

テクニカルブリーフ：無菌性が要求される とき.....

生産用消耗品は、院内製剤室、無菌製造ライン、バイオテクノロジー研究所など、多様なヘルスケア施設で使用されています。当然ながら、これらの施設では、最終製品を汚染しないために消耗品が絶対的に無菌でなければなりません。

無菌性は肉眼では見えない

消耗品の無菌性は、仮定することはできず、客観的に証明されなければなりません。問題の本質は、非無菌状態という汚染リスクが外見からは直ちに判別できない点にあります。無菌の物品と非無菌の物品という、全く同一に見える2つの物品を肉眼で区別することはできません。問題となる微生物（細菌、ウイルス、真菌、芽胞）は、顕微鏡がなければ見えないほど微小からです。したがって、真に無菌性が担保された消耗品を選定するにあたっては、供給業者が現行の製造管理及び品質管理に関する基準（cGMP）や検証（バリデーション）された手順を遵守しているかどうかによって判断する必要があります。

無菌性を達成するための標準化団体の助け

実際のところ、検証された無菌ワイパー（ドライまたはプリウエット）を製造するための手順は明確ですが、厳格に遵守しなければならない多くの工程で構成されています。幸いなことに、米国国家規格協会（ANSI）、医療機器開発協会（AAMI）、国際標準化機構（ISO）などの標準化団体が、無菌バリデーションの適切な手順に関するガイドラインを提供しています。いずれも医療機器の滅菌を扱う、ANSI/AAMI/ISO 11137規格、および欧州連合（EU）の文書であるEN 552とEN 1174は、これ以降の内容における優れた参考資料となります。検証された無菌製品を製造するという目的において、ワイパーはまるで医療機器であるかのように扱われていることが明確になります。

ワイパーにはどのレベルの無菌性が要求されるか？

製造施設は、100万分の一というレベルの無菌性を強く要求します。これは、100万枚のワイパーのサンプルのうち、非無菌のワイパーはわずか1枚しか存在しないことを意味します。別の表現をすれば、非無菌性である確率、すなわち無菌性保証水準（SAL）が 10^{-6} であることを求めています。これは、ワイパーにガンマ線を照射することで達成できます。

放射線照射プロセスの実施のみで無菌化は完了するのか

決してそうではありません。ガンマ線照射済みのワイパーは、単にガンマ線が照射されたワイパーにすぎません。それらは検証された無菌ワイパーではありません。そのステータスを達成するためには、製造方法が真に無菌ワイパーを生み出していることを示す多くのデータを提供しなければなりません。この一連のデータストリーム（検証データの蓄積）こそが、客観的な

バリデーションを成立させる根拠となります。

文書化の要求

検証された無菌ワイパーに要求される代表的なデータは以下の通りです。

- 10^{-6} のSALを達成するための放射線照射レベルが、ワイパーに物理的な損傷を与えたり、他の方法でその性能を損なったりしないことを証明するデータ。
- 標準的な生産ロットからの定期的な四半期ごとのワイパーバイオバーデン（微生物汚れ）データ。
- 検証線量を照射した際に、非無菌ユニットの数がバリデーション方法の要求事項を満たしていることを実証するデータ。
- 検証された無菌ワイパーの製造ロットごとの、最大および最小照射線量分布測定（ドーズマッピング）に関するデータ。
- 同様に、検証された無菌ワイパーの製造ロットごとの、照射室内部における照射積載構成に関するデータ。
- あらかじめ設定された間隔における、照射済み製品の包装の完全性（インテグリティ）に関するデータ。

供給業者が各製造ロットにこれらのデータをすべて添付して初めて、そのワイパーを「検証済み無菌ワイパー（Validated Sterile Wipers）」として市場に投入し、販売することができます。

まとめ

無菌性が要求されるときは、検証（バリデーション）されなければなりません。そして、検証されなければならないのであれば、文書化（データ提示）されなければなりません。文書の提示を求めてください。

【免責事項】

本書は、2014年にバークシャー・コーポレーションが公開した技術資料（テクニカルブリーフ）を、確認の便宜のために参考和訳・再構成したものです。

TECHNICAL BRIEF

WHEN IT HAS TO BE STERILE.....

Production consumables are used in diverse healthcare facilities including compounding pharmaceutical rooms, aseptic manufacturing lines, and biotechnology laboratories. Obviously, in these facilities the consumables must be absolutely sterile so as not to contaminate the end product.

STERILITY IS INVISIBLE TO THE NAKED EYE

The sterility of articles cannot be assumed; it must be proven. The difficulty is that non-sterility is not immediately apparent. You can't distinguish between two identical items – one sterile, one non-sterile – with the naked eye. The organisms of concern – bacteria, viruses, fungi, and spores – are too small to be seen without a microscope. So, you must rely on the consumer vendor to adhere to current Good Manufacturing Practices (cGMP) and validated procedures to provide truly sterile consumables.

ASSISTANCE FROM STANDARDS ORGANIZATIONS TO ACHIEVE STERILITY

As it turns out, the steps to produce validated sterile wipers (either dry or pre-wetted) is straightforward but consists of many actions that must be scrupulously followed. Fortunately, standards organizations such as the American National Standards Institute (ANSI), the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), and the International Organization for Standardization (ISO) provide guidance on the proper procedures for sterility validation. ANSI/AAMI/ISO Standard 1137, and European Union documents EN 552 and EN 1174, all dealing with sterilization of medical devices, are good references for what follows. It becomes clear that wipers are treated as if they were medical devices for the purpose of producing a validated sterile product.

WHAT LEVEL OF STERILITY IS REQUIRED FOR WIPERS?

Manufacturing facilities insist on a 1 part per million level of sterility. This means that only one wiper out of a sample of one million wipers will be non-sterile.

Expressed another way, we want a probability of non-sterility, also termed a Sterility Assurance Level (SAL), of 10^{-6} . This can be achieved by gamma irradiation of wipers.

THAT'S IT? JUST ZAP THE WIPERS AND YOU'RE DONE?

Not at all. Gamma-irradiated wipers are just that – gamma-irradiated wipers. They are not validated sterile wipers. To achieve that status, much data must be provided to show that the method of manufacturing truly produces a sterile wiper. It's the data stream that provides the validation.

INSIST ON DOCUMENTATION

Typical data requirements for validated sterile wipers are as follows:

- Data to prove that the radiation level to achieve an SAL of 10^{-6} will not cause physical damage to the wipers or compromise their performance in any other way.
- Wiper bioburden data from standard production lots on a quarterly basis.
- Data to demonstrate that the number of non-sterile units meets the validation method requirement when subjected to the validation dose.
- Data on the maximum and minimum irradiation dose mapping for each production lot of validated sterile wipers. Similarly, data on the irradiation loading configuration (within the irradiation chamber) for each production lot of validated sterile wipers.
- Data on packaging integrity of the irradiated product at pre-determined intervals.

Only when all of this data is provided by the vendor with each production lot can the wipers be marketed and sold as "Validated Sterile Wipers."

SUMMARY

When it has to be sterile, it has to be validated. And if it has to be validated, it has to be documented. Insist on the documentation.