとめた年次報告書が形式化された知識の例となる。

## C-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

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に係る研究班で作成された「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」（新見班）は、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の基本思想に準ずるも、再生医療等製品の特性を考慮して検討された。昨年度、比較検討した結果、無菌医薬品の指針の記載と異なる主な点は、GCTP 省令の区域に依存する清浄度区分、生きた細胞を製品にすることに依存する製造管理、及び無菌管理としてのプロセスシミュレーション

(PST) が挙げられたことから、更に議論を進め、新たな指針案として結論した。

## 清浄度区分及び生細胞を製品にすることに依存する製造管理について

GMP 省令には、無菌医薬品に関わる清浄度区域を具体的に定義したものはなく、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に、重要区域及び直接支援区域からなる無菌操作区域とその他の支援区域が定義されている。一方、GCTP 省令中には、清浄度を規定する名称として、無菌操作等区域と清浄度管理区域が規定される。無菌操作等区域は、無菌医薬品における重要区域と同意義であるが、出発原料としての細胞は必ずしも無菌性が保証されないという状況が伴う。一方、清浄度管理区域は、無菌医薬品における直接支援区域（重要区域のバックグラウンド）及びその他の支援区域が該当し、清浄度管理区域の清浄度は、そこで行われる作業に応じて複数の選択肢があるという位置付けにしたが、この思想は医薬品の無菌管理と同様であることを国内外の無菌管理に係るガイドラインで確認した。これに伴い、当初の指針案で清浄度管理区域(1)と(2)に分けていたが、GCTP 省令との整合等を考慮して清浄度管理区域のみの表現とした。

生細胞を製品にすることに係る製造管理については、潜在的に汚染、特に微生物汚染が伴うものを出発原料として用い、一般の無菌医薬品のような滅菌工程を経

ることなく、培養工程を経て、最終的に無菌の再生医療等製品として出荷するため、その基本思想を審査部とも擦り合わせた。潜在的に汚染が伴う出発原料から開始する製造工程では、比較的上流の工程では、バイオーバーデンを抑え、最終製品に近い下流工程で、無菌状態を保証するという管理の考え方となる。この場合、出発原料以外の外来性の汚染は防ぐ必要があり、この点においては、無菌医薬品の無菌管理と考え方を同じくするものであるという見解に至った。管理の考え方としては、工程を通してリスクベースで管理方法を設定するが、無菌環境の考え方は工程を通じて一貫したものであるべきという立場をとる。今後の対応としては、リスクに応じた無菌管理の具体的な方法を解説するQ&A等の策定が求められるため、Q&A(案)について検討を進めている。

#### プロセスシミュレーションテスト (PST)

PSTは、無菌操作の環境を含めた設計の検証とともに、作業者のスキルの認定の位置付けとして重要であり、「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」では、少なくとも年1回と提案している一方、無菌医薬品の指針では、少なくとも半年に1回と規定している。無菌医薬品のように充填機が設置される充填ラインの場合と再生医療等製品で通常用いられる安全キャビネットによる培養操作の場合とでのPSTに対する考え方の違いについてはさらなる議論が必要であるが、頻度だけの

問題でなく、2017年にECに採択されたATMP GMP (“Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products”, EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice)でPSTの項に規定される以下の要件を重要な示唆として、適切な水準を総合的に決定する必要があると考えられた。これについては、検討の結果、ATMP GMPの考えを参考として、実施頻度は半年に1回を下回らないこととし、頻度を減ずる合理的な理由があれば、リスク評価とともに正当化しておく必要性を規定した。その他、製品への汚染のリスクや、培養期間のモディファイ等、再生医療等製品(細胞・組織)の特性を考慮し、リスクベースで正当化する水準で規定した。

#### D. 考察

ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために「手引き」として解説書を作成するに当たって、業界団体から得られた情報から、候補となる項目を抽出してきた。これまでのQ&Aでは採用することができなかったが、わかりやすい説明が必要と思われる項目として

- ・ベリフィケーションの進め方の実際
- ・報告書のまとめ方
- ・具体的な試薬の管理
- ・具体的な注意点

などに関する事項が浮かび上がっている。

この背景としては、ベリフィケーションの理解が浸透していないことに加えて、規制当局側への程度の報告が求められているのかがわからないという不安なども影響していると考えられるので、製造業者への更なる周知を図っていく必要がある。

再生医療等製品の無菌操作に関する指針の作成に関しては、平成 29 年度より「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に記載される無菌操作の管理における基本思想をもとに、「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」に係る研究班の研究成果である「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」（新見班）を参照しながら、再生医療等製品として特に細胞を取り扱う場合の現実的な問題点を明確にしてきた。その結果、潜在的な汚染が考えうる細胞を出発物資としても、外来性の汚染を防止する観点から、医薬品の無菌管理の基本思想を取り入れるべきであるが、再生医療等製品の特性から、具体的運用についてはリスクに応じて設定するのが適切であるとの結論に至り、その概念を反映した「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）」を完成した。なお、指針に対する理解をより深めるために、指針を補足するための Q&A（案）の検討も進めている。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許出願

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 添付資料

1. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）
2. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針(案)の Q&A(案)（検討中）



## 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）

PMDA 最終調整版

履歴：

平成 30 年	6 月 11 日	第 1.4 版	班会議委員宛配信用
平成 31 年	2 月 12 日	第 1.5 版	第 5 回班会議配信用（修正 5.1 グレード A、14 微生物迅速試験法）
平成 31 年	2 月 22 日	第 1.6 版	第 5 回班会議後 5.4.3.7)削除
平成 31 年	3 月 5 日	第 1.7 版	記載整備

## 目 次

1. 序論
2. 適用範囲
3. 用語の定義又は説明
4. 要求事項
  - 4.1. 製造環境
  - 4.2. 原料等及び操作
  - 4.3. 微生物管理試験
5. 製品の作業所
  - 5.1. 作業所の分類
  - 5.2. 構造設備
  - 5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備の分類
  - 5.4. 環境モニタリング
6. 製造設備及びユーティリティ
  - 6.1. 一般要件
  - 6.2. 適格性評価
  - 6.3. 維持管理
  - 6.4. 校正
  - 6.5. 変更管理
7. 作業所の衛生管理
  - 7.1. 洗浄剤及び消毒剤
  - 7.2. 清浄化及び消毒
  - 7.3. 手順のバリデーション
  - 7.4. 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング
8. 職員
  - 8.1. 職員の教育訓練
  - 8.2. 職員の健康管理
  - 8.3. 職員の監督
9. 更衣
  - 9.1. 一般要件
  - 9.2. 開放式設備を用いる場合
  - 9.3. アイソレータシステムを用いる場合
10. 原料等及び工程資材の管理
  - 10.1. 一般要件

- 10.2. 出発原料としてのヒト細胞
- 10.3. 細胞以外の原料等
- 10.4. 工程資材
- 10.5. 滅菌
- 10.6. 供給者管理
- 11. 無菌操作要件
  - 11.1. 一般要件
  - 11.2.原料等及び工程資材の搬入
  - 11.3. 無菌操作等区域の開放作業
  - 11.4. 充てん・包装
  - 11.5. 保管
- 12. 無菌操作工程の適格性評価
  - 12.1. 一般要件
  - 12.2. 無菌操作工程の適格性評価方法
- 13. 微生物学的試験
  - 13.1. 無菌試験
  - 13.2. マイコプラズマ否定試験
  - 13.3. エンドトキシン試験
- 14. 微生物迅速試験法
  - 14.1. 微生物迅速試験法の適用
  - 14.2. 微生物迅速試験法のバリデーション

**【参考情報】**

- A1. HEPA フィルターの完全性
  - A1.1. 品質証明
  - A1.2. フィルター据付け時の試験及び定期試験
- A2. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理
  - A2.1. 一般要件
  - A2.2. 保管及び輸送のための容器
  - A2.3. 容器への投入，容器からの取出し作業
  - A2.4. 保管及び輸送の条件
- A3. 滅菌工程
  - A3.1. 高圧蒸気滅菌
  - A3.2. 乾熱滅菌
  - A3.3. 電子線， $\gamma$ 線滅菌
  - A3.4. その他の滅菌法

- A4. 無菌製造設備の定置洗浄化 (CIP)
  - A4.1. CIP 対応の設計要点
  - A4.2. 洗浄剤の選定
  - A4.3. CIP 工程パラメータ
  - A4.4. 日常管理
  - A4.5. 保守・管理
  - A4.6. 職員の教育訓練
- A5. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌 (SIP)
  - A5.1. 一般要件
  - A5.2. CIP 対応の設計要点
  - A5.3. 日常管理
  - A5.4. 保守・管理
  - A5.5. 職員の教育訓練
- A6. 無菌充てん工程
  - A6.1 一般要件
  - A6.2 液体充てん工程
- A7. ろ過滅菌工程
  - A7.1. 液体ろ過滅菌工程
  - A7.2. 空気その他ガス
- A8. バイオハザード対策用キャビネット／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
  - A8.1. バイオハザード対策用キャビネット (安全キャビネット)
  - A8.2. アイソレータシステム
  - A8.3. アクセス制限バリアシステム (RABS)
  - A8.4. ブローフィルシール
- A9. 製薬用水
  - A9.1. 製薬用水設備の基本設計の留意点
  - A9.2. 製薬用水のバリデーション
  - A9.3. 製薬用水の日常管理
  - A9.4. 製薬用水設備に係る職員の教育訓練
  - A9.5. 製薬用設備の維持管理
  - A9.6. 変更管理
  - A9.7. 逸脱管理
- A10. 有害生物管理
  - A10.1. 一般要件
  - A10.2. 有害生物管理プログラム

- A10.3. 管理プログラムから逸脱した場合の対策
  - A11. バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策
    - A11.1. バイオセーフティレベル
    - A11.2. バイオセキュリティ対策
    - A11.3. 微生物等安全管理区域（管理区域）
    - A11.4. BSL1 施設に対する一般要件
    - A11.5. BSL2 施設に対する一般要件
    - A11.6. BSL3 施設に対する一般要件
    - A11.7. 緊急時の対策
    - A11.8. 教育訓練
  - A12. 試験検査
    - A12.1. 不溶性微粒子
    - A12.2. 容器完全性
    - A12.3. 外観検査
- B. 改訂履歴

## 1. 序論

本指針は、再生医療等製品の製造に係る製造業者及び薬事監視員に対して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、再生医療等製品に係る品質の確保に資することを目的とする。

再生医療等製品は、主に、ヒト由来の細胞・組織から得た、生きた細胞等を用いるため、多くの点で医薬品と異なる特性を有する。例えば、製造において最終滅菌法やろ過滅菌法にて製品を無菌化できないため、製造開始から出荷まで、全工程を通して無菌操作を行う必要がある。その際、できる限り外部からの微生物等の混入リスクが低減できる、製造工程、構造設備あるいは工程資材等を設計・導入し、継続的に運用することが求められる。

一方で、再生医療等製品の製造工程では、単純な対数的増殖を進める増幅（拡大）培養とは異なり、不安定な幹細胞・体性細胞を目的の機能を有する細胞へと変化させる等の工程を含んでいる。そのため、原料である細胞に対しては速やかな作業が必要であり、無菌性確保のための処置や作業に長く時間をかけられない場合がある。

再生医療等製品は、生きた細胞そのものが期待される効能効果・性能発揮をするため、多様で複雑な品質特性を有する。一方、試験にて品質特性を正確に把握することは容易ではないことから、従来の無菌医薬品製造とは異なり、種々の操作においては、操作環境並びに動作が細胞品質特性に変動を生じさせるリスクが存在する。そのため、再生医療等製

品の製造工程の管理では、ロット内の製品間における品質の均質性を維持するため、操作時間の変動による細胞品質の変化について留意し、環境や動作の再現性・互換性を確認する必要がある。さらには、再生医療等製品の製造工程の多くは、主に作業者による手作業となるため、取り扱う細胞の特性や実施する培養作業の本質的な理解が十分でないと、一定の製品品質の製品を製造ごとに得ることは容易でない。よって、製造管理及び品質管理の従事者の教育訓練のレベルが製品品質に大きく影響することを理解し、製造工程を管理することが重要である。特に、原料に均一性がなく、製造工程の変動パラメータが製造の初期に明確にできない場合もあり、種々の工程において限られたロットで製造プロセスの堅牢性を確認することが困難な場合が多い。このような場合、個々の製品の品質特性や作業手順、方法又は作業環境等を考慮し、製造活動の中で品質の確認を行い、製品の品質を確保することが重要である。また、再生医療等製品の形態や製造方法は多様であり、その無菌操作における微生物汚染のリスクを、画一的な方法で評価することは、一般的に困難である。よって、個々の製品の特性や製造方法に応じた実効的な管理ができるよう、無菌性保証に係る管理戦略を確立することが必要である。

最終製品の品質確保においては、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（平成 26 年厚生労働省令第 93 号）（以下「GCTP 省令」という。）に則り一貫した品質システムを構築した上で、製品の特性に応じて適切な製造管理及び品質管理を実施、運用する必要がある。本指針においては、GCTP 省令に準じ、品質システムの中でも特に、無菌性維持に関する考え方を示す。なお、GCTP 省令、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とはしない。

## 2. 適用範囲

本指針は、無菌操作法により再生医療等製品の製造を行う製造所での、構造設備並びに製造管理及び品質管理に適用する。ただし本指針における再生医療等製品は、遺伝子治療を目的として人の細胞に導入して使用する製品を除く。

## 3. 用語の定義又は説明

**3.1. アイソレータシステム：** 製品への汚染を防止する構造設備のバリア形態で、原則として外部に対して開放部が無く、物品の導入出時においても外部との隔絶が維持される、無菌操作等区域を構成する構造設備の方式。

**3.2. 開放式（構造設備）：** 製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態で、外部に対して開放部がある無菌操作等区域を構成する構造設備の方式。

**3.3. 原料等：** 原料，材料，原材料及びその他の試薬の総称をいう。例えば，原料には出発原料としてのヒト細胞，材料には足場材料等，原材料には培地・培地添加成分(血清添加物，成長因子，サイトカイン等)，その他の試薬として緩衝溶液・酵素等が該当する。

**3.4. 構造設備：** 作業所における製造に必要な環境を維持するための建築物並びに設備。作業室や管理室等のレイアウトに加え，各作業室の仕様や清浄度維持に必要な空調システムを含んでいる。

**3.5. 工程資材：** 製品及び中間製品に直接あるいは間接的に接触し，無菌性の確保に影響を及ぼす資材で，「原料等」に含まれないものをいう。例えば，培養フラスコ，遠心チューブ，ピペット，チップ，フィルター，製品が直接接触する容器（1次容器），あるいは培地・培地添加成分の保存容器等が該当する。本指針では，最終製品に含まれる，GCTP省令の「資材」に相当する1次容器も工程資材に含める。

**3.6. 作業所／作業室：** 作業所とは，製造作業を行う場所を指す。作業所のうち作業室は，作業所のうち製造作業を行う個々の部屋をいう。製品の種類，剤型及び製造工程に応じ，塵埃又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有している。

**3.7. 消毒：** 一般的には，病原菌など有害な微生物を除去，死滅，無害化することであり，本指針では対象物又は対象物の表面等の局所的な部位に生存する微生物を減少させることを指す。

**3.8. 除染：** 空間や作業室を含む構造設備内に生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルにまで減少させる処理を指す。

**3.9. 清浄：** 浮遊微粒子及び微生物などが低減されており、品質に影響を与えない状態。

**3.10. 清浄化：** 品質に影響しうる汚れや粒子などの異物を取り除くことで，キャリーオーバーを含む汚染の原因とならないように処理すること。清掃や無菌化等の必要な処理が実施される。

**3.11. 清浄度：** 浮遊微粒子及び微生物などが品質に影響を与える汚染の度合い。

**3.12. 清浄度管理区域：** 作業所のうち、製品等（無菌操作により取り扱う必要のあるものを除く。）の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が作業所内の空気に触れる場所。：平成二十六年厚生労働省令第九十三号。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。

**3.13. 清浄度レベル：** 本指針では環境空気の単位体積当たりに含まれる浮遊粒子数とモニタリング手法に応じた微生物コロニー数とによって区分された清浄度の階級。

**3.14. 清掃：** 空間に対して、主に異物を取り除く処理を指す。

**3.15. バリア形態：** 対象となる構造設備において、外部からの汚染を防止（バリア）する形態。

**3.16. バリア性能：** バリア形態により変化する汚染防止の能力。

**3.17. 無菌化：** 汚染源を消毒又は除染・滅菌により無菌状態（Aseptic な状態）に処理すること。

**3.18. 無菌性：** 本指針においては外来性の菌汚染が無いこと。

**3.19. 無菌操作等区域：** 作業所のうち、無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所。：平成二十六年厚生労働省令第九十三号。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。

**3.20. 有害生物：** 製造環境にとって不要な動物（小動物や昆虫類等）の総称。

**3.21. 連続モニタリング：** 計画された対象期間又は時間において、連続的に実施されるモニタリング。

**3.22. ろ過滅菌用フィルター：** 微生物捕捉性能が検証されたフィルターを指す。一般に、適切な条件下で培養された指標菌 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NBRC 14213)又はこれより小さな適切な菌を用いて、フィルターの有効ろ過単位面積( $\text{cm}^2$ )当たり  $10^7$  CFU 以上をチャレンジし、フィルターの二次側に無菌のろ液が得られることを保証する。

#### 4. 要求事項

再生医療等製品の無菌性を保証するためには、製造における環境、原料等及び工程資材、操作に対し品質リスクマネジメントを実施することで、製品に対する微生物汚染リスクを



低減し、試験及び検査の適切な実施により評価することが求められる。

GCTP 省令に適合するためには、上述を考慮し、適切な組織構成、手順、工程、資源等を用意し、製品の無菌性を保証する信頼性を確保すること。その際、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、適切な製造管理及び品質管理に係る体制を構築すること。また、各製造所、各製品における固有のリスクに柔軟に対応した、適切な検証方法を含むこと。

適切な製造管理及び品質管理を実現するために、以下の項目を満たすこと。

#### **4.1. 製造環境**

##### **1) 作業所の環境 (5章)**

製品の無菌性を維持するために作業所の環境基準を決定し、適切に汚染リスクを低下させる構造設備をもって作業所を構築し、維持されていることをモニタリングし、確認すること。

##### **2) 製造設備及びユーティリティ (6章)**

作業所に設置される製造設備及びユーティリティは、設置環境における清浄度を満たすよう設計し検証すること。

##### **3) 作業所の衛生管理 (7章)**

作業所では、種々の定常的な生産活動により清浄度が低下するため、日常的又は定期的に適切な清浄化をもって作業所を管理すること。また、メンテナンスやトラブル等の非定常的な負荷に対しても、適切に清浄度を回復できること。

##### **4) 職員 (8章)**

製造に従事する職員は、製造環境の維持に必要な知識及び技能を有していること。また、作業時においては作業に適した健康状態であること。

##### **5) 更衣 (9章)**

作業者は作業所並びに製品に対する汚染源となるため、更衣により適切に汚染リスクを低下させること。

#### **4.2. 原料等及び操作**

##### **1) 原料等及び工程資材の管理 (10章)**

製造工程で使用する原料等及び工程資材については、用途、使用される環境、製品との接触の有無等を考慮して、製品の無菌性を保証できるよう適切な管理手順を構築すること。

## 2) 無菌操作要件 (11章)

再生医療等製品の製造工程における無菌操作では、微生物汚染リスクを低減するために、作業の種類に応じて適切な清浄度の環境で作業すること。また、作業を行う環境への原料等及び工程資材の搬入に関わる消毒又は除染・滅菌の手順及び動線を設定し、搬入による微生物の持ち込みを回避すること。

## 3) 無菌操作工程の適格性評価 (12章)

製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程における作業手順、構造設備、原料等及び工程資材、及び職員等を管理するシステムを設計し、適切な時期にバリデーションを行い、無菌操作工程の適格性を確認・評価すること。必要に応じて、計画的に製造開始後の重要工程パラメータ、環境モニタリングデータ、職員の動作、原料等及び工程資材の受入管理状態などの品質情報を継続的にモニタリングすることで、適格性評価を補完すること。

## 4.3. 微生物管理試験 (13章, 14章)

工程内管理試験及び出荷試験において、微生物学的試験法により無菌性を保証するシステムを構築すること。試験結果の判定に時間的制約等がある場合には、微生物迅速試験法の採用を検討すること。

## 5. 製品の作業所

### 5.1. 作業所の分類

再生医療等製品に係る作業所は、外部からの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区域であり、その作業内容により、無菌操作等区域と清浄度管理区域に分類される。

- 1) 無菌操作等区域は、無菌操作（製品等および資材並びこれらと直接接する面が環境に曝露される製造作業）を行う領域であり、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であり、無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（以下、無菌医薬品製造指針）における、グレード A 環境にすること。
- 2) 清浄度管理区域は、区域の役割に応じてさらに分類され、役割に応じた清浄度レベルが要求される。無菌医薬品製造指針の清浄度レベルの範囲（グレード A～D）から、作業内容に適した清浄度レベルを設定すること。また、隣接する無菌操作等区域を構成する構造設備のバリア形態（開放式／アイソレータシステム）により清浄度レベルの下限が異なることに注意すること。構造設備のバリア形態については「5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備」を参照のこと。

- 3) 各清浄度レベルに求められる環境微生物の管理基準は、モニタリング手法に応じて無菌医薬品製造指針を参照し、適切に決定すること。

#### 5.1.1. 無菌操作等区域

無菌操作等区域は、製品への汚染を直接的に防止する構造設備を用いて、製造作業において製品の無菌性が維持できるよう設計されなければならない。

- 1) 製品、原料等及び工程資材が環境に開放されることにより、製品の無菌性に直接影響を与える空間となる領域を無菌操作等区域とする。気流がある場合は、その上流側を含む空間とする。
- 2) 無菌操作等区域は、構造設備のバリア性能に影響を与える、少なくとも内部操作に伴う外乱を抽出し、開放操作におけるリスクアセスメントにおいて、清浄度が管理基準を満たすことを評価すること。開放を伴わない作業に対しては、必要に応じて開放操作を開始する前に、非作業時の状態に清浄度が回復するための条件を明確化すること。
- 3) 無菌操作等区域の設定においては、無菌操作等区域の汚染に対するリスクアセスメントを実施し、汚染リスクを可能な限り低減する構造設備を検討すること。リスクアセスメントは汚染リスク全般に対し実施されるが、その中で、次の項目についての確認を含むこと。
  - ① 工程資材（外装表面）のバイオーバーデンレベル
  - ② 職員の入室頻度
  - ③ 気流の方向/境界部分においてキャリーオーバーされる可能性
  - ④ 微粒子数の回復時間
- 4) 製品の無菌性を確保する上で特に重要な箇所をリスクアセスメントにより特定し、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。開放作業中に無菌操作等区域を直接測定することが困難な場合は、例えば、作業履歴を反映するモニタリングポイントや無菌性に影響を与える外乱要因等のモニタリングを組み合わせることで、清浄度の適格性が検証されたワーストケースと比較できること。
- 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。

#### 5.1.2. 清浄度管理区域

- 1) 清浄度管理区域は、無菌操作等区域の支援区域であるほか、滅菌前の工程資材が、環境に開放される製造作業を含む区域である。無菌操作等区域に隣接し、上位の清浄度

への影響を考慮すべき区域と、無菌操作等区域に隣接せず、滅菌前の細胞以外の原料等又は工程資材に係る調製を行う区域や、無菌操作等区域で使用する機器、器具等を洗浄する区域等から構成される。

- 2) 清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義される場合、清浄度レベルの設定においては、製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態に加え、支援作業が与える影響を考慮すること。開放式の構造設備内で無菌操作が行われる場合は無菌操作等区域のバックグラウンドをグレード B とし、アイソレータシステムのように原則として開放部位を持たない構造設備又はそれと同等の環境下で無菌操作が行われる場合は、品質リスクに応じてグレード D 以上の清浄度レベルを設定すること。

無菌操作等区域の清浄度に対する影響度について行うリスクアセスメントに際しては、上位の清浄度への汚染リスクを低減するために、次の項目についての確認を含むこと。

- ① 工程資材のバイオバーデンレベル
  - ② 職員の出入り頻度
  - ③ 境界部分におけるバイオバーデンのキャリーオーバー
  - ④ 微粒子数の回復時間
- 3) 清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義されない区域の場合は、当該区域における作業に適切な清浄度レベルを設定すること。なお、当該区域内にて処理された対象物に伴い製品に混入する恐れのある異物が確実に除去できない場合は、グレード C 以上の管理基準とすること。
  - 4) 秤量や滅菌前の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。

## 5.2. 構造設備

本指針における構造設備とは、作業所における製造に必要な環境を維持するための建築物ならびに設備である。作業室や管理室等のレイアウトに加え、各作業室の仕様や清浄度維持に必要な空調システムを含んでいる。

本指針は外来性の菌汚染リスクを管理対象としているが、再生医療等製品の製造においては、非滅菌の生物由来原料を用いるケースも想定される。これらの取扱いにおいては本指針に加え、少なくとも「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」（平成 12 年 2 月 14 日医薬監第 14 号）、その他関連する規定などを参考にすること。

### 5.2.1. 一般要件

- 1) 再生医療等製品に係る製品を製造するための区域は、清浄度管理区域と無菌操作等区域に分類される。  
清浄度管理区域と無菌操作等区域には、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、適切な差圧を設けるかバリア性能をもたせるとともに、差圧やバリア性能が維持されていることを監視できるようにすること。
- 2) 汚染リスクと、清浄度を維持する目的に応じて、清浄化（清掃）、消毒又は除染・滅菌が可能な構造とすること。
- 3) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域はトイレ、飲食等を行う場所から明確に区分されていること。
- 4) 無菌操作等区域及び清浄度管理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。
- 5) 職員、製品等及び工程資材、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。
- 6) 機器、器具等の清浄品と非清浄品、滅菌品と非滅菌品との混同など、逸脱を予防するような運用又は区画を考慮すること。
- 7) 清浄化及び維持管理が容易な構造とし、設計された機能及び性能を維持できるように定期的に点検を行い、必要に応じてメンテナンスすること。
- 8) 無菌操作等区域のバックグラウンドに設定された部屋については、設定された清浄度の管理基準を満たす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に注意すること。
- 9) 天井は効果的にシールされていること。
- 10) 気流を妨げる又は粒子あるいは微生物がたまる凹凸構造、窓、扉周り等の横棧の設置は、清浄化の妨げとなるため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。無菌操作等区域にスライディングドアを設置する場合には、発塵がないことを確認すること。
- 11) 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。
- 12) 無菌操作法に係る作業を無菌操作等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。
- 13) 開放状態にある容器又は製品の暴露を最小限にとどめると同時に、無菌操作等区域に設置される設備は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。
- 14) 無菌操作等区域の近傍に設置する必要のない備品、機器及び器具は無菌操作等区域から離すこと。

- 15) 清浄度管理区域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。
- 16) 機器・器具の洗浄、消毒又は除染・滅菌の為の設備並びに廃液等の処理は、時間的、空間的な独立性を考慮し、作業時の清浄度に影響を与えないこと。
- 17) 壁、床及び天井の表面は、清掃可能で洗浄剤や消毒剤・除染剤等に耐える材質であること。
- 18) 無菌操作等区域には排水口や流しを設置しないこと。グレード B の管理区域は、原則として排水口や流しを設置せず、やむを得ず排水口を設ける必要がある場合は、排水口からの汚染を防止できる必要な構造とすること。  
また、グレード C 及び D の管理区域に排水口を設ける場合には、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には浅く、清掃が容易な構造であること。
- 19) 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は、奥まった部分など、清掃が困難な表面が無いようにすること。
- 20) 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リスクに直接的な影響を及ぼす。そのため無菌操作等区域及び清浄度管理区域は、それらの管理基準を適切に設け、維持、管理及びモニタリングを行うこと。
- 21) 各区域の清浄度を維持するために、区域の室圧は扉などで隣接する清浄度の管理基準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。構造上差圧の確保が難しい場合は、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の換気方向を確保すること。
- 22) バイオセーフティの観点から異なる要求がある場合は、エアロック等を組み合わせることで、封じ込め及び清浄度の管理基準を満たす構造設備を構築すること。
- 23) 清浄度管理区域と清浄度管理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。清浄度管理区域と清浄度管理区域に隣接する部屋との間には、原料等、滅菌済みの工程資材、滅菌が困難な工程資材等の受渡しのため、必要に応じて、消毒又は除染・滅菌作業のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 24) パスボックス内の清浄度は使用目的に応じて定めること。
- 25) エアロック扉には同時に開かないような装置（機械式、電気式のほか目視又は音を利用した方式等）を備えること。
- 26) 着衣を行う空間の微粒子濃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。更衣室とする場合はエアロックの機能を設けること。
- 27) 更衣に伴う一時的な微粒子の増加を速やかに低減させるため、着衣を行う空間の容積や換気回数（回復時間）を考慮すること。空気を上部から供給し下部から排気することが望ましい。

- 28) 開放式の無菌操作等区域に隣接するグレード B の清浄度管理区域の更衣は進入と退出を物理的に分離することが望ましい。ただし、入出の時間をずらすことで対応することもできる。
- 29) 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料等及び工程資材、製品などへの交叉汚染のリスクがある場合には必要に応じて、別途更衣室を設けることが望ましい。
- 30) 原料等の秤量作業又は工程資材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。
- 31) 無菌操作等区域の構造設備は、開放状態の製品の暴露及び職員の介入が可能な限り少なくなるような設計を心がけること。
- 32) 無菌操作等区域においては、製品及び工程資材等の重要表面（製品と接触する或いは製品が触れる雰囲気と接触する表面）の無菌性を維持するような気流パターンとすること。

#### 5.2.2. 空調システム

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 空調システムは基本要素の要求を継続的に満たすための機能を有すること。また、適切な頻度をもってその機能を確認できること。
- 4) 管理プログラムの基本要素の内、作業室の温度並びに相対湿度については、室内の清浄度に影響を与えるためモニタリングを行える機能を有すること。ただし、製品並びに工程資材が周囲環境から影響を受けない場合は、その限りではない。
- 5) 差圧により清浄度管理レベルが異なる領域を管理する場合は、室間差圧及び気流の逆転が起きない十分な差圧を維持できること。扉を閉じた定常状態で 10~15 Pa 又はそれ以上の差圧を維持することが望ましい。エアロックを用いる場合の設計は、5.2.1.(27)から(29)項の着衣を行う空間に準じる。
- 6) 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、差圧が維持されていることを常時モニタリングすること。ここで、常時とは、断続又は連続のモニタリングを包含している。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。
- 7) 無菌操作等区域の気流は、原則として一方向気流とし、無菌操作等区域の清浄度を維持できるような流速及び均一性を有すること。また、近接する清浄度の低い区域から

の逆流の無い気流を維持し、汚染を防止すること。流速は製品特性並びに設備変動に応じて設定し、開放操作を行う場所において適切に無菌操作が行える事を確認すること。従来型の開放式クリーンブースや RABS を使用する場合、0.45m/sec±20%の平均風速が推奨される。アイソレータシステム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。

- 8) 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。
- 9) 適切な気流が確保されていることを、設備の設置時の検証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。
- 10) 一方向気流を設定する場合においては、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、予め定められた間隔にて、各 HEPA フィルターの吹出し風速について間接的若しくは直接的に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。
- 11) 換気回数は、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、グレード B を設定した領域では 30 回/時間、グレード C を設定した領域では 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、必要に応じて、作業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、必要に応じて上昇気流の発生を抑制すること。グレード D を設定した領域においても、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。
- 12) 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。清浄度管理区域においては、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。

### 5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備の分類

無菌操作等区域を構成する構造設備の内、製品への汚染を直接的に防止する構造設備は、その外部へのバリア形態により、開放式とアイソレータシステムの構造設備に分類される。

#### 5.3.1. 開放式

本指針における開放式とは外部に対して開放部がある構造設備の方式であり、具体的な構造設備としては一般的にはバイオハザード対策用キャビネット（安全キャビネット）や工程中に開放するアクセス制限バリアシステム（RABS）等が該当する。



- 1) 開放部においては気流を用いて汚染源となる微粒子並びに微生物の侵入を制御する必要がある。気流によって付随する汚染源の侵入を制御できない搬入対象（職員の腕や工程資材，ユーティリティなどを含む）は適切な搬入手順の運用により管理する必要がある。
- 2) 開放部を除く部分においては，気流を除く物理的な遮蔽を用いて汚染源の侵入を防ぎ，当該構造設備内において製品等の無菌性を維持するような気流パターンが確保されていること。
- 3) 開放部ではバリデートされた複合的な処理を経由することで搬入対象の搬入を許容する。複合的な処理とは，外装の更新や消毒又は除染・滅菌の処理など，段階的に対象のバイオバーデンレベルを低下させ，実質的に無菌的な状態とする無菌化の方法である。

### 5.3.2. アイソレータシステム

本指針におけるアイソレータシステムとは，物品の導入手順を含む無菌操作時において，隣接する清浄度管理区域に対して開放部が無い無菌操作等区域を構成する構造設備の方式である。

- 1) 無菌操作等区域を，原則として気流を除く物理的な遮蔽を用いて隔離し，汚染源となる作業者を含ま外部からの物質的な侵入を許容しないこと。
- 2) 汚染源が除染又は滅菌により無菌化可能な場合は，原則として、その処理を経由して搬入すること。
- 3) 除染又は滅菌を適用できない製品等を搬入する場合には、エアロックを用いて開放式と同等の清浄化処理を行うこと。
- 4) 気流を除く物理的な遮蔽を担う構成材料では，堅牢性の高い金属製や樹脂製板の隔壁以外に，堅牢性が比較的低いグローブ等も許容する。

### 5.4. 環境モニタリング

環境モニタリングの最も重要な目的は，再生医療等製品の製造プロセスにおいて，製造環境が適切な管理状態であることを保証することにある。再生医療等製品の製造プロセスは多様であり，最終製品の製造環境からの外因性汚染を回避し，無菌性を担保するには，リスクベースで評価した製造環境が得られる製造設備の選定や製造に従事する職員の管理が必要である。環境モニタリングは，再生医療等製品の製造環境の清浄度を維持する上で，無菌操作等区域及び清浄度管理区域において，微生物数及び微粒子数が設定された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消毒又は除染・滅菌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、環境のバイオーバーデンを科学的に推定すること、再生医療等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（消毒又は除染・滅菌）を行うことを目的としている。

#### 5.4.1. 一般要件

##### 1) 適用

環境モニタリングの対象とする製造環境は、無菌操作等区域及び清浄度管理区域である。環境モニタリングは設計された製造環境が適格に管理されていることを確認できるように運用しなければならない。

##### 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それを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、環境汚染のリスクアセスメントを行ない、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、製造工程、職員、対象物、頻度、サンプリング場所及び、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。

- ① 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、他の粒子径（例： $5 \mu\text{m}$  以上）の計測も行う
- ② 微生物モニタリングの対象は細菌及び真菌とする
- ③ 微生物モニタリングの対象微生物は空中浮遊微生物と壁、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、アイソレータシステムのような環境からの汚染リスクに対して堅牢な設備を採用している場合、設備の定期・非定期の点検整備監視により、製造時の微生物モニタリングの試料採取箇所や頻度の簡略化も可能であり、リスクアセスメントによるリスクが小さいこと及び一定期間の微生物が検出されないなど、堅牢性が確認された設備においては、空中浮遊微生物のモニタリングを省略することも可能である。

また、第十七改正日本薬局方参考情報に掲載されているサンプリングポイント数な

どの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）、製造環境に接触する空気、製造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。製品品質へのリスクを考慮して設定すること。

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別途定めること。

6) モニタリングの頻度

試料採取頻度は、5.1 項に示す一覧表により設定された製造環境の空気の清浄度及び作業時と非作業時とで区別し、製品品質へのリスクを考慮して設定すること。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。製造作業と非製造作業の区分けは製造業者により、製品品質へのリスクを考慮して決定すること。

7) モニタリングの方法：試料採取方法及び検出方法

作業所の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、原料等及び工程資材、製品の工程フローなどを考慮して、環境汚染のリスクアセスメントを実施の上、製品品質への固有の影響を考慮して適切な分布と採取箇所数を定めること。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 無菌操作等区域における環境モニタリングは設計された製造環境を維持できるように行い、モニタリングを行うことで汚染リスクを増やさないこと。また製造工程での試料採取は標準操作手順書に定められ、特に製品等及び製品に直接接触する工程資材の表面及び無菌操作等区域へ職員が直接アクセスする場合の付着菌等の試料採取は、製造工程の操作完了後直ちに行うこと
- ② 浮遊微粒子の測定装置及び空中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
- ③ 空中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は壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等であり、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、原則として機器、器具等の表面のサンプリング対象面積は  $24 \sim 30 \text{ cm}^2$  とする。空中浮遊菌数測定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。無菌操作等区域では、空中浮遊菌の 1 回のサンプリング量は  $1 \text{ m}^3$  を原則とする。落下菌の測定は通例、直径  $90 \text{ mm}$  のプレートを用い、最大曝露時間は 4 時間とする
- ④ 空中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

⑤ 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処置基準値を設定すること。

- ① 処置基準値の設定に際しては 5.1 項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。無菌操作等区域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
- ② 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
- ③ 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こと。その場合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こと。但し、製造後直ちに使用する必要があるなどの理由で、出荷後に処置基準値からの逸脱が判明した場合は採るべき措置について定めておくこと。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り、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

#### 5.4.2. 日常管理要求項目

日常管理とは、環境モニタリングプログラムであらかじめ決められた所定の頻度や順序で管理することである。日常管理の要求項目には、少なくとも以下に示す項目が含まれていなければならない。

##### 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

無菌操作等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、無菌操作の完

了後直ちに行うこと。

4) 製造用ガス

原料等、製品及び製品に直接接触する工程資材に直接吹き込む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、消毒又は除染・滅菌の方法の是正にも活用する。

#### 5.4.3. 環境モニタリングの留意事項

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、空調装置など、構造設備の構成により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。環境モニタリングの対象となる空中浮遊微粒子と空中浮遊微生物は、対象とする空気の品質が維持管理されていることを確認することにより、得られたそれぞれのデータは互いに補完しているため、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握することで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も可能である。

- 1) モニタリング頻度は作業の内容、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できる頻度であることが必要である。無菌操作等区域として定義した製造環境は、原則、作業時に常時のモニタリングを行うこと。常時とは、断続又は連続のモニタリングを包含している。また、清浄度管理区域の内、無菌操作等区域のバックグラウンドに定義される区域については、必要に応じて、無菌操作等区域の環境が維持管理されていることを立証するデータを有していなければならない。
- 2) 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、プロセスシミュレーション試験への参加回数等を追跡し判断する必要がある。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。
- 3) 清浄度管理区域については、品質リスクマネジメントに基づき、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。工程資材を環境に曝露しない場合などリスクが低い場合は測定箇所及び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などのモニタリングデータが十分に得られていない場合）、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) 無菌操作等区域へ職員が直接アクセスする場合は、作業内容の製品汚染リスクに応じて、無菌操作等区域が管理されていることをモニタリングしておくこと。
- 6) 無菌操作等区域における微粒子管理は、原則として準備作業を含め無菌操作中の連続モニタリングをすること。また、作業域に出来るだけ近い位置で測定を行なうこと。
- 7) 製造作業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。
- 9) 環境モニタリングの評価基準と試料採取頻度の事例無菌操作等区域として定義した製造環境では、浮遊微粒子及び微生物は製造作業時にモニタリングが必要であり、無菌操作等区域のモニタリングができない場合はその周辺環境となる清浄度管理区域のモニタリングが必要である。清浄度管理区域として定義した製造環境は、清浄度基準により分類した清浄度に相当する第十七改正日本薬局方参考情報に掲載されているモニタリング頻度を参考にしてもよい。

環境モニタリングのポイントと頻度を決定するためのリスクアセスメント項目には少なくとも以下に示す事項が含まれていること。

- ① 製品の汚染を直接的に防止する構造設備と作業室の設計
- ② 製品の汚染を直接的に防止する構造設備の消毒又は除染・滅菌
- ③ 製品の汚染を直接的に防止する構造設備の設置作業室の空調設備
- ④ 作業室の消毒又は除染・滅菌
- ⑤ 作業者の動線
- ⑥ 作業者の教育訓練
- ⑦ 物（製品や工程資材など）の動線
- ⑧ 清掃と洗浄
- ⑨ 定期点検や校正並びに維持管理

## 6. 製造設備及びユーティリティ

### 6.1. 一般要件

- 1) この章において「製造設備」とは、再生医療等製品に係る製品の製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、セルソーター、遠心分離機、培養装置、洗浄装置等のほか、安全キャビネット、アイソレータシステム、空調機器（HVAC システム）等から構成される環境設備をいう。
- 2) この章において「ユーティリティ」とは、再生医療等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。

- 3) 製造設備及びユーティリティは、品質リスクマネジメントによる評価、結果から再生医療等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。なお、環境設備については「5. 製品の作業所」の要件を満たすこと。また、製造設備及びユーティリティの形状及び材質は、清浄化、消毒又は除染・滅菌及び維持管理を実施することが容易なものとする。
- 4) 人の動線及び気流パターンなどを考慮して、再生医療等製品、原料等及び工程資材の動線が適切になるよう設備の配置を行うこと。特に無菌操作を行う無菌操作等区域及びそのバックグラウンドとなる区域では、室内の清浄空気の給気口から換気口及び排気口への流れに配慮すること。
- 5) 製造設備及びユーティリティの設計及び配置は無菌操作に与える影響を最小のものとするよう配慮すること。また機器の運転、保全、修理、調整など行う際に、無菌操作等区域のバックグラウンドとなる清浄度管理区域の環境に影響がでないよう配慮した設計とすること。
- 6) 無菌操作等区域においては、原則として一方向気流を維持し、乱流の発生及び発塵を最小のものとする。また、塵埃の滞留を防止するよう配慮すること。
- 7) 職員への負担を軽減するよう構造設備及び機器を配置すること。
- 8) 再生医療等製品及び再生医療等製品と接触する工程資材の表面や開口された培養容器等の汚染に配慮し、無菌操作等区域内で行う無菌操作が短時間で行えるよう設備を設計すること。
- 9) 製品品質に影響を与えないよう作業者の体格やスキルを考慮した設計をすること。
- 10) エアロゾルの付着が想定される場所や培養容器の破損、損傷などにより培養液が飛散する可能性のある場所は、清浄化並びに消毒又は除染・滅菌ができる構造、材質を考慮し設計すること。
- 11) 製造設備並びにユーティリティは、操作手順並びに管理パラメータとその許容範囲を、手順書に適切に記載すること。
- 12) 再生医療等製品に係る無菌性を保証するために、滅菌済みの製造設備、工程資材の使用期限を設定すること。
- 13) 無菌操作法による無菌製品の製造で適用される設計概念は多様であることから、無菌性保証を高める他の適切な技術もまた適用すること。
- 14) 連続式の滅菌装置については、コンベアベルトが無菌操作等区域とこれより環境グレードの低い区域を行き来することがあってはならない。ただし、ベルト自体が常時滅菌される場合（トンネル式乾熱滅菌機など）はこの限りではない。また、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流入しないことを適切な方法により常時監視すること。

## 6.2. 適格性評価

- 1) 製造設備及びユーティリティに係る適格性評価を実施すること。

- 2) 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。
- 3) 製造設備及びユーティリティは、要求される品質水準、製造時の使用量に対する設備能力、適用される法的要件（法令及びガイドラインなど）、使用する材質や機能などの要求仕様を明確にした文書（ユーザー要求仕様書；URS）を作成し、それとともに設計時適格性評価により検証すること。
- 4) 設備据付時適格性評価は、文書化した手順に従って、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること。
- 5) 運転時適格性評価は、製造設備及びユーティリティが設計仕様のとおり機能を有することを確認すること。製造設備及びユーティリティを無菌操作等区域で運転する場合、その規定された清浄度が維持されることを確認すること。
- 6) 無菌操作等区域において行われる再生医療等製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、当該工程に係るバリデーションを適切に実施する事。
- 7) 作業者の作業人数により適格性評価に影響を与える可能性がある設備については、その製品特性に応じた適用可能な試験方法、適格性評価方法を検討し、妥当性の検証を行うこと。
- 8) 滅菌装置、ろ過装置、セルソーター、充てん装置、打栓装置、密封装置、洗浄装置等に係る設備の適格性評価においては、当該工程における再生医療等製品に係る製品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した工程に係る複数の装置については、これらをまとめて評価しても差し支えない。
- 9) 製品と直接接触する工程資材（重要表面）に直接暴露する設備・機器の表面の無菌性については、製品の無菌性保証レベルを損なうことがないように留意すること。

### 6.3. 維持管理

- 1) 製造設備及びユーティリティの予防的な維持管理のため、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。
- 2) 製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌及び当該製造設備及びユーティリティの次回製造においての使用許可について手順書を作成すること。清浄化、消毒又は除染・滅菌に係る手順については、再現性があり、かつ有効な方法により装置の清浄化、消毒又は除染・滅菌を行うことができるよう十分に詳細な内容を含むものであって、次の事項を含むものであること。
  - ① 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌に係る責任の割当て
  - ② 清浄化、消毒又は除染・滅菌に係る計画
  - ③ 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌の方法（洗浄剤の希釈方法を含む。）及び使用する器具、薬品等についての十分な説明



- ④ 必要な場合においては、適切な清浄化、消毒又は除染・滅菌を保証するために行う製造設備及びユーティリティの部品の分解及び組立てに係る指図
  - ⑤ 先行ロットの表示の除去又は抹消に係る指図
  - ⑥ 使用までの間における清浄な製造設備及びユーティリティの汚染防止のための指図
  - ⑦ 実施可能な場合においては、使用の直前の清浄度レベル及び無菌性についての検査
  - ⑧ 製造作業の完了から製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌までの間の最大許容時間
- 3) 再生医療等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ため、製造設備及びユーティリティは清浄化及び乾燥を行った上で保管し、必要な場合においては消毒又は除染・滅菌を行うこと。
  - 4) ある製造設備及びユーティリティを用いて、同じ再生医療等製品に係る製品の連続するロットを継続生産又は期間生産（キャンペーン生産）する場合においては、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔により当該装置の清浄化、消毒又は除染・滅菌を行うこと。
  - 5) 清浄化の手順並びに洗浄剤及び消毒剤・除染剤の選定は品質リスクマネジメントによる評価を基にその根拠を示すこと。
  - 6) 製造設備及びユーティリティは、その内容物及び清浄の程度について適切な方法により識別すること。
  - 7) 製造設備及びユーティリティは、それを修理や点検のために停止させた場合は、必要に応じて運転再開の前に適切な手順で消毒又は除染・滅菌を行うこと。

#### 6.4. 校正

- 1) 再生医療等製品に係る各製造設備及びユーティリティにおいて、製品の無菌性を保証するために重要な制御、測定及びモニタリングに係る計器（以下、「重要計器」）の校正のため、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し、これらの文書に従って校正を行うこと。
- 2) 重要計器の校正に当たっては、トレーサビリティを確保できる認証された標準器が存在する場合においては、それを用いて実施すること。
- 3) 上記の校正に係る記録は保管すること。
- 4) 重要計器の校正に係る現状を認識し、実証することができるようにしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計器は使用しないこと。
- 6) 重要計器が校正基準から逸脱した場合においては、前回の校正以降において、これらの逸脱が当該計器を用いて製造した製品の無菌性に影響を及ぼしたか否かを判定するために、調査及び評価を行うこと。

## 6.5. 変更管理

- 1) 再生医療等製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす恐れのある製造設備及びユーティリティ（パラメータを含む。）並びにその手順に係る変更の確認，照査，承認及び記録のため，責任の割当てを含め必要な事項について，手順書を作成すること。
- 2) (1)の変更については，当該構造設備・機器の能力及び機能への影響が製品品質に及ぼす影響をリスクの観点から，適切な者が作成された内容の照査を行った上で，承認すること。
- 3) 提案された変更が再生医療等製品に係る無菌性に及ぼしうる影響を品質リスクマネジメントにより評価すること。
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合においては，その変更によって影響を受ける全ての文書が確実に改訂されるものとするよう手順書に規定すること。
- 5) 当該変更を実施する前に，その機器の使用に関わる職員は教育訓練を受けていること。
- 6) 重要な工程の変更が，滅菌済みの製造設備に設定した使用期限に及ぼす影響を評価すること。

## 7. 作業所の衛生管理

### 7.1. 洗浄剤及び消毒剤

- 1) この章において「消毒」とは消毒又は除染・滅菌を示す。「洗浄剤」とは作業所内の異物混入の原因となる汚れや微粒子を含む異物を除去するための清浄化を主目的とした薬剤を示している。「消毒剤」とは，作業所内の微生物管理レベルを適切に維持するための消毒を主目的とした薬剤を示しており，環境設備や作業室に定期的に用いる除染剤を含む。目的を明確に分けて取り扱うこと。
- 2) 目的に対して妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤を使用すること。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。
- 3) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域のうち無菌操作等区域のバックグラウンドとなる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は，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。
- 4) 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，文書化して承認を受けること。
- 5) 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。

- 6) 消毒剤の継足し使用は行わないこと。

## 7.2. 清浄化及び消毒

- 1) 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。
- 2) 製品と接触する表面の洗浄又は消毒を行った場合においては，洗浄剤及び消毒剤が除去できることを適切な評価法を用いて確認すること。
- 3) 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。
- 4) 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孢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。
- 5) 殺芽胞剤又は殺孢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，適用方法等をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 6) 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。
- 7) 消毒剤，洗浄剤及びそれらに使用するための器具類は，無菌操作等区域内に保管しないこと。

## 7.3. 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すること。

- 4) 除染については、適用する清浄度レベルに応じた微生物の減少効果を、バイオロジカルインジケータ（BI）を用いて評価すること。

#### 7.4. 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事例が生じた場合は、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の、再評価を行うこと。

## 8. 職員

人は無菌操作等区域における最大の汚染リスク源であるので、再生医療等製品の作業所においては、人に起因する汚染を排除することが重要である。再生医療等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基本知識、及び実際の作業内容に関する手順について教育訓練を継続的に行うことにより、その能力及びモラルを維持すること。さらに、再生医療等製品の製造においては非滅菌原料を取り扱う可能性もあることから、内在性細菌・ウイルス等の封じ込めに関する技能・知識も必要とされる。

また、安全キャビネット、アイソレータシステム等、人の介在による微生物汚染を低減、あるいは封じ込め機能を有する設備をはじめとして、再生医療等製品の製造に係る装置・設備等を運用する職員には、その装置・設備の構造、特性、操作方法、稼動時の監視方法、及び維持・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。

### 8.1. 職員の教育訓練

- 1) 再生医療等製品の作業に関する手順書には、無菌操作環境を汚染しないことを保証するため、職員が遵守すべき事項を具体的に記載すること。職員はこれを履行すること。
- 2) 再生医療等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) 再生医療等製品の作業に関する教育訓練の内容及び実施頻度は、作業の内容並びに担当職務、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。教育訓練の

内容には以下のような事項が含まれる。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。

① 職員の衛生管理

- ・ 作業所入室時の衛生面における制限（化粧をしていないこと等）
- ・ 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）の制限

② 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，不活化及び，死滅並びにエンドトキシン産生に関すること。
- ・ 消毒法及び除染法・滅菌法の基本的知識・技能に関すること。
- ・ 環境モニタリング方法に関すること。

③ 更衣手順

- ・ 手洗い，手指消毒，脱衣，着衣等の一連の更衣に関すること
- ・ 管理者による規定遵守の定期的な確認
- ・ 無菌操作等区域に持ち込まれる汚染を最小限にとどめるための 9 章に掲げる更衣要件等に従った更衣手順を定めること

④ 無菌操作及び，細胞培養の知識・技能

- ・ 基本となる無菌操作技術
  - ・ 取り扱う細胞の種類，性質，培養方法に関すること
- 無菌操作等区域内及び清浄度管理区域における行動制限に関すること。

⑤ 当該職員が関わる再生医療等製品の製造技術

- ・ 製造する製品，中間製品及び原料等及び工程資材の特性，取り扱いに関すること
- ・ 作業工程，工程管理に関すること
- ・ 使用する装置・設備・器具の構造，特性，操作及びその点検・校正・管理方法に関すること
- ・ 工程中で異常が生じた場合に採るべき措置

⑥ 設備及び製造環境の清浄化及び消毒又は除染・滅菌

- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤・除染剤の適用対象に関すること
  - ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤・除染剤の使用濃度，調製方法及び有効期間に関すること
- と

- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤・除染剤の留意事項に関すること
- ⑦ 汚染製品の危険性
    - 汚染された再生医療等製品を投与された場合において引き起こされる患者の健康被害の可能性に関すること。
  - ⑧ バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関すること。
    - ・ 感染リスクのある製品を扱う場合、その性質（バイオセーフティレベルや感染様式）や扱い方
    - ・ 作業室への入退室時における手順
    - ・ 作業室内の装置，器具等の取扱い方法並びに作業手順
    - ・ 感染リスクのある製品を扱う場合，その運搬等に関する容器及び手順
    - ・ 廃棄物等の処理方法
    - ・ 緊急時の安全対策
- 4) 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。特に重要な手技などについては，実技確認に基づいた認定制度の採用も推奨する。
  - 5) 清浄度管理区域のうち，無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域への入室資格を得ていない者の当該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，対象区域の監督者の承認を受けることとし，当該区域内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。
  - 6) 清浄度管理区域のうち，無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域に，一時的に出入りする必要がある他の職員（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 職員の衛生管理
    - ② 微生物学，及び必要に応じたバイオセーフティ並びにバイオセキュリティの基本的知識
    - ③ 更衣手順
    - ④ 無菌操作等区域及び，無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域における行動についての注意点
  - 7) 無菌操作等区域及び無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理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。製品及び滅菌済みの原料等及び工程資材に触れる作業，又はそれらが曝露される環境における作業に従事する職員は，特定できるようにしておくこと。
  - 8) 無菌操作による製造工程に従事する職員に対する教育訓練及び細胞加工に関する技

能評価は、初めて作業に従事する際や手順が変更された際だけでなく、定期的に職員の技能が維持されていることを確認すること。定期的なプロセスシミュレーションへの参加により、技能が維持されていることを確認することもできる。

- 9) 無菌操作等区域における作業に従事する全ての職員は、原則として年1回以上のプロセスシミュレーションに参加すること。職員を無菌操作等区域における作業に従事させる際の可否を判断するため、当該工程についてのプロセスシミュレーションに参加させるか、又は当該工程と同等の技能による無菌操作と見なせる他の工程のプロセスシミュレーションに参加させること。

## 8.2. 職員の健康管理

- 1) 職員は発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等無菌操作に影響を及ぼすおそれのある身体症状を管理者に報告すること。
- 2) 報告を受けた管理者は、無菌操作に影響を及ぼす身体症状を報告した職員に対して、清浄度管理区域に入ることを許可してはならない。

## 8.3. 職員の監督

- 1) 清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域への入室資格を得た、経験の浅い職員は、無菌操作等区域に係る作業について、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。
- 2) 無菌操作等区域における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やプログラムに従った管理を受けること。  
なお、微粒子測定及び微生物学的方法などにより確認した結果は、教育訓練の実効性の確認結果として、当該職員に知らせること。
- 3) 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、清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域からの退室時において実施すること。
- 4) 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、無菌操作等区域における作業以外の作業への配置の変更についても検討すること。

## 9. 更衣

再生医療等製品の製造所において各区域の環境は、施設・設備等の設計仕様だけではなく、その適切な運用により実現する。運用面において最大の汚染リスク源となるのは人であり、毛髪や皮膚などの人体由来、あるいは外部の汚染源の持ち込みを防ぐ為に、適切な更衣を定めることが必要である。特に、再生医療等製品の製造においては、製造環境の無菌性を損なう恐れのある対象物の取り扱いや工程も想定されるが、このようなリスクがある場合には、それを考慮した適切な更衣を定めておくこと。

### 9.1. 一般要件

- 1) 清浄度管理区域へ立ち入る際の手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等、一連の更衣手順を適切に定めること。
- 2) 作業衣等は、9.2, 9.3 項を参考にして、取り扱う製品、施設、設備、及び作業内容等のリスクに応じ、適切に定めること。
- 3) 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。着用時には、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。
- 4) 作業衣等の交換頻度、消毒又は除染・滅菌の方法及び保管方法等は、交叉汚染防止の観点等も考慮し、再生医療等製品の品質や作業域の環境管理に影響を与えないような条件をもとに適切に規定し、管理すること。
- 5) 原則として、作業衣等を適切な消毒又は除染・滅菌を行わずに再着用は行わない。再着用する場合には、その使用の妥当性を立証するデータを有していること。
- 6) 微生物汚染の検査のため培地などを接触させた作業衣等は、洗浄及び滅菌しない限り再着用しないこと。
- 7) 無菌操作等区域における作業に係る更衣においては、脱衣と着衣区域を適切に区分することが望ましい。なお、更衣場所には更衣手順等のイラスト表示や、無菌作業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。
- 8) 無菌操作等区域における製造休止時に通常の管理状態を解除し、設備等の点検又は保全のために当該区域内での作業、及び、当該区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域に入室する場合においても、その服装と手順を定めておくこと。また、その手順には持込機材の取扱いを含むこと。

### 9.2. 開放式設備を用いる場合

- 1) 無菌操作等区域に対して開放式の構造設備を用いる場合は、職員の身体の一部が無菌操作等区域の内部に侵入するため、更衣を汚染リスクに応じて設定することが求



められる。直接的な無菌操作を行わない場合であっても、作業帽や手袋の着用など、毛髪や体表面の露出による異物の落下を防止するような更衣が必要である。

- 2) 無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域は、一般に、安全キャビネット等、無菌操作等区域の開放部の周辺環境に隣接する区域であり、無菌操作等区域の環境維持に影響を及ぼさないような更衣が求められる。
- 3) 手袋等の破損しやすい更衣については、ピンホールなどリークが生じていないことに十分留意すること。

### 9.3. アイソレータシステムを用いる場合

無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域における更衣は、その役割に適した更衣をリスクに応じて設定することが求められる。なお、アイソレータシステムの設備を用いる場合であっても、作業帽や手袋の着用など、毛髪や体表面の露出による異物の落下を防止するような更衣が望ましい。

## 10. 原料等及び工程資材の管理

### 10.1. 一般要件

- 1) 製造で使用する原料等及び工程資材は、微生物管理が必要である。
- 2) 無菌操作等区域で使用する原料等及び工程資材は、原則として、無菌性の保証及び確保が必要である。
- 3) 無菌操作等区域で使用する滅菌困難な原料等及び工程資材は、リスクベースで評価し、適切な手順を構築して、管理すること。

### 10.2. 出発原料としてのヒト細胞

- 1) 原料として受け入れる細胞について、製造工程投入前に微生物汚染の評価が困難な場合と、セルバンクのようにあらかじめ微生物汚染が否定された細胞を用いた製造を開始する場合は、リスクは異なる。原料となる細胞を製造施設に受け入れる際の微生物汚染リスクは、細胞の受け入れの状態に応じて適切に評価して対策を検討すること。
- 2) ドナーから採取された細胞又は組織（以下、ヒト細胞という。）は、微生物汚染や感染リスクを否定できないケースもあり、バイオハザードの観点も含めて適切に管理すること。また、容器外装が汚染されているケースも想定されるため、必要に応じて製造施設での受け入れ時に容器外装を消毒又は除染すること。
- 3) 細胞の病原性リスクレベルは、検査結果の有無や、病原性微生物の無菌化及び不活化の有無、並びに製造に伴うウイルス等の増幅リスク等を踏まえて適切に判断すること。
- 4) 製品の投与・移植後に発症した感染症の原因究明のため、次に掲げる事項が記録され、

保存される必要がある。

- ① 細胞を作製した機関名
- ② 細胞を作製した年月日
- ③ 細胞の検査等の結果
- ④ 細胞を作製する作業の経過
- ⑤ 細胞のロットの番号
- ⑥ ①から⑤までに掲げる以外で、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

#### 【参考情報】

生物由来原料基準（平成 26 年厚生労働省告示第 375 号）

### 10.3. 細胞以外の原料等

- 1) 原料等の受入れから保管，使用に当たっては，汚染を避けるよう注意すること。
- 2) 無菌操作等区域に搬入される原料等は，以下のいずれかに従うこと。
  - ① 無菌性が確認されていること
  - ② 当該原料等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こと。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
  - ③ 滅菌が困難な原料等については，無菌性を担保するためにリスクベースで評価を行い，適切に管理を行うこと
- 3) 清浄度管理区域に搬入する際は，容器外装を適切な方法で消毒又は除染・滅菌すること。
- 4) 原料等は，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
- 5) 原料等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結果を確認すること。また，ロットごとに無菌試験を行うこと。原料等メーカーの無菌試験の CoA の内容を確認することにより，無菌試験を省略することは可能であるが，その場合，原料等メーカーが適切に無菌性を保証できる製造，試験方法であること等を確認する必要がある。
- 6) 原料等の滅菌を行う場合には，あらかじめ滅菌方法のバリデーションを実施し，滅菌

後の無菌性が保証されることを確認すること。

- 7) 複数の原料等を用いて最終の原料等を調製する場合には、最終調製液の無菌状態について無菌性を確認すること。
- 8) 微量の原料等で、無菌化が困難な微量の原料等を調製に使用せざるを得ない場合には、最終調製液や最終製品の無菌性への影響を評価し、リスクを低減させる適切な対応を行うこと。
- 9) 培地は、使用前に適切な方法により滅菌すること。
- 10) 原料等が、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。
- 11) 原料等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。

#### 10.4. 工程資材

- 1) 工程資材の受入、確認、保管方法、試験検査及び判定基準を制定すること。
- 2) 工程資材の受入から保管、使用にあたっては、汚染を避けるように注意を払うこと
- 3) 容器及び栓の洗浄が必要な場合は、バリデートされた適切な方法で行うこと。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) 無菌操作等区域内に搬入される工程資材は適切な方法で滅菌が施されていること。また、外面の消毒又は除染・滅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。脱パイロジェン工程を設定する場合は、工程資材の特性に応じて適切な方法を設定すること。
- 5) 工程資材は、必要に応じてエンドトキシン量を管理し、定められたエンドトキシン量以下であることを確認すること。
- 6) 滅菌済みの工程資材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。
- 7) 工程資材は、対象製品、使用目的、作業内容、作業設備により、内部への微生物の侵入を防ぐために必要な密閉性等が確保されていることを確認すること。
- 8) 滅菌した工程資材は、使用されるまで無菌状態が維持されることが確認された方法により保管すること。
- 9) 工程資材に滅菌を行う場合は滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 10) 工程資材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。

- 11) 滅菌済み工程資材は、使用対象となる製品、中間製品、使用目的により、必要に応じて滅菌バリデーションが行われていることを確認すること。
- 12) 無菌操作等区域外に持ち出され、かつ、内部を無菌状態で維持することが必要な工程資材については以下の要件を満たすこと。
  - ① 充てんされている内容物が外部環境から隔離され、保管又は輸送期間を通じて、微生物の侵入を防ぐ状態を維持できる構造であること。特に凍結保存の場合は物性変化に留意すること
  - ② 温度、圧力、振動、衝撃等、保管及び輸送の条件を考慮した強度を有すること
  - ③ 一次容器（細胞及び組織が直接接触れる容器）だけでは微生物汚染のリスクが回避できない場合には、二次容器（一次容器を収納する容器）や包装と組み合わせること

## 10.5. 滅菌

### 10.5.1. 滅菌

- 1) 原料等及び工程資材については、製品の無菌性保証レベルを維持できる適切な方法により滅菌を行うこと。また、製品に直接触れない場合でも、無菌操作等区域内で使用する工程資材等については、品質リスクマネジメントにより製品への影響を評価した上で、適切な方法により滅菌を行うこと。
- 2) 自ら滅菌を行う原料等及び工程資材については、未滅菌のものと滅菌済みのものとを混同されることがないように適切な識別管理を行うこと。
- 3) 滅菌済みの原料等及び工程資材については、滅菌後の再汚染を防止するための必要な措置を適切に講ずること。
- 4) 滅菌済みの原料等及び工程資材の保管にあたっては、無菌性及びその他必要な特性を損なわない方法によること。保管場所、保管方法、保管環境、保管期間等をあらかじめ定め、適正に管理すること。

### 10.5.2. ろ過滅菌

- 1) 培地や薬液等、液体の原料等を滅菌する場合には、通常ろ過滅菌法を使用する。供給者からろ過滅菌されたものを受け入れる場合には、自らろ過滅菌を行う場合の無菌性保証レベルを満たしていることを確認すること。
- 2) 製造工程で使用する液体の原料等の使用量や使用する工程を踏まえ無菌性に対するリスクを考慮し、信頼性が確保された適切なるろ過滅菌用フィルターを用いること。
- 3) ろ過滅菌フィルターの選定には、化学的特性、物理的特性、生物学的安全性、ろ過滅菌性能等を考慮し、適切に選定すること。
- 4) 使用後の完全性試験は、上記(2)と同じくリスクに応じて実施するかを決定すること。
- 5) 気体を清浄化するろ過フィルター（例 ベントフィルターなど）は、ろ過後の気体の特性や用途に応じて、適切なるろ過滅菌性能を有するフィルターを選定すること。

## 10.6. 供給者管理

- 1) 外部の滅菌業者に原料等及び工程資材の滅菌処理工程を委託する場合には、要求する滅菌保証レベルが確保されることをあらかじめバリデーションにより確認しなければならない。
- 2) 供給者から滅菌済みとして供給される原料等及び工程資材を使用する場合は、品質リスクマネジメントにより製品に与える影響を評価した上で、適切な滅菌保証レベルが維持されていることを確認すること。製造業者から滅菌保証レベルが確保されていること示すデータを入手し、確認することも一つの手法である。
- 3) 供給者と取り決めを結び、供給者から入手した無菌性に関する情報が変更されていないことを確認するため、継続的に情報入手に努めること。

## 11. 無菌操作要件

### 11.1. 一般要件

- 1) 再生医療等製品を製造する際に使用する培地などの原料等は、微生物の栄養源にもなり汚染リスクも高い。そのため、原料等供給者及び調製法並びに製造する再生医療等製品の種類、特性及び製造工程に応じて、必要な管理項目を適切に定め管理し、無菌操作等区域に搬入すること。
- 2) 再生医療等製品の無菌操作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。設備がアイソレータシステムの場合においては周辺環境の清浄度を低減することも含め、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。
- 3) 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。
- 4) 一つの作業区域や培養装置で、連続して異なるロットの加工作業を行う場合には、交叉汚染と取り違えのリスクを考慮し、あらかじめ適切な運用方法を手順化しておくこと。特に、自家培養製品の場合には、感染リスクや細胞・組織の特性が患者ごとに異なることを考慮して手順を適切に設定すること。必要に応じて設定した処置・手順の効果が期待できる十分な妥当性をバリデーションにより確認・検証すること。
- 5) 無菌操作による製造工程の無菌性に関する適格性は、プロセスシミュレーションにより確認すること。
- 6) 無菌操作による製造工程に従事する職員は、あらかじめ必要な教育訓練を受けること。
  - ・ 無菌操作等区域及び清浄度管理区域（1）で作業を行う為の更衣を行った後は、粒子

- を発生させるなど気流を乱すおそれがある不必要な動作（会話を含む）を避けること。また、壁、床及び清浄化済表面に不必要に接触しないこと
- ・ 無菌操作等区域における作業に従事する者は、無菌操作を行う対象物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を可能な限り、避けること。また、無菌操作に不要なものに触らない、あるいは持ち込まないこと

### 11.2. 原料等及び工程資材の搬入

- 1) 出発原料である細胞は、あらかじめ定められた安全性情報を収集し、適切に管理を行うこと。毎回同じように実施できない場合は、作製ごとに微生物に関する安全性情報を可能な限り収集し、それらの情報に基づき適切な管理が実施できる手順を定めること。
- 2) 消毒をおこなった後に原料等及び工程資材を無菌操作等区域に搬入する場合は、適切な消毒剤を選択し、その効果を確認し、消毒操作の適切性を評価しておくこと。
- 3) 除染をおこなった後に無菌操作等区域に搬入する場合は、除染バリデーションを実施し、除染の適切性を評価しておくこと。
- 4) 製造工程において、清浄度の異なる区域（例えば、インキュベータと安全キャビネット等）を複数回往復する場合、移動中の微生物汚染を避けるため、適切な容器を選択し、可能な限り動線を短くするよう検討すること。

### 11.3. 無菌操作等区域の開放作業

- 1) 無菌操作等区域において、工程資材の容器等を開放状態とし、細胞基材、培地、緩衝液及びガスの添加を行う場合には、無菌性と封じ込めを考慮した設備を使用し、汚染を防止するための管理及び手順を定めること。
- 2) 微生物による汚染が懸念される所見が認められた場合には、速やかに原因と影響について検証し、必要な措置を採ること。
- 3) 製品間の交叉汚染を避けるため、操作後には無菌操作等区域及び清浄度管理区域を清浄化すること。
- 4) 生物由来原料、生理活性の高い物質や病原性物質、有毒性物質、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。
- 5) 微生物による汚染が発生した場合の措置（汚染源及び汚染範囲の特定、他の製品との隔離、構造設備の消毒又は除染・滅菌、汚染品の廃棄、等）をあらかじめ定め文書化しておくこと。

#### 11.4. 充てん・包装

- 1) 再生医療等製品は最終滅菌できないものが多く想定されることから、使用する構造設備・機器・器具・工程資材の準備段階から、作業後の洗浄・清浄化までの全ての工程に関する具体的操作手順並びにその他必要な事項（使用構造設備・機器・工程資材の管理項目、クリーンルームでの行動、責任者体制、許容される介入等）について、明瞭に記載された手順書を作成すること。
- 2) 充てん・包装作業に関連する構造設備・機器・工程資材等の準備工程を含めて、作業中の環境モニタリングを適切に行い、その結果を評価すること。環境モニタリング頻度等は、本指針の環境モニタリングの項を参照とすること。
- 3) 無菌的に調製された中間製品が入った容器と充てん・包装装置（充てんラインを含む）を接続する場合、その接続箇所は無菌性を保証する方法により行うものとする。
- 4) 充てん・包装に使用される容器は、あらかじめ定められた方法で密閉し、適切な手順で内容物の漏出がないことを確認すること。

#### 11.5. 保管

- 1) 再生医療等製品を患者に投与・移植する前、あるいは製造工程の途中で一時的に細胞を保管する場合がある。あらかじめその適切性が確認され、定められた保管条件において、保管期間を通じて、微生物汚染に対するリスクを考慮して適切な管理を行うこと。
- 2) セルバンクのように、長期間保管する必要がある場合には、内容物が微生物に汚染されていないことを定期的あるいは使用時に確認すること。

### 12. 無菌操作工程の適格性評価

#### 12.1. 一般要件

無菌操作工程（手順、構造設備、機器、器具、原料等及び工程資材、環境、職員、等を含む）が適切に設計され、維持管理されていることを検証・確認することは、製造所において恒常的に無菌製品を製造するために重要である。一般的には無菌操作工程のバリデーションとして、プロセスシミュレーションが要件とされているが、再生医療等製品特有の多様な製造工程に考慮し、製品毎に固有のリスクを的確に洗い出し、適切で合理的な検証方法、判定基準を設定し、定期的に確認することが求められる。

#### 12.2. 無菌操作工程の適格性評価方法

##### 12.2.1. プロセスシミュレーション

再生医療等製品の製造工程に対するプロセスシミュレーションテストは、細胞あるいは

細胞と直接接触する培養液，薬液等の代わりに微生物培養用培地などを用い，その他の手順，構造設備，原料等及び工程資材，環境，人員等を実生産と同様の条件で製造作業を実施することにより，一連の無菌操作工程の適格性を評価する．実生産と同様の条件とは，製造プロセスにおける無菌性保証に対し，実際に起こり得るワーストケース条件を再現することを意図する．

### 12.2.2. 実施要領

#### 1) 対象工程

プロセスシミュレーションは，無菌操作等区域への原料等及び工程資材等の搬入から無菌操作終了後の細胞容器の搬出に至る全ての工程を対象とする．

ただし，再生医療等製品の特徴を考慮し，一連の製造工程の期間が長い，又は一連の操作が複数の工程から構成される等の場合，単位操作ごとにプロセスシミュレーションを計画することも可能であるが，その場合はリスク評価により正当化すること．

#### 2) 時期と頻度

##### ① 製造開始前の評価

設計された製造手順，構造設備，機器，原料等及び工程資材，環境等を組み合わせ，期待されたように最終製品の無菌性が確保されることを，実生産前にプロセスシミュレーションを連続3回，原則として別々の日に実施することにより確認する．ただし，実生産を想定できるような特有の変動要因（構造設備・機器，人員，等）の影響を考慮し，組み合わせ，繰り返し回数，実施間隔，等を適切に設定しなければならない．

##### ② 製造開始後の評価

製造開始後，定期的に無菌操作工程の適格性をプロセスシミュレーションにより評価しなければならない．実施頻度は半年に1回を下回らないこととするが，半年に1回を下回る場合は，それを正当化できるリスク評価を行うこと．また，様々な予測できないリスクの顕在化の可能性も考慮し，製造当初に頻度を高めて実績データを蓄積した後適切に頻度を見直すことも重要である．

作業所において，無菌性保証に影響を与える工程の変更，構造設備・機器等の変更，無菌操作工程に携わる職員の変更，環境モニタリングの異常，汚染製品の検出等が発生した場合には，製品品質への影響を考慮した適切な回数のプロセスシミュレーションをその都度実施しなければならない．

#### 3) 構造設備

作業所に設置されている無菌操作工程に使用する全ての構造設備について，その機能，使用方法，使用工程，等による無菌性確保への影響度を考慮した上で，各構造設備を適切に組み合わせ，プロセスシミュレーションを実施すること．

設備の運転条件（速度や稼働時間）は，汚染リスクの高い条件を設定し，構造設備の



キャリブレーション、適格性評価、清掃、洗浄、滅菌、定期保守等は、プロセスシミュレーション実施前に標準操作手順書に従って行うこと。また、構造設備の稼働実績、不良・故障に対する修繕履歴、重要部品の交換・更新、耐用年数等の無菌性保証に及ぼすリスク評価を行い、実施計画へ反映することも検討すること。

なお、各無菌操作工程及び構造設備・機器を6箇月以上使用しなかった場合は、再使用する前に当該工程の製品品質への影響を考慮したプロセスシミュレーションを初期計画に準じて実施すること。

#### 4) 原料等及び工程資材

無菌操作等区域に搬入する原料等及び工程資材は、それぞれの無菌操作工程において実製造を反映できる実用的で最大量となるケースを想定して行う。また、実生産と同様の標準操作手順書に従って洗浄・滅菌処理を行った原料等及び工程資材を使用すること。

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。

#### 5) 職員

再生医療等製品の無菌操作工程は、手作業で行われることが多く、プロセスシミュレーションには無菌操作工程に従事する各職員の無菌操作スキルが大きく影響することが推測されるため、無菌操作工程に携わる職員に対する、無菌操作に関する教育訓練が重要である。教育訓練によるスキル取得の認定に加え、技能の確認としてプロセスシミュレーションに少なくとも年1回の頻度で参加しなければならない。

また、実施する職員数は、実生産の勤務シフト等を考慮し、対象工程に同時に従事する最大職員数で実施すること。

### 12.2.2.1. 実施手順

#### 1) 培地の選択と性能試験

製造工程において細胞あるいは細胞と直接接触する培養液、薬液等の代わりに、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地又は他の適当な微生物培養用培地などを使用する。無菌操作の工程に液体以外の原料等又は工程資材を含む場合（例えば、滅菌済み足場材料）は、実製造で使用するものを用いることを原則とする。

使用する微生物培養用培地は、日本薬局方の培地性能試験により、あらかじめ微生物の発育が確認されているものを用いること。また、器材や足場材料等が微生物の発育を阻害する可能性がある場合は、日本薬局方の発育阻止活性試験により判定結果への影響を確認しておくこと。

#### 2) 培養及び観察

- ①細胞あるいは細胞と直接接触する培養液、薬液等の代わりに微生物培養培地を用いて、対象となる製造工程作業を実施する
- 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。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

- ③ 容器を 20～35℃の範囲内の設定温度で 14 日間以上培養する。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 $\pm 2.5$ ℃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

### 3) 判定基準と対処

実施した全ての容器で汚染が認められない場合、「適合」と判定する。ただし、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評価対象から除去する。汚染が認められた場合は、汚染菌の同定及び性状検査を含め汚染原因の特定を行い、是正策を講じた後再度プロセスシミュレーションを実施すること。

#### 12.2.2.2. 実施における留意事項

- 1) 実施にあたり、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。
- 2) プロセスシミュレーションは、実施前の計画書から、実施中の記録及び報告書等を全て文書化しなければならない。
- 3) 日常的に発生することが明らかな一時的な介入作業（例えば、原料等・工程資材の供給、環境モニタリング、製造作業の記録等）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こと。
- 4) 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。
- 5) アイソレータシステムは微生物の混入に対して堅牢性が高い構造を有しているため、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、プロセスシミュレーションの実施頻度を低減することができる。
  - ① 構造的に職員と再生医療等製品の曝露する環境が完全に隔離されていることが確認できること
  - ② アイソレータシステムのリスク要因（グローブ、差圧制御、搬出入操作、除染機能、等）について、それぞれ適切な技術と管理により対処されていること
  - ③ アイソレータシステムでの再生医療等製品の無菌操作の適切性を確実にするための他の要素（外部の空調設備、構造設備・機器や工程資材などの細胞接触面、内部環境清浄化性能など）が適切な評価法により保証されていること

### 12.3. 無菌性保証に関する運用管理

再生医療等製品においては、原料として無菌ではない細胞を製造工程に使用する場合があります。また手作業に依存する工程も多いため、実製造においては無菌性確保に関するリスクへの対応は慎重に行う必要がある。細胞を用いずにあらかじめ設計した手順、設備、環境、原料等及び工程資材等を用いて実施するプロセスシミュレーションテストでは、このようなリスクに対する検証が必ずしもできない場合もあるため、実製造の工程中や最終製品に関する無菌性に関連するモニタリングの評価結果が、原料細胞に起因する汚染リスクを含めた製造システムの無菌性に関する堅牢性評価に有効な場合も考えられる。

このように無菌性の品質確保のための管理戦略として、原料細胞に起因する無菌性保証への影響を考慮し、本指針で記載した無菌性保証に関わる種々の管理項目（5～11章）から、品質リスクマネジメントに基づき、その目的に照らして妥当な評価方法・指標を選定すべきである。実生産開始後に計画的に収集したモニタリング成績により、無菌操作工程の適格性を確認・評価し、結果に応じて手順、仕様、運用、管理等を見直すことは、実生産前の製造実績が少ない再生医療等製品には重要であると考えられる。

## 13. 微生物学的試験

再生医療等製品は、一般的な医薬品と同様の微生物学的試験法を適用するのが難しく、最終製品や製造方法の特性に基づいて、適切な微生物学的試験法を選択する必要がある。再生医療等製品の工程内管理試験及び出荷試験への適用については、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」（平成28年6月14日付け薬機発第0614043号）を参考にできる。試験法の選定、評価においては、第十七改正日本薬局方一般試験法を参考にすることができる。

再生医療等製品の出荷時試験としては、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験等が実施されるが、最終製品の無菌試験だけでは無菌性を保証する上で十分とは言えない場合においては、工程内でも微生物管理を実施することが望ましい。

### 13.1. 無菌試験

無菌試験は、第十七改正日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法を基本とする。原則として最終製品を試験検体として実施することが求められているが、検体量の限界や試験に要する時間の制限等から、必ずしも本無菌試験法を適用できない場合が考えられる。その場合は科学的に合理的な試験方法を採用することが可能であるが、その際には、その方法に合わせて、採取できる検体量、各試験に使用される検体量の配分等を考慮し、最善となる試験方法を設定することが求められる。

### 13.2. マイコプラズマ否定試験

マイコプラズマ否定試験は、日本薬局方参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」を参考にすること。なお、「C. 核酸増幅法（C法）」を採用する場合、適切なバリデーションを行い、原則として、いずれの菌種に対しても10 CFU/mL以上の感度を有した試験方法を用いることが望ましい。

### 13.3. エンドトキシン試験

エンドトキシン試験法は、日本薬局方一般試験法に規定するエンドトキシン試験法を参考にするが、再生医療等製品への適用に当たっては以下に留意すること。

- 1) 再生医療等製品に係る原料、工程資材、製造用水等のエンドトキシンレベルを適切に設定し管理すること。
- 2) エンドトキシン試験は、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。
- 3) 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。
- 4) 乾熱、洗浄、UF膜処理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。

## 14. 微生物迅速試験法

近年の科学技術の進歩により微生物迅速試験法が多く開発されており、無菌試験や工程内の微生物管理（製造環境や製造用水の微生物モニタリング等）などにおいて、迅速な品質判断に貢献している。特に無菌試験において従来の培養法では、判定期間に時間を要するため、技術的に適切な方法を採用し、出荷時点までに結果を把握するのが望ましい。また、工程内の微生物管理試験に加え製造環境の微生物モニタリングに対し微生物迅速試験法を適用することにより、可能な限り迅速かつ広範囲に微生物汚染の監視が可能となり、最終製品の無菌性保証を高めることができるため積極的な活用が期待される。

微生物迅速試験法の選択に当たっては、採用する試験方法の原理や測定の特性を踏まえ、慎重に評価すること。微生物迅速試験法の適用に当たっては当該試験法の検出精度や特異性等に関する情報収集と当該試験法の妥当性確認を十分に行うべきである。

### 14.1. 微生物迅速試験法の適用

- 1) 適用する微生物迅速試験法の評価（バリデーション）を実施すること。評価に当たってはそれぞれの測定法で測定対象となる標準試料を用いて実施すること。
- 2) 微生物迅速試験法は測定対象及び測定原理が従来の培養法と異なるため、これまで蓄積されたデータと相関が得られないことがある。この場合においては従来法との相関を求めずに、微生物迅速試験法で得られた結果を用いた、新たな管理方法の妥当性を検証すること。
- 3) 微生物管理試験に関して、警報基準値（アラートレベル）と処置基準値（アクションレベル）を設定する場合には、適用する微生物迅速試験法から得られたデータを元に科学的根拠（統計学的手法や傾向分析等）により設定することができる。
- 4) 微生物迅速試験法を適用する場合は、承認申請時に規制当局の承認を得ること。

#### 14.2. 微生物迅速試験法のバリデーション

- 1) バリデーションに当たっては、日本薬局方参考情報微生物迅速試験法の「2. バリデーション」を参考とし、分析法のバリデーションによって実施すること。更に適用機器のメーカーによる基礎的な検証結果なども含めて用途に応じた適切な性能を確認すること。
- 2) 試験方法のバリデーションに当たっては、測定対象が微生物の存在や量の指標となる科学的根拠を明らかにし、従来法と比較して優位な点と共に、利用に当たって考慮すべき点について検討すること。
- 3) リスクアセスメントを用いた試験プロセスの変更管理により、微生物迅速試験法による管理戦略を継続的に改善すること。

#### 【参考情報】

適用に当たっては、以下の公定法を参考にすること。

- 1) 第十七改正日本薬局方参考情報「微生物迅速試験法」。
- 2) European pharmacopeia 2.6.27. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF CELL-BASED PREPARATIONS.
- 3) 21 CFR Part 610,Section 610.12 Sterility.

#### **A1. HEPA フィルターの完全性**

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 7.3 項を参照すること。

#### **A2. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理**

本章において「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原料等、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。本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 10 章を参照すること。

#### **A3. 滅菌工程**

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 13 章を参照すること。原料等及び工程資材の滅菌に係る一般要件については、本指針 10.5 項を参照すること。

#### **A4. 無菌製造設備の定置洗浄化（CIP）**

CIP とは、適切な洗浄剤を用いて、装置、配管等を取り外すことなく一連の設備を洗浄する方法である。CIP 対応設備を設計する場合の要点や実施する際の留意点を以下に示す。実施する際の留意点は CIP 対応設備だけでなく一般的な洗浄作業全般にも適用すること。本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 14 章を参照すること。

#### **A5. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌（SIP）**

SIP とは、装置を取り外すことなく一連の設備を滅菌する方法である。滅菌媒体として高圧飽和蒸気を用いる方法が一般的である。本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 15 章を参照すること。

## A6. 無菌充てん工程

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 16 章を参照すること。

## A7. ろ過滅菌工程

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 17 章を参照すること。本章において示される「製品」には、培地などの、原料等を含む。

## A8. バイオハザード対策用キャビネット／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

### A8.1. バイオハザード対策用キャビネット（安全キャビネット）

#### A8.1.1. 一般要件

クラス II のバイオハザード対策用キャビネットは、機内の無菌環境を達成することができる装置である。機内の気流を制御することにより、空気が機外へ流出することを防ぐ作業員保護機能、機外の空気が機内へ流入することを防ぐ試料保護機能、及び機内左右に置かれた試料間同士が相互に汚染しない機能を持つ。但し、前面が開放されており密閉された空間を提供するものではない。

- 1) バイオハザード対策用キャビネットの内部の清浄度を再生医療等製品の無菌性を確保できる適切なレベルに保つために、バイオハザード対策用キャビネットを設置する環境の清浄度を適切に設定して管理すること。
- 2) バイオハザード対策用キャビネットに外部から風が直接あたらない場所に設置すること。

#### A8.1.2. バイオハザード対策用キャビネットの設計

バイオハザード対策用キャビネットの設計においては、装置の構造、運転条件、バイオハザード対策用キャビネット内で行う各種作業に関するリスク評価を行い、結果を仕様様に反映すること。

#### A8.1.3. 空調システム

- 1) バイオハザード対策用キャビネットの内部の清浄度は、無菌操作等区域として再生医療等製品の無菌性を確保できる適切なレベルとすること。
- 2) 空気の流速及び気流パターンは、バイオハザード対策用キャビネット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。

#### **A8.1.4. 除染**

バイオハザード対策用キャビネット内表面の除染に先立ち、必要に応じてバイオハザード対策用キャビネット内表面を洗浄し、乾燥させること。

除染剤は、バイオハザード対策用キャビネットの材質、バイオハザード対策用キャビネット内における作業内容、バイオハザード対策用キャビネット内部に持ち込む原料等及び工程資材などの量及び形態、バイオハザード対策用キャビネット内部のバイオバーデン等を考慮して選定すること。

#### **A8.1.5. 教育訓練**

バイオハザード対策用キャビネット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) 中間製品，原料等，工程資材などの搬入及び製品の搬出。
- 3) バイオハザード対策用キャビネットの運転，モニタリング及び維持管理。
- 4) 工程に特異的な標準作業手順。

#### **A8.1.6. 日常管理**

バイオハザード対策用キャビネットの日常管理には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) バリデーションの結果を基に、バイオハザード対策用キャビネットを運転する作業に係る手順書を作成すること。
- 2) 消耗部品について、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。

### **A8.2. アイソレータシステム**

#### **A8.2.1. 一般要件**

適切に設計されたアイソレータシステム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たアイソレータシステムが用いられることもあるが、通常の再生医療等製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システムが用いられる。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。

- 1) 再生医療等製品に係る製品の製造を目的とするアイソレータシステム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筐体の接続並びに原料等及び工程資材の搬入及び搬出に用いる接続ポートは、アイソレータシステム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つては、外部からの汚染を防ぐことができる構造とし、常にアイソレータシステム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) アイソレータシステム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、アイソレータシステムの用途及びバイオバーデンを考慮して設定すること。アイソレータシステムに持ち込む工程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。

#### **A8.2.2. 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、アイソレータシステム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。

#### **A8.2.3. 空調システム**

- 1) アイソレータシステムの内部の清浄度は、無菌操作等区域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) アイソレータシステム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。アイソレータシステム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) アイソレータシステム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。

#### A8.2.4. 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 アイソレータシステム及び周囲の温度分布
  - ⑥ 湿度
  - ⑦ 除染剤への曝露時間（除染時間）
  - ⑧ ガス除染剤の場合は曝露濃度
  - 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、アイソレータシステムにおける作業内容、アイソレータシステムに持ち込む工程資材等の量及び形態、アイソレータシステム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。

#### A8.2.5. 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) アイソレータシステムの内部除染。
- 4) アイソレータシステムの完全性試験。

- 5) 中間製品，原料等，工程資材などの搬入及び製品の搬出.
- 6) アイソレータシステムの運転，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システムとの適合性.
- 8) 工程に特異的な標準作業手順.

#### A8.2.6. 日常管理

アイソレータシステムの日常管理には，少なくとも以下の事項を含むこと.

- 1) バリデーションの結果を基に，アイソレータシステムを運転する作業に係る手順書を作成すること.
- 2) アイソレータシステム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) アイソレータシステム内部の微粒子数は，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，アイソレータシステム内部の表面，グローブの表面，アイソレータシステムに搬入した工程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.

### A8.3. 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無菌操作等区域を分離し、職員による無菌操作等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等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、アイソレータシステム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。本項では、RABS の設計並びに運用に関する基本的要件を示す。

#### A8.3.1 一般要件

- 1) RABS 内の環境や空調システムは、本指針の 5 章に示す無菌操作等区域に掛かる要件を満足すること。
- 2) RABS が設置される環境の清浄度レベルは、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、消毒又は除染・滅菌や点検、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アイソレータの項 (A8.2 項) 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。アイソレータシステム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又は除染・滅菌を行うこと。
- 6) RABS 内へ滅菌された原料等及び工程資材を持ち込む場合は、汚染を防ぐ適切な移送システムによって行うこと。容器に入った原料等を容器毎、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。
  - ① 介入操作後に適切な消毒又は除染・滅菌を行い、潜在的な汚染リスクを排除すること

- ② 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、あらかじ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
  - ③ 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、ISO 5（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。

### A8.3.2. 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 内部の消毒又は除染・滅菌
- 4) 中間製品、原料等、工程資材など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

### A8.4. 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、充てん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てん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。

#### A8.4.1. 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．

#### **A8.4.2. 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．このため通常は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

#### **A8.4.3. 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いての実測 D160 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。

#### A8.4.4. 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）については、事前に確認しておくこと。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、製品が環境空気に曝露されるのは、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 以上であること。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  
充てん局所空間となる充てん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溶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、充てん局所空間に、充てん前の準備作業、及び充てん中の調整や清掃作業などで職員が介在する場合は、適切な環境モニタリングを実施すること。
- 7) 冷却媒体及び製品の品質  
冷却媒体が直接製品又は原料等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 F0)
- 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わたり連続運転されることが多い。製品又は原料等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。

## A9. 製薬用水

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 A2 章を参照のこと。

## A10. 有害生物管理

### A10.1. 一般要件

- 1) 再生医療等製品の製造所における有害生物管理は、製造環境の清浄度レベルを維持す



る上で重要である。本指針では、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）等の節足動物を含む生物群を総称して「昆虫類」、製造環境にとって不要な動物（ねずみ族等の小動物や昆虫類等）を「有害生物」とする。

有害生物は微生物等の汚染源となることから、無菌操作等区域並びに清浄度管理区域における清浄度の微生物学的状態に影響を与えており、その種類と侵入経路の特定は構造設備のバリア性能の状態を確認する上で重要である。

- 2) 再生医療等製品製造所において生息が発見される有害生物は、一般的に発見された区域外から侵入し、生息環境があればその区域内で増殖する。そのため製造所における構造設備は、無菌操作等区域並びに清浄度管理区域と区域外の外界環境との間に、有害生物の侵入を防ぐためのバリアを必要に応じて形成するとともに、侵入リスクを低減させるために防護すべき対象の周囲を有害生物が生息し難い環境に維持管理することが重要である。また、その区域内においても、有害生物の増殖を抑制するように環境を維持管理すべきである。
- 3) 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域において、有害生物が自ら移動し内部にて繁殖する可能性を考慮し、物資の持ち込み作業の管理手順に加え、有害生物に対応した管理プログラム（以下「有害生物管理プログラム」という。）を確立しておかなければならない。

有害生物管理は、製品と製造環境に対するリスクを考慮し、リスクアセスメント結果に基づき計画し、実施すること。リスクアセスメントではハザードとなる有害生物の動態を考慮し、製品や環境への影響を評価したうえで、有効な防除対策を計画し、実施することが重要である。有害生物のモニタリングは、リスクアセスメントを行ううえで有効な手段となる。

- 4) 有害生物管理プログラムの確立において、リスクアセスメントでは次の項目を実施することが望ましい。
  - ① 生態及び侵入経路を考慮した有害生物の特定
  - ② 特定された有害生物のリスク評価
  - ③ リスク評価を踏まえた管理基準（リスク受容レベル）の設定及び逸脱時の処置方法

#### **A10.2. 有害生物管理プログラム**

- 1) 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域に見合った文書化された有害生物管理プログラムを持ち、記録を作成し保管すること。
- 2) 有害生物管理プログラムは、次の要件を含むことが望ましい。
  - ① モニタリングから是正措置までの手順
  - ② 管理基準値逸脱時の防除対策の手順
  - ③ 防除対策後の後追い調査の手順
  - ④ 清浄計画の見直し

⑤ 点検及び作業員教育

⑥ 実施結果に基づく、プログラムの健全性の確認と改善

3) モニタリングの範囲

再生医療等製品に係る製品の製造所のモニタリングは、清浄度管理区域を主な範囲とし、その結果や必要に応じて無菌操作等区域と製品の品質への影響を評価するものとする。ことが望ましい。構造設備の新設時、工事後等は無菌操作等区域についても調査することが望ましい。

4) モニタリングにおけるサンプリング

① 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域におけるサンプリングに用いる器具等は製品及び環境を汚染しないものであること。

② サンプリングの方法や頻度及びサンプルサイズは有害生物の生態から選定し、妥当性のある方法で実施すること。

③ サンプリングすることによる製造環境への影響も評価すること。

5) 管理基準

① 管理基準値を反映することが望ましい

② 管理基準値の運用においては、リスクに応じ、平均値の他、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) モニタリング結果から迅速に是正措置が実施され、是正措置の効果を適切に確認するとともにモニタリング結果を踏まえた予防措置の計画を改善すること。

7) 予防措置は管理基準を逸脱しにくい環境を維持するために、過去のモニタリング結果から、清掃・洗浄、構造設備のメンテナンスなどを考慮した計画を立てること。

### A10.3. 防除対策

生息が発見された有害生物の種類に応じた適切かつ効果な対策を実施すること。対策は発生若しくは侵入元に加え、生態を考慮すること。

1) 対種防除

有害生物は、対象種に応じた対策を実施すること。

2) 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域外の対策

無菌操作等区域並びに清浄度管理区域において検出される有害生物の多くはそれらの区域外からの侵入に起因している。従って、これらを考慮した区域外の点検と生息抑制の対策を実施することが望ましい。

3) 有害生物の侵入を防ぐためのバリア構造

前項のほか、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

の有害生物管理プログラムの前提条件（管理対象外の環境変動を含む）を再度確認することが望ましい。また、構造設備については、経年劣化を考慮してバリア機能を再確認することが望ましい。なお、構造設備や環境基準の変更時には、リスクアセスメントを再実施し、必要に応じてプログラムの見直しを検討すること。

#### 4) 環境制御における殺虫剤等の化学品の使用に関して

- ① 化学品を環境制御に用いる場合は、製品及び製造機器、作業員への影響などを考慮し使用すること。また、処理方法なども含めて、関係法令などに準じた取り扱いをすること
- ② 基本的に無菌操作等区域並びに清浄度管理区域においては、日常的又は定期的な清浄度管理に用いる化学品を除き、通常用いない化学品（殺虫剤等）を使用すべきではない
- ③ 通常用いない化学品をやむを得ず使用した場合においては、防除対象だけでなく、製品や環境への影響について確認を行うこと。また、無菌操作等区域並びに清浄度管理区域の外において使用するときであっても拡散に注意すること
- ④ 通常用いない化学品を無菌操作等区域並びに清浄度管理区域において使用した場合においては、その化学品の除去に適した清浄化を実施し残留がないか確認を行うこと
- ⑤ 製造所において使用する化学品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

### A11 バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策

本章の内容は、無菌医薬品製造指針と同一である。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。

#### A11.1. 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。

#### A11.2. 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。

#### A11.3. 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、取扱う微生物等に応じて登録者の管理区域等への入退室記録を残す。

#### A11.4. 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。

#### **A11.5. 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。

#### **A11.6. 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、塵埃の発生がなく、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又は除染・滅菌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气する。
- 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气系統に 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。

## **A11.7. 緊急時の対策**

### **A11.7.1. 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

### **A11.7.2. 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）

### **A11.8. 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

## **A12. 試験検査**

本章の内容は、原則として、無菌医薬品製造指針と同一である。エンドトキシン試験については、13.3 項を参照のこと。

### **A12.1. 不溶性微粒子**

#### **A12.1.1. 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又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，継続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。

#### **A12.1.2. 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。

## **A12.2. 容器完全性**

### **A12.2.1 一般要件**

- 1) 製品の容器は適切にバリデートされた方法で密閉すること。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) 容器又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) ガラス又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。

### **A12.2.2. 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。

## **A12.3. 外観検査**

### **A12.3.1. 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、対象に応じて最適化すること。
- 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．

#### **A12.3.2. 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．

No.	章	節	項	付番等	質問	回答
1	1				再生医療等製品のロットの定義について、明確な基準又は参照すべき事項があるか。	平成26年8月12日付薬食発0812第11号の第2章に定める「ロット」と同じ定義となる。
2	1				製品品質と細胞品質という用語があるが、「細胞品質」とは何を意味しているのか。	製品の有効性及び安全性に影響を与える可能性のある、細胞の重要特性を示す。
3	2				本指針は、治験段階の再生医療等製品に適用されるのか。	本指針における要求事項は治験段階の再生医療等製品に適用されるものではないが、無菌性確保の観点から共通する基本的な考え方については参考とすることが可能である。
4	3	5			工程資材に培地などの保管容器も含まれるか。	含まれる。
5	3	19			「滅菌された容器等」とは、細胞や培養液が直接接触する表面を指すのか。	滅菌された容器等とは、狭義には細胞加工に係る無菌操作において、細胞や培養液と直接的又は間接的に接触する部分を指す。なお、間接的とは直接的に接触する表面が一時的に触れる表面などを指す。一方、広義には容器等の無菌操作等区域導入において、無菌操作への影響を考慮し、容器等の外装内部を含む、容器等の全体が滅菌された状態であることを指す。
6	4	1	3		作業所の衛生管理において「メンテナンスやトラブル等の非定常的な負荷に対しても、適切に清浄度を回復できること。」とあるが、これはメンテナンス作業及びトラブル対応作業完了後の初期化作業を経ての清浄度回復と理解してよいか。	その通りである。
7	4	2		2)	無菌操作要件において、本項においては、除染や消毒、また本文の参照項となる11章においては、装置の滅菌や工程資材の拭き入れによる適切な消毒などの記述がある。消毒・除染・滅菌はそれぞれ、結果として得られる清浄度が違っていると認識しており、同一の無菌操作等区域での無菌操作における微生物管理の一貫性についてどのように考えるべきか。	消毒又は除染・滅菌の記載事項は、製造者が清浄度を維持するための手法に対する限定ではなく、採った手法に対する適切なデータと評価を行うことで品質リスクマネジメントに基づき、製品品質の管理を推進すべきである。

8	4	3			微生物迅速測定法の採用を検討する理由は何か。	再生医療等製品の工程管理においては、微生物汚染の迅速な検出を行うことで、工程内エラーの早期検出や、次工程以降への汚染拡散防止といった、品質保証レベルを向上できる可能性があると考えます。そのため、微生物学的な品質を迅速に把握できる手段について検討を行うことが望ましいため。
9	5	1		1)	無菌操作等区域の定義に関して、製造工程を通じて一貫して閉鎖式容器が利用され、無菌的な接続が可能な場合など、直接的に外部環境へ開放されることがない場合は無菌操作等区域を設定しなくてもよいのか。	無菌操作を行わない場合は無菌操作等区域を設定する必要はない。なお、無菌的な接続は、操作環境が明確であり、無菌性を維持できることが評価されていること。
10	5	1		2)	「役割」とはどのような意味か。	役割とは、区域環境の下で実施される作業/工程に対して、品質維持に貢献すると期待されている具体的な効果を示している。
11	5	1	1	1)	無菌操作等区域における、気流がある場合の但し書きがあるが、無菌操作等区域において、気流の無い場合は想定できないのではないのか。	製品を環境に開放する場合には一方向気流の確保が必要であるが、製造工程において、製品を環境に開放しない(例えば樹脂バッグを用いた操作など)が、無菌操作等区域として定義する必要性がある場合のケースもありうると想定した。
12	5	1	1	2)	「構造設備のバリア性能に影響を与える外乱」とは、例えばどのようなものか。	安全キャビネットを使用した場合に、作業者の手や原材料の出し入れ等、内部環境への介入により気流の乱れや一時的なパーティクルの上昇が生じることが懸念される。これらの内部環境に影響を与えるものを指す。
13	5	1	1	2)	「非作業時の状態に回復するための条件」とあるが、無菌操作等区域の清浄度レベルはグレードAであり、作業時と非作業時の基準に差がない。例えばどのような状況を想定しているものか。	開放を伴わない作業とは支援作業を含んでおり、本項では安全キャビネットにおけるチェンジオーバー(作業終了後の片付け及び清浄化)やRABS形態における一時的な復旧作業を示している。
14	5	1	1	2)	作業室内に設置されたインキュベーター内や冷蔵庫等に製品等が存在しても、作業者が入室していない場合は、非作業時と定義して差し支えないか。	差し支えない。ただし再生医療等製品ごとの特性を踏まえて清浄度に対する影響を適切に評価したうえで、非作業時の負荷条件をあらかじめ定義しておくこと。

15	5	1	1	2)	「開放操作におけるリスクアセスメントにおいて、清浄度が管理基準を満たすことを評価すること」とは、無菌操作等区域が管理基準を満たすことで評価してよいか。	無菌操作等区域のバリア性能は、ワーストケースを検証することが前提条件となる。作業内容によりバリア性能に影響が生じる可能性があることから、作業時の環境基準の評価では、内部操作の状態と共に周囲環境のワーストケースの評価も検討すること。
16	5	1	2	2)	「製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態」とは、無菌操作等区域に係る構造設備を指しているとの理解でよいか。	その通りである。
17	5	1	2	2)	開放式の構造設備は、アイソレータシステムの構造設備に劣るのか。	本指針において、開放式の設備がアイソレータシステムの設備に劣ることを指すものではない。構造設備の方式(バリア形態)は、これを用いて製造する製品の工程や特性をふまえ、適切に選択すること。また、どちらにおいても、採用したバリア形態に見合ったバリア性能を有する事の確認や適切な運用、及び維持管理が求められる。
18	5	1	2	3)	「当該区域内にて処理された対象物に伴い混入する恐れのある異物が確実に除去できない場合は、グレードC以上の管理基準とすること。」あるが、グレードC以上とする根拠は何か。	清浄度管理区域においては、管理基準値の下限值としてグレードC、もしくはグレードDを設定することが可能である。仮にグレードDと設定した場合には、作業時の基準基準が定められていない為、質問の例のような場合には、作業中におけるリスク(この場合は、異物となりうる微粒子数)を管理するという意味において、十分ではないと考えられる為、原則として、グレードC以上を求めるものである。
19	5	1	2	4)	ここでいう調製工程とは何の調製を指しているのか。また、なぜグレードC以上の環境が望ましいのか。	その後に滅菌処理される培地や試薬等の調製工程等を指している。調製時の微生物等の混入をできる限り防ぐことにより、滅菌処理だけでは除去できない微生物等由来の毒性等の影響を可能な限り排除するため。従って、バイオーバーデンや、調製作業の内容及び時間等によりそのリスクを評価し、適切に設定すること。
20	5	2			原料(及び工程資材)の保管設備に対する構造要件はないと考えてよいか。	本ガイドラインでは無菌操作に関わる要件を主体にとりまとめられており、保管設備に係る要件は記載されていない。製品品質への影響を考慮し、適切に区域及び清浄度レベルを設定することでよい。

21	5	2	1	1)	無菌操作等区域と清浄度管理区域に適切な差圧を設け、差圧が維持されていることを監視とあるが、適切な空間差圧値を示してもらいたい。	適切な値は、5.2.2.5)を参照し、原則として、製造工程により製造業者がリスクマネジメントを実施し、その結果で決定すべきである。
22	5	2	1	5)	時間差を設けることで交錯を少なくすることも許容されるか。	許容されると考える。なお、混同を防止するための識別管理と交叉汚染防止対策は、独立動線が確実に設定されない限りいずれの場合も徹底する必要がある。
23	5	2	1	12)	本要件は、何を目的に無菌操作等区域外から観察できるようにすることを求めているのか。 無菌操作法にかかる作業を、常時、ダブルチェックする必要があるという理解でよいか。	無菌操作の状態を管理及び監視することを目的としている。管理及び監視の頻度を含む要請はQMSの観点から決定されることであり、本ガイドラインはその要請にこたえるために最低限必要な機能を要求している。 観察するために必要な機能とは、たとえば安全キャビネットの全面シャッターがガラスであり、無菌操作が作業者の死角とならない広さを有していることである。
24	5	2	1	14)	清浄管理区域に消火栓を設置しても差し支えないか。	法令の要求により必要な場合は通常時に清浄度等に影響を与えないように適切な処置を行うこと。
25	5	2	1	15)	各作業室内での作業に悪影響を及ぼさないことを確認したうえで適切な通路に当たる動線範囲を当該作業室内に設定することは許容されるのか。	作業のために通路にあたる動線範囲を設定することは可能だが、作業と直接関係のない職員の日常的な通路としては許容されない。
26	5	2	1	18)	排水口からの汚染を防止する必要な構造とは、排水トラップの設置や、非常用の排水口では適切にシールすることで差し支えないか。	差し支えない。但し、適切なシール方法の妥当性に対する評価は必要である。
27	5	2	1	18)	トラップそのものが逆流防止装置にあたるかと考えてよいか。	トラップとしての機能評価のみでは、室圧の変動や乾燥等により、逆流防止機能に不備が生じる可能性が否定できない場合も考えられる。トラップとしての機能評価とは別に、逆流防止の機能が継続的にするか否かも、適切に評価すべきである。
28	5	2	1	20)	GCTP省令では、「湿度については、その維持管理が必要である場合に限り」と記載されている。湿度管理は必須か、それとも必要に応じて管理すればよいのか。	湿度は、品質リスクマネジメントに基づいて、管理が必要な場合は、適切に管理すること。

29	5	2	1	23)	「清浄度管理区域と清浄度管理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。」とあるが、エアロックの設置が必須条件なのか。室圧管理や換気方向の管理は適用できないのか。	エアロックの設置が望ましいが、万が一両方の扉が同時に開くというヒューマンエラー（ワーストケース）を想定した場合に、清浄度レベルが確保できるならよい
30	5	2	1	24)	清浄度を規定するには積極的な管理が必要と考える。本要件はパスボックスに換気機能を要求しているのか。	製造者が、使用目的に応じて、リスクマネジメントにより決定し、想定されるワーストケースの場合においても清浄度レベルが確保できるように、適切に運用できることで良い。
31	5	2	1	29)	ここでいう交叉汚染とは、人由来の汚染源が原料等に対する汚染と理解してよいか。	交叉汚染とは、製品間の汚染を指す。人に付着した異なる製品の成分が、原料等や工程資材に混入することの防止を要求している。
32	5	2	2	4)	相対湿度は管理基準を設定した場合の要求と考えて差し支えないか。	差し支えない。
33	5	2	2	9)	適切な気流の確認は作業前に必要か。	製造者が、使用目的に応じて、リスクマネジメントを実施し、適切に確認できるようにすることができていれば、必ずしも必要はない。
34	5	2	2	11)	検査を行う間隔の設定方法について例示されたい。	製造作業の頻度やリスク等、再生医療等製品の特性を踏まえて設定される。例えば、製造作業が限定的な場合は、当該作業の前後に、作業が多い場合は一定の件数や時間間隔で測定するなどが考えられる。
35	5	3	1	3)	原材料の外装が更新可能な仕様となっていない場合には、清拭による消毒によって物品を無菌操作等区域に搬入することが考えられる。清拭による「実質的に無菌的な状態」とはどのような状態か。	実質的に無菌的な状態とは、無菌操作が可能な環境を維持できる状態を指す。清拭により対応が困難な部位（器具の隙間など）は、無菌操作等区域内の環境基準に影響がないことを確認するとともに、無菌操作において汚染するリスクがないように無菌操作等区域内での取り扱い方法をあらかじめ制限すること。

36	5	4	1	4)	第十七改正日本薬局方参考情報にある, ISO14644-1のサンプリングポイントはクリーンルームの微粒子清浄度レベルを確認することをベースにしたものと理解しており, 運用中のポイント数設定の変更は可能か.	製造運転中において, 環境モニタリングの運用時における製造工程のリスクマネジメントを行い, 微粒子, 微生物のモニタリングポイントの増減は可能である. 但し, 構造設備の改変やメンテナンスなどによりモニタリングポイント数を減らした後に製造環境の変動が考えられる場合は, 初期のポイント数により, 環境が設計された通りであることを確認する必要がある.
37	5	4	1	6)	作業時と非作業時, 製造作業と非製造作業の違いは何か.	作業時と非作業時については, 従来の医薬品製造における定義と同義であり, 詳細は適切な規制文書を参照されたい. 一方, 製造作業と非製造作業に関し, 再生医療等製品の製造工程には, 例として, 以下のような作業の発生が考えられる. 1. 製造室内のインキュベータにおける細胞培養 2. 同じ構造設備にて, 異なるドナー由来の自家製品を取り扱う為に, 同日中に複数回発生する品目切替の為に清浄化作業 仮に, 1. は「製造作業」, 2. は「非製造作業」とであると定義した場合, 1. の実施期間内において, 2. の作業の実施が発生する可能性も有り得る. この場合, 1. の「製造作業」に対し, 2. の「非製造作業」が影響することがないように, その作業のリスクを評価し, 手順を定めることが必要であると考えられる. 何を「製造作業」, 或いは「非製造作業」と区分するかは, 取り扱う製品の特性, 工程, 及び作業の目的により異なるが, これらと上述の作業時, 非作業時の定義との関係性や, 各作業のリスクを鑑みた環境管理の方針については, 各製造所にて適切に定めることが求められる.
38	5	4	1	7)	③落下菌の測定は, 90mmのプレート以外では可能であるか.	90 mmのプレートを置けない場所がある等の場合は, それ相当のプレートを用いてデータを担保することで, 代用することは差支えないと考える.

39	5	4	1	8)	① グレードA～Cの作業時における基準値からの逸脱が発生し場合には当該エリアで使用している原料等や製品はそれぞれどのように取り扱う必要があるか。	基準値からの逸脱が発生した場合、リスク評価(逸脱発生箇所、逸脱の度合い、逸脱発生頻度、その後の無菌試験等の品質評価)により総合的に判断し、品質に影響を及ぼさないと判断できる場合には、必ずしも使用を否定するものではない。 特に、採取された細胞又は組織には、微生物汚染や感染リスクを否定できないケースが存在する。原材料の特性と工程の段階に応じて外因性と内在性を考慮し、開発時の知識及び製造開始後の実績に基づいた判断により、予め逸脱に対する手順を決めておくこと。
40	5	4	2	4)	製品及び製品に直接接触する工程資材に直接吹き込むガスという記述において、培養装置へ吹き込むガス等は含まれるか。	基本は含まれるが、培養装置を設置する製造環境と培養装置内での製品形態によっては、リスクアセスメントにより、異なる条件が採用される場合も考えられる。
41	6	1		1)	培養装置とは何を意図するか	培養用のインキュベータ及びバイオリアクターなどを指し示す。
42	6	1		7)	職員の負担を軽減する構造設備及び機器の配置としてはどのようなものがあるか例示されたい。	例えば、清掃・消毒作業等が無理な体勢がなくても容易に実施可能であることや、十分なスペースを確保して作業に支障が生じないようにすることが望ましい。また、天井高を可能な限り確保することや、固定窓を設置することで、閉塞的な空間の緩和につながることもある。
43	6	1		8)	無菌操作が短時間でできるよう設備を設計するとは具体的にどのようなものか、またどのようなことに配慮すればよいのか。	無菌操作等区域内においても製品が開放されている場合は、暴露時間が最小となるよう設備、機器の選定や搬送動線を考慮することが望ましい。
44	6	1		10)	清浄化並びに消毒または除染・滅菌ができる構造・材質とあるが、品目切り替えに必ず消毒又は除染・滅菌が要求されるものか。	品目切り替えで必ずしも除染や消毒が要求されるわけではなく、次工程で取り扱う製品の品質への影響が生じないように、製造工程のリスクマネジメントに応じて適切に取るべき処置を決めるべきである。
45	6	2		6)	影響の科学的評価とは、具体的な事例をあげられたい。	ユーティリティから供給される、用水や各種ガスの微生物汚染を継続的に調査し、定期的な滅菌・消毒等の前後で比較することで科学的なデータとして評価できることが想定される。具体的には、リスクアセスメントを実施し、製品への無菌性に関する影響を考慮し、実施内容と頻度を決定する。



46	6	3	3)	ユーティリティの清浄化及び乾燥と、必要な場合において消毒又は除染・滅菌とあるが、供給する設備への清浄化と、消毒又は除染・滅菌はどのようなケースが想定されるのか事例を示されたい。	例えば、ユーティリティに付属しているろ過装置のフィルタのについて清浄化(清掃、洗浄等)を行い、必要に応じて滅菌を追加実施することや、用時に供給接続部へ消毒を実施することなどが想定される。
47	8	1	4)	推奨される認定制度における実技確認としてプロセスシミュレーションテスト結果を採用することは可能か。	職員の認定制度における実技確認の1つとして、プロセスシミュレーションテストの結果を利用することは可能である。 ただし、プロセスシミュレーションテストの目的は、標準化された当該プロセスに影響を与えるすべての要因を総合的に評価するものである。この為、参加する各職員の基本的な無菌操作技術はその必要要件を満たしていること、また、経験が浅い職員がこれに従事する場合には、より上級の職員の監督下でこれに従事することが望ましい。
48	8	1	5)	入室資格を得ていない者の当該区域への入室においては、入室資格を持つ職員がどのようなケースにおいても付き添いが必要か。	一般的に製造中で機器故障などのやむえない場合であり、製造中ではあるが、非作業時の場合などを想定している。 製造休止中であり、構造設備の定期メンテナンス時などは必須ではない。ただし製造休止中であっても、資格なきものが入室することを監督者又は入室資格を持つ職員が認識していなければならない。
49	8	3	3)	無菌衣の付着菌試験において、なぜ、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域のみを記載してあるのか。	無菌操作等区域は構造設備としての安全キャビネットやインレータ等は無菌操作を実施する区域と定義される。従ってそのバックグラウンドとなる清浄度管理区域からの退出時としている。
50	9	1	5)	原則として再着用を行わないとあるが、無菌操作等区域のバリア性能や、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域の基準によるのではないか。	記述は原則であり、堅牢なバリア性能を有する構造設備を用いること、製品の品質が確保されていること等の観点より、製造者のリスクマネジメントの結果により再着用を行うことを否定しない。

51	10	1		2)	要求される無菌性の保証は、メーカー基準による保証レベルでも許容されるか。	原材等及び工程資材に要求される無菌性保証及び確保のレベルは、それを受け入れる製造所が、製造工程での使用量や使用方法に基づいて、適切に設定するものである。メーカーの保証が製造所の要求を満たすことを確認できれば、メーカーの規格及び試験結果を受け入れることでよい。その場合、製造所は、原則として、サプライヤーオーディット等の手法を用いて、メーカーの管理内容の適切性をあらかじめ評価することが必要と考える。
52	10	1		2)	「原則として、無菌性の保証及び確保が必要である」の例外の規定は何を想定しているのか。	例えば、製品の特性上、受け入れ時に無菌性を保証することができない原料等の施設への搬入が生じる場合には、目的に応じたリスクアセスメントにより、適切な管理が実施できるならば、例外が考慮される可能性があると考ええる。
53	10	3		2)	②の要求事項はどのレベルまで求めるべきか。培地や試薬等については各メーカーにバイオバーデンに係る資料の提出まで要求すべきか。	バイオバーデンに係る内容は、可能な限り、各メーカーの無菌性保証に係る滅菌、試験検査等の方法等の特性について確認し、それらを使用する工程のリスクに照らして適切かどうか製造者が評価する必要についての一例を示したものであり、必ずしも一律に求めているものではない。
54	10	3		4)	全ての原料等においてエンドトキシンの管理が必要か。管理ができない原料等はどのように取り扱えばよいか。	原則必要であるが、自主的にエンドトキシンの評価が困難である場合には、製造元の試験成績書、実地監査の結果、その他購入する原料等のグレード(医薬品グレード)等を確認することにより管理を行う。製造における使用量や使用方法により、エンドトキシンが残留していた場合のリスク評価を行い原料等の使用可否を判断する。
55	10	6		1)	要求される「滅菌保証レベル」とは、いわゆる滅菌バリデーションと同じレベルで要求されるのか。	バリデーションの実施内容や滅菌後の無菌保証レベル等については、対象となる原料等及び工程資材が製品の無菌性へ与える影響の大きさに応じて製造者で決定することでよい。

56	10	6		2)	製造業者から滅菌保証レベルが確保されていることを示すデータを入手とあるが、バリデーションを要求するのか、また滅菌保証レベルとはどのようなものか。	原料等の無菌性が製品品質に及ぼすリスクに応じて、バリデーションの結果を確認すること。定期的なサプライヤーへの査察を行うことは望ましい。また無菌性保証レベルと同義である。
57	10	6		2)	「適切な滅菌保証レベルが維持されていることを確認すること」とあるが、監査等により、サプライヤーの滅菌(ろ過滅菌を含む)のバリデーションの内容を確認する認識でよいか。 また、エンドトキシン量の管理についても同様にサプライヤーの測定方法を確認し、その測定結果を用いてもよいか。	よい。エンドトキシン量の管理についても、サプライヤーの測定結果を使用する場合には、監査等によりサプライヤーの品質管理方法が適切であることを確認すること。
58	11	5		1)	製造工程の途中での一時的保管とは具体的にどのようなケースが想定されるのか。	中間製品の凍結など、最終製品となるまでの工程の間で、一時的に保管することを想定する。
59	11	5		1)	製品の保存可能期間が短く、無菌性の評価が完了する前に使用しなければならない製品についての対応についてはどのようにすればよいか。	本項は、工程の途中において、一定期間の保管が必要な場合の措置としての記載であり、対象は原料及び中間体に限定される。したがって、質問の事例は、これに該当しない
60	12	2	2	1)	「全ての工程」のうち、作業内容や汚染リスクが同等と考えられるものについてはグループ化して実施することでも差し支えないか。	差し支えない。ただしグループ化の基準や繰り返し回数、実施頻度等についてあらかじめ明確としたうえで、実測データや技術的な考察等からその適切性について評価しておくこと。
61	12	2	2	2)	軽微な作業手順の変更でも、その都度プロセスシミュレーションをやり直す必要があるのか。	変更内容が無菌操作への影響を検討し、汚染リスクへの影響が無く、「実用的で最大量」を越えないと判断される場合には、追加実施が不要として差し支えない。定期時の実施でよい。

62	12	2	2	5)	プロセスシミュレーションに未参加の職員でも、上級職員の監視指導下であれば無菌操作を実施してもよいか。	無菌操作が適切に実施できる体制が確保され、その中で、「無菌操作に関する教育訓練が重要」とあるように、教育訓練によるスキル取得の認定が重要と考える。スキル取得の認定に加えて、技能の確認として、プロセスシミュレーションに少なくとも年1回の頻度で参加に相当する無菌操作のスキルを認定できるならば、上級職員の監視及び指導下での実施の許容は想定できると考える。
63	12	2	2	5)	プロセスシミュレーションテストを職員の要員認定の一環として実施することを妨げないと考えて差し支えないか。	差し支えない。ただし、その頻度及びサンプル量ともに限られている場合も考えられ、プロセスシミュレーションテストによる検出力は必ずしも高くないため、本文に記載のとおり、スキル取得の認定等を含めた体系的な教育訓練体制が重要であることに留意する必要がある。
64	12	2	2	5)	スキル認定を受けた作業者は、従事する可能性のある無菌操作工程全てについて年1回プロセスシミュレーションを実施する必要があるのか。	無菌性確保に関する技能維持が教育訓練管理において、適切に実施・評価されている場合には、その実績を踏まえた運用を採用することは可能である。