

- a) サイクル時間又はコンベア速度
- b) 質量計
- c) 線量測定システム
- d) その他

- 7.3.2.2 電子線及び X 線照射施設において校正の必要な項目
- a) 電子ビーム特性
 - b) コンベア速度
 - c) 質量計
 - d) 線量測定システム
 - e) その他

参考資料

- 1) バリデーション基準について、薬発第 158 号、厚生省、1995 年
- 2) 滅菌バリデーション基準について、医薬監第 1 号通知、厚生省、1997 年
- 3) 医療用具の品質確保基準、薬発第 1128 号、厚生省、1994 年
- 4) ISO 9000 Series (品質保証の国際規格)
- 5) ISO 11134 (工業用高圧蒸気滅菌)
- 6) ISO 11135 (エチレンオキサイド滅菌)
- 7) ISO 11137 (放射線滅菌)
- 8) ISO 11138 (バイオロジカルインジケータ)
- 9) ISO 11140 (ケミカルインジケータ)
- 10) ISO 11737-1 (微生物試験法-バイオバーデン試験法)
- 11) USP <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release

6. 最終滅菌法及び滅菌指標体

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である。これには、最終滅菌法とろ過法がある。最終滅菌法が適用可能な製品には、加熱法、照射法又はガス法の中から各滅菌法の長所・短所を十分理解した上で、被滅菌物の性質及び包装を含む製品の適合性に応じて、適当な滅菌法を選択する。滅菌装置据え付け（滅菌工程の設計・開発を含む）後、その工程が科学的根拠や妥当性をもって設計どおりに正しく稼働しているかどうかを空荷時及び被滅菌物負荷時において検証しなければならない。滅菌工程の確立後、その工程を正しく管理し、定期的に装置類の適格性を証明しなければならない。

最終滅菌法を適用するに当たっては、被滅菌物のバイオバーデンを定期的又は一定滅菌単位毎に測定し、被滅菌物当たりのバイオバーデンを把握しておかなければならぬ。バイオバーデンの測定法等については、ISO 基準（ISO 11737-1）を参照すること。最終滅菌法を適用できる製品には、通例、 10^6 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行う。滅菌の適否は、適切な滅菌工程管理を行い、次いでそれぞれの滅菌法に適した適切な滅菌指標体を使用し、必要に応じて無菌試験の結果によって判定する。最終滅菌法を適用できない液状製品の滅菌には、ろ過法を用いる。なお、医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺滅方法については、「微生物殺滅法」を

参照すること。

1. 定義

本法で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

最終滅菌法：被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法をいう。

製品：製造の中間工程で造られるものであって、以後の製造工程を経ることによって最終製品となるものを含む被滅菌物をいう。

バイオバーデン：被滅菌物に生存する微生物の数と種類をいう。

無菌性保証水準：適切な滅菌工程で処理された滅菌製品中に存在が推定される汚染菌の最大生存確率をいう。 10^n で表される。

完全性試験：細菌チャレンジ試験によって測定されるフィルターのろ過滅菌性能を非破壊的な方法で予測する方法をいう。

D 値：微生物の死滅率を表す値で、供試微生物の 90 % を死滅させ、生存率を $\frac{1}{10}$ に低下させるのに要する時間（Decimal Reduction Time）又は $\frac{1}{10}$ に低下させるのに要する線量（Decimal Reduction Dose）をいう。

滅菌指標体：滅菌工程の管理又は滅菌の指標として使用されるもので、バイオロジカルインジケーター（BI : Biological indicator）、ケミカルインジケーター（CI : Chemical indicator）及び線量計などがある。

2. 最終滅菌法

2.1 加熱法

加熱法とは、熱によって微生物を殺滅する方法をいう。

(i) 高圧蒸気法

高圧飽和水蒸気中で微生物を殺滅する方法をいう。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として温度、水蒸気圧及び時間がかかる。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度、水蒸気圧及び時間を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

(ii) 乾熱法

加熱乾燥気体で微生物を殺滅する方法をいう。通例、パッチ式乾熱滅菌器又は連続式乾熱滅菌器が用いられる。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として温度及び時間がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度及び時間を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

2.2 照射法

電離放射線の照射によって微生物を直接的に殺滅する放射線法と高周波の照射によって発生する熱で微生物を殺滅する高周波法がある。

(i) 放射線法

電離放射線には、 ^{60}Co などの放射性同位元素から放射されるガンマ線と電子加速器から発生する電子線や制動放射線（X 線）がある。本法は、熱に不安定な製品にも適用できるが、品質変化を考慮する必要がある。滅菌線量は、従来 25 kGy が広く用いられているが、被滅菌物のバイオバーデン数を測定し、平均バイオバーデン数と標準抵抗性分布をもとに滅菌線量を算出する ISO 基準（ISO 11137）の方法 1、バイオバーデン数を測定しないで、累加線量照射ごとの無菌試験結果から生残する微生物の抵抗性を求め、滅菌線量を算出する ISO 基準

(ISO 11137) の方法 2 及びバイオバーデン数と最も抵抗性の強い菌の D 値をもとに滅菌線量を算出する Log 法 (5.3 項参照) などがある。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として線量 (吸収線量) がある。したがって、ガンマ線滅菌の工程管理においては、適切な頻度で線量 (吸収線量) 測定の他、操作因子である照射時間 (コンベア速度、サイクルタイム) を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として線量制御機構が含まれていなければならない。電子線滅菌又は制動放射線滅菌の場合は、上記の他に加速電圧、ビーム電流及びビーム走査幅のモニターが必要である。

(ii) 高周波法

高周波を直接照射し、発生する熱によって微生物を殺滅する方法をいう。通例、 2450 ± 50 MHz の高周波が用いられる。本法は、密封容器に充てんされた液状又は水分含量の多い製品に適用される。ガラス製又はプラスチック製容器にあっては、容器内の内圧の上昇によって破損したり、変形することがあるので、熱及び内圧に耐えられる容器を使用する必要がある。高周波法において発生する電波漏洩については、人体や通信などに影響のないレベルにしなければならない。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として被滅菌物の温度、処理時間及び高周波出力がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度、時間及び高周波出力を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

2.3 ガス法

滅菌ガスとしては、酸化エチレン (EO) ガスが広く用いられている。EO ガスは、爆発性があるため、通例、二酸化炭素などで 10~30 % に希釈して用いられる。EO ガスは、反応性の強いアルキル化剤であるので、EO ガスと反応又は EO ガスを吸収しやすい製品の滅菌には適用できない。また、EO ガスは、変異原性などの残留毒性があるので、EO ガス滅菌を施した製品については、出荷までにエアレーション等により残留 EO ガスや他の二次生成有毒ガス濃度を安全レベル以下に下げる必要がある。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として温度、湿度、ガス濃度 (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いては、温度、湿度、ガス濃度 (圧力) 及び時間を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

3. ろ過法

適切な材質の滅菌用フィルターを用い、微生物を除去する方法をいう。なお、細菌より小さい微生物のろ過滅菌は本法の対象とはしない。一般に、滅菌を目的とした滅菌用フィルターは、膜の有効ろ過面積 (cm^2) 当たり、適切な条件下で培養された指標菌 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, IFO 14213, JCM 2428) 又はこれより小さな適当な菌を 10^7 個以上をチャレンジして、二次側に無菌ろ液の得られることが必要である。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として、ろ過圧力、流量及びフィルターユニットの特性などがある。したがって、通常のろ過滅菌工程管理においては、使用後 (必要に応じて使用前にも) に滅菌フィルターの完全性試験を行わなければならない。

4. 滅菌指標体

4.1 バイオロジカルインジケーター (BI)

BI とは、特定の滅菌法に対して強い抵抗性を示す指標菌を用いて作られたものであり、当該滅菌法の滅菌条件の決定及び滅菌工程管理に使用される。ドライタイプの BI は、担体に

よって 2 種類に分類される。一つは、ろ紙、ガラス又はプラスチックなどを担体とし、指標菌の芽胞を塗布乾燥して包装したもの、一つは、製品又は類似品を担体とし、指標菌の芽胞を塗布乾燥したものである。包装材としては、乾熱法では熱伝導性の優れたもの、ガス法と高圧蒸気法では、ガス又は飽和水蒸気の透過性の優れたものを用いなければならない。いずれの担体を用いる場合にも、指標菌の芽胞の D 値に影響がないことを確認しなければならない。製品が液状の場合、製品と同一の溶液又は指標菌に対する滅菌効果が同等の溶液に指標菌の芽胞を懸濁させてもよい。ただし、溶液に指標菌の芽胞を懸濁させた場合、芽胞が発芽して抵抗性に影響を及ぼさないようにしなければならない。

代表的な指標菌の例を表 1 に示す。

表 1 代表的な指標菌の種類

滅菌法	指標菌*	株名
高圧蒸気法	<i>Bacillus stearothermophilus</i>	ATCC 7953, IFO 13737, JCM 9488, ATCC 12980, IFO 12550, JCM 2501
乾熱法	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 9372, IFO 13721
ガス法	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 9372, IFO 13721

* これら以外にもバイオバーデンの中から当該滅菌法に対し、最も抵抗性の強い菌を指標菌として使用できる。

4.1.1 BI の D 値

D 値の測定法は、一般に生残曲線法又はフラクションネガティブ法 (Stumbo, Murphy & Cochran 法 や Limited Spearman-Karber 法など) がある。市販 BI を使用するにあたっては、ラベルに表示されている D 値が ISO 基準 (ISO 11138-1) に従って、厳密に規定された条件下で、標準化された生物指標評価装置 (BIER : Biological indicator evaluation resistometer) を用いて測定されたものであれば、通常、使用時に D 値を測定する必要はない。通例、ラベルに表示されている D 値は、±30 秒間以内のバラツキが許容される。

4.1.2 BI の設置方法

(i) 被滅菌物がドライタイプの場合

ドライタイプの BI を予め決められた製品又は製品と同等の滅菌効果を示す適切な類似製品内の最も滅菌されにくい部位に設置する。通例、製品と同様に包装し、二次包装などがなされている場合はそれに従う。

(ii) 被滅菌物がウェットタイプの場合

製品と同一の溶液又は適切な類似溶液に指標菌の芽胞を BI として懸濁させ、これを最も滅菌されにくい部位に設置する。

4.1.3 指標菌の培養条件

通常、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を用いる。一般的な培養条件は、*B. stearothermophilus* の場合は 55 ~ 60 °C で 7 日間、*B. subtilis* は 30 ~ 35 °C で 7 日間である。

4.2 ケミカルインジケーター (CI)

CI とは、熱、ガス又は照射の作用を化学又は物理変化によって変色する物質を塗布又は印刷した紙片などで、用途別に 3 種類のタイプに分類される。一つは、滅菌処理の有無を区別するために用いられるもの、一つは、BI の死滅条件にある程度の安全時間を加えた滅菌条件で色が変化する滅菌工程の管理に用いるもの、もう一つは、真空型滅菌装置の真空排気能力試験

を行う場合に用いる Bowie & Dick タイプのものである。

4.3 線量計

放射（ガンマ）線法においては、滅菌効果は被滅菌物の吸収線量に依存するので、滅菌工程の管理手段は、主として吸収線量の測定による。線量計の設置位置は、照射容器の最低線量部位又は最低線量部位に対して量的関係が明らかにされている管理し易い部位とする。測定は、照射ロットごととし、同一ロットを形成する照射容器数が多い場合には、照射室内の有効照射区間に内に常に1個以上の線量計を使用する。線量計によっては、照射の前後及び照射中の環境条件（温度、湿度、紫外線及び読み取りまでの時間など）に影響される場合もあるので注意をする。ガンマ線及び制動放射線滅菌の吸収線量を測定する実用線量計としては、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、セリックセラス線量計及びアラニン線量計などがある。ガンマ線滅菌用線量計は、通例、エネルギー3 MeV 未満の電子線を用いる滅菌の工程管理には適さない。電子線滅菌用線量計としては、セルロースアセテート線量計やラジオクロミックフィルム線量計などがある。実用線量計を使用する場合は、適切な国家標準又は国際標準線量計測システムを用いた測定結果に遡及できる校正をしなければならない。

5. 微生物を指標とした滅菌条件の設定法

被滅菌物の滅菌法に対する特性、バイオバーデン等を考慮に入れ、以下の中から適当な方法を選び、滅菌条件を設定する。

5.1 ハーフサイクル法

被滅菌物上に存在するバイオバーデン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 に含まれる 10^6 個の指標菌の全てが死滅する処理時間の2倍の滅菌時間を採用する方法をいう。

5.2 オーバーキル法

被滅菌物上に存在するバイオバーデン数や検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく、 10^6 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行うことを前提としている。通例、D 値が 1.0 以上の菌数既知の BI を用い、指標菌を 12 べき乗（12 D）減少させるに等しい滅菌条件を採用する方法をいう。

5.3 BI とバイオバーデン併用法

広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に3倍の標準偏差を加えたものを、通例、最大バイオバーデン数と見なし、目標とする無菌性保証水準を基に、BI を用いて滅菌時間（又は滅菌線量）を算出する方法をいう。本法を用いる場合は、被滅菌物のバイオバーデン数を頻繁に調査し、検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定も定期的に実施する必要がある。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菌種が検出された場合には、それを指標菌とする。

$$\text{滅菌時間 (又は滅菌線量)} = D \times \log \frac{N_0}{N}$$

D : BI の D 値

N : 目的とする無菌性保証水準

N_0 : 被滅菌物の最大バイオバーデン数

5.4 絶対バイオバーデン法

被滅菌物や製造環境から検出された菌について、当該滅菌法に対する抵抗性調査を行い、その中から最も抵抗性の強い菌を選び、その 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定する方法をいう。バイオバーデン数は、通例、

広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に3倍の標準偏差を加えたものが用いられる。本法を採用する場合には、日常のバイオバーデン管理において、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頻繁に行う必要がある。

参考資料

医療製品の滅菌に関する主な ISO 基準 :

- 1) ISO 11134 Industrial moist heat sterilization (工業用高圧蒸気滅菌)
- 2) ISO 11135 Ethylene oxide sterilization (エチレンオキサイド滅菌)
- 3) ISO 11137 Radiation sterilization (放射線滅菌)
- 4) ISO 11138 Biological indicators (バイオロジカルインジケーター)
- 5) ISO 11140 Chemical indicators (ケミカルインジケーター)
- 6) ISO 11737 Microbiological methods (微生物試験法)
 - Part 1 : Estimation of population of microorganisms on products
(パート1 : バイオバーデン試験法)

7. 錠剤の摩損度試験法

錠剤の摩損度試験法は、錠剤の衝撃に対する摩損性やもろさを試験する方法である。ただし、剤皮を施したものには適用しない。

装 置

この試験に用いる装置は、試験器及び電動機からなる。試験器は、図に示すような、内径約 287 mm、深さ約 38 mm の透明で内面は滑らかなプラスチック製のドラムであり、ドラムの側面は取り外しができる。

操作法

ドラムは電動機により、垂直方向に、1 分間 24 ~ 26 回転するよう調節する。錠剤 1 錠の質量が 650 mg 以下の場合は、全質量が 6.5 g を越える最小の錠数を試験試料とする。1 錠の質量が 650 mg を越える場合は、10 錠を試験試料とする。錠剤に付着している粉を取り除いた後、試験に用いる錠剤の全質量を精密に量りドラムに入れ、100 回転させる。回転終了後、明らかな錠剤のひび、割れ及び欠けを認めないとを確かめたのち、全錠剤の質量を精密に量り、摩損度（初期質量に対する減少質量の質量百分率）を求める。

錠剤の大きさや形状により、不規則な落下が起こる場合には、錠剤の回転落下がスムーズになるようにドラムを 10° 傾斜させて、試験を行う。また、ドラムに 2 つの仕切り板を取り付け、一度に 2 つの試験試料について試験を行うこともできる。吸湿性の錠剤の場合は、相対湿度 40 % 以下で行う。