

(d) 液状の工程内に存在する物質及び医薬製品の移送用配管は、手動による洗浄用に取り外し可能な配管が、(c)①項の要件の変わりに利用される場合を除き、(c)の要件を満足すること。

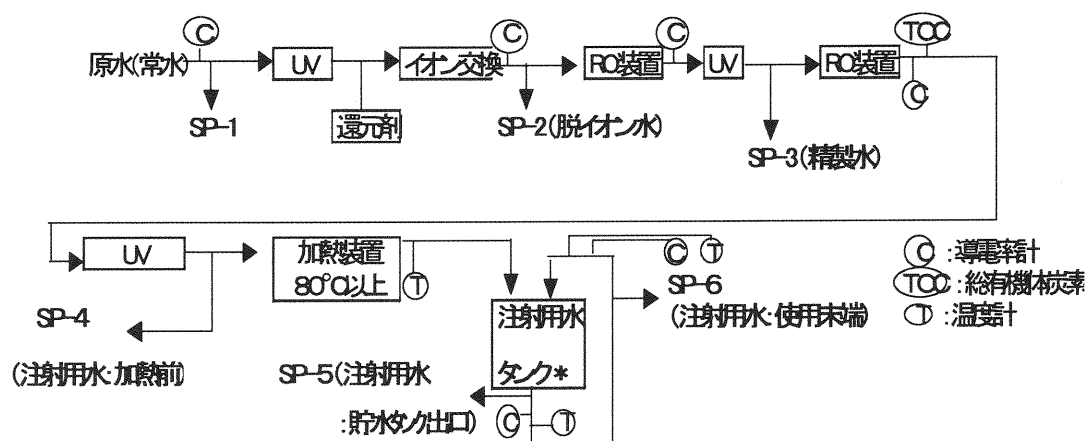
### 14.3 製薬用水設備従事者への教育訓練

製薬用水の製造と品質の管理に際しては、規定品質の製薬用水を恒常的に製造するために、構造設備の運転、保守点検、品質試験を担当する関係者に製薬用水に関する教育と訓練を実施し、記録に残す必要がある。

主な教育項目を以下に示す。

- a) 製薬用水の品質と製薬用水仕様対象製剤との関係
- b) 製薬用水設備と水質の関係
- c) 製薬用水設備の管理方法(消毒、殺菌、滅菌方法などを含む)
- d) 製薬用水の試験法と管理基準
- e) 設備内での微生物の生態(残留塩素濃度、バイオフィーム、エンドトキシン、殺菌など)
- f) サンプルング手順とその注意事項

図 1 二段 RO を利用した精製水及び WFI の製造装置とサンプリングポイント例



試料採取箇所 (SP-※)	水のグレード	試験項目	モニター項目	サンプリング頻度
SP-1	常水	JP「常水」項目・ TOC・残留塩素・エンドトキシン	導電率	1回/月 (一部1回/週)
SP-2	脱イオン水	TOC・生菌数・ エンドトキシン	導電率	1回/週
SP-3	精製水	JP「精製水」項目・導 電率・生菌数・エンド トキシン	導電率	1回/週
SP-4	注射用水 (加熱前)	塩化物、亜硝酸性窒 素、アンモニウム、導電率、 不溶性微粒子、有機性 炭素、生菌数、エンド トキシン	導電率・TOC	1回/日 (一部1回/週)
SP-5	注射用水 (貯水タワ出口)	JP「注射用水」項目・ 性状・導電率・不溶性 微粒子・生菌数	導電率	1回/日 (一部1回/週)
SP-6	注射用水 (使用末端)	JP「注射用水」項目・ 性状・導電率・不溶性 微粒子・生菌数	導電率	1回/日 (一部1回/月)

表2 製薬用水の品質と製薬用水仕様対象製剤例

	常水	精製水	滅菌精製水	注射用水	滅菌注射用水
1. 一般原薬	○	◎			
2. エアゾール剤		◎			
3. 一般液剤		◎	○	○	
4. エキス剤		◎			
5. エリキシル内用液 剤		○			
6. カプセル剤		○			
7. 顆粒剤	○	○			
8. 丸剤	○	○			
9. 眼軟膏剤		○	○		
10. 懸濁剤・乳剤		◎	○		
11. 座剤		○			
12. 散剤		◎	○		
13. 酒精剤		○			
14. 錠剤		◎	○	○	
15. シロップ剤		◎	○		

16. 注射剤				◎	○
17. 貼付剤		○			
18. チンキ剤		○			
19. 点眼剤			○	○	
20. トローチ剤		○			
21. 軟膏剤		○			
22. パップ剤		○			
23. 塗布剤		○			
24. ローション剤		○			
25. 注射剤用原薬		○	○	◎	○

注:◎は最適用法、○は通常仕様で利用される品質

#### 14.4 製薬用水の日常管理

日常及び定期的管理の実施は、初期バリデーションが充分に実証されていることが必須条件であり、これが満たされている場合は、以下の管理方法でも許容される。

日常管理項目については、インライン・モニター可能な導電率と全有機体炭素(TOC)の管理は必須であり、定期的管理項目については、製薬用水の使用目的により、上記に加えて局方各条の幾つかの化学物質、生菌数、エンドキシン、微粒子数などの管理が必要となる場合がある。

その測定頻度は、水の品質の安定度合いを考慮して決定する必要がある。

以下、特に留意すべき微生物学的管理事項について記述するが、その他の管理項目についても同様に配慮すること。

##### 14.4.1 管理手法

###### (1) サニタイゼーション(Sanitization: 消毒殺菌処理)

サニタイゼーション過程では、許容されるレベルにまで微生物汚染を減少させ、それを保持する能力を実証するバリデーションの必要がある。

加熱的方法のバリデーションは、サニタイゼーション温度がシステム全体に行き渡ることを実証するための熱分布試験を含めること。

薬剤法によるバリタイゼーションは、システム全体が適正な薬剤濃度に達していることの実証が必要であり、サニタイゼーションの工程終了後、残存薬剤が効果的に除去されていることを実証すること。

サニタイゼーションの頻度は、一般的にシステム・モニタリングの結果によって決定され、そのシステムが微生物学的管理状態において運転されており、アラート・レベルを超えないように設定すること。

微生物学的データの傾向分析から導かれる結論は、保全に有効な警告資料として使用すること。

## (2) 殺菌・滅菌処理 (Disinfection and Sterilization)

### 1) 概要

水の安定性については、工程での微生物に関するいくつかの点を特に取扱い、腐食、スケール付着、汚染などに対応処理をうまくすると同様に重要である。

微生物を化学的に制御することは防腐及びスケール付着防止から分離して考慮すべきではなく、微生物制御の必要がある。

化学殺菌の理論及び概念は、酸化及び非酸化殺菌剤による用途の点から、特別な問題を選択する指針を与えること。

### 2) 定義

化学殺菌は品質に悪影響したり、設備の汚染または腐食を生じたり、微生物の活動により変質を伴うような水中の微生物を殺したり制御したりするために行われるが、殺菌は全ての微生物を殺す滅菌とは違う点に注意すること。

化学薬品は滅菌を行えるが、薬品類の使用制限及び微生物の多様性から考えてその利用には十分な配慮をする必要がある。

## (3) オゾン殺菌・滅菌

### 1) 概要

オゾンは一世紀以上にわたり、強い酸化剤及び強力な殺菌剤として知られてきた飲用水処理に重要な殺菌適用剤である。

他の利用法には汚水処理、脱臭、カオリン及びパルプの漂白、不飽和有機化合物の特殊なオゾン分解により特殊薬品の製造などがある。

オゾン特性、その発生、及び応用を追求する項でいくつかの技法があるが、脱イオン装置の前処理段階として高純度水製造への応用が強調される。

塩素とは違いオゾンの利用によってハロホルム(CHX<sub>3</sub>)のような有害反応物質を生成せず、過剰なオゾンはすぐに分解されて酸素になる。

### 2) オゾンの物理化学

オゾン分子は角度がついた構造の三つの酸素原子で構成されており、不安定で、二原子の酸素(O<sub>2</sub>)から生じる熱は吸熱性である。

$$\Delta H = 34.15 \text{ Kcal/モル}$$

オゾンが分解して二原子の酸素になるのは極めてゆっくりした一次動力学に従って生じる。

この不安定性により通常条件下では、オゾンが安全で経済的に貯蔵されて出荷できないために、現場で作られなければならない。

オゾンは非常に強い酸化剤でその酸化電位は元素フッ素及びOHのような短命の基以外で、これに勝るものはない。

オゾンの水への溶解性は液濃度が気相の分圧に一次比例するとされる「ヘンリーの法則」で説明

できる。

室温で水へのオゾン溶解度は次数の大きさにより、酸素の溶解度を上回っているが、オゾンの水溶液は不安定である。

水溶液中のオゾンの分解速度は溶液の pH、温度、水中の微量還元種や容器壁の触媒効果のような制御しにくい多くのパラメータなどによる。

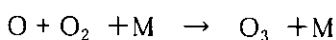
大容量では管壁面の触媒効果の減少によりかなり低い分解速度となる。

### 3) 生成反応

自然中でオゾンは電気放電(雷雨)または波長  $\lambda < 242 \text{ nm}$  ( $= 2.42 \times 10^{-4} \text{ mm}$ )の紫外線照射により二原子の酸素から生成される。

オゾン生成は三体衝突反応において酸素と反応する単原子酸素を媒介して進むということが一般に認められている。

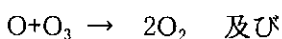
下式の M は気体中の他の分子を表している。



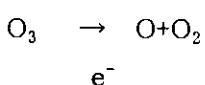
重要な中間体は酸素原子基であり、工業的には酸素基は気体を含む酸素中の電気放電、空気又は酸素の UV 放射又は高い過電圧陽極で水の電解により作られる。

ある程度まで電気放電と電解だけが工業的オゾン製造に適しているとされている。

オゾン分子はその生成に関係する種と反応する。



高電圧



このことから、オゾン製造装置で達成できる濃度及び効果に関して基本的限界があることが明らかである。

### 4) 水中の溶質とオゾンの反応動力学

基本的にオゾンは溶質と直接反応をするか分解し、その結果 OH 基を生成するが、これらは順番に連鎖反応を開始する。

直接及びラジカル反応から生じる反応生成物は通常異なったものであり、OH 基による反応軌跡は 7 以上の pH で促進される。

オゾンと有機及び無機溶質の直接反応の速度定数は幾つかの次数の大きさに散らばっている。

注意深く制御された実験室条件下で得られた動力学データを使ってオゾン処理の溶質への化学的影響を説明できるが、工業的水処理装置において、オゾン処理により誘導される相互連鎖反応

の複雑性により、全体的動力学又は速度定数から生じる反応生成物を予測することは実際上不可能である。

#### 5) UV照射によるオゾン発生

水溶液へのUV照射の酸化効果はオゾンの存在に起因することが多く、溶液中の遊離水酸基の発生はUV照射により生じ易くなるが、何らかの遊離水酸基の供給源がないと、オゾンは含まれない。直接作用であろうと遊離水酸基を発生する事を媒介する場合であろうと、オゾンは強酸化剤なので、さまざまな分子構造の有機物を破壊するのに用いられる。

TOCを構成する全ての形態の有機抽出可能物と共に、発熱性物質(パイロジェン)だけでなく他の有機物を物理的に除去する場合に、オゾン利用の推薦理由は、この破壊能力があるからである。

オゾンが残留物を残さないという報告は部分的には正しく、オゾン自体は、分子として残らないが、転換された有機物がまだ存在しており、イオン交換反応によりカルボン酸誘導体として除去されることが多い。

CO<sub>2</sub>への転換は二酸化チタンにより促進される。

#### (4) UV照射滅菌

##### 1) 定義

水の滅菌には、水中の有機物の分解を連続式に操作ができるように構成された一つ又は複数のUV照射源によるUV放射線の影響下で分子を分裂させることにある。

##### 2) 基本的構造原理:

浸漬式において、ランプは例えば趣味用の小型養魚槽に使うUV水浄化装置(10W)用として水と直接的に接触させても良いが、UVバーナーは、UV透明ガラス(石英、バイカー)の同心外装管(ジャケット、スリーブ)で分離される。

殺菌管と水の直接的接触は殆ど実用性がない理由は、低圧水銀灯だけが41℃でうまく殺菌でき、極めて低温で放射が強く抑制されるからである。

側置式の場合、UV反射装置は放射源の統合部分となっている、放射面反射器と低圧水銀灯の結合した装置が市販されている。

#### 14.4.2 製薬用水のアラート・アクションレベルとその対応

製薬用水の各条には、特定の微生物限度値は含まれていない理由は、意図的に微生物限度値を記載していないからであり、現在用いられている多くの微生物学的試験は、最終的な結果を得るのに少なくとも48時間を要するからである。

この時点では、採取試料水は、既に製造工程で使用されてしまっており、各条の規格への不適合は、それに係わる製品ロットの廃棄が必要となるが、アラートあるいはアクションのガイドラインの意図とは異なる。

製薬用水に対する定量的微生物学的ガイドラインは、その限度値を超える有意な一過的逸脱が生

じた場合に行うべき手順を確立するために実施すること。

水システムは、その設計仕様内で運転継続し、許容品質の水を製していることを確認するために、微生物学的にモニターされるべきであり、モニタリング・データを、確立されたプロセス・パラメータ又は製品規格と比較する。

プロセス・パラメータ又は製品規格に対する細かな規定には、アラート及びアクション・レベル(プロセス性能の変化指標)を確立することが重要であるので、アラート及びアクション・レベルは、適否の判定というよりも、むしろモニタリング及び制御のために使用されるという点で、プロセス・パラメータ及び製品規格と明確に区別すること。

#### アラート・レベルの定義

この値を超えた時、プロセスがその正常な運転状態から変動したかもしれないことを示す指標として警告を与えるものであり、是正措置は必ずしも必要でない。

#### アクション・レベルの定義

この値を超えた時、プロセスがその正常な運転範囲内から変動したことを示す指標の範囲であり、これを超えると、正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置が講じられるべきであることを指示している。

アラート及びアクション・レベルは、プロセス及び製品の規格許容範囲内で確立され、技術的及び製品に関連した考察との組合せに基づくべきであり、アラート及びアクション・レベルを超えても、製品の品質が損なわれるものではない。

アラート及びアクション・レベルを確立するために使用する技術的考察には、製薬用水製造装置が、必要な純度レベルの水を達成することができることを確実にするために、装置の設計仕様のレビューを含めること。

更に、試料は通常状態の水質傾向を反映するデータを集めるために、ある期間に渡って採取し、分析すること。

上記データを用いて、履歴又は統計に基づいたレベルを確立すべきであり、この方法で確立されたレベルは、プロセスの性能を測るものであり、製品関連事項とは無関係である。

アラート及びアクション・レベルに関係付けられた製品は、製品の品質関連事項及び精製プロセスを効果的に運営管理するための能力の両方を表すこと。

それらのレベルは、一般的にプロセス・データの検証並びに化学的及び微生物学的汚染に対する製品の感受性の評価に基づくものであり、製品の感受性の評価には、保存力効果、水分活性、pH等を含めてもよい。

そのレベルを超えた時でも、製品品質が損なわれないように設定すること。

モニタリング・データは、そのプロセスが許容範囲内で連続的に機能することを確実にするために定常的に分析されるべきであり、データの傾向分析は、プロセスの性能を評価するために使用すること。

この情報は、確立された運転パラメータからのズレを予想するために使用可能であり、それによっ

て適正な予防的保全の必要性に対する兆候として利用する必要がある。

製薬用水システムに対して確立された微生物アラート及びアクション・レベルは、選択されたモニタリング方法に必然的にリンクされることを認識すること。

一般的に適正と考えられるアクション・レベルは、以下の通りであるが、アラート・レベルは、過去の傾向分析による平均値+2 $\sigma$  又はアクション・レベルの70% (生菌数は50%) 以下とするのが望ましい。

飲料水: 500 cfu/mL

精製水: 100 cfu/mL

注射用水: 10 cfu/100 mL

(cfu: colony-forming units)

原料用水にグラム陰性菌が含まれていてもよいが、飲料水で禁止されているグラム陰性菌は存在してはならない。その理由は、それらの微生物が水棲環境の至る所に存在し、多くの製造過程においてその除去実施が容易でない滅菌プロセスを必要とするからである。

局所製剤の場合や幾つかの経口製剤の場合において、滅菌に耐えられないような状況が存在するので、各製造状況に適合させるために一般的アクション・ガイドラインが、目的に応じた更なる補強が、製造業者に課せられた責務とすること。

#### 14.4.3 製薬用設備の保守点検

水のシステムを管理状態に保つ事を確実にするために予防的保全計画を確立すべきであり、そのプログラムには、次のような事項を含めること。

- ①システムを運転するための方法
- ②重要な品質特性と運転条件のモニタリング・プログラム(重要な機器の校正を含む)
- ③定期的なサニティゼーションのスケジュール
- ④システム構成要素の予防的メンテナンス
- ⑤機械的なシステム及び運転条件に対する変更管理

#### 14.4.4 製薬用水設備の運転管理

水のシステムの運転方法及び、日常的保全と是正措置の実施の手順を文書化し、状況に応じて、どのような適切な措置が必要となるかについても、明確にすること。その手順は、各々の運転操作や管理機能、その仕事の実施に誰が責任を持つかなどの割り当て、及びその仕事をどの様に行うかに関する詳細かつ十分に文書化しておく必要がある。

##### (1) モニタリング・プログラム

重要な品質特性及び運転パラメータを文書化し、モニターすること。

このプログラムには、導電率計や TOC 計のようなインラインのセンサー又は記録計、運転パラメータ(例えば、炭末フィルタの圧力降下)の操作マニュアルの文書化、及び全菌数のような実験室試



験などとの組み合わせを含めること。

サンプリングの頻度、試験結果の評価要求及び是正措置を開始する際の必要条件なども、それに含めること。

#### (2) サニタイゼーション

微生物の制御は、システムの設計及び選定装置などの管理仕様に基ついた定期的サニタイゼーションが必要であり、その方法は 14.4.1(1)項の既述内容を参照すること。

#### (3) 予防的保全

予防的保全計画を施行すべきであるが、そのプログラムは予防保全実施、保全作業頻度、及びその作業方法などを確立し、文書化すること。

#### (4) 変更管理

設備や装置類の機械的構造及び運転管理などに対する変更提案は、そのシステム全体に及ぼす影響度について事前に十分評価すること。

変更後のシステムの適格性再評価をする必要があり、水処理システム変更の決定後に、影響を受ける設備・機器などの図面類、マニュアル及び手順書なども適切に改訂すること。

### 14.4.5 水処理設備と製薬用水の管理手法と手順

水処理工程において、バクテリアなどの有機汚染物質の管理が特に重要だが、活性炭、RO、イオン交換樹脂、濾過器、などでは常に菌類の増殖の抑制処理の必要がある。

しかし、最終精製処理した水をタンクに保持した場合も、タンク内及びその接続配管系中での菌の制御を考慮した管理の必要がある。

この問題は装置設計時に十分な処理基準を適用すると排除可能となるが、菌の汚染及び増殖を防止するなど、通常精製水処理設備において見過ごしになり易い配慮すべき重要項目を GMP に基づき以下にまとめると、

#### ①貯蔵水槽から精製水を循環供給する場合、配管内の流動性を保持すること。

このためには 1.5m/秒以上の線流速を与えて乱流状態を保持できるようなポンプ能力及び配管系を選定する必要がある。

これにより、配管内の滞留部をなくし、配管内面状にバイオフィームなどの境膜生成及び菌の増殖を最小化可能とすること。

#### ②分枝管の長さは最小化し、いわゆる 6D 以内になるように設計しておき、この部分の汚染状況の管理は水質状況の検査頻度を高くするなどして、清浄度を保持すること。

#### ③各装置における菌の増殖環境にあると考えられる箇所、すなわち、活性炭、RO、及びそれらの接続配管などは、熱水及びUVなどで殺菌処理可能な構造にしておき、定期的な殺菌又は滅菌処理を行うようにすること。

又この部分にはサニタリー性保持のためにねじ接続部分がないこと。

更に耐熱構造保持のための材質、例えば、ステンレス鋼 SUS316、SUS304、耐熱樹脂などの材

質を適用すること。

- ④配管内に滞留部が無いようにするために、傾斜を 1/100 以上つけ、配管の最低部位は完全に排水可能な構造にしておくことが望ましい。
- ⑤装置主要部及び接続配管がサニタリーになっており、保全及び取替などが容易に可能な構造とすること。
- ⑥各装置の水質管理上試料採取点が各装置及びユースポイントに設置されていること。
- ⑦各配管は逆流防止構造になっており、一方向の流水及び循環水を与えること。
- ⑧主要部ライン内装置の機器(精製水槽の液面計、導電率計など)及び部品類(弁、ポンプなど)がサニタリー接続になっていること。
- ⑨各ユーティリティ及び処理水質別に区切り部には流れ方向及び内容が判別できるような表示が配管面につけられていること。
- ⑩イオン交換樹脂の再生工程後、オイルフリーコンプレッサーで樹脂の逆混合用に圧縮空気を使うこと。
- ⑪精製水の循環ライン中にはフィルタがないこと。
- ⑫精製水槽には滅菌ベント・フィルタが装備されていること。

#### 14.4.6 精製水及び WFI 設備のバリデーション

GMP に基づく精製水及び WFI 供給設備のプロセス・バリデーションで留意すべき要項を列挙すると、

- ①供給源水(常水、井戸水、工業用水)は許容基準に合致しているかどうかを定期的に試験すること。
- ②洗浄、保全、サンプリング、試験、設備機器のキャリブレーション、などの標準作業手順(SOP)が準備されていること。
  - a) 毎日(少なくとも設備稼働日)サンプリングと試験においては、試料採取方法、使用容器、採取箇所と時間、試料判別法、利用装置、採取試料の分析時間、試料の処理及び認定などを文書化すること。
  - b) 精製水の試験計画には細菌含有量(生物負荷)、細菌の明細、警報・作用水準、追跡・補正などを含めること。  
この補正が必要になるのは、試料中の細菌、化学物質、導電率などが前後処理サブシステムの後、精製水移送ライン中、及びユースポイントに接している部分。
  - c)採取箇所における精製水の細・ロ傾向分析。
  - d)サニタリー要部の定期的洗浄又は滅菌処理。
  - e)細菌数、時間、圧力などの差がある試験基準に基づく、濾過装置類、脱塩塔、軟水器などを計画的にモニタリングしたり、取り替えを行い、0.2 μm の滅菌フィルタの完全性試験は取替後に行うこと。
  - f) UV 灯ガラス及びポンプなどの洗浄、ライン内導電率計のキャリブレーション、UV 光出力の測

定などを行う。

- ③全ての稼働工程記録と、サニタリー設備の取替及び保全業務の記録を保存すること。
- ④統計的及び分析的方法を確立して、フィルタ及び精製装置の再生をモニターすること。
- ⑤温水洗浄及び蒸気滅菌処理などを行う場合、バリデーションをし、基準原案、時間及び温度記録、データ解析及び最終報告の評価を行うこと。
- ⑥装置の変更及び改造に際し、再バリデーションを行うこと。
- ⑦管理値は Alert level と Action level を設定すること。
- ⑧精製処理工程の開始及び終了の手順は書面にしておくこと。
- ⑨年一回以上設備仕様の再検討を行って、仕様又は制御手順の変更の必要性を決めること。
- ⑩関連従業員の GMP 教育は継続して行い、訓練計画を確立すること。
- ⑪精製装置の製造中の水温度幅に関する情報収集を行うこと。
- ⑫各種細菌及びエンドトキシンの分析方法を含めたバリデーションを行うこと。

上記の諸点に留意し、精製水及び WFI 供給設備の設計及びバリデーションに反映させることが適切な用水管理に役立てること。

#### 14.4.7 製薬における微粒子物質

製薬用水には、注射剤中の微粒子の存在に関しては重大な懸念があるので、非経口薬剤を通じて体内へ微粒子を導入することを回避する必要がある。

非経口的注入による人体内への微粒子導入は潜在的に健康に有害であると考えられる。

しかし、問題はその微粒子径より大きくても小さくても、限界値を越えると、微粒子が有害となり、許容可能数がどれほどか、また臨界条件では疾病患者に注入される微粒子により益々体調を弱体化させることなどが重要事項として認識しておく必要がある。

懸念されることは、血液中の赤血球によって付着微粒子により生じる閉塞症の発生だけでなく、塞栓症、即ち注入物質により血管が直接閉塞される危険がある。

異物が組織内に詰まってくるにつれて、肉芽腫生成という典型的な炎症が局部的に発生しうる。

いくつかの研究により、脳、肺、他の部位などに注入粒子の埋包化現象が認められている。

重大な静脈治療を受けている患者は、体内に1 $\mu$ m以上の微粒子が 10 万個から、その 20 倍の 200 万個まで注入されている可能性があることを示した事例も医学誌に報告されている。

非経口薬から由来すると推定される微粒子による中央網膜動脈の部分的閉塞が報告されているが、この状況では、患者を盲目にしてしまうことになる。

脳の肉芽腫は動脈内への塩水液注を受けた患者の症例に見い出された事例報告もあり、このような微粒子由来の健康障害の発生と非経口薬との関係は、十分確立されていると考えられる。

従って、注射剤の WFI に由来する微粒子の問題を回避するためにも、製薬用水の微粒子管理は健康への重大な要因の一部であることを認識する必要がある。

## 15. 滅菌工程

### 15.1 一般要件

- 1) 製品と直に接する容器並びに栓は、製品の無菌性保証レベルを維持するために十分な滅菌強度を持つ適切な方法によって滅菌すること。
- 2) 上記の容器並びに栓と直に接する装置の表面も、製品の無菌性保証レベルを損なうことが無いよう、必要に応じて滅菌すること。
- 3) 滅菌対象物については、未滅菌のものと滅菌済みのものが混同されないことがないように十分な措置を講じること。
- 4) 滅菌済みの対象物については、再汚染を防止する十分な措置を講じること。基本的には本ガイドラインに定める無菌操作法に従って取り扱うこと。
- 5) 重要区域で使用する機器又は物品を滅菌するための滅菌工程については、それぞれ個別にバリデーションを行うこと。また、最低1年に1回の頻度で定期的なバリデーションを行うことが望ましい。
- 6) 滅菌に関連する工程管理、日常管理、保守管理、供給、滅菌確認などに関する手順や管理項目等は全て文書化すること。

### 15.2 高圧蒸気滅菌

- 1) 滅菌に用いる蒸気の品質は、滅菌物の本来の性能と安全性を損なうレベルにあってはならない。定期的にその性状を確認し、品質の劣化が疑われる場合は、原因を調査し適切な措置を講じること。
- 2) 設定した最大の蒸気暴露が繰り返されても滅菌物の仕様・安全性・機能が確保されること。

#### 15.2.1 滅菌工程

- 3) 工程パラメータに対する許容範囲を確定し文書化すること。
- 4) 滅菌工程において空気排除工程が必要な場合は、最大許容空気漏れ量や蒸気浸透性の確認方法などを定めること。
- 5) 滅菌工程中に滅菌物に空気や水が接触する場合は、その純度や物理量（圧力・温度等）が滅菌物の機能や安全性を阻害するものであってはならない。
- 6) 工程の確認に使用するB I やC I は、国際標準等の規格要求を満たすものであることが望ましい。
- 7) 工程の確認に参照負荷品を使用する場合は、仕様の妥当性、有効性、仕様限界等を検証し、文書化すること。
- 8) 滅菌工程の一部として滅菌以外の機能（乾燥等）を組込む場合は、その評価方法を定め、文書化し、管理項目として運用すること。
- 9) 洗浄などの前処理は滅菌工程の有効性が阻害されないように設定し、管理すること。

## 15.2.2 滅菌装置

- 1) 製造業者名、型式、寸法、構造、材質、機能、能力など、装置の主な仕様が文書化されていること。また、通常運転の方法の他に、初期設定の方法、異常時の対処方法、分解・再組立の方法、校正を含む維持・管理に関わる項目などが記載された取扱説明書があること。
- 2) 滅菌強度や処理能力など、当該滅菌工程に必要な性能を有していること。
- 3) 装置内部の壁面や構造物、あるいは配管系など、滅菌条件のストレスに曝される部分については、工程中予想される環境条件に対して十分に安定な素材を用いること。また、工程並びに製品の品質に悪影響を及ぼす可能性のある物質を放出するようなものを用いてはならない。
- 4) 装置の一貫性のある運転を確保するため、電力、圧空などのユーティリティが安定して供給されること。
- 5) 滅菌対象物が密封されていない場合は、エアレーションや復圧に用いるガスは滅菌されたものであること。ガスを無菌化するためのフィルターは、必要に応じて滅菌及び完全性試験が実施できる構造となっていること。
- 6) 滅菌に影響を与え得る工程パラメータが、当該工程に望まれる範囲内で自由に設定でき、かつこれらが再現性良く管理できること。また、滅菌対象物の性質と形態に応じて、適切な滅菌パターンが設定できること。
- 7) 滅菌工程を正確に進行させるための機構(コンピュータによる制御など)があること。連続式滅菌機においては正確に製品を搬送する機構があること。
- 8) 滅菌の目的を達成するために重要な工程パラメータについては、これを測定または制御するためのセンサー類、および記録装置を備えていること。また、センサーの仕様(種類、精度、材質)、設置位置などについては、対象となる滅菌工程の特性や要求条件から適切なものを選択すること。
- 9) 予想される工程条件に対して常に許容範囲内で運転が行われるための安全機構を有すること。また万一の異常時に重大事故を避けるための安全装置(安全弁など)を備えていなければならない。
- 10) 滅菌装置が設置される場所は、作業を行うために十分な広さと有すると共に、製品の品質を守るために必要な清浄度が確保されていること。
- 11) パネル操作や製品の出し入れなど、工程に付随する人手による作業が支障なく行えるような構造となっていること。
- 12) 製造管理システムなど、上位のコンピュータと接続されシステムとして制御されている場合は、入出力情報の詳細、制御仕様の詳細などが明確になっており文書化されていること。

13) 滅菌装置の物理的な変更や工程の変更内容を、仕様書に反映すること。

### 15.2.3 日常管理

- 1) バリデーシヨンの結果に基づき、日常の滅菌管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化し、これに基づき、個々の滅菌負荷毎に所定の滅菌工程が有効に再現されていることを実証すること。
- 2) 定期検査、保守管理、キャリブレーション、装置のテスト項目等は、その具体的な手順および頻度と共に文書化すること
- 3) 日常の滅菌管理は滅菌工程毎に実施すること。
- 4) 工程パラメータの達成を立証するためのデータを記録すること。このデータは各滅菌工程に対し滅菌チャンバー内の圧力・温度を含むこと。
- 5) 滅菌工程が規定の許容範囲内で達成されたことを立証するために、直接的な方法で工程パラメータとして設定した変数を測定し記録すること。必要な場合にはB I やC I をこれに含めること。
- 6) もし滅菌工程に蒸気浸透のための空気排除工程がある場合、定期的にリーク試験を実施すること。また乾燥など滅菌以外の性能確認が必要な場合は、文書化された方法に従い評価し記録すること。

### 15.2.4 滅菌物の取扱い

- 1) 処理後の滅菌物の取扱い手順を文書化し、その手順書に従うこと。手順書には、滅菌工程がその滅菌要求に合致していることの判定方法と判断条件を含むこと。もし滅菌達成の判定に工程パラメータ以外の手段(B I / C I 等)が必要な場合には、これを判定条件に含むこと。
- 2) 手順書には、供給処理に関する各種記録とその保管を規定すること。記録には次の項目を含むこと。各記録は管理者により確認・承認を受けること。
  - ① 工程を実施した日付、工程の開始・終了時刻
  - ② 使用した滅菌装置
  - ③ 適用した滅菌条件
  - ④ 滅菌の判定基準と判定結果
  - ⑤ 工程の物理的記録(温度・圧力)
  - ⑥ 滅菌物の特定とトレーサビリティ
  - ⑦ 作業者の氏名
- 3) 判定結果が不良であった滅菌物は文書化された所定の手続きに従い処理すること。また、不良の原因を追及し是正処置を実施すること。
- 4) 処理後の滅菌物の保管はその仕様・無菌性・乾燥性を損なうものでないこと。保管場所・保管方法・保管環境・保管期間等を予め定め、それに従い適正に管理すること。

### 15.3 乾熱滅菌

基本的な要求事項および管理方法は、高圧蒸気滅菌に準ずるものである。その他、乾熱滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 乾熱滅菌工程に脱パイロジェン機能を要求する場合は、エンドトキシン負荷試験等の適切な方法により、工程の効果をバリデートすること。
- 2) 滅菌前の対象物について、エンドトキシン量を定期的に測定すること。
- 3) 滅菌機に装着されているHEPAフィルターについては、定期的にリークテストを実施し、性能が維持されていることを確認すること。リークテストは半年に1回の頻度で実施することが望ましいが、最低でも1年に1回は行うこと。
- 4) 連続式滅菌機については、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流れ込まないことを常時監視すること。

### 15.4 電子線，γ線滅菌

- 2) 滅菌線量の設定は、被滅菌物についての適切なバリデーション結果に基づいて行うこと。
- 3) 滅菌条件のパラメータはバリデーション結果に基づき設定されること。また、そのパラメータに従って照射が行われたことを示す適切な記録を持つこと。
- 4) 予め定められた頻度で被滅菌物のバイオバーデンの調査を行うこと。
- 5) 照射を行う物品の形態は、原則としてバリデーション結果に基づき文書化すること。また、滅菌前および滅菌後の当該物品の適正な保管管理について文書化すること。
- 6) 照射を受けた物品の品名、載荷形態、数量、照射日、吸収線量についての管理をすること。また、これら滅菌を受けた物品は、その滅菌に関する状態について遡及可能な適当な識別方法（例えば滅菌ロット番号）を持つこと。
- 7) 照射がされた物品は、その保管管理上の最少包装形態毎に、その外側に照射済である表示を行うこと。
- 8) 線量測定システムは、国家標準に遡及可能であること。
- 9) 照射滅菌を委託する場合にあつては、他に定められている事項に加えて、委託者と受託者との間で少なくとも次の事項を文書により定めること。
  - ① 委託品の輸送中の無菌性保持に関する事項
  - ② 受託先より発行される照射済品であることを証明する書類の書式に関する事項
  - ③ 照射滅菌された個々のロットについて、必要な場合、委託者の求めに応じて受託者が開示する滅菌条件に関する事項。
- 10) 滅菌線量の連続的な有効性を確実にするため、適切な頻度で滅菌線量監査を実施すること。

## 15.5 高周波滅菌

基本的な要求事項および管理方法は、高圧蒸気滅菌に準ずるものである。その他、高周波滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 高周波滅菌の使用にあたっては、あらかじめ電波法による設備の申請を行って許可を得ておくこと。
- 2) 通例、 $2450 \pm 50$  MHz の高周波を用いる。
- 3) 密封容器に充てんされた液状又は水分含量の多い製品に適用すること。
- 4) 加熱時の内圧上昇に耐えられる容器であること。
- 5) 滅菌条件の設定は、被滅菌物ごとに適切なバリデーション結果に基づいて行うこと。
- 6) 製品の最終滅菌として使用する場合は、製品容器ごとに温度測定・記録し滅菌の良否を判定すること。
- 7) 高周波出力をモニタリングし、滅菌機が正常に運転していることを確認すること。
- 8) 高周波の漏れがあらかじめ設定した基準内であることを確認すること。
- 9) 高周波を発振するマグネトロンの使用時間を記録・管理し、保守計画に反映すること。

## 16. 無菌製造設備の定置洗浄 (CIP)

CIP とは、適切な洗浄剤を用いて、装置や配管を取り外すことなく一連のシステムを洗浄する方法である。

### 16.1 CIP 対応の設計要点

CIP の対象となる装置、機器、配管およびこれらに CIP に必要な洗浄剤を供給するシステムを設計するにあたり以下の事項に注意すること。

- 1) CIP を行なう装置、機器及び配管の内面は平滑であり洗浄の容易さを考慮して、選定、設計すること。また、洗浄の確認が容易な構造であること。
- 2) 装置、機器に付帯する配管はデッドレグを可能な限り少なくすること。
- 3) CIP に必要な洗浄剤を供給するシステムは安定して流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等が保たれるように設計すること。
- 4) 流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等の重要パラメータはモニター及び記録できる装置を組み込むこと。

### 16.2 洗浄剤の選定

- 1) 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。
- 2) 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。水などの二次的洗浄剤を用いて洗浄剤の全ての残留物を除去することが必要である。
- 3) 製品が接する表面の最終濯ぎ水は、原料水と同等する。



4) 洗浄剤の品質規格を確立し、文書化する。

### 16.3 CIP 工程パラメータ

CIP で対象とするすべての面のうち洗浄し難い部分はバリデーション時に特定しそれを補う作業や工程を考慮すること。バリデーション結果をもとに工程パラメータを規定し、文書化すること。工程パラメータは、予め定めた許容レベルまでの洗浄可能なものであること。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 洗浄剤の流量
- ③ 洗浄剤との接触時間
- ④ 洗浄剤の温度、圧力
- ⑤ 洗浄の全時間
- ⑥ 電導度、pH、TOC等の洗浄終点を示すパラメータ（洗浄剤の成分をもとに決定すること）
- ⑦ CIP 開始までの放置時間

### 16.4 日常管理

バリデーションの結果に基づき、日常の CIP 管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化すること。CIP 工程ごとにデータを記録及び保存し、定期的に照査すること。CIP 実施記録には、少なくとも以下の事項を記すこと。

- ① CIP 実施年月日及び時間
- ② CIP 実施前に製造された製品名と製造番号
- ③ CIP 実施後に製造された製品名と製造番号
- ④ CIP 実施作業員名
- ⑤ CIP 実施条件
- ⑥ CIP 実施条件の適合性確認
- ⑦ 洗浄終点を検出する計器のキャリブレーション

## 17. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌 (SIP)

SIP とは、装置を取り外すことなく定置的に一連のシステムを滅菌する方法である。滅菌媒体として高圧飽和蒸気を用いる方法が最も一般的である。

### 17.1 一般要件

- 1) 大きさ又は形態からオートクレーブによる滅菌が不可能な設備（タンク、充填ライン、移動ライン、ろ過システム及び注射用水システムなど）についてSIP を適用する場合は、装置内の温度計や圧力計、熱電対、湿熱抵抗性BI等の適切な手段を用いて、十分な滅菌効果（通常は、SAL<math>10^{-6}</math>）のあることを証明すること。

- 2) SIP に用いる蒸気は、精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させること。蒸気の凝縮水は、製品の仕込み水の規格（製造法を除く）に適合すること。
- 3) システム内で滅菌が最も困難な箇所（コールドスポット）を確定し、そこでのSALの達成度を定期的に検証すること。
- 4) SIP 実施後のシステムの完全性を維持すること。SIP においては、全システムがまだ蒸気陽圧下にあるうちに無菌ガス（空気又は窒素）を導入し、蒸気と凝縮水を当該システムから除去し、使用準備が整うまで陽圧下に維持すること。システムの機能として陰圧または常圧運転があるものについては、それらの条件においてもシステムの無菌性が損なわれないことを検証すること。
- 5) 自動SIP システムがない場合は、手動操作の手順を確立し、それを厳守すること。また、手順通りに操作が行われたことを記録すること。

## 17.2 装置デザインの要点

SIPによる滅菌を行う装置は、使用する蒸気および製品への適合性を考慮し、更に空気や凝縮水の溜まりを無くするように設計すること。設計時には、以下の点を考慮すること。

- ① 装置の内表面の円滑さ
- ② 滅菌すべき全ての表面への飽和蒸気の到達性
- ③ 飽和蒸気の導入位置、および分配
- ④ 配管システムに関するエアポケット、凝縮水溜り並びに不要な分岐の排除、およびデッドレグの最小化。
- ⑤ 適切な配管勾配
- ⑥ 蒸気および凝縮水の適切な排出口の設置
- ⑦ 装置の耐熱性と耐圧性
- ⑧ 装置材質の蒸気品質への適合性
- ⑨ 適切なベントフィルターの設置や陽圧保持等、SIP中および完了後の無菌性を維持するための適切な方策

## 17.3 作業員の教育訓練

SIP に係わる作業員への教育訓練としては、以下の事項が含まれること。

- ① SIPシステムの構造、工程の概要
- ② 工程異常が生じた場合取るべき処置
- ③ その他、必要な事項

## 17.4 日常管理

- 1) SIP 工程ごとにデータを記録及び保存し、定期的に照査すること。SIP を実施するごとに、システム内に装備されている温度（蒸気供給温度、タンク内温度、ドレイン末

端温度等)、圧力(蒸気供給圧力、タンク内圧力、配管内圧力等)及び処理時間に関するデータを蒸気導入から終了まで連続的に計測し、記録することが望ましい。連続的な計測および記録が出来ない場合は、滅菌パラメータが達成されたことを確認できる代替の方法を講じること。

- 2) SIP 実施記録には、少なくとも以下の事項を記すこと。
  - ① SIP 実施年月日
  - ② SIP 対象システム名
  - ③ SIP 実施作業名
  - ④ SIP 実施条件
  - ⑤ SIP 実施条件の適合性確認
- 3) SIP実施前と実施後の区別が容易且つ明確に判別できるための措置を講じること。
- 4) SIP工程において無菌ガスを導入するための無菌フィルター、ならびにタンクやチャンバーのベントフィルターは、定期的に完全性試験を行い、機能が維持されていることを確認すること。

## 18. 充填工程

### 18.1 液剤

- 1) 無菌充填は、責任の割り当てを含め、準備、滅菌から、充填後の清掃、洗浄に至る全ての手順を含めた必要な事項を文書化すること。
- 2) 無菌充填において、充填、打栓、凍結乾燥など無菌医薬品および滅菌済みの直接容器、栓が環境に暴露される作業は、重要操作区域(グレードA)で行うこと。また、直接容器等の洗浄および打栓後のキャップの巻き締めは、少なくとも支援区域(グレードC)以上の区域で行うこと。
- 3) 無菌充填中は、準備工程を含めて環境を連続的にモニタリングし、結果を評価すること。
- 4) 無菌医薬品が直接あるいは間接的に接触する設備機器表面は、バリデートされた方法によって滅菌すること。
- 5) 滅菌された設備機器は、使用されるまで無菌状態を維持できることを確認した方法で維持保管すること。
- 6) 充填用無菌バルクは、完全性試験に合格したガス用ろ過滅菌フィルターを装着した滅菌済み気密容器を用いて調製すること。但し、調製後充填ライン中で、完全性試験に合格した液体用ろ過滅菌フィルターを用いてろ過滅菌する場合は、この限りではない。用いた各ろ過滅菌フィルターは、使用後も完全性が維持されていることを確認すること。
- 7) 充填用無菌バルク容器と無菌充填装置の接続は、重要操作区域(グレードA)で無菌操作法により行うか、または、接続後に、清浄区域(グレードB)以下の環境に暴露した接続箇所および下流側をSIP滅菌すること。但し、調製後充填ライン中で、ろ過滅菌する場合は、液体用ろ過滅菌フィルターの下流側のみを滅菌対象とする。

- 8) 充填用無菌バルクの調製に用いる機密容器およびその容器と充填装置の接続装置の気密性の確認方法について、その手順を定めること。また、パッキン類などについては交換時期などを定めること。
- 9) 搬送ベルトは、重要操作区域（グレードA）または清浄区域（グレードB）と支援区域間（グレードC）を往復しないことが望ましい。やむを得ず支援区域（グレードC）から重要操作区域（グレードA）または清浄区域（グレードB）へ戻す場合は、滅菌殺菌等の方法を採用し、重要操作区域（グレードA）または清浄区域（グレードB）が汚染されることがないようにすること。
- 10) 支援区域（グレードC）を経由する滅菌ゴム栓などの資材の供給は、無菌性を保持できる方法で行うと共に、必要最小限の回数とすること。
- 11) 無菌充填工程は、工程シミュレーションで、その無菌性保証レベルを検証すること。無菌充填工程に従事する全ての作業者は、少なくとも1年に1回は工程シミュレーションに参加すること。工程シミュレーションは、ワーストケースを採用し、少なくとも1年毎に再評価すること。（ワーストケースの詳細は、プロセスシミュレーションの項参照）
- 12) 充填される無菌医薬品が生理活性の高い物質や感染性のある微生物の場合は、必要に応じて、使用した機器や充填を行った区域に対して適切な不活化処理を行うこと。また、当該区域からの排気に対しても適切な除去方法を採用すること。

## 18.2 粉末

- 1) 充てん用バルク粉末は、気密容器に保管すること。ただし、異物ならびに微生物の汚染に対してそれと同等以上の防御効果が立証されている方法を用いる場合は、この限りではない。
- 2) 保管容器の気密性の確認方法について、その手順を定めること。また、パッキン類などについては交換時期などを定めること。
- 3) 無菌操作区域の充てん部分の粒子監視は、当該区域の空調システム稼動状態でのバリデーションを通して、次のデータを調べること。そのデータにもとづいて、生産時の粉末充てん中の粒子管理基準を定めること。
  - ① 充てん機装置非稼動時
  - ② 充てん機装置空運転時
  - ③ 生産時（同時的バリデーションで実施）
- 4) 粉末充てん後に、加圧気体によって容器の外洗をする場合は、その発生する粉体は、周囲への飛散を最少とすること。
- 5) 充てん装置の組立て、充てん、ゴム栓やバルク粉体の供給などの製剤およびその接触面が環境に曝露される作業は、重要操作区域（Grade A）の環境下で行うこと。その手順およびその後の清掃方法について、手順書に定めること。