



## 滅菌サイクルのための PCD 選択

PCD を使用するには、まず、滅菌が最も困難な場所にバイオロジカル・インジケータ (BI) を配置して滅菌サイクルを検証する必要があります。これは、内部のプロセスチャレンジデバイスまたは IPCD です。ほとんどの顧客は、オーバーキル法を使用します。行うには、まず BI の一部が生き残り、一部の BI が死滅する、分数サイクルを実行する必要があります。分数サイクルのデータは、その暴露時間に達成された孢子ログの減少 (SLR) を計算することを可能にします。その後、内部に配置されたすべての BI を完全に削除するために、サイクルが少しずつ拡張されます。全ての BI の総死滅は、 $10^6$  孢子集団を有する BI の約 8SLR で得られる。すべての BI が殺されたこの露出時間は、ハーフサイクルの時間になります。ハーフサイクルで組み込み BI をすべて 3 回完全に終了させることが実証されたら、ハーフサイクルの曝露時間を 2 倍にして、過剰なサイクルを設定することができます。ANSI / AMMI / ISO ドキュメントにアクセスできるかどうかはわかりませんが、これはすべて ISO 11135 で概説されています。

ISO 11135-1 は、ハーフサイクル法で完全な殺菌が必要であると述べています。BI をあまり使用していないお客様は、6SLR で完全な終了が得られると考えています。これは、「過剰殺菌法」が  $10^{-6}$  の無菌保証レベル (SAL) に相当する 12SLR を達成することを中心に行っているため意味をなしません。12 の半分は 6 であるので、6 孢子対数減少 (ハーフサイクル) において全ての孢子が死滅すると自動的に仮定されます。しかし、我々はこれが真実ではないことを知っています。

前にこれを聞いたことがあるかもしれませんが、わかりやすくするために、なぜ 8SLR で完全に死滅させられるかを説明しましょう。(詳細は付録 A を参照してください)

$1 \times 10^6$  の孢子集団を有する BI については、菌数のログ (ここでは 6SLR) において理論的に BI あたり 1 つの生存芽胞が存在することになります。しかし、各々の BI ごとに確立的に見ると、正確に 1 つの孢子が存在しない、もしくは 1 つの孢子含むことになり、また他のものは 2 つ、または 3 つの孢子を含むことがあります。統計的には、BI の 63% が陽性となります。

菌数の対数+1 (7 SLR) では、処理した BI は統計的に 10% が陽性の値となります。

菌数の対数+2 (または 8 SLR) では、統計的には、BI の 1% が陽性となります。**これは、ほとんどの顧客が完全な死滅と判断し始める曝露時間であると考えます。同じサイクルで 100 個の BI を処理すると、1 つの陽性を観察する可能性がある計算となります。**

したがって、ターゲットがハーフサイクルで完全に死滅させる場合、顧客は 8SLR が達成された時点のユニ

ットを暴露する必要があります。

この期間（8SLR）に BI を暴露することは、そのサイクル時間より前のどの時点で BI が実際に死滅させた分からないため、いくつかの情報が不足しています。あなたは、その暴露時間にすべてが死滅したことが知っているにすぎないということになります。サイクルを実行し、完全に殺すまでサイクルを徐々に増やし、死滅時間を決定することをお勧めします。ただし、半減期内に BI（IPCD）が内部または埋め込まれているサイクルを開発する際には、既に調査をしていれば、8 SLR での全死滅する、この情報で十分となります。

私はあなたが暴露時間を得るために、組み込んだ BI を使って、サイクル開発作業をすべて完了したと仮定します。どの PCD があなたに適しているのか把握するには、サイクルに必要な D 値を計算する必要があります。D 値は BI 集団を 1 つの対数だけ減らすのにかかる時間です。ハーフサイクルで曝露時間を取り、8 で割ると、8SLR は  $10^6$  個の孢子集団の BI を完全に死滅することになります。

初期テストを行い、製品内部 PCD または外部 PCD がそのサイクルでどのように機能するかについての考えを持っていない顧客は、6SLR を標的とするかもしれません。この場合、いくつかのユニットが陽性であり、いくつかが陰性である場合、 $MPN = \ln(n/r)$  の MPN 法を用いて正確な SLR を正確に計算することができます。詳細は付録 A を参照してください。

例として、製品内部 BI を使用して初期テストを行ったと仮定します。これはハーフサイクル法を構築するために使用したものとします。合計サイクル時間が 4 時間または 240 分であるとします。あなたが単に「ハーフサイクル」で死滅することを証明したいのであれば、我々は 120 分で死滅することを探します。その後、120 分をかけて死滅させるために必要な SLR を 8 で割ると、15 分が得られます。これは、ハーフサイクル法で死滅することを証明するために必要となる**おおよその** D 値となります。ウェブサイトの PCD ページの情報を見ると、それに近い耐性を持つ PCD ポーチが見つかります。

ウェブサイトの PCD には、生物指標試験機（BIER）容器内の PCD の D 値であるため、公称 D 値が記載されています。BIER 容器は、600mg/L EO、54℃および 60%RH のパラメータを使用し、PCD はチャンバー内のデータとなります。市販の滅菌装置は異なるパラメータを使用して積載されるため、PCD は BIER とは異なる可能性があります。BIER のデータと EO パラメータを使用して PCD 耐性を推測、推定できることを理解してください。しかし、このデータ自体は、小さな BIER での、正確な EO サイクルにのみ有効となります。この分野では、医療機器会社は多くの異なる EO サイクルを使用し、EO サイクルは BIER 容器のサイクルとは大きく異なります。大規模な EO 滅菌装置は、BIER 容器と全く同じ性能を発揮するわけではありません。滅菌温度および特に製品温度は、幅広く変化し得ます。真空除去時間、% RH、EO 充填時間、真空後速度はすべて大きく異なる可能性があり、BIER 容器内の PCD と工業用 EO 滅菌器内の PCD とを正確に比較することができます。

この時点で、あなたがサイクルで試してみたい PCD を推測する必要があります。計算した D 値（上記の

エクササイズでは 15 分) を使用し、異なる D 値を有する 3 つの PCD を以下のように選択することをお勧めします。

- その D 値に可能な限り近い 1 つの PCD
- その D 値より少し下のもの
- その D 値より少し上のもの

この例では、PCD の 5.13 (13 分)、6.5 (17 分)、7.5 (14 分) を試してみることをお勧めします。PCD の 6.5 および 7.5 は、サイクル後に無菌的に増殖培地に培養する必要がある Spore Strip を含みます。PCD 5.13 には、成長培地への無菌培養を必要としないセルフコンテインド型 BI が含まれています。PCD の数量は 100 です。

#### 留意すべき追加事項：

ISO 11135 は、ハーフサイクルですべての IPCD を殺さなければならないが、いくつかの陽性 EPCD (外部 PCD) には許容されることを示唆しています。この理由は、すべての IPCD とすべての EPCD がハーフサイクルで死滅した場合、どちらが最初に死滅したか分からないので、EPCD がより耐性があるかどうかは分からないということになります。全ての IPCD がハーフサイクルで殺され、いくつかの EPCD が陽性である場合、EPCD が IPCD より抵抗性が高いことを示しています。フルサイクルでは、IPCD と EPCD の両方を完全に殺すことができる必要があります。

IPCD と EPCD は同じ BI を使用する必要はありません。例えば、IPCD は、デバイスに配置されたマイクロロストリップから構成されてもよく、EPCD は、EZTest のようなセルフコンテインド型 BI を含むことができます。重要なことは、EPCD 構成が IPCD より大きな抵抗性を提供することです。

いくつかの EO 滅菌器は予加湿段階を含むが、場合によっては、予加湿段階は別の庫内で実施されることもあります。この場合、顧客は、加湿前の終了からサイクルの開始までの最大許容時間を設定し、この時間を遵守する必要があります。相対湿度は、EO サイクルの重要なパラメータであり、予加湿の終了とサイクルの開始との間に長い時間が経過して予加湿が減少した場合、材料はサイクルから RH の一部を奪い、致死性を減少させます。

ロード設定は一貫していなければなりません。負荷構成が変化すると、チャンバー内のさまざまな場所で異なる条件が発生し、予期しない結果が生じる可能性があります。1 つの提案は、前面と背面が同じである場所のミラーイメージである負荷設定を作成することです。このようにして、負荷が誤ってチャンバーの後方に配置されると、チャンバーの状態に影響を与えません。

IPCD および EPCD は、すべての段階、検証分数サイクル、検証ハーフサイクル、検証フルサイクルおよびルーチンサイクルで一貫して処理する必要があります。一貫した取り扱いの最も重要な時期は、サイクルの後です。BI は、消毒剤から取り出された直後、または BI が培養/インキュベートされる直前など、毎回同じ時間内に IPCD および EPCD パウチから取り出さなければなりません。IPCD と EPCD パウチの設計は、EO が BI に入り込んで到達することが困難となり、同様に、EO が IPCD と EPCD パウチから出ること

を困難にするので、残留 EO が残る可能性がある BI に追加の致死性を与えます。通常、BI は培養の直前まで PCD 袋から取り出されませんが、BI が滅菌器から取り出された直後に PCD 袋から取り出します。これまでに得られた結果とは異なる結果が生じる可能性があります。

PCD/BI は、使用前に検査する必要があります（特に、セルフコンテインド型の BI である場合）。セルフコンテインド型 BI の培地アンプルが破損し、キャップ下の濾紙が濡れていると、EO は湿った紙に浸透しないので、孢子塊には届きません。見た目には、培地アンプルが壊れていることを示す可能性があり、使用されるべきでない BI/PCD は、培地アンプルの充填量が少なく、プラスチック本体の内部に凝縮物があり、キャップの下の濾紙が濡れて変色している、もしくは湿っているか変色しています。私はセルフコンテインド型の BI 検査に対応する告知を掲載しました。この掲示板は 3M からのものですが、この情報はすべてのセルフコンテインド型 BI に適用されます。PCD パウチは、シールについても検査されるべきです。

一部の負荷でプラスチックに包まれている場合、EPCD をプラスチックの外側に配置することを推奨します。プラスチックは障壁を作り、1 層のプラスチックの下で EPCD を用いてバリデーションを行っても、1 人の技術者が 1 層のプラスチックを使用するが、別の技術者が 2 層または 3 層のプラスチック層を使用して、といったようなことがあります。再度繰り返しますが、一貫性は必須です。

これは非常に重要な資料であり、適切な PCD を選択するのに役立つはずですが、また、追加の情報を提供できる場合は、サイクルのパラメータ（EO 濃度、RH、温度、暴露時間）を教えてください。内部 BI の検証サイクルはありますか？ハーフサイクルまたはフルサイクルの暴露時間を教えてください。

**付録A** – Spore News Vol. 2 No. 2 ([https://raven-japan.jp/up\\_01/src/Number43.pdf](https://raven-japan.jp/up_01/src/Number43.pdf)) もご確

認下さい。

SLRに関連します。理論的殺滅時間におよそ8ログの減少まで、すべてのBIの完全な死滅を見始めることはありません。母集団 =  $1.0 \times 10^6$ 、D値 = 2.0分のBIの場合は、

$(\log 1.0 \times 10^6 - 2) \times 2.0 \text{ 分} = 8.0 \text{ 分} = \text{BIの9.999999\%は陽性となります} = 4\text{SLR}$  (これはCOAに記載されたサバイバルタイムの計算です)

$(\log 1.0 \times 10^6 - 1) \times 2.0 \text{ 分} = 10.0 \text{ 分} = 99.9\% \text{ のBIは陽性となります} = 5 \text{ SLR}$

$(\log 1.0 \times 10^6 - 0) \times 2.0 \text{ 分} = 12.0 \text{ 分} = 63\% \text{ のBIは陽性となります} = 6 \text{ SLR}$

$(\log 1.0 \times 10^6 + 1) \times 2.0 \text{ 分} = 14.0 \text{ 分} = 10\% \text{ のBIは陽性となります} = 7 \text{ SLR}$

$(\log 1.0 \times 10^6 + 2) \times 2.0 \text{ 分} = 16.0 \text{ 分} = 1\% \text{ のBIは陽性となります} = 8 \text{ SLR}$  (これは実験的な死滅時間に近い理論的な時間であるか、またはバイオロジカル・インジケータのBIER容器または $F_0$ 死滅時間内の全BIの死滅を最初に見た場合)

$(\log 1.0 \times 10^6 + 3) \times 2.0 \text{ 分} = 18.0 \text{ 分} = 0.1\% \text{ のBIは陽性となります} = 9 \text{ SLR}$

$(\log 1.0 \times 10^6 + 4) \times 2.0 \text{ 分} = 20.0 \text{ 分} = 0.01\% \text{ のBIは陽性となります} = 10 \text{ SLR}$  (これはCOAに記載されたキルタイムの計算です)

$(\log 1.0 \times 10^6 + 5) \times 2.0 \text{ 分} = 22.0 \text{ 分} = 0.001\% \text{ のBIは陽性となります} = 11 \text{ SLR}$

$(\log 1.0 \times 10^6 + 6) \times 2.0 \text{ 分} = 24.0 \text{ 分} = 0.0001\% \text{ のBIは陽性となります} = 12 \text{ SLR}$

上記の陽性BIの割合は、MPN法の式に基づいています。例えば、上述のBIを $1.0 \times 10^6$ の集団と6SLRで考えてみましょう。

6.0 SLRを適用し、BIの菌数が $1.0 \times 10^6$ の場合、63%の生存率になります。これは、MPNの式から計算されます。MPN =  $\ln(n/r)$  ここで、「n」は暴露されたBIの数であり、「r」は陰性のBIの数です。パーセンテージを得るために、「n」を100に設定し、「r」を解きます。63%の数値は、MPN=1.0=100の場合 (すなわち、BIの人口が正確に $1.0 \times 10^6$ で、6.0 SLRをBIに正確に適用した場合) です。こうして：

$$1.0 = \ln(100/r)$$

$$r = 100/\text{inv ln } 1.0$$

$$r = 100/2.718$$

$$r = 36.79$$

したがって、100の暴露された複製BIのうち、約37のBIが陰性であり、63のBIが陽性または63%の生存であることが予測されます。

複製BIが各ポイント地点で使用される場合、分数結果があるときに各地点で達成されるログの減少を計算できます。たとえば、1つの場所に菌数が $2.3 \times 10^6$ で10個のBIを配置し、5個のBIが陰性で、5個のBIが陽性だったとします。

$$\text{MPN} = \ln(10/5)$$

$$\text{MPN} = \ln(2)$$

$$\text{MPN} = 0.693$$

次に、この情報を使用して、テスト位置でのSLRを次の式で計算します。

$$\text{SLR} = \text{Log}_{10} N_0 - \text{Log}_{10} \text{MPN}$$

Where :

SLR = 孢子対数減少

$N_0$  = 試験成績書に記載された非暴露BIの初期孢子菌数

$$\text{SLR} = \text{Log}_{10} 2.3 \times 10^6 - \text{Log}_{10} 0.693$$

$$\text{SLR} = 6.362 - (-0.159)$$

$$\text{SLR} = 6.521$$

これは、このテスト場合では、6.521 SLRを達成したことを意味します。

MPNでSLRを計算するには、1つの場所で統計的な等価物または複数のBI（少なくとも3つのBI）を使用する必要があります。さまざまな場所にあるBIの結果を使用して、特定の場所でSLRを計算することはできません。理想的には、異なる濃度、異なる温度、異なるRHなどの異なる条件が滅菌チャンパー内に存在し得るため、サイクルを開発するには、複数のBIを複数の場所で使用することが理想的です。

※原文（英文）を翻訳しております。詳細につきましては原文をご確認ください。原文が必要の際にはお手数ですが、下記までお問い合わせください。

ご不明点、ご質問、製品のお問い合わせに関してはレーベン・ジャパン株式会社までお気軽にお問い合わせ下さい。

**レーベン・ジャパン株式会社** 埼玉県越谷市川柳町 3-110-8

TEL : 048-961-1781 FAX : 048-961-1782

メールでのお問い合わせ : [info@raven-japan.jp](mailto:info@raven-japan.jp)