

平成22年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究

主任研究者： 室井正志(武蔵野大学薬学部, 環境衛生学)

無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針

● 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班 ●

分担研究者:

佐々木次雄 (医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

協力研究者:

浦山由巳 (千代田化工建設株式会社医薬品プロジェクト部)

片山博仁 (バイエル製薬株式会社)

小久保護 (澁谷工業株式会社)

小暮慶明 (東和薬品株式会社)

小林一幸 (日本イーライリリー株式会社)

佐々木裕子 (国立感染症研究所細菌第二部)

白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)

高橋充博 (アステラス富山株式会社高岡工場)

立石伸男 (中外製薬株式会社)

谷 壽一 (シーアンドエス株式会社)

内藤 貴博 (塩野義製薬株式会社)

西畑利明 (参天製薬株式会社研究開発本部)

原 芳明 (ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社)

原田敏和 (参天製薬株式会社信頼性保証本部)

樋本 勉 (参天製薬株式会社生産物流本部)

平嶋直樹 (武田薬品工業株式会社)

曲田純二 (日本ミリポア株式会社バイオファーマシューティカル事業本部)

村上大吉郎 (株式会社大気社環境システム事業部)

(医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

加藤博史, 齊藤幸夫, 櫻井信豪, 鈴木祥悟, 鷲見裕, 鳴瀬諒子

【初版指針作成者】

平成17年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究

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

目次

1. 序論
2. 用語の定義又は説明
3. 品質システム
 - 3.1 品質システム一般要求事項
 - 3.2 日常管理要件
 - 3.3 バリデーション
4. 職員
 - 4.1 職員の教育訓練
 - 4.2 職員の健康管理
 - 4.3 職員の監督
5. 職員による汚染防止
 - 5.1 更衣要件
 - 5.2 無菌作業要件
6. 構造設備
 - 6.1 構造設備の設計上の要点
7. 無菌医薬品に係る製品の作業所
 - 7.1 清浄度レベルによる作業所の分類
 - 7.2 空調システム
 - 7.3 HEPA フィルターの完全性
8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒
 - 8.1 消毒剤及び洗浄剤
 - 8.2 消毒手順のバリデーション
 - 8.3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング
9. 原料並びに容器及び栓の管理
 - 9.1 原料(原薬、添加剤)の管理
 - 9.2 容器及び栓の管理
10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理
 - 10.1 一般要件
 - 10.2 保管及び輸送のための容器
 - 10.3 容器への投入, 容器からの取出し作業
 - 10.4 保管及び輸送の条件
11. 環境モニタリング
 - 11.1 一般要求事項

- 11.2 日常管理要求事項
- 11.3 環境モニタリング判定基準例
- 12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価
 - 12.1 一般要件
 - 12.2 維持管理
 - 12.3 校正
 - 12.4 変更管理
- 13. 滅菌工程
 - 13.1 一般要件
 - 13.2 高圧蒸気滅菌
 - 13.3 乾熱滅菌
 - 13.4 電子線, γ 線滅菌
 - 13.5 その他の滅菌法
- 14. 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)
 - 14.1 CIP 対応の設計要点
 - 14.2 洗浄剤の選定
 - 14.3 CIP 工程パラメータ
 - 14.4 日常管理
 - 14.5 保守・管理
 - 14.6 職員の教育訓練
- 15. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)
 - 15.1 一般要件
 - 15.2 装置設計の要点
 - 15.3 日常管理
 - 15.4 保守・管理
 - 15.5 職員の教育訓練
- 16. 無菌充てん工程
 - 16.1 一般要件
 - 16.2 液体充てん工程
 - 16.3 粉末充てん工程
- 17. ろ過滅菌工程
 - 17.1 液体ろ過滅菌工程
 - 17.2 空気その他ガス
- 18. 凍結乾燥工程
 - 18.1 一般要件
 - 18.2 バリデーション

- 18.3 凍結乾燥装置の洗浄及び滅菌
- 18.4 日常管理と維持管理事項
- 19. アイソレータ／バリアシステム／ブローフィルシール
 - 19.1 アイソレータシステム
 - 19.1.1 一般要件
 - 19.1.2 アイソレータシステムの設計
 - 19.1.3 空調システム
 - 19.1.4 除染
 - 19.1.5 教育訓練
 - 19.1.6 日常管理
 - 19.2 アクセス制限バリアシステム (RABS)
 - 19.2.1 一般要件
 - 19.2.2 教育訓練
 - 19.3 ブローフィルシール
 - 19.3.1 ブローフィルシールの範囲及び対象工程
 - 19.3.2 容器の成型及び製品充てんの工程のフロー及びその環境
 - 19.3.3 プラスチック容器の無菌性保証
 - 19.3.4 ブローフィルシール工程の重要管理項目
- 20. プロセスシミュレーション
 - 20.1 概要と範囲
 - 20.2 実施要領
 - 20.3 プロセスシミュレーションの留意事項
 - 20.4 培養及び観察
 - 20.5 プロセスシミュレーションの許容基準
 - 20.6 アイソレータシステムを採用している製造ラインのプロセスシミュレーション

【参考情報】

- A1 細胞培養／発酵により製造する原薬
 - A1.1 一般要件
 - A1.2 細胞培養又は発酵
 - A1.3 ハーベスト, 分離及び精製
- A2 製薬用水
 - A2.1 製薬用水設備の基本設計の留意点
 - A2.2 製薬用水のバリデーション
 - A2.3 製薬用水の日常管理
 - A2.4 製薬用水設備に係る職員の教育訓練

- A2.5 製薬用設備の維持管理
- A2.6 変更管理
- A2.7 逸脱管理
- A3 無菌医薬品製造所の防虫管理
 - A3.1 一般要件
 - A3.2 昆虫類管理プログラム
 - A3.3 防虫対策
- A4 バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策
 - A4.1 バイオセーフティレベル
 - A4.2 バイオセキュリティ対策
 - A4.3 微生物等安全管理区域(管理区域)
 - A4.4 BSL1 施設に対する一般要件
 - A4.5 BSL2 施設に対する一般要件
 - A4.6 BSL3 施設に対する一般要件
 - A4.7 緊急時の対策
 - A4.8 教育訓練
- A5 ケミカルハザード対策
 - A5.1 原則
 - A5.2 リスクマネジメントプロセス
 - A5.3 教育訓練
- A6 試験検査
 - A6.1 エンドトキシン
 - A6.2 不溶性微粒子
 - A6.3 容器完全性
 - A6.4 外観検査

- B 改訂履歴

1. 序論

本指針は、無菌医薬品に係る製品の製造業者及び薬事監視員に無菌性保証に関する基本的な考え方及び製造管理のあり方を示し、無菌医薬品に係る製品の品質の確保に資することを目的とする。

本指針は、注射剤に係る製品の無菌操作法による製造に適用するが、主な考え方は、点眼剤その他の無菌医薬品に係る製品の無菌操作法による製造にも適用できる。なお、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第179号)(以

下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。), 規制当局からの通知等による要求事項以外は, 本指針と同等以上の, 又は合理的な根拠に基づく他の方法により製品の品質が確保される場合においては, 一律に本指針に示す方法の適用を求めるものではない。

2. 用語の定義又は説明

2. 1 アイソレータ(isolate): 環境及び職員の直接介入から物理的に完全に隔離された無菌操作区域を有する装置であって, 除染した後に HEPA フィルター又は ULPA フィルター (ultra low penetration air filter) によりろ過した空気を供給し, 外部環境からの汚染の危険性を防ぎながら連続して使用することができる装置をいう。

2. 2 アクセス制限バリアシステム (RABS: Restricted Access Barrier System): グローブを備えたハードウォールなどの物理的な障壁と, HEPA フィルターを介して供給される一方向気流, 適切な管理運用システム等を主要な要素とするハードとソフトを融合した無菌操作区域 (重要区域) を有するシステムをいう。

2. 3 一方向気流 (unidirectional airflow): ほぼ平行な流線で, 一様な速度で流れるように調整された空気流をいう。

2. 4 運転時適格性評価 (OQ: operational qualification): 据付け又は改良した設備, システム又は装置が, 予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。

2. 5 エアロック (air lock): 通例, 異なる空気の清浄度レベルを有する隣接した部屋の気流を維持することを目的とした, インターロックされた扉をもつ小さな部屋をいう。無菌操作用のエアロックは, 清浄度レベル管理の低い区域から異物や微生物が侵入しないように, また封じ込め施設においては気圧の低い区域から高い区域に病原体等が侵入しないようにすることを目的とする。

2. 6 エンドトキシン (endotoxin): グラム陰性菌の外膜を構成するリポ多糖であり, 発熱活性をはじめ多彩な生物活性を有する。

2. 7 オーバーキル滅菌 (overkill sterilization): 滅菌対象物上に存在するバイオーバーデンや検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく, 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件において滅菌を行うことをいう。通例, D値が 1.0 以上のバイオロジカルインジケータを用い, 指標菌を 10^{12} 乗 ($12D$) 減少させるに等しい滅菌条件をいう。

2. 8 化学物質等安全データシート (MSDS: Material Safety Data Sheet): 事業者が, 化学物質等を他の事業者に対し譲渡し又は提供するときに提供するその化学物質等の性状及び取扱いに関する情報を記載したものをいう。「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」では, 政令で定める第一種指定化学物質, 第二種指定化学物質及びこれらを

含む一定の製品(「指定化学物質等」)について、MSDSを提供することが義務化されている。

2.9 ガスフィルター(gas filter): 製品に直接的又は間接的に接触する気体の中から微生物及び微粒子を除去するために圧縮ガスラインに組み込まれた疎水性のフィルターをいう。

2.10 稼働性能適格性評価(PQ: performance qualification): 相互に関連する設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能し得ることを確認し文書化すること。

2.11 環境モニタリングプログラム(environmental monitoring program): 作業所の環境の悪化を事前に把握することにより製品の品質に悪影響が及ぶことを防止すること、及び適切な清浄度レベルの管理により高度に無菌性が保証された無菌医薬品に係る製品の製造を行うことを目的として、製造空間又は設備及び作業衣類等の表面を要求される清浄度レベルに保持するために必要なあらゆる事項について計画を策定し、実施することをいう。

2.12 空気の清浄度レベル(cleanliness level): 作業所の空気の品質を 1m^3 当りに含まれる粒径 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上の微粒子数の最大許容値によって規定したものをいう。グレードAからグレードDまでの4段階からなる。

2.13 空調システム(HVAC system): 空気の温度又は湿度の調整、換気等の空気調節を行う設備をいう。

2.14 警報基準値(alert level): モニタリング対象物の数(微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準で、予知される問題点を早期に警告する値をいう。

2.15 ケミカルインジケータ(CI: chemical indicator): 滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、滅菌工程に曝露することにより生じる化学的又は物理的な変化を利用して、あらかじめ定められた一つ又は複数の滅菌工程に係るパラメータの変化を評価するものをいう。

2.16 工程パラメータ(process parameter): 工程の変動要因を特定する数値をいう。

2.17 コロニー形成単位(cfu: colony forming unit): 単一又は複数の細胞から発育した微生物の集落をいう。

2.18 最終滅菌 (terminal sterilization): 滅菌される物が最終容器又は包装に収められた状態において行い、当該滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できるような滅菌をいう。通例、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件において行う。

2.19 作業シフト(working shift): 同じ職員又は組織によってなされる一定の作業又は作業時間

をいう。通例、1シフトは12時間以内である。

2. 20 サニテーション／サニタイゼーション (sanitation/sanitization) : 消毒・清掃などによって衛生的にすること。また、熱水等で装置・設備を殺菌すること。

2. 21 処置基準値(action level) : 測定対象物の数(測定対象が微生物である場合においては必要に応じてその種)に対して設定した基準値であって、この値に達した場合においては直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置を採るべきものをいう。

2. 22 重要区域(critical area) : 重要操作区域(critical processing area)ともいう。滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接する面が環境に曝露される製造作業を行う限定された区域をいう。空気の清浄度レベルは、グレードAが適用される。

2. 23 重要工程(critical processing) : 製品の品質に及ぼす影響の大きい工程をいう。

2. 24 消毒(disinfection) : 対象物の表面に付着した微生物を安全なレベルまで減少させ又は除去すること。

2. 25 除染(decontamination) : 再現性のある方法により生存微生物を除去し、又はあらかじめ指定されたレベルまで減少させることをいう。

2. 26 清浄区域(clean area) : あらかじめ定められた微粒子及び微生物に係る清浄度レベルの基準を有し、異物汚染及び微生物汚染の防止が図られている区域をいう。本指針においては、「清浄区域」を「無菌医薬品に係る製品の作業所」と同意語的に使っている。

2. 27 設計時適格性評価(DQ: design qualification) : 設備、システム又は装置の設計が、目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。

2. 28 設備据付時適格性評価(IQ: installation qualification) : 据付け又は改良した設備、システム又は装置が、承認を受けた設計及び製造業者の推奨と整合することを確認し文書化すること。

2. 29 その他の支援区域(indirect support areas) : 滅菌前の製品等及び資材が環境に曝露される製造作業を行う区域をいう。無菌操作に使用する器具、装置等を洗浄する区域等からなる。

2. 30 直接支援区域 (direct support area) : 重要区域のバックグラウンドとなる区域をいう。この区域において無菌医薬品に係る製品が環境に直接曝露されることはない。空気の清浄度レベルは、グレードBが適用される。

2. 31 D値(D value) : 定められた条件下で、試験に用いる微生物数の90%を不活化するのに

要する時間又は放射線量。

2. 32 バイオバーデン(bioburden): 滅菌前の原料及び資材等に生存する微生物の数と種類をいう。

2. 33 バイオロジカルインジケータ(BI: biological indicator): 滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、一定の条件下において、特定の滅菌工程に対して既知の抵抗性を示すものをいう。

2. 34 培養条件(culture condition): 微生物の発育及び増殖を促進することを目的とした、培養期間、培養温度、培地等について定められた条件の組合せをいう。

2. 35 バリア(barrier): クリーンルーム環境内において職員の直接介入を防止するように、物理的に切り離すための障壁等をいう。

2. 36 微生物(microorganism): 通例、細菌、真菌、原虫、ウイルス等を総称するものであるが、本指針においては細菌及び真菌を指す。

2. 37 ピュアスチーム(pure steam): 精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた飽和蒸気であって、その凝縮水が注射用水の規格に適合するものをいう。

2. 38 標準操作手順書(SOP: standard operating procedure): 製品の製造管理及び品質管理に係る手順に関する文書であって承認を受けたものをいう。特定の製品又は資材に係る手順に関する文書のほか、一般的な業務(例えば、装置等の操作、維持管理及び清浄化、バリデーション、設備の清浄化及び環境管理、サンプリング、自己点検等)の実施に関して指図するための文書等がこれに含まれる。

2. 39 品質システム(quality system): 製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うための体系をいう。

2. 40 フィルターの完全性試験(integrity test for filters): フィルターが、物理的欠陥をもたず、定められた捕捉性能をもつことを非破壊的な方法により確認する試験をいう。

2. 41 プロセスシミュレーション(培地充填試験)(process simulation/media fills): 無菌操作法により製造される製品の無菌性に影響を及ぼしうる工程について、無菌培地等を用いて検証するバリデーションの一方法をいう。

2. 42 変更管理(change control): 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条に規定された業務を行うことをいう。

2. 43 HEPA フィルター(高性能エアフィルター)(high efficiency particulate air filter): 一定の大きさの微粒子を一定の効率で除去することを目的に設計された微粒子捕捉フィルターをいい, 粒径 $0.3 \mu\text{m}$ 以上の微粒子を少なくとも 99.97%の効率で捕捉する空気用フィルターをいう.

2. 44 無菌(sterile): 生育可能な微生物が存在しないことをいう.

2. 45 無菌充てん(aseptic filling): 重要区域内において, 無菌医薬品に係る製品を, 滅菌した容器に充てんし, 当該容器を打栓し又は密封するまでの作業をいう. 無菌操作の一部である.

2. 46 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level): 適切な滅菌工程により滅菌された製品中の汚染菌の最大生存確率をいう. 10^{-7} で表される.

2. 47 無菌操作(aseptic processing): 微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために, 供給する空気, 原料及び資材, 構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充てんその他の作業を行うことをいう.

2. 48 無菌操作区域 (APA: aseptic processing area): 微生物及び微粒子を許容レベル以下に制御するために, 供給する空気, 原料及び資材, 構造設備並びに職員を高度に管理した環境をいう. 無菌操作区域は, さらに重要区域と直接支援区域とに分けられる.

2. 49 滅菌(sterilization): 全ての種類の微生物を殺滅し, 又は除去し, 対象とする物の中に生育可能な微生物が全く存在しない状態を得ることをいう.

2. 50 滅菌フィルター(sterilizing filter): あらかじめ定めた条件下でのチャレンジテストにおいて一定の数の指標菌を捕足する能力を有する親水性又は疎水性のフィルターであって, 通例, 孔径が $0.20 \mu\text{m}$ 又は $0.22 \mu\text{m}$ のものをいう.

2. 51 容器の完全性試験(integrity test for containers): 無菌製品の容器について, 密封状態にあり, 製造から使用に至るまでの間微生物汚染を防止することができることを保証するために実施する試験をいう.

2. 52 リーク試験(leak test): 密封性を必要とする機器・装置、容器施栓系等において, 漏れ量が規定量以下であることを確認する試験をいう.

3. 品質システム

無菌操作法で製造する無菌医薬品に係る品質システムは, GMP 省令第二章第一節(通則)及び第三節(無菌医薬品の製造管理及び品質管理)の規定を遵守し, 効果的な品質システムの構築・確立, 文書化を行い, 実施及び維持するための要求事項である.

3. 1 品質システム一般要求事項

1) 全般

品質システムには組織構成, 手順, 工程, 資源の他, 本指針で規定する無菌操作法で無菌医薬品を製造するための要件に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。

無菌性を含め品質に関わる全ての活動を明確に示し, 文書化すること。無菌操作法で製造する製造所は, 工程中での製品の微生物汚染を回避するために必要な管理基準を設定し, 適切に運用する必要があることから, 無菌医薬品製造に関わる品質システムを設定すること。品質システムには無菌操作の不具合, 及び監視項目での異常並びに逸脱などが発生した時の調査システムと是正・予防と是正・予防後の検証システムを含むこと。

2) 適用範囲

無菌操作法で製造する製造所に適用し, 無菌医薬品の製造全般に関わる品質システムに適用する。具体的例として, 環境管理及び無菌製品の品質試験管理, 無菌操作工程の品質管理, バリデーション, 文書化や変更管理などのシステム化される製造工程管理と品質管理を範囲とする。

3) 文書管理

無菌医薬品の無菌性を保証するため, 及び本指針各項記載内容に関連する文書として, 初期・定期・変更時のバリデーションに関する文書, 標準操作手順書(SOP), 清浄度区分図, 原材料・職員・中間製品・製品の動線図, 機器レイアウト図, 各種指図書, 記録書, 逸脱管理, 変更管理及び規格外調査管理, 校正記録, 環境モニタリング記録, ログブック, コンピューターシステムデータ(電子媒体による記録など)などの文書を作成し, 運用と保管をすること。

4) リスクマネジメント

品質システムにリスクマネジメントを取り込み, 微生物汚染, エンドトキシン汚染, 異物混入の防止につとめること。リスクマネジメントは無菌性保証, エンドトキシン汚染, 異物に影響を及ぼす事項の分析及び評価に係るリスクアセスメントとリスク回避の方策の有効性に係るリスクコントロールの検証を含むこと。

5) 製造環境適格性評価

無菌医薬品製造区域の環境条件の設定と, 設定した環境に関わる適格性評価を実施すること。また, 適格性評価に基づき空調関連設備の保守点検プログラム及び環境モニタリングを設定すること。

6) 製造設備適格性評価

無菌医薬品製造区域で使用する製造設備, 及び無菌製造に影響する関連設備の適格性評価を実施すること。また, 適格性評価に基づき設備の保守点検プログラムを設定すること。

7) 予測的バリデーション及び工程管理の定期照査

製品の無菌性に係る全ての工程及び行為が無菌性を保証する科学的根拠に基づく設計・運

用を模倣して実証する行為であるバリデーションを実行すること。また、設定した工程管理プログラムはバリデーションで検証すること。

8) 定期的再バリデーション

定期的再バリデーションにはプロセスシミュレーションプログラムや無菌保証に影響する滅菌工程の定期バリデーションなどを含むこと。

9) 操作上の許容時間

無菌医薬品の製造にあたっては、調製からろ過滅菌に至る操作をできるだけ速やかに行い、無菌医薬品の組成や製造工程並びに保管条件を考慮し、ろ過や貯留、充てん、密封までの時間などそれぞれのリスクに応じた最大許容時間を定めること。

10) 清掃・消毒

室内及び製造設備については清掃と薬剤耐性菌の発生を考慮した消毒プログラムを設定すること。この時、環境菌の調査結果も考慮することが望ましい。

11) 防虫管理

無菌医薬品製造所は、昆虫類による汚染を防止するため、適切な防虫管理を実施すること。

12) 原材料の搬入動線

原料・材料・資材の無菌医薬品製造区域への搬入に関わる動線と必要に応じて消毒・滅菌手順を設定し、作業室への搬入品による微生物の持ち込みを回避する施策を講じること。

13) 職員の更衣と動線

職員による無菌医薬品製造区域への微生物の持ち込みを回避するための方策を講じること。職員の更衣手順と職員の動線を標準化すること。

14) 変更管理

変更が製品の無菌性に如何なる影響も与えないことの科学的根拠を明確にし、実施する変更に関しては適格性評価・バリデーションで確認するとともに、リスクアセスメントに基づき、できる限りリスクコントロールとしての管理パラメータを設定して変更すること。

15) 校正

品質試験に用いる分析機器や製造工程での測定機器、検査機や計測制御デバイスなどは、周期や精度を定めた校正プログラムを構築し、実施すること。

3.2 日常管理要件

1) 無菌医薬品製造区域の環境に関わる適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを実施すること。

2) 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒については定期的あるいは必要時に実施し、設定した製造環境基準を満たしていることを確認すること。

3) 適格性評価やバリデーションに基づき設定した保守点検プログラムを実施すること。

4) バリデーションで検証した工程管理プログラムを実施すること。

5) 定期的再バリデーションを実施すること。

3.3 バリデーション

無菌操作法による無菌医薬品製造は、構造物や生産設備などの各種ハードウェアと操作手法や管理によるソフトウェアの融合により達成される。製造環境適格性評価・製造設備適格性評価と工程バリデーションではその医薬品製造工程における安全性、有効性及び均質性の品質だけでなく、無菌化工程、充てん操作などの無菌操作工程、製造環境の清浄度維持、実生産製造所の構造・設備や製造工程における汚染リスクを科学的に検証し、汚染の回避を保証する必要がある。これらの無菌工程のバリデーションは、外部から供給される無菌原料や材料、及びその輸送中の保護性能も適切に範囲に含める必要がある。

バリデーションで検証された運転方法や製造管理パラメータで製造工程を管理することが基本的な要求である。簡略化を行う場合には、簡略化の対象となる管理パラメータの削除や工程の時間短縮などの項目について科学的にリスクマネジメントを実施し、必要に応じて変更の再バリデーションを実施し、文書化しなければならない。

4. 職員

人は無菌操作区域における最大の微生物汚染源であるので、無菌操作法による無菌医薬品に係る製品の作業所においては、無菌操作における人の介在を可能な限り少なくし、それによって人に起因する汚染を排除することが重要である。無菌医薬品に係る製品の製造に従事する職員には、その業務を行うために必要な考え方、及び実際の作業内容に関する手順について教育訓練を行うことにより、その能力及びモラルを維持すること。

また、アイソレータ、ブローフィルシール等、人の介在による微生物汚染を低減する設備を運用する場合には、職員に対してその装置の特性と維持点検など、装置操作や維持・点検管理に関する教育訓練が重要となることを考慮すること。

4.1 職員の教育訓練

- 1) 無菌操作法に係る作業に関する手順書を作成し、手順書には職員が無菌操作法に係る作業中において遵守すべき事項を具体的に記載すること。
- 2) 無菌医薬品に係る製品の作業所において作業に従事する職員に対し、各職員が有する経験と知識・技能に応じて当該作業に関する教育及び訓練を計画し実施すること。
- 3) 無菌操作法に係る作業に関する教育訓練には、少なくとも以下の事項が含まれるものとする。これらの内容を全て同時に行う必要はないが、文書化された計画に基づいて逐次実施すること。その内容及び実施頻度は、作業の内容並びに職員の知識・技能及び経験に応じて定められるものであること。

- ① 衛生面:無菌医薬品に係る製品の作業所において作業に従事する者は、入室時において化粧をしていないこと。また、作業衣、作業用のはき物、手袋、作業帽及び作業マスク(以下「作業衣等」という。)を破損させるおそれのある装身具(例えば突起がある指輪、イ

ヤリング, 時計等)を身に付けていないこと.

② 無菌操作技術面

- ・ 無菌操作区域において作業に従事する者は, 不必要な動作及び重要な表面との直接の接触を避けること.
- ・ 粒子を発生させたり, 気流を乱すおそれの可能性がある不必要な動作及び会話を避けること.
- ・ 開放容器又は露出している製品若しくは資材(ゴム栓等)にあたる気流の上流を遮断すること, 横切ること等の動作は避けること.
- ・ 重要区域において, 無菌の製品又は資材の表面にあたる気流を遮断しないこと.
- ・ 着用した手袋については, 頻繁に消毒する等により, 清浄に保つこと.

③ 微生物学の基本的知識・技能

- ・ 微生物の種類, 性質, 検出法等に関すること.
- ・ 微生物の増殖及び死滅並びにエンドトキシン産生に関すること.
- ・ 使用する滅菌法の基本的知識・技能に関すること.
- ・ 使用する環境モニタリング方法に関すること.

④ 更衣手順

- ・ 無菌操作区域への入退室時における手洗い, 手指消毒, 脱衣, 着衣等の一連の更衣に関する教育訓練を実施すること. また, 監督者はそれらの規定が遵守されていることを定期的に確認すること.
- ・ 無菌操作区域に持ち込まれる汚染を最小限にとどめるための適切な更衣手順について教育訓練を実施すること.
- ・ 更衣手順に関する教育訓練の実効性について, 粒子測定及び微生物学的方法により確認するものとする. 微生物汚染に関する検査をした後の衣服は, 滅菌しない限り無菌操作区域内では着用しないこと.
- ・ 更衣に関する教育訓練の確認結果を当該職員に知らせること.
- ・ 無菌操作区域の製造休止時に無菌状態を解除し, 設備等の点検又は保全のために入室する場合においても, その服装と手順について教育訓練を行うこと. その教育訓練には持込機材の取扱いを含むこと. 当該教育訓練を受けていない者(設備業者を含む.)が入室する場合においては, 教育を受けたものが入室時に立会い, 更衣及び持込機材の取扱いについて説明を行うこと.

⑤ 当該職員が関わる無菌医薬品に係る製品の製造技術

⑥ 設備及び製造環境の清浄及び消毒

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

⑦ 汚染された無菌製品を投与された場合において引き起こされる危険性に関すること.

- 4) 無菌操作区域に一時的に出入りする必要がある他の職員(製造管理者, 品質部門の職員及び維持管理を行う職員を含む.) に対しては, 必要に応じて以下の事項について教育訓練を行うこと.
 - ① 衛生面
 - ② 微生物学
 - ③ 更衣手順
 - ④ 無菌操作区域における行動についての注意点
- 5) 教育訓練は実施する項目を文書化し, 知識・技能に関する事項については教育訓練の効果を評価すること.
- 6) 無菌操作区域において作業に従事する全ての職員は, 原則として年に1回以上のプロセスシミュレーションに参加し, 所定の成績をおさめていること.
- 7) 無菌操作区域において作業に従事した経験のない職員は, 無菌操作区域において行われる作業への参加許可を受ける前に, 原則として1回以上のプロセスシミュレーションに参加するか, 又はそれと同等の模擬的な無菌作業に参加すること. ただし同等の無菌作業は, 他の区域(訓練環境)において実施してもよい.
- 8) 無菌操作区域への入室資格を得た, 経験の浅い職員は, 無菌操作区域内での作業についてあらかじめ定められた期間, 上級の職員の監督下におき, 無菌作業について指導と評価を受けること.
- 9) 無菌操作区域への入室資格を得ていない者の無菌操作区域への入室は原則として禁止すること. 機器の故障等によりやむなく入室の必要が生じたときは, 当該無菌操作区域の監督者の承認を受けることとし, 無菌操作区域への入室中においては入室資格を持つ職員が付添うこと.

4.2 職員の健康管理

- 1) 職員は発熱, 皮膚損傷, 風邪, 下痢等無菌作業に影響を及ぼすおそれのある身体症状を上司に報告すること.
- 2) 報告を受けた上司は, 無菌作業に影響を及ぼす身体症状を報告した職員に対しては, 無菌操作区域に入ることを許可してはならない.

4.3 職員の監督

- 1) 無菌操作区域において作業に従事する職員は, 当該区域に適用される微生物のモニタリングプログラムに従った管理を受けること.
- 2) 微生物の検査のために作業衣等に培地を接触させる場合においては, 無菌操作区域からの退室時において実施すること.
- 3) モニタリングプログラムで得られたデータについて, 適切な頻度で職員毎の傾向分析を行うこと. 好ましくない傾向が見られた場合においては, 再教育訓練を実施すること.

5. 職員による汚染防止

ある職員の無菌作業衣等の付着微生物のモニタリングプログラムにおいて得られた結果が好ましくない傾向を示している場合においては、直ちに当該職員に対して必要な教育訓練を実施すること。また、当該職員の付着菌数に改善傾向がみられない場合においては、無菌操作区域以外の作業への配置の変更についても検討すること。

5.1 更衣要件

- 1) 職員は、無菌医薬品に係る製品の作業所に入る前に、靴を含む専用の作業衣等を着用すること。無菌操作区域での基本衣類は、滅菌あるいは消毒された衣服、靴、オーバーシューズ、手袋、ゴーグル、マスクであり、更に汚染低減のために、清潔なインナーウェアや手袋の二重化も適宜検討すること。
- 2) 無菌操作区域に係る更衣室においては、脱衣と着衣区域を適切に区分することが望ましい。なお、無菌医薬品に係る製品の作業所の更衣室には更衣手順等のイラスト表示や、無菌衣着用後の状態を確認できるようにする設備を設置することが望ましい。
- 3) 無菌医薬品に係る製品の作業所において着用する作業衣等は、作業性やその周辺環境への発塵防止に優れているものを選定すること。
- 4) 無菌操作区域に入る職員は、体表面がその環境に直接に露出しないようにすること。
- 5) 作業衣等については、その交換頻度、滅菌の方法及び条件等の管理基準を設定し管理すること。
- 6) 無菌操作区域において着用する無菌作業衣等は、原則として入室の都度交換すること。滅菌又は適切な消毒を行わずに再着用する場合においては、その使用の妥当性を立証するデータを有していること。ただし、この場合においても、一作業日を超えた無菌作業衣等及び微生物汚染に関する検査をした後の衣服は、滅菌を行わずに再使用しないこと。
- 7) 更衣は段階的に清浄な状態にするため、専用のインナーなどを中間的に着衣、あるいはオーバーガウン方式(肌の露出を抑える重ね着)などを採用することを推奨する。

5.2 無菌作業要件

- 1) 無菌操作環境を汚染しないことを保証するため、職員は手順書を遵守すること。
- 2) 職員は、作業衣等が身体に合ったものであること、ホコロビや破損がないことに注意を払うこと。手袋や作業衣等の欠陥を発見した場合においては、直ちに交換するか、又は重ねて着用する等必要な措置を採ること。
- 3) 更衣後の職員は、不必要な会話をやめ、壁、床及び清浄表面に不必要に接触しないこと。
- 4) 無菌操作区域内においては必要最少以外のものに触らない等、行動制限に関することを規定しておくこと。
- 5) その他の支援区域において作業に従事する職員は、適切な教育訓練を受けることなく、また

更衣を行うことなく重要区域及び直接支援区域に出入りしないようにすること。

- 6) 無菌操作区域における作業に従事する職員の人数は、作業シフト毎に、作業前も含め可能な限り少数とすること。無菌医薬品に係る製品及び滅菌済の容器や栓に触れる作業又はそれらが曝露される環境における作業に従事する者を特定できるようにすること。

6. 構造設備

6.1 構造設備の設計上の要点

無菌医薬品に係る製品を製造するための清浄区域は無菌操作区域(重要区域及び直接支援区域)とその他の支援区域に分類される。これらの清浄区域に係る構造設備の設計において考慮しなければならない一般要件を示す。

- 1) 清浄区域はトイレ、飲食等を行う場所から明確に区分されていること。
- 2) 清浄区域は作業毎に明確に区分され適切な広さを有すること。
- 3) 職員、製品等及び資材、廃棄物等の流れ並びにそれらの管理が容易になるよう、かつ各動線の交錯が少なくなるような設備の配置を考慮すること。
- 4) 装置、器具等の清浄品と非清浄品、滅菌品と非滅菌品との混同を予防するような運用又は区画を考慮すること。
- 5) 清浄化及び維持管理が容易なものとし、設計意図に見合ったものであることを維持できるように定期的に点検を行うこと。特に部屋の密閉性を維持するために重要なシール部やパッキン類に注意すること。また、結露を防止するための断熱材についても有効に機能するよう注意すること。
- 6) 天井は効果的にシールされていること。
- 7) 粒子あるいは微生物がたまったり気流を妨げたりする可能性のある凹凸構造、窓、扉周り等の横棧の設置は可能な限り避けること。やむを得ない場合は容易に清掃できる構造とすること。特に無菌操作区域にはスライディングドアは好ましくない。
- 8) 更衣区域、衣類保管及び衣類処分のための適切な場所を設けること。
- 9) 無菌操作法に係る作業を無菌操作区域外から観察できるように、ガラス等の窓、ビデオカメラ等を適切に設置すること。
- 10) 開放状態にある容器又は製品の曝露を最小限にとどめると同時に、無菌操作区域内で作業を行う職員や維持管理のための職員のアクセスが容易な配置とすること。
- 11) 重要区域に設置する必要のない設備は重要区域から離すこと。
- 12) その他の支援区域(グレード C 又はグレード D)における各作業室は、当該室と直接関係のない職員の日常的な通路とならないように、廊下を適切に配置すること。
- 13) 注射剤とその他の無菌製剤を同一作業室で製造する場合においては、注射剤の調製、充てん、又は閉そく作業を行う製造設備は専用かつ閉鎖式とし、構造上開放される箇所は汚染を防止する処置を施すこと。

- 14) 調製、充てん又は閉そく作業を行う作業室は、無菌製剤及び無菌原薬を除く他の医薬品に係る製品の作業所と区別すること。ただし、無菌製剤が汚染される恐れがない場合においては、この限りでない。
- 15) 生理活性の高い物質や病原性物質、高毒性物質、放射性物質、生ウイルス、微生物等を取り扱う場合には交叉汚染等のリスクに応じた適切な構造設備を考慮すること。
- 16) 壁、床及び天井の表面は、清掃可能で洗浄剤や消毒剤に耐える材質であること。
- 17) 無菌操作区域には排水口や流しを設置しないこと。また、その他の支援区域のうちグレードCに排水口を設ける場合は清掃が容易で消毒ができるトラップ及び排水の逆流を防ぐ装置を有するなど排水口からの汚染防止を考慮すること。床に溝を設ける場合は浅く、清掃が容易な構造であること。
- 18) パイプやダクト、その他のユーティリティを設置する場合、奥まった部分及び清掃が困難な表面ができないようにすること。
- 19) 清浄区域にはそこで行われる作業に対して適切な清浄度レベルを維持するため HEPA フィルター等の適切なフィルターによりろ過した空気を供給し、適切な室間差圧を設けること。また、室間差圧が維持されていることを監視できるようにすること。
- 20) 清浄区域はそこで取り扱われる製品等及び資材の特性並びに微生物管理の観点から必要な温度及び湿度を管理できるようにすること。
- 21) 環境の温度及び湿度を定められた許容限界内に維持し、可能であれば継続的にモニタリングを行うことができるものとする。
- 22) 清浄区域の室圧は扉などで隣接する清浄度レベルの低い区域の室圧よりも高く設定すること。ただし、封じ込め施設の場合はこの限りではない。
- 23) 重要区域においては製品及び重要表面の無菌性を維持するような気流パターンとすること。
- 24) 直接支援区域と直接支援区域に隣接する区域とはエアロックにより分離すること。直接支援区域と直接支援区域に隣接する部屋との間には、滅菌済み資材、滅菌が困難な資材等の受渡し及び必要な場合においては除染作業等のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 25) エアロック扉には同時に開かないような装置(機械式、電気式のほか目視又は音を利用した方法等)を備えること。
- 26) 更衣室はエアロックの機能を設け、脱衣と着衣のエリアを物理的に分離すること。着衣を行う部屋の微粒子清浄度はその着衣により作業する部屋の微粒子清浄度(非作業時の)と同じとすること。更衣に伴う一次的な微粒子の増加を早く低減させるため、更衣室の空間体積や換気回数(回復時間)を考慮するとともに更衣室内の空気は上部から供給し下部から排気することが望ましい。パスボックス内の清浄度は使用目的に応じて決めること。
- 27) 特に直接支援区域の更衣室は入室と退室で分けることが望ましい。ただし、入退室の時間をずらすことで対応することもできる。
- 28) 更衣室は、作業する部屋の清浄度に合わせて適切に設けること。同じ清浄度内でも原材料や製品などへの交叉汚染のリスクがある場合にはリスクに応じて追加の更衣室を設けることが望まし

い。

29) 原料の秤量作業又は容器の洗浄作業を行う部屋は隣接する他の部屋への影響を考慮し、シール性や気流方向に注意すること。

7. 無菌医薬品に係る製品の作業所

7.1 清浄度レベルによる作業所の分類

無菌医薬品に係る製品の作業所は、浮遊微粒子及び微生物による汚染の程度が定められた限度内に維持されるよう管理された清浄区域であり、その作業内容により、重要区域、直接支援区域、その他の支援区域に分類される。

一般的に各区域の清浄度レベルは、環境空気の単位体積当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数によって表される。また、粒径 $5.0\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数は定期的に測定し、傾向分析を行うことにより、環境条件の劣化を早期に発見するための有効な管理項目となる。各区域に要求される空気の清浄度レベルを表1に示す。

表1 清浄区域の分類

名称		空気の清浄度レベル ^{注1)}	最大許容微粒子数(個/ m^3)			
			非作業時		作業時	
			$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
無菌操作区域	重要区域	グレードA (ISO 5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	グレードB (ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレードC (ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレードD	3,520,000	29,000	作業形態による ^{注2)}	作業形態による ^{注2)}

注1) 括弧内のISOクラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

注2) 最大許容微粒子数を規定しないケースもある。

7.1.1 重要区域(グレードA)

- 1) 重要区域は、滅菌された製品等及び資材並びにこれらと直接接触する面が環境に曝露される製造作業を行う区域である。本区域は、製品への汚染リスクを高いレベルで防ぎ、製品の無菌性が維持できるように設計されなければならない。充てん前の無菌作業(無菌接続、無菌原料の添加など)、無菌充てん、容器閉そくなどの製造工程は、この区域で行われる。
- 2) 重要区域は、作業時及び非作業時ともに、空気 1m^3 当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数が3,520個以下であること。この空気の品質は、汎用されている現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレードA、クラス100又はISO5と称される区分に相当する。
- 3) 重要区域への職員の介入は、最小限とすること。

- 4) 製品の無菌性を確保する上で特に重要な箇所については、浮遊微粒子数及び微生物数について適切な方法及び頻度によりモニタリングを行うこと。

浮遊微粒子数は、滅菌した接液パーツの組立て作業など重要な準備作業を含め無菌操作を行っている時間を通して連続的に測定することが望ましい。また、作業域にできるだけ近い位置で(30cm 以内が望ましい)、測定を行うこと。

微生物モニタリングの頻度と方法については、その行為自体が製品の無菌性を損なうことがないように注意すること。

- 5) 粉末を扱う製造作業においては、稼働時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合がある。そのような場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

7. 1. 2 直接支援区域(グレード B)

- 1) 直接支援区域は、クリーンルーム内に設置した開放系クリーンブースや RABS を用いて無菌操作を行う場合、重要区域のバックグラウンドとして定義される。重要区域内の運転操作及び運転監視を行う職員の作業区域となる。重要区域に滅菌後の製品等及び資材を搬入する、又は重要区域から無菌製品を搬出する経路としても使用される。後者の場合においては、滅菌後の物が環境に直接曝露されることのないように適切な防護策を講じること。
- 2) 直接支援区域においては、作業時で空気 1m^3 当たりに含まれる粒径 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数が 352,000 個以下、非作業時において 3,520 個以下であること。この空気の品質は、汎用されている現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレード B、クラス 10,000 又は ISO 7(作業時の基準)と称される区分に相当する。
- 3) 直接支援区域においては浮遊微粒子数及び微生物について定期的にモニタリングを行うこと。その頻度と方法については、重要区域内の製品に対する汚染リスクを評価し、適切に定めること。

7. 1. 3 その他の支援区域(グレード C 及びグレード D)

- 1) その他の支援区域は、滅菌前の製品等及び資材が、環境に曝露される製造作業を行う区域である。滅菌前の薬液の調製を行う区域や、無菌操作に使用する装置、器具等を洗浄する区域等からなる。
- 2) その他の支援区域には、そこで実施される製造作業に要求される汚染管理の程度及び当該作業の内容を勘案して適切な浮遊微粒子数の規定を設けること。
- 3) その他の支援区域に対して一般的に適用されている空気の清浄度レベルには、2つのグレードがある。一つは空気 1m^3 当たりに含まれる粒径 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上の微粒子数が作業時において 3,520,000 個以下、非作業時において 352,000 個以下で、現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレード C、クラス 100,000 又は ISO 8(作業時の基準)と称される

区分に相当する。もう一つは、非作業時において、空気1m³ 当たりに含まれる粒径 0.5 μm 以上の微粒子数が 3,520,000 個以下で、グレード D と称される区分に相当する。

- 4) 秤量や調製工程はグレード C 以上の環境で行うことが望ましい。粉体を扱うことにより、作業時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

7.2 空調システム

清浄区域においては、適切な空気環境状態を維持するために、適切な空調システムの設計及び管理が必要である。空調システムは、扉の開閉、製造設備の運転等製造作業に由来する短期的な変動に対してのみならず、外気条件の季節変動、設備の経年変化等の長期的な変動に対しても、常に適切に稼働する状態にあるよう維持されなければならない。

空調システム及びその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風量、換気回数、一方向気流、室間差圧、HEPAフィルターの完全性、浮遊微粒子数、微生物等が含まれる。

7.2.1 温度及び相対湿度

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

7.2.2 空気

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

- 1) 無菌操作区域とその他の支援区域との間の室間差圧を設定し、管理及び監視を行うこと。
- 2) 無菌操作区域とその他の支援区域の間にはエアロックを設け、室間差圧及び気流の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。扉を閉じた状態で 10~15Pa 又はそれ以上の差圧を維持することが望ましい。当該エアロックの設計は、6.1 26) 更衣室に準じる。

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

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

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

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

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

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

7.3 HEPA フィルターの完全性

7.3.1 品質証明

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

7.3.2 フィルター据付け時の試験及び定期試験

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

高い配慮が必要な場合等は、1年に2回以上の頻度で完全性を確認することが望ましい。

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

8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒

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

8.1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤のみを使用すること。なお、定期的な環境モニタリングにおいて把握された菌数及び菌種の状況から使用している消毒剤の有効性を確認すること。
- 2) 無菌操作区域において使用する洗浄剤及び消毒剤は、無菌性を保証した上で販売されている物をそのまま用いるときのほかは、事前にろ過等により無菌化処理を行い、かつ微生物による汚染を受けないように管理すること。
- 3) 洗浄剤及び消毒剤を自家調製する場合においては、手順書に従って行うこと。またその調製の記録を作成し、保管すること。
販売されている洗浄剤及び消毒剤を希釈して使用する場合は、その希釈液、希釈濃度、有効期限、保管方法、及び該当する場合は滅菌方法、その他の必要な事項を、文書化して品質部門による承認を受けること。
- 4) 品質部門により承認された薬品の使用、清浄化及び消毒のスケジュール、消毒剤の適用法、必要に応じて消毒後の清浄化、職員の安全に関する諸注意並びに清浄用具の手入れ及び保管について手順書に記載すること。
- 5) 製品と接触する表面の消毒又は洗浄を行った場合においては、消毒剤及び洗浄剤が除去されたことを適切な評価法を用いて確認すること。
- 6) 消毒剤は、適切な有効期限を設定し、期限内のものを使用すること。
- 7) 消毒剤は、製造環境に対しては原則として清浄化の後に適用すること。使用した洗浄剤の残留が懸念される適用部位は、その洗浄剤は、消毒剤の効果に悪影響を及ぼさないこと。
- 8) 消毒剤容器の継足し使用は行わないこと。

- 9) 消毒剤の選択及び使用に当たっては、少なくとも以下のことを考慮すること。
 - ① 保管及び使用に関しては消毒剤の供給者の指示事項に従うこと。
 - ② 消毒剤及び消毒手順の選択に当たっては、職員の安全性を考慮すること。
 - ③ 環境より分離される微生物に対して、使用している薬剤の有効性が疑われる場合は、必要に応じてその有効性を評価し、消毒剤の変更や交互に使用することを考慮すること。
 - ④ 環境モニタリングにおいて芽胞形成細菌又は真菌の存在が示唆された場合においては必要に応じて殺芽胞剤又は殺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。
- 10) 無菌医薬品に係る製品の作業所において殺芽胞剤又は殺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。
- 11) 燻蒸剤(エアゾールを含む。)を使用する場合においては、その使用する薬品の性質に応じて上記の項目を準用すること。
- 12) 消毒剤、洗浄剤及びそれらに使用するための器具類は、重要区域に保管しないこと。ただし、手袋を消毒するためのハンドスプレーなどの、管理された状態にある必要最小限のものは重要区域内に保管してもよい。それらの重要区域内に保管する消毒剤、洗浄剤は、その理由及び管理方法を文書化しておくこと。

8.2 消毒手順のバリデーション

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

8.3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング

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

9. 原料並びに容器及び栓の管理

9.1 原料(原薬、添加剤)の管理

9.1.1 一般要件

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

9.1.2 バリデーション

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

9.2 容器及び栓の管理

9.2.1 一般要件

- 1) 容器及び栓の受入れ, 確認, 保管方法, サンプルング, 試験検査及び判定基準を設定すること.
- 2) 容器及び栓の受入れから保管, 使用に当たっては, 汚染を避けるよう注意を払うこと.
- 3) 容器及び栓はバリデートされた適切な方法で洗浄を行うこと. なお, 洗浄に水を使用する場合,

最終すすぎには注射用水又はそれと同等の品質の水を使用すること。

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

9.2.2 バリデーション

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

10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理

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

10.1 一般要件

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

10.2 保管及び輸送のための容器

10.2.1 容器の設計

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

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

10. 2. 2 密封性の確認

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

10. 3 容器への投入、容器からの取出し作業

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

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

を考慮すること。

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

3) プロセスシミュレーション

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

4) 作業時間の制限

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

10. 4 保管及び輸送の条件

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

11. 環境モニタリング

環境モニタリングの主な目的は, 無菌医薬品に係る製品の製造環境の清浄度を維持する上で, 無菌操作区域及びその他支援区域において, 微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないよう管理すること, 環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと, 及び清浄度維持のための清浄化及び殺菌又は消毒の効果を継続的に評価することにある。環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の二つに分けられる。微生物管理は, 環境に存在する全ての微生物を解明することではなく, 環境のバイオバーデンを科学的に推定すること, 無菌医薬品に係る製品が適切な管理状態において製造されたことを保証すること, 及び必要に応じた環境維持操作(消毒等)を行うことを目的としている。

11. 1 一般要求事項

1) 適用

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

2) 環境モニタリングプログラム

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

3) モニタリングの対象物

モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする

(ア) 微粒子は粒径 0.5 μm 以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径(例:5 μm 以上)の計測を行う。

(イ) モニタリングの対象微生物は細菌及び真菌とする。

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

4) 環境モニタリングプログラム作成

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

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

5) モニタリングの対象物及び箇所

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

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

6) モニタリングの頻度

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

7) モニタリングの方法：試料採取方法及び検出方法

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

① 浮遊微粒子の測定装置及び浮遊微生物の採取装置はバリデートされた校正済装置を使用すること。微粒子のサンプリング量は 1m^3 あたりに換算できる量とすること。

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

着微生物のサンプリングの対象とする面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定すべきであり、原則として装置、器具等の表面のサンプリング対象面積は 24~30cm²とする。浮遊菌数測定 of サンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。グレード A では、浮遊菌の 1 回のサンプリング量は 1m³とする。落下菌の測定は通例、直径 90mm のプレートを用い、最大曝露時間は 4 時間とする。

- ③ 浮遊菌又は付着菌の検出及び測定に用いる培地は好気性菌、真菌(酵母及びカビ)、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地については、必要に応じて発育阻害物質の確認等を行い、培地として必要な性能を有し、適切なモニタリングの実施に支障のないものを用いる。発育阻害物質の確認とは、培地での菌の捕集や培養行為において、アルコール、抗菌物質等が付着することにより、モニタリングの成績に影響を及ぼさないことを確認することである。
 - ④ 培養温度は検出対象微生物の増殖に適した温度とする。
- 8) モニタリングの警報基準値及び処置基準値
- モニタリングの対象物及び箇所について警報基準値及び置基準値を設定すること。
- (ア) 処置基準値の設定に際しては表3を参考にしてもよい。ただし、平均化により、汚染リスクを過小評価しないこと。グレード A で菌を検出した場合、許容基準値であっても製品への影響を評価する。
 - (イ) 警報基準値は稼働性能適格性評価の結果に基づき設定する。
 - (ウ) 設定基準値に達した場合における原因究明の必要性の調査、製造停止等採るべき措置について定めておくこと。原則として、警報基準値からの逸脱は、製造を中止する必要はないが、必要な措置及び対策を講じる。処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程において製造された製品の出荷前に原因の究明を行う。また、必要に応じて是正措置及び回復の検証を行う。この回復の検証は、微粒子のように即座に測定し判断可能なものもあるが、職員の付着菌のように再現性が得られない場合もある、その場合は、一定期間の入室禁止や再教育、あるいは作業内容の見直しなど、措置も含めた総合的要素により回復とする判断を行う。

11.2 日常管理要求事項

1) モニタリングプログラムの実施

モニタリングプログラムに従って、日常的に微生物及び微粒子のモニタリングを実施すること。

2) 微生物管理

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

3) 試料の採取

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

4) 製造用ガス

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

5) 日常調査

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

11.3 環境モニタリング判定基準例

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

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

表2 微生物管理に係る環境モニタリングの頻度

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

表3 環境微生物の許容基準(作業時)^{注1)}

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

注1) 許容基準は平均値評価とする。

注2) 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価

12.1 一般要件

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

他の支援区域においては、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。

- 7) 職員への負担を軽減するよう設備を配置すること。
- 8) 製造設備及びユーティリティは、その要求される品質水準、生産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を行うこと。
- 9) 無菌製品及び無菌製品と接触する機器の表面や開口している製品容器の重要区域への曝露は、必要とする最小限の時間とすること。
- 10) 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。
- 11) 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の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。
- 12) 無菌操作区域において行われる無菌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こと。
- 13) 全ての重要設備の操作手順、並びに管理パラメータとその許容範囲は、手順書に適切に記載すること。
- 14) 洗浄装置、滅菌装置、培養装置、発酵装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密閉装置等に係る工程のバリデーションにおいては、当該工程における無菌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。
- 15) 無菌製品に係る製品に直接的に接触する設備の表面の滅菌についてバリデーションを実施すること。
- 16) 精製水、注射用水、圧縮空気その他のガス、ピュアスチーム等を供給する構造設備、CIP/SIPシステム等ユーティリティに係る適格性評価を実施すること。
- 17) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、滅菌済みの製造設備の使用期限を設定すること。また、重要な工程の変更が行われる時は、その変更が設定した使用期限に及ぼす影響を評価すること。
- 18) 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。
- 19) 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。

12.2 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、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、消毒及び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、消毒及び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、消毒及び滅菌に係る責任の割当て
 - ② 清浄化、消毒及び滅菌に係る計画
 - ③ 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の方法(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、消毒及び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 必要な場合においては、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、消毒及び滅菌までの間の最大許容時間
- 3) 無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするため、製造設備及びユーティリティの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、同じ無菌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、消毒及び滅菌を行うこと。
- 5) ワクチン等の無菌製品のように、有効成分として微生物そのもの、又は微生物由来成分を含む製品の製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の評価には、当該微生物に対する効果の評価を含めること。ただし、滅菌に関しては日局等に示された標準的に使用する微生物に比べ、当該微生物の抵抗性が弱いことを示す試験結果がある場合においては、当該評価を省略することができる。
- 6) 清浄化の手順並びに洗浄剤及び消毒剤の選択方法について規定し、その根拠を示すこと。
- 7) 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。
- 8) 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除染あるいは滅菌を行うこと。

12.3 校正

- 1) 無菌製品に係る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各製造設備及びユーティリティの校正のため、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) 製造設備及びユーティリティの校正に当たっては、トレーサブル性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) 重要な製造設備及びユーティリティについては、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) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な計器が承認された校正の標準値から逸脱した場合においては、これらの逸脱が、前回の校正以降において当該計器を用いて制御、測定又はモニタリングを行った環境下において製造した無菌製品に係る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。

12.4 変更管理

- 1) 無菌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、品質部門が照査し、承認すること。
- 3) 提案された変更が無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼしうる影響をリスク管理の観点から評価すること。評価に当たっては、12.1 一般要件の項に記載の事項を考慮すること。
- 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、無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、設定した滅菌済みの製造設備の使用期限に及ぼす影響を評価すること。

13. 滅菌工程

13.1 一般要件

- 1) 製品に直接接触れる容器及び栓、滅菌後の中間製品に直接接触れる装置表面については、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。
- 2) 容器及び栓に直接曝露する装置の表面についても、製品の無菌性保証レベルを損なうことが

ないよう、必要に応じて滅菌を行うこと。

- 3) 滅菌対象物については、未滅菌のものと滅菌済みのものが混同されないように適切な措置を採ること。
- 4) 滅菌済みの対象物については、再汚染を防止するための措置を採ること。特に環境に直接曝露される場合には、原則として本指針に定める無菌操作法に従って取り扱うこと。
- 5) 重要区域において使用する製品等及び資材を滅菌するための滅菌工程については、それぞれ個別に滅菌バリデーションを行うこと。また、最低1年に1回の頻度で工程管理の定期照査を行うこと。
- 6) ログブックの作成等により、滅菌装置の使用履歴を適切に管理すること。
- 7) 滅菌に関連する工程管理、日常管理、維持管理、供給、滅菌確認等に関する手順、管理項目等を全て文書化すること。

13. 2 高圧蒸気滅菌

- 1) 滅菌に用いる蒸気の品質は、滅菌対象物の本来の性能及び安全性を損なわないものであること。一般的には精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気(ピュアスチーム)を使用する。蒸気の凝縮水は、製品の仕込み水と同等以上の規格に適合すること。定期的にその性状を確認し、品質の劣化が疑われる場合においては、原因を調査し適切な措置を採ること。
- 2) 繰り返し滅菌を行って使用する物(フィルター、器具等、無菌衣等)については、設定した最大の蒸気曝露が繰り返されても滅菌対象物の仕様、安全性及び機能が確保されるよう、管理方法(目視確認の手順、許容滅菌回数等)を定め、その範囲内で使用すること。

13. 2. 1 滅菌工程

- 1) 工程パラメータに係る許容範囲を確定し文書化すること。
- 2) 滅菌サイクルにおいて空気排除工程が必要な場合においては、装置の最大許容空気漏れ量、滅菌対象物に対して非凝縮性ガスの残留量を評価する方法等を定めること。
- 3) 滅菌サイクル中の滅菌対象物に空気又は水が接触する場合においては、その純度及び物理量(圧力、温度等)が滅菌対象物の機能及び安全性を阻害してはならない。
- 4) 滅菌工程の確認に使用する市販バイオロジカルインジケータ及びケミカルインジケータは、適用される国際規格等の要求事項を満たしていること。
- 5) 滅菌工程の確認において模擬の負荷品を使用する場合においては、当該負荷品の仕様の妥当性、有効性、使用限界等を検証し、文書化すること。
- 6) 滅菌工程の一部として滅菌以外の手順(乾燥等)を組み込む場合においては、その評価方法を定めて文書化し、適切に管理すること。
- 7) 洗浄等滅菌工程の前処理は、滅菌工程の有効性が阻害されないようにその条件を設定し、管理すること。

13. 2. 2 滅菌装置

- 1) 製造者名, 型式, 寸法, 構造, 材質, 機能, 能力等, 滅菌装置の主な仕様が文書化されていること. また, 通常運転方法のほか, 初期設定の方法, 異常時の対処方法, 分解及び再組立の方法, 校正を含む維持管理の方法等が記載された取扱説明書があること.
- 2) 運転パラメータの設定, 処理能力等, 当該滅菌工程に必要な性能を有すること.
- 3) 装置内部の壁面, 配管系等, 滅菌条件のストレスにさらされる部分については, 当該工程に対して十分に安定な素材を用いること. また, 工程又は製品の品質に悪影響(反応, 分解, 吸着等)を及ぼす恐れのある物質を放出するようなものを用いないこと.
- 4) 装置の一貫性のある運転を確保するため, 電力, 圧縮空気等のユーティリティの安定供給を確保すること.
- 5) 滅菌対象物が密封されていない場合においては, エアレーション又は復圧に用いるガスは滅菌すること. 当該ガスを無菌化するためのフィルターは, 滅菌できる構造及び材質とすること. また, 定期的に完全性試験を行い, 供給ガスの無菌性を保証すること.
- 6) 無菌性に影響を及ぼし得るサイクルパラメータを当該工程に必要な範囲内で自由に設定することができ, かつこれらが良好な再現性をもって管理することができること. また, 滅菌対象物の性質及び形態に応じて, 適切な滅菌パターンを設定できること.
- 7) 滅菌サイクルを正確に進行させるための機能(コンピュータによる制御等)を有すること. 連続式滅菌機においては, 正確に製品を搬送する機能を有すること.
- 8) 滅菌の目的を達成するために重要なサイクルパラメータについて, これを測定又は制御するためのセンサー類及び記録装置を備えること. また, センサーの仕様(種類, 精度, 材質等), 設置位置等については, 対象となる滅菌工程の特性及び要求される条件から適切なものを選択すること.
- 9) 予想される工程条件を勘案し, 常に許容範囲内の条件において運転が行われるための機能を有すること. 異常が発生した場合は, その内容に応じて必要な警報を発する機能及び警報の記録機能を持つことが望ましい. また異常が発生したときに重大な事故を防止するための安全装置(安全弁等)を備えていること.
- 10) 滅菌装置が設置される場所は, 作業を行うために十分な広さを有するとともに, 必要な清浄度レベルが確保されていること.
- 11) パネル操作, 製品の出し入れ等, 工程に付随する人手による作業が支障なく行える構造であること.
- 12) 製造管理に係るコンピュータ・システム等, 上位のコンピュータと接続され, システムとして制御されているコンピュータ・システムについては, 入出力情報の詳細, 制御仕様の詳細等が明確に文書化されていること.
- 13) 滅菌装置の物理的な変更及び工程の変更の内容が滅菌装置に係る仕様書に確実に反映されるための手順を構築し文書化すること.

13. 2. 3 滅菌バリデーション

高圧蒸気滅菌サイクルのバリデーションは滅菌チャンバーの熱分布、滅菌負荷に関する熱浸透性、及びBIを使用する滅菌能力の検証からなり、滅菌装置の稼働性能適格性評価を兼ねる。

- 1) 熱浸透性試験は、原則として実際の滅菌対象物を用いて行うこと。
ただし、参照負荷の物性データを元に、その妥当性が科学的に示される場合は、温度測定用サンプルを除き、参照負荷を用いてもよい。
- 2) 熱浸透性試験は最大負荷を含む各載荷パターンに対して、最低3回ずつ行うこと。最小負荷形態に対する評価は、必要に応じて行うこと。
検証を行った各負荷形態が分かる図又は写真を記録として残すこと。
- 3) 滅菌対象物の種類及び特性、滅菌のバッチサイズに応じて、製品や載荷形態のグルーピングを行った上で熱浸透性試験を行ってもよい。
- 4) 検証用の温度計設置ポイントには滅菌対象物のコールドスポットと、必要に応じてホットポイントも含むこと。
- 5) コールドスポットにおいて、所定の滅菌条件が達成されていることを温度計によって確認すること。
- 6) コールドスポットにおける滅菌の達成を、バイオロジカルインジケータ(BI)によって検証すること。BIの取扱いに関する詳細については、ISO 14161 (Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for the selection, use and interpretation of results)を参照のこと。
- 7) 滅菌対象物のバイオバーデンに基づいて滅菌サイクルを確立する場合、BIの菌数、抵抗性、評価方法は、予想あるいは確立されたバイオバーデンを考慮して決定すること。
- 8) 確立された滅菌サイクルで、滅菌対象物の健全性を確認すること。
- 9) 滅菌サイクルの所要時間が、実際の生産タイムスケジュールにおいて、許容されるものであることを確認すること。
- 10) 温度分布の測定に、装置に装備されている以外の温度計を用いる場合は、試験の前後で校正を行うこと。
- 11) 滅菌装置の構造を変更した場合、滅菌対象物の載荷条件を変更した場合、ユーティリティの供給条件が変わった場合は再度、滅菌バリデーションをやり直すこと。
再バリデーションの範囲や回数については、製品の無菌性保証に対するリスクに応じて適切に定めること。
- 12) 多孔性の対象物を滅菌する場合は、深奥部まで十分にエアと蒸気の置換が行われるよう、注意深く滅菌サイクルを構築すること。
- 13) 滅菌サイクル中に滅菌機の缶体内部のエアが十分に抜けていることを定期的に確認することが望ましい。必要な場合は、日常管理項目に含むこと。代表的な方法としては、Bowie-Dick試験がある。

13. 2. 4 日常管理

- 1) バリデーションの結果に基づき、日常の滅菌工程管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化し、これに基づき個々の滅菌対象物毎に所定の滅菌条件が有効に再現されていることを実証すること。
- 2) 定期検査、維持管理、校正、装置のテスト項目等を、その具体的な手順及び頻度とともに文書化すること。
- 3) 日常の滅菌工程管理は滅菌工程毎に実施すること。
- 4) 滅菌サイクルパラメータの達成を実証するためのデータを記録すること。このデータには各滅菌サイクルの滅菌チャンバー内の圧力及び温度を含むこと。
- 5) 滅菌サイクルが規定の許容範囲内において達成されたことを立証するために、サイクルパラメータとして設定した項目について直接的な方法により測定を行い記録すること。必要な場合においてはバイオロジカルインジケータやケミカルインジケータを用いた確認も含めること。
- 6) 滅菌サイクルに蒸気浸透のための空気排除工程がある場合は、定期的にリーク試験を実施すること。また被滅菌物の乾燥等、製品品質に影響のある滅菌以外の性能の確認が必要な場合においても、文書化された方法に従って確認を行い記録すること。

13. 2. 5 滅菌対象物の取扱い

- 1) 滅菌工程終了後の滅菌対象物については、その取扱いについて手順書を作成し、当該手順書に従って取り扱うこと。当該手順書には、滅菌工程が当該滅菌の達成に係る要求事項に合致していることの判定方法及び判定基準を含むこと。滅菌達成の判定において工程パラメータのほかに他の手段(バイオロジカルインジケータ又はケミカルインジケータによる確認等)が必要な場合においては、これを判定基準を含むこと。
- 2) 手順書には、滅菌工程の実施に関する各種記録の作成及びその保管について規定すること。記録には次の項目を含むこと。また各記録は責任者により確認、承認を受けること。
 - ① 滅菌工程を実施した日付並びに工程の開始時刻及び終了時刻
 - ② 使用した滅菌装置
 - ③ 滅菌対象物
 - ④ 適用した滅菌条件
 - ⑤ 滅菌工程の判定基準及び判定結果
 - ⑥ 滅菌工程の物理的記録(温度、圧力)
 - ⑦ 滅菌対象物の特定と追跡可能性
 - ⑧ 実施者の氏名なお、滅菌がバッチ操作で行われる場合、個別の滅菌操作にバッチ番号を与えることにより、滅菌済み物品の無菌性に関する遡及調査を容易にすることができる。
- 3) 判定結果が不適とされた滅菌対象物は、文書化された所定の手続きに従い処理すること。ま

た、不適の原因を調査し是正措置を実施すること。

- 4) 処理後の滅菌対象物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。

13.3 乾熱滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、乾熱滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 乾熱滅菌工程に発熱性物質の除去を要求する場合においては、エンドトキシンチャレンジテスト等適切な方法により、当該工程のバリデーションを実施すること。
- 2) 滅菌前の滅菌対象物について、エンドトキシンの量を定期的に測定すること。
- 3) 滅菌装置に装着されているHEPAフィルターについては、定期的にリーク試験を実施し、性能が維持されていることを確認すること。リーク試験は半年に1回の頻度で実施することが望ましいが、最低でも1年に1回は行うこと。

13.4 電子線、 γ 線滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、電子線及び γ 線滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 滅菌線量については、滅菌対象物についての適切なバリデーションの結果に基づいて設定すること。
- 2) 滅菌工程のパラメータは、バリデーションの結果に基づき設定すること。また、そのパラメータに従って照射が行われたことを実証する適切な記録を作成し保管すること。
- 3) あらかじめ定められた頻度で滅菌対象物のバイオーバーデンの調査を行うこと。
- 4) 照射を行う滅菌対象物として適切な形態については、原則としてバリデーションの結果に基づき文書化すること。また、滅菌前及び滅菌後の当該滅菌対象物の適正な保管管理の方法についても文書化すること。
- 5) 照射を受けた滅菌対象物の品名、載荷形態、数量、照射日及び吸収線量について管理すること。また、これら滅菌された滅菌対象物については、その滅菌に関する状態について追跡することが可能な適切な識別(例えば滅菌ロット番号)を行うこと。
- 6) 照射を受けた滅菌対象物は、その保管管理上の最少包装形態毎に、その外側の容易に確認できる位置に照射済である旨の表示を行うこと。
- 7) 線量測定システムは、国家標準への追跡可能性が確保されたものであること。
- 8) 照射滅菌を委託する場合においては、ほかに定められている事項に加えて、委託者と受託者との間において少なくとも次の事項を文書により取り決めること。
 - ① 委託品の輸送中の無菌性保持に関すること。
 - ② 受託先より発行される照射済品であることを証明する書類の書式に関すること。

- ③ 照射滅菌された個々のロットについて、必要な場合においては、委託者の求めに応じて受託者が開示する滅菌条件に関すること。
- 9) あらかじめ定められた滅菌線量が引き続き適切なものであることを保証するための適切な頻度による定期的な確認(滅菌線量監査:sterilization dose audit)を実施すること。

13.5 その他の滅菌法

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、当該技術に特有の項目については、適切な管理を行うこと。

14. 無菌製造設備の定置清浄化(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。

14.1 CIP対応の設計要点

CIPの対象となる装置、配管等並びにこれらにCIPに必要な洗浄剤を供給する設備を設計するに当たっては以下の事項に注意すること。

- 1) CIPを行う装置、配管等については、その内面が平滑であって洗浄の容易なものを選定の上、設計すること。また、洗浄の確認が容易な構造であること。
- 2) 装置、機器に付帯する配管はデッドレグを可能な限り少なくすること。装置や付帯する配管、バルブ等は排水ができる構造、勾配を考慮すること。
- 3) CIPに必要な洗浄剤を供給する設備は、安定して流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等を保つことができるように設計すること。
- 4) 洗浄対象を分割して洗浄する場合は分割した境界部分が適切かつ効果的に洗浄できるように設計すること。
- 5) 洗浄物は洗浄後に再汚染させないこと。

14.2 洗浄剤の選定

- 1) 洗浄剤は、残留物質の除去能力、除去すべき残留物質の物理的及び化学的特性並びに製造装置との適合性を考慮して選定する。最終すすぎ工程を開始するまでに洗浄剤の全ての成分を規定値以下まで除去すること。
- 2) 洗浄剤には、水、温水、洗剤、アルカリ溶液、温アルカリ溶液、有機溶媒等が含まれる。
- 3) 製品に曝露する設備の表面の最終すすぎ水は、仕込み水と同等の品質を有すること。
- 4) 洗浄剤の品質規格を確立し、文書化すること。

14.3 CIP 工程パラメータ

CIP 対象表面のうち洗浄困難な部分はバリデーション段階で特定し、当該部分の洗浄のために必要な補足的作業又は工程を設定し効果を検証すること。バリデーションの結果をもとに、あらかじめ定めた許容レベルまでの洗浄が可能な CIP 工程パラメータを定め設定根拠を文書化すること。CIP 工程パラメータには以下のものが含まれる。

- 1) 洗浄剤の種類及び濃度
- 2) 洗浄剤の流量
- 3) 表面と洗浄剤との接触時間
- 4) 洗浄剤の温度及び圧力
- 5) 洗浄時間
- 6) 導電率, pH, TOC 等洗浄終点を示すパラメータ(洗浄剤の成分をもとに決定すること。)
- 7) 製造作業終了後 CIP 開始までの最大許容放置時間(製造作業による汚れが時間経過により洗浄されにくくならないよう管理すること)

14.4 日常管理

CIP 工程毎にそのデータについて記録を作成の上保管し、定期的に照査すること。CIP 実施記録その他の記録には、少なくとも以下の事項を記載すること。

- 1) CIP 実施年月日及び時間
- 2) CIP 対象設備の名称
- 3) CIP 実施前に製造された製品の名称及び製造番号
- 4) CIP 実施後に製造された製品の名称及び製造番号
- 5) CIP の実施者
- 6) CIP 実施条件
- 7) CIP 実施条件の適合性確認
- 8) CIP 終了から当該 CIP 対象設備を使用するまでの時間
- 9) 洗浄終点を検出する計器, 流量, 圧力等 CIP パラメータを示す計器の校正の有効性

14.5 保守・管理

CIP パラメータである圧力, 温度, 流量に影響を与えるポンプなどの重要な機器については定期的に保守・管理を行うこと。重要な機器を交換する場合は, 同等の性能の機器を選定し交換前と同等な CIP が実施できることを検証し, 文書化すること。

14.6 職員の教育訓練

CIP に関わる職員の教育訓練には以下の事項が含まれる。

- 1) CIP 設備の構造及び CIP 工程の概要
- 2) CIP 工程に異常が生じた場合に採るべき措置

3) その他必要事項

15. 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。

15.1 一般要件

- 1) 大きさ又は形態からオートクレーブによる滅菌が不可能な設備(タンク, 充てんライン, 移動ライン, ろ過装置及び注射用水製造装置等)について SIP を適用する場合においては, 装置内の温度計, 圧力計, 熱電対, 及び湿熱抵抗性BI等の適切な手段を用いて, 十分な滅菌効果(通例は無菌性保証水準 $\leq 10^{-6}$)のあることを実証すること. BIを使用する場合は蒸気や凝縮水の流れを妨げないように設置すること.
- 2) SIP には, 精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気を用いること. 蒸気の凝縮水は, 製品の仕込み水と同等以上の規格に適合すること.
- 3) 設備内において滅菌が最も困難な箇所(コールドスポット)を確定し, 当該コールドスポットにおける無菌性保証水準の達成度を定期的に検証すること.
- 4) SIP 実施後の設備の無菌性を維持すること. SIP においては, 全設備の内部がまだ蒸気陽圧下にあるうちに無菌ガス(空気又は窒素)を導入し, 蒸気及び凝縮水を当該設備から除去し, 当該設備の内部を使用準備が整うまで陽圧下に維持すること. 内部を陰圧又は常圧の条件下において運転を行うことがある設備については, それらの条件においても設備の無菌性が損なわれないことを検証すること. SIP 終了からその設備を使用するまでの最大許容放置時間を定めて検証すること.
- 5) 自動的に SIP を行う機能を有していない設備については, 手動操作の手順を確立し, それを厳守するとともに重要な操作についてはダブルチェックとすること. また, 手順のとおり操作が行われたかどうかについて記録を作成すること.

15.2 装置設計の要点

SIP による滅菌を行うための装置は, 使用する蒸気及び製品への適合性を考慮した上で, 空気及び凝縮水が滞溜することのないように設計すること. 設計時には, 以下の点を考慮すること.

- 1) 装置の内表面の円滑さ
- 2) 滅菌すべき全ての表面への飽和蒸気の到達性
- 3) 飽和蒸気の導入位置, 及び分配
- 4) 配管設備に係るエアポケット, 凝縮水の滞溜及び不要な分岐の排除並びにデッドレッグの最小化
- 5) 配管の適切な勾配
- 6) 蒸気及び凝縮水の適切な排出口の設置

- 7) 装置の耐熱性及び耐圧性
- 8) 蒸気品質への装置材質の適合
- 9) 適切なベントフィルターの設置, 陽圧保持等, SIP 中及びその完了後の無菌性を維持するための適切な方策
- 10) SIP を分割して実施する場合は分割した境界部分が確実に滅菌できるよう設計すること

15.3 日常管理

- 1) SIP 対象設備で CIP を含む洗浄を実施した場合は速やかに SIP を実施すること. SIP 工程毎にそのデータについて記録を作成の上保管し, 定期的に照査すること. SIP を実施するごとに, 設備内の温度(蒸気供給温度, タンク内温度, ドレイン末端温度等)及び圧力(蒸気供給圧力, タンク内圧力, 配管内圧力等)並びに処理時間に係るデータを蒸気導入から終了まで連続的に計測し, 記録することが望ましい. 連続的な計測及び記録の作成を行うことができない場合においては, 滅菌パラメータが達成されたことを確認することができる代替の方法によること.
- 2) SIP 実施記録又はその他の記録には, 少なくとも以下の事項を記載すること.
 - ・SIP 実施年月日
 - ・SIP 対象設備の名称
 - ・SIP の実施者
 - ・SIP 実施条件
 - ・SIP 実施条件の適合性確認
- 3) SIP の実施前と実施後とについて容易かつ明確に識別できるようにすること.
- 4) SIP 工程において無菌ガスを導入するための無菌フィルター並びにタンク及びチャンバーのベントフィルターについては, 定期的に完全性試験を行い, 機能が維持されていることを確認すること.
- 5) 温度計等の重要な計器は適切な間隔で校正すること.

15.4 保守・管理

滅菌用蒸気の導入や凝縮水の排水が速やかに行われるようバルブやスチームトラップは定期的に保守を行うこと. SIP 対象部の配管の形状やサイズ, スチームの供給条件を変更した場合はバリデーションを実施すること.

15.5 職員の教育訓練

SIP に関わる職員の教育訓練には以下の事項を含むこと.

- 1) SIP 設備の構造及び SIP 工程の概要
- 2) SIP 工程に異常が生じた場合において採るべき措置
- 3) その他必要な事項