

## 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2018年10月19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。

会社名・氏名を匿名とし、受講者全員が共有できる形に本冊子を作成しましたので、お渡し致します。

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](mailto:info@sakurasi.com)

## 質問番号 1 (事前質問)

---

### 【ご質問】

アイソレータ VHP 除染の見直しを計画しています。除染条件変更(BI の 6 Log 死滅を指標とした除染バリデーションは n=3 実施)に対して PST(プロセスシミュレーションテスト)の繰り返し回数は n=1 で良いですか？ 局方の PST の項には、「無菌性保証に影響を与える工程の変更には、必要に応じて初期評価(n=3)に準じる回数の PST を実施する」(要点)とあります。よって、PST としては半年ごとの定期の「再評価」(n=1)の扱いではなく、「初期評価」ととらえる必要があるため、n=3 の PST が必要でしょうか？

PST が n=1 でもよいのではないかと考える前提

- アイソレータ除染条件変更についてはアイソレータ単独の除染バリデーションで評価でき、アイソレータの除染の適切性はそれ自体で完結できること
- アイソレータに関わる無菌操作に変更がない

### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

ご質問の主旨は、アイソレータを用いて無菌充填を行っている場合、当該アイソレータの VHP による除染条件を見直した場合、PST は何回実施すべきかと理解しました。VHP による除染条件の見直しは BI を用いて検証すべきであり、必ずしも PST と連動する必要はない。無菌充填工程に変更を加えた場合には、PST の実施も検討すべきである。

## 質問番号 2 (事前質問)

---

### 【ご質問】

BI の抵抗性(公称 D 値)にバラツキを認めるため、BI のバラツキを排除できる評価方法としてフラクションネガティブ法を採用されている会社があるとお聞きしたことがあります。現在のトレンドとしてフラクションネガティブ法を採用する方向にあるのでしょうか。また、フラクションネガティブ法以外に、BI のバラツキを排除するためにどのような対応をされているのでしょうか？

### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

BI を用いての VHP 除染は、湿熱滅菌などとは違い、期待通りの結果が出ないことがあります。その一番の原因は、BI 菌をステンレス製キャリアに接種した際、重層し、VHP が菌体に浸透しないことがあります。“悪玉 BI”とか“善玉 BI”とか称することがありましたが、BI には責任はありません。BI 製作者も注意を払っておりますが、全ての BI を適切に作製することは難しいかもしれません。

6 log reduction ≠ BI の完全死滅ではありませんので、フラクションネガティブ法を採用することも一案です。

(回答者:高橋)

小職からは最終滅菌における、BI を用いた滅菌条件の設定における BI の D 値のバラツキについてのご質問として回答いたします。BI は継続して同一の D 値のものを購入することが困難な場合があります。例えば、初期の開発/検証で用いた BI の D 値が 1.5 分で、適格性の再確認(再バリデーション)の時には D 値 2.5 分のものしか入手できない場合があります。この場合に、この抵抗性の高い BI を用いて、その抵抗性分を補正して BI の滅菌後

の陽性確率を推定して、その推定範囲に入れば工程の有効性が維持で来ていると判断する形になります。フラクションネガティブ法と称するかは別として、BI が一部生残する部分サイクルでの BI の D 値を考慮した BI 生残率または生残菌数を検証にする形になります。つまり、D 値が高い BI を使用する場合に、その D 値から生残する BI を推定して工程条件の検証を実施する形となります。他には BI の D 値の基準化ともいう考え方もあります。これは、BI の D 値を 1 分として  $F_0 > 12$  となる条件で設定するかたちです。参考資料は米国の医療機関向けの高圧蒸気滅菌装置の仕様規格である AAMI ST8 に記載されている内容です<sup>1)</sup>。湿熱滅菌でいえば、 $F_0$  値で管理するパラメトリックリリースに近い形とも言えます。BI の D 値の管理の困難さをいかに排除するための対応策です。欧州では BI を使用せずに、物理パラメータによる日常管理に重点を置く方向にあります。湿熱滅菌ではその傾向は顕著です<sup>2)</sup>。

## 参考資料

### 1) ANSI/AAMI ST8:2013 Hospital steam sterilizers

#### 5.5.2.5 Acceptance criteria

The manufacturer shall demonstrate that the recommended cycle has a  $10^{-6}$  SAL or an SAL providing a greater assurance of sterility (i.e.,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ , etc.) when the PCD is used. This SAL represents the inactivation of 12 logarithms of a microorganism with a  $D_{121^\circ\text{C}}$  of approximately 1.0 minute (D 値 1 分) and results in a minimum product  $F_0$  value of  $> 12$  ( $F_0$  が 12 以上)(based on a reference z value of  $10^\circ\text{C}$  [or  $18^\circ\text{F}$ ]) (see ANSI/AAMI/ISO 14161). The temperature sensor readings will confirm a time-at-temperature sufficient to produce an  $F_0$  of at least 12.

### 2) ISO/TS 17665-2:2009 Sterilization of health care products – Moist heat – Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1 Annex A (informative) Evaluation of a sterilization process primarily based on the measurement of physical parameters

## 質問番号 3 (事前質問)

---

### 【ご質問】

水性懸濁注射剤の湿熱滅菌に関して、質問させていただきます。現在我々が製造を検討している水性懸濁注射剤は、熱に対しての安定性が高いため、湿熱滅菌 ( $121^\circ\text{C}$ 、20 分以上) による最終滅菌法を採用したいと考えております。一般的には、水性懸濁液に対して加熱による最終滅菌法を採用している事例をあまり聞いたことがないのですが、水性懸濁液に対して湿熱滅菌法による最終滅菌の採用することは可能でしょうか？湿熱滅菌を採用する場合の留意点などあれば、ご教授頂きたく存じます。

### 【ご回答】

(回答者: 佐々木先生)

沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株) アジュバントは、硫酸アルミニウムカリウム水和物に炭酸ナトリウムを加え、攪拌すると「水酸化アルミニウムゲル」が生成します。これを  $121^\circ\text{C}$  で 15 分間、加温後常温まで冷却し、 $6^\circ\text{C}$  で保管し、使用しています。安定性に問題がないかぎり、水性懸濁物に湿熱滅菌による最終滅菌法を採用することは問題にならないと思います。

(補足回答者:高橋)

液剤全般になりますが、容器内の内容物を均一に滅菌条件に暴露すること必要となります。必要に応じて被滅菌物を滅菌器内で揺らして内容物を攪拌することも考慮する必要があるかもしれません。(一般的には揺動式高圧蒸気滅菌器と称しています)

#### 質問番号 4 (事前質問)

---

##### 【ご質問】

OQ や PQ で温度マッピングを実施する際に、温度センサーだけではなく圧力センサーも入れて測定する会社があると聞きました。圧力センサーを入れて測定することはガイドライン等で求められていますでしょうか？またそもそも圧力センサーを入れて測定する目的はなんでしょうか？

##### 【ご回答】

(回答者:高橋/木村)

- ご質問を湿熱滅菌での滅菌器チャンバ内での圧力分布を測定する「**圧力マッピング**」と理解しますと、残念ながら回答者の両名とも、OQ や PQ でチャンバ内の各部分の圧力を測定する圧力マッピング測定の事例についての知見はございません。特殊な医薬品/医療機器及びその包装形態によって、圧力によって製品の品質や完全性に影響受ける場合には、圧力マッピングを検討されるのかもしれませんが。通常の製品ですと、チャンバ内の圧力は定常状態ではほぼ均一で、圧力マッピング測定では温度マッピング測定ほど差はできません。
- ご質問を滅菌器チャンバ内の圧力マッピングではなく、**チャンバ内の代表点での圧力測定**と理解しますと、湿熱滅菌及び EO 滅菌において、圧力は滅菌における重要なパラメータですので温度と共に、「OQ/PQ」で、検証用の圧力計を滅菌器チャンバに入れてチャンバの圧力測定をすることはあります。この圧力測定の目的は、理論蒸気温度の測定/計算に用いられることがあります。湿熱においては、近年欧州で提案されている飽和蒸気滅菌工程における蒸気の質の問題で、飽和蒸気滅菌におけるパラメータとして湿熱滅菌バリデーション JIS/ISO 規格で「理論蒸気温度」<sup>1)</sup>の測定を求められる場合があります。この理論蒸気温度はチャンバ内の圧力をもとに計算で求めることになります。この理論蒸気温度は滅菌に用いる蒸気が飽和状態に近いこと判断する指標として用いることが提案されています。ただし、当該 JIS/規格の 6.2.1 項 <sup>1)</sup>には理論蒸気温度の管理値は提示されていません。当該 JIS/ISO 規格の第 9.4.4 項 e) <sup>2)</sup>に示されるように、欧州では EN285 に従った滅菌装置の場合にはこの理論蒸気温度についての管理値は求められます(チャンバの温度と理論蒸気温度の差は 2K(2℃)以下)。また EO 滅菌においては、圧力測定によりチャンバ内の湿度や EO 濃度を圧力より算出する場合もあります <sup>3)</sup>。これらの目的のために「OQ/PQ」で検証用の圧力計を滅菌器チャンバに入れてチャンバの圧力測定をすることはあります。

## 参考資料

### 1) JIS T 0816-1:2010 (ISO 17665-1:2007)

#### 6.2.1 項 飽和蒸気プロセス

- b) 保持時間の間、参照測定点で測定された温度と、滅菌チャンバ内で測定した圧力から蒸気表によって求められる理論的蒸気温度との最大許容差。

注記 飽和蒸気圧から求められる理論的蒸気温度は、ISO/TS 17665-2 では蒸気表とともに、次の式によって求められることが示されている。

$$T=42.677\ 6+[-389\ 2.7/(\ln P-9.486\ 54)]-273.27$$

ここに、 $T$ : 理論的蒸気温度 (°C)  
 $P$ : 圧力 (MPa)

### 2) JIS T 0816-1:2010 (ISO 17665-1:2007)

#### 9.4.4 項 e) 6.1.2 a) で定めた滅菌プロセスの平坦期間内の、次に示す温度プロファイル。

- 参照測定点で測定した値
- 滅菌負荷の上又は中で測定した値
- 滅菌チャンバ圧力から求めた値 (理論蒸気温度を示す: 高橋注記)

注記 測定された温度と計算された温度との間に最大許容差を定める場合、国又は地域の要求に注意を払う必要がある。例えば、EN 285 を参照。

### 3) AAMI TIR15:2009 Physical aspects of ethylene oxide sterilization (EO 滅菌の物理的側面)

## 質問番号 5 (事前質問)

### 【ご質問】

PQ の温度マッピングの負荷条件、実施回数に関して、ガイドライン等で要求されている事項はありますでしょうか？  
弊社では最大負荷条件で 3 回、最小負荷条件で 3 回の温度マッピングを実施する予定にしています。

### 【ご回答】

(回答者: 高橋)

PQ の検討ですので、主に被滅菌物の内部への熱浸透試験についてのご質問と理解いたしました。医薬品製造の場合ですと、セミナーでもご紹介した「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の 11 章の湿熱滅菌の PQ の項<sup>1)</sup>に記載されております。よって、最大負荷条件では 3 回の実施が必要ですが、最小負荷については必要に応じてなっています。医療機器製造の場合ですと、適用する滅菌剤(滅菌方法)により若干表現は異なります。EO 滅菌の場合は、対応する JIS/ISO 規格<sup>2)</sup>に連続 3 回の物理的 PQ(PPQ)への適合が求められており、載荷形態としては最も滅菌しにくい代表での検証が求められていますので、最大負荷での 3 回連続での検証と理解されますが、最小負荷については言及されていません。湿熱滅菌の場合は対応する JIS/ISO 規格<sup>3)</sup>には 3 回の PPQ が要求されていますが、載荷形態については明記されていません。EO 滅菌と同様に最大負荷で 3 回連続での検証とする形になると考えます。目標 SAL 達成と製品適格性の確保が可能なことを考慮して、科学的な根拠に基づき、最大負荷、最小負荷の適切な設定とその評価が重要です。余談ですが、従来から 3 回実施が広く要求されてきましたが、3 回が適切であるかどうかは、製品品質への影響を考慮してリスクに基づき決定することが本来の形かと考えます。

## 参考資料

### 1) 最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針

#### 11.2.5 項 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。

**最大負荷形態毎**に最低 3 回ずつ行い、**最小負荷形態**に対する評価は、必要に応じて行うこと。

### 2) JIS T0801:2016 (ISO 11135:2014)

- **9.4.3.1 項** 物理的 PQ (PPQ) では、次の両者を立証しなければならない。

a) 予定している日常のプロセス仕様で実行中に、負荷全体があらかじめ定めた合格基準に適合する。

b) プロセスの再現性。

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。

- **附属書 D D.9.4.1.4 項**

複数の載荷形態を許容する場合、PQ 検討で用いる載荷形態は、最も滅菌しにくい代表又は最も滅菌が困難なパターンとの関係が分かっているとよい。

### 3) JIS T0816-1:2010 (ISO 17665-1:2006)

**9.4.6 項** PQ には、滅菌プロセス仕様の適合及び滅菌プロセスの再現性を立証するため、少なくとも **3 回の連続した滅菌負荷の滅菌プロセスへのばく露**を含まなければならない

## 質問番号 6 (フロアーからの質問)

---

### 【ご質問】

査察時に熱滅菌の  $F_0$  12 の設定根拠について質問を受けましたが、説明はどのようにしたらよろしいでしょうか。

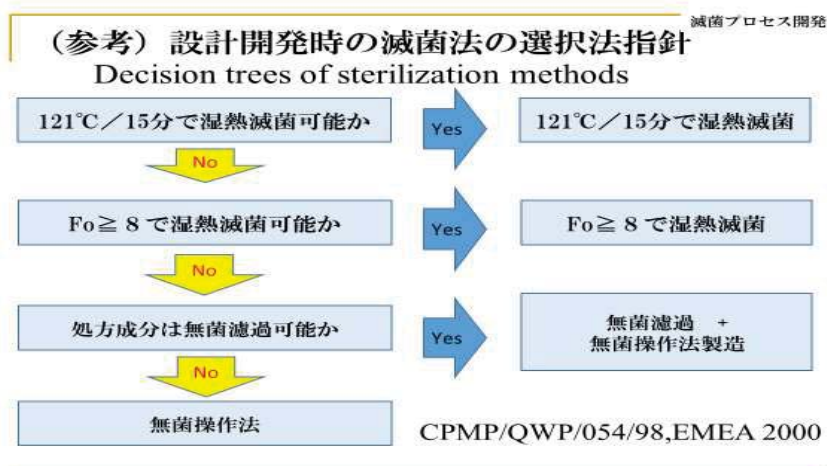
### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

局方微生物試験(無菌試験等)に用いる培地の滅菌は、以前の日局では121℃で15～20分間、USP では121℃で20分間でした。国際調和後は「バリデートされた条件下で滅菌すること」となりました。要は、バリデートされた滅菌条件なら  $F_0$ 12 分の滅菌条件で全く問題はありません。因みに EU 規格では、医薬品の滅菌条件は  $F_0 \geq 8$  分を許容しております。

佐々木先生の回答についての EU における滅菌条件について補足の資料を下記に示します。現在この指針は改訂作業中とのことです。(高橋補足)





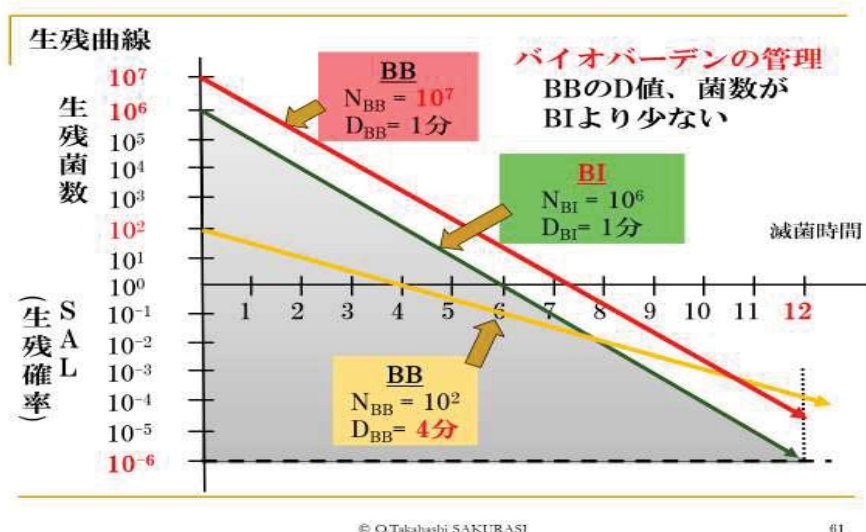
© O.Takahashi SAKURA-SI

104

(回答者: 高橋)

ご質問は  $F_012$  を採用した場合に、その滅菌後の製品で、 $SAL \leq 10^{-6}$  が達成されていることの根拠を求められると理解しました。セミナーでも説明させていただきましたように、滅菌前の製品のバイオバーデン(BB)の菌数や抵抗性がBIより高い場合は、滅菌後に  $SAL \leq 10^{-6}$  が達成されない場合があります(下図参照)。  $F_012$  の条件ですと、BIで考えると菌数は  $10^6$  で抵抗性のD値は1分と仮定できます。このBIを  $F_012$  の条件で滅菌すると下図図に示しますように滅菌後に  $SAL \leq 10^{-6}$  が達成されます。これはあくまでもBIについての結果ですから、製品上/内に存在するBBで  $SAL \leq 10^{-6}$  が達成されることが必須になりますので、BBはBIよりも菌数/抵抗性(D値)が低いことが前提となります。下の図であれば、BBはBIよりも下側の死滅を示すことが必要となります。よって、  $F_012$  を採用の前提は、BBを適切に管理して、BBの菌数は  $10^6$  以下で、BBの抵抗性のD値は1分以下であることとなります。よって、製品のBBの清浄度を適切に管理して上記のBBの条件の達成の確認が必要と考えます。  $F_012$  は従来ではオーバキルとも解釈されて、BBの管理は不要とされている場合がありますでしたが、米国において、  $F_020$  (121℃ 20分)の条件でも、BBの管理についてFDAから問われるとのお話があります。

## 対応セミナー資料



61

## 質問番号 7 (フロアーからの質問)

---

### 【ご質問】

湿熱滅菌の乾燥工程のバリデーションについて教えてください。

### 【ご回答】

(回答者: 高橋)

製品の目標とする乾燥度を達成する滅菌装置の滅菌条件(温度、真空度、時間)、乾燥条件(温度、時間、真空度、パルス回数、ブロー乾燥条件)並びに載荷状態等の各種パラメータを検証することになります。供給蒸気の乾燥度等の物理的特性も考慮する必要があるかもしれません。また、滅菌装置での乾燥工程だけでは、乾燥が目標に達成しない場合には、清浄な環境で乾燥可能な HEPA 付き乾熱乾燥機を用いる場合もあります。この場合も目標とする乾燥度を達成できる乾燥パラメータの設定が必要となります。滅菌ほどではありませんが、乾燥工程も熱に製品が長時間暴露されますので、熱暴露による製品適格性への評価も場合によって必要になると考えます。

(補足回答者: 木村)

乾燥されたことの判定として「目視で水滴が無いこと」や「乾燥後の対象物の重量が〇〇gであること」等、一般的にいくつかの判定基準があると考えられます。まず現状の判定基準を決めていただき、その基準を達成できるパラメータを確認し、実運転で検証できれば良いのではないかと考えます。パラメータとしては、乾燥工程のパラメータはもちろんですが、缶内へ供給される蒸気の凝縮を極力少なくするような対象物の予熱等のパラメータも重要かと考えます。

## 質問番号 8 (フロアーからの質問)

---

### 【ご質問】

RABS の除染は部屋除染と一緒に 4 log reduction でも良いということでしょうか？

### 【ご回答】

(回答者: 佐々木先生)

オープン RABS の場合は部屋除染と一緒に行いますが、クローズド RABS の場合は構造によっては RABS 独自に除染を行うことも可能です。VHP での除染レベルは、日局 17 参考情報「消毒法及び除染法」には *G. stearothermophilus* を用いて 3 log reduction 以上となっていますので、4 log reduction で十分です。尚、クリーンルームを構成する建材へのダメージを緩和するために、*G. stearothermophilus* よりも D 値の低い *B. subtilis* の使用も可としております。

## 質問番号 9 (フロアーでの佐々木先生個人への質問)

---

### 【ご質問】

グレード A 区域で気流速度が規定を満たさない場合、どう考えたらよいのか？

### 【ご回答】

(回答者: 佐々木先生)

【解説】現行 Annex 1 や WHO-GMP では「作業位置で 0.36～0.54 m/s の範囲(ガイダンス値の均一な風速を提



供すること。」となっていましたため、本要求を達成できないことがありました。しかし、Annex 1 改訂案では、気流速  
 度を末端エアフィルター面に近い場所、または作業の高さの何れかで測定できるようになっていますので、末  
 端エアフィルター面に近い場所で測定した気流速度は、間違いなく要件をクリアできることになります。  
 また気流速度は、ガイダンス値であり、絶対要件ではありませんので、気流の可視化(スモークテスト)で乱流が起  
 こっていないことをビデオで示せば、GMP 査察では問題にはなりません。

#### 参考資料 1 PIC/S Annex 1 現行要件

<p><b>Grade A:</b> The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. <b>Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications.</b> The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated.</p> <p>A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.</p>	<p><b>グレード A:</b> リスクの高い作業を行う区        域、例えば充填区域、ゴム栓ホッパー、        開口アンプル・バイアル、無菌接続を        行う局所区域等である。通常、そのよう        な条件には、ラミナーエアフローのワー        クステーションが提供される。ラミナー        エアフローシステムは、オープンクリー        ンルームでの作業位置で 0.36～        0.54 m/s の範囲(ガイダンス値)の均一        な風速を提供すること。クローズドのア        イソレータやグローブボックスでは、一        方向気流と低い流速を使用することが        ある。</p>
---	---

#### 参考資料 2. PIC/S Annex 1 改訂案

<p><b>Grade A:</b> The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making <b>aseptic connections</b>. Normally, such conditions are provided by a localised air flow protection, such as laminar air flow work stations or isolators. <b>Unidirectional air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value), the point at which the air speed measurement is taken should be clearly justified in the protocol. During initial qualification and requalification air speeds may be measured either close to the terminal air filter face or at the working height, Where ever the measurement is taken it is important to note that the key</b></p>	<p><b>グレード A:</b> 高リスクの作業を行う区        域、例えば充てん区域、ゴム栓ホ        ッパー、開口アンプル・バイアルを        扱う部分、<b>無菌接続</b>を行う部分等        である。通常そのような条件は局        所的な空気流による保護、例えば        ラミナーエアフローのワークステー        ション又はアイソレータにより提供        される。一方向空気流システム        は、気流速度測定を行うことが試        験計画書で明確に正当化されて        いる場所で測定した値で 0.36～        0.54 m/秒の範囲(ガイダンスの        値)で均一な流速の空気を供給        すること。当初の適格性評価及び        再適格性評価では、気流速度は        最終のエアフィルターに近い場</p>
--	---

<p>objective is to ensure that air visualization studies should correlate with the airspeed measurement to demonstrate air movement that supports protection of the product and open components with unidirectional air at the working height, where high risk operations and product and components are exposed. The maintenance of unidirectional airflow should be demonstrated and validated across the whole of the grade A area. Entry into the grade A area by operators should be minimized by facility, process and procedural design.</p>	<p>所か又は作業実施高さで測定することができる。しかし、測定場所に関係なく、重要な目的は気流可視化試験(スモークテスト)が気流速度測定と相関して、リスクの高い操作がされたり、製品や部品が曝露状態にある作業実施高さでの一方向気流により製品や開放状態の部品が保護されることを裏付ける空気の移動を示すことである。一方向気流の維持がグレード A 区域の全体にわたり実証されバリデーションされること。施設、工程や操作手順上の設計によりグレード A 区域へのオペレータの入室を最小化するべきである。</p>
---	--

参考資料 3. WHO (2011): WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 6, WHO-GMP for sterile pharmaceutical Products.

<p>Grade A: The local zone for high-risk operations, e.g. filling and making aseptic connections. Normally such conditions are achieved by using a unidirectional airflow workstation. Unidirectional airflow systems should provide a homogeneous air speed of 0.36–0.54 m/s (guidance value) at a defined test position 15–30 cm below the terminal filter or air distributor system. The velocity at working level should not be less than 0.36 m/s. The uniformity and effectiveness of the unidirectional airflow should be demonstrated by undertaking airflow visualization tests.</p>	<p>一方向の気流システムは、末端フィルター又は空気供給システムの下 15～30 cm の決まった位置で 0.36～0.54 m/s(ガイダンス値)で均質な空気を供給すること。作業位置での流速は、0.36 m/s 以上であること。</p>
---	---

#### 質問番号 10

##### 【ご質問】

アイソレータのグローブでの目視検査について、目視検査が重要とありましたが、グローブの目視検査については、製品の目視検査と同じように資格認定制度を認定する必要がありますか。それとも、手順を定めて教育訓練が行われていれば資格認定までは必要ないでしょうか。

##### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

製品の目視検査とは違い、アイソレータの場合、使用開始時並びに使用終了時にグローブに破れがないかどうか確認することです。なお、Annex 1 改定案では「バリアシステムの完全性試験及びグローブシステムのリーク試験を、目視的、機械的及び／又は物理的な方法で実施すること」とありますが、「及び／又は」は「又は」のみで良いのではないかと思います。

(回答者:高橋)

ご提案のとおりで、資格認定制度までは不要として問題ないと考えます。

## 質問番号 11

---

### 【ご質問】

- ①再使用可能製品を湿熱滅菌性についての評価については、ISO 17665-1 のどの章までを参照すればよいのでしょうか。4,5,7,8 章は関連する印象を受けましたが、日常監視は不要ではないかと考えています
- ②BI がすべて陰性になるハーフサイクルは通常 8D (SAL<sup>-2</sup>)という内容がありましたが、この出典は規格等にありま  
すか。
- ③ISO 11138 にはユーザもしくは製造者が菌数測定する際、その菌数は公称値の 50%から 300%に入っている  
ことの記載があります。これは要件ではないという認識でよろしいでしょうか。

### 【ご回答】

①(回答者:高橋)

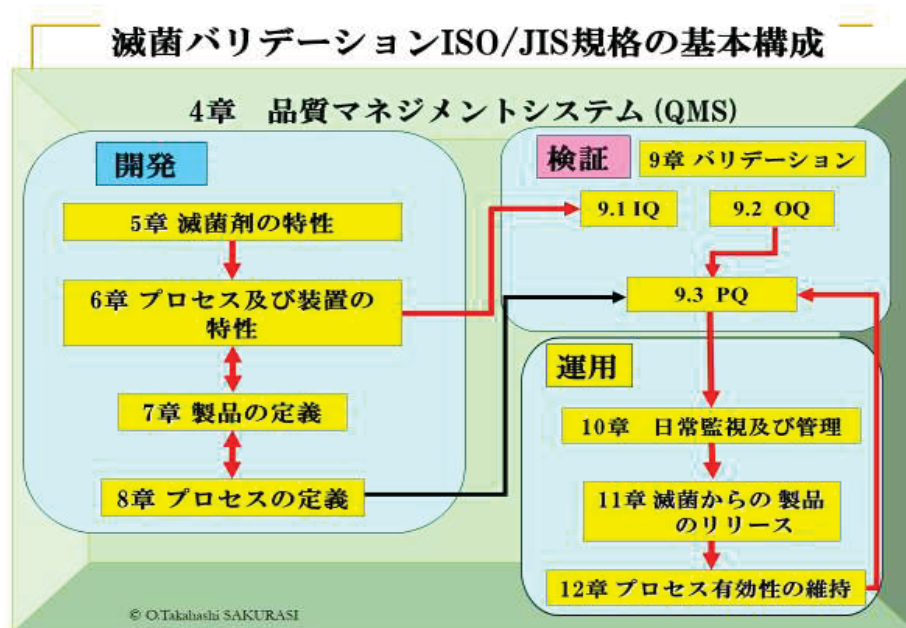
- 最初にご質問を、再使用可能製品を再使用可能医療機器(RMD)とし、**医療機関**における RMD の湿熱滅菌による再生処理についてと理解して回答いたします。すなわち、医療機関での RMD の再生処理のバリ  
デーションとして説明します。医療機関で使用された RMD は、通常は洗浄/消毒処理を行い、引き続き湿  
熱滅菌処理を行うこととなります。医療機関における RMD の湿熱滅菌処理については、ISO 17665-1 には  
明記されておりません。ISO 17665-2<sup>1)</sup>の Annex D の医療機関で特別考慮すべき点としての指針がありま  
す。残念ながら、ISO 17665-2 は JIS 規格となっておりますので、英文の ISO17665-2 をお読みいただ  
きませんか。なお、この ISO 17665-2 の附属書 C は、ISO 17665-1 の第 4 章から第 12 章までの全  
てを参照しており、もちろん日常監視は重要な項目となっております。医療機関で重要な点は、ISO 17665-1  
の第 5 章から第 8 章までは、自らが実施することではなく(逆に医療機関では不可能です)、再生処理する  
RMD の製造会社からの再生方法についての情報を適切に取得し、それに基づく検証並びに管理運用を  
行うこととなります。
- 次に、ご質問を再使用可能医療機器(RMD)のメーカーが RMD に添付すべき、ISO 17664<sup>2)</sup>に基づく医療機  
関における再生処理についての情報の収集のための RMD メーカーにおける検証についてと理解した場合に  
ついて回答いたします。医療機関での再生処理を想定した、RMD の設計(**7 章:製品の定義**)、RMD の医  
療機関における滅菌条件の開発(**8 章「プロセスの定義**」)を実施する形になります。**6 章**の「プロセス及び装  
置の特性」については、医療機関で用いる滅菌装置は医療機器として認証を受けた該当する滅菌装置仕  
様規格に適合したものですので、RMD メーカーでは滅菌装置の仕様の設定はしませんので該当しません。  
既存の医療機関向けの滅菌装置を導入して滅菌工程の検証を実施する形になります。ただし、装置が適切  
な機能を発揮するかの検証である **9 章の「IQ/OQ」**は、実験データの信頼性の意味からも必要となります。  
**10 章**の「日常監視及び管理」、**11 章**の「滅菌からのリリース」及び **12 章**の「プロセスの有効性の維持」は基  
本的に医療機関での担当される範疇になりますが、これらを円滑に実施していただくための情報は RMD の  
メーカーから提供されることが望ましいかとも考えます。また、RMD メーカーとして当然 QMS は必要ですので**第**

4 章は該当します。

#### 参考資料

- 1) **ISO17665-2:2009** ISO/TS 17665-2:2009 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1  
Annex D Special consideration for health care settings. (附属書 D 医療機関における特別考慮点)
- 2) **ISO17664:2017** Processing of health care products -- Information to be provided by the medical device manufacturer for the processing of medical devices (RMD メーカーが医療機関に提供しなければならない情報)

#### 対応セミナー資料

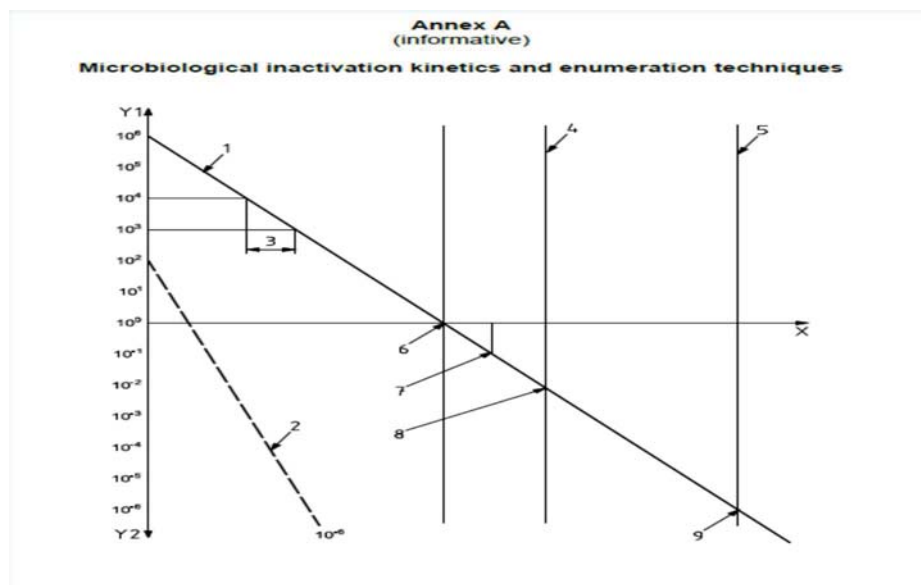


#### ②(回答者:高橋)

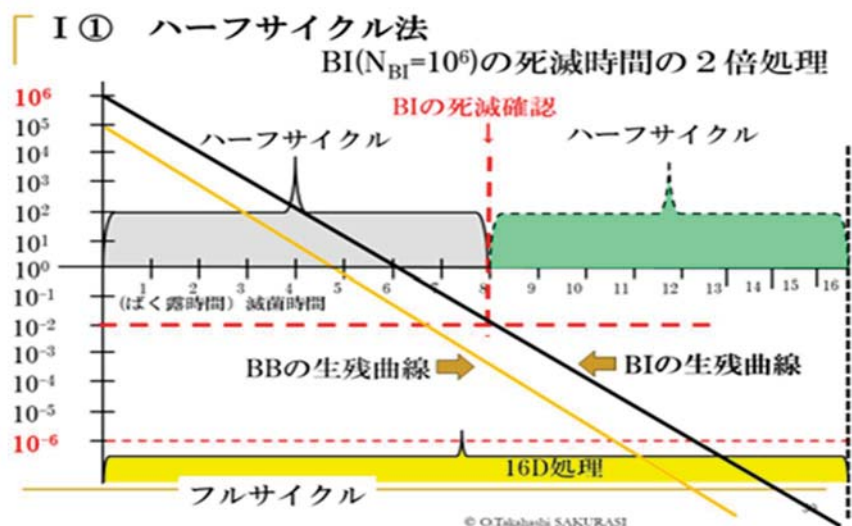
ご質問は、下記のセミナー資料のハーフサイクルのスライドについてと理解しました。下記の参考資料の ISO14161 (BI の選定、使用及び結果の解釈の指針) の第 7.2.2 項に、その旨の記載があります。図の中の 4 が half-cycle window になります。図の中の 8 が 8 log reduction になり、1%の生残確率になります。よって、8SLR で生残確率は 1%となり SAL は 1% (0.01) で  $10^{-2}$  となります。

#### 参照資料

- 1) **ISO 14161:2009** Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for the selection, use and interpretation of results  
**7.2.2** As illustrated in Figure A.1, there is a 1 % probability of positive growth with a spore-log-reduction of eight logs at the upper end of the half-cycle window.  
7.2.2 図 A.1 に示されるように、ハーフサイクルウィンドウの上端で、8 ログの SLR で陽性の確率は 1%である



対応セミナー資料



## I オーバキル法

### ① ハーフサイクル法

#### 手順

1. BI( $N_{BI} \geq 10^6$ )をPCDに入れ滅菌プロセスにかけBI**すべてが陰性**となるばく露時間(ハーフサイクル)を測定
2. ハーフサイクル時間の2倍の時間をばく露時間(滅菌時間)(フルサイクル)として設定する。

例：BI全てが陰性となるハーフサイクルは通常は8 D ( $SAL \leq 10^{-2}$ )程度になり、フルサイクルでの滅菌時間は**16 D**程度となり、製品適格性については過酷な条件

D値が1.5分の場合の滅菌時間は：16×1.5分=24分

© O.Takahashi SAKURAS1

42



③(回答者:佐々木先生)

ISO 11138 はバイオロジカルインジケータ(BI)の製造要件を示す国際規格です。例えば、USP<55> Biological Indicators - Resistance Performance Tests: Total Viable Spore Count にも「表示菌数の少なくとも 50%から 300%の回収率であること」とあります。私は、“要件”と捉えています。

対応セミナー資料

## Annex 1改訂案 滅菌用バイオロジカルインジケータ(BI)

- 8.38 適切な場所に配置された適切な生物学的指標体 (BI) は、滅菌を監視するための追加的方法として考慮することができる。BIは、製造業者の指示に従って保管し、使用する必要がある。新しいバッチ/ロットのBIを使用する前に、当該バッチ/ロットの品質について、生存可能な芽胞数及び同一性を確認する必要がある。

➡ BIの国際規格 ISO 11138-1のBI使用者の要件には、芽胞数計測や菌種確認などの要件はない。しかし、EP 5.1.2.(Biological Indicator)や USP<1035> Biological Indicators for Sterilizationでは、BIユーザーに芽胞数や菌種確認などを求めているので、BIの芽胞数計測や菌種確認は Annex 1要件になると思われる。

### 質問番号 12

---

#### 【ご質問】

イングランドで実施している NCG の検知はどのように行っているのか。チャンバ内の NCG をどのように検知しているのか。

#### 【ご回答】

(回答者:木村)

イングランドで実施されている NCG (非凝縮性ガス)の検知は、空気検出器にあたりますので、空気検出器につきましての説明を回答とさせていただきます。

空気検出器につきましては、欧州の医療機関向けの大型蒸気滅菌器の仕様についての規格である EN285<sup>1)</sup> において記載があります。NCG の性能要求事項は、8.2.4 項に記載されており、その試験方法は 19 項に記載されています。しかしながら、検出器の具体的な記載はありません。私も実物を見たことがありません。幾つかの海外メーカーのホームページ<sup>2),3)</sup>で、空気検出器についての記載がありますので、それを以下にまとめさせていただきました。(下記内容は、英文を私なりに翻訳し、理解した上での文章ですので、実際と違う部分があるかもしれません。ご了承ください。)

・検出器には温度検出方式と圧力検出式があります。

(ア) 温度検出方式の場合、チャンバからのドレーン配管上に枝管部を作り、その端部に温度センサーを取付します。チャンバ内が滅菌温度保持期間に入った際(チャンバ内が飽和蒸気で満たされた際)、チャンバ内に残留した空気や NCG は飽和蒸気より重いため、チャンバからのドレーン回路へ流されます。その量が多い場合、枝管部に空気が溜まり温度低下を招きます。この温度低下を検出し、異常であることを報知します。

(イ) 圧力検出方式の場合、チャンバからのドレーン配管上に枝管部を作り、その端部に圧力センサーを取付します。また枝管部は自動弁によりドレーン配管と隔離することが出来ます。更に隔離した枝管部は冷却出来る構造とします。(ジャケット式や冷却コイル式にて) チャンバ内が滅菌温度保持期間に入った状態(チャンバ内が飽和蒸気で満たされた状態)で、自動弁にて枝管部を隔離し、枝管部を冷却することにより、枝管内部は真空になります。この真空度が高ければ飽和蒸気が満たされていると考えられますが、真空度が低ければ、空気やNCGが含まれることが考えられます。この圧力値を検出し、一定圧力以上の場合、異常であることを報知します。

・検出器が異常であることを検出する温度や圧力の設定値の求め方については、EN285<sup>1)</sup>に記載されています。それはチャンバ内の滅菌温度保持期間中に、EN285<sup>1)</sup>の標準テストバックで測定する温度(計6点)の最低温度とチャンバ内の参照測定温度(滅菌制御温度)の温度差が2K(2℃)以上となった際、この時の検出器の温度や圧力の値が設定値となります。しかしながら、この調整にはかなりの時間がかかることが予想されます。

#### 参照資料

- 1) EN285:2015 Sterilization — Steam sterilizers — Large Sterilizers
- 2) <http://www.ksapharma.com/services/air-detectors/>
- 3) <https://www.pharmout.net/air-detectors-in-a-gmp-environment-what-are-they-and-where-did-they-come-from/>

### 質問番号 13

---

#### 【ご質問】

培地の滅菌は品温で121℃/15分間と書かれているものを目にしました。滅菌量によっては長時間必要であり、F値に換算すると大きな数字となります。滅菌保証と同じ考えで、BBによって滅菌条件を設定していいませんか。

#### 【ご回答】

(回答者: 高橋)

ご質問は、大量の液体培地等を容器に入れて高圧蒸気滅菌する場合、培地の製品適格性を確保しての滅菌条件の設定法についてと理解いたしました。培地の調製法に121℃ 15分間で処理することが培地メーカーから指示されており、当然バリデートされた条件で滅菌が必要となります<sup>1)</sup>。容器内の培地を温度センサーで測定したとき121℃ 15分間が達成されること確認する必要があります。ご指摘のように、高圧蒸気滅菌器で容器に入れた液体を滅菌する場合に、滅菌器の中に導入された蒸気の熱は容器の壁からの伝熱による加熱が大部分であり、容器内の液体状の培地は十分に攪拌または対流させない限り、容器内の培地は均一に加熱されないことになります。大きな容器で大量の液体を滅菌すると内部の温度差は大きくなります。よって、容器内の場所によって、F値に差がでてくることになり、F値が高いところでは、過剰な熱がかかり培地としての品質が確保できなくなる可能性があります。この場合、最も重要な点は、滅菌する培地を滅菌中に可能な限り、均一な状態で滅菌することになります。ここで基本的な問題ですが、ご提案のBBによる滅菌条件を設定しても、大型容器内の場所によるF値のバラツキは解消されず、大量の培地が均一に滅菌処理されることはありません。容器が小さい場合には、容器内の温度は比較的均一になりやすいのですが、それでも容器内の培地の粘度等の特性により均一性が確保しにくい場合もありますので注意が必要です。容器に入れる培地の量を適切に管理して、容器内の培地が均一に加熱される条件を確保することが必要となると考えます。

医薬品製造の分野ですが、大容量の液体の蒸気滅菌を行う場合には、内容物の均一性を保つために、容器を滅菌器の中で揺り動かして、絶えず内容物を攪拌させる機構を持ったものも採用されています。

## 参考資料

- 1) 新 GMP 微生物試験法(第3版) 第4章 微生物試験における基本的操作 9項 滅菌 1) 高圧蒸気滅菌  
株式会社 じほう

## 質問番号 14

### 【ご質問】

滅菌基礎セミナー内で湿熱滅菌では121℃以上となっていますが、JP17 では 121.1℃となっています、実際に基準となる温度はどちらになるのでしょうか。

### 【ご回答】

(回答者:山下)

ご質問は、湿熱滅菌の滅菌温度の基準を「121℃」あるいは「121.1℃」のどちらとするかということで理解いたしました。ここではその対象を、湿熱滅菌プロセスの「①設定条件としての滅菌温度」のことを指す場合と、「②F<sub>0</sub> の基準滅菌基準温度:PQ 等での熱浸透試験で算出する熱履歴(通例 F<sub>0</sub> 値での表記)の基準滅菌温度」のことを指す場合が考えられますので、両者について説明とさせていただきます。

なお、下記のごとくに、本セミナープログラム No.1 の「滅菌基礎」で、湿熱滅菌の一般的な温度条件として「121℃以上」と記載したものについては、一般的に高圧蒸気滅菌法の温度条件は121℃以上とされていることを表現したものです。ご了承頂ければ幸いです。

代表的な滅菌法の比較			
滅菌法	エチレンオキシド	乾熱	湿熱
一般的な温度条件	40～60℃	160℃以上	121℃以上
圧力変化	有	無	有
長所	低温処理が可能 適用範囲が広い 浸透性が高い	滅菌プロセス 変数少ない 毒性がない	短時間処理 薬剤を使用しない 毒性がない
短所	滅菌プロセス変数が多い(温度、EO濃度、湿度、時間) 毒性を持つ 長時間処理	高熱に弱いものは適用不可 長時間処理	熱/水に弱い物には 適用不可

© SAKURAISE

22

### ① 「設定条件としての滅菌温度」を指す場合

まず参考として、第16改正日本薬局方(JP16)の「微生物殺滅法の2.の滅菌法」についての項<sup>1)</sup>を説明します。この項では具体的な高圧蒸気法の設定条件の例を挙げていますが、これらの例示は微生物試験実施時の滅菌についてのものであり、医薬品の滅菌工程に適用するにあたっては、「最終滅菌法及び滅菌指標体」<sup>2)</sup>の項に準じた滅菌バリデーションが必要とあります。また現行の第17改正日本薬局方(JP17)でも、医薬品の滅菌が必要な場合は、「滅菌法及び滅菌指標体」<sup>3)</sup>の項を参照することとしています。すなわち「設定条件としての滅菌温度」とは、被滅菌物のバイオバーデンの情報に基づき、製品適格性を確保して目標となる無菌性保証水準を達成することができることの検証に基づき設定される湿熱滅菌プロセスの滅菌温度のことを示します。そのため、「設定条件としての滅菌温度」は対象となる被滅菌物やバイオバーデン及び製品の特性によって異なります。よ

って、あくまでも121℃は一般的な例示であり、個別に滅菌温度を含めた滅菌条件の設定が必要となります。医薬品の滅菌について、JP16 及び JP17 共に設定条件の滅菌温度として、121℃または121.1℃は例示されていません。滅菌条件は適切にバリデートすることが要求されます。

## ② 「F<sub>0</sub> 値の基準滅菌温度」を指す場合

F<sub>0</sub> 値は湿熱滅菌におけるプロセスの微生物不活化能力の程度であり、10℃の z 値(D 値を 10 倍変化させる温度変化の度数)を持つ微生物について、121.1℃の温度に等価な時間(分)で表される値になります。湿熱滅菌工程の検証を行う際には、滅菌プロセス中に被滅菌物の温度がどの程度上昇し保持するかを、温度プローブ等を用いて検証する熱浸透試験があります。その際に熱履歴(通例 F<sub>0</sub> 値での表記)を算出し、微生物不活性能力の程度を数値化します。計算式は以下となります。この時の滅菌基準温度は JP17 の用語の定義の項<sup>4)</sup>では 121.1℃とされています。

1. 6. F<sub>0</sub> 値：滅菌基準温度を121.1℃としたとき、D 値を10倍変化させる温度変化の度数として定義される z 値を10℃と仮定し、全加熱工程の致死係数(L)を積分して得られた滅菌熱量を T<sub>b</sub>における換算時間(分)で表したもの。

$$L = \log^{-1} \frac{T_b - T_b}{z} = 10^{\frac{T_b - T_b}{z}}$$

T<sub>b</sub>：滅菌器内又は被滅菌物内の温度

T<sub>b</sub>：滅菌基準温度(121.1℃)

$$F_0 = \int_{t_0}^{t_1} L dt$$

t<sub>1</sub> - t<sub>0</sub> = 処理時間(分)

(高橋補足回答)

ただし、JP16 の用語の定義の項<sup>5)</sup>においては、滅菌基準温度は121℃になっております。なぜ、JP17 で 121.1℃になったかは不明です。参考までに ISO17665-1 (JIS T0816)<sup>6)</sup>では121.1℃を滅菌基準温度としています。ちなみに、滅菌基準温度を121.1℃と121.1℃として計算した場合では、F<sub>0</sub> 値で概略ですが 2%程度の差になります。2%程度の差では無菌性及び製品適格性に大きく影響しないと推測します。

## 参考情報資料

- 1) 第16改正日本薬局方 参考情報 G4. 微生物関連 微生物殺滅法 2. 滅菌法 (2041 頁)
  2. 1 加熱法 (i) 高圧蒸気法
 

適当な温度及び圧力の飽和水蒸気中で加熱することによって、微生物を殺滅する方法をいう。

通例、高圧蒸気法の場合は次の条件で滅菌を行う。

115～118℃ 30分間、121～124℃ 15分間、126～129℃ 10分間
- 2) 第16改正日本薬局方 参考情報 G4. 微生物関連 最終滅菌法及び滅菌指標 (2036 頁)
- 3) 第17改正日本薬局方 参考情報 G4. 微生物関連 滅菌法及び滅菌指標体 (2429頁)
- 4) 第17改正日本薬局方 参考情報 G4. 微生物関連 最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース (2411頁)
  1. 用語 1.6 F<sub>0</sub> 値
- 5) 第16改正日本薬局方 参考情報 G4. 微生物関連 最終滅菌の無菌性保証 (2034頁)
  1. 用語 1.6 F<sub>0</sub> 値
- 6) ISO 17665-1:2006 (JIS T 0816-1:2010) 湿熱滅菌のバリデーション規格



## 質問番号 15

---

### 【ご質問】

アイソレータを使用しない方法(コスト低減)はどのようなものがあるのか(充填機等)。ホルマリン以外に最適な除菌方法はあるのか

### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

製造工程の無菌性は、人が介在せず、設備・装置が堅牢であるほど、高くなります。一般には、アイソレータ>クローズド RABS>オープン RABS>クリーンルームの順番に無菌性保証は異なります。ホルマリンでの除染が禁じられているわけではありませんが、一時、建物や家具製造に使用される接着剤や塗料に含まれるホルムアルデヒド等の有機物から発生する揮発性有機化合物が問題になりました。そのため、シックハウス(室内空気汚染)に厳しい規制がかかっておりますが、医薬品製造所におけるホルマリン燻蒸と一緒にすることはないと思います。ただし、ホルマリン燻蒸後はホルマリン濃度が規定値以下になってから入室するようにする必要があります。

## 質問番号 16

---

### 【ご質問】

前半のサクラエスアイ様の SAL の説明(D 値の○倍)と、佐々木先生の  $H_2O_2$  の実験データ  $H_2O_2$  は考え方が違っていたために、どちらの考え方が正しいのか疑問である。 $H_2O_2$  滅菌法は SAL の考え方(D 値の○倍)は通用しないのでしょうか。

### 【ご回答】

(回答者:高橋)(回答者:佐々木先生)

ご質問は、アイソレータの**除染**と最終滅菌を適用する製品の**滅菌**条件の設定についての考え方の違いについてのご質問と理解しました。佐々木先生からは、アイソレータの**除染**について過酸化水素の注入量と BI の生残率の関係をご説明いただきました(下記の対応セミナー資料 1 参照)。小職の説明いたしましたのは、最終滅菌における BI を用いた**滅菌**条件の設定となっております。**除染**と**滅菌**については、下記の参照資料<sup>1)</sup>の定義をご参照ください。最終滅菌では目標とする SAL(無菌性保証水準)  $\leq 10^{-6}$  となるように、医療機器や医薬品を滅菌処理します。小職から今回ご紹介したのは、BI を使用して  $SAL \leq 10^{-6}$  を達成する滅菌条件の設定についてでした。サイクル計算法ですと、BI の D 値を測定して、 $SAL \leq 10^{-6}$  を達成可能な滅菌時間(12D)を求めることになります。(下記の対応セミナー資料 2 参照)。これに対して除染では、医薬品や医療機器を製造する環境設備の生存微生物の除去ですので、滅菌で求められる  $SAL \leq 10^{-6}$  のレベルまでは処理しないことになります。BI が死滅するレベルですと、8D で  $SAL \leq 10^{-2}$  程度になるかと考えます(質問 11-2 参照)。

### 参考資料

#### 1) 平成 23 年厚生労働科学研究「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

##### 定義

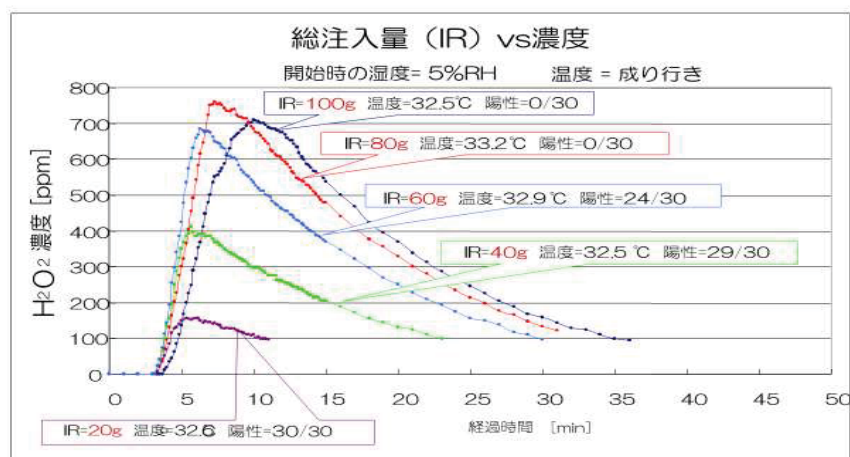
**2.25 除染(decontamination)**：再現性のある方法により生存微生物を除去し、又はあらかじめ指定されたレベルまで減少させることをいう。

**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。



## 対応セミナー資料

- 1. 佐々木先生セミナー資料



Shibuya

6.5m<sup>3</sup> アイソレータ

- 2. 高橋セミナー資料

### I オーバキル法 ② サイクル計算法

手順

1. BI ( $N_{BI} \geq 10^6$ ) をPCDに入れ滅菌プロセスにかけ  
前述の「直接計数法」又は「フラクションネガティブ法」によりBIのD値を算出

2. 算出したD値より  $SAL \leq 10^{-6}$  となる  
ばく露時間(滅菌時間)を設定

例: BIの菌数  $10^6$  で目標が  $SAL = 10^{-6}$  の場合,

$$SLR = \log 10^6 - \log 10^{-6} = 6 + 6 = 12$$

・ 滅菌時間 =  $SLR \times D = 12D$

・ D値が1.5分の場合の滅菌時間:

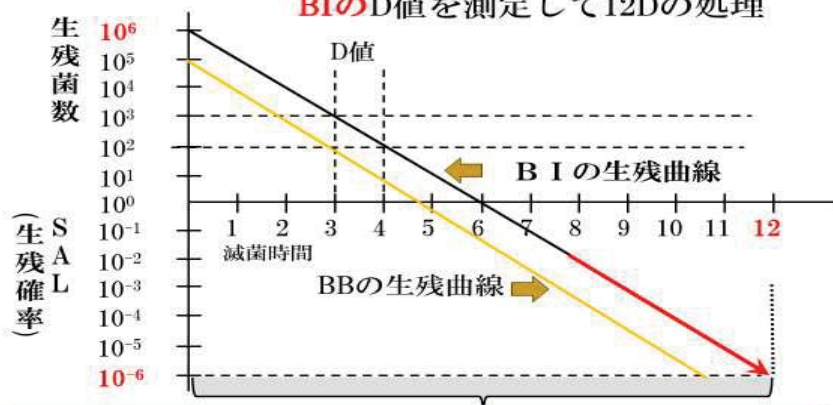
$$12D = 12 \times 1.5 = 18 \text{ 分}$$

© O.Takahashi SAKURASI

51

### I ② サイクル計算法

BIのD値を測定して12Dの処理



© O.Takahashi SAKURASI

52

## 質問番号 17

---

### 【ご質問】

PIC/S Annex1 の改訂案で RABS の設置はグレード B とありますが、最終滅菌を行う製品に対してもバックグラウンドはグレード B が必須でしょうか

### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

アイソレータの設置環境はグレード D 以上、RABS の設置環境はグレード B です。アイソレータは充填工程中、トラブルが発生してもグローブを介してトラブル解消措置を講じます。ドアを開けた際には必ず“除染操作”を行わなければなりません。一方、RABS は必要に応じてドアを開けることも可能です。ドアを開けても“除染操作”は不要です。グレード B 環境をバックにしたグレード A のクリーンブースと同じ考えです。最終滅菌製品の充填環境は、Annex 1 改定案では「8.2 最終滅菌製品の充てんは最低限グレード C の環境で実施すること」になっています。

## 質問番号 18

---

### 【ご質問】

EO 滅菌において、プレコンデショニングを行うことで、滅菌効率を一般的にどの程度向上できるのか。また滅菌効率を上げることで EO/ECH の残留を一般的にどの程度抑えることができるか。また、エアレーションの効率の向上は一般的にどの程度かわるのか。

### 【ご回答】

(回答者:高橋)

EO 滅菌において、滅菌対象物を加湿するプレコンコンデショニングにより、滅菌効率が高めるとの研究結果<sup>1)、2)</sup>があります。これは特定の材料および条件での検討結果になります。滅菌対象物の組成、表面状態、構成材料によって、滅菌効率並びにエアレーション効率について、どの程度それらが向上するかは一概に言えません。それぞれのメーカーが適用しようとする滅菌対象物ごとに、その製品特性に対して適切なプレコンコンデショニング工程、滅菌工程並びにエアレーション工程を設定していくことが必要となります。

## 参考資料

- 1) Phillips, C.R. & Kaye :The Sterilization Action of Gaseous Ethelene Oxide, I-IV. Am. J. Hyg., **50**,207 1949
- 2) GEORGE L. GILBERT, VERNON M. GAMBILL, DAVID R. SPINER, ROBERT K. HOFFMAN, AND CHARLES R. PHILLIPS: Effect of Moisture on Ethylene Oxide Sterilization. APPLIED MICROBIOLOGY Vol. 12, No. 6, p. 496-503 November,

## 質問番号 19

---

### 【ご質問】

- ①オートクレーブの PQ 時に積載するもの以外に庫内の上下4隅なども温度分布を確認したほうがよいでしょうか。
- ②RABS の空気の流速は均一であることがガイドラインに書いてあるのですが、HEPA フィルターの下の数ポイントの平均ということでしょうか。

③オープン、クローズ RABS の BI による検証は 4 log reduction で十分ということをうかがいましたが、文献等をご教示いただけないでしょうか

【ご回答】

①(回答者:木村)

積載するもの以外の庫内温度の確認は、行った方がより良いと考えます。

しかし、滅菌プロセスによっては注意が必要です。飽和蒸気滅菌プロセスの場合は、庫内が飽和蒸気で満たされるため問題はないと考えますが、容器封入プロセスを用いた場合は、積載状況により積載範囲以外の場所では熱水スプレーが当たらなかったり、攪拌が十分にできていない場合があります。これは容器封入プロセスが積載する製品に合わせて熱水スプレーを配置したり、積載範囲に合わせて蒸気と空気の攪拌領域を設定するためです。積載するもの以外の庫内温度を測定する場合、測定場所については何かしらの理由付けをした方が良いでしょう。上下四隅の測定であれば、「空の温度分布測定との比較のため」等の理由付けで、良いかと考えます。その他の考えられる測定場所としては、缶内温度の上端及び下端が分かるように、蒸気が供給されるノズル付近やドレーン排出ノズル付近も挙げられます

②(回答者:佐々木先生)

質問9に対する回答を参考にして下さい。

③(回答者:佐々木先生)

日本薬局方参考情報「消毒法及び除染法」に部屋の除染レベルが記載されています。オープン RABS は、グレード B 環境にあるクリーンベンチや安全キャビネットと同じ除染レベルと考えていただければと思います。ただし、クローズド RABS は構造によっては、アイソレータと同じような除染も可能な場合があります。

## 質問番号 20

---

【ご質問】

滅菌バリデーション ISO/JIS 規格で第12章プロセスの有効性の維持で計器等の校正頻度は12か月以内とあるが、12か月を超えた場合は、どのような対応をすればいいのか。

温度センサー数、場所の根拠について自社でチャンバ内の上下、左右に設置し、被滅菌物に対しても熱が上がりにくいものに対して測定しているが(文書に理由記載して)、考え方は間違いないのか。他の考え方がい内容はあるか。

【ご回答】

(回答者:吉田)

質問の内容は、2つの内容となっております。各内容別に説明致します。

1) 質問「滅菌バリデーション ISO/JIS 規格で第12章プロセスの有効性の維持で計器等の校正頻度は12か月以内とあるが、12か月を超えた場合は、どのような対応をすればいいのか。」について回答します。

「滅菌バリデーション基礎のテキスト(29 ページ)」に、湿熱滅菌については「計器の校正頻度適格性の再確認は:12 か月以内(パート 2:12.2 項)」と記されていますので、その内容の質問に回答致します。

ISO 17665-2(パート 2)の 12.2 項には、12 か月以内との校正頻度で実施するのが望ましい<sup>1)</sup>とは記されていますが、ISO17665-1(パート 1)の規格本文は要求事項であるのに対して、パート 2 はガイダンス(指針)になります。従って、校正頻度が 12 か月以内に限定される事を要求するものではありません。

次に、校正を対象とする計器の校正頻度が、12か月以内と定められていて、12か月を超えた場合には、各社で定めている逸脱管理の規則に従って報告や再測定を行い、CAPA(是正措置及び予防措置)を実施する事になると考えられます。製造工程等に於いて、上記のような校正期限を超えた場合には、計器の校正が定期的に検証されていないことにより、測定系の信頼性が担保されていない事となりますので、当該工程の逸脱と判断される事となります。該当の計器の校正を行い問題が無ければ、直近の数ロットの製品の品質や関連する管理データを確認することにより、(逸脱管理の規則に、当該ルールが事前に規定されているという条件のもとに)当該工程が、正常にコントロールされていたと判断する事(対応の一例)もあります。

(高橋補足回答)パート2は指針ですので実施するのが望ましいこととなりますが、実施しない場合はその根拠は問われる可能性があります。また、校正頻度は、一律に12か月以内とするのではなく、計器の性能や製品品質への影響を考慮して、そのリスクのに基づき設定すべきと考えます。

2) 質問「温度センサー数、場所の根拠について、被滅菌物に対しても熱が上がりにくいものに対して(文書に理由記載して)考え方は間違いないのか」について回答します。

「被滅菌物に対しても熱が上がりにくいものに対して」と記されていますが、文脈から「熱が上がりにくい箇所に対して」あるいは、「熱が上がりにくい被滅菌物に対して」のどちらかの場合と考えられます。どちらの場合でも、測定計画/結果の文書に、温度センサー数や場所の根拠について、理由を記載するのは良い考え方であり、GMPの趣旨にも合致する良い方法です。理由が記されていますと、当該工程に何かあった時にはその測定の内容に関するトレースが可能となります。他の考え方につきましては、残念ながら、回答者は知見がありません。

## 参考資料

### 1) ISO/TS 17666-2: 2009(E) (パート2)

#### 12 Maintaining process effectiveness

##### 12.2 Recalibration (再校正)

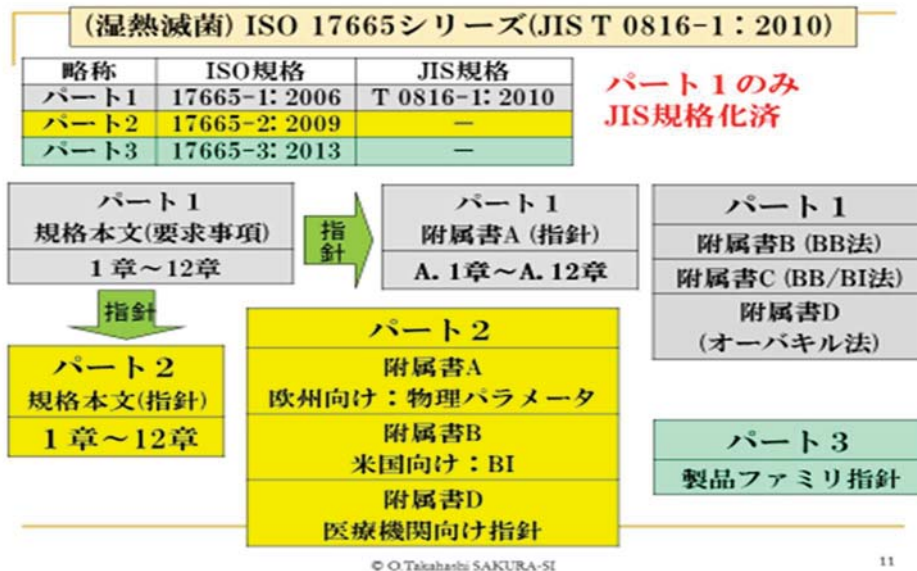
The interval between recalibration of each measuring chain **should not exceed 12 months** and should be reduced if there is unscheduled maintenance or evidence of inaccuracy.

## 対応セミナー資料

滅菌バリデーションISO/JIS規格	
第12章 プロセス有効性の維持	
湿熱滅菌	EO滅菌
「適格性の再確認」の実施頻度：原則1回/年 (パート2:12.4項)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1回/年データレビュー⇒「適格性の再確認」の選定次のスライド参照</li> <li>・パラメトリックリリース時⇒1回/年の「適格性の再確認」</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・＜飽和蒸気プロセス＞ <ul style="list-style-type: none"> <li>＞空気漏れ試験</li> <li>＞蒸気浸透試験</li> </ul> </li> <li>・職員健康管理</li> <li>・作業環境清浄度管理</li> <li>・計器の校正頻度：12ヶ月以内 (パート2:12.2項)</li> </ul>	

滅菌バリデーション基礎 (29 ページ)





## 滅菌バリデーション基礎 (11 ページ)

### 質問番号 21

#### 【ご質問】

自社のアイソレータでも充填毎に落下菌、微粒子測定、付着菌をしているが、今まで菌が認められたことはない。アイソレータ内の落下菌、付着菌は今までの実績によってはしなくてもよいのか。微粒子は常時測定している（パーティクルカウンタ）ので微粒子のみでもよいのか。

#### 【ご回答】

(回答者:佐々木先生)

アイソレータ”を使用した場合を一括りにして議論することはできませんが、堅牢なアイソレータシステムを用い、バリデートされた条件で過酸化水素除染を行い、アイソレータ内に持ち込む資材や薬剤が完全に滅菌されているなら、微生物管理ではなく、微粒子管理でよいと思っております。私の関係者には、以下のように指導しています。

1. 将来、微粒子を中心にしたモニタリングに切り替えることを目指して、微粒子計測計(Particle counter)をクリティカルな場所、3カ所くらいに設置する。
2. 1年間は予め定めた手順に沿って、微生物と微粒子をモニタリングし、その結果を年次照査でレビューする。  
微生物が計測されていないなら、微生物のモニタリング頻度とモニタリング箇所を半分くらいにすることを年次照査結果として、上層部に報告する。承認が得られたなら更に1年間、微生物と微粒子をモニタリングし、1年目のモニタリング結果同様、微生物が計測されていないようなら、微粒子中心の環境モニタリングに切り替え、微生物のモニタリングは、例えば週に1回行うようにする。



