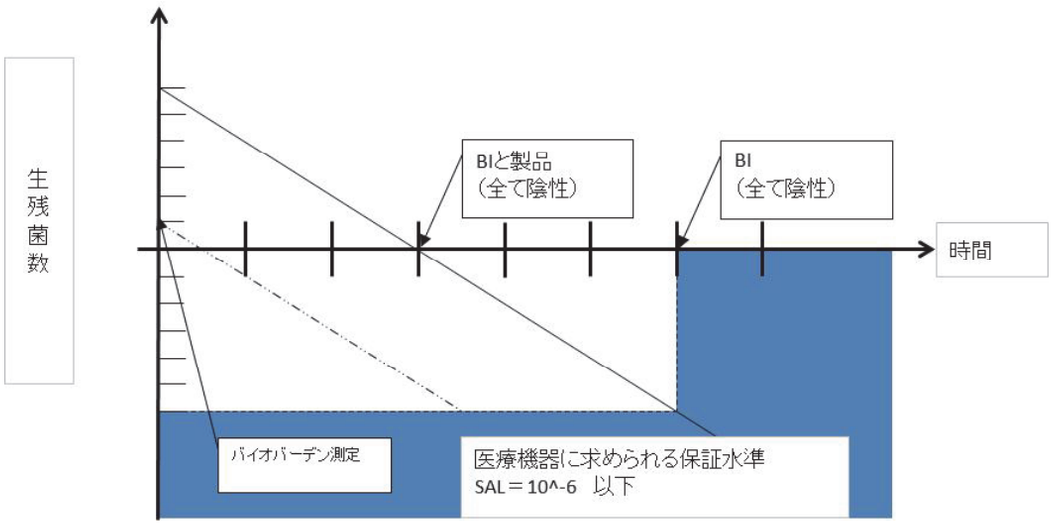

図 2　ハーフサイクル法の概要図

バイオバーデン測定については以前の滅菌バリデーション基準では要求されていないためバリデーション事例もあったようであるが、ハーフサイクル法が成立するための根拠になるものであり実施することが必要である。

なお、バイオバーデン数の基準は要求されていないが、滅菌パラメーターの一部ととらえられているため、自社で設定した管理水準を超えないように定期的なバイオバーデン測定を行わなければならない。

2.2　ハーフサイクル法

2.2.1　BI の妥当性とバイオバーデンの必要性について

2.1 で記載した通り、バイオバーデン数が 10^{-6} の担保に直接関与することはない。直接評価する BI の保持菌数が 10^{6} であるため、製品バイオバーデン数の増加は 10^{6} で設定した滅菌バリデーションの結果を無効にする可能性がある。よってバイオバーデンの管理と監視が前述の通り求められている。

BI は規格要求に適合したものを使用する必要がある。一つは BI メーカーに対する要求があり、これを満足した BI であることを購買品管理や変更管理とリンクさせておくと良い。

また、使用者に対する要求もあり、これは受入検査手順等で定めておく必要がある。

2.2.3　素材材料への滅菌適合性

EOG 滅菌の場合、他の滅菌方法と比べ材料に対する要求は少ない。ISO11135 にも記述があるが材料への影響を考慮する必要がある。親水性のコーティング剤が施される場合は湿度の影響を考慮する必要がある。また、ガスが浸透する構造であるのか、空気が除去される構造になっているのか考慮しなければならない。

塩素を含んだ材料の場合、EO と反応して、エチレンクロロヒドリンを生成するため、高濃度のエチレンクロロヒドリンが残留した状態で使用されないよう注意を要する。

3.　規格対応滅菌バリデーション手順・事例

3.1　設備適格性の確認

設備適格性の確認は、「据付時適格性の確認」、「キャリブレーション（校正）」、「運転時適格性の確認」から構成される。据付時適格性の確認は変更時にも影響度に応じて実施する。

3.1.1　据付時適格性の確認（IQ）

3.1.1.1　図書と図面の準備　- メーカーから入手する書類とユーザーが準備する書類 -

設備、機器の導入時には、据付時適格性の確認（Installation Qualification: 以下、IQ）を行わなければならない。IQ を行う前には、予め必要な文書・図書を備えておかなければならない。メーカーから入手する書類とユーザーが準備する書類がある。

①仕様書 : 製造業者名、型式、寸法、構造、材質（配管を含む）、使用圧力、警報、制御機器類、自動運転機能、蒸気やエアー・給排水等必要なユーティリティ、排ガス処理装置・換気設備等の安全機能。

②設計制作図面 : 配管系統図（可能であれば、組立図も）、設備据付図、電気計装図、シーケンス図、センサー設置位置等。

③各種証明書 : チャンバー及び配管類の材質証明書、エアーフィルターの検査証明書、計器類の検査証明書・校正証明書（トレーサビリティ証明書も必要）。

④取扱説明書 : 通常運転時の方法の他に、初期設定の方法、異常時の対処方法、点検時の部品交換の方法、日常・定期点検の項目、その他維持管理に関わる項目。

表 2　EOG 滅菌装置　警報の確認項目（例）

実施項目		確認内容
1.	扉ロック機能	運転中に扉開ボタンを押し、ロックが維持されていること。
2.	真空時間規制	初期減圧に設定時間以上要した場合、リークと判断し異常工程に進むこと。
3.	過温警報	警報設定温度を超えた場合に、警報を出し冷却水を導入する。
4.	ガス導入温度低下	ガス導入中に、ガス温度が設定値を下回った場合に気化していない EO が導入されたと判断し工程を停止すること。
5.	曝露時過圧低圧警報	警報設定圧までチャンバー内圧力が上昇または加工した場合に異常工程に進むこと。
6.	停電工程保持	運転中に主電源を OFF にする。電源 ON 時に工程が保持されていること。（可能であれば、停電印字があると良い）。

確認内容では、判定基準を記載しているが規格要求として精度が記載されているものは曝露時温度とコンディショニング湿度である。

設定温度や設定圧力は、自社で使用する場合を想定して設定する。初期導入の場合は製品の滅菌パラメーターが決定していないため仮のものとなる。据付時にメーカーが行う試運転条件で行うケースもあるが、試運転時の設定は設備の性能限界で行うことを要求するため自社で運転する際の仮設定としてはふさわしいものではない。製品の耐熱性や圧力変化に対する抵抗性から設定すると良い。

温度分布、湿度分布の測定点数は ISO11135 や JIS に定められているためそちらを参照されたい。温度分布の測定点はチャンバー内に均等に分布させることが一般的であるが、温水が循環していない箇所やガス出口、蒸気出口周辺は抑えておくと良い。EN1422 と ISO11135-2 では、滅菌装置の壁面の温度測定について触れられている。

ISO11135 や JIS には述べられていないが、温度の評価として曝露時間を通して設定値 ± 3℃であることとしている。開始時や終了時のみで判定してしまうと、曝露工程中の温度の逸脱を許容してしまうためである。曝露工程中の温度の最大値と最小値を評価すると良い。これはプレコンディショニング中及びエアレーション中の雰囲気温度、製品温度にも適用される。

OQ の際でも良いが、関連する補助システムの性能確認として蒸気や給水の水質 ISO11135

3.2.3.2　時間の設定

時間以外のパラメーターの設定後に、BI を設置した製品を用いてプレコンディショニング時間と曝露時間を設定する。最も滅菌されにくい部位 / 最も滅菌されにくい製品と MPQ で使用する場合は MPQ 用の PCD の選定も行う。図 6 のフローを参考に行われる。

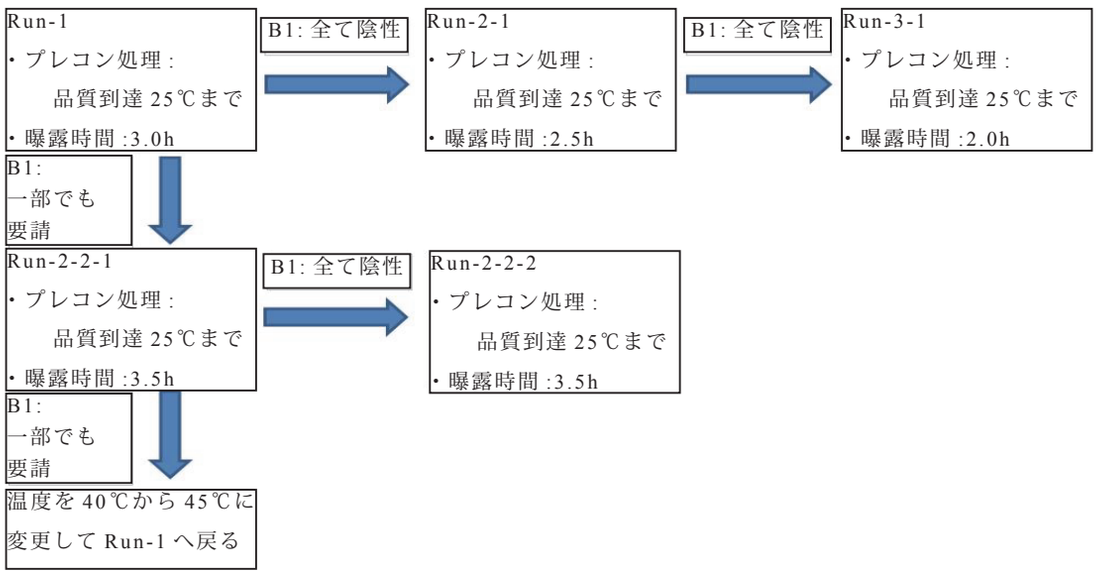

図 6　曝露時間の設定検証フロー（例）

表 3 は時間の設定の結果、決定した滅菌条件である。同時に MPQ 用 PCD と代表製品の選定も行った結果を示す。

表 3　曝露時間の設定検証結果（例）

試験名	条件	BI 生残数				
		製品 A		製品 B	MPQ 用 PCD 50cm	MPQ 用 PCD 75cm
		活栓部	逆止弁後	チューブ中間		
Run-1	40℃ ,2.0h	3/3	3/3	0/3	2/3	3/3
Run-2	40℃ ,2.5h	2/3	1/3	-	1/3	3/3
Run-3	40℃ ,3.0h	1/3	0/3	-	0/3	2/3
Run-4	40℃ ,3.5h	0/3	-	-	-	1/3
Run-5	40℃ ,4.0h	-	-	-	-	0/3

Q12: 製品内の滅菌抵抗性と PCD との相関のバリデーションの際に同一 BI を使う必要があるか ?（製品内は紙片型 BI で PCD は培地一体型 BI を使用する等）

A12: 滅菌抵抗性の相関をとることが目的であるため、変動要因は相関対象のみとすることが一般的である。この場合、製品内に設置した場合と PCD に設置した場合の滅菌抵抗性を確認することが目的であるため、変動要因は PCD 内か製品内かに絞って評価することとなる。仮に、相関が取れない結果が出た場合、原因が BI にあるかもしれず、菌数なのか製法なのか原因の特定に至らないことが想像できるためである。

滅菌抵抗性の比較が目的ではなく、PCD は培地一体型 BI を使用し製品内は紙片型 BI を使用することを目的として「BI の同等性」について評価を行う場合は、「培地一体型 BI を設置した PCD」と「紙片型 BI を設置した PCD」の結果を比較すると良い。

Q13: PIC/S での滅菌バリデーションの取扱いとは ?

A13: 医薬品 GMP において、滅菌バリデーション基準が大きく変更されました。

平成 17 年 3 月 30 日付けの「施行通知」（薬食監麻発第 0330001 号）について PIC /S の GMP ガイドラインとの整合性を図るため、次のように改める。（一部略）

（2）第 3 章第 4「バリデーション基準」について

ア . バリデーションは、品質リスクを考慮して実施するよう明記。

イ . バリデーションの目的を達成するために、製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報の活用、必要な技術移転を実施するよう明記。

ウ . バリデーション全体を総括したマスタープランについて明記。

エ . バリデーションの定義を見直し、バリデーションを実施する際の基本的な要件（適格性評価、プロセスバリデーション、洗浄バリデーション、再バリデーション、変更時のバリデーション）を規定。

対象は医薬品のため、医療機器の滅菌バリデーションは ISO11135 に準拠することで対応可能ですが、医薬品容器等製品によっては対応が要求される可能性があります。

バリデーションとは直接関係ありませんが、監査の傾向として、工程監視や制御に用いるコンピューターバリデーションが要求されます。又、温度等のパラメーターが判定基準に収まっていることを確認するために、生データから手計算で判定するのではなく EXCEL の計算式を入力したシートを用いる場合には、計算式が正しく改ざんできない管理が必要となってきています。