



バイオバーデンと滅菌バリデーション

国立感染症研究所 佐々木次雄

1. バイオバーデンとは

医療用具の滅菌におけるバイオバーデン評価試験法であるISO11737-1規格では、バイオバーデン(bioburden)の定義を「製品及び/又は包装上に存在する生育しうる微生物の集団」としている。生育しうる微生物としては、細菌と真菌(カビ、酵母)を対象としている。

また微生物の集団の意味するところは、ISO11737-1規格では数だけであるが、日本薬局方の「最終滅菌法及び滅菌指標体」では、数と種類を指している。医薬品と医療用具とでは、バイオバーデンの管理目的を若干異にするように思える。非無菌医薬品(医薬品原料及び最終製品を含む)の場合、水分活性によっては汚染微生物が増殖する可能性があり、その結果、医薬品の薬効を損ね、患者の健康に悪影響をもたらす危険性がある。そのため、当該医薬品の品質、安全性、有効性を確保するためにはバイオバーデンを低く抑えると同時に有害微生物の混入を防止することが重要である。日本薬局方にはバイオバーデン評価試験法として「微生物限度試験法」があり、品目によってはバイオバーデンの許容限度値及び特定微生物(大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、サルモネラ)の非存在が規定されている。

医療用具の場合、バイオバーデンの限度値管理は滅菌処理された製品の無菌性保証水準(SAL)をより確かなものにするために向けられ、バイオバーデン数の管理に関しては一般に医薬品に対するものより厳しいものがある。最終滅菌法を適用できる医療用具の場合 $SAL < 10^{-6}$ を達成させるのは特段難しくはないが、最終滅菌法を適用できない多くの医薬品の場合、無菌操作法によって医療用具並みの無菌性保証水準の製品を製造するのは困難である。無菌性保証水準に関して言えば、両者の間に今なお大きな隔りがあるが、アイソレーター/バリアシステム技術等により、医薬品の無菌性保証水準も $SAL < 10^{-4} \sim 10^{-6}$ 時代に入りつつある。

2. バイオバーデンと滅菌条件

被滅菌物が最終容器又は包装に収まった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅が定量的に測定又は推測できる滅菌法を「最終滅菌」といい、通例、 $SAL < 10^{-6}$ が得られる条件で滅菌を行う。物理的及び/又は化学的滅菌剤による微生物の死滅速度は、しばしば対数関係にある。このことは、最終滅菌を施しても一定の確率で微生物が生存しているであろうことを示している。最終滅菌法において、 $SAL < 10^{-6}$ を保証する滅菌条件の設定法としては、ハーフサイクル法、オーバーキル法、バイオバーデンとバイオロジカルインジケーター(BI)の併用法、絶対バイオバーデン法などがある。被滅菌物の特性等から判断し、これらの中から適当な滅菌条件が選択される。バイオバーデンの管理が特に重要な滅菌条件設定法としては、バイオバーデンとBIの併用法及び絶対バイオバーデン法がある。

[a] バイオバーデンとBIの併用法

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標準偏差の3倍を加えたものを、通例、最大バイオバーデン数と見なし、目標とする滅菌保証水準を基に、BIを用いて滅菌時間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りに調査し、検出菌の当該滅菌剤に対する抵抗性測定も定期的の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。

[b]絶対バイオバーデン法

滅菌前製品や製造環境から検出された菌について、当該滅菌剤に対する抵抗性調査を行い、その中から代表的な抵抗性菌を選び、そのD値を用い、滅菌前製品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標準偏差の3倍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剤に対する抵抗性測定を頻繁に行う必要がある。放射線滅菌においては、製品当りの平均バイオバーデン値を2個以下に管理できるなら、15kGyの低線量照射も許容される方向にある。

3. 滅菌バリデーションとパラメトリックリリース

医療用具に対する滅菌バリデーション基準(平成9年、厚生省薬務局長通知)には、「滅菌バリデーションは、製造所の滅菌に係る構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が無菌性を保証することを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する医療用具の無菌性を恒常的に保証できるようにすることを目的とする」と記されている。

すなわち、滅菌工程については $SAL < 10^{-6}$ という無菌性が恒常的に達成されることを、科学的根拠、妥当性をもって「検証」し、検証した結果については、考察、判断、承認し、それらを「文書」とし、継承しなければならないことを示している。滅菌工程の欠陥は、製品に対する無菌試験等では検出されず、製品を使用して初めて現れてくるものである。このような工程を、ISO9000では「特殊工程」と呼んでおり、厳しい「検証」が求められている。最終滅菌された医療用具については無菌試験を実施しないで出荷する「パラメトリックリリース」の考えが導入されつつある。医薬品分野においてもICHで検討された「規格及び試験方法に関するガイドライン」を受け、日本薬局方の通則第4項に「製品の製造工程バリデーションあるいは製造工程の管理データにより品質が薬局方に適合することが保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格項目の一部について試験を省略することができる」というパラメトリックリリースの考えが導入される予定である。

4. バイオバーデンの許容値

滅菌前医療用具のバイオバーデン値は、日本では一般に < 100 個/製品が求められている。非無菌医薬品のバイオバーデン値に関しては、国際的な調和規格はないが、USPから提案されている“局方品目の微生物学的特性”【表2】を参考に将来的には全ての非無菌医薬品にバイオバーデン規格値が設定されていくものと考えられる。バイオバーデンの測定法に普遍的なものはないが、可能な限り実際のバイオバーデン数を反映できる回収法及び測定法を適用しなければならない【図1】にバイオバーデン推定法の概略を示す。

参考文献

- 1) 日本薬局方第十三改正第一追補「最終滅菌法及び滅菌指標体」
- 2) ISO11737-1 医療用具の滅菌－微生物学的方法－第1部：製品上の微生物群の推定
- 3) 佐々木次雄編：ISO規格に準拠したバイオバーデン試験法及び環境微生物試験法、日本規格協会(1996年)
- 4) 佐々木次雄、中村晃忠、三瀬勝利編：日本薬局方に準拠した滅菌法及び微生物殺滅法、日本規格協会(1998年)

表1 ISO11737-1(バイオバーデン試験法)を採用した国内基準、ガイドライン等

名 称	収載基準等	収載年
最終滅菌法及び滅菌指標体	日本薬局方	1998年
最終滅菌医薬品の無菌性保証	日本薬局方	1999年(予定)
滅菌バリデーション基準	薬務局長通知	1997年
放射線滅菌バリデーションガイドライン	監視指導課長通知	1998年
高圧蒸気滅菌バリデーションガイドライン	監視指導課長通知	1998年
エチレンオキサイドガス滅菌バリデーションガイドライン	監視指導課長通知	1998年

表2 USP[1111]に提案された局方品目の微生物学的特性(1996年)

種類	総好気性菌数 (cfu/g or mL)	酵母及び真菌数 (cfu/g or mL)	非存在微生物の例
吸入剤	<10	<10	大腸菌 緑膿菌 サルモネラ
腔腔	<100	<10	大腸菌 黄色ブドウ球菌 緑膿菌 <i>Candida albicans</i>
鼻/耳/直腸/局所剤	<100	<10	大腸菌 黄色ブドウ球菌 緑膿菌
経口服液剤	<100	<10	大腸菌 サルモネラ
経口固形剤	<1000	<100	大腸菌 サルモネラ

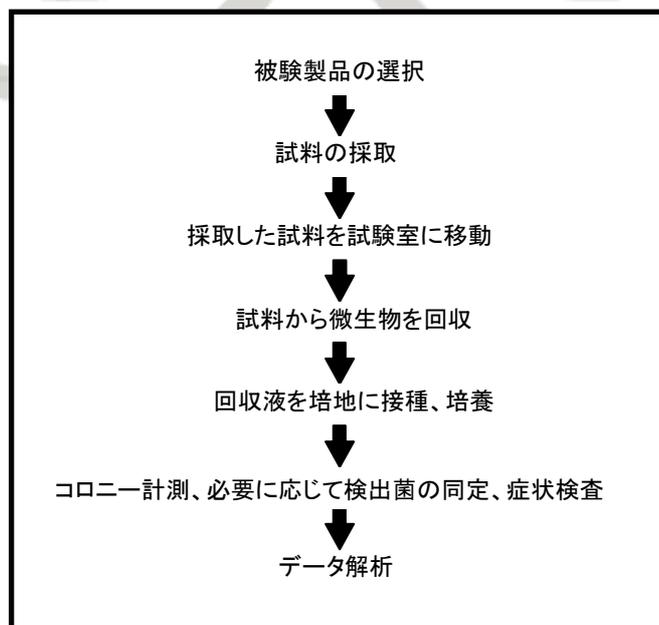


図1 バイオバーデン値の推定手法