

薬生発 0628 第 1 号
令和元年 6 月 28 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

第十七改正日本薬局方第二追補の制定等について

日本薬局方については、「日本薬局方の全部を改正する件」(平成 28 年厚生労働省告示第 64 号)をもって、第十七改正日本薬局方(以下「薬局方」という。)が告示され、平成 28 年 4 月 1 日から施行されているところです。

今般、「日本薬局方の一部を改正する件」(令和元年厚生労働省告示第 49 号)が本日公布され、同日から施行されることとなりましたので、下記の事項を御了知の上、関係者に対する周知徹底及び指導に御配慮をお願いします。

記



第 1 薬局方の一部改正の要点等について

今回の薬局方の一部改正(以下「第二追補」という。)は、「第十八改正日本薬局方作成基本方針」(平成 28 年 8 月 25 日付け薬事・食品衛生審議会答申)に基づき、医学薬学等の進展に対応するとともに、諸外国における基準との調和を図るため、所要の見直しを行ったものであり、次の点について留意されたいこと。

- 1 薬局方においては、通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法、医薬品各条、参照紫外可視吸収スペクトル及び参照赤外吸収スペクトルの順に記載されているが、改正告示のうち、官報において略することとした「次のよう」とは、通則から参照赤外吸収スペクトルまでの改正をいうこと。
- 2 通則について見直しを行い、以下のとおりとしたこと。
 - (1) 改正事項
 - (ア) 通則 5

医薬品製剤の安定性は製剤処方及び容器・包装の工夫又は保存温度の管理

等により異なる。このことを踏まえ、医薬品製剤の有効期間の規定を適否の判定基準から除外した。

(イ) 通則 13

最終製品試験の代替としてリアルタイムリリース試験に関することを追加規定した。

(ウ) 通則 46

有効期限に関する最終有効年月の表示規定を削除した。

3 製剤総則について見直しを行い、以下のとおりとしたこと。

(1) 新規収載

[3] 製剤各条「3.1.4. リポソーム注射剤」を新たに収載した。

(2) 改正事項

[3] 製剤各条「3.1. 注射剤」を改正した。

第二追補で新規収載する「リポソーム注射剤」を定義に追加するとともに、第二追補で新規収載する一般試験法「6.17 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法」を引用規定した。

4 一般試験法について見直しを行い、以下のとおりとしたこと。

(1) 別紙第1の1の試験法を新たに収載した。

(2) 別紙第1の2の試験法を改正した。

(3) 別紙第1の3に掲げる標準品を追加した。

(4) 別紙第1の4に掲げる標準品の製造機関を国立感染症研究所から、別に厚生労働大臣が定めるところにより厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品へと変更した。

(5) 標準液として新たに4品目を収載した。

(6) 試薬・試液に関しては、新たに34品目を収載し、8品目を改正した。

(7) クロマトグラフィー用担体/充填剤として新たに6品目を収載した。

5 医薬品各条について見直しを行い、以下のとおりとしたこと。

(1) 新規収載した医薬品及び収載されていた医薬品のうち第二追補にて削除した品目は、それぞれ別紙第2の1及び別紙第2の2のとおりであること。

(2) 改正した品目は別紙第2の3のとおりである。

6 参照紫外可視吸収スペクトルについて、以下のとおりとしたこと。

(1) 別紙第3のスペクトルを追加した。

7 参照赤外吸収スペクトルについて、以下のとおりとしたこと。

(1) 別紙第4のスペクトルを追加した。

第2 参考情報について

1 参考情報について、次のとおりとしたこと。

- (1) 新たに作成した参考情報及び作成されていた参考情報のうち第二追補にて廃止したものは、それぞれ別紙第5の1、別紙第5の2であること。
- (2) 改正した参考情報は別紙第5の3のとおりである。

2 参考情報の取扱い

参考情報は、医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び日本薬局方に収載された医薬品に関する参考となる試験法を記載したものであり、日本薬局方に収載された医薬品の適否の判断を示すものではないこと。

第3 他の医薬品等の規格集等に収載されていた品目の取扱い

1 日本薬局方外医薬品規格第三部の取扱い

平成13年12月25日付け医薬発第1411号厚生労働省医薬局長通知「日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について」により定められた各条の部のうち、別紙第6の1に掲げるものを削除すること。

2 日本薬局方外医薬品規格第四部の取扱い

平成11年9月22日付け医薬発第1117号厚生省医薬安全局長通知「日本薬局方外医薬品規格第四部の創設等について(日本薬局方外医薬品規格1997の一部改正について)」の別添に掲げる各条の部のうち、別紙第6の2に掲げるものを削除すること。

3 医薬品添加物規格2018の取扱い

平成30年3月29日付け薬生発0329第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医薬品添加物規格2018について」の別添に掲げる各条の部のうち、別紙第6の3に掲げるものを削除すること。

第4 経過措置期間について

第二追補に伴い令和2年12月31日までに承認事項一部変更承認申請等の必要な措置を行うとともに、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第50条(直接の容器等の記載事項)、第55条(販売、授与等の禁止)及び第56条(販売、製造等の禁止)に抵触することがないよう、遅滞なく改正後の基準に改める必要があること。

第1 一般試験法

1 新たに収載した一般試験法

(1)	2.26 ラマンスペクトル測定法	(2)	2.66 元素不純物試験法
(3)	6.16 半固形製剤の流動学的測定法	(4)	6.17 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法

2 改正した一般試験法

(1)	2.01 液体クロマトグラフィー	(2)	2.46 残留溶媒
(3)	2.51 導電率測定法		

3 新たに日本薬局方に収められた標準品

(1)	ガチフロキサシン標準品	(2)	L-カルノシン標準品
(3)	残留溶媒クラス 2C 標準品	(4)	シタグリプチンリン酸塩標準品
(5)	システム適合性試験用シタグリプチンリン酸塩標準品	(6)	確認試験用結晶セルロース標準品
(7)	ドリペネム標準品	(8)	確認試験用ヒドロキシエチルセルロース標準品
(9)	ブロムフェナクナトリウム標準品	(10)	ラノコナゾール標準品

4 国立感染症研究所から、別に厚生労働大臣が定めるところにより厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品へと変更した標準品

(1)	アジスロマイシン標準品	(2)	アンピシリン標準品
(3)	セファゾリン標準品	(4)	セフメタゾール標準品
(5)	フラジオマイシン硫酸塩標準品	(6)	メロペネム標準品

第2 医薬品各条

1 新規収載した医薬品

(1)	イリノテカン塩酸塩水和物	(2)	エチルセルロース
(3)	ガチフロキサシン水和物	(4)	ガチフロキサシン点眼液
(5)	シロップ用クラリスロマイシン	(6)	ゲンタマイシン硫酸塩注射液
(7)	ゲンタマイシン硫酸塩軟膏	(8)	ジクロフェナクナトリウム坐剤
(9)	シタグリプチンリン酸塩水和物	(10)	シタグリプチンリン酸塩錠
(11)	注射用セファロチンナトリウム	(12)	セフィキシム細粒
(13)	テルミサルタン・ ヒドロクロロチアジド錠	(14)	ドリペネム水和物

(15)	注射用ドリペネム	(16)	ノルトリプチリン塩酸塩錠
(17)	バルサルタン・ ヒドロクロロチアジド錠	(18)	バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A
(19)	バルプロ酸ナトリウム徐放錠 B	(20)	ヒドロキシエチルセルロース
(21)	フェロジピン	(22)	フェロジピン錠
(23)	ブロムフェナクナトリウム 水和物	(24)	ブロムフェナクナトリウム 点眼液
(25)	ベラパミル塩酸塩注射液	(26)	ポラプレジンク
(27)	ポラプレジンク顆粒	(28)	ミノサイクリン塩酸塩顆粒
(29)	ラノコナゾール	(30)	ラノコナゾール外用液
(31)	ラノコナゾール軟膏	(32)	ラノコナゾールクリーム
(33)	リトドリン塩酸塩注射液	(34)	呉茱萸湯エキス

2 削除した医薬品

(1)	乾燥破傷風ウマ抗毒素	(2)	沈降はぶトキノイド
(3)	複方ビタミン B 散		

3 改正した品目

(1)	アムホテリシン B 錠	(2)	イソマル水和物
(3)	イミプラミン塩酸塩	(4)	イミプラミン塩酸塩錠
(5)	ウルソデオキシコール酸	(6)	エストリオール
(7)	エチゾラム	(8)	エピルピシン塩酸塩
(9)	クロペラスチン塩酸塩	(10)	クロラムフェニコール
(11)	クロルプロマジン塩酸塩	(12)	軽質無水ケイ酸
(13)	コレステロール	(14)	サッカリン
(15)	サッカリンナトリウム水和物	(16)	結晶セルロース
(17)	チペピジンヒベンズ酸塩錠	(18)	テイコプラニン
(19)	テストステロンエナント酸 エステル	(20)	デヒドロコール酸
(21)	精製デヒドロコール酸	(22)	トリアムシノロンアセトニド
(23)	ハロペリドール	(24)	ピオグリタゾン塩酸塩・ グリメピリド錠
(25)	ヒドロキシプロピルセルロース	(26)	ヒドロコルチゾン
(27)	ヒドロコルチゾン酢酸エステル	(28)	ヒドロコルチゾン・ ジフェンヒドラミン軟膏
(29)	ヒプロメロース	(30)	フシジン酸ナトリウム

(31)	ベクロメタゾンプロピオン酸 エステル	(32)	ベタメタゾンジプロピオン酸 エステル
(33)	メストラノール	(34)	メチルセルロース
(35)	メチルプレドニゾン	(36)	無水リン酸水素カルシウム
(37)	インチンコウ	(38)	乙字湯エキス
(39)	オンジ	(40)	オンジ末
(41)	葛根湯加川芎辛夷エキス	(42)	加味帰脾湯エキス
(43)	加味逍遙散エキス	(44)	カンゾウエキス
(45)	カンゾウ粗エキス	(46)	キキョウ
(47)	キキョウ末	(48)	キキョウ流エキス
(49)	キクカ	(50)	苦味チンキ
(51)	ケツメイシ	(52)	コウカ
(53)	ゴオウ	(54)	コロンボ
(55)	コロンボ末	(56)	ジコッピ
(57)	シコン	(58)	十全大補湯エキス
(59)	シュクシャ	(60)	センソ
(61)	センブリ	(62)	センブリ末
(63)	センブリ・重曹散	(64)	テンマ
(65)	トウキ	(66)	トウキ末
(67)	当帰芍薬散エキス	(68)	ベラドンナコン
(69)	ボウイ	(70)	防己黄耆湯エキス
(71)	ボウフウ	(72)	防風通聖散エキス
(73)	補中益気湯エキス	(74)	ホミカ
(75)	ユーカリ油	(76)	抑肝散エキス
(77)	ロートコン		

第3 新規収載した参照紫外可視吸収スペクトル

(1)	イリノテカン塩酸塩水和物	(2)	ガチフロキサシン水和物
(3)	シタグリプチンリン酸塩水和物	(4)	ドリペネム水和物
(5)	フェロジピン	(6)	ブロムフェナクナトリウム 水和物
(7)	ラノコナゾール		

第4 新規収載した参照赤外吸収スペクトル

(1)	イリノテカン塩酸塩水和物	(2)	エチルセルロース
(3)	ガチフロキサシン水和物	(4)	シタグリプチンリン酸塩水和物
(5)	ドリペネム水和物	(6)	フェロジピン

(7)	ブロムフェナクナトリウム水和物	(8)	ポラプレジンク
(9)	ラノコナゾール		

第5 参考情報

1 新たに作成した参考情報

(1)	製剤中の元素不純物の管理	(2)	宿主細胞由来タンパク質試験法
(3)	化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方	(4)	クオリティ・バイ・デザイン(QbD)、品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集

2 廃止した参考情報

(1)	最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース	(2)	培地充填試験(プロセスシミュレーション)
(3)	無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法		

3 改正した参考情報

(1)	タンパク質定量法	(2)	遺伝子情報を利用する生薬の純度試験
(3)	日本薬局方収載生薬の学名表記について	(4)	製薬水の品質管理
(5)	医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方	(6)	第十七改正日本薬局方における国際調和

第6 他の医薬品等の規格集等に収載されていた品目の取扱い

1 日本薬局方外医薬品規格第三部から削除した各条

(1)	セフィキシム細粒	(2)	塩酸ノルトリプチリン錠
(3)	バルプロ酸ナトリウム徐放錠	(4)	フェロジピン錠
(5)	塩酸ミノサイクリン顆粒		

2 日本薬局方外医薬品規格第四部から削除した各条

(1)	シロップ用クラリスロマイシン	(2)	硫酸ゲンタマイシン注射液
(3)	硫酸ゲンタマイシン軟膏	(4)	注射用セファロチンナトリウム
(5)	塩酸ミノサイクリン顆粒		

3 医薬品添加物規格 2018 から削除した各条

(1)	エチルセルロース	(2)	ヒドロキシエチルセルロース
-----	----------	-----	---------------

事 務 連 絡
令和元年6月28日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

第十七改正日本薬局方第二追補の制定により削除された参考情報の取扱いについて

令和元年6月28日に、日本薬局方の一部を改正する件（令和元年厚生労働省告示第49号。以下「新薬局方」という。）が告示され、「第十七改正日本薬局方第二追補の制定等について」（令和元年6月28日薬生発0628第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）により、新薬局方の要点等が示されたところです。

参考情報「最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース」、「培地充填試験（プロセスシミュレーション）」及び「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」は、新薬局方において削除されたところですが、当該内容については、引き続き別添のとおり、無菌医薬品の製造等における参考に供するものとしますので、御了知の上、貴管下関係業者に周知をよろしく御配慮願います。

*本文中「微生物限度試験法 <4.05>」及び「無菌試験法 <4.06>」とあるのは、それぞれ第十七改正日本薬局方の該当する試験法を指す。

最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース

最終滅菌を適用できる医薬品や医療機器には、原則、 10^0 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。 10^0 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、無菌試験法 <4.06> によって証明できるものではない。

日本では、平成9年から湿熱滅菌法、放射線法などで滅菌した滅菌医療機器にはパラメトリックリリースでの出荷を求めてきた¹⁾。最終滅菌法によって製造される無菌医薬品にも、滅菌医療機器と同様の滅菌バリデーション及び無菌性保証水準等が適用されているが、パラメトリックリリースは普及していない。

本参考情報では、最終滅菌法を適用した無菌医薬品に対して、汚染検出確率が低い無菌試験法 <4.06> を実施せず、滅菌工程の重要滅菌パラメーターを適正に管理し、 10^0 以下の無菌性保証水準を担保する“パラメトリックリリース”を実現するために、バリデーション及び日常管理を含む必要な事項を示す。この際、管理する重要滅菌パラメーターは、滅菌工程の効果、及び製造工程中の微生物管理に関する総合的な理解に基づく製品品質に対するリスクに応じて、選定され、バリデートされる。このことにより、パラメーター管理による、パラメトリックリリースを実現できる。

我が国では、最終滅菌医薬品に対するパラメトリックリリースの採用実績例が少ないために、パラメトリックリリースの採用は通常とは異なる滅菌設備や技術が必要と考えられがちである。本参考情報では、パラメトリックリリースの採用を推奨し、広く促進することを目的に、そのポイントを改めて整理した。

なお、無菌医薬品の製造管理及び品質管理に関するプロセスバリデーションを含めた一般的な事項については、それらを詳述した法令、通知、事務連絡等を参照されたい。

1. 用語

本法で用いる用語の定義は、次のとおりである。

1.1. **パラメトリックリリース**：最終製品の無菌試験結果によるものではなく、バリデーションの結果と、GMP要求事項への適合確認を基にして、滅菌工程の重要パラメーター(温度、湿度、圧力、時間、線量など)を含めて製造の過程で収集された情報を照査して、出荷の可否を判断すること。

1.2. **最終滅菌法**：製剤を容器に充填した後、滅菌する方法であり、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。通例、適切な滅菌指標体を用いるなどして、 10^0 以下の無菌性保証水準を担保する条件において行う。

1.3. **無菌性保証水準 (SAL)**：滅菌後に、生育可能な1個の微生物が製品中に存在する確率。 10^{-6} で表される。

1.4. **重要滅菌パラメーター**：滅菌工程パラメーターのうち、その変動が無菌性保証水準に影響を及ぼす物理的なパラメーター。

1.5. **滅菌指標体**：滅菌バッチごとに、積載被滅菌物中に入れ、被滅菌物の滅菌確認又は補助的に使用されるもの。物理的(線量計など)、化学的(ケミカルインジケーター(CI)など)、生物学的(バイオロジカルインジケーター(BI)など)指標体をいう。

1.6. F_0 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_0 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 ：滅菌器内又は被滅菌物内の温度

T_b ：滅菌基準温度(121.1℃)

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

$t_1 - t_0$ ：処理時間(分)

1.7. **リスクアセスメント**：リスクマネジメントプロセスの中で、リスクに係る決定を支持する情報を整理する系統だったプロセス。ハザードの特定及びそれらハザードへの暴露に伴うリスクの分析と評価からなる。本法において危害とは、容器栓システムの完全性を含め所期の無菌保証水準を満足していない最終滅菌製品を指す。ハザードは、これらの危害を引き起こす潜在的な要因を指す。

2. 滅菌物の出荷判定

パラメトリックリリースで出荷される最終滅菌医薬品の滅菌バリデーション、重要滅菌パラメーターを含む工程管理手法、無菌性保証水準などの考え方は、従来の最終滅菌医薬品と同じである。最大の違いは、汚染検出確率の低い無菌試験成績をもって出荷判定しないことである。パラメトリックリリースにも、重要滅菌パラメーターの記録の照査が含まれる。あらかじめ重要滅菌パラメーターを定め、その許容範囲内で滅菌が行われたことを確認した上で、出荷判定を行う手順を定めて文書化しておくなければならない。

パラメトリックリリースによる出荷判定が行われる製品は、以下の項目を含むことによって無菌性確認を行う。

- 1) バッチ製造記録を確認すること。
- 2) 重要滅菌パラメーターの記録が許容範囲にあること。
- 3) 定められた製品載荷形態で滅菌が行われたこと。
- 4) 滅菌指標体(BI, CIなど)を使用した場合はその成績が適切であること。
- 5) 滅菌前製品のバイオバーデンが許容基準値以内であること。
- 6) 必要に応じて、製造環境の微生物評価データが許容基準値以内であること。

照査又は確認の結果、許容範囲からの逸脱があった場合、無菌試験結果の適否にかかわらず出荷することは認められない。

3. 適用滅菌法及びその管理項目

パラメトリックリリースに適用する滅菌法は、微生物に対する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とされ、かつ適切な物理的及び微生物学的手法によってその滅菌工程をバリデートできなければならない。本参考情報では、基本的な滅菌法として参考情報「滅菌法及び滅菌指標体」にある湿熱滅菌法と放射線法(γ 線照射滅菌、電子線照射滅菌)を提示するが、重要滅菌パラメーターを管理でき、 10^0 以下の無菌性保証水準を恒常的に保証できる場合には他の滅菌法も適用可能である。既承認の最終滅菌医薬品にパラメトリックリリースを適用するに当たっては、規制当局の承認を得ること。

3.1. 湿熱滅菌法

湿熱滅菌法には、一般的に広く用いられている飽和蒸気滅菌

とその他の湿熱滅菌とがある。

本法の重要滅菌パラメーターとしては、温度、圧力及び所定の温度における保持時間がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度、圧力及び保持時間を常時監視、測定するべきであり、そのための測定装置は滅菌設備の仕様として含まれていること。湿熱滅菌における重要滅菌パラメーター等に対する管理項目及び管理頻度を参考として表1に示す。

表1 湿熱滅菌法による最終滅菌医薬品のパラメトリックリリースにおける管理項目及び管理頻度(参考)

管理項目	管理頻度
重要滅菌パラメーター	バッチごと
重要工程特性	バッチごと
滅菌媒体の品質(飽和蒸気の場合)	定期的 推奨頻度: 1~2回/年
滅菌媒体の品質(蒸気・エア混合、熱水の場合)	定期的 推奨頻度: 1~2回/年
一般ユーティリティ	定期的 推奨頻度: 1~2回/年
滅菌装置	定期的 推奨頻度: 1~2回/年

*パラメトリックリリースが適用されるいかなる滅菌サイクルにおいても必須の管理要件

3.2. 放射線法

放射線法とは、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、⁶⁰Co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線滅菌に比べ短いが、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を測定することであるので、ドジメトリックリリースともいう。放射線滅菌法における重要滅菌パラメーターと管理すべきユーティリティ及び制御装置の管理項目を参考として表2に示す。

表2 放射線滅菌法における重要滅菌パラメーター、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	γ線照射滅菌	電子線照射滅菌
重要滅菌パラメーター	<ul style="list-style-type: none"> 吸収線量 被滅菌物の載荷形態(密度) 照射時間 その他必要な事項 	<ul style="list-style-type: none"> 吸収線量 被滅菌物の載荷形態(密度) 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) 照射時間(コンベア速度又はサイクルタイム) その他必要な事項
管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> 線量測定システム その他 	<ul style="list-style-type: none"> 電子ビーム監視装置 ベルトコンベア 線量測定システム その他

表3 滅菌関連ISO規格及びJIS規格²⁻¹²⁾

滅菌法	ISO規格	JIS規格
放射線滅菌	ISO 11137-1: 2006	JIS T 0806-1: 2010
	ISO 11137-2: 2013	JIS T 0806-2: 2014
	ISO 11137-3: 2006	JIS T 0806-3: 2010
湿熱滅菌	ISO 17665-1: 2006	JIS T 0816-1: 2010
CI	ISO 11140-1: 2014	JIS T 11140-1: 2013
BI	ISO 11138-1: 2006	
	ISO 11138-3: 2006	
包装材料	ISO 11607-1: 2006	JIS T 0841-1: 2009
	ISO 11607-2: 2006	JIS T 0841-2: 2009
微生物学的試験	ISO 11737-1: 2006	JIS T 11737-1: 2013
	ISO 11737-2: 2009	JIS T 11737-2: 2013

4. 滅菌バリデーション

パラメトリックリリースの採用に当たっては、適格性の確認された滅菌器や照射装置を用いて、バリデーションを実施し 10^6 以下の無菌性保証水準を科学的に証明できる重要滅菌パラメーターとその許容範囲を決定する。なお、日常的にはこの許容範囲が満たされる条件で滅菌されていることを監視し、それらの結果は定期的に照査する。

1) 滅菌に必要な機器は、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)の後、性能適格性評価(PQ)を行う。

2) OQでは、代表的な滅菌条件で運転できることを確認するために、湿熱滅菌の場合は無負荷状態における温度分布、温度の均一性、真空性能、圧力調整機能を、放射線滅菌では線量の均一性などを確認する。

3) 滅菌方法及び条件については、製品の適合性に応じて、適切な方法とパラメーターを設定する。滅菌条件の設定には、以下に示す方法のいずれかを採用する。また、滅菌バリデーションを実施する際は、表3に示すISO規格及びJIS規格も参考にする。

- ・ハーフサイクル法
- ・オーバーキル法
- ・バイオバーデン/BI併用法
- ・絶対バイオバーデン法
- ・放射線滅菌法の場合は、ISO 11137-2 (JIS T 0806-2)に基づく方法

4) PQでは、熱浸透性試験やBIチャレンジ試験等を行い、載荷形態の決定、ホットスポット、コールドスポットの有無を確認する。PQの結果をもとに、 10^6 以下の無菌性保証水準を証明するパラメーターとその許容範囲を決定する。なお、滅菌対象製品の種類及び特性、滅菌のバッチサイズ、滅菌サイクルの

特性等に応じて、製品や載荷形態のグルーピングを行った上でPQを行ってもよい。

5) 滅菌サイクルにおいて、許容される逸脱の範囲や、記録のバックアップの条件等を定める場合は、十分にリスクアセスメントを行い、その妥当性を示す。

6) 定期的な再バリデーションを通例、1回/年の頻度で実施する。定期的な再バリデーションは想定される製品や載荷形態を考慮し、滅菌装置ごとに決定したパラメーターの有効性を確認する。PQと同様にグルーピングを行った上で行ってもよい。

7) 製品の適合性若しくは無菌性保証に影響があるような変更を行う場合、事前に滅菌バリデーションを実施し、変更後も 10^6 以下の無菌性保証水準が証明できることを示す。無菌性保証に影響を及ぼす変更には、滅菌対象となる医薬品の組成、容量、包装形態、載荷形態、滅菌媒体の供給条件、滅菌装置の構造及びバイオバーデンに影響を与える可能性のある変更等が含まれる。

5. 日常管理

5.1. 日常管理の一般要件

1) 滅菌対象製品については、未滅菌のものと滅菌済みのものが混同されることがないように適切な措置を講じる。

2) 滅菌済みの製品については、必要に応じて、再汚染を防止するための措置を講じる。

3) 滅菌に関連する工程管理、保守管理、ガス、空気、水などの供給、滅菌確認等に関する手順や管理項目等は、全て文書化する。

4) 最終滅菌条件を定めるために行われたバリデーションの結果に基づき、滅菌工程の実施に関する詳細な手順を定めて文書化し、これを遵守する。これらの手順書には、以下の項目を含む。

- ① 日常の滅菌管理に必要な重要滅菌パラメーター、管理項目とその許容範囲
- ② 滅菌工程がその要求事項に合致していることの判定方法と判断基準
- ③ 各種記録とその保管に関する手順の規定
- ④ 逸脱が発生した場合の処置方法
- ⑤ 製品ごとの載荷形態(連続式滅菌装置の場合を除く)
- ⑥ 薬液調製後、若しくはろ過を併用する場合は薬液ろ過後、滅菌を開始するまでの時間が所定の範囲内であったことの確認

5) 定期的な再バリデーション、保守管理、校正、装置のテスト項目等をその具体的な手順及び頻度と共に文書化する。

6) バイオバーデン試験方法及び当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物の検出方法を定め文書化する。

7) 当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物を検出した場合の処置方法を定め文書化する。

8) 滅菌工程の確認に適切な滅菌指標体を使用してもよい。滅菌指標体の使用に当たっては、仕様、有効性、使用方法の妥当性等を検証し、文書化する。

5.2. 日常管理の方法

1) 日常管理は、定められた手順に従い滅菌バッチごとに実施する。

2) 滅菌工程が規定の許容範囲内で達成されたことを立証するための全てのデータを記録する。また各記録は、責任者により確認、承認を受ける。

① 滅菌工程を実施した日付、工程の開始及び終了時刻

② 使用した滅菌装置

③ 適用した滅菌条件

④ 滅菌工程の物理的パラメーターの履歴に関する記録

⑤ 滅菌の判定基準と判定結果

⑥ 被滅菌物の特定及び載荷パターン

⑦ 滅菌工程を施した職員の氏名

3) 設定された手順、警報基準値、処置基準値、パラメーターの許容範囲等を逸脱した場合は、定められた手順に従い、適切に処置を行う。

4) 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記録をとり、管理する。

5) 滅菌サイクルの重要滅菌パラメーターの制御、計測、記録に使用される装置は、校正対象機器とし、その校正頻度及び許容誤差を定め、公的標準器に結びつく標準器による校正を行う。また滅菌工程を支援する制御、計測機器についても同様に扱う。

6) 滅菌後の製品の保管は、その品質を損なうものでないこと。保管場所、保管方法、保管環境、保管期間等をあらかじめ定め、それに従い適正に管理する。

5.3. 微生物の管理プログラム

無菌医薬品においては、滅菌前製品に存在するバイオバーデン、適用する滅菌法に対する耐熱性菌の有無、並びに検出菌の抵抗性を把握、評価し、管理することが重要である。すなわち、ここでいうバイオバーデン試験とは、あらかじめ定められた方法及び頻度によって、滅菌開始前までのバイオバーデン数を微生物限度試験法(4.05)の生菌数試験又はそれに代わる方法を用いて測定し、必要に応じて、検出された微生物の性状検査、耐熱性菌の有無、若しくは当該滅菌法に対する抵抗性を調べるものである。滅菌前製品のバイオバーデン試験は、バッチごととする。ただし、オーバーキル法採用の場合には、バイオバーデン試験を適切に設定された頻度で実施してもよい。

5.3.1. 生菌数試験

本試験は、微生物限度試験法(4.05)の生菌数試験に準拠し、試料の採取時点から当該医薬品の滅菌工程開始までの時間を考慮して行う。当該医薬品の滅菌前製品についてあらかじめ定められた量を試験する。試験は、無菌的管理のもとで、規定された採取単位量の全量を用いてメンブランフィルター法で実施する。試料全量を用いることやメンブランフィルター法にて試験を行うことが困難な場合は、その理由を明確にした上で別の方法を採用する。

5.3.2. 耐熱性菌試験

本試験は、滅菌前製品中の耐熱性菌(芽胞)の有無を確認するためのスクリーニング試験であり、必要に応じて実施する。当該医薬品の滅菌前製品についてあらかじめ定められた量を試験する。試験は、無菌的管理のもとで、規定された採取単位量の全量を用いて実施する。試料は水浴中で80～100℃、10～15分間加熱する。この試料の全量をメンブランフィルター法で試験する。試料全量を用いることやメンブランフィルター法にて試験を行うことが困難な場合は、その理由を明確にした上で別な方法を採用する。なお、培養条件は、微生物限度試験法(4.05)の生菌数試験に準じる。

5.3.3. 菌種同定

生菌数試験又は耐熱性菌試験で得られた菌については必要に応じて同定を行う。滅菌に対して強い抵抗性を持つ菌は芽胞形

成菌であり、芽胞形成菌を正確に同定できることが必要である。同定方法には、表現形質による同定方法（簡易同定キット等を使用）、菌体成分の検出（脂肪酸組成やタンパク質組成等）や遺伝子情報等を利用した同定方法などがある。同定は少なくとも属を明らかにし、その特徴を情報として捉える。また、得られた同定結果は、滅菌抵抗性試験、混入経路の推定及びバイオバーデン低減のための制御に活用する。

5.3.4. 滅菌抵抗性試験

耐熱性菌試験で耐熱性菌が得られた場合、適切な芽胞形成培地を選択し、芽胞を形成させる。形成芽胞を用いて芽胞液を調製し、製品中における滅菌抵抗性の指標値であるD値(必要によりz値)の測定を行う。D値の測定は、ISO 11138を参考にして、製品の滅菌温度について実施する。なお、製品中におけるD値よりも高い値が得られる溶液があらかじめ分かっている場合は、その溶液をD値測定に使用してもよい。

D値の測定が困難な場合は、その理由を明確にした上で、 10^6 個以上/製品の芽胞液を調製し、当該製品の滅菌条件の半分以下の滅菌時間加熱した後、無菌試験法(4.06) 5.1.メンブランフィルター法(ただし、培地はソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を用いる)により陰性であることを確認することで、 10^6 の無菌性保証水準が満たされることを保証する。

5.4. 滅菌指標体

滅菌の指標として使用するもので、BI、CI及び線量計などがあり、滅菌工程を判断する一つのパラメーターとして使用する。日常の工程管理にBI、CI又は線量計を用いる場合、重要パラメーターに反応する適切なものを使用する。また、製品又は模擬製品への負荷形態などは、稼働性能適格性の確認を行う際に用いたものと同等のものとする。

6. 参考資料

- 1) 厚生省令第40号、平成7年8月26日「医療用具の製造管理及び品質管理規則」
- 2) 日本工業規格JIS T 0806-1: 2010, ヘルスケア製品の滅菌—放射線—第1部: 医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項(ISO 11137-1:2006 Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)
- 3) 日本工業規格JIS T 0806-2: 2014, ヘルスケア製品の滅菌—放射線—第2部: 滅菌線量の確立(ISO 11137-2:2013 Sterilization of health care products—Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose)
- 4) 日本工業規格JIS T 0806-3: 2010, ヘルスケア製品の滅菌—放射線—第3部: 線量測定にかかわる指針(ISO 11137-3:2006 Sterilization of health care products—Radiation—Part 3: Guidance on dosimetric aspects)
- 5) 日本工業規格JIS T 0816-1: 2010, ヘルスケア製品の滅菌—湿熱—第1部: 医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項(ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)
- 6) 日本工業規格JIS T 11140-1:2013, ヘルスケア製品の滅菌—ケミカルインジケーター—第1部: 一般的要求事項(ISO 11140-1:2014 Sterilization of health care products—

Chemical indicators—Part 1: General requirements)

- 7) ISO 11138-1:2006 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 1: General requirements
- 8) ISO 11138-3:2006 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 3: Biological indicators for moist heat sterilization processes
- 9) 日本工業規格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 11607-1:2006 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems)
- 10) 日本工業規格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 11607-2:2006 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes)
- 11) 日本工業規格JIS T 11737-1:2013, 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(ISO 11737-1:2006 Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Determination of a population of microorganisms on products)
- 12) 日本工業規格JIS T 11737-2:2013, 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(ISO 11737-2:2009 Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process)

培地充填試験(プロセスシミュレーション)

本法は、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充填医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証するプロセスバリデーションの一方法である。したがって、充填・閉塞工程、作業環境、作業操作、作業従事者などについては、実製品の製造工程を用い、かつ最悪ケースを想定したものでなければならない。また本法は、充填・閉塞工程以外の無菌操作工程の無菌性検証にも適用可能である。

1. 培地充填試験の実施頻度

1.1. 初期評価

初期評価の対象は、それぞれ初めて使用する設備、装置、工程及び異なった容器デザイン(同じ容器デザインでサイズの異なるものは除く)などである。表1を参考に、それぞれの充填ラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、培地充填試験を少なくとも連続3回、別々の日に実施する。ただし、各回の(培地充填)試験で汚染を認めた時点で、表1に示す必要な行動に移ってもよい。

表1 初期評価

最少試験回数	1回当たりの最少充填容器数	3回の培地充填試験における汚染容器総数	必要な行動
3	<5000	≥1	汚染原因の調査、是正処置、初期評価を繰り返す
3	5000～10000	1	汚染原因の調査、培地充填試験を1回繰り返すことを検討
		>1	汚染原因の調査、是正処置、初期評価を繰り返す
3	>10000	1	汚染原因の調査
		>1	汚染原因の調査、是正処置、初期評価を繰り返す

1.2. 再評価

1) 表2を参考に、それぞれの充填ラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、それぞれの充填ラインの各作業シフトについて少なくとも半年ごとに培地充填試験を実施する。無菌重要工程作業者は、無菌操作に関する教育訓練を受け、少なくとも年1回の頻度で培地充填試験に参加することが必要である。

2) 充填ラインを6箇月以上使用しなかった場合は、その充填ラインを再使用する前に初期評価に準じる回数の培地充填試験を実施する。

3) 無菌性保証に影響を与える工程、設備又は装置の変更(標準部品の交換は再評価の対象にならない)、ラインの配置変更、無菌重要工程作業者の変更(例えば、作業者の大きな変更)、環境微生物試験結果の異常、最終製品の無菌試験で汚染製品が認められた場合には、必要に応じて初期評価に準じる回数の培地充填試験を実施する。

表2 定期的再評価

実施頻度	1回当たりの最少充填容器数	汚染容器数	必要な行動
半年ごと	<5000	1	汚染原因の調査後、必要に応じて初期評価を実施
		>1	汚染原因の調査、培地充填試験を繰り返すことを検討する
	5000～10000	1	汚染原因の調査、是正処置後、必要に応じて初期評価を実施
		>1	汚染原因の調査
>10000	1	汚染原因の調査	
	>1	汚染原因の調査、是正処置後、必要に応じて初期評価を実施	

2. 培地充填試験の許容基準

初期評価及び再評価において、充填容器数に関係なく汚染容器数はゼロを目標とする。汚染が認められた場合には、表1及び表2に示した行動をとる。

2.1. 汚染原因の調査

培地充填試験において、汚染原因の調査を行うにあたって、必要な評価対象要因としては以下のものが含まれる。

- 1) 環境微生物モニタリングデータ
- 2) 環境微粒子モニタリングデータ
- 3) 作業従事者の微生物モニタリングデータ(作業終了時、無塵衣や手袋表面などに付着している微生物のモニタリング)

- 4) 培地、器材、装置等の滅菌サイクルデータ
- 5) 滅菌装置のキャリブレーションデータ
- 6) 滅菌機材の保存状態の適切性
- 7) HEPAフィルターの評価(微粒子の捕捉性能、流速など)
- 8) 使用前及び使用後のフィルター完全性試験結果(フィルターハウジング組立ての適切性も含む)
- 9) 無菌エリアでの空気の流れと圧力の適切性
- 10) 培地充填試験中に起こった通常と異なった出来事
- 11) 汚染微生物の諸性状検査結果
- 12) 衛生管理方法とそのトレーニング内容の適切性
- 13) 作業従事者のガウニングとそのトレーニング内容の適切性
- 14) 作業従事者の無菌操作技術とそのトレーニング内容の適切性

15) 作業従事者の健康状態(特に、呼吸器系疾患による咳やくしゃみなどの影響)

16) その他、無菌性に影響を及ぼす要因

3. 培地充填試験におけるデータ管理

それぞれの培地充填試験において、下記の事項を詳細なデータとして記録する。

- 1) 試験実施日時
- 2) 試験実施充填室、充填ラインの識別
- 3) 容器、栓の種類とサイズ
- 4) 充填容量
- 5) 充填速度
- 6) 滅菌フィルターの形式と完全性試験成績(ろ過滅菌した場合)
- 7) 充填培地の種類
- 8) 充填容器数
- 9) 培養しなかった充填容器数とその理由
- 10) 培養容器数
- 11) 陽性容器数
- 12) 培養温度と培養期間
- 13) 実際の製造工程のあるステップを模倣するために使われた方法(例えば、模擬凍結乾燥、又はバイアルガス置換など)
- 14) 培地充填試験開始前及び試験実施中に得られた微生物学的モニタリングデータ
- 15) 培地充填試験参加者リスト
- 16) 充填培地の性能試験結果(粉末充填の場合は、微生物発育阻止活性の試験成績も必要)
- 17) 陽性容器から検出された微生物の同定及び性状検査結果
- 18) 当該培地充填試験でカバーする医薬品リスト
- 19) 汚染容器の認められた又は失敗に帰した培地充填試験の原因調査
- 20) 総合評価

4. 培地充填試験の方法

液状製品、粉末製品及び凍結乾燥製品の無菌製造工程を検証する方法について示す。基本的には、液状製品に対する培地充填試験を応用することによって、他の剤形の医薬品の無菌性検証が可能である。

4.1. 培地の選択と性能試験

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地、又は適当な他の培地を使用する。微生物限度試験法(4.05)に規定されている

培養条件で、指定菌株及び必要に応じて環境モニタリングで検出頻度の高い代表菌1～2株を培養したとき、各菌が明らかな増殖を示さなければならない。

4.2. 培地の滅菌

あらかじめバリデーションの行われた方法に従って滅菌する。

4.3. 培養及び観察

培養に先立ち、容器に漏れが認められたもの、又は損傷したものを除去し、記録にとどめる。20～35℃で14日間以上培養する。これ以外の温度で培養する場合には、その妥当性を示すこと。異なる二つの温度で培養する場合には、低い温度で7日間以上、次いで高い温度で7日間以上培養する。設定培養温度は、±2.5℃以内で維持すること。培養最終日に菌の発育の有無を観察する。汚染が認められた容器については、汚染菌の同定及び性状検査を実施する。汚染菌の同定には、参考情報「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」や適切な市販の微生物同定システムなどが適用できる。

A. 液状製品

培地充填手順

施設、装置等の清掃は通常どおりに行い、容器、栓、充填装置部品、トレイなどは標準操作手順書に従って洗浄、滅菌する。培地充填試験は、最悪ケース(例えば、打栓ラインの修正、充填針/チューブの修理又は交換、充填ラインのフィルター交換等の介在作業、最長製造時間、最大バッチサイズ、最多作業員数など)を考慮に入れ、実施する。ただし、1回の培地充填試験に想定しうる全ての最悪ケースを組み入れる必要はないが、計画的に全ての最悪ケースを評価する。多くの製造ラインは高度に自動化されており、比較的高速で稼働し、作業員の介在も限定するように設計されている一方、かなりの頻度で作業員が介在するラインもある。実際の製造におけるバッチサイズを用い、実際の工程時間で充填するのが最も正確なプロセスシミュレーションになるが、これ以外の適切なバッチサイズと充填時間でも、当該ラインの無菌性を正当に評価することはできる。滅菌容器に適量の培地を製品の開放時間を考慮した充填速度で充填し、閉塞する。適当な方法で培地を容器の内表面全体に接触させ、あらかじめ定めた温度で培養する。

B. 粉末製品

B.1. 充填粉末の選択と微生物発育阻止活性試験

実製品又はプラセボ粉末を用いる。プラセボ粉末としては、一般に乳糖、D-マンニトール、ポリエチレングリコール6000、カルボキシルメチルセルロース塩、粉末培地などを用いる。あらかじめ、充填粉末が微生物に対して発育阻止活性を有するかどうか調べなければならない。粉末培地は水で、他の滅菌粉末は培地で培地充填試験濃度に希釈し、4.1.に定める培地性能試験用各菌を1培地当たり100 CFU未満接種する。あらかじめ定めた温度で5日間培養したとき、明らかな増殖が認められれば、充填粉末には微生物発育阻止活性がないものとみなし、本試験に使用できる。

B.2. 充填粉末の滅菌法

プラセボ粉末を適当な容器(例えば、二重に熱シールされたポリエチレン袋)に入れ、放射線滅菌を行う。

B.3. 充填粉末の無菌性確認

無菌試験法に従い無菌試験を行うとき、適合しなければならない。ただし、用いた滅菌法のバリデーションが行われている場合には、無菌試験を省略することができる。

B.4. 培地充填手順

下記の中から適当なものを選ぶ。

1) 適当な方法で容器に滅菌液体培地を充填後、粉末充填機を用い、実製品又は滅菌プラセボ粉末を充填する。プラセボ粉末として滅菌粉末培地を用いる場合は、滅菌液体培地の代わりに滅菌した精製水を充填する。

2) 液体培地を容器に充填後、高圧蒸気滅菌する。この容器を充填エリアに移動し、粉末充填機を用いて実製品又は滅菌プラセボ粉末を充填する。

3) 粉末充填機を用い、容器に実製品又は滅菌プラセボ粉末を充填後、適当な方法で滅菌液体培地を充填する。プラセボ粉末として滅菌粉末培地を用いた場合は、滅菌液体培地の代わりに滅菌した精製水を充填する。

C. 凍結乾燥製品

凍結乾燥製品の場合、培地充填試験を凍結乾燥製品の実製造工程と全く同じ条件下で行うことはできない。凍結及び乾燥を行うと、汚染菌を死滅させる可能性がある上、培地の特性も変えてしまう。また、復圧ガスとして不活性ガスを使用すると、好気性菌や真菌の発育を阻害する可能性がある。そのため、通常、凍結及び乾燥を避け、復圧ガスとしては空気が用いられる。ただし、嫌気条件下で製造される医薬品には、嫌気性菌用培地を用いて培地充填試験を実施する場合もある。その場合には、復圧ガスとしては窒素ガスなどを用いる。

培地充填手順

下記の方法によるか、又はこれに相当する方法を用いる。

1) 製品充填機を用い、容器に培地を充填後、半打栓状態にし、滅菌トレイに集める。

2) トレイを凍結乾燥機にセット後、扉を閉め、製造工程に準じて凍結乾燥の操作を行う。ただし、凍結は行わず、充填液が突沸しないような減圧下に適当な時間保持する。

3) 減圧保持完了後、復圧し、打栓する。

4) 適当な方法で培地を内表面全体に接触させ、あらかじめ定めた温度で培養する。

参考資料

ISO 13408-1 (2008) : Aseptic processing of health care products : General requirements.

無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法

本法は、無菌医薬品製造区域の清浄度評価方法及び許容基準を示す。本法の主な目的は、①無菌医薬品製造区域がそれぞれ設計された清浄度、微生物制御を達成し、維持していることを確認すること、及び②無菌医薬品製造環境中の微粒子数、微生物数が適切に制御されていることを確認することである。

本法に示す評価方法及び許容基準を参考に、製造設備ごとにリスクアセスメントを実施し、リスクに応じた基準値を設定すること。また測定方法については、合理的な根拠に基づき代替法を用いることができる。

1. 用語の定義

本法で用いる用語の定義は、次のとおりである。

(i) 処置基準(アクションレベル)：モニタリング対象物の数(微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準をいい、この値に達した場合には直ちに調査を行い、その結果に基づいて是正措置をとる。

(ii) 警報基準(アラートレベル)：モニタリング対象物の数(微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準で、予知される問題点を早期に警告する値をいう。

(iii) 無菌操作法：微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料、装置及び職員を規制している管理された環境下で行われる無菌医薬品の充填やその他の作業を指す。

(iv) 無菌操作区域：微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料、装置及び職員を規制している高度に管理された環境をいう。無菌操作区域は、更にグレードAとグレードBに分けられる。

(v) 微生物：細菌、真菌、原虫、ウイルス等の総称。ただし、本法では細菌及び真菌を指す。

(vi) 作業シフト：同じ職員又はグループによってなされる一定の作業又は作業時間をいう。

(vii) リスクアセスメント：ICH Q9の品質リスクマネジメントに従って危害を引き起こすハザードを特定し、分析し、評価する一連のプロセスをいう。本法において危害とは、製品又は製造区域を汚染させることを指す。ハザードとは、これらの危害を引き起こすヒト、環境、作業内容の要因をいう。リスクは危害の発生確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせで表現される。

(viii) 校正(キャリブレーション)：標準器、標準試料などを用いて計測器の表示値と真の値との関係を求め適切に使用できる状態にすること。

(ix) 非作業時：製造設備を据え付けて稼働させているが、これらを運用する職員がいない状態のことをいう。

(x) 作業時：据え付けた設備が所定の稼働条件で機能し、規定された人数の職員が作業している状態のことをいう。

2. 製造区域

製造区域とは、培養、抽出・精製、容器等の洗浄・乾燥、原料秤量、薬剤の調製、滅菌、充填、閉塞、包装表示等の作業を行う場所、及び更衣を行う場所等をいう。

無菌医薬品の製造区域は、取り扱う容器、原料及び中間製品が微生物及び微粒子に汚染されることを防止するように維持・管理された区域である。

これらの製造区域で作業に従事する職員は、衛生管理、微生物学、製造技術、更衣手順などについて必要な教育訓練を受けること。

2.1. 製造区域の分類

(i) グレードA：製品への汚染リスクを高いレベルで防ぐ必要のある作業を行う局所的な区域である。無菌操作法で製造される医薬品の場合は、無菌の医薬品、容器、栓などが暴露される環境において、無菌性が保持できるように設計された区域をいう。この区域においては充填前の無菌作業(無菌接続、無菌原料の添加など)、無菌充填、容器閉塞などを行う。

(ii) グレードB：製品への汚染リスクを比較的高いレベルで防ぐ必要のある作業を行う多目的な区域である。無菌操作法で製造される無菌医薬品の場合は、無菌を維持できるように収納された滅菌後の容器、原料及び中間製品の搬入、無菌操作区域

に直接介入するヒト、器具、装置などが所在する区域である。一般的な無菌室では、グレードAの周辺環境となる。なお、アイソレーターなどのヒトの介入や暴露の程度が小さい場合など環境由来の微生物汚染リスクが低い場合においては、周辺環境はグレードBである必要はない。

(iii) グレードC、D：製品への汚染リスクを比較的低いレベルで防ぐ区域である。滅菌前の容器、原料及び中間製品が、環境に暴露される製造作業を行う区域、無菌操作に使用する器具、装置などを洗浄する区域等をいう。なお、アイソレーターなどのヒトの介入や暴露の程度が小さい場合など環境由来の微生物汚染リスクが低い場合においては、周辺環境として使用できる。

2.2. 製造区域ごとの環境管理基準値

医薬品製造環境の空中浮遊微粒子は、空調システムの稼働状況を把握する重要な指標の一つとなる。物理的には製品に混入して不溶性微粒子の原因の一つになり、また生物学的には微生物の担体となり得る。

そこで医薬品製造環境中では微生物数と同様に空中浮遊微粒子数についても一定の基準以下に制御されていることを保証しなければならない。そのために、風量、気流パターン、換気回数、ヒト・物の動線などを適切に設計することにより、空中浮遊微粒子を効果的に排出すること。

製造区域ごとに要求される空気の清浄度及び環境微生物の許容基準を表1及び表2に示す。

微粒子測定によるそれぞれのグレード分類をISO/DIS 14644-1 (2010)のクラス分類と比較するとグレードAの作業時

表1 空気の清浄度

グレード	許容空中浮遊微粒子数(個/m ³)			
	非作業時 ^{※1}		作業時	
大きさ	0.5 µm 以上	5.0 µm 以上	0.5 µm 以上	5.0 µm 以上
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	---	---

※1 非作業時の値は、作業終了後、一般に15～20分後に達成されるべき値である。

※2 この区域の許容微粒子数は、作業形態により異なる。

表2 環境微生物の許容基準(作業時)^{※1}

グレード	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌 (CFU/m ³)	落下菌 ^{※2} (CFU/プレート)	コンタクトプレート手袋 (CFU/24～30 cm ²)	(CFU/5指)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	---
D	200	100	50	---

※1 許容基準は平均値評価とする。

※2 プレート1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間を通して測定を行う。

の基準はISO 5、グレードBの作業時の基準はISO 7、グレードCの作業時の基準はISO 8にほぼ等しい。

製造区域ごとの清浄度区分の定義に従い、製造区域の清浄度区分を検証する場合のサンプリングポイント数は、表3を参考にできる。対象区域の面積に応じて規定されたサンプリングポイント数を対象区域全体に均等に分布させ、作業活動の高さを考慮してサンプリングポイントを設定する。また、リスクに応じて測定ポイントを追加することも有用である。

ISO/DIS 14644-1 (2010)に掲載されているサンプリングポイント数を表3に示す。

グレードA設計時における確認では、微粒子測定1回当たり最小限1 m³のサンプリングを行う。

5.0 μm以上の空中浮遊微粒子測定、落下菌数測定は、必要に応じて行う。

3. 環境モニタリングプログラム

無菌医薬品の製造においては、製造環境の悪化を事前に予知し、製品品質への悪影響を未然に防止しなければならない。そのため、環境モニタリングプログラムには、製造区域に要求されている清浄度が日常的に保持されていることを検証できるように、必要な全ての事項を含むこと。環境モニタリングプログラムに含まれる項目は、3.1～3.6項を参考に決定する。環境モニタリングプログラムは施設ごとに作成すること。環境モニタリングを実施する職員は、衛生管理、微生物学、測定原理、測定手順、更衣手順などについて十分な教育訓練を受けること。

3.1. 適用範囲

モニタリング対象は、微生物と空中浮遊微粒子とする。微生物測定の対象は、細菌及び真菌とし、微粒子測定は0.5 μm以上の空中浮遊微粒子を対象とする。

表3 クリーンルームの面積に対応した最少サンプリング数

クリーンルームの面積(m ²)*1	最少ポイント数
1	1
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
500	26

*1 面積は、表示された数値以下である。

3.2. モニタリング頻度

無菌医薬品の製造区域では、空中浮遊微粒子及び微生物のモニタリングが必要であり、無菌医薬品が環境空気と直接接触するグレードAにおいては、作業シフトごとに適切な頻度でモニタリングを行う。作業時のモニタリング参考頻度を表4に示す。ここで示した参考頻度は、従来型の一般的な無菌操作法を行う場合を想定しているが、個別の事例においては、リスクアセスメント結果に従い、適切なモニタリング頻度を定めるべきであ

る。特にグレードA及びグレードBの空中微生物については、製品への汚染リスクを考慮して、その影響を評価できるモニタリング頻度を設定すること。例えば、製品の環境への暴露時間が長い場合、又はグレードAへ介入する作業回数が多い場合など、製品への汚染リスクが高いと想定される場合は、より高いモニタリング頻度を設定する必要がある。

これに対してアイソレーターやRABS (Restricted Access Barrier System)、ブローフィルシールなどを用いた製造作業では、ヒトや環境中から製品への汚染リスクが低いため、モニタリング頻度も低減させることができる。

表4 モニタリングの参考頻度

グレード	空中浮遊微粒子	空中微生物	表面付着微生物		
			装置、壁など	手袋、作業衣	
A	作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後	
B	作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後	
C, D*	製品や容器が環境に暴露される区域	月1回	週2回	週2回	----
	その他の区域	月1回	週1回	週1回	----

* 製品を暴露しない場合などリスクが低い場合は測定頻度を適宜減らすことができる。

3.3. モニタリングポイント

モニタリング対象には、製造区域の空気、床、壁、設備表面、手袋、作業衣などがある。モニタリングポイントの選定にあたっては、重要作業箇所、汚染されやすい箇所、製造区域の清浄度を代表する箇所などを考慮する。

日常的な製造区域のモニタリングポイントは、製品が環境に暴露される近傍(例えば、30 cm以内)、ヒトの介入や往来が多い、又は低グレードエリアの影響を受けて汚染源となりやすい位置、気流解析の結果からファーストポイントと考えられる位置など、リスクアセスメントの結果や製造区域の清浄度区分の検証で得られた結果を参考に決定する。

3.4. モニタリング方法

モニタリング対象物に応じた方法を選択する。また、サンプリング作業に伴うヒトの介在や、サンプリングによる気流の乱れなどにより製品への汚染リスクを高める可能性があることに十分留意する。

モニタリングの測定対象物が空中に浮遊している微生物の場合は、能動的なサンプリング方法と受動的なサンプリング方法がある。また、検出しようとする微生物の種類によって、使用する培地の種類や培養方法が異なる。詳細については「5.微生物測定」を参考にする。

3.5. 環境管理基準

各モニタリング対象物については警報基準値を設定することにより設備性能の低下を早期に見つけることが可能であり、管理しやすくなる。環境モニタリングにおいて重要なことは、モニタリング対象物が一定の基準を常時維持していることを評価することである。

環境モニタリングにより得られた数値は、平均値として評価を行うが、平均化により汚染リスクを過小評価しないようにする。グレードAで微生物を検出した場合は、製品への影響を評価する。重要な作業の後には作業者などの表面付着微生物につ

いてモニタリングをしなければならない。

グレードA及びグレードBにおける5.0 µm以上の空中浮遊微粒子の測定は、環境の異常を早期に検出する上で有用である。

5.0 µm以上の空中浮遊微粒子が連続的、又は頻繁に検出されるようであれば、その数が少なくとも、環境に影響を及ぼす異常が発生している可能性を考慮し、調査することが望ましい。

3.6. データの評価と基準を超えた場合の処置

環境モニタリングデータは、短期的な評価及び長期的な評価を行う。評価には、以下の項目を含める。

- (i) 一定期間を通じての微生物数、空中浮遊微粒子数の増減
- (ii) 検出された微生物の菌種の変動
- (iii) モニタリングポイントの増減
- (iv) 警報基準/処置基準の妥当性の確認
- (v) 職員ごとの検出頻度の確認
- (vi) 当該期間中の環境モニタリング結果に影響を及ぼす変更

環境モニタリングデータの傾向分析を行うことによって、製造環境の悪化を事前に把握し、環境悪化の原因を推定することができる。そのために場所、採取日時、製造品目、ロット、職員などといった環境に影響する情報も重要となる。

環境モニタリングデータに逸脱があった場合、逸脱があった時間の作業内容、製品との位置、逸脱の大きさなどを考慮し、製品の処置、衛生環境復旧の方法を決定する。

4. 微粒子測定

微粒子数の測定には、粒径別に計測できるパーティクルカウンター(微粒子計測器)を用いる。パーティクルカウンターは、空気を吸引するポンプとレーザー光の反射を粒径に変換するセンサー及び変換部で構成される。サンプリングポイントと計測器が離れている場合には、サンプリングチューブを介して測定する。粒子分布を正確に測定するためには、原則としてサンプリングプローブの吸引口と気流の流れを平行とし、その気流と等速で吸引する。

測定には、校正済装置を用い、装置本体だけでなく、サンプリングチューブの長さ、直径及び曲がり部分の直径などを考慮する必要がある。測定装置の校正項目としては、流量、計数効率、偽計数、計数損失などがある。

微粒子モニタリング方式には、個々のモニタリングポイントごとに独立したパーティクルカウンターを設置して測定する方式と、複数のモニタリングポイントをマニホールドシステムにより1台のパーティクルカウンターに接続して測定する方式又はこれらの組合せ方式がある。いずれの測定方式でも、測定対象とする清浄度環境において決められた粒径範囲の粒子濃度を適切に計測し、これらを表示又は記録できるものとする。なお、5.0 µm以上の微粒子計測においては、大サイズ微粒子が比較的速く落下するので、長いチューブ使用は避ける。また、微粒子モニタリングに当たっては、測定箇所起因する測定作業者の健康リスク(例えば高感作物質、病原菌や放射性医薬品など)を考慮する必要がある場合もある。

グレードA区域は、連続モニタリングが推奨される。サンプリング量は1 m³あたりに正確に換算できる量であること。

5. 微生物測定

環境モニタリングに用いられる微生物測定法には、浮遊菌数測定法、表面付着菌数測定法、落下菌数測定法などがある。浮遊菌又は表面付着菌の捕集や測定に関しては、種々のサンプリング装置及び方法がある。モニタリングの目的及び対象物によ

って、適切なサンプリング装置及び方法を選定する。

5.1. 培養による測定

5.1.1. 浮遊菌数測定

一定量の空気を吸引する方法で、サンプリングした空気の容量あたりの菌数を測定する。サンプリング方法によって衝突型サンプリング装置及びろ過型サンプリング装置がある。

いずれの方法にも長所と短所があり、使用するに当たり空気をモニターする装置の能力(吸引量、微生物の捕集能力など)を確認しておくこと。また、グレードAで使用するに当たり、サンプリングが効率的であること、除染又は滅菌が容易であること、一方向気流を乱さないことを予め確認する。

浮遊菌数測定のサンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。グレードAでは、浮遊菌の1回のサンプリング量は1 m³とする。

(i) 衝突式サンプリング方法：衝突式サンプリングに用いる装置の選択及び使用に当たっては、捕集される空気の培地への衝突速度が捕集された微生物粒子に悪影響を及ぼさず、かつ微生物を捕集するのに十分な速度であること。また、空気の吸引量は、培地の物理的・化学的特性を大きく変えるものであってはならない。

一般的に使用される衝突型サンプリング浮遊菌数測定装置には、①スリットサンプラー、②アンダーセンサンプラー、③ピンホールサンプラー、④遠心型サンプラーがある。スリットサンプラーは、回転するカンテン培地に一定サイズのスリットを通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する装置で、培地の回転速度及びスリットと培地表面との距離を調節して測定し、最大1時間まで時系列的に微生物の推移を把握することができる。アンダーセンサンプラーは、多孔板とカンテン培地を数段組み合わせ、培地に多孔板を通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する装置で、空気中の微生物の分布を測定するのに適している。ピンホールサンプラーは、スリットサンプラーのスリット部分がピンホールになった装置で、回転するカンテン培地に数個のピンホールを通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する。遠心型サンプラーは、回転羽根を回転し、一定流量で吸引した空気を周囲に固定したカンテン培地のストリップに吹きつけて微生物を捕集する装置で、機器の持ち運びが容易で局所の測定に適している。

(ii) ろ過式サンプリング方法：ろ過式サンプリングに用いる装置は、吸引力及びフィルターサイズを適切に変えることによって、希望する空気量を捕集することができるが、フィルターを無菌的にホルダーに取り付けたり、取り出すときに注意を要する。フィルターには、ゼラチンフィルターなどを用いたウェットタイプ及びメンブランフィルターを用いたドライタイプのものがある。ドライタイプのフィルターは、静電気の影響により微生物が付着した粒子をフィルター上に定量的に捕集できないことがある。

5.1.2. 表面付着菌数測定

付着微生物のサンプリング面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定する。

(i) コンタクトプレート法：平滑であり、十分な面積を有した適切な接触表面を有するコンタクトプレートを使用する。原則として機器や器具表面からの採取面積は24 ~ 30 cm²とする。サンプリング箇所、コンタクトプレート全体を均等に数秒

間接触させる。この際、回転させたり直線的に動かしてはならない。接触後、プレートに蓋をし、できるだけ速やかに適切な培養条件で培養する。なお、コンタクトプレート使用後は、接触箇所に着した培地成分を無菌的に拭き取る。

(ii) スワブ法：微生物を回収しやすく、異物が発生しにくい無菌材質のスワブを適切なリンス液に浸し、あらかじめ規定された表面積を方向を変えながら、ゆっくりと回転、又は平行線状に拭き取ることによってサンプリングを行う。サンプリング後、スワブを適切な一定量のリンス液に入れて攪拌後、微生物限度試験法(4.05)を参考にしながら適切な方法で微生物数を測定する。

(iii) 粘着集菌法：粘着剤を塗布したサンプリングシートを検査対象物に均等に貼付し、剥がす。この操作を同一箇所について、複数回繰り返す。粘着面に捕集した微生物は、適切な方法で測定する。なお、超音波処理などにより、粘着面から微生物を液中に回収することも可能である。

5.1.3. 落下菌数測定

測定場所でカンテン培地を入れた一定の大きさのペトリ皿(通例、直径9 cm)の蓋をとり、一定時間放置後、表面に落下した微生物を培養し、集落数を計数する方法である。本法は、静置した培地の表面に落下しなかった微生物を検出できないこと、微生物凝集物の落下速度は気流の影響を受けることから、一定体積中の微生物の総数を定量的にモニタリングするには有効でない。本法は、得られる結果が定性又は半定量的であるが、製品又は装置が空中に浮遊する微生物によって汚染される可能性を、長時間モニタリングできる利点がある。

使用時の注意点として長時間の暴露条件で、培地が乾燥して菌の発育を阻害することがないことを確認する。落下菌数測定で得たデータは、これ以外の浮遊菌数測定の結果と組み合わせることで有用である。

5.1.4. 培養

環境モニタリングでは、微生物を再現性よく検出する培養条件を採用する。使用する培地は、製造バッチごとに培地性能試験を実施する。また、培地には、モニタリング箇所で使用若しくは製造される消毒剤又は抗菌剤の効果を打ち消すか抑制するための不活化剤を加えてもよい。

培地とその培養条件は、目的とした微生物によって異なる。表5にその一例を示す。表に示した培地はカンテン培地を例としたが、測定方法に応じて、液体培地を用いることもできる。

なお、培地や抽出液は適切な方法で滅菌されたものを使用する。

培養日数については、5日間以上と示したが、信頼性の高い集落数の計測値が得られたと判断される場合に限り、培養5日間以前の計測値を採用してもよい。

また、嫌気性細菌を対象とする場合には、嫌気培養とする。

表5 培地の種類 例示

検出対象微生物	培地	温度と日数
好気性細菌、 酵母及びかび	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	25 ~ 30℃ 5日間以上
	SCDLPカンテン培地	
	SCDLカンテン培地	
好気性細菌	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	30 ~ 35℃ 5日間以上
	SCDLPカンテン培地	
	SCDLカンテン培地	
	SCDLカンテン培地	
酵母及びかび	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	20 ~ 25℃ 5日間以上
	SCDLPカンテン培地	
	SCDLカンテン培地	
	サブロー・ブドウ糖カンテン培地	
	ポテト・デキストロースカンテン培地	
嫌気性細菌	グルコースペプトンカンテン培地	30 ~ 35℃ 5日間以上 (嫌気培養を行う)
	強化クロストリジアカンテン培地	
	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	
抽出液	生理食塩液	
	リン酸緩衝生理食塩液	
	リン酸緩衝液、pH 7.2	
	ペプトン食塩緩衝液、pH 7.0	
	ペプトン生理食塩液	
	ペプトン水	

(i) SCDLPカンテン培地

カゼイン製ペプトン	15.0 g
ダイズ製ペプトン	5.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
レシチン	1.0 g
ポリソルベート80	7.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で7.1 ~ 7.5になるようにpHを調整する。確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する。

(ii) SCDLカンテン培地

カゼイン製ペプトン	15.0 g
ダイズ製ペプトン	5.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
レシチン	1.0 g
カンテン	15 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で7.1 ~ 7.5になるようにpHを調整する。確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する。

(iii) グルコースペプトンカンテン培地

ペプトン	5.0 g
酵母エキス	2.0 g
ブドウ糖	20.0 g
硫酸マグネシウム七水和物	0.5 g
リン酸二水素カリウム	1.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で5.6 ~ 5.8になるようにpHを調整する。

確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する。

(iv) 強化クロストリジアカンテン培地

牛肉エキス	10.0 g
ペプトン	10.0 g
酵母エキス	3.0 g
溶性デンプン	1.0 g
ブドウ糖一水和物	5.0 g
システイン塩酸塩	0.5 g
塩化ナトリウム	5.0 g
酢酸ナトリウム	3.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で6.6 ~ 7.0になるようにpHを調整する。

確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する。

(v) リン酸緩衝生理食塩液

リン酸二水素カリウム	0.0425 g
塩化ナトリウム	8.5 g
水	1000 mL

(vi) ペプトン生理食塩液

ペプトン	1.0 g
塩化ナトリウム	8.5 g
水	1000 mL

(vii) ペプトン水

ペプトン	10.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
水	1000 mL

5.1.5. 同定

グレードA及びBから検出された菌は、種レベルまで同定するのが望ましい。遺伝子を調べる方法は、これまでの生化学や表現型の手法に比べて正確であり、精度も高い。これら同定結果は、無菌試験又はプロセスシミュレーションで汚染が生じた際の原因調査に利用できる。遺伝子解析を用いた同定の方法については、参考情報「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」を参照する。

5.2. 迅速法による微生物測定

迅速法においては多くの場合、従来の培養法と比較して短時間のうちに測定結果を得ることが可能である。

一般に以下の三つの観点から科学的に検証された装置を使用する。

- (i) 捕集法(ろ過、衝突、粘着、空気の吸引など)
- (ii) 検出シグナル(蛍光、発光など)
- (iii) 検出装置

なお、迅速法においては従来の培養法よりも、多くの場合、得られる微生物の測定値は高くなることから、使用に際しては、機器の適格性評価、校正方法についても十分に検討すること。また、培養法とは測定原理が異なるため、許容基準に関しては科学的論拠を基にそれぞれ設定する必要がある。その際、結果として従来法に比較して、同等以上の微生物管理ができるように設定すること。

6. 参考資料

- 1) PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING

PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES:

Annex 1 - Manufacture of sterile medicinal products (March 2014)

- 2) ISO/DIS 14644-1,2 (2010): Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration

定する。本法を用いる場合は、日常のバイオバーデン管理において、菌数計測及び検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定を日常的に行う必要がある。

放射線滅菌法の場合は、ISO 11137-2の方法により実施する。

5. 参考資料

- 1) ISO 11138-1 (2006): Sterilization of health care products-Biological indicators-Part1: General requirements
- 2) ISO 11137-2 (2013): Sterilization of health care products-Radiation-Part2: Establishing the sterilization dose
- 3) ISO/ASTM 51261 (2013): Practice for calibration of routine dosimetry systems for radiation processing
- 4) ISO 11140-1 (2014): Sterilization of health care products-Chemical indicators-Part1: General requirements
- 5) USP 38 (2015) <55> BIOLOGICAL INDICATORS-RESISTANCE PERFORMANCE TESTS

薬生薬審発 0628 第 1 号
令和元年 6 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

第十七改正日本薬局方第二追補の制定に伴う
医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて

令和元年 6 月 28 日厚生労働省告示第 49 号をもって「日本薬局方の一部を改正する件」（第十七改正日本薬局方第二追補、以下「第二追補」という。）が告示され、「第十七改正日本薬局方第二追補の制定等について」（令和元年 6 月 28 日薬生発 0628 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、以下「局長通知」という。）により、この改正の要点等が示されたところです。

今般、本件に関する医薬品製造販売承認申請等の取扱いを下記のとおりとするので、御了知の上、貴管下関係業者に周知をよろしく御配慮願います。

記

1. 新規収載品目の取扱い

局長通知第 1 の 5（1）（別紙第 2 の 1）に示す第二追補で新たに収載された品目については、令和 2 年 12 月 31 日までは、なお従前の例によることができる。一方、同日以降に改正後の日本薬局方（以下「新薬局方」）で定める基準に適合しないものは、製造販売又は販売することは認められないので、次の点に留意するとともに遅滞なく手続きを行わせること。

- （1）新薬局方で定める基準に適合させるため、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「法」という。）第 14 条第 1 項に基づく承認を受けている品目について、承認事項を改める場合の取扱い

①「規格及び試験方法」欄のみを改める場合

法第14条第10項の規定に基づく承認事項の軽微変更に係る届出（以下「軽微変更届出」という。）を行わせること。その際、軽微変更届出書の「備考」欄に「令和元年6月28日薬生薬審発0628第1号「第十七改正日本薬局方第二追補の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」による届出」と記載すること。

また、「規格及び試験方法」欄に既に規定している純度試験等については、同等の管理が可能であるか確認した上で必要に応じて当該規格及び試験方法を新薬局方で定める基準に加えて設定すること。

なお、今回、設定しないと判断した場合、法第14条第9項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請（以下「一変申請」という。）を別途行う機会に、その審査等の中で規格の設定を不要と判断した根拠データの提出を求めることがあるため、当該データを適切に保存しておくこと。

②「成分及び分量又は本質」欄（有効成分は除く）の変更が伴う場合

一変申請を以下の点に留意し、行わせること。

ア. 原則として当該品目に係る医薬品製造販売承認書の写しを添付し、さらに、平成26年11月21日薬食発第2号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」の別表1のロの3の資料が必要となるほか、必要に応じ、同通知の別表1のハの3又はホの5の資料を添付すること。

イ. 一変申請書の変更する欄及び「備考」欄の記載は、昭和55年10月9日薬審第1462号厚生省薬務局審査課長・生物製剤課長通知「日本薬局方医薬品の製造又は輸入の承認・許可申請の取扱いについて」の別記「日本薬局方医薬品に係る承認申請書の記載要領」に準拠し、「備考」欄には、「十七局第二追補新規収載品目に係る変更申請である」旨を併せて記載すること。

ウ. 一変申請については、令和2年12月31日までに必要な措置を円滑に講じることができるよう迅速な処理を行うこととしている。市場流通品の調整などで迅速な処理が必要な品目については、原則として、一変承認が完了するよう必要な措置を令和2年6月30日までにを行うこと。当該申請書にあつては、「備考」欄に迅速処理を希望する旨及びFD申請の場合にあつては、優先審査コードとして「19115」の記録を記載すること。また、市場流通品の調整にはある程度の時間を要することから、告示後

できるだけ速やかに調整を開始すること。

エ. 一変申請書の右肩に「局新規」（「局」に○（マル）を付ける）の表示を朱書きすること。

③ 「製造方法」欄の変更が伴う場合の取扱い

一変申請又は軽微変更届出を行わせること。一変申請に当たっては1.

(1) ②ア.～エ.に準ずることとし、軽微変更届出に当たっては軽微変更届出書の「備考」欄に「令和元年6月28日薬生薬審発0628第1号「第十七改正日本薬局方第二追補の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」による届出」と記載すること。

(2) 新規収載品目に関する個別留意事項について

① 「エチルセルロース」について

当該品目については、医薬品各条において、適当な抗酸化剤を加えることができるとしたところである。抗酸化剤を加えた成分を含有する場合には、「成分及び分量又は本質」のテキスト欄に加えた抗酸化剤の名称を記載する変更を行うための軽微変更届出を行わせること。その際、「成分及び分量又は本質」の欄に粘度も併せて記載すること。なお、抗酸化剤の添加の有無又は種類を変更する場合には、軽微変更届出を行うこと。

② 「ヒドロキシエチルセルロース」について

当該品目については、医薬品各条において、リン酸塩のような適当な pH 調節剤を加えることができるとしたところである。pH 調節剤を加えた成分を含有する場合には、「成分及び分量又は本質」のテキスト欄に加えた pH 調節剤の名称を記載する変更を行うための軽微変更届出を行わせること。その際、「成分及び分量又は本質」の欄に粘度も併せて記載すること。なお、pH 調節剤の添加の有無又は種類を変更する場合には、軽微変更届出を行うこと。

③ 「ジクロフェナクナトリウム坐剤」について

当該品目については、医薬品各条に溶解性を規定したところである。本品目に該当する医薬品については、融点測定法（2.60）第2法における融点を融解温度と読み替えて試験を行うこと。

④ 「イリノテカン塩酸塩水和物」について

当該品目については、医薬品各条の純度試験(3)鏡像異性体を規定したところである。本原薬に含まれる鏡像異性体は、製造に使用する出発物質や合成法によって異なり、画一的に規定することが困難であることから「別

に規定する。」とした。本原薬の出発物質や合成法を考慮し、鏡像異性体の管理が必要な場合には、下記5. に準ずること。なお、鏡像異性体の管理を承認書に規定する場合には、医薬品各条中に規定される旋光度を性状として扱うことで差し支えない。

2. 削除品目の取扱い

局長通知第1の5(1)(別紙第2の2)に示す削除品目については、令和元年6月28日以降は、日本薬局方医薬品として製造販売又は販売することは認められないこと。ただし、改正前の日本薬局方に収められていた医薬品であって、令和元年6月28日において法第14条第1項による承認を受けているものについては、令和2年12月31日までは日本薬局方医薬品として製造販売又は販売することは認められること。

3. 改正品目の取扱い

局長通知第1の5(2)(別紙第2の3)に示す品目について、第二追補により、その基準が改正前の日本薬局方(以下「旧薬局方」という。)と異なるものとなった医薬品については、令和2年12月31日までは、新薬局方で定めるものとみなすことができるものとする。一方、同日以降は旧薬局方の基準により製造販売又は販売することは認められないので、次の点に留意するとともに遅滞なく手続きを行わせること。

(1) 新薬局方で定める基準に適合させるため、製剤に係る承認事項を改める場合の取扱い

①「成分及び分量又は本質」欄(有効成分は除く)又は「製造方法」欄の変更が伴う場合の取扱い

上記1.(1)②及び③に準ずることとする。

②第二追補における医薬品各条において「別に規定する」とされた規格項目の取扱い

基本的には下記5. に準ずる。

③一変申請を行う際の手続き

「備考」欄には、「十七局第二追補継続収載品目に係る変更申請である」旨を併せて記載すること。また、一変申請書の右肩に「局改正」(「局」に○(マル)を付ける)の表示を朱書きすること。

(2) 改正品目のうち、医薬品(成分)に係る取扱い

①当該医薬品（成分）の規格を新薬局方で定める基準に適合させるに伴い、
製剤の承認内容を変更する場合

一変申請又は軽微変更届出を行わせること。なお、一変申請の際は、「備考」欄には、「十七局第二追補継続収載品目に係る変更申請である」旨を併せて記載すること。また、一変更申請書の右肩に「局改正」（「局」に○（マル）を付ける）の表示を朱書きすること。

4. 新規収載医薬品（成分）を含有する既承認の医薬品、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品等」という。）（製剤（ただし、第二追補に収載されている製剤は除く））の取扱いについて（下記5.を除く。）

(1) 「成分及び分量又は本質」欄の規格を日本薬局方に改めるのみの場合

当欄の当該医薬品（成分）の規格を日本薬局方に改めるのみの一変申請又は軽微変更届出を行う必要はなく、他の理由により、一変申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することで差し支えないこと。

なお、「規格及び試験方法」欄に既に規定している純度試験等の取扱いは、上記1. (1) ①に準ずることとする。

(2) 当該医薬品（成分）の日本薬局方収載に伴い、製剤の承認内容を変更する必要がある場合（ただし、上記（1）に該当する部分は除く。）

当該医薬品（成分）の規格を日本薬局方で定める基準に適合させるに伴い、製剤の承認内容を変更する場合は、一変申請又は軽微変更届出を行うこと。

(3) 漢方処方エキスを含有する医薬品について

第二追補においては、「呉茱萸湯エキス」の漢方処方エキスを収載したところであるが、この漢方処方エキスを含有する医薬品等の取扱いについては、上記4. (1)、(2)に準ずる他、以下のとおりとすること。

①添付文書又は容器若しくは被包に配合生薬の1日量当たりの配合量を表示すること。

②一般用医薬品の取扱いについて

ア. 新薬局方の製法に規定されている生薬の種類及び配合量の範囲であり、かつ、満量処方の場合

医療用医薬品と同様の取扱いとする。

イ. 新薬局方の製法に規定されている生薬の種類及び配合量の範囲であり、かつ満量処方でない場合

「成分及び分量又は本質」欄の漢方処方エキス成分名は、漢方処方エ

キス名の後に処方量を（ ）を付して記載する変更を行うための軽微変更届出を行わせること。この場合、規格は日局とせず、別紙規格とすること。なお、販売名については変更する必要はないこと。また、満量処方に変更する場合については、新規承認申請を行わせること。

ウ. 新薬局方の製法に規定されている生薬の種類及び配合量の範囲外である場合

「成分及び分量又は本質」欄の漢方処方エキス成分名は、漢方処方エキス名の後に出典名及び満量処方でない場合はその処方量を（ ）を付して記載する変更を行うための軽微変更届出を行わせること。この場合、規格は日局とせず、別紙規格とすること。なお、販売名については変更する必要はないこと。

また、新薬局方に規定されている生薬の種類及び配合量に変更する場合については、新規承認申請を行わせること。

5. 新規収載医薬品（成分）を含有する医薬品等又は新規収載された医薬品（製剤）のうち、第二追補において、当該医薬品各条に「別に規定する」と規定した品目等に係る取扱い

現承認書上、当該規格項目が設定されている場合には、軽微変更届出にて日本薬局方による旨の記載へ変更する際に、既に設定されている内容もそのまま併せて記載すること。

一方、承認書上、当該規格項目が設定されていない場合には、設定について適切に検討し、新たに設定を要する場合には、日本薬局方による旨の記載への変更及び当該規格項目の設定をするための一変申請を行うこと。なお、設定しないと判断した場合、次の一変申請の審査等の際に規格の設定を不要と判断した根拠データの提出を求めることがあるため、当該データを適切に保存しておくこと。

また、日本薬局方外医薬品規格によるものとしていた場合も同様とすること。

6. 承認事項の一部において日本薬局方による旨を記載して承認された医薬品等の取扱い

(1) 「成分及び分量又は本質」欄で、配合成分の規格（の一部）を日本薬局方による旨を記載して承認された医薬品等及び「製造方法」欄、「規格及び試験方法」欄又は「貯法及び有効期間」欄で「日本薬局方による」旨を記

載の上、承認された医薬品等

令和2年12月31日まではなお従前の例によることができるが、同日以降は改正後の基準によるものであること。

- (2)「規格及び試験方法」欄で試験法の一部について日本薬局方の一般試験法又は製剤総則で定める試験法による旨を記載して承認された医薬品等であって、日本薬局方に収められていないもの

試験方法については、承認当時の日本薬局方に定める試験法によって行うものとする。一方承認当時の日本薬局方で定める試験法と新薬局方で定める同規定との相違性を十分確認した上であれば、日常の試験検査業務に新薬局方で定める規定による試験をすることは差し支えない。

なお、承認事項の一部（有効成分以外の成分の種類又は分量、製造方法等）を改めないと新薬局方で定める試験法に適合しない製品であって、新薬局方で定める試験法に適合させることが製剤の改良等になると判断されるものには、新薬局方で定める試験法に適合させるため、一変申請又は軽微変更届出を行うよう指導すること。

7. 原薬等登録原簿（以下「MF」という。）に係る取扱いについて

法第80条の6第1項の規定に基づき、医薬品原薬等についてはMFに、その原薬等の名称等について登録を受けることができるとしているところである。第二追補において新規に収載された品目及び、基準の改められた品目に係る取扱いについては、上記1.～6.と同様の取扱いとすること。ただし、「一変申請」は「変更登録申請」に読み替えること。

8. 通則及び一般試験法に係る取扱いについて

- (1) 通則34及び一般試験法〈2.46〉残留溶媒の管理等に係る取扱い

第二追補により一般試験法〈2.46〉残留溶媒において、「メチルイソブチルケトン」をクラス3溶媒からクラス2溶媒に変更し、クラス3溶媒に「トリエチルアミン」を追加した。加えてクラス2溶媒「エチレングリコール」のPDE(Permitted Daily Exposure)及び濃度限度値の改正、ほか記載整備を行った。

残留溶媒の管理等の基本的な考え方については、「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」（平成27年11月12日付け薬生審査発1112第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知、以下「基本通知」と

いう。)によるが、本改正による既承認の医薬品等における残留溶媒の管理等に関する基本的な取扱いは以下のとおりとする。

①既に規格及び試験方法又は工程内試験(以下「規格等」という。)において、残留溶媒に係る規定を設定しているもの

承認時において、個別の承認審査を踏まえ設定された規格等については、変更は要しないこと。ただし、改めて、残留溶媒に係る規格等を変更する場合には、一変申請を行うこと。

②新たに規格及び試験方法において、残留溶媒に係る規格等を設定するものについて

ア. オプション1の適用

基本通知に基づき、オプション1を適用し、それぞれの溶媒の濃度限度値(クラス2溶媒)以下又は0.5%(クラス3溶媒)以下で管理する場合には、当該医薬品の規格等を日本薬局方で定める基準に適合させることに伴い承認内容を変更するものとし、軽微変更届出を行うこと。

なお、一般試験法(2.46)残留溶媒で示された方法以外の試験方法を用いる場合等については、審査当局にあらかじめ相談すること。

イ. オプション2の適用

基本通知に基づき、オプション2の考え方を適用し、それぞれの溶媒のPDE値(クラス2溶媒)以下又は50mg/日(クラス3溶媒)以下で管理する場合には、当該医薬品の規格等を日本薬局方で定める基準に適合させることに伴い承認内容を変更するものとし、軽微変更届出を行うこと。

なお、一般試験法(2.46)残留溶媒で示された方法以外の試験方法を用いる場合等については、審査当局にあらかじめ相談すること。

それぞれの溶媒のPDE値(クラス2溶媒)を超え又は50mg/日(クラス3溶媒)を超える場合には、規格等の設定をする一変申請を行うこと。

(2) 一般試験法(2.66) 元素不純物試験法及び参考情報G1. 製剤中の元素不純物の管理について

「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」(平成28年8月25日付け薬事・食品衛生審議会答申)に基づき、医薬品規制調和国際会議(ICH)-Q3D「医薬品の元素不純物ガイドライン」を踏まえた管理規定の日本薬局方への取込みを検討している。

第二追補では係る試験法を一般試験法へ取込む一方、具体的な管理方法は

参考情報に記載することで、考え方を事前に示したものである。今後、一定の猶予期間を設けた上、ICH-Q3D を踏まえた管理規定を第十八改正日本薬局方により措置する予定である。

(3) 6.17 タンパク質医薬品不溶性微粒子試験法

第二追補において、一般試験法〈6.17〉タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法を記載したところである。現在、一般試験法〈6.07〉注射剤の不溶性微粒子試験第1法を設定して承認されている医薬品等で、有効成分がペプチド、タンパク質あるいはそれらを修飾して得られる誘導体の注射剤については軽微変更届出により変更することができる。なお、測定容量を1 mL未滿とする場合には予めその妥当性を確認すること。その場合、一変申請を別途行う機会に、その審査等の中でその妥当性を判断した根拠データの提出を求めることがあるため、当該データを適切に保存しておくこと。承認書の記載例は以下のとおり。

① 日本薬局方収載医薬品の場合

記載例：日本薬局方「●●」による。ただし、不溶性微粒子はタンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法により試験を行うとき適合する。

② 「規格及び試験方法」欄で試験法の一部について日本薬局方の一般試験法で定める試験法による旨を記載して承認された医薬品等であって、日本薬局方に収められていないもの

記載例：タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法により試験を行うとき適合する。

9. その他留意事項等

(1) 医薬品各条に規定する製剤の試験方法について

係る記載は、標準的な試験方法を示したものである。添加剤が測定結果に影響を与え、係る試験の実施が科学的に困難である場合には、その妥当性を示せることを前提として、規定法に代わる試験法を承認書に規定することは許容される。なお、既に同内容にて承認を取得している場合には当該試験方法を申請書に記載しておくことで差し支えない。

