

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（バイオーバーデン）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 $0.5\mu\text{m}$ 以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径(例： $5.0\mu\text{m}$ 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もよい。

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 当たりに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 of 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) 註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 ^{註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は, 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) フィルターを選定

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、微生物の増殖が起こ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ない。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 滅菌チャンパーに供給する液体、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 載荷形態
- 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 滅菌チャンパ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載荷形態毎に、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載荷量、載荷時の滅菌チャンバー内での場所、配置、製品支持の方法。
 - ③ 滅菌工程への曝露後、無菌状態を維持するために、製品自体やその1次包装に対して何らかの処理が要求される場合は、その手順。
- 2) 1)に加えて、湿熱滅菌工程に特有の事項として、以下の各項目を各載荷パターンに対して決定すること。
 - ① 運転サイクルの各段階における滅菌チャンバー内の最低、最高温度と、それらを示す位置。また、運転サイクルの各段階における温度、圧力のプロフィール。
 - ② 運転サイクルの各段階における製品内の最小、最大温度とそれらを示す位置。また、運転サイクルの各段階における温度のプロフィール。
 - ③ ②のデータに基づく、単位製品の中のコールドスポットと載荷形態全体の中のコールドスポットの特定。コールドスポットの特定に当たっては、必要に応じて F_0 値換算による等価評価を行うこと。
 - ④ 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。