

滅菌バリデーション基礎セミナー

アンケート用紙にご記入頂きました質問に対するご回答について

この冊子は2017年9月11日に開催されました、弊社主催「滅菌バリデーション基礎セミナー」において、ご記入頂きましたアンケートに追加で質問を受け付ける旨の欄を設けておりましたが、その欄にご記入頂きましたご質問に対するご回答となります。

アンケートには、ご回答についてはご質問を頂きました方へメールにて致します旨の記載をしておりましたが、会社名・氏名を匿名とし受講者全員で共有できる形に変更し、本冊子にてお渡しを致します。

本冊子の内容は弊社 Web サイトの「[学術コーナー \(http://www.sakurasi.com/seminar/form/input\)](http://www.sakurasi.com/seminar/form/input)」にもアップロードを致します。文中の URL 等の内容を参照される場合は学術コーナーのデータよりアクセス頂きますと URL 入力を省けます。※学術コーナーは会員登録制となっております。

本冊子についてご不明な点がございましたら、お手数ですが、その旨を以下までお問合せ下さい。

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町 4-5-14

サクラエスアイ株式会社

営業本部

電話 03-3231-1612 (代表) / FAX 03-3270-3760

メール info@sakurasi.com

質問番号 1

【ご質問】

- ① 医療機器メーカーとして、滅菌条件を 134°C 3 分以上とか取説に記載しているが、医療現場で実際に残存する BB の NBB 抵抗性がユーザーによって異なるので、条件を明示するのは正しくないのでしょうか？
- ② 134°C 3 分（湿熱）が広く認められているというのは、市場現場での NBB 抵抗性 D 値がある程度最悪条件としてある値が仮定されているからですか？

【ご回答】

- ① これは非常に重要なポイントとなります。欧米では医療機関で再生処理を行う再使用可能な医療機器については、医療機器メーカーがその医療機器についての再生処理法に関する情報を提供することが求められています。対応する規格としては ISO 17664 「製造業者によって提供されるべき再滅菌可能な医療機器再生処理に関する情報」になります。この規格において、医療機器の滅菌前の洗浄条件、包装条件並びに滅菌条件について、医療機器メーカーが適切に検証して医療機関へ提供することが求められています。残念ながら日本においては、この規格は採用されておらず日本国内に販売する限りは、再使用可能な医療機器の再生処理の情報提供は求められない形です。なお、欧米に輸出する場合には、もちろん再生処理についての情報提供は求められます。ご質問についてですが、個々の医療現場で滅菌前に残存する BB(バイオーバーデン)の数/抵抗性がユーザーによって異なることを防ぐためにも、滅菌前の洗浄法についての医療機器メーカーからの情報提供も重要な点になります。ユーザーに提供した洗浄法に基づいて適切な水準まで BB を減らすことにより、滅菌条件を 134°C 3 分間の条件であれば、 $SAL \leq 10^{-6}$ にすることが可能となるとの考え方です。滅菌条件を提示するのであれば、BB を適切に管理できる洗浄法を提示しないと片手落ちになります。洗浄は BB の問題だけではなく物理的並びに化学的汚染が医療機器に残存しないようにするためにも重要な工程となります。ISO 17664 が必要な理由は、医療機関では洗浄は滅菌工程の開発は不可能であり、頼るべきは医療機器メーカーからの再生処理についての情報になるからです。(高橋 治)
- ② 湿熱滅菌にかかわる規格である ISO 17665 シリーズでも認知条件として 134°C/3 分間等の滅菌条件は提示されていますが、これはあくまでも滅菌条件の一例と考えていただく必要があります。この条件を採用する前提はご指摘のように BB の菌数/抵抗性が適切に管理されていることとなります。然しながら、この前提条件無しにこの滅菌条件が一人歩きしていることが問題となります。134°C/3 分間の滅菌条件はかなり過酷ですので、ほとんどの微生物については、 $SAL \leq 10^{-6}$ にすることが可能ですが、滅菌前の BB が菌数/抵抗性が高いものがないことを示す必要があります。(高橋 治)

回答者：高橋 治

質問番号 2

【ご質問】

No.3 のセミナー内容 BI の性能要求事項について (P92)ですが、湿熱滅菌に関して、菌数 $1.0 \times 10^5 \leq (50\% \sim 300\%)$ 、D 値 $1.5\text{min}(121^\circ\text{C}) \leq (\pm 20\%)$ という要求になっているとのご説明でしたが、例えば D 値 2.0 分の BI を用いて工程の管理等を行っている場合は不適合という事になるのでしょうか？

【ご回答】

BI についての規格である ISO 11138 シリーズが適用されるのは、BI メーカー対してです。BI メーカーで BI の出荷時ならびに有効期間内において BI の性能として保証する値です。BI のユーザーはこの規格には関係ありません。具体的に示しますと、BI メーカーにおいては湿熱滅菌用であれば、菌数は 1.0×10^5 以上で (50%~300%) の範囲内に入ることが求められます。例えば菌数が 1.0×10^5 である 100,000 個としたら、(50%~300%) である 50,000 個から 300,000 個までが許容されることになります。また D 値が 1.5 分でしたら ($\pm 20\%$) である 1.2 から 1.8 分までが許容されることになります。D 値 2.0 分の BI はもちろん BI メーカーの基準である (D=1.6 分~2.4 分) 適合して販売されているものですから不適合とはなりません。セミナーにおいてこの表を示した意図は BI の菌数ならびに D 値の測定はばらつきがあることを示すためです。(高橋 治)

回答者：高橋 治

B I の性能要求事項			
	EO滅菌	湿熱滅菌	乾熱滅菌
菌数	$1.0 \times 10^6 \geq$	$1.0 \times 10^5 \geq$	$1.0 \times 10^6 \geq$
D 値	2.5 min \geq (54°C) 12.5 min \geq (30°C)	1.5 min \geq (121°C)	2.5 min \geq (160°C)
規格	ISO 11138-1,2	ISO 11138-1,3	ISO 11138-1,4
	6.3.2 The viable count shall be between 50 % and 300 % of the manufacturer's stated value when it is determined by the manufacturer or a third party during the stated shelf life using the method specified by the manufacturer.		
	6.4.3 The D value shall be within $\pm 20 \%$ of the manufacturer's stated value when determined by the manufacturer during the stated shelf life using the method specified by the manufacturer.		

質問番号 3

【ご質問】

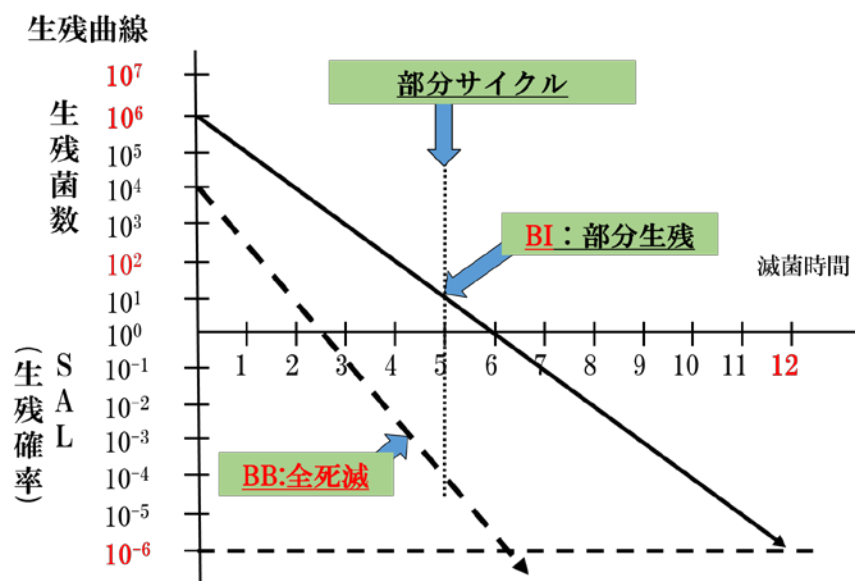
- ① EOG の PCD の事例をご教授ください。
- ② 製品内の圧力変動や温度変動測定をご教授ください。
- ③ セミナーNo.3 スライド 102 のアプローチ 2 で示されている部分サイクルはハーフサイクルと違うのか。フルサイクルに対して何%くらいの条件なのかなどご教授ください。

【ご回答】

- ① EOG の PCD の事例になりますが、製品ごとにその製品を代表する PCD を選定してその性能を検証することが必要となります。基本的な PCD の要件については、ISO 11135:2014 (JIS T 0801:2016) の

附属書 D の D.7.1.6 項をご参照ください。更に具体例は AAMI TIR 16 「Microbiological aspects of ethylene oxide sterilization」(和訳版は発行されておられません)の 4.4 項の「4.4 Process challenge devices」にも記載されております。(高橋 治)

- ② 製品の大きさが不明なのですが、温度測定については製品の大きさにより製品内に熱電対を挿入して測定は可能です。熱電対は製品の熱浸透試験に汎用されております。また熱電対を缶体内入れるバリデーション口を装備しない滅菌装置においては、滅菌装置の缶体内に入れて製品の温度を測定可能なデータロガーがあります。ここでご注意いただきたいのは、製品内に温度センサーを直接に挿入する場合に、挿入口からの空気の流れ等があり、実際の製品での温度が検証できない可能性がありますので、挿入口のシールには注意が必要となります。また熱電対の導線による熱の伝達が温度の測定結果に影響する可能性の評価する必要があります。圧力測定については、圧力センサーが適切製品にうまく適合するものがあるかは不明です。製品内の温度並びに圧力の測定ですが直接に測定するのが困難な場合は、その製品の内部の温度/圧力との関連が明確な場所での測定を実施する場合があります。(高橋 治)
- ③ アプローチ 2 で示されている部分サイクルは、ハーフサイクルとは異なります。まず、セミナー資料 No.3 の 102 枚目のスライド(下図参照)の**アプローチ 2**について解説いたします。このアプローチ 2 は、ISO 11135 の附属書 D.8.6 に示されています。BB と BI の菌数/抵抗性の比較は、BI を接種した PCD で BI が一部生残する条件で滅菌対象物とともに部分サイクルにかけます。BI が一部生残するこの部分サイクルにかけた滅菌対象物で BB の生残が認められなければ、BB の菌数/抵抗性は BI の菌数/抵抗性より低いと解釈します。下図で見ると、実線で示す BI では滅菌時間 5 分で生残菌数は 10^1 となり BI は一部生残の可能性があります。一方、破線で示す菌数/抵抗性が低い BB では滅菌時間 5 分では SAL= 10^{-4} となり全死滅の可能性が高くなります。これにより、製品の BB は BI より菌数/抵抗性が低いと解釈します。下図では部分サイクルを 5 分間としています。よって、BI と BB の菌数/抵抗性の比較に用いる部分サイクルは、BI と BB の菌数/抵抗性によって異なりますので、ハーフサイクルの何% ぐらいの条件であるかとは言えません。また部分サイクル条件は BI 並びに BB の菌数/抵抗性を考慮して設定しますが、適切な部分サイクルの滅菌時間を見つけるには多くの時間と労力を要すると考えますので、アプローチ 2 は現実的な方法とはいえないかも知れません。(高橋 治)



(参考) 滅菌プロセスの開発

ISO 11135:2014 附属書D D.8.6 BIの適切性の判断

➤ アプローチ1

- ISO 11138-2(EO用BI)の該当する項目に適合
- 製品のBBはBIより菌数/抵抗性が低いことの確認

➤ アプローチ2

- 部分サイクルでの製品とPCD抵抗性の比較の実施。

➤ アプローチ3

製品のBBがBIより菌数/抵抗性が高い場合の対応：

- より菌数/抵抗性の高いBIの選定
- 製品の前処理でBBを減らす
⇒ 材料/製造工程の変更等

回答者：高橋 治

質問番号 4

【ご質問】

D 値の設定や BI の滅菌バリデーション時の培養時間等について詳しく教えてください。

【ご回答】

BI の培養条件(培地/時間/温度等)は用いる BI によりますので、恐れ入りますが、購入された BI メーカーにお尋ねいただくほうが宜しいかと考えます。培養条件等についての参考文献としては、「じほう社」から発行されている「新 GMP 微生物試験法(現在は第 3 版)」があります。(高橋 治)

回答者：高橋 治

質問番号 5

【ご質問】

D 値測定法と滅菌プロセス設定に関する詳細な資料があれば送付いただけると幸いです。

【ご回答】

D 値測定法と滅菌プロセス設定に関する資料はセミナーNo.3 のスライドの 103 枚目のスライドに記載した文献になります。D 値測定法については、ISO14161 や ISO 11138 シリーズに記載されております。またこれらの規格については邦訳版が日本規格協会から発行されております。ISO 11737 シリーズ(対訳版無し)はバイオバーデン(BB)測定法等の微生物学的試験について記載されています。滅菌プロセス設定については ISO 14937(対訳版あり)、AAMI TIR16(対訳版無し)に記載されています。また日本規格協会から発行されています「ヘルスケア製品の滅菌および滅菌保証 ISO/JIS 規格準拠」もご参照ください。なおこれらの文献につきましては著作権がございますので送付させていただくことはできませんのでご容赦ください。(高橋 治)

参考資料/文献

- **ISO 14161:2009 Sterilization of health care products – Biological indicators – Guidance for the selection, use and interpretation of results.**

BIの選択, 使用, 結果の解釈についてのガイダンス

- **ISO 14937:2009 滅菌バリデーション 一般要求事項**
- **ISO 11138シリーズ バイオロジカルインジケータ**
- **ISO 11737シリーズ 微生物学試験法**

米国 EO滅菌

- **AAMI TIR16: 2009/(R)2013 Microbiological aspect of ethylene oxide sterilization**

EO滅菌における微生物学的側面

回答者：高橋 治

質問番号 6

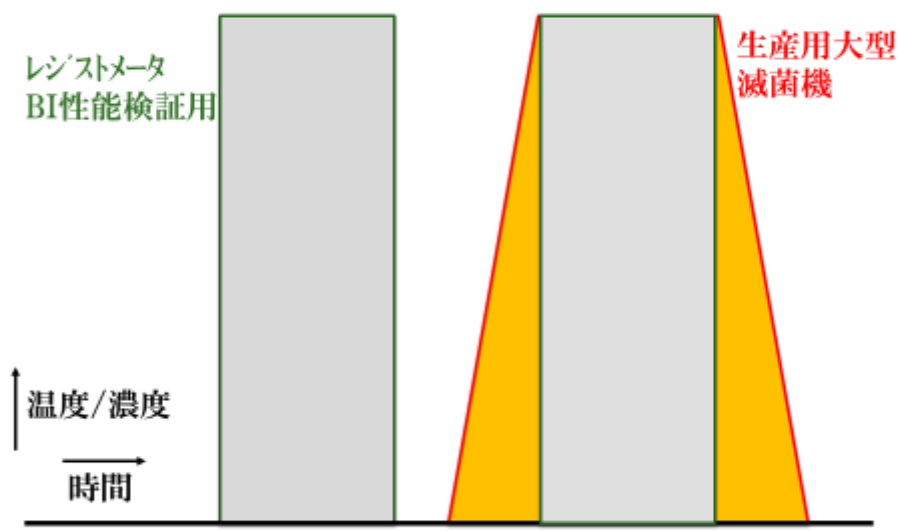
【ご質問】

- ① D値はBIに記されている値を滅菌の評価にそのまま使用してよいでしょうか？
- ② BIとバイオバーデン（BB）のEO滅菌やAC滅菌でBIの菌よりもバイオバーデンの菌抵抗性が弱いというのはどのように明らかにすればよいでしょうか。

【ご回答】

- ① D値はBIメーカーで該当するISO 11138シリーズに従って性能検証をしています。下図に示しますようにD値の測定はレジストメータと違って、一般の医薬品や医療機器製造用の滅菌器と異なり、滅菌条件の立ち上がり並びにたち下がりが早い特殊な滅菌装置です。これは、これらの立ち上がり並びに立下り部分で余計な滅菌効果が出ることを防ぐことが目的としたものです。よって、BIメーカー検証したD値は、多くの場合に生産用大型滅菌器ではレジストメータと比較して、上述の立ち上がり、立ち下り部分での曝露条件での菌の死滅が追加される形となりD値は、BIメーカーの公称値とは異なる可能性があります。また、懸濁液型のBIを製品に接種した場合には製品の表面の状態によって、D値の変化があるともいわれています。基本的には実際に使用する滅菌装置を用いてD値を測定することになります。これは非常に手間がかかることもあり、EO滅菌においては、BIのD値を測定しなくてすむこともありハーフサイクル法が採用されているようです。(高橋 治)

レジスタメータと生産用滅菌装置のプロセス条件



© O.Takahashi SAKURA-SI

97

- ② セミナー資料3のスライド102に示しますように、工程の開発に用いるBIの妥当性はアプローチ1又はアプローチ2に従ってBBの菌数/抵抗性がBIより低いことを示します。アプローチ1では実際のBBの菌数/抵抗性を測定により、アプローチ2では前述の質問3の③の回答に示すようにBIは一部生残する滅菌条件においてBBの全死滅が確認することにより、BBの菌数/抵抗性がBIより低いことを示します。

(参考) 滅菌プロセスの開発

ISO 11135:2014 附属書D D.8.6 BIの適切性の判断

➤ アプローチ1

- ISO 11138-2(E0用BI)の該当する項目に適合
- 製品のBBはBIより菌数/抵抗性が低いことの確認

➤ アプローチ2

- 部分サイクルでの製品とPCD抵抗性の比較の実施。

➤ アプローチ3

製品のBBがBIより菌数/抵抗性が高い場合の対応：

- より菌数/抵抗性の高いBIの選定
- 製品の前処理でBBを減らす
⇒ 材料/製造工程の変更等

© O.Takahashi SAKURA-SI

102

回答者：高橋 治

質問番号 7

【ご質問】

BIについて：市販のクラッシュブルタイプの BI を使用しています。器具滅菌でホースの中に設置してほしいという要望がありました。クラッシュブルタイプではホースの中に入れられないので、温度センサーにペーパーストリップ型の BI を巻きつけて挿入するというのは手法としてどうなのでしょう？ 私としてはそこまでする必要はないと思っています。

【ご回答】

滅菌条件の設定では、滅菌器内の被滅菌物の中でもっとも滅菌が困難な場所(コールドスポット)においても無菌性が確保されていることを示す必要があります。ご質問の場合は、器具滅菌でホースの外側に市販のクラッシュブルタイプの BI を設置していたものを、コールドスポットであるホース内にペーパーストリップ型の BI を設置して、その場所の無菌性を確認されると解釈します。手法として、コールドスポットへペーパーストリップ型の BI を設置したり、コールドスポットへ懸濁液の BI を接種して検証する場合がありますので、ご提案の手法としては特別に特異なものではありません。現在使用されているクラッシュブルタイプの BI を被滅菌物の外側におかれると推察しますので、一般的には外部 PCD となり、被滅菌物のコールドスポットでの無菌性は直接には検証できないこととなります。この場合はホース内のコールドスポットでの検証用の BI である「内部 PCD」との関係性を明確にしておく必要があります。

回答者：高橋 治

質問番号 8

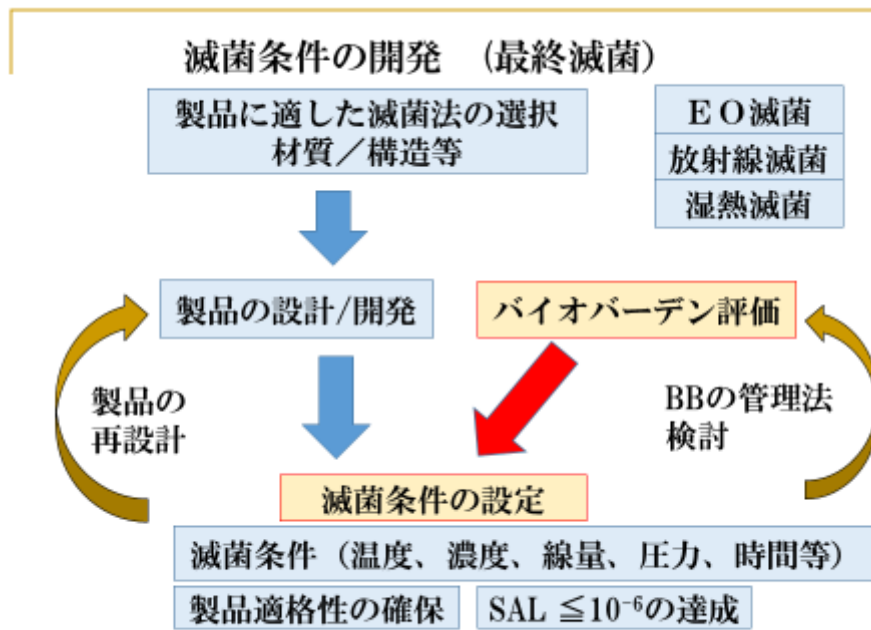
【ご質問】

結局、どの滅菌方法を選択すればよいのか（包装容器等）

【ご回答】

目的の滅菌物（製品）がどのような性質（特性）のものであるかにより、その滅菌方法は決定できるものと考えます。製品に耐熱性があり、真空中に耐えられるものであれば、蒸気の熱を利用した真空脱気式飽和蒸気滅菌法が一番評価しやすく、適正かと思います。もし耐熱性がなければ、EO滅菌法や放射線滅菌等の滅菌法の選択も考えられます。（木村 豊）

ご質問の意図が把握できかねる点がありますので、わかる範囲で回答いたします。目的の滅菌物の特性によって選択する滅菌法を選択します。すなわち、セミナー資料2の100枚目のスライドである下図に示しますように、実際に設計開発した製品がどの滅菌法に適合するかを判断することになります。各滅菌法により製品にかかるストレスが異なり、滅菌後に $SAL \leq 10^{-6}$ の達成できて、製品の安全性／品質／性能である製品適格性が確保できる滅菌法を選択することになります。複数の滅菌法が該当する場合には、経済性も考慮することになります。包装容器についても製品に採用する滅菌法が包装に対しても適切なのかを、包装としての製品適格性を判断することになります。（高橋 治）



© O Takahashi SAKURA-SI

100

質問番号 9

【ご質問】

- ① セミナー資料のNo.3 製品適格性及び滅菌プロセスの開発 P20 滅菌バックの動画をみさせていただきましたが、ビニル面が上部になっていましたが本来の滅菌では紙面が上ではないのでしょうか？
- ② セミナー資料のNo.3 P90 の微生物学的方法には6種類ありますが、どの様な事を考えて選択すればよろしいのでしょうか？弊社ではサイクル計算法を使用しております。

【ご回答】

- ① 飽和蒸気滅菌の場合、容器内を蒸気で満たすため、空気を抜く（脱気する）必要があります。また空気は蒸気より比重が重いので、下部へ溜まります。よって、空気が抜ける口を下側に向けるのが一般的であると考えます。またビニル面が下であると、蒸気凝縮水が溜まる可能性がありますので、乾燥にも不適となると考えます。 （木村豊）



**滅菌バック
無菌バリアシステム(包装システム)**

無菌バリアシステム (Sterile barrier system)
微生物の侵入を防止し、かつ、使用時点での製品の無菌
提供を可能にする最低限の包装 (ISO/TS 11139)

© O.Takahashi SAKURASI

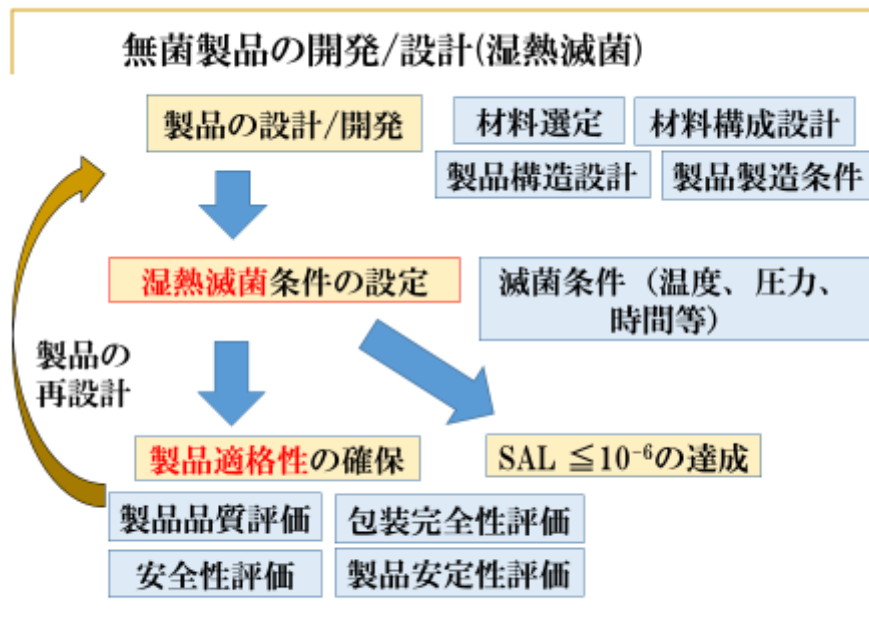
19

- ② セミナーで説明させていただいたように、下図の微生物学的方法にはここに挙げただけでも 6 種類あります。結局、D 値を一定である条件として、それぞれで滅菌時間が異なってくることになります。滅菌時間が長いほど被滅菌物の製品適格性(安全性/品質/機能)へ影響します。長時間の滅菌に対して製品適格性が確保できるならば、比較的簡便はハーフサイクル法(滅菌時間の例として 24 分間)を、滅菌により製品適格性の確保ができにくいデリケートな製品についてはもっとも滅菌時間が短くなる BB 法 (滅菌時間の例として 13.5 分間) を採用することになります。いずれの微生物学的方法を採用するにしても、用いる BI の D 値により滅菌時間が変動しますので、用いる BI の D 値が高くなると滅菌時間が長くなり製品適格性への影響がでることに留意する必要があります。

滅菌条件設定法の比較(湿熱滅菌)

© O.Takahashi SAKURASI

	方法	BBのD値	BBの菌数	滅菌時間の例 単位：分 条件：121°C、D _{BI} =1.5分	
微生物学的方法	ハーフサイクル法	$D_{BB} < D_{BI}$	$N_{BB} < 10^6$	$16 \times D_{BI}$	24
	サイクル計算法	$D_{BB} < D_{BI}$	$N_{BB} < 10^6$	$12 \times D_{BI}$	18
	部分サイクル法 (JIS T 0816-1)	$D_{BB} < D_{BI}$	$N_{BB} < 10^6$	$16 \times D_{BI}$	24
	フルサイクル法 (JIS T 0816-1)	$D_{BB} < D_{BI}$	$N_{BB} < 10^6$	$12 \times D_{BI(S)}$ D _{BI(S)} 公称値	18
	BI/BB法	$D_{BB} < D_{BI}$	$N_{BB} < N_{BI}$ 例：N _{BI} =10 ⁴	$10 \times D_{BI}$	15
	BB法	$D_{BB} < D_{BI}$	$N_{BB} < N_{BI}$ 例：N _{BI} =10 ³	$9 \times D_{BI}$	13.5
物理的方法	F ₀ ≥ 12	$D_{BB} < 1分$	$N_{BB} < 10^6$	-	12 (一定)
	F ₀ ≥ 8	$D_{BB} < 1分$	$N_{BB} < 10^2$	-	8 (一定)
	121°C 15分間 (認知条件)	$D_{BB} < 1.25分$	$N_{BB} < 10^6$	-	15 (一定)



回答者：高橋 治

質問番号 10

【ご質問】

滅菌器の CSV について・・・現在もとめられている CSV はどの程度の（どのような）項目を実施したら良いと考えますでしょうか？可能と考えている項目として①②と考えております。

- ① プログラムのバージョン管理
- ② プログラム通りの運転（OQ 時にプログラム通りの運転が制御されているか）

【ご回答】

CSV は、ソフトウェアだけでなく、ハードウェアや設置環境など確認も必要となります。項目については、配布資料「滅菌装置の要求仕様、IQ/OQ 及び定期的検証の実際」の 52～53 ページの「制御の確認」の項目の中の CSV 対応と記載している検査名を参照して下さい。

回答者：木村 豊

質問番号 11

【ご質問】

校正機器の校正作業は社内での実施でもよいのか？→実際はメーカーで実施した方がよいのか（圧力センサーなど）

【ご回答】

センサー単品についてであれば、購入時にセンサーメーカーに校正証明書などを添付していただく方がよいと考えます。

センサーから指示計器や記録計器までの各ループでの校正に関しましては、校正に使用する適正な基準計器があり、校正作業手順を適正に実施していただければ、社内で行っていただいてもかまわないものと考えます。但し、基準計器については、機器メーカーや専門の校正業者等にて定期的に校正されているなどの管理されていることが、条件となります。

回答者：木村 豊

質問番号 12

【ご質問】

BB の D 値の計算方法は具体的にどのような方法が考えられますか？

【ご回答】

BB の D 値の計算方法は基本的に BI と同様で、BI メーカーに対する要求規格である ISO 11138 シリーズ(日本規格協会から対訳版発行)に従って実施します。基本的には、セミナーでご紹介した直接計算法、フラクシオンネガティブ法があります。但し、抵抗性の測定はセミナーでご紹介した滅菌条件を厳格に制御できるレジストマーを用いて測定することが必要となります。BB については回収法を含めて参考文献としては、「じほう社」から発行されている「新 GMP 微生物試験法(現在は第 3 版)」並びに BB の測定についての詳細は ISO 11737:2007 (JIS T 11737-1:2013)をご参照ください。

D 値測定法

➤ 直接計算法

BI を滅菌剤にばく露し、BI の生残菌数の測定結果から算出

➤ フラクシオンネガティブ法

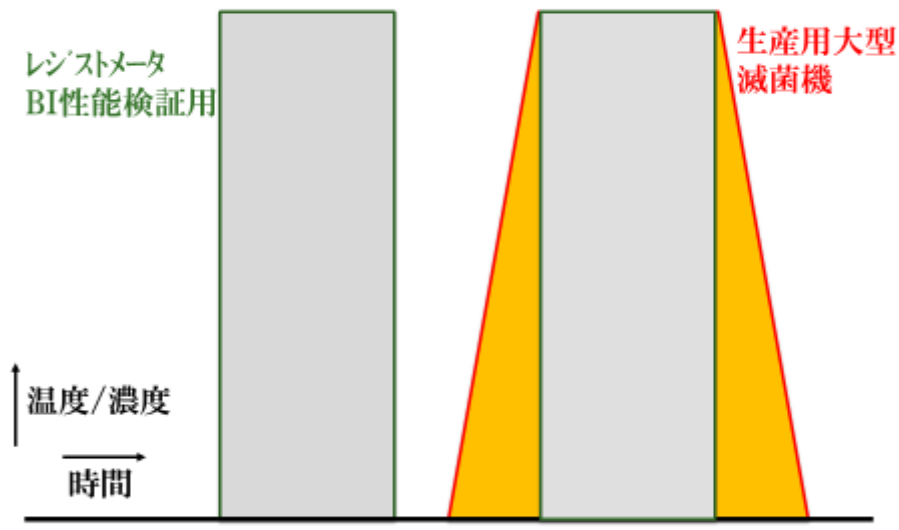
BI を滅菌剤にばく露し、BI の生残割合(陽性/陰性)の測定結果から算出

(例)

- ・ HSK法：ホルコム・スパーマン・カルバー法
- ・ SMC法：スタンボ・マーフィ・コ克蘭法

詳細はISO 14161を参照

レジスタメータと生産用滅菌装置のプロセス条件



© O Takahashi SAKURA-SI

97

回答者：高橋 治

質問番号 13

【ご質問】

- ① BB, BI の抵抗性の確認方法をもう少し詳しく知りたい。
- ② PCD 様々なものがあると思うが、ご紹介頂けるものはあるか？

【ご回答】

- ① ご質問は、BB(バイオーバーデン)と BI の菌数/抵抗性の比較についてと解釈いたします。セミナー資料 No.3 の 102 枚目のスライド(下記参照)のアプローチ 2 について解説いたします。アプローチ 2 で示されている部分サイクルは、ハーフサイクルとは異なります。まず、セミナー資料 No.3 の 102 枚目のスライド(下図参照)のアプローチ 2 について解説いたします。このアプローチ 2 は、ISO 11135 の附属書 D.8.6 に示されています。BB と BI の菌数/抵抗性の比較は、BI を接種した/PCD で BI が一部生残する条件で滅菌対象物とともに部分サイクルにかけます。BI が一部生残するこの部分サイクルにかけた滅菌対象物で BB の生残が認められなければ、BB の菌数/抵抗性は BI の菌数/抵抗性より低いと解釈します。下図で見ると、実線で示す BI では滅菌時間 5 分で生残菌数は 10^1 となり BI は一部生残します。一方、破線で示す菌数/抵抗性が低い BB では滅菌時間 5 分では $SAL=10^{-4}$ となり全死滅の可能性が高くなります。これにより、製品の BB は BI より菌数/抵抗性が低いと解釈します。下図では部分サイクルを 5 分間としています。使用する BI の菌数/抵抗性によって部分サイクルは異なってきます。よって、BI と BB の菌数/抵抗性の比較に用いる部分サイクルは、BI と BB の菌数/抵抗性によって異なりますので、ハーフサイクルの何%ぐらいの条件であるかとは言えない形になります。また部分サイクル条件は BI 並びに BB の菌数/抵抗性を考慮して設定しますが、適切な部分サイクルの滅菌時間を見つけるには多くの時間と労力を要すると考えますので、アプローチ 2 は現実的な方法とはいえないかも知れません。

(参考) 滅菌プロセスの開発

ISO 11135:2014 附属書D D.8.6 BIの適切性の判断

➤ アプローチ1

- ISO 11138-2(E0用BI)の該当する項目に適合
- 製品のBBはBIより菌数/抵抗性が低いことの確認

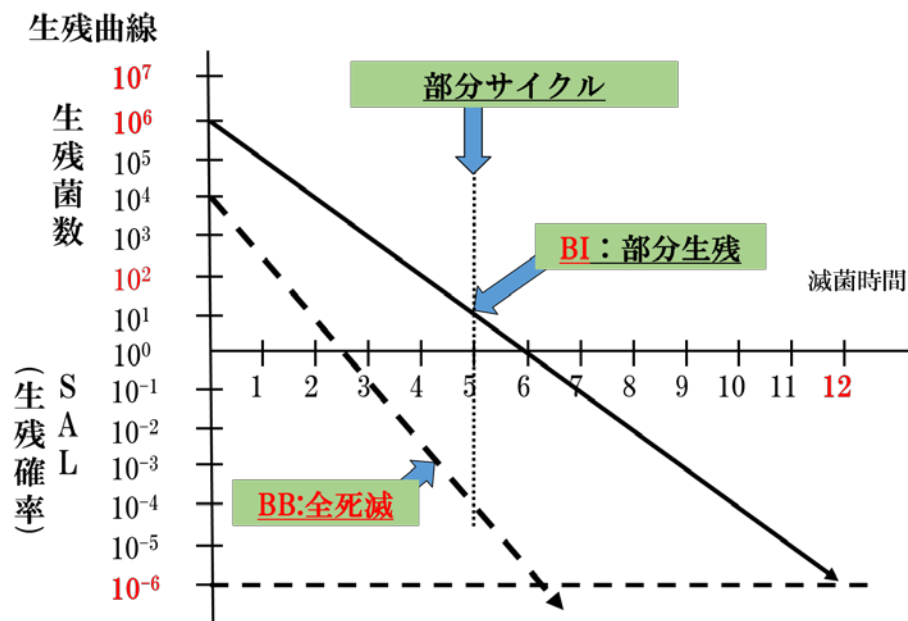
➤ アプローチ2

- 部分サイクルでの製品とPCD抵抗性の比較の実施。

➤ アプローチ3

製品のBBがBIより菌数/抵抗性が高い場合の対応：

- より菌数/抵抗性の高いBIの選定
- 製品の前処理でBBを減らす
⇒ 材料/製造工程の変更等



回答者：高橋 治

- ① PCDとは、個々の滅菌において、滅菌対象物を代表して滅菌剤に対して抵抗性をもっとも高いデバイスとなります。よって、医療機器メーカーや医薬品メーカーでは、その滅菌対象物を代表するものをPCDに選定します。PCDは各ユーザー様によってそれぞれ設定するものになります。よって、市販のPCDがユーザーの滅菌対象物に適切であるかの判断は、ユーザー様ご自身が検証していただく必要があります。たまたま、市販のPCDが適切であると判断されたとしても、そのPCDの選定理由を明確にする必要があります。つきましては、弊社からこのユーザー様にご紹介できるPCDについては残念ながらございません。なお、参考資料については前述の質問事項3の①の回答に記載しております。

質問事項 3 より一部転載

EOG の PCD の事例になりますが、製品ごとにその製品を代表する PCD を選定してその性能を検証することが必要となります。基本的な PCD の要件については、ISO 11135:2014 (JIS T 0801:2016) の附属書 D の D.7.1.6 項をご参照ください。更に具体例は AAMI TIR 16 「Microbiological aspects of ethylene oxide sterilization」(和訳版は発行されていません)の 4.4 項の「4.4 Process challenge devices」にも記載されております。

回答者：高橋 治

質問番号 14

【ご質問】

滅菌サイクルの同等性について。これまで実績のある滅菌サイクルを新規で導入した滅菌機で使用する場合、全く同様のパラメーターでも運転チャートについては多少違いがでてしまう。そこで何がどれだけ同様であれば滅菌サイクルの同等と考えられるのか？

【ご回答】

E0 滅菌でのプロセスの同等性の概念については、ISO 11135 で示されていますが、基本は「AAMI ST28 Product adoption and process equivalence for ethylene oxide sterilization」から引用されたものです。プロセスの同等性についての統計的な評価方法については、別の AAMI 規格の「AAMI TIR15 Physical aspects of ethylene oxide sterilization」の第 8 章の 8 Guide for statistical comparison to determine process equivalence」に記載されています。基本的には管理図レベルの統計手法になります。また、バリデーションレポートに記載するプロセス条件の管理幅の考え方を含めて統計的に判断される形となります。湿熱滅菌についてはこのような規格や技術報告書はないのですが、同様な考え方で進められると考えます。

回答者：高橋 治

質問番号 15

【ご質問】

- ① F 値について
- ② 滅菌前後の予熱と乾燥について (ゴム製品)

【ご回答】

- ① ご質問が具体的に頂いていないので、回答が難しいところがあります。より具体的の再度ご質問いただけますでしょうか。なお F 値の定義等については下記に記載いたします。

F₀ 値：滅菌プロセスの微生物致死量であって、10℃の z 値をもつ微生物について、121.1℃の温度に等価な時間(分)で表される量。(JIS T 0816:2014 3.17 項)

参考 JP17 参考情報 最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース

1.6. F_0 値：滅菌基準温度を121.1℃としたとき、 D 値を10倍変化させる温度変化の度数として定義される z 値を10℃と仮定し、全加熱工程の致死係数(L)を積分して得られた滅菌熱量を T_b における換算時間(分)で表したもの。

$$L = \log^{-1} \frac{T_0 - T_b}{z} = 10^{\frac{T_0 - T_b}{z}}$$

T_0 ：滅菌器内又は被滅菌物内の温度

T_b ：滅菌基準温度(121.1℃)

$$F_0 = \int_{t_0}^{t_1} L dt$$

$t_1 - t_0$ = 処理時間(分)

© O Takahashi SAKURA-SI

86

回答者：高橋 治

- ② ご質問についての滅菌方法を「真空脱気式飽和蒸気滅菌」と考え、回答致します。ゴム製品に限らず、真空脱気式飽和蒸気滅菌においては、最終的な乾燥をよりよくするためには、製品への蒸気接触による蒸気凝縮水の発生を極力抑えることが重要となります。蒸気凝縮水が多く残ることにより、乾燥工程において水分の除去（気化）がしにくくなるためです。蒸気は製品に接触し熱交換することで、凝縮水（ドレン）となります。（蒸気の熱を与えて、製品温度を加熱するため）この凝縮水を極力抑えるために、蒸気接触の前に、製品温度を上げる工程が、「予熱」となります。予熱は、ジャケットからの間接加熱により行うのが一般的かと考えます。

回答者：木村 豊

質問番号 16

【ご質問】

EO 滅菌においてチャンバへ供給される蒸気の品質について確認項目（TOC,伝導率,Et?）やその許容値確認頻度の具体例がございましたらご教授いただけると幸いです。

【ご回答】

ISO 11135 : 2014 の原案審議の段階では、蒸気の品質については、蒸気滅菌と同様な厳密な確認項目が提示されましたが、最終的には供給される水の品質については、包装を含む製品並びに滅菌装置を汚染させない品質を保つこととなりました。JIS T 0801:2016 附属書 D D6.3.2 d)項 「水蒸気は負荷に湿気を与えるために用いられるものであり、滅菌剤を意図したものではない。供給する水蒸気の一貫性は、ボイラーへの供給水又は水蒸気の凝縮水を定期的に分析して測定するとよい。」とされており、蒸気のボイラーへの供給水の品質基準並びに分析頻度は記載されていません。汚染のリスクを考慮して適切に基準並びに分析頻度を設定することになります。なお、今日給水の品質基準については、欧州の医療機関向けの EO 滅菌装置の要求仕様規格である EN1422 : 2014 では最低限で飲料水レベルの水質が求められています。

回答者：高橋 治

質問番号 17

【ご質問】

SAL を 10^{-6} 以下にした選定根拠がよくわかりません。ご教授いただければ幸いです。

【ご回答】

SAL を 10^{-6} 以下にした選定根拠はないといえます。確率として感染することが非常に少ないとして決めているだけです。但し、世界的に合意された数値であることは間違いありません。

回答者：高橋 治

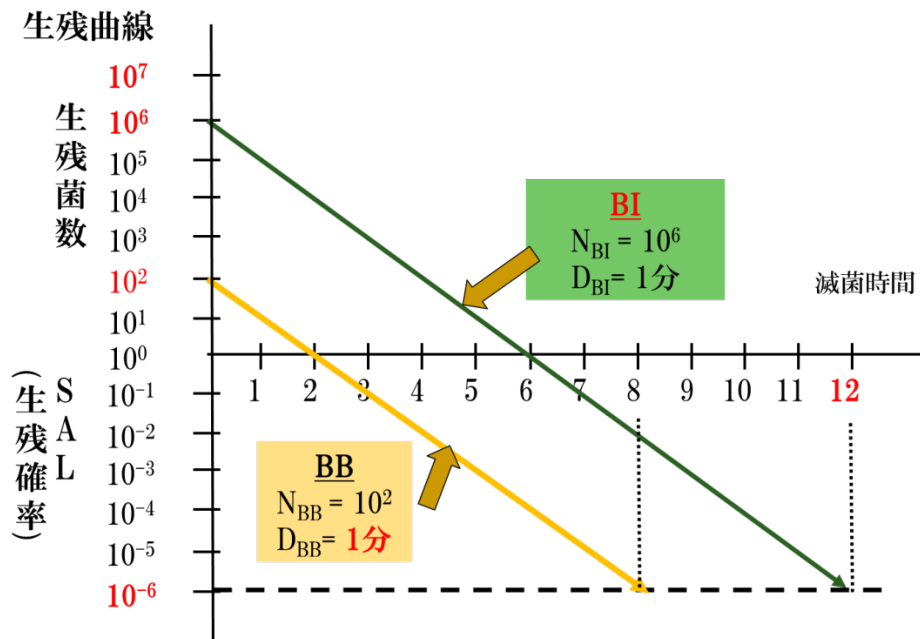
質問番号 18

【ご質問】

- ① No.3 ご講演の P102 アプローチ 1,2 について実際どのような方法で確認、比較をすれば良いのか、製品の一例から挙げていただけないでしょうか。
- ② PCD の選定／評価について 医療機器は多数種あるため、どのようなことについて注意し、選定／評価すべきか教えていただけないでしょうか。
- ③ 装置仕様について CSV が必要となる装置はどのような制御装置を有するものなのでしょうか。

【ご回答】

- ① 一般的な方法についてのガイダンスですので、製品を挙げて例を示すことは無理となります。最初にアプローチ 1 については、実際に滅菌前の製品の BB を菌数/抵抗性を測定して、菌数/抵抗性の比較をします。例えば、下図に示すように、BI の菌数を 10^6 とし、抵抗性である D 値を 1 分とした場合に、実際の滅菌対象物の BB の測定結果で菌数が 10^6 で、D 値を 1 分である場合には、BI の SAL が 10^{-6} になるには 12 分かかりますが、BB の SAL は 8 分で 10^{-6} に到達することになります。よって、BI の SAL が 10^{-6} になる条件であれば、BB の当然 SAL は 10^{-6} 以下になることを示しています。すなわち、BB の適切な管理が要求されるアプローチになります。アプローチ 2 についての説明は質問事項 3 の③の回答をご参照ください。



(参考) 滅菌プロセスの開発

ISO 11135:2014 附属書D D.8.6 BIの適切性の判断

➤ アプローチ1

- ・ ISO 11138-2(E0用BI)の該当する項目に適合
- ・ 製品のBBはBIより菌数/抵抗性が低いことの確認

➤ アプローチ2

- ・ 部分サイクルでの製品とPCD抵抗性の比較の実施。

➤ アプローチ3

製品のBBがBIより菌数/抵抗性が高い場合の対応：

- ・ より菌数/抵抗性の高いBIの選定
- ・ 製品の前処理でBBを減らす
 ⇒ 材料/製造工程の変更等

② 質問事項3の①の回答をご参照ください。(高橋 治)

③ CSV は、厚生労働省の薬食監麻発 1021 第 11 号による「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正ガイドライン」で、GMP 省令の適用を受ける品目を取り扱う場合に、適用されます。滅菌装置は、このガイドラインの2. 適用の範囲の中の(3) 製造工程を制御又は管理するためのシステム及びその管理データを保存するシステムに含まれるものです。

① 制御装置により適用の有無が判断されるものではありません。一般的には、PCやPLCといった制御装置が搭載されているものと考えます。(木村 豊)

質問番号 19

【ご質問】

滅菌負荷（製品への影響）とは具体的にどのような事があげられますか？※EO 滅菌の場合

【ご回答】

EO 滅菌工程では滅菌装置内の被滅菌物は温度／圧力の変動を受けます。EO 滅菌では温度は高くても 60 度前後ですが、製品の素材や構成ならびに構造によっては製品適格性への影響があるかもしれません。圧力変動も製品適格性への影響の可能性があります。被滅菌物中に外部とつながらない閉じた空間があると、加圧／減圧工程で滅菌対象物の変形する可能性もあります。EO 滅菌では加湿のために蒸気滅菌ほどはないのですが、蒸気への暴露があります。これらの滅菌工程からのストレスについての評価で注意いただきたい点は、実験室等に設置されている滅菌装置と大型の生産用の滅菌装置では、これらのストレスが同一とならない可能性に留意が必要です。また当然のことですが、被滅菌物は EO に暴露されますので残留 EO については、適切に残留 EO を限度内になるようなエアレーション工程の設定や、EO が残留しにくい素材／構造／構成については配慮して製品設計を行う必要があります。

回答者：高橋 治

質問番号 20

【ご質問】

EO 滅菌の JIS が 2016 年版になりましたが、旧 JIS との変更点や追加として実施しなくてはならないことがありましたらご教示頂きたいです。

【ご回答】

セミナー資料 1 の 36 枚目のスライドに示しましたように、今回の改訂の重要な点は、ISO 11135-1:2007 (JIS T0801:2010)(パート 1)の指針である附属書 C と、同じくパート 1 について指針である「ISO/TS 11135-2:2008(パート 2)について指針を一つのまとめたこととなります。すなわち、同じ要求事項に対して指針が二つある状態でわかりにくい規格となっていました。この不便を解消することが第一目的です。これは日本において重要な指針であるパート 2 が JIS 規格化されていなかったことの不便も解消することになりました。**要求事項自体に大きな変更はありません**。また、プロセスの同等性並びに製品ファミリーについては一部見直しが入りました。附属書 E の単一ロットリリースについては、2014 年に発行されましたが、2017 年 10 月現在改訂中ですので、ご注意ください。

＜第三世代＞

ISO 11135:2014

- 第二世代の指針である「パート1の附属書C」と「パート2の規格本文」をまとめて指針を「附属書D」とした。
- 基本的な構成及び要求事項は第二世代と同一
- プロセスの同等性について見直し 第12.5.1項
- 製品ファミリーについて見直し 第12.5.2項
- 附属書E「単一ロットリリース」新規追加

ISO規格	JIS規格
ISO 11135:2014	JIS T 0801: 2016

© O.Takahashi SAKURA-SI

36

EO滅菌バリデーション規格について

世代	ISO規格	JIS規格
第一世代	ISO 11135: 1994	—
第二世代	ISO 11135-1 : 2007 (パート1)	JIS T 0801-1: 2010
	ISO/TS 11135-2 : 2008 (パート2)	JIS規格無し
第三世代	ISO 11135: 2014	JIS T 0801: 2016

© O.Takahashi SAKURA-SI

35

回答者：高橋 治

質問番号 21

【ご質問】

BI 適格性評価の一環として、滅菌前製品のBBを測定しています。一般的にBBの測定部位（範囲）は無菌バリアシステム内全てを測定すべきでしょうか？それとも重要部位のみでも良いのでしょうか？

【ご回答】

BB の測定については、もっとも BB が高いとされる重要部位を測定することになります。但しその重要部位を選定した根拠を明確にする必要があります。また製品の特性/形状等の物性によりその代表する重要部位は異なってきます。BB の測定についての詳細は ISO 11737:2007 (JIS T 11737-1:2013)をご参照ください。

回答者：高橋 治