

## 目 次

	ページ
序文	1
1 適用範囲	1
2 引用規格	2
3 用語, 定義及び略語	2
3.1 用語及び定義	2
3.2 略語	5
4 線量設定, 線量実証及び滅菌線量監査のための製品ファミリーの定義及び維持	7
4.1 一般	7
4.2 製品ファミリーの定義	7
4.3 検定線量試験又は滅菌線量監査に使用する製品ファミリーを代表する製品の指定	8
4.4 製品ファミリーの維持	9
4.5 滅菌線量の確立又は滅菌線量監査の不合格が製品ファミリーに及ぼす影響	9
5 滅菌線量の確立のための製品の選択及び試験	9
5.1 製品の性質	9
5.2 分割試料 (SIP)	10
5.3 サンプル採取の方法	11
5.4 微生物試験	11
5.5 照射	11
6 線量確立の方法	12
7 方法 1: バイオバーデン情報を用いる線量設定法	12
7.1 理論的根拠	12
7.2 平均バイオバーデンが 1.0 以上の複数製造バッチの製品に方法 1 を適用する手順	13
7.3 平均バイオバーデンが 1.0 以上の単一製造バッチの製品に方法 1 を適用する手順	18
7.4 平均バイオバーデンが 0.1~0.9 の複数又は単一製造バッチの製品に方法 1 を適用する手順	20
8 方法 2: 外挿係数決定のための累加線量照射によって得られる陽性率の情報を用いる線量設定法	20
8.1 理論的根拠	20
8.2 方法 2A の手順	21
8.3 方法 2B の手順	24
9 $VD_{max}$ 法 - 滅菌線量としての 25 kGy 又は 15 kGy の実証	27
9.1 理論的根拠	27
9.2 複数製造バッチに $VD_{max}^{25}$ 法を適用する手順	28
9.3 単一製造バッチに $VD_{max}^{25}$ 法を適用する手順	32
9.4 複数バッチに $VD_{max}^{15}$ 法を適用する手順	34
9.5 単一製造バッチに $VD_{max}^{15}$ 法を適用する手順	37

9A	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法 - 滅菌線量としての 17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 又は 35 kGy の実証	39
10	滅菌線量監査	39
10.1	目的及び頻度	39
10.2	方法 1 , 方法 2A 又は方法 2B を用いて確立した滅菌線量監査の手順	40
10.3	VD <sub>max</sub> <sup>25</sup> 法又は VD <sub>max</sub> <sup>15</sup> 法を用いて実証した滅菌線量監査の手順	42
10.4	滅菌線量監査の不合格	46
10A	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法を用いて実証したプロセスの有効性の維持	46
11	実施例	46
11.1	方法 1 の実施例	46
11.2	方法 2 の実施例	48
11.3	VD <sub>max</sub> 法の実施例	56
11.4	方法 1 を用いて確立した滅菌線量監査で滅菌線量の増加が必要となる場合の実施例	58
11.5	方法 2A を用いて確立した滅菌線量監査で滅菌線量の増加が必要となる場合の実施例	59
11.6	VD <sub>max</sub> <sup>25</sup> 法で実証した滅菌線量監査の実施例	60
11A	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法で実証した滅菌線量監査の実施例	60
	附属書 JA (規定) VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法	61
	参考文献	89
	附属書 JB (参考) JIS と対応国際規格との対比表	91

## まえがき

この規格は、工業標準化法第 14 条によって準用する第 12 条第 1 項の規定に基づき、一般社団法人日本医療機器学会（JSMI）及び一般財団法人日本規格協会（JSA）から、工業標準原案を具して日本工業規格を改正すべきとの申出があり、日本工業標準調査会の審議を経て、厚生労働大臣が改正した日本工業規格である。

これによって、JIS T 0806-2:2010 は改正され、この規格に置き換えられた。

この規格は、著作権法で保護対象となっている著作物である。

この規格の一部が、特許権、出願公開後の特許出願又は実用新案権に抵触する可能性があることに注意を喚起する。厚生労働大臣及び日本工業標準調査会は、このような特許権、出願公開後の特許出願及び実用新案権に関わる確認について、責任はもたない。

JIS T 0806 の規格群には、次に示す部編成がある。

**JIS T 0806-1** 第 1 部：医療機器の滅菌プロセスの開発，バリデーション及び日常管理の要求事項

**JIS T 0806-2** 第 2 部：滅菌線量の確立

**JIS T 0806-3** 第 3 部：線量測定にかかわる指針



# ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 -

## 第 2 部：滅菌線量の確立

### Sterilization of health care products—Radiation— Part 2: Establishing the sterilization dose

#### 序文

この規格は、2013 年に第 3 版として発行された ISO 11137-2 を基とし、技術的内容及び構成を変更して作成した日本工業規格である。

なお、この規格で点線の下線を施してある箇所は、対応国際規格を変更している事項である。変更の一覧表にその説明を付けて、附属書 JB に示す。また、附属書 JA には対応国際規格にない滅菌線量実証法である  $VD_{\max}^{SD}$  法を規定した。

この規格は、JIS T 0806-1 の 8.2.2 で規定する二つのアプローチ a) 及び b)、並びに附属書 JA で規定する方法 c) について規定している。

- a) 製品固有の滅菌線量を求めるための線量設定
- b)  $VD_{\max}^{25}$  法による 25 kGy 及び  $VD_{\max}^{15}$  法による 15 kGy の滅菌線量としての実証
- c)  $VD_{\max}^{SD}$  法による 17.5 kGy, 20 kGy, 22.5 kGy, 27.5 kGy, 30 kGy, 32.5 kGy 及び 35 kGy の滅菌線量としての実証

この規格は、JIS T 0806-1 の箇条 12 によって滅菌線量監査を行う方法についても規定している。滅菌線量の確立後は、滅菌線量監査を定期的実施して、その滅菌線量が必要な SAL (Sterility Assurance Level, 無菌性保証水準) を継続して達成していることの確認を規定している。

#### 1 適用範囲

この規格は、あらかじめ定めた SAL を達成するのに必要な最低線量を決定する方法、 $SAL 10^{-6}$  以下を達成するための滅菌線量としての 15 kGy・25 kGy 及び 17.5 kGy・20 kGy・22.5 kGy・27.5 kGy・30 kGy・32.5 kGy・35 kGy を実証する方法並びに滅菌線量が継続して有効であることを立証するための滅菌線量監査の方法について規定する。また、この規格は、滅菌線量の確立及び滅菌線量監査のための製品ファミリーについても規定する。

**注記** この規格の対応国際規格及びその対応の程度を表す記号を、次に示す

ISO 11137-2:2013, Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose (MOD)

なお、対応の程度を表す記号“MOD”は、ISO/IEC Guide 21-1 に基づき、“修正している”ことを示す。

## 2 引用規格

次に掲げる規格は、この規格に引用されることによって、この規格の規定の一部を構成する。これらの引用規格のうちで、西暦年を付記してあるものは、記載の年の版を適用し、その後の改正版(追補を含む。)は適用しない。西暦年の付記がない引用規格は、その最新版(追補を含む。)を適用する。

**JIS T 0806-1:2010** ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第1部：医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項

**注記** 対応国際規格：ISO 11137-1:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (IDT)

**JIS T 11737-1** 医療機器の滅菌 - 微生物学的方法 - 第1部：製品上の微生物群の測定方法

**注記** 対応国際規格：ISO 11737-1, Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1: Determination of a population of microorganisms on products (IDT)

**JIS T 11737-2** 医療機器の滅菌 - 微生物学的方法 - 第2部：滅菌プロセスの定義、バリデーション及び維持において実施する無菌性の試験

**注記** 対応国際規格：ISO 11737-2, Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process (IDT)

## 3 用語、定義及び略語

この規格で用いる、用語及び定義は、JIS T 0806-1によるほか、次による。

### 3.1 用語及び定義

#### 3.1.1

**バッチ** (batch)

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 (ISO/TS 11139:2006 の 2.1)。

#### 3.1.2

**バイオバーデン** (bioburden)

製品及び/又は無菌バリアシステムの上又は内部に存在する生育可能な微生物群 (ISO/TS 11139:2006 の 2.2)。

#### 3.1.3

**偽陽性** (false positive)

製品試料又はその一部分が無菌性の試験で陽性を示し、その試験結果が外部からの微生物汚染に起因するか又は濁りが製品試料若しくはその一部分が培地との反応によって生じた試験結果。

#### 3.1.4

**陽性率** (fraction positive)

無菌性の試験の陽性数を分子とし、試験実施数を分母とした場合の商。

#### 3.1.5

**累加線量** (incremental dose)

滅菌線量の確立又は滅菌線量の確認のために製品試料又はその一部分に照射する一連の線量。

### 3.1.6

#### 陰性の無菌性の試験 (negative test of sterility)

無菌性の試験を実施した製品試料又はその一部分に、検出可能な微生物の生育を認めない試験結果。

### 3.1.7

#### 包装システム (packaging system)

無菌バリアシステムと保護包装との組合せ (ISO/TS 11139:2006 の 2.28)。

### 3.1.8

#### 陽性の無菌性の試験 (positive test of sterility)

無菌性の試験を実施した製品試料又はその一部分に、検出可能な微生物の生育を認める試験結果。

### 3.1.9

#### 分割試料, SIP (sample item portion)

試験を行うヘルスケア製品のうちの定義した一部分。

### 3.1.10

#### 標準抵抗性分布, SDR (standard distribution of resistances)

微生物群の抵抗性とそれに対応する存在確率との一連の関係。

### 3.1.11

#### 無菌バリアシステム (sterile barrier system)

微生物の侵入を防ぎ、使用時点で製品の無菌性を保つために最低限必要な包装。

### 3.1.12

#### 無菌性保証水準, SAL (Sterility Assurance Level)

滅菌後に、一つの製品上に生育可能な微生物が 1 個存在する確率。

注記 SAL は定量値として一般的に、 $10^{-3}$  又は  $10^{-6}$  と表す。この定量値を無菌性保証に適用するときには、SAL  $10^{-6}$  の方がより小さい数値であるが、SAL  $10^{-3}$  よりも高い無菌性保証である (ISO/TS 11139:2006 の 2.46)。

### 3.1.13

#### 滅菌線量監査 (sterilization dose audit)

確立した滅菌線量の妥当性を確認するために実施する試験。

### 3.1.14

#### 無菌性の試験 (test of sterility)

製品又はその一部に生育可能な微生物の存在の有無を判定するために行う試験で、開発、バリデーション又は適格性の再確認の一部として実施する技術的操作 (ISO/TS 11139:2006 の 2.54)。

### 3.1.15

#### 検定線量 (verification dose)

滅菌線量を確立するためにあらかじめ決定した SAL が  $10^{-2}$  以下を与える放射線量。

注記 附属書 JA では、あらかじめ決定した SAL は  $10^{-1}$  である。

### 3.1.16

#### 修正 (correction)

検出された不適合を除去するための処置。

注記 是正処置 (3.1.17) と合わせて、修正が行われることもある。

(JIS Q 9000:2006 の 3.6.6 を修正)。

**3.1.17****是正処置 (corrective action)**

検出された不適合又はその他の検出された望ましくない状況の原因を除去するための処置。

注記 1 不適合の原因は、一つ以上のことがある。

注記 2 予防処置は、発生を未然に防止するためにとるのに対し、“是正処置”は、再発を防止するためにとる。

注記 3 修正と是正処置とは異なる。

( JIS Q 9000:2006 の 3.6.5 )

**3.1.18****線量 (dose)、吸収線量 (absorbed dose)**

規定された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 1 吸収線量の単位は、グレイ (Gy)。1 Gy は 1 J/kg の吸収に相当する。

注記 2 この規格では、線量は“吸収線量”の意味で使用する。

( JIS T 0806-1:2010 の 3.1 を修正 )

**3.1.19****線量分布評価 (dose mapping)**

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。

( JIS T 0806-1:2010 の 3.10 を修正 )

**3.1.20****ヘルスケア製品 [ health care product(s) ]**

体外診断用医療機器を含む医療機器又は生物製剤を含む医薬品。

( ISO/TS 11139:2006 の 2.20 を修正 )

**3.1.21****医療機器 (medical device)**

あらゆる計器、器械、用具、機械、器具、埋込み用具、体外診断薬、検定物質、ソフトウェア、材料又はその他の同類のもの若しくは関連する物質であって、単独使用か組合せ使用かを問わず、製造業者が人体への使用を意図し、その使用目的が次の一つ以上であり、

- 疾病の診断、予防、監視、治療又は緩和
- 負傷の診断、監視、治療、緩和又は補助
- 解剖学的若しくは生理学的なプロセスの検査、代替又は修復
- 生命支援又は維持
- 受胎調整
- 医療機器の殺菌
- 人体から採取される標本の体外試験法による医療目的のための情報提供

薬学、免疫学、又は新陳代謝の手段によって体内又は体表において意図したその主機能を達成することはないが、それらの手段によって機能の実現を補助するもの。

注記 JIS Q 13485:2005 のこの定義は、グローバル整合会議で定義された ( GHTF2002 )

( JIS Q 13485:2005 の 3.7 を修正 )

**3.1.22****VD<sub>max</sub> 法 ( Method VD<sub>max</sub> )**

選択した滅菌線量で SAL  $10^{-6}$  を達成するために所定のバイオバーデンに対して最大の検定線量を用いる滅菌線量の実証の手順。

注記 実証方法は、通例  $VD_{max}^{SD}$  法と呼ばれる。ここで、SD は選択した滅菌線量のことである。

### 3.1.23

#### 微生物 (microorganism)

細菌、真菌、原虫及びウイルスを包含する微小体。

注記 ある種の規格によっては、滅菌プロセスのバリデーション及び/又は日常管理において、上記で定義した全てのタイプの微生物の不活化の滅菌プロセスの有効性を立証することを要求しないこともある。

(ISO/TS 11139:2006 の 2.26)

### 3.1.24

#### 製品 (product)

プロセスの結果。

注記 この規格においては、製品は有形のものであり、原料、中間品、半組立品及びヘルスケア製品でもあり得る。

(JIS Q 9000:2006 の 3.4.2 を修正)

### 3.1.25

#### 無菌性 (sterility)

生育可能な微生物が存在しない状態。

注記 実際には、そのような微生物が存在しない絶対的な状態を証明することはできない [ 3.1.26 (滅菌) 参照 ]

(ISO/TS 11139:2006 の 2.45)

### 3.1.26

#### 滅菌 (sterilization)

製品を生育可能な微生物が存在しない状態にするために用いる、バリデートされたプロセス。

注記 滅菌プロセスでは、微生物の不活化は、指数関数で表現される。したがって、個々の製品に存在する生育可能な微生物は、確率論の観点から表現が可能である。この確率は、非常に低い数に減らすことはできるが、決してゼロに低減することはできない [ 3.1.12 (無菌性保証水準) 参照 ]

(ISO/TS 11139:2006 の 2.47)

### 3.1.27

#### 滅菌線量、SD (sterilization dose)

無菌性のためにあらかじめ定めた要求事項を達成するための選択した線量。

(JIS T 0806-1 の 3.40 を修正)

## 3.2 略語

### 3.2.1

A

ffp 中央値を下方修正して FFP とするための線量。

### 3.2.2

D\*

線量設定法の方法 2 の検定線量試験で照射した 100 個の製品試料で個別に実施して得られた無菌性の試験の陽性数。

### 3.2.3

$d^*$

あらかじめ定めた製造バッチから取り出した製品試料に実施した累加線量試験で得られた線量。

### 3.2.4

$CD^*$

製品試料に  $SAL 10^{-2}$  とする初期推定線量値。

**注記** 通常、この値はあらかじめ定めた製品試料から導き出された三つの  $d^*$  値の中央値となる。

### 3.2.5

$D^{**}$

製品試料に  $SAL 10^{-2}$  を与える最終推定線量値。滅菌線量の計算に用いる。

### 3.2.6

$DD^*$

線量設定法の方法 2 の検定線量試験で得られた最大線量。

### 3.2.7

$DS$

$DD^*$  を照射した後の製品試料に存在する微生物の推定  $D_{10}$  値。

### 3.2.8

$D$  値,  $D_{10}$  値

定められた条件下で、試験に用いる微生物数の 90 % を不活化するのに要する時間又は放射線量 (ISO/TS 11139:2006 の 2.11 )

**注記** この規格では、 $D_{10}$  値は時間ではなく放射線量だけを適用する。

### 3.2.9

ffp ( first fraction positive dose )

あらかじめ定めた製造バッチから取り出した製品試料に実施した一連の累加線量試験で、20 の無菌性の試験で、少なくとも一つの試験が陰性となる最小線量。

### 3.2.10

FFP ( First Fraction Positive dose )

20 の無菌性の試験で、19 が陽性となる推定線量。三つの ffp の中央値から  $A$  を減じて算出する。

### 3.2.11

FNP ( First No Positive dose )

製品試料に  $SAL 10^{-2}$  を与える推定線量。  $DS$  の計算に使用する。

### 3.2.12

$VD_{max}^{15}$

あらかじめ定めたバイオバーデンに対して、15 kGy の規定滅菌線量で  $SAL 10^{-6}$  の達成に相当する最大検定線量。

### 3.2.13

$VD_{max}^{25}$

あらかじめ定めたバイオバーデンに対して、25 kGy の規定滅菌線量で  $SAL 10^{-6}$  の達成に相当する最大

検定線量。

### 3.2.14

$VD_{max}^{SD}$  ( $VD_{max}^{SD}$ )

$VD_{max}^{SD}$  法を使用する際に得られる特定の選択した滅菌線量 (SD) に対する最大の検定線量。

## 4 線量設定、線量実証及び滅菌線量監査のための製品ファミリーの定義及び維持

### 4.1 一般

滅菌線量の確立及び滅菌線量監査の実施は、プロセスの定義 (JIS T 0806-1:2010 の箇条 8 参照) 及びプロセスの有効性の維持 (JIS T 0806-1:2010 の箇条 12) の作業の一部をなすものである。これらの作業のために、製品を製品ファミリーにまとめてもよい。製品ファミリーは、主に製品上又は内部に存在する微生物の数及びタイプ (バイオバーデン) に従って定義する。このうち微生物のタイプは、放射線抵抗性を示す。密度又は包装システム内の製品構成といった変動要因は、バイオバーデンに影響を及ぼす因子ではないため製品ファミリーの確立においては考慮しない。

滅菌線量の確立及び滅菌線量監査に製品ファミリーを用いる場合は、滅菌の有効性に影響を与える製造プロセス内の不測の変化を検出する能力の低下を認識することが重要である。さらに、製品ファミリーを代表する製品として、単一の製品を使用することは、製品ファミリーに属する他の製品メンバに何らかの変化が生じた場合に、その変化を検知できない可能性がある。製品ファミリーに属する他の製品メンバに生じる変化を検出する能力の低下に関わるリスクを評価し、作業を進めるに先立って製品ファミリーを維持する計画を作成し、実行することが望ましい。

注記 リスクマネジメントについては、JIS T 14971 を指針として参照。

### 4.2 製品ファミリーの定義

4.2.1 製品ファミリーを定義するための基準を文書化しなければならない。製品をこれらの基準に従って評価し、製品ファミリーのメンバとなる可能性のある製品間の類似性を検討しなければならない。この検討においては、製品のバイオバーデンに影響を及ぼす製品に関わる全ての変動要因を検討しなければならない。この変動要因の例を次に示すが、これらに限定されるものではない。

- a) 原材料の性質及び供給源、複数の供給源のある場合は、供給源の違いによる影響
- b) 構成部品
- c) 製品設計及び寸法
- d) 製造プロセス
- e) 製造機器
- f) 製造環境
- g) 製造場所

評価及び検討の結果は、記録しなければならない (JIS T 0806-1:2010 の 4.1.2 参照)。

4.2.2 製品をある製品ファミリーに含めるには、製品に関連した変動要因 (4.2.1 参照) が類似し、それを適切に管理している場合だけでなければならない。

4.2.3 製品をある製品ファミリーに加えるには、バイオバーデンが類似の微生物の数及びタイプから構成されていることを立証しなければならない。

4.2.4 2 か所以上の製造場所で製造した製品を製品ファミリーに含める場合は、明確な根拠を示し、その記録を残さなければならない (JIS T 0806-1:2010 の 4.1.2 参照)。

バイオバーデンに及ぼす影響については、次の事項を考慮しなければならない。

- a) 製造場所間の地理的及び / 又は気候的な差異
- b) 製造プロセス又は環境の管理の差異
- c) 原材料の供給源及び生産副資材（例えば、水）

#### 4.3 検定線量試験又は滅菌線量監査に使用する製品ファミリーを代表する製品の指定

##### 4.3.1 製品ファミリーを代表する製品

4.3.1.1 製品ファミリーを代表する製品を選定する場合は、製品上又は内部に存在する微生物の数及びタイプを基準としなければならない。

4.3.1.2 製品ファミリーは、次のいずれかで代表しなければならない。

- a) マスタ製品（4.3.2 参照）
- b) 類似製品（4.3.3 参照）
- c) 模擬製品（4.3.4 参照）

4.3.1.3 4.3.1.2 に規定する三つの代表製品の候補のうち、いずれが適切であるかを決定するには、文書化した手順に従って評価しなければならない。この評価は、次の事項に留意しなければならない。

- a) バイオバーデンを構成する微生物の数
- b) バイオバーデンを構成する微生物のタイプ
- c) 微生物が発生する環境
- d) 製品寸法
- e) 構成部品の数
- f) 製品の複雑さ
- g) 製品製造の自動化の程度
- h) 製造環境

##### 4.3.2 マスタ製品

製品ファミリーに属するあるメンバ製品が、評価（4.3.1.3 参照）で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る。状況によっては、製品ファミリーに属する複数の製品を、マスタ製品とみなすこともできる。その場合は、次のいずれか一つを製品ファミリーを代表するマスタ製品として選択してもよい。

- a) 無作為に選ぶ。
- b) マスタ製品とみなすことのできる異なる製品を含むように文書化された手順に従って選ぶ。

##### 4.3.3 類似製品

評価（4.3.1.3 参照）で製品グループのメンバが同一の滅菌線量を示している場合だけ、その製品グループを類似製品とみなすことができる。類似製品の選定は、次のいずれかでなければならない。

- a) 無作為に選ぶ。
- b) 製品ファミリーの異なる製品メンバを含むように文書化された手順に従って選ぶ。

製品ファミリーを代表する類似製品を選定する場合は、製品の生産量及び入手のしやすさを考慮することが望ましい。

##### 4.3.4 模擬製品

模擬製品は、その製品が滅菌プロセスに対し他の製品の耐滅菌性と同等以上の場合にだけ、製品ファミリーを代表できる。模擬製品は、実際の製品に使用する材料及び方法で包装しなければならない。

**注記** 模擬製品は、臨床用を意図して造られたものではなく、滅菌線量の確立又は維持のためだけに作製する。

模擬製品とは、次のいずれかである。

- a) 材料及び寸法が実際の製品に類似し、類似の製造プロセスを経たもの。例えば、全製造プロセスを経たインプラントとして使用する材料の一部。
- b) 使用時には通常組み合わせることのない製品ファミリー内の他の製品の構成部品の組合せ。例えば、製品ファミリー内の他の製品の構成部品である複数のフィルタ、クランプ及び止栓を含むチューブセット。

#### 4.4 製品ファミリーの維持

##### 4.4.1 定期的レビュー

それぞれの製品ファミリーを代表して使用している製品ファミリー及び製品が妥当性を維持していることを確実にするため、あらかじめ定めた頻度で定期的にレビューしなければならない。製品ファミリーのメンバへの帰属に影響を与える製品及び/又はプロセスのレビューに関わる責任は、有資格者が負わなければならない。このレビューは、少なくとも年1回実施しなければならない。レビューの結果は、JIS T 0806-1:2010の4.1.2に従って記録しなければならない。

##### 4.4.2 製品及び/又は製造プロセスの変更

原材料(性質及び入手先)、構成部品、製品設計(寸法を含む。)などの製品の変更及び/又は設備、環境又は場所といった製造プロセスの変更は、文書化された変更管理システムに従って評価しなければならない。これらの変更は、製品ファミリーを定義した基準又は製品ファミリーを代表する製品を選定した基準に変更を及ぼす可能性がある。重大な変更がある場合は、新しい製品ファミリーの定義又は別の代表製品の選定が必要となる。

##### 4.4.3 記録

製品ファミリーに関わる記録は、保管しなければならない(JIS T 0806-1:2010の4.1.2参照)。

#### 4.5 滅菌線量の確立又は滅菌線量監査の不合格が製品ファミリーに及ぼす影響

製品ファミリーの滅菌線量の確立又は滅菌線量監査が不合格の場合は、その製品ファミリーの全ての製品を不合格としなければならない。その後の処置については、製品ファミリーに属する全ての製品に適用する。

### 5 滅菌線量の確立のための製品の選択及び試験

#### 5.1 製品の性質

5.1.1 滅菌用の製品は、次のもので構成することができる。

- a) 包装システム内の個々のヘルスケア製品
- b) 使用時に必要な附属品とともにヘルスケア製品を組み立てるために使用する包装システム内の構成部品のセット
- c) 包装システム内の複数の同一のヘルスケア製品
- d) 治療手順に応じた各種ヘルスケア製品のキット

滅菌線量の確立のための製品試料の採取は、表1に従って実施しなければならない。

表 1 - 滅菌線量の確立のための製品試料の性質

製品の種類	バイオバーデン評価,検定及び/又は累加線量試験に使用する製品試料	根拠
包装システム内の個々のヘルスケア製品	個々のヘルスケア製品	各ヘルスケア製品は臨床では独立して使用する。
包装システム内の構成部品のセット	製品の全構成部品の組合せ	構成部品は製品に組み立てて,臨床で使用する。
包装システム内の複数の同一のヘルスケア製品	包装システム内から取り出した一つのヘルスケア製品	各ヘルスケア製品は,臨床用では独立して使用する。包装システム内の個々のヘルスケア製品の SAL は,選定した SAL に適合するが,包装システムの SAL は,その SAL より高くなることもある。
治療手順に応じた各種ヘルスケア製品のキット <sup>a)</sup>	キットを構成する個々のヘルスケア製品	個々のヘルスケア製品は,臨床では独立して使用する。
<b>注記 1</b> 5.1.1 b)で特性を定める製品に対する SIP 適用の指針については,5.2 を参照。 <b>注記 2</b> 5.1.1 d)で特性を定める製品に対する製品ファミリーの適用については,箇条 4 を参照。 <b>注<sup>a)</sup></b> 線量設定では,最大の滅菌線量を必要とするヘルスケア製品を基準として滅菌線量を選ぶ。		

5.1.2 製品の一部分だけについて無菌を要求する場合は,滅菌線量の確立はその部分だけについて行ってよい。

例 液体の流路だけの無菌を要求する製品は,液体の流路についてのバイオバーデンの決定及び無菌性の試験の結果に基づいて滅菌線量を確立してもよい。

## 5.2 分割試料 (SIP)

5.2.1 平均バイオバーデンが 1.0 以上の製品は,実施可能な限り表 1 に従って製品全体 (SIP は 1.0) を用いることが望ましい。製品全体の使用が困難な場合は,製品の一部分 (分割試料) を選択し代用してもよい。SIP は可能な限り大きく,かつ,試験中の操作が可能な大きさであることが望ましい。

5.2.2 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品は,表 1 に従って製品全体 (SIP は 1.0) を用いなければならない。

5.2.3 試料上及び/又は内部にバイオバーデンが均等に分布している場合は,SIP は試料のいずれの部分から選んでもよい。バイオバーデンが均等に分布していない場合は,SIP は次のいずれかでなければならない。

a) 製品を構成する各部材の構成比率に応じて,無作為に選んだ製品の一部分とする。

b) 滅菌プロセスに対して最大の耐滅菌性をもつとみなせる製品の一部分とする。

SIP の値は,長さ,質量,容積又は表面積からも計算が可能である (例は,表 2 参照)。

表 2 - SIP の計算要素の例

SIP の要素	製品
長さ	チューブ (一定の口径) ばん (絆) 創こう (膏) のロール
質量	粉体, ガウン
容積	液体
表面積	サージカルドレープ チューブ (多様な口径)

5.2.4 SIP の準備及び包装は,バイオバーデンの変化を最小とする条件の下で実施しなければならない。

SIP の準備は、管理した環境条件で実施し、包装材料は可能な限り最終製品に使用するものと同じものであることが望ましい。

5.2.5 選定した SIP の妥当性を立証しなければならない。SIP のバイオバーデンは、20 個の未照射 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、又は 20 個以上の SIP について少なくとも 85 % で 1 以上のバイオバーデンが見付からなければならない。これらの基準に適合しない場合は、当初試験した SIP を変えて上記基準の一つを満たす SIP を使用しなければならない。製品全体(SIP は 1.0) を試験する場合は、上記の基準を満たす必要はない。

5.2.6 検定線量試験を実施するときの無菌性の試験における SIP と、検定線量を得るためのバイオバーデンの決定における SIP とは、同じ SIP を使用することが望ましい。

**注記** 無菌性の試験における SIP と、バイオバーデンの決定における SIP が異なる場合は、検定線量、滅菌線量を選択するとき及び  $SIP\ VD_{max}^{SD}$  を計算するときに注意が必要である。これら二つを実施する場合には、二つの別々のバイオバーデンの決定が必要である。一つは、滅菌線量の選択において適用される製品全体のバイオバーデンを得るために使用される SIP を用いるものであり、もう一つは検定線量試験において適用される  $SIP\ VD_{max}^{SD}$  の値を得るために使用される SIP を用いるものである。

### 5.3 サンプル採取の方法

5.3.1 滅菌線量の確立又は滅菌線量監査のための製品は、通常のプロセス及び条件を経たものでなければならない。バイオバーデンの決定又は無菌性の試験に使用する製品試料は、別の包装システムから取り出すことが望ましい。

5.3.2 製造後の製品の採取から検定線量試験までの経過時間は、製品の最終製造プロセスが完了してから滅菌までにかかる時間を反映することが望ましい。製品試料は、製造プロセスで不合格となった製品の中から選んでもよいが、その製品が残りの製品と同じプロセス及び条件を経たものであることが必要である。

### 5.4 微生物試験

5.4.1 バイオバーデンの決定及び無菌性の試験は、それぞれ JIS T 11737-1 及び JIS T 11737-2 に従って行わなければならない。

無菌性の試験に単一の培地を使用する場合は、培養温度  $30 \pm 2$  ，培養期間 14 日間の条件でソイビーンカゼインダイジェストブロス培地を用いるのが望ましい。この培地及び温度が存在する微生物の生育に十分でないと思われる理由がある場合は、他の適切な培地及び培養条件を用いることが望ましい([9],[12]及び[14]参照)。

照射に先立って、バイオバーデンの変動又は微生物の放射線感受性に影響を与えるような変更(すなわち、微生物近辺の化学的環境、特に酸素濃度の変化)は、認められない。実施可能な場合、検定線量試験のための製品はできる限り製品と同じ形状及び包装で照射するのが望ましいが、無菌性の試験での偽陽性の可能性を減らすために、照射に先立って製品を分解し、再包装してもよい。照射用の再包装材料は、照射線量及び照射後の取扱いに耐えるものを使用し、汚染の可能性を最小限にしなければならない。

5.4.2 バイオバーデンの決定は、包装プロセスを経た製品で実施しなければならない。

**注記** バイオバーデンの決定は、通常、包装システムから取り出した製品で実施し、包装システムをその決定から除外しても問題ない。

### 5.5 照射

5.5.1 滅菌線量の確立のための製品の照射は、JIS T 0806-1 に従って据付適格性の確認、運転適格性の確認及び稼働性能適格性の確認に適合した照射設備で実施しなければならない。

5.5.2 線量測定及び放射線源の使用は，JIS T 0806-1 に従わなければならない。

5.5.3 検定線量試験又は累加線量試験の実施に当たっては，製品への最大線量及び最小線量を特定するために十分な線量分布評価を実施しなければならない。

注記 放射線滅菌の線量測定に関わる指針は，JIS T 0806-3 を参照。

## 6 線量確立の方法

6.1 JIS T 0806-1:2010 の 8.2.2 a) (製品固有の滅菌線量) に従って滅菌線量を確立する場合は，次のいずれかで設定しなければならない。

- a) 複数バッチ及び単一バッチについての方法 1 (箇条 7 参照)
- b) 方法 2A 及び方法 2B (箇条 8 参照)
- c) 無菌性について特定の要求事項を達成する上で上記の a) 又は b) と同等の保証を与える方法

6.2 JIS T 0806-1:2010 の 8.2.2 b) (滅菌線量の実証) に従って 25 kGy の滅菌線量を確立する場合は，次のいずれかで実証しなければならない。

- a)  $VD_{\max}^{25}$  法 (9.2 及び 9.3 参照): 平均バイオバーデンが 1 000 以下の製品の場合
- b) 方法 1 (箇条 7 参照): 滅菌線量が 25 kGy 以下で最大  $SAL 10^{-6}$  を達成する場合
- c) 方法 2 (箇条 8 参照): 滅菌線量が 25 kGy 以下で  $SAL 10^{-6}$  を達成する場合
- d) 最大  $SAL 10^{-6}$  を達成する上で，上記の a), b) 又は c) と同等の保証を与える方法

6.3 JIS T 0806-1:2010 の 8.2.2 b) (滅菌線量の実証) に従って 15 kGy の滅菌線量を確立する場合は，次のいずれかで実証しなければならない。

- a)  $VD_{\max}^{15}$  法 (9.4 及び 9.5 参照): 平均バイオバーデンが 1.5 以下の製品の場合
- b) 方法 1 (箇条 7 参照): 滅菌線量が 15 kGy 以下で最大  $SAL 10^{-6}$  を達成する場合
- c) 方法 2 (箇条 8 参照): 滅菌線量が 15 kGy 以下で  $SAL 10^{-6}$  を達成する場合
- d) 最大  $SAL 10^{-6}$  を達成する上で，上記の a), b) 又は c) と同等の保証を与える方法

## 7 方法 1: バイオバーデン情報を用いる線量設定法

### 7.1 理論的根拠

滅菌線量を確立する方法は，バイオバーデンの放射線抵抗性が標準抵抗性分布 (SDR) をもつ微生物群の抵抗性に比べて同等以下であるという実験的検証に基づいている。

SDR は，論理的に選択されたものである。SDR は  $D_{10}$  値で微生物の抵抗性を規定し，かつ，全体の微生物群における存在確率を規定している (表 3 参照)。また，SDR をもった微生物群の平均バイオバーデンが増えた場合， $10^{-2}$ ， $10^{-3}$ ， $10^{-4}$ ， $10^{-5}$  及び  $10^{-6}$  の SAL を達成するために必要となる線量が計算されている。平均バイオバーデンに対する滅菌線量の計算値を表 5 及び表 6 に示す。

注記 方法 1 の検定線量及び滅菌線量を与える ISO 11137:1995 の表 B.1 では，規則正しく増加する線量に対応するように増加した平均バイオバーデンを示すように作成されていた。線量は 0.1 kGy 刻みで増加していたが，平均バイオバーデンは不規則に増加し，整数及び小数を含んでいた (例えば，104，112.6，121.9，131.9 など)。この版では使いやすく，かつ，理解しやすいようにこの表を改良して，表 5 では平均バイオバーデンを規則的に増加する整数で表している。バイオバーデンの増加は，検定線量が約 0.1 kGy の増加となるように選び，検定線量は，小数点以下 1 桁で丸めた。平均バイオバーデン値の規則的な増加は，表 6 でも同様である。

表 3 - 方法 1 で使用する標準抵抗力分布 (SDR) ([10]参照)

$D_{10}$ 値 (kGy)	1.0	1.5	2.0	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.2
確率 (%)	65.487	22.493	6.302	3.179	1.213	0.786	0.350	0.111	0.072	0.007

実際に適用するには、まず平均バイオバーデンの決定を行い、この平均バイオバーデンで  $SAL 10^{-2}$  を与える線量を表 5 又は表 6 から読み取る。この線量を検定線量とするが、これは SDR をもつ微生物群を  $SAL 10^{-2}$  のレベルまで減少させる線量に相当する。得られた検定線量で 100 個の製品試料を照射し、個別に無菌性の試験を行う。100 個の無菌性の試験で 3 以上の陽性が見いだされなければ、再び表 5 又は表 6 を用いて平均バイオバーデンに対して必要とする SAL に相当する滅菌線量を得る。

二つの陽性を許すという理論的根拠は、陽性数の発生する確率がポアソン分布となり、平均一つの陽性の近傍に分布するという前提に基づいている。この分布では 0, 1 又は 2 の陽性が発生する確率は 92 % となる (表 4 参照)。

表 4 - 平均数 1 の近傍でポアソン分布によって求めた陽性数の発生確率

陽性数	0	1	2	3	4	5	6	7	8
確率 (%)	36.6	37.0	18.5	6.1	1.5	0.3	0.05	0.006	0.0007

## 7.2 平均バイオバーデンが 1.0 以上の複数製造バッチの製品に方法 1 を適用する手順

### 7.2.1 一般

方法 1 を適用するには、次の 6 段階の手順を実施しなければならない。

**注記** 実施例は、11.1 を参照。

### 7.2.2 第 1 段階：SAL の選択及び製品サンプルの入手

#### 7.2.2.1 製品の使用目的に必要な SAL を記録する。

#### 7.2.2.2 5.1 5.2 及び 5.3 に従って、独立した三つの製造バッチからそれぞれ 10 個の製品試料を採取する。

**注記** SIP が 1 未満の場合は、その妥当性を検証するために、追加の製品が必要になることがある (5.2.5 参照)。

### 7.2.3 第 2 段階：平均バイオバーデンの決定

#### 7.2.3.1 バイオバーデンの決定に補正係数を適用するか否かを決定する。

**注記** JIS T 11737-1 では、製品からの微生物の不完全な回収を補正するためにバイオバーデン測定のパリデーションから得られた補正係数を適用する。方法 1 を用いて滅菌線量を確立する場合は、補正係数を適用しないでバイオバーデンを決定してもよい。補正係数を適用しない場合には、バイオバーデンを過少に見積もることがあり、検定線量試験が不合格となる可能性が増加する。

#### 7.2.3.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、次を計算する。

- 三つの製品バッチのそれぞれについての製品試料の平均バイオバーデン (バッチ平均バイオバーデン)。
- 全ての製品試料の平均バイオバーデン (全平均バイオバーデン)。

**注記 1** バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合 (例えば、10 未満) は、バッチ平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい (5.2.5 参照)。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。

7.2.3.3 三つのバッチ平均バイオバーデンと全平均バイオバーデンとを比較して、バッチ平均バイオバーデンのいずれかが全平均バイオバーデンの2倍以上であるかを調べる。

#### 7.2.4 第3段階：検定線量の取得

次のいずれかを用いて、表5から平均バイオバーデンに対応する  $SAL 10^{-2}$  の線量を求める。

- バッチ平均バイオバーデンのいずれか一つが、全平均バイオバーデンの2倍以上の場合は、バッチ平均バイオバーデンの最大値を用いる。
- それぞれのバッチ平均バイオバーデンが、全平均バイオバーデンの2倍未満の場合は、全平均バイオバーデンを用いる。

平均バイオバーデンが表5にない場合は、平均バイオバーデンより大きく、表にある最も近い値を用いる。

これから得られる線量を検定線量とする。

SIPを用いて無菌性の試験を実施する場合は、SIPバッチ平均バイオバーデンの最大値又はSIP全平均バイオバーデンのいずれか適切な方で検定線量を求める。

#### 7.2.5 第4段階：検定線量試験の実施

7.2.5.1 単一製造バッチの製品から100個の製品試料を採取する。第4段階で実施するための100個の製品試料は、第2段階のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は通常の生産条件で製造した第4のバッチから採取してもよい(5.3参照)。

7.2.5.2 これらの製品試料を検定線量で照射する。

製品試料に照射した最大線量は、検定線量からその10%を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、検定線量の90%未満ではない方がよい。

線量を測定する(5.5参照)。

製品試料に照射した最大線量が、検定線量からその10%を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、検定線量の90%未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が検定線量の90%未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合(7.2.6.1参照)には、検定線量試験をやり直す必要はない。

7.2.5.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験(5.4.1参照)を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### 7.2.6 第5段階：結果の判定

7.2.6.1 実施した100個の無菌性の試験で陽性数が2以下の場合は、検定線量試験は合格である。

7.2.6.2 無菌性の試験の陽性数が3以上の場合は、検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な検定線量の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に100個の製品試料を使用して検定線量試験をやり直す。是正処置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する検定線量(7.2.4)を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ検定線量を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、7.2.6に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な検定線量の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、この線量設定法は有効ではなく、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

#### 7.2.7 第 6 段階：滅菌線量の確立

7.2.7.1 製品全体を使用して検定線量試験に合格した場合は、第 3 段階で用いた平均バイオバーデンと同じ平均バイオバーデンを表 5 から読み取り、製品の滅菌線量を得る。平均バイオバーデンが表 5 にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いて、必要とする SAL を達成するために必要な線量を読み取り、滅菌線量を得る。

7.2.7.2 1.0 未満の SIP を使用して検定線量試験に合格した場合は、最大の SIP バッチ平均バイオバーデン又は SIP 全平均バイオバーデンのいずれか適切な方を SIP で除して、製品全体の平均バイオバーデンを求める。製品全体の平均バイオバーデンと同じ平均バイオバーデンを表 5 から読み取り、製品の滅菌線量を得る。平均バイオバーデンが表 5 にない場合は、製品全体の平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いて、必要とする SAL を達成するために必要な線量を読み取り、滅菌線量を得る。

JIS DRAFT 2014/02/26

表 5 - 標準抵抗性分布 (SDR) をもち、平均バイオバーデンが 1.0 以上であらかじめ定めた SAL を達成するために必要な放射線量 (kGy)

平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL					平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL				
	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>		10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>
1.0	3.0	5.2	8.0	11.0	14.2	55	7.2	10.2	13.4	16.7	20.3
1.5	3.3	5.7	8.5	11.5	14.8	60	7.3	10.3	13.5	16.9	20.4
2.0	3.6	6.0	8.8	11.9	15.2	65	7.4	10.4	13.6	17.0	20.5
2.5	3.8	6.3	9.1	12.2	15.6	70	7.5	10.5	13.7	17.1	20.6
3.0	4.0	6.5	9.4	12.5	15.8	75	7.6	10.6	13.8	17.2	20.7
3.5	4.1	6.7	9.6	12.7	16.1	80	7.7	10.7	13.9	17.3	20.8
4.0	4.3	6.8	9.7	12.9	16.2	85	7.7	10.8	14.0	17.4	20.9
4.5	4.4	7.0	9.9	13.1	16.4	90	7.8	10.8	14.1	17.5	21.0
5.0	4.5	7.1	10.0	13.2	16.6	95	7.9	10.9	14.1	17.5	21.1
5.5	4.6	7.2	10.2	13.4	16.7	100	8.0	11.0	14.2	17.6	21.2
6.0	4.7	7.3	10.3	13.5	16.9	110	8.1	11.1	14.3	17.8	21.3
6.5	4.8	7.4	10.4	13.6	17.0	120	8.2	11.2	14.5	17.9	21.5
7.0	4.8	7.5	10.5	13.7	17.1	130	8.3	11.3	14.6	18.0	21.6
7.5	4.9	7.6	10.6	13.8	17.2	140	8.4	11.4	14.7	18.1	21.7
8.0	5.0	7.7	10.7	13.9	17.3	150	8.5	11.5	14.8	18.2	21.8
8.5	5.1	7.8	10.8	14.0	17.4	160	8.5	11.6	14.9	18.3	21.9
9.0	5.1	7.8	10.8	14.1	17.5	170	8.6	11.7	15.0	18.4	22.0
9.5	5.2	7.9	10.9	14.1	17.6	180	8.7	11.8	15.1	18.5	22.1
10	5.2	8.0	11.0	14.2	17.6	190	8.8	11.9	15.1	18.6	22.2
11	5.3	8.1	11.1	14.3	17.8	200	8.8	11.9	15.2	18.7	22.3
12	5.4	8.2	11.2	14.5	17.9	220	9.0	12.1	15.4	18.8	22.4
13	5.5	8.3	11.3	14.6	18.0	240	9.1	12.2	15.5	19.0	22.6
14	5.6	8.4	11.4	14.7	18.1	260	9.2	12.3	15.6	19.1	22.7
15	5.7	8.5	11.5	14.8	18.2	280	9.3	12.4	15.7	19.2	22.8
16	5.8	8.5	11.6	14.9	18.3	300	9.4	12.5	15.8	19.3	22.9
17	5.8	8.6	11.7	15.0	18.4	325	9.5	12.6	15.9	19.4	23.1
18	5.9	8.7	11.8	15.1	18.5	350	9.6	12.7	16.0	19.5	23.2
19	5.9	8.8	11.9	15.1	18.6	375	9.7	12.8	16.2	19.7	23.3
20	6.0	8.8	11.9	15.2	18.7	400	9.7	12.9	16.2	19.8	23.4
22	6.1	9.0	12.1	15.4	18.8	425	9.8	13.0	16.3	19.8	23.5
24	6.2	9.1	12.2	15.5	19.0	450	9.9	13.1	16.4	19.9	23.6
26	6.3	9.2	12.3	15.6	19.1	475	10.0	13.1	16.5	20.0	23.7
28	6.4	9.3	12.4	15.7	19.2	500	10.0	13.2	16.6	20.1	23.7
30	6.5	9.4	12.5	15.8	19.3	525	10.1	13.3	16.7	20.2	23.8
32	6.6	9.4	12.6	15.9	19.4	550	10.2	13.4	16.7	20.3	23.9
34	6.6	9.5	12.7	16.0	19.5	575	10.2	13.4	16.8	20.3	24.0
36	6.7	9.6	12.8	16.1	19.6	600	10.3	13.5	16.9	20.4	24.0
38	6.8	9.7	12.8	16.2	19.7	650	10.4	13.6	17.0	20.5	24.2
40	6.8	9.7	12.9	16.2	19.8	700	10.5	13.7	17.1	20.6	24.3
42	6.9	9.8	13.0	16.3	19.8	750	10.6	13.8	17.2	20.7	24.4
44	6.9	9.9	13.0	16.4	19.9	800	10.7	13.9	17.3	20.8	24.5
46	7.0	9.9	13.1	16.5	20.0	850	10.8	14.0	17.4	20.9	24.6
48	7.0	10.0	13.2	16.5	20.0	900	10.8	14.1	17.5	21.0	24.7
50	7.1	10.0	13.2	16.6	20.1	950	10.9	14.1	17.5	21.1	24.8

表5 - 標準抵抗性分布 (SDR) をもち、平均バイオバーデンが1.0以上であらかじめ定めた  
SAL を達成するために必要な放射線量 (kGy) (続き)

平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL					平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL				
	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>		10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>
1 000	11.0	14.2	17.6	21.2	24.9	6 200	13.5	16.9	20.4	24.1	27.8
1 050	11.0	14.3	17.7	21.3	24.9	6 500	13.6	17.0	20.5	24.2	27.9
1 100	11.1	14.4	17.8	21.3	25.0	6 800	13.7	17.0	20.6	24.2	28.0
1 150	11.2	14.4	17.8	21.4	25.1	7 100	13.7	17.1	20.7	24.3	28.1
1 200	11.2	14.5	17.9	21.5	25.2	7 400	13.8	17.2	20.7	24.4	28.1
1 250	11.3	14.5	18.0	21.5	25.2	7 700	13.8	17.2	20.8	24.4	28.2
1 300	11.3	14.6	18.0	21.6	25.3	8 000	13.9	17.3	20.8	24.5	28.3
1 350	11.4	14.6	18.1	21.7	25.3	8 500	14.0	17.4	20.9	24.6	28.4
1 400	11.4	14.7	18.1	21.7	25.4	9 000	14.1	17.5	21.0	24.7	28.5
1 450	11.5	14.8	18.2	21.8	25.5	9 500	14.1	17.6	21.1	24.8	28.5
1 500	11.5	14.8	18.2	21.8	25.5	10 000	14.2	17.6	21.2	24.9	28.6
1 550	11.6	14.9	18.3	21.9	25.6	10 500	14.3	17.7	21.3	24.9	28.7
1 600	11.6	14.9	18.3	21.9	25.6	11 000	14.4	17.8	21.3	25.0	28.8
1 650	11.7	14.9	18.4	22.0	25.7	11 500	14.4	17.8	21.4	25.1	28.9
1 700	11.7	15.0	18.4	22.0	25.7	12 000	14.5	17.9	21.5	25.2	28.9
1 750	11.7	15.0	18.5	22.1	25.8	13 000	14.6	18.0	21.6	25.3	29.1
1 800	11.8	15.1	18.5	22.1	25.8	14 000	14.7	18.1	21.7	25.4	29.2
1 850	11.8	15.1	18.6	22.2	25.9	15 000	14.8	18.2	21.8	25.5	29.3
1 900	11.9	15.1	18.6	22.2	25.9	16 000	14.9	18.3	21.9	25.6	29.4
1 950	11.9	15.2	18.6	22.2	25.9	17 000	15.0	18.4	22.0	25.7	29.5
2 000	11.9	15.2	18.7	22.3	26.0	18 000	15.1	18.5	22.1	25.8	29.6
2 100	12.0	15.3	18.8	22.4	26.1	19 000	15.1	18.6	22.2	25.9	29.7
2 200	12.1	15.4	18.8	22.4	26.1	20 000	15.2	18.7	22.3	26.0	29.8
2 300	12.1	15.4	18.9	22.5	26.2	21 000	15.3	18.8	22.4	26.1	29.9
2 400	12.2	15.5	19.0	22.6	26.3	22 000	15.4	18.8	22.4	26.1	29.9
2 500	12.2	15.6	19.0	22.6	26.4	23 000	15.4	18.9	22.5	26.2	30.0
2 600	12.3	15.6	19.1	22.7	26.4	24 000	15.5	19.0	22.6	26.3	30.1
2 700	12.3	15.7	19.1	22.8	26.5	25 000	15.6	19.0	22.6	26.4	30.1
2 800	12.4	15.7	19.2	22.8	26.5	26 000	15.6	19.1	22.7	26.4	30.2
2 900	12.4	15.8	19.3	22.9	26.6	27 000	15.7	19.1	22.8	26.5	30.3
3 000	12.5	15.8	19.3	22.9	26.6	28 000	15.7	19.2	22.8	26.5	30.3
3 200	12.6	15.9	19.4	23.0	26.8	29 000	15.8	19.3	22.9	26.6	30.4
3 400	12.7	16.0	19.5	23.1	26.9	30 000	15.8	19.3	22.9	26.6	30.4
3 600	12.8	16.1	19.6	23.2	26.9	32 000	15.9	19.4	23.0	26.8	30.6
3 800	12.8	16.2	19.7	23.3	27.0	34 000	16.0	19.5	23.1	26.9	30.7
4 000	12.9	16.3	19.8	23.4	27.1	36 000	16.1	19.6	23.2	26.9	30.8
4 200	13.0	16.3	19.8	23.5	27.2	38 000	16.2	19.7	23.3	27.0	30.8
4 400	13.0	16.4	19.9	23.5	27.3	40 000	16.3	19.8	23.4	27.1	30.9
4 600	13.1	16.5	20.0	23.6	27.3	42 000	16.3	19.8	23.5	27.2	31.0
4 800	13.2	16.5	20.0	23.7	27.4	44 000	16.4	19.9	23.5	27.3	31.1
5 000	13.2	16.6	20.1	23.7	27.5	46 000	16.5	20.0	23.6	27.3	31.2
5 300	13.3	16.7	20.2	23.8	27.6	48 000	16.5	20.0	23.7	27.4	31.2
5 600	13.4	16.8	20.3	23.9	27.7	50 000	16.6	20.1	23.7	27.5	31.3
5 900	13.5	16.8	20.4	24.0	27.8	54 000	16.7	20.2	23.9	27.6	31.4

表 5 - 標準抵抗性分布 (SDR) をもち、平均バイオバーデンが 1.0 以上であらかじめ定めた SAL を達成するために必要な放射線量 (kGy) (続き)

平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL					平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL				
	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>		10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>
58 000	16.8	20.3	24.0	27.7	31.5	280 000	19.2	22.8	26.5	30.3	34.2
62 000	16.9	20.4	24.1	27.8	31.7	300 000	19.3	22.9	26.6	30.4	34.3
66 000	17.0	20.5	24.2	27.9	31.8	320 000	19.4	23.0	26.8	30.6	34.4
70 000	17.1	20.6	24.3	28.0	31.9	340 000	19.5	23.1	26.9	30.7	34.5
75 000	17.2	20.7	24.4	28.2	32.0	360 000	19.6	23.2	26.9	30.8	34.6
80 000	17.3	20.8	24.5	28.3	32.1	380 000	19.7	23.3	27.0	30.8	34.7
85 000	17.4	20.9	24.6	28.4	32.2	400 000	19.8	23.4	27.1	30.9	34.8
90 000	17.5	21.0	24.7	28.5	32.3	420 000	19.8	23.5	27.2	31.0	34.9
95 000	17.6	21.1	24.8	28.5	32.4	440 000	19.9	23.5	27.3	31.1	35.0
100 000	17.6	21.2	24.9	28.6	32.5	460 000	20.0	23.6	27.3	31.2	35.0
110 000	17.8	21.3	25.0	28.8	32.6	480 000	20.0	23.7	27.4	31.2	35.1
120 000	17.9	21.5	25.2	28.9	32.8	500 000	20.1	23.7	27.5	31.3	35.2
130 000	18.0	21.6	25.3	29.1	32.9	540 000	20.2	23.9	27.6	31.4	35.3
140 000	18.1	21.7	25.4	29.2	33.0	580 000	20.3	24.0	27.7	31.5	35.4
150 000	18.2	21.8	25.5	29.3	33.1	620 000	20.4	24.1	27.8	31.7	35.5
160 000	18.3	21.9	25.6	29.4	33.3	660 000	20.5	24.2	27.9	31.8	35.6
170 000	18.4	22.0	25.7	29.5	33.4	700 000	20.6	24.3	28.0	31.9	35.7
180 000	18.5	22.1	25.8	29.6	33.4	750 000	20.7	24.4	28.2	32.0	35.9
190 000	18.6	22.2	25.9	29.7	33.5	800 000	20.8	24.5	28.3	32.1	36.0
200 000	18.7	22.3	26.0	29.8	33.6	850 000	20.9	24.6	28.4	32.2	36.1
220 000	18.8	22.4	26.1	29.9	33.8	900 000	21.0	24.7	28.5	32.3	36.2
240 000	19.0	22.6	26.3	30.1	33.9	950 000	21.1	24.8	28.5	32.4	36.3
260 000	19.1	22.7	26.4	30.2	34.1	1 000 000	21.2	24.9	28.6	32.5	36.3

注記 1 この表には、高水準のバイオバーデンが示されているが、このような水準が普通に存在することを意味するものではない。

注記 2 表に記載する数値は、方法 1 の第 3、第 4 及び第 6 段階で用いる。

### 7.3 平均バイオバーデンが 1.0 以上の単一製造バッチの製品に方法 1 を適用する手順

#### 7.3.1 理論的根拠

この方法は、7.2 の複数製造バッチに対する方法 1 の変法であり、単一製造バッチの滅菌線量の確立だけに用いることを目的としている。この方法は、バイオバーデンの放射性抵抗性が SDR の微生物群の抵抗性以下であるという実験的検証に基づいて滅菌線量を確立する方法である。

#### 7.3.2 一般

この方法 1 の変法を適用するには、次の 6 段階の手順を実施しなければならない。

#### 7.3.3 第 1 段階：SAL の選択及び製品サンプルの入手

7.3.3.1 製品の使用目的に必要な SAL を記録する。

7.3.3.2 5.1、5.2 及び 5.3 に従って、単一バッチから 10 個の製品試料を採取する。

注記 SIP が 1 未満の場合は、その妥当性を検証するために、追加の製品が必要になることがある(5.2.5 参照)。

#### 7.3.4 第 2 段階：平均バイオバーデンの決定

7.3.4.1 バイオバーデンの決定に補正係数を適用するか否かを決定する。

**注記** 方法 1 を用いて滅菌線量を確立する場合は、補正係数を適用しないでバイオバーデンを決定してもよい。補正係数を適用しない場合には、バイオバーデンを過少に見積もることがあり、検定線量試験が不合格となるリスクが増加する可能性がある。

7.3.4.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、平均バイオバーデンを計算する。

**注記 1** バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合（例えば、10 未満）は、平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい（5.2.5 参照）。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。

### 7.3.5 第 3 段階：検定線量の取得

表 5 から平均バイオバーデンに対応する SAL  $10^{-2}$  の線量を得る。

平均バイオバーデンが表 5 にない場合は、平均バイオバーデンより大きく、表にある最も近い値を用いる。

これから得られる線量を検定線量とする。

SIP を用いて無菌性の試験を実施する場合は、SIP 平均バイオバーデンを用いて検定線量を求める。

### 7.3.6 第 4 段階：検定線量試験の実施

7.3.6.1 単一製造バッチの製品から 100 個の製品試料を採取する。

7.3.6.2 これらの製品試料を検定線量で照射する。

製品試料に照射した最大線量は、検定線量からその 10 % を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、検定線量の 90 % 未満ではない方がよい。線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、検定線量からその 10 % を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、検定線量の 90 % 未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が検定線量の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（7.3.7.1 参照）には、検定線量試験をやり直す必要はない。

7.3.6.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

### 7.3.7 第 5 段階：結果の判定

7.3.7.1 実施した 100 個の無菌性の試験で陽性数が 2 以下の場合には、検定線量試験は合格である。

7.3.7.2 無菌性の試験の陽性数が 3 以上の場合には、検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な検定線量の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 100 個の製品試料を使用して検定線量試験をやり直す。是正処置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する検定線量（7.3.5）を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ検定線量を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、7.3.7 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な

検定線量の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、この線量設定法は有効ではなく、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

### 7.3.8 第 6 段階：滅菌線量の確立

7.3.8.1 製品全体を使用して検定線量試験に合格した場合は、第 3 段階で用いた平均バイオバーデンと同じ平均バイオバーデンを表 5 から読み取り、製品の滅菌線量を得る。平均バイオバーデンが表 5 にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いて、必要とする SAL を達成するために必要な線量を読み取り、滅菌線量を得る。

7.3.8.2 1.0 未満の SIP を使用して検定線量試験に合格した場合は、SIP 平均バイオバーデンを SIP で除して、製品全体の平均バイオバーデンを求める。製品全体の平均バイオバーデンと同じ平均バイオバーデンを表 5 から読み取り、製品の滅菌線量を得る。平均バイオバーデンが表 5 にない場合は、製品全体の平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いて、必要とする SAL を達成するために必要な線量を読み取り、滅菌線量を得る。

### 7.4 平均バイオバーデンが 0.1～0.9 の複数又は単一製造バッチの製品に方法 1 を適用する手順

平均バイオバーデンが 0.1～0.9 の製品は、次の事項を除いて複数バッチ（7.2 参照）又は単一バッチ（7.3 参照）の方法 1 の滅菌線量確立の手順に従わなければならない。

- 表 1 に従い製品全体を使用しなければならない。
- バイオバーデンの決定には、補正係数を使用しなければならない。
- SAL  $10^{-2}$ （検定線量）及び必要とする SAL に対応する滅菌線量を得るため、表 6 を用いなければならない。

注記 1 表 6 の数値は、方法 1 の線量設定法の第 3、第 4 及び第 6 段階で使用する。

注記 2 実施例は、11.1 を参照。

表 6 - 標準抵抗性分布（SDR）をもち、平均バイオバーデンが 0.1～0.9 であらかじめ定められた SAL を達成するために必要な放射線量（kGy）

平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL					平均バイオバーデン	無菌性保証水準 SAL				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$		$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
0.10	1.3	3.0	5.2	8.0	11.0	0.45	2.3	4.4	7.0	9.9	13.1
0.15	1.5	3.3	5.7	8.5	11.5	0.50	2.4	4.5	7.1	10.0	13.2
0.20	1.7	3.6	6.0	8.8	11.9	0.60	2.5	4.7	7.3	10.3	13.5
0.25	1.9	3.8	6.3	9.1	12.2	0.70	2.7	4.8	7.5	10.5	13.7
0.30	2.0	4.0	6.5	9.4	12.5	0.80	2.8	5.0	7.7	10.7	13.9
0.35	2.1	4.1	6.7	9.6	12.7	0.90	2.9	5.1	7.8	10.8	14.1
0.40	2.2	4.3	6.8	9.7	12.9						

注記 0.9 < 平均バイオバーデン < 1.0 の範囲にある場合には、表 5 の平均バイオバーデン 1.0 を適用する。

## 8 方法 2：外挿係数決定のための累加線量照射によって得られる陽性率の情報をを用いる線量設定法

### 8.1 理論的根拠

方法 2 は、微生物が製品に存在する状態での放射線抵抗性に関わる情報を取得することから始まる。この方法は、100 個の製品試料のうち 1 個が無菌でない（すなわち、SAL  $10^{-2}$ ）線量を推定するために、一連の累加線量を照射した製品試料の無菌性の試験の結果を利用する。このような線量を照射した後に生残する微生物は、初期のバイオバーデンより均一な  $D_{10}$  値をもつと推定できる。累加線量試験からこの  $D_{10}$  値を推定し、滅菌線量を決定するため  $10^{-2}$  よりも小さい SAL へ外挿するのにこの値を用いる。

滅菌線量の計算値の有効性は、通常、 $SAL 10^{-2}$ を達成する線量を超える部分に対する外挿の有効性に依存する。製品上に存在する微生物の不活化についてのコンピュータシミュレーションを使用した実験プロトコルの広範な試験では、実験的に確立された抵抗性分布をもつ微生物群に対してこのような外挿法の妥当性が確認されている。上記の理論的根拠の詳細及びコンピュータシミュレーションの結果は、参考文献 [11] に示されている。

次に二つの手順、方法 2A 及び方法 2B について記載する。

方法 2A は一般的に用いられている方法であるが、方法 2B は非常に低いバイオバーデンで、かつ、変動の少ない製品に適用するために開発された方法である。方法 2B を適用するための条件は、8.3.1.1 にある規定に適合しなければならない。

**注記 1** 方法 2B は、製品全体 (SIP は 1.0) を使用することが要求されているが、方法 2A は製品全体又は製品の一部分 (SIP は 1.0 未満) のいずれでもよい。

方法 2 を用いて滅菌線量を確立する場合は、バイオバーデンの決定の必要はない。ただし、日常の製品監視の一部としてバイオバーデンの決定が必要になる (JIS T 0806-1:2010 の 7.3 及び 12.1 参照)。

A、DS 及び滅菌線量の計算は、方法 2A 及び方法 2B で異なる。したがって、適切な式を間違いなく使用するように十分注意を払う必要がある。

線量計算は、小数点以下 1 位までのデータが望ましい。滅菌線量は、小数点第 2 位を四捨五入するとよい (標準的な丸めの方法)。

**注記 2** 次の手順及び例では、単一製造バッチから取り出した製品から導いた結果を示す場合は、記号を小文字で示す。三つの製造バッチ全てから取り出した製品から導いた結果を示す場合は、記号を大文字で示す。

## 8.2 方法 2A の手順

### 8.2.1 一般

方法 2A を適用するには、次の 5 段階の手順を実施しなければならない。

**注記** 実施例は、11.2.2 及び 11.2.3 を参照。

### 8.2.2 第 1 段階：SAL の選択及び製品サンプルの入手

#### 8.2.2.1 製品の使用目的に必要な SAL を記録する。

#### 8.2.2.2 5.1、5.2 及び 5.3 に従って、独立した三つの製造バッチからそれぞれ 280 個の製品試料を採取する。

**注記** SIP が 1 未満の場合は、その妥当性を検証するために、追加の製品が必要になることがある (5.2.5 参照)。

### 8.2.3 第 2 段階：累加線量試験の実施

#### 8.2.3.1 一般

##### 8.2.3.1.1 三つの製造バッチそれぞれについて、20 個ずつの製品試料を最初の線量を 2 kGy として、2 kGy 刻みで増加する少なくとも 9 水準の一連の線量で照射する。

累加線量試験で製品試料に照射した最大線量は、目標累加線量からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

累加線量試験で製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、目標累加線量の 90 % 又は 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満であってはならない。

それぞれの累加線量の線量を測定する (5.5 参照)。

累加線量試験で製品試料に照射した最大線量が、目標累加線量からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大

きい線量を超えた場合は、該当する累加線量で更に 20 個の製品試料を照射しなければならない。

累加線量試験で製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、目標累加線量の 90 % 又は 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満の場合には、該当する累加線量で更に 20 個の製品試料を照射しなければならない。

8.2.3.1.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、累加線量ごとの無菌性の試験の陽性数を記録する。

8.2.3.1.3 この試験結果から、次を求める。

- a) A 及び FFP（8.2.3.2 参照）
- b) D\*（8.2.3.3 参照）
- c) CD\*バッチ（8.2.3.4 参照）

8.2.3.2 A 及び FFP

8.2.3.2.1 三つの製造バッチのそれぞれから 20 個の無菌性の試験のうち少なくとも一つの試験が陰性となる一連の累加線量試験の最小線量を決める。この線量をバッチの ffp とし、更にその三つの ffp から中央値を求める。二つ又は三つの製造バッチが同じ ffp を示す場合は、ffp 中央値として陽性数が多い又は最大の陽性数を示すバッチを選択する。

8.2.3.2.2 ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数を用いて表 7 から A の値を求める。

表 7 - ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数に対する A の値（方法 2A）

ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数	A kGy	ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数	A kGy
19	0.00	9	0.79
18	0.13	8	0.87
17	0.22	7	0.95
16	0.31	6	1.05
15	0.38	5	1.15
14	0.45	4	1.28
13	0.52	3	1.43
12	0.58	2	1.65
11	0.65	1	2.00
10	0.72		

注記 A は式(1)を用いて求める。

$$A = (2 \text{ kGy}) \times \frac{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}\left(\log_e \frac{20}{n}\right)}{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}\left(\log_e \frac{20}{19}\right)} \dots\dots\dots (1)$$

ここに、n : 陰性となる無菌性の試験の数<sup>[10]</sup>

8.2.3.2.3 FFP は、式(2)を用いて求める。

$$\text{FFP} = \text{ffp 中央値} - A \dots\dots\dots (2)$$

8.2.3.3 D\*

8.2.3.3.1 三つの製造バッチそれぞれについて、次のいずれかで d\*を求める。

- a) 一連の累加線量試験において、全ての無菌性の試験の結果が陰性となる二つの連続した線量の低い方の線量で、それ以後の累加線量試験で二つ以上の陽性のないものを見付ける。
- b) 20 個の無菌性の試験のうち一つが陽性となる線量で、全ての試験が陰性となる累加線量とその直前に

あり、全ての試験が陰性となる累加線量が直後にあるものを見付ける。

8.2.3.3.2 三つの製造バッチのいずれもが 8.2.3.3.1 a)又は b)に適合しない場合は、累加線量試験は無効である。この場合は、試験方法が適切であるか否かを調査し、是正処置を行った後に累加線量試験をやり直してもよい。

8.2.3.3.3 次のいずれかに従って  $D^*$ を決定する。

- a) バッチ  $d^*$ の最大値とバッチ  $d^*$ の中央値との差が 5 kGy 未満の場合は、バッチ  $d^*$ の中央値を  $D^*$ とする。
- b) バッチ  $d^*$ の最大値とバッチ  $d^*$ の中央値との差が 5 kGy 以上の場合は、バッチ  $d^*$ の最大値を  $D^*$ とする。

#### 8.2.3.4 $CD^*$ バッチ

$d^*$ と  $D^*$ とが同じとなるバッチを求め、これを  $CD^*$ バッチとする。 $D^*$ と  $d^*$ とが等しくなるバッチが複数ある場合は、そのバッチの中から無作為に一つを選択し  $CD^*$ バッチとする。 $CD^*$ バッチのうち残った製品試料は、方法 2A の第 3 段階で用いる。三つの製造バッチから選んで残った製品を保管する場合は、製品の微生物の生育を支持する能力を考慮することが望ましい。必要な場合は、第 4 のバッチを  $CD^*$ バッチとしてもよい。

### 8.2.4 第 3 段階：検定線量試験の実施

8.2.4.1  $CD^*$ バッチから 100 個の製品試料を採取し、 $D^*$ の線量で照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $D^*$ からその 10 %又は 1 kGy のいずれか大きい線量を超えないことが望ましい。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $D^*$ の 90 %又は  $D^*$ から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満ではない方がよい。

線量を測定する (5.5 参照)。照射された最大線量を  $DD^*$ とする。

**注記** 線量が上限又は下限を超えたときは、 $CD^*$ の値によって措置が異なる (8.2.4.2 参照)。

8.2.4.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照)を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。この値を  $CD^*$ とする。

**注記 1**  $CD^*$ は FNP (8.2.5 参照)及び  $DS$  (8.2.6 参照)を決定するために用いる。

$CD^*$ が 0 で、かつ、 $DD^*$ が  $D^*$ からその 10 %又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

$CD^*$ が 1~15 で、かつ、 $DD^*$ が  $D^*$ からその 10 %又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合には、検定線量試験をやり直す必要はない。

**注記 2** 最初に測定した  $DD^*$ に比べ低い FNP 及び  $DS$  値となる可能性のある、より小さい  $DD^*$ を得る目的のために検定線量試験をやり直してもよい。

**注記 3** 1~15 の  $CD^*$ は、 $DD^*$ と相まって  $SAL 10^{-2}$ を達成する推定線量を与える。 $D^*$ からその 10 %又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超える  $DD^*$ を用いることは、FNP 及び  $DS$  が安全側の  $D^*$ 及び滅菌線量を与えるので許容している。

$CD^*$ が 16 以上で、かつ、製品試料に照射した  $DD^*$ と最小線量との算術平均が、 $D^*$ の 90 %又は  $D^*$ から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この算術平均が、 $D^*$ の 90 %又は  $D^*$ から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満でない場合には、無菌性の試験で 16 以上の陽性が出た原因を究明し、是正措置を講じ、 $D^*$ を再決定する。

### 8.2.5 第 4 段階：結果の判定

この試験結果から、次のいずれかによって FNP を求める。

- a)  $CD^* = 2$  の場合は、 $FNP = DD^*$

- b) 3  $CD^*$  9 の場合は,  $FNP = DD^* + 2.0 \text{ kGy}$
- c) 10  $CD^*$  15 の場合は,  $FNP = DD^* + 4.0 \text{ kGy}$
- d) 16  $CD^*$  の場合は, 原因を究明し, 是正処置を講じ,  $D^*$  を再決定する。

### 8.2.6 第 5 段階：滅菌線量の確立

8.2.6.1 FNP と FFP との差の値に応じて, 式(3)又は式(4)を用いて FFP 及び FNP から  $DS$  を求める。

(FNP - FFP) < 10 kGy の場合は, 式(3)を用いる。

$$DS = 2 + 0.2 \times (FNP - FFP) \dots\dots\dots (3)$$

注記 式(3)において(FNP - FFP) < 0 の場合は, (FNP - FFP) = 0 とする。

(FNP - FFP) ≥ 10 kGy の場合は, 式(4)を用いる。

$$DS = 0.4 \times (FNP - FFP) \dots\dots\dots (4)$$

8.2.6.2 式(5)を用いて  $D^{**}$  を求める。

$$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)] \times DS \dots\dots\dots (5)$$

注記  $CD^* = 0$  の場合は,  $[\log(CD^*)] = 0$  とする。

8.2.6.3 滅菌線量は, 式(6)を用いて求める。

$$\text{滅菌線量} = D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2] \times DS \dots\dots\dots (6)$$

- ここに,
- $D^{**}$ : SAL  $10^{-2}$  を与える最終推定線量値
  - SAL: あらかじめ定めた製品の SAL
  - SIP:  $D^{**}$  及び  $DS$  を求めるのに使用した製品の一部分(分割試料)
  - $DS$ :  $DD^*$  で生残する微生物の 90% を不活化するのに必要な線量の推定値

線量計算は, 小数点以下 1 位までのデータが望ましい。滅菌線量は, 小数第 2 位を四捨五入するとよい(標準的な丸めの方法)。

注記 式(6)の  $\log(SIP)$  は, 線量設定に使用している製品の一部分に対する補正係数である。

## 8.3 方法 2B の手順

### 8.3.1 一般

8.3.1.1 方法 2B を適用するには, 次の三つの要求事項に適合しなければならない。

- a) 製品試料全体を使用する (SIP は 1.0)。
- b) いずれの累加線量を照射した後でも, 無菌性の試験で陽性数が 14 を超えない。
- c) FNP が 5.5 kGy を超えない。

8.3.1.2 方法 2B を適用するには, 次の 5 段階の手順を実施しなければならない。

注記 実施例は, 11.2.4 を参照。

### 8.3.2 第 1 段階：SAL の選択及び製品サンプルの入手

8.3.2.1 製品の使用目的に必要な SAL を記録する。

8.3.2.2 5.1 及び 5.3 に従って, 独立した三つの製造バッチからそれぞれ 260 個の製品試料を採取する。

### 8.3.3 第 2 段階：累加線量試験の実施

#### 8.3.3.1 一般

8.3.3.1.1 三つの製造バッチそれぞれについて, 20 個ずつの製品試料を最初の線量を 1 kGy として, 1 kGy 刻みで増加する少なくとも 8 水準の一連の線量で照射する。

1 kGy の目標累加線量で製品試料に照射した最大線量は, 1.2 kGy を超えてはならない。また, 他の目標累加線量では, 最大線量が目標累加線量からその 10% 又は 0.5 kGy のいずれかが大きい線量を超えてはならない。

1 kGy の目標累加線量で最大線量と最小線量との算術平均は 0.8 kGy 未満、他の目標累加線量では、この平均線量が目標累加線量の 90 % 又は 0.5 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満であってはならない。

それぞれの累加線量の線量を測定する ( 5.5 参照 )

1 kGy の目標累加線量で製品試料に照射した最大線量が 1.2 kGy を超え、他の目標累加線量では、最大線量が目標累加線量からその 10 % 又は 0.5 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合には、該当する累加線量で更に 20 個の製品試料を照射しなければならない。

1 kGy の目標累加線量で最大線量と最小線量との算術平均は 0.8 kGy 未満、他の目標累加線量では、この平均線量が目標累加線量の 90 % 又は 0.5 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満の場合には、該当する累加線量で更に 20 個の製品試料を照射しなければならない。

8.3.3.1.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 ( 5.4.1 参照 ) を行い、累加線量ごとの無菌性の試験の陽性数を記録する。

8.3.3.1.3 この試験結果から、次を求める。

- a) A 及び FFP ( 8.3.3.2 参照 )
- b)  $D^*$  ( 8.3.3.3 参照 )
- c)  $CD^*$  バッチ ( 8.3.3.4 参照 )

8.3.3.2 A 及び FFP

8.3.3.2.1 三つの製造バッチのそれぞれから 20 個の無菌性の試験のうち少なくとも一つの試験が陰性となる一連の累加線量試験の最小線量を求める。この線量をバッチの ffp とし、更にその三つの ffp から中央値を求める。二つ又は三つの製造バッチが同じ ffp を示す場合は、ffp 中央値として陽性数が多い又は最大の陽性数を示すバッチを選択する。

8.3.3.2.2 ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数を用いて表 8 から A の値を求める。

表 8 - ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数に対する A の値 ( 方法 2B )

ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数	A kGy	ffp 中央値での無菌性の試験の陽性数	A kGy
14	0.22	7	0.48
13	0.26	6	0.52
12	0.29	5	0.58
11	0.32	4	0.64
10	0.36	3	0.72
9	0.40	2	0.82
8	0.44	1	1.00

注記 A は式(7)を用いて求める。

$$A = (1 \text{ kGy}) \times \frac{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}\left(\log_e \frac{20}{n}\right)}{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}\left(\log_e \frac{20}{19}\right)} \dots\dots\dots (7)$$

ここに、n : 陰性となる無菌性の試験の数<sup>[10]</sup>

8.3.3.2.3 FFP は、式(2)を用いて求める ( 8.2.3.2.3 参照 )

8.3.3.3  $D^*$

8.3.3.3.1 三つの製造バッチそれぞれについて、次のいずれかで  $d^*$  を求める。

- a) 一連の累加線量試験において、全ての無菌性の試験の結果が陰性となる二つの連続した線量の低い方の線量で、それ以後の累加線量試験で二つ以上の陽性のないものを見付ける。
- b) 20 個の無菌性の試験のうち一つが陽性となる線量で、全ての試験が陰性となる累加線量がその直前にあり、全ての試験が陰性となる累加線量が直後にあるものを見付ける。

8.3.3.3.2 三つの製造バッチのいずれもが 8.3.3.3.1 a)又は b)に適合しない場合は、累加線量試験は無効である。この場合は、試験方法が適切であるか否かを調査し、是正処置を行った後に累加線量試験をやり直してもよい。

8.3.3.3.3 次のいずれかに従って  $D^*$  を決定する。

- a) バッチ  $d^*$  の最大値とバッチ  $d^*$  の中央値との差が 5 kGy 未満の場合は、バッチ  $d^*$  の中央値を  $D^*$  とする。
- b) バッチ  $d^*$  の最大値とバッチ  $d^*$  の中央値との差が 5 kGy 以上の場合は、バッチ  $d^*$  の最大値を  $D^*$  とする。

#### 8.3.3.4 $CD^*$ バッチ

$d^*$  と  $D^*$  とが同じとなるバッチを求め、これを  $CD^*$  バッチとする。 $D^*$  と  $d^*$  とが等しくなるバッチが複数ある場合は、そのバッチの中から無作為に一つを選択し  $CD^*$  バッチとする。 $CD^*$  バッチのうち残った製品試料は、方法 2B の第 3 段階で用いる。三つの製造バッチから選んで残った製品を保管する場合は、製品の微生物の生育を支持する能力を考慮することが望ましい。必要な場合は、第 4 のバッチを  $CD^*$  バッチとしてもよい。

### 8.3.4 第 3 段階：検定線量試験の実施

8.3.4.1  $CD^*$  バッチから 100 個の製品試料を採取し、 $D^*$  の線量で照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $D^*$  からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えないことが望ましい。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $D^*$  の 90 % 又は  $D^*$  から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満ではない方がよい。

線量を測定する (5.5 参照)。照射された最大線量を  $DD^*$  とする。

注記 線量が上限又は下限を超えたときは、 $CD^*$  の値によって措置が異なる (8.3.4.2 参照)。

8.3.4.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。この値を  $CD^*$  とする。

注記 1  $CD^*$  は、FNP (8.3.5 参照) 及び  $DS$  (8.3.6 参照) を決定するために用いる。

$CD^*$  が 0 で、かつ、 $DD^*$  が  $D^*$  からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

$CD^*$  が 1~15 で、かつ、 $DD^*$  が  $D^*$  からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合には、検定線量試験をやり直す必要はない。

注記 2 最初に測定した  $DD^*$  に比べ低い FNP 及び  $DS$  値となる可能性のある、より小さい  $DD^*$  を得る目的のために検定線量試験をやり直してもよい。

注記 3 1~15 の  $CD^*$  は、 $DD^*$  と相まって  $SAL 10^{-2}$  を達成する推定線量を与える。 $D^*$  からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超える  $DD^*$  を用いることは、FNP 及び  $DS$  が安全側の  $D^{**}$  及び滅菌線量を与えるので許容している。

$CD^*$  が 16 以上で、かつ、製品試料に照射した  $DD^*$  と最小線量との算術平均が、 $D^*$  の 90 % 又は  $D^*$  から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この算術平均が、 $D^*$  の 90 % 又は  $D^*$  から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満でない場合には、無菌性の試験で 16 以上の陽性が出た原因を究明し、是正措置を講じ、 $D^*$  を再決定する。

### 8.3.5 第4段階：結果の判定

この試験結果から、次のいずれかによって FNP を求める。

- a)  $CD^*$  2 の場合は、 $FNP = DD^*$
- b) 3  $CD^*$  9 の場合は、 $FNP = DD^* + 2.0 \text{ kGy}$
- c) 10  $CD^*$  15 の場合は、 $FNP = DD^* + 4.0 \text{ kGy}$
- d) 16  $CD^*$  の場合は、原因を究明し、是正処置を講じ、 $D^*$  を再決定する。

### 8.3.6 第5段階：滅菌線量の確立

8.3.6.1 式(8)を用いて FFP 及び FNP から  $DS$  を求める。

$$DS = 1.6 + 0.2 \times (FNP - FFP) \dots\dots\dots (8)$$

注記 式(8)において  $(FNP - FFP) < 0$  の場合は、 $(FNP - FFP) = 0$  とする。

8.3.6.2 式(5)を用いて  $D^{**}$  を求める (8.2.6.2 参照)。

8.3.6.3 滅菌線量は、式(9)を用いて求める。

$$\text{滅菌線量} = D^{**} + [-\log(\text{SAL}) - 2] \times DS \dots\dots\dots (9)$$

ここに、 $D^{**}$ ：  $\text{SAL } 10^{-2}$  を与える最終推定線量値

$\text{SAL}$ ： あらかじめ定めた製品の  $\text{SAL}$

$DS$ ：  $DD^*$  で生残する微生物の 90% を不活化するのに必要な線量の推定値

線量計算は、小数点以下 1 位までのデータが望ましい。滅菌線量は、小数第 2 位を四捨五入するとよい (標準的な丸めの方法)。

## 9 $VD_{\max}$ 法 - 滅菌線量としての 25 kGy 又は 15 kGy の実証

### 9.1 理論的根拠

選択した滅菌線量の実証方法は、実施面では線量設定法の方法 1 (箇条 7 参照) と類似している。この方法の場合もバイオバーデンの決定及び検定線量試験を実施する必要がある。

滅菌線量の实証を行うこの方法では、滅菌前の製品に存在するバイオバーデンが、選択した滅菌線量で  $\text{SAL } 10^{-6}$  を達成するのに相当する最大抵抗性をもつ微生物群より、小さい放射線抵抗性を示すことを検証する。検証は、検定線量試験で照射した 10 個の製品試料を用い  $\text{SAL } 10^{-1}$  で行う。この抵抗性をもつ微生物群に対して  $\text{SAL } 10^{-1}$  での線量 (最大検定線量、 $VD_{\max}$ ) は、バイオバーデン、滅菌線量及び関連する最大抵抗性に特有なものである。ある特定のバイオバーデン及び滅菌線量における最大抵抗性を確立する場合は、方法 1 の基礎となる SDR (表 3 参照) の様々な抵抗性の構成要素について考慮されている。 $\text{SAL } 10^{-6}$  の達成に重大な影響を及ぼす SDR の高抵抗性の構成要素は、この実証法の基礎になる最大抵抗性を定義するために用いられる。このような方法で SDR 及び方法 1 における安全度を維持している (参考文献 [15], [16] 及び [17] 参照)。

具体的には、まず平均バイオバーデンを決定し、この平均バイオバーデンに対応する  $VD_{\max}$  線量を表から読み取る。この値が、検定線量試験を実施するときの線量となる。10 個の製品試料又は分割試料に  $VD_{\max}$  線量を照射し、各々の製品試料を個別に無菌性の試験を行う。10 個の無菌性の試験のうち陽性数が 1 以下の場合には、あらかじめ選択した滅菌線量を実証したことになる。

この規格で示す  $VD_{\max}$  法は、選択した 25 kGy 及び 15 kGy の滅菌線量についてのものである。25 kGy の方法は、平均バイオバーデンが 1 000 以下 (9.2, 9.3 及び表 9 参照) の製品に適用し、15 kGy はバイオバーデンが 1.5 以下 (9.4, 9.5 及び表 10 参照) の製品だけに用いる。15 kGy を  $VD_{\max}$  法に含めることは、低

い平均バイオバーデンの製品の滅菌線量確立に使用する方法 1 の代替法となる。二つの  $VD_{max}$  法の適用及びそれらに関連する一連の検定線量値を区別するために、 $VD_{max}$  に “ 25 ” 又は “ 15 ” を上付文字として加えて、 $VD_{max}^{25}$  及び  $VD_{max}^{15}$  と表記する。

**注記** 表 9 に示す様々な平均バイオバーデンに対する  $VD_{max}^{25}$  の値を検討すると、バイオバーデンと  $VD_{max}$  の値との関係に変化があることが分かる。バイオバーデンが 80 に達するまで増加するに従い、 $VD_{max}$  は当然想定されるように徐々に増加する。しかし、バイオバーデンが 80 のとき  $VD_{max}^{25}$  は最大となり、これより大きいバイオバーデンでは、対応する  $VD_{max}$  値は減少する。 $VD_{max}^{15}$  の値でも増加してから減少に転ずるといった類似の挙動が見られる（表 10 参照）。この挙動は  $VD_{max}$  値の表又は計算の誤りではなく、 $VD_{max}$  法に方法 1 と同等の安全度を見込んだため生じた必然的な結果である（参考文献[17]参照）。

## 9.2 複数製造バッチに $VD_{max}^{25}$ 法を適用する手順

### 9.2.1 一般

9.2.1.1 この方法は、製品のバッチ平均バイオバーデンが 1 000 以下の場合だけに適用しなければならない。

**注記** 三つのバッチ平均バイオバーデン（9.2.3.2 参照）の全てが 1 000 以下でなければならない。

9.2.1.2 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品試料に  $VD_{max}^{25}$  法を適用する場合は、表 1 に従って製品試料全体を用いなければならないが、平均バイオバーデンが 0.9 を超える製品については、SIP を用いてもよい（5.2.5 参照）。

9.2.1.3  $VD_{max}^{25}$  法を適用するには、次の 5 段階の手順を実施しなければならない。

**注記** 実施例は、11.3 を参照。

### 9.2.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2 及び 5.3 に従って、独立した三つの製造バッチからそれぞれ 10 個の製品試料を採取する。

**注記** SIP が 1 未満の場合は、その妥当性を検証するために、追加の製品が必要になることがある（5.2.5 参照）。

### 9.2.3 第 2 段階：平均バイオバーデンの決定

9.2.3.1 バイオバーデンの決定には、補正係数（JIS T 11737-1 参照）を適用する。

9.2.3.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、次を計算する。

- 三つの製品バッチのそれぞれについての製品試料の平均バイオバーデン（バッチ平均バイオバーデン）
- 全ての製品試料の平均バイオバーデン（全平均バイオバーデン）

**注記 1** バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合（例えば、10 未満）は、バッチ平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい（5.2.5 参照）。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。

9.2.3.3 三つのバッチ平均バイオバーデンと全平均バイオバーデンとを比較して、バッチ平均バイオバーデンのいずれかが全平均バイオバーデンの 2 倍以上であるかを調べる。

### 9.2.4 第3段階： $VD_{\max}^{25}$ の取得

次のいずれかを用いて、表9から平均バイオバーデンに対応する  $SIP = 1.0 VD_{\max}^{25}$  を求める。

- a) バッチ平均バイオバーデンのいずれか一つが、全平均バイオバーデンの2倍以上の場合は、バッチ平均バイオバーデンの最大値を用いる。
- b) それぞれのバッチ平均バイオバーデンが、全平均バイオバーデンの2倍未満の場合は、全平均バイオバーデンを用いる。

SIP が 1.0 で平均バイオバーデンが表9にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いる。

SIP が 1.0 未満の場合は、SIP 平均バイオバーデンを SIP で除して製品試料全体 (SIP は 1.0) に対する平均バイオバーデンを計算する。平均バイオバーデンが表9にない場合は、 $SIP = 1.0 VD_{\max}^{25}$  を求めるために、平均バイオバーデンより大きく、表にある最も近い値を用い、かつ、対応する SIP 線量減少係数を用いる。

**注記** 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品には、1.0 未満の SIP を使用してはならない (9.2.1.2 参照)。

式(10)を用いて  $SIP VD_{\max}^{25}$  を計算する (参考文献[17]参照)。

$$SIP VD_{\max}^{25} \text{ 線量} = (SIP = 1.0 VD_{\max}^{25}) + (SIP \text{ 線量減少係数}) \times \log(SIP) \dots (10)$$

表 9 - 平均バイオバーデンが 1 000 以下の場合の  $VD_{\max}^{25}$  及び SIP 線量減少係数の値

平均バイオバーデン	SIP = 1.0 $VD_{\max}^{25}$ kGy	SIP 線量減少係数 kGy	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 $VD_{\max}^{25}$ kGy	SIP 線量減少係数 kGy
0.1	0.0	a)	40	8.6	3.29
0.15	0.9	a)	45	8.7	3.27
0.20	1.4	a)	50	8.8	3.25
0.25	1.8	a)	55	8.9	3.23
0.30	2.2	a)	60	8.9	3.21
0.35	2.5	a)	65	9.0	3.20
0.40	2.7	a)	70	9.1	3.19
0.45	2.9	a)	75	9.1	3.17
0.50	3.1	a)	80	9.2	3.15
0.60	3.4	a)	85	9.1	3.11
0.70	3.6	a)	90	9.1	3.08
0.80	3.8	a)	95	9.1	3.05
0.90	4.0	a)	100	9.0	3.01
1.0	4.2	4.17	110	9.0	2.96
1.5	4.8	4.05	120	9.0	2.91
2.0	5.2	3.97	130	8.9	2.86
2.5	5.5	3.91	140	8.9	2.83
3.0	5.7	3.86	150	8.9	2.79
3.5	5.9	3.82	160	8.8	2.76
4.0	6.1	3.79	170	8.8	2.72
4.5	6.2	3.76	180	8.8	2.69
5.0	6.3	3.73	190	8.7	2.67
5.5	6.5	3.71	200	8.7	2.64
6.0	6.6	3.69	220	8.7	2.60
6.5	6.7	3.67	240	8.6	2.56
7.0	6.7	3.65	260	8.6	2.52
7.5	6.8	3.64	280	8.6	2.49
8.0	6.9	3.62	300	8.6	2.46
8.5	7.0	3.61	325	8.5	2.43
9.0	7.0	3.59	350	8.5	2.40
9.5	7.1	3.58	375	8.5	2.37
10	7.1	3.57	400	8.4	2.34
11	7.2	3.55	425	8.4	2.32
12	7.3	3.53	450	8.4	2.30
13	7.4	3.51	475	8.4	2.28
14	7.5	3.50	500	8.4	2.26
15	7.6	3.48	525	8.3	2.24
16	7.6	3.47	550	8.3	2.22
17	7.7	3.46	575	8.3	2.21
18	7.8	3.45	600	8.3	2.19
19	7.8	3.43	650	8.3	2.16
20	7.9	3.42	700	8.2	2.14
22	8.0	3.40	750	8.2	2.12
24	8.1	3.39	800	8.2	2.09
26	8.1	3.37	850	8.2	2.07
28	8.2	3.36	900	8.1	2.05
30	8.3	3.34	950	8.1	2.04
35	8.4	3.31	1 000	8.1	2.02

注記 SIP = 1.0  $VD_{\max}^{25}$  が 0.0 kGy の場合には、製品試料は照射しない。

注 a) 適用せず。平均バイオバーデンが 0.9 以下では、製品全体 (SIP は 1.0) を用いるので SIP 減少係数はない。

## 9.2.5 第4段階：検定線量試験の実施

9.2.5.1 単一製造バッチの製品から10個の製品試料を採取する。第4段階で実施するための10個の製品試料は、第2段階のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は通常の生産条件で製造した第4のバッチから採取してもよい(5.3参照)。

9.2.5.2 表9から得た $VD_{max}^{25}$ 又は式(10)で求めた $VD_{max}^{25}$ のうち適切な方でこれらの製品試料を照射する。製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{25}$ からその10%を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{25}$ の90%未満ではない方がよい。線量を測定する(5.5参照)。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{25}$ からその10%を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{25}$ の90%未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が $VD_{max}^{25}$ の90%未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合(9.2.6.1参照)には、検定線量試験をやり直す必要はない。

9.2.5.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験(5.4.1参照)を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

## 9.2.6 第5段階：結果の判定

9.2.6.1 実施した10個の無菌性の試験で陽性数が1以下の場合は、検定線量試験は合格であり滅菌線量として25 kGyは実証されたものとする。

9.2.6.2 無菌性の試験で陽性数が2の場合は、確認検定線量試験(9.2.7参照)を実施する。

9.2.6.3 無菌性の試験で陽性数が3以上の場合は、滅菌線量は不十分な可能性があり検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な $VD_{max}^{25}$ の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に10個の製品試料を使用して検定線量試験をやり直す。是正処置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する $VD_{max}^{25}$ (9.2.4)を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ $VD_{max}^{25}$ を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、9.2.6に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な $VD_{max}^{25}$ の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した25 kGyの滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない(箇条6参照)。

## 9.2.7 確認検定線量試験

### 9.2.7.1 一般

確認検定線量試験(9.2.6.2参照)を実施するには、次の3段階の手順を実施しなければならない。

### 9.2.7.2 第1段階：製品サンプルの入手

単一製造バッチの製品から10個の製品試料を採取する。確認検定線量試験を実施するための10個の製品試料は、第2段階(9.2.3参照)のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は第4段階(9.2.5参照)で用いた第4のバッチ若しくは通常の生産条件で製造したバッチから採取してもよい(5.3参照)。

### 9.2.7.3 第2段階：確認検定線量試験の実施

9.2.7.3.1 9.2.4で求めた $VD_{max}^{25}$ でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{25}$ からその10%を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満ではない方がよい。  
線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{25}$  からその 10 % を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（9.2.7.4.1 参照）には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

9.2.7.3.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

### 9.2.7.4 第3段階：結果の判定

9.2.7.4.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がなく、25 kGy を実証するために実施した検定線量試験及び確認検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数の合計が 2 の場合は、確認検定線量試験は合格であり滅菌線量として 25 kGy は実証されたものとする。

9.2.7.4.2 無菌性の試験で陽性が得られた場合は、滅菌線量は不十分な可能性があり確認検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して最初と同じ  $VD_{max}^{25}$  を用いて確認検定線量試験をやり直す。やり直した確認検定線量試験の結果は、9.2.7.4 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 25 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

## 9.3 単一製造バッチに $VD_{max}^{25}$ 法を適用する手順

### 9.3.1 理論的根拠

この方法は  $VD_{max}^{25}$  法の変法であり、単一製造バッチの滅菌線量としての 25 kGy の実証だけに用いることを目的としている。

### 9.3.2 一般

9.3.2.1 この方法は、製品の平均バイオバーデンが 1 000 以下の場合だけに適用しなければならない。

9.3.2.2 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品試料に  $VD_{max}^{25}$  法を適用する場合は、表 1 に従って製品試料全体を用いなければならないが、平均バイオバーデンが 0.9 を超える製品については、SIP を用いてもよい（5.2.5 参照）。

9.3.2.3 この  $VD_{max}^{25}$  法の変法を適用するには、次の 5 段階の手順を実施しなければならない。

### 9.3.3 第1段階：製品サンプルの入手

5.1、5.2 及び 5.3 に従って、単一バッチから 10 個の製品試料を採取する。

注記 SIP が 1 未満の場合は、その妥当性を検証するために、追加の製品が必要になることがある（5.2.5 参照）。

### 9.3.4 第2段階：平均バイオバーデンの決定

9.3.4.1 バイオバーデンの決定には、補正係数（JIS T 11737-1 参照）を適用する。

9.3.4.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、平均バイオバーデンを計算する。

注記 1 バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場

合（例えば，10 未満）は，平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は，SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず，むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい（5.2.5 参照）。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は，検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において，バイオバーデンの検出限界を使用することは，真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は，検定線量試験の検証に影響することがある。

### 9.3.5 第 3 段階： $VD_{max}^{25}$ の取得

表 9 から平均バイオバーデンに対応する  $SIP = 1.0 VD_{max}^{25}$  を求める。

SIP が 1.0 で平均バイオバーデンが表 9 にない場合は，平均バイオバーデンよりも大きく，表にある最も近い値を用いる。

SIP が 1.0 未満の場合は，SIP 平均バイオバーデンを SIP で除して製品試料全体（SIP は 1.0）に対する平均バイオバーデンを計算する。平均バイオバーデンが表 9 にない場合は  $SIP = 1.0 VD_{max}^{25}$  を求めるために，平均バイオバーデンよりも大きく，表にある最も近い値を用い，かつ，対応する SIP 線量減少係数を用いる。

**注記** 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品には，1.0 未満の SIP を使用してはならない（9.3.2.2 参照）。式(10)を用いて  $SIP VD_{max}^{25}$  を計算する（9.2.4 参照）。

### 9.3.6 第 4 段階：検定線量試験の実施

9.3.6.1 単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

9.3.6.2 表 9 から得た  $VD_{max}^{25}$  又は式(10)で求めた  $VD_{max}^{25}$  のうち適切な方でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は， $VD_{max}^{25}$  からその 10 % を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は， $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が， $VD_{max}^{25}$  からその 10 % を超えた場合は，検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が， $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満の場合は，検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満で，無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（9.3.7.1 参照）には，検定線量試験をやり直す必要はない。

9.3.6.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い，無菌性の試験の陽性数を記録する。

### 9.3.7 第 5 段階：結果の判定

9.3.7.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合は，検定線量試験は合格であり滅菌線量として 25 kGy は実証されたものとする。

9.3.7.2 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は，確認検定線量試験（9.3.8 参照）を実施する。

9.3.7.3 無菌性の試験で陽性数が 3 以上の場合は，滅菌線量は不十分な可能性があり検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が，不適切なバイオバーデンの決定，不適切な無菌性の試験の実施，不適切な  $VD_{max}^{25}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は，是正処置を行った後に，更に 10 個の製品試料を使用して検定線量試験をやり直す。是正処置の結果，平均バイオバーデンの評価を変更した場合は，変更後の平均バイオバーデンに相当する  $VD_{max}^{25}$ （9.3.5）を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には，不合格となった検定線量試験と同じ  $VD_{max}^{25}$  を使用する。やり直した検定線量試験の結果は，9.3.7 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 25 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

### 9.3.8 確認検定線量試験

#### 9.3.8.1 一般

確認検定線量試験（9.3.7.2 参照）を実施するには、次の 3 段階の手順を実施しなければならない。

#### 9.3.8.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

この単一バッチを保管する場合は、製品の微生物の生育を支持する能力を考慮することが望ましい。

#### 9.3.8.3 第 2 段階：確認検定線量試験の実施

##### 9.3.8.3.1 9.3.5 で求めた $VD_{max}^{25}$ でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は  $VD_{max}^{25}$  からその 10 % を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{25}$  からその 10 % を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{25}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（9.3.8.4.1 参照）には、検定線量試験をやり直す必要はない。

9.3.8.3.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### 9.3.8.4 第 3 段階：結果の判定

9.3.8.4.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がなく、25 kGy を実証するために実施した検定線量試験及び確認検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数の合計が 2 の場合は、確認検定線量試験は合格であり滅菌線量として 25 kGy は実証されたものとする。

9.3.8.4.2 無菌性の試験で陽性が得られた場合は、滅菌線量は不十分な可能性があり確認検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して最初と同じ  $VD_{max}^{25}$  を用いて確認検定線量試験をやり直す。やり直した確認検定線量試験の結果は、9.3.8.4 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 25 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

### 9.4 複数バッチに $VD_{max}^{15}$ 法を適用する手順

#### 9.4.1 一般

9.4.1.1 この方法は、製品のバッチ平均バイオバーデンが 1.5 以下の場合だけに適用しなければならない。

注記 三つのバッチ平均バイオバーデン（9.4.3.2 参照）の全てが 1.5 以下でなければならない。

9.4.1.2  $VD_{max}^{15}$  法を適用する場合は、表 1 に従って製品試料全体（SIP は 1.0）を使用しなければならない。

9.4.1.3  $VD_{\max}^{15}$ 法を適用するには、次の5段階の手順を実施しなければならない。

注記 実施例は、11.3を参照。

#### 9.4.2 第1段階：製品サンプルの入手

5.1及び5.3に従って、独立した三つの製造バッチからそれぞれ10個の製品試料を採取する。

#### 9.4.3 第2段階：平均バイオバーデンの決定

9.4.3.1 バイオバーデンの決定には、補正係数（JIS T 11737-1 参照）を適用する。

9.4.3.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、次を計算する。

- 三つのバッチのそれぞれについての製品試料の平均バイオバーデン（バッチ平均バイオバーデン）
- 全ての製品試料の平均バイオバーデン（全平均バイオバーデン）

注記1 バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合（例えば、 $VD_{\max}^{15}$ では1.5未満）は、バッチ平均バイオバーデンの決定のため10個の製品試料をまとめてよい。

注記2 バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用すると、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。

9.4.3.3 三つのバッチ平均バイオバーデンと全平均バイオバーデンとを比較して、バッチ平均バイオバーデンのいずれかが全平均バイオバーデンの2倍以上であるかを調べる。

#### 9.4.4 第3段階： $VD_{\max}^{15}$ の取得

次のいずれかを用いて、表10から平均バイオバーデンに対応する  $SIP = 1.0 VD_{\max}^{15}$  を求める。

- バッチ平均バイオバーデンのいずれかが一つが、全平均バイオバーデンの2倍以上の場合は、バッチ平均バイオバーデンの最大値を用いる。
- それぞれのバッチ平均バイオバーデンが、全平均バイオバーデンの2倍未満の場合は、全平均バイオバーデンを用いる。

平均バイオバーデンが表10にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いる。

表10 - 平均バイオバーデンが1.5以下の場合の  $VD_{\max}^{15}$  の値

平均バイオバーデン	$SIP = 1.0 VD_{\max}^{15}$ kGy	平均バイオバーデン	$SIP = 1.0 VD_{\max}^{15}$ kGy
0.1	0.0	0.50	1.8
0.15	0.5	0.60	2.0
0.20	0.9	0.70	2.2
0.25	1.1	0.80	2.3
0.30	1.3	0.90	2.2
0.35	1.5	1.0	2.1
0.40	1.6	1.5	1.7
0.45	1.7		

注記  $SIP = 1.0 VD_{\max}^{15}$  が 0.0 kGy の場合には、製品試料は照射しない。

#### 9.4.5 第4段階：検定線量試験の実施

9.4.5.1 単一製造バッチの製品から10個の製品試料を採取する。第4段階で実施するための10個の製品

試料は、第 2 段階のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は通常の生産条件で製造した第 4 のバッチから採取してもよい (5.3 参照)。

#### 9.4.5.2 表 10 から得た $VD_{max}^{15}$ でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{15}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する (5.5 参照)。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{15}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合 (9.4.6.1 参照) には、検定線量試験をやり直す必要はない。

#### 9.4.5.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

### 9.4.6 第 5 段階：結果の判定

9.4.6.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合には、検定線量試験は合格であり滅菌線量として 15 kGy は実証されたものとする。

9.4.6.2 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は、確認検定線量試験 (9.4.7 参照) を実施する。

9.4.6.3 無菌性の試験で陽性数が 3 以上の場合には、滅菌線量は不十分な可能性があり検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して検定線量試験をやり直す。是正処置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する  $VD_{max}^{15}$  (9.4.4) を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ  $VD_{max}^{15}$  を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、9.4.6 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 15 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない (箇条 6 参照)。

### 9.4.7 確認検定線量試験

#### 9.4.7.1 一般

確認検定線量試験 (9.4.6.2 参照) を実施するには、次の 3 段階の手順を実施しなければならない。

#### 9.4.7.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。確認検定線量試験を実施するための 10 個の製品試料は、第 2 段階 (9.4.3 参照) のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は第 4 段階 (9.4.5 参照) で用いた第 4 のバッチ若しくは通常の生産条件で製造したバッチから採取してもよい (5.3 参照)。

#### 9.4.7.3 第 2 段階：確認検定線量試験の実施

##### 9.4.7.3.1 9.4.4 で求めた $VD_{max}^{15}$ でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{15}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満ではない方がよい。  
線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{15}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（9.4.7.4.1 参照）には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

9.4.7.3.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### 9.4.7.4 第3段階：結果の判定

9.4.7.4.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がなく、15 kGy を実証するために実施した検定線量試験及び確認検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数の合計が 2 の場合は、確認検定線量試験は合格であり滅菌線量として 15 kGy は実証されたものとする。

9.4.7.4.2 無菌性の試験で陽性が得られた場合は、滅菌線量は不十分な可能性があり確認検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して最初に用いたのと同じ  $VD_{max}^{15}$  で確認検定線量試験をやり直す。やり直した確認検定線量試験の結果は、9.4.7.4 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 15 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

### 9.5 単一製造バッチに $VD_{max}^{15}$ 法を適用する手順

#### 9.5.1 理論的根拠

この方法は  $VD_{max}^{15}$  法の変法であり、単一製造バッチの滅菌線量としての 15 kGy の実証だけに用いることを目的としている。

#### 9.5.2 一般

9.5.2.1 この方法は、製品の平均バイオバーデンが 1.5 以下の場合だけに適用しなければならない。

9.5.2.2  $VD_{max}^{15}$  法を適用する場合は、表 1 に従って製品試料全体（SIP は 1.0）を用いなければならない。

9.5.2.3 この  $VD_{max}^{15}$  法の変法を適用するには、次の 5 段階の手順を実施しなければならない。

#### 9.5.3 第1段階：製品サンプルの入手

5.1 及び 5.3 に従って、単一バッチから 10 個の製品試料を採取する。

#### 9.5.4 第2段階：平均バイオバーデンの決定

9.5.4.1 バイオバーデンの決定には、補正係数（JIS T 11737-1 参照）を適用する。

9.5.4.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、平均バイオバーデンを計算する。

**注記 1** バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合（例えば、 $VD_{max}^{15}$  では 1.5 未満）は、平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用するこ

とは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。

#### 9.5.5 第3段階：VD<sub>max</sub><sup>15</sup>の取得

表 10 から平均バイオバーデンに対応する  $SIP = 1.0VD_{max}^{15}$  を求める。

平均バイオバーデンが表 10 にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いる。

#### 9.5.6 第4段階：検定線量試験の実施

9.5.6.1 単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

9.5.6.2 表 10 から得た VD<sub>max</sub><sup>15</sup> でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、VD<sub>max</sub><sup>15</sup> からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、VD<sub>max</sub><sup>15</sup> の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する (5.5 参照)。

製品試料に照射した最大線量が、VD<sub>max</sub><sup>15</sup> からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、VD<sub>max</sub><sup>15</sup> の 90 % 未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が VD<sub>max</sub><sup>15</sup> の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合 (9.5.7.1 参照) には、検定線量試験をやり直す必要はない。

9.5.6.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### 9.5.7 第5段階：結果の判定

9.5.7.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合には、検定線量試験は合格であり滅菌線量として 15 kGy は実証されたものとする。

9.5.7.2 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は、確認検定線量試験 (9.5.8 参照) を実施する。

9.5.7.3 無菌性の試験で陽性数が 3 以上の場合には、滅菌線量は不十分な可能性があり検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な VD<sub>max</sub><sup>15</sup> の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して検定線量試験をやり直す。是正処置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する VD<sub>max</sub><sup>15</sup> (9.5.5) を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ VD<sub>max</sub><sup>15</sup> を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、9.5.7 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な VD<sub>max</sub><sup>15</sup> の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 15 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない (箇条 6 参照)。

#### 9.5.8 確認検定線量試験

##### 9.5.8.1 一般

確認検定線量試験 (9.5.7.2 参照) を実施するには、次の 3 段階の手順を実施しなければならない。

##### 9.5.8.2 第1段階：製品サンプルの入手

単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

この単一バッチを保管する場合は、製品の微生物の生育を支持する能力を考慮することが望ましい。

### 9.5.8.3 第2段階：確認検定線量試験の実施

#### 9.5.8.3.1 9.5.5 で求めた $VD_{max}^{15}$ でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{15}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満ではない方がよい。  
線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{15}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（9.5.8.4.1 参照）には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

9.5.8.3.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

### 9.5.8.4 第3段階：結果の判定

9.5.8.4.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がなく、15 kGy を実証するために実施した検定線量試験及び確認検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数の合計が 2 の場合は、確認検定線量試験は合格であり滅菌線量として 15 kGy は実証されたものとする。

9.5.8.4.2 無菌性の試験で陽性が得られた場合は、滅菌線量は不十分な可能性があり確認検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して最初に用いたのと同じ  $VD_{max}^{15}$  で確認検定線量試験をやり直す。やり直した確認検定線量試験の結果は、9.5.8.4 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した 15 kGy の滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない（箇条 6 参照）。

## 9A $VD_{max}^{SD}$ 法 - 滅菌線量としての 17.5 kGy, 20 kGy, 22.5 kGy, 27.5 kGy, 30 kGy, 32.5 kGy 又は 35 kGy の実証

$VD_{max}^{SD}$  法による滅菌線量の実証は、JA.2 及び JA.3 による。

## 10 滅菌線量監査

### 10.1 目的及び頻度

滅菌線量が確立した後は、滅菌線量の継続した妥当性を確認するため定期的に滅菌線量監査を実施しなければならない。滅菌線量監査の全ての結果は、製品ファミリーを構成する全ての製品に適用しなければならない（箇条 4 参照）。

滅菌線量監査の実施頻度は、JIS T 0806-1:2010 の 12.1 に従わなければならない。製品を製造していない期間の滅菌線量監査は必要ではない。また、滅菌線量監査と同時に、バイオバーデンの決定及び環境並びに製造管理のレビューを実施することが望ましい。このレビューで管理が不十分であると認められた場合は、適切な処置を講じるのが望ましい。

## 10.2 方法 1, 方法 2A 又は方法 2B を用いて確立した滅菌線量監査の手順

### 10.2.1 一般

10.2.1.1 方法 1 又は方法 2A を用いて確立した滅菌線量に対する滅菌線量監査を実施する場合は, 最初の滅菌線量を確立したときと同一の SIP を使用する。

注記 方法 2B は, 製品試料全体を使用することが要求される [ 8.3.1.1 a)参照 ]

10.2.1.2 滅菌線量監査を適用するには, 次の 4 段階の手順を実施しなければならない。

注記 実施例は, 11.4 及び 11.5 を参照。

### 10.2.2 第 1 段階: 製品サンプルの入手

5.1, 5.2 ( 該当する場合 ) 及び 5.3 に従って, 単一製造バッチ製品から 110 個の製品試料を採取する。

### 10.2.3 第 2 段階: 平均バイオバーデンの決定

10 個の製品試料のバイオバーデンを決定し, 平均バイオバーデンを計算する。最初の滅菌線量の確立に補正係数 ( JIS T 11737-1 参照 ) を適用した場合は, バイオバーデン決定の最新のバリデーションで得られた補正係数を用いる。

注記 1 バイオバーデンは, 通常, 個別の製品試料について決定するが, バイオバーデンが小さい場合 ( 例えば, 10 未満 ) は, 平均バイオバーデン決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は, SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず, むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい ( 5.2.5 参照 ) 。

注記 2 バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は, 検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において, バイオバーデンの検出限界を使用することは, 真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は, 検定線量試験の検証に影響することがある。

注記 3 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ことを目的としているのではなく, プロセスの監視及び管理のために使用する ( 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 ) 。

### 10.2.4 第 3 段階: 検定線量試験の実施

10.2.4.1 100 個の製品試料を最新の線量設定試験で得られた検定線量又は  $D^{**}$ , 又は該当する場合, 滅菌線量の増加の結果による最新の滅菌線量監査で得られた調整線量 ( 10.2.6.4 参照 ) で照射する。適用可能な場合, 滅菌線量が再確立するまで, 調整線量を使用する。

方法 1 で確立した滅菌線量監査では, 製品試料に照射した最大線量は, 検定線量からその 10 % を超えてはならない。方法 2A 又は 2B で確立した滅菌線量監査では, 製品試料に照射した最大線量は,  $D^{**}$  からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

方法 1 で確立した滅菌線量監査では, 製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は, 検定線量の 90 % 未満ではない方がよい。方法 2A 又は 2B で確立した滅菌線量監査では, この平均線量は  $D^{**}$  の 90 % 又は  $D^{**}$  から 1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満ではない方がよい。

線量を測定する ( 5.5 参照 ) 。

方法 1 で確立した滅菌線量監査では, 製品試料に照射した最大線量が, 検定線量からその 10 % を超えた場合, 又は方法 2A 若しくは 2B で確立した滅菌線量監査では, 製品試料に照射した最大線量が,  $D^{**}$  からその 10 % 又は 1.0 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は, 検定線量試験をやり直さなければならない。

方法 1 で確立した滅菌線量監査では, 製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が検定線量の 90 % 未満, 又は方法 2A 若しくは 2B で確立した滅菌線量監査では, この平均線量が 90 % 又は  $D^{**}$  から

1.0 kGy を減じた線量のいずれか小さい方の線量未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この検定線量試験のやり直しの条件が適用できても、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（10.2.5.1 参照）には、検定線量試験をやり直す必要はない。

10.2.4.2 照射した製品試料を最初の滅菌線量の確立で使用した培地及び培養条件で個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### 10.2.5 第4段階：結果の判定

10.2.5.1 実施した 100 個の無菌性の試験で陽性数が 2 以下の場合、滅菌線量監査は合格である。

10.2.5.2 無菌性の試験の陽性数が 3 以上の場合、滅菌線量は不十分であり滅菌線量監査は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な検定線量又は  $D^{**}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後、できる限り早く 100 個の製品試料を用いて、不合格となった滅菌線量監査で用いたのと同じ検定線量又は  $D^{**}$  で検定線量試験をやり直す。やり直した検定線量試験の結果は、10.2.5 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な検定線量又は  $D^{**}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合は、次による。

- a) 無菌性の試験の陽性数が 3 又は 4 の場合は、直ちに線量を増加する（10.2.6 参照）。更に 100 個の製品試料を用いて、不合格となった滅菌線量監査で用いたのと同じ検定線量又は  $D^{**}$  で検定線量試験をやり直す。やり直した検定線量試験の結果は、10.2.5.3 に従って判定する。
- b) 無菌性の試験の陽性数が 5 以上、15 以下の場合、直ちに線量を増加（10.2.6 参照）し、できる限り早く最初の線量設定法、又は他の線量設定法で滅菌線量を再確立する（10.4 参照）。滅菌線量を再確立するまで、増加した滅菌線量を継続して使用する。
- c) 無菌性の試験で陽性数が 16 以上の場合、既に確立している滅菌線量での滅菌を中止する（10.4 参照）。滅菌線量の増加はしてはならず、他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立するまで滅菌を再開してはならない。

10.2.5.3 10.2.5.2 a) に従って実施したやり直した検定線量試験の結果の判定は、次のとおりである。

- a) 実施した 100 個の無菌性の試験で陽性数が 2 以下で、環境及び製造状態の管理であらかじめ規定した仕様を外れる数値がなく、かつ、バイオバーデンの決定の結果で規定したバイオバーデンの限度を外れる数値がない場合は、既に確立されている滅菌線量を使用して再開する。数値が仕様を超えた場合は、原因を調査し、是正し、既に確立されている滅菌線量を使用して再開する。
- b) 無菌性の試験で陽性数が 3 又は 4 の場合は、直ちに最初の線量設定法、又は他の線量設定法で滅菌線量を再確立する（10.4 参照）。滅菌線量を再確立するまで、増加した滅菌線量を継続して使用する（箇条 6 参照）。
- c) 無菌性の試験で陽性数が 5 以上、15 以下の場合、直ちに他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立する（10.4 参照）。やり直した検定線量試験による結果を用いて滅菌線量を増加し、滅菌線量を再確立するまで、増加した滅菌線量を継続して使用する。
- d) 無菌性の試験で陽性数が 16 以上の場合、直ちに滅菌を中止し、他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立する（10.4 参照）。滅菌線量を再確立するまで滅菌を再開してはならない。

#### 10.2.6 方法 1、方法 2A 又は方法 2B を用いて確立した滅菌線量の増加

##### 10.2.6.1 一般

方法 1、方法 2A 又は方法 2B を用いて確立した滅菌線量を増加する方法は、Herring 1999[13]によって提唱された。この方法は、不合格となった滅菌線量監査で得た情報及び方法 2 の基礎となっている原理並び

に製品に存在する最も高い放射線抵抗性をもつ微生物群の抵抗性を安全側に見積もった推定値を併用するものである。

滅菌線量の増加を実施するには、次の4段階を実施しなければならない。

#### 10.2.6.2 第1段階：不合格となった滅菌線量監査から得られたデータの解析

- a) 滅菌線量監査を実施して測定された最大線量を見付け、この値を“最大監査線量”とする。
- b) 滅菌線量監査で認められた無菌性の試験の陽性数を記録し(10.2.5.2及び10.2.5.3参照)、この数を“監査陽性数”とする。

#### 10.2.6.3 第2段階：外挿係数の決定

- a) 監査陽性数に応じて、式(11)又は式(12)を適用してEの値を決定する。

監査陽性数が3以上、9以下の場合は、式(11)を用いる。

$$E = \text{“最大監査線量”} + 2 \text{ kGy} \dots\dots\dots (11)$$

監査陽性数が10以上、15以下の場合は、式(12)を用いる。

$$E = \text{“最大監査線量”} + 4 \text{ kGy} \dots\dots\dots (12)$$

- b) (E - 1)の値に応じて、式(13)又は式(14)を用い外挿係数を計算する。

(E - 1) 9の場合は、式(13)を用いる。

$$\text{外挿係数} = 2 + 0.2 \times (E - 1) \dots\dots\dots (13)$$

9 < (E - 1)の場合は、式(14)を用いる。

$$\text{外挿係数} = 0.4 \times (E - 1) \dots\dots\dots (14)$$

式(13)又は式(14)を用いて計算した値が4.2 kGyを超える場合は、外挿係数を4.2 kGyとする。

#### 10.2.6.4 第3段階：調整線量 (SAL $10^{-2}$ を達成する線量)の計算

式(15)を用いて、調整線量を計算する。

$$\text{調整線量} = \text{“最大監査線量”} + [\log(\text{監査陽性数})] \times (\text{外挿係数}) \dots\dots\dots (15)$$

#### 10.2.6.5 第4段階：増加滅菌線量の計算

方法1及び方法2Aの場合は、式(16)を用いて増加滅菌線量を求める。

$$\text{増加滅菌線量} = \text{調整線量} + [-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2] \times (\text{外挿係数}) \dots\dots (16)$$

方法2Bの場合は、式(17)を用いて増加滅菌線量を求める。

$$\text{増加滅菌線量} = \text{調整線量} + [-\log(\text{SAL}) - 2] \times (\text{外挿係数}) \dots\dots\dots (17)$$

### 10.3 $VD_{\max}^{25}$ 法又は $VD_{\max}^{15}$ 法を用いて実証した滅菌線量監査の手順

#### 10.3.1 一般

10.3.1.1  $VD_{\max}^{25}$ 法又は $VD_{\max}^{15}$ 法を用いて確立した滅菌線量に対する滅菌線量監査を実施する場合は、最初の滅菌線量を実証したときと同一のSIPを使用する。

注記  $VD_{\max}^{15}$ 法は、製品試料全体を使用することが要求される(9.4.1.2及び9.5.2.2参照)。

10.3.1.2 滅菌線量監査を適用するには、次の4段階の手順を実施しなければならない。

注記 実施例は、11.6を参照。

#### 10.3.2 第1段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2(該当する場合)及び5.3に従って、単一製造バッチの製品から20個の製品試料を採取する。

#### 10.3.3 第2段階：平均バイオバーデンの決定

10.3.3.1 バイオバーデン決定の最新のバリデーションで得られた補正係数を用いる。

10.3.3.2 10個の製品試料のバイオバーデンを決定し、平均バイオバーデンを計算する。

注記1 バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場

合（例えば、 $VD_{max}^{25}$ 法の場合は 10 未満、 $VD_{max}^{15}$ 法の場合は 1.5 未満）は、平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい（5.2.5 参照）。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。

**注記 3** 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ことを目的としているのではなく、プロセスの監視及び管理のために使用する（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）。

### 10.3.4 第 3 段階：検定線量試験の実施

**10.3.4.1** 最初の滅菌線量の実証試験で得られた  $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  の該当する方で 10 個の製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{25}$  の場合はその 10 %、 $VD_{max}^{15}$  の場合はその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{25}$  の場合はその 10 %、 $VD_{max}^{15}$  の場合はその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満の場合には、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が、 $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（10.3.5.1 参照）には、検定線量試験をやり直す必要はない。

**10.3.4.2** 照射した製品試料を最初の滅菌線量の実証試験で使用した培地及び培養条件で個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

### 10.3.5 第 4 段階：結果の判定

**10.3.5.1** 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合は、滅菌線量監査は合格である。

**10.3.5.2** 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は、確認滅菌線量監査（10.3.6 参照）を実施する。

**10.3.5.3** 無菌性の試験で陽性数が 3 以上の場合は、滅菌線量は不十分な可能性があり滅菌線量監査は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、できる限り早く更に 10 個の製品試料を用いて不合格となった滅菌線量監査で用いたのと同じ  $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  で検定線量試験をやり直す。やり直した検定線量試験の結果は、10.3.5 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、次による。

a) 無菌性の試験の陽性数が 3 以上、6 以下の場合は、直ちに線量を増加し（10.3.7 参照）、できる限り早く他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立（10.4 参照）する。滅菌線量を再確立するまで、増加した滅菌線量を継続して使用する。

b) 無菌性の試験で陽性数が 7 以上の場合は、既に確立している滅菌線量での滅菌を中止する（10.4 参照）。

滅菌線量の増加はしてはならず、他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立するまで滅菌を再開してはならない。

### 10.3.6 確認滅菌線量監査

#### 10.3.6.1 一般

10.3.6.1.1  $VD_{\max}^{25}$  法又は  $VD_{\max}^{15}$  法を用いて確立した滅菌線量に対する確認滅菌線量監査を実施する場合は、最初の滅菌線量を実証したときと同一の SIP を使用する。

注記  $VD_{\max}^{15}$  法は、製品試料全体を使用することが要求される（9.4.1.2 及び 9.5.2.2 参照）。

10.3.6.1.2 確認滅菌線量監査を実施する場合は、次の 3 段階の手順を実施しなければならない。

#### 10.3.6.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2（該当する場合）及び 5.3 に従って、単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

確認滅菌線量監査に使用する 10 個の製品試料は、最初の滅菌線量監査（10.3.2 参照）で実施した検定線量試験で使用したバッチ又は通常の生産条件で製造された二つ目のバッチのいずれから採取してもよい（5.3 参照）。

#### 10.3.6.3 第 2 段階：確認検定線量試験の実施

10.3.6.3.1 最初の滅菌線量の実証試験で得られた  $VD_{\max}^{25}$  又は  $VD_{\max}^{15}$  の該当する方で、これらの製品試料を照射する（9.2.4 又は 9.4.4 参照）。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{\max}^{25}$  の場合はその 10 %、 $VD_{\max}^{15}$  の場合はその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{\max}^{25}$  又は  $VD_{\max}^{15}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{\max}^{25}$  の場合はその 10 %、 $VD_{\max}^{15}$  の場合はその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が、 $VD_{\max}^{25}$  又は  $VD_{\max}^{15}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が、 $VD_{\max}^{25}$  又は  $VD_{\max}^{15}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（10.3.6.4 参照）には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

10.3.6.3.2 照射した製品試料を最初の滅菌線量の実証試験で使用した培地及び培養条件で個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### 10.3.6.4 第 3 段階：結果の判定

10.3.5.2 に従って実施した確認検定線量監査の結果の判定は、次による。

- 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がなく、滅菌線量監査で実施した検定線量試験及び確認検定線量試験の合計の陽性数が 2 の場合は、滅菌線量監査は合格である。
- 無菌性の試験で陽性数が 1 以上、4 以下の場合は、直ちに滅菌線量を増加し（10.3.7 参照）、他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立する（10.4 参照）。滅菌線量を再確立するまで、増加した滅菌線量を継続して使用する。
- 無菌性の試験で陽性数が 5 以上の場合は、既に確立している滅菌線量での滅菌を中止する（10.4 参照）。滅菌線量の増加はしてはならず、他の方法（箇条 6 参照）で滅菌線量を再確立するまで滅菌を再開してはならない。

無菌性の試験で陽性数が 1 以上で、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{\max}^{25}$  又は  $VD_{\max}^{15}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後、更に 10 個の製品試料を使

用して最初の滅菌線量の実証試験で用いたのと同じ  $VD_{max}^{25}$  又は  $VD_{max}^{15}$  で確認滅菌線量監査 (10.3.6.3 参照) をやり直す。結果は、上記の a)~c)に従って判定する。

### 10.3.7 $VD_{max}^{25}$ 法又は $VD_{max}^{15}$ 法を用いて実証した滅菌線量の増加

#### 10.3.7.1 $VD_{max}^{25}$ 法

表 11 から、10.3.3 に従って決定した平均バイオバーデンに対応する線量増加値を求める。平均バイオバーデンが表 11 にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いて線量増加値を求める。この線量増加値を用いて、式(18)で増加滅菌線量を計算する。

$$\text{増加滅菌線量 (kGy)} = 25 \text{ kGy} + \text{線量増加値} \dots\dots\dots (18)$$

表 11 - 平均バイオバーデンが 1 000 以下の  $VD_{max}^{25}$  法の線量増加値

平均バイオバーデン	線量増加値 kGy						
0.1	5.0	6.5	3.7	40	3.3	240	3.3
0.15	4.8	7.0	3.7	45	3.3	260	3.3
0.20	4.7	7.5	3.6	50	3.2	280	3.3
0.25	4.6	8.0	3.6	55	3.2	300	3.3
0.30	4.6	8.5	3.6	60	3.2	325	3.3
0.35	4.5	9.0	3.6	65	3.2	350	3.3
0.40	4.5	9.5	3.6	70	3.2	375	3.3
0.45	4.4	10	3.6	75	3.2	400	3.3
0.50	4.4	11	3.6	80	3.2	425	3.3
0.60	4.3	12	3.5	85	3.2	450	3.3
0.70	4.3	13	3.5	90	3.2	475	3.3
0.80	4.2	14	3.5	95	3.2	500	3.3
0.90	4.2	15	3.5	100	3.2	525	3.3
1.0	4.2	16	3.5	110	3.2	550	3.3
1.5	4.0	17	3.5	120	3.2	575	3.3
2.0	4.0	18	3.4	130	3.2	600	3.3
2.5	3.9	19	3.4	140	3.2	650	3.4
3.0	3.9	20	3.4	150	3.2	700	3.4
3.5	3.8	22	3.4	160	3.2	750	3.4
4.0	3.8	24	3.4	170	3.2	800	3.4
4.5	3.8	26	3.4	180	3.2	850	3.4
5.0	3.7	28	3.4	190	3.3	900	3.4
5.5	3.7	30	3.3	200	3.3	950	3.4
6.0	3.7	35	3.3	220	3.3	1 000	3.4

#### 10.3.7.2 $VD_{max}^{15}$ 法

表 12 から、10.3.3 に従って決定した平均バイオバーデンに対応する線量増加値を求める。平均バイオバーデンが表 12 にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い値を用いて線量増加値を求める。この線量増加値を用いて、式(19)で増加滅菌線量を計算する。

$$\text{増加滅菌線量 (kGy)} = 15 \text{ kGy} + \text{線量増加値} \dots\dots\dots (19)$$

表 12 - 平均バイオバーデンが 1.5 以下の  $VD_{max}^{15}$  法の線量増加値

平均バイオバーデン	線量増加値 kGy	平均バイオバーデン	線量増加値 kGy	平均バイオバーデン	線量増加値 kGy	平均バイオバーデン	線量増加値 kGy
0.1	3.0	0.30	2.7	0.50	2.6	0.90	2.6
0.15	2.9	0.35	2.7	0.60	2.6	1.0	2.6
0.20	2.8	0.40	2.7	0.70	2.6	1.5	2.7
0.25	2.8	0.45	2.7	0.80	2.6		

#### 10.4 滅菌線量監査の不合格

滅菌線量監査が不合格で滅菌線量の再確立が必要となった場合は、不合格の原因を調査し、修正及び/又は是正措置を講じなければならない (JIS T 0806-1:2010 の 4.4 参照)。調査の要素として、既に生産した製品に対して規定した SAL の達成について、滅菌線量監査で不合格となった滅菌線量で生産した製品の影響を考慮し、その使用の適合性についてリスク評価しなければならない。調査及びその後の活動は、記録しなければならない (JIS T 0806-1:2010 の 4.1.2 参照)。

注記 滅菌線量が再確立されるまで、当該 SAL の達成に対する影響を決定するのは不可能なことがある。

#### 10A... $VD_{max}^{SD}$ 法を用いて実証したプロセスの有効性の維持

$VD_{max}^{SD}$  法を用いて実証したプロセスの有効性の維持は、JA.4 による。

### 11 実施例

#### 11.1 方法 1 の実施例

方法 1 については、三つの例を示している。最初は SAL  $10^{-3}$  の製品で、製品試料全体 (SIP は 1.0) を検定線量試験に使用した例 (表 13 参照) である。2 番目は SAL  $10^{-6}$  の製品で、製品が大きいためその一部分 (SIP は 1.0 未満) を用いた例 (表 14 参照) である。3 番目は SAL  $10^{-6}$  の製品で、バイオバーデンが 1.0 未満で製品試料全体 (SIP は 1.0) を試験に使用した例 (表 15 参照) である。

表 13 - 滅菌線量の決定 (方法 1, SIP は 1.0)

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-3}$	この例では、最終使用時に要求される SAL は $10^{-3}$ である。
SIP	1.0	バイオバーデン決定及び検定線量試験では、製品全体を使用した。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	382	試験を行った 3 バッチのバッチ平均バイオバーデンは、108, 80, 382 であった。 - 全平均バイオバーデンは 190 であった。 - バッチ平均バイオバーデンの最大値は 382 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値 382 は、全平均バイオバーデンの 2 倍以上なので 382 を用いて検定線量を求めた。
第 3 段階		
検定線量	9.7 kGy	表 5 には平均バイオバーデン 382 の記載がないので、表中にある次に大きな値の 400 を用いた。
第 4 段階		
検定線量試験	9.4 kGy ~ 10.4 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、9.4 kGy ~ 10.4 kGy であった。

表 13 - 滅菌線量の決定 (方法 1, SIP は 1.0)(続き)

用語	数値	説明
第 5 段階		
結果の判定	陽性数 1	製品試料への最大線量は、上限 (10.7 kGy) を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 9.9 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった (9.7 kGy の 90 % は 8.7 kGy)。線量は限度内であり、無菌性の試験の結果は、合格 (すなわち、陽性数は 2 以下) であり検定は合格であった。
第 6 段階		
SAL $10^{-3}$ の滅菌線量	12.9 kGy	表 5 <sup>a)</sup> から平均バイオバーデンの最大値が 382 の場合、SAL $10^{-3}$ に対する滅菌線量は 12.9 kGy であった。
注 <sup>a)</sup> 平均バイオバーデン 382 は表 5 に記載がないので、次に大きな値のバイオバーデン 400 を用いた。		

表 14 - 滅菌線量の決定 (方法 1, SIP は 1.0 未満)

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-6}$	この例では、最終使用時に要求される SAL は $10^{-6}$ である。
SIP	0.05	この製品は無菌性の試験には製品が大きすぎるため、線量設定には製品の 1/20 の部分を使用した。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	59	試験を行った 3 バッチの SIP バッチ平均バイオバーデンは、50, 62, 65 であった。製品試料の 85 % で SIP 当たりの菌数は 2 cfu 以上となり SIP の妥当性が立証された。 - SIP 全平均バイオバーデンは 59 であった。 - SIP バッチ平均バイオバーデンの最大値は 65 であった。 SIP バッチ平均バイオバーデンの最大値 65 は、SIP 全平均バイオバーデンの 2 倍未満のため、59 を用いて検定線量を求めた。
第 3 段階		
検定線量	7.3 kGy	表 5 には平均バイオバーデン 59 の記載がないので、表中にある次に大きな値の 60 を用いた。
第 4 段階		
検定線量試験	6.5 kGy ~ 7.7 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、6.5 kGy ~ 7.7 kGy であった。
第 5 段階		
結果の判定	陽性数 2	製品試料への最大線量は、上限 (8.0 kGy) を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 7.1 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった (7.3 kGy の 90 % は 6.6 kGy)。線量は限度内であり、無菌性の試験の結果は、合格 (すなわち、陽性数は 2 以下) であり検定は合格であった。
第 6 段階		
製品全体の平均バイオバーデン	1 180	製品全体の平均バイオバーデンは、次のように計算した。 $59/0.05 = 1 180$
SAL $10^{-6}$ の滅菌線量	25.2 kGy	表 5 <sup>a)</sup> から製品全体の平均バイオバーデンが 1 180 の場合、SAL $10^{-6}$ に対する滅菌線量は 25.2 kGy であった。
注 <sup>a)</sup> 平均バイオバーデン 1 180 は表 5 に記載がないので、次に大きな値のバイオバーデン 1 200 を用いた。		

表 15 - 滅菌線量の決定（方法 1，SIP は 1.0，バイオバーデンは 1.0 未満）

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-6}$	この例では、最終使用時に要求される SAL は $10^{-6}$ である。
SIP	1.0	バイオバーデンが 1.0 未満の場合、バイオバーデン決定及び検定線量試験には製品全体を使用する必要がある。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	0.63	試験を行った 3 バッチのバッチ平均バイオバーデンは、0.6、0.6、0.7 であった。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 全平均バイオバーデンは 0.63 であった。</li> <li>- バッチ平均バイオバーデンの最大値は 0.7 であった。</li> </ul> バッチ平均バイオバーデンの最大値 0.7 は、全平均バイオバーデンの 2 倍未満のため、0.63 を用いて検定線量を求めた。
第 3 段階		
検定線量	2.7 kGy	表 6 には平均バイオバーデン 0.63 の記載がないので、表中にある次に大きな値の 0.70 を用いた。
第 4 段階		
検定線量試験	2.0 kGy ~ 2.6 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、2.0 kGy ~ 2.6 kGy であった。
第 5 段階		
結果の判定	陽性数 2	製品試料への最大線量は、上限（3.0 kGy）を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 2.3 kGy は、検定線量の 90 % 未満であった（2.7 kGy の 90 % は 2.4 kGy）。この算術平均は下限未満であるが、無菌性の試験の結果は、合格（すなわち、陽性数は 2 以下）であり検定は合格であった。
第 6 段階		
SAL $10^{-6}$ の滅菌線量	13.7 kGy	表 6 <sup>a)</sup> から平均バイオバーデンが 0.63 の場合、SAL $10^{-6}$ に対する滅菌線量は 13.7 kGy であった。
注 <sup>a)</sup> 平均バイオバーデン 0.63 は表 6 に記載がないので、次に大きな値のバイオバーデン 0.70 を用いた。		

## 11.2 方法 2 の実施例

### 11.2.1 一般

方法 2A については、二つの例を示している。1 番目は表 16 ~ 表 20 に示した製品試料全体（SIP は 1.0）を用いて試験する例で、2 番目は表 21 ~ 表 25 に示した製品試料の一部（SIP は 1.0 未満）を用いた例である。方法 2B では、製品試料全体だけを使用することが条件の一つであるため、表 26 ~ 表 30 に記載する例だけを示す。

次の実施例では、単一製造バッチの製品から得られた結果を示す場合には小文字の表記を、三つの製造バッチの製品から得られた結果を示す場合には大文字の表記を採用している。

#### 11.2.2 方法 2A（SIP は 1.0）の実施例

##### 11.2.2.1 第 1 段階：SAL の選択及び製品サンプルの入手

11.2.2.1.1 製品の SAL は  $10^{-6}$  を選択した。線量設定には製品試料全体（SIP は 1.0）を使用することができ、三つのバッチからそれぞれ 280 個の製品試料を無作為に採取した。

11.2.2.1.2 累加線量試験に使用する製品試料の配分を、表 16 に示す。

表 16 - 累加線量ごとの照射に必要な製品試料数

バッチ No.	目標累加線量 (kGy)									第 3 段階 試験用の 製品試料数	必要な製品 試料総数
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280

## 11.2.2.2 第 2 段階：累加線量試験の実施

表 17 に一連の累加線量試験で得られたデータの例を，表 18 にその試験で得られた値を示す。

表 17 - 累加線量試験で得られた代表的なデータ (20 個の製品試料から得られた無菌性の試験の陽性数)

バッチ No.		目標累加線量 (kGy)								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	最大線量 (kGy)	2.2	5.0	5.3	9.0	9.2	11.6	15.0	16.2	19.3
	陽性数	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	最大線量 (kGy)	2.6	3.2	6.6	8.0	9.7	13.0	13.8	15.8	17.9
	陽性数	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	最大線量 (kGy)	2.3	4.2	5.9	7.5	10.7	11.4	13.7	17.5	17.1
	陽性数	18	7	2	2	0	0	0	0	0

注記 それぞれの累加線量での最大線量と最小線量との算術平均は，あらかじめ規定した下限よりも高い。

表 18 - 第 2 段階の計算

用語	数値	説明
バッチ 1 ffp バッチ 2 ffp バッチ 3 ffp	5.0 kGy 2.6 kGy 2.3 kGy	バッチ ffp は，20 個の無菌性の試験のうち，少なくとも一つが陰性となる最初の累加線量である。
A	0.65 kGy	ffp 中央値における無菌性の試験の陽性数を求め，表 7 から A を求める。 例では，ffp 中央値 (2.6 kGy) における陽性数は 11 なので，A は 0.65 kGy であった。
FFP	1.95 kGy	FFP は，三つのバッチ ffp の中央値から A を減じたものである。 例では， $FFP = 2.6 \text{ kGy} - 0.65 \text{ kGy} = 1.95 \text{ kGy}$
バッチ 1 $d^*$ バッチ 2 $d^*$ バッチ 3 $d^*$	9.0 kGy 6.6 kGy 10.7 kGy	バッチ $d^*$ は，a) 又は b) の線量である。 a) 2 回連続して陽性がなく，それ以後に 2 以上の陽性がない累加線量のうち，小さい方の線量。 b) 陽性数が 1 であり，その直前の線量の無菌性の試験では陽性がなく，かつ，それ以後は全て陰性となる最初の累加線量。
$D^*$	9.0 kGy	$D^*$ は三つのバッチ $d^*$ の中央値である。ただし，いずれかのバッチ $d^*$ が $d^*$ の中央値より 5.0 kGy 以上の場合には， $D^*$ はバッチ $d^*$ の最大値を用いる。
CD*バッチ	バッチ 1	CD*バッチは， $D^*$ に等しくなる $d^*$ をもつバッチである。複数の $d^*$ が $D^*$ に等しくなる場合には，一つを無作為に選び CD*バッチとする。

## 11.2.2.3 第 3 段階：検定線量試験の実施

表 19 に第 3 段階で得られた数値を示す。

表 19 - 第 3 段階の計算

用語	数値	説明
$D^*$	9.0 kGy	第 2 段階の試験から
検定線量試験	7.0 kGy ~ 8.0 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は, 7.0 kGy ~ 8.0 kGy であった。
$DD^*$	8.0 kGy	$DD^*$ は, 検定線量試験での最大線量である。 線量が上限又は下限を超えたときは, $CD^*$ の値によって措置が異なる(8.2.4 参照)。例では, $DD^*$ は上限(10.0 kGy)を超えていなかった。 製品への $DD^*$ と最小線量との算術平均(7.5 kGy)は, 下限(8.0 kGy)未満であった。 <b>注記</b> このような状況で $CD^*$ が 16 以上であれば, 検定線量試験はやり直してもよい。
$CD^*$	2	$CD^*$ は, 検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数である。 例では, 無菌性の試験で陽性数は 2 であり, これは合格である。
FNP	8.0 kGy	例では, $CD^*$ は 2 であり, FNP は $DD^*$ と等しく 8.0 kGy である。

## 11.2.2.4 第 4 段階及び第 5 段階：結果の判定及び滅菌線量の確立

表 20 に滅菌線量を確立するための計算を示す。

表 20 - 第 4 段階及び第 5 段階の滅菌線量を確立するための計算

用語	数値	説明
$CD^*$	2	第 3 段階の試験から
$DD^*$	8.0 kGy	第 3 段階の試験から
FNP	8.0 kGy	第 3 段階の試験から
FFP	1.95 kGy	第 2 段階の試験から
FNP - FFP	6.05 kGy	例では, $(FNP - FFP) = 8.0 \text{ kGy} - 1.95 \text{ kGy}$ $= 6.05 \text{ kGy}$ <b>注記</b> $(FNP - FFP) < 0$ の場合, $(FNP - FFP) = 0$ とする。
$DS$	3.21 kGy	$(FNP - FFP) < 10$ の場合, $DS = 2 + 0.2 \times (FNP - FFP)$ [式(3)] 例では, $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2 \times (6.05) \text{ kGy}$ $= 3.21 \text{ kGy}$
$D^{**}$	9.0 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)] \times DS$ [式(5)] <b>注記</b> $CD^* = 0$ の場合, $[\log(CD^*)] = 0$ とする。 例では, $D^{**} = 8.0 \text{ kGy} + [\log(2)] \times (3.21) \text{ kGy}$ $= 8.0 \text{ kGy} + (0.3010) \times (3.21) \text{ kGy}$ $= 8.97 \text{ kGy}$ $= 9.0 \text{ kGy}$
SAL	$10^{-6}$	第 1 段階での決定
SIP	1.0	第 1 段階での決定
SAL $10^{-6}$ の滅菌線量	21.8 kGy	滅菌線量 $= D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2] \times DS$ [式(6)] 例では, 滅菌線量 $= 9.0 \text{ kGy} + (6 - 0 - 2) \times (3.21) \text{ kGy}$ $= 9.0 \text{ kGy} + (4) \times (3.21) \text{ kGy}$ $= 21.8 \text{ kGy}$

### 11.2.3 方法 2A (SIP は 1.0 未満) の実施例

#### 11.2.3.1 第 1 段階 : SAL の選択及び製品サンプルの入手

11.2.3.1.1 製品の SAL は  $10^{-3}$  を選択した。製品は線量設定には大きすぎるため、試験には製品の一部分 (SIP は 1.0 未満) を使用し、三つのバッチからそれぞれ 280 個の製品試料を無作為に採取した。

11.2.3.1.2 累加線量試験に使用する製品試料の配分を、表 21 に示す。

表 21 - 累加線量ごとの照射に必要な製品試料数

バッチ No.	目標累加線量 (kGy)										第 3 段階 試験用の 製品試料数	必要な製品 試料総数
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300

注記 SIP が 1 未満の妥当性を検証するために、追加の製品が必要である (5.2.5 参照)。

#### 11.2.3.2 第 2 段階 : 累加線量試験の実施

表 22 に一連の累加線量試験で得られたデータの例を、表 23 にその試験で得られた値を示す。

表 22 - 累加線量試験で得られた代表的なデータ  
(20 個の SIP 試料から得られた無菌性の試験の陽性数)

バッチ No.		目標累加線量 (kGy)								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	最大線量 (kGy)	1.8	3.7	6.3	7.8	10.9	12.8	14.2	15.2	18.0
	陽性数	17	1	0	0	0	0	0	0	0
2	最大線量 (kGy)	1.5	3.9	5.7	8.5	9.9	11.3	14.5	17.3	18.4
	陽性数	20	3	0	0	0	0	0	0	0
3	最大線量 (kGy)	2.5	3.5	6.1	7.3	10.2	12.4	12.7	14.8	17.7
	陽性数	9	0	1	0	0	0	0	0	0

注記 1 3 バッチから採取した未照射の SIP 試料を個別に無菌性の試験を実施し、各バッチで少なくとも 17 の陽性があった。

注記 2 それぞれの累加線量での最大線量と最小線量との算術平均は、あらかじめ規定した下限よりも高い。

表 23 - 第 2 段階の計算

用語	数値	説明
バッチ 1 ffp バッチ 2 ffp バッチ 3 ffp	1.8 kGy 3.9 kGy 2.5 kGy	バッチ ffp は、20 個の無菌性の試験のうち、少なくとも一つが陰性となる最初の累加線量である。
A	0.79 kGy	ffp 中央値における無菌性の試験の陽性数を求め、表 7 から A を求める。 例では、ffp 中央値 (2.5 kGy) における陽性数は 9 なので、A は 0.79 kGy であった。
FFP	1.71 kGy	FFP は三つのバッチ ffp の中央値から A を減じたものである。 例では、 $FFP = 2.5 \text{ kGy} - 0.79 \text{ kGy} = 1.71 \text{ kGy}$
バッチ 1 $d^*$ バッチ 2 $d^*$ バッチ 3 $d^*$	6.3 kGy 5.7 kGy 6.1 kGy	バッチ $d^*$ は、a) 又は b) の線量である。 a) 2 回連続して陽性がなく、それ以後に 2 以上の陽性がない累加線量のうち、小さい方の線量。 b) 陽性数が 1 であり、その直前の線量の無菌性の試験では陽性がなく、かつ、それ以後は全て陰性となる最初の累加線量。
$D^*$	6.1 kGy	$D^*$ は三つのバッチ $d^*$ の中央値である。ただし、いずれかのバッチ $d^*$ が $d^*$ の中央値より 5.0 kGy 以上の場合には、 $D^*$ はバッチ $d^*$ の最大値を用いる。
CD*バッチ	バッチ 3	CD*バッチは、 $D^*$ に等しくなる $d^*$ をもつバッチである。複数の $d^*$ が $D^*$ に等しくなる場合には、一つを無作為に選び CD*バッチとする。

## 11.2.3.3 第 3 段階：検定線量試験の実施

表 24 に第 3 段階の試験で得られた数値を示す。

表 24 - 第 3 段階の計算

用語	数値	説明
$D^*$	6.1 kGy	第 2 段階の試験から
検定線量試験	5.1 kGy ~ 5.5 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、5.1 kGy ~ 5.5 kGy であった。
DD*	5.5 kGy	DD* は、検定線量試験での最大線量である。 線量が上限又は下限を超えたときは、CD* の値によって措置が異なる (8.2.4 参照)。 例では、DD* は上限 (7.1 kGy) を超えていなかった。 製品への DD* と最小線量との算術平均 (5.3 kGy) は、下限 (5.1 kGy) 未満ではなかった。
CD*	2	CD* は、検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数である。 例では、無菌性の試験で陽性数は 2 であり、これは合格である。
FNP	5.5 kGy	例では、CD* は 2 であり、FNP は DD* と等しく 5.5 kGy である。

## 11.2.3.4 第 4 段階及び第 5 段階：結果の判定及び滅菌線量の確立

表 25 に滅菌線量を確立するための計算を示す。

表 25 - 第 4 段階及び第 5 段階の滅菌線量を確立するための計算

用語	数値	説明
CD*	2	第 3 段階の試験から
DD*	5.5 kGy	第 3 段階の試験から
FNP	5.5 kGy	第 3 段階の試験から
FFP	1.71 kGy	第 2 段階の試験から
FNP - FFP	3.79 kGy	例では, (FNP - FFP) = 5.5 kGy - 1.71 kGy = 3.79 kGy 注記 (FNP - FFP) < 0 の場合, (FNP - FFP) = 0 とする。
DS	2.76 kGy	(FNP - FFP) < 10 の場合, $DS = 2 + 0.2 \times (FNP - FFP)$ [式(3)] 例では, $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2 \times (3.79) \text{ kGy}$ = 2.76 kGy
D**	6.3 kGy	$D^{**} = DD^{*} + [\log(CD^{*})] \times DS$ [式(5)] 注記 CD* = 0 の場合, $[\log(CD^{*})] = 0$ とする。 例では, $D^{**} = 5.5 \text{ kGy} + [\log(2)] \times (2.76) \text{ kGy}$ = 5.5 kGy + (0.301 0) × (2.76) kGy = 6.33 kGy = 6.3 kGy
SAL	$10^{-3}$	第 1 段階での決定
SIP	0.05	第 1 段階での決定
SAL $10^{-3}$ の滅菌線量	12.7 kGy	滅菌線量 = $D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2] \times DS$ [式(6)] 例では, 滅菌線量 = 6.3 kGy + (3 + 1.301 - 2) × (2.76) kGy = 6.3 kGy + (2.301) × (2.76) kGy = 12.65 kGy = 12.7 kGy

## 11.2.4 方法 2B の実施例

## 11.2.4.1 第 1 段階：SAL の選択及び製品サンプルの入手

11.2.4.1.1 方法 2B では製品の SAL は  $10^{-6}$  を選択した。製品試料全体(SIP は 1.0)を線量設定に使用する。第 1 段階では、三つのバッチからそれぞれ 260 個の製品試料を無作為に採取した。

11.2.4.1.2 累加線量試験に使用する製品試料の配分を、表 26 に示す。

表 26 - 累加線量ごとの照射に必要な製品試料数

バッチ No.	目標累加線量 (kGy)								第 3 段階試験用の製品試料数	必要な製品試料総数
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
2	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
3	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260

## 11.2.4.2 第 2 段階：累加線量試験の実施

表 27 に一連の累加線量試験で得られたデータの例を、表 28 に計算例を示す。

表 27 - 累加線量のデータ

バッチ No.		目標累加線量 (kGy)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	最大線量 (kGy)	1.2	2.4	3.3	4.4	4.6	6.4	6.3	7.8
	陽性数	13	2	0	0	0	0	0	0
2	最大線量 (kGy)	1.1	1.5	2.6	3.8	5.2	5.9	7.2	8.3
	陽性数	8	7	1	0	0	0	0	0
3	最大線量 (kGy)	1.0	2.2	2.6	3.7	5.2	6.1	7.7	8.8
	陽性数	12	4	0	1	0	0	0	0

注記 1 いずれの累加線量も無菌性の陽性数が 14 を超えないという要求に適合している。  
注記 2 それぞれの累加線量での最大線量と最小線量との算術平均は、あらかじめ規定した下限よりも高い。

表 28 - 第 2 段階の計算

用語	数値	説明
バッチ 1 ffp バッチ 2 ffp バッチ 3 ffp	1.2 kGy 1.1 kGy 1.0 kGy	バッチ ffp は、20 個の無菌性の試験のうち、少なくとも一つが陰性となる最初の累加線量である。
A	0.44 kGy	ffp 中央値における無菌性の試験の陽性数を求め、表 8 から A を求める。 例では、ffp 中央値 (1.1 kGy) における陽性数は 8 なので、A は 0.44 kGy となる。
FFP	0.66 kGy	FFP は三つのバッチ ffp の中央値から A を減じたものである。 例では、 $FFP = 1.10 \text{ kGy} - 0.44 \text{ kGy} = 0.66 \text{ kGy}$
バッチ 1 $d^*$ バッチ 2 $d^*$ バッチ 3 $d^*$	3.3 kGy 3.8 kGy 3.7 kGy	バッチ $d^*$ は、a) 又は b) の線量である。 a) 2 回連続して陽性がなく、それ以後に 2 以上の陽性がない累加線量のうち、小さい方の線量。 b) 陽性数が 1 であり、その直前の線量の無菌性の試験では陽性がなく、かつ、それ以後は全て陰性となる最初の累加線量。
$D^*$	3.7 kGy	$D^*$ は三つのバッチ $d^*$ の中央値である。
$CD^*$ バッチ	バッチ 3	$CD^*$ バッチは、 $D^*$ に等しくなる $d^*$ をもつバッチである。

## 11.2.4.3 第 3 段階：検定線量試験の実施

表 29 に第 3 段階の試験で得られた数値を示す。

表 29 - 第 3 段階の計算

用語	数値	説明
$D^*$	3.7 kGy	第 2 段階の試験から
検定線量試験	2.6 kGy ~ 3.4 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、2.6 kGy ~ 3.4 kGy であった。
$DD^*$	3.4 kGy	$DD^*$ は、検定線量試験での最大線量である。 線量が上限又は下限を超えたときは、 $CD^*$ の値によって措置が異なる(8.3.4 参照)。例では、 $DD^*$ は、上限(4.7 kGy)を超えていなかった。 製品への $DD^*$ と最小線量との算術平均(3.0 kGy)は、下限(2.7 kGy)未満ではなかった。
$CD^*$	3	$CD^*$ は、検定線量試験で得られた無菌性の試験の陽性数である。
FNP	5.4 kGy	例では、 $CD^*$ は 3 であり、したがって、 $FNP = DD^* + 2 \text{ kGy}$ $= 3.4 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy}$ $= 5.4 \text{ kGy}$ 注記 FNP は、5.5 kGy を超えてはならない。

## 11.2.4.4 第 4 段階及び第 5 段階：結果の考察及び滅菌線量の確立

表 30 に滅菌線量を確立するための計算を示す。

表 30 - 第 4 段階及び第 5 段階の滅菌線量を確立するための計算

用語	数値	説明
$CD^*$	3	第 3 段階の試験から
$DD^*$	3.4 kGy	第 3 段階の試験から
FNP	5.4 kGy	第 3 段階の試験から
FFP	0.66 kGy	第 2 段階の試験から
FNP - FFP	4.74 kGy	例では、 $(FNP - FFP) = 5.4 \text{ kGy} - 0.66 \text{ kGy}$ $= 4.74 \text{ kGy}$ 注記 $(FNP - FFP) < 0$ の場合、 $(FNP - FFP) = 0$ とする。
$DS$	2.55 kGy	$DS = 1.6 \text{ kGy} + 0.2 \times [FNP - FFP]$ [式(8)] 例では、 $DS = 1.6 \text{ kGy} + 0.2 \times (4.74) \text{ kGy}$ $= 2.55 \text{ kGy}$
$D^{**}$	4.6 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)] \times DS$ [式(5)] 注記 $CD^* = 0$ の場合、 $[\log(CD^*)] = 0$ とする。 例では、 $D^{**} = 3.4 \text{ kGy} + [\log(3)] \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 3.4 \text{ kGy} + (0.477 1) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 4.62 \text{ kGy}$ $= 4.6 \text{ kGy}$
SAL	$10^{-6}$	第 1 段階で決定
SIP	1.0	第 1 段階の要求事項
SAL $10^{-6}$ の滅菌線量	14.8 kGy	滅菌線量 $= D^{**} + [-\log(SAL) - 2] \times DS$ [式(9)] 例では、 滅菌線量 $= 4.6 \text{ kGy} + (6 - 2) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 4.6 \text{ kGy} + (4) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 14.8 \text{ kGy}$

### 11.3 $VD_{max}$ 法の実施例

表 31 に  $VD_{max}^{25}$  法の実施例を示す。実施例では線量実証試験において製品試料が大きすぎるため、製品試料の一部分（SIP は 1.0 未満）を使用した。表 32 に製品試料全体（SIP は 1.0）を使用する必要がある  $VD_{max}^{15}$  法の実施例を示す。

表 31 -  $VD_{max}^{25}$  の実証（SIP は 1.0 未満）

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-6}$	この方法は、最大 SAL $10^{-6}$ を達成するための滅菌線量としての 25 kGy を実証する。
SIP	0.5	この製品は、無菌性の試験には大きすぎるため、試験には製品の半分の部分を使用した。
製品試料数	40	バイオバーデン決定に 3 バッチからそれぞれ 10 個及び検定線量試験に 10 個を採取した。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	118	3 バッチの SIP バッチ平均バイオバーデンは、50, 62, 65 であった。 各バッチの製品試料全体のバイオバーデンは、次のように計算した。 50/0.5 = 100 62/0.5 = 124 65/0.5 = 130 全平均バイオバーデンは 118 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値は 130 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値 130 は、全平均バイオバーデン 118 の 2 倍未満のため、118 を用いて $SIP = 1.0$ $VD_{max}^{25}$ を求めた。
第 3 段階		
SIP 検定線量	8.1 kGy	表 9 から $SIP = 1.0$ $VD_{max}^{25}$ 及び SIP 線量減少係数を求める。表にはバイオバーデン 118 の記載がないので、表中にある次に大きな値の 120 を用いた。SIP が 0.5 の SIP $VD_{max}^{25}$ は、次の式を用いて算出した。 $SIP \text{ } VD_{max}^{25} = (SIP = 1.0 \text{ } VD_{max}^{25}) + (SIP \text{ 線量減少係数}) \times \log(SIP)$ [式(10)] $SIP \text{ } VD_{max}^{25} = 9.0 \text{ kGy} + (2.91 \times \log 0.5)$ = 8.1 kGy
第 4 段階		
検定線量試験	7.1 kGy ~ 8.7 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、7.1 kGy ~ 8.7 kGy であった。
第 5 段階		
結果の判定	陽性数 0	製品試料への最大線量は、上限（8.9 kGy）を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 7.9 kGy は、検定線量の 90% 未満ではなかった（8.1 kGy の 90% は 7.3 kGy）。 線量は限度内であり、無菌性の試験の結果は合格（すなわち、陽性数は 1 以下）であり、検定は合格で滅菌線量として 25 kGy は実証された。

表 32 -  $VD_{max}^{15}$  の実証 (SIP は 1.0)

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-6}$	この方法は、最大 SAL $10^{-6}$ を達成するための滅菌線量としての 15 kGy を実証する。
SIP	1.0	試験のため製品試料全体を使用した。
製品試料数	40	バイオバーデン決定に 3 バッチからそれぞれ 10 個及び検定線量試験に 10 個を採取した。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	0.73	3 バッチの平均バイオバーデンは、0.8, 0.7, 0.7 であった。 全平均バイオバーデンは 0.73 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値は 0.8 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値 0.8 は、全平均バイオバーデン 0.73 の 2 倍未満のため、0.73 を用いて $SIP = 1.0 VD_{max}^{15}$ を求めた。
第 3 段階		
検定線量	2.3 kGy	表 10 から検定線量を求める。表には平均バイオバーデン 0.73 の記載がないので、表中にある次に大きな値の 0.8 を用いた。
第 4 段階		
検定線量試験	2.1 kGy ~ 2.5 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、2.1 kGy ~ 2.5 kGy であった。
第 5 段階		
結果の判定	陽性数 0	製品試料への最大線量は、上限 (2.5 kGy) を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 2.3 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった (2.3 kGy の 90 % は 2.1 kGy)。 線量は限度内であり、無菌性の試験の結果は合格 (すなわち、陽性数は 1 以下) であり、検定は合格で滅菌線量として 15 kGy は実証された。

#### 11.4 方法 1 を用いて確立した滅菌線量監査で滅菌線量の増加が必要となる場合の実施例

方法 1 における滅菌線量監査の手順は、SIP が 1.0 又は 1.0 未満にかかわらず同じである。

次の例は、表 13 に示した例の続きであり、ここでは SAL は  $10^{-3}$ 、最初のバリデーシヨンの第 2 段階で得られた平均バイオバーデンの最大値は 382、第 3 段階で確定した検定線量は 9.7 kGy、第 6 段階で確立した滅菌線量は 12.9 kGy であった。

表 33 は滅菌線量確立後の最初の滅菌線量監査の例である。

表 33 - 滅菌線量の増加が必要となる滅菌線量監査（方法 1 を用いて確立した滅菌線量）

用語	数値	説明
第 1 段階		
監査陽性数	陽性数 4	滅菌線量監査で得られた無菌性の試験の陽性数。陽性数が 3 以上であったので、直ちに滅菌線量を増加する必要がある。
最大監査線量	9.5 kGy	“最大監査線量”は、最初の検定線量からその 10% を超えていない。
第 2 段階		
$E$	11.5 Gy	$E = \text{“最大監査線量”} + 2 \text{ kGy}$ [式(11)] 例では、 $E = 9.5 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy}$ $= 11.5 \text{ kGy}$
$(E - 1)$	10.5 kGy	例では、 $11.5 \text{ kGy} - 1.0 \text{ kGy} = 10.5 \text{ kGy}$
外挿係数	4.2 kGy	$9 < (E - 1)$ の場合、式(14)で外挿係数を求める。 外挿係数 $= 0.4 \times (E - 1)$ [式(14)] 例では、 外挿係数 $= 0.4 \times (10.5 \text{ kGy})$ $= 4.2 \text{ kGy}$
第 3 段階		
調整線量	12.0 kGy	調整線量 $= \text{“最大監査線量”} + [\log(\text{監査陽性数})] \times (\text{外挿係数})$ [式(15)] 例では、 調整線量 $= 9.5 \text{ kGy} + (\log 4) \times (4.2 \text{ kGy})$ $= 12.0 \text{ kGy}$
第 4 段階		
増加滅菌線量	16.2 kGy	増加滅菌線量 $= \text{調整線量} + [-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2] \times (\text{外挿係数})$ [式(16)] 例では、 製品に適用される SAL は $10^{-3}$ である。最初の検定線量試験及び滅菌線量監査では製品全体を使用した。 増加滅菌線量 $= 12.0 \text{ kGy} + [-\log(10^{-3}) - \log(1) - 2] \times (4.2 \text{ kGy})$ $= 16.2 \text{ kGy}$

### 11.5 方法 2A を用いて確立した滅菌線量監査で滅菌線量の増加が必要となる場合の実施例

方法 2A (SIP は 1.0), 方法 2A (SIP は 1.0 未満) 及び方法 2B では, 滅菌線量監査の手順は同じである。

表 34 に示すのは 11.2.2 の実施例で, 方法 2A を用いて当初滅菌線量が 21.8 kGy と決定された例である。最初の線量設定では製品試料全体 (SIP は 1.0) を使用し, 第 1 段階で SAL  $10^{-6}$  が選択され, 第 5 段階で 9.0 kGy の  $D^{**}$  が得られた。

表 34 - 滅菌線量の増加が必要となる滅菌線量監査 (方法 2A を用いて確立した滅菌線量)

用語	数値	説明
第 1 段階		
監査陽性数	7	滅菌線量監査で得られた無菌性の試験の陽性数。陽性数が 3 以上であったので, 直ちに滅菌線量を増加する必要がある。
最大監査線量	8.9 kGy	“最大監査線量” は, 最初の検定線量からその 10% を超えていない。
第 2 段階		
$E$	10.9 kGy	$E = \text{“最大監査線量”} + 2 \text{ kGy}$ 例では, $E = 8.9 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy}$ $= 10.9 \text{ kGy}$ [式(11)]
$(E - 1)$	9.9 kGy	$10.9 \text{ kGy} - 1.0 \text{ kGy} = 9.9 \text{ kGy}$
外挿係数	4.0 kGy	$9 < (E - 1)$ の場合, 式(14)で外挿係数を求める。 外挿係数 $= 0.4 \times (E - 1)$ 例では, 外挿係数 $= 0.4 \times (9.9 \text{ kGy})$ $= 4.0 \text{ kGy}$ [式(14)]
第 3 段階		
調整線量	12.3 kGy	調整線量 $= \text{“最大監査線量”} + [\log(\text{監査陽性数})] \times (\text{外挿係数})$ 例では, 調整線量 $= 8.9 \text{ kGy} + (\log 7) \times (4.0 \text{ kGy})$ $= 12.3 \text{ kGy}$ [式(15)]
第 4 段階		
増加滅菌線量	28.3 kGy	増加滅菌線量 $= \text{調整線量} + [-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2] \times (\text{外挿係数})$ 例では, 製品に適用される SAL は $10^{-6}$ である。最初の検定線量試験及び滅菌線量監査では製品全体を使用した。 増加滅菌線量 $= 12.3 \text{ kGy} + [-\log(10^{-6}) - \log(1) - 2] \times (4.0 \text{ kGy})$ $= 28.3 \text{ kGy}$ [式(16)]

### 11.6 $VD_{max}^{25}$ 法で実証した滅菌線量監査の実施例

$VD_{max}^{25}$  法の監査手順は、SIP が 1.0 又は 1.0 未満にかかわらず同じである。表 35 は 25 kGy の滅菌線量が実証された後の最初の滅菌線量監査の例である。

表 35 -  $VD_{max}^{25}$  の滅菌線量監査（監査不合格で線量増加の場合）

用語	数値	説明
第 1 段階		
製品試料数	20	単一製造バッチから 20 個の製品試料を採取した。
第 2 段階		
SIP	0.5	最初の 25 kGy の実証試験では、SIP は 0.5 を使用した。
SIP 平均バイオバーデン	354	試験した 10 個の SIP の平均バイオバーデンは 354 であった。
平均バイオバーデン	708	製品試料全体の平均バイオバーデンは、次のように計算した。 $354/0.5 = 708$
第 3 段階		
検定線量試験	7.1 kGy ~ 8.7 kGy	最初の 25 kGy の実証試験は、検定線量 8.1 kGy で実施され、10 個の SIP はこの線量で照射した。SIP への線量は、7.1 kGy ~ 8.7 kGy であった。
第 4 段階		
結果の判定	陽性数 2	SIP への最大線量は上限（8.9 kGy）を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 7.9 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった（8.1 kGy の 90 % は 7.3 kGy）。線量は限度内であったが、無菌性の試験で陽性数が 2 であったため、確認滅菌線量監査の実施が必要であった。
確認滅菌線量監査		
第 1 段階		
製品試料数	10	単一製造バッチから追加で 10 個の製品試料を採取した。
第 2 段階		
確認検定線量試験	7.1 kGy ~ 8.5 kGy	確認滅菌線量監査の検定線量は、最初の検定線量と同じである。10 個の SIP をこの線量で照射した。SIP への線量は、7.1 kGy ~ 8.5 kGy であった。
第 3 段階		
結果の判定	陽性数 1	SIP への最大線量は上限（8.9 kGy）を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 7.8 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった（8.1 kGy の 90 % は 7.3 kGy）。線量は限度内であったが、確認滅菌線量監査の無菌性の試験で陽性数が 1 であったので、25 kGy の滅菌線量を直ちに増加し、他の方法で滅菌線量を再確立する。
線量増加		
平均バイオバーデン	708	滅菌線量監査のために決定した製品試料全体の平均バイオバーデンを用いて増加滅菌線量を決定した。
線量増加値	3.4 kGy	平均バイオバーデン及び表 11 から線量増加値を決定した。708 が表に記載されていないので、表中にある次に大きな値の平均バイオバーデン 750 を用いた。
増加滅菌線量	28.4 kGy	増加滅菌線量 (kGy) = 25 kGy + 線量増加値 (kGy) [式(18)] 例では、 増加滅菌線量 (kGy) = 25 kGy + 3.4 kGy = 28.4 kGy

### 11A $VD_{max}^{SD}$ 法で実証した滅菌線量監査の実施例

$VD_{max}^{SD}$  法で実証した滅菌線量監査の実施例は、JA.5 による...

## 附属書 JA (規定) VD<sub>max</sub><sup>SD</sup>法

この附属書は、2013年に初版として発行された ISO/TS 13004 を基とし、技術的内容を変更することなく作成したものである。

### JA.1 一般

この附属書は、 $10^{-6}$ 以下の SAL( Sterility Assurance Level )を達成するための滅菌線量としての 17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 又は 35 kGy を実証する方法及びこの選択した滅菌線量が継続して有効であることを立証するための滅菌線量監査の方法について規定する。

### JA.2 VD<sub>max</sub><sup>SD</sup>法 - 滅菌線量としての 17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 又は 35 kGy の実証

#### JA.2.1 理論的根拠

選択した滅菌線量の実証方法は、実施面では本体の方法 1 の線量設定法と類似している。この方法の場合もバイオバーデンの決定及び検定線量試験を実施する必要がある。

滅菌線量の実証を行うには、滅菌前の製品に存在するバイオバーデンが、選択した滅菌線量で SAL  $10^{-6}$  を達成するのに相当する最大抵抗性をもつ微生物群より、小さい放射線抵抗性を示すことを検証する。検証は、検定線量試験で照射した 10 個の製品試料を用い SAL  $10^{-1}$ で行う。この抵抗性をもつ微生物群に対して SAL  $10^{-1}$ での線量(最大検定線量, VD<sub>max</sub>)は、バイオバーデン、滅菌線量及び関連する最大抵抗性に特有なものである。ある特定のバイオバーデン及び滅菌線量における最大抵抗性を確立する場合は、方法 1 の基礎となる標準抵抗性分布(SDR)の様々な抵抗性の構成要素について考慮されている。SAL  $10^{-6}$ の達成に重大な影響を及ぼす SDR の高抵抗性の構成要素は、この実証法の基礎になる最大抵抗性を定義するために用いられる。このような方法で SDR 及び方法 1 における安全度を維持している。Kowalski and Tallentire [16], Kowalski, Aoshuang, and Tallentire [15]及び Kowalski and Tallentire[17]参照。

具体的には、決定には平均バイオバーデンを使用する。この平均バイオバーデンを基に、選択した滅菌線量を適用しようとする平均バイオバーデンの上限が掲載されている表 JA.1 から滅菌線量を選択する。この上限値が選択した滅菌線量で SAL  $10^{-6}$ の達成に相当する所定の最大抵抗性をもつ微生物数である。選択した滅菌線量と平均バイオバーデンとに対応する VD<sub>max</sub> 線量を表 JA.3 ~ 表 JA.9 の平均バイオバーデンの右欄(SIP = 1.0 VD<sub>max</sub><sup>SD</sup>)から読み取る。この値が検定線量試験を実施するときの線量となる。10 個の製品試料又は分割試料に VD<sub>max</sub> 線量を照射し、各々の製品試料を個別に無菌性の試験を行う。10 個の無菌性の試験のうち陽性数が 1 以下の場合、あらかじめ選択した滅菌線量を実証したことになる。

この附属書で示す VD<sub>max</sub> 法は、選択した 17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 及び 35 kGy の滅菌線量についてのものである。VD<sub>max</sub> 法の適用及びそれらに関連する一連の検定線量を区別するために、VD<sub>max</sub> に選択した滅菌線量を上付文字として加えて VD<sub>max</sub><sup>SD</sup> と表記する。

**注記** JA.3 の表に示す様々な平均バイオバーデンに対する VD<sub>max</sub><sup>SD</sup> の値を検討すると、バイオバーデンと VD<sub>max</sub><sup>SD</sup> の値との関係に変化があることが分かる。バイオバーデンがある水準まで増加するに従い、その値は当然想定されるように徐々に増加する。しかし、バイオバーデンがある特

定な数値のとき  $VD_{\max}^{SD}$  は最大となり、これより大きいバイオバーデンでは、対応する  $VD_{\max}^{SD}$  の値は徐々に減少する。例えば、 $VD_{\max}^{17.5}$  の場合、バイオバーデンが 2.5 までは増加するが、バイオバーデン 2.5 で  $VD_{\max}^{17.5}$  は最大になり、それ以上のバイオバーデンでは  $VD_{\max}^{17.5}$  は減少する。他の  $VD_{\max}^{SD}$  法でも同様な増減が見られる。この挙動は  $VD_{\max}^{SD}$  の値の表又は計算の誤りではなく、 $VD_{\max}$  法に方法 1 と同等の安全度を見込んだため生じた必然的な結果である (Kowalski and Tallentire [17]参照)。

## JA.2.2 複数製造バッチに $VD_{\max}^{SD}$ 法を適用する手順

### JA.2.2.1 一般

JA.2.2.1.1 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品に  $VD_{\max}^{SD}$  法を適用する場合は、製品試料全体を用いなければならないが、平均バイオバーデンが 0.9 を超える製品については、SIP を用いてもよい (5.2.5 参照)。

JA.2.2.1.2  $VD_{\max}^{SD}$  法を適用するには、次の 6 段階の手順を実施しなければならない。

**注記** 実施例は、JA.5.1 及び JA.5.2 を参照。

### JA.2.2.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2 (該当する場合) 及び 5.3 に従って、独立した三つの製造バッチからそれぞれ 10 個の製品試料を採取する。

**注記** 検定線量試験 (JA.2.2.6.1 参照) を実施するためにも製品が必要である。また、SIP が 1 未満の妥当性の検証 (5.2.5 参照) のため、又は確認検定線量試験 (JA.2.2.7 及び JA.2.2.8 参照) のために追加の製品が必要になることがある。

### JA.2.2.3 第 2 段階：平均バイオバーデンの決定

JA.2.2.3.1 バイオバーデンの決定には、補正係数 (JIS T 11737-1 参照) を適用する。

JA.2.2.3.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、次を計算する。

- 三つの製品バッチのそれぞれについての製品試料の平均バイオバーデン (バッチ平均バイオバーデン)
- 全ての製品試料の平均バイオバーデン (全平均バイオバーデン)

**注記 1** バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合 (例えば、10 未満) は、バッチ平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい (5.2.5 参照)。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。過大評価は、高すぎる滅菌線量の選択となり、そのために高い  $VD_{\max}^{SD}$  線量を選択するため、検定線量試験の検証に影響することがある。低い検出限界のバイオバーデン測定法を採用することでこのような過大評価を少なくすることができる。

SIP が 1.0 未満の場合は、三つのバッチの SIP 平均バイオバーデン及び全平均バイオバーデンを SIP で除して、製品試料全体 (SIP は 1.0) の平均バイオバーデンを計算する。

### JA.2.2.4 第 3 段階：選択した滅菌線量の取得

JA.2.2.4.1 滅菌線量の取得では、製品試料全体 (SIP は 1.0) の平均バイオバーデンを用いなければならない (JA.2.2.3.2 参照)。

JA.2.2.4.2 表 JA.1 から選択した滅菌線量を取得する。この線量を取得するに当たっては、第 2 段階で決定した三つのバッチ平均バイオバーデン (SIP は 1.0) 全てが表 JA.1 に示されている該当する平均バイオ

バーデンの上限以下でなければならない。

JA.2.2.4.3 JA.2.2.4.2 の要求に合致する最小線量よりも高い滅菌線量を選択する場合もある。より高い滅菌線量を選択する理由は、次のような要因に基づく場合がある。

- a) 平均バイオバーデンと選択した滅菌線量に該当する上限との差異。
- b) バイオバーデンを構成する微生物の数及びタイプの変動に関する利用可能なデータ。
- c) 類似製品の微生物学的な特性に関する利用可能なデータ。これには滅菌線量監査の結果を含む。
- d) 製品を構成する材料及び材料の微生物学的品質管理。
- e) 製造プロセス並びに関連する管理及び監視手順。特にバイオバーデン又はその抵抗性に影響を及ぼす工程。
- f) 製造環境，特に微生物学的管理及び監視手順の範囲，並びに経時的な製造環境の安定性に関する利用可能なデータ。

表 JA.1 - 滅菌線量を選択するための平均バイオバーデンの上限

平均バイオバーデンの上限 (SIP は 1.0)	選択する滅菌線量 (kGy)
9.0	17.5
45	20
220	22.5
5 000	27.5
23 000	30
100 000	32.5
440 000	35

#### JA.2.2.5 第4段階：VD<sub>max</sub><sup>SD</sup>の取得

JA.2.2.5.1 表 JA.2 から選択した滅菌線量に対して SIP = 1.0 VD<sub>max</sub><sup>SD</sup> の平均バイオバーデンに対応する線量減少係数及び線量増加値を示す JA.3 の表を選定する。

表 JA.2 - 選択した滅菌線量に該当する JA.3 の表

選択する滅菌線量 (kGy)	JA.3 の対応する表
17.5	表 JA.3
20	表 JA.4
22.5	表 JA.5
27.5	表 JA.6
30	表 JA.7
32.5	表 JA.8
35	表 JA.9

JA.2.2.5.2 第2段階で決定した三つのバッチ平均バイオバーデンと全平均バイオバーデンとを比較して、バッチ平均バイオバーデンのいずれかが全平均バイオバーデンの2倍以上であるかを調べる。

JA.2.2.5.3 選定した表から平均バイオバーデンとして、次のいずれかを用いて SIP = 1.0 VD<sub>max</sub><sup>SD</sup> を求める。

- a) バッチ平均バイオバーデンのいずれかが一つが、全平均バイオバーデンの2倍以上の場合は、バッチ平均バイオバーデンの最大値を用いる。

b) それぞれのバッチ平均バイオバーデンが、全平均バイオバーデンの 2 倍未満の場合は、全平均バイオバーデンを用いる。

SIP が 1.0 で平均バイオバーデンが JA.3 の表にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い  $SIP = 1.0 \text{ VD}_{\max}^{\text{SD}}$  の平均バイオバーデンを用いる。

SIP が 1.0 未満の場合は、JA.3 の選定した表を使用するために第 2 段階 (JA.2.2.3.2) で計算した製品試料全体 (SIP は 1.0) の平均バイオバーデンを用いる。平均バイオバーデンが JA.3 の表にない場合は、平均バイオバーデンよりも大きく、表にある最も近い  $SIP = 1.0 \text{ VD}_{\max}^{\text{SD}}$  の平均バイオバーデンを用い、かつ、対応する SIP 線量減少係数を用いる。式(JA.1)を用いて、 $SIP \text{ VD}_{\max}^{\text{SD}}$  を計算する (Kowalski and Tallentire [17] 参照)。

$$SIP \text{ VD}_{\max}^{\text{SD}} \text{ 線量} = (SIP = 1.0 \text{ VD}_{\max}^{\text{SD}}) + (SIP \text{ 線量減少係数} \times \log SIP) \dots \text{(JA.1)}$$

**注記** 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品には、1.0 未満の SIP を使用してはならない (JA.2.2.1.1 参照)。

#### JA.2.2.6 第 5 段階：検定線量試験の実施

JA.2.2.6.1 単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。第 5 段階で実施するための 10 個の製品試料は、第 2 段階のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は通常の生産条件で製造した第 4 のバッチから採取してもよい (5.3 参照)。

JA.2.2.6.2 JA.3 の表から得た  $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  又は式(JA.1)で求めた  $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  のうち適切な方で、これらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

**注記** 0.1 kGy の許容誤差は、1.0 kGy 未満の  $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  を照射し、測定を行う照射施設の能力及び実現性を考慮したものである。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  の 90 % 未満ではない方がよい。線量を測定する (5.5 参照)。

製品試料に照射した最大線量が、 $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が  $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  の 90 % 未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合 (JA.2.2.7 参照) には、検定線量試験をやり直す必要はない。

JA.2.2.6.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### JA.2.2.7 第 6 段階：結果の判定

JA.2.2.7.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合には、検定線量試験は合格であり選択した滅菌線量は実証されたものとする。

JA.2.2.7.2 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は、確認検定線量試験 (JA.2.2.8 参照) を実施する。

JA.2.2.7.3 無菌性の試験で陽性数が 3 以上の場合は、選択した滅菌線量は不十分な可能性があり検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $\text{VD}_{\max}^{\text{SD}}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して、検定線量試験をやり直す。是正措置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更

した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する  $VD_{max}^{SD}$  を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ  $VD_{max}^{SD}$  を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、JA.2.2.7 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない。他の方法には、次のいずれかの方法がある。

- a) 第3段階 (JA.2.2.4) から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
- b) 方法1
- c) 方法2
- d)  $SAL 10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法

### JA.2.2.8 確認検定線量試験

#### JA.2.2.8.1 一般

確認検定線量試験 (JA.2.2.7.2 参照) を実施するには、次の3段階の手順を実施しなければならない。

#### JA.2.2.8.2 第1段階：製品サンプルの入手

単一製造バッチの製品から10個の製品試料を採取する。確認検定線量試験を実施するための10個の製品試料は、第2段階 (JA.2.2.3 参照) のバイオバーデンの決定に使用したバッチの一つから採取するか又は第5段階 (JA.2.2.6.1 参照) で用いた第4のバッチ若しくは通常の生産条件で製造したバッチから採取してもよい (5.3 参照)。

#### JA.2.2.8.3 第2段階：確認検定線量試験の実施

##### JA.2.2.8.3.1 JA.2.2.5 で求めた $VD_{max}^{SD}$ でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{SD}$  からその10%又は0.1 kGyのいずれか大きい線量を超えてはならない。

**注記** 0.1 kGyの許容誤差は、1.0 kGy未満の  $VD_{max}^{SD}$  を照射し、測定を行う照射施設の能力及び実現性を考慮したものである。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{SD}$  の90%未満ではない方がよい。線量を測定する (5.5 参照)。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{SD}$  からその10%又は0.1 kGyのいずれか大きい線量を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が  $VD_{max}^{SD}$  の90%未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が、 $VD_{max}^{SD}$  の90%未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合 (JA.2.2.8.4 参照) には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

##### JA.2.2.8.3.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### JA.2.2.8.4 第3段階：結果の判定

JA.2.2.8.4.1 実施した10個の無菌性の試験で陽性がない場合は、確認検定線量試験は合格であり選択した滅菌線量は実証されたものとする。

JA.2.2.8.4.2 無菌性の試験で陽性が得られた場合は、選択した滅菌線量は不十分な可能性があり、確認検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオ

バーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、通常の生産条件で製造したバッチから更に 10 個の製品試料を使用して最初と同じ  $VD_{max}^{SD}$  を用いて確認検定線量試験をやり直す。やり直した確認検定線量試験の結果は、JA.2.2.8.4 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適正な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない。他の方法には、次のいずれかの方法がある。

- a) 第 3 段階 (JA.2.2.4) から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
- b) 方法 1
- c) 方法 2
- d)  $SAL 10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法

### JA.2.3 単一製造バッチに $VD_{max}^{SD}$ を適用する手順

#### JA.2.3.1 理論的根拠

この方法は  $VD_{max}^{SD}$  の変法であり、単一製造バッチの選択した滅菌線量の実証だけに用いることを目的としている。

#### JA.2.3.2 一般

JA.2.3.2.1 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品に  $VD_{max}^{SD}$  法を適用する場合は、製品試料全体を用いなければならないが、平均バイオバーデンが 0.9 を超える製品については、SIP を用いてもよい (5.2.5 参照)。

JA.2.3.2.2 微生物の生育を支持する能力がある製品は、単一製造バッチの生産から滅菌までの間、そのような生育を抑制する条件下で保管するのが望ましい。

JA.2.3.2.3  $VD_{max}^{SD}$  法を適用するには、次の 6 段階の手順を実施しなければならない。

#### JA.2.3.3 第 1 段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2 (該当する場合) 及び 5.3 に従って、単一製造バッチから 10 個の製品試料を採取する。

**注記** 検定線量試験 (JA.2.3.7 参照) を実施するためにも製品が必要である。また、SIP が 1 未満の妥当性の検証 (5.2.5 参照) のため、又は確認検定線量試験 (JA.2.3.9 参照) のために追加の製品が必要になることがある。

#### JA.2.3.4 第 2 段階：平均バイオバーデンの決定

JA.2.3.4.1 バイオバーデンの決定には、補正係数 (JIS T 0806-1 参照) を適用する。

JA.2.3.4.2 採取した製品試料のバイオバーデンを決定し、平均バイオバーデンを計算する。

**注記 1** バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合 (例えば、10 未満) は、平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP はまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい (5.2.5 参照)。

**注記 2** バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。過大評価は、高すぎる滅菌線量の選択となり、そのために高い  $VD_{max}^{SD}$  線量を選択するため、検定線量試験の検証に影響することがある。低い検出限界のバイオバーデン測定法を採用することでこのような過大評価を少なくすることができる。

SIP が 1.0 未満の場合は、SIP 平均バイオバーデンを SIP で除して、製品試料全体 (SIP は 1.0) の平均バ

イオバーデンを計算する。

#### JA.2.3.5 第3段階：選択した滅菌線量の取得

JA.2.3.5.1 滅菌線量の取得では，製品試料全体（SIP は 1.0）の平均バイオバーデンを用いなければならない（JA.2.3.4.2 参照）。

JA.2.3.5.2 表 JA.1 から選択した滅菌線量を取得する。この線量を取得するに当たっては，第2段階で決定したバッチ平均バイオバーデン（SIP は 1.0）は，表 JA.1 に示されている該当する平均バイオバーデンの上限以下でなければならない。

JA.2.3.5.3 JA.2.3.5.2 の要求に合致する最小線量よりも高い滅菌線量を選択する場合もあり得る。より高い滅菌線量を選択する理由は，次のような要因に基づく場合がある。

- a) 平均バイオバーデンと選択した滅菌線量に該当する上限との差異。
- b) バイオバーデンを構成する微生物の数及びタイプの変動に関する利用可能なデータ。
- c) 類似製品の微生物学的な特性に関する利用可能なデータ。これには滅菌線量監査の結果を含む。
- d) 製品を構成する材料及び材料の微生物学的品質管理。
- e) 製造プロセス並びに関連する管理及び監視手順。特にバイオバーデン又はその抵抗性に影響を及ぼす工程。
- f) 製造環境，特に微生物学的管理及び監視手順の範囲，並びに経時的な製造環境の安定性に関する利用可能なデータ。

#### JA.2.3.6 第4段階： $VD_{max}^{SD}$ の取得

JA.2.3.6.1 表 JA.2 から選択した滅菌線量に対して  $SIP = 1.0$   $VD_{max}^{SD}$  の平均バイオバーデンに対応する線量減少係数及び線量増加値を示す JA.3 の表を選定する。

JA.2.3.6.2 製品全体 ( $SIP = 1.0$   $VD_{max}^{SD}$ ) の平均バイオバーデンを用いて選定した表から， $SIP = 1.0$   $VD_{max}^{SD}$  に対する値を求める。

SIP が 1.0 で平均バイオバーデンが JA.3 の表にない場合は，平均バイオバーデンより大きく，表にある最も近い  $SIP = 1.0$   $VD_{max}^{SD}$  の平均バイオバーデンを用いる。

SIP が 1.0 未満の場合は，JA.3 の選定した表を使用するために第2段階（JA.2.3.4.2）で計算した製品試料全体（SIP は 1.0）の平均バイオバーデンを用いる。平均バイオバーデンが表にない場合は，平均バイオバーデンより大きく，表にある最も近い  $SIP = 1.0$   $VD_{max}^{SD}$  の平均バイオバーデンを用い，かつ，対応する SIP 線量減少係数を用いる。式(JA.1)（JA.2.2.5.3 参照）を用いて， $SIP$   $VD_{max}^{SD}$  を計算する（Kowalski and Tallentire [17]参照）。

**注記** 平均バイオバーデンが 0.9 以下の製品には，1.0 未満の SIP を使用してはならない（JA.2.3.2.1 参照）。

#### JA.2.3.7 第5段階：検定線量試験の実施

JA.2.3.7.1 単一バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

JA.2.3.7.2 JA.3 の表から得た  $VD_{max}^{SD}$  又は式(JA.1)で求めた  $VD_{max}^{SD}$  のうち適切な方で，これらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は， $VD_{max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

**注記** 0.1 kGy の許容誤差は，1.0 kGy 未満の  $VD_{max}^{SD}$  を照射し，測定を行う照射施設の能力及び実現性を考慮したものである。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は， $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれかが大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が  $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満の場合は、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（JA.2.3.8 参照）には、検定線量試験をやり直す必要はない。

JA.2.3.7.3 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### JA.2.3.8 第 6 段階：結果の判定

JA.2.3.8.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合は、検定線量試験は合格であり選択した滅菌線量は実証されたものとする。

JA.2.3.8.2 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は、確認検定線量試験（JA.2.3.9 参照）を実施する。

JA.2.3.8.3 無菌性の試験の陽性数が 3 以上の場合は、選択した滅菌線量は不十分な可能性があり検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して、検定線量試験をやり直す。是正措置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する  $VD_{max}^{SD}$  を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ  $VD_{max}^{SD}$  を使用する。やり直した検定線量試験の結果は、JA.2.3.8 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切なバイオバーデンの決定、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない。他の方法には、次のいずれかの方法がある。

- a) 第 3 段階（JA.2.3.5）から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
- b) 方法 1
- c) 方法 2
- d) SAL  $10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法

#### JA.2.3.9 確認検定線量試験

##### JA.2.3.9.1 一般

確認検定線量試験（JA.2.3.8.2 参照）を実施するには、次の 3 段階の手順を実施しなければならない。

##### JA.2.3.9.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

単一製造バッチの製品から 10 個の製品試料を採取する。

##### JA.2.3.9.3 第 2 段階：確認検定線量試験の実施

JA.2.3.9.3.1 JA.2.3.6 で求めた  $VD_{max}^{SD}$  でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $VD_{max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれかが大きい線量を超えてはならない。

**注記** 0.1 kGy の許容誤差は、1.0 kGy 未満の  $VD_{max}^{SD}$  を照射し、測定を行う照射施設の能力及び実現性を考慮したものである。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が  $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合（JA.2.3.9.4 参照）には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

JA.2.3.9.3.2 照射した製品試料を個別に無菌性の試験（5.4.1 参照）を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### JA.2.3.9.4 第 3 段階：結果の判定

JA.2.3.9.4.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がない場合は、確認検定線量試験は合格であり選択した滅菌線量は実証されたものとする。

JA.2.3.9.4.2 無菌性の試験で陽性が得られた場合は、選択した滅菌線量は不十分な可能性があり、確認検定線量試験は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、更に 10 個の製品試料を使用して、最初と同じ  $VD_{max}^{SD}$  を用いて確認検定線量試験をやり直す。やり直した確認検定線量試験の結果は、JA.2.3.9.4 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、選択した滅菌線量は実証されないため、他の方法で滅菌線量を確立しなければならない。他の方法には、次のいずれかの方法がある。

- a) 第 3 段階（JA.2.3.5）から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
- b) 方法 1
- c) 方法 2
- d) SAL  $10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法

JA.3 選択した滅菌線量 17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 及び 35 kGy に対する平均バイオバーデンに該当する線量減少係数及び線量増加値の  $SIP = 1.0 VD_{max}^{SD}$  の表

表 JA.3 - 平均バイオバーデンの上限 9.0 に対し、選択した滅菌線量 17.5 kGy

滅菌線量 = 17.5 kGy							
平均バイオバーデン	$SIP = 1.0 VD_{max}^{17.5}$ (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	$SIP = 1.0 VD_{max}^{17.5}$ (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.1 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	3.5	2.0	3.6	2.78	2.8
0.15	0.6	NA <sup>a)</sup>	3.4	2.5	3.8	2.74	2.7
0.20	1.0	NA <sup>a)</sup>	3.3	3.0	3.7	2.50	2.8
0.25	1.3	NA <sup>a)</sup>	3.2	3.5	3.6	2.32	2.8
0.30	1.5	NA <sup>a)</sup>	3.2	4.0	3.5	2.17	2.8
0.35	1.7	NA <sup>a)</sup>	3.2	4.5	3.4	2.05	2.8
0.40	1.9	NA <sup>a)</sup>	3.1	5.0	3.3	1.95	2.8
0.45	2.0	NA <sup>a)</sup>	3.1	5.5	3.3	1.87	2.9
0.50	2.1	NA <sup>a)</sup>	3.1	6.0	3.2	1.79	2.9
0.60	2.4	NA <sup>a)</sup>	3.0	6.5	3.1	1.73	2.9
0.70	2.5	NA <sup>a)</sup>	3.0	7.0	3.1	1.67	2.9
0.80	2.7	NA <sup>a)</sup>	3.0	7.5	3.0	1.62	2.9
0.90	2.8	NA <sup>a)</sup>	2.9	8.0	3.0	1.57	2.9
1.0	2.9	2.92	2.9	8.5	3.0	1.53	2.9
1.5	3.3	2.83	2.8	9.0	2.9	1.49	2.9

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

表 JA.4 - 平均バイオバーデンの上限 45 に対し，選択した滅菌線量 20 kGy

滅菌線量 = 20 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>20</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>20</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.1 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	4.0	13	5.2	2.44	3.0
0.15	0.7	NA <sup>a)</sup>	3.9	14	5.1	2.39	3.0
0.20	1.1	NA <sup>a)</sup>	3.8	15	5.1	2.33	3.0
0.25	1.5	NA <sup>a)</sup>	3.7	16	5.0	2.28	3.0
0.30	1.7	NA <sup>a)</sup>	3.7	17	5.0	2.24	3.0
0.35	2.0	NA <sup>a)</sup>	3.6	18	5.0	2.20	3.0
0.40	2.1	NA <sup>a)</sup>	3.6	19	4.9	2.16	3.0
0.45	2.3	NA <sup>a)</sup>	3.5	20	4.9	2.13	3.0
0.50	2.5	NA <sup>a)</sup>	3.5	21	4.9	2.10	3.0
0.60	2.7	NA <sup>a)</sup>	3.5	22	4.8	2.07	3.0
0.70	2.9	NA <sup>a)</sup>	3.4	23	4.8	2.04	3.0
0.80	3.1	NA <sup>a)</sup>	3.4	24	4.8	2.01	3.0
0.90	3.2	NA <sup>a)</sup>	3.4	25	4.8	1.99	3.0
1.0	3.3	3.33	3.3	26	4.8	1.97	3.1
1.5	3.8	3.24	3.2	27	4.7	1.94	3.1
2.0	4.1	3.17	3.2	28	4.7	1.92	3.1
2.5	4.4	3.13	3.1	29	4.7	1.90	3.1
3.0	4.6	3.09	3.1	30	4.7	1.89	3.1
3.5	4.7	3.06	3.1	31	4.7	1.87	3.1
4.0	4.9	3.03	3.0	32	4.6	1.85	3.1
4.5	5.0	3.01	3.0	33	4.6	1.83	3.1
5.0	5.1	2.99	3.0	34	4.6	1.81	3.1
5.5	5.2	2.97	3.0	35	4.6	1.80	3.1
6.0	5.2	2.95	3.0	36	4.6	1.78	3.1
6.5	5.3	2.94	2.9	37	4.6	1.77	3.1
7.0	5.4	2.92	2.9	38	4.5	1.76	3.1
7.5	5.5	2.91	2.9	39	4.5	1.74	3.1
8.0	5.5	2.88	2.9	40	4.5	1.73	3.1
8.5	5.5	2.82	2.9	41	4.5	1.72	3.1
9.0	5.4	2.77	2.9	42	4.5	1.71	3.1
9.5	5.4	2.72	2.9	43	4.5	1.70	3.1
10	5.3	2.67	2.9	44	4.5	1.68	3.1
11	5.3	2.58	2.9	45	4.4	1.67	3.1
12	5.2	2.51	3.0				

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

表 JA.5 - 平均バイオバーデンの上限 220 に対し，選択した滅菌線量 22.5 kGy

滅菌線量 = 22.5 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>22.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>22.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.1 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	4.5	26	7.3	3.00	3.1
0.15	0.8	NA <sup>a)</sup>	4.3	27	7.2	2.97	3.1
0.20	1.3	NA <sup>a)</sup>	4.2	28	7.2	2.94	3.1
0.25	1.7	NA <sup>a)</sup>	4.2	29	7.2	2.92	3.1
0.30	2.0	NA <sup>a)</sup>	4.1	30	7.2	2.89	3.1
0.35	2.2	NA <sup>a)</sup>	4.1	31	7.2	2.87	3.1
0.40	2.4	NA <sup>a)</sup>	4.0	32	7.1	2.85	3.1
0.45	2.6	NA <sup>a)</sup>	4.0	33	7.1	2.82	3.1
0.50	2.8	NA <sup>a)</sup>	3.9	34	7.1	2.80	3.1
0.60	3.0	NA <sup>a)</sup>	3.9	35	7.1	2.78	3.1
0.70	3.3	NA <sup>a)</sup>	3.8	36	7.1	2.74	3.1
0.80	3.4	NA <sup>a)</sup>	3.8	37	7.1	2.74	3.1
0.90	3.6	NA <sup>a)</sup>	3.8	38	7.0	2.73	3.1
1.0	3.8	3.75	3.8	39	7.0	2.71	3.1
1.5	4.3	3.64	3.6	40	7.0	2.69	3.1
2.0	4.6	3.57	3.6	41	7.0	2.68	3.1
2.5	4.9	3.52	3.5	42	7.0	2.66	3.1
3.0	5.1	3.47	3.5	43	7.0	2.65	3.1
3.5	5.3	3.44	3.4	44	7.0	2.63	3.1
4.0	5.5	3.41	3.4	45	6.9	2.62	3.1
4.5	5.6	3.38	3.4	46	6.9	2.60	3.1
5.0	5.7	3.36	3.4	47	6.9	2.59	3.1
5.5	5.8	3.34	3.3	48	6.9	2.58	3.1
6.0	5.9	3.32	3.3	49	6.9	2.56	3.1
6.5	6.0	3.30	3.3	50	6.9	2.55	3.1
7.0	6.1	3.29	3.3	55	6.8	2.50	3.1
7.5	6.1	3.27	3.3	60	6.8	2.44	3.1
8.0	6.2	3.26	3.3	65	6.8	2.40	3.2
8.5	6.3	3.25	3.2	70	6.7	2.36	3.2
9.0	6.3	3.24	3.2	75	6.7	2.32	3.2
9.5	6.4	3.22	3.2	80	6.7	2.29	3.2
10	6.4	3.21	3.2	85	6.6	2.26	3.2
11	6.5	3.20	3.2	90	6.6	2.23	3.2
12	6.6	3.18	3.2	95	6.6	2.21	3.2
13	6.7	3.16	3.2	100	6.5	2.18	3.2
14	6.8	3.15	3.1	110	6.5	2.14	3.2
15	6.8	3.14	3.1	120	6.5	2.09	3.2
16	6.9	3.12	3.1	130	6.4	2.06	3.2
17	6.9	3.11	3.1	140	6.4	2.03	3.2
18	7.0	3.10	3.1	150	6.4	2.00	3.2
19	7.0	3.09	3.1	160	6.3	1.98	3.2
20	7.1	3.08	3.1	170	6.3	1.95	3.2
21	7.1	3.07	3.1	180	6.3	1.93	3.2
22	7.2	3.06	3.1	190	6.2	1.90	3.3
23	7.2	3.06	3.1	200	6.2	1.88	3.3
24	7.3	3.05	3.0	220	6.2	1.85	3.3
25	7.3	3.03	3.0				

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

表 JA.6 - 平均バイオバーデンの上限 5 000 に対し，選択した滅菌線量 27.5 kGy

滅菌線量 = 27.5 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>27.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>27.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.10 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	5.5	33	9.2	3.66	3.7
0.15	0.9	NA <sup>a)</sup>	5.3	34	9.2	3.65	3.7
0.20	1.6	NA <sup>a)</sup>	5.2	35	9.3	3.65	3.6
0.25	2.0	NA <sup>a)</sup>	5.1	36	9.3	3.64	3.6
0.30	2.4	NA <sup>a)</sup>	5.0	37	9.3	3.63	3.6
0.35	2.7	NA <sup>a)</sup>	5.0	38	9.4	3.63	3.6
0.40	3.0	NA <sup>a)</sup>	4.9	39	9.4	3.62	3.6
0.45	3.2	NA <sup>a)</sup>	4.9	40	9.4	3.62	3.6
0.50	3.4	NA <sup>a)</sup>	4.8	41	9.4	3.61	3.6
0.60	3.7	NA <sup>a)</sup>	4.8	42	9.5	3.61	3.6
0.70	4.0	NA <sup>a)</sup>	4.7	43	9.5	3.60	3.6
0.80	4.2	NA <sup>a)</sup>	4.7	44	9.5	3.60	3.6
0.90	4.4	NA <sup>a)</sup>	4.6	45	9.5	3.59	3.6
1.0	4.6	4.58	4.6	46	9.6	3.59	3.6
2.0	5.7	4.36	4.4	47	9.6	3.58	3.6
3.0	6.3	4.25	4.2	48	9.6	3.58	3.6
4.0	6.7	4.17	4.2	49	9.6	3.58	3.6
5.0	7.0	4.11	4.1	50	9.6	3.57	3.6
6.0	7.2	4.06	4.1	55	9.7	3.55	3.6
7.0	7.4	4.02	4.0	60	9.8	3.54	3.5
8.0	7.6	3.98	4.0	65	9.9	3.52	3.5
9.0	7.7	3.95	4.0	70	10.0	3.51	3.5
10	7.9	3.93	3.9	75	10.0	3.49	3.5
11	8.0	3.91	3.9	80	10.1	3.48	3.5
12	8.1	3.88	3.9	85	10.2	3.47	3.5
13	8.2	3.87	3.9	90	10.2	3.46	3.5
14	8.3	3.85	3.8	95	10.3	3.45	3.4
15	8.3	3.83	3.8	100	10.3	3.44	3.4
16	8.4	3.82	3.8	110	10.4	3.42	3.4
17	8.5	3.80	3.8	120	10.5	3.40	3.4
18	8.5	3.79	3.8	130	10.6	3.39	3.4
19	8.6	3.78	3.8	140	10.6	3.38	3.4
20	8.7	3.77	3.8	150	10.7	3.36	3.4
21	8.7	3.76	3.8	160	10.7	3.35	3.4
22	8.8	3.75	3.7	170	10.8	3.34	3.3
23	8.8	3.74	3.7	180	10.8	3.33	3.3
24	8.9	3.73	3.7	190	10.9	3.32	3.3
25	8.9	3.72	3.7	200	10.9	3.31	3.3
26	9.0	3.71	3.7	220	11.0	3.30	3.3
27	9.0	3.70	3.7	240	11.1	3.28	3.3
28	9.0	3.69	3.7	260	11.1	3.26	3.3
29	9.1	3.69	3.7	280	11.1	3.21	3.3
30	9.1	3.68	3.7	300	11.1	3.18	3.3
31	9.1	3.67	3.7	325	11.0	3.14	3.3
32	9.2	3.66	3.7	350	11.0	3.10	3.3

表 JA.6 - 平均バイオバーデンの上限 5 000 に対し，選択した滅菌線量 27.5 kGy ( 続き )

滅菌線量 = 27.5 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>27.5</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>27.5</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )
375	11.0	3.07	3.3	1 600	10.4	2.48	3.4
400	10.9	3.04	3.3	1 650	10.4	2.47	3.4
425	10.9	3.01	3.3	1 700	10.4	2.46	3.4
450	10.9	2.98	3.3	1 750	10.4	2.45	3.4
475	10.9	2.96	3.3	1 800	10.4	2.44	3.4
500	10.9	2.93	3.3	1 850	10.4	2.43	3.4
525	10.8	2.91	3.3	1 900	10.4	2.42	3.4
550	10.8	2.89	3.3	1 950	10.4	2.41	3.4
575	10.8	2.87	3.3	2 000	10.4	2.41	3.4
600	10.8	2.85	3.3	2 100	10.3	2.39	3.4
650	10.8	2.82	3.4	2 200	10.3	2.37	3.4
700	10.7	2.79	3.4	2 300	10.3	2.36	3.4
750	10.7	2.76	3.4	2 400	10.3	2.35	3.4
800	10.7	2.73	3.4	2 500	10.3	2.34	3.4
850	10.7	2.71	3.4	2 600	10.3	2.32	3.4
900	10.6	2.69	3.4	2 700	10.3	2.31	3.5
950	10.6	2.67	3.4	2 800	10.2	2.30	3.5
1 000	10.6	2.65	3.4	2 900	10.2	2.29	3.5
1 050	10.6	2.63	3.4	3 000	10.2	2.28	3.5
1 100	10.6	2.61	3.4	3 200	10.2	2.26	3.5
1 150	10.6	2.60	3.4	3 400	10.2	2.24	3.5
1 200	10.5	2.58	3.4	3 600	10.2	2.23	3.5
1 250	10.5	2.57	3.4	3 800	10.1	2.21	3.5
1 300	10.5	2.55	3.4	4 000	10.1	2.20	3.5
1 350	10.5	2.54	3.4	4 200	10.1	2.19	3.5
1 400	10.5	2.53	3.4	4 400	10.1	2.17	3.5
1 450	10.5	2.51	3.4	4 600	10.1	2.16	3.5
1 500	10.5	2.50	3.4	4 800	10.1	2.15	3.5
1 550	10.4	2.49	3.4	5 000	10.1	2.14	3.5

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

表 JA.7 - 平均バイオバーデンの上限 23 000 に対し，選択した滅菌線量 30 kGy

滅菌線量 = 30 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>30</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>30</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.10 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	6.0	33	10.0	3.99	4.0
0.15	1.0	NA <sup>a)</sup>	5.8	34	10.1	3.98	4.0
0.20	1.7	NA <sup>a)</sup>	5.7	35	10.1	3.98	4.0
0.25	2.2	NA <sup>a)</sup>	5.6	36	10.1	3.97	4.0
0.30	2.6	NA <sup>a)</sup>	5.5	37	10.2	3.96	4.0
0.35	2.9	NA <sup>a)</sup>	5.4	38	10.2	3.96	4.0
0.40	3.2	NA <sup>a)</sup>	5.4	39	10.2	3.95	4.0
0.45	3.5	NA <sup>a)</sup>	5.3	40	10.3	3.95	3.9
0.50	3.7	NA <sup>a)</sup>	5.3	41	10.3	3.94	3.9
0.60	4.0	NA <sup>a)</sup>	5.2	42	10.3	3.94	3.9
0.70	4.3	NA <sup>a)</sup>	5.1	43	10.3	3.93	3.9
0.80	4.6	NA <sup>a)</sup>	5.1	44	10.4	3.92	3.9
0.90	4.8	NA <sup>a)</sup>	5.0	45	10.4	3.92	3.9
1.0	5.0	5.00	5.0	46	10.4	3.92	3.9
2.0	6.2	4.76	4.8	47	10.4	3.91	3.9
3.0	6.8	4.63	4.6	48	10.5	3.91	3.9
4.0	7.3	4.54	4.5	49	10.5	3.90	3.9
5.0	7.6	4.48	4.5	50	10.5	3.90	3.9
6.0	7.9	4.43	4.4	55	10.6	3.88	3.9
7.0	8.1	4.38	4.4	60	10.7	3.86	3.9
8.0	8.3	4.35	4.3	65	10.8	3.84	3.8
9.0	8.4	4.31	4.3	70	10.9	3.82	3.8
10	8.6	4.29	4.3	75	11.0	3.81	3.8
11	8.7	4.26	4.3	80	11.0	3.80	3.8
12	8.8	4.24	4.2	85	11.1	3.78	3.8
13	8.9	4.22	4.2	90	11.1	3.77	3.8
14	9.0	4.20	4.2	95	11.2	3.76	3.8
15	9.1	4.18	4.2	100	11.3	3.75	3.8
16	9.2	4.16	4.2	110	11.3	3.73	3.7
17	9.3	4.15	4.1	120	11.4	3.71	3.7
18	9.3	4.13	4.1	130	11.5	3.70	3.7
19	9.4	4.12	4.1	140	11.6	3.68	3.7
20	9.5	4.11	4.1	150	11.7	3.67	3.7
21	9.5	4.10	4.1	160	11.7	3.66	3.7
22	9.6	4.09	4.1	170	11.8	3.65	3.6
23	9.6	4.08	4.1	180	11.8	3.63	3.6
24	9.7	4.06	4.1	190	11.9	3.62	3.6
25	9.7	4.06	4.1	200	11.9	3.61	3.6
26	9.8	4.05	4.0	220	12.0	3.60	3.6
27	9.8	4.04	4.0	240	12.1	3.58	3.6
28	9.9	4.03	4.0	260	12.2	3.57	3.6
29	9.9	4.02	4.0	280	12.2	3.55	3.6
30	9.9	4.01	4.0	300	12.3	3.54	3.5
31	10.0	4.00	4.0	325	12.4	3.52	3.5
32	10.0	4.00	4.0	350	12.4	3.51	3.5

表 JA.7 - 平均バイオバーデンの上限 23 000 に対し、選択した滅菌線量 30 kGy ( 続き )

滅菌線量 = 30 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>30</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>30</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )
375	12.5	3.50	3.5	2 700	12.8	2.88	3.5
400	12.6	3.49	3.5	2 800	12.7	2.86	3.5
425	12.6	3.48	3.5	2 900	12.7	2.85	3.5
450	12.7	3.47	3.5	3 000	12.7	2.84	3.5
475	12.7	3.46	3.5	3 200	12.7	2.82	3.5
500	12.8	3.45	3.4	3 400	12.7	2.80	3.5
525	12.8	3.44	3.4	3 600	12.7	2.78	3.5
550	12.8	3.43	3.4	3 800	12.6	2.76	3.5
575	12.9	3.42	3.4	4 000	12.6	2.74	3.5
600	12.9	3.42	3.4	4 200	12.6	2.73	3.5
650	13.0	3.40	3.4	4 400	12.6	2.71	3.5
700	13.0	3.39	3.4	4 600	12.6	2.70	3.5
750	13.1	3.38	3.4	4 800	12.6	2.69	3.5
800	13.2	3.37	3.4	5 000	12.6	2.67	3.5
850	13.2	3.35	3.4	5 300	12.5	2.65	3.5
900	13.1	3.32	3.4	5 600	12.5	2.63	3.5
950	13.1	3.30	3.4	5 900	12.5	2.62	3.5
1 000	13.1	3.27	3.4	6 200	12.5	2.61	3.5
1 050	13.1	3.25	3.4	6 500	12.5	2.59	3.5
1 100	13.1	3.23	3.4	6 800	12.5	2.58	3.5
1 150	13.0	3.21	3.4	7 100	12.4	2.56	3.5
1 200	13.0	3.19	3.4	7 400	12.4	2.55	3.5
1 250	13.0	3.18	3.4	7 700	12.4	2.54	3.5
1 300	13.0	3.16	3.4	8 000	12.4	2.53	3.5
1 350	13.0	3.14	3.4	8 500	12.4	2.52	3.5
1 400	13.0	3.13	3.4	9 000	12.4	2.50	3.5
1 450	13.0	3.11	3.4	9 500	12.4	2.48	3.5
1 500	13.0	3.10	3.4	10 000	12.4	2.47	3.5
1 550	12.9	3.09	3.4	10 500	12.3	2.46	3.5
1 600	12.9	3.07	3.4	11 000	12.3	2.44	3.5
1 650	12.9	3.06	3.4	11 500	12.3	2.43	3.5
1 700	12.9	3.05	3.4	12 000	12.3	2.42	3.5
1 750	12.9	3.04	3.4	13 000	12.3	2.40	3.5
1 800	12.9	3.03	3.4	14 000	12.3	2.38	3.6
1 850	12.9	3.02	3.4	15 000	12.2	2.36	3.6
1 900	12.9	3.01	3.4	16 000	12.2	2.35	3.6
1 950	12.9	3.00	3.4	17 000	12.2	2.33	3.6
2 000	12.9	2.99	3.4	18 000	12.2	2.32	3.6
2 100	12.8	2.97	3.4	19 000	12.2	2.31	3.6
2 200	12.8	2.95	3.4	20 000	12.2	2.29	3.6
2 300	12.8	2.93	3.4	21 000	12.1	2.28	3.6
2 400	12.8	2.92	3.4	22 000	12.1	2.27	3.6
2 500	12.8	2.90	3.4	23 000	12.1	2.26	3.6
2 600	12.8	2.89	3.4				

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

表 JA.8 - 平均バイオバーデンの上限 100 000 に対し，選択した滅菌線量 32.5 kGy

滅菌線量 = 32.5 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>32.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>32.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.10 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	6.5	33	10.9	4.32	4.3
0.15	1.1	NA <sup>a)</sup>	6.3	34	10.9	4.32	4.3
0.20	1.8	NA <sup>a)</sup>	6.1	35	11.0	4.31	4.3
0.25	2.4	NA <sup>a)</sup>	6.0	36	11.0	4.30	4.3
0.30	2.8	NA <sup>a)</sup>	5.9	37	11.0	4.29	4.3
0.35	3.2	NA <sup>a)</sup>	5.9	38	11.1	4.29	4.3
0.40	3.5	NA <sup>a)</sup>	5.8	39	11.1	4.28	4.3
0.45	3.8	NA <sup>a)</sup>	5.7	40	11.1	4.28	4.3
0.50	4.0	NA <sup>a)</sup>	5.7	41	11.2	4.27	4.3
0.60	4.4	NA <sup>a)</sup>	5.6	42	11.2	4.26	4.3
0.70	4.7	NA <sup>a)</sup>	5.6	43	11.2	4.26	4.3
0.80	5.0	NA <sup>a)</sup>	5.5	44	11.2	4.25	4.3
0.90	5.2	NA <sup>a)</sup>	5.5	45	11.3	4.25	4.2
1.0	5.4	5.42	5.4	46	11.3	4.24	4.2
2.0	6.7	4.16	5.2	47	11.3	4.24	4.2
3.0	7.4	5.02	5.0	48	11.3	4.23	4.2
4.0	7.9	4.92	4.9	49	11.4	4.23	4.2
5.0	8.2	4.85	4.9	50	11.4	4.22	4.2
6.0	8.5	4.79	4.8	55	11.5	4.20	4.2
7.0	8.8	4.75	4.7	60	11.6	4.18	4.2
8.0	9.0	4.71	4.7	65	11.7	4.16	4.2
9.0	9.1	4.67	4.7	70	11.8	4.14	4.1
10	9.3	4.64	4.6	75	11.9	4.13	4.1
11	9.4	4.62	4.6	80	11.9	4.11	4.1
12	9.5	4.59	4.6	85	12.0	4.10	4.1
13	9.7	4.57	4.6	90	12.1	4.09	4.1
14	9.8	4.55	4.5	95	12.1	4.07	4.1
15	9.9	4.53	4.5	100	12.2	4.06	4.1
16	9.9	4.51	4.5	110	12.3	4.04	4.0
17	10.0	4.49	4.5	120	12.4	4.02	4.0
18	10.1	4.48	4.5	130	12.5	4.01	4.0
19	10.2	4.47	4.5	140	12.6	3.99	4.0
20	10.2	4.45	4.5	150	12.6	3.98	4.0
21	10.3	4.44	4.4	160	12.7	3.96	4.0
22	10.4	4.43	4.4	170	12.8	3.95	3.9
23	10.4	4.41	4.4	180	12.8	3.94	3.9
24	10.5	4.40	4.4	190	12.9	3.93	3.9
25	10.5	4.39	4.4	200	12.9	3.92	3.9
26	10.6	4.38	4.4	220	13.0	3.90	3.9
27	10.6	4.37	4.4	240	13.1	3.88	3.9
28	10.7	4.36	4.4	260	13.2	3.86	3.9
29	10.7	4.36	4.4	280	13.3	3.85	3.8
30	10.8	4.35	4.3	300	13.3	3.83	3.8
31	10.8	4.34	4.3	325	13.4	3.82	3.8
32	10.8	4.33	4.3	350	13.5	3.80	3.8

表 JA.8 - 平均バイオバーデンの上限 100 000 に対し，選択した滅菌線量 32.5 kGy ( 続き )

滅菌線量 = 32.5 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>32.5</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>32.5</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )
375	13.5	3.79	3.8	2 800	15.2	3.43	3.5
400	13.6	3.78	3.8	2 900	15.2	3.41	3.5
425	13.7	3.77	3.8	3 000	15.2	3.40	3.5
450	13.7	3.76	3.8	3 200	15.2	3.37	3.5
475	13.8	3.75	3.7	3 400	15.2	3.35	3.5
500	13.8	3.74	3.7	3 600	15.2	3.33	3.5
525	13.9	3.73	3.7	3 800	15.1	3.31	3.5
550	13.9	3.72	3.7	4 000	15.1	3.29	3.5
575	13.9	3.71	3.7	4 200	15.1	3.27	3.5
600	14.0	3.70	3.7	4 400	15.1	3.25	3.5
650	14.1	3.69	3.7	4 600	15.1	3.23	3.5
700	14.1	3.67	3.7	4 800	15.1	3.22	3.5
750	14.2	3.66	3.7	5 000	15.1	3.20	3.5
800	14.2	3.65	3.7	5 300	15.0	3.18	3.5
850	14.3	3.64	3.6	5 600	15.0	3.16	3.5
900	14.4	3.63	3.6	5 900	15.0	3.14	3.5
950	14.4	3.62	3.6	6 200	15.0	3.13	3.5
1 000	14.4	3.61	3.6	6 500	15.0	3.11	3.5
1 050	14.5	3.60	3.6	6 800	15.0	3.09	3.5
1 100	14.5	3.59	3.6	7 100	14.9	3.08	3.5
1 150	14.6	3.59	3.6	7 400	14.9	3.07	3.5
1 200	14.6	3.58	3.6	7 700	14.9	3.05	3.5
1 250	14.6	3.57	3.6	8 000	14.9	3.04	3.5
1 300	14.7	3.57	3.6	8 500	14.9	3.02	3.5
1 350	14.7	3.56	3.6	9 000	14.9	3.00	3.5
1 400	14.7	3.55	3.6	9 500	14.9	2.99	3.5
1 450	14.8	3.55	3.5	10 000	14.9	2.97	3.5
1 500	14.8	3.54	3.5	10 500	14.8	2.95	3.5
1 550	14.8	3.54	3.5	11 000	14.8	2.94	3.5
1 600	14.8	3.53	3.5	11 500	14.8	2.93	3.5
1 650	14.9	3.53	3.5	12 000	14.8	2.91	3.5
1 700	14.9	3.52	3.5	13 000	14.8	2.89	3.5
1 750	14.9	3.52	3.5	14 000	14.8	2.87	3.6
1 800	14.9	3.51	3.5	15 000	14.7	2.85	3.6
1 850	15.0	3.51	3.5	16 000	14.7	2.83	3.6
1 900	15.0	3.50	3.5	17 000	14.7	2.81	3.6
1 950	15.0	3.50	3.5	18 000	14.7	2.79	3.6
2 000	15.0	3.49	3.5	19 000	14.7	2.78	3.6
2 100	15.1	3.49	3.5	20 000	14.7	2.76	3.6
2 200	15.1	3.48	3.5	21 000	14.6	2.75	3.6
2 300	15.1	3.47	3.5	22 000	14.6	2.74	3.6
2 400	15.2	3.46	3.5	23 000	14.6	2.73	3.6
2 500	15.2	3.46	3.5	24 000	14.6	2.72	3.6
2 600	15.2	3.45	3.5	25 000	14.6	2.70	3.6
2 700	15.3	3.44	3.5	26 000	14.6	2.69	3.6

表 JA.8 - 平均バイオバーデンの上限 100 000 に対し，選択した滅菌線量 32.5 kGy (続き)

滅菌線量 = 32.5 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>32.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>32.5</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
27 000	14.6	2.68	3.6	50 000	14.4	2.53	3.6
28 000	14.6	2.67	3.6	54 000	14.4	2.51	3.6
29 000	14.6	2.66	3.6	58 000	14.4	2.50	3.6
30 000	14.6	2.66	3.6	62 000	14.4	2.48	3.6
32 000	14.5	2.64	3.6	66 000	14.4	2.47	3.6
34 000	14.5	2.62	3.6	70 000	14.3	2.45	3.6
36 000	14.5	2.61	3.6	75 000	14.3	2.44	3.6
38 000	14.5	2.60	3.6	80 000	14.3	2.42	3.6
40 000	14.5	2.58	3.6	85 000	14.3	2.41	3.6
42 000	14.5	2.57	3.6	90 000	14.3	2.40	3.6
44 000	14.5	2.56	3.6	95 000	14.3	2.39	3.6
46 000	14.4	2.55	3.6	100 000	14.3	2.38	3.6
48 000	14.4	2.54	3.6				

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

表 JA.9 - 平均バイオバーデンの上限 440 000 に対し，選択した滅菌線量 35 kGy

滅菌線量 = 35 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>35</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>35</sup> (kGy)	線量減少係数	線量増加値 (kGy)
0.10 以下	0.0	NA <sup>a)</sup>	7.0	13	10.4	4.92	4.9
0.15	1.2	NA <sup>a)</sup>	6.8	14	10.5	4.90	4.9
0.20	2.0	NA <sup>a)</sup>	6.6	15	10.6	4.88	4.9
0.25	2.6	NA <sup>a)</sup>	6.5	16	10.7	4.86	4.9
0.30	3.0	NA <sup>a)</sup>	6.4	17	10.8	4.84	4.8
0.35	3.4	NA <sup>a)</sup>	6.3	18	10.9	4.82	4.8
0.40	3.8	NA <sup>a)</sup>	6.2	19	11.0	4.81	4.8
0.45	4.0	NA <sup>a)</sup>	6.2	20	11.0	4.79	4.8
0.50	4.3	NA <sup>a)</sup>	6.1	21	11.1	4.78	4.8
0.60	4.7	NA <sup>a)</sup>	6.1	22	11.2	4.77	4.8
0.70	5.1	NA <sup>a)</sup>	6.0	23	11.2	4.75	4.8
0.80	5.4	NA <sup>a)</sup>	5.9	24	11.3	4.74	4.7
0.90	5.6	NA <sup>a)</sup>	5.9	25	11.3	4.73	4.7
1.0	5.8	5.83	5.8	26	11.4	4.72	4.7
2.0	7.2	5.55	5.6	27	11.5	4.71	4.7
3.0	8.0	5.40	5.4	28	11.5	4.70	4.7
4.0	8.5	5.30	5.3	29	11.5	4.69	4.7
5.0	8.9	5.22	5.2	30	11.6	4.68	4.7
6.0	9.2	5.16	5.2	31	11.6	4.67	4.7
7.0	9.4	5.11	5.1	32	11.7	4.66	4.7
8.0	9.6	5.07	5.1	33	11.7	4.66	4.7
9.0	9.8	5.03	5.0	34	11.8	4.65	4.6
10	10.0	5.00	5.0	35	11.8	4.64	4.6
11	10.1	4.97	5.0	36	11.8	4.63	4.6
12	10.3	4.94	4.9	37	11.9	4.62	4.6

表 JA.9 - 平均バイオバーデンの上限 440 000 に対し，選択した滅菌線量 35 kGy ( 続き )

滅菌線量 = 35 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>35</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>35</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )
38	11.9	4.62	4.6	500	14.9	4.02	4.0
39	11.9	4.61	4.6	525	14.9	4.01	4.0
40	12.0	4.60	4.6	550	15.0	4.00	4.0
41	12.0	4.60	4.6	575	15.0	4.00	4.0
42	12.0	4.59	4.6	600	15.1	3.99	4.0
43	12.1	4.59	4.6	650	15.1	3.97	4.0
44	12.1	4.58	4.6	700	15.2	3.96	4.0
45	12.1	4.57	4.6	750	15.3	3.94	3.9
46	12.2	4.57	4.6	800	15.3	3.93	3.9
47	12.2	4.56	4.6	850	15.4	3.92	3.9
48	12.2	4.56	4.6	900	15.5	3.91	3.9
49	12.2	4.55	4.6	950	15.5	3.90	3.9
50	12.3	4.55	4.5	1 000	15.6	3.89	3.9
55	12.4	4.52	4.5	1 050	15.6	3.88	3.9
60	12.5	4.50	4.5	1 100	15.6	3.87	3.9
65	12.6	4.48	4.5	1 150	15.7	3.86	3.9
70	12.7	4.46	4.5	1 200	15.7	3.85	3.9
75	12.8	4.44	4.4	1 250	15.8	3.85	3.8
80	12.9	4.43	4.4	1 300	15.8	3.84	3.8
85	12.9	4.41	4.4	1 350	15.8	3.83	3.8
90	13.0	4.40	4.4	1 400	15.9	3.83	3.8
95	13.1	4.39	4.4	1 450	15.9	3.82	3.8
100	13.1	4.38	4.4	1 500	15.9	3.81	3.8
110	13.2	4.35	4.4	1 550	16.0	3.81	3.8
120	13.3	4.33	4.3	1 600	16.0	3.80	3.8
130	13.4	4.31	4.3	1 650	16.0	3.80	3.8
140	13.5	4.30	4.3	1 700	16.0	3.79	3.8
150	13.6	4.28	4.3	1 750	16.1	3.79	3.8
160	13.7	4.27	4.3	1 800	16.1	3.78	3.8
170	13.7	4.25	4.3	1 850	16.1	3.78	3.8
180	13.8	4.24	4.2	1 900	16.1	3.77	3.8
190	13.9	4.23	4.2	1 950	16.2	3.77	3.8
200	13.9	4.22	4.2	2 000	16.2	3.76	3.8
220	14.0	4.20	4.2	2 100	16.2	3.75	3.8
240	14.1	4.18	4.2	2 200	16.3	3.75	3.7
260	14.2	4.16	4.2	2 300	16.3	3.74	3.7
280	14.3	4.14	4.1	2 400	16.3	3.73	3.7
300	14.4	4.13	4.1	2 500	16.4	3.72	3.7
325	14.4	4.11	4.1	2 600	16.4	3.72	3.7
350	14.5	4.10	4.1	2 700	16.4	3.71	3.7
375	14.6	4.08	4.1	2 800	16.5	3.70	3.7
400	14.7	4.07	4.1	2 900	16.5	3.70	3.7
425	14.7	4.06	4.1	3 000	16.5	3.69	3.7
450	14.8	4.04	4.0	3 200	16.6	3.68	3.7
475	14.8	4.03	4.0	3 400	16.6	3.67	3.7

表 JA.9 - 平均バイオバーデンの上限 440 000 に対し，選択した滅菌線量 35 kGy ( 続き )

滅菌線量 = 35 kGy							
平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>35</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )	平均バイオバーデン	SIP = 1.0 VD <sub>max</sub> <sup>35</sup> ( kGy )	線量減少 係数	線量増加値 ( kGy )
3 600	16.7	3.66	3.7	32 000	17.0	3.09	3.6
3 800	16.7	3.65	3.7	34 000	17.0	3.08	3.6
4 000	16.8	3.65	3.6	36 000	17.0	3.06	3.6
4 200	16.8	3.64	3.6	38 000	17.0	3.04	3.6
4 400	16.9	3.63	3.6	40 000	17.0	3.03	3.6
4 600	16.9	3.62	3.6	42 000	17.0	3.02	3.6
4 800	16.9	3.62	3.6	44 000	17.0	3.00	3.6
5 000	17.0	3.61	3.6	46 000	16.9	2.99	3.6
5 300	17.0	3.60	3.6	48 000	16.9	2.98	3.6
5 600	17.0	3.59	3.6	50 000	16.9	2.97	3.6
5 900	17.1	3.58	3.6	54 000	16.9	2.95	3.6
6 200	17.1	3.57	3.6	58 000	16.9	2.93	3.6
6 500	17.2	3.57	3.6	62 000	16.9	2.91	3.6
6 800	17.2	3.56	3.6	66 000	16.9	2.90	3.6
7 100	17.2	3.55	3.6	70 000	16.8	2.88	3.6
7 400	17.3	3.55	3.5	75 000	16.8	2.86	3.6
7 700	17.3	3.54	3.5	80 000	16.8	2.85	3.6
8 000	17.3	3.53	3.5	85 000	16.8	2.83	3.6
8 500	17.4	3.52	3.5	90 000	16.8	2.82	3.6
9 000	17.4	3.51	3.5	95 000	16.8	2.80	3.6
9 500	17.4	3.49	3.5	100 000	16.8	2.79	3.6
10 000	17.4	3.47	3.5	110 000	16.7	2.77	3.7
10 500	17.3	3.45	3.5	120 000	16.7	2.75	3.7
11 000	17.3	3.44	3.5	130 000	16.7	2.73	3.7
11 500	17.3	3.42	3.5	140 000	16.7	2.71	3.7
12 000	17.3	3.41	3.5	150 000	16.7	2.70	3.7
13 000	17.3	3.38	3.5	160 000	16.7	2.68	3.7
14 000	17.3	3.35	3.6	170 000	16.6	2.67	3.7
15 000	17.2	3.33	3.6	180 000	16.6	2.66	3.7
16 000	17.2	3.31	3.6	190 000	16.6	2.65	3.7
17 000	17.2	3.29	3.6	200 000	16.6	2.63	3.7
18 000	17.2	3.27	3.6	220 000	16.6	2.61	3.7
19 000	17.2	3.25	3.6	240 000	16.6	2.60	3.7
20 000	17.2	3.24	3.6	260 000	16.5	2.58	3.7
21 000	17.1	3.22	3.6	280 000	16.5	2.56	3.7
22 000	17.1	3.20	3.6	300 000	16.5	2.55	3.7
23 000	17.1	3.19	3.6	320 000	16.5	2.54	3.7
24 000	17.1	3.18	3.6	340 000	16.5	2.52	3.7
25 000	17.1	3.17	3.6	360 000	16.5	2.51	3.7
26 000	17.1	3.16	3.6	380 000	16.5	2.50	3.7
27 000	17.1	3.14	3.6	400 000	16.5	2.49	3.7
28 000	17.1	3.13	3.6	420 000	16.5	2.48	3.7
29 000	17.1	3.12	3.6	440 000	16.4	2.47	3.7
30 000	17.1	3.11	3.6				

注<sup>a)</sup> 適用外。SIP は 1.0 が必要とされる。JA.2.2.1.1 及び JA.2.3.2.1 参照。

## JA.4 プロセスの有効性の維持

### JA.4.1 一般

複数製造バッチとして生産した製品の場合、滅菌線量の確立の継続的な有効性を確認するため、定期的なバイオバーデンの決定及び滅菌線量監査を実施する。

JIS T 0806-1 の箇条 12 に記載しているプロセスの有効性を維持するための要求事項は、次に記載する  $VD_{\max}^{SD}$  法に特有の要求事項 (JA.4.2.2 参照) とともに、 $VD_{\max}^{SD}$  法を使用して選択した滅菌線量の実証にも適用する。単一製造バッチで製造する製品には、これらの要求事項は適用しない。

### JA.4.2 バイオバーデンの決定

#### JA.4.2.1 決定の頻度のための背景

JIS T 0806-1:2010 は、次の事項を要求している。

- バイオバーデンが 1.5 以上の製品については、バイオバーデンの決定の最大間隔は、3 か月である (JIS T 0806-1:2010 の 12.1.2.1 参照)。
- バイオバーデンが 1.5 未満で滅菌線量を方法 2 又は  $VD_{\max}^{25}$  法で確立した製品については、バイオバーデンの決定の最大間隔は、3 か月である (JIS T 0806-1:2010 の 12.1.2.2 参照)。
- バイオバーデンが 1.5 未満で滅菌線量を方法 1 又は  $VD_{\max}^{15}$  法で確立した製品については、バイオバーデンの決定の最大間隔は、1 か月である (JIS T 0806-1:2010 の 12.1.2.3 参照)。

JIS T 0806-1:2010 の 12.1.2.3 に記載してある頻繁なバイオバーデンの決定の要求事項は、低バイオバーデン製品に時々発生する製品試料上のバイオバーデン分布の大きな変動を考慮して規定している。測定の頻度が変更となるバイオバーデン値の 1.5 という値は、 $VD_{\max}^{15}$  法のバイオバーデンの上限であるところから決定した。また、頻繁なバイオバーデンの決定は、この附属書の  $VD_{\max}^{17.5}$  法でも規定している。

#### JA.4.2.2 $VD_{\max}^{SD}$ 法に特有な決定の頻度

JA.4.2.2.1 平均バイオバーデンが 10 以上の製品で、かつ、選択した滅菌線量が  $VD_{\max}^{SD}$  法で実証されている場合、バイオバーデンの決定の最大間隔は、3 か月としなければならない。

JA.4.2.2.2 平均バイオバーデンが 10 未満の製品で、かつ、選択した滅菌線量が  $VD_{\max}^{17.5}$  法で実証されている場合、バイオバーデンの決定の最大間隔は、1 か月としなければならない。

注記 これらのことから、この附属書では 1.5 以上、10 未満の平均バイオバーデンでは、JIS T 0806-1 で記載された最大間隔よりも短い間隔を規定している。

### JA.4.3 滅菌線量監査

#### JA.4.3.1 頻度

滅菌線量監査の頻度は、JIS T 0806-1:2010 の 12.1 に従って実施しなければならない。製品を製造していない期間の滅菌線量監査は必要ない。また、滅菌線量監査と同時に、バイオバーデンの決定及び環境並びに製造管理のレビューを実施するのが望ましい。このレビューで管理が不十分であると認められた場合には、適切な処置を講じなければならない。

#### JA.4.3.2 結果

滅菌線量監査の結果に基づく対処法は、製品ファミリーを構成する全ての製品に適用しなければならない (箇条 4 参照)。

#### JA.4.3.3 $VD_{\max}^{SD}$ 法を使用して実証した滅菌線量監査の手順

##### JA.4.3.3.1 一般

JA.4.3.3.1.1  $VD_{\max}^{SD}$  法を用いて実証した滅菌線量に対する滅菌線量監査を実施する場合は、最初の滅菌線量を実証したときと同一の SIP を使用する。

JA.4.3.3.1.2 滅菌線量監査を適用するには、次の4段階の手順を実施しなければならない。

注記 実施例は、JA.5.3を参照。

#### JA.4.3.3.2 第1段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2 (該当する場合) 及び 5.3 に従って、単一製造バッチの製品から 20 個の製品試料を採取する。

#### JA.4.3.3.3 第2段階：平均バイオバーデンの決定

JA.4.3.3.3.1 バイオバーデン決定の最近のバリデーションで得られた補正係数を用いる。

JA.4.3.3.3.2 10 個の製品試料のバイオバーデンを決定し、平均バイオバーデンを計算する。

注記 1 バイオバーデンは、通常、個別の製品試料について決定するが、バイオバーデンが小さい場合 (例えば、10 未満) は、平均バイオバーデンの決定のため 10 個の製品試料をまとめてもよい。この方法は、SIP には適用するものではない。SIP をまとめてはならず、むしろより大きな SIP を選ぶことが望ましい (5.2.5 参照)。

注記 2 バイオバーデンの決定においてコロニーが観察されない場合は、検出限界以下と表現されることがある。平均バイオバーデンの計算において、バイオバーデンの検出限界を使用することは、真のバイオバーデンに対して過大評価になることがある。過大評価は、検定線量試験の検証に影響することがある。低い検出限界のバイオバーデン測定法を採用することで、このような過大評価を少なくすることができる。

注記 3 バイオバーデンのデータは、滅菌線量監査のための  $SIP = 1.0 \text{ VD}_{\max}^{SD}$  値を得ることを目的としているのではなく、プロセスの監視及び管理 (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及び線量増加値を得るために用いる。

#### JA.4.3.3.4 第3段階：検定線量試験の実施

JA.4.3.3.4.1 選択した滅菌線量の最新の実証試験で合格となった  $\text{VD}_{\max}^{SD}$  で 10 個の製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は、 $\text{VD}_{\max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

注記 0.1 kGy の許容誤差は、1.0 kGy 未満の  $\text{VD}_{\max}^{SD}$  を照射し、測定を行う照射施設の能力及び実現性を考慮したものである。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $\text{VD}_{\max}^{SD}$  の 90 % 未満ではない方がよい。線量を測定する (5.5 参照)。

製品試料に照射した最大線量が、 $\text{VD}_{\max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が  $\text{VD}_{\max}^{SD}$  の 90 % 未満の場合には、検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が、 $\text{VD}_{\max}^{SD}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合 (JA.4.3.3.5 参照) には、検定線量試験をやり直す必要はない。

JA.4.3.3.4.2 照射した製品試料を最初の滅菌線量の実証試験で使用した培地及び培養条件で個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### JA.4.3.3.5 第4段階：結果の判定

JA.4.3.3.5.1 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性数が 1 以下の場合には、滅菌線量監査は合格である。

JA.4.3.3.5.2 無菌性の試験で陽性数が 2 の場合は、確認滅菌線量監査 (JA.4.3.3.6 参照) を実施する。

JA.4.3.3.5.3 無菌性の試験の陽性数が 3 以上の場合には、滅菌線量は不十分であり滅菌線量監査は不合格である。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $\text{VD}_{\max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオ

バーデンに関連する原因による場合は、是正処置を行った後に、できる限り早く更に 10 個の製品試料を用いて不合格となった滅菌線量監査で用いたのと同じ  $VD_{max}^{SD}$  で検定線量試験をやり直す。やり直した検定線量試験の結果は、JA.4.3.3.5 に従って判定する。

無菌性の試験の陽性結果が、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因でない場合には、次による。

- a) 無菌性の試験の陽性数が 3 以上、6 以下の場合は、直ちに選択した滅菌線量を増加（JA.4.3.3.7 参照）し、できる限り早く他の方法で滅菌線量を再確立する。他の方法には、次のいずれかの方法がある。
  - 1) 第 1 段階（JA.2.2.2 又は JA.2.3.3 の適切な方）から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
  - 2) 方法 1
  - 3) 方法 2
  - 4) SAL  $10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法  
滅菌線量の再確立が完了するまで増加した滅菌線量を続ける。
- b) 無菌性の試験で陽性数が 7 以上の場合は、選択した滅菌線量での滅菌を中止する。選択した滅菌線量の増加はしてはならず、他の方法によって滅菌線量を再確立するまで滅菌を再開してはならない。他の方法には、次のいずれかの方法がある。
  - 1) 第 1 段階（JA.2.2.2 又は JA.2.3.3 の適切な方）から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
  - 2) 方法 1
  - 3) 方法 2
  - 4) SAL  $10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法

#### JA.4.3.3.6 確認滅菌線量監査

##### JA.4.3.3.6.1 一般

JA.4.3.3.6.1.1  $VD_{max}^{SD}$  法を用いて確立した滅菌線量に対する確認滅菌線量監査を実施する場合は、最初の滅菌線量を実証したときと同一の SIP を使用する。

JA.4.3.3.6.1.2 確認滅菌線量監査を実施するには、次の 3 段階の手順を実施しなければならない。

##### JA.4.3.3.6.2 第 1 段階：製品サンプルの入手

5.1, 5.2（該当する場合）及び 5.3 に従って、単一製造バッチから 10 個の製品試料を採取する。確認滅菌線量監査に使用する 10 個の製品試料は、最初の滅菌線量監査（JA.4.3.3 参照）で実施した検定線量試験で使用したバッチ又は通常の生産条件で製造した二つ目のバッチのいずれから採取してもよい（5.3 参照）。

##### JA.4.3.3.6.3 第 2 段階：確認検定線量試験の実施

JA.4.3.3.6.3.1 最初の滅菌線量の実証試験で得られた  $VD_{max}^{SD}$  でこれらの製品試料を照射する。

製品試料に照射した最大線量は  $VD_{max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えてはならない。

**注記** 0.1 kGy の許容誤差は、1.0 kGy 未満の  $VD_{max}^{SD}$  を照射し、測定を行う照射施設の能力及び実現性を考慮したものである。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均は、 $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満ではない方がよい。

線量を測定する（5.5 参照）。

製品試料に照射した最大線量が、 $VD_{max}^{SD}$  からその 10 % 又は 0.1 kGy のいずれか大きい線量を超えた場合は、確認検定線量試験をやり直さなければならない。

製品試料に照射した最大線量と最小線量との算術平均が  $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満の場合は、確認検定線量試験をやり直してもよい。この平均線量が  $VD_{max}^{SD}$  の 90 % 未満で、無菌性の試験を実施して合格の結果が得られた場合 (JA.4.3.3.6.4 参照) には、確認検定線量試験をやり直す必要はない。

**JA.4.3.3.6.3.2** 照射した製品試料を最初の滅菌線量の実証試験で使用した培地及び培養条件で個別に無菌性の試験 (5.4.1 参照) を行い、無菌性の試験の陽性数を記録する。

#### JA.4.3.3.6.4 第3段階：結果の判定

JA.4.3.3.6 に従って実施した確認検定線量試験の結果の判定は、次による。

- a) 実施した 10 個の無菌性の試験で陽性がない場合は、滅菌線量監査は合格である。
- b) 無菌性の試験で陽性数が 1 以上 4 以下の場合は、直ちに選択した滅菌線量を増加し (JA.4.3.3.7 参照)、できる限り早く他の方法で滅菌線量を再確立する。他の方法には、次のいずれかの方法がある。
  - 1) 第 1 段階 (JA.2.2.2 又は JA.2.3.3 の適切な方) から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
  - 2) 方法 1
  - 3) 方法 2
  - 4)  $SAL 10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法  
滅菌線量の再確立が完了するまで増加した滅菌線量を続ける。
- c) 無菌性の試験で陽性数が 5 以上の場合、滅菌線量監査は不合格である。選択した滅菌線量での滅菌は中止する。選択した滅菌線量の増加はしてはならず、他の方法によって滅菌線量を再確立するまで滅菌を再開してはならない。他の方法には、次のいずれかの方法がある。
  - 1) 第 1 段階 (JA.2.2.2 又は JA.2.3.3 の適切な方) から始まる  $VD_{max}^{SD}$  法で不合格となった線量より更に高い滅菌線量の選択及び実証
  - 2) 方法 1
  - 3) 方法 2
  - 4)  $SAL 10^{-6}$  を達成することで上記の方法と同等の保証を与えることができる方法  
無菌性の試験の陽性数が 1 以上で、不適切な無菌性の試験の実施、不適切な  $VD_{max}^{SD}$  の照射又は特定のバイオバーデンに関連する原因である場合は、是正処置を行った後に、通常の生産条件で製造したバッチから更に 10 個の製品試料を使用して最初の滅菌線量実証試験で用いたのと同じ  $VD_{max}^{SD}$  で確認滅菌線量監査 (JA.4.3.3.6 参照) をやり直す。

結果は、上記の a) ~ c) に従って判定する。

#### JA.4.3.3.7 $VD_{max}^{SD}$ 法を用いて実証した滅菌線量の増加

前に選択した滅菌線量に対して JA.3 で選定した表から、 $VD_{max}^{SD}$  及び JA.4.3.3.3 に従って決定した平均バイオバーデン (SIP は 1.0) に対応する線量増加値を求める。表に平均バイオバーデンの記載がない場合には、平均バイオバーデンより大きく、表にある最も近い値を用いて線量増加値を求める。この線量増加値を用いて、式 (JA.2) で増加滅菌線量を計算する。

$$\text{増加滅菌線量 (kGy)} = \text{選択した滅菌線量} + \text{線量増加値} \dots \dots \dots \text{(JA.2)}$$

#### JA.4.3.4 滅菌線量監査の不合格

滅菌線量監査が不合格で滅菌線量の再確立が必要となった場合は、不合格の原因を調査し、修正及び / 又は是正措置を講じなければならない (JIS T 0806-1:2010 の 4.4 参照)

調査の要素として、既に生産した製品に対しては、規定した SAL の達成について、滅菌線量監査で不合格となった滅菌線量で生産した製品の影響を考慮し、その使用の適合性についてリスク評価をしなければ

ならない。調査及びその後の活動は、記録しなければならない ( JIS T 0806-1:2010 の 4.1.2 参照 )。

**注記** 滅菌線量が再確立されるまで、該当 SAL の達成に対する影響を決定するのは不可能な場合がある。

## JA.5 実施例

### JA.5.1 選択した滅菌線量 17.5 kGy の実証 (SIP は 1.0 未満)

表 JA.10 に  $VD_{max}^{17.5}$  法の実施例を示す。実施例では複数製造バッチ製品であり、線量実証試験において製品試料が大きすぎるため、製品試料の一部 (SIP は 1.0 未満) を使用した。

表 JA.10 -  $VD_{max}^{17.5}$  法の実証 (SIP は 1.0 未満)

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-6}$	この方法は、最大 SAL $10^{-6}$ を達成するための滅菌線量としての 17.5 kGy を実証する。
SIP	0.5	製品は、無菌性の試験には大きすぎるため、試験には製品の半分の部分を使用した。
製品試料数	40	バイオバーデン決定に 3 バッチからそれぞれ 10 個及び検定線量試験に 10 個を採取した。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	6	3 バッチの SIP バッチ平均バイオバーデンは 2, 3, 4 であった。 各バッチの製品試料全体のバイオバーデンは、次のように計算した。 $2/0.5 = 4$ $3/0.5 = 6$ $4/0.5 = 8$ 全平均バイオバーデンは 6 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値は 8 であった。 バッチ平均バイオバーデンの最大値 8 は、全平均バイオバーデン 6 の 2 倍未満のため、6 を用いて $SIP = 1.0 VD_{max}^{17.5}$ を求めた。
第 3 段階		
選択した滅菌線量	17.5 kGy	3 バッチのバッチ平均バイオバーデンの全て及び全平均バイオバーデンは 9.0 以下である。
第 4 段階		
SIP 検定線量	2.7 kGy	表 JA.3 から $SIP = 1.0 VD_{max}^{17.5}$ 及び平均バイオバーデン 6 に対する SIP 線量減少係数を求める。SIP が 0.5 の $SIP VD_{max}^{17.5}$ は、式(JA.1)を用いて算出した。 $SIP VD_{max}^{17.5} = (SIP = 1.0 VD_{max}^{17.5}) + (SIP \text{ 線量減少係数} \times \log SIP)$ [式(JA.1)] 例では、 $SIP VD_{max}^{17.5} = 3.2 \text{ kGy} + (1.79 \times \log 0.5) = 2.7 \text{ kGy}$
第 5 段階		
検定線量試験	2.3 kGy ~ 2.9 kGy	検定線量試験において SIP への線量は、2.3 kGy ~ 2.9 kGy であった。 製品試料への最大線量は、上限 (3.0 kGy) を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 2.6 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった (2.7 kGy の 90 % は 2.4 kGy)。
第 6 段階		
結果の判定	陽性数 0	線量は限度内であり、無菌性の試験の結果は合格 (すなわち、陽性数 1 以下) であり、検定は合格で滅菌線量として 17.5 kGy は実証された。

### JA.5.2 選択した滅菌線量 30 kGy の実証 (SIP は 1.0)

表 JA.11 に  $VD_{\max}^{30}$  法の実施例を示す。実施例では複数製造バッチ製品であり、線量実証試験において製品試料の全体 (SIP は 1.0) を使用した。

表 JA.11 -  $VD_{\max}^{30}$  法の実証 (SIP は 1.0)

用語	数値	説明
第 1 段階		
SAL	$10^{-6}$	この方法は、最大 SAL $10^{-6}$ を達成するための滅菌線量としての 30 kGy を実証する。
SIP	1.0	試験のため製品試料全体を使用した。
製品試料数	40	バイオバーデン決定に 3 バッチからそれぞれ 10 個及び検定線量試験に 10 個を採取した。
第 2 段階		
平均バイオバーデン	5 643	3 バッチの平均バイオバーデンは 5 030, 5 700, 6 200 であった。バッチ平均バイオバーデンの最大値は 6 200 であった。バッチ平均バイオバーデンの最大値 6 200 は、全平均バイオバーデン 5 643 の 2 倍未満のため、5 643 を用いて $SIP = 1.0 VD_{\max}^{30}$ を求めた。
第 3 段階		
選択した滅菌線量	30 kGy	3 バッチのバッチ平均バイオバーデンの全て及び全平均バイオバーデンは 23 000 以下である。
第 4 段階		
検定線量	12.5 kGy	表 JA.7 には平均バイオバーデン 5 643 の記載がないので、表中にある次に大きな値の 5 900 を用いて $SIP = 1.0 VD_{\max}^{30}$ を算出した。
第 5 段階		
検定線量試験	11.4 kGy ~ 13.0 kGy	検定線量試験において製品試料への線量は、11.4 kGy ~ 13.0 kGy であった。製品試料への最大線量は、上限 (13.8 kGy) を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均 12.2 kGy は、検定線量の 90 % 未満ではなかった (12.5 kGy の 90 % は 11.3 kGy)。
第 6 段階		
結果の判定	陽性数 0	線量は限度内であり、無菌性の試験の結果は合格 (すなわち、陽性数 1 以下) であり、検定は合格で滅菌線量として 30 kGy は実証された。

### JA.5.3 $VD_{max}^{22.5}$ 法を使用して実証した滅菌線量の滅菌線量監査で線量増加が必要となる場合

表 JA.12 に  $VD_{max}^{22.5}$ 法を使用して実証した滅菌線量に対して、滅菌線量の増加が必要となる滅菌線量監査の実施例を示す。

表 JA.12 - 滅菌線量の増加が必要となる滅菌線量監査  
( $VD_{max}^{22.5}$ 法を使用して実証された選択した滅菌線量)

用語	数値	説明
滅菌線量監査		
第1段階		
製品試料数	20	単一製造バッチから20個の製品試料を採取した。
第2段階		
SIP	0.5	最初の22.5 kGyの実証試験では、SIPは0.5を使用した。
SIP平均バイオバーデン	99	試験した10個のSIPの平均バイオバーデンは99であった。
平均バイオバーデン	198	製品試料全体の平均バイオバーデンは、次のように計算した。 $99/0.5 = 198$
第3段階		
検定線量試験	5.2 kGy ~ 6.0 kGy	最初の22.5 kGyの実証試験は、検定線量5.6 kGyで実施され、10個のSIPはこの線量で照射した。SIPへの線量は、5.2 kGy ~ 6.0 kGyであった。製品試料への最大線量は、上限(6.2 kGy)を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均5.6 kGyは、検定線量の90%未満ではなかった(5.6 kGyの90%は5.0 kGy)。
第4段階		
結果の判定	陽性数 2	線量は限度内であったが、無菌性の試験で陽性数が2であったため、確認滅菌線量監査の実施が必要であった。
確認滅菌線量監査		
第1段階		
製品試料数	10	単一製造バッチから追加で10個の製品試料を採取した。
第2段階		
確認検定線量試験	5.1 kGy ~ 5.9 kGy	確認滅菌線量監査の検定線量は、最初の検定線量と同じである。10個のSIPをこの線量で照射した。確認滅菌線量監査のSIPへの線量は、5.1 kGy ~ 5.9 kGyであった。SIPへの最大線量は上限(6.2 kGy)を超えておらず、最大線量と最小線量との算術平均5.5 kGyは、検定線量の90%未満ではなかった(5.6 kGyの90%は5.0 kGy)。
第3段階		
結果の判定	陽性数 1	線量は限度内であったが、確認滅菌線量監査の無菌性の試験で陽性数が1であったので、22.5 kGyの滅菌線量を直ちに増加し、他の方法で滅菌線量を再確立する。
線量増加		
平均バイオバーデン	198	滅菌線量監査のために決定した製品試料全体の平均バイオバーデンを用いて増加滅菌線量を決定した。
線量増加値	3.3 kGy	平均バイオバーデン及び表 JA.5 から線量増加値を決定した。198 が表に記載されていないので、表中にある次に大きな値の平均バイオバーデン 200 を用いた。
増加滅菌線量	25.8 kGy	増加滅菌線量 (kGy) = 22.5 kGy + 線量増加値 (kGy) [式(JA.2)] 例では、 増加滅菌線量 (kGy) = 22.5 kGy + 3.3 kGy = 25.8 kGy

## 参考文献

- [1] **ISO 11137:1995**, Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization
- [2] **JIS T 0806-3:2010** ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第3部：線量測定にかかわる指針  
**注記** 対応国際規格：ISO 11137-3:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 3: Guidance on dosimetric aspects ( IDT )
- [3] **ISO/TS 11139:2006**, Sterilization of health care products - Vocabulary
- [4] **JIS Q 13485:2005** 医療機器 - 品質マネジメントシステム - 規制目的のための要求事項  
**注記** 対応国際規格：ISO 13485:2003, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes ( IDT )
- [5] **JIS T 14971:2012** 医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用  
**注記** 対応国際規格：ISO 14971:2007, Medical devices - Application of risk management to medical devices ( IDT )
- [6] **AAMI Recommended Practice, RS:1984**, Process control guidelines for gamma radiation. Sterilization of medical devices, Arlington, VA, AAMI, 1984
- [7] **AAMI TIR27:2001**, Sterilization of Health Care Products - Radiation Sterilization - Substantiation of 25 kGy as a Sterilization Dose - Method  $VD_{max}$ , Arlington, VA
- [8] **ANSI/AAMI ST32:1991**, second edition of AAMI RS Guideline for Gamma Radiation Sterilization, Arlington, VA
- [9] **NHB 5340.1A**, October 1968, Standard Procedures for the Microbiological Examination of Space Hardware, National Aeronautics and Space Administration, Washington, DC 20546
- [10] DAVIS, K.W., STRAWDERMAN, W.E., MASEFIELD, J. and WHITBY, J.L. DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices. In: Gaughran, E.R.L. and Morrissey, R.F. (eds.), Sterilization of medical products, Vol. 2, Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1981, pp. 34-102
- [11] DAVIS, K.W., STRAWDERMAN, W.E. and WHITBY, J.L. The rationale and computer evaluation of a gamma sterilization dose determination method for medical devices using a substerilization incremental dose sterility test protocol, J. Appl. Bact., 1984, 57, pp. 31-50
- [12] FAVERO, M. Microbiologic Assay of Space Hardware, Environmental Biology and Medicine, 1971, 1, pp. 27-36
- [13] HERRING, C. Dose audit failures and dose augmentation, Radiat. Phys. Chem., 1999, 54, pp. 77-81
- [14] HERRING, C., BRANDSBERG, J., OXBORROW, G. and PULEO, J. Comparison of media for detection of fungi on spacecraft, Applied Microbiology, 1974, 27(3), pp. 566-569
- [15] KOWALSKI, J., AOSHUANG, Y. and TALLENTIRE, A. Radiation sterilization - Evaluation of a new method for substantiation of 25 kGy, Radiat. Phys. Chem., 2000, 58, pp. 77-86
- [16] KOWALSKI, J. and TALLENTIRE, A. Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose: A rational approach to establishing verification dose, Radiat. Phys. Chem., 1999, 54, pp. 55-64
- [17] KOWALSKI, J. and TALLENTIRE, A. Aspects of putting into practice  $VD_{max}$ , Radiat. Phys. Chem., 2003, 67, pp. 137-141

- [18] KOWALSKI, J. et al. Field evaluations of the  $VD_{max}$  approach for substantiation of a 25 kGy sterilization dose and its application to other preselected doses, *Radiat. Phys. Chem.*, 2002, 64, pp. 411-416
- [19] TALLENTIRE, A. Aspects of microbiological control of radiation sterilization, *J. Rad. Ster.*, 1973, 1, pp. 85-103
- [20] TALLENTIRE, A., DWYER, J. and LEY, F.J. Microbiological control of sterilized products. Evaluation of model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment, *J. Appl. Bact.*, 1971, 34, pp. 521-34
- [21] TALLENTIRE, A. and KHAN, A.A. The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance. In: Gaughran, E.R.L and GOUDIE, A.J. (eds.), *Sterilization by ionizing radiation*, Vol. 2. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1978, pp. 65-80
- [22] JIS Q 9000:2006 品質マネジメントシステム - 基本及び用
- [23] Kowalski, J.B. and Tallentire, A.  $VD_{max}$  - A new method for substantiating 25 kGy. *Med. Device. Technol.*, 2000, 11, pp. 22-25
- [24] Kowalski J.B., Patel, J., Arscott, E. and Tallentire, A. Computer and field evaluations in support of Method  $VD_{max}^{15}$ . *Radiat. Phys. Chem.*, 2006, 75, pp. 1107-1112
- [25] Kowalski, J.B. and Tallentire, A. Computer and field evaluations in support of the  $VD_{max}$  approach for selected doses greater than 25 kGy. *Radiat. Phys. Chem.*, 2010, 79, pp. 1005-1011

附属書 JB  
(参考)  
JIS と対応国際規格との対比表

JIS T 0806-2:9999 ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第 2 部 : 滅菌線量の確立		ISO 11137-2:2013 Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose					
(I) JIS の規定		(II) 国際規格番号	(III) 国際規格の規定		(IV) JIS と国際規格との技術的差異の箇条ごとの評価及びその内容		(V) JIS と国際規格との技術的差異の理由及び今後の対策
箇条番号及び題名	内容		箇条番号	内容	箇条ごとの評価	技術的差異の内容	
1 適用範囲	15 kGy・25 kGy 及び 17.5 kGy・20 kGy・22.5 kGy・27.5 kGy・30 kGy・32.5 kGy・35 kGy を実証する方法並びに滅菌線量の監査方法について規定。		1	25 kGy 及び 15 kGy を実証する方法並びに滅菌線量の監査方法について規定。	選択	ISO/TS 13004 で規定されている 17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 及び 35 kGy を実証する方法を追加し、いずれかを選択することとした。	ISO 11137-2 を補完する ISO/TS 13004 が次回改正で ISO 11137-2 に吸収統合されることが国際委員会で決定されている。改正後は JIS の内容になる。
2 引用規格							
3 用語, 定義及び略語	3.1.16 ~ 3.1.27 及び 3.2.14 を追加した。		3	JIS とほぼ同じ	追加	3.1.16 ~ 3.1.27 及び 3.2.14 を追加した。	ISO/TS 13004 の用語, 定義及び略語を追加したが実質的な差異はない。
5.2.6 注記	注意すべき具体的事項が明確に記載されている。		5.2.6	JIS とほぼ同じ	追加	注意すべき具体的事項が明確に記載されている。	ISO/TS 13004 に記載されている注意すべき事項を明確に記載した。
9A	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法を用いた場合		-	-	追加	17.5 kGy , 20 kGy , 22.5 kGy , 27.5 kGy , 30 kGy , 32.5 kGy 及び 35 kGy の実証方法を追加規定した。	上記の適用範囲と同じ
10A	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法を用いた場合		-	-	追加	9A と同じ	上記の適用範囲と同じ
11A	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法を用いた場合		-	-	追加	9A と同じ	上記の適用範囲と同じ
附属書 JA (規定)	VD <sub>max</sub> <sup>SD</sup> 法		-	-	追加	ISO/TS 13004 を技術的変更なしに記載した。	上記の適用範囲と同じ

JIS と国際規格との対応の程度の全体評価 : ISO 11137-2:2013 , MOD

著作権法により無断での複製、転載等は禁止されております。

**注記 1** 箇条ごとの評価欄の用語の意味は，次による。

- 追加…………… 国際規格にない規定項目又は規定内容を追加している。
- 選択…………… 国際規格の規定内容とは異なる規定内容を追加し，それらのいずれかを選択している。

**注記 2** JIS と国際規格との対応の程度の全体評価欄の記号の意味は，次による。

- MOD…………… 国際規格を修正している。

JIS T 0806-2 : 9999

## ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第 2 部 : 滅菌線量の確立 解 説

この解説は、規格に規定・記載した事柄を説明するもので、規格の一部ではない。

この解説は、日本規格協会が編集・発行するものであり、これに関する問合せ先は日本規格協会である。

### 1 今回の改正までの経緯

最初の国際規格としての放射線滅菌規格は、1995年に発行された ISO 11137:1995, Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization である。その後、この国際規格は欧州の規制要求事項であった EN 552:1994, Sterilization of medical devices - Validation and routine control of sterilization by irradiation と国際調和を果たし、かつ、全般的な見直しの結果、2006年に次の3規格として改正された。

- a) ISO 11137-1:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- b) ISO 11137-2:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose
- c) ISO 11137-3:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 3: Guidance on dosimetric aspects

ISO 11137 規格群が 2006 年に改正発行されたことを受けて、国内の医療機器メーカーも最新の滅菌バリデーションを適用して滅菌製品を製造・供給するために、これら 3 規格を基に国際一致規格として、次の JIS を 2010 年に制定した。

- a) JIS T 0806-1:2010 ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第 1 部 : 医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項
- b) JIS T 0806-2:2010 ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第 2 部 : 滅菌線量の確立
- c) JIS T 0806-3:2010 ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第 3 部 : 線量測定にかかわる指針

ISO 11137-2:2006 については、幾つかの誤りがあったため発行の 4 か月後に改訂版 (Corrected version) が発行され、通常の改正頻度を繰り上げて全面的な緊急見直しをすることになった。この見直し作業中に再び技術的な記述の誤りが発見され、2009 年 2 月に正誤票 (Corrigendum) が発行された。その後、ISO における所定の審議を経て 2012 年 3 月 15 日、ISO 11137-2:2012 として改正された。

なお、JIS T 0806-2:2010 (以下、旧規格という。) は、ISO 11137-2:2006 の改訂版及び正誤票を反映したものである。

また、ISO 11137-2:2012 では、滅菌線量の実証方法として 15 kGy 及び 25 kGy で実証する  $VD_{max}$  法が規定されているが、その他の線量でも滅菌線量を実証できる  $VD_{max}^{SD}$  法が技術仕様書、ISO/TS 13004, Sterilization of health care products - Radiation - Substantiation of selected sterilization dose: Method  $VD_{max}^{SD}$  として 2013 年 5 月に発行された。さらに、ISO 11137-2:2012 と ISO/TS 13004 との整合性を考慮して、2013 年 6 月に ISO 11137-2:2013 として改正されたため、今回のこの規格の改正に至った。

本来、ISO 11137-2 及び ISO/TS 13004 は、別の規格なので JIS も別規格として発行すべきであるが、次の理由によって ISO 11137-2:2013 の翻訳 JIS である JIS T 0806-2 の改正版に**附属書 JA** として ISO/TS 13004:2013 を追加した。

- a) ISO 11137-2 では、滅菌線量の確立方法として方法 1 及び方法 2 のほかに、 $VD_{max}^{15}$  法及び  $VD_{max}^{25}$  法が規定されており、ISO/TS 13004 では、新たに  $VD_{max}^{SD}$  法として  $VD_{max}^{17.5}$  法、 $VD_{max}^{20}$  法、 $VD_{max}^{22.5}$  法、 $VD_{max}^{27.5}$  法、 $VD_{max}^{30}$  法、 $VD_{max}^{32.5}$  法及び  $VD_{max}^{35}$  法の七つの方法が規定されている。これらの規格は、 $VD_{max}$  法及び  $VD_{max}^{SD}$  法と表記は異なるがいずれも同一理論、同一手法による滅菌線量の実証法であり、ISO/TS 13004 は ISO 11137-2 を補完する規格である。
- b) ISO 11137-2 の次回改正では、ISO/TS 13004 を取り込み、 $VD_{max}^{15}$  法から  $VD_{max}^{35}$  法までの九つの滅菌線量の実証法を収載することが既に国際委員会で決定されている。
- c) ISO/TS 13004 は、放射線滅菌される医療機器の開発・実用化に寄与するものとして、欧米の強い要求に基づき短期間で技術仕様書にしたため、翻訳 JIS/TS にするための時間的余裕がなかった。
- d) ISO/TS 13004 を適用する医療機器製造メーカーの利便性を考慮して、IDT 相当の日本語訳を提供する必要がある。

今回、一般社団法人日本医療機器学会は、JIS 原案作成委員会を組織し、JIS 原案を作成した。

## 2 今回の改正の趣旨

この規格の対応国際規格である ISO 11137-2:2013 が改正されたことを受けて、旧規格を改正することとした。また、この規格は、後述する厚生労働省から滅菌バリデーション基準として通知されていることに鑑み、早急な改正が必要とされた。

なお、この改正委員会活動として、各項目及び規定事項を 2012 年 5 月～2013 年 9 月に精査した。その結果、ISO 11137-2:2013 及び ISO/TS 13004:2013 とこの規格とは、現在の科学レベルで整合している。

## 3 審議中に特に問題となった事項

この規格の使用者にとって理解しやすくするために、対応国際規格が要求する内容を十分に理解した上で分かりやすい翻訳文を作成するように心掛けた。そのために、対応国際規格の意味を変更しない範囲で、あえて訳さなかった語、追加した語などがある。また、次の a)～d) については明らかな誤りであるので訂正したうえで、翻訳した。

- a) 対応国際規格では、10.2.6.3 の第 2 段階で “Determine extrapolation factor,  $E$ ” とあるが、 $E$  は外挿係数を求めるための補助係数であるので、“Determine extrapolation factor” と訂正した。
- b) 対応国際規格では、表 13 の第 2 段階の説明に “As an average bioburden of 382 is not listed in Table 5, the next greater tabulated value of 400 was used.” とあるが、第 6 段階でも同じ説明があるので、第 2 段階の説明を削除した。
- c) 対応国際規格では、表 14 の第 6 段階の説明に “As an average bioburden of 1 180 is not listed in Table 5, the next greater tabulated value of 1 200 was used.” が重複しているので、最初の説明を削除した。
- d) 対応国際規格では、表 32 の第 2 段階の説明で “The overall SIP average bioburden was 0,73” とあるが、 $VD_{max}^{15}$  法では SIP の使用は認められていないので、“The overall average bioburden was 0,73” と訂正した。
- e) ISO/TS 13004:2013 にあって、対応国際規格にない箇条については、9A, 10A, 11A として区別し、その詳細を**附属書 JA** に記した。

- f) ISO/TS 13004:2013 にあって、対応国際規格にない用語、定義及び略語については、下線を施したうえでそれぞれの箇条に追加した。

#### 4 規定項目の内容

旧規格とこの規格との主な変更点は、次のとおりである。

- a) この規格では、検定線量試験において製品試料に照射した上限/下限線量をより明確にし、かつ、上限/下限線量を逸脱したときの措置を追加した(8.2.3.1.1, 8.2.4.1, 8.2.4.2 の注記 1, 注記 2, 注記 3, 8.3.3.1.1, 8.3.4.1, 8.3.4.2 の注記 1, 注記 2, 注記 3)。
- b) この規格では、平均バイオバーデンが  $VD_{max}^{25}$  法においては全てのバッチで 1 000 以下であること、及び  $VD_{max}^{15}$  法においては全てのバッチで 1.5 以下であることを追加した(9.2.1.1 の注記 9.4.1.1 の注記)。
- c)  $VD_{max}^{25}$  法及び  $VD_{max}^{15}$  法において検定線量試験で陽性数が 2 のとき、確認検定線量試験を追加した(9.3.8, 9.5.8)。
- d) 方法 1 及び  $VD_{max}$  法においては、検定線量試験での無菌性の試験で陽性数が 3 以上の場合は、検定線量試験は不合格になる。この場合、旧規格では、“ 是正処置を行った後に検定線量試験を繰り返してもよい。” となっていたが、この規格では、“ 是正処置の結果、平均バイオバーデンの評価を変更した場合は、変更後の平均バイオバーデンに相当する検定線量を使用する。平均バイオバーデンの評価を変更しなかった場合には、不合格となった検定線量試験と同じ検定線量を使用する。”に変更した(7.2.6.2, 7.3.7.2, 9.2.6.3, 9.3.7.3, 9.4.6.3, 9.5.7.3)。
- e) 旧規格では、滅菌線量監査で不合格になった場合、“ 既に出荷されたバッチはそのままとし何もしない方がよい。”(10.3.7.1.2) となっていたが、この規格では、“ 既に生産した製品に対して規定した SAL の達成について、滅菌線量監査で不合格となった滅菌線量で生産した製品の影響を考慮し、その使用の適合性についてリスク評価しなければならない。”(10.4) に変更した。

#### 5 懸案事項

今回の ISO 11137-2 の改正時には、ISO/TS 13004 の  $VD_{max}^{SD}$  法を吸収統合し、 $VD_{max}^{15}$  法から  $VD_{max}^{35}$  法が統一規格になる予定であり大幅な改正になる。

#### 6 その他の解説事項

我が国の滅菌バリデーションは、“ 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について ”(薬食監麻発 0330001 号, 平成 17 年 3 月 30 日, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知) の第 4 章第 4 “ 滅菌バリデーション基準 ”, 及びこの通知の一部改正版である “[ 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について ] の一部改正について ”(薬食監麻発 0330 第 5 号, 平成 23 年 3 月 30 日, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知) によって執り行われてきたところである。特に薬食監麻発 0330 第 5 号は、医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理として放射線滅菌、エチレンオキサイド滅菌及び湿熱滅菌の各 JIS (ISO 規格) によることを通知したものであり、これによってようやく滅菌バリデーションは国際規格と整合した。

## 7 原案作成委員会の構成表

原案作成委員会の構成表を、次に示す。

## JIS T 0806-2 改正原案作成委員会 構成表

	氏名	所属
(委員長)	上 寺 祐 之	東京大学医学部附属病院
(幹事)	中 村 宗 弘	株式会社カネカ
(委員)	関 口 正 之	地方独立行政法人東京都立産業研究センター
	吉 村 大 輔	経済産業省産業技術環境局基環境生活標準化推進室
	早 川 貴 之	経済産業省商務情報政策局医療・福祉機器産業室
	高 江 慎 一	厚生労働省医薬食品局審査管理課
	鹿 野 真 弓	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
	岩 澤 幸 次	一般財団法人日本規格協会
	千 葉 泉	東京医科大学
	石 塚 美代子	日本医科大学武蔵小杉病院
	北 川 学	東京女子医科大学病院
	市 橋 友 子	聖路加国際病院
	佐 藤 良 成	ラジエ工業株式会社
	反 町 直 樹	株式会社トップ
	高 橋 治	サクラエスアイ株式会社
(オブザーバ)	松 島 英 二	株式会社カネカ
(事務局)	池野谷 崇 臣	一般社団法人日本医療機器学会
	注記	印は、分科会委員を示す。

## JIS T 0806-2 改正原案作成分科会 構成表

	氏名	所属
(主査)	佐 藤 良 成	ラジエ工業株式会社
(委員)	上 寺 祐 之	東京大学医学部附属病院
	関 口 正 之	地方独立行政法人東京都立産業研究センター
	中 村 宗 弘	株式会社カネカ
	鹿 野 真 弓	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
	森 武 春 男	タケ・アドバンスド・ソリューション
	長 瀬 弘 司	テルモ株式会社
	反 町 直 樹	株式会社トップ
	福 山 貞 伸	株式会社コーガアイソトープ
	桂 一 郎	元日本電子照射サービス株式会社
	橋 本 章	株式会社ホギメディカル
(事務局)	池野谷 崇 臣	一般社団法人日本医療機器学会
		(執筆 佐藤 良成)