

医薬審第877号
平成12年7月18日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における
滅菌に関する取り扱いについて（その2）

滅菌して出荷される医療用具（以下「滅菌医療用具」という。）のうち、高圧蒸気滅菌、エチレンオキサイドガス滅菌又は放射線滅菌を行う医療用具の製造（輸入）承認申請については、平成10年3月31日医薬審第347号審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取り扱いについて」（以下「医薬審第347号通知」という。）により取扱ってきたところであるが、医療用具の製造管理及び品質管理規則（医療用具GMP）（平成7年厚生省令第40号）及び医療用具の輸入販売管理及び品質管理規則（医療用具GMP I）（平成11年厚生省令第63号）が制定され、「滅菌バリデーション」が医療用具製造（輸入販売）業者に要求されてきていることを踏まえ、今般、医薬審第347号通知の一部を下記のように改めることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し、指導方御配慮願いたい。

この通知は、原則として平成12年8月1日以降に行われる医療用具の製造（輸入）承認申請について適用することとするが、本通知日以降この通知に基づき承認申請を行うことは差し支えない。

おって、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米国商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

記

- 1 滅菌医療用具の承認申請書の規格及び試験方法欄の記載について

- (1) 医薬審第347号通知の記の2のアを次のように改める。
- ア. 無菌性保証水準（SAL）及びその担保の方法（担保の方法としては、「無菌性保証水準が担保されていることを示す記録により確認を行う。」旨を記載すること。）
- (2) 医薬審第347号通知の記の2のイの次にウを次のとおり加える。
- ウ. 無菌試験（「滅菌バリデーションの資料以外で無菌性を確認する必要がある場合に実施する。」旨を合わせて記載すること。）
- なお、「規格及び試験方法」欄の無菌試験は、流通している個別製品の滅菌に関する品質を確保する場合等、滅菌バリデーションの資料以外で無菌性を確認する必要がある場合に従来どおり実施するものであること。

2. 添付資料について

- (1) 医薬審第347号通知の記の3の①を次のように改める。
- 承認申請書の規格及び試験方法に規定した無菌性保証水準（SAL）を担保することが確認されている滅菌条件（例：ガス滅菌の場合は、ガスの種類・濃度、温度、湿度、圧力、暴露時間、荷置条件・期間、包装材料・方法等、電子線滅菌の場合は、滅菌線量、電子加速器の形式、照射方法及び吸収線量値、照射の有無の判定方法、包装材料・方法等）についての資料（設定したSALが担保されていることを当該製造（輸入）承認申請を行う者、または、当該製品を実際にバリデーションした者により確認されている旨の陳述、署名を含む。）
- なお、滅菌条件の設定の根拠となる資料（又は滅菌バリデーションの資料）については、滅菌条件について疑義が生じた場合等、必要があれば直ぐに提出できるように準備しておくこと。
- (2) 医薬審第347号通知の記の3の④を削除し、新たに④として次のとおり加える。
- ④無菌試験の試験成績については、承認申請時に提出を要しない。ただし、申請者がその試験方法の妥当性を確認しておくこと。

3 その他

- (1) 適用期日
- 医薬審第347号通知の記の4を削除する。
- (2) 承認書の整備
- 既に無菌試験のみで承認を受けている滅菌医療用具に関しては、何らかの承認事項一部変更承認申請を行う際には、医薬審第347号通知及び本通知に基づき、承認書の滅菌に関する事項についてもその記載内容を整備

すること。

(3) 記載例

承認申請書等の記載に際しては、別紙記載例を参考にされたい。

放射線滅菌の場合の記載例

ガンマ線滅菌 (⋮⋮⋮⋮⋮⋮部分は電子線滅菌)

(滅菌関連部分のみの記載例)

1. 製造（輸入）承認申請書の「製造方法」欄

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ア. 滅菌方法の種類
ガンマ線滅菌 (電子線滅菌) | |
| イ. 滅菌線量の決定方法
ISO 11137 附属書 B の方法 1 | *1) |
| ウ. 最大照射線量
〇〇 kGy | *2) |
| エ. 無菌性保証の方法
平成 9 年 7 月 1 日 医薬監第 1 号 監視指導課長通知「滅菌バリデーション基準について」に従って滅菌に関するバリデーションを実施する。 | *3) |

2. 製造（輸入）承認申請書の「規格及び試験方法」欄

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (1) 無菌性保証水準 (SAL) 及び担保の方法
無菌性保証水準 (SAL) : 10^{-6}
担保の方法 : 無菌性保証水準が担保されていることを示す記録により確認を行う。 | |
| (2) 無菌試験 (滅菌バリデーションの資料以外で無菌性を確認する必要が生じた場合、実施する。)
無菌試験の方法 : 検体を無菌的に包装より取り出し、日本薬局方一般試験法の無菌試験法により無菌試験を行う。 | *4) |

3. 添付資料

- ① 無菌性保証水準 (SAL) を担保するための滅菌条件
記載例は、別添参照
- ② 最大照射線量における材質の劣化等安定性に関する資料
記載例は、(略)

*1) : 滅菌線量の決定方法は、平成 9 年 3 月 31 日 薬機第 60 号 医療機器開発課長通知「医療用具の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」の 3. の (1) ~ (5) のいずれかの方法を記載すること。

*2) : 最大照射線量は、製品及び包装材料の放射線照射安定性に関する評価の根拠とした最大許容線量を記入すること。

*3) : 輸入医療用具の場合の無菌性保証の方法は、平成 9 年 7 月 1 日 医薬監第 1 号「滅菌バリデーション基準について」で通知された「滅菌バリデーション基準」又はこれと同等以上の外国の基準に従って滅菌に関するバリデーションを実施する旨を記載すること。

*4) : 無菌試験の方法は、無菌試験の具体的操作方法を記載すること。もし、検体を調整する際、製品内部より充填液を取り出してこれを試験検体とする場合や、回路に通水してその液を試験検体とする場合にはそれら検体の調整方法も記載すること。

別添

無菌性保証水準（SAL）を担保するための滅菌条件

1. 滅菌線量

16.2 kGy

——*5)

2. 放射性同位元素の種類

コバルト60

電子加速器の形式

コシタコトロボトウ型加速器（A-X社製）

最高電圧：5MV

最高電流：30mA

3. 照射方法

製品を専用の照射容器に載荷し、線源（コバルト60）の周りを移動させて照射する。

製品を専用の照射容器に載荷し、コバルト60の周りを移動させて照射する。

4. 吸収線量値

最高線量 ○○kGy

最低線量 ○○kGy

5. 照射の有無の判別方法

未照射製品は、未照射製品専用置場に保管する。

照射済製品は、照射済製品専用置場に保管する。

ケミカルインジケーターとしては、以下を使用する。

XYZ社製ガンマインジケーター又は相当品

照射前：黄色

照射後：赤色

——*6)

6. 包装材料・方法

ポリエステル・ポリエチレンラミネートフィルムに入れ、開口部をヒートシールして密封する。

平成○○年○○月○○日～平成○○年○○月○○日に行われた滅菌バリデーションに関する資料により、上記滅菌条件にて「（製品名）」を滅菌した場合、無菌性保証水準 10^{-6} を担保できることを確認しました。

平成○○年○○月○○日

（所属）

（氏名）

○○ ○○

*5)：SAL = 10^{-6} を担保する際に必要な最低線量（最小線量部位において確保すべき線量）を記載すること。

*6)：必要に応じ使用するケミカルインジケーターを記載すること。

高圧蒸気滅菌の場合の記載例

(滅菌関連部分のみの記載例)

1. 製造（輸入）承認申請書の「製造方法」欄

ア. 滅菌方法の種類

高圧蒸気滅菌

イ. 無菌性保証の方法

平成9年7月1日医薬監第1号監視指導課長通知「滅菌バリデーション基準について」に従って滅菌に関するバリデーションを実施する。

*1)

2. 製造（輸入）承認申請書の「規格及び試験方法」欄

(1) 無菌性保証水準(SAL)及び担保の方法

無菌性保証水準(SAL) : 10^{-6}

担保の方法 : 無菌性保証水準が担保されていることを示す記録記録により確認を行う。

(2) 無菌試験（滅菌バリデーションの資料以外で無菌性を確認する必要が生じた場合、実施する。）

無菌試験の方法 : 検体を無菌的に包装より取り出し、日本薬局方一般試験法の無菌試験法により無菌試験を行う。

*2)

3. 添付資料

①無菌性保証水準(SAL)を担保するための滅菌条件

記載例は、別添参照

*1) : 輸入医療用具の場合の無菌性保証の方法の記載は、平成9年7月1日医薬監第1号「滅菌バリデーション基準について」で通知された「滅菌バリデーション基準」又はこれと同等以上の外国の基準に従って滅菌に関するバリデーションを実施する旨を記載すること。

*2) : 無菌試験の方法は、無菌試験の具体的操作方法を記載すること。もし、検体を調整する際、製品内部より充填液を取り出してこれを試験検体とする場合や、回路に通水してその液を試験検体とする場合には検体の調整方法も記載すること。

別添

無菌性保証水準（SAL）を担保するための滅菌条件

1. 温度 121℃
2. 時間 12分
3. 包装材料・方法 ポリエチレン製不織布の袋に入れ、開口部をヒートシールして密封する。

平成〇〇年〇〇月〇〇日～平成〇〇年〇〇月〇〇日に行われた滅菌バリデーションに関する資料により、上記滅菌条件にて「（製品名）」を滅菌した場合、無菌性保証水準 10^{-6} を担保できることを確認しました。

平成〇〇年〇〇月〇〇日

（所属）

（氏名） 〇〇 〇〇

エチレンオキシドガス滅菌の場合の記載例

(滅菌関連部分のみの記載例)

1. 製造（輸入）承認申請書の製造方法欄

ア. 滅菌方法の種類

エチレンオキシドガス滅菌

イ. 無菌性保証の方法

平成9年7月1日医薬監第1号監視指導課長通知「滅菌バリデーション基準について」に従って滅菌に関するバリデーションを実施する。 —*1)

2. 製造（輸入）承認申請書の「規格及び試験方法」欄

(1) 無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法

無菌性保証水準（SAL）： 10^{-6}

担保の方法：無菌性保証水準が担保されていることを示す記録により確認を行う。

(2) 残留エチレンオキシドガス濃度の限度値及び試験方法

限度値：25 $\mu\text{g/g}$

試験方法：（分析方法、分析条件等の詳細は各社の実際に実施している方法の詳細を記載する。）（記載例は、別添1参照）

(3) 無菌試験（滅菌バリデーションの資料以外で無菌性を確認する必要がある場合、実施する。）

無菌試験の方法：検体を無菌的に包装より取り出し、日本薬局方一般試験法の無菌試験法により無菌試験を行う。 —*2)

3. 添付資料

①無菌性保証水準（SAL）を担保するための滅菌条件

記載例は、別添2参照

②残留エチレンオキシドガス濃度に関する試験成績

記載例は、（略）

*1)：輸入医療用具の無菌保証は、平成9年7月1日医薬監第1号「滅菌バリデーション基準について」で通知された「滅菌バリデーション基準」又はこれと同等以上の外国の基準に従って滅菌に関するバリデーションを実施する旨を記載すること。例えばIS011135等以上の滅菌バリデーションを実施する旨記載する。

*2)：無菌試験の方法は、無菌試験の具体的操作方法を記載すること。もし、検体を調整する際、製品内部より充填液を取り出してこれを試験検体として試験を行う場合や、回路に通水してその液を試験検体とする場合にはそれら検体の調整方法も記載すること。

別添 1

試験方法（残留エチレンオキサイドの定量法—ヘッドスペース法—の場合の記載例）

1. 試験溶液の調製

エチレンオキサイドにより滅菌された試料を、なるべく低温の状態です滅菌パックより取り出し、約 5 g を手早く精密に秤量し、細断する。

エタノール 50 mL が入っている内容 100 mL の密栓可能なバイアルびんに直ちに移す。70°C の恒温水槽で所定時間ゆるやかに振盪し、その抽出液を試験溶液とする。

2. 試薬

エタノール

エチレンオキサイド標準溶液：エチレンオキサイドのエタノール溶液を使用する。

3. 定量方法

70°C に保持したバイアルびんの上部気相部分 100 μ L から 1 mL を、ガスシリンジで採取しガスクロマトグラフィを行う。

得られたクロマトグラムからピーク面積を測定し、あらかじめエチレンオキサイド標準溶液で作製した検量線を用いて試料中のエチレンオキサイドの含有量を算出する。

操 作 条 件

ガスクロマトグラフ：水素炎検出器付のものを用いる。

カラム充填剤：25%フレキシゾール 8 N 8、クロモゾルブ WAW (60~80メッシュ)。

カラムの種類：内径 3~4 mm、長さ 2 m のガラス管又はステンレス管。

キャリアーガス：窒素ガスを用いる。

別添2

無菌性保証水準（SAL）を担保するための滅菌条件

- | | |
|-------------|---------------------------------------------------------------|
| 1. ガスの種類 | エチレンオキシドガス 20%
炭酸ガス 80% |
| 2. ガスの濃度 | 638mg/L以上 |
| 3. 温度 | 51℃以上 |
| 4. 湿度 | 45%RH以上 |
| 5. 圧力 | 92kPa (0.94kg/cm ²) 以上 |
| 6. 作用時間 | 6時間以上 |
| 7. 空気置換 | ガス抜き後、-0.087MPa (-650mmHg) に減圧し、清浄な空気を大気圧まで導入することを3ないし5回繰り返す。 |
| 8. 荷置条件 | 保管時の温度は平均30℃以上 |
| 9. 荷置期間 | 10日間 |
| 10. 包装材料・方法 | スチレン系樹脂（AS、PS、ABS）製トレイに収納して、滅菌紙をヒートシールして密封する。 |

平成〇〇年〇〇月〇〇日～平成〇〇年〇〇月〇〇日に行われた滅菌バリデーションに関する資料により、上記滅菌条件にて「（製品名）」を滅菌した場合、無菌性保証水準 10^{-6} を担保できることを確認しました。

平成〇〇年〇〇月〇〇日

（所属）

（氏名）

〇〇 〇〇