

滅菌バリデーション基礎セミナー

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2018年に以下の場所および日程で開催されました、弊社主催「滅菌バリデーション基礎セミナー」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。

開催場所 サクラ精機(株) 教育センター

開催日 一回目 2018年5月10日～11日

二回目 2018年6月7日～8日

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。

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

質問番号 1

【ご質問】

- ① 日常の出荷判定を BI を含む内容で行っているが、何らかの関係で BI 不良がでてしまった。機械的なパラメータも異常が見られない場合、何を行うことで再稼働させられるのでしょうか？
- ② BI の D 値のバラシ（バラツキ？）が原因であった場合、再バリデーションまで必要でしょうか？

【ご回答】

① 2018 年 3 月の大阪のセミナーでも同様のご質問がありましたので下記に示します。

【ご質問】

まれに BI が陽性になることがあります。滅菌作業や設備を疑われることが多いですが、チャート上の問題もなく装置の異常もありませんでした。サクラさん(MC)にその時補修点検していただき、異常はありませんでした。BI が陽性になる原因は一般的にどう考えられているのでしょうか。

【ご回答】

機械及び装置に問題ないこと確認されて、日常に用いる BI の菌数/抵抗性に変化がないことを確認されている場合、BI の処理に問題がある可能性があります。すでに確認済みと考えますが、滅菌処理した BI が作業人や培養環境も含めた外部から汚染されていることが懸念されます。所謂、偽陽性となります。例えば滅菌処理した BI の培養時に BI を入れていない陰性対象の培地にも菌の生育が認められた場合には、培養時の汚染があるのかもしれませんが。必要に応じて、陽性を示した菌を分離同定して、BI と異なる菌であることの確認も必要になる場合もあります。（下記の参考資料は主に無菌試験における偽陽性について述べていますが BI の評価に関連しますのでご参照ください）なお、日常の工程で BI が陽性を示すのは、無菌性保証で言えば重大時です。通常は無菌性保証レベル (SAL) $\leq 10^{-6}$ となる条件で滅菌していますので、BI の陽性がでるときには SAL が 10^{-1} を越える程度でしか滅菌できていないことになります。

(参考資料)

1. 佐々木次雄編 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
第 12.2.5.1 項 偽陽性の場合の評価 (458 ページ)

JIS T 11737-2 医療機器の滅菌-微生物学的方法-第 2 部：滅菌プロセスの定義、バリデーション及び維持において実施する無菌性の試験 附属書 A 第 A.4.4 測定、分析及び改善

無菌性の試験において、異常な、予想外の又は仕様外の結果を得た場合は、調査を必要とする。調査の初期段階には、結果が正しいのか又は誤りなのかの評価を含めるのがよい。次の事項は、誤りの原因となるため、注意する。

- 不適切なサンプル（例代表的でない、均一でない、不合格材料）
- 不適切な輸送、取扱い又は保管
- 不適切な試験器具（例ピペット、ろ過器）
- 間違った取扱い又は試験方法
- 不適切な培地又は希釈剤
- 不適切な試験環境
- 不適切な培養環境
- 試験結果の解釈の間違い
- 転記の間違い

2. 第17改正日本薬局方 一般試験法 4.06 無菌試験法（注意：製品の無菌試験）

6項 観察と結果の判定

培養期間中及び最終日に、培地に肉眼的な微生物の増殖があるかどうかを調べる。被験材料が培地を混濁させ、微生物増殖の有無を肉眼的に容易に判定できない場合には、培養開始から14日後に当該培地の一部(1 mL以上)を同じ培地の新たな容器に移し、元の培地と移植した培地の両方を4日間以上培養する。

微生物の増殖が観察されない場合は、被験製品は無菌試験に適合する。

微生物の増殖が観察された場合は、当該被験製品に無関係な原因により試験が無効であったことを明確に証明できなければ、被験製品は無菌試験に適合しない。

以下の条件のうち一つ以上を満たした場合のみ当該試験は無効と考えられる。

- (i) 無菌試験施設の微生物学的モニタリングデータに問題が認められた場合
- (ii) 無菌試験中に用いた試験方法を調査した結果、問題が認められた場合
- (iii) 陰性対照中に微生物の増殖が認められた場合
- (iv) 当該無菌試験から分離された微生物の同定後、この菌種の増殖が無菌試験実施中に用いた材料及び手技又はそのいずれかに問題があると明らかに判断される場合

回答者：高橋

- ②BIのD値の「バラシ」とありますが、バラシについては存じ上げていませんので、「バラツキ」と解釈して回答します。ここで問題となるのは購入されたBIのD値にバラツキがある場合には、BIの購入元にご確認ください。プロセス条件の設定に用いたBIと菌数/抵抗性が異なると適切な判断ができません。よってBIの性能にバラツキがあってはデータの信頼性が確保できませんので、プロセスの設計から適切に検証が必要と考えます。

回答者：高橋

質問番号2

【ご質問】

- ①滅菌プロセスの物理的方法について、 F_0 physical を定義する際のZ値は10°Cで固定値として見なして良いのでしょうか？
- ②CSVに関して、滅菌装置のカテゴリについて、カテゴリ3とのことでしたが、タッチパネル等に使用されているシステムは市販されているままなののでしょうか。自ら条件等のシステムの入力をしているためカテゴリ4に感じてしまいました。

【ご回答】

- ①滅菌条件はその設定した根拠が必要ですので、滅菌対象物に存在する可能性のあるバイオバーデンの抵抗性を考慮して滅菌条件を設定しますので、一律にZ値を10°Cと固定することはありません。Z値の設定根拠が必要になります。

回答者：高橋

- ②タッチパネル等に使用されているシステムについてのカテゴリ

1) 滅菌装置に関しては、滅菌制御プロセスが一つの機能（システム）となります。

タッチパネル等のシステムメーカーのソフトウェアを使用して、サプライヤーは、滅菌装置の制御システムを作成します。PLC とタッチパネルの相互の信号のやり取りにより、滅菌プロセスが制御できるようにプログラムを組みます。そして、タッチパネル上にパラメーターの設定や、機器の動作状況をモニター可能な情報を表示するようにして、ユーザーがパラメーターの設定作業を行えるようにタッチパネルのレイアウトを設定します。PLC、タッチパネル等の制御装置全体が、滅菌プロセスを実現する一つのシステムとなります。

- 2) 御質問のタッチパネル等の「自ら条件等のシステムを入力」というのは、パラメーターの設定作業であり、コンピューターシステムのプログラムを変更する値を入力している訳ではありません。
タッチパネル等のパラメーターの設定作業では、(滅菌プロセス) の個々の条件 (温度/圧力/パルス回数等) の設定変更を行っています。内部のプログラムそれ自体が変更されている訳では有りません。
- 3) 従って、タッチパネルを含めた滅菌装置のカテゴリは、カテゴリ 3 となります。
適正管理ガイドライン別表 2 : カテゴリ分類表と対応例及び、質疑応答集 : Q&A 34、42 参照。
- 4) 適正管理ガイドライン : 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 (薬食監麻発 1021 第 11 号) : (2010/10/21)
- 5) 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) : (事務連絡 2010/10/21)

回答者 : 吉田

質問番号 3

【ご質問】

弊社では低温水蒸気ホルマリン装置を使用していますが、酸素濃縮器の滅菌後、エアレーション室で器械を運転してホルマリンの残留濃度を 1 時間かけて下げています。E0 滅菌ではエアレーションはどの位時間が必要でしょうか？

【ご回答】

E0 滅菌後のエアレーションの時間及び温度等の条件は、被滅菌物中に残留する E0 及び類縁物質を基準値以下にすることが目的ですので、対象とする被滅菌物の構造/材質特性ならびに載荷形態によってこととなりますので一概にはいえません。

回答者 : 高橋

質問番号 4

【ご質問】

CSV=コンピュータ化システムの出力が正しく滅菌装置に反映されているか検証することという認識でよろしかったでしょうか？

【ご回答】

- ・ CSV=コンピュータ化システムについて

- 1) コンピュータ化システムバリデーションの具体的な内容は、それぞれのコンピュータ化システム（Page207及び 208 参照）に関して、要件を明確にし、設計時適格性評価（DQ）、据付時適格性評価（IQ）、運転時適格性評価（OQ）、性能適格性評価（PQ）等の実施により、期待される結果（意図したとおりに動作する事）が実現されている事を検証する事となります。GMP 省令（厚生労働省令第 179 号第 2 条 5）に於いて、「バリデーション」とは、「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(以下「製造手順等」という)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」と記されています。
- 2) GAMP5 の 2.2 重要な用語には、コンピュータ化システムのバリデーションは、以下の内容となっています。
 - ・バリデーションのフレームワークに、原則、アプローチ、ライフサイクル活動を入れること。
 - ・システムのライフサイクル全体に渡る適切な運用管理を適用する事。
- 3) 適正管理ガイドラインの 10. 用語集には、コンピュータ化システムの用語はありますが CSV という用語は、記載されておられません。
- 4) GAMP5 では、バリデーションが「ライフサイクル」全体に及ぶ事となっていますが、日本の GMP 省令では、「検証し、文書化する」事を「バリデーション」としています。実際には、適正管理ガイドライン別表 1 の「コンピュータ化システムのライフサイクルモデル」にありますように、適正管理ガイドラインに於いても、コンピュータ化システムのライフサイクルアプローチの考え方は、同じ考え方となっています。従って、コンピュータ化システムのバリデーションに関しては、実質上に同一の内容となっています。

回答者：吉田

質問番号 5

【ご質問】

- ①製品試験に関して ISO13485(2016)で統計的根拠が求められる様にありました。またもに QOL 等を適用するとものすごい数の sample 数が必要になります。何かできるだけ sample 数を少なくする手法はあるのでしょうか。
- ②EOG 滅菌において高負荷条件時、又は最低条件でテストする時湿度は本当に考える必要があるのでしょうか。

【ご回答】

- ①申し訳ありませんが、本ご質問についての知見は持ち合わせておりません。データの信頼性を確保するための統計的な処理ですので、単にサンプル数を減らすだけの問題ではないと考えます。

回答者：高橋

- ②ご質問の内容が分かりかねるところがありますが、湿度は E0 滅菌の重要なパラメータですので考慮は必要です。

回答者：高橋

【ご質問】

- ①滅菌温度分布での考えで、判定基準 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ （平均）とあったが、根拠はありますか。制御 $\pm \bullet^{\circ}\text{C}$ と平均 $\pm \bullet^{\circ}\text{C}$ はどちらがよいのでしょうか。判定基準は各会社でそれぞれ違いますか。
- ②滅菌機内のコールドスポットについての考えはどのような評価がありますか。

【ご回答】

- ①滅菌装置の缶体内での温度分布については、ISO 11135:2014 (JIS T0801:2016)では平均 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ となっており、欧州の医療機関向けのE0滅菌装置の要求仕様規格であるEN1422と同じ形です。この判定基準の根拠は特にないと考えます。均一な滅菌のために可能な限り温度のばらつきをなくすことが求められています。なお、米国の医療機関向けのE0滅菌装置の要求仕様規格であるAAMI ST24では**設定値の $\pm 3^{\circ}\text{C}$** となっています。日本の医療機関向けのE0滅菌装置の要求仕様規格であるJIS T 7324では**設定値の $\pm 7^{\circ}\text{C}$** となっています。それぞれの国地域で異なってきます。医薬品や医療機器の滅菌において必要なことは、滅菌する製品を適切に滅菌できるような温度条件を実現できる性能が求められますので、それぞれの製品に対して適切な缶体内の温度分布を設定する必要があります。被滅菌物が所定の滅菌温度に到達し、過酷で製品適格性に影響を与えない程度の温度に管理することが必要となります。また温度ばらつきが大きいと全体の処理時間にも影響しますのでこの点も考慮して、温度制御や扉加温や缶体内の空気循環等を実施します。その意味で判定基準は医薬品や医療機器メーカー各社で滅菌対象物が異なりますので、判定基準は異なることは当然と考えます。

回答者：高橋

温度分布性能の難度としては、「平均温度 $\pm 0^{\circ}\text{C}$ 」より「制御温度 $\pm 0^{\circ}\text{C}$ 」の方が高いと考えます。

但し、EOガス滅菌装置の場合は、外筒からの輻射熱により内筒温度が保持されるため、制御温度 $\pm 0^{\circ}\text{C}$ の判定は出来ません。

湿熱滅菌の飽和蒸気滅菌のように、加熱源となる供給蒸気(滅菌剤)を直接制御できる場合には、制御温度 $\pm 0^{\circ}\text{C}$ の温度分布は達成可能です。

この場合は蒸気供給量を制御できる自動弁等を用い、更にPID制御を採用する等、コストアップとなる装備が必要となります。

回答者：木村豊

- ②滅菌器缶体内のコールドスポットについての考えかたは、従来は缶体に接続した滅菌器内の閉塞された環境で最も温度が上がりにくいドレインをコールドスポットとしていた場合もあります。しかしながらドレインに製品を設置して滅菌するわけではなく、缶体内に適切に積載して被滅菌物を適切に滅菌することが目的です。缶体内でもっとも温度が上がりにくい場所をコールドスポットとして、缶体の温度制御用のセンサーを設置して滅菌工程を制御します。基本は缶体内を均一に加温することが目的であり、コールドスポットができる限り発生しないことのほうが本質で、基本的には缶体内で温度差を発生させないような制御や扉加温や缶体内の空気循環等を実施します。

回答者：高橋

実際にお客様が気にされるコールドスポットは、被滅菌物を積載された状態でのことと想定します。

その場合には、被滅菌物の積載状態が重要になるかと考えます。滅菌剤が浸透しやすいような状態を考慮

して積載していただく等が必要であると考えます。

回答者：木村豊

質問番号7

【ご質問】

トンネル滅菌機（乾熱）で定期的なバリデーションを行う際コンベア停止（コンベアの停止も生産時でもバラバラです。）がおこる場合実際の生産の条件とは異なってしまいます。（実際の生産より長く滅菌されてしまいます。）そのような時は生産時の滅菌性はどのように担保すればよいのでしょうか。ご教授宜しく願いいたします。

【ご回答】

滅菌としてはコンベアの停止により被滅菌物に所定の温度／時間を越えて処理されることになり、被滅菌物に対して熱ストレスがかかり製品適格性への影響が考えられます。またコンベア停止時でもトンネル内が適切な清浄度が確保されていることを確認する必要があります。通常のバリデーションと同じで予測される停止時間等を考慮しての条件設定を行い、無菌性、脱パイロジェン性、清浄度を含む被滅菌物の製品適格性を確認しておく必要があると考えます。

回答者：高橋

ご質問の内容からは少々外れてはしまいますが、搬送している状態での温度測定に、データロガーを使用してはいかがでしょうか。乾熱滅菌装置用のデータロガーもございます。（但し、温度と時間の制限はありますし、コストもかかります。）搬送している状態での温度測定が可能であれば、停止時との比較を行う必要は無くなると考えます。

回答者：木村豊

質問番号8

【ご質問】

バイオバーデン（滅菌前製品の）調査範囲（製品本体のみ or 無菌バリアシステム内全て）について、どこまで調査すれば良いのか具体的な事例をご存じであればお教えてください。

【ご回答】

バイオバーデンは製品本体中に存在する微生物と定義されていますので、無菌バリアシステム内に存在する可能性のある微生物は環境微生物となりバイオバーデンへの影響はありますが、別途管理することになります。バイオバーデンの調査については ISO 11737 シリーズをご参照ください。

- ISO 11737-1:2018 Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products 医療機器の滅菌-微生物学的方法- 第1部：製品上の微生物群の測定方法
- JIS規格ですとバージョンが古くなりますが JIS T11737-1：2013 (ISO 11737-1：2006)があります

また環境微生物についてのモニタリングについては医薬品の製造になりますが、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」の環境モニタリングをご参照ください。本指針は下記からダウンロード可能です。

- http://www.pref.kagawa.lg.jp/yakumukansen/yakujinotice/listH24/189_241109.pdf

回答者：高橋

質問番号 9

【ご質問】

滅菌条件設定について、実例を交えて教えていただきたいです。

【ご回答】

ご質問については、今回のセミナーでは滅菌条件の設定の基本をお話しております。実例についてはご紹介することは時間的に無理でしたので、今後のセミナー内容の検討課題とさせていただきます。

回答者：高橋

質問番号 10

【ご質問】

- ① ISO11135:2014 D. 7. 1. 2a) の 1) の内部チャンバーとは何でしょうか？
- ② ISO17665-1:2006 (JIST0816-1:2010) の 6. 11. b) プロセスパラメータおよびその許容範囲とあります。開発の段階で製品定義、プロセス定義の前に決められるのでしょうか？
- ③ No.5 P40 にありました高圧蒸気滅菌装置のハード規格とは具体的にどの規格でしょうか？
EN285 は医療機器製造用滅菌装置を対象としてないとの説明が No.1 P61 にありました。

【ご回答】

- ① 日本規格協会発行の ISO11135:2014 の対訳版をご覧になってのご質問と考えます。当該項目で「inner chambers」を日本規格協会の対訳版では「内部チャンバー」と訳しているようですが、翻訳 JIS である JIS T0801 では「内くう（腔）」として訳しており、カテーテルや注射筒の内側を示しています。日本規格協会の対訳は当該文書の最初の注意書きにも記載されていますが、あくまでも仮訳ですので、確認は ISO 規格原文か翻訳 JIS 規格を参照願います。

参照

- ISO 11135:2014
 - a) with respect to the previously validated product, does the new or modified product:
 - 1) have more restricted passageways or inner chambers;
- JIS T 0801:2016 (翻訳 JIS 規格)
 - a) 以前にバリデートした製品と照らし合わせて、新規又は変更した製品は
 - 1) 通路又は内くう（腔）はより狭く閉ざされているか

回答者：高橋

②IS017665-1:2006 (JIST0816-1:2010)の規格の内容構成が間違っています。本来、6章はプロセス及び装置の特性であり、湿熱を用いたプロセスをどのように構成するか、そのプロセスを実行する滅菌装置の仕様の設定になり、具体的なプロセス条件は第8章のプロセスの定義で決める内容です。残念ながら国内外の湿熱滅菌にかかわるISO委員の理解が得られずに、小職から出した規格案に対する修正コメントは採択されませんでした。

回答者：高橋

③現在、各国/地域の滅菌装置のハード規格は、医療機関向けの滅菌装置の要求仕様規格ですので、医療機器製造や医薬品製造用の滅菌装置（産業用滅菌装置）とは仕様が異なります。産業用滅菌装置は対象とする滅菌物を適切に滅菌可能な仕様を個々に設定することになります。但し、これらの産業用の滅菌装置でも医療機関向けの滅菌装置のハード規格の中から適切とみなされる項目を取捨選択して取り入れることも可能です。その意味を含めてスライド中では参照と明記しています。

回答者：高橋

質問番号 11

【ご質問】

- ①ロット毎のBBが安定していないと思われる場合（運用ではなく生物由来原料等で）のBI設定の根拠付けの方法。（N=3では微妙と思われる場合のバリデーション含）
- ②年1で仮にCAL時に計器（記録計含む）のズレが見られた場合、該当ロットのCI等で滅菌機が正常運転であった事を立証することは認められるのでしょうか？（多くのサンプリングをなるべく減らす目的）

【ご回答】

①BBが安定していないことが明らかな場合は、用いるBIが適切であることは保証できないことになります。よって毎ロットBBを測定することになると考えます。これは「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の「A.2. 輸液剤等の大容量製剤の無菌性保証」にあるよう毎ロット測定を行う形になると考えます。BBの測定結果を環境管理の状況に基づき、BBの状態が安定されたと判断される場合には、頻度を減らすことは可能と考えます。またN=3についてですが、これが統計的に根拠のある階数ではなく、恒常的にその製品の品質を確保するためには、日常ならびに定期的な監視管理及び変更管理による運用が大切なことです。

回答者：高橋

②温度ズレの程度にもよりますが、大きなズレが生じた場合、CI等で正常運転であった事を立証することは難しいと考えます。（CIの反応には幅があるため）年1回のキャリブレーションでの発見の前に、日常管理の中で温度を確認していただく必要があるかと考えます。例えば、湿熱滅菌の缶内温度であれば、缶内の制御温度センサーと同じ測定位置に記録用温度センサーを設置し、その温度差を毎日の運転の中で確認いただくこと（クロスチェック）により、測定状況を確認できます。また飽和蒸気滅菌の場合には、滅菌中の滅菌温度と滅菌圧力の比較確認でも、滅菌温度が正常であるかの確認も可能かと考えます。何れにしても年1回のキャリブレーションの前に、日常での管理も疎かにしない必要があると考えます。

回答者：木村豊

質問番号 12

【ご質問】

測定器の校正スパンをご教授下さい。
またそのスパンにしている根拠など。

【ご回答】

校正点につきましては、主たる滅菌温度付近とその前後の合計3点が、一般的です。
滅菌保証としては、滅菌温度が重要な点となりますので、その点とその前後を確認することで、その間の直線性を確認することとなります。
装置によっては、滅菌温度点が複数存在する場合やその他に重要な温度点が存在する場合には、それらの点を含めて校正点とすることも必要となります。

回答者：木村豊

質問番号 13

【ご質問】

湿熱滅菌というと121℃という温度が一般的に言われていますが、121℃という根拠はどこからきているのでしょうか？基本的な質問ですがご教示ください。

【ご回答】

湿熱滅菌の温度条件は、121℃（正確に言えば121.1℃）が歴史的に採用されています。この起源は諸説あるのですが、2気圧の飽和蒸気温度は250° Fであり、これを摂氏に換算すると121.1℃になります。この温度条件により耐熱性の高い微生物を十分に殺滅する温度条件から採用されています。121℃より耐熱性の高い滅菌対象物にはより高温の134℃や、耐熱性の低い滅菌対象物に対しては115℃で滅菌が採用されます。温度と時間の条件は製品適格性と製品上のバイオバーデンの特性を考慮して設定します。

回答者：高橋

質問番号 14

【ご質問】

滅菌バックのシール部への負荷ですが、例えば10分間減圧させる際に10分間の平均的な圧力変化速度と初めの1分間の瞬間的な圧力変化速度のどちらのほうの負荷が大きいでしょうか。平均的な速度と瞬間的な速度のどちらにフォーカスして評価したほうがよいかご教示願います。

【ご回答】

滅菌器の真空ポンプの特性に関連しますが、平均速度も瞬間速度も大事です。到達真空度の大事と考えます。ISO/JIS規格では平均速度での要求になっていますが、どちらにフォーカスを当てるとは言えないと考えます。滅菌器の真空性能特性に対応した滅菌バックのシールをすることが必要と考えます。それで滅菌バックの完全性が確保できない場合には、真空引きのプログラムの変更を行う形と考えます。

回答者：高橋

質問番号 15

【ご質問】

- ①毎年滅菌バリデーションを全ての項目で行っているのですが、いくつか項目を減らして行うことは可能ですか？
- ②また校正についても年に1回必ず全て行う必要があるのでしょうか。
- ③日常的に行った方が良い点検はありますか？（専門的なものではなく、製造の方で行うもので）

【ご回答】

- ①定期的な適格性の再確認（再バリデーション）の実施項目は、製品品質に与えるリスクを考慮してその実施項目や繰り返し回数等の設定根拠を明確にして実施することになります。項目を減らしたことの根拠を明確にしてください。大切なことはプロセスの有効性が維持できているかを、日常的/定期的な確認及び検証と変更管理を適切に行って確認することです。定期的な適格性の再確認で不具合が発見されたときでも、過去の1年間の製品品質をどのように担保するかを考慮する必要があります。

回答者：高橋

- ②「①」と同様で適切に項目を選択する必要があります。品質に大きな影響があるものについては1年に1回では少ない場合もあります。また機械的な精度の保持の問題で長期的な性能が確保できない場合もあります。それぞれのリスクを十分に事前に考慮する必要があります。

回答者：高橋

- ③「①」と同様で適切に選択する必要があります。

回答者：高橋

オペレーターの方が行う日常管理項目としまして、以下を推奨致します。

- ・設備圧力の確認（減圧弁がある場合には、減圧弁の設定圧力も含めて）
- ・滅菌缶内の異物の確認（ストレーナ確認等）
- ・運転中の内筒温度及び内筒圧力の確認（その他の滅菌に関わる変数も含めて）

何れも毎日の運転において、変化が生じていないかの確認となります。

回答者：木村豊

質問番号 16

【ご質問】

E0 滅菌について、加湿蒸気の清浄度の要求は？
市水ではいけないのか？

【ご回答】

滅菌物に直接接触するものは滅菌物を汚染してはなりません。ISO 11135:2014 には、加湿用の蒸気の品質について要求事項は D. 6. 2. 3 d) に示されていますが具体的な純度要求は定められていません。欧州の医療機関向けの E0 滅菌装置の要求仕様規格にはボイラの供給水の品質は市水が最低限度として示されています。これはあく

までも供給水の品質ですので、ボイラ添加剤の影響がないことも確認して滅菌物に対して悪影響がないことの確認が必要です。

<参照>

ISO 11135:2014 D. 6. 2. 3 d) 水蒸気は負荷に湿気を与えるために用いられるものであり、滅菌剤を意図したものではない。供給する水蒸気の一貫性は、ボイラへの供給水又は水蒸気の凝縮水を定期的に分析して測定するとよい。

回答者：高橋

質問番号 17

【ご質問】

1 日目、No4 にて湿熱滅菌における認知条件のお話がありました。ここで言う条件は滅菌器の設定条件ではなく、コールドスポット等を考慮する必要があるとの事でしたが、例えば滅菌対象が熱の伝わりにくい物であった場合、滅菌対象自体が認知条件を満たす（温度、時間）ことを確認する必要があるのでしょうか？それとも滅菌対象周辺を含む最も温度が低い場所が認知条件を満たしていれば良いのでしょうか？

【ご回答】

その通りです、滅菌対象物のコールドスポットに残存する可能性のある微生物を殺滅することが滅菌の基本です。コールドスポットでも所定の温度・時間に到達していること確認します。

回答者：高橋

質問番号 18

【ご質問】

センサー校正時、標準器と校正対象器の器差（温度）をどう考えたらよいか？実際の測定値平均値から単純に足したりひいたりして良いのか？

【ご回答】

基本的に校正の判定基準（器差）は、測定ループ全体のループ精度以内であることで良いと考えます。但し、要求される制御性能により、ループ精度より更に厳しい判定基準を設ける場合もございます。校正点が1点であればその点でのみ、器差分を足したり引いたりして良いと考えますが、複数点を校正される場合には、その全ての点が基準内に入るような調整が必要となります。

回答者：木村豊

質問番号 19

【ご質問】

滅菌装置に使用する温度・圧力センサーの表示誤差の許容値をどのような基準（規格）で決めているのでしょうか。

運転データの記録装置に関する規格は記録紙なら1℃1目盛とか、データならサンプリング周期について

【ご回答】

許容値は、その測定ループ全体のループ精度以内であることで良いと考えます。

規格という点では、確かに、EN等の各ハード規格やFDAの要求事項ではいろいろな項目が挙げられています。それぞれについて、どのような基準で決められているかの詳細につきましては、直接携わっておりませんので、その理由は分かりません。

しかしながら、以下のような理由ではないかと推測します。

- ・測定範囲が滅菌方法に適した温度範囲や圧力範囲であること
- ・各滅菌方法において起こる温度変化や圧力変化に適したサンプリング周期や精度であること
- ・記録データが見やすい状態であること

回答者：木村豊

質問番号 20

【ご質問】

- ①無菌バリアシステムに関して、滅菌バック等ありますが、シール性の無菌の検証は一般的にどのようなものがあるのでしょうか。
- ②IQ、OQ時の計器類のキャリブレーションに関して、時間・タイマー等の検証はどのように行うのでしょうか。
(例えば滅菌時間)

【ご回答】

- ①滅菌医療機器の包装についての規格はセミナー資料の109ページに記載されています。
また医機連から滅菌医療機器包装ガイドラインもご参照ください。

参考 滅菌医療機器の包装についての規格

- ◆ **ISO 11607-1:2006** Packaging for terminally sterilized medical devices –Part 1: Requirements for material, sterile barrier systems and packaging systems
 - ・ **JIS T 0841-1:2009** 最終段階で滅菌される医療機器の包装-第1部：材料、無菌バリアシステム及び包装システムに関する要求事項
- ◆ **ISO 11607-2:2006** Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing, and assembly processes
 - ・ **JIS T 0841-2:2009** 最終段階で滅菌される医療機器の包装-第2部：成形、シール及び組立プロセスのバリデーション
- ◆ **ISO/TS 16775:2014** Packaging for terminally sterilized medical devices -- Guidance on the application of ISO 11607-1 and ISO 11607-2
ISO 11607-1 及び-2についての指針

回答者：高橋

- ②タイマーについては、タイマーの種類により検証対象が違います。
機器メーカーが販売している既成品のタイマーの場合は、取付されている個々のタイマーについての検証が必要です。最近多いタッチパネル表示の場合、PLC内部でプログラムされたタイマーを使用しています。そのプログラム構成は同じなので、共通で検証が可能です。
弊社の場合は装備されているタイマーキャリブレーションモードでの検証が可能です。何れの場合も、基準となるストップウォッチを使用して比較検証となります。

また PLC の場合、内部に時計も持っておりますが、この時計と内部でプログラムされたタイマーとは違います。PLC の時計は記録計に比べてズレが大きいので、そのズレを修正する必要があります。それぞれを基準時刻に合わせる必要があります。最近の機種では PLC の時計と記録計の時計を時刻合せできる機能もあります。

回答者：木村豊

質問番号 21

【ご質問】

BI に関して、BI メーカーより購入した BI に記載ある D 値を採用し、検証時に D 値の測定を省略することは可能でしょうか。

【ご回答】

市販された BI をそのまま使用する場合には、D 値を採用できますが、ここで注意が必要な点は BI メーカーでは D 値は滅菌パラメータを厳密に制御するレジストメータを使用して測定しますので、大型の生産用の滅菌器では滅菌パラメータ条件が再現されませんので D 値は通常は公称値とは整合しません。またユーザが BI を製品等に塗布して使用する場合には、その BI の D 値は製品表面の特性によって変化する可能性があり、BI メーカーの公称値は採用できません。

回答者：高橋

質問番号 22

【ご質問】

- ①BI に関して、初期バリデーションの際に算出した D 値と、再バリデーション時に算出した D 値が異なる場合、製品評価はワーストを基準とするのでしょうか。
- ②CSV のデータインテグリティに関して、御社滅菌装置でオーディットをとれるような機能はあるのでしょうか。

【ご回答】

- ①BI の D 値が初期バリデーションと再バリデーションで使用するもので異なってくる場合には、他のユーザも苦慮されているところで、あるユーザは極力同一の D 値の BI を用いるようにしたり、どうしても D 値が異なるものを使用しなければならないときには、D 値を補正して検証することもあるとのこと。すなわち、D 値が高いことによる一部生残の確認を実施するとのこと。

回答者：高橋

- ②監査証跡 (Audit Trails) は、記録計に関しては可能です。

例：横河電機 SMARTDAC+ GX10/GX20、GP10/GP20 のオプション「拡張セキュリティ (V/AS)」を採用した場合、による監査証跡 (Audit Trails) への対応は可能です。

装置 (PLC) に関しては、出来ない事はありませんが、プログラムに関してはどの範囲までやるのかが問題です。画面の変更や誰がどこを使ったか等のレベルにより異なります。パラメータの変更についても、出来ない事はありません。

回答者：吉田

質問番号 23

【ご質問】

CSV のカテゴリに関して、リムス（LIMS）の導入を予定しているのですが、カテゴリ 3 に比べてカテゴリ 4 ではどのように CSV を進めていけばよいでしょうか。

【ご回答】

リムス（LIMS：Laboratory Information Management System）は、パッケージソフトウェアの構成設定のみを行って使用する場合は、カテゴリ分類表より一般的に、カテゴリ 4 として分類されます（ガイドライン別表 2：カテゴリ分類表と対応例及び、質疑応答集：Q&A 40、42 参照）。

- 1) システムのモジュール構成設定などにより、バリデーションに関する作業量は、文書の作成を含めて、カテゴリ 3 に比べてかなり多くなります。
- 2) LIMS の CSV の一連の作業を行うのは、専門的な知識を必要とします。ユーザーサイドの担当者のみでその作業を行うのは、日常業務との関連もあり、かなりの困難を伴います。
- 3) LIMS のサプライヤーには、そのシステムのバリデーションや CSV に関するパッケージソフトウェア（バリデーションパッケージ）を、提供している会社があります。ユーザーサイドで、管理業務を行い、サプライヤーの提供するそれらのパッケージソフトウェアやサプライヤーの人的資源を有効に利用する事により、効率よく CSV の一連の作業を行う事が可能になります。

回答者：吉田

質問番号 24

【ご質問】

- ① オーバーキル法採用の場合でも、バイオバーデンの管理は必要とのことですが、どの程度の管理が必要でしょうか。
- ② 同型の滅菌機が 3 台ある場合、滅菌機の性能の差はどの程度許容されるのでしょうか。

【ご回答】

- ① オーバーキル法でもバイオバーデンがオーバーキル条件でも確実に目標の SAL 以下になっていることを検証する必要があります。バイオバーデンの測定と平行して製造環境及び原材料の清浄度管理を実施し安定してバイオバーデンが基準以下になることを確認できることが重要です。初期は頻度高くバイオバーデンの測定を実施して、製造環境や原材料の清浄度が安定の確認とともに、バイオバーデンの測定頻度を下げること考慮できます。

回答者：高橋

- ② 同型の滅菌器を同一の製品の滅菌に使用する場合は、全ての滅菌器の性能は同一であることが望ましいことです。この滅菌器の性能の同一性については E0 滅菌のバリデーション規格である ISO 11135:2014 (JIS T0801:2016) にプロセスの同等性の概念が説明されています。また同等性の評価については AAMI TIR15:2016

Physical aspects of ethylene oxide sterilization に統計的手法で実施する点について記載されています。

回答者：高橋

同型の滅菌装置でも配管構成や設備状況（蒸気設備との距離等）により、性能の差が出る場合がありますので、そのようなハード構成や環境の差を極力なくすようなことも必要となります。

回答者：木村豊

以下は、事前質問として頂戴しました内容のご回答となります。

JIS T 0816-1:2010 湿熱滅菌バリデーション・日常管理要求事項

質問番号 25-1

【ご質問】 ※規格要求事項 6.1.1 c)

製品ファミリを分類する上で考慮すべきポイントをご教授ください。また、参考となる規格がありましたらご教授ください。

【ご回答】

湿熱滅菌についての製品ファミリのかかわるガイダンスは、ISO 17665-3 1)) がありますが、製品ファミリについての適切な指針となっております。現在は ISO/TC198 で改訂が検討されています。滅菌法は違いますが、EO 滅菌についての製品ファミリの指針である AAMI TIR282) を参照いただくことが宜しいかと考えます。また製品ファミリとプロセス同等性については別の機会にセミナーを開催する予定です。

<参考規格等>

- 1) ISO 17665-3 : 2013 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 3: Guidance on the designation of a medical device to a product family and processing category for steam sterilization
- 2) AAMI TIR28:2016 Product adoption and process equivalency for ethylene oxide sterilization

回答者：高橋

質問番号 25-2

【ご質問】 ※規格要求事項 6.1.1 f)

圧力降下／上昇速度並びに許容値の設定について、包装の破袋防止の目的以外の目的があるかどうか、ご教授ください。また、設定方法として破袋有無による設定が考えられますが、破袋は、包装材料やシール条件によっても影響を受けるので、具体的な設定方法について例示が可能であればご教授ください。

【ご回答】

ご質問は圧力降下／上昇速度についてですので、項目番号は JIS T 0816-1:2010 の 6.1.1g) に該当すると解釈いたします。圧力降下／上昇速度については包装（無菌バリアシステム）への影響はもちろんです。無菌バリアシステム中に収納する「製品」も圧力変化による影響を受けますので圧力変化による製品品質に影響があるか検討が必要となります。急激な圧力変化で製品が変形し適切な性能を維持できない可能性もあります。適用する製品並びに無菌バリアシステムの特性を考慮して圧力降下／上昇速度を各社が独自に決定することになります。製品の圧力変化に対する検証については、製品は多岐に渡るので各社で独自に検証いただくこととなります。無菌バリアシステムの材料選定やシール完全性の保持も含めた包装法の選定・検証が必要となります。この点については下記の規格やガイドラインをご参照ください。

<参考資料>

- 「滅菌医療機器包装ガイドライン」日本医療機器産業連合会
- ISO 11607-1:2006 Packaging for terminally sterilized medical devices –Part 1: Requirements for material, sterile barrier systems and packaging systems (JIS T 0841-1:2009 最終段階で滅菌される医療機器の包装-第1部：材料、無菌バリアシステム及び包装システムに関する要求事項)
- ISO 11607-2:2006 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing, and assembly processes (JIS T 0841-2:2009 最終段階で滅菌される医療機器の包装-第2部：成形、シール及び組立プロセスのバリデーション)

回答者：高橋

質問番号 25-3

【ご質問】 ※規格要求事項 6.1.2 c)

蒸気浸透性の良い包材を使用し、内容物の通気性も十分確保していれば蒸気浸透試験を実施しなくとも良いと思いますが、実施しない根拠として説明する場合の例があればご教授ください。また、市販の蒸気浸透インジケータで事前に確認しておく方法をもって浸透試験実施済として良いでしょうか。

【ご回答】

ご注意：市販の蒸気浸透性試験用パックは真空置換式飽和蒸気滅菌装置の性能検証用に用いるもので、供給される蒸気中の空気の混入や缶体内への空気の漏れ等の不具合を簡便に確認するものです。この試験パックは各社が製造する滅菌対象物の蒸気浸透性とは関係ありません。各社の滅菌対象物について蒸気浸透性は製品内に温度センサー等をいれて熱浸透試験等で確認します。なおご質問の蒸気浸透性の良い包材を使用し、内容物の通気性も十分確保したことで十分にコールドスポットまで十分荷浸透したことの検証は必要です。簡単な構造であるメス等を包装しないで滅菌する場合にはあえて熱浸透試験は実施する必要はありませんが、

回答者：高橋

質問番号 25-4

【ご質問】 ※規格要求事項 6.1.2 d)

“水が悪影響を与える可能性がある”とは具体的にどのような状況でしょうかご教授ください。

【ご回答】

本項は包装システムの特性によっては、滅菌時に包装システムが水にぬれた場合に、その影響で包装システムでの漏れ等があり無菌バリアー性（完全性）が確保できなくなった状態等をさします。

回答者：高橋

質問番号 25-5

【ご質問】 ※規格要求事項 6.1.2 g)

滅菌直後、滅菌紙が濡れた状態の場合（目視で確認される場合）、乾燥が不完全とみなされ、不適合とされるかどうかご教授ください。

【ご回答】

滅菌直後、滅菌紙が濡れた状態の場合（目視で確認される場合）、乾燥が不完全とみなされ、不適合とされるかについてはその濡れ具合程度により、各製品/包装ごとに基準を決めていただくこととなりますので、一般的な回答はできません。包装については、蒸気滅菌では凝縮水が出ることは避けられませんので、湿熱滅菌の場合はプロセスで曝露される温度と水蒸気/水に耐える材料が選定することが必要となります。本項（6.1.2 g）は滅菌紙だけに限定した項目ではなく、内容物である製品の乾燥度も対象としていますので、滅菌紙並びに製品の品質に影響を与えない程度まで乾燥されていることが求められます。適切な乾燥ができる条件を設定する必要があります。滅菌時にドレインがたまらない積載条件や、乾燥条件の検討も必要となります。

回答者：高橋

質問番号 25-6

【ご質問】※規格要求事項 8.5 ISO 11138-3:2017 5.1

BIはISO 11138-1及び3に適合しなければならないと記載があります。

ISO 11138-3:2017 5.1項には“試験菌は、*Gebacillus stearothermophilus*の孢子、又はこの規格で要求するものと同等の性能が実証できる微生物の菌株でなければならない”と記載されています。

“この規格で要求するものと同等の性能”はこの規格のどの条項に記載される要求事項を指しているかご教授ください。

【ご回答】

BIの性能についてはISO 11138-3:2017の9章のPopulation and resistance（第9章の「菌数及び抵抗性」）に沿って検証します。ただし、ISO 11138-3:2017だけではなく、菌数測定についてはISO11737シリーズや、抵抗性測定についてはISO 11138-1も参照する必要があります。少し、ISO 11138-3は情報が不足しているところがあります。

回答者：高橋

質問番号 25-7

【ご質問】※規格要求事項 8.5 ISO 11138-3:2017 5.2

ISO 11138-3:2017 5.2項には、“*Gebacillus stearothermophilus* 又は *Bacillus subtilis* ATCC 35021(5230)以外の試験菌を使用する場合は、その試験菌の抵抗の適切性が確認されなければならない。”と記載があります。*Bacillus subtilis* ATCC 35021(5230)は5.1項で記載される *Gebacillus stearothermophilus* と同等性能を有する菌種と理解して良いでしょうか。

【ご回答】

この点について、詳細はわかりかねますのでBIメーカーにご確認ください。

回答者：高橋

質問番号 25-8

【ご質問】※規格要求事項 8.5 ISO 11138-3:2017 5.2

備考として、*Bacillus subtilis* ATCC 35021(5230)は特に熱に敏感な液体の滅菌において使用できるかもしれないと記載があるが、121℃未満の熱に敏感な固形製品においても使用可能であり、使用する上で問題や、特別な管理は不要と判断してよいかどうか、ご教授ください。

【ご回答】

ISO 11138-3:2017の5.2備考は輸液等の熱に敏感な液体を前提としているようです。この場合は、講義でお話した低Fo値製剤の滅菌に関連するのですが、滅菌条件を緩和するためには滅菌前のバイオバーデンを厳重に管理する必要があります。基本的には滅菌前には無菌操作法に従って菌汚染がない状態で製造する必要があります。

Bacillus subtilis ATCC 35021(5230)の固形製剤への適用可否についてはBIメーカーにご確認ください。

回答者：高橋

質問番号 25-9

【ご質問】※規格要求事項 9.4.5 附属書D D.3.2

附属書D.3 部分サイクルアプローチ／オーバーキル法を採用して無菌保証を行う場合に、ISO 11138-1:2017 及び ISO 11138-3:2017 に適合する *Bacillus subtilis* ATCC 35021(5230)を使用する場合、熱抵抗性において *Gebacillus stearothermophilus* より劣っているが、バイオバーデンの熱抵抗性の知見なしに無菌保証は可能と考えて良いか、ご教授ください。

【ご回答】

講義でお話したように、オーバーキル法でもバイオバーデンの菌数抵抗性は、使用する BI より少ないことが大切です。仮にバイオバーデンが BI より抵抗性が高い場合にどのように無菌性保証をするのでしょうか。

回答者：高橋

質問番号 25-10

【ご質問】※規格要求事項 9.4.3 c)

“包装システム”は、3.30 項で、“無菌バリアシステムと保護包装との組み合わせ”として定義されています。JIS T 0841-1:2009 では、“無菌バリアシステム”は、“微生物の侵入を防止し、かつ、使用時点での製品の無菌提供を可能にする最低限の包装”と定義されています。

9.4.3 c) で“包装システムは日常の製造又は再処理を意図しているものと同じである”という要求事項の“包装システム”には製品を包装する包材の他に、製品を包装した包材の最終シール機やシール条件も含め要求しているのか、使用包材が同じである事だけを要求しているのか、ご教授ください。

【ご回答】

本項は PQ ですから、検証する負荷は日常生産に使用するものですので、負荷用の包装も日常生産用のもので、包装材料及びその包装条件も含んで検証されていることが必要です。ISO の記載方法自体があまりにも省略しすぎている点が混乱を招くかもしれません。本規格は滅菌バリデーション規格ですので、無菌バリアシステムについての詳細は引用規格での ISO 11607 シリーズ(JIS T0841 規格群)を参照して実施することになります。

回答者：高橋

質問番号 25-11

【ご質問】※規格要求事項 9.4.4 e)

注記で、理論的蒸気温度の最大許容差について EN 285 を参照する記載があります。EU 圏に輸出する CE マーク製品の蒸気滅菌については EN285:2006+A2:2009 適合が必須ですが、国内向け製品では適合は必須ではない事を確認させて下さい。また、国内向け製品で国の要求事項は特段ない事も確認させて下さい。

【ご回答】

国内向けでは不要です。なお、EN285 は欧州の医療機関向けの真空置換式飽和蒸気滅菌機の要求仕様で、医療機関で再生処理する再使用可能医療機器の滅菌に適用します。医薬品や医療機器製造では滅菌対象物が異なり

ますので、EN285 への適合を要求することはまったく不合理です。

回答者：高橋

質問番号 25-12

【ご質問】 ※規格要求事項 9.4.4 e) EN 285:2006+A2:2009 8.2.1.2.2

要求事項として、“During the plateau period the temperature measured above the test pack (see 16.1) shall not exceed the temperature measured at the reference measurement point of the sterilizer chamber by more than 5 ° C for the first 60 s and 2 ° C for the remaining period (see also Figure D.1). “(平たん期間中、試験パック (16.1 参照) の上で測定された温度は、滅菌チャンバの参照測定点で測定された温度に対して、最初の 60 秒間は 5°C を、残りの時間は 2°C を超えてはならない。(図 D.1 も参照))と記載があります。

これは、AnnexD の T2、T3 に対して $T2 \leq 5^{\circ}\text{C}$ 、 $T3 \leq 2^{\circ}\text{C}$ を要求していることを確認させて下さい。

【ご回答】

EN285 の温度測定については、ご指摘の通りです。

ただし、ISO 17665-1 の 9.4.4 e) の温度測定と EN285 の温度測定はまったく関係ありません。

ISO 17665-1 の 9.4.4 e) は、各社が滅菌しようとする製品についての温度測定であり、製品中のコールドスポットで適切に所定温度/時間が確保されているかの確認です。EN285 の試験を実施しても製品に対して適切であるかはまったく不明です。無菌性保証と製品適格性を含めてその製品に対して独自に条件を設定することが必要です。

EN285 の 8.2.1.2.2 項でのテストの目的はリネンパックである標準テストパックでの蒸気浸透性機能を滅菌装置が発揮できるかの試験になります。あくまでも装置の性能検証が目的です。

繰り返しになりますが、EN285 は医療機関向けの滅菌装置の要求仕様規格になります。

回答者：高橋

質問番号 25-13①

【ご質問】 ※規格要求事項 9.4.4 e) EN 285:2006+A2:2009 8.2.1.3.2

要求事項として、” At the end of the equilibration time, the temperature measured at the reference measurement point of the sterilizer chamber and the temperature measured at the nominal geometric centre and below the top sheet of a standard test pack (see 24.1) located in the test load shall be within the sterilization temperature band. “(平衡時間の終わりに、滅菌チャンバの参照測定点で測定された温度と、公称幾何中心で測定され、試験荷重に置かれた標準試験パック (24.1 参照) の最上部シートの下の温度は、滅菌温度帯域内である。)と記載があります。

標準試験パック (standard test pack) を使用してこの要求事項への適合性を示すことは EN 適合上、必須であるかどうか、ご教授ください。

【ご回答】

EN285 としては、本項は要求事項ですので必須です。ただし、医療機器/医薬品メーカーでの滅菌に EN285 に従った滅菌装置を使用することは求められません。EN285 が対象とする滅菌物と医療機器/医薬品メーカーでの滅菌対象物とは異なり独自の仕様が必要となります。

回答者：高橋

質問番号 25-13②

【ご質問】※規格要求事項 ISO 11135:2014 9.5.4 f) の1)

9.5.4 f) の1)で要求されている2)の「ガス状のEOが、圧力上昇及び少なくとも次の一つによって、滅菌チャンバに収容された証拠；i) 使用したEOの質量 (D.10.2 iを参照)」及び10.2,i),1)i) 使用されるEOの質量 (D.10.2 iを参照)

・EOの質量の要求事項は必須でしょうか？

・弊社はパラメトリックリリースではありませんが、EO濃度を滅菌プロセス仕様に入れております。これは適切と言えるでしょうか？日常管理はEOの質量のみです。

【ご回答】

EOの質量測定は9.5.4 f) の2) の中の選択肢のうちの一つですので、EOの使用質量、EO濃度の直接測定、EOの使用体積のうちひとつあれば適切です。

EO濃度の直接測定を追加してもまったく問題はありません。より精度が上がる方法ですのでパラメトリックリリースでなくても採用は望ましい方向です

回答者：高橋

質問番号 25-13③

【ご質問】※規格要求事項 ISO 11135:2014 3 用語及び定義

ばく露後のフラッシングとエアレーションの違いは何でしょうか？

【ご回答】

フラッシングはEO曝露後に滅菌機缶体から工程中に入れたEOを直ちに除去する工程で高濃度のEOを除去することが目的です、定義の3.15をご参照ください。

エアレーションは滅菌対象物から残留するEOを規定限度以下まで除去する工程です。フラッシングだけでは滅菌対象物からEOはすぐには除去できませんので、加温等を行い、時間をかけてEOを滅菌対象物から除去することが目的です。定義の3.1をも参照ください。

回答者：高橋

質問番号 25-14

【ご質問】※規格要求事項等 AAMI TIR 17:2008 テキスト P111

AAMI TIR 17:2008 4.2 項記載事項について具体的な懸念が思い浮かびません。個包装用パウチであれば製造工程におけるシール管理が絶対に必要と思いますが、包装内のプラスチック製の医療機器について無菌性に影響を与える管理不足について具体的な事例が思い浮かびません。なにか事例があればご教授お願いします。

【ご回答】

セミナーでもお話ししましたように、滅菌で重要な点はSALの達成とともに製品適格性の確保です。本項では無

菌性への影響についてはのべておらず、医療機器等の製品を構成する材料の製造法にも注意を払うことを述べています。材料の製造法の変更によって、材料の特性が変化する可能性があります、この材料を滅菌した場合に、製品適格性が確保できない可能性があることに注意を払うことが述べられています。

参照

AAMI TIR17 4.2 項 材料製造と滅菌プロセスの影響比較

- ・ 材料製造プロセスによる材料へのストレス考慮
- ・ 滅菌を考慮した適切な材料製造プロセスの管理

回答者：高橋

質問番号 25-15

【ご質問】 ※規格要求事項等 ISO 11138-3 テキスト P132

湿熱滅菌用 BI の性能要求事項としまして $1.0 \times 10^5 \geq$ と記載があります。これは ISO 11138-3 9.3 項に記載ありますが、どうしではなく、 10^5 なのでしょう。今一度、ご説明をお願いします。

【ご回答】

これは、BI メーカーにご確認いただくといいのですが、106 の BI は製造上の問題で高価になるために一般的は 10^5 を販売されています。

回答者：高橋

質問番号 25-16

【ご質問】 ※規格要求事項 JIS T 0816 D.3.1

“低減させた処理”とは、EO 規格 (JIS T 0801:2016 9.4.2.1 項) 記載の“あらかじめ定めた滅菌プロセスより低い致死性を与えるように定めたプロセスパラメーター”の意味ではなく、湿熱滅菌オーバーキル/部分サイクルアプローチ (MPQ) においてパラメーターがフルサイクルではない事を意味していると理解していますが、その理解で良いでしょうか？

EO 滅菌 MPQ・ハーフサイクルを実施する際に EO ガス濃度・温度・湿度等のプロセス変数を日常滅菌で用いる設定値から下げて実施する事と同様に湿熱滅菌ハーフサイクルでパラメータを意図して下げて実施する事は必要/必須でしょうか？

【ご回答】

その通りで、ここは部分致死の条件で曝露することを示しています。滅菌が日常的にも確保できることを検証するために下限条件での確認は当然必要です。JIS T 0816 ではあいまいなところです。

回答者：高橋

質問番号 25-17

【ご質問】 ※規格要求事項 JIS T 0816 D4.3

D.4.3 項 (MPQ オーバーキル法/フルサイクルアプローチ) 記載の菌種 (G.stearothermophilus、 B.coagulans、 C.sporogenes、 B.atrophaeus) は何故、ISO 11138-:2017 5.2 項記載の菌種 (G.stearothermophilus、 B. subtilis ATCC

35021) と異なるのでしょうか？

フルサイクルアプローチでは、*B. subtilis* ATCC 35021 は使うべきではないのでしょうか？規格上、使用する上の留意点が異なるのでしょうか？

【ご回答】

これを示した理由は分かりません。あくまでも例示と捉えています。

回答者：高橋

質問番号 25-18

【ご質問】※規格要求事項 JIS T 0816 12.4

湿熱滅菌における適格性再確認についても EO 規格と同様に年次レビューが求められていますでしょうか？
求められている場合、その根拠は、12.4 項でしょうか？

【ご回答】

JIS T 0816 で湿熱については、年次レビューの考え方は提示されていません。同規格の 12.4.3 のレビューの意味は適格性の再確認の実施データの事後レビューになります。EO 規格のような事前レビューの表現は見当たりません。さらに、JIS T0801 でも事前の年次レビューの考え方は提示されていますが、日本国内でこれが広く認識されているとは考えにくく、事前、認証・調査機関等にご相談されることセミナーでもお話しています。

回答者：高橋

質問番号 25-19

【ご質問】※規格要求事項等 テキスト P73

湿熱滅菌において蒸気供給管の勾配を取っていなかった場合の予想される悪影響をご教授ください。例えばドレンが残り菌が繁殖し被滅菌物が汚染される、或いは、ドレンが製品にかかり外面汚れや品温上昇を後らせる、最悪の場合、製品温度が十分上らず滅菌不良となる…等。

【ご回答】

蒸気供給配管にドレン溜まりがある場合、ドレン分が含まれた蒸気が缶内へ供給される可能性があります。缶内へ供給される蒸気にドレンが多く含まれる場合は、ご想像の通り、ドレン自体に汚れがある場合には缶内に汚れが発生したり、ドレンの量が多いと缶内の温度上昇を阻害する可能性があります。

回答者：木村豊

質問番号 26-1

【ご質問】※規格要求事項 6.2

ISO 11135-1:2007 6.1.4 項において蒸気加湿が求められていたが ISO 11135:2014 では記載が削除されています。蒸気加湿は規制要求事項でなくなったと理解して良いかご教授ください。また、その場合、背景が判れば併せてご教授ください。

【ご回答】

蒸気加湿については ISO 11135:2014 にも記載されています。加熱しない蒸気は微生物の汚染があるので使用は不可です。

ISO 11135:2014 の D. 6.3.1

Preconditioning can be performed in a separate preconditioning area (chamber, cell or room).

Humidification by steam is necessary because humidifiers that operate by dispersion of unheated water as an aerosol (e.g. spinning disc humidifiers and nebulizers) can be a potential source of microbial contamination.

回答者：高橋

質問番号 26-2

【ご質問】※規格要求事項 6.3

ISO 11135-1:2007 6.2.2 d)項において加湿蒸気の純度及び品質の仕様決定が求められていたが ISO 11135:2014 では記載が削除されています。加湿蒸気の純度及び品質は ISO11135:2014 では仕様決定が求められているかどうかご教授ください。

【ご回答】

下記のごとく ISO 11135:2014 に加湿蒸気の品質仕様について記載されています。ボイラ協給水または凝縮水の定期的な分析が要求されます。水質基準は被滅菌物である製品や滅菌機の品質を阻害しないものとなります。

<参照>

ISO 11135:2014 の D. 6.3.2 d)

Steam is utilized to humidify the load and is not intended to be a sterilant. The consistency of steam supply can be determined by the periodic analysis of the boiler feed water or condensate.

回答者：高橋

質問番号 26-3

【ご質問】※規格要求事項 6.3.5

“制御機能の不全の場合でも、無効なプロセスを有効と判定するようなプロセス変数の誤記録が起こらないような手段を設けておかなければならない。”とありますが、例示が可能であればご教授ください。

【ご回答】

6.3.5 項の対応する指針である附属書 D の D.6.3.5 項に示されています。制御用のセンサーと監視/報告用のセン

サーを独立させて、制御が機能不全の場合に、監視/報告系では制御が不良であることが確認できる手段となります。

回答者：高橋

質問番号 26-4

【ご質問】※規格要求事項 8.7

ISO 11138-1:2017 7.3.2 項において培養期間は“基準培養期間は、確立された滅菌プロセスに対して、一般に7日である。例えば、蒸気加熱の場合は、*Geobacillus stearothermophilus*、及びエチレンオキシドの場合は *Bacillus atrophaeus* のような特徴付けられた試験菌を使用する。斬新な滅菌法の場合、基準培養期間の7日を裏付ける十分なデータがないときは、少なくとも14日を基準培養期間として使用し、それに基づいてバリデーションしなければならない。”と記載があります。

Geobacillus stearothermophilus や *Bacillus subtilis* ATCC 35021(5230)を使用した通常の飽和蒸気プロセスによる滅菌、及び、*Bacillus atrophaeus* を使用したEO滅菌バリデーションにおいては、初期導入時のバリデーション及び適格性再確認におけるBI培養において7日間で良いことを確認させて下さい。また、“斬新な”場合とはどのような場合か、例示可能であればご教授ください。

【ご回答】

培養期間については議論のあるところですのでBIメーカーにご確認ください。

novel を斬新としています。新規と訳すほうがわかりやすくなります。すなわち、湿熱、乾熱、EO、ホルマリン等以外の新しく開発された滅菌法についてのBI培養を示します

回答者：高橋

質問番号 26-5

【ご質問】※規格要求事項 9.4.2.1

“微生物学的なPQ(MPQ)は、滅菌プロセスの適用において、あらかじめ定めた無菌性に対する要求事項を満足することを立証しなければならない。この立証には、製造用チャンバを用い、あらかじめ定めた滅菌プロセスより低い致死性を与えるように定めたプロセスパラメータを適用して実施しなければならない。”と記載があります。

D.9.4.2.1 項に参考記載がありますが、具体的な事例が例示可能であればご教授ください。

【ご回答】

濃度、温度等の滅菌パラメータを日常に採用する下限条件で設定して検証します。具体例は製品によってそれぞれですので日本医療機器団体協議会の平成9年 第二回医療用具GMP滅菌バリデーション講習会資料等をご参照ください。

回答者：高橋

質問番号 26-6

【ご質問】 ※規格要求事項 9.4.3.1 b)

“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。”と記載があります。

“並行して実施する場合”とは、MPQ を前後いずれかに挟み、その間に日常滅菌を間に挟まない事を要求しているか、又は挟んでも構わない事を意味してるか、ご教授ください。また、どういう場合が“並行”でないか例示可能でしたらご教授ください。

【ご回答】

下記のごとくに「PPQ の一部は MPQ と同時に実施してもよい」の前提が示されています。よってこの場合は、PPQ と MPQ は同時に実施し物理パラメータの収集を行います。但し、MPQ をハーフサイクルで 3 ロット実施した場合には、フルサイクルでの物理パラメータの収集や、製品適格性の評価ができないこととなりますので、1 ロットはこれらのデータ収集のための追加のフルサイクルを実施することの要求となります。

<参照>

9.4.3.1

The PPQ shall include a minimum of three planned qualification cycles, consecutive in the same study, in which all the specified acceptance criteria are met. PPQ may be conducted during the MPQ. If PPQ is performed in parallel with at least three MPQ runs, then a minimum of one additional PPQ run shall be performed using the full routine process specification.

原文で「in parallel with」を「並行して」と訳しています。この場合は同時にと訳したほうが良かったかもしれませんが。

回答者：高橋

質問番号 26-7

【ご質問】 ※規格要求事項 9.4.3.1 b)

同上、条件を満たせば PPQ は 1 回で良いとされていますが、ハーフサイクル法で MPQ を行う場合、製品機能を保証する上で熱履歴として PPQ (フルサイクル) 3 回は必要かと思いますが、この場合でも PPQ は 1 回でハーフサイクルで行った MPQ の機能試験と併せて保証可能と判断して良いでしょうか、ご教授ください。

【ご回答】

この場合はハーフサイクル 3 回、フルサイクル 1 回の合計 4 回の PPQ を実施することになります。EO の場合は湿熱滅菌と異なり熱履歴に対しては比較的低温ですので影響は少ないと考えます。製品適格性に対しフルサイクルでの影響があるとされる場合には、フルの PPQ を 2 回追加して 3 回にするか、別途に品質検証試験等により製品特性に対する影響を判断するかです。

回答者：高橋

【ご質問】 ※規格要求事項 10.2 a)

JIS では“滅菌プロセスに入れる製品の最低温度及び/又は負荷をじゅん（馴）化するために用いる定められた条件”と記載がありますが、ISO 11135:2014 では、“滅菌プロセス及び/又は負荷に慣れるために使用した定義条件に入る製品の最小限の温度”とされています。

ISO 11135-1:2007 10.2 a) では、“滅菌前調整（使用する場合）に入る製品の必要最小限の温度が達成されたという証拠。これは、負荷を、特定した最小時間、環境に慣らすことによって達成してもよい。”と記載がされていました。

ISO 11135-1:2007 に記載のある、“負荷を、特定した最小時間、環境に慣らすことによって達成”する事で JIS 及び ISO11135:2014 の当該要求事項への適合を示す事が可能であるかどうかご教授ください。

【ご回答】

JIS T 0801:2016 の文言どおりです。温度で設定するか、じゅん化時間での設定になります。

なお、日本規格協会から発行されています ISO 11135:2014 並びに ISO 11135-1:2007 の対訳版は、あくまでも仮訳ですので、必ず原文をご確認ください。当該対訳版の注記にも記載されていると記憶しております。当該日本語訳は原案作成委員会の日本委員の確認はとられていません。ご指摘の「11135:2014 では、“滅菌プロセス及び/又は負荷に慣れるために使用した定義条件に入る製品の最小限の温度”とされています。」についてですが、ご質問者のかたは日本規格協会の対訳版を参照されているかと思いますが、残念ながら原文から少し食い違った訳文となっています。

原文：the minimum temperature of product entering the sterilization process and/or the defined conditions used to acclimate the load;

回答者：高橋

【ご質問】 ※規格要求事項 D.12.3.3

“記録した文書のレビューによって製品又は滅菌プロセスで全ての変化を検証するために、1 回の MPQ サイクル及び負荷温度、湿度測定（MPQ 及び PPQ）を、少なくとも 2 年に 1 回実施することが推奨される。”と記載があります。

図 D.1—適格性の再確認ディシジョンツリーにも“適格性の再認識を最近 2 年以内に実施”したかどうかチェックする項目があります。

直近 2 年以内で適格性再確認の有無をチェックし、行っていない場合に適格性再確認を計画し、実施した場合、2 年以上、適格性再確認の無い状態が発生する可能性があります。レビュー直後に即座に適格性再確認実施は困難な場合があり、準備期間が必要な為です。2 年毎のチェックでは“少なくとも 2 年に 1 回実施すること”が厳密にはできない場合が想定されますが、2 年毎のチェックで良いかどうかご教授願います。また、良い場合、2 年からどの程度（何ヶ月程度）であれば一般的に許容可能かどうか、可能であればご教授願います。

【ご回答】

下記の 12.3.1 をご覧ください。レビューは毎年実施することが必要です。よって表記は「年次レビュー」です。

12.3.1 IQ, OQ, PQ and subsequent requalification(s) shall be reviewed annually to determine the extent of requalification

that is necessary.

「年次レビュー」により「適格性の再確認」の実施レベルを判断します。また「適格性の再確認」を実施する前に、準備期間を含めて「年次レビュー」を実施します。また直近2年以内で適格性再確認の有無は自明です。例えば、2016年の4月に「フルの適格性（の再）確認」を実施していた場合、2017年の2月には「年次レビュー」を実施し、該当する期間で重要な変更があった場合には、2017年の4月に「フルの適格性の再確認」を実施します。また2017年の「年次レビュー」で変更がないと結論づけられた場合、2017年の4月には「理論的な立証」を実施します。但し、この場合には2018年の2月の「年次レビュー」で、変更の程度に応じて2018年4月には「フルの適格性の再確認」か「削減した適格性の再確認」を実施し、「理論的な立証」は採用されないこととなります。少なくとも2年に一回は規模の大小はありますが「適格性の再確認」は実施されることとなります。よって、「年次レビュー」と「適格性の再確認」の計画は長期的に作成できることとなります。

但し、注意いただきたいのは査察/調査をされる方がこの考え方についてご理解いただいているかは不明です。

回答者：高橋

質問番号 26-10

【ご質問】※規格要求事項等 テキスト P14

EO 滅菌規格第2世代から QMS について記載があります。第1世代規格から EO 滅菌を行っており、ISO 9001/13485 認証を有している医機器メーカーにとって、EO 規格第2・3世代発出による第4～8章の多くの要求事項については追加要求事項となります。滅菌プロセスの開発について研究用の小規模滅菌機を使用した条件設定を行っておらずスケールアップ検討も行っていない場合、このような状況で第2・3世代への規格適合性の対応としては個々の要求事項に対して対応状況（該当・非該当の区別及びその理由を含む）を整理しておく事で良いでしょうか？別の整理の方法があればご教授お願いします。

【ご回答】

本件につきましては、あいにくと知見がございません。査察/調査機関等とご相談ください

回答者：高橋

質問番号 26-11

【ご質問】※規格要求事項等 テキスト P32

EO 滅菌でのパラメトリックリリースについて規格では実施可能になっていますが世の中では（日本・欧米では）実施されていないと理解していました。本セミナーでの説明から今では実施されつつあるかのような印象を持ちました。可能であれば動向についてご教授お願いします。

【ご回答】

医療機器のEO 滅菌のパラメトリックリリースはすでに欧米では許可されています。ただし、従来法のBIを用いた従来法リリースで一定期間の実績がないと許可にはなりません。なお、ISO/TC198 WG1 (EO 滅菌)ではEO 滅菌のパラメトリックリリースの指針を作成中です。

回答者：高橋

質問番号 26-12

【ご質問】 ※規格要求事項等 テキスト P79

EO 暴露中のガス循環システム（攪拌ファン）の正常な運転の表示が要求されています。マグネット式の場合、缶体外側の回転は電流値や回転計で確認できるとおもいますが、缶内の攪拌羽が本当に追従して廻っているかどうか暴露中に確認する術はないと思いますがあるのでしょうか？ない場合、事前にバリデーションが必要と思いますが、その方法はどのような方法がありますでしょうか？例示可能でしたらご教授お願いします。

【ご回答】

現状、滅菌装置の稼働中に缶内の攪拌翼が稼働されているかの確認方法は、確立されておりません。弊社としましても確認方法を模索している状況です。

事前の確認方法につきましては、電動機回転時に攪拌翼が回転していることを目視確認となります。更に厳密に確認するのであれば、電動機側の回転数と攪拌翼側の回転数を測定し、比較することも可能かと考えます。現状弊社では、目視確認のみです。

回答者：木村豊

質問番号 26-13

【ご質問】 ※規格要求事項等 -

本セミナーでは同等性の考え方について対象に含まれていませんでしたが質問がございます。同一仕様の滅菌機を新設し、同等性のある滅菌プロセスを同じ製品ファミリーに適用する場合、同等性評価には残留 EO・ECH も含める事が可能であり、残留 EO・ECH の実測は不要と考えて良いのでしょうか？

【ご回答】

同等性の評価には残留 EO も含まれますので、同等性評価の際に、当然に残留 EO 実測は必要です。日本でプロセスの同等性／製品ファミリーで残留 EO の日常の測定を割愛できるかは不明ですので査察／調査期間と事前にご相談ください。

回答者：高橋

質問番号 27-1

【ご質問】 ※規格要求事項 -

滅菌機缶体の形状につきまして、丸缶と四角缶それぞれのメリット・デメリットがあると思いますがご教授ください。

【ご回答】

各形状の缶体についての一般的なメリット・デメリットは、以下の通りです。

丸形缶体について

メリット：角形缶体より耐圧を高くすることが可能であること。

デメリット：収納物は立方体もしくは直方体となりますので、缶内にデッドスペースが発生します。（但し、このデッドスペースを利用して配管等の装備を取付することも可能です。）

角形缶体について

メリット：収納物は立方体もしくは直方体となりますので、デッドスペースが少なく収納が可能である。

デメリット：丸形缶体より耐圧が低くなる。

回答者：木村豊

質問番号 27-2

【ご質問】 ※規格要求事項 テキスト P208

滅菌装置（システム）の CSV におけるカテゴリ分類が 3 である事の理由につきましてもう少し詳細な説明をお願いします。

P208 の表 1 のシステム例は通知からきたものでしょうか、どこからきたものでしょうか？

【ご回答】

Q1：滅菌装置（システム）の CSV におけるカテゴリ分類が 3 である事の理由につきましてもう少し詳細な説明をお願いします。

- ・コンピューター化システム適正管理ガイドラインの別表 2 では、カテゴリ 3 は構成設定していないソフトウェアと記述されていて、その内容が具体的には記述されていません。同日（平成 22 年 10 月 21 日）に出されましたコンピューター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）には、カテゴリ分類に関する具体的な内容が、質疑応答集（33～45）に記されています。

その中の以下の Q&A が、参考になります。

Q&A34：問「脱イオン水～」、回答「市販のシステム～」

Q&A35：問「温度や時間の設定～」、回答「汎用性のある～」

Q&A42：問「ハードウェア開発者～」、回答「製造機器～」

これらの回答に示されますように、製造機器が単独として使用される場合であって、単に運転条件の設定のみで、機能が実現されるようなものである場合はカテゴリ分類が 3 に分類されるとしています。滅菌装置（システム）に関しては、通常単独に使用され、タッチパネル等のパラメーターの設定されることにより、滅菌の機能を実現している事により、カテゴリ分類は 3 になります。

Q2：P208 の表 1 のシステム例は通知からきたものでしょうか、どこからきたものでしょうか？

【ご回答】

P208 の表 1 のシステム例は、参考例として、(吉田が) 作成致しました。

理由は、以下の通りです。

- 1) 適正管理ガイドラインの別紙 2 の内容、備考欄には具体例が示されていないので、実際に運用する側にとっては分かり難い内容となっています。
- 2) 適正管理ガイドラインの発出と同日に質疑応答集が業務連絡として出されています。それまでの、パブリックコメント等を集約する際の質問事項等をまとめたものです（上記参照）。
- 3) 以前開催した SI セミナ-で、適正管理ガイドラインの別紙 2 と質疑応答集の一部を別々に説明しましたが、分かり難いという事があったので、適正管理ガイドラインの別紙 2 の内容と備考欄が、質疑応答集の内容に沿うように、質疑応答集に記載されている対象機器の具体例を参考までに記載したものです。

回答者：吉田