

投与経路	K (EU/kg)
静脈内	5.0
静脈内：放射性医薬品	2.5
脊髄腔内	0.2

また、 M は体重 1 kg 当たり 1 時間以内に投与する注射剤の最大量である。 M の単位は、投与量が製剤の容量に基づく場合は mL/kg、主薬の質量に基づく場合は mg/kg 又は mEq/kg、主薬の生物学的単位に基づく場合は 単位/kg で表す。

- 備考 1. 質量又は単位に基づいて投与する製剤では、主薬の表示量を基準としてエンドトキシン規格値を設定する。
2. 成人の体重 1 kg 当たりの最大投与量を算出するとき、成人の平均体重として 60 kg を用いる。
3. 体重 1 kg 当たりの小児投与量がその成人投与量よりも多いときは、小児投与量に基づいてエンドトキシン規格値を設定する。
4. 上記の表に示した投与経路区分以外の経路で投与される医薬品等の K 値は、静脈内投与の K 値を準用する。

5. 最終滅菌医薬品の無菌性保証

「最終滅菌法及び滅菌指標体」に示すように、最終滅菌を適用できる医薬品には、通例、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行わなければならない。 10^{-6} 以下の無菌性保証水準は、物理的及び微生物学的手法に基づく滅菌工程のバリデーションを通して証明できるものであり、滅菌製品の無菌試験によって証明できるものではない。本節では、最終滅菌を適用した製品に対して無菌試験を実施せず、滅菌工程の重要管理項目を適正に管理することによって製品を出荷させるパラメトリックリリース（照射滅菌の場合は、ドジメトリックリリースという）に必要な事項を示す。パラメトリックリリースとは、滅菌機構が十分に解明されており、その重要管理項目も明らかで、適切なバイオリジカルインジケータを用いてその滅菌工程を微生物学的にバリデートできるときに適用できる方法である。

1. 定義

本節で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

1.1 最終滅菌

被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法をいう。

1.2 バリデーション

工程が恒常的に予め定めた規格に適合していることを示すための計画、実施及び記録とその解釈のために必要なデータを得るための方法を文書化したもの。

1.3 定期的再バリデーション

工程が恒常的に予め定めた規格に適合していることを定期的に再確認するために実施するバリデーションで、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造するために妥当であることを検証すること。

1.4 設備適格性の確認

製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼働することを設備の据付時及び運転時に確認すること。

1.5 稼働性能適格性の確認

工程管理手順書に従って操作したとき、機器が保証され、規格に適合する製品を製造する証拠が得られていることを物理的、化学的及び微生物学的に確認すること。

1.6 滅菌工程を支援するシステム

酸化エチレンガス滅菌におけるプレコンディショニング設備及びエアレーション設備、高圧蒸気滅菌における蒸気供給設備、放射線滅菌におけるローディング装置等の滅菌装置に付帯する設備をいう。

1.7 品質システム

品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造（責任、権限及び相互関係）、手順、及び経営方法をいう。

1.8 変更管理システム

工程管理が継続的に実施されていることを保証するため、医薬品の品質に影響をもたらす可能性のある全ての変更事項を対象として評価するように立案設計されたシステムをいう。

1.9 F_0 値

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°C 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_b における換算時間 (分) で表したものを。

$$L = \log^{-1} \frac{(T_0 - T_b)}{Z} = 10^{\frac{(T_0 - T_b)}{Z}}$$

T_0 : 滅菌器内又は滅菌物内の温度

T_b : 滅菌基準温度 (121°C)

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

$t_1 - t_0$ = 処理時間 (分)

1.10 制御装置

計測可能な物理的パラメーター（温度、湿度、圧力、時間、線量等）を制御する装置、計測機器及び記録計等を含む装置/計器の総称

1.11 パラメトリックリリース

最終製品の試験結果によるものではなく、バリデーションの結果を基にして、滅菌工程の重要パラメーター（温度、湿度、圧力、時間、線量等）及び製造記録等を照査して、出荷の可否を判断すること。

2. 滅菌バリデーション

2.1 実施対象

無菌医薬品の製造業者（以下、「製造業者」という）は、品質システムを確立した上で、原則として以下の項目について該当する品目の滅菌バリデーションを実施し、滅菌バリデーションの結果に基づいて日常の滅菌工程管理を行うこと。

a) 滅菌工程

b) 滅菌工程を支援するシステム

2.2 滅菌バリデーション手順書

2.2.1 製造業者は、滅菌工程管理の手順に関して、次に掲げる事項を定めた「滅菌バリデーション手順書」を作成しなければならない。

- a) バリデーション責任者の業務範囲及び権限に関する事項
- b) 滅菌バリデーションの実施時期に関する事項
- c) 滅菌バリデーション計画書の作成、変更及び承認に関する事項
- d) 滅菌バリデーション実施結果の報告、判定及び承認に関する事項
- e) 滅菌バリデーションに関する書類の保管に関する事項
- f) その他、必要な事項

2.2.2 滅菌バリデーション手順書には、制定者及び制定年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由を記載すること。

2.2.3 製造業者は、滅菌バリデーション手順書の内容についての改廃に係わる手続きを明確にした上で、滅菌バリデーション手順書を適切に管理すること。

2.3 バリデーション責任者

製造業者は、滅菌バリデーションに係わる責任者をおくこと。責任者は、滅菌バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行うこと。

2.3.1 滅菌バリデーション手順書に基づき製造しようとする品目について、滅菌バリデーションの実施計画書を作成する。実施計画書には、滅菌バリデーションの実施内容を考慮した上で、次の事項を定める。

- a) 対象医薬品名（品目名）
- b) 当該滅菌バリデーションの目的
- c) 期待される結果
- d) 検証の方法（検証結果の評価方法を含む）
- e) 検証の実施期間
- f) 滅菌バリデーションを行う者（担当者）の氏名
- g) 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由
- h) 当該滅菌バリデーションに関する技術的条件
- i) その他当該滅菌バリデーションの実施に必要な事項

2.3.2 前号に定める計画書に従い、次の滅菌バリデーションを実施する。

- a) 製造業許可及び製造品目追加（変更）許可を取得する際に実施する滅菌バリデーションの実施項目
 - 1 製品適格性の確認
 - 2 設備適格性の確認
 - 1) 据付時適格性の確認
 - 2) 運転時適格性の確認
 - 3 稼働性能適格性の確認
 - 1) 物理的稼働性能適格性の確認
 - 2) 微生物学的稼働性能適格性の確認
- b) 製造業許可更新時まで実施する滅菌バリデーション
 - 1 変更時の再バリデーション
 - 2 定期的再バリデーション（実施項目等は滅菌方法を考慮して定めること）

2.3.3 滅菌バリデーションの結果を判定し、無菌性を保証していることを確認する。

2.3.4 滅菌バリデーションの結果を製造管理者に対して文書により報告する。

2.3.5 日常の滅菌工程管理を行う。

3. 微生物の管理プログラム

パラメトリックリリースを採用する場合、製品原料、容器/

栓及び滅菌前製品中のバイオーバーデン管理が重要である。バイオーバーデン数を予め定められた方法及び頻度によって測定し、必要に応じて検出された微生物の性状検査、当該滅菌法に対する抵抗性を調べる。また、医薬品製造区域における環境微生物の評価方法については、「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」を参照すること。

4. 滅菌指標体

滅菌工程の管理又は滅菌の指標として使用されるもので、バイオロジカルインジケータ（BI）、ケミカルインジケータ（CI）及び線量計などがある（最終滅菌法及び滅菌指標体参照）。滅菌指標体を使用する際には、環境及び人体への安全性を考慮し、必要に応じて適切な注意を払うこと。滅菌バリデーション及び日常の工程管理に使用する BI は、その仕様を規定し、文書化すること。日常の工程管理に BI を用いる場合には、その形状、製品又は模擬製品への負荷形態等は、微生物学的稼働性能適格性の確認を行う際に用いたものと同一又は同等以上の抵抗性を持つことが確認されたものでなければならない。

5. 変更管理システムの確立

滅菌に係わる品質に大きな影響を及ぼす滅菌装置、載荷形態及び滅菌条件等の変更は、当該医薬品のパラメトリックリリース条件の変更に該当する。滅菌バリデーション手順書に変更管理システムを定め、予め特定した変動要因の変更に当たっては、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に保証することが妥当であることを検証しなければならない。また、バリデートされた滅菌工程での変更を実施するに先立ち、適切な責任組織より当該変更の実施についての承認を受ける必要がある。

6. 出荷手順

最終滅菌製品のパラメトリックリリースによる出荷に必要な条件を明記した出荷手順書を作成すること。出荷に当たって評価すべき記録としては、以下のものが含まれる。

なお、滅菌法によっては、これらの項目の一部を省略又は緩和できる。

- a) バッチ記録
- b) 製造環境の微生物評価データ
- c) 原料、滅菌前製品のバイオーバーデンデータ
- d) 滅菌指標体に関するデータ
- e) 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステムの維持管理に関するデータ
- f) 滅菌パラメータの管理に関するデータ
- g) 計器の校正に関するデータ
- h) 再バリデーションデータ
- i) その他

7. 重要管理項目

各滅菌法における重要管理項目を示す。

7.1 高圧蒸気滅菌

高圧蒸気滅菌は、滅菌チャンバー内で適当な温度及び圧力まで飽和水蒸気を発生、又は導入し、所定の時間加熱することにより、微生物を殺滅する方法で、被滅菌物へ直接飽和蒸気を暴露させる飽和蒸気滅菌と、アンプルなどの容器内の液体に外部より湿熱エネルギー又は高周波エネルギーをあてる非飽和蒸気滅菌に大別される。

7.1.1 重要管理項目

医薬品の滅菌に係わる品質に影響を及ぼす工程パラメータを特定し、それぞれのパラメータの許容変動域を規定した工程管理手順書を作成すること。高圧蒸気滅菌における重要管理項目を以下に示す。

- a) 熱履歴（通例、 F_0 値で表示）
- b) 温度
- c) 圧力
- d) 時間
- e) 製品の載荷形態/載荷密度
- f) その他、必要な事項

7.1.2 ユーティリティ

高圧蒸気滅菌に必要なユーティリティ及び制御装置については、その品質及び精度を定めること。

- a) 使用する蒸気の品質
- b) 滅菌器の中に戻し等のため導入する空気品質
- c) 冷却のため用いる水の品質
- d) 温度制御装置の精度
- e) 圧力制御装置の精度
- f) 時間制御装置の精度
- g) その他

7.2 酸化エチレンガス滅菌

酸化エチレンガスは、低温下での滅菌が可能で、一般に被滅菌物を損傷することは少ないが、毒性を有するためその取り扱いには細心の注意が必要である。滅菌工程はプレコンディショニング、滅菌サイクル及びエアレーションからなる。プレコンディショニングとは、滅菌サイクルに先立ち、部屋又は容器内において温度及び相対湿度を仕様の範囲に達するように製品を処理する工程をいい、滅菌サイクルは、実際の滅菌工程を指し、空気除去、コンディショニング（使用する場合）、滅菌ガスの注入、滅菌状態の維持、滅菌ガスの除去、空気置換からなる。エアレーションとは、滅菌器内又は別の場所で残留酸化エチレンガスを除去する工程をいう。

7.2.1 重要管理項目

酸化エチレンガス滅菌における重要管理項目を以下に示す。

7.2.1.1 プレコンディショニング（行う場合）

- a) 時間、温度、湿度
- b) 製品の載荷形態/載荷密度
- c) 滅菌載荷の温度及び/又は湿度
- d) プレコンディショニング終了から滅菌開始までの時間
- e) その他、必要な事項

7.2.1.2 コンディショニング

- a) 減圧を行うならば、到達圧と所要時間
- b) 減圧保持時間
- c) 時間、温度、圧力、湿度
- d) 滅菌載荷の温度と湿度
- e) その他、必要な事項

7.2.1.3 滅菌サイクル

- a) 滅菌ガス導入による圧力上昇、導入時間、最終圧力
- b) 酸化エチレンガス濃度（滅菌器内ガス濃度の直接分析が望ましいが、困難な場合には以下の方法も許容される）
 - i) 使用するガスの質量
 - ii) 使用するガスの容積
 - iii) 初期減圧度とガス投入圧からの換算式採用
- c) 滅菌器内の温度

- d) 滅菌載荷物の温度
- e) 作用時間（暴露時間）
- f) 製品の載荷形態/載荷密度
- g) BI の設置点及び培養結果
- h) その他、必要な事項

7.2.1.4 エアレーション

- a) 時間、温度
- b) 載荷滅菌物の温度
- c) 滅菌容器及び/又はエアレーション室内の圧力変化
- d) エアレーション室内の空気又は他のガスの変化率
- e) その他、必要な事項

7.2.2 ユーティリティ

酸化エチレンガス滅菌に必要なユーティリティ及び制御装置については、その品質及び精度を定めること。

- a) 酸化エチレンガスの品質
- b) 注入する蒸気又は水の品質
- c) 滅菌終了後、置換する空気品質
- d) BI の品質
- e) 温度制御装置の精度
- f) 圧力制御装置の精度
- g) 湿度制御装置の精度
- h) 時間制御装置の精度
- i) その他

7.3 放射線滅菌

放射線滅菌とは、電離放射線の照射によって微生物を殺滅する方法をいう。電離放射線には、 ^{60}Co や ^{137}Cs などの放射性同位元素から放射されるガンマ (γ) 線と電子加速器から発生する電子線や制動放射線 (X 線) がある。 γ 線は二次的に発生する電子で細胞を死滅させるのに対し、電子線は電子加速器から直接発生する電子で細胞を死滅させる。そのため、一般に、電子線滅菌の処理時間は γ 線滅菌に比べ短い。しかし、 γ 線に比べ透過力が劣るため、被滅菌物の密度や厚みを十分考慮する必要がある。放射線滅菌の場合、滅菌工程の管理手段は主として線量計 (dosimeter) を用いて被滅菌物への吸収線量の測定にあるので、ドジメトリックリリースという。

7.3.1 重要管理項目

放射線滅菌における重要管理項目を以下に示す。

7.3.1.1 γ 線照射

- a) 照射時間（タイマー設定又はコンベア速度）
- b) 吸収線量
- c) 製品の載荷形態
- d) その他、必要な事項

7.3.1.2 電子線及び X 線照射

- a) 電子ビーム特性（平均電子ビーム電流、電子エネルギー、走査幅）
- b) コンベア速度
- c) 吸収線量
- d) 製品の載荷形態
- e) その他、必要な事項

7.3.2 ユーティリティ

照射装置及び線量測定システムは、国家標準にトレーサブルな校正を行い、精度限界内に維持されていることを確認するために計画的に校正を行うこと。

7.3.2.1 γ 線照射施設において校正の必要な項目

- a) サイクル時間又はコンベア速度
- b) 質量計
- c) 線量測定システム
- d) その他

7.3.2.2 電子線及び X 線照射施設において校正の必要な項目

- a) 電子ビーム特性
- b) コンベア速度
- c) 質量計
- d) 線量測定システム
- e) その他

参考資料

- 1) バリデーション基準について，薬発第 158 号，厚生省，1995 年
- 2) 滅菌バリデーション基準について，医薬監第 1 号通知，厚生省，1997 年
- 3) 医療用具の品質確保基準，薬発第 1128 号，厚生省，1994 年
- 4) ISO 9000 Series (品質保証の国際規格)
- 5) ISO 11134 (工業用高圧蒸気滅菌)
- 6) ISO 11135 (エチレンオキシド滅菌)
- 7) ISO 11137 (放射線滅菌)
- 8) ISO 11138 (バイオロジカルインジケータ)
- 9) ISO 11140 (ケミカルインジケータ)
- 10) ISO 11737-1 (微生物試験法-バイオバーデン試験法)
- 11) USP <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release

6. 最終滅菌法及び滅菌指標体

滅菌とは、物質中の全ての微生物を殺滅又は除去することである。これには、最終滅菌法とろ過法がある。最終滅菌法が適用可能な製品には、加熱法、照射法又はガス法の中から各滅菌法の長所・短所を十分理解した上で、被滅菌物の性質及び包装を含む製品の適合性に応じて、適当な滅菌法を選択する。滅菌装置据え付け（滅菌工程の設計・開発を含む）後、その工程が科学的根拠や妥当性をもって設計どおりに正しく稼働しているかどうかを空荷時及び被滅菌物負荷時において検証しなければならない。滅菌工程の確立後、その工程を正しく管理し、定期的に装置類の適格性を証明しなければならない。

最終滅菌法を適用するに当たっては、被滅菌物のバイオバーデンを定期的又は一定滅菌単位毎に測定し、被滅菌物当たりのバイオバーデンを把握しておかなければならない。バイオバーデンの測定法等については、ISO 基準 (ISO 11737-1) を参照すること。最終滅菌法を適用できる製品には、通例、 10^6 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行う。滅菌の適否は、適切な滅菌工程管理を行い、次いでそれぞれの滅菌法に適した適切な滅菌指標体を使用し、必要に応じて無菌試験の結果によって判定する。最終滅菌法を適用できない液状製品の滅菌には、ろ過法を用いる。なお、医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺滅方法については、「微生物殺滅法」を

参照すること。

1. 定義

本法で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

最終滅菌法：被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法をいう。

製品：製造の中間工程で造られるものであって、以後の製造工程を経ることによって最終製品となるものを含む被滅菌物をいう。

バイオバーデン：被滅菌物に生存する微生物の数と種類をいう。

無菌性保証水準：適切な滅菌工程で処理された滅菌製品中に存在が推定される汚染菌の最大生存確率をいう。 10^m で表される。

完全性試験：細菌チャレンジ試験によって測定されるフィルターのろ過滅菌性能を非破壊的な方法で予測する方法をいう。

D 値：微生物の死滅率を表す値で、供試微生物の 90 % を死滅させ、生存率を $\frac{1}{10}$ に低下させるのに要する時間 (Decimal Reduction Time) 又は $\frac{1}{10}$ に低下させるのに要する線量 (Decimal Reduction Dose) をいう。

滅菌指標体：滅菌工程の管理又は滅菌の指標として使用されるもので、バイオロジカルインジケータ (BI : Biological indicator)、ケミカルインジケータ (CI : Chemical indicator) 及び線量計などがある。

2. 最終滅菌法

2.1 加熱法

加熱法とは、熱によって微生物を殺滅する方法をいう。

(i) 高圧蒸気法

高圧飽和水蒸気中で微生物を殺滅する方法をいう。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として温度、水蒸気圧及び時間がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度、水蒸気圧及び時間を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

(ii) 乾熱法

加熱乾燥気体で微生物を殺滅する方法をいう。通例、バッチ式乾熱滅菌器又は連続式乾熱滅菌器が用いられる。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として温度及び時間がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度及び時間を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

2.2 照射法

電離放射線の照射によって微生物を直接的に殺滅する放射線法と高周波の照射によって発生する熱で微生物を殺滅する高周波法がある。

(i) 放射線法

電離放射線には、 ^{60}Co などの放射性同位元素から放射されるガンマ線と電子加速器から発生する電子線や制動放射線 (X 線) がある。本法は、熱に不安定な製品にも適用できるが、品質変化を考慮する必要がある。滅菌線量は、従来 25 kGy が広く用いられているが、被滅菌物のバイオバーデン数を測定し、平均バイオバーデン数と標準抵抗性分布をもとに滅菌線量を算出する ISO 基準 (ISO 11137) の方法 1、バイオバーデン数を測定しないで、累加線量照射ごとの無菌試験結果から生残する微生物の抵抗性を求め、滅菌線量を算出する ISO 基準