

平成10年5月1日
医薬監第69号

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局監視指導課長

医療用具の滅菌バリデーションに関するガイドラインについて

医療用具の製造管理及び品質管理規則（平成7年厚生省令第40号）の規定に基づく滅菌バリデーションについては、平成9年7月1日医薬監第1号厚生省医薬安全局監視指導課長通知「滅菌バリデーション基準について」により実施されているところであるが、今般、ISO（International Organization for Standardization：国際標準化機構）の規格及び平成8年度厚生行政科学研究事業「医療用具のドジメトリックリリースの導入に関する研究」報告を踏まえ、滅菌方法ごとの個別具体的なバリデーションの実施方法につき、別添のとおり「放射線滅菌バリデーションガイドライン」、「高圧蒸気滅菌バリデーションガイドライン」及び「エチレンオキサイドガス滅菌バリデーションガイドライン」を定めたので、御了知のうえ貴管下関係業者に対する周知方ご配慮願いたい。

(別添 1)

放射線滅菌バリデーションガイドライン

目次

- 1 目的
- 2 適用の範囲
- 3 定義
- 4 一般
 - 4.1 文書化
 - 4.2 人員
- 5 滅菌バリデーション
 - 5.1 滅菌条件の設定
 - 5.2 製品適格性の確認
 - 5.3 設備
 - 5.4 設備適格性の確認
 - 5.5 稼働性能適格性の確認
 - 5.6 再バリデーション
- 6 日常の滅菌工程管理
 - 6.1 工程仕様
 - 6.2 製品の取扱い
 - 6.3 数量確認
 - 6.4 保管
 - 6.5 校正
 - 6.6 保守
 - 6.7 照射
 - 6.8 工程中断
 - 6.9 線量計
 - 6.10 評価
 - 6.11 記録
- 7 滅菌工程の判定
- 8 滅菌の委受託
- 9 参考文献

1 目的

このガイドラインは、「医療用具の製造管理及び品質管理規則」（平成 7 年厚生省令第 40 号。以下「管理規則」という。）及び「滅菌バリデーション基準について」（平成 9 年 7 月 1 日医薬監第 1 号厚生省医薬安全局監視指導課長通知）に基づき、滅菌医療用具の製造業者（以下「製造業者」という。）が放射線滅菌のバリデーションを実施する場合の技術的な指針を定め、医療用具 GMP における滅菌バリデーションの適正

な実施の確保を図ることを目的とする。

2 適用の範囲

このガイドラインは、次の各号に掲げる設備により放射線滅菌を採用する製造業者が、滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理の業務を実施する場合に適用する。ただし、照射施設の設計、ライセンス、作業者の教育・訓練、放射線安全管理に関する事項、バリデーション又は工程管理のための生物指標（バイオロジカルインジケータ）の使用あるいは製品出荷のための無菌試験及び製品の適格性の評価を除くものとする。

- (1) コバルト 60 及びセシウム 137 を用いる連続式又はバッチ式ガンマ線照射装置
- (2) 電子線又はX線発生装置からのビームを用いる照射装置

3 定義

このガイドラインにおいて用いられる用語の定義は、滅菌バリデーション基準に定義するもののほか、次の各号に定めるところによる。

(1) 滅菌ロット

バリデートされた照射装置を使用し、照射後の製品の品質が均一であることを意図した一連の滅菌工程を経た製品群をいう。

(2) 照射業者

製品に規定の線量を照射する責任をもつ者（放射線滅菌工程を受託する場合には、受託者）をいう。

(3) 類似製品

線量分布が同様なパターンを示す類似したかさ密度又は面積密度をもつ製品をいう。

(4) 梱包製品

製品に放射線を照射するために、製品を照射用のダンボール等に梱包した状態のものをいう。

(5) 連続式照射装置

線源が照射位置にある間に製品の出し入れをする照射装置をいう。

(6) バッチ式照射装置

線源が貯蔵位置にある間に照射容器の搬出入をする照射装置をいう。

(7) かさ密度

製品と包装・梱包材料の合計の重量を、梱包製品の外寸法（縦、横、高さ）の容積で割った値をいう。

(8) 面積密度

ガンマ線又はX線照射では、製品と包装・梱包材料の合計の重量を、ガンマ線又はX線入射面の梱包製品の面積で割った値をいう。

電子線照射では、製品と包装・梱包材料の合計の重量を、電子ビーム入射面の梱包製品の面積で割った値で単位面積当りの密度の内、最も高い場所の値をいう。

(9) 照射容器

キャリアー、ハンガー、カート、トレイ又はその他の容器などの照射装置に製品又は梱包製品を搬出入するために使用される運搬設備をいう。

(10) 照射装置

線源、コンベア、線源移動装置（該当する場合）、安全装置及び遮蔽体から成る、安全で信頼できる滅菌工程を行う集合体をいう。

(11) タイマー設定

製品の照射時間を制御するため、照射装置内の各位置で照射容器が停止する時間を設定することをいう。

(12) 線源

放射線照射に使用する密封された放射性同位元素（コバルト 60 又はセシウム 137）、電子線発生装置又はX線発生装置をいう。

(13) ガンマ線

放射性物質の核遷移過程で発生する短波長電磁波（光子）をいう。

(14) 放射能

単位時間当りに生じる原子核の自発的崩壊の数（単位はベクレル）をいう。

(15) 電子ビーム

高エネルギー電子の連続又はパルス化された流れをいう。

(16) 平均電子ビーム電流

電子線発生装置で発生された時間平均の電流をいう。

(17) 電子エネルギー

電子ビームの電子の運動エネルギーをいう。

(18) X線

高エネルギー電子が加速、減速又は強い電場、磁場で偏向されたときに発生する短波長電磁波であって、原子核の近傍で減速されて放出される制動放射と、原子内の束縛電子がより強く束縛された軌道に遷移するとき放出される物質特有の単一エネルギーX線（特性X線）の2種類がある。このガイドラインでは、制動放射の定義を適用する。

(19) ケミカルインジケータ

放射線照射による色調変化を利用した指標をいう。

(20) 吸収線量

物質の単位質量あたりに付与されるエネルギーの量（単位はグレイ（Gy）で表され、1 Gyは1 kg 当たり1 ジュール（J）の吸収に相当する。）をいう。

(21) 線量

吸収線量の慣用語である。

(22) 線量計

物質に吸収された線量を測定するもので、放射線を再現性良く測定できる用具をいう。

(23) 線量測定

線量計の使用による吸収線量の測定をいう。

(24) 線量測定システム

線量計、測定装置、システムの使用手順で構成される吸収線量を測定するシステムをいう。

(25) 国家標準

量に関する標準で、その国で値が決められる基礎として公の機関で認められた標準をいう。

(26) 無菌

生育可能な微生物が存在しないことをいう。

(27) 無菌試験

製品又はその一部を規定された培養条件で培養した時、生育可能な微生物が存在するか否か確認するための試験をいう。

(28) 滅菌線量

要求される無菌性保証水準（SAL）を達成するのに必要な最小線量をいう。

(29) 滅菌線量監査

設定されている滅菌線量の妥当性を検証するためにとられる活動をいう。

4 一般

4.1 文書化

- (1) 滅菌バリデーション基準に基づき、放射線滅菌バリデーションに関する事項を定めた滅菌バリデーション手順書を作成すること。
- (2) 日常の滅菌工程管理に関する事項は、管理規則及び滅菌バリデーション基準に基づき滅菌バリデーション手順書若しくは製品標準書等に記載すること。
- (3) 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理に関する文書及び記録については、管理規則又は「医療用具の品質確保基準（医療用具QAシステム基準）」（平成6年12月28日薬発第1128号厚生省薬務局長通知）に基づき管理すること。
- (4) 滅菌バリデーションの実施計画及びその結果は、滅菌バリデーション基準に基づき適切に管理すること。

4.2 人員

- (1) 滅菌バリデーション基準に基づき、滅菌バリデーション責任者を置くこと。
- (2) 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理は、規定の教育訓練を受けた者が実施すること。

5 滅菌バリデーション

5.1 滅菌条件の設定

5.1.1 滅菌線量の決定

- (1) 滅菌線量の決定に当たっては、(3)で規定した方法により、製品表面及び／又は製品内部の菌数並びにこれらの自然な状態における放射線に対する抵抗性又は累加線量照射と無菌試験から得られる陽性数及び抵抗性を総合して評価すること。
- (2) 滅菌線量は、原則として 10^{-6} の無菌性保証水準（SAL）を達成できること。
- (3) 滅菌線量の決定に当たっては、次のいずれかの方法によること。

ア ISO11137（医療用品の滅菌バリデーション及び日常管理のための要求事項

ー放射線滅菌) 附属書Bの方法1 (嫌氣的製品又は水充填製品は除く。ただし、嫌氣的な環境下又は水を充填した環境下での抵抗性分布が附属書Bの方法1と同等 以下であることが確認できた場合には、適用できる。)

イ ISO11137附属書Bの方法2 (外挿係数を決定するため、累加線量照射から得られる陽性率の情報をを用いた線量設定法)

ウ ISO/TR13409(医療用品の滅菌ー放射線滅菌ー少数又は頻繁でないバッチ製品の滅菌線量としての25 kGyの実証)

エ ISO/WD14724(医療用品の滅菌ー滅菌線量の設定法ー分離した微生物の放射線抵抗性を用いた線量設定)

オ バイオバーデンの数と抵抗性を検証した上での決定(嫌氣的製品又は水充填製品のみ)

(評価の要件)

(ア) バイオバーデンの数は、製品当たり平均100個以下であること。

(イ) バイオバーデンから得られた最も高い抵抗性菌を用い、実際の製品を用いてD値を求め、次式により滅菌線量(SD)を算出する。

$$SD = D \text{ 値} \times \log \frac{\text{バイオバーデンの数}}{SAL}$$

(ウ) SDが25 kGy以下の場合には、滅菌線量を25 kGyとする。

(エ) SDが25 kGyを超える場合には、SDを滅菌線量とする。

5.1.2 試験設備・照射施設

滅菌線量を決定するため、以下の技術的な要求事項を考慮すること。

(1) 微生物試験サービスの確保

(2) ISO11737-1及びISO11737-2に従って実施される微生物学的試験

備考1:ISO11737-2は準備中である。出版されるまではAAMI TIR No.8:1991を参照すること。

(3) コバルト60あるいはセシウム137照射施設

(4) 照射工程で使用されるのと同じの電子エネルギー及び線量率で運転される電子線又はX線照射装置

5.1.3 滅菌線量の互換

製品を異なった照射施設で照射する場合で、第1の施設で照射するために決定された滅菌線量を、第2の施設で使用する場合には、以下の事項を考慮すること。

(1) ガンマ線照射施設間

第2の施設で製品の線量分布測定を行い、最小線量部位で滅菌線量を確保すること。

(2) 電子線あるいはX線照射施設と他の照射施設 (電子線→電子線、X線→X線、電子線↔X線、電子線↔ガンマ線、X線↔ガンマ線)

ア 線質及び電子エネルギーの違いにより微生物不活性化が影響されないこと。

イ 第2の施設で製品の線量分布測定を行い、最小線量部位で滅菌線量を確保すること。

5.2 製品適格性の確認

製品適格性の確認に当たっては、製品及び包装材料の滅菌に対する適格性について、以下の事項を考慮すること。

- (1) 放射線滅菌の開始前に、製品、構成部品及び包装材料に対する放射線照射効果を考慮すること。
- (2) 製品の品質、安全性及び性能は、その製品の使用有効期限まで保証されること。
- (3) 製品適格性の確認には、製品の目的とする機能及び安全性の確保に必要なあらゆる特性を含むこと。
- (4) 製造工程での変動、誤差、線量、線源、素材及び保管条件を考慮すること。
- (5) 最大許容線量は、製品及び包装毎に確立すること。

備考2：製品及び包装材料の品質に関する指針は、ISO11137附属書Aに示されている。

5.3 設備

- (1) 以下の項目を含め、照射装置の仕様及びその操作方法を文書化し、照射装置を使用する期間中、維持すること。

ア 照射装置の仕様、特性

イ 未滅菌製品と滅菌済製品との区分方法

ウ 照射装置、倉庫、作業場及びこれらを連絡する搬送システム

エ 照射容器の寸法、材質、構造

オ 照射装置及び搬送システムの操作方法

カ ガンマ線施設の場合には、放射能証明書及び線源フレーム内の個々の線源の位置

キ 照射装置の変更

- (2) ガンマ線照射における重要な制御・計測項目は、以下のとおりである。

ア 照射時間（タイマー設定又はコンベア速度）

イ 吸収線量

- (3) 電子線及びX線照射における重要な制御・計測項目は、以下のとおりである。

ア 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）

イ コンベア速度

ウ 吸収線量

5.4 設備適格性の確認

5.4.1 据付時適格性の確認

据付時適格性の確認は、以下の事項を実施すること。

- (1) 設備仕様の確認

照射装置及び滅菌工程を支援するシステムが仕様に合致していることを確認すること。

- (2) 校正

照射装置及び線量測定システムが、精度限界内に維持されていることを確認するため、計画的に国家標準へのトレーサビリティを確保した校正を行うこと。

ア ガンマ線照射施設においては、以下の項目を校正すること。

- (ア) サイクル時間又はコンベア速度
- (イ) 重量計（委受託の場合には、委託者）
- (ウ) 線量測定システム

イ 電子線及びX線照射施設においては、以下の項目を校正すること。

- (ア) 電子ビーム特性
- (イ) コンベア速度
- (ウ) 重量計（委受託の場合には、委託者）
- (エ) 線量測定システム

ウ 滅菌バリデーションのために、正確さ及び精度が既知の線量計を使用すること。

エ 適切な線量測定及び統計的管理を実施すること。

備考3：線量の測定に影響を与える可能性のある因子は、ISO11137附属書Cに示されている。

5.4.2 運転時適格性の確認

運転時適格性の確認は、以下の事項を実施すること。

(1) 照射装置の性能確認

- ア 線源、コンベア機構、安全設備及び補助システムが、設計仕様を満足していることを確認すること。
- イ 検証方法を計画し、実施し、その結果を文書化すること。
- ウ 照射中の重要な工程因子を制御、監視及び記録するための計測装置の文書（取扱説明書、試験成績書等）を維持すること。

(2) 照射装置の線量分布

線量の最大／最小部位、分布及び再現性に関して照射装置の特徴を明確にするために、類似製品を用いて以下に従い線量分布測定をすること。

ア ガンマ線又はX線照射施設

- (ア) 線量分布測定は、少なくとも3台の照射容器に均一密度の物質を入れ、線量分布を特徴づけるに足る線量計を設置して行うこと。
- (イ) 照射装置に照射経路が複数ある場合には、線量分布測定は使用する経路毎に行うこと。

イ 電子線照射施設

- (ア) 線量分布測定は、少なくとも3台の照射容器に均一密度の物質を入れ、線量分布を特徴づけるに足る線量計を設置して行うこと。
- (イ) 操作可能な全域に渡って電子ビームの操作因子と線量及び線量分布の関係を確立すること。
- (ウ) 照射装置に照射経路が複数ある場合には、線量分布測定は使用する経路毎に行うこと。

ウ 照射装置の運転条件、線量分布測定の結果及び結論は、記録し、維持すること。

5.5 稼働性能適格性の確認

5.5.1 物理的稼働性能適格性の確認

物理的稼働性能適格性の確認は、以下の事項を実施すること。

(1) 製品の載荷形態

以下に従い、梱包製品ごとに載荷形態等を確認し、文書化すること。

ア ガンマ線又はX線照射施設

- (ア) 梱包製品の寸法、かさ密度又は面積密度及びこれらの許容できる変動幅、
梱包内の製品の配置
- (イ) 照射容器内の梱包製品の載荷形態
- (ウ) 照射容器の寸法

イ 電子線照射施設

- (ア) コンベアの移動方向、電子線の入射方向と梱包製品の位置関係、梱包内の
製品数と配置、梱包寸法、梱包重量及びこれらの許容できる変動幅
- (イ) 照射容器内の梱包製品の載荷形態
- (ウ) 照射容器の寸法

(2) 製品の線量分布

ア 照射容器内の最大／最小線量部位の決定、及び工程の再現性を評価するために線量分布測定を行うこと。

イ これらの結果をもとに日常の線量監視部位（以下「管理点」という。）を選定すること。

ウ 線量分布測定は、少なくとも3回繰返し（ただし、定期的に類似製品等で線量分布測定を繰返し、確認している場合を除く。）、予期される最大／最小線量部位及び管理点について線量の変動を決定すること。

エ 線量分布測定は、製品又は類似製品の密度限界（上限、下限）で行うこと。

オ 載荷形態毎及び使用する照射経路毎に実施すること。

カ 照射装置の線量分布測定に使用した物質と同じ線量分布特性を示す製品のみを照射する場合には、その物質の線量分布と製品の線量分布は合っていると。

キ 製品の載荷形態と密度が線量分布を十分に特徴づけられたものでない場合には、追加の線量分布測定を行うこと。

ク 照射容器内の梱包製品の載荷形態を変更し、エで規定した密度限界を超える場合には、再度線量分布測定を行うこと。

ケ 線量分布測定の結果及び照射装置の運転条件を記録し、保存すること。

5.6 再バリデーション

5.6.1 校正計画

照射装置及び線量測定システムの再校正は、目的及び使用法を考慮して定期的に実施すること。

5.6.2 変更時の再バリデーション（照射装置の再校正）

s以下の照射装置の変更の場合には、線量分布に影響する可能性があるので、照射装置の性能確認の一部あるいは全部を繰返し実施すること。

- (1) 照射容器を含むコンベア機構の変更
- (2) ガンマ線照射施設にあっては、線源の再配置

(3) 電子線又はX線照射施設にあっては、主要な部品の修理又は交換

5.6.3 定期的な再バリデーション（滅菌線量監査）

(1) 滅菌線量の連続的な有効性を確実にするため、次の頻度で滅菌線量監査を実施すること。

ア バイオバーデンとその抵抗性に顕著な影響を与える変更があった場合には、その都度

イ アのような変更がない場合には、最低3カ月ごと。ただし、バイオバーデンとその抵抗性について、変動がないことの十分な証拠がある場合には、監査の頻度を少なくすることができる。

(2) 滅菌線量監査は、以下のいずれかの方法によること。

ア ISO11137 附属書Bの方法1（嫌氣的製品又は水充填製品を除く。ただし、これら環境下での抵抗性分布が附属書Bの方法1と同等以下であることが確認できた場合には適用できる。）

イ ISO11137 附属書Bの方法2

ウ ISO/TR13409

エ ISO/WD14724

オ バイオバーデンの数と抵抗性を検証したうえでの25kGy（以上）の継続（嫌氣的製品又は水充填製品のみ）

(3) 本ガイドラインの発出以前に承認された製品の滅菌線量監査は、以下の方法により実施することができる。

ア (2)の方法で **Dose Augmentation**（該当する場合）を含めて滅菌線量を求め、それが承認された滅菌線量以下であることを確認すること。

イ D値を用いた線量決定法を用いた場合には、製品表面及び／又は製品内部のバイオバーデンの数と、放射線に対する抵抗性を調査すること。バイオバーデンの数は、申請時に添付された資料の値より少ないこと。

滅菌線量決定時に用いた抵抗性菌より強い抵抗性菌が確認された場合には、新たに確認された抵抗性菌を用いて、申請時に使用した線量決定法で滅菌線量を求め、それが承認された滅菌線量以下であることを確認すること。

6 日常の滅菌工程管理

次に従い、日常の滅菌工程管理を実施すること。

6.1 工程仕様

(1) 工程仕様は製品又は類似製品毎に文書化し、以下の項目を含むこと。

ア 製品あるいは類似製品

イ 滅菌線量及び許容される最大線量

ウ 製品の載荷形態及び管理点の線量と、最大／最小線量部位の線量との関係

エ 管理点の場所

オ ガンマ線滅菌では、かさ密度又は面積密度、線源数量、線源の配置及び線量

カ 電子線及びX線滅菌では、電子ビーム特性、コンベア速度、梱包製品の面積密度、寸法と配置方法及び線量

(2) 照射中に製品又は製品梱包の再配置がある場合には、これを文書化すること。

6.2 製品の取扱い

- (1) 製品の滅菌前、滅菌中、滅菌後の取扱いを文書化し、維持すること。
- (2) 製品はその性能を劣化しない方法で取扱い、保管すること。
- (3) 微生物の生育を支持する製品については、製造完了から滅菌工程完了までの保管条件及び輸送条件を規定すること。
- (4) 受領時、照射装置の載荷時、取り出し時及び出荷時に製品数又は梱包製品数を確認するシステムとなっていること。

6.3 数量確認

- (1) 製品の数に対する責任を確保するため、工程記録に受領の製品数又は梱包製品数を含めること。
- (2) 入荷、出荷又は工程間輸送での数の不一致は、次工程の開始前に解決すること。

6.4 保管

- (1) 照射前及び照射後の製品は、区分された場所に保管すること。
- (2) (1)が不可能な場合には、個々のパレット又は梱包製品はその状態を識別すること。なお、その識別はケミカルインジケーターのみで行ってはならない。

6.5 校正

日常の滅菌工程管理に用いる計器の校正は、5.4.1(2)に示した方法に従い実施すること。

6.6 保守

日常及び予防的保守についての手順を文書化し、実施すること。

6.7 照射

照射装置は工程仕様に適合することを確実にするために、以下に従い、文書化された方法で運転し、保守すること。

(1) ガンマ線照射装置

ア 制御

- (ア) サイクル時間又はコンベア速度は、線源の減衰に合わせて調整すること。
- (イ) サイクルタイマーは予め定めた時間からの変動を監視するためバックアップをとること。
- (ウ) 線源が正しい照射位置にあることを確実にするよう制御すること。

イ 監視

線源、サイクル時間又はコンベア速度など照射容器の動きを監視し、記録すること。

ウ 製品の載荷

製品又は梱包製品は規定された載荷形態に従って照射容器に載荷すること。

(2) 電子線及びX線照射装置

ア 制御

電子ビーム特性及びコンベア速度は、自動制御すること。

イ 監視

電子ビーム特性及びコンベア速度を監視し、記録すること。

ウ 製品の載荷

製品又は梱包製品は規定された載荷形態に従って照射容器に載荷すること。

6.8 工程中断

- (1) 滅菌中に工程中断が起こり、規定された時間を超えて滅菌の完了が遅れる場合には、製品の微生物学的性質を調査し、適切な行動をとること。
- (2) 微生物が増殖する恐れのある製品については、製造完了から滅菌工程完了までの最大時間、照射及び工程中断中に適用する保管条件及び輸送条件を規定すること。
- (3) 微生物が増殖する恐れのない製品については、微生物に対する線量の効果は累加的であり、照射装置の工程中断の対策の必要はない。

6.9 線量計

- (1) 滅菌工程を日常的に管理するために線量計を使用すること。
- (2) ケミカルインジケータは、日常の滅菌工程管理の適格性の証拠としては使用しないこと。

6.9.1 設置位置

- (1) 管理点は、製品の線量分布測定により決定し、文書化すること。
- (2) 最大及び最小線量と管理点における線量との量的な関係を決定し、文書化すること。

6.9.2 設置頻度

製品に吸収された線量があらかじめ規定された限度内にあることを確認するため、以下に従い、設置頻度が定められた間隔で線量計を設置し、線量を監視すること。

(1) ガンマ線照射装置

ア 線量計を付けた照射容器が少なくとも一つは有効照射区域内にあること。

イ 複数の照射経路がある場合には、各経路に少なくとも一つの線量計を設置すること。

(2) 電子線及びX線照射装置

滅菌線量が全製品に照射されたことを確認するのに十分な頻度で、あらかじめ定められた間隔で設置し、線量を監視すること。

6.10 評価

- (1) 照射後、線量を測定し、結果を記録すること。
- (2) すべての線量データを評価し、規定された線量値と比較し、結果を記録すること。
- (3) 範囲外の線量値は調査すること。
- (4) 多数の線量計を一つの照射容器の管理点に設置した場合には、その内の一つが線

量計測システムの精度を越えている場合にも調査すること。

(5) 上記調査が終了するまでは、製品を出荷しないこと。

(6) 出荷の可否に係る根拠は、文書化すること。

6.11 記録

製品ごとに以下の項目を記録し、資格認定された者が評価し、これらを維持すること。ただし、製品標準書又は手順書に記載がある場合には、これらを引用することにより。

(1) 製品コード及び製造ロット番号（該当する場合）毎の製品数

(2) 照射容器への梱包製品の載荷形態

(3) 線量計の設置及び回収

(4) 滅菌ロット番号

(5) 滅菌線量及び許容される最大線量

(6) 工程因子

ア 照射施設名（複数ある場合）

イ サイクル時間又はコンベア速度の設定値（ガンマ線照射）

ウ 電子ビーム特性及びコンベア速度の設定値（電子線及びX線照射）

(7) 照射容器に載荷した製品数又は梱包製品数

(8) 滅菌日

(9) 照射容器から取り出した製品数又は梱包製品数

(10) 使用した線量測定システム、線量測定値及び評価結果

(11) 出荷した製品数又は梱包製品数

(12) 工程記録

ア サイクル時間、コンベア速度及び線源位置（ガンマ線照射）

イ 電子ビーム特性及びコンベア速度（電子線及びX線照射）

(13) 照射経路を選択できる照射装置の場合には、使用したコンベア

(14) 工程中断及び講じた措置

(15) 工程異常及び講じた措置

(16) 受託照射の場合には、さらに

ア 照射依頼主

イ 入荷年月日

ウ 入荷数量

エ 出荷年月日

オ 出荷数量

7 滅菌工程の判定

製品の無菌性の保証についての判定方法は、ドジメトリックリリースによること。すなわち、このガイドラインの要求事項を満足していることが確認できたとき、滅菌工程が許容され、要求される無菌性保証水準が達成されたものと判定する。

8 滅菌の委受託

放射線滅菌工程を他の製造業者（以下「受託者」という。）の製造所に行わせる場合、委託者及び受託者（照射業者）は、管理規則第12条に規定する業務について、それぞれ以下の責任がある。

(1) 委託者

ア 滅菌線量を決定し、これを監査すること。

イ すべての滅菌工程及び品質保証に必要な条件を評価し、適切に正しく履行されたことを確認すること。

(2) 受託者

バリデートされた滅菌工程で要求された線量を照射すること。

9 参考文献

(1) ISO11137:1995

医療用品の滅菌－バリデーション及び日常管理のための要求事項－放射線滅菌

(2) ISO11737-1:1995

医療用具の滅菌 微生物学的方法 第1部：製品上の微生物数の測定

(3) ISO9001:1994

品質システム－設計、開発、生産、設置及びサービスにおける品質保証のモデル

(4) ISO9002:1994

品質システム－生産、設置及びサービスにおける品質保証モデル

(5) ISO/TR13409:1996

医療用品の滅菌－放射線滅菌－少数又は頻繁でないバッチ製品の滅菌線量としての25kGyの実証

(6) AAMI TIR No.8:1991

Micrological Methods for Gamma Irradiation Sterilization of Medical Devices

(7) ISO/WD14724

Sterilization of Health Care Products – Dose setting methods for sterilization – Dose setting using the radiation resistance of microbial isolates

(別添2)

高圧蒸気滅菌バリデーションガイドライン

目次

1 目的

2 適用の範囲

3 定義

4 一般

4.1 文書化

- 4.2 人員
- 5 滅菌バリデーション
 - 5.1 滅菌条件の設定
 - 5.2 製品適格性の確認
 - 5.3 設備
 - 5.4 設備適格性の確認
 - 5.5 稼働性能適格性の確認
 - 5.6 再バリデーション
- 6. 日常の滅菌工程管理
 - 6.1 滅菌工程管理
 - 6.2 校正
 - 6.3 保守
 - 6.4 微生物管理
- 7. 滅菌工程の判定
- 8. 参考文献

1 目的

このガイドラインは、「医療用具の製造管理及び品質管理規則」（平成7年厚生省令第40号。以下「管理規則」という。）及び「滅菌バリデーション基準について」（平成9年7月1日医薬監第1号厚生省医薬安全局監視指導課長通知）に基づき、滅菌医療用具の製造業者（以下「製造業者」という。）が、高圧蒸気滅菌のバリデーションを実施する場合の技術的な指針を定め、医療用具GMPにおける滅菌バリデーションの適正な実施の確保を図ることを目的とする。

2 適用の範囲

このガイドラインは、高圧蒸気滅菌（飽和蒸気あるいは非飽和蒸気を使用する蒸気滅菌）を採用する製造業者が、滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理の業務を実施する場合に適用する。なお、熱水を使用する滅菌（シャワー加熱方式等）についても本ガイドラインを準用することができる。

3 定義

このガイドラインにおいて用いられる用語の定義は、滅菌バリデーション基準に定義するもののほか、次の各号に定めるところによる。

(1) F 値

熱滅菌工程において、微生物の不活性化能力の尺度をいう。

(2) F 0 値

z 値を10 K、D 値を1分として計算された121℃におけるF 値をいう。

(3) z 値

D 値を10倍または1/10に変化させるために必要な温度をいう。

(4) 一次包装

製品の無菌性を保持するための包装システムの要素をいう。

(5) 模擬製品

実際の製品に代わるものとして用いる、工程に対し同等以上の負荷を有する物をいう。

4 一般

4.1 文書化

- (1) 滅菌バリデーション基準に基づき、高圧蒸気滅菌バリデーションに関する事項を定めた滅菌バリデーション手順書を作成すること。
- (2) 日常の滅菌工程管理に関する事項は、管理規則及び滅菌バリデーション基準に基づき滅菌バリデーション手順書又は製品標準書等に記載すること。
- (3) 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理に関する文書及び記録については、管理規則又は「医療用具の品質確保基準（医療用具QAシステム基準）」（平成6年12月28日薬発第1128号厚生省薬務局長通知）に基づき管理すること。
- (4) 滅菌バリデーションの実施計画及びその結果は、滅菌バリデーション基準に基づき適切に管理すること。

4.2 人員

- (1) 滅菌バリデーション基準に基づき、滅菌バリデーション責任者を置くこと。
- (2) 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理は、規定の教育訓練を受けた者が実施すること。

5 滅菌バリデーション

5.1 滅菌条件の設定

以下のいずれかの方法により、滅菌工程の開発を行うこと。

以下に示すもの以外の方法を用いる場合には、その根拠を明らかにすること。

- (1) オーバーキル法
- (2) バイオバーデン法

ア バイオロジカルインジケータ（BI）／バイオバーデン併用法

イ 絶対バイオバーデン法

備考1：上記の方法の詳細については、付録（参考）を参照のこと。

5.2 製品適格性の確認

製品適格性の確認に当たっては、製品及び包装材料の滅菌に対する適合性について、以下の事項を考慮すること。なお、製品適格性の確認は、製品の設計又は稼働性能適格性の確認と同時に行ってもよい。

- (1) 製品及び包装の仕様は、被滅菌物に対する蒸気、熱浸透等の滅菌条件を達成できるものであること。
- (2) 設定した最大の熱履歴を受けた場合について、製品の仕様、安全性、有効性が保たれていることを保証すること。

- (3) 無菌性を維持する能力があること。
 - (4) 再滅菌を行う場合には、再滅菌に対する適合性を保証すること。
 - (5) 包装設計において、次の事項を考慮すること。
 - ア 一次包装の他、最終包装形態での保管、流通及び荷扱い等における製品の無菌性の維持
 - イ 無菌性保証が必要となる部位を明確にした上での仕様の検討
- 備考2：外部から無菌的に遮断された液体流路のように、製品それ自体が一次包装の役割を果たす場合がある。

5.3 設備

- (1) 以下の項目を含め、高圧蒸気滅菌に使用する設備の仕様を文書化すること。
 - ア 銘板等による滅菌装置毎の識別表示
 - イ 滅菌装置の製造業者より入手した文書
 - (2) 滅菌装置に用いるユーティリティの品質について、以下の事項に配慮すること。
また、これらが製品の達成された無菌性等に対して悪影響を与えないように考慮すること。
 - ア 使用する蒸気
 - イ 滅菌装置の中に圧戻し等のため導入する空気
 - ウ 冷却等のため水噴霧等を用いる場合には、使用水
 - エ 電力
 - (3) 滅菌装置に使用する部品及び材料は、製品に対する微生物学的及び化学的汚染を最小限にするものであること。
 - (4) 滅菌装置へ被滅菌物を入れるためのホルダー等の付属品について、被滅菌物の滅菌への影響を考慮すること。
 - (5) 制御及び記録システムについては、次のように取り扱うこと。
 - ア 次の工程パラメータを自動制御するとともに記録すること。
 - (ア) 温度
 - (イ) 時間
 - (ウ) 必要な場合には、圧力
 - (エ) 必要な場合には、温度と圧力の変化速度
 - イ 記録と制御のためのシステムはそれぞれ独立したシステムとするか、設定値と測定値の差が規定した限界を超えた場合に警報を発するようにすること。
 - (6) 滅菌工程を制御するプログラムは、設計の要求事項に従って動作することを確認し、記録すること。
 - (7) 計器の取り扱いについては、以下の事項を考慮すること。
 - ア 温度及び圧力の検出部が使用中に損傷を受けないように配慮すること。
 - イ 滅菌バリデーションに用いる計器の精度は、制御及び記録に用いる計器の精度と同等又はより優れたものであること。
- 備考3：設備の設計に当たっては、温度分布や製品への熱浸透を評価するための温度検出部を滅菌装置の中へ導入するためのノズル等を装着することを必要とする

る場合がある。

5.4 設備適格性の確認

新しい装置の導入時又は既設の設備の変更があった場合には、以下に従い、設置した滅菌装置ごとに設備適格性を確認すること。

5.4.1 据付時適格性の確認

据付時適格性の確認では、以下の事項を実施すること。

(1) 装置設計（購買）及び滅菌工程を支援するシステムがその仕様を満足していることの確認

(2) 計器の校正

温度計、圧力計、タイマー、記録計（記録紙上の記録及び速度を含む）等の滅菌バリデーションに用いる計器の校正は以下によること。

ア 校正対象とする計器を規定すること。

イ 必要な精度を規定すること。

ウ 校正に用いる標準は国家標準にトレーサビリティがあること。

エ 校正に関する頻度、方法を含めた手順書を作成すること。

オ 校正の記録を作成し保存すること。

5.4.2 運転時適格性の確認

以下の事項について、装置の取扱説明書に従い運転を行った場合、装置がその仕様どおり機能することを確認すること。

運転時適格性の確認は、工程の再現性の確認のために、通常3回以上の繰り返し試験を行うこと。

(1) 無負荷状態での運転確認

(2) 真空引きを行う場合には、その能力

5.5 稼働性能適格性の確認

稼働性能適格性の確認には、工程の再現性の確認を含み、新製品導入、新工程導入及び滅菌条件変更を行う場合に以下に従い実施すること。ただし、既にバリデーションが終了した製品あるいは設備と同等であると見なせる場合には、その根拠を明らかにした上で省略することができる。

5.5.1 物理的稼働性能適格性の確認

以下の事項について、通常3回以上の繰り返し試験を行い、工程の再現性を確認すること。

(1) 滅菌器内被滅菌物の温度測定を行い、規定した滅菌条件の範囲内で稼働していることの確認

(2) 载荷形態が最大及び最小負荷である場合における(1)への適合性の確認

(3) 模擬製品を使用する場合には、実際の製品との相関性の確認

(4) 実施における以下の事項の考慮

ア 本確認を通して载荷形態の決定を行うこと。

イ 被滅菌物の温度測定は、最も滅菌の困難な位置を考慮して実施すること。ま

た、必要に応じてこのための実験を行うこと。

ウ 使用する温度測定点の位置及び数は、温度分布、特に高温点と低温点を確認できるようにすること。

エ 模擬製品を用いる場合には、実際の製品を代表するものであること。

5.5.2 微生物的稼働性能適格性の確認

微生物的稼働性能適格性の確認は、5.1で示した方法により、実生産用滅菌装置を用い、設定した滅菌条件において設定した微生物に対する滅菌能力があることを確認することによって実施すること。

実施に当たっては以下の事項に留意すること。

- (1) フラクシオンネガティブ法またはハーフサイクル法の場合、工程の再現性の確認のために、通常3回以上の繰り返し試験を行うこと。
- (2) 1回の試験で用いる菌接種を行った製品数は、バリデーション実施計画書に規定すること。
- (3) 使用する微生物は、採用した滅菌条件の設定（滅菌工程の開発）の方法により異なり、オーバーキルあるいはB I / バイオバーデン併用法の場合はバイオロジカルインジケータ、絶対バイオバーデン法の場合はバイオバーデン調査の結果選ばれた熱抵抗性のある微生物を使用すること。
- (4) 滅菌能力の確認は、滅菌されにくい場所が確認された場合には、その部分に集中した実験を行うこと。また、設定した滅菌条件の範囲の下限を考慮して実施すること。
- (5) 模擬製品を用いる場合には、実際の製品を代表するものであること。
- (6) バイオロジカルインジケータあるいは選んだ菌の製品又は模擬製品への接種は、製品の状態を考慮し、例えば、液体を封入した製品の場合にはその液体中に分散させる等、実際の滅菌条件に近いものとする。

5.6 再バリデーション

再バリデーションには以下の場合がある。

- (1) 医療用具の滅菌に係る品質に大きな影響を与えるような、滅菌装置あるいは製品等の変更をした場合の滅菌性能に対する変更時の再バリデーション
- (2) 滅菌工程の性質及び滅菌医療用具の滅菌に係る品質への経時的な変化の有無を確認するための定期的な再バリデーション

5.6.1 変更時の再バリデーション

滅菌装置、滅菌工程を支援するシステム、滅菌工程（条件）及び被滅菌物等について、滅菌条件又は無菌性保証水準に影響を及ぼす可能性のある変更を実施する場合には、変更に係る部分に対するバリデーションを実施すること。

変更時の再バリデーションにおける文書の管理については、以下の事項に留意すること。

- (1) あらかじめ想定される変更の程度に応じて、どのような変更の場合には、何を実施するかについての原則を滅菌バリデーション手順書に記載し、これに従い実施すること。

- (2) 当該再バリデーションについては、滅菌バリデーション実施計画書に、その実施理由、再バリデーションの範囲を決定した根拠及びその他必要な事項を記載すること。

5.6.2 定期的な再バリデーション

定期的な再バリデーションは、その範囲、程度及び頻度をバリデーション手順書に定め、これに従い、年1回以上実施すること。

備考4：定期的な再バリデーションの範囲、程度及び頻度は、先に実施したバリデーションの結果及び日常の工程管理の結果として得られる変動要因並びに装置の持つ特性を評価することにより決定する必要がある。この再バリデーションは基本的に経時的な変化の確認にあることから、必ずしも全ての載荷形態あるいは製品毎に行う必要はなく、前回あるいは導入時に行ったバリデーション結果との対比を行うことにより工程の変化の有無を確認することに主眼をおくことが望ましい。

6. 日常の滅菌工程管理

6.1 滅菌工程管理

日常の滅菌工程管理において、次に掲げる事項を実施すること。

- (1) 各物理的パラメータを監視するための計器及び装置の精度及び信頼性を確保するため、定期的に点検すること。
- (2) 日常の滅菌サイクルが、定めた基準に従って運転されていることを確認するための手順を設定すること。この手順には、以下の事項を記録する旨を規定すること。

ア 日付

- イ 使用した滅菌装置
- ウ 滅菌バッチのバッチ番号等による識別
- エ 適用した滅菌条件
- オ 作業を実施した作業員の署名ないしは捺印
- カ 作業の開始時刻
- キ 滅菌サイクル中の滅菌器内の圧力と温度
- ク その他重要な工程パラメーター

6.2 校正

日常の滅菌工程管理に用いる計器の校正は、5.4.1(2)に示した方法に従い実施すること。

6.3 保守

滅菌装置の保守は以下によること。

- (1) 予防的保守計画を作成し、これに従って実施すること。
- (2) 保守作業を実施する担当者の教育を行い、その記録を作成すること。
- (3) 保守作業の手順書を作成すること。
- (4) 必要な保守作業が完了し、あらかじめ指定された者の確認を受けるまでは医療用具の製造に使用しないこと。

- (5) 保守作業の記録を作成し保存すること。
- (6) 保守作業の計画、手順、記録はあらかじめ指定された者により定期的に見直しを行うこと。

6.4 微生物管理

バイオバーデン法によって滅菌条件を設定した場合には、次に掲げる事項を実施すること。

- (1) 設定したバイオバーデンの限界を超えないように手段を講じること。
- (2) 製品バイオバーデンの監視を文書化した頻度に従い継続的に行うこと。

備考5：バイオバーデンの監視において、バイオバーデンの数、種類、熱抵抗性の変動要因となる季節的及び工程の影響を考慮するべきである。またこの監視には必要な場合、単に滅菌前の製品バイオバーデンの監視だけでなく、製造環境等の監視が含まれる。これらの監視においては、既に積み重ねられたデータも利用できる。この調査の範囲と頻度は採用した滅菌条件の設定法を考慮して決定すること。

7. 滅菌工程の判定

製品の無菌性の保証についての判定方法は、パラメトリックリリースによること。すなわち、このガイドラインの要求事項を満足していることが確認できたとき、滅菌工程が許容され、要求される無菌性保証水準が達成されたものと判定する。

備考6：設定した無菌性保証水準を保証するためには、バリデートされた滅菌工程を維持するとともに、日常の滅菌工程管理において、滅菌バリデーションに基づき設定された基準に従って滅菌工程が実施されたことを確認することが最も重要である。なお、バイオロジカルインジケータの培養試験結果も滅菌保証の補助的管理項目となりうる。

8. 参考文献

- (1) ISO 11134:1994 (邦訳文献(2)に収載)
- (2) 古橋正吉 監修 ISO規格翻訳版 医療用品の滅菌方法／滅菌バリデーション／滅菌保証 (日本規格協会)
- (3) 佐々木次雄 他 ISO規格に準拠した バイオバーデン試験法及び環境微生物試験法 (日本規格協会)
- (4) Halvorson, H. O. and Ziegler, N. R. Application statistics to problems in bacteriology. *Journal of Bacteriology* 25(2), 1932, pp. 101-118
- (5) 川村邦夫 GMPテクニカルレポート1 バリデーション総論 (薬業時報社)
- (6) GMPテクニカルレポート2 高圧蒸気滅菌工程のバリデーション (薬業時報社)
- (7) 川村邦夫 講座／バリデーションの実際 防菌防黴 24(5); 371-382, 1996
- (8) PDAバリデーションレポートNo.1 滅菌に関するバリデーション (薬業時報社)
- (9) National Canners Association, Manual for Food Canners and Processors, Vol. 1. Westport, CT. AVI Publishing Co., 1968
- (10) Parenteral Drug Association, Validation of steam sterilization cycles,

Technical monograph No.1. Philadelphia, PA: PDA, 1978 (邦訳文献(6)及び(8)に収載)

- (11) Pflug, I. J. Microbiology and engineering of sterilization processes.

St. Paul, University of Minnesota, Department of Food Science and Nutrition and School of Public Health, 1979

- (12) Pflug, I. J. and Holcomb, R. G. Principles of thermal destruction of microorganisms. In Block, S. S., (ed.) Disinfection, sterilization and preservation. Philadelphia, PA: Lea and Febinger, 1983

付録 (参考)

1. オーバーキル法ならびにバイオバーデン法について

- (1) オーバーキル法は、例えば106の菌を10-6に減少させるような無菌性確保の手法である。この方法は滅菌前のバイオバーデンの熱抵抗性/数に影響を受けないため、日常管理でバイオバーデンを調査する必要は他の方法を採用した場合より少なくてすむ。そのかわり、被滅菌物が受ける熱履歴は大きいものとなるため、被滅菌物の劣化等に対する考慮が必要となる場合がある。この手法においては、例えば、既知のD値及び菌数の *B. stearothermophilus* 等を含むバイオロジカルインジケータを被滅菌物に負荷し、部分的な滅菌サイクル (例えば、時間を半分にする等) を行い、生残菌数を測定する。この時、製品が受けた熱履歴と、全滅菌サイクルを施したときの熱履歴から、全滅菌サイクルを施したときの菌の減少量を求め、全滅菌サイクルの時、10-12の減少が行われていることを確認する。オーバーキル法を採用する場合には、工程開発に使用する菌の121℃におけるD値は1分以上のものを使用する。
- (2) バイオバーデン法は製品の滅菌前のバイオバーデン情報を基に滅菌条件を確立する手法である。バイオバーデン法にはBI/バイオバーデン併用法と絶対バイオバーデン法がある。なお、バイオバーデン法を採用する場合には、バイオバーデンの測定法又は評価方法を確認し文書化すること。

ア BI/バイオバーデン併用法

この方法は、滅菌条件の設定のため、滅菌前菌数として、実際に得られたバイオバーデン情報を使用し、菌の熱抵抗性の尺度として、バイオロジカルインジケータに代表される熱抵抗性菌を使用する方法である。

滅菌前菌数は、一般的には調査されたバイオバーデン数の平均に標準偏差の3倍を加えた値を用いることが多い。

こうして求めた滅菌前菌数及びバイオロジカルインジケータの熱抵抗性から、設定した無菌性保証水準を実現するための滅菌条件を決定する。この滅菌条件の決定については、滅菌前菌数を実際に得られたバイオバーデン情報に基づいて決める他は、オーバーキル法と同様の方法を用いる。

この方法を採用した場合でも、スクリーニングの結果得られたバイオバーデンについて、BIの菌の熱抵抗性を越えるものではないことを確認する必要がある。この方法で開発された滅菌工程は熱履歴の面で、オーバーキル法と絶対バイオ

バーデン法の中に位置する。また日常管理において、バイオバーデン数の調査を頻繁に行う必要がある。熱抵抗性の調査については、絶対バイオバーデン法ほど頻繁に実施する必要はないが、定期的な実施が必要がある。

イ 絶対バイオバーデン法

絶対バイオバーデン法は、滅菌前菌数及びその熱抵抗性のいずれについても、実際の製品の情報に基づいて滅菌条件の設定を行う方法である。このため、本方法を採用する場合には、滅菌前製品におけるバイオバーデンの数とその熱抵抗性の調査が必要となる。

熱抵抗性の調査はあらかじめ実験室的に、熱抵抗性の調査を行い、そこで得られた代表的な熱抵抗性菌の中から適切な菌を選び、その菌を使用して製品上での評価を行う。

滅菌前菌数は、アと同様に調査されたバイオバーデン数の平均に標準偏差の3倍を加えた値を用いることが多い。

こうして求めた滅菌前菌数及び菌の熱抵抗性から、設定した無菌性保証水準を実現するための滅菌条件を決定する。

この方法は滅菌工程の開発法として、もっとも穏やかな滅菌条件を設定できる可能性があり、熱抵抗性の強くない被滅菌物の滅菌に利用される。しかし、バイオバーデンの管理においては、非常に広範な菌数計測及び菌の熱抵抗性評価を頻繁に行う必要がある。

2. D値の算出

D値の算出方法には生残曲線法とフラクションネガティブ法がある。

D値の確認は微生物学的稼働性能の確認時に行う。

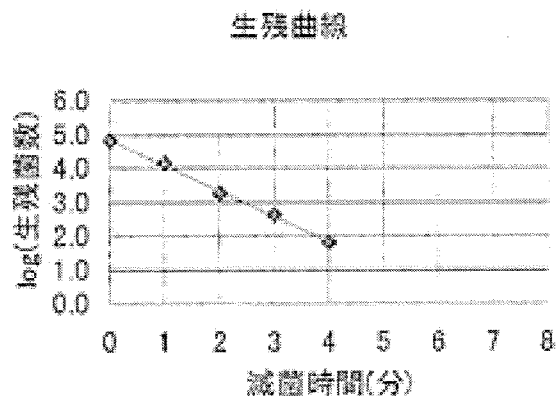
(1) 生残曲線法

生残曲線法は目的とする菌を負荷した製品について、滅菌時間を変えて処理し、その生残菌数を求め、その対数値を時間に対してプロットし、最小二乗法により求めた生残曲線の傾きからD値を求める方法である。

例) 5×10^5 の菌を製品に接種し、品温が滅菌温度到達後0分から1分刻みの滅菌時間で滅菌を行い、それぞれの生残菌数を測定し、以下の結果を得た。

滅菌時間(分)	生残菌数	log(生残菌数)
0	63000	4.80
1	14000	4.15
2	1800	3.26
3	410	2.61
4	62	1.79
5	0	--
6	0	--
7	0	--

これを基に生残曲線を描くと下記のようになる。



最小二乗法で求めた回帰直線は

$$\log(\text{菌数}) = -0.76 \times t + 4.83$$

D値は傾きの負の逆数だから

$$\begin{aligned} D &= 1 / 0.76 \\ &= 1.32 \text{ 分} \end{aligned}$$

以上の結果から、 $12D$ の滅菌を目指す場合、 $12 \times 1.32 = 15.8$ 分以上の滅菌を行うこととなる。また、例えば $8D$ の滅菌を目指す場合には、同様に 10.6 分以上の滅菌を行うこととなる。

(2) フラクションネガティブ法

フラクションネガティブ法は、菌を負荷した製品（複数）について、滅菌（フルサイクルあるいは部分サイクル）を行い、その後、当該製品又はBIについて無菌試験を行う。その無菌試験の陰性確率から製品1個当たりの生残菌数を確率論から求めることによりD値を求める方法である。この方法においては通常、再現性の確認のため3回の繰り返しが行われる。

例) 菌数 2×10^6 の菌を接種した製品10個を滅菌器内に配置し、通常20分間（品温）の滅菌を半分の10分間で行った。この製品について無菌試験を行ったところ、1個が陽性、9個が陰性となった。

$$A: \text{初発菌数} = 2 \times 10^6$$

$$\begin{aligned} B: \text{生残菌数} &= 2.303 \times \log(\text{全サンプル数} / \text{陰性数}) \\ &= 2.303 \times \log(10 / 9) \\ &= 0.105 \end{aligned}$$

滅菌時間10分間での対数減少量 (LRV: Log Reduction Value)

$$\begin{aligned} &= \log(\text{初発菌数}) - \log(\text{生残菌数}) \\ &= \log(2 \times 10^6) - \log(0.105) \\ &= 7.28 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D \text{ 値} &= \text{滅菌時間} / \text{対数減少量} \\ &= 1.37 \end{aligned}$$

以上の結果から、通常の滅菌条件の20分では、本結果の対数減少量の2倍、す

なわち 14. 6D の滅菌を行っているといえる。

注 1 : 無菌試験の結果、全てが陰性となった場合には、1 陽性を仮定する。

注 2 : 上に示したフラクシオンネガティブ法の例において、設定した滅菌時間の 1 / 2 のサイクル時間で実施しており、無菌試験の結果全ての製品が陰性であった場合には、一般によく用いられるハーフサイクル法に等価である。

注 3 : フラクシオンネガティブ法による生残菌数推定の根拠は以下による。

1 単位当たりの微生物の存在確率は、ポアソン分布に従うものとする、1 製品当たりの微生物の平均数が m の時、製品 1 個に微生物が x 個存在する確率は次式で与えられる。

$$P(x) = e^{-m} \cdot m^x / x !$$

従って、その製品に微生物が存在しない ($x = 0$) 確率は

$$P(x = 0) = e^{-m}$$

いま、 N 個の製品について無菌試験を行い、菌の発育を認めない製品数が S 個であった場合、上の式に代入し、

$$S / N = e^{-m}$$

従って、1 製品当たりの菌数は以下により求められる。

$$m = -\ln (S / N)$$

$$= \ln (N / S)$$

$$= 2.303 \times \log (N / S)$$

(3) 熱履歴の求め方

熱履歴は一次近似として、一般的には、品温が設定した滅菌温度を維持している時間で評価する方法を用いるが、より厳密な評価のためには昇温／冷却過程を含む全サイクルの熱履歴を評価する F 値を用いる場合がある。

F 値を用いる方法は、滅菌サイクルを通して被滅菌物の温度測定を行い、この測定温度を設定滅菌温度における熱履歴に換算することにより、熱履歴を評価する方法である。この換算された熱履歴は、被滅菌物が 121°C に暴露された換算時間として算出され、通常 F_0 として表示される。 F_0 は z 値を 10K と仮定し算出された 121°C にさらされた時間の積分値である。すなわち、滅菌サイクルのある時点で測定された温度 (T) の 1 分間は以下の式による 121°C における時間 L に等しい。

$$L = 10^{(T-121)/z}$$

例えば、 111°C における 1 分間は 121°C での 0.1 分間に等価であるし、また逆に 131°C における 1 分間は 121°C における 10 分間に等しい。

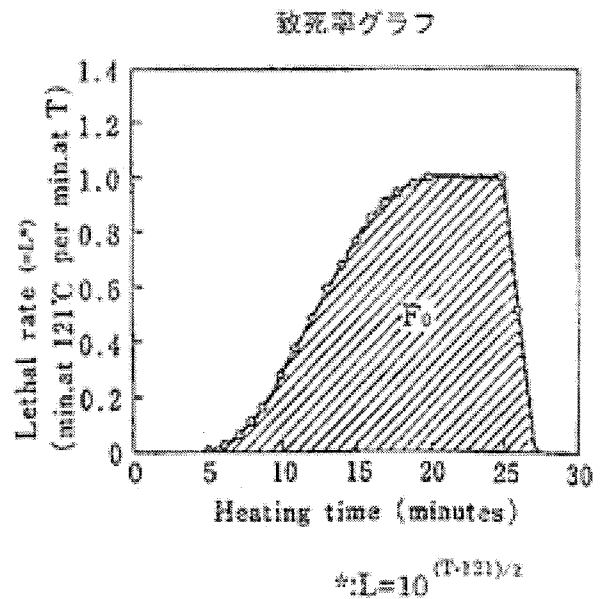
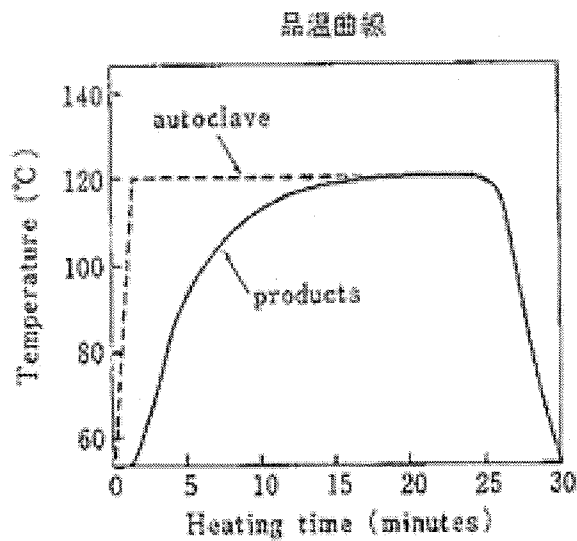
被滅菌物の内部等に挿入した温度センサーにより、滅菌サイクル中の温度変化を測定し、例えば 1 分ごとに温度を求め、上の式にその温度を代入し (z には 10K を仮定する)、求めた L を積算する。

$$F = \int_{t_1}^{t_2} L \, dt$$

サイクル中の積算値が F_0 である。すなわち

$$F_0 = \int dF_0 = \int L dt = \int 10^{(T-121)/10} dt$$

下にF値の例を示す。(文献(5)より転載)



この F_0 の算出については文献(5)から(11)に詳細な紹介がされている。

(別添 3)

エチレンオキサイドガス滅菌バリデーションガイドライン

目次

- 1 目的
- 2 適用範囲
- 3 定義
- 4 一般
 - 4.1 文書化
 - 4.2 人員
 - 4.3 滅菌工程
- 5 滅菌バリデーション
 - 5.1 滅菌条件の設定
 - 5.2 製品適格性の確認
 - 5.3 設備
 - 5.4 設備適格性の確認
 - 5.5 稼働性能適格性の確認
 - 5.6 再バリデーション

6 日常の滅菌工程管理

6.1 滅菌工程管理

6.2 校正

6.3 保守

7 滅菌工程の判定

8 滅菌の委受託

9 参考文献

1 目的

このガイドラインは、「医療用具の製造管理及び品質管理規則」（平成7年厚生省令第40号。以下「管理規則」という。）及び「滅菌バリデーション基準について」（平成9年7月1日医薬監第1号厚生省医薬安全局監視指導課長通知）に基づき、滅菌医療用具の製造業者（以下「製造業者」という。）がエチレンオキシドガス滅菌のバリデーションを実施する場合の技術的な指針を定め、医療用具GMPにおける滅菌バリデーションの適正な実施の確保を図ることを目的とする。

2 適用範囲

このガイドラインは、エチレンオキシドガス滅菌を採用する製造業者が滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理の業務を実施する場合に適用する。

3 定義

このガイドラインにおいて用いられる用語の定義は、滅菌バリデーション基準に定義するもののほか、次の各号に定めるところによる。

なお、(1)～(9)で定義する用語の関係の一例を図1に示す。

(1) 滅菌工程

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等の工程をいう。

(2) 滅菌サイクル

空気除去、コンディショニング（必要な場合）、滅菌ガス導入、エチレンオキシドとの作用（暴露）及び空気置換等の工程からなる滅菌器内での処理をいう。

(3) プレコンディショニング

滅菌器内又は滅菌器とは別に区画された部屋等において、滅菌サイクル前に被滅菌物全体をあらかじめ規定した状態に到達させるために加温及び／又は加湿することをいう。

(4) コンディショニング

滅菌サイクルの一環として、滅菌ガス導入前に所定の温度及び／又は湿度に到達させるために滅菌器内で行う処理をいう。

(5) 滅菌ガス導入

滅菌器内に滅菌ガスを導入しはじめ、設定圧に達して導入が終了するまでの工程をいう。

(6) 作用時間（暴露時間）

滅菌器内があらかじめ設定された温度、エチレンオキサイド濃度、圧力及び湿度に維持されている時間をいう。

(7) 空気置換

滅菌器内のエチレンオキサイドガスを取り除くために、一定の減圧下にしたのち空気を入れ、空気で置換する工程をいう。

(8) エアレーション

滅菌器内又は滅菌器とは別の区画された部屋等において、規定した滅菌処理の終了後に、あらかじめ設定した限度値までエチレンオキサイド及びその反応生成物を被滅菌物から脱離させるために行う工程をいう。

(9) 荷置き

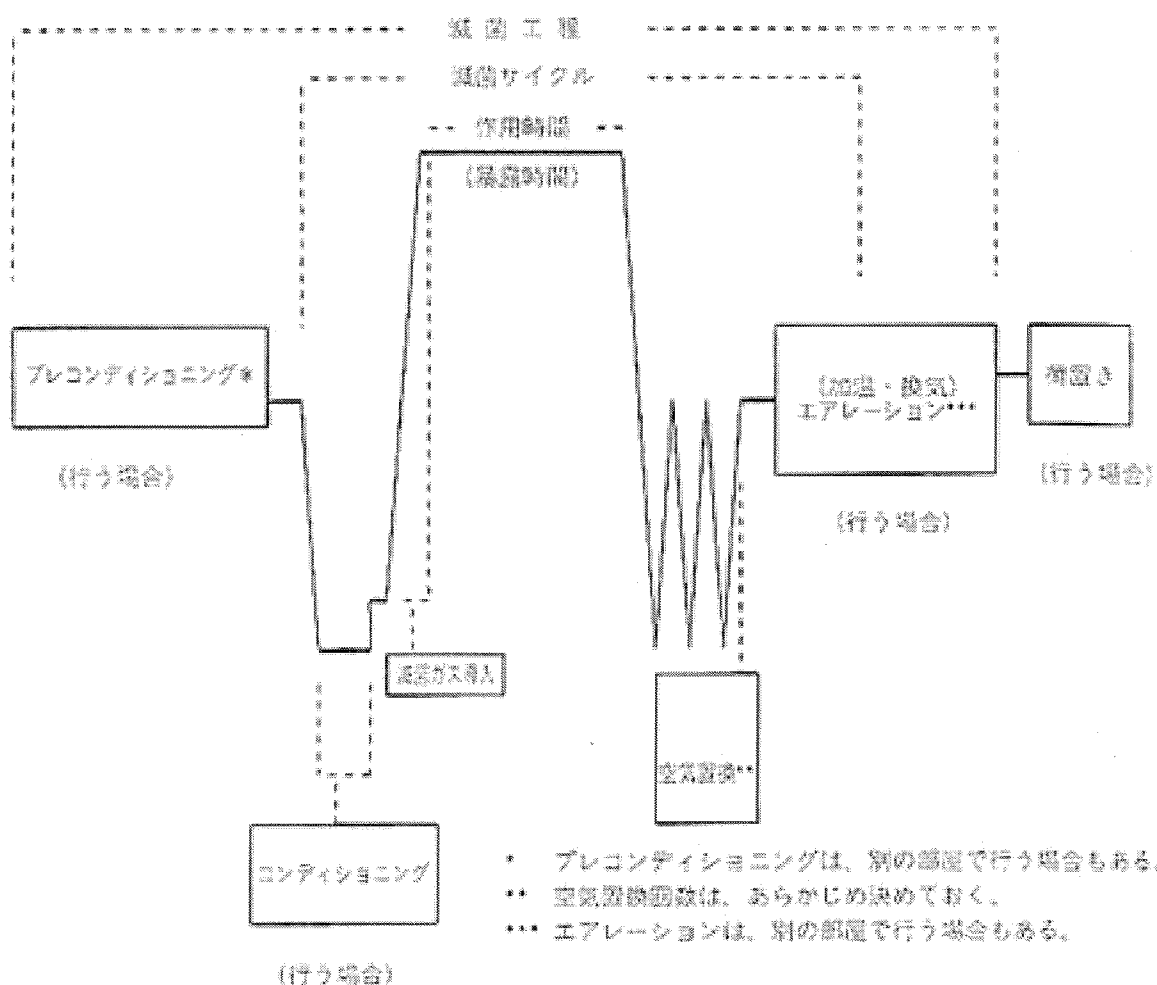
滅菌工程の終了後に、あらかじめ設定した出荷限度値までエチレンオキサイド及びその反応生成物を被滅菌物から脱離させるために倉庫等に放置する工程をいう。

(10) 滅菌工程チャレンジ用具

滅菌される物品への滅菌ガスの到達が最悪となるケースを想定するために用いるものをいう。

注1：本用具は滅菌ガスが最も到達しにくいところへバイオロジカルインジケータ（以下「BI」という。）を設置できるようになっている。

本用具の設計は、滅菌する製品の種類、滅菌手順によって異なる。なお、BIは本用具の機能を妨げないこと。



注2：本用具には、B I の代わりに指標菌を直接接種して用いる場合もある。

(11) 保守

日常的な設備の管理全般をいう。

(12) エチレンオキサイドガス滅菌業者

あらかじめ開発されたエチレンオキサイドガス滅菌工程の諸条件で、被滅菌物を処理する者をいう。

図1：定義(1)から(9)の関係の一例

コンディショニングから空気置換までは、縦軸が滅菌器内圧力、横軸が時間を示す。

その他の工程は、横軸のみが時間又は日数を示す。

4 一般

4.1 文書化

- (1) 滅菌バリデーション基準に基づき、エチレンオキサイドガス滅菌バリデーションに関する事項を定めた滅菌バリデーション手順書を作成すること。
- (2) 日常の滅菌工程管理に関する事項は、管理規則及び滅菌バリデーション基準に基づき、滅菌バリデーション手順書又は製品標準書等に記載すること。
- (3) 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理に関する文書及び記録については、管理規則又は「医療用具の品質確保基準（医療用具QAシステム基準）」（平成6年12月28日薬発第1128号厚生省薬務局長通知）に基づき管理すること。
- (4) 滅菌バリデーションの実施計画及びその結果は、滅菌バリデーション基準に基づき適切に管理すること。
- (5) 滅菌バリデーションの報告書には、滅菌バリデーションに用いた製品及び滅菌工程の仕様のほか、以下の項目についての値及び許容範囲を含むこと。

ア プレコンディショニング（行う場合）

- (ア) 時間、温度及び／又は湿度
- (イ) プレコンディショニングを行う製品の最低温度
- (ウ) プレコンディショニング室における製品の載荷形態
- (エ) 滅菌載荷の温度及び／又は湿度
- (オ) プレコンディショニングからの製品の取出しから滅菌サイクル開始までの最長経過時間

イ コンディショニング（行う場合）

- (ア) 減圧を行う場合には、到達圧と所要時間
- (イ) 減圧保持時間
- (ウ) 時間、温度、圧力及び／又は湿度
- (エ) 滅菌載荷の温度及び／又は湿度

ウ 滅菌

- (ア) 滅菌ガス導入による圧力上昇、導入時間及び最終圧力
- (イ) エチレンオキサイド濃度（以下のいずれかの方法による）
 - i) 使用するガスの重量

- ii) 使用するガスの容量
- iii) 滅菌器内の気体の直接分析
- iv) 初期減圧度とガス投入圧からの換算式を用いる
- (ウ) 滅菌器温度
- (エ) 作用時間（暴露時間）
- (オ) 滅菌载荷の温度
- (カ) 滅菌器内の製品の载荷パターン
- エ エアレーション及び／又は荷置き（行う場合）
用いたエアレーションの条件（期間を含む）及び／又は荷置き期間

4.2 人員

- (1) 滅菌バリデーション基準に基づき、滅菌バリデーション責任者を置くこと。
- (2) 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理は、規定の教育訓練を受けた者が実施すること。

4.3 滅菌工程

4.3.1 プレコンディショニング及び／又はコンディショニング

プレコンディショニング及び／又はコンディショニング処理は、被滅菌物群内部で規定の温度及び／又は相対湿度を得るために、規定の時間管理された条件下で行うこと。

コンディショニング中に加湿する場合には、滅菌器内に水蒸気を導入することで確保することを通常とする。水蒸気の代わりに水を導入する場合には、水の微生物汚染防止について考慮すること。

4.3.2 滅菌サイクル

図1を参照する。

4.3.3 エアレーション及び／又は荷置きによるエチレンオキサイド及びその反応生成物の除去

滅菌器より取り出した製品について、一定条件下でエアレーション及び／又は荷置きを行い、エチレンオキサイド及びその反応生成物を出荷限度値まで下げること。

なお、エアレーションは滅菌器内で行う場合もある。また、条件等については製品毎に文書化しておくこと。

5 滅菌バリデーション

5.1 滅菌条件の設定

- (1) 以下の項目について、個々の滅菌工程の条件等を決定し、文書化すること。
 - ア プレコンディショニングを行う場合には、その温度及び／又は湿度等の条件
 - イ コンディショニングにおける温度及び／又は湿度等の条件
 - ウ 滅菌条件としての温度、エチレンオキサイド濃度、圧力及び湿度等の条件
- (2) 作用時間の算出
次のいずれかの方法により、作用時間を算出すること。

ア ハーフサイクル法

製品内に指標菌芽胞を負荷するか又はB I を挿入し、全て（のB I ）が死滅する処理時間の2倍の時間をオーバーキル条件として採用する方法

備考1：この方法は製品内に指標菌（又はB I ）を負荷したものを滅菌器内に幾何学的に配置させ、1時間、2時間といったような複数の単位時間処理をし、ある処理時間で全てが培養試験で陰性となったとき、その2倍の時間を作用時間として採用する方法である。

指標菌には、*Bacillus subtilis* ATCC 9372,ATCC 6633 芽胞等が一般的に用いられている。

イ D値による算出法

滅菌前の汚染菌数、製品に負荷した指標菌のD値、目標とする無菌性保証水準などを基にして、次式を用いて算出する方法

$$\text{作用時間} = D \times \log (N_0 / N) \quad \begin{array}{ll} D & : \text{指標菌のD値} \\ N & : \text{無菌性保証水準} \\ N_0 & : \text{滅菌前の汚染菌数} \end{array}$$

備考2：D値には指標菌のD値を用いる場合と製品環境及び滅菌前製品より検出された最大の抵抗性を示す細菌芽胞のD値を用いる場合とがある。

D値の測定法には、一般に生残曲線法、フラクションネガティブ法等が採用されている。

指標菌には、*Bacillus subtilis* ATCC 9372,ATCC 6633 芽胞等が一般的に用いられている。

(3) 空気置換の条件

排ガスのための減圧度等の条件を決定し、文書化すること。

(4) エアレーション（行う場合）

加温、換気等の条件を決定し、文書化すること。

5.2 製品適格性の確認

製品適格性の確認に当たっては、以下の事項を考慮したうえで実施すること。

(1) 新製品を導入する前、変更を加えた製品、包装、載荷パターン又は滅菌工程を変更するには、事前にバリデートすべき滅菌工程を定義し、文書化すること。

又は、以前にバリデートされた製品、包装、載荷パターンとの同等性を立証し、文書化すること。

(2) 製品及び包装は、空気の除去、水蒸気及びエチレンオキサイドガスの浸透が可能なように設計すること。このため、製品内で最も滅菌されにくいところを特定すること。

(3) 規定した滅菌工程が、製品及びその包装の機能に影響を与えないことを実証しておくこと。

(4) 再滅菌を行う場合には、再滅菌工程の影響を評価し、文書化すること。

5.3 設備

(1) プレコンディショニング室を含めて、エチレンオキサイドガス滅菌に使用する設

備の仕様を文書化すること。

- (2) 使用前又は使用中の滅菌ガスボンベの保管条件は、滅菌ガスの品質及び組成を確保できるものであること。

5.4 設備適格性の確認

5.4.1 据付時適格性の確認

据付時適格性の確認では、以下の事項を実施すること。

(1) 設備仕様の確認

以下について、滅菌装置及び滅菌工程を支援するシステムがその仕様に合致していることを確認すること。

ア 寸法、材質、構造、付属品

イ 操作手順書、図面その他必要な文書

(2) 校正

以下の事項に留意したうえで、滅菌バリデーションに用いる計器（制御、表示、記録）の校正を実施すること。

ア 対象計器とそれぞれの精度を規定すること。

イ 校正に用いる標準器又は標準試料等（エチレンオキサイド標準液等）は国家標準にトレーサビリティがあること。国家標準がないものについては、文書化すること。

ウ 校正の方法及び頻度を滅菌バリデーション手順書等に規定すること。

エ 校正の記録は、4.1(3)に従い作成し保存すること。

5.4.2 運転時適格性の確認

操作手順に従って運転したとき、仕様どおり機能することを確認すること。

対象となる設備は空の状態とし、確認事項には次の事項を含むこと。

(1) プレコンディショニング設備（行う場合）

ア 設備内の温度分布及び最低・最高点の把握

イ 設備内の湿度（該当する場合）

ウ 換気／循環回数（該当する場合）

なお、温度及び湿度分布の測定に使用するセンサーは、設備全体に分布させること。

(2) 滅菌器

ア 器内の温度分布及び最低・最高点の把握

測定点数は、以下によること。

なお、測定点数は、標準点を含めた複数回測定により満たすことができる。

1.0m ³ 以下	6箇所
1.0m ³ を超え 2.0m ³ 以下	7箇所
2.0m ³ を超え 3.0m ³ 以下	8箇所
3.0m ³ を超え 4.0m ³ 以下	9箇所
4.0m ³ を超え 5.0m ³ 以下	10箇所
5.0m ³ を超え 6.0m ³ 以下	11箇所

6.0m ³ を超え 7.0m ³ 以下	1 2箇所
7.0m ³ を超え 8.0m ³ 以下	1 3箇所
8.0m ³ を超え 9.0m ³ 以下	1 4箇所
9.0m ³ を超え 10.0m ³ 以下	1 5箇所
10.0m ³ を超える	2 0箇所以上

イ 到達減圧度と到達所要時間

ウ エチレンオキサイドガス導入による到達圧力と到達所要時間及びエチレンオキサイド濃度

エ エチレンオキサイドガス排除時の到達減圧度と到達所要時間

オ 空気導入時の常圧への到達所要時間

5.5 稼働性能適格性の確認

- (1) すでにバリデートした製品、包装及び载荷パターンの組合せとの同等性が証明されていない新製品、改良品、包装、载荷パターン、設備及び工程パラメーターについては、稼働性能適格性の確認を実施すること。

なお、同等性を証明する場合には、これを文書化すること。

- (2) 稼働性能適格性の確認に使用する製品は、日常的に滅菌される実際の製品と同じように包装すること。

5.5.1 物理的稼働性能適格性の確認

物理的稼働性能適格性の確認は、以下の事項について実施すること。

- (1) プレコンディショニング（行う場合）

ア プレコンディショニングの完了から滅菌サイクル開始までの時間は、許容する最長時間を規定し、文書化しておくこと。

イ プレコンディショニング終了時の载荷の温度は、プレコンディショニングの手順書又は製品標準書等に規定された範囲にあること。

測定点数は湿度まで規定する場合は、以下によること。

なお、測定点数は、標準点を含めた複数回測定により満たすことができる。

2.5m³以下 温度：2箇所，湿度：1箇所

2.5m³を超える （温度：2箇所，湿度：1箇所）／2.5m³

- (2) コンディショニング（行う場合）

ア 蒸気注入時の圧力上昇と湿度との関係を確認すること（ただし、圧力上昇を測定することで湿度を算出する場合に限る。）。)

イ 滅菌器へエチレンオキサイドガスを導入する直前の温度及び湿度は、滅菌工程の手順書又は製品標準書等に記載された範囲内にあること。

温度分布及び最低・最高部位の把握のための測定点数は、以下によること。

なお、測定点数は、標準点を含めた複数回測定により満たすことができる。

1.0m³以下 6箇所

1.0m³を超え 2.0m³以下 7箇所

2.0m³を超え 3.0m³以下 8箇所

3.0m³を超え 4.0m³以下 9箇所

4.0m ³ を超え 5.0m ³ 以下	1 0 箇所
5.0m ³ を超え 6.0m ³ 以下	1 1 箇所
6.0m ³ を超え 7.0m ³ 以下	1 2 箇所
7.0m ³ を超え 8.0m ³ 以下	1 3 箇所
8.0m ³ を超え 9.0m ³ 以下	1 4 箇所
9.0m ³ を超え 10.0m ³ 以下	1 5 箇所
10.0m ³ を超える	2 0 箇所以上

この測定は作用中も継続して行うこと。

(3) 作用

ア 気体状態のエチレンオキサイドが滅菌器内に導入されていること。

イ 使用されるパラメーターは、滅菌工程の手順書又は製品標準書等に記載された範囲内であり、エチレンオキサイドの作用中維持されること。

(4) 空気置換

排ガスのための減圧度は、滅菌工程仕様書に規定された範囲内にあること。

(5) エアレーション及び／又は荷置きによるエチレンオキサイド並びにその反応生成物の除去

決められた手順に従ってエアレーション及び／又は荷置きを行った後の残留エチレンオキサイド及びその反応生成物のレベルが、規定された値以下になっていることを確認すること。

5.5.2 微生物的稼働性能適格性の確認

微生物的稼働性能適格性の確認は、以下の事項を踏まえ、5.1で示した方法により実施すること。

なお、ハーフサイクル法により実施する場合には、死滅確認を3バッチについて行うこと。

(1) B I の仕様を規定し、文書化すること。

(2) ISO 11138-1 に応じ、B I の死滅したことを確認すること。

(3) 製品を模倣して作られた滅菌工程チャレンジ用具をB I と組合せて日常の滅菌工程管理に用いる場合には、この滅菌工程チャレンジ用具の適合性も検証すること。

(4) B I を挿入する際には、以下の事項に留意すること。

ア プレコンディショニングを行う場合には、プレコンディショニング前に滅菌載荷物内にB I を挿入すること。

イ 滅菌サイクル中、B I はその位置に保持すること。

ウ B I は、製品のなかで最も滅菌されにくいと考えられるところに挿入すること。

ただし、製品の形状等により、B I を最も滅菌されにくいところに挿入できない場合には、製品に一定数の指標菌芽胞を負荷したものをを用いてもよい。

エ 使用するB I の数は、以下によること。

1.0m ³ 以下	1 2 枚
1.0m ³ を超え 2.0m ³ 以下	1 4 枚
2.0m ³ を超え 3.0m ³ 以下	1 6 枚
3.0m ³ を超え 4.0m ³ 以下	1 8 枚

4.0m ³ を超え 5.0m ³ 以下	20枚
5.0m ³ を超え 6.0m ³ 以下	22枚
6.0m ³ を超え 7.0m ³ 以下	24枚
7.0m ³ を超え 8.0m ³ 以下	26枚
8.0m ³ を超え 9.0m ³ 以下	28枚
9.0m ³ を超え 10.0m ³ 以下	30枚
10.0m ³ を超える	30枚+(10.0m ³ を超えた部分について、2.0m ³ ごとに2枚)

5.6 再バリデーション

(1) 滅菌バリデーション及びその後のあらゆる再バリデーションデータは、少なくとも年1回見直し、再バリデーションの範囲（程度）を決めて文書化すること。

また、滅菌バリデーション及び再バリデーションの見直し手順は文書化し、かつ、再バリデーションの記録を保存すること。

(2) 再バリデーションの報告は文書化すること。この報告は、最初の滅菌バリデーションの報告と同様に作成、見直し（評価）され、承認されること。

5.6.1 変更時の再バリデーション

滅菌装置又は製品等に医療用具の滅菌に係る品質に重大な影響を及ぼす変更がある場合には、変更に係る部分についてバリデーションを実施すること。

5.6.2 定期的な再バリデーション

滅菌工程の性質及び滅菌医療用具の滅菌に係る品質への経時的な影響を確認するために、最初の滅菌バリデーションで評価した項目を対象として再バリデーションの範囲を決定し、定期的に再確認すること。

6 日常の滅菌工程管理

6.1 滅菌工程管理

(1) 各滅菌サイクルについて、滅菌工程の仕様に適合していることを証明するため、以下の項目を含めた滅菌工程に関するデータを確認し、記録及び保存すること。

ア 各滅菌載荷の滅菌サイクルの開始時刻

イ 滅菌器内の代表的位置で測定した温度及び圧力

ウ 滅菌器内に気体状態のエチレンオキサイドが入ったことの確認

エ 使用するエチレンオキサイドの量又は作用中のエチレンオキサイド濃度

オ 作用時間（暴露時間）

カ エアレーションの条件（期間を含む）及び／又は荷置き期間

キ B I の培養結果

B I の数は、以下によること。

1.0m ³ 以下	6枚
1.0m ³ を超え 2.0m ³ 以下	7枚
2.0m ³ を超え 3.0m ³ 以下	8枚
3.0m ³ を超え 4.0m ³ 以下	9枚
4.0m ³ を超え 5.0m ³ 以下	10枚

5.0m ³ を超え 6.0m ³ 以下	1 1 枚
6.0m ³ を超え 7.0m ³ 以下	1 2 枚
7.0m ³ を超え 8.0m ³ 以下	1 3 枚
8.0m ³ を超え 9.0m ³ 以下	1 4 枚
9.0m ³ を超え 10.0m ³ 以下	1 5 枚
10.0m ³ を超える	1 5 枚+(10.0m ³ を超えた部分について、2.0m ³ ごとに 1 枚)

なお、工程管理に使用した B I は、滅菌サイクルの完了時に可能な限り早く回収し、できるだけ早く培養すること。

- (2) 滅菌工程の管理のために使用する B I、培養培地及び培養条件は、ISO 11138-1 に適合すること。

備考 3：B I のエチレンオキサイドガス滅菌に対する特性の測定が ISO 11138 に適合する形でできるようになるまでは、現行採用している B I の使用は可能である。ただし、この場合にあっては ISO 11138 に適合する B I と並行使用すること。又は一定の条件でエチレンオキサイドガス滅菌処理を行い特性を明らかにしておく必要がある。

- (3) 被滅菌物のバイオバーデンは、規定した間隔で評価し、記録すること。

6.2 校正

日常の滅菌工程管理に用いる計器の校正は、5.4.1(2)に示した方法に従い実施すること。

6.3 保守

- (1) 予防的保守は、文書化された手順に従って計画し、実施すること。

計画した各保守業務の手順及び頻度を規定し、文書化しておくこと。

- (2) 全ての保守業務が完全に終了し、記録されるまで、装置を医療用具の滅菌に使用してはならない。
- (3) 保守記録は、4.1(3)に従うこと。
- (4) 保守作業の計画、手順及び記録は、あらかじめ指定された者により定期的に見直すこと。

7 滅菌工程の判定

製品の無菌性の保証についての判定方法は、滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理の程度により以下に分類される。

- (1) パラメトリックリリース

ISO 11135 の 7.2 に従った場合に限る。

- (2) B I の培養試験結果及び滅菌バリデーションの結果に基づき定めた管理項目（パラメーター）の管理結果による判定

このガイドラインに従い滅菌バリデーションが実施され、かつ、次の各号に適合する場合には、当該滅菌工程が許容され、要求される無菌性保証水準が達成されたものと判定される。

ア 滅菌工程管理記録があらかじめ規定され、バリデートされている滅菌工程の物

理的仕様と合致すること。

イ 用いられたB Iの培養試験の結果、すべてに生残菌が認められないこと。

8 滅菌の委受託

エチレンオキサイドガス滅菌工程を他の製造業者（以下「受託者」という。）の製造所に行わせる場合、委託者及び受託者（エチレンオキサイドガス滅菌業者）は、管理規則第12条に規定する業務についてそれぞれ以下の責任がある。

(1) 委託者

ア 個々の滅菌工程の条件を決定し、これを監査すること。

イ すべての滅菌工程及び品質保証に必要な条件を評価し、適切に正しく履行されたことを確認すること。

(2) 受託者

バリデートされた滅菌工程で要求されたエチレンオキサイドガス滅菌処理を行うこと。

9 参考文献

(1) ISO 11135:1994

医療用具－エチレンオキサイド滅菌のバリデーションと日常管理

(2) ISO 11138-1:1994

医療用品の滅菌－生物指標－第1部：一般