

## 滅菌バリデーションセミナー

### アンケート用紙にご記入頂きました質問に対するご回答について

この冊子は2016年9月2日に開催されました、弊社主催「滅菌バリデーションセミナー」において、ご記入頂きましたアンケートに追加で質問を受け付ける旨の欄を設けておりましたが、その欄にご記入頂きましたご質問に対するご回答となります。

アンケートには、ご回答についてはご質問を頂きました方へメールにて致します旨の記載をしておりましたが、会社名・氏名を匿名とし受講者全員で共有できる形に変更し、本冊子にてお渡しを致します。

※ご回答は第一部・第二部の内容となり、受講されていない内容を含む場合がございます。

本冊子の内容は弊社 Web サイトの「学術コーナー (<http://www.sakurasi.com/seminar/form/input>)」にもアップロードを致します。文中の URL 等の内容を参照される場合は学術コーナーのデータよりアクセス頂きますと URL 入力を省けます。※学術コーナーは会員登録制となっております。

本冊子についてご不明な点がございましたら、お手数ですが、その旨を以下までお問合せ下さい。

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町 4-5-14

サクラエスアイ株式会社

営業本部

電話 03-3231-1612 (代表) / FAX 03-3270-3760

メール [info@sakurasi.com](mailto:info@sakurasi.com)

## 質問番号 1

---

### 【ご質問】

- ① パラメトリックリリース (PR) でバイオバーデン (BB) の測定が毎ロット必要な場合、PR のメロットはどこにあるのでしょうか。
- ② 海外での BB の測定頻度はどのくらいでしょうか。

### 【ご回答】

- ① について、PR は、無菌製品について滅菌工程パラメータを適切に管理することにより、恒常的にその製品の無菌性と製品適格性を確保することであり、患者の保護がもっとも大きなメリットです。

製造する立場からすると、BB の測定頻度も含めて、現在は PR を実施するための環境及び情報が不足することにより、PR のメリットは少ないことは否めません。特に医薬品製造で問題となるのは医療機器製造とは異なり、滅菌済みの製品のサンプルの無菌試験での出荷が可能となる点です。PR を医薬品で採用した場合に、この製品の無菌試験による出荷判断へ後戻りできないので、医薬メーカーとしてはメリットが少ない点が、PR が広く国内で広まらない一つの原因ともされています(下記資料)。

次に BB についてですが、本来の BB の管理は、原材料、製造環境管理、製造設備管理等の BB 制御により、滅菌前に存在する可能性のある微生物を管理限界内にあるように制御することが目的であり、日々の生産での個々のロットの滅菌前の製品の BB を計測することだけでは情報は不足します。上記の BB 管理を適切に実施し BB が限度以下であることを保証するのが GMP/QMS であり BB 管理のバリデーションになります。ロット毎に滅菌前の製品の BB 測定を実施してもサンプリングでの微生物の試験では製品の無菌試験と同様に見逃しが発生する可能性を否定できません。BB 管理を適切に実施可能なシステムを構築することが求められます。そのシステムのリスクに基づき BB の測定頻度を設定することになります。BB の測定結果の実績に基づき測定頻度を変更することも必要となります。また、BB の測定対象とする微生物を適切に選定してその試験法も検証する必要があります。現状の医薬品製造分野での PR での BB の測定頻度について要求項目についての議論が必要になるのかもしれませんが、毎ロットの BB を機械的に要求するのは本来の GMP/QMS 及びバリデーションの趣旨とは違ってきており、更にコストがかかるだけになってしまいます。

参考資料：第 9 回医薬品品質フォーラムシンポジウム 「ICH-Q6A におけるパラメトリックリリースを振り返る」2010 年 1 月 28 日 PMDA <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/9thRecord/2kiyohara3.pdf>

- ① について、海外でも医薬品製造では原則的に PIC/S guidance によりますので、ロット毎に測定と解釈しております。しかしながら PIC/S の PR に関する下記の参考資料のガイダンスの第 5 項に示されますが、BB 管理及び BB の測定実績によって測定頻度を減らすことも認めています。よって、状況によって BB 測定の頻度は変わると解釈します。

参考資料：

<http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/PICS/PI%20005-3%20PARAMETRIC%20RELEASE.PDF>

回答者：高橋治

【ご質問】

医療機器のEO滅菌にPRを適用する場合、BB測定の頻度はどう考えればよいか。

【ご回答】

EO滅菌の場合のPRについての要求事項はISO 11135に示されていますが、PRでのBBの測定頻度についての要求は示されていません。EO滅菌の場合のPRのガイダンスが今後ISO/TC198で審議される予定ですが、BBの測定頻度について議題に出ることも予想されます。医薬品製造においては、下記9月2日のセミナー資料の例に示すように一部でロット毎にBBの測定が要求されています。本来のBBの管理は、原材料、製造環境管理、製造設備管理等のBB管理により、滅菌前に存在する可能性のある微生物を管理限界内にあるように制御することが目的であり、日々の生産での個々のロットのBBを計測管理することだけでは情報は不足します。上記の管理を適切に実施しBBが限度以下であることを保証するのがGMP/QMSでありBB管理のバリデーションになります。ロット毎のBB測定を実施してもサンプリングでの微生物の試験では製品の無菌試験と同じで見逃しが発生する可能性を否定できません。BB管理を適切に実施可能なシステムを構築し、そのシステムのリスクに基づきBBの測定頻度を設定することになります。その測定結果の実績に基づき測定頻度を変更することも必要となります。また、BBの測定対象とする微生物を適切に選定してその試験法も検証する必要があります。

パラメトリックリリースに関する話題

- ISO規格に基づく指針の審議/発行予定  
湿熱滅菌/EO滅菌
- 代替SAL  
製品適格性に応じた滅菌条件の設定  
滅菌プロセスのストレスに耐えない製品  
⇒ BBを減らす ⇒ 滅菌条件の緩和  
⇒ 代替SALの採用 (PRによる)  
⇒ 第4項の適切な滅菌条件の設定法が重要
- PRの場合のBBの測定頻度 **BBも重要な特性値**  
ロット毎のBB測定
  - JP17 参考情報、
  - 厚生労働科学研究「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」 附属書A.1
  - PIC/S Guidance Annex I



©Takahashi SAKURASI 201606

回答者：高橋治

【ご質問】

【現在使用しているデータロガーの校正について（EO用、湿熱用）】現在使用しているデータロガーは、温湿度・・・海外校正、海外メンテ／修理、温度国内校正、海外メンテ、修理となっており、リードタイムが長くなってしまっている。国内校正、メンテ、修理可能なデータロガーはありますか。

【ご回答】

【①ロガーの校正について】

弊社取扱いの2社、Ebro 社、Madgetech 社 いずれも温度・湿度ロガーについてはメーカ本国にて校正作業を行うかたちとなります。※その他、ロガー製造会社を数社確認致しましたが、いずれも海外製で同様にメーカ本国にて校正作業を行っております。

精度のある湿度校正器は高額なため、メーカ自身でないと、とても整備出来ないとの事です。

また、EOG 下で使用するので、ロガーの湿度センサ部分に2次生成物のグリコールが固着して、精度が下がります。グリコールを乾熱にて蒸散させたくて、再校正をする作業は手間が掛るので、メーカ以外（ディーラー・御客様）が行うにはリスクが高いと推測されます。

以上の理由により温度・湿度ロガーに関しては、止むを得ずメーカ本国（海外）に依頼しているのが現状です。（温度・圧力についても同様）

なお、「温度」については、Ebro 社が国内校正を請け負っています。

【②メンテ、修理】

メンテナンスについて、Ebro 社の湿度ロガーの湿度センサチップは、御客様側にて交換して頂く事が可能です。

この場合、湿度センサチップ自体に校正証明書が付いているので、交換した後の再校正は必要無いというのがEbro 社の見解です。

その他基盤交換など、修理についてはメーカ本国（海外）にて行うのが一般的です。

回答者：東京営業課 高橋博之

【ご質問】

蒸気滅菌装置の温度と時間について 121℃で 20 分以上と今まで認識をしていたが、121℃で 15 分の意味を教えてください。

【ご回答】

9 月 2 日のセミナーでお話したように、滅菌条件は、滅菌後に製品適格性を確保して  $SAL \leq 10^{-6}$  を達成するように設定しますので、一律に湿熱滅菌(蒸気滅菌)で滅菌条件は 121℃/15 分とか 121℃/20 分とは決まりません。121℃/15 分とか 121℃/20 分の条件は経験上で  $SAL \leq 10^{-6}$  が達成可能なオーバキル条件として広く採用されていました。これらの条件であれば、製品上には微生物の数が  $10^6$  個 (100 万個) 以下で D 値が 1 分以下のバイオバーデンしか存在しないとの前提で、滅菌処理後に  $SAL \leq 10^{-6}$  が達成可能なオーバキル条件として各国地域で広く認められた条件となります。121℃/15 分ですと、計算上では初発菌数  $10^6$  個で  $D=1.25$  分の微生物を 121℃/15 分の滅菌にかけると、 $SAL \leq 10^{-6}$  を達成する形となります。121℃/20 分で計算上は初発菌数  $10^6$  個で  $D=1.37$  分の微生物を 121℃/20 分の滅菌にかけると、 $SAL \leq 10^{-6}$  を達成する形となります。いずれの条件にしても、通常に製品上に存在する微生物の数や抵抗性よりは高いものを想定していますので、過酷な条件であるオーバキル条件になります。オーバキル条件といっても多くの条件が提案されていることが混乱を招いています。なお、これらの 121℃/15 分とか 121℃/20 分の条件が対象の製品にたまたま適用できる場合もありますが、製品に菌数や抵抗性の高いバイオバーデンが製品に存在する場合は、より厳しい条件である 121℃/20 分間滅菌しても、無菌製品の要求事項である  $SAL \leq 10^{-6}$  を達成できない可能性もあります。また若干緩和な条件である 121℃/15 分間の条件で滅菌した場合にでも、製品の構成材料/原料や製品の構造によっては製品適格性が確保できずに本来の製品の性能を保証できないことにもなります。滅菌対象となる製品に適切な滅菌条件の設定が重要です。121℃/20 分以上のような一律の滅菌条件ではなく、製品の物理的/化学的/微生物学的な特性を含めた品質に基づき滅菌条件は設定されることをご理解ください。ISO17665 シリーズで示されている認知条件 (121℃/15 分、126℃/10 分、134℃/3 分) を採用する場合でも、その条件を採用した根拠を示すことが必要となります。

回答者：高橋治

【ご質問】

重力置換式飽和蒸気サイクルで蒸気が下から上にできるシステムの場合、蒸気置換は良いですか。理論蒸気温度の温度差の基準となるものはなんですか。

【ご回答】

空気のほうが蒸気より比重が高いので滅菌器の缶体内では下にたまりやすいことになり、比重の低い蒸気で缶体内の上部から導入した蒸気により缶体下部にたまった空気を缶体内の下部に設置したドレイン口から排出することが通常です。これによって効率的に缶体内から空気を排除できます。缶体の下から蒸気を導入すると缶体中に残存する空気と混合して蒸気置換の効率は落ちるのかもしれませんが、これについての知見はございません。重力置換式飽和蒸気サイクルでの蒸気置換については、滅菌対象物によって異なり一概にはいえませんが、通常では重力置換飽和蒸気サイクルは装置の特性上から滅菌対象物は、空気が残存しにくい、包装していない鋼製小物等の単純な構造の製品となりますので、これらの対象物ですと蒸気置換については明確な差がでないのかもしれませんが、滅菌の効率から言えば真空置換飽和蒸気サイクルを使用することが推奨されます。

理論蒸気温度については欧州の大型蒸気滅菌装置の仕様規格である EN285 にしめされており、缶体内の実測温度と缶体内圧力より計算した理論蒸気温度との差は 2℃以下となっております。この 2℃について科学的根拠があるかは疑問なところです。

回答者：高橋治

【ご質問】

D6.3.1 チャンバ内空気循環装置と循環モニタの設置について、弊社の場合タッチパネル上に循環ファンが回転した際、ランプが点灯するような形で運用しています。電流値等で循環ファンが回転したことをモニタすることも可能かと思いますが、回転したという保証はどのように行うべきかアドバイスを頂ければ幸いです。

【ご回答】

E O滅菌のバリデーション規格である ISO1135 に規定されていますが、缶体内に循環装置が設置されている場合、その運転の確認についてはその電源の ON/OFF 表示では要求を満たさないとされています。例えば、循環回転ファンの軸での回転数の測定や、あるユーザーでは缶体内部にカメラを設置して回転状態を確認することも聞いております。

回答者：高橋治

現状のランプ点灯が、PLCの出力によるランプ点灯であれば、規格で言うところの電源が入っていることのみとなりますので、別途確認が必要となります。

循環ファン（攪拌ファン）に電源を供給し、実際に動作していることの確認が取れば良いので、電流値の監視（電流値が一定範囲内であることの監視等）でも良いかと思えます。

弊社では、攪拌ファンのモーターの回転をモーター軸から直接検出し、回転していることの確認を行っています。

回答者：木村豊

【ご質問】

- ① バイオバーデンは最終滅菌製剤では規定されていないが、最近の動向としては必要になっているという意味でしょうか。(第一部)
- ② 日常的、恒常的に毎ロット  $SAL \leq 10^{-6}$  を確認するというのは具体的に何をやるのでしょうか。(BI でしょうか)

【ご回答】

①について、最終滅菌製剤でもバイオバーデンの測定は規定されております。従来はオーバキル法での最終滅菌ではバイオバーデンは不要との文献も見られましたが、バイオバーデンは製品の重要な特性値であることから、採用する滅菌法に関わらずバイオバーデンの評価は必要と考えます。バイオバーデンの評価によって、滅菌条件を設定することになります。

参照:平成23年厚生労働科学研究 最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針 参考情報 A.3 滅菌条件設定法につきまして、

②につきまして、月2日のセミナーでお話しましたように BI の陰性の確認では  $SAL \leq 10^{-6}$  は確認検証できません。BI の陰性の場合、 $SAL \leq 10^{-2}$  である可能性を示す程度です。予測される恒常的に毎ロット  $SAL \leq 10^{-6}$  を達成するためには滅菌バリデーションを実施することになります。セミナーの資料の「滅菌及び滅菌バリデーション」の基礎の48枚目のスライドにもありますように、滅菌バリデーションは「QMSを基盤として、IQ & OQ 済みの生産用滅菌装置で、設定した滅菌条件が開発した製品を、「目標 SAL の達成」及び「製品適格性の確保」して適用可能であることの検証 (PQ)、及びその滅菌プロセスの恒常的な有効性の確認」となります。すなわち、対象の製品に対して製品適格性を確保して  $SAL \leq 10^{-6}$  できる滅菌条件を設定して、滅菌パラメータの確認等によりその設定した滅菌条件が恒常的に毎ロットの製品で再現していることを確認することにより、目標としている  $SAL \leq 10^{-6}$  の達成を保証することになります。これらの手順によって恒常的な滅菌製品の  $SAL \leq 10^{-6}$  を確認/検証することになります。



回答者：高橋治

【ご質問】

EOG 滅菌 PQ のハーフサイクルにおいて BI の D 値のバラツキが原因でハーフサイクル 3 回のうち 1 回の BI の陽性が出てしまった場合、その条件での滅菌は失敗で滅菌時間等を変更すべきなのか、または要因がはっきりとわかっている場合は適切であったと判断すべきなのかご教授いただければと存じます。

【ご回答】

一般的に同一メーカーで同一ロット、同一保存条件の BI であるなら菌数/D 値は極端にはばらつくことは少ないのかもしれませんが、陽性が出た原因が BI のバラツキなのかを含めて偽陽性が出た原因を検証する必要があります。逆に試験をする以上は、試験の精度からも BI はバラツキの少ないものを使用することが望まれます。すでに実施されているかと思いますが、BI の陽性結果について、BI の D 値のバラツキ以外の BI の取り扱いや培養中の汚染等の原因調査も必要ではないでしょうか。この原因調査法の情報については ISO 11737-2 Test of sterility in the validation of a sterilization process) に詳細に記載されておりますのでご参照ください。今回の試験ではハーフサイクルは 3 回中 2 回の陰性でしたので、3 回連続での陰性の要求に適合しません。もし PQ で使用した BI の一部だけが特異的に抵抗性が高いことが原因であった場合や他の原因にしても、滅菌条件の設定での条件を再現するためにも PQ での 3 回連続でのハーフサイクルでの再検証する必要があります。この PQ に使用する BI は D 値のばらつきの少ないものを使用するのが適切です。次に、滅菌条件を万が一変更する場合には、滅菌条件の変更が製品の品質／機能に影響を与えないことの検証が必要になることは言うまでもありません。

回答者：高橋治

【ご質問】

BI を使用していて、他のメーカーの BI に変更する時に同等の性能である証明をするにはどのような検証をすべきですか。

【ご回答】

本来 B I の性能については、BI メーカーへの要求事項である ISO11138 シリーズに従って各 B I メーカー間で、その性能の評価方法を定めて同一の性能になるようになっておりますが、残念ながら B I は生物であることもあり、評価が難しい点があります。菌数の評価は別にして抵抗性の評価については基本的に精密な滅菌工程制御が可能なレジストメータによる評価が必要となりますが、レジストメータが高価であることから B I ユーザーである医療機器メーカー及び医薬品メーカーでもレジストメータを所有して B I の評価に使われるところは少ないと聞いております。とくに、B I 溶液を製品に接種してそれを PCD(プロセスチャレンジデバイス) として用いる場合には、製品に接種することによる B I の抵抗性の変化が起こる可能性が指摘されていますので、その PCD の抵抗性の評価をレジストメータ等で評価する必要があります (ISO11138 シリーズ参照)。滅菌条件の設定において、製品に B I の溶液を接種しないで市販のストリップ型の BI をそのまま用いる場合には、B I メーカーの試験成績書による D 値の採用が認められています。市販のストリップ型の BI をそのまま用いてハーフサイクル法で滅菌工程を設定する場合には、従来の B I に菌数/抵抗性が近い新規の B I を選定し、両者の B I を用いて、それぞれの B I について従来から工程で設定されているハーフサイクルの条件で B I の全死滅の確認とハーフサイクルより曝露時間が短くて B I の一部生残するサブハーフサイクルでの比較し、両者の生残性能を比較すると宜しいのかもしれませんが (ISO11138 シリーズ参照)。

回答者：高橋治

【ご質問】

バリデーション基礎P 34 の無菌試験と無菌性の試験の違いがわかりませんでした。

【ご回答】

ISO/TS 11139:2006 では下記のごとくに定義されています。

➤ 無菌試験 (test for sterility)

最終プロセスを経た製品に対して実施する薬局方で定義された技術的操作

➤ 無菌性の試験 (test of sterility)

開発, バリデーション又は適格性の再確認の一部として実施する技術的操作で, 製品又はその一部に生育可能な微生物の存在の有無を判定するために行う試験。

実際に試験の内容は微生物に関連する試験ですので、ほとんど同じですが、敢えて名称を変えた理由は、「無菌試験」と「無菌性の試験」を区別するためです。「無菌試験」は従来の最終製品からの少量の抜き取りサンプルにより製品中に微生物が存在しないことを示す試験です。現在、医療機器においては最終製品の「無菌試験」による製品リリースは認められていません。これに対して「無菌性の試験」は滅菌バリデーション中に滅菌条件の設定やMP Qや適格性の再確認に用いる微生物がサンプル中に存在しないことを示す試験に該当します。「無菌性の試験」は最終製品の製品リリースのための判断に用いるのではなく、バリデーション検討に用いる微生物学試験との位置づけです。

回答者：高橋治

【ご質問】

湿熱滅菌の空チャンバ測定で測定点数、位置についての抛り所となる規格、指針等があれば教えてください。(セミナー：滅菌装置の要求仕様及び IOQ の実際 P49 に関連して)

【ご回答】

湿熱滅菌の空チャンバでの温度測定での測定点数及び位置については、湿熱滅菌のバリデーション規格である ISO17665 シリーズには記載されておられません。これに対してEO滅菌のバリデーション規格である ISO11135 には附属書に温度測定の測定点数は提示されております。本来は、この測定点数及び位置は滅菌装置の仕様によって変動しますので一律に示すことは無理があります。ISO11135 での測定点数の例示は例外とお考えください。湿熱滅菌でも欧州の古いバリデーション規格 (EN554 : 1994) では温度測定の本数を提示したようですが、この規格も ISO 17665 シリーズとして調和しております。いずれにしても測定本数及び滅菌器の仕様及び性能にしたがって、適切に判断して設定していくことが必要となります。滅菌装置の仕様によっては、チャンバ内の温度分布の状況が変化する可能性がありますので、チャンバ内容積に比例して一律の本数/位置を規定することは無理があります。

回答者：高橋治

【ご質問】

日本では無菌医薬品のパラメトリックリリースはどの程度厚労省の認証を取得し出荷判定に適用されているかご教示願います。

【ご回答】

下記の参考資料にありますように無菌医薬品でもパラメトリックリリースを推奨していますが、メーカーにメリットが少ないのであまり進んでいないようです。認証の実数は把握しておりません。

参考資料：第9回医薬品品質フォーラムシンポジウム 「ICH-Q6Aにおけるパラメトリックリリースを振り返る」2010年1月28日 PMDA <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/9thRecord/2kiyohara3.pdf>

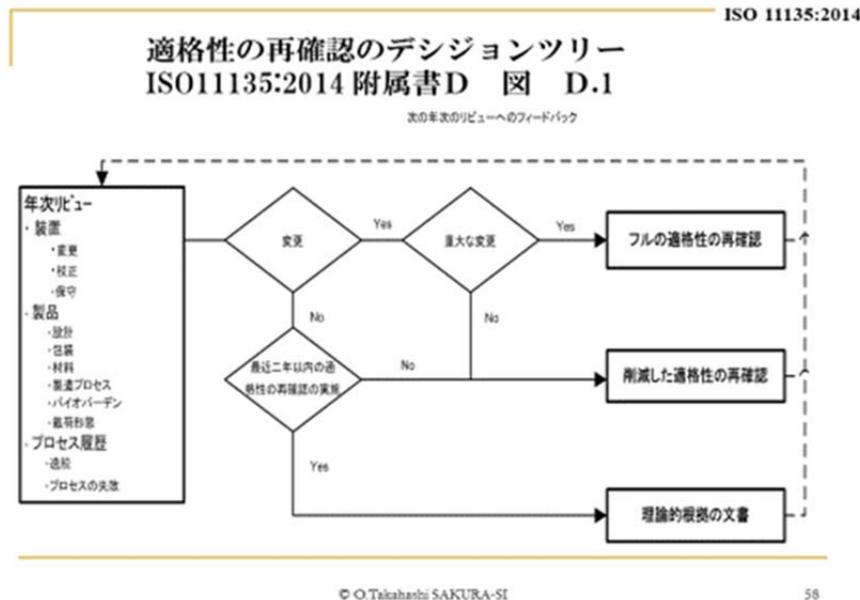
回答者：高橋治

【ご質問】

- ① 適格性の再確認について、従来法を用いたバリデーションの場合、何年毎の実施が必要なのでしょうか。PMDA への対応事例もあれば合わせてお伺いしたいです。（EOを注視した内容でございます。）
- ② CSVについて ISO13485:2015 版では要求事項に含まれていたかと思いますが、滅菌バリデーションにも適用される内容なのでしょうか。

【ご回答】

- ① について、EO 滅菌のバリデーション規格である ISO 11135:2014 では従来法の滅菌工程からのリリースでは、年 1 回の「レビュー」は要求されますがその結果に基づき「適格性の再確認」の実施の要否や程度を決める形となっております。しかし、ご注意ください点は、本邦においては、2016 年 9 月末現在でこの ISO11135:2014 は JIS 規格として発行されておらず、国内では適用されていませんのでEO滅菌での「適格性の再確認」の実施頻度については PMDA も関知しないところです。更に他の滅菌法である湿熱や放射線滅菌との整合性を図るために PMDA がどのような対応をとるかは不明です。ISO 11135:2014 の要求事項が周知されないかぎり、従来どおり「適格性の再確認」は年 1 回となるのかと考えます。



- ② については、滅菌装置の仕様の要求事項として EO 滅菌のバリデーション規格である ISO11135:2014 の 6.3.3 項に下記のごとくに示されております。これに準じて装置の性能の検証として CSV を実施する形となります。

**ISO 11135:2014 6.3.3 項** プロセスの管理及び／又は監視に用いるソフトウェアは、ソフトウェアがその設計仕様に適合していることを示す文書化した証拠を提供できるように品質システムの要素に従って作成し、バリデートしなければならない。

注記 ソフトウェアに関する追加の情報は、ISO/IEC 90003 に注意を払うとよい。

回答者：高橋治

ご質問の ISO13485:2015 は、ISO13485:2016 と思われます。ISO13485:2016 では、7.5.6 項の「製造及びサービス提供に関するプロセスの妥当性確認」にコンピュータソフトウェアの妥当性確認の内容が記載されています。又、4.1.6 項には品質マネジメントシステム (Quality Management System) で使用されるコンピュータソフトウェアの妥当性確認についても記載されています。

回答者：吉田昌

【ご質問】

MPQ を 3 回実施の場合、PPQ を 1 回追加。滅菌回数（再滅菌）を 3 回まで許容する場合は PPQ バッチ稼働させて P P Q 1 回カウントするのでしょうか。

【ご回答】

この内容は、物理的 P Q（P P Q）の実施回数についてのお問い合わせになるかと考えます。滅菌条件の設定によっては、ハーフサイクル法やサイクル計算法を採用する場合に微生物学的 P Q（MP Q）は、フルのサイクルではないハーフサイクル等で B I の微生物の死滅を確認します。MP Q の要求実施回数は 3 回連続です。次に P P Q も 3 回連続での実施が必要です。P P Q は MP Q と同時に実施してもいいとありますが、ハーフサイクルでの MP Q ですと、P P Q で確認すべきフルサイクルでの評価ができないので、ハーフサイクル 3 回の MP Q で同時に P P Q を 3 回実施した場合に、フルサイクルでの P P Q のデータが欠如するので、1 回はフルサイクルでの P P Q を実施することの要求事項です。なお、ご注意いただきたいのは、E O 滅菌で MP Q を同一の滅菌物を再滅菌可能であるとして 3 回連続して実施する場合、製品中に残存する E O の影響により、2 回目以降の試験で B I の死滅が早くなる可能性についての配慮が必要ですので、滅菌後の十分な脱 E O 操作が求められます。

参照：ISO 11135:2014 9.4.3.1 項

PPQ は計画した同一の検討において、全てのあらかじめ定めた合格基準に適合する連続で最低 3 回の適格性の確認のサイクルを含まなければならない。PPQ は、MPQ の間に実施してもよい。PPQ を MPQ の少なくとも 3 回の MPQ と並行して実施する場合、最低 1 回の追加の PPQ を全ての日常プロセス仕様で実施しなければならない。

回答者：高橋治

【ご質問】

- ① 滅菌バリデーションは載荷条件を厳密に行われるが、例えば病院の中材での滅菌は同条件が滅菌毎に変わると思われる。どの様に滅菌の保証をしているのだろうか。
- ② 御社や御社グループでは使用した医療機器の滅菌サービスはおこなっていますか。

【ご回答】

①について、療機関においては再使用可能医療機器の洗浄/消毒条件、包装条件、滅菌条件を設定ならびに検証することは不可能であり、再使用可能医療機器メーカーからの再生処理の情報を医療機関に提供する必要があります (ISO17664 参照)。欧米ではこの情報提供が法制化されておりますが、国内では残念ながら未だ未整備であることから、国内の医療機関では載荷条件も含めて手探りの状態であると伺っています。載荷条件については、医療機器メーカーからの情報にはふくまれませんので、機関で独自に自らが用いる載荷形態を設定する必要があります。これについては医療機器や医薬品メーカーでの検証と同様で、最大/最小の載荷条件を事前に検証して多くありますが、これも多大なコストと労力を必要とするので医療機関で実施するのは負担が多く、あまり広くは実施されていないと考えます。なお、弊社サクラエスアイは医療機器及び医薬品メーカーで用いられる滅菌装置を製造販売しております。医療機関における滅菌バリデーションについての動向についての詳細は承知しておりません。恐れ入りますが医療機関向け装置及び医療機関における滅菌バリデーションについてはグループ会社であるサクラ精機までお問い合わせ願います。

参照：サクラ精機株式会社 <http://www.sakurajp.com/company/group.html>

②について、サクラエスアイでは医療機器の受託での滅菌は実施しておりません。またグループ会社であるサクラヘルスケアサポートで医療機関の中央材料室において再生処理を受託しております。

参照：サクラヘルスケアサポート株式会社 <http://www.sakura-healthcare.com/>

回答者：高橋治

【ご質問】

- ① 滅菌装置の仕様ごとにどのような製品に用いられるか。→装置の事例選定条件
- ② P64 での OQ 項目にある B&D テストとは実際にどのような内容でしょうか。

【ご回答】

①につきまして、一般的な滅菌法の選択について言えば、ある程度の高温に耐える製品であれば、湿熱滅菌ではリネンや中空負荷や無菌バリアーシステムに封入した製品では、飽和蒸気をもつ熱を直接に曝露して滅菌するので真空置換蒸気滅菌装置を使用します。バイアル/アンプル/バック等の容器封入製品については、蒸気の熱を間接的に使用する蒸気/空気混合滅菌装置や熱水散布滅菌装置を使用します。また、高温に耐えない製品では、放射線や EO 滅菌を使用します。放射線や EO 滅菌の低温滅菌でも化学的/物理的に製品の品質/性能に影響を与える可能性がありますので、滅菌法の選定には注意が必要です。つぎに、滅菌装置の仕様について述べますと、基本的に滅菌装置の仕様に適用する製品を選定するのではなく、滅菌対象物に対して、製品適格性が確保できて適切に滅菌できる滅菌装置を選定ことになります。

②につきまして、B&D テストとは湿熱滅菌法のうちで、飽和蒸気滅菌法でのプロセスの評価に使用する試験法です。飽和蒸気滅菌では、飽和蒸気を持つ熱を十分に滅菌物に伝えることが重要で、それを阻害する非凝縮性ガス (NCG) がプロセス中に混入していないこと等を確認する試験となります。原理は蒸気の浸透が困難となる布製のリネンを積み重ねたパック中に温度センサーやケミカルインジケータを入れて、所定の滅菌条件にかけて、そのパックの中心に十分に蒸気が浸透しているかを検証することになります。これにより滅菌器缶体から十分に空気が抜けて滅菌プロセスや供給される蒸気が適切であることを確認します。

回答者：高橋治

【ご質問】

環境排出規制について、各県で決められているところがあると思いますが、何か一覧のようなものはあるのでしょうか。

【ご回答】

ご質問の内容として、EO 滅菌でのEOの環境中への排出規制と解釈いたしますが、地域によって排出規制がございます。代表例として埼玉県、東京都、大阪府、愛知県、三重県等での条例がございます。

また、条例等は随時制定改訂されますので、一覧表は持ち合わせておりません。滅菌装置を設置する地域の所轄官庁へお客様が直接ご確認いただきますようお願いいたします。

大阪府の例：<http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/5078/00103378/1-1%20H19.3.27.pdf>

回答者：高橋治

【ご質問】

基本的な事で申し訳ございません。EO 滅菌でガスを投入する前に湿調させるのは何故でしょうか。

【ご回答】

EO滅菌のメカニズム（機構）として、EOに対する抵抗性を示す菌体を膨潤させてEOを菌体内に透過しやすくし、滅菌効果を向上させることが目的といわれています。下記の表のごとくに湿度が高くなると微生物の滅菌抵抗性D値が低くなり滅菌が促進されることを示しますが、文献によっては30%RH以上であれば湿度による影響については大きな差がないとの報告もあります。基本的にはEO滅菌では30~80%RHで加湿されます。高湿度の場合には製品上での結露し製品適格性を阻害する心配もありますので注意が必要です。

EO濃度 mg/L	相対湿度 RH									
	15%		30%		50%		60%		90%	
	NHS	HS	NHS	HS	NHS	HS	NHS	HS	NHS	HS
200	5.75	6.75	7.50	7.50	6.25	5.00	7.00	7.50	7.25	5.50
400	4.00	3.50	3.75	3.75	3.75	3.50	3.00	3.75	4.75	4.50
600	4.25	2.75	3.75	3.25	3.75	2.75	3.50	3.00	3.75	3.00
800	2.75	2.50	3.25	2.25	3.25	3.50	4.00	2.25	2.50	2.25
1000	2.50	1.75	2.25	2.00	2.00	2.50	1.50	1.50	2.25	1.50
1200	1.25	1.75	1.50	1.75	1.25	1.50	1.50	1.75	1.75	1.50

EO濃度と相対湿度によるD値（分）の変化

（温度：54.4℃ 指標菌：*B.subtilis*）

NHS：非吸湿性表面      HS：吸湿性表面

回答者：高橋治

【ご質問】

- ① 最新の世界基準を教えてください。
- ② 主な納入実績ユーザーを教えてください。

【ご回答】

①につきまして最新の世界基準についてですが、滅菌バリデーションの規格と解釈いたします。9月2日のセミナーの資料でも提示しておりますが、2016年現在の滅菌バリデーションに関する規格はISO規格として下記のごとくに国際調和が図られております。今回のセミナーのテーマであれば、EO滅菌についてはISO 11135、湿熱滅菌ではISO17665シリーズが該当します。これらのISO規格は国内でもJIS規格として発行されており、医療機器の滅菌バリデーションの引用規格となっております。

滅菌バリデーション基礎

滅菌剤	ISO規格
<b>一般要求事項</b> 下記以外の滅菌剤 (プラズマ、過酸化水素 等)	<b>14937</b>
エチレンオキシド (EO)	<b>11135</b>
放射線	<b>11137 シリーズ</b> <b>13004</b>
湿熱 (高圧蒸気)	<b>17665 シリーズ</b>
乾熱	<b>20857</b>
低温水蒸気ホルマリン	<b>25424</b>

© O.Takahashi SAKURA-SI

15

回答者：高橋治

②につきまして、納入実績ユーザーについては、ユーザーとの守秘義務契約により控えさせていただきます。主な納入先としては、国内外の製薬会社、食品会社、化粧品会社、研究所等となります。

回答者：営業本部 小森

【ご質問】

第2部②確認項目例がいくつか挙げられていましたが、タイミングは前後してもよいのでしょうか。  
また IQ の実施前に機器校正（キャリブレーション）の確認をするのは、理屈はわかりますが実際は難しいのではないかと思いますがいかがでしょうか。

【ご回答】

確認項目の実施タイミングにつきましては、IQの検査項目はIQの実施期間中、OQの検査項目はOQ実施期間中であれば、実施時期が前後しても問題は無いと思います。

基本的に、IQにてハードウェアの確認が完了した後に、OQにてソフトウェア及び性能の確認を実施する順序が守られれば、良いと考えます。但し、予期せぬ事態はあるかと思しますので、その際には、内容を明確にし、適切な対応をする必要があるかと考えます。

校正の確認についてですが、各適格性の確認の前には、その確認で使用する検査機器等の校正確認が必要となります。

IQ実施前には、IQで使用する測定機器（検査機器）の校正確認が必要となります。（例えば、勾配計等） またOQ実施前には、OQで使用する測定機器（検査機器）及び装置付属の測定機器の校正が必要となります。（例えば、温度分布測定用機器や圧力測定機器、装置の温度ループや圧力ループ等）

但し、IQの実施項目で、校正確認が必要となる測定機器（検査機器）が使用されないのであれば、IQ実施前に校正確認は必要ありません。

回答者：木村豊

【ご質問】

CSV の構成設定とは何かもう少し詳しく知りたいです。

【ご回答】

コンピュータシステム適正管理ガイドラインの「10.用語集」には、構成設定について以下のように記されています。「コンピュータシステムを利用するにあたって、ハードウェア及びソフトウェアの構成要素の組み合わせや稼働条件等を設定すること。すなわち、ハードウェアにおいては、システムを構成する、コンピュータ、周辺機器あるいはそれらに組み込まれる部品（ボード等）の組み合わせを設定し、登録すること。ソフトウェアにおいては、プログラムを作成、変更することなく、システムを構成するモジュールの組み合わせ、及びシステムが稼働する条件、パラメータ等を設定し、登録すること。」抽象的な表現なので、わかりにくい内容となっています。具体的にはMES(Manufacturing Execution System:生産管理/実施システム)を例にとりますと、「生産計画」、「原材料入庫」、「作業指示書発行」、「作業スケジュール設定」、「出荷承認」などの、其々のまとまった機能（モジュール：Module）を組み合わせ、サプライヤーがユーザーの（事業所の業務プロセスにあった）条件に合致させたシステムを提供する事が可能となります。そのシステムを実現する為の機能（モジュール：Module）の組み合わせの設定や、各モジュール間においてのデータの授受などを設定する事を、「構成設定」としています。カテゴリ-別の分類では、通常カテゴリ-4（セミナー資料：Page 30 参照）となります。

今回の講義では取り上げませんでしたが、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に関する質疑応答集（Q&A）が、厚生労働省（平成 22 年 10 月 21 日付）より事務連絡として、発出されています（下記アドレス参照）。その中の別紙 2「カテゴリ分類表と対応例」に、構成設定の具体的な例（No.33、39、40,43）が「質問、回答」の形式で記されていますので、参考になると思います。

<http://www.it-asso.com/gxp/regulations/tekiseikannri-QA.pdf>

回答者：吉田昌

【ご質問】

湿熱滅菌のPRは物理的なパラメータによる評価におきかえてQMS文書に記載した方がよろしいでしょうか。

【ご回答】

滅菌バリデーション自体がQMS文書での記録が要求されますので、従来法並びにPRとも文書化は必要となります。なお、医療機器について、湿熱滅菌のバリデーション規格であるISO 17665シリーズにはパラメトリックリリースについての明確な指針が出ていないことをご注意ください。

回答者：高橋治

【ご質問】

今回、病院内滅菌のパラメトリックリリース実施に関しての参考のために参加しました。一般的に院内滅菌でパラメトリックリリースは困難であるといわれていますがその要因について解説いただけますでしょうか。宜しくお願いします。

【ご回答】

E O滅菌のバリデーション規格である ISO 11135 では、基本的に病院で使用する滅菌装置の仕様そのものがパラメトリックリリースを適用することを意図して設計製造されていないので、医療機関ではパラメトリックは実施しない旨が記載されております。その他の要因でパラメトリックリリースの実施については困難となります。なお恐れ入りますが医療機関向けの滅菌装置及び医療機関における滅菌バリデーションの詳細については医療機関向け滅菌装置を製造販売しております弊社のグループ会社あるサクラ精機までお問い合わせをお願いいたします。

参照：サクラ精機株式会社 <http://www.sakurajp.com/company/group.html>

回答者：高橋治