

# 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）

※ 本指針(案)は、AMED 再生医療実用化研究事業の平成 28 年度研究成果として作成したものであり、指針となるまでに内容が変更される可能性があります。

## 改訂履歴：

平成 28 年 3 月	原案作成（無菌医薬品製造指針と同一の章立て。）
平成 28 年 7 月 22 日	初版作成（現在の章立てと文章構成。）
平成 29 年 3 月 22 日	第 2 版作成（文章加筆・修正）

## 目次

1. 序論.....	2
2. 適用範囲.....	3
3. 要求事項.....	3
4. 製品の作業所.....	5
5. 製造設備及びユーティリティ.....	18
6. 作業所の衛生管理.....	21
7. 職員.....	23
8. 更衣.....	26
9. 原料等及び工程資材の管理.....	27
10. 無菌操作要件.....	30
11. 無菌操作工程の適格性確認.....	33
12. 微生物学的試験.....	37
13. 微生物迅速試験法.....	38
14. 用語の定義又は説明.....	39
A1. 有害生物管理.....	42

## 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に、製造開始から出荷まで、全工程を通して繰り返し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を低減できる、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、再生医療等製品の原料である細胞は品質不安定であるため速やかな作業が必要で有り、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開始まで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の予測的バリデーションにより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、個々の製品特性や 作業手順、方法また作業環境等を考慮し、製造活動の中で品質の確認や必要に応じてベリフィケーションによる継続的な検証やプロセスシミュレーションテストを組み合わせて行うことにより、細胞品質を確保することが重要である。

同時に、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、手作業の作業による動作の不均一性は細胞品質に影響を及ぼす変動要因となり、操作を繰り返すことで積み重ねられ、最終において目的とする製品が実現しない可能性を有する。このことは、製品への無菌操作においても特に手作業を主とする再生医療等製品の作業においては作業者に起因す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困難であることを意味する。よって、個々の作業員への適切な教

育訓練ならびにその評価手順，方法を定められた期間ごとに行うことで，リスクの低減またプロセスの堅牢性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ものではない．

## 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. 要求事項

多様性を有する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，原材料，操作に対し品質リスクマネジメントを実施することで，製品固有の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．

上述を満たすためには，GCTP 省令に適合するために必要な，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．

### 3.1. 製造環境

#### 1) 作業所の環境 (4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．本指針における構造設備とは，製造環境を維持するための工程室等の空調機能を有する建屋構造そのものを示すほか，より部分的に高度な清浄度を維持するための環境機器を含む．

2) 製造設備及びユーティリティ (5章)

作業所に設置される製造設備及びユーティリティは、製造中において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 (6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、日常的または定期的に適切な清浄化ならびに消毒等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 (7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 (8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。

### 3.2. 原料等及び操作

1) 原料等及び工程資材の管理 (9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により、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 (10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除染や消毒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確認 (11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すること。一方で、バリデーションが困難な場合は、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ベリフィケーションし、適格性確認を補完すること。

### 3.3. 微生物管理試験 (12章, 13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。その際、微生物迅速試験法の採用も検討すること。

## 4. 製品の作業所

### 4.1. 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が防止された区域であり、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。これらの区域は作業室又は作業管理区域として清浄の維持を管理すること。

- 1) 無菌操作等区域は、製品が環境に直接開放される可能性がある領域を含む区域を示す。清浄度管理区域は、その清浄度が製品の無菌性に間接的に影響を与える区域を示す。作業内容とその実施場所を特定し、製品特性を考慮したリスク評価に基づき、作業所を適切に分類すること。区域の役割と適用する清浄度を表 1 に示す。
- 2) 各区域に用いる清浄度レベルの管理基準は、一般的に区域内の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と、モニタリング手法に応じた微生物のコロニー数とによって表される。清浄度管理に用いられる浮遊微粒子数、ならびに作業時の空中微生物および表面付着微生物の管理レベルを表 2 に示す。
- 3) 無菌操作等区域ならびに清浄度管理区域は、区域環境の役割に応じてさらに二つの区域に分類され、異なる清浄度レベルが要求される。表 1 における適用する清浄度レベルの範囲から、作業内容に適した清浄度レベルを設定すること。
- 4) 適用する清浄度レベルにおいて、下限は作業内容に拘わらず適用すべき基準を示す。清浄度管理区域 (1) においては、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/閉止式) により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「4.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備」を参照のこと。
- 5) 表 2 は各清浄度レベルに対して標準的に用いる管理基準を示す。製造時における環境モニタリング実績に基づき、作業状態を的確に管理可能な管理基準とすること。
- 6) 同一区域内に、より高度な清浄度の管理基準を部分的に設定することは制限されない。適用範囲を明確にし、製品ならびに工程資材の状態と作業内容に応じて適切に設定すること。

表 1：無菌操作等区域と清浄度管理区域の分類

作業所の区域名称	区域環境の役割	適用する清浄度レベル		備考
		範囲	下限	
無菌操作等区域(1)	汚染リスクが十分に低減され, 製品を開放可能な環境	C1	C1	一方向気流を確保すること. 作業内容が制限されていること.
無菌操作等区域(2)	清浄度管理区域からの汚染リスクを許容可能なレベルまで低減させるための環境	C2	C2	C2 を満たさない場合は, 清浄度管理区域(1) の清浄度を見直すこと. 構造設備が開放式である場合に設定を検討すること.
清浄度管理区域(1)	隣接する無菌操作等区域の清浄度への影響を考慮すべき環境	C2/C3 /C4	開放式:C3 閉止式:C4	開放式であってもバリア形態(※1)により閉止式と同等である場合は C4 とする. 無菌操作以外の作業を実施する場合は, その製造作業の品質も考慮すること.(※2)
清浄度管理区域(2)	無菌操作等区域に隣接せず, 製造作業の品質を考慮する環境(※2)	C3/C4	C4	

※1 バリア性の評価については Q&A の事例を参照し, 考慮すること.

※2 「製造作業の品質」については, Q&A の事例を参照し, 考慮すること.

表 2：清浄度レベルの管理基準

清浄度 レベル	微粒子 At Rest ≥0.5 μm		微粒子 In Operation ≥0.5 μm		微生物 In Operation			
	ISO	個/m <sup>3</sup>	ISO	個/m <sup>3</sup>	浮遊菌	落下菌	付着菌	手袋
					CFU/ m <sup>3</sup>	CFU/ plate	CFU/ plate	CFU/ plate
C1	Class5	3,520	Class5	3,520	<1	<1	<1	<1
C2	Class5	3,520	Class7	352,000	10	5	5	5
C3	Class7	352,000	Class8	3,520,000	100	50	25	-
C4	Class8	3,520,000	-	作業形態に よる	200	100	50	-

At Rest（非作業時）：製品が存在せず作業者もいない状態

In Operation：環境が製品の無菌性に影響を与える状態において作業を実施している状態

#### 4.1.1. 無菌操作等区域

- 1) 無菌操作等区域は、製品への汚染を高いレベルで防ぐ構造設備を用いて、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。
- 2) 製品および滅菌された工程資材が環境に開放されたことにより、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（1）とする。気流がある場合は、その上流側を含む空間とする。
- 3) 無菌操作等区域の内、無菌操作等区域（1）に対して隣接する清浄度管理区域からの汚染リスクを許容可能なレベルまで低減させるための領域を無菌操作等区域（2）直接支援区域とする。
- 4) 製品への汚染を直接的に防ぐ構造設備のバリア形態により、無菌操作等区域の周囲環境である後述の清浄度管理区域（1）から、製品への汚染リスクが高いとみなされる場合に、無菌操作等区域（2）を設定し汚染リスクを低減すること。なお、清浄度管理区域（1）の清浄度レベルが C2 の場合においては、同等の機能を有することから基本的には本区域は必要としない。
- 5) 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外乱を抽出し、環境への開放を伴う作業のワーストケースにおいて、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、必要に応じて開放を伴う作業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。
- 6) 無菌操作等区域（1）および（2）の設定においては、無菌操作等区域（1）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と共に、周囲環境のワーストケースにおいて、無菌操作等区域（1）の清浄度に対して影響を与えないことを評価すること。リスクアセスメントの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 保管される工程資材のバイオバーデンレベル
  - ② 作業者との接触頻度
  - ③ 気流の方向/境界部分におけるバイオバーデンのキャリーオーバー/微粒子数の回復時間
- 8) 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。開放作業中に無菌操作等区域（1）を直接測定することが困難な場合は、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。

#### 4.1.2. 清浄度管理区域

- 1) 清浄度管理区域は、無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義されるほか、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清浄度管理区域（1）と、滅菌前の薬液の調製を行う区域や、無菌操作等区域で使用する装置、器具等を洗浄する区域等からなる無菌操作等区域に隣接しない清浄度管理区域（2）とに分類される。
- 2) 清浄度管理区域（1）は、隣接する無菌操作等区域のバックグラウンドであるため、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に与える影響を考慮すること。また、支援作業とは別に当該区域において作業を行う場合は、その作業に適切な清浄度レベルを設定すること。
- 3) 清浄度管理区域（2）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混入する恐れのある異物が確実に除去できない場合は、下限に拘わらず C3 以上の管理基準とすること。
- 4) 清浄度管理区域（1）は、無菌操作等区域の清浄度に対する影響度についてリスクアセスメントを実施し、上位の清浄度への汚染リスクを低減すること。リスクアセスメントでは次の項目について確認すること。
  - 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

#### 4.2. 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構成に加え、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「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の最新版等を参考にすること。原則として原性等が不明な再生医療等製品を取り扱う場合には、バイオセーフティーレベル2（BSL2）以上の構造を有した施設・機器にて取扱いを行うこと。

#### 4.2.1. 一般要件

- 1) 無菌操作等区域と清浄度管理区域の構造（設計）は、製造環境中の微粒子・微生物濃度を許容レベル以下にするために空調システム、HEPA フィルターによる空気清浄に留意し、設置（設計）すること。
- 2) 汚染リスクと目的に応じて清掃、消毒もしくは除染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) 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、手違い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、設計された機能およ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である清浄度管理区域（1）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) 気流を妨げる凹凸構造、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。
- 10) 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。
- 11) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域内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。
- 12) 無菌操作等区域の近傍に設置する必要のない設備、備品及び器具は無菌操作等区域から離すこと。
- 13) 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にならないように、廊下を適切に配置すること。

- 14) 無菌操作等区域等で使用した器具の洗浄・消毒・除染及び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。
- 15) 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。
- 16) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域には排水口や流しを設置しないこと。製造作業において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は、清掃が困難な表面が無いようにすること。
- 18) 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ること。製品ならびに工程資材の品質維持の観点から、開放時にその管理基準を満たすことが出来ない場合は、可能な限り範囲を限定し、限定された範囲の温度及び相対湿度が周囲環境の清浄度に影響を与えないよう考慮すること。
- 19) 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。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。
- 20) 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、清浄度の管理基準を満たす構造設備を構築すること。
- 21) 清浄度管理区域に隣接する区域はエアロックや区域間差圧、気流等を用いて分離すること。工程資材等の受渡しは人の動線と分けてパスボックスやパスルームを設置すること。
- 22) 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。
- 23) 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。
- 24) 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。更衣室とする場合は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。
- 25) 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。
- 26) 無菌操作等区域に隣接する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。
- 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更衣室を設けることが望ましい。
- 28) 洗浄作業等の汚染リスクの高い作業室においては、シール性や気流方向に注意すること。
- 29) 無菌操作等区域は職員の介入が最小限となる構造とすること。

- 30) 無菌操作等区域 (1) においては、汚染源を遠ざける方向に対して一方向気流を確保すること。

#### 4.2.2. 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、作業室の温度なら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、製品なら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) 製品等及び資材の品質管理の観点から、作業室と独立した温度ならびに湿度の管理基準がある場合は、その管理対象を含む領域に対して近傍においてその管理基準を満たす空間を維持できること。
- 6) 区域間で差圧を設ける場合は、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。
- 7) 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。モニタリングは必ずしも差圧自体の測定に限定されない。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。
- 8) 気流により浮遊微粒子の管理基準が異なる領域を管理する場合は、適切な気流がワークケースの作業において確保されていること。
- 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間接的も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、C2 を設定した領域では 30 回/時間、C3 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、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。C4 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。

#### 4.3. 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、開放式と閉止式の構造設備に分類される。

##### 4.3.1. 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安全キャビネットや開口部のあるアイソレータ等が該当する。

- 1) 開放部においては気流を用いて汚染源となる微粒子なら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無菌操作等区域（1）から汚染源が遠ざかるよう気流が確保されていること。
- 3) 開放部ではバリデーション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。
- 4) 開口部が存在する場合であっても隣接する区域に対して差圧を確保することが可能であり、開口部が職員の侵入を目的とせず製品等の搬出対象の搬出のみを目的として構造が最適化されている場合においては、閉止式の構造設備と同等の機能を有していると判断してもよい。

##### 4.3.2. 閉止式

本指針における閉止式とは隣接する清浄度管理区域（1）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り、具体的な構造設備としては一般的には開放部の無いアイソレータ等がある。

- 1) 無菌操作等区域（1）を、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む外部からの物質的な侵入を許容しないこと。

- 2) 汚染源が滅菌または除染により無菌状態（Aseptic な状態を含む）に処理（無菌化）可能な場合は、その処理を経由して搬入対象の搬入を許容する。なお、HEPA による処理は無菌化の処理に含まれるものとする。
- 3) 一部の滅菌または除染を適用できない製品等の搬入対象は、エアロックを用いて開放式と同等の処理を行う。
- 4) 本指針において取り扱わない閉鎖式の設備との違いは、気流を除く物理的な遮蔽が金属製の隔壁から堅牢性が比較的低いグローブ等も許容していること、無菌化の手段が滅菌（Sterilization）に限定されないことである。

#### 4.4. 環境モニタリング

##### 4.4.1. 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モニタリングプログラム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、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、適宜、他の粒子径（例： $5 \mu\text{m}$  以上）の計測を行う。

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、アイソレータ等の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、日局 17 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。

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、4.1 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、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別は製造業者により、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、材料や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、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 無菌操作等区域における環境モニタリングによって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器具や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。空中浮遊菌数測定のためのサンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。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4.1項に示す一覧表の許容基準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。

#### 4.4.2. 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予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) 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。

### 4) 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。

#### 4.4.3. 環境モニタリング判定基準

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（1）として定義した製造環境は、原則、作業時に常時モニタリングを行うこと。ただし、製造作業実施におけるリスク分析やその他の合理的な理由により、製造作業時の常時測定ができない場合は、無菌操作等区域（2）として定義した製造環境を常時モニタリングすることで代替も可能である。その際、無菌操作等区域（2）の環境により無菌操作等区域（1）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。なお、無菌操作等区域（1）で常時モニタリングを実施している場合は、無菌操作等区域（2）の常時モニタリングは必ずしも実施しなくてもよい。常時とは、断続または連続のモニタリングを包含している。また、環境モニタリング中に、製造者によって定義された製造作業や製造作業ではない作業シフト間の一時的な清掃などの作業を挟んでいる場合等においては、その一時的な作業がモニタリングの結果に影響を与えない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。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（1）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（1）における微粒子管理は、原則として重要作業中の連続モニタリングをすること。
- 7) モニタリング結果に一時的な逸脱が認められた場合は製品への影響について評価すること。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 環境モニタリングの評価基準と試料採取頻度の事例

評価基準は別表 4.1 に示す無菌操作等区域と清浄度管理区域の分類および許容基準に準ずる。無菌操作等区域（1）として定義した製造環境では、浮遊微粒子およ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（1）のモニタリングができない場合はその周辺環境となる無菌操作等区域（2）または清浄度管理区域（1）のモニタリングが必要である。清浄度管理区域（1）、（2）として定義した製造環境は、別表 4.1 に示す清浄度基準により分類した清浄度に相当する日局 17 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と除染
- 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 作業室の消毒と除染
- 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

## 5. 製造設備及びユーティリティ

### 5.1. 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、空調設備（HVAC システム）等の環境設備をいう。
- 2) この項において「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「4. 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、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を含む清浄度管理区域（1）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（1）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（1）においては、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。無菌操作等区域（2）においても塵埃の滞留を防止するよう配慮すること。
- 7) 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（1）内で行う無菌操作が短時間でできるよう設備を設計すること。
- 8) 製品品質に影響を与えないよう作業員の体格やスキルを考慮した設計をすること。
- 9) チェンジオーバーによる作業を行う場合、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、除染又は消毒ができる構造、材質を考慮し設計すること。
- 10) 製品品質に対して重要な製造設備なら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。
- 11) 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。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。

## 5.2. 適格性評価

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 作業員のスキルや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。
- 7) 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。
- 8) 再生医療等製品に係る製品に直接的に接触する設備の表面の無菌性についてバリデーションを実施すること。

## 5.3. 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、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ける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 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) 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、消毒及び滅菌を行うこと。
  - 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除染あるいは滅菌を行うこと。

#### 5.4. 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。

## 5.5. 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。

## 6. 作業所の衛生管理

### 6.1. 洗浄剤及び消毒剤

- 1) この章において「洗浄剤」とは作業所内の異物混入の原因となる汚れやパーティクル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，環境設備や工程室に定期的に用いる除染剤を含む。両者を目的とした薬剤が一般的であるが，評価においては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。
- 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) 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。
- 5) 消毒剤容器の継足し使用は行わないこと。

### 6.2. 清浄化および消毒

- 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等の非定常的に使用する可能性がある消毒剤は、使用する薬品の種類、使用濃度、適用方法をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 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（1）の内部に保管しないこと。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無菌操作等区域（1）内に保管してもよい。それらの無菌操作等区域（1）の内部に保管する消毒剤、洗浄剤は、その理由及び管理方法を文書化しておくこと。

### 6.3. 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を用いて評価すること。

#### 6.4. 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。

### 7. 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、アイソレータ、安全キャビネット等、人の介在による微生物汚染を低減、或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。

#### 7.1. 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、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

再生医療等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 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。
- ・滅菌法・消毒法および除染法の基本的知識・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

再生医療等製品の作業所において作業に従事する者には，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行うこと。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。

なお，更衣手順は，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，8章に掲げる更衣要件等に従い，適切に定めること。

④ 無菌操作要件

無菌操作等区域における製造作業に従事する者には，当該区域における行動の注意点など，10.2項に掲げる無菌操作要件に関する教育訓練を行うこと。

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，中間体及び原料の特性，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

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危険性に関すること。

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（BSL レベルや感染様式）や扱い方
- ・管理区域への入退室時における手順
- ・管理区域内の装置，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) 清浄度管理区域又は無菌操作等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 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ならびにバイオセキュリティの基本的知識
  - ③ 更衣手順
  - ④ 清浄度管理区域又は無菌操作等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の評価すること. 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.
- 6) 清浄度管理区域又は無菌操作等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, 対象となる清浄度管理区域又は無菌操作等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.

## 7.2. 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上司に報告すること.
- 2) 報告を受けた上司は, 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, 清浄度管理区域又は無菌操作等区域に入ることを許可してはならない.

## 7.3. 職員の監督

- 1) 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, 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.
- 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, 無菌操作等区域における作業を完了後, 清浄度管理区域又は無菌操作等区域からの退室時において実施すること.
- 3) 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.

## 8. 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、或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。

### 8.1. 一般要件

- 1) 清浄度管理区域又は無菌操作等区域へ立ち入る際の手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等、一連の更衣手順を定めること。
- 2) 作業衣等は、8.2～8.3 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、滅菌・消毒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) 作業衣等を滅菌又は適切な消毒を行わずに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、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、当該区域に影響を及ぼす清浄度管理区域内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。

### 8.2. 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望ましい。

- 2) 清浄度管理区域 (1) は一般に、インキュベータや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、例えば、専用の作業衣、作業靴、作業帽、マスク、及び手袋等、職員の体表面がその環境に直接に露出しない更衣の適用が求められる。
- 3) 手袋等の破損しやすい更衣については、ピンホールなど破損がないことに十分留意すること。

### 8.3. 閉止式設備を用いる場合

清浄度管理区域 (1) 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、閉止式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。

## 9. 原料等及び工程資材の管理

### 9.1. 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、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。

### 9.2. 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予め微生物汚染が否定された細胞を用いて製造を開始する場合は、リスクの大きさは異なる。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べきである。
- 2) ドナーから採取された細胞は、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除染又は消毒すること。
- 3) 原料等及び工程資材について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。特別な場合を除き、原料等となる細胞等は原則として BSL2 以上で取り扱うべきである。

- 4) 再生医療等製品の術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、保存する必要がある。
- (ア) 原料等を作製した機関名
  - (イ) 原料等を作製した年月日
  - (ウ) 原料等の検査等の結果
  - (エ) 原料等を作製する作業の経過
  - (オ) 原料等のロットの番号
  - (カ) アからオまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

参照：生物由来原料基準（平成 26 年厚生労働省告示第 375 号）

### 9.3. 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が望ましい。
  - 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) 環境管理をされている区域に搬入する際は、容器外装を適切な方法で除染又は消毒すること。
- 4) 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を実施すること。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、バリデーションを省略することは可能である。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。
- 5) 原料等の滅菌を行う場合には、予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。ただしバリデーションの実施が困難な場合には、原料等の無菌性について毎ロット無菌試験により確認する等の他の手法による汚染リスク低減策を講ずること。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 培地は培養液の品質を保護するために使用前に適切な方法により滅菌すること。抗生

物質の培地への添加は極力避けるべきである。やむを得ず抗生物質を使用する場合は最終製品とともに患者へ移行することを考慮し、除去方法や残留量の許容値を明確にすること。

#### 9.4. 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) 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，除染又は消毒が施されていること。また，外面の除染又は消毒を実施する場合には，それらに対する耐薬品性を考慮すること。
- 4) 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。
- 5) 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
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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
- 9) 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。
- 10) 非無菌環境下に持ち出され，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 充填されている内容物を非無菌環境から隔離し，保管また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。

#### 9.5. 滅菌

##### 9.5.1. 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) 自ら滅菌を行う原材料については、未滅菌のものと滅菌済みのものとが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) 滅菌済みの原材料については、再汚染を防止するための措置を講ずること。
- 4) 処理後の原料等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。

#### 9.5.2. ろ過滅菌

- 1) 培地や薬液等の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原材料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) 気体の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。

#### 9.6. サプライヤー管理

- 1) サプライヤー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。
- 2) 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予めバリデーションにより確認しなければならない。
- 3) サプライヤーから入手した初期の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。

### 10. 無菌操作要件

#### 10.1. 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材料は、微生物の栄養源にもなり汚染リスクも高い。そのため、原材料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．設備が閉止系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，クロスコンタミネーションと取り違えのリスクを考慮し，予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，予め必要な教育訓練を受けること．

## 10.2. 無菌操作に係る職員

- 1) 無菌操作等区域における細胞加工などの製造作業に従事する職員の教育訓練には，無菌操作及び細胞培養に係る事項，製造設備の構造及び製造工程の概要，並びに工程中で異常が生じた場合に採るべき措置などが含まれていること．

なお，行動制限に関する以下のような留意点も教育訓練内容に含まれる．

- ・ 無菌操作等区域及び清浄度管理区域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，或いは持ち込まないこと．

- 2) 製品及び滅菌済みの原料等及び工程資材に触れる作業，また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．
- 3) 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．
- 4) 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。

### 10.3. 原料等及び工程資材の搬入

- 1) 再生医療等製品の出発原料である細胞は、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及び手順を定めること。
- 2) 拭き入れにより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) 除染により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、清浄度の異なるエリア（例えば、インキュベータと安全キャビネット）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。

### 10.4. 無菌操作等区域の開放作業

- 1) 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、操作後には清浄化し滅菌又は適切に消毒すること。
- 4) 微生物による汚染が発生した場合の措置(他の製品との隔離、施設・設備の除染、汚染品の廃棄、汚染源及び汚染範囲の特定、等)を予め定め文書化しておくこと。

### 10.5. 充てん・包装

- 1) 再生医療等製品は最終滅菌できないことから、充てん・包装作業の無菌性確保が最も重要であり、使用する設備機器・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) 充填・包装に使用される容器は予めバリデートされた方法で密閉し，適切な手順で内容物の漏出がないことを確認すること。

## 10.6. 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。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) 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。

## 11. 無菌操作工程の適格性確認

### 11.1. 一般要件

無菌操作工程（手順，設備機器，原材料，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。

### 11.2. 無菌操作工程の適格性評価方法

#### 11.2.1. 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，施設・設備，原材料・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確認する。

#### 11.2.2. 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，容器，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，再生医療等製品の無菌操作は，製造の開始から終了まで連続して行われることは少なく，無菌操作区域への搬出入が繰り返し行われることが多い。このような場合には，無菌操作等区域への搬入から搬出までを一連の実施対象工程とし，全対象工程を分

割して実施することができる。

## 2) 時期と頻度

### ① 製造開始前の評価

設計された製造手順，施設設備，原材料・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少なくとも3回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（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，少なくとも1年毎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確認しなければならない。ただし，再生医療等製品の製造工程は製品毎に多様であり，製造経験も少ないことから，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に適切に頻度を見直すことも重要である。

また，製造所において，無菌性保証に影響を与える工程の変更，設備・装置等の変更，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) 施設・設備

製造所に設置されている無菌操作工程に使用する全ての施設・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，各施設・設備を適切に組み合わせ，初期及び定期的に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，施設・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，施設・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設備又は装置を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。

#### 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。

### 11.2.2.1. 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資材・器材を含む場合（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ができる。

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。

#### 11.2.2.2. 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ない限り、不活性化ガスを空気に換える。
- 5) アイソレータ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。
  - ・ 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。
  - ・ 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。
  - ・ アイソレータ内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、設備・機器や資材・容器等の細胞接触面、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。

#### 11.2.3. ベリフィケーション

再生医療等製品の特性から、製造工程の変動要因を予め特定し、制御する方法・手順の妥当性を検証する予測的なプロセスバリデーションの実施が困難な場合が想定される。その代替として、実生産開始後に計画的に収集された品質データにより製造工程の適格性を評価する「ベリフィケーション」の実施が求められている。

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せざるを得ない場合があり、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が製造の都度変動することが予測される。細胞を用いずに予め設計した手順、設備、環境、原材料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

なりリスクに対する検証ができないため、ベリフィケーションにおける実製造の工程中や最終製品に関する無菌性に関連する評価結果は、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であると考える。

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（4～10章）から、品質リスクマネジメントに基づき、ベリフィケーションとしての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品質データにより、無菌操作工程の適格性を確認し、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る。

## 12. 微生物学的試験

再生医療等製品は、一般無菌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、微生物学的試験法を適用する必要がある。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。試験法は、日本薬局方に準じた試験方法が望ましく、原則として日本薬局方一般試験法を参考にすること。

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ことから、工程内の微生物管理を実施することが望ましい。

### 12.1. 無菌試験

無菌試験は、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。

### 12.2. 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、適切なバリデーションを行った上で、「C. 核酸増幅法（C法）」を「A. 培養法（A法）」又は「B. 指標細胞を用いたDNA染色法（B法）」の代替法として用いることができる。

### 12.3. 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) 出荷試験に対しての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。

## 13. 微生物迅速試験法

再生医療等製品では，検体量の限界，試験に要する時間の制限等から，必ずしも従来の日本薬局方一般試験方法を適用できない場合が考えられる。その場合には微生物迅速試験法の採用を検討すること。特に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，自動化された増殖に基づく方法，前培養と代替法による検出の組み合わせ，代替法による直接測定法や間接測定法等の中から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も最終製品が出荷する時点で結果を把握することが望ましく，製造環境の微生物を可能な限り迅速に広範囲でモニタリングを実施することで，最終製品の無菌性保証を高めることになる。従って微生物迅速試験法を適用することは，微生物学的汚染を適時に監視することでリスクの低減が可能となり，無菌性確保に貢献できるため積極的に活用すること。

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等を踏まえ，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。

### 13.1. 微生物迅速試験法の適用

- 1) 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。
- 2) 適用する微生物迅速試験法の評価を検討すること。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。
- 3) 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。

- 4) 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。

### 13.2. 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。更に適用機器の装置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否定や微生物量測定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も整理された情報を確認すること。
- 3) 試験プロセスの追加・変更により、考慮すべきリスクを抽出し、管理戦略の策定と試験検査の手順を整備すること。

#### 【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17改正日本薬局方参考情報「微生物迅速試験法」
- 2) EP 2.6.27. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF CELL-BASED PREPARATIONS
- 3) 21 CFR Part 610, Section 610.12 Sterility

## 14. 用語の定義又は説明

**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ならびに設備。作業室や管理室等のレイアウト構成に加え、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。

**無菌操作等区域 (1)：** 製品および滅菌された工程資材が環境に開放されたことにより、製品の無菌性に直接影響を与える空間となった領域。気流がある場合においては、その上流側を含む空間。

**無菌操作等区域 (2) :** 無菌操作等区域 (1) に対して隣接する清浄度管理区域からの汚染リスクを許容可能なレベルまで低減させるための領域.

**清浄度管理区域 (1) :** 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領域.

**清浄度管理区域 (2) :** 滅菌前の薬液の調製を行う区域や, 無菌操作等区域で使用する装置, 器具等を洗浄する区域等からなる無菌操作等区域に隣接しない領域.

**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.

**バリア性能 :** バリア形態により変化する汚染防止の能力.

**清浄度 :** 浮遊微粒子および微生物などの品質に影響を与える汚染の度合い.

**清浄 :** 品質に影響を与えない状態.

**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.

**連続モニタリング :** 計画された対象期間または時間において, 連続的に実施されるモニタリング. 運用上では意識されない範囲におけるサンプリングサイクルを含む.

**常時モニタリング :** 計画された対象期間または時間において, 継続して実施されるモニタリング. 決められた一定のサイクルに従ったモニタリングの実施を含む.

**清掃 :** 工程室など作業員が移動可能な広い空間に対して, 主に異物を取り除く作業清浄化 品質に影響を与える汚染度合を下げること.

**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, 本参考情報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. (JP17\_P2414)

**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ことを指す.

**無菌性：** 本指針においては外来性の菌汚染が無いこと。

**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。

**閉止式（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無い無菌操作等区域を構成する構造設備の方式。

**無菌化：** 汚染源を滅菌または除染により無菌状態（Aseptic な状態）に処理すること。

**原料等：** 原料・材料及び原材料の総称をいう。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)、が該当する。

**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）等が該当する。

**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。

**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。

## A1. 有害生物管理

### A1.1. 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、一般の医薬品製造所と同様、製造環境の清浄度レベルを維持する上で重要である。本指針では、製造環境にとって不要な動物（小動物や昆虫類等）を総称して「有害生物」とする。

有害生物は微生物及び真菌の胞子を伴い移動することから、無菌操作等区域なら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捕獲される有害生物は、一般的に捕獲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、無菌操作等区域ならびに清浄度管理区域と外界環境との間に、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し、侵入リスクを低下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、その構造設備により区画された区域内においても、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) 有害生物の中で昆虫類は構造設備の最深部まで侵入するリスクが高いことから、特に注意すべきである。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」とする。

- 4) 無菌操作等区域ならびに清浄度管理区域において、外部からの持ち込みによる有害生物の侵入リスクは低いと考えられるが、自ら移動し内部にて繁殖する有害生物がいるため、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。リスクとなる有害生物を特定し、製品や環境への影響を評価したうえで、サンプリングの頻度や管理基準を適切に設定すること。なお、サンプリング自体による影響も確認すること。

- 5) 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 生態およ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の分析及び評価
- ③ 管理基準（リスク受容レベル）の設定
- ④ 理基準値逸脱時におけるリスク低減のための処置方法

### A1.2. 有害生物管理プログラム

- 1) 無菌操作等区域なら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 管理基準値逸脱時の後追い調査の手順
- ④ 捕獲された有害生物の食性による、清浄計画の見直し
- ⑤ 点検および作業員教育
- 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。構造設備の新設時、工事後等は対象範囲についても調査することが望ましい。

4) サンプルング方法及びサンプルサイズ

- ① 無菌操作等区域ならびに清浄度管理区域におけるモニタリングに用いる資材は製品および環境を汚染しないこと。
- ② サンプルング方法およびサンプルサイズは製造所に生息する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。

5) 管理基準

次の項目に考慮し管理基準値を設定することが望ましい。

なお、有害生物の内、昆虫類は部分的に集中した状態で分布（集中分布）することが知られている。低密度な生息状態である製造所内では、区画あたりの個体数は正規分布にならないことが一般的であることから、管理基準値として平均値は適切ではない場合があることに注意すること。

- ① モニタリング結果を反映することが望ましい。
  - ② 発生と外部からの侵入とに分けて評価。
  - ③ 個体数のほか、生息状況も評価。
  - ④ 区域別、種類別に評価。
- 6) 是正措置は逸脱が生じた場合の対処方法をあらかじめ設定すると。また、有害生物プログラムのリスクアセスメントにおいて想定されない逸脱が生じた場合は、原因に応じた是正措置を実施すると共に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。

### A1.3. 管理プログラムから逸脱した場合の対策

捕獲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。対策は発生もしくは侵入元に加え、生態を考慮すること。

1) 昆虫類の対策

有害生物の内、昆虫類は種類により生態が様々であるため、対象種に応じた対策を実施すること。

2) 無菌操作等区域ならびに清浄度管理区域外の対策

無菌操作等区域ならびに清浄度管理区域において検出される有害生物は主に昆虫類であるが、その多くはそれらの区域外からの侵入に起因している。昆虫類は建屋構造や設備配置等により作られる部分的な環境（微小気候）に生息状態が影響されることから、これらを考慮した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

2)のほか、一般的に外部からの侵入や異常な内部発生がある場合においては、製造所の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、微小気候に影響を与える変更は、有害生物管理プログラムの前提条件の変更となるため、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、製品および製造機器、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ならびに清浄度管理区域においては、日常的また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、無菌操作等区域なら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ならびに清浄度管理区域において使用した場合には、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（SDS）及び当該殺虫剤の使用の記録を保管すること。