

耐圧性	○	○
流量—水	○	
流量—エア		○

2. フィルター使用者のデータに基づく、製品（医薬品）特性を考慮した選択基準
 フィルター使用者はろ過する製品とろ過工程を考慮し、文書化された評価計画に従って、
 フィルター特性を評価する。フィルター特性はろ過される製品による影響を受けないこと
 を確認する。逆に、製品はフィルターによって影響を受けないことを確認する。たとえば
 製品成分の吸着やフィルター素材からの抽出を評価する必要がある。

（1）製品とフィルターの適合性

使用するフィルターの化学的・物理的特性および性能が製剤および製造条件に及ぼす影響
 を検討する。また、製品特有の生物学的・化学的および物理的特性がフィルターへ及ぼす
 影響を検討する。具体事例として下記が上げられる。

- ① ろ過する製品および溶媒と、フィルターとの適合性（耐薬品性など）
- ② 中間体および最終製品の安定性
- ③ 製品の構造変化
- ④ 製品の吸着性

下記は、一般的にろ過滅菌に使用される、精密ろ過フィルターの一覧である。

表2. 代表的なフィルター材質とその特性

材質	親水性／疎水性	代表的な孔径(μm)	耐熱性(°C)	pH範囲
セルロースエステル	親水性	0.1 ~ 10	<121	4~7.5
ナイロン	親水性	0.1 ~ 5	<130	2~10
ポリスルホン	疎水性	0.1 ~ 0.4	<121	1~13
ポリエーテルスルホン	疎水性	0.1 ~ 0.4	<121	1~13
ポリフッ化ビニリデン	疎水性	0.1 ~ 5	<135	1~13
親水化ポリフッ化ビニリ デン	親水性	0.1 ~ 5	<135	3~10
ポリ4フッ化エチレン	疎水性	0.02 ~ 1	<135	0~14
ポリプロピレン	疎水性	0.1 ~ 10	<121	1~14

（2）工程特性

下記項目に関し、一般にはラボスケールでの少量試験を実施する。

- ① 必要有効ろ過面積
- ② 粒子様物質やバイオバーデン低減のための、前ろ過の必要性

上述の製品とフィルター適合性や工程特性は、その使用目的の観点からプレフィルターに
 も適用される。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
新技術に関する無菌性評価及びその妥当性に関する研究

— C I P / S I P に関する中間報告 —

分担研究者 阿部 寛（大塚製薬株式会社徳島ワジキ工場）

研究要旨：近年、無菌操作を伴う医薬品製造につき、より高度な無菌性保証を行う目的で C I P / S I P、アイソレータ、BFS（ブロー／フィル／シール）の新しい技術が導入されている。そこで、ISO/TC198/WG9 での検討及び作成が進められている C I P / S I P に関する国際規格の情報収集を行うとともに解説書の作成作業等を行った。また、その他 ISO/WD13408-6「Isolator and Barrier」、ISO/WD13408-3「Freeze-drying」につき、その内容調査に努めた。

A. 研究目的

無菌操作で製造される医薬品につき、無菌性保証の観点から、全体のプロセスもしくは一部を定置的に洗浄及び滅菌を行うために、C I P / S I P を導入している場合が一般的となってきた。

しかし、設計する上での基本的な考え、その妥当性評価並びにバリデーション（DQ、IQ、OQ、PQ）については、各企業又はエンジニアリングメーカーの考えに依存している場合が多いことから、共通の基本事項（特に設計の考え、C I P / S I P のバリデーション方法）につき、情報の共有化を図り、遵守すべき基本事項を標準化する必要がある。今回、国内ガイドライン作成を前提としてこれらの情報収集を行うとともに解説書の作成等を行った。

B. 研究方法

国内ガイドライン作成を前提として、ISO/TC198/WG9 においてドラフトの作成が

進められている C I P / S I P の内容調査を行い、これらの情報収集を基にガイドラインドラフト並びに解説書の作成を中心に作業を進めた。その他、ISO/WD13408-6「Isolator and Barrier」、ISO/WD13408-3「Freeze-drying」についても内容調査に努めた。

また、滅菌に使用する蒸気の品質（非凝縮性ガスの含有量、乾燥度、過熱度）につき、簡便な方法で測定できるキットを使用し、試験的に測定を行った。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究経過

1. C I P の解説書の作成

C I P 国際規格「ISO/WD13408-4 Part1 Cleaning in place」につき、内容調査を行い、C I P プロセス設計からバリデーション及び日常管理に至るまでの管理方法及びその評価方法を考察し、国内ガイドラインドラフト（添付資料1）及び解説書（添付資料2）を作成した。

2. 蒸気の品質について

蒸気の品質を簡便な方法で測定できるスチームクオリティキットを使用し、試験的に蒸気のユースポイントで非凝縮性ガスの含有量、乾燥度、過熱度の測定を行った。(添付資料3)

D. 考 察

CIPについては、装置の設計が最も重要な部分であり、システム及び構成部品(配管、スプレー装置、ガスケット、バルブ等)は洗浄の容易さを考慮して、設計及び製作を行う必要がある。次に洗浄評価方法(スワブ法、リンス法等)を確立し、科学的な根拠に基づき洗浄許容レベルを設定することも大切である。また、予め作成したバリデーションプロトコールに従い、予測的バリデーション(DQ、IQ、OQ、PQ)を実施する。その他、日常的な管理、メンテナンス、計測機器キャリブレーション方法を規定し、遵守することも重要である。

蒸気の品質については、ISO11134、EN285等で規定されている基準を十分満足する結果が得られ、通常的设计及び管理が行われていれば、これらの基準に十分に適合できるものと推測される。試験を行う上での注意点として、非凝縮性ガスの場合、測定中の空気の巻き込み又はリークがないことを確認すること、乾燥度の場合、前後の重量を正確に測定すること又は測定前に十分なブローを行うことが大切である。この基準は、飽和蒸気が被滅菌物に直接接触する場合(ポーラスロード)に必要となるものであり、密封したもの(飽和蒸気の熱浸透等)によって二次的に滅菌されるも

の)の滅菌に対しては適用外と考える。

E. 今後の方針

CIPについては、引き続き基本的な設計、洗浄評価方法、洗浄許容レベルの設定、バリデーション方法の検討を行う。SIPについては、蒸気の品質、基本的な設計(システムの設計、構成部品の選定)、SIPサイクル、バリデーション方法に関する調査並びに検討を行う。

CIP/SIPに関する国際規格は、ワーキングドラフト段階である。内容的に主要な部分の変更はないと思われるが、今後の動向を注目し、ドラフトの改訂に伴い、より詳細な解説書を作成する予定である。

また、ISO国際規格のドラフト及び各種文献を参考に日本国内へ導入するためのガイドラインドラフトの作成を行う。

その他、アイソレータ、BFSについても情報収集及び調査を行い、基本的な部分の標準化に努めたいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 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

添付資料 1

C I P（定置洗浄）に関する指針（未完成）

本基準は、無菌医薬品のC I P（定置洗浄）における設計から日常管理に至るまでの管理方法及びその評価方法を示す。

1. 定義

本節で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

1.1 C I P

適切な洗浄剤を使用し、装置を取り外すことなく定置的に一連のシステムを洗浄する方法

1.2 工程パラメータ

工程変数に対する値

1.3 工程変数

C I P工程に関連する条件であり、洗浄効果に影響をあたえるもの。

備考：工程変数には、時間、温度、圧力、流量、洗浄剤の濃度等が含まれる。

2. バリデーション責任者

バリデーション責任者は、C I Pバリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行うこと。

- 1) 製造品目につき、C I Pバリデーションの実施計画書を作成する。
- 2) バリデーション計画書に従い、C I Pバリデーションを実施する。
- 3) C I Pバリデーションの結果を判定し、洗浄性を保証していることを確認する。
- 4) C I Pバリデーション結果を製造管理者に対して文書により、報告する。
- 5) 日常のC I P工程管理を行う。

3. 洗浄剤の選定

洗浄剤の選定には、残留物質の除去能力、除去すべき残留物質の物理的及び化学的特性、製造装置との適合性が考慮されなければならない。

洗浄剤の品質規格が確立され、文書化されなければならない。

4. C I P装置

装置は処理されるべき製品の特性に関連する洗浄の容易さを考慮して、設計され、製作されなければならない。

考慮すべき要因には、少なくとも以下のものを含まなければならない。

- 1) 装置の内表面の円滑さ
- 2) 全ての洗浄すべき表面への洗浄剤の到達性
- 3) スプレーボールなどの特別な装置を用いる必要性
- 4) 配管システムのデッドレグの存在

- 5) システムの排水性（たとえば、システム内の液留まりを完全に除去することを確実にするための配管の傾斜）
- 6) 装置（たとえば、配管、タンク、バルブ、ノズル、フィルター、ガスケット、センサー）に使用される材料の選定された洗浄剤との適合性

5. 洗浄効果の評価方法

洗浄中又は洗浄後のサンプリング方法、サンプリング量、分析方法が確立され、文書化されなければならない。

洗浄評価方法が確立され、文書化されなければならない。

洗浄の許容レベルが確立され、科学的な根拠をもって決定されなければならない。

6. CIP工程パラメータ

工程パラメータが規定され、文書化されなければならない。

工程パラメータは、予め定められた許容レベルまで洗浄可能であるものでなければならない。工程パラメータには以下のものを含む。

- 1) 洗浄剤の種類及び濃度
- 2) 洗浄剤の量
- 3) 洗浄剤との接触時間
- 4) 洗浄剤の温度
- 5) 洗浄の全時間

7. バリデーション

バリデーションは、設計の適格性、据付時適格性、運転時適格性確認、稼働性能的適格性確認からなる一連のプロセスである。

7.1 バリデーションプロトコール

バリデーションを開始する前に、バリデーションプロトコールが作成されなければならない。バリデーションプロトコールには、実施方法、判定基準を明確に規定し、対象設備及び機器、実施場所、対象品目及び工程、バリデートすべきパラメータを含まなければならない。また、実施予定、実施担当者を記載し、実施前にバリデーション責任者が承認しなければならない。

7.2 設計の適格性

CIPシステムは、その使用目的に応じて適切に設計されなければならない。システム設計、使用される設備、装置及び材料設計は、バリデーションの最初の段階で使用目的要件への適合性を検証しなければならない。

7.3 据付時適格性の確認

CIPシステム、装置及びその構成材料が確実に据付けられたことを検証しなければならない。

試験に用いる計測機器については、試験の前後で校正を行うこと。

モニタリング、制御、指示又は記録に使用されるすべての計測系のキャリブレーションが実施されなければならない。

7.4 運転時適格性の確認

洗浄剤が予め規定した許容範囲内でCIPシステムに供給する能力があることを実証しなければならない。

最も洗浄が困難である部分が得られたデータを基に特定されなければならない。

7.5 稼働性能適格性試験

稼働性能適格性試験を開始する前に、据付時適格性の確認及び運転時適格性の確認が完了しておくこと。

CIP工程につき、少なくとも連続した3回の試験を実施し、工程の再現性を確認しなければならない。

8. 従業員の教育

CIP作業を行う者は、教育訓練プログラムに従い、特別な教育訓練がなされなければならない。

9. 日常的モニタリング及び管理

CIP工程毎にデータが記録され、保存され、定期的に照査されなければならない。

10. 定期的な再バリデーション

保守点検に関する手順書を作成し、定期的に点検・整備を行うこと。

原則として年に1回は、CIP・SIPの定期的な再バリデーションを実施すること。

関連する測定機器（温度計、圧力計、流量計、導電率計等）は、定められた手順に従い、定期的に校正しなければならない。

11. 変更管理

CIP設備の主要な部分、CIPパラメータ、CIP手順、製品等を変更した場合は、変更管理を行い、再バリデーションを実施すること。

添付資料 2

C I P の解説

C I P プロセス設計からバリデーション及び日常管理に至るまでの管理方法及びその評価方法を下記に示す。

1 洗浄剤の選定

洗浄剤の選定には、残留物質の除去能力、除去すべき残留物質の物理的及び化学的特性、製造装置との適合性を考慮する。洗浄剤の品質規格を確立し、文書化する。

洗浄剤には水、温水、洗剤、アルカリ溶液、温アルカリ溶液、有機溶媒等が含まれる。水などの2次的洗浄剤を使用することによって洗浄剤の全ての残留物を除去することが必要である。

2 C I P 装置

装置は処理される製品の特性に関連する洗浄の容易さを考慮して、設計され、製作する。

下記にC I P 装置の設計で配慮すべき配管、スプレー装置、ガスケット、バルブ、フィルターハウジング、計測機器、充填機、凍結乾燥機について記載する。

2.1 配管

C I P 洗浄を行う上で、下記に示す適切な配管設計を行う必要がある。

- 1) 排水箇所まで連続的に適切な勾配がついていること。
- 2) 液が滞留する部分（図1参照）の数及び長さは、最小であること。
- 3) C I P ループの中にある配管は、できるだけ同じ径であることが望ましい。

（配管径も考慮すべきであり、流量に対して配管径が小さすぎる場合は、滞留又は流速を弱め、洗浄効果に影響を及ぼす結果となる。）

薬液が直接接触する配管については、材質としては炭素含量の低い SUS316L を用い、表面処理として電解研磨することが望ましい。

また、溶接部分は裂け目、ひび割れが生じないように溶接を行い、溶接作業時の記録及び溶接箇所の検査結果を文書化する必要がある。

2.2 スプレー装置

タンク等の容器には、効率的なC I Pを行うために、通常、スプレー装置（スプレーボール、ノズル等）が用いられる。

スプレー装置の位置（ノズルであればその噴射角度も含む）及びその数は、タンク形状及びタンク内の部品（攪拌機、タンク出入口の配管、計器類の位置等）を考慮しタンク設計の初期段階で決定する。

スプレー装置は、常時装着している場合と洗浄時のみ装着する場合がある。

その機能性の確認として、目視可能なマーカー（色素、蛍光剤たとえば、リン酸リボフラビン）を内表面に塗布し、全体の部分に洗浄液が到達していることを確認する。

また、固定式のスプレーに代わり、そのノズル自体が回転するスプレー装置も開発されている。

2.3 ガasket (シール材)

ガasketは、配管の繋ぎ部分、タンク等の容器、計器類の接続部分、ポンプ、バルブ等に使用される。

一般には、主にシリコン及びテフロン等が使用される。その選定には、シール性、耐久性及び洗浄性を十分に考慮する。

繰り返し行われる洗浄（後に行われる滅菌）に対するガasketに含まれる可塑剤等の溶出物についても、調査を行う必要がある。

また、装着するガasket部分に液溜りが生じないこと、又は熱膨張を起こし、接合部からはみ出ないように構造上の取付けに注意を要する。

2.4 バルブ

サニタリー性のバルブを用いる接液部で最も使用されるのがダイヤフラムバルブである。バルブ内の洗浄(図2参照)を容易に行うためにL/D比をできるだけ小さくする。

ボールバルブ(図3参照)、バタフライバルブは、洗浄性及び洗浄剤の残留の面から接液部への使用はなるべく避ける。

2.5 フィルターハウジング

ろ過を行う薬液の特性に応じて様々な除菌フィルターが用いられるため、そのハウジングの形状も異なる。一般にティータイプのハウジング(水平配置型)は、ハウジング上部まで十分に洗浄液が到達しないため、垂直配置型のものを使用するのが適切である。ただし、ハウジング内部に十分に洗浄液が行き渡るように構造上の工夫を要する。

2.6 計測機器

自動化したCIPシステムには、温度計、圧力計、流量計、導電率計等の様々な計器が使用されるが、これらの計器類の設置場所及びその数は、プロセス管理の必要性、洗浄の容易さを考慮し、装着する。

圧力計には、一般にサニタリー式のダイヤフラム式の圧力計が用いられる。取付け位置については、配管に対して、下部に設置すると液溜り、微粒子の堆積を起こし、上部に設置した場合は気泡を捕捉することになるため、洗浄性を考慮した場合、配管に対して水平方向に設置することが望ましい。

2.7 充填機

近年、充填工程の一連ライン(充填ヘッドタンク、ピストン、チューブ、充填針及び配管)をCIPするシステムが導入されつつある。

充填ラインのCIPは、ピストン、チューブ等の細かな部分を洗浄するため、液溜りが生じないシステムにする必要がある。また、個々のチューブ、ピストンは、均等に一定の流速で洗浄される必要がある。

ピストン・ノズル等の充填部品がCIPは定置洗浄できない場合は、洗浄・滅菌後の無菌的な組み立てに配慮する。

2.8 凍結乾燥機

チャンバー内部及び全ての棚部(表・裏)を洗浄液が均一に行き渡るようにすること。

チャンバーとコールドトラップとの間にある主弁部分、コールドトラップの部分も洗浄できることが望ましい。凍結乾燥設備のCIP工程では、水温、水圧、各ステップの時間等の管理が重要であ

る。

3. 洗淨効果の評価方法

洗淨中又は洗淨後のサンプリング方法、サンプリング量、分析方法を確立し、文書化する。

洗淨評価方法を確立し、文書化する。

洗淨の許容レベルが確立され、科学的な根拠をもって決定する。

3.1.1 洗淨評価方法

洗淨の評価を行う試験法として、一般に以下に示すスワブ法、リンス法、プラセボ法等がある。

3.1.2 スワブ法

スワブ法は、直接表面部分を拭き取る方法であり、一般によく用いられている。FDAも設備内部の表面からサンプリングするスワブ法を推奨している。スワブ法は、設備内に固化したものまたは洗淨されずに付着したものを適切な溶媒を用いて直接サンプリングできるという点では優れているが、無菌製剤の製造設備では、構造上拭き取ることが困難な部分（タンクの底部、細い配管内部、チューブ、充填ポンプ）がある。

洗淨が困難な場所は、タンクの上面及び側面、フィルターハウジング、分岐配管部分等であり、設備上洗淨されにくいと考えられる部分を拭き取る必要がある。クオリフィケーションの段階では、リン酸リボフラビン等のマーカーを用いて、特にスプレーボールで洗淨される部分、分岐配管部分が確実に洗淨できることを事前に評価しておくことが望ましい。また、スワブ法を用いる場合には、拭き取り方法、主薬の回収率、拭き取り面積の正確性によって試験結果がばらつくことが考えられるため、予め試験方法をバリデートしておくことも大切である。

3.1.3 リンス法

最終リンス水をサンプリングして、残留を確認する方法であり、接液する全ての部分を評価できるという点では、スワブ法よりも優れている。ただし、一般に無菌製剤の場合、リンス水には注射用水等が用いられるため、水に難溶性の薬物または配管内に固着するものは評価できない。また、リンスする量が多い場合には、溶出する薬物の濃度が低くなるため、検出感度の高い測定法が必要となる。

3.1.4 プラセボ法

洗淨後に次回に製造する製品のプラセボを調製して、実際に接液部を流し、製品中への混入を評価する方法である。次に製造する製品にコンタミしないことを正確にシミュレートできる点では優れている。

そのほかに主薬が最も溶けると考えられる溶媒（調製量よりも少ない量）を用いて、実作業に基づき調製工程から充填工程までの接液する部分を流し、充填針からその液を採取し、主薬の残留を確認する方法もある。

3.2 洗淨許容レベルの設定

洗淨許容レベルの設定については、一般に以下に示す3つのレベルの中で1番厳しい値を許容レベルとして採用する。

A.投与限界量(0.1%)

製品の最小薬効量の0.1%が他の医薬品（すなわち洗浄後、次に生産する製品）の一日当たりの最大投与量に残存しないこと。

算出法)

- I：製品Aの最小薬効量×0.1% (μ g/day)
- J：製品Bの最大投与量 (個/day)
- K：製品Bの1バッチ当たりの生産量 (個/Lot)
- L：製品Aと製品Bに共通の接液面積 (cm^2)
- S：スワブ面積 (cm^2)
- F：回収率

$$\text{残留許容レベル} = I \div J \times K \div L \times S \times F \quad (\mu \text{ g/swab } \text{cm}^2)$$

最小薬効量及び製品Bの1バッチ当たりの生産量が低く、最大投与量が高い場合、最も厳しい許容レベルとなる。また、接触する表面面積、回収率等に関するデータは、得られた根拠を明確にしておく必要がある。

洗浄剤の許容レベルを設定する場合は、最小薬効量にLD₅₀を用いて上記と同じような方法で洗浄許容レベルを設定することもできる。2種類以上の洗浄剤が使用される場合は、最も毒性の高い成分が用いられる。

B.10ppm 限界

他の医薬品にその残留物が10ppm以上混入しないこと。

算出法)

- R：製品Aの有効成分 10 (ppm)
- S：製品Bの生産量 (kg/Lot)
- T：製品Aと製品Bに共通の接液面積 (cm^2)
- S：スワブ面積 (cm^2)
- F：回収率

$$\text{残留許容レベル} = R \times S \div T \times S \times 1000 \times F \quad (\mu \text{ g/swab } \text{cm}^2)$$

C.目視レベル

洗浄後、内部に目視で判定する残留物がないこと。

一般に目で観察できるレベルは $100 \mu \text{ g}/4\text{inch}^2$ ($387.5 \mu \text{ g}/100\text{cm}^2$)である。10ppm 限界については、食品法規に基づいて設定されている規格であり、前に製造した製剤の主薬が人に対してヒ素、重金属、またはそれに類似するものと比べて危険でないとして仮定した場合、各種賦形剤の重金属、ヒ素等の規格を参考に“1ppm 限界”を採用することも考えられる。また、目視検査の場合、無色澄明な液体の製剤であれば、残留物がないことを目視で判定することは困難な場合もある。

4 CIP工程パラメータ

工程パラメータを規定し、文書化する。工程パラメータは、予め定められた許容レベルまで洗浄可能であること。工程パラメータには以下のものを含む。

- 1) 洗浄剤の種類及び濃度
- 2) 洗浄剤の量
- 3) 洗浄剤との接触時間
- 4) 洗浄剤の温度
- 5) 洗浄の全時間

CIPで重要なパラメータは、時間、温度、洗浄剤濃度、流速である。

時間：

最も重要でかつ修正しやすいパラメータであり、他のパラメータを固定し、このパラメータを変動させることによって、洗浄条件を決定する場合が多い。

各洗浄プロセスのステップは、すべて時間に関連しており、その精度及び信頼性を検証することが大切である。

温度：

洗浄プロセスの有効性を高めるために、洗浄液及びリンス水を加熱する場合が多い。最大負荷の条件下で温度制御が適切に行われていることを確認しなければならない。

洗浄剤の濃度：

洗浄剤の濃度は、洗浄効果に直接影響を及ぼすパラメータであり、手動調製又は自動調製する場合においても、予め決められた洗浄剤の濃度が維持される必要がある。

酸、アルカリ、有機溶媒等の洗浄剤を使用する場合、洗浄効果及びその残留も考慮し、その濃度及び洗浄順番を決める必要がある。

流速：製造機器内、タンク及び配管を流れる洗浄液の流量は、洗浄効果に影響を及ぼすので流速の制御が適切に実施され、予め設定した最小流量を維持できることを確認する必要がある。

5 バリデーション

バリデーションは、設計の適格性、据付時適格性、運転時適格性確認、稼動性能的適格性確認からなる一連のプロセスである。

予測的バリデーションでは、デザインクオリフィケーション (DQ)、インスタレーションクオリフィケーション (IQ)、オペレーショナルクオリフィケーション (OQ)、パフォーマンスクオリフィケーション (PQ) の各段階で適格性試験を実施する。

DQ：品質設計に基づき設備のクオリフィケーションを行う段階であり、設備のコンセプトを明確にし、設備機器の仕様を決定する。

IQ：据付けられた設備機器が設計通りの仕様であり、計測機器が正しく作動することを確認する。

OQ：プラセボまたは水運転を行い、実際に作動することを確認する。

PQ：チャレンジテスト、ワーストケース試験を連続3回以上行い、各プロセスの適格性を確認する。

予測的バリデーションを進める上で最初にバリデーションマスタープランを作成する。その中には、設備の概要、バリデーションのスケジュール、各クオリフィケーションの試験項目及び判定基準、責任体制、作業員の教育プログラム等を盛り込む。バリデーションマスタープランは早い段階から作成されるため、個々の設備の仕様または試験項目に変更が生じることから、各クオリフィケーションの段階で見直しを行い、その変更履歴も記録する。

5.1 バリデーションプロトコール

バリデーションを開始する前に、バリデーションプロトコールを作成する。バリデーションプロトコールには、実施方法、判定基準を明確に規定し、対象設備及び機器、実施場所、対象品目及び工程、バリデートすべきパラメータを記載する。

5.2 設計の適格性

CIPシステムは、その使用目的に応じて適切に設計する。システム設計、使用される設備、装置及び材料設計は、バリデーションの最初の段階で使用目的要件への適合性を検証すること。

5.3 据付時適格性の確認

CIPシステム、装置及びその構成材料が確実に据付けられたことを検証する。

試験に用いる計測機器については、試験の前後で校正を行うこと。

モニタリング、制御、指示又は記録に使用されるすべての計測系のキャリブレーション実施する。据付時の適格性確認において計測機器のキャリブレーションは、最も重要な項目の一つである。センサーは、設計段階で工程要件に適合するものを選択すべきである。たとえば工程を $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 以内で管理するのであれば、 $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ の $1/3$ に相当する $\pm 0.33^{\circ}\text{C}$ 以上の精度を有するセンサーを装備する。また、キャリブレーションを行う場合、標準器の精度は測定するセンサーの規格の $1/3$ 以上に値する精度が必要である。

なお、IQ段階では、センサー単体及び模擬信号を入力して試験するループ試験を用いてクオリフィケーションを行い、定期的にはセンサーから末端の記録計又は指示計までの総合ループでキャリブレーションを行う。

5.4 運転時適格性の確認

洗浄剤が予め規定した許容範囲内でCIPシステムに供給する能力があることを実証する。

最も洗浄が困難である部分が得られたデータを基に特定されること。

5.5 稼働性能適格性試験

稼働性能適格性試験を開始する前に、据付時適格性の確認及び運転時適格性の確認を完了しておく。

CIP工程につき、少なくとも連続した3回の試験を実施し、工程の再現性を確認する。

6 従業員の教育

CIP作業を行う者は、教育訓練プログラムに従い、特別な教育訓練を実施する。

7 日常的モニタリング及び管理

CIP工程毎にデータが記録され、保存され、定期的に照査する。

CIP毎に洗浄液の温度、流速、温度、圧力、必要ならば導電率、TOCに関する情報が記録され、予め設定した許容条件に適合していることを確認する必要がある。アラートレベルを超えた場合、その原因調査を行い、アクションレベルを超えた場合は、是正措置を行う。また、CIP手順書の中には、CIPの実施頻度、手順、CIP開始から完了までの各ステップの概略図及び条件、必要ならば配管の繋ぎ変え作業、作業上の注意事項も含まれる。

8 定期的な再バリデーション

メンテナンスに関する手順書を作成し、定期的に点検・整備を行うこと。

CIPプロセスに使用される部品（配管、タンク、バルブ、ノズル、フィルターガasket、センサー）の確認項目、交換頻度等を規定し、メンテナンス計画に基づき、メンテナンスを実施する。例えばダイヤフラム式バルブ又は圧力計が劣化によって構造上の欠陥が生じると、品質に重大な影響を及ぼす可能性があるので注意を要する。

原則として年に1回、CIPの定期的な再バリデーションを実施すること。

関連する測定機器（温度計、圧力計、流量計、導電率計等）は、定められた手順に従い、定期的に校正する。各計器類につき、重要度分類（重要計器、管理計器、管理外計器等の分類）を行い、キャリブレーション間隔を決める。キャリブレーション手順書には、校正手順及び許容基準を規定し、固有の機器番号、設置場所、使用目的、型式、常用範囲を記述しておく。また、各センサーは、計装系統（指示計、記録計、調節計、PLC等へ系統）を明確にし、系統毎にキャリブレーションを実施する。

9 変更管理

CIP設備の主要な部分、CIPパラメータ、CIP手順、製品等を変更した場合は、変更管理を行い、再バリデーションを実施する。

文書化された変更管理のもとで、構造設備又はCIP条件等の変更内容を十分に検証し、洗浄保証及び洗浄条件に影響を与える可能性のある変更が行われた場合に、変更時の再バリデーションを実施する必要がある。

参考文献

- 1) ISO/TC198/WG9、Aseptic processing of health care products Part4-1:CIP(Draft)
- 2) ISO13408-1、Aseptic processing of health care products、 page 51
- 3) Cleaning and Cleaning Validation :A Biotechnology Perspective、PDA
- 4) Cleaning Validation A Practical Approach、 Gil Bismuth and Shosh Neumann、 1999、 INTERPHARM
- 5) 医薬品開発・製造におけるバリデーションの実際、川村 邦夫、1997
- 6) 第十四改正日本薬局方 p.F-25 廣川書店(2000)

添付資料 3

蒸気の品質について

ISO11134、EN285、HTM2010、JP14 において滅菌に使用する蒸気の品質として、非凝縮性ガスの含有量、乾燥度、過熱度につき規定されており、重要な管理項目のひとつとなっている。(表 1 参照) これらを簡便な方法で測定できるスチームクオリティキット(Keith 社)を使用し、試験的に蒸気のユースポイントで非凝縮性ガスの含有量、乾燥度、過熱度の測定を行った。

(図 4、5、6 表 2、3、4 参照)

ISO11134、EN285 等で規定されている基準は、十分満足する結果が得られ、通常の設計及び管理が行われていれば、これらの基準に十分に適合できるものと推測される。試験を行う上での注意点として、非凝縮性ガスの場合、測定中の空気の巻き込み又はリークがないことを確認すること、乾燥度の場合、前後の重量を正確に測定すること又は測定前に十分なブローを行うことが大切である。また、この基準は、飽和蒸気が被滅菌物に直接接触する場合(ポーラスロード)に必要となるものであり、密封したもの(飽和蒸気の熱浸透等によって 2 次的に滅菌されるもの)の滅菌に対しては適用外と考えられる。

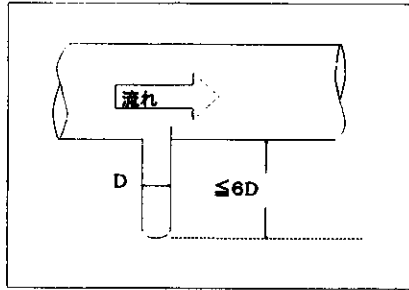


図1 分岐配管の例

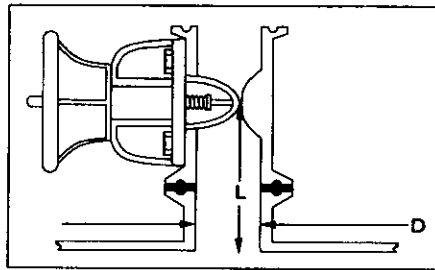


図2 ダイアフラムの例

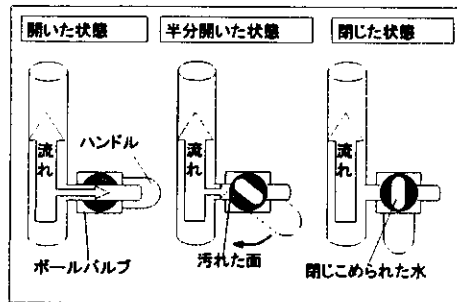


図3 ボールバルブの例

Non-condensable Gas Kit

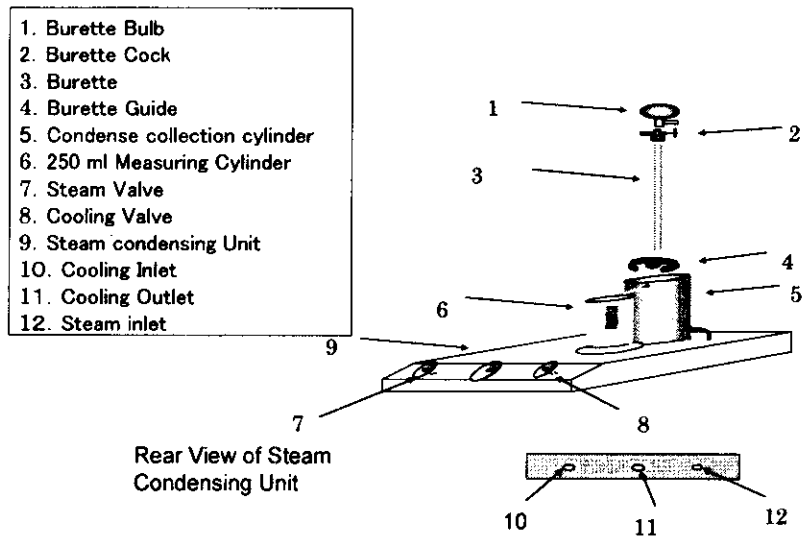


図4 非凝縮性ガスの測定

DRYNESS TEST KIT

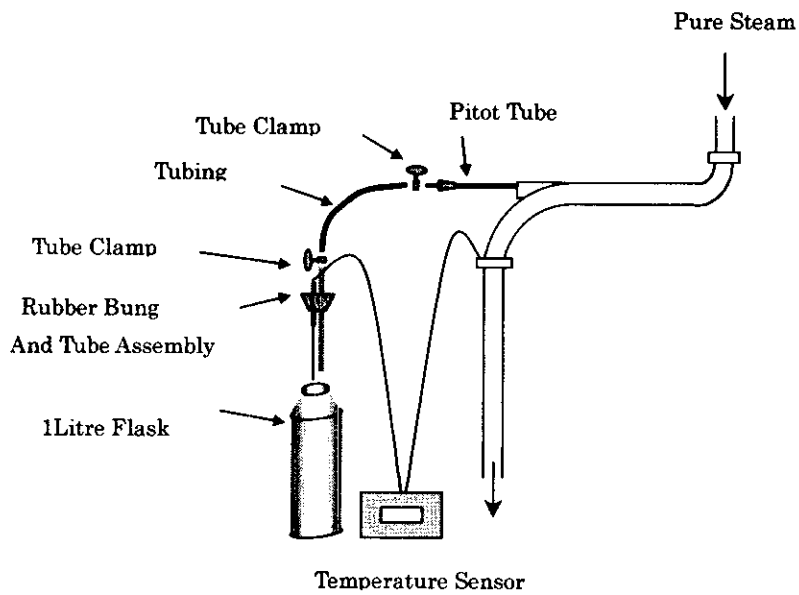


図5 乾燥度の測定

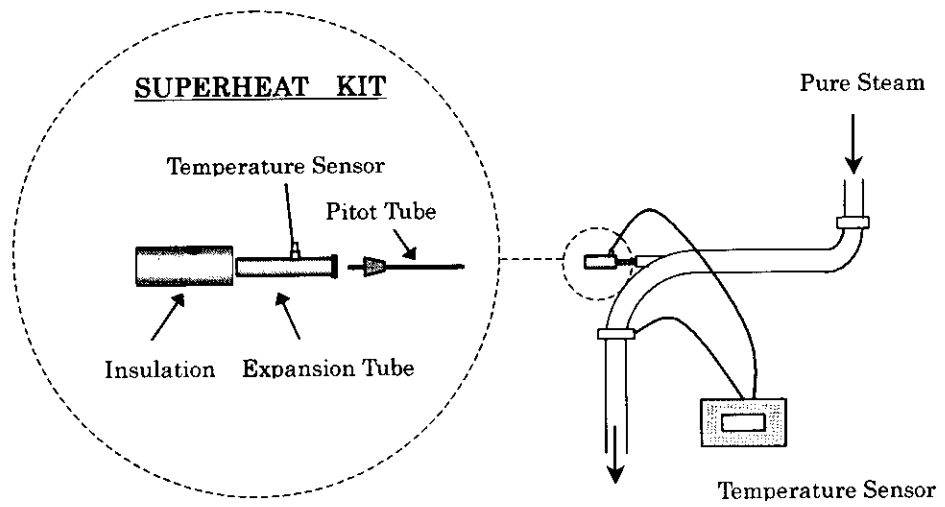


図6 過熱度の測定

表1 蒸気品質に関する基準の比較表

	HTM2010	EN285	ISO11134	JP14
乾燥度	0.90 以上	0.90 以上	0.95 以上	0.95 以上
非凝縮性ガス	3.5%以下	3.5%以下	3.5%以下	3.5%以下
過熱度	25℃以内	25℃以内	5℃未満	5℃未満

表2 非凝縮性ガスの測定結果

	1回目	2回目	3回目
Vb (ml)	0.0	0.0	0.0
Vc (ml)	150.0	163.0	113.0
非凝縮性ガス (%)	0.0	0.0	0.0

非凝縮性ガスの計算式： $100 \times (Vb/Vc)$

Vb：ビュレットに捕集されたガスの体積 (ml)

Vc：メスシリンダーに捕集された水の体積 (ml)

表3 過熱度の測定結果

	1回目	2回目	3回目
Te (℃)	100.2	100.0	100.1
To (℃)	100.0	100.0	100.0
過熱度 (℃)	0.2	0.0	0.1

過熱度の計算式： $Te - To$

Te：ピトー管の温度 (℃)

To：飽和蒸気温度 (℃)

表4 乾燥度の測定結果

	1回目	2回目	3回目
M1 (kg)	0.6447	0.6447	0.6447
M2 (kg)	1.2566	1.2681	1.2876
M3 (kg)	1.3194	1.3331	1.3764
T0 (°C)	27.1	27.1	8.2
T1 (°C)	80.7	81.6	80.7
TS (°C)	143.7	143.7	143.9
L (kJ/kg)	2133.55	2133.55	2132.97
乾燥度	0.99	0.99	0.99

乾燥度の計算式： $[(T1-T0) \times (4.18MW+0.23)] / (L \times MC) - 4.18(TS-T1) / L$

MW : テスト開始時におけるフラスコ内の水の重さ (M2-M1) (kg)

MC : 捕集された凝縮水の重さ (M3 - M2) (kg)

T0 : テスト開始時のフラスコ内の水温 (°C)

T1 : テスト終了後のフラスコ内の水温 (°C)

TS : フラスコに供給された蒸気の平均温度 (°C)

L : 温度 TS における飽和蒸気の潜熱 (kJ/kg)



Secretariat of ISO/TC 198/WG 9

Doc. ISO/TC 198/WG 9 N 151

our date 2001-12-18

our reference stt-dga

your date

your reference

To the Members of

ISO/TC 198/WG 9

"Aseptic processing of health care products"

Normative Annex for Steam Sterilization in place, Dr Kawamura

NOTE This draft was tabled at the Cologne meeting of ISO/TC 198/WG 9. It replaces the text on "normative annex for Steam Sterilization in place" as included in doc ISO/TC 198/WG 9 N 147.

At the meeting in Cologne, Dr Kawamura, Project leader, agreed to prepare a revised draft on SIP including normative Annex on Steam SIP for the discussion in Kyoto. This (new) draft will be sent to you for comment. The draft attached has been circulated for information only.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION · МЕЖДУНАРОДНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ · ORGANISATION INTERNATIONALE DE NORMALISATION

Secretariat address
DIN · Burggrafenstr. 6
10787 Berlin

Telephone
(+49 30) 26 01-27 40
(+49 30) 26 01-0

Telefax
(+49 30) 26 01-4 27 40
(+49 30) 26 01-12 31

Telex
184273 din d

Telegrams
DEUTSCHNORMEN
BERLIN

U:\DGA\Sattelmeyer\ISO TC 198 WG 9\N 151.doc