

再生医療等製品の無菌製造法に関する指針の質疑応答集 (Q&A)

Q 1 : 再生医療等製品のロットの定義について、明確な基準又は参照すべき事項があるか。[1. 序論]

A 1 : 平成 26 年 8 月 12 日付薬食発 0812 第 11 号「再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「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」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」について」の第 2 章に定める「ロット」の定義のとおりである。

Q 2 : 製品品質と細胞品質という用語があるが、「細胞品質」とは何を意味しているのか。[1. 序論]

A 2 : 製品の有効性及び安全性に影響を与える可能性のある、細胞の重要特性を示している。

Q 3 : 本指針は、治験段階の再生医療等製品に適用されるのか。[2. 適用範囲]

A 3 : 本指針における要求事項は治験段階の再生医療等製品に適用されるものではないが、無菌性確保の観点から共通する基本的な考え方を参考とすること。

Q 4 : 工程資材に培地などの保管容器も含まれるか。[3.5. 工程資材]

A 4 : 含まれる。

Q 5 : 「など」との記載について、浮遊微粒子と微生物以外に可能性はあるか。[3.9. 清浄]

A 5 : 対象となる部位に対して製造業者がリスクマネジメントを実施し、その結果で決定することで差し支えない。

Q 6 : 清掃が何故「空間」に対してなのか。床面、壁面、機器表面等が清掃の対象であり、結果的に空間が清浄化されるのではないか。[3.14. 清掃]

A 6 : 「空間」は区域において占有する場所を意図するので、清掃の解釈については定義のとおりである。

Q 7 : 「無菌状態 (Aseptic な状態)」とは何か。そもそも消毒や除染で無菌状態にはできないのではないか。[3.17. 無菌化]

A 7 : 本指針での無菌化は、無菌操作を実施するための環境の無菌化を意図する。したがって、要求される無菌状態は Sterile (滅菌) ではなく Aseptic (無菌) であり、

清浄化との適切な組み合わせによる消毒の手順は除外されない。

Q 8 : 「滅菌された容器等」とは、細胞や培養液が直接接触する表面を指すのか。[3.19. 無菌操作等区域]

A 8 : 滅菌された容器等とは、狭義には細胞加工に係る無菌操作において、細胞や培養液と直接的又は間接的に接触する部分を指す。なお、間接的とは直接的に接触する表面が一時的に触れる表面などを指す。
一方、広義には容器等の無菌操作等区域導入において、無菌操作への影響を考慮し、容器等の外装内部を含む、容器等の全体が滅菌された状態であることを指す。

Q 9 : 「不要な」とは、「無菌操作区域の達成、維持や製品の安全性に影響（害）を及ぼし得るリスク源となる」という解釈でよいか。[3.20. 有害生物]

A 9 : 差し支えない。

Q 1 0 : 作業所の衛生管理において「メンテナンスやトラブル等の非定常的な負荷に対しても、適切に清浄度を回復できること。」とあるが、これはメンテナンス作業及びトラブル対応作業完了後の初期化作業を経ての清浄度回復と理解してよいか。[4.1. 製造環境 3) 作業所の衛生管理]

A 1 0 : 差し支えない。

Q 1 1 : 無菌操作要件において、本項においては、除染や消毒、また本文の参照項となる 11 章においては、装置の滅菌や工程資材の拭き入れによる適切な消毒などの記述がある。消毒・除染・滅菌はそれぞれ、結果として得られる清浄度が違っていると認識しており、同一の無菌操作等区域での無菌操作における微生物管理の一貫性についてどのように考えるべきか。[4.2. 原料等及び操作 2) 無菌操作要件]

A 1 1 : 消毒又は除染・滅菌の記載事項は、製造業者が清浄度を維持するための手法に対する限定ではなく、採った手法に対する適切なデータと評価を行うことで品質リスクマネジメントに基づき、製品品質の管理を推進すること。

Q 1 2 : 「微生物迅速試験法の採用を検討すること」とは、「妥当性のある検証データに基づき微生物迅速試験法の採用を検討すること」という意図であるとの解釈でよいか。[4.3. 微生物管理試験]

A 1 2 : 差し支えない。

Q 1 3 : 微生物迅速測定法の採用を検討する理由は何か。[4.3. 微生物管理試験]

A 1 3 : 再生医療等製品の工程管理においては、微生物汚染の迅速な検出を行うことで、工程内エラーの早期検出や次工程以降への汚染拡散防止といった、品質保証レベル

を向上できる可能性があるため、その手段について検討を行うことが望ましい。

Q 1 4 : グレード A 環境を満たすか否かは、持ち込みの原料細胞、原材料等や操作等にも影響を受けることから、当該文章は、「グレード A 環境が達成できる構造設備にすること」という理解でよいか。[5.1. 作業所の分類 1)]

A 1 4 : 差し支えない。本項では、作業所の構造設備において、無菌操作等区域の清浄度管理に係る要求を意図している。

Q 1 5 : 無菌操作等区域の定義に関して、製造工程を通じて一貫して閉鎖式容器が利用され、無菌的な接続が可能な場合など、直接的に外部環境へ開放されることがない場合は無菌操作等区域を設定しなくてもよいか。[5.1. 作業所の分類 1)]

A 1 5 : 無菌操作を行わない場合は無菌操作等区域を設定する必要はない。なお、無菌的な接続は、操作環境が明確であり、無菌性を維持できることが評価されていること。

Q 1 6 : 「役割」とはどのような意味か。[5.1. 作業所の分類 2)]

A 1 6 : 役割とは、区域環境の下で実施される作業/工程に対して、品質維持に貢献すると期待されている具体的な効果を示している。

Q 1 7 : 無菌操作等区域における、気流がある場合の但し書きがあるが、無菌操作等区域において、気流の無い場合は想定できないのではないか。[5.1.1. 無菌操作等区域 1)]

A 1 7 : 製品を環境に開放する場合には一方向気流の確保が必要であるが、製造工程において、製品を環境に開放しないが、無菌操作等区域として定義する必要性がある場合（例えば樹脂バッグを用いた操作など）もありうると想定している。

Q 1 8 : 「構造設備のバリア性能に影響を与える外乱」とは、例えばどのようなものか。[5.1.1. 無菌操作等区域 2)]

A 1 8 : 安全キャビネットを使用した場合に、作業者の手や原材料の出し入れ等、内部環境への介入により気流の乱れや一時的なパーティクルの上昇が生じることが懸念される。これらの内部環境に影響を与えるものを指す。

Q 1 9 : 「非作業時の状態に回復するための条件」とあるが、無菌操作等区域の清浄度レベルはグレード A であり、作業時と非作業時の基準に差がない。例えばどのような状況を想定しているものか。[5.1.1. 無菌操作等区域 2)]

A 1 9 : 開放を伴わない作業とは支援作業を含んでおり、本項では安全キャビネットにおけるチェンジオーバー（作業終了後の片付け及び清浄化）や RABS 形態における一時的な復旧作業を示している。

Q 2 0 : 作業室内に設置されたインキュベータ内や冷蔵庫等に製品等が存在しても、作業者が入室していない場合は、非作業時と定義して差し支えないか。[5.1.1. 無菌操作等区域 2]

A 2 0 : 差し支えない。ただし再生医療等製品ごとの特性を踏まえて清浄度に対する影響を適切に評価したうえで、非作業時の負荷条件をあらかじめ定義しておくこと。

Q 2 1 : 「開放操作におけるリスクアセスメントにおいて、清浄度が管理基準を満たすことを評価すること」とは、無菌操作等区域が管理基準を満たすことで評価してよいか。[5.1.1. 無菌操作等区域 2]

A 2 1 : 無菌操作等区域のバリア性能は、ワーストケースを検証することが前提条件となる。作業内容によりバリア性能に影響が生じる可能性があることから、作業時の環境基準の評価では、内部操作の状態と共に周囲環境のワーストケースの評価も検討すること。

Q 2 2 : 「製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態」とは、無菌操作等区域に係る構造設備を指しているとの理解でよいか。[5.1.2. 清浄度管理区域 2]

A 2 2 : 差し支えない。

Q 2 3 : 開放式の構造設備は、アイソレータシステムの構造設備に劣るのか。[5.1.2. 清浄度管理区域 2]

A 2 3 : 本指針において、開放式の設備がアイソレータシステムの設備に劣ることを指すものではない。構造設備の方式（バリア形態）は、これを用いて製造する製品の工程や特性をふまえ、適切に選択すること。また、どちらにおいても、採用したバリア形態に見合ったバリア性能を有する事の確認や適切な運用、及び維持管理が求められる。

Q 2 4 : 「当該区域内にて処理された対象物に伴い混入するおそれのある異物が確実に除去できない場合は、グレード C 以上の管理基準とすること。」あるが、グレード C 以上とする根拠は何か。[5.1.2. 清浄度管理区域 3]

A 2 4 : 清浄度管理区域においては、管理基準値の下限值としてグレード C、もしくはグレード D を設定することが可能である。仮にグレード D と設定した場合には、作業時の基準が定められていない為、質問の例のような場合には、作業中の（この場合は、異物となりうる微粒子数）を管理するには十分ではないと考えられる為、原則として、グレード C 以上を求めるものである。

Q 2 5 : ここでいう調製工程とは何の調製を指しているのか。また、なぜグレード C 以上

の環境が望ましいのか。[5.1.2. 清浄度管理区域 4]

A 2 5 : その後に滅菌処理される培地や試薬等の調製工程等を指している。調製時の微生物等の混入をできる限り防ぐことにより、滅菌処理だけでは除去できない微生物等由来の毒性等の影響を可能な限り排除するためであり、バイオバーデンや、調製作業の内容及び時間等によりそのリスクを評価し、適切に環境管理区分を設定すること。

Q 2 6 : 原料（及び工程資材）の保管設備に対する構造要件はないと考えてよいか。[5.2. 構造設備]

A 2 6 : 本ガイドラインでは無菌操作に関わる要件を主体にとりまとめられており、保管設備に係る要件は記載されていない。製品品質への影響を考慮し、適切に区域及び清浄度レベルを設定すること。

Q 2 7 : 無菌操作等区域と清浄度管理区域に適切な差圧を設け、差圧が維持されていることを監視とあるが、適切な空間差圧値を示してもらいたい。[5.2.1. 一般要件 1]

A 2 7 : 適切な値は、5.2.2. 5)を参照し、原則として、製造工程により製造業者がリスクマネジメントを実施し、その結果で決定すること。

Q 2 8 : 時間差を設けることで交錯を少なくすることも許容されるか。[5.2.1. 一般要件 5]

A 2 8 : 許容される。なお、混同を防止するための識別管理と交叉汚染防止対策は、独立動線が確実に設定されない限りいずれの場合も徹底すること。

Q 2 9 : 本要件は、何を目的に無菌操作等区域外から観察できるようにすることを求めているのか。
無菌操作法にかかる作業を、常時、ダブルチェックする必要があるという理解でよいか。[5.2.1. 一般要件 12]

A 2 9 : 無菌操作の状態を管理及び監視することを目的としている。管理及び監視の頻度を含む要請は QMS の観点から決定されることであり、本ガイドラインはその要請にこたえるために最低限必要な機能を要求している。

観察するために必要な機能とは、たとえば安全キャビネットの全面シャッターがガラスであり、無菌操作が作業者の死角とならない広さを有していることを指す。

Q 3 0 : 清浄管理区域に消火栓を設置しても差し支えないか。[5.2.1. 一般要件 14]

A 3 0 : 法令の要求により必要な場合は通常時に清浄度等に影響を与えないように適切な処置を行うこと。

Q 3 1 : 各作業室内での作業に悪影響を及ぼさないことを確認したうえで適切な通路に当たる動線範囲を当該作業室内に設定することは許容されるのか。[5.2.1. 一般要件 15]

A 3 1 : 作業のために通路にあたる動線範囲を設定することは許容されるが、作業と直接関係のない職員の日常的な通路としては許容されない。

Q 3 2 : 排水口からの汚染を防止する必要な構造とは、排水トラップの設置や、非常用の排水口では適切にシールすることで差し支えないか。[5.2.1. 一般要件 18]

A 3 2 : 差し支えない。ただし、適切なシール方法の妥当性に対する評価は必要である。

Q 3 3 : トラップそのものが逆流防止装置にあたりと考えるとよいか。[5.2.1. 一般要件 18]

A 3 3 : トラップとしての機能評価のみでは、室圧の変動や乾燥等により、逆流防止機能に不備が生じる可能性が否定できない場合も考えられる。トラップとしての機能評価とは別に、逆流防止の機能が継続的にするか否かも、適切に評価すること。

Q 3 4 : GCTP 省令では、「湿度については、その維持管理が必要である場合に限る」と記載されている。湿度管理は必須か、それとも必要に応じて管理すればよいのか。[5.2.1. 一般要件 20]

A 3 4 : 湿度については、品質リスクマネジメントに基づいて、管理が必要な場合は、適切に管理すること。

Q 3 5 : 「清浄度管理区域と清浄度管理区域に隣接する区域とはエアロックにより分離すること。」とあるが、エアロックの設置が必須条件なのか。室圧管理や換気方向の管理は適用できないのか。[5.2.1. 一般要件 23]

A 3 5 : エアロックの設置が望ましいが、万が一、両方の扉が同時に開くというヒューマンエラー（ワーストケース）を想定した場合に、清浄度レベルが確保できるなら、間の管理方法の適用は差し支えない。

Q 3 6 : 清浄度を規定するには積極的な管理が必要と考える。本要件はパスボックスに換気機能を要求しているのか。[5.2.1. 一般要件 24]

A 3 6 : 製造業者が、使用目的に応じて、リスクマネジメントにより決定し、想定されるワーストケースの場合においても清浄度レベルが確保できるように、適切に運用することで差し支えない。

Q 3 7 : ここでいう交叉汚染とは、人由来の汚染源が原料等に対する汚染と理解してよいか。[5.2.1. 一般要件 29]

A 3 7: 交叉汚染とは、製品間の汚染を指す。人に付着した異なる製品の成分が、原料等や工程資材に混入することの防止を求めている。

Q 3 8: 相対湿度は管理基準を設定した場合の要求と考えて差し支えないか。[5.2.2. 空調システム 4]

A 3 8: 差し支えない。

Q 3 9: 適切な気流の確認は作業前に必要か。[5.2.2. 空調システム 9]

A 3 9: 製造者が、使用目的に応じて、リスクマネジメントを実施し、適切に確認できるようにすることができていれば、必ずしも必要はない。

Q 4 0: 検査を行う間隔の設定方法について例示されたい。[5.2.2. 空調システム 11]

A 4 0: 製造作業の頻度やリスク等、再生医療等製品の特性を踏まえて設定される。例えば、製造作業が限定的な場合は、当該作業の前後に、作業が多い場合は一定の件数や時間間隔で測定するなどが想定される。

Q 4 1: 原材料の外装が更新可能な仕様となっていない場合には、清拭による消毒によって物品を無菌操作等区域に搬入することが考えられる。清拭による「実質的に無菌的な状態」とはどのような状態か。[5.3.1. 開放式 3]

A 4 1: 実質的に無菌的な状態とは、無菌操作が可能な環境を維持できる状態を指す。清拭により対応が困難な部位（器具の隙間など）は、無菌操作等区域内の環境基準に影響がないことを確認するとともに、無菌操作において汚染するリスクがないように無菌操作等区域内での取り扱い方法をあらかじめ制限すること。

Q 4 2: 第十七改正日本薬局方参考情報にある、ISO14644-1 のサンプリングポイントはクリーンルームの微粒子清浄度レベルを確認することをベースにしたものと理解するが、運用中のポイント数設定の変更は可能か。[5.4.1. 一般要件 4) 環境モニタリングプログラム作成]

A 4 2: 製造運転中において、環境モニタリングの運用時における製造工程のリスクマネジメントを行い、微粒子、微生物のモニタリングポイントの増減は可能である。ただし、構造設備の改変やメンテナンスなどによりモニタリングポイント数を減らした後に製造環境の変動が考えられる場合は、初期のポイント数により、環境が設計された通りであることを確認すること。

Q 4 3: 作業時と非作業時、製造作業と非製造作業の違いは何か。[5.4.1. 一般要件 6) モニタリングの頻度]

A 4 3: 作業時と非作業時については、従来の医薬品製造における定義と同義であり、詳

細は適切な規制文書を参照されたい。

一方、製造作業と非製造作業に関し、再生医療等製品の製造工程には、例として、以下のような作業の発生が考えられる。

1. 製造室内のインキュベータにおける細胞培養
2. 同じ構造設備にて、異なるドナー由来の自家製品を取り扱う為に、同日中に複数回発生する品目切替えの為に清浄化作業

仮に、1.は「製造作業」、2.は「非製造作業」とであると定義した場合、1.の実施期間内において、2.の作業の実施が発生する可能性も有り得る。この場合、1.の「製造作業」に対し、2.の「非製造作業」が影響することがないように、その作業のリスクを評価し、手順を定めることが必要であると考えられる。

何を「製造作業」、或いは「非製造作業」と区分するかは、取り扱う製品の特性、工程、及び作業の目的により異なるが、これらと上述の作業時、非作業時の定義との関係性や、各作業のリスクを鑑みた環境管理の方針については、各製造所にて適切に定めること。

Q 4 4 : 落下菌の測定は、90 mmのプレート以外では可能であるか。[5.4.1. 一般要件 7) モニタリングの方法：試料採取方法及び検出方法 ③]

A 4 4 : 90 mmのプレートを置ける場所がない等の場合は、それ相当のプレートを用いてデータを担保することで、代用することは差し支えない。

Q 4 5 : グレード A~C の作業時における基準値からの逸脱が発生し場合には当該エリアで使用している原料等や製品はそれぞれどのように取り扱う必要があるか。[5.4.1. 一般要件 8) モニタリングの警報基準値及び処置基準値 ①]

A 4 5 : 基準値からの逸脱が発生した場合、リスク評価（逸脱発生箇所、逸脱の度合い、逸脱発生頻度、その後の無菌試験等の品質評価）により総合的に判断し、品質に影響を及ぼさないと判断できる場合には、必ずしも使用を否定するものではない。

特に、採取された細胞又は組織には、微生物汚染や感染リスクを否定できないケースが存在するため、原材料の特性と工程の段階に応じて外因性と内在性を考慮し、開発時の知識及び製造開始後の実績に基づいた判断により、予め逸脱に対する手順を決めておくこと。

Q 4 6 : 製品及び製品に直接接触する工程資材に直接吹き込むガスという記述において、培養装置へ吹き込むガス等は含まれるか。[5.4.2. 日常管理要求項目 4) 製造用ガス]

A 4 6 : 基本的には含まれるが、培養装置を設置する製造環境と培養装置内での製品形態によっては、リスクアセスメントにより、異なる条件が採用される場合も想定される。

Q 4 7 : 培養装置とは何を意図するか。[6.1. 一般要件 1)]

A 4 7 : 培養用のインキュベータ及びバイオリアクターなどを指す。

Q 4 8 : 職員の負担を軽減する構造設備及び機器の配置としてはどのようなものがあるか例示されたい。[6.1. 一般要件 7)]

A 4 8 : 例えば、清掃・消毒作業等が無理な体勢がなくても容易に実施可能であることや、十分なスペースを確保して作業に支障が生じないようにすることが挙げられる。また、天井高を可能な限り確保することや、固定窓を設置することで、閉塞的な空間の緩和につながることもあるので、留意されたい。

Q 4 9 : 無菌操作が短時間でできるよう設備を設計するとは具体的にどのようなものか、またどのようなことに配慮すればよいのか。[6.1. 一般要件 8)]

A 4 9 : 無菌操作等区域内においても製品が開放されている場合は、曝露時間が最小となるよう設備、機器の選定や搬送動線を考慮すること。

Q 5 0 : 清浄化並びに消毒または除染・滅菌ができる構造・材質とあるが、品目切り替えに必ず消毒又は除染・滅菌が要求されるものか。[6.1. 一般要件 10)]

A 5 0 : 品目切り替えで必ずしも除染や消毒が要求されるわけではなく、次工程で取り扱う製品の品質への影響が生じないように、製造工程のリスクアセスメント結果に応じて適切に取るべき処置を決めること。

Q 5 1 : 影響の科学的評価とは、具体的な事例をあげられたい。[6.2. 適格性評価 6)]

A 5 1 : ユーティリティから供給される、用水や各種ガスの微生物汚染を継続的に調査し、定期的な滅菌・消毒等の前後で比較することで科学的なデータとして評価できることが想定される。具体的には、リスクアセスメントを実施し、製品への無菌性に関する影響を考慮し、実施内容と頻度を決定すること。

Q 5 2 : ユーティリティの清浄化及び乾燥と、必要な場合において消毒又は除染・滅菌とあるが、供給する設備への清浄化と、消毒又は除染・滅菌はどのようなケースが想定されるのか事例を示されたい。[6.3. 維持管理 3)]

A 5 2 : 例えば、ユーティリティに付属しているろ過装置のフィルターについて清浄化（清掃、洗浄等）を行い、必要に応じて滅菌を追加実施することや、用時に供給接続部へ消毒を実施することなどが想定される。

Q 5 3 : 推奨される認定制度における実技確認としてプロセスシミュレーションテスト結果を採用することは可能か。[8.1. 職員の教育訓練 4)]

A 5 3 : 職員の認定制度における実技確認の1つとして、プロセスシミュレーションテストの結果を利用することは可能である。

ただし、プロセスシミュレーションテストの目的は、標準化された当該プロセスに影響を与えるすべての要因を総合的に評価するものであることから、参加する各職員の基本的な無菌操作技術はその必要要件を満たしていること、また、経験が浅い職員がこれに従事する場合には、より上級の職員の監督下でこれに従事することが望ましい。

Q 5 4 : 入室資格を得ていない者の当該区域への入室においては、入室資格を持つ職員がどのようなケースにおいても付き添いが必要か。[8.1. 職員の教育訓練 5]

A 5 4 : 一般的に、製造中で機器故障などのやむをえない場合など、製造中であっても、非作業時の場合などを想定している。

製造休止中であって、構造設備の定期メンテナンス時などは必須ではない。ただし、製造休止中であっても、資格を持たない者が入室することを、監督者又は入室資格を持つ職員が認識していること。

Q 5 5 : 無菌衣の付着菌試験において、なぜ、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域のみを記載してあるのか。[8.3. 職員の監督 3]

A 5 5 : 無菌操作等区域は構造設備としての安全キャビネットやアイソレータ等は無菌操作を実施する区域と定義されるため、そのバックグラウンドとなる清浄度管理区域からの退出時としている。

Q 5 6 : 原則として再着用を行わないとあるが、無菌操作等区域のバリア性能や、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域の基準によるのではないか。[9.1. 一般要件 5]

A 5 6 : 記述は原則であり、堅牢なバリア性能を有する構造設備を用いること、製品の品質が確保されていること等の観点より、製造者のリスクマネジメントの結果により再着用を行うことを否定するものではない。

Q 5 7 : 要求される無菌性の保証は、供給者の基準による保証レベルでも許容されるか。[10.1. 一般要件 2]

A 5 7 : 原材料及び工程資材に要求される無菌性保証及び確保のレベルは、それを受け入れる製造所が、製造工程での使用量や使用方法に基づいて、適切に設定するものである。供給者の保証が製造所の要求を満たすことを確認できれば、供給者の規格及び試験結果を受け入れることで差し支えないが、その場合、原則として、製造所は供給者監査等の手法を用いて、供給者の管理内容の適切性をあらかじめ評価すること。

Q 5 8 : 「原則として、無菌性の保証及び確保が必要である」の例外の規定は何を想定しているのか。[10.1. 一般要件 2]

A 5 8 : 例えば、製品の特性上、受け入れ時に無菌性を保証することができない原料等の施設への搬入が生じる場合には、目的に応じたリスクアセスメントにより適切な管理が実施できるならば、「原則として、無菌性の保証及び確保が必要である」の例外の規定として考慮されることが想定される。

Q 5 9 : ②の要求事項はどのレベルまで求めるべきか。培地や試薬等については各供給者にバイオバーデンに係る資料の提出まで要求すべきか。[10.3. 細胞以外の原料等 2]

A 5 9 : バイオバーデンに係る内容は、可能な限り、各供給者の無菌性保証に係る滅菌、試験検査等の方法等の特性について確認し、それらを使用する工程のリスクに照らして適切かどうか製造者が評価する必要についての一例を示したものであり、必ずしも一律に求めているものではない。

Q 6 0 : 全ての原料等においてエンドトキシンの管理が必要か。管理ができない原料等はどうに取り扱えばよいか。[10.3. 細胞以外の原料等 4]

A 6 0 : 原則必要であるが、自主的にエンドトキシンの評価が困難である場合には、製造元の試験成績書、実地監査の結果、その他購入する原料等のグレード（医薬品グレード）等を確認することにより管理を行うこと。製造における使用量や使用方法により、エンドトキシンが残留していた場合のリスク評価を行い原料等の使用可否を判断すること。

Q 6 1 : 要求される「滅菌保証レベル」とは、いわゆる滅菌バリデーションと同じレベルで要求されるのか。[10.6. 供給者管理 1]

A 6 1 : バリデーションの実施内容や滅菌後の無菌保証レベル等については、対象となる原料等及び工程資材が製品の無菌性へ与える影響の大きさに応じて製造業者で決定することで差し支えない。

Q 6 2 : 製造業者から滅菌保証レベルが確保されていることを示すデータを入手とあるが、バリデーションを要求するのか、また滅菌保証レベルとはどのようなものか。[10.6. 供給者管理 2]

A 6 2 : 原料等の無菌性が製品品質に及ぼすリスクに応じて、バリデーションの結果を確認すること。定期的な供給者への監査を行うことは望ましい。また、滅菌保証レベルとは、無菌性保証レベルと同義である。

Q 6 3 : 「適切な滅菌保証レベルが維持されていることを確認すること」とあるが、監査等により、供給者の滅菌（ろ過滅菌を含む）のバリデーシヨンの内容を確認する認識でよいか。

また、エンドトキシン量の管理についても同様に供給者の測定方法を確認し、その測定結果を用いてもよいか。[10.6. 供給者管理 2)]

A 6 3 : 差し支えない。また、エンドトキシン量の管理についても、供給者の測定結果を使用する場合には、監査等により供給者の品質管理方法が適切であることを確認すること。

Q 6 4 : 製造工程の途中での一時的保管とは具体的にはどのようなケースが想定されるのか。[11.5. 保管 1)]

A 6 4 : 中間製品の凍結など、最終製品となるまでの工程の間で、一時的に保管することが想定される。

Q 6 5 : 「全ての工程」のうち、作業内容や汚染リスクが同等と考えられるものについてはグループ化して実施することでも差し支えないか。[12.2.2. 実施要領 1) 対象工程]

A 6 5 : 差し支えない。ただし、グループ化の基準や繰り返し回数、実施頻度等についてあらかじめ明確としたうえで、実測データや技術的な考察等からその適切性について評価しておくこと。

Q 6 6 : 軽微な作業手順の変更でも、その都度プロセスシミュレーションをやり直す必要があるのか。[12.2.2. 実施要領 2) 時期と頻度]

A 6 6 : 変更内容が無菌操作への影響を検討し、汚染リスクへの影響が無く、「実用的で最大量」を越えないと判断される場合には、定期時に実施することで差し支えなく、その都度追加的に実施する必要はない。

Q 6 7 : プロセスシミュレーションに未参加の職員でも、上級職員の監視指導下であれば無菌操作を実施してもよいか。[12.2.2. 実施要領 5) 職員]

A 6 7 : 無菌操作が適切に実施できる体制が確保され、その上、「無菌操作に関する教育訓練が重要」とあるように、教育訓練によりスキル取得が認定される必要がある。スキル取得の認定に加えて、技能の確認として、プロセスシミュレーションの参加に相当する無菌操作のスキルが、少なくとも年1回の頻度で認定できるならば、上級職員の監視及び指導下での実施は許容される。

Q 6 8 : プロセスシミュレーションテストを職員の要員認定の一環として実施することを妨げないと考えて差し支えないか。[12.2.2. 実施要領 5) 職員]

A 6 8： 差し支えない。ただし、その頻度及びサンプル量ともに限られている場合も考えられ、プロセスシミュレーションテストによる検出力は必ずしも高くないため、本文に記載のとおり、スキル取得の認定等を含めた体系的な教育訓練体制が重要であることに留意する必要がある。

Q 6 9： スキル認定を受けた作業者は、従事する可能性のある無菌操作工程全てについて年1回プロセスシミュレーションを実施する必要があるのか。[12.2.2. 実施要領 5) 職員]

A 6 9： 無菌性確保に関する技能維持が教育訓練管理において、適切に実施・評価されている場合には、その実績を踏まえた運用を採用することで差し支えない。