

ーク面積の \times/\times 以下 (< 1) で判定する場合など、「システムの再現性」のみでは、試験システムの適合性の確認が不十分な場合に規定する。

システムの性能：「□□□×g 及び△△△×g を○○○×mL に溶かす。この液×μL につき、上記の条件で操作するとき、□□□、△△△の順に流出し、その分離係数は \times 以上であり、□□□のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ \times 段以上、 \times 以下である。」のように規定する。システムの性能は、全ての試験方法に規定する。通常、溶出順及び分離度、更に必要な場合（ピークが非対称である等の場合）には、シンメトリー係数を規定する。なお、溶出順及び分離度に代えて分離係数及び理論段数を規定してもよい。また、適当な分離対象物質がない場合には、被検成分の理論段数及びシンメトリー係数等で規定しても差し支えない。

システムの再現性：「システム適合性試験用溶液×μL につき、上記の条件で試験を \times 回繰り返すとき、□□□のピーク面積の相対標準偏差は $\times\%$ 以下である。」のように規定する。システムの再現性は、定性的な試験以外の全ての場合に規定する。

試験条件及びシステム適合性の記載具体例

操作条件（1）

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.53 mm, 長さ 30 m のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用 6% シアノプロビルフェニル-メチルシリコーンポリマーを厚さ 3 μm に被覆する。なお、必要ならば、ガードカラムを使用する。

カラム温度：40 °C を 20 分間、その後、必要ならば毎分 10 °C で 240 °C まで昇温し、240 °C を 20 分間保持する。

注入温度：140 °C 付近の一定温度

検出器温度：250 °C 付近の一定温度

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：1 : 5

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で試験するとき、それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である。（注：被検物質が複数の場合）

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15 % 以下である。

操作条件（2）

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.53 mm, 長さ 30 m のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用 5% フェニル-メチルシリコーンポリマーを厚さ約 5 μm に被覆する。なお、必要ならば、内径 0.53 mm, 長さ 5 m のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用 5%

フェニル-メチルシリコーンポリマーを被覆したガードカラムを使用する。

カラム温度：35 °C を 5 分間、その後、毎分 8 °C で 175 °C まで昇温し、必要ならば、次に毎分 35 °C で 260 °C まで昇温する。その後、260 °C を 16 分間保持する。

注入温度：70 °C 付近の一定温度

検出器温度：260 °C 付近の一定温度

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：スプリットレス

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で試験するとき、それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である。（注：被検物質が複数の場合）

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15 % 以下である。

操作条件（3）

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32 mm, 長さ 30 m のフェューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 20 M を厚さ 0.25 μm で被覆する。なお、必要ならば、ガードカラムを使用する。

カラム温度：50 °C を 20 分間、必要ならば、その後、毎分 6 °C で 165 °C まで昇温し、165 °C を 20 分間保持する。

注入温度：140 °C 付近の一定温度

検出器温度：250 °C 付近の一定温度

キャリヤーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：1 : 5

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で試験するとき、それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である。（注：被検物質が複数の場合）

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15 % 以下である。

4. エンドトキシン規格値の設定

注射剤のエンドトキシン規格値は、下記の方法に従って設定される。

$$\text{エンドトキシン規格値} = \frac{K}{M}$$

ただし、

K は、発熱を誘起するといわれる体重 1 kg 当たりのエンドトキシンの量 (EU/kg) であり、投与経路による区分に基づき、次の表のように設定される。

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、滅菌工程の重要な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、適切なバイオロジカルインジケーター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に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 減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。

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

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、滅菌工程の重要なパラメーター（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. 減菌バリデーション

2.1 實施対象

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) 減菌工程

b) 減菌工程を支援するシステム

2.2 減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。