

1. PR for Health Care Products in Japan

- **Medical devices: PR is mandatory for terminally sterilized products, except for EOG sterilization.**
- **Pharmaceutical products: PR is being introduced.**

2. Definition of Parametric Release/JP

- **A release procedure based on an evaluation of the production records and critical parameters of the sterilization process, based on the results of validation, in lieu of release based on testing results of the final product.**

3. Definition of Parametric Release/ISO

- ✓ **Declaring a product as sterile, based on the records demonstrating that the process parameters were delivered within specified tolerances rather than on the basis of sample testing or biological indicator results.**

4. Parametric Release

- ✓ **General Notices/USP, EP, JP**
- ✓ **ICH/Q6A Guideline**
- ✓ **USP <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products - Parametric Release (draft)**
- ✓ **JP <Sterility Assurance of Terminally Sterilized Pharmaceutical Products>**

5. Traditional Autoclaving

○ **JP: 121°C for 20 min.**

○ **USP/EP: 121°C for 15 min.**

○ **Alternative: Fo > 8 (EMEA, 1996)**

6. General Notices

**for Preparation of Injections,
Ophthalmic Solution/Ointments**

○ **Unless otherwise specified,
these pharmaceutical
preparations must meet the
requirements of the Sterility
Test**

7. General Notices/JP Article 6 (2001)

- ☛ **When a high level of sterility assurance is maintained consistently, based on the records derived from validation studies of the manufacturing process and the in-process controls, the sterility test usually required for the release of the product may be omitted.**

8. High Level of Sterility Assurance

- ☛ **Terminally sterilized drugs:**
 - * Not difficult to demonstrate $SAL < 10^{-6}$
 - * How should we consider $F_0 < 8$ products ?
- ☛ **Aseptically processed drugs:**
 - * No way to demonstrate $SAL < 10^{-6}$, but may be possible in future

9. Sterilizing Methods for Pharmaceuticals

Method	Manufacturer
Autoclave	83
Steam	7
Microwave	2
Pulsed-light	1
Others	2

(Industry survey in Japan, 2000)

10. Fo Values for Moist Heated Pharmaceuticals

Fo value	Manufacturer
<2	12
2~<8	8
8~<20	7
20~<40	45
40~<60	7
>60	0

11. Releasing of Autoclaved Pharmaceuticals

Method	Manufacturer
Sterility test	69
Sterility test and BI	10
Sterility test and others	4

• (Industry survey in Japan, 2000)

12. ICH/Q6A Guideline

• Test Procedures and Acceptance Criteria for
New Drug Substances and New Drug
Products: Chemical Substances

• Feasibility study in Japan (1998-2000)

- Periodic/skip tests
- In-process tests
- Parametric release

13. **Proposed Methods for PR**

Method	Heat treatment	Bioburden ^{a)}	TAMC ^{b)}	Heat resistance
1	>15 min at 121C	< 1,000	Periodic	Periodic
2	F ₀ >8	< 1~100	Periodic	Periodic
3	F ₀ >2	Aseptic processing	Periodic ^{c)}	Periodic ^{c)}

a) Mean bioburden count plus three times its standard deviation, obtained by extensive bioburden estimation.

b) Total aerobic microbial count.

c) For pre-filtration solution.

14. **Majority Opinion on PR**

- **Two years ago: We'll never apply PR even to WFI or Saline because the risk is much greater than in the case of release based on the Sterility Test.**
- **Recently: We'd like to consider the PR for terminally sterilized pharmaceuticals.**

15. **Procedure for Application for PR in Japan**

- ✓ **Application to local governor.**
- ✓ **Review of the application at the central governmental office.**
- ✓ **GMP inspection at the plant from local /central governmental offices.**
- ✓ **Approval if inspection is satisfactory.**

16. **Q & A Issues for the PR**

- ✓ **If one of the parameters is out of specification, can we do re-sterilization of the product?**
- ✓ **Bioburden was over specification; should we recall the product batch?**
- ✓ **Can we use BI/CI for the sterilization of PR products?**
- ✓ **Can we sterilize PR products and non-PR products together in the same autoclave?**
- ✓ **Give some examples of process changes affecting sterility assurance of PR products.**
- ✓ **How should we examine the heat resistance of the bioburden?**

17. **Q & A (example)**

Q: If one of the parameters is out of specification, can we do re-sterilization of the product?

A: Yes, you can do it, if you have validation data showing that there is no change in the efficacy, safety and quality of the products after the re-sterilization and if you specified re-sterilizing conditions in your SOP. You must investigate the reason why the parameter was out of specification.

20010980

以降 P.104-P.114 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

高圧蒸気滅菌医薬品に対するパラメトリックリリース

佐々木次雄

医薬品研究, 33 巻 2 号, Page173-182 2002.

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

医薬品の無菌性保証に関する行政指導のあり方

分担研究者	大野 悌治	埼玉県健康福祉部薬務課長
協力研究者	鈴木 順子	埼玉県健康福祉部薬務課
	小林 保志	埼玉県健康福祉部薬務課

研究要旨：注射剤等は、その製剤特性から厳しい製造管理及び品質管理が要求される。しかし、製薬企業における医薬品の無菌性保証に関する取り組みには差がみられ、行政としても、それが現在の科学水準に照らし妥当であるか判断に苦慮する事例も少なくない。そこで、医薬品の無菌性保証に関して製薬企業が達成すべき目標水準となる「ガイドライン」を作成し、それに基づく指導を試みた。

A. 研究目的

医薬品の無菌性を保証するための指針となる「ガイドライン」を作成し、県内製薬企業の無菌性保証水準を向上させることにより、医薬品の有効性、安全性及び品質のより一層の確保を図る。

B. 研究方法

「ガイドライン」の作成にあたり、県内製薬企業の担当者、県衛生研究所及び薬務課担当者からなる検討会を設置した。

製薬企業の現状及び日本薬局方等の公定書を参考に、薬務課が作成した「ガイドライン」ドラフトに対し検討委員から意見を求めた。

C. 研究結果

1. 検討結果は、「無菌性保証に関する暫定ガイドライン」としてまとめた（添付資料）。（「暫定ガイドライン」中、□枠内に、検討会等における検討内容を示した。）
2. 平成14年度は、この「暫定ガイドライン」に基づき県内製薬企業の査察を

実施し、運用上の問題点等を再度検討し、最終的な「ガイドライン」を作成する。

D. 考察

1. 通常の監視業務及び検討会での情報交換から、製薬企業の無菌性保証に関する目標水準となる「ガイドライン」を作成し、レベルアップを図る必要がある。
2. 無菌を要求される製剤には注射剤、点眼剤、眼軟膏剤がある。しかし、日本薬局方製剤総則で設定されている事項に差異があるため、その製造管理及び品質管理の手法は異なる。「暫定ガイドライン」は注射剤にのみ適用することとした。
3. 「暫定ガイドライン」中の「定期的」、「頻繁に」等の表現については、平成14年度の査察等を踏まえ、より具体的にしていく必要がある。
4. 今年度の検討会及び平成14年度に行う査察等で製薬企業から出された質問

等について、「Q&A」を作成し発出する必要がある。

E. 結 論

製薬企業における医薬品の無菌性保証に関する取り組みには差が見られる。このため、製薬企業が達成すべき目標水準となる「ガイドライン」を作成し、全体のレベルアップを図る必要がある。今回、製薬企業を交えた検討会を設置し「暫定ガイドライン」を作成した。平成14年度は、この「暫定ガイドライン」に基づき県内製薬企業の査察を実施し、運用上の問題点等を洗い出

し、最終的な「ガイドライン」の作成を目指したい。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

無菌性保証に関する暫定ガイドライン

埼玉県健康福祉部薬務課

第 I 章 総則

1 目的

このガイドラインは、医薬品の品質確保対策の一環として、埼玉県内の無菌医薬品製造業者に無菌性保証に関する基本的な考え方や製造及び品質管理のあり方を示し、無菌性保証水準の向上を図ることによって無菌医薬品の有効性、安全性及び品質を確保することを目的とする。

2 適用の範囲

このガイドラインは、日本薬局方で定める無菌試験法が適用される無菌医薬品のうち注射剤に適用する。

なお、このガイドラインと同等以上、あるいは合理的な根拠により無菌医薬品の品質が確保される場合は、一律に適用を求めるものではない。

<検討内容>

このガイドラインの適用の範囲について、当初「注射剤及び点眼剤」としていたが、注射剤と点眼剤の製造管理を同一にする必要性はないのではないかという意見があったため、最終的には「注射剤」のみに適用することとした。

3 行政の責務

埼玉県は、このガイドラインの趣旨等を関係者に周知徹底し、県内の無菌医薬品の製造業者が現在の科学水準に照らし妥当な無菌性保証水準を確保するよう必要な指導を行うものとする。

4 無菌医薬品の製造業者の責務

無菌医薬品の製造業者は、無菌医薬品の製造及び品質管理の内容が現在の科学水準に照らして妥当なものであることを常に検証し、高い無菌性保証水準の確保に努めるものとする。

第Ⅱ章 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

無菌医薬品の製造管理及び品質管理等について、共通した管理事項、留意事項について、この項目に記載する。

<検討内容> (第Ⅱ章全体について)

以下に掲げている事項については、大部分は第14改正日本薬局方(以下、「14局」という。)の参考情報の「5. 最終滅菌医薬品の無菌性保証」、「6. 最終滅菌報及び滅菌指標体」、「16. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」から引用したものである。

当初は、14局をそのまま引用していたが、これらに記載されている表現を用いると、バリデーション基準(平成7年3月1日付け薬発第158号、厚生省薬務局長通知)に掲げられているものとは別に、責任者や手順書及び手順書の項目を設け、作成するように読みとれるので、表現の見直しを行った。

例) 「滅菌バリデーション責任者」 → 「バリデーション責任者」
「滅菌バリデーション手順書」 → 「バリデーション手順書」
「次に掲げる次項を・・・」 → 「次に掲げる内容を・・・」

その他、個別の具体的な内容は、各項目に記載する。

1 全般的事項

- (1) 無菌性保証水準は、最終滅菌法により製造される医薬品については、通例 10^{-6} 以下であること。また、無菌操作法により製造される医薬品については、 10^{-3} 以下であることを定期的に確認すること。
- (2) 滅菌方法等は、主薬の熱安定性や物性等を考慮したうえ、適切な方法及び条件を採択すること。なお、滅菌条件の検討の経緯や試験データ等は適切に管理すること。
- (3) 無菌医薬品の調製から滅菌までの間に要する最大許容時間については、微生物の増加、ピロジェンの発生等に留意し、適切に設定し管理すること。

<検討内容>

14局の製剤総則に注射剤の調製から滅菌までの間に要する時間についての記載があるが、各製造所における最大許容時間を設定するべきであるという意見があり、掲載することとした。

(4) 無菌医薬品の製造業者は、原則として以下の項目について、滅菌バリデーションを実施し、その結果に基づいて日常の滅菌工程管理を行うこと。

ア 滅菌工程

イ 滅菌工程を支援するシステム（高圧蒸気滅菌における蒸気供給設備等）

<検討内容>

当初は14局から引用していたため、品目毎にこれらのバリデーションを行う旨の記載であったが、品目毎にバリデーションを要しないことがあるので表現を改めた。

なお、「滅菌工程を支援するシステム」については、バリデーション基準にある「製造を支援するシステム」の一部と考えられ、この表現ではわかりにくいとの意見もあり、「（高圧蒸気滅菌における蒸気供給設備等）」を付け加えた。

(5) 無菌医薬品の製造業者は、滅菌バリデーションに関して、次に掲げる内容をバリデーション手順書等に記載すること。

ア バリデーション責任者の業務範囲及び権限に関すること

イ 滅菌バリデーションの実施時期に関すること

ウ 滅菌バリデーション実施結果の報告、判定及び承認に関すること

エ 滅菌バリデーションに関する書類の保管に関すること

オ その他、必要なこと

(6) バリデーション手順書には、制定者及び制定年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由を記載すること。

(7) バリデーション手順書の内容についての改廃の手続きを明確にした上で、バリデーション手順書を適切に管理すること。

(8) バリデーション責任者は、バリデーション手順書に基づき、製造しようとする品目について、滅菌バリデーションの実施内容を考慮した上で、次の事項を定めた滅菌バ

リレーションの実施計画書を作成すること。

- ア 対象医薬品名（品目名）
- イ 当該滅菌バリレーションの目的
- ウ 期待される結果
- エ 検証の方法（検証結果の評価方法を含む）
- オ 検証の実施期間
- カ 滅菌バリレーションを行う者（担当者）の氏名
- キ 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由
- ク 当該滅菌バリレーションに関する技術的条件
- ケ その他当該滅菌バリレーションの実施に必要な事項

<検討内容>

クにある「技術的条件」とは、具体的に何を指しているか明確にする必要があるという意見があった。

(9) バリレーション責任者は、滅菌バリレーションの実施計画書に従い、次の滅菌バリレーションを実施すること。

- ア 製品適格性の確認
(製品等が滅菌後に意図した仕様に適合していることの確認)
- イ 設備適格性の確認
 - (ア) 据付時適格性の確認
 - (イ) 運転時適格性の確認
- ウ 稼働性能適格性の確認
 - (ア) 物理的稼働性能適格性の確認
(滅菌工程全体を通して、管理可能な因子（温度分布、時間等）の確認)
 - (イ) 微生物学的稼働性能適格性の確認
(滅菌法に応じた適切な指標となる微生物について、無菌保証ができることの確認)

<検討内容>

次の表現について、定義又は補足説明を行うべきであるという意見があった。

ア 製品適格性の確認

ウ 稼働性能適格性の確認

(ア) 物理的稼働性能適格性の確認

(イ) 微生物学的稼働性能適格性の確認

そのため、ア及びウの(ア)については、14局の解説書から引用し、それぞれ()を付して補足を行った。ウの(イ)についても、当初、14局の解説書から引用していたが、解説書にある表現であると、必ず*Bacillus stearothermophilus*により確認しなければならないように読みとれるとの意見があり、上記の表現にした。

- (10) 滅菌バリデーション及び日常の工程管理に使用するバイオロジカルインジケータ（以下、B Iという。）は、その仕様を規定し、文書化すること。また、日常の工程管理にB Iを用いる場合には、その形状や製品への負荷形態等が、微生物学的稼働性能適格性の確認を行う際に用いたものと、同一又は同等以上の抵抗性を持つことが確認されたものであること。
- (11) 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステムについて、無菌性及び品質に影響を与える可能性のある変更を行った場合は 変更時の再バリデーションを実施すること。
- (12) 定期的な再バリデーションについては、滅菌方法や前回行ったバリデーションの結果等を考慮し、その実施方法及び実施時期等を定め実施すること。

2 製造環境

(1) 空気清浄度

ア 無菌医薬品の製造において、各作業別に要求される空気清浄度は表1を参考とし、製品の製造方法に応じた適切な管理レベルであること。

表1 無菌医薬品製造のための空気清浄度

空気の清浄度レベル グレード* ¹	最大許容微粒子数/m ³	
	非作業時	作業時
	0.5 μ m以上	0.5 μ m以上
A (層流作業区域)	3,530	3,530
B (非層流作業区域)	3,530	353,000
C	353,000	3,530,000
D	3,530,000	— * ²

* 1 作業時における最大許容微粒子数は、USP < 1116 > の規格と次のように対応している。グレードAはクラス100 (M3.5)、グレードBはクラス10,000 (M5.5)、グレードCはクラス100,000 (M6.5)、グレードDについては対応する規格はない。

* 2 作業形態により、この区域の許容微粒子数は異なる。

イ 各工程における空気清浄度の設定は次のとおりとする。なお、グレードAの区域については浮遊微粒子数を作業シフト毎等、適切な頻度を設定し、モニタリングすること。

秤量、調製：グレードC以上

(ただし、汚染を極力少なくするための追加措置が取られている場合はグレードDも許容する。)

容器供給系 (滅菌後)：グレードA

(ただし、汚染を極力少なくするための追加措置が取られている場合はグレードBも許容する。)

薬液充填、閉塞：グレードA

なお、原料段階から一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品については、出発原料の取扱い (無菌的包装状態からの開封以降) から閉塞までの全ての無菌操作をグレードAの環境で行うこと。

<検討内容>

14局から引用した各製造工程におけるグレードの設定について、「秤量工程をグレードC（あるいはD）以上で行うこと」と、「容器供給系（滅菌後）をグレードA（あるいはB）で行うこと」という内容を加えた。

ウ 空気清浄度を設定した区域については、清浄度のより低い区域等からの影響を受けないよう、差圧を設け管理すること。

エ 空気清浄度が品質に重大な影響を及ぼす工程を行う区域に設置しているHEPAフィルターのリークテストについては、定期的に行うこと。

<検討内容>

当初は、「グレードAの区域については年1回リークテストを行う」という内容を記載をしていたが、「グレードA以外の区域はリークテストをしなくても良いか」、「頻度については各製造所の実状に応じて設定するべきである」との意見があり、このとおりの表現にした。

オ 原料・容器を始めとする空気清浄度の異なる区域間の物の移動については、パスボックス、パスルーム等を介し、清浄度の低い側からの汚染等を生じないよう手順等を規定すること。

カ 充填閉塞中に製品に封入されるガス体については、除菌等ろ過された清浄なものを用いること。

<検討内容>

この検討会において、製品に封入されるガス体についても、適切に管理を行っているべきであるという意見があり、記載することとした。

(2) 環境微生物のモニタリング

ア 無菌医薬品の製造区域における環境微生物のモニタリングに関する手順について

ては、次の項目を設定し、手順書等に記載すること。

- (ア) モニタリング対象物（空気、床、壁、機械表面、作業員の着衣や手袋等）
- (イ) モニタリング対象微生物
- (ウ) モニタリング頻度
- (エ) モニタリング方法
- (オ) モニタリング対象物に対する警報及び処置基準値
- (カ) 設定基準値（警報及び処置基準値）に達した際の具体的処置手順

なお、サンプリング装置、方法及び培地は検出しようとする微生物に適したものであること。また、モニタリングにより環境を汚染しないよう留意すること。

イ 各モニタリング対象物に関する警報基準値（アラートレベル）、処置基準値（アクションレベル）は、日本薬局方等を参考に、日常管理の中で集積した十分なデータに基づき設定すること。

ウ 製造環境が設定基準値に適合しない場合は、その原因を究明すると同時に、製品の品質に影響を及ぼすかどうかを評価し、その結果に基づき当該環境下で製造した製品に対して適切な処置を講じること。

エ 環境モニタリングデータについては定期的に評価を行い、適切な清浄度管理がなされていることを確認すること。

(3) その他

作業所において使用する消毒薬は抗菌スペクトル、薬剤耐性菌の発生等を考慮して複数選定し、必要に応じて除菌ろ過を行うこと。

3 作業による汚染防止等

- (1) 作業員に対し、手洗い、手指消毒、脱衣、着衣など、更衣に関する具体的手順を規定し、更衣上の留意点の教育訓練を行うとともに、それらが遵守されていることについて定期的に確認すること。
- (2) 更衣室については、脱衣と着衣を明確に区分すること。なお、更衣室に更衣手順等のイラスト表示や姿見鏡を設置することが望ましい。
- (3) 製造作業時に着用する帽子及び作業衣は、作業性や発塵防止に優れているものを選定すること。なお、これらについては必要に応じて滅菌して使用すること。