

# 放射線滅菌製品の滅菌実務と 承認申請に関する通知にかかる対応について

2019年 4月



法制委員会      変更手続きに関する検討 WG  
QMS 委員会      放射線滅菌 TF

## 目次

1	はじめに .....	3
2	放射線滅菌プロセスの概要 .....	4
2.1	放射線滅菌プロセスの開発および運用 .....	4
2.2	用語及び定義（抜粋） .....	4
2.3	放射線滅菌の実務に係る要求事項（抜粋） .....	5
2.4	規格各条の概要 .....	6
3	通知類の懸念事項と対応 .....	10
3.1	薬生機審発 0228 第 10 号 .....	10
3.2	薬生機審発 0228 第 7 号 .....	12
4	留意点 .....	15
4.1	最大許容線量 .....	15
4.2	材質劣化の資料 .....	16
5	【参考】当該通知類に係わらない滅菌業務上の留意点 .....	17
5.1	滅菌の委受託 .....	17
5.2	規格 12 項 .....	19

# 1 はじめに

以下に示した通知および事務連絡は、いずれも滅菌医療機器の承認（認証）申請にかかる通知類であるが、その記述の一部は放射線滅菌において実務上の懸念事項を含んでいる。

- 滅菌医療機器の製造販売承認（認証）申請における滅菌に関する取扱いについて
  - ◇ H30 薬生機審発 0228 第 10 号
  
- 「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について
  - ◇ H30 薬生機審発 0228 第 7 号
  
- 滅菌医療機器の承認申請等における滅菌の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）
  - ◇ 薬生機審事務連絡（H30/02/28）

医機連 法制委員会/変更手続きに関する検討 WG および QMS 委員会/放射線滅菌 TF は、滅菌実務および当該通知類を適切に理解し、今後、QMS 適合性管理等においても誤解を招かぬようにするため、本資料を作成したので参考としていただきたい。

## 2 放射線滅菌プロセスの概要

前述の通知類への対応等を述べる前に、放射線滅菌プロセスの開発および運用における要求事項を概説する。

### 2.1 放射線滅菌プロセスの開発および運用

放射線滅菌プロセスの開発および運用は、滅菌バリデーション基準（H29 薬生監麻発 0215 第 13 号）に従う。即ち、JIS T 0806-1:2015(ISO 11137-1:2006, Amd.1:2013)（以下、規格）、またはより最新版に従って確立する必要がある。

#### 規格の目次

1. 適用範囲	7. 製品の定義
2. 引用規格	8. プロセスの定義
3. 用語及び定義	9. バリデーション
4. 品質マネジメントシステムの要素	10. 日常監視及び管理
5. 滅菌剤の特性	11. 滅菌からの製品のリリース
6. プロセス及び装置の特性	12. プロセス有効性の維持

### 2.2 用語及び定義（抜粋）

本資料に関係する主要な用語及び定義を抜粋する。

- 3.1 吸収線量/線量
  - ◇ 物質の単位質量あたりに付与された吸収エネルギーの量
  - ◇ 注記 2 この規格では、線量は“吸収線量”の意味で使用する
- 3.10 線量分布評価
  - ◇ あらかじめ定めた条件下で、照射した物質中の線量分布及び変動を測定し、評価すること
- 3.19 最大許容線量
  - ◇ その製品の安全性、品質及び性能を損なわない最大の線量として、プロセス仕様で与えられる線量
- 3.40 滅菌線量

◇ 無菌性を達成するためにあらかじめ定めた要求事項を満足するための最小線量

## 2.3 放射線滅菌の実務に係る要求事項（抜粋）



## 2.4 規格各条の概要

---

---

### 7. 製品の定義

#### 7.1 包装材料

- ✓ 滅菌する製品には、包装材料を含む。
  - 最大許容線量は、製品及び包装材料で確立する。

#### 7.3 バイオバーデンの決定

- ✓ JIS T 11737-1 に準拠したバイオバーデンの決定
  - バイオバーデンのデータは、滅菌線量監査のための検定線量を得るために用いるものではなく、プロセスの監視及び管理のために用いる（例えば、トレンド分析、滅菌線量監査で不合格となった場合の調査又は滅菌線量監査の頻度の削減）。
  - ◇ JIS T 0806-2:2014 (ISO 11137-2:2013) 10.2.3 注記 3

- 
- 
- 製品の定義は包装材料を含み、包装材料も有効期間中の安定性（耐久性）が求められる。

---

---

### 8. プロセスの定義

#### 8.1 最大許容線量の 確立

- ✓ 製品の最大許容線量を確立する。
  - 最大許容線量で処理した場合でも、製品はあらかじめ定めた有効期間中、機能的な要求事項に適合しなければならない。

#### 8.2 滅菌線量の 確立

- ✓ JIS T 0806-2:2014 (ISO 11137-2:2013 及び ISO/TS 13004:2013) に従い、製品の滅菌線量を確立する。

- 
- 
- 包材も含めて製品機能を損なわない線量（上限）および SAL 達成に必要な線量（下限）を決定する。

---

---

## 9.バリデーション

### 9.1 IQ：照射業者（略）

- 照射装置に関すること

### 9.2 OQ：照射業者（略）

- 照射装置と線量分布に関すること

### 9.3 PQ：一次製造メーカー/照射業者

- 製品の線量分布に関すること
  - ◇ 照射箱の寸法，重量，梱包内の製品配置
  - ◇ 照射容器への載荷形態の決定
  - ◇ 線量分布 測定 の実施
    - 線量分布の最大線量 < 最大許容線量
    - 線量分布の最小線量 > 滅菌線量

### 9.4.バリデーションのレビュー及び承認

- ✓ 9.1～9.3の結果から，以下を含む製品のプロセス仕様を設定する。

- 照射箱の寸法，密度，梱包内の製品配置
- 照射容器への載荷形態
- 使用するコンベア経路（照射施設）
- 最大許容線量
- 滅菌線量
- 製造から照射完了までの最大時間（必要な場合）
- 線量監視のための線量計位置
- 最大及び最小線量と線量監視点との線量関係

- 
- 
- 8項の決定を上限/下限として，滅菌梱包の吸収線量（線量分布）がその範囲内になるよう，各種パラメータを調整し，バリデートする（プロセス仕様を設定する）。
  - 委受託における責任分担（ISO11137-1 解説より）
    - ◇ 一次業者（委託者）の責任：
      - 滅菌バリデーション全般（計画，報告），PQ（線量分布等評価），滅菌線量決定，最大許容線量決定，検定線量決定，バイオバーデン管理，照射業者の監査（IQ・OQの実施確認含む）
    - ◇ 二次業者（照射業者）の責任：
      - 照射設備，支援システム（線量測定システム，搬送システム，ソフト等），指定照射線量の日常照射管理

---

---

## 10.日常監視及び管理

- ✓ あらかじめ定めた製品（寸法，重量）
- ✓ あらかじめ定めた载荷形態
- ✓ 線量監視点への線量計の貼付
- ✓ コンベア速度/サイクルタイムの監視，記録
- ✓ 未照射品と照射済品の分離
- ✓ 数量の確認
- ✓ 線量測定（線量監視点）
  - 報告書の発行

- 
- 
- 9.4 項のプロセス仕様に従い，ルーチンの滅菌を実施する。
  - それらが遵守出来ていることを監視する。

---

---

## 11.滅菌からの製品のリリース

- ✓ パラメトリックリリース（ドジメトリックリリース）
    - あらかじめ定めた試験，校正等が実施され，滅菌プロセスが適正に行われたことを（無菌試験に依らず）滅菌パラメータにより確認する。
  - ✓ 滅菌工程（照射業者）
    - 指定された線量結果を合否判定
  - ✓ 最終判定（製造販売業者）
    - 線量結果，製造，試験，滅菌工程を含む総合評価
- 
- 
- 10 項の監視結果に基づき，製品のリリース可否を判定する。

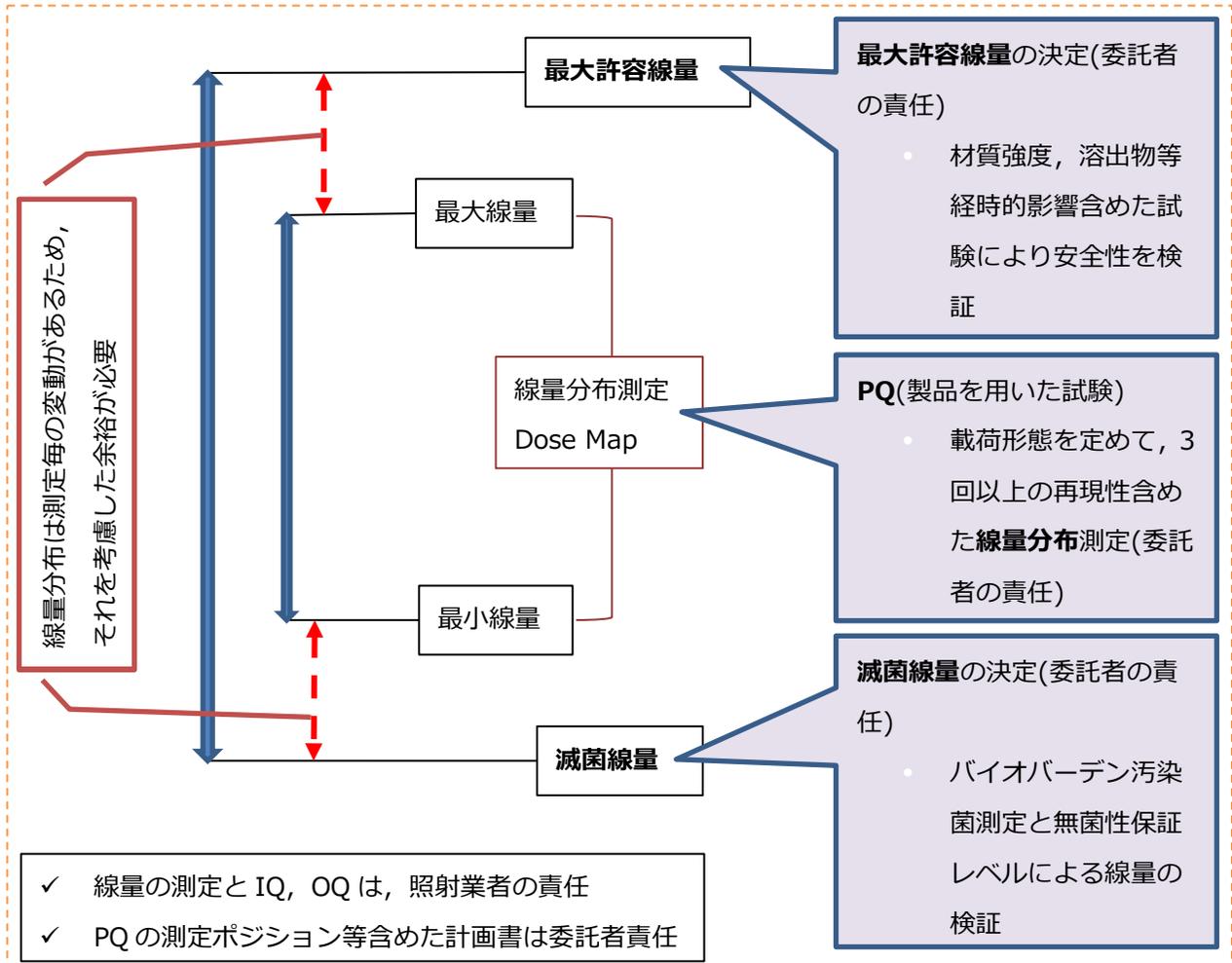
---

---

## 12.プロセス有効性の維持

- ✓ 定期確認/再確認
    - バイオバーデン
    - 線量監査
    - 設備適格性
- 
- 
- 定期的（あるいは各種変更に応じて）バイオバーデンや設備の状況を確認し，プロセス仕様が有効であることを維持する。

【参考】最大許容線量と滅菌線量に対する PQ の線量分布の最大，最小線量の関係



### 3 通知類の懸念事項と対応

#### 3.1 薬生機審発0228第10号

<p>通知 要求事項</p>	<p>&lt;薬生機審発 0228 第 10 号&gt;</p> <p>1.滅菌医療機器の製造販売承認（認証）申請書の製造方法欄の記載について 滅菌医療機器の製造販売承認（認証）申請書の製造方法欄においては、…ほか、滅菌に関し、原則として以下の事項を記載すること。</p> <p>ア. 滅菌方法の種類… イ. 放射線滅菌にあつては、滅菌線量の決定方法及び <u>線量分布の最大線量</u>（…） ウ. 無菌性保証水準（SAL）及び無菌性保証の方法</p> <p>&lt;薬生機審事務連絡（H30/02/28）&gt;</p> <p>Q2.承認（認証）取得後に、再バリデーション等で線量分布の最大線量に変動が生じた場合に変更の手続きが必要か。</p> <p>A2.滅菌条件の変更を意図しない日常管理における <u>再バリデーションで線量分布の最大線量に変動が生じた場合においては、変更手続きは不要である</u>。なお、…</p> <p style="text-align: right;">懸念①</p> <p style="text-align: center;">懸念②</p>
<p>懸念事項</p>	<p>①再バリデーションでは ok でも、ルーチンの滅菌バッチで承認書の「最大線量」を上回ると承認違反ではないか？</p> <p>②変更された結果により線量分布の最大値は変わるが、最大許容線量以下で変更の内容が一部変更承認に掛からない（例えば、照射容器内の製品載荷変更、製品箱内での製品配置の変更、同滅菌製造所内での施設の変更等）ものであれば、最大線量値の変更手続きをしなくても良いのか？</p>
<p>解説</p>	<p>①各バッチの線量分布が承認書のそれを上回っても承認違反ではない。 薬生機審発 0228 第 10 号の「放射線滅菌の記載例」*2)のとおり、承認書の「最大線量」はバリデーション時に『測定された結果』であり、条件を規定したものではない。 規格でも線量分布は“測定”であり、“決定”ではない。</p> <p>②一部変更承認申請に係らない変更により再バリデーションを実施し線量分布の最大値が変更になった場合、最大許容線量以下であれば変更の手続きは必要としない。</p>

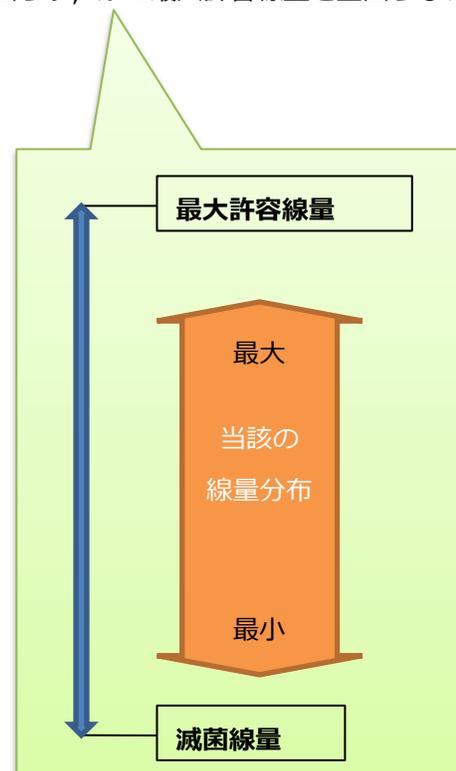
実務対応

<申請前>

- 滅菌/QMS 担当
  - 規格に沿って滅菌プロセスを開発する。
  - 9.3 項に従い、線量分布を測定する。
  
- 申請担当
  - 上記から「線量分布の最大線量」を申請書に記載する。
  - 申請書には『最大許容線量』を記載してもよい。ただし、「線量分布」値と混同しないよう注意する。

<承認/認証後>

- 滅菌/QMS 担当
  - 規格 10 項に従い、当該滅菌バッチの日常管理点における線量を測定する。
  - 規格 11 項に従い、以下を満たす場合に製品をリリースする。
    - ◇ 当該の線量分布が滅菌線量を下回らず、かつ最大許容線量を上回らない
    - ◇ その他必要な事項

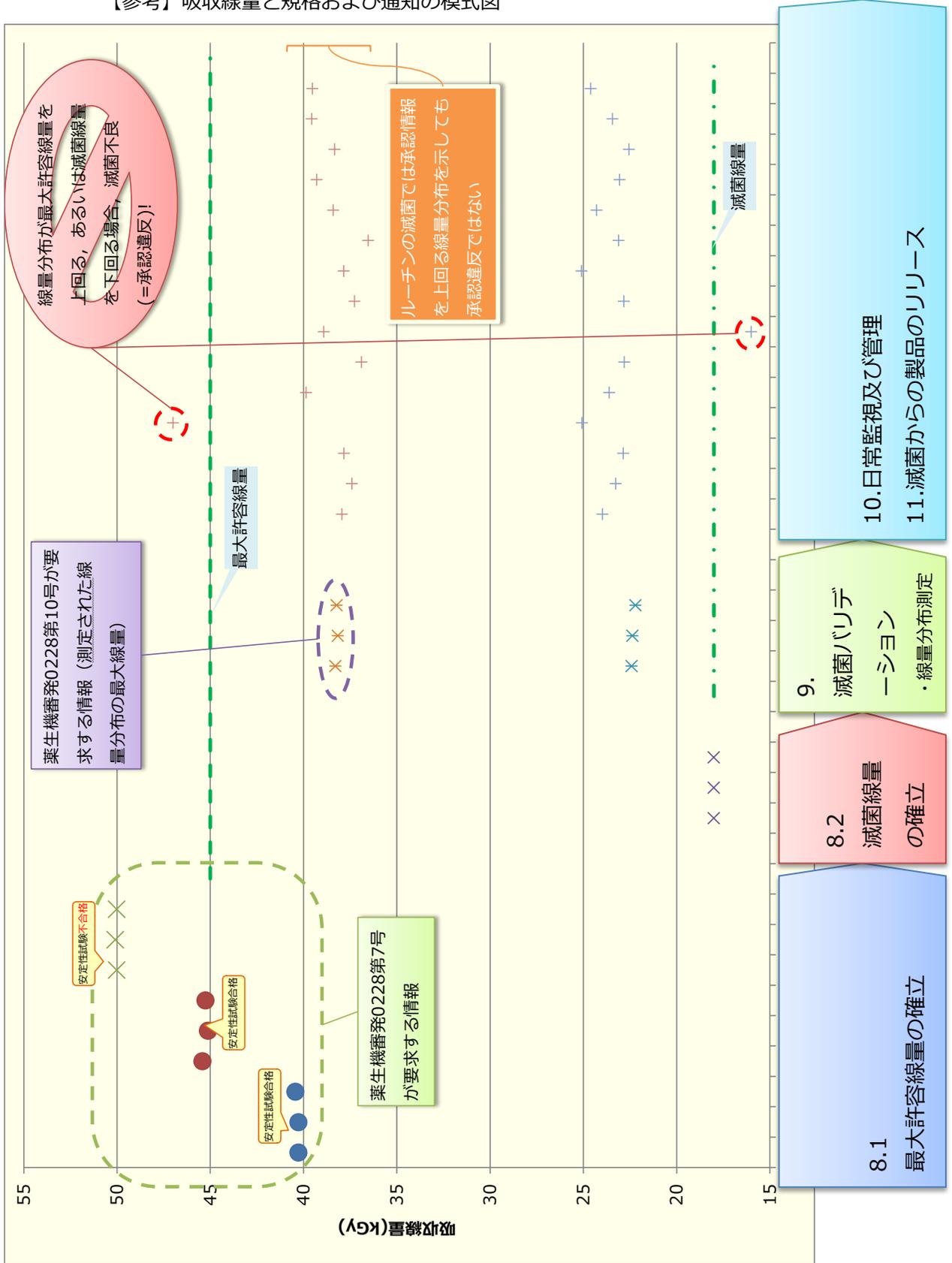


### 3.2 薬生機審発0228第7号

<p>通知 要求事項</p>	<p>&lt;薬生機審発 0228 第 7 号&gt;</p> <p>⑥ 安定性及び耐久性</p> <p>…放射線滅菌済みの医療機器にあつては、性状、強度試験等材質劣化に関する資料として、製造方法に関する資料に記載した線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験し、材質劣化に関し、製品性能が担保されることを確認した旨の宣誓書を添付すること。…</p> <p>&lt;薬生機審事務連絡（H30/02/28）&gt;</p> <p>Q9. …「放射線滅菌済みの医療機器にあつては、<u>線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体</u>を使用して試験し」とあるが、この「最大線量を踏まえた妥当な試験検体」の具体例としてはどのようなものがあるか。</p> <p>A9. 「線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体」とは、製造方法欄に記載された線量分布の最大線量を受けた時にも、製品性能が担保されることが評価可能と申請者が考える試験検体を意味する。<u>例えば、製造方法欄に記載された線量分布の最大線量を規定した際のバリデーション時の製品を試験検体とする</u>等が考えられる。</p> <p style="text-align: center;">懸念③</p>
<p>懸念事項</p>	<p>③この検体で安定性試験を行えば、製品性能が適切に担保できるのか？</p>
<p>解説</p>	<p>③「最大許容線量の確立（規格 8.1 項）」のサンプルおよび安定性試験データを第一義とする。</p> <p>“最大許容線量&gt;線量分布の最大線量”であるから、十分に「踏まえて」いる。</p> <p>一方、安定性試験のサンプルが事務連絡 A9 に例示されたもの（バリデーション時の照射サンプル）のみであった場合（8.1 項にかかるエビデンスがない場合）、『規格/滅菌バリデーション基準に不適合』となる。</p>

実務対応	<p data-bbox="354 203 483 235">&lt;申請前&gt;</p> <ul data-bbox="410 254 1419 583" style="list-style-type: none"><li data-bbox="410 254 1419 390">● 滅菌/QMS 担当<ul data-bbox="464 306 1419 390" style="list-style-type: none"><li data-bbox="464 306 984 338">➤ 規格に沿って滅菌プロセスを開発する。</li><li data-bbox="464 354 1419 390">➤ 規格 8.1 項に従い, <u>最大許容線量を決定</u> する一環として安定性試験を行う。</li></ul></li> <li data-bbox="410 453 1419 583">● 申請担当<ul data-bbox="464 506 1419 583" style="list-style-type: none"><li data-bbox="464 506 911 537">➤ <u>上記に従った宣誓書</u> を作成する。</li><li data-bbox="464 554 984 583">➤ (担保として) 上記の資料を入手する。</li></ul></li></ul>
------	--

【参考】吸収線量と規格および通知の模式図



## 4 留意点

### 4.1 最大許容線量

薬生機審発 0228 第 10 号により、従来の最大照射線量（最大許容線量）の記載が「線量分布の最大線量：〇〇kGy」の記載となった。

しかし、線量分布の測定結果は変動しうるため、申請前の滅菌プロセス開発においては、最大許容線量（材質への影響を考慮した許容最大値）を委託者・製造販売業者が決定する 必要があり、これも踏まえた宣誓書であることにも留意する。

また、申請時には、線量分布の最大線量の代わりに、より余裕度のある最大許容線量を記載しても良い。

薬生機審発 0228 第 10 号では、特に最大許容線量の記述がないが、ISO 11137s（放射線滅菌規格）では重要用語であり、外部監査でも重要となる。

放射線滅菌プロセスの開発では、特に下限値としての滅菌線量の決定と上限値としての最大許容線量の決定が必要となる。

つまり 最大許容線量は、有効期間内において、特に素材への影響安全性において最大許容となる上限値 のことである。

これは通常、材料選定において決定すべき線量であり、実際のルーチンの照射において、梱包内部の線量分布の最大値に対して、変動を考慮した余裕度をもった線量値 として決定する。

近年、線量分布の変動や線量の精度の関係、統計的な分析議論もあり、今後はこれらを考慮した、線量分布の最大、最小値に対して余裕度をもった、最大許容線量と滅菌線量を決定することに留意が必要と思われる。

## 4.2 材質劣化の資料

薬生機審発 0228 第 7 号により、従来の材質の劣化等の資料の添付が省略されている。

これは、QMS 滅菌バリデーションの範疇であり申請時は宣誓書のみとなったが、本質的に申請時には QMS 適合性、滅菌バリデーション等が完了した上で宣誓しているため、当然材質劣化を評価した上での申請となる。必要により申請時にも資料要求される可能性もあり留意する。

もしも、不十分なバリデーションにより申請承認された場合、QMS 適合性又は定期監査等の段階での指摘となると、製品の回収となる可能性もあり宣誓の意味は重いことに留意する。

同じく薬生機審発 0228 第 7 号により、従来の 6 ヶ月以上の経時変化に対する要求は削除された。

特に放射線滅菌の場合、放射線照射によりプラスチック等の経時的な変質を生じる可能性はある。しかし、本来は医療機器の有効期間に対する保証が必要で、6 ヶ月以上であれば良いというものでもない。

但し、医療機器で一般に使用が多く過去の経時不具合例もある汎用のポリプロピレンは照射後の概ね 2~6 ヶ月程度まで経時変化が起こるため、日本では特に今まで目安として定めたと考えられる。

以上のことから、放射線による経時的影響は劣化だけでなく、溶出物、変色、臭気などにも表れる可能性があり、放射線の線質、材質、有効期間、使用用途を考慮した適切な材料選定を事前に実施することに留意する。

## 5 【参考】当該通知類に係わらない滅菌業務上の留意点

### 5.1 滅菌の委受託

医療機器の放射線滅菌は外部委託できる。

※ QMS 省令第 5 条

ただし、滅菌工程の開発および受託者（照射業者）に適切な工程管理を行わせることは、製造販売業者の責任である。

※ 規格付属書 A.4.2 項参照

委託者（製造販売業者）

- ✓ 滅菌を保証
- ✓ 製品の最終責任
- ✓ 製造業者（照射業者）の監査
- ✓ 滅菌線量の決定，最大許容線量の決定
- ✓ 検定線量の決定
- ✓ バイオバーデンの管理
- ✓ 滅菌バリデーション手順書
- ✓ バリデーションの承認

受託者（照射業者）

- ✓ 指定された線量を保証
- ✓ IQ, OQ
- ✓ 照射線量
- ✓ 照射設備
- ✓ 線量測定システム
- ✓ 適切な工程管理
- ✓ 製造販売業者からの監査の受け入れ

<規格項目別の分担>

項目	委託者	受託者
5 滅菌剤の特性		
5.1 滅菌剤	○	－
5.2 微生物殺滅効果の有効性	△	－
5.3 材質への影響	○	－
5.4 環境への配慮	○	○
6 プロセス及び設備の特性		
6.1 プロセス	－	○
6.2 設備	－	○

項目	委託者	受託者
7 製品の定義	○	－
8 プロセスの定義		
8.1 最大許容線量の確立	○	－
8.2 滅菌線量の確立	○	－
8.3 滅菌線量及び最大許容線量の規定	○	－
8.4 異なる線源間の最大許容線量, 検定線量又は滅菌線量の移転	○	△
9 バリデーション		
9.1 据付適格性の確認(IQ)	－	○
9.2 運転適格性の確認 (OQ)	－	○
9.3 稼働性能適格性の確認 (PQ)	○	△
9.4 バリデーションのレビュー及び承認	○	－
10 日常監視及び管理	－	○
11 滅菌からの製品のリリース	○	○
12 プロセス有効性の維持		
12.1 継続的な有効性の立証	○	－
12.2 再校正	－	○
12.3 設備のメンテナンス	－	○
12.4 設備適格性の再確認	－	○
12.5 変更の評価	○	○
○ : 決定, 承認 △ : 関与, 補助		

## 5.2 規格12項

定期バリデーション等の不備は、製品回収に繋がる ため特に注意が必要である。

放射線滅菌プロセスでは他の滅菌と異なり、規格に準拠して、定期バリデーションでは、必要により 1 ヶ月、3 ヶ月などの比較的短い間隔で、製品のバイオバーデンの測定並びに定期的に検定照射とその後の無菌性の試験も必要となっている。

その際も、委託者・製造販売業者の滅菌バリデーション手順、計画書に基づいて計画的に実施する ことに注意が必要である。

万が一定期バリデーション等で不合格とならないためにも、バイオバーデンの測定方法のバリデーションや年間の変動トレンドなどにも注意が必要である。

「放射線滅菌製品の滅菌実務と承認申請に関する通知にかかる対応について」編集委員

(五十音順, 敬称略)

氏名	所属
浅井 英規	株式会社日立ハイテクサイエンス
市川 達也	ラジエ工業株式会社
大森 綾子	株式会社カネカ
佐伯 文	エドワーズライフサイエンス株式会社
反町 直樹	株式会社トップ
田中 志穂	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
中村 宗弘	コンサルタント
長澤 良樹	ニプロ株式会社
古田 美智	アイホン株式会社
松本 敦	株式会社コーガアイソトープ
山瀬 豊	住重アテックス株式会社