

事前質問

Q&A

2025年02月21日（金曜日）





医療機器の薬事申請するときに、滅菌バリデーションを行います。その申請が承認された後に実際の製品を製作する前には、改めて製品としての1回目の滅菌バリデーションを行う必要が有るのでしょうか。

A 複数製造バッチ（日常生産品）の場合、滅菌バリデーションを実施は初めの1回のみとなります。その後は滅菌線量監査とバイオバーデン測が3カ月ごとに必要となります。

単一製造バッチの場合は、製品の製作ごとに滅菌バリデーションが必要となります。



製品ファミリーについて質問させていただきます。
新規の滅菌製品を、既存の滅菌製品ファミリーに追加することは可能でしょうか？既存のファミリーに追加が可能な場合、その場合どのような内容の文書を記録する必要がありますか？また、新規製品のガンマ線滅菌時の日常監視点はファミリーと同じで宜しいでしょうか？それとも新たに線量分布測定が要求されますか？

A

新規の滅菌製品を既存の滅菌製品ファミリーに追加することは可能です。製品ファミリーと代表製品の根拠の文書化が必要となります。
根拠として、既存と新規のバイオバーデン情報（数・菌種）に差がないこと、菌が片方で変化しても確認できることを確認されることを推奨いたします。
製品ファミリーの代表製品が線量監査に不合格になった場合、製品ファミリーすべてが不合格になるリスクがあることに留意してください。
線量分布については、寸法重量が同じであれば不要です。



滅菌バリデーション後の線量監査について
4回合格後に頻度変更を検討する際に考慮すべきことにつ
いて教えてください

A

線量監査を4回合格し、バイオバーデンの検出菌を全て同定することにより、線量監査を1年に1回まで省略にすることが可能です。

ただし、バイオバーデン測定は必須です。バイオバーデン測定にて、線量設定時と差がないことを確認することで、省略が可能となりますので、検出菌の同定も必要になります。そして、これまでにない菌が得られた場合には、臨時の線量監査も検討すべきだと考えます。

さらに、線量監査の不合格となった場合は1年分の製品が不合格になることに考慮が必要です。

よくある質問

Q&A

2025年02月21日（金曜日）





定期的に測定するバイオーバーデンは同定すべき？

A

- ①設定時と菌叢があまり変わっていない。
- ②放射線抵抗性菌種（バチルス セレウス、バチルス メガテリウム、デイノコッカス ラディオデュランス）などが検出されない。
- ③グラム陰性菌が多く存在していないか？
- ④汚染源の特定と改善のヒント

滅菌線量監査に合格するため、これらのことを定期的に確認することは重要です。

A

当社で同定いただくと、ご要望が多かった、同定された菌の情報、バイオセーフティレベル、放射線滅菌のD値などの参考情報を添付するようにしました。ぜひ菌管理の参考にしていただければ幸いです。

同定菌の参考情報

Bacillus subtilis (バチルス・サブティリス)

D値 : 1.68 kGy , BSL分類 : 記載なし

本菌は、土壌や植物に普遍的に存在し、空気中に飛散している浮遊菌の一つであり、頻繁に検出される*Bacillus*属の芽胞形成菌である。好気性のグラム陽性桿菌(幅が0.7~0.8 μ m、長さが2~3 μ m)で、運動性がある。細胞の末端に楕円形の芽胞を形成する。芽胞形成期細胞は膨化しない。生育温度は5~50 $^{\circ}$ Cであり、最適温度は28~30 $^{\circ}$ Cである。NaCl塩は生育に必要なが、7%以下の塩濃度で生育できる。寒天培地でのコロニーの形状は、円形、あるいは不規則な形で表面が鈍く、厚くなり不透明でシワがある。色調はクリーム色、あるいは茶色になる。芽胞は熱、紫外線、放射線、化学薬品に対して抵抗性を示す。

Corynebacterium mucifaciens (コリネバクテリウム・ムシファシエンス)

D値 : 1程度 kGy , BSL分類 : BSL1*

ヒトの臨床検体から分離されたコリネ型細菌である。グラム陽性の非抗酸菌であり、運動性もなく、芽胞も形成しない多形性コリネ菌である。通性嫌気性菌でカタラーゼ試験は陽性であった。血液寒天培地で24時間培養後のコロニーは、円形で凸状で、きらめき、わずかに黄色がかって粘調性があった。コロニーの直径は約1~1.5mmであった。ブドウ糖から酸を産生した。

無断で 本資料の一部を複製して使用しないでください。
BSL分類は「BSL1*」以上の菌種を記載しています。「BSL1*」は日和見病原体を意味します。
本資料は、当社の知見、WEB資料、保有する文献・データを参考に作成しています。
本資料の取り扱いにより生じた不利益については、当社は責任を負いません。
参考資料としてご利用ください。



滅菌線量監査試験の省略はできる？

A

滅菌線量の監査試験（検定照射＋無菌性試験）の省略については、11137-1 12.1.3.2に記載があります。

- ①4回監査に合格する
- ②この4回のバイオバーデンが限度値内で安定していて、全て菌の特徴づけ（同定など）ができている
- ③製品のバイオバーデンが管理できており、その有効性が立証されている。

⇒12か月まで延長可能

バイオバーデンの測定と特徴づけは省略できない
限度値を超えた場合直ちに監査を実施
万が一不合格になると12か月分の回収となる



VDmaxSD法において、例えば平均バイオバーデン数が2であった場合に、バイオバーデンの変動を考慮して100に相当する検定線量を照射して評価する、という方法は妥当でしょうか。

A

いいえ。その方法は不当です。

それでは、製品の抵抗性と、標準抵抗性分布の抵抗性を比較することができません。

その製品のBBに応じた検定線量を使用することにより、正しく抵抗性を比較することが可能になります。



治験薬など、年に数回しか製造しない製品の場合、製造キャンペーンまたは製造ロットごとに定期監査（バイオバーデン数測定、検定線量照射、無菌性試験）を実施する必要があるでしょうか。

A

その場合には、単一製造バッチの考え方で滅菌線量設定する必要があります。

単一



複数





滅菌線量設定試験でのバイオバーデン測定は、一次包装の内側まで測定が必要？

A

バイオバーデン測定は、包装システムから取り出した製品で実施し、包装システムは除外しても問題ありません。



複数個検出されたバイオバーデンは全て同定すべき？

A

同定の目的は、製品に付着しているバイオバーデンの主要な菌種、放射線耐性菌の確認、および変動の確認になりますので、

- ・ 可能であれば全て同定することが望ましい
- ・ コロニーまたは顕微鏡観察でグループ化できればその代表を同定する
- ・ 全体からランダムに一定の割合でサンプリングし、おおよその全体像を把握する

などが考えられます。



滅菌線量設定後、何カ月毎にバイオバーデン測定が必要？

A

VDmax15、VDmax17.5、方法1で15kGy以下に設定した場合は、1カ月毎の測定が必要です。

上記以外は3カ月毎に測定が必要です。

これらは必要最小数です。滅菌線量監査不合格を防ぐためには、もう少し増やしたほうが良いでしょう。



半年に1回、5日間だけ製品を製造する。
製造日ごとにロットが変わるが、複数製造バッチ
で滅菌線量設定が必要？

A

滅菌線量設定におけるバッチは、「定められた製造プロセスで生産され、特性及び品質が均一であることを意図したもの、又はみなすことができる定められた量の製品」です。

各々の製造ロット製品が、この考え方で1バッチになるのであれば、単一製造バッチでの滅菌線量設定で良いです。

製造者が定める「ロット」と、滅菌線量設定時の「バッチ」は、必ずしも同一でなくても構いません。



製品の一次包装を変更した場合、滅菌線量の再設定が必要？

A

再設定が必要です。



日常生産品（複数バッチ）で線量設定した製品が半年間製造を中止する。
その間でも3か月毎の線量監査は必要？

A

不要です。
製造を再開する際に実施すれば問題ありません（但し試験が終わるまでの1か月ほどは出荷できませんのでご注意ください）。



製品ファミリーを設定したときに注意することは？

A

滅菌線量監査で不合格になったとき、ファミリー全体の製品が不合格になります。

製品ファミリー、代表製品の設定の妥当性を年1回のレビューで検証することが必要です。



製品ファミリーの代表製品は、同種の中で最も大きな製品にする必要がある？

A

代表製品を選択する際には、BB数、菌種、製品寸法、構成部品数、製品の複雑さ、製造の自動化の程度、製造環境に留意する必要があります。

同じ製品ファミリーに属する他のメンバ製品よりも大きな耐滅菌性をもつことが認められた場合だけマスタ製品とみなすことができます（JIS T 0806-2 4.3.2）。

最も大きな製品は小さな製品よりBB数が多いと考えられ、他製品より耐滅菌性をもつことが考えられます。ただし、寸法だけでなく他の要因もあるため、必ずしも最も大きな製品が耐滅菌性が大きいとは限りません。

❓ 分割試料（SIP）はどんな製品にも適用できる？

A

平均BBが0.9未満の製品には適用できません。

SIPを適用する場合は、妥当性を立証しなければなりません。

20 個の SIP について無菌性の試験を行い、少なくとも 17 個の無菌性の試験が陽性になるか、20 個以上の SIP について少なくとも 85 %で 1 以上のバイオーバーデンが見つからなければなりません。



バイオバーデン測定で検出された菌の放射線抵抗性（D値）の情報が文献等で入手できない場合、御社でD値を測定して頂くことは可能でしょうか。



はい。可能です。ご相談ください。

❓ 製品に抗菌性がある場合のバイオバーデン測定方法は？

A

以下のような方法が考えられます。

- ・ 洗い出し法を選択し、濾過して抗菌性物質と微生物を分離する。
- ・ 抗菌性物質に対する中和剤を添加する。
- ・ 抗菌性物質が不活化するまで希釈する



1包装に5個の同じ製品が入っている場合、この1包装を製品1個とする？

A

ふたつの考え方があります。

①1包装を製品1個とする。

SAL= 10^{-6} は1包装に対して達成できる。

(5個を同時に使用するのであれば、こちらを選択)

②包装から取り出した製品を1個とする。

SAL= 10^{-6} は製品1個に対して達成できるが、1包装に対してはSAL= 10^{-6} は達成できない。

(5個を個別に使用するのであれば、こちらでも可)

❓ 細胞培養に使用する使い捨て資材には滅菌保証が必要？

A 製品の無菌性に与える影響の大き
さで決定することになります。

再生医療等製品の無菌製造法に関する指針の質疑応答集より

当社では、製品に触れる資材は滅菌保証（SAL=10⁻⁶）が必要と考えます。

❓ ガンマ線滅菌の有効期限はどうやって決めるの？

A 最大許容線量が照射された試験品が定められた期間において問題ないことが確認できれば、有効期限が設定できます。
一次包装を含んだ試験が必要です。



定期的に測定するバイオバーデンの限度値はどうやって決める？

JIS T0806-1:2015 12.1.1

確立した滅菌線量の有効性が継続していることを，次の事項を実施して立証しなければならない。

a) 製品上に存在する微生物数と，あらかじめ定めた**バイオバーデンの限度**との関係を監視するためのバイオバーデンの決定

A

VDmaxを適用している場合には、いったん初回測定時の3ロットのBB（の標準偏差）を元に設定できると下記に記載があります。年間のデータが蓄積された時点で、傾向からバイオバーデン限度値を改めて定めるのが良いと考えます。

(ISO11737-1:2019のA8.6 バイオバーデンレベル)

日本規格協会 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 12.1.9にシューハートの管理図を用いた設定方法が紹介されています。

その他、疑問・質問がありましたら、
お気軽にお問い合わせください。



株式会社コーガアイソトープ。

KOGA ISOTOPE LTD.