

表 1 - 1 医薬品の製造管理・設備設計に関する主たる GMP・ガイダンス

対象		日本	米国	EU	WHO・ICH・PIC/S
GMP	全般	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 12 月 24 日,厚生労働省令第 179 号) 薬局等構造設備規則の一部を改正する省令 (平成 16 年 12 月 24 日,厚生労働省令第 180 号)	Code of Federal Regulations, Title 21 Parts 210-211 Part 210 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General Part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals	The rules governing medicinal products in the European Union, Vol.4 Good Manufacturing Practices Part - Basic Requirements for Medicinal Products	<WHO> Good manufacturing practices for pharmaceutical products : main principles, WHO Technical Report Series No.908, Annex4, 2003. <PIC/S> Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PE 009-5 (Aug. 2006)
	原薬			The rules governing medicinal products in the European Union, Vol.4 Good Manufacturing Practices Part - Basic Requirements for Active Substances as Starting Materials	
	生物学的製剤		Code of Federal Regulations, Title 21 Parts 600-680		
	治験薬	治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬 GMP)について (平成 9 年 3 月 31 日,薬発第 480 号)			
ガイダンス	原薬	原薬 GMP のガイドラインについて (平成 13 年 11 月 2 日,医薬発第 1200 号)	Guidance for Industry ; Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (Aug. 2001)		<WHO> Good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients (bulk drug substances), WHO Technical Report Series No.823, Annex1, Part3 (Section 18), 1992. <ICH> ICH Harmonised Tripartite Guideline, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (Nov. 2000) <PIC/S> GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, PE 007-2 (Jul. 2004)
	無菌製剤	無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 (平成 18 年 7 月 4 日付 厚生労働省事務連絡)	Guidance for Industry; Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (Sep.2004)	The rules governing medicinal products in the European Union, Vol.4 Good Manufacturing Practices, Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products	<WHO> Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products, WHO Technical Report Series No.902, Annex6, 2002. <PIC/S> Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex1 Manufacture of sterile medicinal products , PE 009-5 (Aug. 2006)
	生物学的製剤			The rules governing medicinal products in the European Union, Vol.4 Good Manufacturing Practices, Annex 2 Manufacture of biological medicinal products for human use	<WHO> Good manufacturing practices for biological products, WHO Technical Report Series No.822, Annex1, 1992 & WHO Technical Report Series No.834, Annex3, 1993. <PIC/S> Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 2 Manufacture of biological medicinal products for human use , PE 009-5 (Aug. 2006)
	治験薬	治験薬 GMP に関する質疑応答について (平成 10 年 3 月 5 日付 厚生省事務連絡)	Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) (Mar. 1991)	The rules governing medicinal products in the European Union, Vol.4 Good Manufacturing Practices, Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products	<WHO> Good manufacturing practices : supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans, WHO Technical Report Series No.863, Annex7, 1996. <PIC/S> Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products, PE 009-5 (Aug. 2006)

表 1 - 1 1 無菌医薬品製造における清浄度区分及び浮遊微粒子、浮遊微生物の制限値の対照表

ISO 14644-1	無菌医薬品製造における製造環境要件																					
	FDA・無菌製剤ガイダンス			EU-GMP Annex1						厚生労働省・無菌医薬品製造指針					WHO-GMP (TRS902, Annex6)					ISO 13408-1		
	清浄度 クラス 分類	クラス 呼称	dynamic condition (作業時)		クラス 呼称	at rest (非作業時)		in operation (作業時)			空気の清浄 度レベル	非作業時		作業時		クラス 呼称	at rest (非作業時)		in operation (作業時)			操作区域 呼称
許容 微粒子数 (個/m ³)			微生物 アクシヨ ンレベル (CFU/m ³)	最大許容微粒子数 (個/m ³)		最大許容微粒子数 (個/m ³)		最大 微生物数 (CFU/m ³)	最大許容微粒子数 (個/m ³)			浮遊微生物 措置 基準値 (CFU/m ³)		最大許容微粒子数 (個/m ³)			最大許容微粒子数 (個/m ³)		微生物 汚染限度 (CFU/m ³)	最大許容 微粒子数 (個/m ³)		
		0.5 μm 以上			0.5 μm 以上	5 μm 以上	0.5 μm 以上	5 μm 以上		0.5 μm 以上	0.5 μm 以上					0.5 - 5.0 μm	> 5 μm	0.5 - 5.0 μm	> 5 μm		0.5 μm 以上	
ISO Class5	100	3,520	1 (注 1)	Grade A	3,500	1 (注 2)	3,500	1 (注 2)	< 1	グレード A (ISO 5)	3,520	3,520	< 1	Grade A	3,500	0	3,500	0	< 3	Critical Processing Zones	3,500	
ISO Class6	1,000	35,200	7																			
ISO Class7	10,000	352,000	10	Grade B	3,500	1 (注 2)	350,000	2,000	10	グレード B (ISO 7)	3,520	352,000	10	Grade B	3,500	0	350,000	2,000	10	Other Processing Zones	350,000	
ISO Class8	100,000	3,520,000	100	Grade C	350,000	2,000	3,500,000	20,000	100	グレード C (ISO 8)	352,000	3,520,000	100	Grade C	350,000	2,000	3,500,000	20,000	100	Non-Sterile Support Areas	3,500,000	
ISO Class9				Grade D	3,500,000	20,000			200	グレード D	3,520,000			Grade D	3,500,000	20,000			200			
							(注 3)	(注 3)														

1 . ISO Class6 ~ Class8 の清浄度レベルに対しては、in operation(dynamic)状態の清浄度レベルが対応しているものとして表記した。

2 . ISO Class9 に対しては、Grade D (グレード D) を対応させて表記した。

(注 1) Class100(ISO5)の環境から得られたサンプルには、通常、微生物汚染が認められるべきではない。

(注 2) 5 μm 以上の粒径の微粒子が全く存在しないことが期待される。

(注 3) 作業形態による。

表 1 - 1 2 無菌医薬品製造における清浄度区分及び微生物の制限値の対照表

ISO 14644-1	FDA・無菌製剤 ガイダンス	EU-GMP Annex1			厚生労働省・無菌医薬品製造指針 (注 3)					WHO-GMP (TRS902, Annex6)		
清浄度 クラス分類	落下菌 (注 1) (直径 90mm; cfu/4hr)	落下菌 (cfu/φ90mm ・4hr)	表面 (cfu /φ55mm)	手袋 (cfu /5指)	表面付着微生物 (cfu/plate)			手指付着 微生物 (cfu/5指)	作業衣等 表面付着 微生物 (cfu/plate)	落下菌 (cfu/φ90mm ・4hr)	表面 (cfu /φ55mm)	手袋 (cfu /5指)
					装置、器具 等	壁	床					
ISO Class 5	1 (注 2)	< 1	< 1	< 1	< 1	1	5	1	5	< 3	< 3	< 3
ISO Class 6	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISO Class 7	5	5	5	5	-	5	10	5	20	5	5	5
ISO Class 8	50	50	25	-	-	-	30	適宜	適宜	50	25	-
ISO Class 9	-	100	50	-	-	-	-	-	-	100	50	-

(注 1) アクションレベル

(注 2) Class100(ISO5)の環境から得られたサンプルには、通常、微生物汚染が認められるべきではない。(注 3) plate は表面積が 24-30cm²

表 1 - 1 4 無菌医薬品製造における空調設備要件の比較

項目	FDA・無菌製剤ガイダンス	EU - GMP Annex1	厚生労働省・ 無菌医薬品製造指針	WHO - GMP (TRS902, Annex6)
クラス 100 / Grade A における気流の速度	0.45m / sec (90 feet / min) ± 20% (一方向流)	0.36 ~ 0.54m / sec (ガイダンス値) (層流)	- (一方向気流)	約 0.45m / sec ± 20% (ガイダンス値) (層流)
換気回数 (1 時間あたり)	少なくとも 20 回 (クラス 100,000 において) さらに多くの回数 (クラス 10,000 及びクラス 100 において)	- (注 1)	-	少なくとも 20 回 (Grade B,C,D において) (注 1)
運転終了後に “ at rest ” の清浄度に復帰するまでの時間	-	15 ~ 20 分 (ガイダンス値)	-	15 ~ 20 分 (ガイダンス値)
HEPA フィルタの使用区域	クラス 100 無菌操作室	Grade A,B,C (注 2)	重要区域 (グレード A) 及び 直接支援区域 (グレード B)	Grade A,B,C,D (注 3)
異なるグレードの隣接する部屋との差圧	少なくとも 10 ~ 15Pa (0.04 ~ 0.06 インチ水柱) 無菌操作室とクラスが規定されない部屋の間は十分な陽圧差 (少なくとも 12.5Pa)	10 ~ 15 Pa (ガイダンス値)	10 ~ 15 Pa 又はそれ以上 適切な差圧 (その他の支援区域 (グレード C, D) 内)	10 ~ 15 Pa (ガイダンス値)
備 考	(注 1) 換気回数はクリーンルームの大きさや機器、作業者の存在に依存する。 (注 2) “ HEPA のような適切なフィルタ ” という表現を用いている。 (注 3) Grade A については明確に記述されていないが、上記のように考えて良いと判断する。			

表 1 - 1 6 無菌医薬品製造工程の清浄度区分 (1)

< 無菌操作法 ・ ろ過滅菌製品の場合 >

工程 (作業室)	FDA・無菌製剤ガイダンス	EU - GMP Annex1	厚生労働省・ 無菌医薬品製造指針	WHO-GMP (TRS902, Annex6)
秤量		グレードC	グレードC又はD(注1)	グレードC
調製		グレードC	グレードC又はD(注1)	グレードC
ろ過				
洗浄	クラス 100,000	グレードD	グレードC又はD	グレードD (洗浄後)
最終リンス		グレードD		
滅菌 (ローディング時)		グレードD	グレードC又はD(注1)	
滅菌 (アンローディング時)	クラス 100 (注2)	グレードA (グレードB)	グレードA (グレードB)	
充填	クラス 100 (注2)	グレードA (グレードB)	グレードA (グレードB)	グレードA (グレードB)
凍結乾燥	クラス 100 (注2)	グレードA(注3) (グレードB)	グレードA (グレードB)	グレードA(注3) (グレードB)
キャッピング・巻締め	(注4)		グレードC以上(注5)	
検査				
ラベリング・包装				

- 1 . FDA は、dynamic condition (作業時) の清浄度を示す。支援清浄区域(Supporting clean area)の清浄度区分(クラス 1,000 ~ 100,000)は作業の性質により決定する。
- 2 . EU - GMP Annex1、WHO-GMP(TRS902, Annex6)、厚労省・無菌医薬品製造指針の () 内は周辺域(background)の清浄度を示す。
- 3 . 空欄は特に記載がないことを示す。
- 4 . 無菌原料製品の場合は、出発原料の取り扱いから閉塞までのすべての操作をグレードA / クラス 100 (周辺域 : グレードB / クラス 10,000) の環境で行なう (GMP・ガイダンス共通)。

(注 1) 滅菌前の製品等及び資材が、環境に暴露される製造作業

(注 2) 隣接エリアとして、少なくともクラス 10,000 を推奨

(注 3) 又は、クローズドシステム (例 : シールされた搬送トレイ)

(注 4) 局所的保護(local protection)が必要

(注 5) 当該製品の汚染リスクに応じてその他必要な措置を採ること。また、打栓から巻締めまでの間の距離と時間は、可能な限り短くすること