

方向気流、室間差圧、HEPAフィルターの完全性、浮遊微粒子数、微生物等が含まれる。

7.2.1 温度及び相対湿度

温度及び相対湿度は、作業所における職員の快適性及び微生物汚染の潜在的危険性に直接的な影響を及ぼすため、そのレベルを適切に設定し、維持、管理及びモニタリングを行うこと。

7.2.2 空気

各清浄区域の環境を維持するためには、清浄度レベルの高い区域から、隣接する清浄度レベルの低い区域へ流れる適切な気流を確保することが重要である。

- 1) 無菌操作区域とその他の支援区域との間の室間差圧を設定し、管理及び監視を行うこと。
- 2) 無菌操作区域とその他の支援区域の間にはエアロックを設け、室間差圧及び気流の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。扉を閉じた状態で10～15Pa又はそれ以上の差圧を維持することが望ましい。当該エアロックの設計は、6.1 26)更衣室に準じる。

その他の支援区域内においても空気の清浄度レベルの異なる区域の間には、適切な差圧を設けること。

- 3) 製品の無菌性を確保する上で特に重要と考えられる差圧については、モニタリングを常時行うこと。さらに、異常時に備えて警報システムを備えることが望ましい。
- 4) 重要区域(グレード A)の気流は、一方向気流とし、浮遊微粒子を区域外へ速やかに排出できるような流速及び均一性を有すること。また、近接する直接支援区域(グレード B)からの逆流の無い気流を維持し、汚染を防止すること。

従来型の開放系クリーンブースやRABSを使用する場合、0.45m/sec±20%の平均風速が推奨される。アイソレータや特殊な適用事例においては、より遅い風速が適切な場合もある。

- 5) 前項の要件を満たすような気流が確保されていることを、設備の設置時のバリデーションにおいてスモークテスト等の方法により確認すること。また、気流パターンを変更した場合、又はその可能性がある場合においては、再度同様の確認を行うこと。
- 6) 一方向気流の定めがある場合においては、風速の変化が気流パターンに影響を及ぼす可能性があるため、プログラムに従って定められた間隔により各 HEPA フィルターの吹出し風速についてモニタリングを行い、定められた風速が維持されていることを確認すること。
- 7) 無菌操作区域の製造作業室及び更衣室においては、作業内容の製品に対する汚染リスクを評価し、定められた清浄度レベルを維持するために適切な換気回数を設定すること。

通常、直接支援区域では30回/時間、その他の支援区域の内、グレードCに相当する作業室では20回/時間を確保することが望ましい。

所定の換気回数が維持されていることを定期的に検査すること。

また、工程室内において床付近の塵埃や微生物が室内に舞い上がり環境を劣化させることを防ぐために、できるだけ上昇気流の発生を抑制すること。室内に対する給気口を天井面に設け、排気口は床面近くに設けることにより、全体的に下降気流を確保する方法が一般的である。

その他の支援区域においても、微生物や異物汚染のリスクに応じて同様の配慮をすることが望ましい。

- 8) 製造作業が終了し作業者が退室した後、室内の清浄度は速やかに非作業時の管理レベルに復帰することが求められる。直接支援区域においては、15～20分程度で浮遊微粒子数が非作業時の管理レベルに到達することが望ましい。
- 9) 製造作業中の差圧変動及び気流パターンを定めて文書化し、実際の差圧及び気流の状態が工程に適したものであることを実証すること。また、職員の介入による乱気流が環境の清浄度レベルに及ぼす影響について検討し、当該作業に係る手順書に反映すること。

7.3 HEPAフィルターの完全性

7.3.1 品質証明

- 1) HEPA フィルターには、粒径 $0.3\mu\text{m}$ 以上の粒子を 99.97%以上の効率で捕らえる性能を有することを示す供給者の証明書が添付されていること。
- 2) 重要区域(グレード A)及び直接支援区域(グレード B)において使用する HEPA フィルターのリーク試験は、PAO (Poly-alpha-olefin)等の適切なエアロゾルを用いて行うこと。その他の代替エアロゾルを使用する場合においては、微生物の発育を助長しないことを確認した上で使用すること。

7.3.2 フィルター据付け時の試験及び定期試験

- 1) HEPA フィルターは、据付け時及び定期的にリーク試験を行うこと。リーク試験の方法及び頻度については、HEPA フィルターの設置環境及び使用目的に応じ適切に定めること。
重要区域並びに直接支援区域の HEPA フィルターの完全性は最低でも 1年に1回確認すること。重要区域のフィルターの使用条件が過酷な場合や、製品の微生物汚染リスクに対して特に高い配慮が必要な場合等は、1年に2回以上の頻度で完全性を確認することが望ましい。
- 2) 重要区域(グレード A)に設置する HEPA フィルターについては、吹出し風速の均一性について据付け時及び定期的に検査すること。検査実施の頻度については前項に従う。
- 3) HEPA フィルターの差圧を据付け時及び定期的に検査すること。
フィルターの目詰まりのリスクが大きい状況においては、日常的な管理項目に含めることが望ましい。
- 4) 無菌操作区域において、気流パターンを変化させた場合、又はその可能性がある場合においては、気流パターンが適切なものであることを再度確認すること。
- 5) HEPA フィルターの完全性に影響を及ぼしかねない事象若しくは状況が生じた場合、又は空気の品質が劣化していると判断された場合においては、手順書に従って HEPA フィルターのリーク検査を行うこと。

8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒

無菌医薬品に係る製品の作業所は、手順書に従って清浄化及び消毒を行い、その記録を作成し保管すること。

8. 1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤のみを使用すること。なお、定期的な環境モニタリングにおいて把握された菌数及び菌種の状況から使用している消毒剤の有効性を確認すること。
- 2) 無菌操作区域において使用する洗浄剤及び消毒剤は、無菌性を保証した上で販売されている物をそのまま用いるときのほかは、事前にろ過等により無菌化処理を行い、かつ微生物による汚染を受けないように管理すること。

- 3) 洗浄剤及び消毒剤を自家調製する場合においては、手順書に従って行うこと。またその調製の記録を作成し、保管すること。

販売されている洗浄剤及び消毒剤を希釈して使用する場合は、その希釈液、希釈濃度、有効期限、保管方法、及び該当する場合は滅菌方法、その他の必要な事項を、文書化して品質部門による承認を受けること。

- 4) 品質部門により承認された薬品の使用、清浄化及び消毒のスケジュール、消毒剤の適用法、必要に応じて消毒後の清浄化、職員の安全に関する諸注意並びに清浄用具の手入れ及び保管について手順書に記載すること。
- 5) 製品と接触する表面の消毒又は洗浄を行った場合においては、消毒剤及び洗浄剤が除去されたことを適切な評価法を用いて確認すること。
- 6) 消毒剤は、適切な有効期限を設定し、期限内のものを使用すること。
- 7) 消毒剤は、製造環境に対しては原則として清浄化の後に適用すること。使用した洗浄剤の残留が懸念される適用部位は、その洗浄剤は、消毒剤の効果に悪影響を及ぼさないこと。
- 8) 消毒剤容器の継差し使用は行わないこと。
- 9) 消毒剤の選択及び使用に当たっては、少なくとも以下のことを考慮すること。
 - ① 保管及び使用に関しては消毒剤の供給者の指示事項に従うこと。
 - ② 消毒剤及び消毒手順の選択に当たっては、職員の安全性を考慮すること。
 - ③ 環境より分離される微生物に対して、使用している薬剤の有効性が疑われる場合は、必要に応じてその有効性を評価し、消毒剤の変更や交互使用を考慮すること。
 - ④ 環境モニタリングにおいて芽胞形成細菌又は真菌の存在が示唆された場合においては必要に応じて殺芽胞剤又は殺胞子剤を使用すること。
 - ⑤ 消毒剤の使用は、消毒方法、消毒の適用箇所、及び消毒作用を発現させるのに必要な時間を考慮すること。
 - ⑥ 洗浄剤及び消毒剤は、それを適用する表面への性質(腐食性など)を考慮して決定すること。

- 10) 無菌医薬品に係る製品の作業所において殺芽胞剤又は殺胞子剤を非定常的に使用する可能性がある場合においては、使用する薬品の種類、使用濃度、適用方法等をあらかじめ文書

で定めておくこと。

- 11) 燻蒸剤(エアゾールを含む。)を使用する場合においては、その使用する薬品の性質に応じて上記の項目を準用すること。
- 12) 消毒剤、洗浄剤及びそれらに使用するための器具類は、重要区域に保管しないこと。ただし、手袋を消毒するためのハンドスプレーなどの、管理された状態にある必要最小限のものは重要区域内に保管してもよい。それらの重要区域内に保管する消毒剤、洗浄剤は、その理由及び管理方法を文書化しておくこと。

8. 2 消毒手順のバリデーション

- 1) 消毒手順に係る効果及び頻度は、環境モニタリングプログラムを通して確立すること。
- 2) 使用する消毒剤については、製造所毎に微生物学的評価を行い、適切な管理手順を定めること。
- 3) 消毒剤の有効性は、環境モニタリングプログラムの中で表面から採取される微生物を菌数限度値の範囲内に管理する観点から評価を行うこと。

8. 3 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング

- 1) 清浄化及び消毒の実効性を総合的な環境モニタリングプログラムの中で規定すること。
- 2) 微生物に関するモニタリングにおいて、器物表面の付着菌数については、定期的にトレンドの評価を行うこと。処置基準値を超えたり、通常と大きく異なる菌種構成となったり、それらが続いたりしたときに、原因を特定する調査を実施すること。また、必要な場合においては、再発を防止する措置を採ること。
- 3) 使用薬品の種類及び濃度での実効性が疑われる場合においては、例えば消毒前後の微生物の種類及び菌数の減少を調査する等再評価を行うこと。

9. 原料並びに容器及び栓の管理

9. 1 原料(原薬、添加剤)の管理

9.1.1 一般要件

- 1) 原料の受入れ、確認、保管方法、サンプリング、試験検査及び判定基準を設定すること。
- 2) 原料の受入れから保管、使用に当たっては、汚染を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 重要区域内に搬入される原料は、以下のいずれかに従うこと。
 - ① 無菌性が保証されている原料。
 - ② 当該原料の特性及びバイオバーデンレベルに応じた、適切な滅菌が行われている原料。この場合、あらかじめ定められた頻度でバイオバーデンの測定を実施し、規格値内であることを確認すること。
- 4) 原料は、エンドトキシン量が管理されていること。
 - ① 製造工程において、脱パイロジェン処理が行われない場合、定められたエンドトキシン

量以下であることが保証されていること。

- ② 製造工程において脱パイロジェン処理が行われる場合、当該原料の特性及びエンドトキシン量のレベルに応じて、適切な脱パイロジェンの方法を設定すること。なお、処理前の原料のエンドトキシン量を管理することが望ましい。

9.1.2 バリデーション

- 1) 原料が無菌であることを要求される場合においては、無菌性を保証するバリデーションを実施すること。
- 2) 原料の滅菌を行う場合においては、滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 3) 複数の原料を個々に無菌化する場合においては、個々の無菌化とともに最終調製液の無菌状態についてのバリデーションを実施すること。
- 4) 原料が蒸気滅菌、放射線滅菌等によるパラメトリックリリース又はドシメトリックリリースによっている場合においては、当該パラメトリックリリース又はドシメトリックリリースのバリデーションを実施すること。
- 5) 原料の脱パイロジェン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。一般に脱パイロジェン工程は、添加したエンドトキシンを 3log 以上減少させることが要求される。

9.2 容器及び栓の管理

9.2.1 一般要件

- 1) 容器及び栓の受入れ、確認、保管方法、サンプリング、試験検査及び判定基準を設定すること。
- 2) 容器及び栓の受入れから保管、使用に当たっては、汚染を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 容器及び栓はバリデートされた適切な方法で洗浄を行うこと。なお、洗浄に水を使用する場合、最終すすぎには注射用水又はそれと同等の品質の水を使用すること。
- 4) 重要区域に搬入される容器及び栓は、バリデートされた適切な方法で滅菌を行うこと。
- 5) 使用される容器及び栓は、エンドトキシン量が管理されていること。
 - ① 以降の工程において、脱パイロジェン処理を行われない場合、定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること。
 - ② 脱パイロジェン工程を設定する場合は、容器、栓の特性に応じて適切な方法を設定すること。
- 6) 滅菌済みの容器、栓は微生物汚染及びパイロジェン汚染を防止するための適切な保護を行うこと。

9.2.2 バリデーション

- 1) 容器及び栓の滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 2) 容器及び栓の脱パイロジェン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。

一般に脱パイロジェン工程は添加したエンドトキシンを3log以上減少させることが要求される。

10. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理

本項において「無菌中間製品」とは、無菌的に調製された後、無菌状態を維持しつつ、保管又は輸送される中間製品であって、液又は粉末のものをいう。以下、無菌中間製品の無菌性を維持するための容器及び作業の要件を示す。

10.1 一般要件

- 1) 非無菌環境から隔離し、無菌性を維持することができるような容器を保管及び輸送に用いる(この項において「容器」とは、コンテナ、ドラム、袋、タンク等をいう。)。この容器は、保管及び輸送を考慮した強度が必要である。
- 2) 保管及び輸送のための容器については、無菌物を投入する前に洗浄及び滅菌を行うこと。なお、滅菌済みシングルユース機器の場合はこの限りではない。
いずれも滅菌状態が維持されていること。
- 3) 当該容器への投入及び取り出し作業においては、閉鎖系での作業を基本に標準作業手順を構築すること。ただし、困難な場合には職員の介入を極力なくした標準作業手順を確立すること。
- 4) 無菌中間製品が暴露される環境は、重要区域(グレードA)であり、汚染のリスクがないこと。
- 5) 必要に応じて当該容器の密封性の確認を行うこと。

10.2 保管及び輸送のための容器

10.2.1 容器の設計

無菌性を維持した保管及び輸送のための容器を採用する場合には次の点を考慮する。

- 1) 非無菌環境からの隔離を達成するために、容器の設計及び選択に当たっては、以下の点を考慮すること。
 - ① 密封構造であること。
 - ② 密封構造とすることが困難な場合においては、無菌ガスにより常時陽圧を保持することができるものであること。
 - ③ 外圧の変化により密封構造を担保することができない場合においては、ろ過滅菌性を担保した適切なベントフィルターを採用し、その完全性試験を適切な頻度で実施すること。
 - ④ 必要に応じて二重構造の容器とすること。
- 2) 無菌操作区域に受け入れるときに外面の消毒又は殺菌を実施する場合においては、それらに対する耐薬品性を考慮すること。
- 3) 無菌操作区域に搬入する場合においては、キャスター等可動部分の発塵防止を考慮すること。

- 4) シングルユースのプラスチックバッグを活用する場合には薬液への溶出物や構成材料の品質への影響を評価・考慮すること。

10.2.2 密封性の確認

- 1) 設計された容器の密封性を担保するための確認が必要である。
 - ① 容器設計時、適格性確認：
想定した使用法におけるワーストケースを考慮すること。
 - ② 生産(使用)時：
実際の使用条件において保管及び輸送を行った後に実施すること。
- 2) 密封性を確認する方法には以下のような例がある。
 - ① 陽圧をかけ、ホールド状態においてリークを確認する。
 - ② 陰圧とし、ホールド状態においてリークを確認する。
 - ③ 色素液や菌懸濁液に浸漬し、色素や菌の侵入の有無を確認する。
 - ④ ガスリークテスターによりリークを確認する。
 - ⑤ 電気的な手法によるピンホール検査

10.3 容器への投入、容器からの取出し作業

保管及び輸送の作業前後の無菌中間製品の容器への投入及び容器からの取出し作業に当たっては次の点を考慮すること。

- 1) 自動化
可能な限り、人の介入を排除する自動投入(小分け)装置や自動取出し装置を導入すること。
- 2) 介入リスクの最小化
自動化を導入することができない場合においては、投入作業又は取出し作業に関して次の点を考慮すること。
 - ① 投入部分及び取出部分の気流上流部を体で遮らないこと。
 - ② 投入作業及び取出し作業はグレード A のクリーンブース等の中において実施すること
 - ③ 容器開封を行わないチューブによる無菌接続等、リスク低減を検討すること。
- 3) プロセスシミュレーション
無菌中間製品の投入作業から取出し作業において、中間製品の無菌性が維持されているかどうかについて、プロセスシミュレーションにより作業方法の妥当性を確認すること。
- 4) 作業時間の制限
無菌性の維持には作業時間の制限が重要である。長時間の投入作業、取出し作業は汚染リスクの増大につながる。したがって、これらの作業については最大許容時間を定めるとともに、複数の容器を使用する場合においては先入れ先出しを容器番号等により管理すること。

10.4 保管及び輸送の条件

温度、環境圧力、振動等無菌性を維持したまま保管及び輸送を行う上でリスクとなる事項に係る条件をあらかじめ設定するとともに、設定した範囲内で保管及び輸送を実施すること。

11. 環境モニタリング

環境モニタリングの主な目的は、無菌医薬品に係る製品の製造環境の清浄度を維持する上で、無菌操作区域及びその他支援区域において、微生物数及び微粒子数が要求される基準を超えないよう管理すること、環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと、及び清浄度維持のための清浄化及び殺菌又は消毒の効果を継続的に評価することにある。環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の二つに分けられる。微生物管理は、環境に存在する全ての微生物を解明することではなく、環境のバイオバーデンを科学的に推定すること、無菌医薬品に係る製品が適切な管理状態において製造されたことを保証すること、及び必要に応じた環境維持操作(消毒等)を行うことを目的として実施する。

11.1 一般要求事項

1) 適用

環境モニタリングは、無菌操作区域である重要区域(グレード A)及び直接支援区域(グレード B)に適用する。必要に応じて無菌操作区域に隣接するその他の支援区域(グレード C 及びグレード D)にも適用する。

2) 環境モニタリングプログラム

環境モニタリングプログラム及び実施するための手順書を作成すること。また実施に当たって適切な記録が作成されるようにすること。モニタリングプログラムの作成に当たっては、環境汚染のリスクを適切にモニタリングすることができるよう、対象物、頻度、サンプリング場所および、処置基準などを考慮し作成する。

3) モニタリングの対象物

モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする

(ア) 微粒子は粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径(例: $5\mu\text{m}$ 以上)の計測を行う。

(イ) モニタリングの対象微生物は細菌及び真菌とする。

(ウ) モニタリングの対象微生物は浮遊微生物、壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等に付着している付着微生物とする。

4) 環境モニタリングプログラム作成

環境モニタリングプログラムは稼働性能適格性評価の実施に先立ち策定し、稼働性能適格性評価終了後に最終版とする。この最終版とは、稼働性能適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを再度評価し、日常的な管理プログラムの手順書に定め運用に移行することをいう。稼働性能適格性評価においてはワーストケースの設定も含むため、試料採取箇

所及び測定頻度は多くなりがちであるが、稼働性能適格性評価の終了後に日常管理として制定するプログラムにおいては簡略化も可能である。また、アイソレータ、RABS、ブローフィルシールなど、無菌汚染リスクの堅牢な設備を採用している場合、設備の適切な定期・非定期の点検整備監視により、微生物測定を簡略化も可能である。

また、ISO DIS 14644-1 に掲載されているサンプリングポイント数(Sample locations related to cleanroom area)など、ISO規格に掲載されている情報を参考にしてよい。

5) モニタリングの対象物及び箇所

モニタリングを実施する対象物には、作業室、製造機器(必要に応じて工程制御装置)、無菌環境に接触する空気、無菌環境を維持するための空気及び接触する圧縮空気又はガスを含むこと。

ただし、製造装置や工程で用いる圧縮空気やガスなどはろ過滅菌フィルターの完全性試験などにより保証される場合は、本項の環境モニタリング頻度の一覧表とは別途定めること

6) モニタリングの頻度

試料採取頻度は、作業室の空気の清浄度レベル及び作業時と非作業時とで区別し、設定すること。職員に係る試料採取の頻度についてもあらかじめ定めておくこと。設定に当たっては表2を参考にしてもよい。

7) モニタリングの方法： 試料採取方法及び検出方法

製造区域毎のモニタリングポイントは、作業室の大きさ、作業内容、材料や製品の工程フローなどを考慮して、適切な分布と採取箇所数を定めること。および、製品汚染評価に重要と考えられるポイントは適宜追加すること。

- ① 浮遊微粒子の測定装置及び浮遊微生物の採取装置はバリデートされた校正済装置を使用すること。微粒子のサンプリング量は 1m^3 当たりに換算できる量とすること。
- ② 浮遊微生物のサンプリングには落下法、衝突法又はろ過法、表面付着微生物のサンプリングにはコンタクトプレート法、拭取り法等適切な方法を1つ又は複数用いる。表面付着微生物のサンプリングの対象とする面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定すべきであり、原則として装置、器具等の表面のサンプリング対象面積は $24\sim 30\text{cm}^2$ とする。浮遊菌数測定のサンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。グレード A では、浮遊菌の 1 回のサンプリング量は 1m^3 とする。落下菌の測定は通例、直径 90mm のプレートをを用い、最大暴露時間は 4 時間とする。
- ③ 浮遊菌又は付着菌の検出及び測定に用いる培地は好気性菌、真菌(酵母及びカビ)、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地については、必要に応じて発育阻害物質の確認等を行い、培地として必要な性能を有し、適切なモニタリングの実施に支障のないものを用いる。発育阻害物質の確認とは、培地

での菌の捕集や培養行為において、アルコール、抗菌物質等が付着することにより、モニタリングの成績に影響を及ぼさないことを確認することである。

④ 培養温度は検出対象微生物の増殖に適した温度とする。

8) モニタリングの警報基準値及び処置基準値

モニタリングの対象物及び箇所について警報基準値及び置基準値を設定すること。

(ア) 処置基準値の設定に際しては表3を参考にしてもよい。ただし、平均化により、汚染リスクを過小評価しないようにする。通常グレード A では菌を検出しない。グレード A で菌を検出した場合、許容基準値であっても製品への影響を評価する。

(イ) 警報基準値は稼働性能適格性評価の結果に基づき設定する。

(ウ) 設定基準値に達した場合における原因究明の必要性の調査、製造停止等採るべき措置について定めておくこと。原則として、警報基準値からの逸脱は、製造を中止する必要はないが、必要な措置及び対策を講じる。処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程において製造された製品の出荷を直ちに停止し、原因の究明、是正措置及び回復の検証を行う。この回復の検証は、微粒子のように即座に測定し判断可能なものもあるが、職員の付着菌の再現性が得られない場合もある、その場合は、一定期間の入室禁止や再教育、あるいは作業内容の見直しなど、措置も含めた総合的要素により回復とする判断を行う。

11.2 日常管理要求事項

1) モニタリングプログラムの実施

モニタリングプログラムに従って、日常的に微生物及び微粒子のモニタリングを実施すること。

2) 微生物管理

微生物汚染は日常的にモニタリングすること。微生物管理に係る環境モニタリングプログラムには、製品に及ぼすリスクの評価を可能にする環境菌叢及び分離菌の特性についての定期的な調査を含むこと。

3) 試料の採取

重要操作区域において製品等及び資材に接触する箇所の試料採取は、充てん、その他無菌操作の完了後直ちに行うこと。

4) 製造用ガス

製品、一次容器又は製品に直接接触する表面にあたるガス中の微生物の有無については定期的にモニタリングし管理すること。

5) 日常調査

製造環境の維持のため、日常の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により、環境維持を適切に行い、空調装置等環境維持装置の維持管理、滅菌又は消毒の方法の是正にも活用する。

11.3 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に、評価基準を表3に例示する。ただし、製品の種類、大きさ、製造装置の仕組み、自動化レベル、容器や栓の滞留時間、空調装置等環境設備により無菌製品への汚染リスクは異なるため、必要性に応じた適切なモニタリングプログラムを確立し、運用すること。

- 1) これらの頻度は作業の内容、作業時間等に応じて増減してもよいが、製品への汚染状況を適切にモニタリングすることができる頻度であることが必要である。
- 2) 職員のレベルにより職員の付着菌測定頻度を設定することも必要である。無菌操作の経験の浅い職員については特に頻度を増やすことを推奨する。職員のレベルは、作業への従事頻度、付着菌モニタリングの結果、培地充てん試験への参加回数等を追跡し判断する必要がある。
- 3) グレード C 及びグレード D については、品質リスク管理に基づき、製品、実施される工程、作業内容等によりモニタリング頻度を定める。製品を暴露しない場合などリスクが低い場合は測定頻度を適宜減らすことができる。
- 4) 施設の運転開始直後（稼働性能適格性評価の開始時）、長期運転停止後又は一部変更後においては、モニタリングを強化すること。
- 5) グレードBにいる職員がグレードAにアクセスした場合における付着微生物は、作業内容の製品汚染リスクに応じて、適宜グレードAの許容基準に照らして評価すること。
- 6) グレードA及びグレードBにおける微粒子管理は、機器の組み立てから重要作業終了までは連続モニタリングを推奨する。
- 7) 製造が行われていない時間帯の微粒子モニタリングは、空調の不具合発見など、環境維持継続性の観点から適宜実施する。
- 8) 微粒子の計測についてはサンプル量及び吸引能力により評価判定が異なるので、適切な評価ができるような機器及び評価方法によること。

表2 微生物管理に係る環境モニタリングの頻度

| グレード | | 空中浮遊 | 空中微生物 | 表面付着微生物 | |
|------|------------------|------|---------|---------|--------|
| | | 微粒子 | | 装置、壁など | 手袋、作業衣 |
| A | | 作業中 | 作業シフトごと | 作業終了後 | 作業終了後 |
| B | | 作業中 | 作業シフトごと | 作業終了後 | 作業終了後 |
| C, D | 製品や容器が環境に暴露される区域 | 月1回 | 週2回 | 週2回 | ---- |
| | その他の区域 | 月1回 | 週1回 | 週1回 | ---- |

表3 環境微生物の許容基準(作業時) ※1

| グレード | 空中微生物 | | 表面付着微生物 | |
|------|------------------------------|----------------------|--|-----------------|
| | 浮遊菌 (CFU/m ³) | 落下菌※2 (CFU/plate) | コンタクトプレート (CFU/24~30cm ²) | 手袋 (CFU/5 指) |
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | --- |
| D | 200 | 100 | 50 | --- |

※1 許容基準は平均値評価とする。

※2 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価

12.1 一般要件

- 1) この項において「製造設備」とは、無菌製品に係る製品の製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密封装置等無菌操作区域に設置するもののほか、空調設備(HVACシステム)、培養装置、醗酵装置、洗浄装置等その他の支援区域に設置する設備をいう。
- 2) この項において「ユーティリティ」とは、無菌製品に係る製品の製造に用いる各種用水、ピュアスチーム、圧縮空気、各種ガス類等を供給する設備をいう。
- 3) 製造設備及びユーティリティの適格性評価のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。製造設備及びユーティリティは、無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするように設計すること。製造設備及びユーティリティの形状及び材質は、清浄化、消毒、滅菌及び維持管理を実施することが容易なものとする。無菌の製品等、資材、水、蒸気、ガス等が直接暴露する表面には特に注意を払うこと。
- 4) 人の動線及び気流パターンなどを考慮して、無菌製品、無菌原料及び無菌資材の動線を適切なものとする。
- 5) 職員の動き及び無菌製品に係る製品への介入を最小のものとする。また機器の運転、保全、修理、調整などは、可能な限り重要区域の外から行えるように考慮すること。
- 6) 重要区域においては、乱流の発生及び発塵を最小のものとする。直接支援区域及びその他の支援区域においては、室内の清浄空気の給気口から換気口及び排気口への流れに配慮すること。
- 7) 職員への負担を軽減するよう設備を配置すること。
- 8) 製造設備及びユーティリティは、その要求される品質水準、生産時の使用量に対する設備能力、適用される法的要件(法令及びガイドラインなど)、使用する材質や機能などの要求仕様を明確にした文書(ユーザー要求仕様書;URS)を作成し、それとともに設計時適格性評価を行うこと。

- 9) 無菌製品、及び無菌製品と接触する機器の表面や開口している製品容器の重要区域への曝露は、必要とする最小限の時間とすること。
- 10) 設備据付時適格性評価は、文書化した手順に従って、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること。
- 11) 運転時適格性評価は、製造設備及びユーティリティが設計仕様のとおり機能を有することを確認すること。製造設備及びユーティリティを無菌操作区域で運転する場合、その規定された清浄度が維持されることを確認すること。
- 12) 無菌操作区域において行われる無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、当該工程に係るバリデーションを適切に実施すること。
- 13) 全ての重要設備の操作手順、並びに管理パラメータとその許容範囲は、手順書に適切に記載すること。
- 14) 洗浄装置、滅菌装置、培養装置、醗酵装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密閉装置等に係る工程のバリデーションにおいては、当該工程における無菌製品に係る製品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した工程に係る複数の装置については、これらをまとめて評価しても差し支えない。
- 15) 無菌製品に係る製品に直接的に接触する設備の表面の滅菌についてバリデーションを実施すること。
- 16) 精製水、注射用水、圧縮空気その他のガス、ピュアスチーム等を供給する構造設備、CIP/SIPシステム等ユーティリティに係る適格性評価を実施すること。
- 17) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、滅菌済みの製造設備の使用期限を設定すること。また、重要な工程の変更が行われる時は、その変更が設定した使用期限に及ぼす影響を評価すること。
- 18) 無菌操作法による無菌製品の製造で適用される設計概念は、多様であることから、無菌性保証を高める他の適切な技術もまた、適用すること。
- 19) 連続式の滅菌装置については、コンベアベルトが無菌操作区域と、これより環境グレードの低い区域を行き来することがあってはならない。ただし、ベルト自体が常時滅菌される場合（トンネル式乾熱滅菌機など）はこの限りではない。また、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流入しないことを適切な方法により常時監視すること。

12.2 維持管理

- 1) 製造設備及びユーティリティの予防的な維持管理のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。
- 2) 製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒、滅菌及び当該製造設備及びユーティリティの次回製造においての使用許可について手順書を作成すること。清浄化、消毒及び滅菌に係る手順については、職員が、再現性があり、かつ有効な方法により装置の清

浄化、消毒及び滅菌を行うことができるよう十分に詳細な内容を含むものであって、次の事項を含むものであること。

- ① 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌に係る責任の割当て
 - ② 清浄化、消毒及び滅菌に係る計画
 - ③ 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の方法(洗浄剤の希釈方法を含む。)及び使用する器具、薬品等についての十分な説明
 - ④ 必要な場合においては、適切な清浄化、消毒及び滅菌を保証するために行う製造設備及びユーティリティの部品の分解及び組立てに係る指図
 - ⑤ 先行ロットの表示の除去又は抹消に係る指図
 - ⑥ 使用までの間における清浄な製造設備及びユーティリティの汚染防止のための指図
 - ⑦ 実施可能な場合においては、使用の直前の清浄度レベル及び無菌性についての検査
 - ⑧ 必要な場合においては、製造作業の完了から製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌までの間の最大許容時間
- 3) 無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするため、製造設備及びユーティリティの清浄化及び乾燥を行った上で保管し、必要な場合においては消毒又は滅菌を行うこと。
 - 4) ある製造設備及びユーティリティを用いて、同じ無菌製品に係る製品の連続するロットを継続生産又は期間生産(キャンペーン生産)する場合においては、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔により当該装置の清浄化、消毒及び滅菌を行うこと。
 - 5) ワクチン等の無菌製品のように、有効成分として微生物そのもの、又は微生物由来成分を含む製品の製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の評価には、当該微生物に対する効果の評価を含めること。ただし、滅菌に関しては日局等に示された標準的に使用する微生物に比べ、当該微生物の抵抗性が弱いことを示す試験結果がある場合においては、当該評価を省略することができる。
 - 6) 清浄化の手順並びに洗浄剤及び消毒剤の選択方法について規定し、その根拠を示すこと。
 - 7) 製造設備及びユーティリティは、その内容物及び清浄の程度について適切な方法により識別すること。
 - 8) 製造設備及びユーティリティは、それを修理や点検のために停止させた場合は、必要に応じて運転再開の前に除染あるいは滅菌を行うこと。

12.3 校正

- 1) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な制御、測定及びモニタリングに係る各製造設備及びユーティリティの校正のため、責任の割当てその他必要な事項について計

画書及び手順書を作成し、これらの文書に従って校正を行うこと。

- 2) 製造設備及びユーティリティの校正に当たっては、トレーサブル性を確保できる認証された標準器が存在する場合においては、それを用いて実施すること。
- 3) 上記の校正に係る記録は保管すること。
- 4) 重要な製造設備及びユーティリティについては、校正に係る現状を認識し、実証することができるようにしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計器は使用しないこと。
- 6) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な計器が承認された校正の標準値から逸脱した場合においては、これらの逸脱が、前回の校正以降において当該計器を用いて制御、測定又はモニタリングを行った環境下において製造した無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼしたか否かを判定するために、調査及び評価を行うこと。

12.4 変更管理

- 1) 無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす恐れのある製造設備及びユーティリティ（パラメータを含む。）並びにその手順に係る変更の確認、照査、承認及び記録のため、責任の割当てを含め必要な事項について、手順書を作成すること。
- 2) 1)の変更については、当該設備機器の能力及び機能への影響が製品品質に及ぼす影響をリスクの観点から、適切な者が、作成された内容の照査を行った上で、品質部門が照査し、承認すること。
- 3) 提案された変更が無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼしうる影響をリスク管理の観点から評価すること。評価に当たっては、12.1 一般要件の項に記載の事項を考慮すること。
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合においては、その変更によって影響を受ける全ての文書が確実に改訂されるものとするよう手順書に規定すること。
- 5) 当該変更を実施する前に、その機器の使用に関わる職員は、教育訓練を受けていること。
- 6) 重要な工程の変更が、無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために設定した滅菌済みの製造設備の使用期限に及ぼす影響を評価すること。

13. 滅菌工程

13.1 一般要件

- 1) 製品に直接接触れる容器及び栓、滅菌後の中間製品に直接接触れる装置表面については、製品の無菌性保証レベルを維持できる適切な方法により滅菌を行うこと。
- 2) 容器及び栓に直接暴露する装置の表面についても、製品の無菌性保証レベルを損なうことがないように、必要に応じて滅菌を行うこと。
- 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とが混同されることがないように適切な措置を採ること。
- 4) 滅菌済みの対象物については、再汚染を防止するための措置を採ること。特に環境に直

接暴露される場合には、原則として本指針に定める無菌操作法に従って取り扱うこと。

- 5) 重要区域において使用する製品等及び資材を滅菌するための滅菌工程については、それぞれ個別に滅菌バリデーションを行うこと。また、最低1年に1回の頻度で工程管理の定期照査を行うこと。
- 6) ログブックの作成等により、滅菌装置の使用履歴を適切に管理すること。
- 7) 滅菌に関連する工程管理、日常管理、維持管理、供給、滅菌確認等に関する手順、管理項目等を全て文書化すること。

13.2 高圧蒸気滅菌

- 1) 滅菌に用いる蒸気の品質は、滅菌対象物の本来の性能及び安全性を損なわないものであること。一般的には精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気(ピュアスチーム)を使用する。蒸気の凝縮水は、製品の仕込み水と同等以上の規格に適合すること。定期的にその性状を確認し、品質の劣化が疑われる場合においては、原因を調査し適切な措置を採ること。
- 2) 繰り返し滅菌を行って使用する物(フィルター、器具等、無菌衣等)については、設定した最大の蒸気暴露が繰り返されても滅菌対象物の仕様、安全性及び機能が確保されるよう、管理方法(目視確認の手順、許容滅菌回数等)を定め、その範囲内で使用すること。

13.2.1 滅菌工程

- 1) 工程パラメータに係る許容範囲を確定し文書化すること。
- 2) 滅菌サイクルにおいて空気排除工程が必要な場合においては、装置の最大許容空気漏れ量、滅菌対象物に対して非凝縮性ガスの残留量を評価する方法等を定めること。
- 3) 滅菌サイクル中の滅菌対象物に空気又は水が接触する場合においては、その純度及び物理量(圧力、温度等)が滅菌対象物の機能及び安全性を阻害してはならない。
- 4) 滅菌工程の確認に使用する市販バイオロジカルインジケータ及びケミカルインジケータは、適用される国際規格等の要求事項を満たしていること。
- 5) 滅菌工程の確認において模擬の負荷品を使用する場合においては、当該負荷品の仕様の妥当性、有効性、使用限界等を検証し、文書化すること。
- 6) 滅菌工程の一部として滅菌以外の手順(乾燥等)を組み込む場合においては、その評価方法を定めて文書化し、適切に管理すること。
- 7) 洗浄等滅菌工程の前処理は、滅菌工程の有効性が阻害されないようにその条件を設定し、管理すること。

13.2.2 滅菌装置

- 1) 製造者名、型式、寸法、構造、材質、機能、能力等、滅菌装置の主な仕様が文書化されていること。また、通常運転方法のほか、初期設定の方法、異常時の対処方法、分解及び再組立

の方法、校正を含む維持管理の方法等が記載された取扱説明書があること。

- 2) 運転パラメータの設定、処理能力等、当該滅菌工程に必要な性能を有すること。
- 3) 装置内部の壁面、配管系等、滅菌条件のストレスにさらされる部分については、当該工程に対して十分に安定な素材を用いること。また、工程又は製品の品質に悪影響(反応、分解、吸着等)を及ぼす恐れのある物質を放出するようなものを用いないこと。
- 4) 装置の一貫性のある運転を確保するため、電力、圧縮空気等のユーティリティの安定供給を確保すること。
- 5) 滅菌対象物が密封されていない場合においては、エアレーション又は復圧に用いるガスは滅菌すること。当該ガスは無菌化するためのフィルターは、滅菌できる構造及び材質とすること。また、定期的に完全性試験を行い、供給ガスの無菌性を保証すること。
- 6) 無菌性に影響を及ぼし得るサイクルパラメータを当該工程に必要な範囲内で自由に設定することができ、かつこれらが良好な再現性をもって管理することができること。また、滅菌対象物の性質及び形態に応じて、適切な滅菌パターンを設定できること。
- 7) 滅菌サイクルを正確に進行させるための機能(コンピュータによる制御等)を有すること。連続式滅菌機においては、正確に製品を搬送する機能を有すること。
- 8) 滅菌の目的を達成するために重要なサイクルパラメータについて、これを測定又は制御するためのセンサー類及び記録装置を備えること。また、センサーの仕様(種類、精度、材質等)、設置位置等については、対象となる滅菌工程の特性及び要求される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を勘案し、常に許容範囲内の条件において運転が行われるための機能を有すること。異常が発生した場合は、その内容に応じて必要な警報を発する機能及び警報の記録機能を持つことが望ましい。また異常が発生したときに重大な事故を防止するための安全装置(安全弁等)を備えていること。
- 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を有するとともに、必要な清浄度レベルが確保されていること。
- 11) パネル操作、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構造であること。
- 12) 製造管理に係るコンピュータ・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コンピュータ・システムについては、入出力情報の詳細、制御仕様の詳細等が明確に文書化されていること。
- 13) 滅菌装置の物理的な変更及び工程の変更の内容が滅菌装置に係る仕様書に確実に反映されるための手順を構築し文書化すること。

13.2.3 滅菌バリデーション

高圧蒸気滅菌サイクルのバリデーションは滅菌チャンバーの熱分布、滅菌負荷に関する熱浸透性、及びBIを使用する滅菌能力の検証からなり、滅菌装置の稼働性能適格性評価を兼ねる。

- 1) 熱浸透性試験は、原則として実際の滅菌対象物を用いて行うこと。
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よい。
- 2) 熱浸透性試験は最大負荷を含む各載荷パターンに対して、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又は写真を記録として残すこと。
- 3) 滅菌対象物の種類及び特性、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よい。
- 4) 検証用の温度計設置ポイントには滅菌対象物のコールドスポットと、必要に応じてホットポイントも含むこと。
- 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、バイオリジカルインジケータ(BI)によって検証すること。BIの取扱いに関する詳細については、ISO 14161 (Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for the selection, use and interpretation of results)を参照のこと。
- 7) 滅菌対象物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) 確立された滅菌サイクルで、滅菌対象物の健全性を確認すること。
- 9) 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。
- 10) 温度分布の測定に、装置に装備されている以外の温度計を用いる場合は、試験の前後で校正を行うこと。
- 11) 滅菌装置の構造を変更した場合、滅菌対象物の載荷条件を変更した場合、ユーティリティの供給条件が変わった場合は再度、滅菌バリデーションをやり直すこと。
再バリデーションの範囲や回数については、製品の無菌性保証に対するリスクに応じて適切に定めること。
- 12) 多孔性の対象物を滅菌する場合は、深奥部まで十分にエアと蒸気の置換が行われるよう、注意深く滅菌サイクルを構築すること。
- 13) 滅菌サイクル中に滅菌機の缶体内部のエアが十分に抜けていることを定期的に確認することが望ましい。必要な場合は、日常管理項目に含むこと。代表的な方法としては、Bowie-Dick試験がある。

13.2.4 日常管理

- 1) バリデーションの結果に基づき、日常の滅菌工程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、個々の滅菌対象物毎に所定の滅菌条件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, 維持管理, 校正, 装置のテスト項目等を, その具体的な手順及び頻度とともに文書化すること。
- 3) 日常の滅菌工程管理は滅菌工程毎に実施すること。
- 4) 滅菌サイクルパラメータの達成を実証するためのデータを記録すること。このデータには各滅菌サイクルの滅菌チャンバー内の圧力及び温度を含むこと。
- 5) 滅菌サイクルが規定の許容範囲内において達成されたことを立証するために, サイクルパラメータとして設定した項目について直接的な方法により測定を行い, 記録すること。必要な場合においてはバイオロジカルインジケータやケミカルインジケータを用いた確認も含めること。
- 6) 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は, 定期的にリーク試験を実施すること。また被滅菌物の乾燥等, 製品品質に影響のある滅菌以外の性能の確認が必要な場合においても, 文書化された方法に従って確認を行い記録すること。

13.2.5 滅菌対象物の取扱い

- 1) 滅菌工程終了後の滅菌対象物については, その取扱いについて手順書を作成し, 当該手順書に従って取り扱うこと。当該手順書には, 滅菌工程が当該滅菌の達成に係る要求事項に合致していることの判定方法及び判定基準を含むこと。滅菌達成の判定において工程パラメータのほか他に他の手段(バイオロジカルインジケータ又はケミカルインジケータによる確認等)が必要な場合においては, これを判定基準に含むこと。
- 2) 手順書には, 滅菌工程の実施に関する各種記録の作成及びその保管について規定すること。記録には次の項目を含むこと。また各記録は責任者により確認, 承認を受けること。
 - ① 滅菌工程を実施した日付並びに工程の開始時刻及び終了時刻
 - ② 使用した滅菌装置
 - ③ 滅菌対象物
 - ④ 適用した滅菌条件
 - ⑤ 滅菌工程の判定基準及び判定結果
 - ⑥ 滅菌工程の物理的記録(温度, 圧力)
 - ⑦ 滅菌対象物の特定と追跡可能性
 - ⑧ 実施者の氏名

なお, 滅菌がバッチ操作で行われる場合, 個別の滅菌操作にバッチ番号を与えることにより, 滅菌済み物品の無菌性に関する遡及調査を容易にすることができる。

- 3) 判定結果が不適とされた滅菌対象物は, 文書化された所定の手続きに従い処理すること。また, 不適の原因を調査し是正措置を実施すること。
- 4) 処理後の滅菌対象物の保管にあたっては, 無菌性及びその他必要な特性を損なわない方法によること。保管場所, 保管方法, 保管環境, 保管期間等をあらかじめ定め, 適正に管理すること。

13.3 乾熱滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。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) 乾熱滅菌工程に発熱性物質の除去を要求する場合には、エンドトキシンチャレンジテスト等適切な方法により、当該工程のバリデーションを実施すること。
- 2) 滅菌前の滅菌対象物について、エンドトキシンの量を定期的に測定すること。
- 3) 滅菌装置に装着されているHEPAフィルターについては、定期的にリーク試験を実施し、性能が維持されていることを確認すること。リーク試験は半年に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。

13.4 電子線、 γ 線滅菌

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、電子線及び γ 線滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 滅菌線量については、滅菌対象物についての適切なバリデーションの結果に基づいて設定すること。
- 2) 滅菌工程のパラメータは、バリデーションの結果に基づき設定すること。また、そのパラメータに従って照射が行われたことを実証する適切な記録を作成し保管すること。
- 3) あらかじめ定められた頻度で滅菌対象物のバイオバーデンの調査を行うこと。
- 4) 照射を行う滅菌対象物として適切な形態については、原則としてバリデーションの結果に基づき文書化すること。また、滅菌前及び滅菌後の当該滅菌対象物の適正な保管管理の方法についても文書化すること。
- 5) 照射を受けた滅菌対象物の品名、載荷形態、数量、照射日及び吸収線量について管理すること。また、これら滅菌された滅菌対象物については、その滅菌に関する状態について追跡することが可能な適切な識別（例えば滅菌ロット番号）を行うこと。
- 6) 照射を受けた滅菌対象物は、その保管管理上の最少包装形態毎に、その外側の容易に確認できる位置に照射済である旨の表示を行うこと。
- 7) 線量測定システムは、国家標準への追跡可能性が確保されたものであること。
- 8) 照射滅菌を委託する場合には、ほかに定められている事項に加えて、委託者と受託者との間において少なくとも次の事項を文書により取り決めること。
 - ① 委託品の輸送中の無菌性保持に関すること。
 - 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こと。
 - ③ 照射滅菌された個々のロットについて、必要な場合においては、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こと。
- 9) あらかじめ定められた滅菌線量が引き続き適切なものであることを保証するための適切な頻度による定期的な確認（滅菌線量監査:sterilization dose audit）を実施すること。