

事 務 連 絡

平成24年11月 9日

都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について

平成19年6月4日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「厚生労働科学研究成果の配布について」により「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」を参考送付したところ、今般「平成23年度厚生労働科学研究（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究」が完了し、同指針が改訂されたことから、改訂版を送付いたします。業務の参考として御活用願います。



平成23年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究

主任研究者：室井正志(武蔵野大学薬学部, 環境衛生学)

最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針

●「最終滅菌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)

協力研究者：

秋元雅裕 (東レ株式会社)
岩間孝樹 (ニプロファーマ株式会社)
宇田川剛志 (テルモ株式会社)
浦山由巳 (千代田化工建設株式会社)
太田正人 (澁谷工業株式会社)
佐々木公一 (エーザイ株式会社)
佐藤良成 (ラジエ工業株式会社)
白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)
須藤浩孝 (アステラス製薬株式会社)
染谷拓 (スリーエムヘルスケア株式会社)
原芳明 (ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社)
藤古真人 (株式会社大塚製薬工場)
高井克也 (味の素製薬株式会社)
西岡吾朗 (扶桑薬品工業株式会社)
葭原鶴二 (塩野義製薬株式会社)

(医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

齊藤幸夫, 櫻井信豪, 鈴木祥悟, 鷺見裕, 鳴瀬諒子

【初版指針作成者】

平成 18 年度厚生労働科学研究(医薬品・医療技術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

主任研究者: 棚元研一, 分担研究者: 川村邦夫, 佐々木次雄, 協力研究者: 伊藤千鶴子, 浦山由巳, 木下忍, 小暮慶明, 佐々木裕子, 佐々木公一, 田尻浩章, 白木澤治, 出口統也, 中井哲志, 西畑利明, 原芳明, 樋本勉, 曲田純二, 村上大吉郎, 長谷川浩一, 柳原義彦, 大澤智子

【改訂履歴】

2007 年 6 月 4 日: 初版, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

2012 年 11 月 9 日: 全面改訂, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

目 次

1. 序論.....	4
2. 用語定義又は説明.....	4
3. 品質システム.....	9
4. 職員.....	12
5. 建物及び施設.....	15
6. 最終滅菌法による医薬品の製造区域.....	17
7. 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒.....	19
8. 環境モニタリング.....	21
9. 原料並びに容器及び栓の管理.....	25
10. ろ過, 充てん・閉そく工程.....	26
11. 湿熱滅菌工程.....	27
12. 放射線滅菌(ガンマ線, 電子線).....	35
13. バイオバーデン試験.....	38
【参考情報】.....	42
A1. パラメトリックリリース.....	42
A2. 輸液剤等の大容量製剤の無菌性保証.....	46
A3. 滅菌条件設計法.....	48

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最終滅菌法で製造される無菌医薬品の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、無菌医薬品の品質を確保することを目的とする。

本指針の要件は、原則として注射剤を対象として記述したものであるが、他の最終滅菌製剤にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。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、「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. 用語定義又は説明

2.1 運転サイクル(operating cycle): 自動制御装置によって規制された順序に従って実施されるプロセスの完全な組み合わせ。

2.2 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。

2.3 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。

2.4 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(SAL: sterility assurance level)が得られる条件において滅菌を行うことをいう。通例、D値が1.0以上のバイオロジカルインジケータを用い、指標菌を10の12乗以上減少させるに等しい滅菌条件をいう。

2.5 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。

2.6 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. 7 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. 8 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. 9 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要因効果を評価するものをいう。

2. 10 校正(calibration):一定の条件下で、機器あるいは測定システム(特に秤量においては)、記録機器、及び制御器により示される値あるいは測定で得られた値とそれに対応する適正な標準器の既知の値との相関を確立する一連の操作をいう。予め測定結果の許容範囲を定めておくこと。

2. 11 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. 12 最終滅菌法(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(SAL)が得られる条件において行う。

2. 13 参照負荷(dummy load or reference load):滅菌の達成を確認するために製品の代わりに滅菌工程に供される試験用の模擬製品。

2. 14 充てん・閉そく区域(filling and closure area):充てん・閉そく工程において、容器、原料、中間製品などが、環境に曝露される製造作業区域である。この操作には製品容器へのパーツの組み立て、接続も含む。

2. 15 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、適用する滅菌条件によりグレード A 又は C 以上とする。ただし、最終滅菌法を適用する場合には、必ずしも滅菌された製品や資材等を使用しないこともある。

2. 16 重要パラメータ(critical parameters):本指針においては、適用される滅菌工程に必須であるパラメータを意味し、モニタリングが要求される。

2. 17 仕様(specification): 詳細な要求事項を規定する承認された文書。
2. 18 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. 19 消毒(disinfection): 対象物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. 20 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. 21 製造(manufacture): 原料・材料・資材(以下「原材料」という。)の調達から加工、包装を経て最終製品として完了するまでの、医薬品の製造に係る全ての作業をいう。
2. 22 製造業者(manufacturer): 製造工程のうちの一工程でも実施する組織をいう。
2. 23 製造区域(processing area): 培養、抽出・精製、原料秤量、容器・栓等の洗浄・乾燥、滅菌、薬剤の調製・充てん作業、閉そく、包装等の作業を行う場所、及び更衣を行う場所をいう。
2. 24 製品(product): 原料、中間製品、最終製品を含む医薬品の総称。
2. 25 載荷形態(loading pattern): 滅菌に供する製品の滅菌槽内での架台、数、型、配置、方向について規定した組み合わせ。
2. 26 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. 27 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. 28 洗浄(cleaning): 水、洗剤などを用いて次の工程あるいは意図する使用に必要な程度まで対象物から汚染を除去すること。

2. 29 線量計(dosimeter): 与えられた物質中の吸収線量を測定するための機器で、放射線に応答し、測定可能で再現性のある機器。
2. 30 線量測定システム(dosimetry system): 線量計、測定機器及びそれらに関連する参照標準並びにシステムの仕様手順からなる吸収線量を決定するためのシステム。
2. 31 線量分布(dose mapping): 選定された条件下で照射された物質中の線量の分布及び変動を測定すること。
2. 32 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。製造に使用する器具、装置等を洗浄する区域等からなる。
2. 33 直接支援区域 (direct support area): 重要区域に隣接又は取り囲む区域をいう。空気の清浄度レベルは、グレード B (重要区域をグレード A で管理する場合) 又は C が適用される。
2. 34 ドジメトリックリリース(dosimetric release): パラメトリックリリースの一種で放射線滅菌における線量計の測定結果のみに基づいて製品の無菌性を保証し出荷判定を行うこと。
2. 35 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. 36 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. 37 パラメトリックリリース(parametric release): 製品サンプルの無菌試験結果によらず、あらかじめ定めた管理項目(パラメータ)による滅菌工程の管理の結果に基づいて製品の無菌性を保証し、出荷判定を行うこと。
2. 38 バリデーション(validation): 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。
2. 39 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. 40 標準操作手順書/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。

2.41 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。

2.42 プロセスチャレンジデバイス(PCD: process challenge device): 滅菌工程の性能を評価するために用いられる用具。例えば、蒸気浸透が困難な用具にバイオロジカルインジケータ(BI)やケミカルインジケータ(CI)を挿入し、蒸気の浸透性能を確認する。

2.43 変更管理(change control): GMP省令第14条に規定された業務を行うことをいう。

2.44 包装システム(packaging system): 滅菌後の無菌製品の無菌性を保護するための直接容器や被包等。

2.45 飽和蒸気(saturated steam): 凝縮と蒸発の間で平衡状態にある水蒸気。

2.46 保守(maintenance): 目的とするものがその要求された機能を果たせるような状態に維持したり修理したりすることを意図した全ての技術的かつそれに付随する管理活動の組合せをいう。

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

2.48 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level): 適切な滅菌工程により滅菌された製品中の汚染菌の最大生存確率をいう。10⁻ⁿで表される。

2.49 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 滅菌サイクル(sterilization cycle): 密閉された滅菌チャンバー内で必要に応じて実施する脱気、コンディショニング、滅菌剤注入、滅菌剤への暴露、滅菌剤の除去等からなる一連の処理。

2.51 滅菌剤(sterilizing agent): 限定された条件下で無菌性を達成する十分な殺菌能を持つ物理的又は化学的物質又はその組み合わせ。

2. 52 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填その他の作業を行うことをいう。

2. 53 D 値(D value):微生物の死滅率を表す値で、供試微生物の 90%を死滅させ、生存率を 1/10 に低下させるのに要する時間又は放射線量をいう。

2. 54 F₀ 値(F₀ value):プロセスの微生物致死量であって、10℃の z 値を持つ微生物について、121.1℃の温度に等価な加熱時間(分)で表される。

2. 55 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 0.3µm 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. 56 z 値(z value):D 値が 10 倍変化するのに必要な温度。

3. 品質システム

最終滅菌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

3. 1. 1 全般

最終滅菌法により製品を製造する製造所の品質システムには、組織構成、手順、工程、資源のほか、本指針で規定する最終滅菌法に係る要件への適合を保証するために必要な業務についても対象とすること。

無菌性を含め品質に影響を及ぼしうる全ての業務を明確にし、文書化すること。最終滅菌法により製造を行う製造所は、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、適切に運用すること。

品質システムには、最終滅菌操作の不具合又は監視項目での異常が発生したときの調査システムと、是正措置・予防措置と当該措置後の検証システムを含むこと。

3. 1. 2 適用範囲

最終滅菌法により無菌医薬品の製造を行う製造所での製造全般に関わる品質システムに適用する。具体的な例として、環境管理及び無菌製品の品質試験管理、最終滅菌工程及び滅菌工程前の製品品質に影響を及ぼす工程の管理、バリデーション、文書化、変更管理などの製造管理と

品質管理を範囲とする。

3. 1. 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、電子媒体による記録などの文書を作成し、運用と保管をすること。

特に、最終滅菌工程の設計管理、滅菌工程のバリデーション手順、滅菌工程の工程管理手順、及び滅菌後の製品出荷に係る手順を詳細に文書化し、保管すること。また、最終滅菌工程に係る機能の再現性を確認するため、バリデーション、工程管理方法及び滅菌工程に影響する要素を文書化し、保管すること。

3. 1. 4 品質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。

3. 1. 5 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。

3. 1. 6 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。

3. 1. 7 予測的バリデーション及び工程管理の定期照査

製品の無菌性に影響を及ぼしうる全ての工程及び行為について予測的バリデーションに含めること。また、設定した工程管理プログラムは、工程管理の定期照査又は定期的な再バリデーションで検証すること。

3. 1. 8 定期的な再バリデーション

定期的な再バリデーションの計画には、予測的バリデーションでワーストケースやワーストポイントが特定された場合、それを考慮した検証の手順を含めること。

3. 1. 9 操作上の許容時間

薬液調製から滅菌工程開始までの最大許容時間をリスクに応じて定めること。

3. 1. 10 清掃・消毒

室内及び製造設備については、各作業所の重要度に応じて清掃と消毒のプログラムを設定すること。消毒プログラムは、薬剤耐性菌の発生を考慮して設定すること。環境菌の調査結果から、その有効性について評価すること。

3. 1. 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。

3. 1. 12 原材料の搬入動線

原材料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及び異物の持ち込みを回避する方策を講じること。

3. 1. 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。

3. 1. 14 変更管理

変更が製品の無菌性に悪影響を与えないことの科学的根拠を明確にすること。変更の実施においては、適格性評価及び／又はバリデーションで問題がないことを確認するとともに、リスクアセスメントに基づき、可能な限りリスクコントロールをした上で工程パラメータを設定し行うこと。

3. 1. 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、検査機器や計測制御デバイスなどは、校正周期や精度を定めたプログラムを構築し、実施すること。特に、本指針特有の最終滅菌工程で用いる全ての設備・装置・機器については、滅菌工程の特性にあった校正プログラムを構築すること。重要な計器が、あらかじめ定められた校正の許容範囲から逸脱した場合においては、当該逸脱による、前回の校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を調査し、判定を行うこと。調査の方法としては、例えば、前回の校正以降に製造された製品に係る参考品を、正常な計器をもって当該計器で担保すべき規格に係る試験検査を行い、問題の有無を確認する方法が挙げられる。調査の結果、異常が確認された場合においては、所要の措置を採ること。

3.1.16 パラメトリックリリース

パラメトリックリリースを採用する場合には、参考情報A1を参照すること。

3.2 日常管理要件

- 1) 無菌医薬品製造区域は、空気清浄度を管理し、環境微生物モニタリングを実施すること。
- 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) 滅菌前の中間製品のバイオバーデンの管理水準及びバイオバーデンを調査する手順を定めること。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 工程管理の定期照査又は定期的な再バリデーションを実施すること。

3.3 バリデーション

最終滅菌法による無菌医薬品の品質は、製造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作りこまれる。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、その医薬品製造過程における品質だけでなく、ろ過、充てん・閉そく及び最終滅菌などの重要工程、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。これらの重要工程のバリデーションは、外部から供給される原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工程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。変更を行う場合には、対象となる工程パラメータについて科学的にリスクマネジメントを実施し、必要に応じて変更時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。

3.4 継続的改善

苦情、逸脱、異常時の措置、標準操作手順書の見直し、変更管理、リスクアセスメント、及びモニタリング等の結果から品質システム及び製造システムを見直し、継続的に改善を図ること。

4. 職員

人は、微生物、エンドトキシン、不溶性微粒子・異物の汚染リスク源となるため、最終滅菌製剤の製造に係る製造所においても、人の介在による汚染のリスクを可能な限り少なくし、それによって、人に起因する汚染、不適合となる品質の発生を排除することが重要である。最終滅菌製剤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繰り返し教育訓練を行うことにより、そのモラル及び能力を維持すること。

また、滅菌機を運用する職員に対して、その装置の構造、特性と操作方法、稼働状態の監視方

法及び維持・点検方法に関する教育訓練を行うこと。

4.1 職員の教育訓練

- 1) 製造作業中の職員が遵守すべき行動は、手順書に記載し、職員はこれを履行すること。そして、その履行の実効性を確認及び評価すること。その手順書は、職員が製造操作中に遵守すべき事項を具体的に記載すること。製造中、バイオバーデン増加やそれに起因するエンドトキシンレベル増加リスク、及び不溶性微粒子・異物混入のリスクがあるので、中間製品の管理及びろ過後の薬液等が暴露するエリアの職員の介入に関しては十分管理する必要がある。
- 2) 最終滅菌製剤の製造区域での作業に従事する職員は、当該区域における作業の内容及び遵守事項に関する教育訓練を適切な担当者より受けること。薬液調製から充てん・閉そく及び滅菌工程を担当する職員の教育訓練には、少なくとも次のような項目を含むこと。

- 微生物学の基礎的知識
- 微生物に起因するエンドトキシンの知識
- 更衣手順
- 職員の衛生管理
- 不溶性微粒子・異物の発生リスク
- 装置、器具及び製造区域の清掃・消毒
- 当該製剤の性質と微生物汚染による影響
- 滅菌法に関する知識
- 適用する最終滅菌方法の原理と無菌性保証能力
- 滅菌装置等製造装置の構造と特性、操作方法
- 滅菌前の容器を含む原材料及び製剤のバイオバーデン管理
- 滅菌装置等装置の稼働状態の監視方法及び維持・点検方法

これらの教育訓練は、文書化された計画に基づいて実施すること。

- 3) 最終滅菌製剤の製造区域での作業に従事する職員の基本行動として、少なくとも以下の事項を教育訓練すること。
 - 皮膚や粘膜の保護を目的とする場合を除き、原則、化粧は禁止する。また、時計やアクセサリ類は着用しないこと。
 - 職員は、手順書にある手順を遵守し、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域の汚染を最小とするように行動すること。
 - 更衣後の職員は、不必要な会話をやめ、壁、床及び清掃済の表面に不必要な接触をしないこと。
 - 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域で作業に従事する人数は、可能な限り少数とすること。
 - グレード A/B 区域が存在する場合は、原則として無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の要件に準拠すること。

- 4) 教育訓練は、実施する項目を文書化し、教育効果を評価すること。
- 5) 上記 2) 及び 3) 項に該当する職員は、上記の教育訓練を受け、その作業に従事する資格について認定を受けること。全ての項目についての教育を終了していない職員は、その終了した教育内容に応じた作業内容が許可されるものであること。
- 6) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域に一時的に出入りする必要がある他の職員(監督者、QA/QC 関係者、保守管理者を含む)は、更衣手順及び当該区域での行動についての注意点として、少なくとも 3) 項について教育訓練を受けること。
- 7) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域への入室資格を持たない者を、当該区域に入室させないこと。それらの者が、機器の故障などによりやむなく入室の必要が生じた時は、当該区域の管理責任者の許可を受けること。また、それらの者が当該区域に入室している間は、入室資格を持つ職員が付き添うこと。

4.2 更衣に関する教育訓練の内容

- 1) 更衣に関する教育訓練は、最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域への入退室時における手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等の一連の範囲について実施すること。
- 2) 教育訓練の内容は、最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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を含むこと。更衣に関する教育訓練の確認結果は、作業従事の認定あるいは許可の要件とし、当該職員に知らせること。

4.3 更衣要件

- 1) 職員は、製造作業及び製造環境に応じた専用の作業衣を着用したのちに、最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくに至る区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域に入ること。
- 2) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域に入るための更衣室は、更衣手順等のイラスト表示や、作業衣着用後の状態を確認できる設備を設置すること。
- 3) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくの区域で着用する帽子及び作業衣は、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) 作業衣等の交換頻度、清浄化の方法及び保管条件は、最終滅菌剤の滅菌前バイオバーデンならびに微粒子汚染などの品質に影響を与えないような条件をもとに規定すること。
- 5) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域の作業衣への更衣、及びその着用後の作業衣の清浄化の方法は、当該区域

での作業衣の汚染や清浄区域への汚染物質の持ち込みを最小限にとどめるような文書化された方法に従うこと。

- 6) 職員は、身体に合った手袋や作業衣を着用すること。着用後、手袋や衣服にホコロビや破損がないことに注意を払うこと。作業衣は、使用及び洗浄・滅菌による劣化について留意すること。欠陥に気付いた場合は、直ちに退室するなど周囲の環境を汚染させないように注意を払い、速やかに交換すること。
- 7) 着用した作業衣は、使用する清浄区域グレードに見合った方法で適切に洗浄し、保管を行うこと。
- 8) グレード A/B 区域が存在する場合は、原則として無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の要件に準拠すること。

4.4 職員の監督

- 1) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの作業、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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カンテン培地を接触させる場合においては、当該作業区域からの退室時において実施すること。
- 3) 環境モニタリングで得られたデータについて、適切な頻度で職員ごとの評価分析を行うこと。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。

4.5 職員の健康管理

- 1) 職員は、無菌作業ならびに、作業域の清浄度の管理及び製剤のバイオバーデン管理に影響を及ぼすおそれのある発熱、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管理者等に報告すること。
- 2) 報告を受けた管理者等は、身体症状を報告した職員に対しては、充てん・閉そく区域に入ることを許可してはならない。
- 3) 感染症流行地域に行く等、罹患リスクの高い行動をとった職員に対する作業従事の許可手順について規定しておくこと。

5. 建物及び施設

5.1 構造設備の設計上の要点

清浄区域のデザイン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。やむを得ず設置する場合は、容易に清掃できる構造とすること。
- 8) 更衣区域及び作業衣保管・回収のための適切な場所を設けること。
- 9) 充てん・閉そくに係る作業を管理・監督し、記録すること。充てん・閉そくに係る作業を充てん・閉そく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が望ましい。
- 10) 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、充てん・閉そく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) 充てん・閉そく区域に設置する必要のない設備は、充てん・閉そく区域から離して設置すること。
- 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) 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。
- 14) 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。
- 15) 充てん・閉そく区域は、グレードC以上とする。製品が環境からの微生物汚染に対してリスクが高い場合は、グレードAとし、直接支援区域をグレードC以上とする。リスクが高い例としては、充てん速度が遅い、容器の開口部が広い、充てん後、速やかにシールすることができない、職員の介入頻度が高い、製品の微生物増殖能が高い場合などが挙げられる。
- 16) グレードB以上の区域内には、流しや排水口を設けないこと。その他の支援区域(グレードC又はグレードD)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。
- 17) 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。
- 18) 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。
- 19) 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。

- 20) 環境の温度及び湿度を定められた許容限界内に維持し、継続的にモニタリングすることが望ましい。
- 21) 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には、対象物質の拡散を防止し、かつ清浄度も維持できるように室圧設定を工夫すること。
- 22) 充てん・閉そく区域をグレード A とする場合においては、製品及び重要表面の汚染を防止するような気流パターンとすること。
- 23) 直接支援区域と直接支援区域に隣接するその他の区域の清浄度が異なる場合は、エアロックにより分離すること。同じ清浄度の場合は、それぞれの区域での作業内容による影響を勘案しエアロックを設けること。直接支援区域と直接支援区域に隣接する部屋との間において、滅菌済み資材の受渡しを行う場合は、パスルームやパスボックスを設けること。滅菌済み資材や滅菌が困難な資材(測定機器類等を含む)の受渡しで外装の除染が必要な場合においては、パスルームやパスボックス内で除染作業等も行えるよう考慮すること。
- 24) エアロック扉には、同時に開かないような装置(機械式、電気式等)のほか目視又は音を利用した方法等を備えること。
- 25) 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)と同じとすることが望ましい。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。
- 26) 直接支援区域をグレードBとした場合は、入室の更衣室と退室の更衣室は、分けることが望ましい。ただし、更衣室内で新しく更衣した職員と退出する職員が交差することがないように入退室の時間をずらすことで対応することもできる。
- 27) 更衣室は、作業する部屋の清浄度に合わせ適切に設けること。同じ清浄度内でも原材料や製品などへの交叉汚染のリスクがある場合には、リスクに応じて個別の更衣室を設けること。
- 28) 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。

6. 最終滅菌法による医薬品の製造区域

6.1 清浄度レベルによる作業所の分類

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を定期的に測定し、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。

最終滅菌法による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程度

が所定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、充てん・閉そく区域、直接支援区域、その他の支援区域に分類される。

表1. 清浄区域の分類

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	
	≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm
グレード A (ISO 5)	3,520	20	3,520	20
グレード B (ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
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。

6. 1. 1 充てん・閉そく区域

- 1) 充てん・閉そく区域は、充てん・閉そく工程において、容器、原料、中間製品などが、環境に曝露される製造作業区域である。この操作には、製品容器へのパーツの組み立て、接続も含む。
- 2) 充てん・閉そく区域の清浄度については、グレード C 以上とし、製剤の性質、品質の管理要求及び汚染リスクなどを考慮して必要なグレードを選択すること。
- 3) 充てん・閉そく区域への職員の介入は、最小限にすること。
- 4) 滅菌前の製品のバイオバーデンを管理する上で、特に重要な箇所については、浮遊微粒子数と微生物数を適切な方法と頻度によりモニターすること。

6. 1. 2 直接支援区域

- 1) 直接支援区域は、充てん・閉そく区域のバックグラウンドとして定義される。
- 2) 清浄度は、グレード C 以上とし、製品汚染リスクに基づき、適切なグレードを選択すること。
- 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監視測定を行うこと。その頻度と方法については、充てん・閉そく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。

6. 1. 3 その他の支援区域

- 1) その他の支援区域は、滅菌前の薬液の調製を行う区域や、製造に使用する装置、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) 薬液等の調製は、通例、グレードCの環境で行う。密閉系で調製するなど、汚染を極力少なくするための追加措置が講じられている場合には、グレードDでの薬液調製も許容される。

6.2 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。

6.2.1 温度及び相対湿度

温度及び相対湿度は、そこで扱われる原材料や製品、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、管理及び監視測定を行うこと。

6.2.2 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) 空気の清浄度レベルの異なる区域の間には、室間差圧を設定し、管理及び監視を行うこと。
- 2) 滅菌前製品のバイオバーデンを管理する上で特に重要と考えられる差圧については、監視測定を常時行うこと。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。
- 3) その他、グレードA/B区域が存在する場合は、原則として無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の要件に準拠すること。

7. 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒

最終滅菌法による無菌医薬品に係る製品の作業所は、清浄化及び消毒に係る手順書を作成し、その記載内容に従い清浄化及び消毒を行うこと。また、その記録を作成し保管すること。

7.1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 妥当性が確認され、かつ品質部門により承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) 洗浄剤及び消毒剤の使用、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。グレード A 及び B 区域において使用する洗浄剤及び消毒剤は、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、文書化すること。
- 4) 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。
- 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。
- 7) 消毒剤容器への消毒剤の継足し使用は行わないこと。
- 8) 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、消毒剤の変更や交互使用を考慮すること。
 - 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。
- 9) 最終滅菌法による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(燻蒸剤の使用を含む)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、効果の確認方法をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 10) 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、管理方法を文書化しておくこと。

7.2 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を菌数限度値の範囲内に管理する観点から評価を行うこと。

7.3 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、消毒薬の変更や交互使用を考慮すること。

8. 環境モニタリング

最終滅菌を行う医薬品の製造環境モニタリングの主目的は、医薬品製造環境の清浄度を維持する上で、製品に微生物や微粒子が混入する可能性の高い充てん・閉そく区域とその他の支援区域において、微生物数、微粒子数が基準を超えないように管理するとともに、環境悪化を事前に予知し、清浄度維持のための清掃・殺菌・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2つに分けられる。微生物管理は、環境の微生物負荷（バイオーバーデン）を科学的に推定することを目的とし、医薬品が適切な管理状態で製造されたことを保証することや必要に応じた環境維持操作（消毒など）を行うために実施する。

8.1 一般要求事項

1) 適用

充てん・閉そく区域及び直接支援区域においては、適切な環境モニタリングプログラムを定め、これを実施すること。また、必要に応じてその他の支援区域にも適用する。

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、サンプリング場所及び処置基準などを考慮すること。

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、適宜、他の粒子径（例： $5.0\mu\text{m}$ 以上）の計測を行う。
- ② モニタリングの対象微生物は、細菌及び真菌とする。

③. 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する。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する。通例、稼働性能適格性評価では、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る。ただし、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、モニタリングの代表ポイントを設定するなどの絞り込みが可能である。また、アイソレータ、RABS、ブローフィルシールなど、汚染防止の堅牢な設備を採用している場合、設備の適切な定期・非定期の点検整備モニタリングにより、微生物測定 of 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 (Sample locations related to clean room area) など、ISO 規格に掲載されている情報を参考にしてよい。

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の品質が、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、モニタリング頻度を別途定めること。

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決めておくこと。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、原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。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。微粒子の評価は、適切なサンプリング量を 1m^3 当たりに換算して評価すること。

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 $24\sim 30\text{cm}^2$ とする。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考察により、適切なサンプリング量とする。グレード A では、浮遊菌の1回のサンプリング量は 1m^3 以上とする。落下菌の測定は、通例、直径 90mm の

プレートを用い、最大暴露時間は4時間とする。

③ 浮遊菌又は付着菌の検出及び測定法は、日本薬局方参考情報収載「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」を参考にすること。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、検出対象菌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、表3を参考にしてもよい。

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調査の必要性、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、最終滅菌を行う医薬品の製造において、この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停止には至らないが、原因の究明、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、職員の付着菌の様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。

8.2 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

充てん・閉そく区域において、滅菌前の製品及び資材等に接触する箇所の試料採取は、充てん、その他製造作業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。ただし、ろ過滅菌フィルターの完全性試験などによりガスの無菌性を保証する場合は、モニタリング頻度を別途定めること。

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。

8.3 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、許容基準を表 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) 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。製品を暴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。
- 3) 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。
- 4) 直接支援区域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。
- 5) 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。
- 6) 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こと。
- 7) 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 微粒子	空中微生物	表面付着微生物		
			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 に暴露される区域	月 1 回	週 2 回	週 2 回	----
	その他の区域	月 1 回	週 1 回	週 1 回	----

表 3. 環境微生物の許容基準(作業時) 注1

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

注1) 許容基準は平均値評価とする。

注2) 1枚(90mm plate)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。

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、サンプリング、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、微生物汚染や品質劣化に繋がる環境暴露を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 最終滅菌条件の確立方法に基づき原料のバイオバーデンを定期的に測定することが望ましい。
- 4) 原料は、エンドトキシン量が管理されていること。
 - ① 製造工程において、脱パイロジェン処理が行われない場合、定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること。
 - ② 製造工程において脱パイロジェン処理が行われる場合、当該原料の特性及びエンドトキシン量のレベルに応じて、適切な脱パイロジェンの方法を設定し、バリデーションを実施すること。なお、処理前の原料のエンドトキシン量を管理すること。
 - ③ 原料の脱パイロジェン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。

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、サンプリング、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、微生物汚染や異物混入を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 容器及び栓の微生物汚染は最小限にすること。また最終滅菌条件の確立方法に基づき容器及び栓のバイオバーデンを定期的に測定することが望ましい。必要に応じて容器及び栓の供給者による製造工程のバイオバーデン管理状況を確認すること。
- 4) 容器及び栓を受け入れ後に洗浄を行う場合には、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は、最終すすぎには注射用水を使用すること。