

事務連絡

平成19年6月4日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
品質指導係

厚生労働科学研究成果の配布について

「平成18年度厚生労働科学研究（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究」（最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針）が完了しましたので、参考までに送付させていただきます。業務にて関連する部分があれば、ご活用ください。



平成18年度厚生労働科学研究(医薬品・医療技術等レギュラトリーサイエンス総合
研究事業

無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究

主任研究者: 棚元憲一(国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部/部長)

最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針

●「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班●

分担研究者:

川村邦夫 (大鵬薬品工業株式会社)
佐々木次雄 (国立感染症研究所細菌第二部)

協力研究者:

伊藤 千鶴子 (持田製薬工場株式会社)
浦山由巳 (千代田化工建設株式会社)
木下 忍 (岩崎電気株式会社)
小暮慶明 (東和薬品株式会社)
佐々木裕子 (国立感染症研究所細菌第二部)
佐々木公一 (エーザイ株式会社)
田尻浩章 (バクスター株式会社)
白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)
出口統也 (澁谷工業株式会社)
中井哲志 (株式会社三浦プロテック)
西畑利明 (参天製薬株式会社)
原 芳明 (ザルトリウス株式会社)
樋本 勉 (参天製薬株式会社)
曲田純二 (日本ミリポア株式会社)
村上大吉郎 (株式会社大気社)
長谷川 浩一 (独立行政法人, 医薬品医療機器総合機構)
柳原 義彦 (独立行政法人, 医薬品医療機器総合機構)
大澤智子 (独立行政法人, 医薬品医療機器総合機構)

目次	ページ
1. 序論	3
2. 用語定義	3
3. パラメトリックリリースの一般的要件	9
4. 品質システム	12
5. 職員	14
6. 建物及び施設	16
7. 無菌医薬品製造区域の清掃および消毒	21
8. 原材料及び容器並びに栓の管理	22
9. 充てん・閉そく工程	23
10. 環境モニタリング	23
11. 高圧蒸気滅菌工程	29
付属資料	
A 1. 放射線滅菌	44
A 2. 高周波滅菌	48

1. 序論

本指針は、無菌医薬品製造業者並びに薬事監視員に、最終滅菌法で製造される無菌医薬品（最終滅菌製剤）の無菌性保証に関する基本的な考え方を示し、無菌医薬品の品質を確保することを目的とする。本指針の要件は原則として注射剤を対象として記述したものであるが、他の最終滅菌製剤にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。

本指針の3章に、最終滅菌製剤のパラメトリックリリースにおける一般的な製造管理のあり方を示した。また11章5項には、高圧蒸気滅菌によるパラメトリックリリースの具体的な要件を示した。高圧蒸気滅菌によるパラメトリックリリースを行う場合は、原則としてこれらの考え方を適用する。ただし、最終滅菌医薬品にパラメトリックリリースを適用する場合には、予め規制当局の承認を得ること。

なお、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第179号）（以下「GMP省令」という。）や規制当局からの通知等による要求事項以外は、本指針と同等以上、あるいは合理的な根拠により医薬品の品質が確保される場合には、一律にその適用を求めるものではない。

また、医薬品に新たに最終滅菌法を適用する場合、直接容器に加え、医薬品の有効性、安全性、均質性、及び安定性への影響を十分に評価しなければならないが、本指針ではこれら医薬品の特性に係わる要件評価については言及していない。

2. 用語定義

2.1 処置基準値(action level)：測定対象物の数（微生物の場合は必要に応じて種）に対して設定した基準値をいい、この値を超えた場合には直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置をとる。

2.2 警報基準値(alert level)：測定対象物の数（微生物の場合は必要に応じて種）に対して設定した基準値をいい、この値は予知される問題点を早期に警告するものであり、その設定レベルを超えた場合には、必ずしも直ちに是正措置を行う必要はないが、調査は行う必要がある。

2.3 無菌操作(aseptic processing)：微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料、装置及び職員を規制している管理された環境下で無菌医薬品の充てんやその他の作業を行うこと。

2.4 無菌操作区域 (APA: aseptic processing area)：微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料、装置及び職員を規制している高度に管理された環境をいう。無菌操作区域は、更に重要操作区域と直接支援区域に分けられる。

2. 5 バイオバーデン(bioburden)：中間製品及び原薬を含む非無菌医薬品や資材等に生存する微生物（細菌及び真菌）の数と種類をいう。
2. 6 バイオロジカルインジケータ(BI: biological indicator)：滅菌工程の管理又は指標として使用される微生物学的評価システムで、規定された条件下で特定の滅菌工程に対して、既知の抵抗性を示すものをいう。
2. 7 校正(calibration)：一定の条件下で、機器あるいは測定システム（特に秤量においては）、記録機器、及び制御器により示される値あるいは測定で得られた値とそれに対応する適正な標準器の既知の値との相関を確立する一連の操作をいう。予め測定結果の許容範囲を定めておくこと。
2. 8 変更管理(change control)：製品、工程あるいは手順に対して提案された変更に対して正式な評価と適切性の決定を行うこと。
2. 9 ケミカルインジケータ(CI: chemical indicator)：滅菌工程の管理又は指標として使用される評価システムで、プロセスに暴露することで生じる化学的あるいは物理的な変化に基づき、予め規定した一つあるいは複数の滅菌プロセスの変数の変化を表すシステムをいう。
2. 10 洗浄(cleaning)：水、洗剤などを用いて次の工程あるいは意図する使用に必要な程度まで対象物から汚染を除去すること。
2. 11 清浄区域(clean area)：定義された微粒子と微生物学的清浄度基準を有し、異物汚染及び微生物汚染を防止している区域。本指針中では、「清浄区域」を「無菌医薬品製造区域」と同意語的に使っている。
2. 12 空気の清浄度レベル(cleanliness level)：製造区域の空気の品質を 1立方メートルあたりに含まれる 0.5 μm 以上の微粒子数の最大許容値によって規定したものをいう。グレードAからグレードDまでの4段階からなる。
2. 13 重要区域(critical area)：重要操作区域 (critical processing area) ともいう。滅菌された容器、原料、中間製品、及びこれらと直接接する面が、環境に曝露される製造作業を行う限定された区域をいう。空気の清浄度レベルは、グレードAが適用される。
2. 14 重要パラメータ(critical parameters)：本指針においては、適用される滅菌工程

に必須であるパラメータを意味し、モニタリングが要求される。

2. 15 設計時適格性評価(DQ: design qualification) : 目的とする品質の製品を製造するために工業化研究において把握された設備に係る要求事項が、実生産に係る設備の基本設計に科学的かつ的確に反映されていることを確認し、文書化することをいう。通常、要求仕様(要求事項)と設計図面との照合等により行われる。

2. 16 直接支援区域 (direct support area) : 重要区域のバックグラウンドとなる区域。この区域で無菌製品が環境に直接暴露されることはない。空気の清浄度レベルは、グレードBが適用される。

2. 17 消毒(disinfection) : 消毒対象物の表面付着微生物を安全なレベルに減少又は除去すること。

2. 18 D値(D value) : 微生物の死滅率を表す値で、供試微生物の90%を死滅させ、生存率を1/10に低下させるのに要する時間又は1/10に低下させるのに要する線量をいう。

2. 19 線量分布(dose mapping) : 選定された条件下で照射された物質中の線量の分布及び変動を測定すること。

2. 20 線量計(dosimeter) : 与えられた物質中の吸収線量を測定するための機器で、放射線に応答し、測定可能で再現性のある機器。

2. 21 ドジメトリックリリース(dosimetric release) : 放射線滅菌における線量計の測定の結果のみに基づくパラメトリックリリース

2. 22 線量測定システム(dosimetry system) : 線量計、測定機器及びそれらに関連する参照標準並びにシステムの仕様手順からなる吸収線量を決定するために使用されるシステム。

2. 23 参照負荷(dummy load or reference load) : 滅菌の達成を確認するために製品の代わりに滅菌工程に供される試験用の模倣品。

2. 24 エンドトキシン(endotoxin) : グラム陰性菌の外膜を構成するリポ多糖で、発熱活性をはじめ多彩な生物活性を有する。

2. 25 環境モニタリングプログラム(environmental monitoring program) : 製造区域の環

境悪化を事前に予知し、製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐとともに、適切な清浄度管理により、高度な無菌医薬品の製造を行うことを目的に、製造空間又は表面について、要求される清浄度を保持するために必要とされるあらゆることがらについて計画をたて、組織し、実施することをいう。

2. 26 Fo 値(Fo value) : プロセスの微生物致死量であって、10K の Z 値を持つ微生物について、121°Cの温度に等価な加熱時間 (分) で表される。

2. 27 HEPA フィルター(high efficiency particulate filter) : 規定されたサイズの微粒子を規定された効率で除去することを目的に設計された微粒子捕捉フィルターをいい、0.3 μ m以上の微粒子を少なくとも99.97%の効率で捕捉する空気用フィルターをいう。

2. 28 その他の支援区域(indirect support areas) : 滅菌前の容器、原料、中間製品が、環境に曝露される製造作業を行う区域、無菌操作に使用する器具、装置などを洗浄する区域等をいう。

2. 29 設備据付時適格性評価(IQ: installation qualification) : 据え付け又は変更した設備が承認を受けた設計及び製造業者の要求事項に見合ったものであることを確認し、文書化することをいう。

2. 30 载荷形態(loading pattern) : 滅菌に供する製品の滅菌槽内での、槽内の架台、数、型、配置、方向について規定した組み合わせ。

2. 31 マグネトロン (magnetron) : 真空管の一種で、電波の一種である強力な高周波を発生する装置。

2. 32 保守(maintenance) : 目的とするものがその要求された機能を果たせるような状態に維持したり修理したりすることを意図した全ての技術的かつそれに付随する管理活動の組合せをいう。

2. 33 製造(manufacture) : 原材料の調達から加工、包装を経て最終製品として完了するまでの、医薬品の製造に係わる全ての作業をいう。

2. 34 製造業者(manufacturer) : 製造工程のうちの一工程でも実施する企業をいう。

2. 35 微生物(microorganism) : 細菌、真菌、原虫、ウイルス等の総称。ただし、本指針

では細菌及び真菌を指す。

2. 36 高周波 (microwave) : 高周波は電磁波の一種である。医薬品の加熱滅菌に用いられる高周波の周波数は、2, 450 MHz (波長 : 2. 25 cm) が主体である。
2. 37 運転サイクル (operating cycle) : 自動制御装置によって規制された順序に従って実施されるプロセスの完全な組み合わせ。
2. 38 運転時適格性評価 (OQ: operational qualification) : 実生産に使用する設備について設備据付時適格性評価及び校正を実施した後、据え付け又は変更した設備が予想される操作条件の範囲で意図したとおり稼働することを確認し、文書化することをいう。
2. 39 オーバーキル滅菌 (overkill sterilization) : 被滅菌物上に存在するバイオバーデンや検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行うことを前提としている。高圧蒸気滅菌の場合は通例、 121°C における D 値が 1. 0 分以上の指標菌を 12 乗 (12D) 減少させるのに等しい滅菌条件をいう。
2. 40 パラメトリックリリース (parametric release) : 製品サンプルの無菌試験結果又はバイオリジカルインジケータの培養試験結果によらず、あらかじめ定めた管理項目 (パラメータ) による滅菌工程の管理の結果に基づいて製品の無菌性を保証し、出荷判定を行うこと。
2. 41 工程パラメータ (process parameter) : 工程変動要因を特定する数値。
2. 42 稼働性能適格性評価 (PQ: performance qualification) : 製造手順等が、承認された規格及び製造方法に基づき、効果的かつ再現性よく機能すること、すなわち実生産に係る設備が、設定された仕様のとおり機能することにより、性能評価検討の結果得られた製造手順等のもとで意図したとおり稼働し、目的とする品質の製品を製造することができることを確認し、文書化することをいう。
2. 43 製品 (product) : 原料、中間製品、最終製品を含む医薬品の総称。
2. 44 製造区域 (processing area) : 培養、抽出・精製、原料秤量、容器・栓等の洗浄・乾燥、滅菌、薬剤の調製・充てん作業、閉そく、包装等の作業を行う場所、及び更衣を行う場所をいう。
2. 45 品質システム (quality system) : 品質保証を実施するために必要となる製造業者の

組織構造（責任、権限及び相互関係）及び実施手順。

2. 46 飽和蒸気(saturated steam)：凝縮と蒸発の間で平衡状態にある水蒸気。

2. 47 仕様(specification)：詳細な要求事項を規程する承認された文書。

2. 48 標準操作手順書／手順書(SOP: standard operating procedure)：試験検査、製造作業の操作・実施に関する承認された文書のことをいい、特定の製品又は資材に関するもの、及びこれに限定されず、一般性のある操作法（例えば、機械設備の操作、保守及び清掃、バリデーション、施設の清掃と環境管理、サンプリング、査察等）の実施に関して指図するための文書等がこれに含まれる。

2. 49 無菌(sterile)：生育可能な微生物の存在しないこと。

2. 50 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level)：通常 10^{-6} で表される、滅菌後の製品に微生物が存在する確率。

2. 51 滅菌(sterilization)：病原性、非病原性を問わず、全ての種類の微生物を殺滅し、または除去することで、目的とする物質の中に微生物が全く存在しない状態を得るための方法。

2. 52 滅菌サイクル(sterilization cycle)：密閉された滅菌チャンパー内で必要に応じて実施する脱気、コンディショニング、滅菌剤注入、滅菌剤への暴露、滅菌剤の除去等からなる一連の処理。

2. 53 滅菌剤(sterilizing agent)：限定された条件下で無菌性を達成する十分な殺菌能を持つ物理的又は化学的物質又はその組み合わせ。

2. 54 システム(system)：行動と技術の両者が相互に協調して一つの組織体となったものをいう。

2. 55 最終滅菌法(terminal sterilization)：被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法をいう。無菌医薬品の場合は通例、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件で最終滅菌を行う。

2. 56 バリデーション(validation)：製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管

理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

2. 57 Z 値(Z value) : D 値が 10 倍変化するに必要な温度。

3. パラメトリックリリースの一般的要件

最終滅菌法を用いて製造される無菌医薬品には、通常 10^{-6} 以下の無菌性保証水準(SAL: Sterility Assurance Level)が求められる。培地充てん試験による汚染検出率は 10^{-3} 、無菌試験による汚染検出率は 10^{-1} 程度である。最終滅菌工程を十分にバリデートし、包括的かつ一貫した工程管理を行うことにより、無菌試験に比べてはるかに高い製品の無菌性を保証できる。汚染率が非常に低い最終滅菌製剤にとって、パラメトリックリリースは科学的にも合理的な無菌性保証手法である。

最終滅菌医薬品にパラメトリックリリースを適用する場合、本指針に定める要件を整備し遵守することにより、製品の恒常的な無菌性を保証すること。

3. 1 パラメトリックリリースが適用可能な滅菌方法

以下の項目を満たしている場合、パラメトリックリリースの適用が可能な滅菌方法と考えることができる。

- ① 滅菌の作用機序が十分解明されていること。
- ② 滅菌工程の重要な物理的管理パラメータが明らかで、それらの値が測定可能であること。
- ③ 滅菌工程を適切な B I を用いて微生物学的にバリデートできること。
- ④ 滅菌操作を効果的かつ再現性よく実施できること。

3. 2 滅菌バリデーション

- 1) 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条件の逸脱が発生した場合を想定し、許容される逸脱の範囲と、補完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) 製品載荷形態毎、滅菌装置毎に定期的な再バリデーションの有効期限を定め、定期的な滅菌再バリデーションを実施し、決定した滅菌パラメータの有効性を確認すること。
- 4) 変更管理を行う場合、製品の無菌性保証に影響があるような変更については、事前に滅菌バリデーションを実施し、変更後も 10^{-6} 以下の無菌性保証が可能であることを示すこと。無菌性に影響する変更には、滅菌対象物の組成、容量、医薬品容器形態、医

薬品容器の包装形態，製造工程，載荷形態，滅菌媒体の供給条件，及び滅菌装置の構造等の変更が含まれる。

3. 3 日常管理

3. 3. 1 日常管理の一般要件

- 1) 滅菌対象製品については，未滅菌のものと滅菌済のものが混同されないように適切な措置を講じること。
- 2) 滅菌済みの製品については，再汚染を防止するための措置を講じること。
- 3) 滅菌に関連する工程管理，保守管理，ガス，空気，水などの供給，滅菌確認等に関する手順や管理項目等は全て文書化すること。
- 4) 最終滅菌条件を定めるために行われたバリデーションの結果に基づき，滅菌工程の実施に関する詳細な手順を定めて文書化し，これを遵守すること。これらの手順書には，以下の項目を含むこと。
 - ① 日常の滅菌管理に必要な工程パラメータ，管理項目とその許容値
 - ② 滅菌工程がその要求事項に合致していることの判定方法と判断条件
 - ③ 各種記録とその保管に関する手順を規定すること。
 - ④ 逸脱が発生した場合の処置方法。
 - ⑤ バッチ式滅菌装置の場合は製品ごとの載荷形態。
- 5) 定期的再バリデーション，保守管理，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共に文書化すること。
- 6) バイオバーデン試験方法および当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物の検出方法を定め文書化すること。
- 7) 当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物を検出した場合の処置方法を定め文書化すること。
- 8) 工程の確認に参照負荷を使用する場合は，仕様，有効性，使用方法の妥当性等を検証し，文書化すること。

3. 3. 2 日常管理の方法

- 1) 日常管理は，定められた手順に従い滅菌バッチごとに実施すること。
- 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の全てのデータを記録すること。また各記録は管理者により確認，承認を受けること。
 - ① 滅菌工程を実施した日付，工程の開始及び終了時刻
 - ② 使用した滅菌装置
 - ③ 適用した滅菌条件
 - ④ 滅菌工程の物理的記録
 - ⑤ 滅菌の判定基準と判定結果

⑥ 滅菌物の特定

⑦ 滅菌工程を施した職員の氏名

- 3) 設定された手順、警報基準値、処置基準値、パラメータの許容範囲等を逸脱した場合は、定められた手順に従い、適切に処置を行うこと。
- 4) 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステムの維持管理に関する記録を採り、管理すること。
- 5) 滅菌サイクルの重要パラメータの制御、計測、記録に使用される装置は校正対象機器とし、その校正頻度及び許容誤差を定め、公的標準に結びつく標準器による校正を行うこと。また滅菌工程を支援する制御、計測機器についても同様に扱うこと。
- 6) 滅菌後の製品の保管はその品質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。

3. 4 滅菌物の出荷判定

最終滅菌法で製造された医薬品の無菌性保証には、滅菌パラメータの記録の照査が含まれる。予め重要パラメータを定め、その許容範囲内で滅菌が行われたことを確認した上で、出荷判定を行う手順を定めて文書化しておかなければならない。

パラメトリックリリースによる出荷判定で行われる製品の無菌性確認には、以下の項目を含むこと。

- 1) 製造バッチ記録
- 2) 滅菌記録を照査し、時間、温度、圧力等の重要パラメータの記録が許容範囲にあること。
- 3) 滅菌記録あるいは製造バッチ記録を照査し、定められた製品載荷形態で滅菌がおこなわれていること。
- 4) 滅菌サイクルの重要パラメータの制御、計測、記録に使用される装置の校正が行われており、校正の有効期限内であること。
- 5) 定められた定期的再バリデーションの有効期限内であること。
- 6) 設定された手順、警報基準値、処置基準値、パラメータの許容範囲等を逸脱した場合に取られた処置とその結果が適切であること。
- 7) 必要に応じて原料、滅菌前製品のバイオバーデンデータの確認を行うこと。
- 8) 必要に応じて製造環境の微生物評価データの確認を行うこと。
- 9) 必要に応じて当該滅菌法に対して抵抗性の強い微生物の検出試験が行われていること。
- 10) 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抵抗性を有する微生物が検出された場合は、定められた手順に従い、予め定めた許容D値内にあるかどうかを判断する。
- 11) 参照負荷の試験結果を以て出荷判定する場合は、そのデータが規定の範囲内であること。

と、また、参照負荷の形態、配置が規定どおりであったことを示す記録の確認を行うこと。

- 12) 重要パラメータの許容範囲を逸脱したときには、予め定めた手順に従い、原因の調査を含めた適切な処置（再滅菌、バッチ破棄等）を行うこと。許容範囲からの逸脱があった場合、他の判定方法（例えば無菌試験）によって出荷することは認められない。

4. 品質システム

最終滅菌法で製造する無菌医薬品に係わる効果的な品質システムの構築・確立、文書化を行い、実施および維持するための要求事項である。

4. 1 品質システム一般要求事項

1) 全般

最終滅菌法により製品を製造する製造所の品質システムには、組織構成、手順、工程、資源のほか、この指針に規定する最終滅菌法に係わる要件への適合を保証するために必要な業務についても対象とすること。

無菌性を含め品質に影響を及ぼしうる全ての業務を明確にし、文書化すること。最終滅菌法により製造を行う製造所は、製品の微生物汚染を回避するために必要な管理基準を設定し、適切に運用すること。品質システムには、最終滅菌操作の不具合又は監視項目での異常が発生したときの調査、是正措置又は予防措置、当該措置後の検証のための手順等を含むこと。

2) 適用範囲

最終滅菌法により無菌医薬品の製造を行う製造所での製造全般に係る品質システムに適用する。具体的な例として、環境管理及び無菌製品の品質試験管理、最終滅菌工程の製造管理、バリデーション、文書化、変更管理等に係る範囲とする。

3) 文書管理

無菌医薬品に係る製品の無菌性を保証するために設定した要求事項を達成するため、手順書、各種指図書、逸脱管理、変更管理に係る文書及び各種記録を作成し、保管すること。特に、最終滅菌工程の開発の経緯、滅菌工程のバリデーション手順、滅菌工程の工程管理手順、および滅菌後の製品出荷に係わる手順を詳細に文書化し、保管すること。また、最終滅菌工程に係わる機能の再現性を確認するため、バリデーション、工程管理方法および滅菌工程に影響するあらゆる要素を文書化し、保管すること。

4) リスクマネジメント

品質システムにリスクマネジメントを取り込み、微生物汚染、エンドトキシン汚染、異物混入の防止に努めること。リスクマネジメントは、無菌性保証、エンドトキシン汚染、異物混入に影響を及ぼす事項の分析、評価に係るリスクアセスメント及びリスク回避の方策の有効性に係るリスクコントロールの検証を含むこと。

5) 製造環境適格性評価

無菌医薬品に係る製造作業所の環境条件の設定及び設定した環境条件に係る適格性評価を実施すること。また、適格性評価に基づき空調関連設備の維持管理プログラム及び環境監視測定プログラムを策定すること。

6) 製造設備適格性評価

無菌医薬品に係る製品の作業所において使用する製造設備及び無菌製造に影響を及ぼす関連設備の適格性評価を実施すること。また、適格性評価に基づき設備の維持管理プログラムを策定すること。

7) 予測的バリデーション及び工程管理の定期照査

製品の無菌性に影響を及ぼしうる全ての工程及び行為について予測的バリデーションに含めること。また、設定した工程管理プログラムは工程管理の定期照査または定期的な再バリデーションで検証すること。

8) 定期的再バリデーション

定期的再バリデーションの計画には、初期バリデーションでワーストポイントが特定された場合、その部位での滅菌の有効性の確認を含めること。

9) 操作上の許容時間

製品の組成、製造工程及び貯蔵条件を考慮し、調製から充てん・密封および最終滅菌工程の終了までの最大許容時間を定めること。

10) 清浄及び消毒

室内及び製造設備については、清浄及び薬剤耐性菌の発生を考慮した消毒に係るプログラムを策定し、実施記録を作成すること。ただし、各作業所の重要度に応じたプログラムを策定すること。このとき、最終滅菌条件にバイオバーデン法を用いる場合は、環境菌の調査結果も考慮すること。

11) 原料及び資材の搬入動線

無菌医薬品に係る製品の作業所への原料及び資材の搬入動線及び必要に応じてこれらの消毒及び滅菌に係る手順を定め、作業室に搬入した物による微生物及び異物の持込みを防止する措置を採ること。

12) 職員の更衣と動線

職員による製品の製造作業所への微生物及び異物の持込みを防止するための措置を採ること。適切な職員の更衣手順及び職員の動線を定め、文書化すること。

13) 変更管理

変更が製品の無菌性に如何なる影響も及ぼさないことの科学的根拠を明確にすること。変更の実施においては適格性評価を実施し問題がないことを確認するとともに、リスクアセスメントに基づき、可能な限りリスクコントロールとしての管理パラメータを設定した上で行うこと。重要な変更に関しては製造販売業との取り決めに基づいて事前に協議すること。

14) 校正

品質試験に用いる分析機器並びに製造工程における測定機器、検査機、計測制御機器等については、校正の周期及び精度を定めた校正プログラムを確立し、実施すること。特に、本指針特有の最終滅菌工程で用いる全ての設備・装置・機器については、滅菌工程の特性にあった校正プログラムを構築すること。

重要な計器が、あらかじめ定められた校正の標準値から逸脱した場合においては、当該逸脱による、前回の校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を調査し、判定を行うこと。調査の方法としては、例えば、前回の校正以降に製造された製品に係る参考品を、正常な計器をもって当該計器で担保すべき規格に係る試験検査を行い、問題の有無を確認する方法が挙げられる。調査の結果、異常が確認された場合においては、所要の措置を採ることを検討すること。

15) パラメトリックリリースおよびドジメトリックリリース

パラメトリックリリースおよびドジメトリックリリースを採用する場合には、最終滅菌工程に係わる性能評価試験で工程管理パラメータと評価基準を設定し、予測的バリデーションで工程管理項目が一定の許容範囲内で達成されたことを検証した報告書を作成すること。

5. 職員

5.1 職員の教育訓練

- 1) 製造作業中の職員が遵守すべき行動は、手順書に記載し、これを履行すること。そして、その履行の実効性を確認及び評価すること。その手順書は、職員が製造操作中に遵守すべき事項を具体的に記載すること。
- 2) 最終滅菌剤の製造区域での作業に従事する職員は、当該区域における作業の内容および遵守事項に関する教育訓練を適切な担当者により受けること。教育訓練は、少なくとも次のような項目を含むこと。
 - ・ 当該剤の性質と微生物に対する影響
 - ・ 滅菌前剤のバイオーバーデン管理
 - ・ 適用する最終滅菌方法の原理と無菌性保証能力
 - ・ 更衣手順
 - ・ 職員の衛生管理
 - ・ 装置、器具および製造区域の清掃・消毒
 - ・ 微生物学の基礎的知識

これらの内容は全て同時に行う必要はないが、文書化された計画に基づいて逐次実施すること。

- 3) 教育訓練は、実施する項目を文書化し、知識に関する事項は教育効果を評価すること。
- 4) 上記 2) 項に該当する職員は、上記の教育訓練を受け、その作業に従事する資格について

て承認を受けること。全ての項目についての教育を終了していない職員は、その終了した教育内容に応じた作業内容が許可されるものであること。

- 5) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域に一時的に出入りする必要がある他の職員（監督者、QA/QC 関係者、保守管理者を含む）は、更衣手順および当該区域での行動についての注意点について教育訓練を受けること。
- 6) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域への入室資格を持たない者を、当該区域に入室させないこと。それらの者が、機器の故障などによりやむなく入室の必要が生じた時は、当該区域の管理責任者の承認を受けること。また、それらの者が、当該区域への入室している間は入室資格を持つ職員が付き添うこと。

5. 2 更衣に関する教育訓練の内容

- 1) 更衣に関する教育訓練は、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域への入退室時における手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等の一連の範囲について実施すること。
- 2) 教育訓練の内容は、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域に持ち込まれる汚染を最小限にとどめるための適切な更衣手順を含むこと。
- 3) 更衣に関する教育訓練の確認結果は、当該職員に知らせること。

5. 3 更衣要件

- 1) 職員は、製造作業及び製造環境に応じた専用の作業衣を着用したのちに、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくに至る区域に入ること。
- 2) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域に入るための更衣室は、更衣手順等のイラスト表示や、作業衣着用後の状態を確認できる設備を設置することが望ましい。
- 3) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域で着用する帽子及び作業衣は、作業性やその周辺環境への発塵防止に優れているものを選定すること。
- 4) 作業衣等の交換頻度、清浄化の方法および保管条件は、最終滅菌製剤の滅菌前バイオバーデンならびに粒子汚染などの品質に影響を与えないような条件を規定すること。
- 5) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域の作業衣への更衣および、その着用後の作業衣の清浄化の方法は、当該区域での作業衣の汚染や清浄区域への汚染物質の持ち込みを最小限となるような文書化された方法に従うこと。
- 6) 腕時計、化粧および宝石類は、秤量～調製、および充てん・閉そく区域で着用しないこと。

5. 4 更衣後の職員の行動管理

- 1) 職員は手順書にある手順を遵守し、最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域の汚染を最小とするように行動すること。
- 2) 職員は、手袋や衣服が身体に合ったものを着用すること。着用後、手袋や衣服にホコロ

びや破損がないことに注意を払うこと。手袋や衣服の欠陥に気付いた場合は、直ちに交換すること。

- 3) 更衣後の職員は、不必要な会話をやめ、壁、床及び清掃済の表面に不必要な接触をしないこと。
- 4) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくの区域で作業に従事する人数は、可能な限り少数とすること。
- 5) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくの区域で着用した作業衣は、他の作業衣から区分して適切に洗浄し、保管を行うことが望ましい。

5. 5 職員の健康管理

- 1) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの作業に従事する職員は、発熱、皮膚損傷、風邪、下痢などの身体症状を呈している場合には、上司に報告すること。
- 2) 報告を受けた上司は、最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの作業に影響を及ぼすと思われる身体症状を報告した職員に対しては、当該区域に入ることを許可してはならない。

5. 6 職員のモニタリング

- 1) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの作業に従事する者は、当該区域に適用される微生物のモニタリングプログラムに従った管理を受けること。
- 2) 最終滅菌条件がバイオーバーデン法に基づく場合は、モニタリングプログラムで得られたデータは、適切な頻度で職員ごとの傾向分析を行うこと。好ましくない傾向が見られた場合は、当該職員にその結果を通知し、再教育・再訓練を実施すること。

6. 建物及び施設

6. 1 施設デザインの要点

最終滅菌法による医薬品を製造するための清浄区域のデザインにおいて考慮しなければならない一般要件を示す。ここで「清浄区域」とは、定義された微粒子と微生物学的清浄度基準を有し、異物汚染及び微生物汚染を防止している区域をいう。

- 1) 清浄区域は常時居住する場所及びトイレ、飲食等を行う場所から明確に区分されていること。
- 2) 清浄区域は作業毎に明確に区分し適切な広さを有すること。
- 3) 清浄区域はそこで行われる作業に適切な清浄度を維持するため HEPA フィルター等の適切なフィルターでろ過した空気を供給し、適切な室間差圧をもうけること。
- 4) 清浄区域の室圧は隣接する、より低い清浄度区域の室圧より高く設定すること。
- 5) 清浄区域には屋外に直接面する出入口（非常口は除く）を設けないこと。

- 6) 温度、相対湿度、室圧などの環境条件をモニタリングするシステムを設置すること。
- 7) 清浄区域はそこで扱われる原材料、製品などの特性及び微生物管理上必要な温度、湿度で管理できるようにすること。
- 8) 職員、製品、物品、器材、廃棄物等の流れとその管理が容易になるよう各動線の交錯が少ないレイアウトを考慮すること。
- 9) 装置や器具類の清浄品と非清浄品、滅菌品と非滅菌品との混同を予防するような運用または区画を考慮すること。
- 10) 滅菌済み製品と非滅菌製品との混同を予防するようなレイアウトまたは設備、機器を考慮すること。
- 11) 生理活性の高い物質を取り扱う場合には、別途適切な施設デザインを考慮すること。
- 12) 施設は清掃及び保守が容易なものであり、設計意図が保てるように定期的に保守点検を行うとともに、その記録を作成しそれを保管すること。

6. 2 施設設計上の考慮点

バイオーバーデン法、B I /バイオーバーデン法ならびにオーバーキル法などによる最終滅菌条件の確立方法、ならびに最終滅菌医薬品の特性に基づき考慮しなければならない清浄区域のデザイン、レイアウトと施設に関する要件には、以下のものを含む。

- 1) 壁、床及び天井の表面は、清掃可能で消毒剤に耐える材質を選定すること。
- 2) 天井は効果的にシールされていること。
- 3) 粒子がたまったり気流を妨げたりする可能性のある凹凸構造、窓、扉周り等の横棧の設置を可能な限り避けること。
- 4) 奥まった部分及び清掃が困難な表面ができないようにパイプやダクト、その他のユーティリティーを設置すること。
- 5) 更衣区域、衣類保管、衣類処分及び手洗いのための適切な場所を設けること。
- 6) 直接支援区域とその他の支援区域に隣接する区域はエアロックで分離すること。直接支援区域内と直接支援区域に隣接する部屋の間で滅菌済み材料や滅菌が困難な機器、材料等の受け渡し及び必要な場合は除染作業等のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 7) 充てん・閉そく区域では製品及び重要表面の汚染を防止するような気流パターンを考慮すること。
- 8) 直接支援区域の作業をその操作区域外から観察できるように、ガラス等の窓やビデオカメラ等を適宜設置すること。
- 9) 異なる清浄度分類区域間については適切な室間差圧を維持すること。
- 10) エアロック扉は同時に開かないシステムを備えること。システムには機械式、電気式の他に目視や音を使用した方法がある。
- 11) 環境温度及び湿度を規定の許容限界内に維持し、継続的に監視すること。

- 12) 開放状態にある容器又は製品の暴露を最小限にとどめると同時に、充てん・閉そく操作区域内の設備での職員や保守のための職員のアクセスが容易なレイアウトとすること。
- 13) 充てん・閉そく区域に設置する必要のない設備、機器などは充てん・閉そく区域から離すこと。
- 14) 直接支援区域のグレードB以上の区域内には流しや排水口を設けないこと。ただし、製剤あるいは製造工程の特性上、グレードB以上の区域内に流しや排水口が必要な場合には、排水口からの汚染防止に考慮すること。
- 15) その他の支援区域（グレードCあるいはグレードD）における各部屋は、当該室と直接に関係のない職員の日常的な通路とならないように、適切に廊下を配置すること。
- 16) 原料の秤量作業または容器の洗浄作業を行う部屋は隣接する他の部屋への影響を考慮し、シール性や気流方向に注意すること。
- 17) 洗浄後の容器の乾燥作業または滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合はこの限りでない。
- 18) 調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、それぞれ専用であること。

6. 3 最終滅菌法による医薬品の製造区域

6. 3. 1 清浄度による製造区域の分類

最終滅菌法による医薬品の製造区域のうち製造区域とは浮遊微粒子及び微生物による汚染程度が所定限度内に維持されるよう管理された区域であり、その作業内容により、表1に示すように充てん・閉そく区域、直接支援区域、その他の支援区域に分類される。

一般的に各区域の清浄度は、環境空気の単位体積あたりに含まれる $0.5\ \mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数によって規定される。 $0.5\ \mu\text{m}$ 以外の粒径の微粒子数については、必要に応じて管理項目に加えること。

表1 清浄区域の分類

名称	空気の 清浄度レベル ^{注1)}	最大許容微粒子数 (個/m ³) 粒径: 0.5μm以上	
		非作業時	作業時
充てん・閉そく区域	グレードA (ISO 5)	3,520	3,520
	グレードB (ISO 7)	3,520	352,000
	グレードC (ISO 8)	352,000	3,520,000
直接支援区域	グレードB (ISO 7)	3,520	352,000
	グレードC (ISO 8)	352,000	3,520,000
その他の支援区域	グレードC (ISO 8)	352,000	3,520,000
	グレードD	3,520,000	作業形態による

注1) 括弧内の ISO クラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

6.3.2 充てん・閉そく区域 (グレードA, C)

- 1) 充てん・閉そく区域は、充てん・閉そく工程において、容器、原料、中間製品、及びこれらと直接、接する面が、環境に曝露される製造作業区域である。
以下の製造作業は、充てん・閉そく区域内で行うこと。
 - ① 充てんから閉そくまでの全ての操作。この操作には製品容器へのパーツの組み付け、接続も含む。
- 2) 充てん・閉そく区域の清浄度については、製剤の性質、品質の管理要求及び汚染リスクなどを考慮して必要なグレードを選択すること。
一般的にはグレードAが望ましいが、製品が環境からの汚染に対してリスクが低い場合、例えば、充てん速度が速い、容器の開口部が狭い、充てん後、速やかにシールされる。
- 3) 職員の介在が限定されているなど製品規格を満たすことが科学的根拠に基づいて証明できる場合は充てん・閉そく作業をグレードCまたはグレードBで行うことができる。
多回使用する軟膏剤、クリームなど防腐剤を含む最終滅菌製品の調製、充てんはグレードCまたはグレードBで行うことができる。
- 4) 充てん・閉そく区域の空気の品質に関する基準は、扱う製品の性質や品質管理基準により、現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準におけるグレードA (ISO 5 またはクラス100)、またはグレードC (ISO 8 またはクラス100,000) から選択すること。
- 5) 充てん・閉そく区域への職員の介入は、最小限にすること。

- 6) 製品の無菌性を確保する上で、特に重要な箇所については、浮遊微粒子数と微生物を適切な方法と頻度によりモニターすること。

粉末を扱う製造作業においては、稼動時に浮遊微粒子数の規定を満足できない場合がある。そのような場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

6. 3. 3 直接支援区域 (グレードB, C)

- 1) 直接支援区域は、充てん・閉そく区域のバックグラウンドとして定義される。
- 2) 製品規格をもとに充てん・閉そく区域への影響を最小限にできるグレードを選択すること。
- 3) 直接支援区域は、作業時で空気1立方メートルあたりに含まれる $0.5\mu\text{m}$ 以上の微粒子が352,000個以下、非作業時で3,520個以下または作業時で3,520,000個以下、非作業時で352,000個以下であること。この空気の品質は広く利用されている現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレードB (クラス10,000, またはISO 7) またはグレードC (ISO 8 またはクラス100,000) と称されている。
- 4) 直接支援区域の浮遊微粒子数と微生物は、定期的にモニタリングすること。

6. 3. 4 その他の支援区域 (グレードC, D)

- 1) その他の支援区域は、滅菌前の容器、原料、中間製品が、環境に曝露される製造作業を行う区域を指し、最終滅菌法で使用する器具、装置などを洗浄する区域等からなる。
- 2) 製品が微生物汚染に対して高いリスクを有する場合、たとえば、製品が微生物の増殖を増長させたり、滅菌前までに長時間保持しなければならなかったり、または、閉鎖式タンクを用いたクローズドシステムを使用しないで製造されるなどの場合、原材料や製品の準備、調製はグレードCの環境で行うものとする。ただし、このようなリスクがないことが科学的根拠に基づいて証明できる場合はグレードDで行うことができる。
- 3) その他の支援区域には、そこで実施される製造作業に対する汚染防止の要求度、並びに作業内容に応じて、適切な浮遊微粒子数の規定を設けること。
- 4) その他の支援区域は作業時で空気1立方メートルあたりに含まれる $0.5\mu\text{m}$ 以上の微粒子が3,520,000個以下、非作業時で352,000個以下、または作業時には作業形態に合わせ規格を設定し、非作業時には3,520,000個以下であること。この空気の品質は広く利用されている現行の国内及び国際的な空気の品質に関する基準においてグレードC (クラス100,000, またはISO 8) またはグレードDと称されている。

7. 無菌医薬品製造区域の清掃および消毒

最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの製造区域は、手順書に従って清掃消毒し、その記録を作成し、保管すること。

7. 1 消毒剤および洗浄剤

- 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、定期的に環境監視測定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) グレードAあるいはグレードB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に、事前にもろ過等の無菌化の処理を行い、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。
- 4) 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。
- 8) 消毒剤容器の継足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、職員の安全を考慮すること。
 - ③ 環境より分離される微生物の菌種の構成比率に変化が生じる可能性もあるので、必要な場合においては消毒剤の変更や交互使用を考慮すること。
 - ④ 環境監視測定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。
- 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。

7. 2 消毒手順の確立

最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの製造区域で消毒剤を使用する場合は、その使用方法（薬剤の種類、濃度、頻度、適用方法）が適切であることを、環境モニタリングなどによる測定結果により確認すること。

8. 原材料及び容器並びに栓の管理

8. 1 一般要件

- 1) 原料及び容器並びに栓の受入れ、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) 原料及び容器並びに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) 最終滅菌条件の確立方法に基づき原料及び容器並びに栓のバイオバーデンを定期的に測定することが望ましい。また必要に応じて原料の供給者による原料の製造工程のバイオバーデン管理状況を確認すること。
- 4) 原料及び容器並びに栓について、以後の工程において脱エンドトキシン処理を行わない場合においては、定められたエンドトキシン量以下であることを保証するデータを確認するとともに、必要に応じ使用前にエンドトキシン試験を実施すること。
- 5) 原料及び容器並びに栓について、以後の工程において脱エンドトキシン処理を行う場合においては、原料のエンドトキシン量を把握し、当該エンドトキシン量並びに原料の特性に応じた適切な脱エンドトキシン処理の方法を設定すること。また、原料のエンドトキシン量を定期的に測定し、原料の供給者による原料の製造工程のエンドトキシン量管理状況を確認すること。
- 6) 原料及び容器並びに栓の脱エンドトキシ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。

8. 2 容器及び栓の洗浄

8. 2. 1 洗浄法

洗浄工程により容器、栓等の脱エンドトキシンを達成する場合は、エンドトキシンを負荷した検体を用いて、エンドトキシン含有量の 99. 9%以上が除去されること(3 ログ以上の減少)を、バリデーションにより十分に実証すること。

1) 水洗法

容器及び栓の粗洗浄には、精製水以上でフラッシュ洗浄又は流水洗浄を施すこと。最終のすすぎには注射用水を用いること。

2) 薬品洗浄

容器及び栓が微生物、化学物質等により著しく汚染されていると判断される場合においては、上

記の粗洗浄水に適切な洗浄剤を加え洗浄することが望ましい。ただしこの場合、洗浄後の洗浄剤の残留がないことを評価しておくこと。

9. 充てん・閉そく工程

- 1) 充てん・閉そくに伴う作業は、責任の割り当てを含め、準備、充てん・閉そく後の清掃、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) 充てん・閉そく作業は、第10章「環境モニタリング」に従ってモニタリングすること。環境モニタリングには、準備工程を含めること。また、その結果は評価すること。
- 3) 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（効果が確認された）方法によって適切なバイオバーデンレベルに管理すること。
- 4) 設備機器は、微生物の増殖が起らない方法で維持管理すること。その維持管理の方法は、微生物の汚染を受けにくく、微生物が存在した場合にはその増殖が起りにくいことが確認されていること。
- 5) 充てん用バルク容器と充てん装置の接続は、充てん・閉そく区域で行うこと。また接続の際に微生物汚染が生じにくいことに留意すること。
- 6) バルクの調製に要する時間、並びに、調製後から最終容器形態での滅菌開始までに要する時間は、その許容される上限を設定すること。その設定にあたっては滅菌直前の薬液のバイオバーデンも考慮すること。
- 7) 充てんされる医薬品が生理活性の高い物質の場合は、必要に応じて、その接液部分および薬液が飛散する可能性のある部分を適切に管理すること。また、調製工程において粉末などの飛散性の高い物質を扱う場合は、必要に応じて、当該区域からの排気に対する適切な除去方法を採用すること。
- 8) 閉そく機器の運転条件は、最終滅菌後の閉そく状態が予め定められた条件を維持できることを保証すること。
- 9) 最終滅菌後の閉そく状態の確保は、水分および気体の通過量はその製品の有効期間にわたって品質に影響を与えない量以下であることが保証するものであり、そして微生物の侵入しないことを保証するものであること。微生物の侵入防止を担保する条件は、物理的測定方法により確認しても良いが、その測定に用いる物理的方法は、微生物学的方法との相関性を証明すること。その相関性の証明には、文献等による明白な根拠付けによる方法も含まれる。

10. 環境モニタリング

最終滅菌を行う医薬品の製造環境モニタリングの主目的は、医薬品製造環境の清浄度を維持する上で、製品に微生物や微粒子が混入する可能性の高い充てん区域とその他の支援区域において、適切に管理要求された微生物数、微粒子数の基準を超えないことを管理す

るとともに、環境悪化を事前に予知し、清浄度維持のための清掃・殺菌・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2つに分けられる。微生物管理は環境の微生物負荷（バイオーバーデン）を科学的に推定することを目的とし、環境に存在する全ての微生物を解明することではなく、医薬品が適切な管理状態で製造されたことを保証することや必要に応じた環境維持操作（消毒など）を行うために実施する。

10. 1 一般要求事項

1) 適用

環境モニタリングは、充てん密閉区域である重要区域(グレードA)と直接支援区域(グレードB)に適用する。但し、最終滅菌工程にてSALが十分保証される場合は、充てん・閉そく環境の菌管理は総合的に環境設計を評価し、無菌操作法を用いるグレードAやB区域より、最終滅菌の充てん・閉そく環境は適宜緩和することが可能である。また、必要に応じて操作区域に隣接するその他の支援区域(グレードCとD)にも適用する。よって、充てん・閉そく区画では、原則微粒子は無菌操作法と同じ環境基準を遵守するが、無菌操作法の環境下でなくても適切に最終滅菌物の保証が可能と判断される場合、微生物管理はグレードCを適用可能とする。

2) モニタリングプログラム

モニタリングプログラム(計画)及び実施するためのSOP、並びに記録書を作成すること。モニタリングプログラム作成に当たり、環境汚染のリスクを適切にモニタリングできるよう考慮し、作成、実施する。

3) モニタリング対象物

モニタリング対象物は微生物と浮遊微粒子とする

① 微粒子は $0.5\mu\text{m}$ 以上の空中浮遊微粒子とする

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。

② モニタリング対象微生物は細菌及び真菌とする。

③ モニタリング対象微生物は空中浮遊微生物、壁・床・建具及び製造設備や作業衣に付着している付着微生物とする。

4) 稼動性能適格性評価

環境モニタリングプログラムは稼動時適格性評価の実施に先立ち設定し、稼動時評価終了後に最終版とする。稼動時適格性評価で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、稼動時適格性評価終了後に日常管理として制定するプログラムでは簡略化も可能である。

5) モニタリング対象物及び箇所

モニタリングを実施する対象物として作業室(廊下及び建具も含む)、製造機器(必要に応じて工程監視装置)、無菌環境に接触あるいは維持するための空気、接触する圧縮

空気・ガスを含むこと。

6) モニタリング頻度

モニタリング頻度は作業室の清浄度及び製造時と非製造時で区別し、設定すること。設定に当たっては表2及び3を参考にしてもよい。

7) モニタリング方法：試料採取方法と検出方法

モニタリング装置や方法は、微生物評価又は微粒子評価に適した定量的採取のできるものを選択すること。

- 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。
- ② 浮遊微生物の採取方法としては落下法、衝突法、ろ過法を、表面付着微生物の採取方法としてはコンタクトプレート法や拭き取り法など適切なサンプリング方法を1つあるいは複数用いる。付着微生物のサンプリング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、原則として機器や器具表面からの採取面積は24-30 cm²とする。浮遊微生物の一回のサンプリング量は原則1 m³とする。
浮遊微生物のサンプリング量は、モニタリング対象ゾーンの状態や測定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に増減にすることも可能である。
- ③ 浮遊菌・付着菌の検出・測定に用いる培地は好気性菌、真菌（酵母・カビ）、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地は発育阻害物質の確認などを行い、培地としての性能を有し、適切にモニタリングできるものを用いる。
- 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

モニタリング対象物及び箇所に対する警報基準値及び処置基準値を設定すること。

- ① 処置基準値の設定に際しては表4を参考にしてもよい
- ② 警報基準値は稼動時適格性評価の結果に基づき設定する
- ③ 設定基準値に達した場合の処置方法として、原因究明の必要性、及び製造停止などについて設定すること。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、必要な処置と対策を講じる。処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程で製造された製品の出荷を直ちに停止し、原因の究明と対策、及び回復の検証を行う。

10. 2 日常管理要求事項

1) モニタリングプログラムの実行

モニタリングプログラムに従い、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し、監視すること。微生物学的環境モニタリングプログラムには、製品に対するリスクの評価を可能にする環境菌相／分離菌の定期的な特性調査を含むこと。

3) 試料採取

重要操作区域で製品や物品に接触する箇所の試料採取は、充てん・閉そく操作完了後ただちに行うこと。

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応じ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、職員のレベルに応じ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個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。

1 1. 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。

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载荷形態毎に、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载荷量、载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、以下の各項目を各载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载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F₀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（B I）によって検証すること。B Iは、国際規格の要求を満たすものであること。B I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、B I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

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

- 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. 2 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、10⁶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F₀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 定期的に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においてる過前液に $D_{121} > 0.5$ 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つては、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（ボーリングテスト）：

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 0.45 μm 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つては、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つては、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 (ボーリングテスト)」においてソイビーン・カゼイン・ダ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、適当な希釈列を調製し、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 (バイオーバーデン試験) :

上記「1」生菌数試験 (バイオーバーデン試験)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 (ボーリングテスト) :

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、チャンパーリーク、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 チャンパー内温度(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 チャンパー内圧力
- 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, バリデーショ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, 予測的バリデーショ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ョン

定期的な再バリデーションは、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ョンの実施時期や実施項目は、予測的バリデーションの結果、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ョ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載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k Gyを用いる）
- 7) 照射の均一性や最大・最小照射ポイント
- 8) 線量測定方法
- 9) B I 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に短い特徴を有する。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。

A1.3 ユーティリティ

- 1) 電源の安定性を確保すること
- 2) 冷却装置の管理
- 3) オゾンガスなど処理装置
- 4) コバルトを水封する場合の水供給維持設備

A1.4 日常管理

- 1) 日常管理として被滅菌物にはC Iの反応チェック（全梱包）や照射測定フィルムなどを適宜検査し、照射が正しく全てに行われているかを管理する。照射測定機器は適切な校正プログラムを構築し実施する。照射量を測定する機器は3ヶ月から長くても1年以内に再校正を行う
- 2) 工程の中断などが行われた場合の処理記録
- 3) 被滅菌物の積載パターン、時間、照射量などの文書化と記録
- 4) 被滅菌物が仕様（梱包材含む）に基づくものから逸脱していないことの監視

A1.5 パラメトリックリリース（ドジメトリックリリース）

放射線滅菌を行った無菌医薬品を、運転パラメータ管理のみでのパラメトリックリリースすることは困難である。湿熱滅菌のように実質的にオーバーキルの許容安全に余力が得られる滅菌法とは違い、放射線滅菌の場合は個々の包装状態での単体滅菌作用となる、そのため対象滅菌物が、確実に目的の滅菌レベルに達することを保証する照射量を線量測定器やインジケータなどで測定し、その判定にてリリースを行うことが求められる。

A1.5.1 パラメトリックリリースの適用条件

放射滅菌でのパラメトリックリリース適用には、医薬品の分解など放射線での品質劣化は当然保証されるものとし、滅菌の適用条件として記載する。

- ① バリデーシヨンの確立：被対象物のバイオバーデンを把握できる手法が確立され、そのバイオバーデンの量および分布を把握し、滅菌照射量と包装（容器含む）などの状況が、 $SAL \leq 10^{-6}$ を個々の包装形態や滅菌工程単位毎（ダンボール1箱毎に一回照射など）に保証できること。
- ② バリデーシヨんで確立された照射量が得られていることの保証として、個々の被滅菌包装単位での、照射量を適切な管理単位で、線量測定機やインジケータによる照射量の測定と判定を行うこと
- ③ 被滅菌医薬品の無菌対象個体（薬液や容器など）が、一定のバイオバーデン範囲を保証すること

以上の3つが満足することによりパラメトリックリリースが可能と判断される。

A1.5.2 パラメトリックリリースの適用時の留意点

放射線滅菌における重要因子は、バイオーバーデンの確認と滅菌線量の設定とその測定である。この内、線量は照射源のみならず、搬送装置の速度や制御システムなどにより変化するため、それらの安定的状態での運転されていることを常に留意する必要がある。また、梱包材質や容器などにより照射状態が変化するため、被滅菌物の包装形態の変化にも留意する必要がある。これらの変化が確実に捉えることが出来る標準操作手順書を作成し、遵守する必要がある。

また、照射設備や施設が医薬品製造設備と異なる製造所となる場合、照射会社への管理遵守も重要となる。

A1.5.3 微生物試験法

放射線滅菌では、その個々の非滅菌物のバイオーバーデンが適切に管理制御され、かつバリデーションによる保証が十分確保できる照射状態であれば、抵抗性試験を必ずしも行わなくても良いと考えられるが、初期の段階および、照射工程や照射までの非滅菌物の保存条件によりバイオーバーデンの管理制御がバリデートできない不安がある場合は、やはり微生物抵抗性試験などを用いることが有効である。

放射線滅菌における微生物の滅菌抵抗性を測定するには、被滅菌物に含まれるバイオーバーデン検出菌を多数採取同定し、その菌を適切に $10^7 \sim 10^8$ cfu/mL に培養したものを被滅菌物とし、照射量を変え、D値を算出することが望ましいが、全てのバイオーバーデンを同定することは困難である。よってバイオーバーデン検出菌数種と放射線抵抗性が強いとされる菌を選定し、用いる放射線滅菌工程での滅菌抵抗を評価する。放射滅菌抵抗性の強い菌としては、リニアに残存数が減少（指数関数的）する菌ではなく、一定照射量を超えることでD値が変化する菌を選定する。また、菌は芽胞形成と非芽胞形成の2種類は最低評価すべきである。

A1.6 保守管理

- 1) コバルト 60 の放射源は日々減衰するものであり、そのライフサイクルを管理し、適切に交換しなければならない。
- 2) コンベアーなどの装置による移動速度、反転装置の稼働状態と被滅菌梱包の挙動を定期的にチェックする。
- 3) バイオーバーデンを定期的に測定し、滅菌耐性の強い菌や負荷増加を適宜再バリデーションプログラムを構築し実施する
- 4) 外部の滅菌施設や企業に依頼を行っている場合は品質協定を設定し、適宜オーディットを行う。
- 5) 電子線滅菌ではチタン箔や劣化部品のメンテナンス計画を構築し実施する。
- 6) 安全性確認のため、漏れ線量や遮蔽設備（鉛板やコンクリート）の亀裂劣化などを定

期的に確認する。

A1.7 職員

- 1) 放射線滅菌施設は作業者に害をおよぼす放射線を扱う施設であり、安全面の十分な教育を行う
- 2) 必要な有資格者を有すること

A 2. 高周波滅菌

高周波滅菌は、無菌医薬品の最終滅菌手段の一つである。高周波滅菌は、被滅菌物に高周波を照射することより発生する熱によって微生物を殺滅する方法である。高周波滅菌は高圧蒸気滅菌のように外部からの熱伝導による加熱ではなく、誘電体分子が高周波の照射を受けることによって互いに衝突、摩擦しあって熱を発生する内部加熱である。また、薬液の中に食塩などの電気伝導に寄与する電子やイオンをもった物質が混在している場合には、伝導電流による電力損失によっても発熱する。高周波による加熱は、高速加熱、高い熱効率及び高速応答性に優れ、高温短時間滅菌を連続処理できることが特徴である。一方、被滅菌物の性質（導電率、粘性など）をよく理解した上で使用しないと均一加熱が難しいため、滅菌条件の設定にあたっては注意が必要である。また、高周波滅菌の使用に当たっては、高周波の照射により加熱可能な液体又は水分含量の多い製品であり、加熱による内圧の上昇に耐えられる容器に充てんされていることが被滅菌物の条件となる。以上のように高周波滅菌の滅菌原理は熱によるものであり、滅菌工程の確立、パラメトリックリリースについては、高圧蒸気滅菌と同じ手法を取り入れる。本項では、高周波滅菌に特徴的な点について記載する。

A2.1 滅菌工程の確立（バリデーション）

高周波滅菌法の重要管理パラメーターとして、高周波出力、加熱時間（コンベアー速度）、被滅菌物温度、滅菌工程を支援するヒーター温度、冷却水温度等がある。バリデーションについては、高圧蒸気滅菌に従うが、真空に関する項目、蒸気および圧力に関しては除く。一方、高周波滅菌の場合、被滅菌物の液性によって温度プロフィールが異なるため製品のグルーピングによる評価は原則として適用できない。高周波滅菌法に特有のバリデーション項目は以下の通りである。

- ・ 設備据付時適格性評価に高周波発振装置の仕様と特性を含む。
- ・ 高周波以外の加熱方法を併用する場合は、その検証も含めトータルで考慮したバリデーション計画を立案し実施する。
- ・ 製品容器ごとに温度を測定、記録し滅菌の良否を判定し、あらかじめ設定した温度条

件を満足できない場合は系外排出することを検証する。

- ・ 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。

チャレンジ試験の方法については、11章1項に従うこと。

A2.2 滅菌装置

マグネトロンを高周波発振装置とする照射部に、被滅菌物を連続運搬式で密閉閉そくされた製品に高周波の暴露状態を作り、発生する熱により微生物を死滅させることで無菌保証レベルを達成するものである。ここで、被滅菌物は高周波を吸収し発熱するが、このとき被滅菌物の液性、容量、容器の材質や形状、温度をはじめ、実際の発熱には変動要因は多い。そのため、毎回同じ高周波出力で同じ温度が得られるわけではない。また、すべての変動要因をパラメータとして測定し温度制御することはきわめて困難である。したがって、滅菌機の仕様として、被滅菌物の温度を常時測定し、そのデータを高周波出力の制御装置にフィードバックすることによって出力制御することが必要である。また、被滅菌物に高周波では加熱できない部分があり、他の加熱方法を併用する場合は、採用する滅菌方法に応じて別途、重要パラメータを設定する。

A2.3 ユーティリティ

- 1) 通信用以外の目的で使用できる周波数であること。通例、 $2,450 \pm 50$ MHz である。
- 2) 高周波の使用に当たっては、事前に許可を得ておくこと。
- 3) 高周波滅菌において発生する電波漏洩については、人体や通信などに影響のない規定されたレベルにしなければならない。
- 4) 高周波の出力（変動する場合には、その最大、最小出力）を規定すること。
- 5) 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、加圧空気などのユーティリティが安定して供給されること。

A2.4 日常管理

日常管理の基本原則、一般要件および方法については、3章および11章4項に従うこと。工程パラメータの達成を立証するためのデータとして、滅菌サイクル中の滅菌機の高周波出力、被滅菌物の温度、コンベアー速度、滅菌工程を支援するヒーター温度等を含むこと。

A2.5 パラメトリックリリース

A2.5.1 パラメトリックリリースの適用条件

原則として高圧蒸気滅菌の11章5項で示した要件に従うこと。

A2.5.2 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章および11章5項で示した要件に従うこと。加えて、高周波滅菌工程に特有の事項としては、日常管理において、温度、高周波出力、コンベアー速度等、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。また、滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステム（赤外線ヒーター、水等）の維持管理に関する記録を取り、管理すること。

A2.5.3 微生物試験法

原則として高圧蒸気滅菌の11章5項で示した試験法に従うこと。

A2.6 保守管理

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の例として、高周波出力、コンベアーなどの装置による移動速度、滅菌工程を支援するヒーター温度等がある。メンテナンスとして、高周波を発振するマグネトロンは使用時間を記録、管理し、保守計画に反映する。また、安全性確認のため、高周波漏れ量や電磁波吸収パネルの劣化などを定期的に確認する。

A2.7 職員

人体が高周波を吸収した場合、滅菌の原理と同様に人体の組織の加熱による損傷とそれに伴う機能障害が起こるとされている。高周波滅菌については、高周波に関する知識を教育した上で作業に従事させること。