

9月14日開催 滅菌バリデーションセミナー

質問事項のご回答について

この度は資料のダウンロードを頂きましてありがとうございました。

この資料は、2015年9月14日に開催されました弊社主催のセミナーにおいて、セミナー参加者に記入を頂きましたアンケートでご質問を頂きました事項について、回答を致しましたものとなります。

今後の参考に頂けましたら幸甚です。

なお、資料には以下の添付ファイルがございますので併せてダウンロードをお願い致します。

1. 20150914 セミナー資料①-厚労省 ERES 指針-電磁的記録及び電子署名の使用について.pdf
2. 20150914 セミナー資料③-ERES_ガイドライン (手順書) .pdf

本内容についてご不明な点等ございましたら、お手数ですがメールアドレス info@sakurasi.com までその旨お問い合わせをお願い致します。

以上、宜しくお願い致します。

サクラエスアイ株式会社

● ご質問

滅菌条件設定のオーバーキル・アプローチにおいて

① ハーフサイクル法② サイクル計算法のそれぞれで BI のサンプル数はどれくらい必要でしょうか？ ISO には3回の滅菌処理との記載はありますが、サンプル数は記載がないと思います。(最低3個で良い?) どれだけの BI サンプルがあれば信頼性の高い試験になるのでしょうか？

ご回答(高橋)

BI の数については、二つの考え方があります。これについて下記の 1. 及び 2. に示します。

1. 次に、BI の抵抗性 D 値を図る計測法としては ISO14161 に記載されており、BI の抵抗性を高い精度を求めるために BI の数を規定しています。

直接計数法ですと、菌の数を測定するので BI 数は少数ですみませんが、フラクシオンネガティブ法ですと BI の陰性率から計算する SMC 法や HSK 法によっては 50 個以上を必要とすることが高い精度で計算するために必要となります。また、ばく露時間の水準を変えて測定が必要となりますのでそれだけ、BI の数は増えていきます。また、フラクシオンネガティブ法で計測すると相当量の BI が必要となります。ハーフサイクル法については特に数は記載されていないようです。

純粋に BI の特性確認/測定になります。プロセス開発に相当する部分です。

2. E0 滅菌のバリデーションの規格である ISO 1 1 1 3 5 (JIS としては JIS T 0 8 0 1 - 1) の附属書 C の表 3 に BI の数を滅菌負荷の容積に応じて示しています。(チャンバの容積ではありません)たとえば、負荷の容積が 1m^3 以下の場合 BI が 5 個必要と記載されています、負荷の容積に応じて増やす形です。これは、基本的にチャンバ内の負荷で、場所による滅菌条件に差があるかを確認するためのもので、負荷の積載場所に

よって、滅菌条件がどのように変わってくるかを確認することが目的です。分布の確認になります。生産用滅菌機での微生物学的 PQ (MPQ) に相当する部分です。

なお、湿熱滅菌については、BI の数についての指針はありません。負荷・チャンバの体積や滅菌プロセスに応じて、ユーザがリスクを考慮して BI の数を決める形です。

(余談ですが、湿熱で E0 の BI の個数に対する要求条件を引用することは認められません)

よって、滅菌プロセスの開発の部分と生産用滅菌機での微生物学的 PQ (MPQ) では BI の数が変わってきます。

プロセス開発では、上記の 1. に従い多数の BI を使って小型の滅菌機を用いて菌の D 値を測定したり、ハーフサイクルの場合は BI の死滅条件(暴露時間)を確認します。この際 ISO14161 に従い用いる手法によって BI の数が決まってきます。

次に、MPQ では大型の生産用滅菌機を使用しますのでチャンバ内の熱浸透試験の結果に基づき ISO11135 に示された数の BI をコールドスポットに BI を設置するか、または負荷内の滅菌条件の分布も見たいとなるとその他の部分にも BI を配置することになります。

よって、プロセスの開発と MPQ の部分に於いても、それぞれに何を目標にするか、適用する試験法によって BI の数は違ってまいります。

実際には、大半は E0 滅菌ではハーフサイクルを採用しています。プロセスの開発で、20-30 個程度の BI (PCD 入り) を 1 か所に集中して滅菌機に置いて、BI が全死滅する暴露条件をもとめます。

次に、E0 滅菌の MPQ では実際の品物を生産状態と同じにして、負荷の容積が 1m^3 以下の場合には 5 個の BI を入れてばく露時間の妥当性を確認することになるのと考えます。

もちろん、滅菌条件の分布確認のために滅菌負荷の中に分散することもかろうですが、その場合、1 か所での BI の数がへることになり、精度は下がってきます。

次に E0 滅菌で負荷の容積が 1m^3 以下の場合の 5 個については特に統計的な精度からもとめていませんので、厳密に検証するならば BI の数に対するハーフサイクルでの検出精度を確認することも必要になります。

なお、前にものべましたように湿熱滅菌において MPQ における BI の数に規定はございません。

● ご質問

PCD は、病院で使用される形か、出荷された製品の形か、候補をどちらで行うべきか

ご回答(高橋)

医療機器メーカー/医薬品メーカーが滅菌される製品を対象として各社が該当する製品について滅菌が最も困難であるものとして PCD を独自に設定します。よって、病院用の一般型の PCD を使うことはほとんどありません。個々の製品について PCD の設定が必要となります。よって、万が一病院用の PCD を使用するにしても、各社が製造する各製品と比較して、その PCD がもっとも抵抗性が高いことを証明する必要があります。

病院用の PCD は基本的には病院用の滅菌機の性能を検証するために、病院用滅菌の製造メーカーが病院で処理する滅菌物の一般的な形を代表するものとして性能評価用に使用します。現在では病院でも日常的な管理にこの病院用の一般型の PCD を用いることが多いようですが、広範囲にわたる病院の滅菌物と合わせ日常的な管理に用いることは本来の目的にあっていません。

● **ご質問**

滅菌専門家の定義や、必要な資格、知識はありますでしょうか。

ご回答(高橋)

滅菌バリデーションに関わる ISO 規格/JIS 規格には滅菌専門家の定義はありますが、資格要件は明記されておられません。国内においては滅菌技術に深い知識経験を持った方が GMP/QMS に従ってマネジメントの方が滅菌専門家を指名する形となると考えます。滅菌技師等の民間資格も参照されることもあるかと考えます。海外の状況については残念ながら承知していません。

● **ご質問**

BI で NG になった場合、「プロセスが基準通り、設備に異常がない」ことが言える場合、その原因は BI のロットばらつき (D 値) が一番大きいと考えて宜しいでしょうか

ご回答(高橋)

BI で NG になる場合には、日常の滅菌でも BI の結果の評価とプロセスの開発における評価の場合があります。

最初に、日常管理について述べます。通常のオーバキル・アプローチ等での滅菌プロセスを設定した場合、日常管理で BI を使用している場合は、BI は SAL 10^{-2} 程度で全死滅してしまいます。通常は SAL が 10^{-6} 以下の条件では BI の陽性は観察されないこととなります。よって、この場合は BI の D 値のばらつきとは関係ありません。BI や PCD の取り扱い上で汚染等の問題のほうが原因かもしれません。

なお、定期的な再バリデーションで通常生産条件の半分ばく露時間(ハーフサイクル)で、通常は BI が全死滅しなければならない場合に、BI の陽性が観察される場合は、BI の D 値のばらつきによる可能性があると言えます。すなわち、BI の死滅ぎりぎり条件を設定しているために、条件によっては BI の陽性が発生します。もちろん装置の制御の問題で陽性がぎりぎり発生する可能性もあります。

最後に、今回のセミナーでお話ししたプロセスの開発に関してご説明します。BI を使用してのプロセス条件の開発するうえで問題となるのは D 値のロットばらつきの影響があることは否めない点です。さらに PCD を作成する場合に BI を PCD に適切に接種できて、適切なプロセス条件にかけたことを検証することが必要です。また、小型滅菌機での検証と大型滅菌機でのスケールアップについての影響を評価することも必要となります。以上のような各種の変動要因があるため設定すべき滅菌プロセス条件が変わってくる可能性を否定できない点を問題点として説明させていただきました。BI の D 値のばらつきだけに焦点が当たる形になりますが、ほかの要因も含めて判断いただくことが肝要と考えます。

● **ご質問**

処理カテゴリを採用する事で削減した PQ が可能ということだが、MPQ、PPQ 双方削減できるということでしょうか。

ご回答(高橋)

処理カテゴリ/製品ファミリーで削減できるのは基本的に微生物学的 PQ の一部項目を対象としています。確認になりますが、削減は原文では "reduce" ですので、まったくすべてを削減するので、項目/内容を減らすと解釈してください。

● ご質問

ISO 付属書Dの「削減したPQが可能」という表現について、PQ内の特定の検証項目についてのみ削減可能ということでしょうか。

例) 無菌性については削減可能だが、機能試験は要実施等

ご回答(高橋)

微生物学的PQの一部が対象となります。機能試験については、滅菌バリデーション規格ですからそこまでは言及されていませんが、リスク管理に基づき、科学的な合理的な根拠を示して削減かフルに実施かを決める必要があります。

● ご質問

滅菌時間の考え方として例えば60分間と規定した場合、数分間の温度異常で規格を下回った場合の対応として、温度回復してから、トータルで60分間継続すれば大丈夫と考えて良いものでしょうか。

ご回答(高橋)

滅菌保証の点で熱エネルギーの総量という見方からはトータル60分間継続でよいと言えるのかもしれませんが、初期に設定した条件と異なると、製品品質に対する影響も適切に評価する必要もあります。初期の設定条件のチェンジ(変更/変化)ですので適切なチェンジコントロール(変更管理)のもとにその妥当性を検証することが求められると考えます。

● ご質問

湿熱滅菌で蒸気の質が言われているが、アンプル製剤を滅菌する場合、ピュアスチームレベルの蒸気が必要でしょうか？ピュアスチームにしたことはないでしょうか。

ご回答(高橋)

弊社で過去にお納めした容器封入製品用の滅菌機でピュアスチーム仕様があると聞いております。逆に言えば一般蒸気を使用する場合もあるようです。その場合は、最終の冷却水に品質の高い上位の水を使う形になります。なお、ピュアスチームを使うとピュアスチーム発生器の容量の問題も考慮する必要があります。一般蒸気を用いて容器封入製品の蒸気滅菌を実施する場合には、ボイラーへの添加剤、長距離にわたる蒸気配管からの汚れのチャンバ内及び被滅菌物への付着がある可能性があります。これらを上位の水で洗浄することが必要となります。また容器封入製品の滅菌後の冷却には飲料水基準に適合する必要があり、工業用水等の使用は認められていません。アンプルですと熔閉時に発生する可能性のあるピンホールの問題からも蒸気・水の品質には注意が必要かもしれません。容器封入製品の外部といえども適切な品質を保つ必要があります。リスクに応じて蒸気の質を選択する形になります。また装置の性能維持からも適切に管理した蒸気を使用されることを推奨します。

● ご質問

ISO11135:2014が2015にJIS化で改定されるとの事ですがJIS発行後の猶予期間は有りますでしょうか？

ご回答(高橋)

下記に示しますように、昨年末に通知されました滅菌バリデーション基準では旧基準については約1年の猶予期間があると記載されています。なお、ISO11135:2014がJIS化されても、新しい滅菌バリデーション基準が通知されませんと新JIS規格は適用されません。通知の発出日により猶予終了日が変わります。

なお、ISO 11135-1:2007(該当 JIS T 0801:2010)と ISO11135 : 2014 では、要求事項に大きな変更はなく、指針部分が追加された形です。よって、新 JIS 規格への変更についての問題は少ないと考えています

薬食監麻発1218第4号
平成26年12月18日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長
(公 印 省 略)

滅菌バリデーション基準の制定について

1 適用日

新基準は本通知の発出日から適用すること。

2 旧基準の廃止及び経過措置について

本通知の施行に伴い、旧基準を廃止すること。なお、平成27年11月24日までの間は従前の例によることができること。

● ご質問

EOGの滅菌時間を考える上で、EOGにおいてはハーフサイクル法が一般的だと思います。その中でD値を求めていきますが、EOGは滅菌器チャンバ内で被滅菌物への吸着等により、チャンバ内のEO濃度は経時的に低下しますが、この影響をどのように考えればよいでしょうか。

ご回答(高橋)

プロセスの開発についてですが、ハーフサイクル法では、BIの全死滅する時間をハーフサイクルとしています。よって、この場合にD値は測定できません。サイクル計算法ですと、BIを入れたPCD等でD値を測定して目標のSALに到達する滅菌条件を設定します。

次に、EOの滅菌機内での非滅菌物への吸着ですが、厳密に制御するならば、吸着分を考慮して行程中にEOを追加してEO濃度をそろえる方法を採用します。または、成行きEO濃度で滅菌する方法もあります。小型の卓上式の滅菌機ですとEOカートリッジに穿孔したあとは追加のEOを追加することはできません。よってEO追加方式や成行き方式の間では、同じ初期EO濃度でもばく露時間全体では、非滅菌物のEO吸着量によってEO暴露濃度の変化がでてきます。従いまして、プロセスの開発の場合はEO追加か成行き方式かを設定してプロセス条件を設定していくこととなります。よって、D値を測定した場合には、EO追加方式と成行き方式では結果に差がでるかとうせいがあります。さらに成行き方式の場合を最初に採用した場合で、後でEO追加方式に変更した場合には、滅菌時間等のプロセス条件が変わってくる可能性がありますので、適切な変更管理が必要で、製造承認申請の変更も必要になる可能性がありますので注意が必要です。

● ご質問

医療器具に対して、CSVはこの先のこと。将来的にいつ頃になるのか。

ご回答(吉田)

医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン(2012年4月1日)と同様の法的規制が実施されるのは明確ではありませんし、実施されるかどうか現時点では不

明です。将来施行されると仮定した場合、一般的には、検討委員会の設置⇒パブリックコメントの公募⇒ガイドライン（案）の作成⇒ガイドラインの発行⇒ガイドラインの施行。このようなプロセスの動きが現時点ではありませんので、コンピュータ化システム適正管理ガイドラインと同様の法的規制に関しましては、近い将来での予定は無いと考えられます。

● ご質問

機械導入時の資料の中で、トレーサビリティマトリックス図は希望しなくても作成していただけますか。

ご回答(吉田)

- 1) 講義2に於いても話しましたが（講義資料、32頁参照）医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン（2012年4月1日施行）に於いては、記述されておられません。従いまして、基本的には遵守事項の範疇にはなりません。システムの開発（URS）～検証（PQ）の段階に於いて内容を確認し、項目全体を検証するには有効な方法です。GAMP5等には、記載されています。
- 2) 設計仕様書等の詳細資料は、サプライヤー（供給者）より提供されますが、システムの開発（URS）～検証（PQ）に関しては、すべてのドキュメント資料を任意に閲覧できるのは使用者（ユーザー）です。従いまして、使用者（ユーザー）が作成するのが、最も効率が良いと考えます。私（吉田）が以前勤務していました医薬品製造業の事業所では、使用者（ユーザー）が全ての案件に関し、作成していました。
- 3) トレーサビリティマトリックスを作成するには、多くの工数を要する事が多い為、かなりの人的作業コスト（URS～PQまでの文書の確認、個々の文書の付番、個々の項目の確認作業）が発生します。従いまして、サプライヤー（供給者）が作成する場合には、見積もり作成時点で費用（人的作業コスト）の算出が不可欠となります。又、その範囲に関しても使用者（ユーザー）とサプライヤー（供給者）が十分協議の上で実施内容を決定し、契約する必要があります。

【新規追加分2015/11/26】

● ご質問

【導入時】記録計は、滅菌器の付属品となるので、メーカー据付確認としてIQ/OQを実施し、当社においてもIQ/OQも実施する事を考えている。データの信頼性のみの確認（CAL）程度でOKなのか？

【回答】

医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン（2012年4月1日）の適用範囲（9/14セミナー資料、11～12頁参照）とする対象機器という事と致します。
・記録計は、他の機器の動作確認の目的で使用されますので、他の主機器（例えば滅菌機）の付属機器を想定致します。主機器の導入時に於いて、商用ベースの機器（カスタマイズしない）場合にはカテゴリ3（適正管理ガイドライン質疑応答集：問33～45参照）と判断されます。従いまして、CSVカテゴリ3の範囲とする機能の検証を、IQ/OQ時の機能確認と一緒に（温度記録計の場合：記録計の指示値とパソコンにあるデータ記録が同一である事、セキュリテー等の検証を行う）事が

必要となります。

● ご質問

【運用時】 現在、ペーパータイプの記録計にてパラメータ管理をしており、それをペーパーレスタイプに変更した際の管理方法に関して、以下を想定している。運用方法に関して問題が無いかどうかという事に関しての質問である。

- 1) 工程の表示される記録計の値に関して、（作業による）目視確認は行なわれない。記録計からパソコンに転送されたデータを、作業者が読み、記録用紙に転記する。
- 2) 記録計に表示される値による工程の判定は行なわない。記録計はデータを保存するのみである。
- 3) （記録計からパソコンに転送され）パソコンに保存されたデータを作業者が転記し、その記録データにより作業者が、工程の判定を行う。

【回答】

導入時の回答と同様の適用範囲(9/14セミナー資料、11～12頁参照)とする対象機器と致します。ご質問のシステムの場合には、記録データを紙の様式では使用せずに、記録計から管理用パソコンに転送され保存されたデータによる確認作業となっていますので、管理用パソコンに保存されたデータにつきましては、電磁的記録として保管及び使用の為に用いられる事と判断されます。従いまして、厚労省 ER/ES 指針「(薬食発第 0401022 号) 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について (2005 年 4 月 1 日)」への対応が必要となり、記載された事柄についての要件を満足すべきと考えられます。尚、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について (2005 年 4 月 1 日)」につきましては、添付 PDF を参照願います。留意すべき主な点は、以下の電磁的記録の真正性、電磁的記録の見読性、電磁的記録の保存性等についてなどがあります。管理用パソコンに保存されたデータに関して、ER/ES 指針等に対応したアプリケーションソフトウェアを供給する記録計のメーカーもあります。

3. 電磁的記録利用の為の要件

3.1 電磁的記録の管理方法

3.1.1 電磁的記録の真正性

電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること（第 2 項に、監査証跡の自動記録があります）。

3.1.2 電磁的記録の見読性

電磁的記録の内容を人が読める形式で出力(ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等)ができること。

3.1.3 電磁的記録の保存性

保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること。

(3.1.2 電磁的記録の見読性の場合) 具体的な例としましては、査察等において製造記録の提示を要求された場合に、査察者が実際に読める形で、出力(ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等)する事が可能である事が必

要となります。電子署名を使用する場合には 4. 電子署名利用の為の要件への対応が必要となります。又、実際に社内で運用する際のガイドライン、手順書等が必要となります。参考までに、以下の資料を添付致します。

参考資料

① 厚労省 ERES 指針 (薬食発第 0401022 号)

医薬品等の承認又は許可に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について
添付資料名称：1-電磁的記録及び電子署名の使用について

② ERES 指針案パブリックコメントへの回答

「医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(案)」に関する意見・情報の募集結果について

http://www.it-asso.com/gxp/regulations/pub_com_res-appen.pdf

*コメントへの回答ですが、個々の用語について理解するのに有益です。

③ ERES ガイドライン (手順書)

参考となるガイドライン (手順書) です。イーコンプライアンス社確認済。

添付資料名称：3-電磁的記録及び電子署名の使用について

以上