

平成23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)
医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究

主任研究者： 室井正志(武蔵野大学薬学部, 環境衛生学)

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：

佐々木次雄 (医薬品医療機器総合機構)

協力研究者：

秋元雅裕 (東レ株式会社)
岩間孝樹 (ニプロファーマ株式会社)
宇田川剛志 (テルモ株式会社)
浦山由巳 (千代田化工建設株式会社)
太田正人 (澁谷工業株式会社)
佐々木公一 (エーザイ株式会社)
佐藤良成 (ラジエ工業株式会社)
白木澤治 (ファルマ・ソリューションズ株式会社)
須藤浩孝 (アステラス製薬株式会社)
染谷拓 (スリーエムヘルスケア株式会社)
原芳明 (ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社)
藤古真人 (株式会社大塚製薬工場)
高井克也 (味の素製薬株式会社)
西岡吾朗 (扶桑薬品工業株式会社)
葎原鶴二 (塩野義製薬株式会社)

(医薬品医療機器総合機構, 品質管理部)

齊藤幸夫, 櫻井信豪, 鈴木祥悟, 鷺見裕, 鳴瀬諒子

【初版指針作成者】

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:棚元研一, 分担研究者:川村邦夫, 佐々木次雄, 協力研究者:伊藤千鶴子, 浦山由
巳, 木下忍, 小暮慶明, 佐々木裕子, 佐々木公一, 田尻浩章, 白木澤治, 出口統也, 中井哲志,
西畑利明, 原芳明, 樋本勉, 曲田純二, 村上大吉郎, 長谷川浩一, 柳原義彦, 大澤智子

【改訂履歴】

2007 年 6 月 4 日:初版, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

2012 年 11 月 9 日:全面改訂, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

目 次

1. 序論.....	4
2. 用語定義又は説明.....	4
3. 品質システム.....	9
4. 職員.....	12
5. 建物及び施設.....	15
6. 最終滅菌法による医薬品の製造区域.....	17
7. 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒.....	19
8. 環境モニタリング.....	21
9. 原料並びに容器及び栓の管理.....	25
10. ろ過, 充てん・閉そく工程.....	26
11. 湿熱滅菌工程.....	27
12. 放射線滅菌(ガンマ線, 電子線).....	35
13. バイオバーデン試験.....	38
【参考情報】	42
A1. パラメトリックリリース.....	42
A2. 輸液剤等の大容量製剤の無菌性保証.....	46
A3. 滅菌条件設計法.....	48

1. 序論

本指針は、無菌医薬品に係る製品の製造業者及び薬事監視員に最終滅菌法で製造される無菌医薬品の無菌性保証に関する基本的な考え方及び製造管理のあり方を示し、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。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)、規制当局からの通知等による要求事項以外は、本指針と同等以上の、又は合理的な根拠に基づく他の方法により製品の品質が確保される場合においては、一律に本指針に示す方法の適用を求めるものではない。

2. 用語定義又は説明

2.1 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。

2.2 運転時適格性評価(OQ: operational qualification):据付け又は改良した設備、システム又は装置が、予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。

2.3 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あり、発熱活性をはじめ多彩な生物活性を有する。

2.4 オーバーキル滅菌(overkill sterilization):滅菌対象物上に存在するバイオー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(SAL: sterility assurance level)が得られる条件において滅菌を行うことをいう。通例、D値が1.0以上のバイオロジカルインジケータを用い、指標菌を10の12乗以上減少させるに等しい滅菌条件をいう。

2.5 稼働性能適格性評価(PQ: performance qualification):相互に関連する設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能し得ることを確認し文書化すること。

2.6 環境モニタリングプログラム(environmental monitoring program):作業所の環境の悪化を事前に把握することにより製品の品質に悪影響が及ぶことを防止すること、及び適切な清浄度レベルの管理により高度に無菌性が保証された無菌医薬品に係る製品の製造を行うことを目的として、製造空間又は設備及び作業衣類等の表面を要求される清浄度レベルに保持するために必要なあらゆる事項について計画を策定し、実施することをいう。

2.7 空気の清浄度レベル(cleanliness level):作業所の空気の品質を1m³ 当りに含まれる粒径 0.5μm 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。

2.8 警報基準値(alert level):モニタリング対象物の数(微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準で、予知される問題点を早期に警告する値をいう。

2.9 ケミカルインジケータ(CI: chemical indicator):滅菌工程の管理に、又はその指標として使用されるものであって、滅菌工程に曝露することにより生じる化学的又は物理的な変化を利用して、あらかじめ定められた一つ又は複数の滅菌要因効果を評価するものをいう。

2.10 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。

2.11 工程パラメータ(process parameter):工程の変動要因を特定する数値をいう。

2.12 最終滅菌法(terminal sterilization):滅菌される物が最終容器又は包装に収められた状態において行い、当該滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できるような滅菌をいう。通例、10⁻⁶以下の無菌性保証水準(SAL)が得られる条件において行う。

2.13 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擬製品。

2.14 充てん・閉そく区域(filling and closure area):充てん・閉そく工程において、容器、原料、中間製品などが、環境に曝露される製造作業区域である。この操作には製品容器へのパーツの組み立て、接続も含む。

2.15 重要区域(critical area):重要操作区域(critical processing area)ともいう。滅菌された製品等及び資材並びに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、適用する滅菌条件によりグレード A 又は C 以上とする。ただし、最終滅菌法を適用する場合には、必ずしも滅菌された製品や資材等を使用しないこともある。

2.16 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. 17 **仕様(specification)**: 詳細な要求事項を規定する承認された文書.
2. 18 **処置基準値(action level)**: 測定対象物の数 (測定対象が微生物である場合においては必要に応じてその種) に対して設定した基準値であって, この値に達した場合においては直ちに調査を行い, 必要に応じて是正措置を採るべきものをいう.
2. 19 **消毒(disinfection)**: 対象物に付着した微生物を安全なレベルまで減少させ又は除去すること.
2. 20 **清浄区域(clean area)**: あらかじめ定められた微粒子及び微生物に係る清浄度レベルの基準を有し, 異物汚染及び微生物汚染の防止が図られている区域をいう. 本指針においては, 「清浄区域」を「無菌医薬品に係る製品の作業所」と同意語的に使っている.
2. 21 **製造(manufacture)**: 原料・材料・資材 (以下「原材料」という。) 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, 医薬品の製造に係る全ての作業をいう.
2. 22 **製造業者(manufacturer)**: 製造工程のうちの一工程でも実施する組織をいう.
2. 23 **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・充填作業, 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. 24 **製品(product)**: 原料, 中間製品, 最終製品を含む医薬品の総称.
2. 25 **载荷形態(loading pattern)**: 滅菌に供する製品の滅菌槽内での架台, 数, 型, 配置, 方向について規定した組み合わせ.
2. 26 **設計時適格性評価(DQ: design qualification)**: 設備, システム又は装置の設計が, 目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること.
2. 27 **設備据付時適格性評価(IQ: installation qualification)**: 据付け又は改良した設備, システム又は装置が, 承認を受けた設計及び製造業者の推奨と整合することを確認し文書化すること.
2. 28 **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. 29 **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. 30 **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のシステム.
2. 31 **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. 32 **その他の支援区域(indirect support areas)**:滅菌前の製品等及び資材が環境に曝露される製造作業を行う区域をいう.製造に使用する器具,装置等を洗浄する区域等からなる.
2. 33 **直接支援区域 (direct support area)**:重要区域に隣接又は取り囲む区域をいう.空気の清浄度レベルは,グレード B(重要区域をグレード A で管理する場合)又は C が適用される.
2. 34 **ドジメトリックリリース(dosimetric release)**:パラメトリックリリースの一種で放射線滅菌における線量計の測定結果のみ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. 35 **バイオバーデン(bioburden)**:滅菌前の原料及び資材等に生存する微生物の数と種類をいう.
2. 36 **バイオロジカルインジケータ(BI: biological indicator)**:滅菌工程の管理に,又はその指標として使用されるものであって,一定の条件下において,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. 37 **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. 38 **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. 39 **微生物(microorganism)**:通例,細菌,真菌,原虫,ウイルス等を総称するものであるが,本指針においては細菌及び真菌を指す.
2. 40 **標準操作手順書/手順書(SOP: standard operating procedure)**:製品の製造管理及び

品質管理に係る手順に関する文書であって承認を受けたものをいう。特定の製品又は資材に係る手順に関する文書のほか、一般的な業務(例えば、装置等の操作、維持管理及び清浄化、バリデーション、設備の清浄化及び環境管理、サンプリング、自己点検等)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. 41 品質システム(quality system):製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うための体系をいう。

2. 42 プロセスチャレンジデバイス(PCD: process challenge device):滅菌工程の性能を評価するために用いられる用具。例えば、蒸気浸透が困難な用具にバイオロジカルインジケータ(BI)やケミカルインジケータ(CI)を挿入し、蒸気の浸透性能を確認する。

2. 43 変更管理(change control):GMP省令第14条に規定された業務を行うことをいう。

2. 44 包装システム(packaging system):滅菌後の無菌製品の無菌性を保護するための直接容器や被包等。

2. 45 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. 46 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. 47 無菌(sterile):生育可能な微生物が存在しないことをいう。

2. 48 無菌性保証水準(SAL: sterility assurance level):適切な滅菌工程により滅菌された製品中の汚染菌の最大生存確率をいう。10⁻ⁿで表される。

2. 49 滅菌(sterilization):全ての種類の微生物を殺滅し、又は除去し、対象とする物の中に生育可能な微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。

2. 50 滅菌サイクル(sterilization cycle):密閉された滅菌チャンバ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. 51 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. 52 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、原料及び資材、構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充填その他の作業を行うことをいう。

2. 53 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放射線量をいう。

2. 54 F₀ 値(F₀ value):プロセスの微生物致死量であって、10°Cの z 値を持つ微生物について、121.1°Cの温度に等価な加熱時間(分)で表される。

2. 55 HEPA フィルター(高性能エアフィルター)(high efficiency particulate air filter):一定の大きさの微粒子を一定の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、粒径 0.3µm 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. 56 z 値(z value):D 値が 10 倍変化するのに必要な温度。

3. 品質システム

最終滅菌法で製造する無菌医薬品に係る品質システムは、GMP省令第二章第一節(通則)及び第三節(無菌医薬品の製造管理及び品質管理)の規定を遵守し、効果的な品質システムの構築・確立、文書化を行い、実施及び維持するための要求事項である。

3. 1 品質システム一般要求事項

3. 1. 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、本指針で規定する最終滅菌法に係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システムと、是正措置・予防措置と当該措置後の検証システムを含むこと。

3. 1. 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関わ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、最終滅菌工程及び滅菌工程前の製品品質に影響を及ぼす工程の管理、バリデーション、文書化、変更管理などの製造管理と

品質管理を範囲とする。

3.1.3 文書管理

無菌医薬品の無菌性を保証するため、及び本指針各項記載内容に関連する文書として、初期・定期・変更時のバリデーションに関する文書、標準操作手順書(SOP)、清浄度区分図、原材料・職員・中間製品・製品の動線図、機器レイアウト図、各種指図書、記録書、逸脱管理、変更管理及び規格外調査管理、校正記録、環境モニタリング記録、ログブック、電子媒体による記録などの文書を作成し、運用と保管をすること。

特に、最終滅菌工程の設計管理、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、及び滅菌後の製品出荷に係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、工程管理方法及び滅菌工程に影響する要素を文書化し、保管すること。

3.1.4 品質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、異物混入の防止につとめること。リスクマネジメントは無菌性保証、エンドトキシン汚染、異物に影響を及ぼす事項の分析及び評価に係るリスクアセスメントと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。

3.1.5 製造設備適格性評価

無菌医薬品製造区域で使用する製造設備、及び無菌製造に影響する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保守点検プログラムを設定すること。

3.1.6 製造環境適格性評価

無菌医薬品製造区域の環境条件の設定と、設定した環境に関わ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保守点検プログラム及び環境モニタリングを設定すること。

3.1.7 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又は定期的な再バリデーションで検証すること。

3.1.8 定期的な再バリデーション

定期的な再バリデーションの計画には、予測的バリデーションでワーストケースやワーストポイントが特定された場合、それを考慮した検証の手順を含めること。

3.1.9 操作上の許容時間

薬液調製から滅菌工程開始までの最大許容時間をリスクに応じて定めること。

3.1.10 清掃・消毒

室内及び製造設備については、各作業所の重要度に応じて清掃と消毒のプログラムを設定すること。消毒プログラムは、薬剤耐性菌の発生を考慮して設定すること。環境菌の調査結果から、その有効性について評価すること。

3.1.11 防虫管理

無菌医薬品製造所は、昆虫類による汚染を防止するため、適切な防虫管理を実施すること。

3.1.12 原材料の搬入動線

原材料の無菌医薬品製造区域への搬入に関わる動線と必要に応じて消毒・滅菌手順を設定し、作業室への搬入品による微生物及び異物の持ち込みを回避する方策を講じること。

3.1.13 職員の更衣と動線

職員による無菌医薬品製造区域への微生物の持ち込みを回避するための方策を講じること。職員の更衣手順と職員の動線を標準化すること。

3.1.14 変更管理

変更が製品の無菌性に悪影響を与え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、適格性評価及び／又はバリデーションで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をした上で工程パラメータを設定し行うこと。

3.1.15 校正

品質試験に用いる分析機器や製造工程での測定機器、検査機器や計測制御デバイスなどは、校正周期や精度を定めたプログラムを構築し、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許容範囲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。

3.1.16 パラメトリックリリース

パラメトリックリリースを採用する場合には、参考情報A1を参照すること。

3.2 日常管理要件

- 1) 無菌医薬品製造区域は、空気清浄度を管理し、環境微生物モニタリングを実施すること。
- 2) 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒については、定期的あるいは必要時に実施し、設定した製造環境基準を満たしていることを確認すること。
- 3) 滅菌前の中間製品のバイオバーデンの管理水準及びバイオバーデンを調査する手順を定めること。
- 4) 適格性評価やバリデーションに基づき設定した保守点検プログラムを実施すること。
- 5) バリデーションで検証した工程管理プログラムを実施すること。
- 6) 工程管理の定期照査又は定期的な再バリデーションを実施すること。

3.3 バリデーション

最終滅菌法による無菌医薬品の品質は、製造設備などの各種ハードウェアと操作手法や管理によるソフトウェアの融合により作りこまれる。製造環境適格性評価・製造設備適格性評価と工程バリデーションでは、その医薬品製造過程における品質だけでなく、ろ過、充てん・閉そく及び最終滅菌などの重要工程、製造環境の清浄度維持、実生産製造所の構造・設備や製造工程における汚染リスクを科学的に検証し、汚染の回避を保証する必要がある。これらの重要工程のバリデーションは、外部から供給される原材料及びその輸送中の保護性能も適切に範囲に含める必要がある。

バリデーションで検証された運転方法や製造工程パラメータで製造工程を管理することが基本的な要求である。変更を行う場合には、対象となる工程パラメータについて科学的にリスクマネジメントを実施し、必要に応じて変更時の再バリデーションを実施し、文書化しなければならない。

3.4 継続的改善

苦情、逸脱、異常時の措置、標準操作手順書の見直し、変更管理、リスクアセスメント、及びモニタリング等の結果から品質システム及び製造システムを見直し、継続的に改善を図ること。

4. 職員

人は、微生物、エンドトキシン、不溶性微粒子・異物の汚染リスク源となるため、最終滅菌製剤の製造に係る製造所においても、人の介在による汚染のリスクを可能な限り少なくし、それによって、人に起因する汚染、不適合となる品質の発生を排除することが重要である。最終滅菌製剤に係る製品の製造に従事する職員には、その業務を行うために必要な考え方、及び実際の作業内容に関する手順について繰り返し教育訓練を行うことにより、そのモラル及び能力を維持すること。

また、滅菌機を運用する職員に対して、その装置の構造、特性と操作方法、稼働状態の監視方

法及び維持・点検方法に関する教育訓練を行うこと。

4.1 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、職員は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。製造中、バイオバーデン増加やそれに起因するエンドトキシンレベル増加リスク、及び不溶性微粒子・異物混入のリスクがあるので、中間製品の管理及びろ過後の薬液等が暴露するエリアの職員の介入に関しては十分管理する必要がある。
- 2) 最終滅菌製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及び遵守事項に関する教育訓練を適切な担当者より受けること。薬液調製から充てん・閉そく及び滅菌工程を担当する職員の教育訓練には、少なくとも次のような項目を含むこと。
 - 微生物学の基礎的知識
 - 微生物に起因するエンドトキシンの知識
 - 更衣手順
 - 職員の衛生管理
 - 不溶性微粒子・異物の発生リスク
 - 装置、器具及び製造区域の清掃・消毒
 - 当該製剤の性質と微生物汚染による影響
 - 滅菌法に関する知識
 - 適用する最終滅菌方法の原理と無菌性保証能力
 - 滅菌装置等製造装置の構造と特性、操作方法
 - 滅菌前の容器を含む原材料及び製剤のバイオバーデン管理
 - 滅菌装置等装置の稼働状態の監視方法及び維持・点検方法これらの教育訓練は、文書化された計画に基づいて実施すること。
- 3) 最終滅菌製剤の製造区域での作業に従事する職員の基本行動として、少なくとも以下の事項を教育訓練すること。
 - 皮膚や粘膜の保護を目的とする場合を除き、原則、化粧は禁止する。また、時計やアクセサリ類は着用しないこと。
 - 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。
 - 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。
 - 最終滅菌製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。
 - グレード A/B 区域が存在する場合は、原則として無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の要件に準拠すること。

- 4) 教育訓練は、実施する項目を文書化し、教育効果を評価すること。
- 5) 上記 2) 及び 3) 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認定を受けること。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。
- 6) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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、更衣手順及び当該区域での行動についての注意点として、少なくとも 3) 項について教育訓練を受けること。
- 7) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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許可を受けること。また、それらの者が当該区域に入室している間は、入室資格を持つ職員が付き添うこと。

4.2 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、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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。更衣に関する教育訓練の確認結果は、作業従事の認定あるいは許可の要件とし、当該職員に知らせること。

4.3 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、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域に入ること。
- 2) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される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。
- 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、清浄化の方法及び保管条件は、最終滅菌製剤の滅菌前バイオバーデンならびに微粒子汚染などの品質に影響を与えないような条件をもとに規定すること。
- 5) 最終滅菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの区域、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域の作業衣への更衣、及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にとどめるような文書化された方法に従うこと。

- 6) 職員は、身体に合った手袋や作業衣を着用すること。着用後、手袋や衣服にホコロビや破損がないことに注意を払うこと。作業衣は、使用及び洗浄・滅菌による劣化について留意すること。欠陥に気付いた場合は、直ちに退室するなど周囲の環境を汚染させないよう注意を払い、速やかに交換すること。
- 7) 着用した作業衣は、使用する清浄区域グレードに見合った方法で適切に洗浄し、保管を行うこと。
- 8) グレード A/B 区域が存在する場合は、原則として無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の要件に準拠すること。

4.4 職員の監督

- 1) 最終滅菌剤の調製から充てん・閉そくまでの作業、洗浄あるいは滅菌後の容器類が通過、曝露される区域における作業に従事する職員は、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) 微生物の検査のために作業衣等にカンテン培地を接触させる場合においては、当該作業区域からの退室時において実施すること。
- 3) 環境モニタリングで得られたデータについて、適切な頻度で職員ごとの評価分析を行うこと。好ましくない傾向が見られた場合においては、再教育訓練を実施すること。

4.5 職員の健康管理

- 1) 職員は、無菌作業ならびに、作業域の清浄度の管理及び製剤のバイオバーデン管理に影響を及ぼすおそれのある発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等無菌作業に影響を及ぼすおそれのある身体症状を管理者等に報告すること。
- 2) 報告を受けた管理者等は、身体症状を報告した職員に対しては、充てん・閉そく区域に入ることを許可してはならない。
- 3) 感染症流行地域に行く等、罹患リスクの高い行動をとった職員に対する作業従事の許可手順について規定しておくこと。

5. 建物及び施設

5.1 構造設備の設計上の要点

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。

- 1) 清浄区域は、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され適切な広さを有すること。
- 3) 職員、製品等及び資材、廃棄物等の流れ並びにそれらの管理が容易になるよう、かつ各動線の交錯が少なくなるような設備の配置を考慮すること。

- 4) 装置, 器具等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区画を考慮すること.
- 5) 清浄化及び維持管理が容易なものとし, 設計意図に見合ったものであることを維持できるように定期的に点検を行うこと. 特に部屋の密閉性を維持するために重要なシール部やパッキン類に注意すること. また, 結露を防止するための断熱材についても有効に機能するよう注意すること.
- 6) 天井は, 効果的にシールされていること.
- 7) 粒子あるいは微生物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は, 可能な限り避けること. やむを得ず設置する場合は, 容易に清掃できる構造とすること.
- 8) 更衣区域及び作業衣保管・回収のための適切な場所を設けること.
- 9) 充てん・閉そくに係る作業を管理・監督し, 記録すること. 充てん・閉そくに係る作業を充てん・閉そく区域外から観察できるように, ガラス等の窓, ビデオカメラ等を適切に設置することが望ましい.
- 10) 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・閉そく区域内で作業を行う職員や維持管理のための職員のアクセスが容易な配置とすること.
- 11) 充てん・閉そく区域に設置する必要のない設備は, 充てん・閉そく区域から離して設置すること.
- 12) その他の支援区域(グレード C 又はグレード D)における各作業室は, 当該室と直接関係のない職員の日常的な通路とならないように, 廊下を適切に配置すること.
- 13) 生理活性の高い物質や病原性物質, 高毒性物質, 放射性物質等を取り扱う場合には, 交叉汚染等のリスクに応じた適切な構造設備を考慮すること.
- 14) 壁, 床及び天井の表面は, 清掃可能で洗浄剤や消毒剤に耐える材質であること.
- 15) 充てん・閉そく区域は, グレード C 以上とする. 製品が環境からの微生物汚染に対してリスクが高い場合は, グレード A とし, 直接支援区域をグレード C 以上とする. リスクが高い例としては, 充てん速度が遅い, 容器の開口部が広い, 充てん後, 速やかにシールすることができない, 職員の介入頻度が高い, 製品の微生物増殖能が高い場合などが挙げられる.
- 16) 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. その他の支援区域(グレード C 又はグレード D)に排水口を設ける場合は, 清掃が容易で消毒ができるトラップ及び排水の逆流を防ぐ装置を有するなど排水口からの汚染防止を考慮すること. 床に溝を設ける場合は, 浅く, 清掃が容易な構造であること.
- 17) パイプやダクト, その他のユーティリティを設置する場合, 奥まった部分及び清掃が困難な表面ができないようにすること.
- 18) 清浄区域には, そこで行われる作業に対して適切な清浄度レベルを維持するため HEPA フィルター等の適切なフィルターによりろ過した空気を供給し, 適切な室間差圧を設けること. また室間差圧が維持されていることを監視できるようにすること.
- 19) 清浄区域は, そこで取り扱われる製品等及び資材の特性並びに微生物管理の観点から必要

な温度及び湿度を管理できるようにすること。

- 20) 環境の温度及び湿度を定められた許容限界内に維持し、継続的にモニタリングすることが望ましい。
- 21) 清浄区域の室圧は、扉などで隣接する清浄度レベルの低い区域の室圧よりも高く設定すること。ただし、封じ込め施設の場合には、対象物質の拡散を防止し、かつ清浄度も維持できるように室圧設定を工夫すること。
- 22) 充てん・閉そく区域をグレード A とする場合においては、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とすること。
- 23) 直接支援区域と直接支援区域に隣接するその他の区域の清浄度が異なる場合は、エアロックにより分離すること。同じ清浄度の場合は、それぞれの区域での作業内容による影響を勘案しエアロックを設けること。直接支援区域と直接支援区域に隣接する部屋との間において、滅菌済み資材の受渡しを行う場合は、パスルームやパスボックスを設けること。滅菌済み資材や滅菌が困難な資材(測定機器類等を含む)の受渡しで外装の除染が必要な場合においては、パスルームやパスボックス内で除染作業等も行えるよう考慮すること。
- 24) エアロック扉には、同時に開かないような装置(機械式、電気式等)のほか目視又は音を利用した方法等を備えること。
- 25) 更衣室は、エアロックの機能を設け、脱衣と着衣のエリアを物理的に分離すること。着衣を行う部屋の微粒子清浄度は、その着衣により作業する部屋の微粒子清浄度(非作業時の)と同じとすることが望ましい。更衣に伴う一次的な微粒子の増加を早く低減させるため、更衣室の空間体積や換気回数(回復時間)を考慮するとともに更衣室内の空気は、上部から供給し下部から排気することが望ましい。パスボックス内の清浄度は、使用目的に応じて決めること。
- 26) 直接支援区域をグレードBとした場合は、入室の更衣室と退室の更衣室は、分けることが望ましい。ただし、更衣室内で新しく更衣した職員と退出する職員が交差することがないように入退室の時間をずらすことで対応することもできる。
- 27) 更衣室は、作業する部屋の清浄度に合わせて適切に設けること。同じ清浄度内でも原材料や製品などへの交叉汚染のリスクがある場合には、リスクに応じて個別の更衣室を設けること。
- 28) 原料の秤量作業又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。

6. 最終滅菌法による医薬品の製造区域

6.1 清浄度レベルによる作業所の分類

一般的に各区域の清浄度レベルは、環境空気の単位体積当たりに含まれる粒径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数によって表される。また、粒径 $5.0\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子数を定期的に測定し、傾向分析を行うことにより、環境条件の劣化を早期に発見するための有効な管理項目となる。各区域に要求される空気の清浄度レベルを表1に示す。

最終滅菌法による無菌医薬品に係る製品の作業所は、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、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。

表1. 清浄区域の分類

空気の 清浄度レベル ^{注1)}	最大許容微粒子数(個/m ³)			
	非作業時		作業時	
	≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm
グレード A (ISO 5)	3,520	20	3,520	20
グレード B (ISO 7)	3,520	29	352,000	2,900
グレード C (ISO 8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
グレード D	3,520,000	29,000	作業形態による ^{注2)}	作業形態による ^{注2)}

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。

注2) 最大許容微粒子数を規定しないケースもある。

6.1.1 充てん・閉そく区域

- 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、中間製品などが、環境に曝露される製造作業区域である。この操作には、製品容器へのパーツの組み立て、接続も含む。
- 2) 充てん・閉そく区域の清浄度については、グレード C 以上とし、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。
- 3) 充てん・閉そく区域への職員の介入は、最小限にすること。
- 4) 滅菌前の製品のバイオバーデンを管理する上で、特に重要な箇所については、浮遊微粒子数と微生物数を適切な方法と頻度によりモニターすること。

6.1.2 直接支援区域

- 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) 清浄度は、グレード C 以上とし、製品汚染リスクに基づき、適切なグレードを選択すること。
- 3) 直接支援区域においては、浮遊微粒子数及び微生物について定期的に監視測定を行うこと。その頻度と方法については、充てん・閉そく区域内の製品に対する汚染リスクを評価し、適切に定めること。

6.1.3 その他の支援区域

- 1) その他の支援区域は、滅菌前の薬液の調製を行う区域や、製造に使用する装置、器具等を洗浄する区域等からなる。
- 2) その他の支援区域には、そこで実施される製造作業に要求される汚染管理の程度及び当該

作業の内容を勘案して適切な浮遊微粒子数の規定を設けること。

- 3) 薬液等の調製は、通例、グレード C の環境で行う。密閉系で調製するなど、汚染を極力少なくするための追加措置が講じられている場合には、グレード D での薬液調製も許容される。

6.2 空調システム

清浄区域においては、適切な空気環境状態を維持するために、適切な空調システムの設計及び管理が必要である。空調システムは、扉の開閉、製造設備の運転等製造作業に由来する短期的な変動に対してのみならず、外気条件の季節変動、設備の経年変化等の長期的な変動に対しても、常に適切に稼働する状態にあるよう維持されなければならない。

空調システム及びその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風量、換気回数、一方向気流、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。

6.2.1 温度及び相対湿度

温度及び相対湿度は、そこで扱われる原材料や製品、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、管理及び監視測定を行うこと。

6.2.2 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) 空気の清浄度レベルの異なる区域の間には、室間差圧を設定し、管理及び監視を行うこと。
- 2) 滅菌前製品のバイオバーデンを管理する上で特に重要と考えられる差圧については、監視測定を常時行うこと。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。
- 3) その他、グレード A/B 区域が存在する場合は、原則として無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の要件に準拠すること。

7. 無菌医薬品製造区域の清掃及び消毒

最終滅菌法による無菌医薬品に係る製品の作業所は、清浄化及び消毒に係る手順書を作成し、その記載内容に従い清浄化及び消毒を行うこと。また、その記録を作成し保管すること。

7.1 消毒剤及び洗浄剤

- 1) 妥当性が確認され、かつ品質部門により承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) 洗浄剤及び消毒剤の使用、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

て手順書に記載すること。グレード A 及び B 区域において使用する洗浄剤及び消毒剤は、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、文書化すること。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 消毒剤容器への消毒剤の継足し使用は行わないこと。
- 8) 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、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孢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。
- 9) 最終滅菌法による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孢子剤を非定常的に使用する可能性（燻蒸剤の使用を含む）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、効果の確認方法等をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 10) 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、管理方法を文書化しておくこと。

7.2 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。

7.3 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、消毒薬の変更や交互使用を考慮すること。

8. 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・閉そく区域とその他の支援区域において、微生物数、微粒子数が基準を超えないように管理するとともに、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（バイオバーデン）を科学的に推定することを目的とし、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。

8.1 一般要求事項

- 1) 適用
充てん・閉そく区域及び直接支援区域においては、適切な環境モニタリングプログラムを定め、これを実施すること。また、必要に応じてその他の支援区域にも適用する。
- 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、サンプリング場所及び処置基準などを考慮すること。
- 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
 - ① 微粒子は、粒径 0.5 μm 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:5.0 μm 以上)の計測を行う。
 - ② モニタリングの対象微生物は、細菌及び真菌とする。

③ 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する。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する。通例、稼働性能適格性評価では、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る。ただし、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、モニタリングの代表ポイントを設定するなどの絞り込みが可能である。また、アイソレータ、RABS、ブローフィルシールなど、汚染防止の堅牢な設備を採用している場合、設備の適切な定期・非定期の点検整備モニタリングにより、微生物測定 of 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 clean room 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の品質が、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、モニタリング頻度を別途定めること。

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、原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。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。微粒子の評価は、適切なサンプリング量を 1m^3 当たり換算して評価すること。

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 以上とする。落下菌の測定は、通例、直径 90mm の

プレートを用い、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法は、日本薬局方参考情報収載「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」を参考にすること。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、検出対象菌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3を参考にしてもよい。

② 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。

③ 設定基準値に達した場合における原因究明調査の必要性、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、最終滅菌を行う医薬品の製造において、この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停止には至らないが、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、職員の付着菌の様に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。

8.2 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

充てん・閉そく区域において、滅菌前の製品及び資材等に接触する箇所の試料採取は、充てん、その他製造作業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。ただし、ろ過滅菌フィルターの完全性試験などによりガスの無菌性を保証する場合は、モニタリング頻度を別途定めること。

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。

8.3 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、許容基準を表 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) 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。
- 3) 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。
- 4) 直接支援区域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。
- 5) 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。
- 6) 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こと。
- 7) 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 微粒子	空中微生物	表面付着微生物		
			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)^{注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 ^{注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	----

注 1) 許容基準は平均値評価とする。

注 2) 1 枚 (90mm plate) 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。

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, サンプルング, 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, 微生物汚染や品質劣化に繋がる環境暴露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のバイオバーデンを定期的に測定することが望ましい。
- 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し, バリデーションを実施すること。なお, 処理前の原料のエンドトキシン量を管理すること。
 - ③ 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。

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, サンプルング, 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, 微生物汚染や異物混入を避けるよう注意を払うこと。
- 3) 容器及び栓の微生物汚染は最小限にすること。また最終滅菌条件の確立方法に基づき容器及び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。必要に応じて容器及び栓の供給者による製造工程のバイオバーデン管理状況を確認すること。
- 4) 容器及び栓を受け入れ後に洗浄を行う場合には, 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を使用すること。

- 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 容器・栓の受入以降の工程において、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 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、栓を使用する場合には、微粒子・異物による汚染、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。
- 7) 容器・栓からの溶出物について、事前に評価しておくこと。

9. 2. 2 バリデーション

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 3 log 以上減少させることが要求される。

10. ろ過, 充てん・閉そく工程

10. 1 ろ過工程

- 1) ろ過工程の目的及びバイオバーデン管理
最終滅菌工程のパラメータに応じてろ過工程を設定すること。必要に応じ、ろ過前調製液のバイオバーデンレベルを適切な頻度で評価すること。
- 2) フィルターの選定
フィルターは、化学的特性、物理的特性、生物学的安全性及びフィルターからの溶出物に係るデータを考慮して選定すること。

10. 2 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8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。
- 5) 充てん前の薬液タンク(容器)と充てん装置の接続は、グレード C 以上の環境で行うこと。また接続の際に微生物汚染が生じないように留意すること。
- 6) 薬液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、必要に応じて、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) 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。

- 8) 最終滅菌後の閉そく状態の確保は、水分及び気体の通過量が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を保証するものであり、そして微生物の侵入が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。

11. 湿熱滅菌工程

高圧蒸気滅菌を含む湿熱滅菌は、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、湿熱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。

11.1 滅菌工程の設計

研究開発段階や工業化への検討を通して得られた情報や他の製品から得られた経験や知見をもとに品質特性に合致する製品を一貫して市場に供給できるよう設計されていることが重要である。湿熱滅菌の場合、原則として 121.1℃で 15 分間の条件を適用し、これができない場合は $F_0 > 8$ の条件を適用すること。製品の処方及び容器の耐熱性の観点から、 $F_0 > 8$ の滅菌ができない場合は、 10^{-6} の無菌性保証水準(SAL)を確保するための工程パラメータを特定し、本章及び参考情報A. 2及びA. 3に基づき適切な滅菌条件を設定し、その科学的妥当性を示すこと。

11.1.1 滅菌剤の特性

滅菌剤は、飽和蒸気又は湿熱(空気混合蒸気や過熱熱水)であり製品品質に悪影響を与える物質を含んでいてはならない。いずれの滅菌剤を使用する場合も微生物殺滅効果の有効性を確立し文書化すること。

11.1.2 プロセス及び装置の特性

11.1.2.1 プロセスの仕様

すべての滅菌プロセスは、その仕様をあらかじめ定めなければならず、その仕様には次の事項を含むこと。

- ① 運転サイクルの記載
- ② 工程パラメータ及びその許容幅
- ③ 滅菌プロセスの効果を確実にするために滅菌前の製品の状態調整(プレコンディショニング)が必要な場合、状態調整についての要求事項
- ④ 参照測定点の位置
- ⑤ 空の滅菌チャンバー(固定された滅菌装置内の部品を含む)での最低及び最高温度
- ⑥ プロセスの各段階での圧力降下及び上昇速度並びにその許容幅

- ⑦ 滅菌チャンバーに供給する液体, 空気, ガス又は蒸気の品質
- ⑧ 滅菌プロセスが運用されていることを検証するために測定し, 使用する工程パラメータ
- ⑨ 载荷形態
- ⑩ 滅菌負荷のサイズ及び/又は質量
- ⑪ 製品の無菌性保証
 - 以下 a)~d)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) ハーフサイクル法
 - b) オーバーキル法
 - c) BIとバイオバーデン併用法
 - d) 絶対バイオバーデン法
- ⑫ バイオロジカルインジケータを用いる場合は, ISO 11138-1 及び ISO 11138-3 に従って製造されたものを使用すること
- ⑬ ケミカルインジケータを用いる場合, これらは ISO 11140 シリーズに準拠していること
- ⑭ 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, 適切な工程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), 又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.
- ⑮ 乾燥など運転サイクル後の処理を滅菌プロセスに含む場合は, その処理

11. 1. 2. 2 滅菌装置の特性

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, 据付及び分解・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制御等があること. 滅菌の目的を達成するために重要な工程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.
 - ⑦ 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.
 - ⑧ 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.
 - ⑨ 非凝縮性ガスが滅菌に影響をおよぼす場合で, 非凝縮性ガスを検出するための機器を備えている場合は, その検出機器の情報を明記しておくこと.
 - 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共に, 装置本体及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.
 - 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.
- 2) 装置及び付属品の操作手順
- 装置及び付属品の操作手順は, 以下を含むこと.
- a) 通常の運転操作に関する詳細な説明
 - b) 異常時の対応方法
 - c) 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
 - d) 温度センサー, 圧力センサー及び制御, 記録を含むループの校正方法及び保守方法

11. 1. 2. 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, 管理要件とするとともに製品の品質, 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.

また, ジャケットに供給される蒸気についてもその温度及び圧力の管理を明確にしておくこと.

11. 1. 3 製品の定義

- 1) 滅菌する製品をあらかじめ定めること.
- 2) 包装システムを用いる製品については, 包装システムをあらかじめ定めておくこと.
- 3) プロセスチャレンジデバイス(PCD)を, 製品及びその包装システムを代表するチャレンジとして使用する場合は, それを定義しなければならない.

- 4) 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.

11. 2 滅菌バリデーション

滅菌工程の適格性確認では、医療機器に対する滅菌バリデーション基準(平成 23 年 3 月 30 日付け薬食監麻発 0330 第 5 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)が役立つ。滅菌バリデーション基準と本指針間の適格性確認方法に本質的な齟齬がある場合には、滅菌バリデーション基準を優先させる。

11. 2. 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。滅菌プロセスの設計構築と同様に要求仕様の明確化にあたっては、滅菌装置の機能性や滅菌装置の持つ限界、異なる製品特性、作業者の関与、環境条件、環境や滅菌状態の測定システムなどに内在する変動を予測するとともにその影響度も十分に考慮すべきである。

また、製品要求として製品ごとの要求仕様も明確にしておくこと。以下にその例を示したがこれに限定されないこと。

- 1) 滅菌後の製品要求
- 2) 生産計画に基づくプロセス要求
- 3) 滅菌プロセス曝露における容器の密封性を保証する方法.
- 4) 直接容器を包装した状態で最終滅菌を行う製品の場合、包装に関する詳細な情報.

11. 2. 2 設計時適格性評価

設計時には、ユーティリティ、機器材質、操作原理、能力特性はその使用目的にふさわしいか否かをもとに選定されている必要がある。

滅菌装置の設計又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. 2. 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 (IQ)

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装置メーカーの検査要領書／報告書、据付要領書／報告書や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。各種要領書／報告書が適格性評価の組織で承認されている場合には、装置メーカーの工場出荷検査記録や現場工事記録書の一部の確認を以て、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asket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(OQ)

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. 2. 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、滅菌対象物の種類及び载荷形態毎に、滅菌装置の操作条件、工程パラメータ、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、期待される工程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、工程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、湿熱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のデータに基づく、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 F_0 値換算による等価評価を行うこと。
 - ④ 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。
 - ⑤ 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。
 - ⑥ 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。
 - ⑦ 品温センサーを制御又は管理用として使用する場合は、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. 2. 5 稼働性能適格性評価(PQ)

高圧蒸気滅菌装置の稼働性能適格性評価は、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BI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回ずつ行い安定して滅菌状態が再現できることを示すこと. 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.
- 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.

11.3 日常管理

製造を行う中でプロセスがバリデートされた状態あることを継続的に保証するために日常管理が求められる. 日常管理の基本原則, 一般要件及び方法に関しては, 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. 製造管理方針には, 原材料と滅菌機のモニタリングについて含めること.

11.3.1 日常管理の一般要件

- 1) 供給される蒸気, 水, 空気などのユーティリティが仕様通りであることの確認.
- 2) 湿熱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ことの確認
- 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

11.3.2 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、BI や、CI をこれに含めること。
- 3) 一連の滅菌サイクルの温度や圧力のプロファイルの確認を行うこと。
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。

11.4 製品出荷

- 1) 製品出荷の手順を定めておくこと。手順には、製品が滅菌プロセスに合格したと判定するための要求事項を含めること。
- 2) 滅菌処理済みと未処理の製品を明確に区別するシステムを定めること。

11.5 継続的な工程検証

滅菌プロセスは、製品が市場にある限り適格性評価に適合した時点の状態を維持しなければならない。

- 1) あらかじめ定めた手順書にのっとり定期的な間隔で適格性の再評価を行わなければならない。
- 2) あらゆる変更は、変更手順書にのっとり品質への影響を評価した上で適切な適格性評価を行うこと。

考慮すべき変更には次の事項を含まなければならない。

- ① 工程パラメータに変化を起こす可能性のある部品交換
- ② 滅菌チャンバーへの漏れ増加を引起す可能性のある部品交換
- ③ 滅菌チャンバーの中の負荷の変更
- ④ 工程の管理手順の変更、装置に関するソフトウェア及びハードウェアの変更や交換
- ⑤ すべての包装及び／又は包装手順の変更、すべての製品材質、原料の起源又は設計の変更

11.6 保守管理

施設、ユーティリティや製造機器の保守管理は、製造プロセスが管理された状態であることを確認するための重要な側面をもつ。適格性評価された時点の状態は、日常のモニタリング、保守、校正を通して維持されている必要がある。

- 1) 施設や製造機器の適格性評価の結果は定期的に評価した上で、再度、適格性評価を行うべきかを決定すること。
- 2) 保守の手順を文書化し実施すること。
- 3) 校正記録及び保守記録を保管し、予め定められた職員による定期的なレビューを行うこと。
- 4) 滅菌プロセスの制御、指示及び記録のための計器類は、定期的に校正を行うこと。

12. 放射線滅菌(ガンマ線, 電子線)

主な放射線滅菌は, コバルト60又はセシウム137から放出されるガンマ線, 又は電子加速器から放出される電子線による滅菌である. 現状では, 医薬品についての放射線滅菌の国際規格はないが, ヘルスケア製品の分野では, 1994年に放射線滅菌の国際規格(ISO11137)が制定され, 2006年に改訂された.この改訂版が翻訳JIS(JIS T 0806s)として2010年に出版された.したがって, JIS T 0806sを参考に, 放射線滅菌に必要とされる基本的な管理要件やバリデーション及び維持管理について示す.

12.1 線源の種類

医薬品の最終滅菌工程で使用する線源(放射線)の種類を定めること. コバルト 60 やセシウム 137 からのガンマ線は, 物質(医薬品)を放射化するだけのエネルギーはない. しかしながら 10MeV 以上の電子線を用いた場合, 医薬品及びその包装材料を含め放射化を検証すること.

12.2 設備

滅菌に使用する照射設備及びその運転手順を文書化すること. これには以下の項目を含め, 設備の使用期間中, 適切に保管すること.

- ① 照射設備の位置を含む建屋図面
- ② 未照射品と照射済品の分離, 区分方法
- ③ 照射設備及び搬送コンベアの構造, 運転方法及びメンテナンス方法
- ④ コンベアの経路及びコンベア速度の範囲
- ⑤ 照射容器の寸法, 材質及び構造
- ⑥ 使用する放射性同位元素の種類及び数量並びに位置(ガンマ線滅菌の場合)
- ⑦ ビーム特性(電子エネルギー, ビーム電流, 走査幅)(電子線滅菌の場合)
- ⑧ 線源の位置又はビーム発生を表示する方法
- ⑨ システムが故障した場合, 線源の貯蔵/ビームの停止及びコンベアの停止に関すること

また, プロセス管理及び監視に使用するコンピュータソフトウェアは, 使用に先立ち設計意図に適合して機能することを確認し, 文書化すること.

12.3 製品の定義

12.3.1 最大許容線量

医薬品及びその包装材料を含め許容される最大線量を定めること. 医薬品自体にラジカル発生による不純物の増加や新規物質の誘発, また, 包装材料では構造面の変化により材質の劣化, 着色等が起こることが多いことから, 最大許容線量で処理した場合でも, 医薬品の有効期間中, 所要の効能・効果等が維持されること.

12.3.2 滅菌線量

10^{-6} の無菌性保証水準(SAL)を達成する滅菌線量を定めること。

12.4 滅菌線量の決定方法

医薬品に高い線量を照射すると品質劣化等を来たすことがあるため、出来るだけ低い線量でのSAL 10^{-6} 達成を検討する必要がある。そのため絶対バイオバーデン法が適用される。JIS T0806-2(ISO11137-2)では、システマチックに滅菌線量を決定する方法が規定されており、その概略は以下のとおりである。

なお、医療機器の多くは乾燥状態で滅菌するものが多いが、水封のダイアライザーや真空採血針等についても適用することができる。

1) バイオバーデン情報を用いる方法(方法1)。

この方法は、製品に付着するバイオバーデンの放射線抵抗性が規定された標準抵抗性分布を持つ微生物群の抵抗性に比べ同等以下であることを検証する。

2) 累加線量照射した製品の無菌性の試験をして、その陽性率を用いる方法(方法2)

この方法は、第1段階で累加線量照射試験からD値を推定する。第2段階で100個の製品中1個が非滅菌(すなわち、SAL 10^{-2})になる線量を推定し、この両者から所要の無菌性保証水準まで外挿することで滅菌線量を求める。

3) 標準抵抗性分布から演繹された方法(VDmax法)

この方法は、製品に付着するバイオバーデンが選択した滅菌線量でSAL 10^{-6} を与える最大抵抗性を持つ微生物群よりも放射線抵抗性が小さいことを検証する。

12.5 バリデーション

12.5.1 設備据付時適格性評価(IQ)

据え付けが完了した照射設備は、設計仕様書どおりに据え付けられているかを確認し、記録すること。確認の方法は、あらかじめ文書化すること。放射線滅菌を委託する場合、IQは照射業者が実施する。

12.5.2 運転時適格性評価(OQ)

IQが終了した照射設備について、測定、監視、制御、表示、及び記録に使用する機器を校正すること。線量測定機器は、国際又は国家計量標準にトレースが可能であること。

OQの第1段階では、線源の装填又はビームを発生しない状態(コールドラン)で設計仕様どおりに稼働することを確認し、記録する。第2段階では、線源の装填又はビームを発生した状態(ホットラン)で設計仕様どおりに照射できるかを確認し、記録する。ホットランでは、設計仕様であらかじめ定めた処理能力、透過力等を確認するため、設計仕様の最大重量のダミーを用いて線量分布評価を実施すること。コールドラン及びホットランとも確認の方法は、あらかじめ文書化すること。放射線滅菌を委託する場合、OQは照射業者が実施する。

12.5.3 稼働性能適格性評価(PQ)

OQ が終了した照射設備について、最終滅菌が行えるか否か実際の医薬品もしくはダミー品を用いて稼働性能適格性評価を実施すること。稼働性能適格性評価の目的とするところは、当該医薬品が該当照射設備で滅菌線量以上、最大許容線量未満の線量で照射できるか否かを確認するために線量分布評価を実施することである。放射線滅菌を委託する場合、PQ は委託者及び照射業者が共同で実施する。結果は、製品に関する情報を含めて以下の項目を記録し、責任者がレビューすること。

- ① 滅菌用梱包箱の寸法、密度、梱包内での製品の並べ方
- ② 滅菌用梱包箱の照射容器への載荷形態
- ③ 使用する施設又はコンベア経路(複数ある場合)
- ④ 線量分布評価での最大線量及び最小線量とそれらの位置並びにその変動幅
- ⑤ 製品の最大許容線量及び滅菌線量
- ⑥ 製品の温度管理と照射完了までの時間(必要な場合)
- ⑦ 線量監視点の位置及び線量監視点の線量と最小/最大線量との関係並びにこれらから求まる線量監視点での合格線量範囲
- ⑧ 滅菌前後の輸送状態の確認(放射線滅菌を委託する場合)

製品が異なっても線量分布の観点から分布が同様と見なせるもの(例えば、滅菌用梱包箱の寸法、重量が同一で、製品の薬剤成分が異なる製品等)については、その根拠を記録したうえで、同様の線量分布データを使用することが出来る(処理カテゴリという)。

12.6 日常管理

照射前後の保管を含め、照射方法等を文書化すること。これには以下の項目を含めること。放射線滅菌では、バイオロジカルインジケータ(BI)の使用は要求されておらず、ケミカルインジケータ(CI)の使用も任意である。

- ① 滅菌した対象物について、その滅菌状況がトレースできるような適切な識別方法(例えば、滅菌ロット番号)
- ② 照射前後の製品数量の確認方法
- ③ 未照射品と照射済品の分離、区分方法
- ④ 製品の照射容器への載荷形態
- ⑤ 線量監視点の位置と線量計の貼付頻度
- ⑥ 線源の減衰に応じたコンベア速度の調整方法(ガンマ線滅菌の場合)
- ⑦ 線源の位置、コンベア速度、照射容器の移動状況の監視及び記録(ガンマ線滅菌の場合)
- ⑧ 電子ビーム特性、コンベア速度の監視及び記録(電子線滅菌の場合)
- ⑨ プロセス中断や不具合が発生したときの措置と記録
- ⑩ 製品の温度管理と照射完了までの時間(必要な場合)

12.7 ドジメトリックリリース

滅菌プロセスが適正に行われたことを認定するための項目を特定し、出荷判定方法を文書化すること。特定する項目には、PQ で記録した項目を含めること。これらを満足し、線量監視点での線量が規定範囲内であれば、製品の無菌性を保証し、出荷判定を合格とすることができる。この前提として、品質システムが有効に機能していること、及びバイオバーデンが定めた限度範囲内で、かつ滅菌線量の有効性を確認していることが必須条件である。

12.8 有効性の評価

12.8.1 滅菌線量の有効性

最初に決定した滅菌線量が継続して有効であることの確認方法、確認時期を文書化すること。最初に決定したときのバイオバーデンの数とその抵抗性が、所要の時間経過後も同等以下であればその滅菌線量は有効である。滅菌線量の有効性の評価方法は、JIS T0806-2(ISO11137-2)に規定されている。その概略は以下のとおりである。

- 1) 低バイオバーデン品(平均 1.5 個未満/製品)の測定間隔は、最大1か月とし、それ以外のバイオバーデン品の測定間隔は、最大 3 か月とする。
- 2) バイオバーデンの数があらかじめ定めた限度を超えた場合、直ちに滅菌線量監査(バイオバーデンの放射線抵抗性試験)を実施する。
- 3) 通常の滅菌線量監査は 3 か月とする。
- 4) 少なくとも3か月毎に実施するバイオバーデン数の結果が安定して限度内であり、バイオバーデンの特徴づけ(コロニー又は細胞の形態、染色特性等、同定は不要)をしており、かつ 4 回連続して滅菌線量監査に成功した場合には、最大 12 か月まで滅菌線量監査が延長できる。

12.8.2 設備の有効性

- 1) 滅菌プロセスの監視、制御、表示、記録に使用する機器の再校正を計画し、実施し、記録すること。
- 2) 設備の予防的メンテナンスを計画し、実施し、記録すること。
- 3) 線量及び線量分布に影響を及ぼす可能性のある設備の変更は、あらかじめ影響の程度と範囲を評価し、責任者が承認すること。必要に応じてIQ, OQ, 又はPQの一部又は全部を再度実施すること。

13. バイオバーデン試験

いかなる最終滅菌法においても、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準を立証することが必要である。滅菌前製品の微生物数、種類及び性質を把握することは、採用した滅菌条件の科学的妥当性を立証するために重要である。本項では、滅菌前製品に存在する微生物の把握、すなわちバイオバーデンの調査に関する試験について示す。

13.1 バイオバーデン・モニタリング

13.1.1 モニタリング頻度

バイオバーデン測定は、滅菌前の製品について、適切に計画された間隔で実施すること。

13.1.2 サンプルング

最終充てん容器を試料としてサンプルングする。サンプルングは、ワーストケースを考慮したバッチの代表(例えば、充てん開始時、充てん中間時、及び充てん終了時)であることを基本とする。サンプルング量については、バイオバーデン実績データ、製造工程、バッチサイズ、製造頻度、使用原材料、バイオバーデン値のばらつきなどの要因をもとに汚染のリスクを評価し、適切に定めること。また、バイオバーデン測定用検体の保管については、試験開始まで実製造工程と近似させること。

13.2 バイオバーデン試験

バイオバーデン調査においては、微生物数、種類及び性質を把握することが重要で、さらに無菌性の保証においては、特に耐熱性菌の有無確認と検出した場合の熱抵抗性の評価が必須である。これらの評価として微生物の汚染リスクに応じて13.2.1生菌数試験もしくは13.2.2耐熱性菌試験を選択して実施し、検出菌については、13.2.3菌種同定、13.2.4滅菌抵抗性試験を実施すること。

13.2.1 生菌数試験

当該試験は、試料の採取時点から当該医薬品の滅菌工程開始までの時間を考慮して行うこと。当該医薬品の最終充てん容器について13.1.2で決定した量を試験する。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で試験を実施すること。試料全量を用いることやメンブランフィルター法にて試験を行うことが困難な場合は、その理由を明確にした上で別な方法を採用する。尚、培養条件は、日本薬局方「微生物限度試験法」の生菌数試験に準じること。

13.2.2 耐熱性菌試験

当該試験は、滅菌前製品中の耐熱性菌(芽胞)の有無を確認するためのスクリーニング試験であり、必要に応じて実施する。当該医薬品の最終充てん容器について13.1.2で決定した量を試験する。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実施すること。試料は、湯浴を用いて80~100℃で10~15分間加熱処理する。この試料の全量をメンブランフィルター法で試験する。試料全量を用いることやメンブランフィルター法にて試験を行うことが困難な場合は、その理由を明確にした上で別な方法を採用する。尚、培養条件は、日本薬局方「微生物限度試験法」の生菌数試験に準じること。

13.2.3 菌種同定

生菌数試験あるいは耐熱性菌試験で得られた菌について同定を行う。滅菌に対して強い抵抗

性を持つ菌のほとんどが芽胞形成菌であり、芽胞形成菌を正確に同定できることが必要である。同定方法には、表現形質による同定方法、簡易同定キットによる同定方法及び分子構造や遺伝子情報を利用した同定方法(化学分類、遺伝子解析)などがある。同定は、少なくとも属を明らかにし、その特徴を情報として捉える。また、得られた同定結果は、滅菌抵抗性試験、混入経路の推定及びバイオバーデン低減のための制御に活用する。

13. 2. 4 滅菌抵抗性試験

バイオバーデン菌を同定した結果が芽胞形成菌であった場合あるいは耐熱性菌試験で耐熱性菌が得られた場合、あるいは生菌数試験で芽胞形成菌が検出され、耐熱性菌試験で死滅しない場合には、適切な芽胞形成培地を選択し、芽胞を形成させる。形成芽胞を用いて芽胞液を調製し、製品中における滅菌抵抗性の指標値である D 値(必要により z 値)の測定を行う。D 値の測定は、ISO11138に従って、製品の滅菌温度について実施する。なお、製品よりも高い D 値が得られる溶液があらかじめ分かっている場合は、その溶液を D 値測定に使用してもよい。

D 値の測定が困難な場合は、その理由を明確にした上で、 10^6 個以上/製品の芽胞液を調製し、当該製品の半分以下の滅菌時間で加熱した後、日本薬局方「無菌試験法(メンブランフィルター法)」(ただし、培地はソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を用いること)にて陰性(所定の滅菌時間で 12 log 減少)であることを確認することで、 10^{-6} の無菌性保証水準(SAL)が満たされることを保証すること。

13. 3 バイオバーデン許容基準値

バイオバーデン許容基準値を、バイオバーデン数と滅菌抵抗性(D 値)について、各製品に対して決定しておくこと。バイオバーデンの許容基準は、滅菌条件を基礎とすべきであり、 10^{-6} の無菌性保証水準を満たさなければならない。許容基準値は、滅菌条件設定時に使用した指標菌の D 値をもとに、予測されるバイオバーデン数に安全率を考慮した値とする。この安全率には、試験法バリデーション時に得られた微生物回収率なども含める。また、バイオバーデン許容基準値の警報基準値と処置基準値を確立しておくこと。

13. 4 許容基準値外時の対応

湿熱滅菌において、バイオバーデン許容基準外の場合は、バイオバーデン菌の滅菌抵抗性結果と合わせて、 10^{-6} の無菌保証レベルを満たすかどうか(例えば、 $\log(\text{バイオバーデン数})+6 < \text{滅菌時間}/D$ 値であること)を評価する。また、バイオバーデン菌の混入経路を調査し、バッチ全体において、測定したサンプルよりも多くのバイオバーデン数が存在するリスクについても調査すること。

バイオバーデン菌の D 値が、指標菌よりも高い場合は、新たにバイオバーデン菌を指標菌として、11. 2. 5に従い湿熱滅菌機のコールドスポットにおける滅菌の達成を検証すること。その結果を踏まえて指標菌を更新する。その場合、新たに指標菌とするバイオバーデン菌の同定を種レベルまで行い、菌株保存機関に寄託することが望ましい。あるいは、すでに菌株保存機関から入手可

能な菌から、D 値がバイオバーデン菌と同等以上の菌を指標菌としてもよい。また、バイオバーデンの低減を行い、指標菌よりも高いD 値を示したバイオバーデン菌が恒常的に出現しないことが保証できれば、従来通りの指標菌を使用しても差し支えない。

13.5 バイオバーデン試験結果の出荷への反映

オーバークイル滅菌以外では、出荷前のバイオバーデン試験の結果から芽胞形成菌が検出された場合は、滅菌抵抗性がバリデーションで用いた指標菌よりも低いことを、耐熱性菌試験等で証明しておくこと。バイオバーデン基準値を逸脱した場合は、13.4に示した対応の結果を踏まえて、製品の出荷の可否を決定する。

【参考情報】

本参考情報に示している内容は、指針を補完する情報であり、A1. 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が必要であり、A2. 輸液剤等の大容量製剤の無菌性保証は、熱処理により容器及び製剤に悪影響を及ぼす最終滅菌製剤に適用される滅菌例であり、製品の耐熱性に問題がない一般の医薬品の滅菌には適用しない。

A1. パラメトリックリリース

本章には、最終滅菌法による無菌医薬品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すと共に、湿熱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。湿熱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、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。

A1. 1 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)が求められる。SAL 10^{-6} は最低保証条件であり、液剤の滅菌バリデーションは、SAL 10^{-8} レベルで実施するのが望ましい。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。このように、高い無菌性保証水準を示す最終滅菌製剤にパラメトリックリリースを適用することは、科学的にも合理的である。

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。

A1. 2 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の工程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BI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。

A1. 3 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 を科学的に証明できる滅菌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) 想定される製品載荷形態を考慮し、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) 製品の無菌性保証に影響があるような変更管理を行う場合、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 SAL 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。

A1.4 日常管理

A1.4.1 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) 定期的な再バリデーション、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及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。

A1.4.2 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、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、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。

A1. 4. 3 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採られた処置とその結果が適切であること。
- 7) 必要に応じて原料や薬液等のバイオバーデンデータの確認を行うこと。
- 8) 滅菌前製品のバイオバーデン試験は、バッチ毎とする。
- 9) 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。
- 10) 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。
- 11) 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。

- 12) 参照負荷の試験結果をもっ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。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。
- 13) 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。

A1.5 湿熱滅菌のパラメトリックリリース

A1.5.1 パラメトリックリリースの適用条件

湿熱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、バイオバーデン試験は滅菌前の充てん・閉そく済み製品に対して実施する。

A1.5.2 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、湿熱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

滅菌及び無菌性保証に影響を及ぼすプロセスの管理項目としては、温度、圧力、時間、熱履歴、滅菌前製品中のバイオバーデン等がある。これらの管理項目が恒常的に管理並びに保証されている場合には、パラメトリックリリースの採用を考慮することが可能である。滅菌工程の設計(確立)方法として、オーバーキル法と F_0 管理法がある。 F_0 管理法を採用する場合には、規定した適切なパラメータにより設定 F_0 の妥当性を証明する。

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 を科学的に証明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、許容される滅菌条件(温度、時間など)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、13. バイオバーデン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には、当該微生物の D 値と数から、製品の無菌性を評価し、製品出荷の可否又は製品の回収について判断する手順を定めること。

A2. 輸液剤等の大容量製剤の無菌性保証

A2.1 序論

水・電解質の異常、生体維持のための栄養素摂取不良や不能、手術や医療機器等による医療行為に対する生体保護は、多くの患者が遭遇する病態や事態で、これらの病態等の改善等には、細胞内外に存在する体液などの生体成分を基本とした輸液などの大容量製剤が用いられている。各種体液には、多くの生体成分が含まれているために、医療上必要とする場面に応じた成分を使用時にその都度処方し溶解調製することが困難なことから、わが国では用時調製困難の考えに基づいて、電解質液、糖液、アミノ酸液など多くの処方に基づいた大容量製剤が医薬品として存在する。また、最近では使用時の混注操作を減らすことを目指したバッグキット製剤も開発されている。

日本の医療現場において大容量製剤は、薬液投与時に専用の機械を使用しなくても投与できることが求められ、柔軟性の高い容器で供給されている。更に液の澄明性が重要視されているために、使用時の外観検査が適切に行える透明性の高い容器が求められている。

上記のような医療現場からの要求事項に合わせた製品を供給するために、わが国における輸液等の大容量製剤は、製造に用いる原材料や製造環境からのバイオバーデンに基づいて設定された湿熱滅菌条件にて滅菌されている。一方で、製造設備として、大容量の製品のため充填設備が大型化されており、作業者の重要区域への介入は避けられず、微生物汚染のリスクを最小化する製造管理が非常に重要な要件となる。大容量製剤の製造においては、滅菌条件の基本となった指標菌以上の耐熱性を示す芽胞菌を検出しない製造環境を確保し、日常のバイオバーデン管理のもと無菌性を保証することが基本的な考えとなる。

A2.2 製造環境

1) 充てん・閉塞区域の空中浮遊微粒子の管理

空気の清浄度レベルは、非作業時には ISO 5 を満たすものとする。充てん・閉塞区域はグレードAの空気を供給することで保護されなければならない。

2) 充てん・閉塞区域の微生物管理

この区域の微生物（空中微生物、表面付着微生物）のモニタリングは、8.3 表 2. 微生物管理に係る環境モニタリングの頻度及び表 3. 環境微生物の許容基準(作業時)のグレード A に準拠して実施することを基本とする。

なお、環境微生物のモニタリング箇所、許容基準は、製品の汚染リスクと滅菌前製品のバイオバ

ーデン規定値に基づき適切に設定することもできる。

各モニタリングで微生物が検出された場合は、耐熱性菌(芽胞)の有無を確認する。耐熱性菌が検出された場合、製品の無菌性に対する影響を評価し、適切な対応を行うこと。

3) 直接支援区域の空中浮遊微粒子の管理

非作業時の空気の清浄度レベルは、ISO 7を満たすものとし、作業時は製品汚染リスクに基づき、適切に設定すること。

4) 直接支援区域の微生物管理

この区域の微生物(空中微生物、表面付着微生物)のモニタリングは、8.3表2.微生物管理に係る環境モニタリングの頻度及び表3.環境微生物の許容基準(作業時)のグレードBに準拠して実施すること。

なお、環境微生物のモニタリング箇所、許容基準は、製品の汚染リスクと滅菌前製品のバイオバーデン規定値に基づき適切に設定することもできる。

各モニタリングで微生物が検出された場合は、耐熱性菌(芽胞)の有無を確認する。耐熱性菌が検出された場合、製品の無菌性に対する影響を評価し、適切な対応を行うこと。

5) 充てん・閉塞区域の更衣要件

充てん・閉そく区域内で作業する場合は、清浄度に見合ったバイオバーデン管理のために、適切に滅菌あるいは消毒された作業衣、靴、オーバershoes、手袋、ゴーグル、マスクを着用すること。

6) 充てん・閉そく区域及び直接支援区域において使用するHEPA フィルターの性能試験は、適切な方法・頻度で実施すること。

A2.3 バイオバーデンの管理

- 1) 滅菌前製品のバイオバーデンは <1 CFU/製品を目標値とする。
- 2) 目標値を超えた場合、耐熱性菌(芽胞)の有無を確認する。耐熱性菌が検出された場合、その芽胞について滅菌抵抗性試験を行い、無菌性保証水準が 10^{-6} 以下であることを確認する。
- 3) 滅菌前製品のバイオバーデンは、生菌数試験(13.2.1)に従う他、日本薬局方「微生物限度試験法」の総好気性微生物数に準拠すること。
- 4) 滅菌前製品のバイオバーデンについて、ロット毎にモニタリングを行い、サンプリングは13.1バイオバーデン・モニタリングに従う。
- 5) 検出した耐熱性菌(芽胞)の滅菌抵抗性試験は、13.2.4に従う。又は、以下の方法による。
 - ① 耐熱性スクリーニング試験:滅菌指標菌と検出された芽胞との耐熱性を比較するためのスクリーニングを行う。適切な芽胞形成培地を用いて、芽胞を形成させ、芽胞懸濁液を調製する。
芽胞懸濁液について、例えば滅菌温度又は基準温度(滅菌指標菌のD値が1分に相当する温度)における菌数減少を求め、耐熱性を確認する。
 - ② D値測定:①の試験の結果、耐熱性菌が滅菌指標菌以上の耐熱性を示した場合は、ISO

11138 に従い、滅菌温度又は任意の3温度について、D値を測定する。ただし、熱暴露はオイルバスを用いてもよい。

A2.4 滅菌条件の確立

A3に示すハーフサイクル法、オーバーキル法を適用することが出来ない場合は、以下の2種類の中から適切な滅菌条件を採用すること。

1) BI(バイオロジカルインジケータ)とバイオバーデン併用法

BIとしては、通例、*Bacillus subtilis* “5230”, ATCC 35021 など滅菌抵抗性が公知の菌株を選択する。

2) 絶対バイオバーデン法

被滅菌物や製造環境から検出された最耐熱性菌を用いる方法である。*Bacillus subtilis* “5230”, ATCC 35021 ほどの耐熱性菌が見つからない場合には、検出菌が *Bacillus oleronius* ATCC 700005 よりも耐熱性が低いことを確認しながら、*Bacillus oleronius* を用いて滅菌工程の微生物学的バリデーションを実施してもよい。

A2.5 バイオロジカルインジケータ(BI)

BIは、*Bacillus subtilis* “5230”, ATCC 35021 や *Bacillus oleronius* ATCC 700005 など滅菌抵抗性が公知の菌株を選択すること。

A3. 滅菌条件設計法

以下 a)~d)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) ハーフサイクル法
- b) オーバーキル法
- c) BIとバイオバーデン併用法
- d) 絶対バイオバーデン法

a) ハーフサイクル法

オーバーキルアプローチの一種である。初期菌数 10^6 CFU を有するバイオロジカルインジケータを製品やPCD内又は滅菌装置内で最も滅菌困難な場所に設置し、バイオロジカルインジケータが全て死滅する時間の2倍の時間を滅菌時間とする方法である。オーバーキル法が12 Dの時間を滅菌時間とするのに対して、ハーフサイクル法では、14 D~16 Dの時間を滅菌時間とする。初期菌数 10^6 CFU を有するバイオロジカルインジケータの生残確率は、7 Dで10%、8 Dで1%となるので、 $(7 D \sim 8 D) \times 2 = 14 D \sim 16 D$ となる。ハーフサイクル法は、オーバーキル法と比較して一般的に滅菌時間が延長する。

b) オーバーキル法

オーバーキル法の基本的な考え方は、ヘルスケア製品(医療機器、医薬品、体外診断薬等)の

滅菌に関する国際規格用語集 (ISO/TS 11139)にあるように, ”製品のバイオバーデンと同等以上の抵抗性のあるバイオリジカルインジケータに対して, 少なくとも 12 芽胞対数減少 (SLR) を与えることが証明されている滅菌工程” (Sterilization process that is demonstrated as delivering at least a 12 Spore Log Reduction (SLR) to a biological indicator having a resistance equal to or greater than the product bioburden)である. すなわち, オーバーキル法とは, 10^{-6} の無菌性保証水準 (SAL) を確保する滅菌条件として 12D の滅菌を設定する方法である. 各滅菌工程に使用する BI についても国際規格で表 A-1 のように定められている.

表 A-1. 各種滅菌工程に使用する BI の規格

滅菌法	EO ガス滅菌	湿熱滅菌	乾熱滅菌	低温蒸気及びホルムアルデヒド滅菌
指標菌	<i>Bacillus atrophaeus</i> ATCC9372 等	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC7953 等	<i>Bacillus atrophaeus</i> ATCC9372 等	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC7953 等
菌数	1.0×10^6 CFU 以上	1.0×10^5 CFU 以上	1.0×10^6 CFU 以上	1.0×10^5 CFU 以上
D 値	2.5 分間以上 (54℃) 12.5 分間以上 (30℃)	1.5 分間以上 (121℃)	2.5 分間以上 (160℃)	6 分間以上 (60℃)
z 値	—	6℃以上	20℃以上	—
ISO 規格	ISO 11138-1, 2	ISO 11138-1, 3	ISO 11138-1, 4	ISO 11138-1, 5

湿熱滅菌に関する国際規格 (ISO 17665-1) では, BI として *Geobacillus stearothermophilus* を示しているが, その付属書には, *Clostridium sporogenes* や *Bacillus coagulans* も提示している. USP<1035> BIOLOGICAL INDICATORS FOR STERILIZATION には, 上記 BI の他に *Bacillus subtilis* も示されている. オーバーキル法の場合, 基本的には *G. stearothermophilus* を使用することになるが, 他の滅菌条件を設定する場合には, *G. stearothermophilus* 以外の BI や各社が製品や製造環境から分離した最強の熱抵抗性菌を BI として使用することになる.

USP<1035>では, *G. stearothermophilus* の D_{121} の最低値を 1.5 分間, 最大値を 3.0 分間としている. 例えば, $D_{121} = 2.0$ 分の *G. stearothermophilus* を BI として 12 SLR の滅菌を行うと, $2.0 \times 12 = 24$ 分の滅菌時間が必要である. 実製品を用いた場合, D 値が BI の表示 D 値より高くなることも多く, 単純に 12 D の滅菌条件を設定すると製品や容器への影響が懸念される.

一方, 被滅菌物内部の温度測定技術の向上により, F_0 による滅菌工程の管理方法が発展し, 理論的に D_{121} 値 = 1 分間の菌数を 12 log 減少させる $F_0 \geq 12$ もオーバーキル条件としている (ISO/TS 17665-2).

c) BIとバイオバーデン併用法

バイオバーデン/BI併用法は、一般にオーバーキル条件より熱負荷が少なく、絶対バイオバーデン法よりも被滅菌物に熱負荷をかけることができる場合に採用される。この方法は、BIとバイオバーデン法を組み合わせることで無菌性の保証を行うものであり、あらかじめBIの情報(菌数, D 値, z 値)及びバイオバーデンから得られた最も高い熱抵抗性を示す菌の D 値を確認しておく。

この手法は、バイオバーデンから得られた熱抵抗性菌の D 値よりもBIの D 値が高いことが前提となり、通例、以下の式に基づき、滅菌時間を設定する。

$$\text{滅菌時間} = D \times \log N_0 / N$$

D : BIの D_{121} 値

N : 生存許容菌数 (10^{-6})

N_0 : 初期菌数

初期菌数は、最大バイオバーデンに相当する菌数であり、平均バイオバーデン数にその標準偏差の3倍を加えたものあるいは1 logないし2 logの余裕を持たせたものになる。オーバーキル法が12 D の熱負荷量になるのに対し、バイオバーデンとBIの併用法は、通例、6~7 D の熱負荷量となる。

バイオバーデンとBIの併用法では、バイオバーデンから得られた最も強い耐熱性菌の D 値よりも高い D 値を有するBIを選定(一般に *C. sporogenes*, *B. coagulans*, *B. subtilis*, *G. stearothermophilus*を使用)し、算出されたバイオバーデンの生存確率が 10^{-6} 以下になることを確認する必要がある。ただし、バイオバーデン菌を生物指標として用いる場合もある。バイオバーデンの抵抗性は、後述の絶対バイオバーデン法と同様、ISO 11138-1に従い、生残曲線法あるいはフラクションネガティブ法でBIER (BI評価装置)を用いて測定される。チャレンジするBIは、死滅する必要はなく、チャレンジしたBIの菌数減少から得られたバイオバーデンの生存確率が、目的とするSAL(無菌性保証水準)に達していることを証明する。

例として、バイオバーデンを調査し、初期菌数(推定値)が 10^2 個、スクリーニングより得られた最も強い耐熱性菌の D 値が0.2分であったと仮定とする。そこで、実際の滅菌サイクルに D 値の明らかなBI($D_{121} = 0.5$)をチャレンジし、4 log減少の結果が得られたとすると、微生物学的 F_0 値は、 $F_{0\text{ BIO}} = 4 \times D_{121} = 4 \times 0.5 = 2.0$ となる。

$F_{0\text{ BIO}} = D_{121} \times (\log_{10} A - \log_{10} B)$ の式を変形すると $\log_{10} B = \log_{10} A - F_{0\text{ BIO}} / D_{121}$ となり、初期菌数である $A = 10^2$ 、バイオバーデンから得られた $D_{121} = 0.2$ (分)を代入すると $\log_{10} B = \log_{10} 10^2 - 2/0.2 = -8$ となり、 B は 10^{-8} 、つまり、バイオバーデンの生存確率は 10^{-8} という結果が得られる。この結果から、無菌性の確保に必要な 10^{-6} 以下のレベルを満足していることになる。

また、バイオバーデン/BI併用法は、日常的なバイオバーデン調査を行い、バイオバーデンの菌数及び耐熱性菌の熱抵抗性の確認を継続的に実施する必要がある。

d) 絶対バイオバーデン法

絶対バイオバーデン法は、熱負荷をかけると製品、包装品が不安定になるものや容器が熱によ

り変形するものなどで前述のオーバーキル法、バイオバーデン/BI 併用法が適用できない場合に採用される。被滅菌物(原材料を含む)のバイオバーデンから得られた菌に対して、スクリーニングテスト(通例、80~100°Cで 10~15 分のヒートショックを与える)を実施することにより、最も強い耐熱性菌を調査する。製品からのバイオバーデンの回収方法は、ISO11737-1 に従い実施する。絶対バイオバーデン法は、バイオバーデンから得られた最も強い耐熱性菌の生存確率が 10^{-6} 以下であることを証明する手法である。この手法では、BI の使用は不必要である。

例として、バイオバーデンで得られた最も強い耐熱性菌の D 値と温度の関係が図 A-1 に示す結果になったと仮定する。

その耐熱性菌の D_{121} 値は、図 A-1 から $D_{121} = 10^{-0.1 \times 121 + 11.5} = 0.25$ (分)となり、その耐熱性菌が 10^6 から 10^{-6} まで減少するのに必要な F_0 値は、以下の式で求めることができる。

$$F_0 = D_{121} \times (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

この式に $A = 10^6$, $B = 10^{-6}$, $D_{121} = 0.25$ を代入すると、 $F_0 = 0.25 \times (6 + 6) = 3.0$ となる。ここで得られた $F_0 = 3.0$ が滅菌条件設定の目標値となるものであり、滅菌条件を設定し、熱浸透試験を実施した後、最も滅菌が困難な場所(コールドポイント)で $F_0 \geq 3.0$ を十分に満たしていることを確認しなければならない。管理されている製造施設で観測されるバイオバーデンは、実際には 10^6 よりもはるかに少なく、例えば最大のバイオバーデン数が 10^2 であることが証明された場合、 10^2 から 10^{-6} まで死滅させる所要最低 F_0 値は、 $0.25 \times (2 + 6) = 2.0$ となり、無菌性保証として $F_0 \geq 2.0$ を必要とすることになる。

実際には、 10^6 個のバイオバーデンをコールドポイントにチャレンジし、確実に死滅することを無菌性の試験で確認し、無菌性保証水準である 10^{-6} 以下とする滅菌時間を設定し、無菌性保証を行う。この際、予測される最大バイオバーデン数に対し、回収率等を考慮した安全係数を設定する必要がある。

また、バイオバーデン法では、バリデーション後も継続的かつ頻繁にバイオバーデン調査を行い、より熱抵抗性の強い菌が認められた場合には、再バリデーションを行うことが必要であるとともに、すでに出荷した製品への影響を評価する必要がある。

なお、これらの微生物学的評価、すなわちバイオバーデンの見積もりならびに無菌性の試験等の実施に当たっては、該当する ISO 11737 シリーズを適用する必要がある。

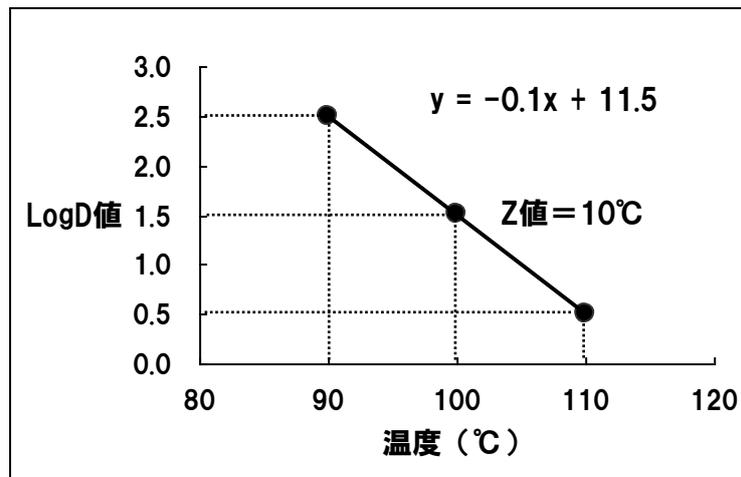


図 A-1. D 値と温度の関係

参考資料

- 1) ISO 11138-1:2006 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 1: General requirements
- 2) ISO 11138-2:2006 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes
- 3) ISO 11138-3:2006 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 3: Biological indicators for moist heat sterilization processes
- 4) ISO 11138-4:2006 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 4: Biological indicators for dry heat sterilization processes
- 5) ISO 11138-5:2006 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 5: Biological indicators for low temperature steam and formaldehyde sterilization processes
- 6) ISO/TS 11139:2006 Sterilization of health care products— Vocabulary
- 7) ISO 11737-1:2007 Sterilization of medical devices—Microbiological methods— Determination of a population of microorganisms on products
- 8) ISO 11737-2:2009 Sterilization of medical devices— Microbiological methods— Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process
- 9) 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(平成 23 年 4 月 20 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導麻薬対策課事務連絡)
- 10) 滅菌バリデーション基準(平成 23 年 3 月 30 日付け薬食監麻発 0330 第 5 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 11) ISO/JIS 規格準拠 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 日本規格協会(2011).