

4) 製造用ガス

製品、一次容器または直接製品接触表面に接触するガスにおける微生物の有無については定期的に監視・管理すること。

5) 日常調査

製造環境維持のため、日常データに基づく傾向分析を行い、傾向分析基準値を設定すること。製造環境の変化が基準値内（警報基準内）であっても通常域（傾向分析基準）から外れる傾向を事前に検知し、その要因の調査を実施することで、環境維持を適切におこない、空調装置などの環境維持装置のメンテナンス、滅菌・消毒法の是正目的としても行う。

10.3 環境モニタリング判定基準例

環境モニタリング頻度を表2，3，評価基準を表4に例示する。ただし、環境モニタリングにおける管理値ならびに実施頻度は、製造医薬品のタイプやボリューム、空調などの環境設備により汚染リスクは異なる。以下に述べる管理値ならびに実施頻度は、無菌操作法による無菌医薬品製造設備を、最終滅菌法適用製剤に切り替えて適用する場合の管理を基本としている。従って、適用する製剤ならびに最終滅菌法に対するリスクに基づき、その管理ならびに実施頻度を自己の責任において決定することが望まれる。

表2 微生物のモニタリング頻度

区 域	空中微生物（浮遊菌）	付着菌（装置など）	付着菌（職員）
グレードA *	作業シフト毎	作業工程終了毎	シフト毎
グレードB *	作業シフト毎	作業工程終了毎	シフト毎
グレードC **	適宜	適宜	適宜
グレードD	適宜	適宜	適宜

* 微生物のモニタリング頻度は、当該製剤に対する滅菌条件、無菌性保証水準等により、緩和又は強化することが可能。

** グレードC区域で「充てん・閉そく」作業を行う場合には、グレードBの適用とする。

- 1) これらの微生物モニタリング頻度は作業領域や作業時間に依りて増減してもよいが、製品への汚染状況や最終滅菌前のバイオバーデンを考慮し、適切にモニタリングできる頻度であることが必要である。
- 2) 滅菌条件の確立方法、無菌性保証水準、職員のレベルに依りて職員の付着菌測定頻度を設定する。充てん・閉そく操作で、初期に従事する職員は特に頻度を増やすことを推奨する。
- 3) グレードC, Dは、その他支援区域として実施される工程や作業内容によりモニタリン

グ頻度を定める。

- 4) 施設の運転開始直後（稼動時適格性評価開始時）、もしくは長期運転停止後または一部変更後には微生物及び粒子の監視を強化すること。
- 5) 職員の付着菌の管理値は、グレード A にアクセスした職員が、その後にグレード B で作業を行った場合はグレード A を適用する。ただし、微粒子管理は、製品品質の保持に必要な管理値を適用する。

表3 微粒子のモニタリング頻度

区 域	モニタリング頻度
グレードA	充てん・閉そく作業中
グレードB	充てん・閉そく作業中
グレードC	適宜
グレードD	適宜

- 6) グレード A, B では適切に頻繁に行うことを示し、必ずしも連続的に空気をサンプリングし続けることは要求しない。適宜や頻繁あるいは連続については、製品への影響により総合的に取り決めて計画されるものである。連続サンプリングは物量的及び環境維持の観点から推奨する。ただし、連続固定的サンプリング以外でも、サンプリングポイントを柔軟に変更・設定することも有効であることから、絶対的に連続的サンプリングを必須とはしない。

- 1) 非作業時の微粒子モニタリングも環境維持継続の観点から実施することが望ましい。
- 2) 微粒子の計測におけるサンプル量と吸引能力により評価判定が異なり、適切な評価ができる機器や評価方法にすること。

表4 微生物モニタリングに対する処置基準値例

項目	グレード	サンプリング個所	処置基準値
空中浮遊菌	A		1 cfu/m ³ （製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能）
	B		10 cfu/m ³ （製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能）
	C		100 cfu/m ³
表面付着菌	A	機器	1 cfu/plate（製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能）

		壁	1 cfu/plate (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
		床	5 cfu/plate (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
	B	壁	5 cfu/plate (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
		床	10 cfu/plate (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
	C	床	30 cfu/plate (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
手指付着菌	A		1 cfu/5 指 (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
	B		5 cfu/5 指 (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
	C		適宜
作業服表面付着菌	A	両腕, 胸, 頭部, 肩, などから採取	5 cfu/plate, (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
	B	両腕, 胸, 頭部, 肩, などから採取	20 cfu/plate (製品滅菌保証レベルに応じてグレードCまで緩和可能)
	C		適宜

補足1：警報基準値は適切な根拠に基づいて設定する。例えば、百分率危険率などの方法により、警報基準値を超える頻度が1%程度となるように決定する。新たな測定箇所あるいは十分なデータ数が存在しない場合は、暫定的に措置基準値の半分程度の数値設定し、データ数の蓄積あるいは年次照査結果に基づいてその値を変更する。

補足2：表面付着菌用のプレートは、一般に表面積が24-30 cm²のものをを用いる。

補足3：表の値は最大値を示す。平均値にて判断する場合は、汚染リスク評価を十分考慮すること。

補足4：作業服の付着菌採取箇所は職員の作業内容と無菌操作におよぼす影響を考慮して、適切に取り決める必要がある。

11. 高圧蒸気滅菌

高圧蒸気滅菌は、無菌医薬品の最終滅菌手段として、最も広く採用されている滅菌法である。本章に述べる要件は、高圧蒸気滅菌による滅菌を前提としたものであるが、基本的な考え方や手法の多くは、他の滅菌法にも共通に適用できるものである。

各要件を滅菌工程の確立、滅菌装置、ユーティリティー、日常管理、滅菌物の出荷判定、保守管理からなる6つの項立てに従って記述したが、製品の高度な無菌性を恒常的に保証するためには、ある要件が他の要件の前提条件となっている場合や、複数の要件が相補的に機能することが必要な場合があることにも留意されたい。

11.1 滅菌工程の確立

最終滅菌医薬品には、通常 10^{-6} 以下の無菌性保証水準(SAL: Sterility Assurance Level) が求められる。滅菌バリデーションの目的は、当該最終滅菌工程を所定の管理項目に従って実施することにより、製品に要求される無菌性が恒常的に得られることを高度に保証し、これを文書化することである。

滅菌バリデーションは、設計又は設備調達の初期段階における「要求仕様の明確化」、設計の妥当性を確認する「設計時適格性評価」、据え付けられた設備の適格性を確認する「設備適格性評価」、滅菌サイクルを開発し、ソフトとハードの両面に亘る諸条件を確立するための「性能評価検討」、及び温度計やB Iを用いて滅菌条件の達成を検証する「稼働性能適格性評価」から成る。

11. 1. 1 要求仕様の明確化

滅菌装置の設計又は調達を行う前に、要求仕様を明確にすることが重要である。要求仕様には、滅菌後の製品が持つべき特性としての製品要求、製品要求並びに生産計画に基づくプロセス要求、製品／プロセス要求を満足するために滅菌装置に対して求められる設備要求がある。

- 1) 製品要求として、最終滅菌工程に関連する以下の事項を製品毎に定め、文書化すること。
 - ① 最終滅菌後の製品に対して要求される無菌性保証水準。
 - ② 滅菌プロセス曝露前後における容器の完全性を保証する方法。
 - ③ 直接容器を包装した状態で最終滅菌を行う製品の場合、製品の包装に関する詳細な情報。
- 2) プロセス要求として、以下の事項を製品毎に定め、文書化すること。
 - ① 滅菌工程によって達成される、製品の無菌性保証水準
 - ② 滅菌に使用する蒸気の品質
 - ③ 滅菌対象物の種類と形態
 - ④ バッチサイズ
 - ⑤ 滅菌サイクル確立の方針

通常、滅菌サイクルは、性能評価試験によって、適切な運転パラメータや滅菌対象物の取扱手順等を決定することによって確立される。以下の情報を合理的な根拠に基づいて利用することにより、効率的に滅菌サイクルを確立できる場合もある。

- a) 製品、直接容器、包装材（直接容器を包装した状態で滅菌する場合）、または滅菌装置の製造者から提供されるデータ。
 - b) 既に熱浸透性やバリア性等の特性が評価された製品群に対して確立された滅菌工程との類似性に関する評価。
- ⑥ 製品の無菌性保証の方法

以下 a)～c)のいずれかの方法により、製品の無菌性保証水準を保証すること。

- a) オーバーキル法
- b) バイオバーデン／B I併用法
- c) 絶対バイオバーデン法

各方法の詳細については、ISO 17665 -1（ヘルスケア製品の滅菌：湿熱滅菌）を参照のこと。

- 3) 設備要求として、上記のプロセス要求に加え、滅菌装置の容量または処理能力、缶体の材質、運転条件の設定及び管理に関する事項、工程制御機器の仕様、プロセスパラメータの測定及び記録に関する事項、製造管理システム等の上位システムとの通信仕様、操作性及び安全性に関する事項について定めること。設備要求の詳細については、「11.2 滅菌装置」の項を参照のこと。
- 4) 要求仕様は、全て文書化され、関連する責任者によって適切に承認されること。

11. 1. 2 設計時適格性評価

滅菌装置の設計または調達業務の適切な段階で、納入される滅菌装置の仕様が、要求仕様並びにGMPの要件を満足することを確認し、文書化すること。

- 1) 設計時適格性評価に先立ち、実施のタイミング、実施方法、実施者、判定基準等を定めた計画書を作成すること。
- 2) 設計時適格性評価の結果を文書化し、責任者が適切に承認すること。

11. 1. 3 設備適格性評価

設備適格性の評価は、一般的に設備据付時適格性評価と運転時適格性評価の2つの段階に分けて捉えられる。各適格性評価項目のくりや実施の順番、及びどの段階で実施するか等については、実施企業の裁量によって決められるが、他の検証項目の結果や判定に影響を与える可能性のある項目については、その項目の実施前に検証されていなければならない。

1) 設備据付時適格性評価

滅菌装置の設備据付時適格性評価においては、仕様通りの装置が、予め定められた位置に、適切な状態で据え付けられていることを製作仕様に照らして検証すること。

滅菌装置の設備据付時適格性評価項目の一般的な例を以下に示す。合理的な根拠に基づく場合に限り、材質検査や電気検査の一部は、装置メーカーの出荷検査記録の確認を以て、現地で実施する評価に代えても良い。

- ・ 据付検査
- ・ 外観、寸法検査
- ・ 配管ラインチェック
- ・ チャンバー及びサニタリー配管、扉ガスケット等、滅菌装置の基本性能に影響を

及ぼす部品の材質検査

- ・滅菌媒体の配管溶接検査
- ・滅菌媒体及び排水管等，滅菌性能に影響を与える配管の勾配検査
- ・チャンバー及び配管の気密検査
- ・滅菌装置に対するユーティリティー接続及び供給確認
- ・一般的な電気検査を含む計装ループチェック
- ・重要計器の校正

2) 運転時適格性評価

滅菌装置の運転時適格性評価においては，機能仕様に照らして，運転動作の確認と，無負荷状態における温度分布の均一性の検証を行う。

滅菌装置の運転時適格性評価項目の一般的な例を以下に示す。

- ・扉，搬送装置等，各部の単体動作の確認
- ・無負荷状態におけるチャンバー内の温度分布の確認
- ・異常処理シーケンスを含むプログラム動作の確認
- ・滅菌装置のプログラムによるチャンバーリークテスト
- ・他設備との連動動作の確認

なお，運転時適格性評価においては，上記の項目に加えて，目標真空度に到達するまでの所要時間等，メンテナンスプログラムの基礎となる運転データを採取することが望ましい。

- ① 運転時適格性評価を開始する前に十分な試運転調整を行い，基本的な運転パラメータを確定し，文書化しておくこと。
- ② 想定される異常や誤操作に対する動作を可能な範囲で検証すること。特に滅菌温度異常に対する動作に関しては，製品の滅菌保証方法に照らして，注意深く検証すること。
- ③ 温度分布測定ポイントの数と位置は，缶体の大きさと形状に応じて適切に決定すること。チャンバー内寸法に合わせた格子状の支持具等を用い，そこに熱電対など仮設の温度計を固定して，温度を測定する方法が一般的である。
- ④ 温度分布の測定に用いる評価用の温度計は，試験の前後で校正を行うこと。

11. 1. 4 性能評価検討

熱浸透性試験を行う前に，滅菌工程の性能評価試験を行い，滅菌対象物の種類および載荷形態毎に，滅菌装置の操作条件，管理パラメータ，並びに滅菌対象物の取扱手順等を決定する。これらの条件は全て，実際の製造において高い信頼性と再現性を持つものとして確立されなければならない。

1) 一般事項として以下の各項目を決定すること。

- ① 滅菌サイクルの設定値と，期待されるプロセスパラメータ及びその許容範囲。

許容範囲については、測定計器の誤差や、プロセスパラメータの挙動特性を考慮し、合理性を以て定めること。

- ② 滅菌対象物の具体的な種類と載荷量、載荷時の滅菌チャンバー内での場所、配置、製品支持の方法。
- ③ 滅菌工程への曝露後、無菌状態を維持するために、製品自体やその1次包装に対して何らかの処理が要求される場合は、その手順。

2) 1)に加えて、高圧蒸気滅菌工程に特有の事項として、以下の各項目を各載荷パターンに対して決定すること。

- ① 運転サイクルの各段階における滅菌チャンバー内の最低、最高温度と、それらを示す位置。また、運転サイクルの各段階における温度、圧力のプロフィール。
- ② 運転サイクルの各段階における製品内の最小、最大温度とそれらを示す位置。また、運転サイクルの各段階における温度のプロフィール。
- ③ ②のデータに基づき、単位製品の中のコールドスポットと載荷形態全体の中のコールドスポットの特定。コールドスポットの特定に当たっては、必要に応じて F_0 値換算による等価評価を行うこと。
- ④ ②で特定された位置において製品にもたらされる加熱量。
- ⑤ 滅菌工程の有効性を検証するために用いられる参照負荷に関する詳細な情報。
- ⑥ 滅菌工程の実行を監視するための計器と測定値の評価方法。
- ⑦ 滅菌工程の有効性について微生物学的手法を用いる場合に、規定された位置で達成すべき滅菌能力。
- ⑧ 蒸気と空気を混合して滅菌媒体として用い、品温センサーが制御または管理用として必要となる場合は、その使用方法。

3) 製品及び容器の耐熱性を考慮して、滅菌条件を設定すること。

11. 1. 5 稼働性能適格性評価

高圧蒸気滅菌装置の稼働性能適格性評価は、当該工程のプロセスバリデーションと同義である。稼働性能適格性の評価項目は、滅菌負荷に関する熱浸透性、滅菌チャンバーの熱分布、及びB Iを使用する滅菌能力の検証からなる。

これらの評価項目は、ひとつの試験運転の中で同時に検証することが望ましい。

- 1) 熱浸透性試験は、原則として実際の製品を用いて行うこと。
ただし、参照負荷の物性データを元に、その妥当性が科学的に示される場合は、温度測定用サンプルを除き、参照負荷を用いても良い。
- 2) 最大負荷形態毎に最低3回ずつ行うこと。最小負荷形態に対する評価は、必要に応じて行うこと。
検証を行った各負荷形態が分かる図または写真を記録として残すこと。

- 3) 滅菌対象製品の種類及び特性，滅菌のバッチサイズに応じて，製品や載荷形態のグルーピングを行った上で熱浸透性試験を行っても良い。
- 4) 検証用の温度計は製品のコールドスポットと，必要に応じて最も過酷なポイントに設置すること。
- 5) コールドスポットにおいて，所定の滅菌条件が達成されていることを温度計によって確認すること。
- 6) コールドスポットにおける滅菌の達成を，バイオロジカルインジケータ（BI）によって検証すること。BIは，国際規格の要求を満たすものであること。BIの取扱いに関する詳細については，ISO 11138 シリーズ（ヘルスケア製品の滅菌：バイオロジカルインジケータ）を参照のこと。
- 7) 製品のバイオバーデンに基づいて滅菌サイクルを確立する場合，BIの菌数，抵抗性，評価方法は，予想あるいは確立されたバイオバーデンを考慮して決定すること。
- 8) 滅菌工程の確立において無菌性の試験を実施する場合は，日本薬局方の無菌試験法を準用すること。
- 9) 確立された滅菌サイクルで，容器を含めた製品の健全性を確認すること。
- 10) 滅菌サイクルの所要時間が，実際の生産タイムスケジュールにおいて，許容されるものであることを確認すること。
- 11) 温度分布の測定に用いる温度計は，試験の前後で校正を行うこと。

11. 2 滅菌装置

11. 2. 1 一般要件

- 1) 製造業者名，型式，寸法，構造，材質，機能，能力等，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，据付および分解・再組立の方法，校正を含む維持・管理に関わる項目等が記載された取扱い説明書があること。
- 2) 滅菌条件や処理能力等，当該滅菌工程に必要な性能を有していること。
- 3) 装置の一貫性のある運転を確保するため，電力，圧縮空気，冷却水等のユーティリティーが安定して供給されること。
- 4) 滅菌チャンバー内で滅菌負荷を支持，固定するシステムは，滅菌条件の均一な達成の妨害，あるいは製品やその包装にダメージを与えないこと。
- 5) 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，かつこれらを再現性良く制御できること。
- 6) 滅菌サイクル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等）があること。連続式滅菌装置においては正確に製品を搬送する機構があること。
- 7) 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)、設置位置等については、対象となる滅菌工程の特性や要求条件に照らして適切なものを選択すること。特に重要な測定ループに関する校正は、公的標準にトレースできること。

- 8) 運転サイクルで真空を用いる場合、滅菌チャンバーへの空気漏れのレベルを測定するための試験方法と空気漏れレベルの許容限界を定めること。
- 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、装置本体および装置付属の機器の動作に影響を与えない環境条件を備えていること。また、作業を行うために十分な広さを有すると共に、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等、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になっていること。
- 12) 製造管理システム等、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、制御仕様の詳細等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。

11. 2. 2 装置及び付属品の操作手順

- 1) 装置および付属品の操作手順は、以下を含むこと。
 - ① 通常の運転操作に関する詳細な説明
 - ② 異常時の対応方法
 - ③ プログラムされた運転サイクルとプログラムを変更する手順。
 - ④ プログラムの実行に手動操作が含まれている場合、その詳細な手順。
 - ⑤ 各サイクルにおける許容範囲外のパラメータを判別する方法とそれに対する処理方法。
 - ⑥ 警報ランプ、音、記録等によって滅菌装置の異常を認識する方法、
 - ⑦ 温度センサー、圧力センサーおよび制御、記録を含むループの校正方法と保全方法。
 - ⑧ 滅菌装置の製造業者、装置のメンテナンス業者等技術サポートへの連絡方法。

11. 3 ユーティリティー

滅菌工程中に滅菌チャンバー内に導かれる全てのユーティリティーは、製品の品質、製品の完全性や仕様への適合性に悪影響を与えてはならない。また、期待される滅菌効果を恒常的に得るために、安定した条件で供給されなければならない。

11. 3. 1 滅菌媒体としての蒸気

- 1) 供給される蒸気の温度及び圧力，並びに凝縮水の水質を規定すること．非凝縮性ガスの含有量，乾燥度，過熱度については，必要に応じて蒸気品質の検査項目に加えること．
- 2) 蒸気に含まれる汚染物質は意図する使用方法に照らして，製品の安全性に悪影響を及ぼさないこと．
- 3) 蒸気と空気を混合して滅菌媒体として用いる場合は，滅菌チャンバーからの逆流によるユーティリティー供給配管の逆汚染が無いようにすること．

11. 3. 2 滅菌媒体以外のユーティリティー

- 1) 製品の直接冷却手段として滅菌チャンバーに供給される水は，製品の安全性やその包装に影響を与えてはならない．原則として，滅菌媒体として用いる蒸気の凝縮水の許容規格と同等以上の品質を持つ水を用いること．
- 2) その他，必要に応じて以下の仕様を規定すること．
 - ① ジャケットに供給される蒸気の温度及び圧力．
 - ② 滅菌チャンバー内に供給される圧縮エアに含まれる油分や異物の許容レベル

11. 4 日常管理

日常管理の基本原則，一般要件および方法に関しては，3章の要件に従うこと．加えて，高圧蒸気滅菌工程に特有の事項として，以下に留意すること．

11. 4. 1 日常管理の一般要件

- 1) 供給される蒸気，水，空気が規定の圧力以上であることの確認．
- 2) 高圧蒸気滅菌工程を正常に機能させるために必要な循環ポンプ，ボイラーなどが正常に機能していることの確認．
- 3) 配管からの漏れがない事の確認
- 4) 滅菌器に付属する機器が校正され，期限内であることの確認等

11. 4. 3 日常管理の方法

- 1) 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サイクルに対し滅菌チャンバー内の圧力，温度を含むこと．また，真空到達時間や昇温時間等，装置性能及び工程の傾向分析に有用なデータも合わせて記録することが望ましい．
- 2) 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。

- 3) 滅菌サイクルに蒸気浸透のための空気排除工程がある場合には、定期的にリーク試験を実施すること。また乾燥等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。

11. 5 パラメトリックリリース

11. 5. 1 パラメトリックリリースの適用条件

高圧蒸気滅菌による最終滅菌医薬品にパラメトリックリリースを適用するに当たっては、原則として下表の滅菌条件を採用すること。条件1を第1選択とし、条件1が適応できない場合には条件2を選択する。条件2を選択した場合は条件1が適応できない理由を明確にすること。条件3へのパラメトリックリリース適用は国際的にも議論の多いところである。そのため、条件2との連続性を無視し、敢えて厳しい条件を適用した。条件3とは、ろ過滅菌をし、最終滅菌前製品中のバイオバーデン数をゼロとする。ただし、充てん・閉塞工程においては無菌操作法のように「培地充てん試験」は必ずしも求めないが、ろ過滅菌用フィルターの完全性試験の実施、環境モニタリング等は無菌操作法に準じること。

表 11-1 パラメトリックリリースの許容滅菌条件

条件	熱負荷量 (F ₀)	最大許容 生菌数 (/容器)	Bioburden の 最大許容 D ₁₂₁ 値 (min)	微生物試験	
				生菌数 試験	耐熱性 試験
1	≥121°C, ≥15min	100 cfu	1. 5	定期的 ^{注1}	必要時 ^{注2}
2	F ₀ ≥8	10 cfu	1. 0	定期的 ^{注3}	定期的 ^{注3}
3.	F ₀ : 4~8	0 cfu	0. 5	定期的 ^{注4}	定期的 ^{注4}

注1：初期のバリデーション時に加え、少なくとも1～2回/年を推奨頻度とする。

注2：必要時とは、初期のバリデーション時、および生菌数試験で最大許容生菌数のアクションレベルを超えた時をいう。

注3：生産の頻度にも依るが、初期のバリデーション時に加え、少なくとも1回/月を推奨頻度とする。(また、生菌数試験を行う時は耐熱性試験も行うことが望ましい。)

注4：生菌数試験は、無菌試験を実施する。耐熱性試験は、ろ過前液について行う。

11. 5. 2 最終滅菌医薬品へのパラメトリックリリースの適用時の留意点

パラメトリックリリース適用時の留意点に関しては、3章の要件に従うこと。加えて、高圧蒸気滅菌工程に特有の事項として、以下に留意すること。

1) プロセス要求としての滅菌条件設定時の留意点

- ① 条件1を採用する場合は、最低D値1.5分のB Iを用いて、 10^6 個のBIが完全に死滅する条件を確立すること。

先ず、滅菌条件検討の初期段階において、実液と対照（水又は生理食塩水）にD値1.5分以上のB Iを懸濁させて、フラクションネガティブ法や生残曲線法等により、実液中でのD値と対照液中でのD値を求め、表示D値との比較を行う。この段階で試験に用いる容器は、試験の特性に合わせて適宜選択することが出来る。

得られたD値に基づき、11.1項に示した手順及び要件に従って、滅菌工程を確立する。

- ② 条件2を採用する場合は、実液中でのD値に加え、バイオバーデンの情報に基づき、滅菌工程を確立する。
- ③ 条件2または3を採用する場合には、以下の式よりプロセス要求としてのSALを満たすために必要な F_0 を求めることができる。

$$F_0 = D_{121} (\log N_0 - \log B)$$

D_{121} ：バイオバーデンの最大D値。11.5.3 微生物試験の耐熱性試験に示す方法により簡易的に求めた最大D値（実際のD値が超えない値）を用いても良い。

B：滅菌後の製品の無菌性保証水準

N_0 ：滅菌前の製品のバイオバーデン数

計算例：バイオバーデンがゼロで最大 D_{121} を0.5分、SALを 10^{-8} とした場合、 $F_0 = 0.5 (0 - (-8)) = 4$ 分となる。

2) 滅菌バリデーションにおける留意点

- ① 滅菌バリデーションを行うに当たっては、日本薬局方 参考情報 最終滅菌医薬品の無菌性保証及び本指針で定める滅菌バリデーションの項を参照して、適切なバリデーションを実施し 10^{-6} 以下のSALを満たすことのできるパラメータを決定すること。
- ② 滅菌サイクルの途中で停電などの理由により一時的に滅菌温度が低下した場合を想定し、許容される温度低下の条件（温度、時間、回数など）と、再加熱の条件についてもバリデートしておくことが望ましい。

3) 日常管理における留意点

- ① 温度、圧力、時間等、滅菌サイクルに影響を及ぼす重要パラメータを定め、その許容変動幅を定め文書化すること。
- ② 定期的リークテストを行い、チャンバーの漏れ量を確認すること。

- ③ 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステム（圧縮空気、蒸気、水等）の維持管理に関する記録を採り、管理すること。
- ④ 停電などの理由により滅菌サイクルの途中で一時的に滅菌温度が低下した場合、予めバリデートされた範囲であれば再加熱して滅菌サイクルを継続することが許容される。

4) 滅菌物の出荷判定における留意点

パラメトリックリリースにより滅菌物を出荷判定する場合は、特に下記の点を確認すること。

- ① 必要に応じて湿熱抵抗性の強い微生物の検出試験が行われていること。詳細については、11.5.3 微生物試験法を参照のこと。
- ② 滅菌前製品のバイオバーデンから、滅菌バリデーションで用いられた滅菌指標体以上の湿熱抵抗性がある微生物が検出された場合は、製品の出荷を不可とするか、製品の回収を行う手順を定めること。ただし、方法3においてろ過前液に $D_{121} > 0.5$ 分以上の湿熱抵抗性菌が存在しても、滅菌前製品のバイオバーデンの測定結果が0である場合、または無菌性が保証されている場合には、必ずしも当該製品の不可にはならない。

11.5.3 微生物試験法

1) 試料の採取

- ① ろ過工程を持つ場合： 当該医薬品のろ過前の生菌数が 10 個/100mL 以下と期待されるように管理され、且つ表 11-1 の滅菌条件 1 または 2 を採用するのであれば、パラメトリックリリースの管理のためのバイオバーデン試験は、省略することができる。その場合は、当該医薬品の性質および製造工程に基づいて予めろ過工程前の薬液の生菌数管理値を定め、その管理値にあることを適切な頻度で管理する。
- ② ろ過工程を持たない場合： 最終充てん容器を試料として採取する。

2) 生菌数試験（バイオバーデン試験）：

滅菌前のバイオバーデンは、当該医薬品の最終容器形態の 1 容器以上あるいは相当量を用いて試験する。試験は、無菌的管理のもとで、規定された採取単位量の全量を用いてメンブランフィルター法により実施すること。試料の固有な性質のためにメンブランフィルター法の適用が困難な場合にあっては、当該試験は、混釈平板法あるいは最確数法などの他の方法により行う。試料全量を用いて試験を行うが困難な場合は、その理由を明確にする。当該試験は、試料の採取時点から当該医薬品の滅菌工程の開始までの条件（時間および温度など）に近似させて実施する。

当該試験に用いる培地は、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用いる。ただし最確数法を用いる場合は、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を用いる。試

験を行った培地は、25～30℃で5日間以上培養を行い、1最終容器当たりの菌数として表現する。

3) 耐熱性試験1 (ポイリングテスト) :

耐熱性試験は、当該医薬品の最終容器形態の4容器以上あるいは100mLを担保出来る容器数のいずれか少ない方を採取する。採取は、原則として充てんが開始された直後、充てん終了直後の2時点から分割して採取する。当該試験は、当該最終容器形態でその内容物を95～100℃で20分間、水浴中で試料を加熱処理する。この試料の全量を、メンブランフィルター(孔径0.45μm以下)でろ過し、そのメンブランフィルターをソイビーン・カゼイン・ダイジェスト液体培地に接種する。培地は、35～37℃で7日間以上10日間以内の培養を行い混濁の有無を肉眼で確認する。

試料の性質のためにメンブランフィルター法の適用が困難な場合にあっては、当該試験は、混釈平板法あるいは最確数法などの他の方法により行う。また、試料全量を用いて試験を行うことが困難な場合にあっては、その理由を明確にする。培養条件は、メンブランフィルターと同様な条件でおこなう。

4) 耐熱性試験2 (熱抵抗性試験) :

「耐熱性試験1 (ポイリングテスト)」においてソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地に微生物の生長を認めた場合は、その培地の培養液をソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地に接種し、50～55℃で5日間以上培養する。50～55℃でコロニー形成が認められない場合は、耐熱性試験に適合とみなす。コロニー形成が認められた場合には、その1移植環菌量を滅菌精製水の10mLに懸濁し、95～100℃で30分間の熱処理を行い、試験菌液とする。試験菌液は、熱処理後の生菌数測定が 10^6 cfu/mLとなるような菌濃度が望ましい。試験菌液の1mLを用いて、適当な希釈液を調製し、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用いて混釈平板法により50～55℃で5日間以上培養し、菌数測定を行う。これから得られた値を、試験菌液の1mLあたりの菌数に換算し「初菌数」(N_0)とする。残りの9mLの液について、当該製品の平均的な滅菌プロセスの F_0 値($Z=10$ として110℃以上の温度について、 F_0 を計算する)となるような加熱処理を製剤の滅菌と同じ滅菌温度で行い、当該液およびその希釈液を含め、初菌数の測定と同様な方法で菌数を測定する。この値を「処理菌数」(N)とする。

F_0 の算出にあたっては、使用した容器と同様な容器形態に精製水9mLを添加し、その中に熱電対を入れ、110℃以上の温度について F_0 値を積算する。

ここに記載する方法と同等の試験法あるいはBIERなどにより熱抵抗性を測定することも可能である。この場合はその手順、方法を文書化すること。

5) 判断 :

①生菌数試験 (バイオバーデン試験) :

上記「1」生菌数試験（バイオバーデン試験）」により求められた値が、表 11-1 の菌数値に満たない場合は、当該試験は基準に適合する。

なお、出現した微生物をそのコロニーの外観や細胞形態によって分類し、代表的菌種について、属までの同定を行うことが望ましい。

②耐熱性試験 1（ポイリングテスト）：

ソイビーン・カゼイン・ダジェスト培地で微生物の生長による混濁が生じなかった場合、当該試料中にパラメトリックリリースの管理対象とするような耐熱性菌が存在しなかったと判定する。

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地で微生物の生長による混濁が生じた場合は、“4）耐熱性試験 2（熱抵抗性試験）”を実施する。

③耐熱性試験 2（熱抵抗性試験）：

処理菌数の測定で試験菌の生長を認めなかった（ $N=0$ ）場合は、パラメトリックリリースの適用に影響する可能性のある耐熱性菌を含まなかったと判断する。なお、その場合は、次式により計算を行い、得られた値に「未満」を付して記録する。

$$D_{121} = F_0 / (\log_{10} N_0)$$

処理菌数の測定で試験菌の生長を認めた（ $N \neq 0$ ）場合は、次のように計算を行い、表 10-1「パラメトリックリリースの許容滅菌条件」の滅菌バリデーションに基づくバイオバーデンの最大許容 D_{121} を超えてはならない。

$$D_{121} = F_0 / (\log_{10} N_0 - \log_{10} N)$$

11. 6 保守管理

バリデーションで確立した最終滅菌工程による無菌性保証の恒常的な再現には、バリデーションを実施した時点の滅菌装置の性能を維持確保することが必須の条件となる。そのために保守管理は予測的バリデーション実施時の性能を担保するために重要であり、計画に従った実施と記録の管理が求められる。ここでは保守管理を「工程管理の定期照査」と「メンテナンス」、「定期的な再バリデーション」に分けて説明を行う。

11. 6. 1 工程管理の定期照査

最終滅菌工程における工程管理の定期照査は、滅菌の恒常性を保証するために、日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認することを意味する。

1) 一般要件

- ① 予測的バリデーションの結果に基づき、被滅菌物の無菌性を担保するために必要な、定期照査の対象となる変動要因の確認を行うこと。(温度、温度分布、被滅菌物のローディングパターン、チャンバーリーク、真空到達時間等)
- ② 定期照査の対象となった変動要因の許容条件(プロセス要求及び設備要求)を確認すること。
- ③ 工程管理の定期照査で照査する項目を決定すること。
- ④ 工程管理の定期照査の頻度を決定すること。照査の頻度は、全ての変動要因に対して一律である必要はなく、各変動要因のリスクを考慮して、適切な頻度を設定すること。
- ⑤ 工程管理の定期照査のデータ数が不十分なため、傾向の解析ができず、十分な照査ができないと判断される場合は、定期照査の計画立案に関する手順を定めること。

2) 工程管理の定期照査の取り組み

日常的にモニターされる変動要因の中で、工程管理の定期照査として定期的に検証する項目を決定する。この項目の例を挙げる。

- ① チャンバー内温度(設備付帯の計器にて)
- ② 同上温度上昇カーブ、温度下降カーブ
- ③ チャンバー内圧力
- ④ スチーム圧力
- ⑤ リーク試験結果
- ⑥ 滅菌物の無菌試験結果
(パラメトリックリリースを採用した場合は該当せず)
- ⑦ 復圧フィルターの完全性試験結果(該当する場合のみ、必要に応じて実施)等

以上の工程管理データおよび試験検査データを定期的に(例えば月次や四半期毎等)レビューし、その傾向、アラート及びアクションレベルに達していないか、異常値の有無等を統計的に解析し、変動要因が許容条件内であることを確認する。この照査で、異常値や好ましくない傾向が確認された場合、その変動要因に対して是正措置をとる。処置の内容及び結果は文書化すること。例えばリーク量が既定値内であっても、上昇傾向にある場合は適切な時期に主扉パッキンを交換する、或いは真空ラインのフランジ等の増し締めを行う等の処置をとる。

11.6.2 メンテナンス

メンテナンスの第一の目的は、滅菌装置の性能と安全性を恒常的に確保することにある。

また、メンテナンスの実施記録は、バリデーシヨンの観点からも滅菌装置の適正な性能が確保されていることを保証する重要な情報となる。

更に、メンテナンス情報に基づいて装置特性に関する種々の傾向を把握し、運用状況の妥当性を評価し、予防保全のシステムを改善・改良してゆくことは、バリデートされた滅菌工程の再現性確保にとって、大きな意味を持つ。

メンテナンスの項目や頻度に関する基本的な情報は、経験的な部分を含め、滅菌装置や付属機器の製造業者により提示される場合が多いが、予測的バリデーシヨンにおける設備適格性評価の結果もまた、メンテナンス計画の重要な基礎データとなる。これらの情報に基づき、合理的なメンテナンス計画を立案することが重要である。

- 1) メンテナンスは、定められた管理体制の下で、予め制定された実施計画に従って行うこと。
- 2) メンテナンスに関連する文書の管理規定を定め、これを遵守すること。
- 3) 基本的に機器の不具合が発生してからの対応ではなく、定期的な部品や消耗品の交換を含めた予防保全を行うことが望ましい。
- 4) 重要計器の校正に関して、その精度や有効期間を含め、予め定められた手順に従って実施すること。製品の無菌性保証に用いる温度と圧力を測定する温度計と圧力計の校正は、少なくとも年に2回以上の頻度で実施することが望ましい。それ以下の場合、計器の使用環境や滅菌装置の使用頻度等、インターバル設定の根拠となった理由をデータとともに示すこと。
- 5) メンテナンス・校正とも、実施結果を責任者が承認し、記録の管理を適切に行うこと。
- 6) 全てのメンテナンス記録は、機器の更新がなされるまで保管されなければならない。
- 7) 問題の再発を防ぐために、メンテナンス計画の妥当性及び結果について、定期的な照査を行うこと。照査対象となる代表的な項目を以下に示す。
 - ① 過去に発生した滅菌装置の故障の種類と頻度
 - ② 滅菌装置の故障への対応策と実施結果
 - ③ メンテナンスの計画に対する変更
 - ④ メンテナンスの方法に関する変更
 - ⑤ メンテナンス担当者の教育訓練計画
 - ⑥ メンテナンスの実施結果の判定基準に関する変更

11. 6. 3 定期的な再バリデーシヨン

定期的な再バリデーシヨンは、滅菌工程の特性や被滅菌物の品質への経時的な影響を定期的に再確認するために実施される。

- 1) 定期的な再バリデーシヨンの実施時期や実施項目は、予測的バリデーシヨンの結果、並びに工程管理の定期照査の結果に基づいて決定すること。最低1年に1回の頻度（もしくは頻度を定めて）で定期的な再バリデーシヨンを行うことが望ましい。

- 2) 高圧蒸気滅菌工程における定期的な再バリデーションは、以下の項目を含むこと。
- ① 無負荷状態におけるチャンバー内の温度分布の確認
日常の工程管理や工程管理の定期照査では実施しない空チャンバーの温度マッピングを実施する。定期的な再バリデーションとしては、滅菌装置毎に代表的な滅菌サイクルに対して 1 回の実施が一般的である。詳細な方法は予測的バリデーションで実施したプロトコルに準じて実施しても良い。
 - ② 熱浸透性試験
予測的バリデーションで実施したプロトコルに準じて実施する。この時、コールドスポットでの B I の死滅についても確認すること。B I や C I の使用に関しては、予測的バリデーションの要件を満たすこと。
運転パラメータや被滅菌物の载荷形態の類似性を評価し、更に工程管理の定期照査の結果に基づいて合理的な根拠が与えられる場合は、滅菌サイクルのグルーピングを行い、試験の効率化を図っても良い。
 - ③ その他、11.6.1 の工程管理の定期照査で実施していない本工程の重要パラメータに関する項目。
- 3) 温度分布の確認や熱浸透性試験に使用する熱電対のように、滅菌工程の重要パラメータを測定する試験用計器は、原則として使用前後に校正を実施すること。

付属資料

現在、医薬品の最終滅菌工程に採用できる滅菌法には、高圧蒸気滅菌の他、放射線滅菌、高周波滅菌等がある。これらの滅菌法に関する特徴、並びに最終滅菌工程として選択する場合の基本的管理要件やバリデーションおよび維持管理を付属資料とした。

これらの滅菌法にパラメトリックリリース/ドジメトリックリリースを適用する場合は、3章で示した要件を満足しなければならない。また、11章5項で示した要件の幾つかは有益な情報となるので、必要に応じて参照すること。

A 1. 放射線滅菌（ γ 線，電子線）

放射線滅菌とはコバルト 60 またはセシウム 137 放射線源での γ 線，および，同様なエネルギーをもつ電子線やX線の照射による滅菌方法である。本項では放射線滅菌に必要とされる基本的管理要件やバリデーションおよび維持管理について示す。

A1.1 滅菌工程の確立（バリデーション）

A1.1.1 バリデーション

放射線滅菌では、以下の項目について設計と調査を行い、滅菌保証および被滅菌物の安定性や機能劣化の有無を含むバリデーションおよび管理パラメータを設定する。

- 1) 被滅菌物の材質や構造面からの劣化や不純物増加
- 2) 被滅菌物の密度やトータル質量
- 3) 被滅菌物のバイオバーデン
- 4) 照射容器や袋の材質，密度，構造，密閉機能の信頼性
- 5) 照射装置の仕様と特性
- 6) 照射時間と線量（単位はkGyを用いる）
- 7) 照射の均一性或最大・最小照射ポイント
- 8) 線量測定方法
- 9) BIや実負荷菌などを用いる試験
- 10) 線量分布（模擬と実負荷）
- 11) コンベア速度，間欠方式は時間，表裏反転機能の信頼性
- 12) 管理パラメータとしてのビーム電流値
- 13) 測定機器の校正
- 14) 照射部へのルートが複数ある場合は全てのルートでの検証を行うことを考慮し，バリデーション計画を立案し実施する。
- 15) バイオバーデンの回収例

放射線滅菌では、被滅菌物のバイオバーデン以外は測定装置などにより定性的に実施しやすいものであるが、被滅菌物のバイオバーデンは一定とは限らないため初期および定

期的に行う必要がある。この場合、バイオバーデンの回収方法と回収率が滅菌バリデーション全体の保証レベルに影響するため、適切に検証することを推奨する。定期のバイオバーデン管理は3月以内に実施することを推奨する。但し、年間を通してのデータの蓄積と評価や被滅菌物の微生物汚染を定量的に保証できる場合は定期のバイオバーデン管理を緩和できる。

A1.1.2 製品線量分布

線量分布調査は被滅菌物の梱包量や載荷パターンそれぞれでの、最大および最小線量域を決定し、また工程の再現性を評価する。本情報は日常工程の線量監視部位選定に使用しなければならない。線量分布測定は照射物やコンテナなどへの容器で、吸収量の変動を決定するのに適切な、予測される最大及び最小線量域、日常監視部位について実行しなければならない。線量分布測定装置は線量にかかわらず、照射される製品分類の密度範囲の最大ポイントで実行されなければならない。被滅菌物の製品載荷パターンと工程で使用されるコンベヤー、移動装置（ハンガーなど）ルートごとにそれぞれ必要なパターンの試験を実施する。

A1.1.3 滅菌線量の選択

被滅菌物への滅菌線量つまり滅菌保証レベルを到達するに十分でかつ、製品へのダメージなどが許容される範囲内で滅菌線量を選択する。滅菌線量を選択するには容器中の医薬品のバイオバーデン情報となり、容器外表面のバイオバーデンとは異なる。線量と滅菌保証レベルの相関はISOに規定される相関表を用いて初期設定を行うことも可能である。

A1.2 滅菌装置

1) γ 線装置

コバルト 60 を放射線源とする照射部に、対象滅菌物を連続式あるいは間欠運搬式、および反転、上下移動、左右移動などにより対象滅菌物を密閉梱包状態あるいは密閉閉そくされた製品に γ 線の暴露状態を作り微生物の不活化を行うことで無菌保証レベルを達成するものである。重要パラメータはタイマー、コンベヤー速度、線量測定となる。

2) 電子線装置

高電圧コイルによる加速電子を用い、電子ビームを被滅菌物に照射することで微生物の不活化を行う。電子ビームの照射は装置設計によりスキャン幅や電子ビームの照射部を構築できる特性を有する。装置は γ 線と比較し、高度真空やSF6ガス、チタン箔などの機器、ステンレス金属によるX線発生の安全防御や鉛による防御壁、照射面との距離、オゾンの発生処理などの複雑な装置構成となり、照射滅菌時間が比較的短い特徴を有する。重要パラメータは電子ビーム特性としてビーム電流、スキャン幅、加速電圧、コンベヤー速度、反転機構、線量測定、被滅菌物の密度、トータル梱包での質量、滅菌梱包ケースの材質や密度がある。