

1 次のように改める。

2 滅菌法及び滅菌指標体

3 滅菌とは、物質中の全ての微生物を殺滅又は除去することを
4 いう。本参考情報は、無菌製品の製造のほか滅菌が必要な場合
5 に適用する。滅菌法を適用する場合には、各滅菌法の長所・短
6 所を十分理解した上で、包装を含む被滅菌物(製品又は滅菌が
7 必要な設備、器具、材料など)の適合性に応じて、適切な滅菌
8 法を選択する。

9 滅菌においては、滅菌装置据付け(滅菌工程の設計・開発を
10 含む)後、その工程が科学的根拠や妥当性をもって設計どおり
11 に正しく稼動していることを評価する適格性評価に基づき設備
12 の保守点検プログラムを設定すること。また、無菌医薬品の製
13 造を行う製造所では、製造全般に関わる品質システムを確立す
14 ること。例えば、滅菌後の無菌性を含め品質に影響を及ぼし得
15 る全ての作業を明確にし、製品の微生物汚染を回避するために
16 必要な手順書等を設定し、適切に運用すること。

17 滅菌条件を設定し、滅菌後の無菌性を保証するためには、被
18 滅菌物の滅菌前のバイオバーデンを定期的又は一定滅菌単位ご
19 とに測定すること。測定方法は、4.05微生物限度試験法等を参
20 照する。

21 本参考情報には代表的な滅菌法を示すが、これら以外にも

- 22 ・滅菌の機構が十分に解明されている
 - 23 ・滅菌工程の物理的な重要パラメーターが明確であり、そ
24 れらの制御と測定が可能である
 - 25 ・滅菌操作を効果的かつ再現性よく実施できる
- 26 といった要件を満たし、かつ被滅菌物に悪影響を及ぼさない場
27 合は、他の滅菌法も用いることができる。

28 1. 定義

29 本法で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

- 30 ・フィルターの完全性試験：フィルターの微生物捕捉性能デー
31 タとの相関性が実証された非破壊試験をいう。
- 32 ・バイオバーデン：被滅菌物に生存する微生物の群集をいう。
- 33 ・*D*値：微生物の死滅率を表す値で、供試微生物の90%を死
34 滅させ、生存率を1/10に低下させるのに要する時間

35 (Decimal Reduction Time)をいう。

36 ・*F_H*値：乾熱滅菌におけるプロセスの微生物不活化能力の程
37 度であり、20℃の*z*値(*D*値を10倍変化させる温度変化の度
38 数)を持つ微生物について、160℃の温度に等価な時間(分)で
39 表される値。

40 ・*F₀*値：湿熱滅菌におけるプロセスの微生物不活化能力の程
41 度であり、10℃の*z*値(*D*値を10倍変化させる温度変化の度
42 数)を持つ微生物について、121.1℃の温度に等価な時間(分)
43 で表される値。

44 ・無菌性保証水準(SAL)：滅菌後に、生育可能な1個の微生物
45 が製品中に存在する確率をいう。10⁻⁷で表される。

46 ・線量(吸収線量)：物質の単位質量当たり付与された吸収エ
47 ネルギーの量。単位はグレイ(Gy)で表す。

48 ・重要パラメーター：滅菌工程に本質的に必要であり、計測可
49 能なパラメーター。

50 ・載荷形態(ローディングパターン)：被滅菌物の滅菌装置又は
51 照射容器内での数、方向、配置方法について規定した組み合
52 わせ。

53 2. 滅菌法

54 2.1. 加熱法

55 加熱法は、熱によって微生物を殺滅する方法である。

56 2.1.1. 湿熱滅菌法

57 湿熱滅菌法には、一般的に広く用いられている飽和蒸気滅菌
58 とその他の湿熱滅菌とがある。湿熱滅菌における管理項目、ユ
59 ーティリティ及び制御装置を、参考として表1に示した。

60 飽和蒸気滅菌は、加圧飽和水蒸気中で微生物を殺滅する方
61 法をいう。本法の重要パラメーターとしては、温度、圧力及び所
62 定の温度における保持時間がある。したがって、通常の滅菌工
63 程管理においては、温度、圧力及び保持時間を常時監視、測定
64 すべきであり、そのための測定装置は滅菌設備の仕様として含
65 まれていること。

66 また、その他の湿熱滅菌には、密封容器中の被滅菌物を滅菌
67 する場合に用いる蒸気加圧運転サイクル、水散布サイクル、水
68 浸漬サイクルなどがある。これらの方法の重要パラメーターと
69 しては、容器内の温度、所定の温度における保持時間がある。

表1 湿熱滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	飽和蒸気滅菌	その他の湿熱滅菌
管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・熱履歴(通例<i>F₀</i>値で表記) ・温度(必要に応じてドレインなど) ・圧力(滅菌器内) ・所定の温度における保持時間 ・被滅菌物の載荷形態 ・蒸気品質(過熱度、乾燥度、非凝縮性ガス濃度、必要に応じて化学的純度) ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気の品質 ・冷却のために用いる水の品質 ・その他必要な事項 	<ul style="list-style-type: none"> ・熱履歴(通例<i>F₀</i>値で表記) ・温度(必要に応じてドレインなど) ・必要に応じて圧力(滅菌器内) ・所定の温度における保持時間 ・被滅菌物の載荷形態 ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気の品質 ・冷却のために用いる水の品質 ・その他必要な事項
管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> ・蒸気 ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気 ・冷却のために用いる水 ・温度制御装置 	<ul style="list-style-type: none"> ・蒸気 ・熱水 ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気 ・冷却のために用いる水 ・温度制御装置

<ul style="list-style-type: none"> ・圧力制御装置 ・時間制御装置 	<ul style="list-style-type: none"> ・圧力制御装置 ・時間制御装置 ・連続式滅菌装置の場合の搬送装置 ・その他
<ul style="list-style-type: none"> ・その他 	

70 2.1.2. 乾熱滅菌法

71 乾熱滅菌法は、加熱乾燥空気で微生物を殺滅する方法である。
 72 通例、バッチ式乾熱滅菌器又は連続式乾熱滅菌装置を用いる。
 73 いずれの場合においても滅菌装置に流入する空気の清浄度に留
 74 意する必要がある。乾熱滅菌における管理項目、ユーティリティ
 75 ィ及び制御装置を、参考として表2に示した。本法はガラス製、
 76 磁製、金属製など耐熱性の高い材質のものや鉱油、脂肪油、固

77 形の医薬品などで熱に安定なものが被滅菌物として適している。
 78 本法の重要パラメーターとしては、温度及び所定の温度にお
 79 ける保持時間(ベルト速度)がある。同じ加熱による滅菌でも、
 80 湿熱滅菌法より高い温度又は長い保持時間が必要となる。通常
 81 の滅菌工程管理においては、温度及び保持時間を常時監視、測
 82 定すべきであり、そのための測定装置は滅菌設備の仕様として
 83 含まれていること。

表2 乾熱滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	バッチ式乾熱滅菌	連続式乾熱滅菌
管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・熱履歴(通例 F_0 値で表記) ・温度 ・所定の温度における保持時間 ・器内外の差圧 ・被滅菌物の載荷形態 ・空気(加熱用, 冷却用)の品質 ・その他必要事項 	<ul style="list-style-type: none"> ・熱履歴(通例 F_0 値で表記) ・温度 ・ベルト速度(保持時間) ・装置内外の差圧 ・載荷密度 ・空気(加熱用, 冷却用)の品質 ・その他必要事項
管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> ・空気(加熱用, 冷却用) ・温度制御装置 ・時間制御装置 ・器内の差圧計 ・HEPAフィルター ・その他 	<ul style="list-style-type: none"> ・空気(加熱用, 冷却用) ・温度制御装置 ・時間制御装置 ・装置内の差圧計 ・HEPAフィルター ・冷却装置(必要な場合) ・その他

84 2.1.3. 高周波滅菌法

85 高周波(マイクロ波)を薬液などの被滅菌物に照射すると、吸
 86 収された高周波により、被滅菌物の極性分子が配向性を変えよ
 87 うと振動し、分子同士の摩擦によりエネルギーを発生する。こ
 88 のとき生じる熱(マイクロ波加熱)によって微生物を殺滅する方
 89 法を高周波滅菌法という。高周波は、通例、 $2450 \pm 50\text{MHz}$ の
 90 ものをを用いる。

91 高周波滅菌装置は、マグネトロンを用いて高周波照射を行い
 92 加熱する加熱照射部、赤外線ヒーターなどを用いて滅菌温度を
 93 保持するための保持部、被滅菌物を冷却する冷却部から構成さ
 94 れ、常圧下で被滅菌物を連続的に滅菌する装置である。高周波
 95 滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置を、参考
 96 として表3に示した。

97 本法は、密封容器等に充填された液状製品又は水分含量の多
 98 い製品に適用される。

99 本法の重要パラメーターとしては、被滅菌物の温度、処理時
 100 間がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、被滅
 101 菌物の温度、処理時間を常時監視、測定すべきであり、そのた
 102 めの測定装置は滅菌設備の仕様として含まれていること。

103 高周波による加熱は、熱効率及び応答性に優れ、高温短時間
 104 滅菌を連続処理できることが特徴である。ただし、被滅菌物の
 105 熱の伝わりやすさによって均一な加熱が難しい場合もある。さ
 106 らに常圧環境下での加熱のため、内圧が高くなることから、使
 107 用する容器の耐圧性及び均一性に注意する必要がある。

表3 高周波滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	管理項目
管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・熱履歴(通例 F_0 値で表記) ・温度 ・処理時間 ・ベルト速度 ・被滅菌物の形状 ・その他必要事項
管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> ・高周波制御装置 ・外部加熱装置(必要な場合) ・冷却装置(必要な場合) ・温度監視装置 ・時間監視装置 ・その他

108 2.2. ガス法

109 ガス法は、滅菌ガスが微生物と接触することによって、微生
 110 物を殺滅する方法である。加熱法と比較して低い温度での滅菌
 111 が可能で、一般に被滅菌物の熱損傷が少ない方法である。その
 112 ため、熱抵抗性の低いプラスチック製容器などに適用される事
 113 例が多い。

114 一般的なガスを用いた滅菌法では、汚れや水分が滅菌効果を
 115 阻害するため、十分な洗浄、乾燥が重要となる。また、ガスが
 116 被滅菌物に吸着される場合では、滅菌効果が減少する。

- 117 2.2.1. 酸化エチレン(EO)ガス滅菌法
- 118 EOガス滅菌は、微生物が持つタンパク質、核酸を変性させ
- 119 ることにより、微生物を殺滅する方法である。EOガスは、爆
- 120 発性があるため、通例、二酸化炭素などで10～30%に希釈し
- 121 て用いる。EOガスは、反応性の強いアルキル化剤であるので、
- 122 EOガスと反応する製品又はEOガスを吸収しやすい製品の滅菌
- 123 には適用できない。
- 124 滅菌工程はプレコンディショニング、滅菌サイクル及びエア
- 125 レーションからなる。EOガスは、変異原性などの毒性がある
- 126 ので、被滅菌物については、エアレーションにより残留EOガ
- 127 スや他の二次生成有毒ガス(エチレンクロロヒドリンなど)の濃
- 128 度を安全レベル以下に下げる必要がある。ガスは、法規制に適
- 129 合する処理を施して排気する。EOガス滅菌における管理項目、
- 130 ユーティリティ及び制御装置を、参考として表4に示した。
- 131 本法の重要パラメーターとしては、温度、湿度、ガス濃度
- 132 (圧力)及び時間がある。したがって、通常の滅菌工程管理にお
- 133 いては、温度、湿度、ガス濃度(圧力)、及び時間を常時監視、
- 134 測定すべきであり、そのための測定装置は滅菌設備の仕様とし
- 135 て含まれていること。

表4 EOガス滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・滅菌ガス導入による圧力上昇、導入時間、最終圧力 ・温度(滅菌器内及び被滅菌物) ・湿度 ・EOガス濃度(滅菌器内ガス濃度の直接分析が望ましいが、困難な場合は以下の場合も許容される) <ul style="list-style-type: none"> i)使用するガスの質量 ii)使用するガスの容積 iii)初期減圧度とガス投入圧からの換算式採用 ・作用時間(暴露時間) ・被滅菌物の載荷形態 ・バイオリジカルインジケータの設置点及び培養結果 ・プレコンディショニング条件(温度、湿度、時間、その他) ・エアレーション条件(温度、時間、その他) ・その他必要事項
管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> ・EOガス ・注入する蒸気又は水 ・滅菌終了後、置換する空気 ・温度制御装置 ・圧力制御装置 ・湿度制御装置 ・時間制御装置 ・その他

- 136 2.2.2. 過酸化水素滅菌法
- 137 過酸化水素による滅菌は、過酸化水素がもつ酸化力又は過酸
- 138 化水素をプラズマ状態にすることにより発生するラジカルによ
- 139 る酸化反応によって、微生物を殺滅する方法である。加熱法と
- 140 比較して低い温度での滅菌が可能であるが、セルロースを材料
- 141 として用いた使い捨ての作業衣、メンブランフィルターなど過
- 142 酸化水素を吸着するような被滅菌物では、滅菌効果が減少する
- 143 ため、このような被滅菌物の滅菌法としては適していない。過
- 144 酸化水素滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置
- 145 を、参考として表5に示した。
- 146 本法の重要パラメーターとしては、濃度、時間、温度がある。
- 147 プラズマ状態にして滅菌する場合は、高周波装置の管理も重要
- 148 である。被滅菌物の残存水分、滅菌環境中の湿度が滅菌効果に
- 149 影響するので、必要な場合は管理すること。

表5 過酸化水素滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	過酸化水素滅菌	過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌
管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・濃度(滅菌器内濃度の直接分析が望ましいが、困難な場合庫内均一性も許容される) ・時間 ・温度 ・湿度 ・圧力 ・過酸化水素の品質 ・過酸化水素の消費量 ・被滅菌物の残存水分 ・被滅菌物の載荷形態 ・バイオリジカルインジケータの設置点及び培養結 	<ul style="list-style-type: none"> ・濃度(滅菌器内濃度の直接分析が望ましいが、困難な場合庫内均一性も許容される) ・時間 ・温度 ・湿度 ・圧力 ・過酸化水素の品質 ・過酸化水素の消費量 ・被滅菌物の残存水分 ・被滅菌物の載荷形態 ・バイオリジカルインジケータの設置点及び培養結

	果 ・ケミカルインジケーターの設置点及び結果	果 ・ケミカルインジケーターの設置点及び結果
管理すべきユーティリティ及び制御装置	・過酸化水素 ・圧力計 ・過酸化水素注入装置	・過酸化水素 ・圧力計 ・過酸化水素注入装置 ・高周波発生装置

150 2.3. 放射線法

151 2.3.1. 放射線滅菌法

152 放射線滅菌法には、コバルト60を線源とした γ 線を被滅菌
153 物に照射することで微生物を殺滅する γ 線照射滅菌と、電子線
154 加速器から放出される電子線を照射することで微生物を殺滅す
155 る電子線照射滅菌とがある。滅菌方法の選択にあたっては、被
156 滅菌物の品質劣化を含む適合性を事前に確認しておくこと。

157 γ 線照射滅菌では γ 線が二次的に発生する電子で微生物を殺
158 滅し、電子線照射滅菌では電子が直接微生物を殺滅する。この
159 ような電子による直接作用がある一方で、 γ 線及び電子線がそ

160 れぞれ水分子と反応してラジカルなどを生成し、微生物の

161 DNAに損傷を与えることによって殺滅する間接作用がある。

162 両法とも室温で滅菌が可能であるため、熱に不安定な物質に
163 適用でき、放射線が透過するためこん包状態での滅菌も可能で
164 ある。 γ 線滅菌は、電子線に比べると透過力が高いため、主に
165 金属、水、粉末などを含む高密度製品に適している。電子線滅
166 菌は、 γ 線に比べて単位時間当たりの放射線の量(線量率)が高
167 いため、処理時間が短くなる。放射線滅菌における管理項目、
168 ユーティリティ及び制御装置を、参考として表6に示した。

表6 放射線滅菌における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	γ 線照射滅菌	電子線照射滅菌
管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収線量 ・被滅菌物の載荷形態(密度) ・照射時間(コンベア速度又はサイクルタイム) ・その他必要な事項 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収線量 ・被滅菌物の載荷形態(密度) ・電子ビーム特性(平均電子ビーム電流, 電子エネルギー, 走査幅) ・その他必要な事項
管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> ・ベルトコンベア ・線量測定システム ・その他 	<ul style="list-style-type: none"> ・電子ビーム測定装置 ・ベルトコンベア ・線量測定システム ・その他

169 2.4. ろ過法

170 ろ過法は、滅菌用フィルターによって液体又は気体中の微生物
171 を物理的に除去する方法である。したがって、熱、放射線に
172 対して不安定な被滅菌物にも適用できる。なお、ここに記載し
173 たるろ過による被滅菌物は、0.2 μm メンブランフィルターで除
174 去できる微生物であり、細菌の中でもマイコプラズマやレプト
175 スピラ、またウイルスは対象としない。ろ過法における管理項
176 目、ユーティリティ及び制御装置を、参考として表7に示した。

177 液体ろ過滅菌では、ろ過時間、ろ過量、ろ過流速、ろ過差圧、
178 温度などがフィルターの微生物除去に影響を及ぼす重要パラメ
179 ーターとして挙げられる。気体ろ過滅菌では、ろ過差圧、温度

180 などが影響を及ぼす重要パラメーターとして挙げられる。フィ
181 ルターの微生物除去では、滅菌の対象が液体の場合には、ろ過
182 を行う液体の物理化学的性質(粘度, pH, 界面活性作用など)
183 に影響される。一般に、適切な条件下で培養された指標菌
184 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NBRC 14213)又は
185 これより小さな適切な菌を用いて、フィルターの有効ろ過単位
186 面積(cm^2)当たり 10^7 CFU以上をチャレンジし、フィルターの
187 二次側に無菌のろ液が得られることにより、滅菌用フィルターの
188 微生物捕捉性能は検証される。

189 なお、ろ過前の液体中のバイオバーデンは、ろ過滅菌性能に
190 影響を及ぼすため、その管理について考慮する。

表7 ろ過法における管理項目、ユーティリティ及び制御装置(参考)

	液体ろ過滅菌	気体ろ過滅菌
管理項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過時間 ・ろ過量 ・ろ過流速 ・ろ過差圧 ・温度 ・フィルターの完全性 ・多回使用の場合は、使用期間及びフィルターの滅菌回数 ・その他必要な事項 	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過差圧 ・フィルターの完全性 ・使用期間 ・フィルターの滅菌回数 ・気体流れ方向(双方向に流す場合) ・必要な場合は温度 ・その他必要な事項

管理すべきユーティリティ及び制御装置	<ul style="list-style-type: none"> ・圧力計 ・流量計 ・完全性試験装置 ・その他 	<ul style="list-style-type: none"> ・圧力計 ・流量計 ・完全性試験装置 ・その他
--------------------	--	--

191	3. 滅菌指標体(インジケータ)	198	「金属などの表面に接種するタイプ」, 「液体タイプ」及び
192	3.1. バイオロジカルインジケータ(BI)	199	「培地とペーパーストリップがあらかじめ封入された培地一体
193	3.1.1. 概要	200	タイプ」などに分類される。また, 担体から分類すると, ろ紙,
194	BIとは, ある滅菌法に対して強い抵抗性を示す微生物の芽	201	ガラス, ステンレス又はプラスチックなどを担体として, 指標
195	胞を用いて作られた指標体であり, 当該滅菌法の滅菌条件の決	202	菌の芽胞を接種して包装したものと, 製品又は類似品を担体と
196	定及び滅菌工程の管理に使用される。	203	して指標菌の芽胞を接種したものがあ。代表的な指標菌の例
197	指標体は, その形状から, 「ペーパーストリップタイプ」,	204	を表8に示した。

表8 代表的な滅菌法別指標菌一覧

滅菌法	菌種	株名	D値等(参考)
湿熱滅菌法	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	ATCC 7953, NBRC 13737	1.5分間以上(121℃)
乾熱滅菌法	<i>Bacillus atrophaeus</i>	ATCC 9372, NBRC 13721	2.5分間以上(160℃)
EOガス滅菌法	<i>Bacillus atrophaeus</i>	ATCC 9372, NBRC 13721	2.5分間以上(54℃) 12.5分間以上(30℃) ガス濃度 600 mg/L±30 mg/L, 相対湿度 60 %RH
過酸化水素滅菌法	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	ATCC 12980, ATCC 7935, NBRC 12550	—

205	3.1.2. 市販BIの表示事項	234	BIを購入して使用する場合, 使用者は, 必要に応じて受入
206	ISO11138-1に従って製造された市販BIの使用者は, BI製造	235	時に芽胞菌数などの測定を行い, BI製造者の公称菌数との間
207	者より使用者に対して提供された次のような情報を確認すること。	236	に大きな差がないことを確認すること。
208		237	3.1.4. 使用者による滅菌指標体作製時の注意
209	・製造トレーサビリティ(微生物, 単体, 包装材料など)	238	購入したBIを使用せず, 製造環境や被滅菌物から回収した
210	・菌種名	239	バイオバーデンを利用して指標体を自作する場合は, 使用前に
211	・公称菌数	240	少なくとも次のような事項を評価すること。
212	・抵抗性	241	・菌種名
213	・使用方法	242	・菌数
214	・保管条件(温度, 使用期間など)	243	・抵抗性(当該滅菌温度又は滅菌ガス濃度におけるD値)
215	・培養条件(温度, 期間, 培地など)	244	・保管条件(温度, 使用期間など)
216	・廃棄方法	245	・培養条件(温度, 期間, 培地など)
217	BIの性能を決める項目としては, 「菌種」, 「抵抗性」,	246	なお, 抵抗性についてはバイオバーデン中の最大の抵抗性菌
218	「菌数」などがある。抵抗性は, 同じ菌種であっても担体又は	247	であることを継続的に示すための評価プログラムを定めること。
219	包装材料の材質若しくは形状によっても変動するため, 包装材	248	3.1.5. 市販BIの使用者による改変時の注意
220	料を含めた評価が必要である。	249	購入したBIを包装から取り出し, 薬液や資材などの被滅菌
221	3.1.3. 市販BI使用時の管理	250	物に接種して使用する場合は, 菌数や抵抗性が変動するため,
222	BIを使用する場合には, BI製造者が提示した保管条件, 滅	251	使用前にこれらの性能を評価すること。
223	菌後から培養開始までの期間, 培養条件, 廃棄方法などに従い	252	評価を行う場合は, ISO11138やUSP<55>を参照すること
224	取り扱うこと。特に, 保管条件はBIの性能に影響を及ぼすお	253	ができる。抵抗性の評価には, 生物指標抵抗性評価装置
225	それがあるため, 取り出してから使用するまでの期間について	254	(BIER)又はオイルバスを用いたキャピラリー法がある。自社
226	も長時間放置しないなどの留意をする必要がある。	255	にて評価することが困難な場合は, 外部試験検査機関を利用す
227	BIは, 被滅菌物全体を評価できるように設置する。また,	256	することもできる。
228	加熱による滅菌におけるコールドスポットのような, それぞれ	257	3.2. ケミカルインジケータ(CI)
229	の方法において, 滅菌効果が低いと予測される場所にも設置す	258	CIとは, 熱, ガス, 又は放射線などの作用により化学的又は
230	る。回収する場合は, BIの包装材料や担体を破壊しないよう	259	物理的に変化する指標体である。指標体の形状としては, そ
231	に留意する。また, 包装材料を破壊してしまった場合は, 指標	260	れを塗布又は印刷した紙片などがある。滅菌方法に応じて変化
232	菌が放出・拡散する可能性があるため, 微生物汚染防止の観点	261	する原理は異なるため, 使用する滅菌方法に合ったCIを選ぶ
233	から, 手順をあらかじめ定めておくこと。	262	必要がある。CIは, 使用用途に基づいて以下の6クラスに分類

263 される。ここに示すクラスは性能の優劣に関与するものではない。
264

265 なお、CIは滅菌工程の一つ又は複数の重要パラメーターの
266 達成を示す指標であるが、滅菌効果や無菌性の保証に用いる指
267 標ではないため、BIの代わりとして用いることはできない。

268 クラス1：プロセス・インジケーター

269 被滅菌物が滅菌工程を経たかどうかを区別することを目的
270 とする。重要パラメーターの1つ又はそれ以上に反応する。

271 クラス2：特定試験用インジケーター

272 ISO11140シリーズで規定される、真空型高圧蒸気滅菌装
273 置の排気能力及び蒸気浸透の試験で使用される。Bowie-
274 Dickタイプが該当する。

275 クラス3：単一変数インジケーター

276 重要パラメーターの1つだけに反応する。指定されたパラ
277 メーターの規定値で、滅菌工程に暴露されたことを示す。

278 クラス4：複数変数インジケーター

279 重要パラメーターの2つ又はそれ以上に反応する。指定さ
280 れたパラメーターの規定値で、滅菌工程に暴露されたことを
281 示す。

282 クラス5：インテグレーション・インジケーター

283 全ての重要パラメーターに反応する。ISO11138シリーズ
284 に規定されているBIの性能要求と同等又はそれ以上の規定
285 値をもつ。

286 クラス6：エミュレーション・インジケーター

287 規定された滅菌サイクルの全ての重要パラメーターに反応
288 する。規定値は、指定した滅菌工程の重要パラメーターであ
289 る。

290 3.3. 線量計

291 3.3.1. 線量計の種類

292 放射線照射プロセスにおける線量計とは、放射線を吸収する
293 ことによる変化から吸収線量を読み取る計器又はシステムであ
294 り、「再現性」と「放射線の測定が可能な応答性」を持つこと
295 が要求される。線量計の多くは、使用する照射施設における照
296 射前後及び照射中の温度並びに線量率などの環境条件(工程パ
297 ラメーター)によって影響を受ける場合があるため注意を要す
298 る。線量計の選定や使用については、放射線照射プロセスに対
299 する線量計システムの選定及び校正指針(ISO/ASTM 51261)が
300 規定されている。放射線の吸収線量を測定する線量計を表9に
301 示した。なお、 γ 線用線量計は、通例、エネルギー3MeV未満
302 の電子線を用いる滅菌の工程管理には適さない。

表9 線量計の種類

放射線種類	線量計
γ 線	着色ポリメチルメタクリレート線量計 透明ポリメチルメタクリレート線量計 セリックスラス線量計 アラニン線量計
γ 線、電子線	セルロースアセテート線量計 ラジオクロミックフィルム線量計

303 3.3.2. 線量計使用方法

304 線量計は、放射線の照射条件を決定するために実施する線量
305 分布測定時に、また、通常の放射線滅菌における被滅菌物の吸
306 収線量を評価するために使用する。前者では、あらかじめ被滅

307 菌物内部に線量計を配置し、放射線照射後に回収して、測定シ
308 ステムで計測することにより、各部位の吸収線量を明確にする。
309 このとき、放射線の透過性や線量のばらつきからこん包形態の
310 妥当性を確認すると共に、最小及び最大線量と工程パラメータ
311 ーとの関係を決定する必要があるため、線量計を垂直方向、水
312 平方向の広い範囲に配置する。後者では、線量計を必ずしも被
313 滅菌物内部の最小や最大線量部位に設置する必要はない。線量
314 計の設置/回収が容易な管理点を選定し、管理点での吸収線量
315 を基に被滅菌物の吸収線量を保証する。そのために線量分布測
316 定において、この管理点と被滅菌物内の最大/最小線量部位と
317 の量的な関係を明確にすると共に、管理点における合格線量範
318 囲も算出しておくこと。

319 なお、線量計は、新しく購入して使用する前に校正を行うほ
320 か、線量計のバッチ切り替え時、及び1年を超えないごとに1
321 回、校正する。

322 4. 滅菌条件設計法

323 4.1. ハーフサイクル法

324 ハーフサイクル法は、被滅菌物上に存在するバイオバーデン
325 数や検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく、BIに
326 含まれる 10^6 CFUの指標菌の全てが死滅する処理時間の2倍の
327 滅菌時間を採用する方法である。本法は、主にEOなどガス滅
328 菌法の滅菌条件の設定に使用される。

329 4.2. オーバーキル法

330 オーバーキル法は、被滅菌物上のバイオバーデン数や検出菌
331 の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく、 10^6 以下のSALが
332 得られる条件で滅菌を行う方法である。

333 蒸気滅菌の場合は $12D$ の滅菌条件をいう。ただし、 F_0 12以
334 上での滅菌条件もオーバーキル法と称している。

335 4.3. バイオバーデン/BI併用法

336 バイオバーデン/BI併用法は、広範なバイオバーデン調査
337 結果から最大バイオバーデン数を決定し、目標とするSALを
338 基に、最大バイオバーデン数以上の試験菌数を有する適当な市
339 販BIを用いて滅菌時間(又は滅菌線量)を算出する方法である。

340 本法を用いる場合は、被滅菌物のバイオバーデン数を日常的
341 に調査し、検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定も定期的に
342 実施する必要がある。

343 バイオバーデン調査において、BIの指標菌より抵抗性の強い
344 菌が検出された場合には、それを用いて指標菌とする。また、
345 必要に応じて滅菌条件の見直しを行う。

346 滅菌時間(又は滅菌線量) = $D \times \log(N_0/N)$

347 D : BIのD値

348 N : 目的とする無菌性保証水準(SAL)

349 N_0 : 被滅菌物の最大バイオバーデン数

350 4.4. 絶対バイオバーデン法

351 絶対バイオバーデン法は、被滅菌物や製造環境から検出され
352 た菌について、当該滅菌法に対する抵抗性調査を行い、湿熱滅
353 菌法の場合には、その中から最も抵抗性の強い菌を選び、その
354 D 値を用い、被滅菌物のバイオバーデン数を基に滅菌条件を設
355 定する方法である。

356 バイオバーデン数は、広範なバイオバーデン調査によって決
357 定する。本法を用いる場合は、日常のバイオバーデン管理にお
358 いて、菌数計測及び検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定を
359 日常的に行う必要がある。

360 放射線滅菌法の場合は、ISO11137-2の方法により実施する。

361 5. 参考資料

362 ・ ISO 11138-1(2006):Sterilization of health care products-
363 Biological indicators-Part1:General requirements

364 ・ ISO11137-2(2006):Sterilization of health care products-
365 Radiation- Part2: Establishing the sterilization dose

366 ・ ISO/ASTM 51261(2002): Guide for selection and
367 calibration of dosimetry systems for radiation processing

368 ・ ISO 11140 -1(2005): Sterilization of health care products-
369 Chemical indicators- Part1:General requirements

370 ・ USP <55> BIOLOGICAL INDICATORS -RESISTANCE
371 PERFORMANCE TESTS

372

373

