

Spore News™

Volume 5, Number 6
November 2008



John R. Gillis, Ph.D.
President

Finding the "Worst Case" Location in Your Sterilization Load Just Got Easier

滅菌負荷の "ワーストケース"の場所を見つけてください

前回の Spore News は、バイオロジカル・インジケータ (BI) の D 値と Z 値を使用して、ダイナミックな生産プロセスの致死率を統合する方法を取り上げました。滅菌科学者/エンジニアにとっての次の課題は、滅菌装置およびそのそれぞれの負荷における「ワーストケースの場所 (Worst Case Location)」を特定することです。ワーストケースの場所は、「最も致命的でない」または「最も殺菌が困難な」場所と考えることができます。事実上すべての公表された滅菌基準は、滅菌の専門家がこの場所を特定し、プロセス検証中にそれに対して検証することを要求します。滅菌装置内でこのゾーンを識別することは非常に困難です。バリデーションの技術において「教育」されていないものは、負荷内に熱電対をランダムに分配し、隣接する機器より低い温度を読み取るように見える熱電対を選択することができます。1 回の運転で最低 10 個の熱電対を使用する場合、最も熱くなる位置を特定する感度は 10 分の 1 です。典型的な生産量には数千の製品が含まれています。したがって、10 の場所をテストすることは、場所を殺菌するワーストケースを見つけることは出来ません。

SGM 社 (現 : MesaLabs 社) は、殺菌剤負荷内の致死領域をグラフィカルに表現する Microsoft® Excel® アドインである Lethality Mapper™ プログラムを開発しました。これまでのアプローチは温度のみに基づいていました。Lethality Mapper™ は、致死率データ (生物学的 Z 値) を統合する F₀ 等価時間の使用を組み込んでいます。この手法は、最も致命的ではない場所を熱電動が最も遅い所を探すだけでなく、図形的にも探します。孢子致死性と物理的検査針測定値との統合により、この技術は、最も困難な場所を殺菌することを真実に評価します。致死量の値は Excel スプレッドシートに入力され、Lethality Mapper Program アドインでグラフ化されます。結果として生じる致死性マップは、BI の設置をどこに置くべきかを容易に決定することを可能にします。

Lethality Mapper™ は、以前のほとんどの人よりも多くの監視場所を必要とします。熱電対の監視位置の密度は、製品の位置の 11% から 2% に及ぶ場合があります。これは、使用される製品/パッケージの物理的なサイズに依存します。重要な点は、相互に近接している熱電対の位置を使用することです。物理的な間隔が近いほど、致死率マップはより正確になります。

センサークラスタリング技術は、各サイクルで検査針を再分配すること、または所与の検査針を 3 回繰り返すことよりも、このデータを収集する方がずっと容易です。すべてのセンサーを、移動が容易な 1 つのアレイ内でクラスタリングすることをお勧めします。このクラスタリングは、殺菌剤充填カートの物理的設計によって

規定されます。トレイとレイヤーはトレイごとに個別の製品パッケージと同様に定義されている可能性があります。11%のセンサー密度は、負荷内の9つの製品位置のそれぞれについて、検査された製品位置を監視します。4%のセンサー密度は、負荷内の25個の製品位置のそれぞれについて、検査された製品位置を監視します。2%のセンサー密度は、負荷内の49個の製品位置のそれぞれについて、検査された製品位置を監視します。密度が低下するにつれて、実際に負荷の中でワーストケースの場所を特定する精度が向上します。2%未満の密度では実際のワーストケースの場所を逃す可能性が増すためお勧めできません。センサーの密度は、製品の物理的サイズによって異なります。負荷の大きな領域を占める製品は、センサー密度が高くなります。小さな製品は、センサー間の距離が小さい場合、センサーの密度を低くすることができます。より多くの場所が監視されるほど、Lethality Mapper ソフトウェアは、より正確で正確なグラフィックを使ってワーストケースの場所を特定します。

複製滅菌サイクルが実行されると、負荷全体に簡単に再配置できる単一ゾーンに熱電対を配置します。これらのクラスター化された検査されたプロダクトアレイは、隣接するロード位置に「質量で」移動される。1ポジションあたり1サイクルしか必要ありません。たとえば、計装された製品ゾーンが全負荷の1/6しか占めない場合、この計測された製品アレイは追加の5つのゾーンのそれぞれに移動され、サイクルが繰り返されます。これは6つのデータセットを各サイクルに1つずつ提供します。

検査針の記録には、各位置の F_0 計算が含まれていなければなりません (Z 値は 10°C です)。これらの各値は、収集されたのと同じ向きで Excel スプレッドシートに入力されます。プログラムは、各検査値間の関係を計算します。この評価はグラフに印刷されます。また、この手法は、天気図や地形図上で観測される仰角線に見られる同型のパターンに似ています。この手法は、収集された特定の検査したデータポイントを変更しません。これらのポイント間に存在する条件を予測するだけです。

表面上、この技法は膨大な量の余分な作業のように見えます。実際にはそうではありません。第1の製品アレイを適切に計器化するには、かなりの時間がかかります。また、滅菌器の全負荷を設定するにはかなりの時間がかかります。これは、負荷の熱電対マッピングにも当てはまります。温度センサーはアレイ内の同じ製品パッケージの場所に留まり、この計装トレイは殺菌剤負荷内の他の場所に移動するだけであるため、効率が実現されます。サイクルが終了し、負荷が除去され、冷却され、製品アレイが再配置され、殺菌装置の負荷が殺菌装置に戻され、次のサイクルが開始されます。サイクル間の実際の所要時間は非常に速いです。

このプログラムは、サイクルの立ち上がりと立ち下りの動的部分を測定します。「定常状態」条件に達すると、致死率の蓄積はすべての製品ポジションで同じになります。したがって、定常状態条件が実現された直後に、露出された相を終了させることができます。従って、実際の露光時間は、完全な露光サイクルに比べて比較的短くなっています。サイクルの暴露段階の定常状態条件に到達することが重要です。この定常状態段階への5~10分で十分です。余分な時間は F_0 の値が大きくなりますが、これは場所間の

相対的な差にほとんど影響しません。すべてのサイクルでプロセス時間の露光時間を一定に保つことが重要です。このアプローチでは、1) 「立ち上がり」の動き、2) 定常状態の暴露、および 3) 「下降」の動きの 3 つのサイクルフェーズが必要です。製品の位置間の致死率の差は、定常状態への移行中および移行状態ではほぼ排他的に生じます。私たちはこの技術が、わずかに多くのスタートアップの努力を必要とすることになるが、はるかに大きなメリットがあることを見いだしました。

図 1,2 および 3 は、トレイ内の製品層に 16 個の熱電対を配置するときのさまざまな密度を示しています。この装着された製品トレイは、ロード中の異なる場所に順次移動され、マッピングプログラムに使用される完全なデータポイントのセットを提供します。

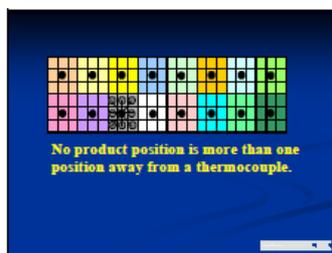


図 1

熱電対モニタリング密度 11%

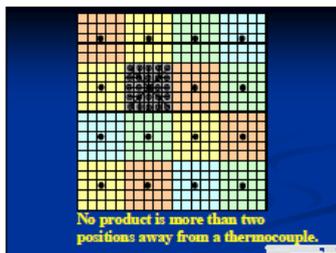


図 2

熱電対モニタリング密度 11%



図 3

熱電対モニタリング密度 2%

図 4~図 8 は、滅菌装置を通るプローブ製品アレイの動きを示しています。



図 4

それぞれのテストに使用された
計測された製品アレイ



図 5

計装された製品アレイは、
位置 2 に移動



図 6

2 番目の計装された製品アレイ



図 7

計装された製品アレイによって
占有されていた位置で交換された製品



図 8

完全にすべてがテストされるまで、計測された製
品アレイを移動し続けます。必要に応じて層を追
加します。5 つ以上の層を持つ負荷では、代替を
マップできます。

図 9,10 および 11 は、様々な検査針の密度で達成されるワーストケースでない場所を特定する精度を示します。ワーストケースの領域（濃い青色）は、11%の密度を使用すると非常に明白です。密度が2%に低下すると、それはますます小さくなります。

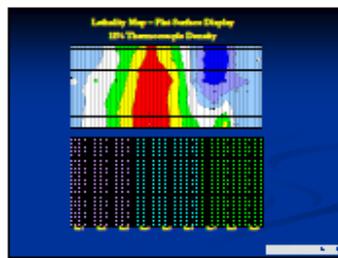


図 9

9 つのサイクルをマップレイヤーに使用

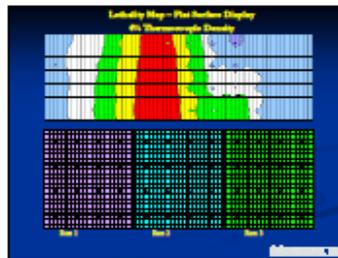


図 10

3 つのサイクルをマップレイヤーに使用

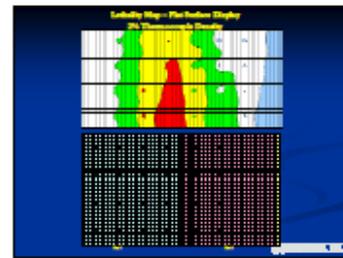


図 11

2 つのサイクルをマップレイヤーに使用

図 12 滅菌器の内側に積み重ねられたときの
負荷の複数の層を説明するためにどのように
グラフを生成することができるかを示します。

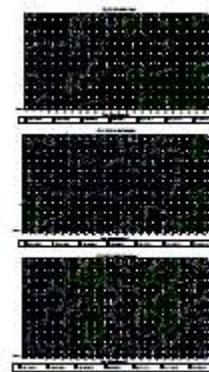


図 12

Lethality Mapper™ プログラムを使用して、これらの最も致命的でない区域を示すために立面図を表示することもできます（図 13）。

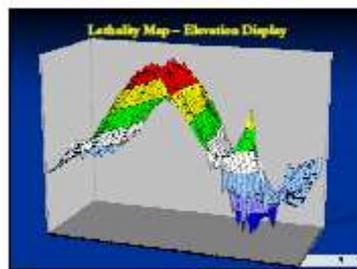


図 13

不完全なデータ配列をチャート化することは可能です、Lethality Mapper ソフトウェアは経験的なデータマトリクスからのギャップを埋めるように設計され（センサー測定）、チャンバー内の最も致命的でない場所を簡単に識別する 2 次元と 3 次元カラーチャートを作成します。このソフトウェアは、Excel に直接入力されたデータからこれらのチャートを標準の Excel オブジェクトとして作成するため、ユーザーは独自のデータ収集テンプレートを自由に作成および定義し、Microsoft Excel の完全な分析機能を利用できます。

図 14 は、制御された FT、Z 滅菌サイクルに曝露された 682 個の MagnaAmpBI のアレイのフルトレイ構成を用いた実際の図である。実際の BI を使用するときには、その特定の D 値と Z 値を使用することが重要です。このサイクルは、プラスとマイナスの BI ユニートを提供するように設計されています。孢子が殺された（無菌）BI は紫色です。少なくとも 1 つの生存孢子（非滅菌）を有する BI は、培養時に黄色に変わります。図 15 は、非滅菌 BI を囲む境界線で強調されています。これはまさに製品の滅菌があなたの生産用滅菌器で達成される方法です。一部の製品ユニットが最初に滅菌され、1 つのユニットが最後に滅菌されます。



図 14

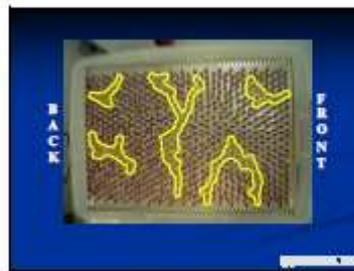


図 15

MagnaAmp は SGM Biotech 社（現 MesaLabs 社）の商標です。

図 16 は、11%の熱電対密度データから、特定の MagnaAmp D 値と Z 値に基づいて FT、Z を使用して生成された致死率マップです。陽性の BI は最も致死率の低い地域にあります。

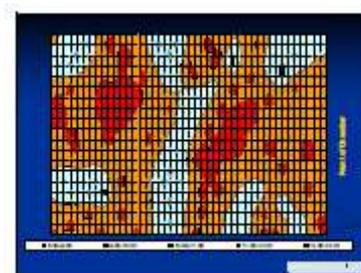


図 16

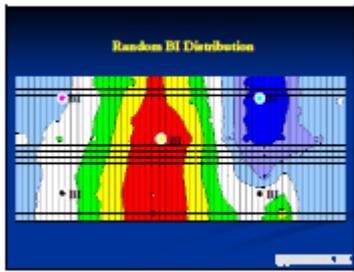


図 17

これらのマップが生成されると、BI チャレンジを最も致命的でないゾーンに配置することは簡単な作業になります。ISO 規格では、BI D 値の計算に使用される Limited Holcomb-Spearman-Karber 法が参照されています。この方法では、統計分析に真の再現が必要です。真の再現が使用されていない場合、統計分析は無効であり、計算値は意味がありません。これまでは、ロードのさまざまな位置に BI を分散して、前面、後面、右面、および左面、上、下、中央の位置をカバーするのが一般的でした（図 17）。このアプローチでは、プロセスに対する理解が不足していることについて多くのことを話しています。これは、ワーストケースの場所を見つけることを期待して実施されました。ワーストケースがどこにあるのか、私たちは本当に知りませんでした。これらの BI はすべて同じ滅菌サイクル内にあるため、「複製」として誤って想定されています。実際には、複製ではありません。致死率マップグラフ技法は、このタイプの配置は真の複製を生成しないことを示しています。この場合、2 つの BI ポジションが真の複製になります。他の 3 つの BI ポジションは、それぞれ「1」の複製です。

図 18 は、これらの致死率マップに基づいてプロセスに挑戦するために使用された BI のクラスタリングが真の統計的複製を提供することを示しています。この方法で収集されたデータにより、検証文書を正確かつ正式に解釈することができます。この技術は、プロセスが無菌性保証のための所定の仕様に準拠していることを支持するであろう。

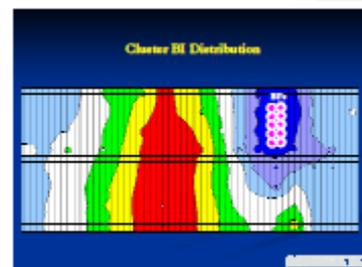


図 18

Lethality Mapper™ のグラフィックアプローチは、荷物の中で最も致命的でない場所を明確に特定し、BI 孢子の課題をどこに配置すべきかを適切に特定します。『一枚の絵は一千語に匹敵する』

Spore News を翻訳しております。原文は下記リンクでご確認できます。※日本語訳は原文解釈の参考としてご利用下さい。

<https://biologicalindicators.mesalabs.com/wp-content/uploads/sites/31/2014/07/Spore-News-Vol-5-No-6.pdf>

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

