

# 2011年版 社団法人 日本透析医学会 「エンドトキシン捕捉フィルタ(ETRF)管理基準」

2011 JSDT

## “Standard for Handling of Endotoxin Retentive Filter(ETRF) for Dialysis and Related Therapy”

川西 秀樹<sup>\*1</sup> 政金 生人<sup>\*1</sup> 峰島 三千男<sup>\*1</sup> 武本 佳昭<sup>\*1</sup>  
内野 順司<sup>\*1</sup> 星野 武俊<sup>\*1</sup> 井越 忠彰<sup>\*1</sup> 平方 秀樹<sup>\*2</sup>  
秋澤 忠男<sup>\*3</sup>

日本透析医学会 血液浄化療法の機能・効率に関する学術小委員会  
ETRF 管理基準作成ワーキンググループ<sup>\*1</sup>  
同学術委員会委員長<sup>\*2</sup> 同理事長<sup>\*3</sup>

### 序 エンドトキシン捕捉フィルタ (endotoxin retentive filter : ETRF) 管理基準の概要

#### 背景と目的

透析液の汚染は透析治療の生体適合性を損なう重要な因子であり、とくに生物学的汚染はエンドトキシン (endotoxin : ET) などの強力な生理活性により、透析アミロイド症や栄養障害などを惹起する重要な要因の一つであると認識されている<sup>1)</sup>。わが国は諸外国に比し高透過型ダイアライザの使用頻度が著しく高く、透析液の細菌汚染が起きた場合にその影響を受けやすい。また、わが国の多くの透析施設では多人数用透析液供給装置 (central dialysis fluid delivery system : CDDS) が使用されており、諸外国で用いられている個人用透析装置にくらべて生物学的汚染制御に弱点を抱えているのではないかと懸念されている。ET 捕捉フィルタ (endotoxin retentive filter) は透析液の生物学的水質を高めるために必須であるが、適切に取り扱われないと汚染源となるリスクがある<sup>2)</sup>。つまり ETRF は透析液清浄化の最終の安全弁であるが、ETRF を設置するだけで十分とはならず、ETRF より上流の水質管理がむしろ重要である。2008 年、(社)日本透析医学会は透析液水質基準を定めたが、その中で ETRF の取り扱いについて、製造業者の定めた使用方法に従うとのみ言及した<sup>3)</sup>。しかしながら、現時点で ETRF の取り扱いについて、日本医療器材工業会から統一した基準が提示されてはならず、それぞれの製品がそれぞれの透析施設において独自の方法で使用されている。この現状をふまえ日本透析医学会は、安全で安定した透析液の作製のため ETRF 管理の標準化が必要と判断し、学会独自の ETRF 管理基準の策定を行った。

#### 管理基準作成工程

ETRF 管理基準策定ワーキンググループのメンバーは日本透析医学会学術委員会血液浄化療法の機能・効率に関する小委員会を中心に、日本医療器材工業会、日本臨床工学技士会から代表を得て組織された。ETRF 管理に関するエビデンスレベルの高い報告は少なく、また、わが国で主流の CDDS は欧米では殆ど使用されておらず、諸外国のエビデンスや基準を参考にするには大きな障壁があった。そのため本管理基準の策定に当たって、日本臨床工学技士会や日本 HDF 研究会など関連諸学会との共同研究の結果や、日本医療器材工業会基準、透析関連の ISO 基準を参照しながら専門家の意見としてまとめ、第 55 回日本透析医学会学術集会・総会におけるコンセンサスカンファランスを経て策定した。

## (社)日本透析医学会 ETRF 管理基準作成ワーキンググループ委員名簿

委員長	川西 秀樹	あかね会土谷総合病院
学術委員会委員長		
	平方 秀樹	福岡赤十字病院
委員	秋葉 隆	東京女子医科大学
委員	井越 忠彰	日機装株式会社 (日本医療器材工業会)
委員	内野 順司	みはま病院 (日本臨床工学技士会)
委員	川崎 忠行	前田記念腎研究所臨床工学部 (日本臨床工学技士会)
委員	久野 勉	池袋久野クリニック
委員	佐藤 隆	偕行会名港共立クリニック
委員	篠田 俊雄	河北葦クリニック
委員	武本 佳昭	大阪市立大学
委員	土田 健司	川島会川島病院
委員	友 雅司	大分大学
委員	深澤 瑞也	山梨大学
委員	星野 武俊	明理会中央総合病院 (日本臨床工学技士会)
委員	政金 生人	清永会矢吹嶋クリニック
委員	水口 潤	川島会川島病院
委員	峰島三千男	東京女子医科大学
委員	山下 明泰	湘南工科大学

(敬称略 五十音順)

## 委員会・コンセンサスカンファランスの開催記録

第1回委員会	平成21年2月6日
第2回委員会	平成21年8月21日
第3回委員会	平成22年1月29日
第4回委員会	平成22年4月3日
第55回日本透析医学会学術集会 ETRF コンセンサスカンファランス	平成22年6月19日 神戸
第5回委員会	平成22年8月20日
第6回委員会	平成23年1月14日

## 目 次

序 エンドトキシン捕捉フィルタ (endotoxin retentive filter : ETRF) 管理基準の概要	977
ETRF 管理基準作成ワーキンググループ委員名簿	978
委員会・コンセンサスカンファレンスの開催記録	978
ETRF 管理基準	
第 1 章 ETRF 管理基準の概要	980
1.1. ETRF 管理基準の目的	980
1.2. 適用・除外規定	980
第 2 章 立脚する参考文献	980
第 3 章 用語・略号の定義	980
第 4 章 日本透析医学会「透析液水質基準」のまとめ	980
4.1. バリデーションによる透析液水質管理	980
4.2. 透析液水質基準	981
4.3. 各透析液基準の適用される透析条件	981
4.4. 透析液水質管理基準	981
第 5 章 ETRF の定義と望まれる性能	982
第 6 章 ETRF 性能評価法	982
第 7 章 ETRF 取扱い基準	983
7.1. ETRF の設置条件	983
7.2. ETRF の洗浄・消毒	983
7.3. ETRF の使用期間	983
7.4. ETRF のモニタリング・耐久性試験	984
7.5. 管理記録	984
第 8 章 補足事項	984
A. ETRF 管理基準が必要とされる理論的根拠	984
B. 日本医療器材工業会自主基準 ETRF 性能評価法	986
第 9 章 参考文献	989

## ETRF 管理基準

### 第 1 章 ETRF 管理基準の概要

#### 1.1. ETRF 管理基準の目的

この ETRF 管理基準は、日本透析医学会の「透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008」で示された超純粋透析液を恒常的に得ることを目的としたものである。この目的を達成するため、ETRF 製造業者に対しては ETRF の具備すべき出荷時の細菌および ET の捕捉性能を、透析施設には安全で効果的な ETRF の使用管理方法を呈示するものである。

#### 1.2. 適用・除外規定

この管理基準は CDDS あるいは個人用透析装置のいずれかにおいて、透析用監視装置のダイアライザ直前に装着された ETRF のみを対象として策定されたものである。よって多人数用透析液作製ライン上にある大容量の ETRF には適用されない。また医療機器として承認を受けた透析装置の部分品として存在しているものは、製造業者によるバリデーションの範疇であり本管理基準は適用されない。

### 第 2 章 立脚する参考文献

この管理基準の運用は以下の参考文献に準拠して行

う。

- 1) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 政金生人, 友雅司, 川崎忠行, 西沢良記: 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 透析会誌 41: 159-167, 2008 [3]
- 2) 秋澤忠男, 川西秀樹, 平方秀樹, 水口 潤, 川崎忠行: オンライン HDF/HF 治療への使用を意図した人工腎臓装置と水質基準に関し要求される事項 (要求事項) の提言. 透析会誌 42: 419-422, 2009 [4]

### 第 3 章 用語・略号の定義

表 1 に記す。

### 第 4 章 日本透析医学会「透析液水質基準」のまとめ

本章においては、ETRF 管理基準の理解を助けるために 2008 年に日本透析医学会が策定した透析液水質基準<sup>3)</sup>を解説する。

#### 4.1. バリデーションによる透析液水質管理

透析液水質管理はバリデートされた透析液作製システムで行う。

表 1 用語・略号の定義

略号・用語	日本語表現・意味
CDDS : Central dialysis fluid delivery system	多人数用透析液供給装置
CFU : colony forming unit	細菌数の単位 CFU/mL と表記
EDTA : European Dialysis Transplant Association	ヨーロッパ透析移植会議
ET : endotoxin	エンドトキシン
ETRF : endotoxin retentive filter	エンドトキシン捕捉フィルタ
HD : hemodialysis	血液透析
HDF : hemodiafiltration	血液透析濾過
HF : hemofiltration	血液濾過
ISO : International Organization for Standardization	国際標準化機構
JIS : Japanese Industrial Standard	日本工業規格
JSdT : Japanese Society for Dialysis Therapy	日本透析医学会
LRV : logarithmic reduction value	常用対数減少値
R2A : Reasoner's Agar No. 2	細菌培養の寒天培地の種類, R2A 培地と表記
RO : reverse osmosis	逆浸透
TGEA : Tryptone Glucose Extract Agar	細菌培養の寒天培地の種類, TGEA 培地と表記
UPD : ultrapure dialysis fluid	超純粋透析液

## 解説

透析施設は透析液製造所としての側面を持ち、最終的な透析液の品質について責任を有する。そのため、透析液清浄化においては事業所と同様に製造責任者、各工程管理者などの設定が必要となり、バリデートされた透析液作製システムを構築することにより透析液の品質を管理しなければならない。

### 4.2. 透析液水質基準

透析療法に使用される水は以下に示すように四つのカテゴリーに分けて生物学的汚染についての水質基準が決定されている。

- ・ 透析用水                    細菌 100 CFU/mL 未満  
                                  ET 0.050 EU/mL 未満
- ・ 標準透析液                細菌 100 CFU/mL 未満  
                                  ET 0.050 EU/mL 未満
- ・ 超純粋透析液            細菌 0.1 CFU/mL 未満  
                                  ET 0.001 EU/mL(測定感度)未満
- ・ オンライン補充液        無菌かつ無発熱物質 (ET)  
                                  細菌数  $10^{-6}$ CFU/mL 未満  
                                  ET 0.001 EU/mL(測定感度)未満

## 解説

上記基準を維持するためのアクションレベル（汚染が基準値より高度になる傾向を抑止するために、措置を講じる必要がある汚染度）は施設の汚染状況に合わせて設定されるが、日本透析医学会としては上限値の50%を推奨している。しかし、細菌数  $10^{-6}$ CFU/mL 未満、ET 0.001 EU/mL 未満（測定感度未満）についてアクションレベルを設定することはできない。オンライン補充液の基準値はバリデーションにより達成される理論的な数値であり、最終 ETRF 直前の透析液を超純粋透析液とし、それに加えて ET レベルで常用対数減少値 (LRV) 3, 細菌レベルで LRV 7 の機能を有する最終 ETRF を設置して  $10^{-6}$ CFU/mL の水質を担保する。

### 4.3. 各透析液基準の適用される透析条件

#### 4.3.1. 標準透析液

- ・ 血液透析を行う場合の最低限の水質である。

#### 4.3.2. 超純粋透析液

- ・ オンライン補充液を作製する。
- ・ 透析液、逆濾過透析液を積極的に用いる透析装置(全自動透析装置など)、プッシュアンドプル HDF 透析装置、内部濾過促進型透析にとどまらず、基本的にすべての血液透析療法に推奨される。

#### 4.3.3. オンライン補充液：オンライン HDF/HF

### 4.4. 透析液水質管理基準

#### 4.4.1. 測定方法

- ・ ET の測定はリムルス試験法（比濁法、比色法）を用いる。
- ・ 細菌検出は培地：R2A（Reasoner's Agar No.2）と TGEA（Tryptone Glucose Extract Agar）などの寒天平板培地を基本とするが、同等の感度を有すると証明されたものについての使用は可能である。培養条件：R2A と TGEA を用いる場合には 17~23°C で 7 日間とする。

#### 4.4.2. 採取部位

- ・ 透析用水：逆浸透（Reverse Osmosis：RO）装置後
- ・ 透析液：ダイアライザ入口  
注）プッシュアンドプル透析装置を用いる場合にはダイアライザ出口

- ・ オンライン補充液：補充液抽出部位

#### 4.4.3. 採取日：最大間隔透析開始前（通常は月曜日）

#### 4.4.4. 測定頻度（ET, 細菌）

- ・ 透析用水：3 か月ごと（基準値を遵守している場合）、基準を満たしていない場合は 1 か月ごと。
- ・ 標準透析液：毎月、少なくとも末端透析装置 2 基が試験され各装置が少なくとも年 1 回試験されるように装置を順番に、その透析液を測定する。
- ・ 超純粋透析液を通常の透析に用いる場合（内部濾過促進型透析も含む）：標準透析液と同じ。
- ・ オンライン補充液を作製する透析液、逆濾過透析液を積極的に用いる透析装置：システムが安定するまでは 2 週間ごと、透析液製造者によってバリデートされたと判断された後は、毎月少なくとも末端透析装置 2 基が試験され各装置が少なくとも年 1 回試験されるように装置を順番に、その透析液を測定する。
- ・ オンライン補充液 ET：システムが安定するまでは 2 週間ごと、透析液製造者によってバリデートされたと判断された後は毎月、すべての末端透析装置の補充液を測定する。
- ・ オンライン補充液細菌： $10^{-6}$ CFU/mL の測定は不可能であり、最終フィルタ直前の透析液は超純粋透析液基準を担保する。透析装置末端透析液およびオンライン補充液はシステムが安定するまでは 2 週間ごと、透析液製造者によってバリデートされたと判断された後は毎月、少なくとも末端透析装置 2 基が試験され各装置が少なくとも年 1 回試験されるように装置を順番に、最終フィルタ直前の透析液と補充液を測定する。

## 第 5 章 ETRF の定義と望まれる性能

- 5.1. ETRF とは一般的に透析液の清浄化を目的に ET や微生物を除去するためのフィルタを指し、本管理基準では、透析用監視装置のダイアライザ直前に設置された ETRF について言及する。
- 5.2. ETRF 前で日本透析医学会基準の標準透析液の水質を前提として、超純粋透析液を得るためには、常用対数減少値 (logarithmic reduction value : LRV) で、ET は 2 以上、細菌は 4 以上の性能を維持すべきである。

## 解説

本基準ならびに、ISO で示された ETRF の定義は、表現こそ違え、透析液清浄化を目的として使用されるフィルタのことを指し、細菌ならびにエンドトキシンの透過を阻止することを目標としている点で共通である。(第 8 章 補足 A を参照) したがって、本管理基準における ETRF の定義は 5.1. 「ETRF とは透析液の清浄化を目的にエンドトキシンや微生物を除去するためのフィルタをいう」とした。

本管理基準では 4.2 で示した日本透析医学会の透析用水ならびに標準透析液の水質基準 (細菌 100 CFU/mL 未満, ET 0.050 EU/mL 未満) をすでに確保していることを前提にしている。したがって、最終ラインに設置すべき ETRF に求められる性能は、フィルタ通過後に「超純粋透析液」の水質基準 (細菌 0.1 CFU/mL 未満, ET 0.001 EU/mL (測定感度) 未満) を満足することになる。安全率を考え、本 ETRF に求められる性能としては、5.2. 「ETRF 前で日本透析医学会基準の標準透析液の水質が確保されていることを前提として、超純粋透析液を得るためには、LRV で ET は 2 以上、細菌は 4 以上の性能を維持すべきである」とした。なお、ETRF は ET や細菌を濾過や吸着 (付着) を原理として分離・除去することを目的として開発されたものである。したがって、その性能評価にあたっては通常の限外濾過や精密濾過フィルタの分離理論に準拠した考え方が基本となるが、分離能のみならずその耐久性についても配慮する必要がある。

## 第 6 章 ETRF 性能評価法

6. 日本医療器材工業会自主基準
- 6.1. 評価は細菌および ET について実施する。
- 6.2. 細菌試験には *Brevundimonas diminuta* を使用し、培養条件は、JIS K 3823 に準ずる。ET は局方 ET 標準品または力価検定品を使用する。
- 6.3. 細菌試験液は  $10^6$  CFU/mL 以上、ET は 10 EU/mL 以上に調製する。
- 6.4. 捕捉性能は LRV で表し、LRV○○以上と整数で表記する。

## 解説

限外濾過モジュールに関する細菌および ET の阻止性能試験方法が JIS 規格として発行されている (細菌 : JIS K3823<sup>5)</sup>, ET : JIS K 3824<sup>6)</sup>). これらの規格に準じ、ETRF の細菌および ET 阻止性能試験方法を日本医療器材工業会の自主基準として作成し、同会のホームページに公開した (2010 年 7 月に掲載)。 (第 8 章 補足 B を参照)

試験に用いる細菌は、*Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146 または NBRC 14213) とし、試験前に準備する試験菌の培養条件および試験で採取したサンプル液の培養条件は、JIS K 3823 に準じる。また、試験に用いる ET は、局方に定められた ET 標準品、または、その ET 標準品を用いて力価を検定された市販の ET を用いてもよい。

試験に用いる試験液は、細菌、ET ともあらかじめ濃厚液を作製した後、所定の濃度の試験液に調整する。

フィルタの阻止能性能は LRV で表す。細菌の場合は、試験液 1,000 mL 中の細菌数と濾過液 1,000 mL 中の細菌数の比の常用対数で表す。また、ET は、試験液中の ET 濃度と濾過液中の ET 濃度の比の常用対数で表す。細菌、ET のいずれも LRV 値は整数表記とする。

LRV の値は、それを算出する式から明らかなように、試験液中の細菌数または ET 濃度に大きく依存している。そのため、算出された数値の大小で性能の優劣をつけることに意味を持たないが、ある一定以上の性能を有していることを示す指標となる。具体的には、試験液調整の若干のパラツキを考慮して、細菌では LRV 8 以上、ET では LRV 3 以上を確保できるように、試験液の細菌数、ET 濃度を定めている。

## 第 7 章 ETRF 取扱い基準

### 7.1. ETRF の設置条件

- 7.1.1. ETRF の設置方法は製造業者の使用説明書を遵守する。
- 7.1.2. 超純粋透析液を得るために ETRF 入口側透析液は、日本透析医学会基準の標準透析液水質を担保することを推奨する。

#### 解説

2010 年 12 月現在、日本国内で販売されている ETRF は数種類あり、性能や使用方法が異なっている<sup>7)</sup>。製品により設置方法や消毒剤の要求事項、使用期間などが違うため、使用説明書を精読する必要がある。以下に ETRF 設置方法の原則的な事項について解説を加える。

1. 濾過方法は、内外濾過と外内濾過に分かれているため、用いる ETRF の使用説明書を遵守することが必要である。
2. ETRF は、同社専用ホルダー以外との接続不可、あるいは同社装置で専用接続が必要と記載のある製品もあるため、使用説明書を遵守した設置方法が必要である。

現在市販されている ETRF の LRV は、ET で 3 以上、細菌で 7 以上である<sup>7)</sup>。そのため ETRF を設置し、入口側透析液の水質基準を日本透析医学会基準 2008<sup>3)</sup>の標準透析液（細菌数 100 CFU/mL 未満，ET 0.050 EU/mL 未満）で担保すれば、濾過後のダイアライザ入口では同基準の「基本的に全ての血液透析療法に推奨される」超純粋透析液基準（細菌数 0.1 CFU/mL 未満，ET 0.001 EU/mL 未満）を達成可能である。

### 7.2. ETRF の洗浄・消毒

- 7.2.1. 透析装置の洗浄・消毒は、透析装置製造業者が推奨する洗浄・消毒方法を遵守する。
- 7.2.2. ETRF の洗浄・消毒工程時では、中空糸内側と外側を洗浄・消毒する。
- 7.2.3. 製造業者推奨以外の洗浄・消毒方法を選択する場合は、自施設で ETRF の耐久性試験を実施し安全性を担保する。

#### 解説

ETRF の性能は、洗浄・消毒剤の種類、濃度、消毒時間などに影響を受けるため、製造業者推奨の洗浄・消毒方法を遵守する。製造業者は耐久性試験として、推奨する洗浄・消毒方法を用いて使用した ETRF を対象に LRV を測定し、安全係数 1~2 を見込んだ期間を推奨使用期間として安全性を保証している。

ETRF は、一般的に全濾過で使用するため膜面に細菌や ET が堆積すると、処理水（透過側）の細菌や ET 濃度が高値となりかねない。そのため、消毒により細菌や ET を失活、分解し、フラッシングにて洗い流す。フラッシングは、洗浄・消毒工程で ETRF 内の流路を切換えて、ETRF の原水側を十分な流速と流量で洗浄することを推奨する。

製造業者推奨の洗浄・消毒法以外を選択する場合は、透析機器安全管理委員会がその安全性の責任を持たなければならない。安全性の担保のためには、耐久性試験結果の LRV に、洗浄・消毒剤の残留性、物理・化学的薬剤耐久性などの試験結果が追加される。洗浄・消毒剤製造業者や ETRF 製造業者と相談のうえ透析機器安全管理委員会で洗浄・消毒方法について検討することを推奨する。

### 7.3. ETRF の使用期間

- 7.3.1. ETRF に流入する透析液が日本透析医学会の透析液水質基準における、標準透析液を担保できない場合は、製造業者の推奨する使用期間を遵守する。
- 7.3.2. 標準透析液以上の水質が維持されている場合、ETRF の使用期間は透析機器安全管理委員会が定める。

#### 解説

製造業者は ETRF の耐久性試験を実施し、安全係数 1~2 を見込んだ期間を推奨使用期間と定め安全性を保証している。しかし、ETRF の唯一のモニタリングでもあるリークテストは、膜孔径拡大によるリークを検出することはできない。そのため、施設の透析液が標準透析液の基準（ET：0.05 EU/mL，生菌数：100 CFU/mL）を担保できない場合は、安全性を優先し製造業者推奨の使用期間を遵守する。

標準透析液以上の水質が維持されている施設が製造業者推奨の使用期間よりも長期に ETRF を使用する場合は、その安全性に関して透析機器安全管理委員会が

責任を持たなければならない。ETRFの安全性を担保するには、自施設の使用条件下で耐久性試験を実施し必要なLRVを担保するだけでなく、膜およびモジュールケースの材質の物理・化学的耐久性などを製造業者と相談のうえ使用期間について検討することを推奨する。

#### 7.4. ETRFのモニタリング・耐久性試験

- 7.4.1. 製造業者推奨以外の使用条件下で使用する場合は、施設でETRFの耐久性試験を施行し安全性を担保する。
- 7.4.2. 施設における耐久性試験は、交換時にランダムサンプリングで行う。
- 7.4.3. 施設における耐久性試験の方法は、6.1に準じた方法で行うが、試験液は各施設原水中に含まれるETを用いる方法も考えられる。その場合ET濃度は10 EU/mL以上に設定する。
- 7.4.4. 超純粋透析液を得るためのETRFの性能は5.2を満たす必要がある。

#### 解説

製造業者の推奨する消毒剤および消毒方法以外を選択する場合、ETRFの耐久性は各施設で検証する必要があるため、必要最小限の施設負担で継続できる方法が好ましい。性能試験に用いる標準ETは大腸菌(*Escherichia coli*)由来であるが、施設の透析液に含まれる細菌は*Pseudomonas*属がほとんどである。そのため、各施設の原水に含まれるETを用いた耐久性試験が考えられ、コスト的にも安価で継続が容易である。しかし、ETの凝集状態やサイズが、6.で示された試験法でのそれらと異なることがあり得ることに留意する必要がある。

#### 7.5. 管理記録

- 7.5.1. ETRFの使用に際し、洗浄・消毒の実施記録と使用洗浄・消毒剤、濃度、頻度、時間、温度などを記録し、最低3年間保管することを推奨する。

#### 解説

本邦の透析システムはCDDSが大多数を占めているが、本管理基準は、CDDSあるいは個人用透析装置

において、透析用監視装置でダイアライザ直前に設置されたETRFを対象としている。そのため透析用監視装置の管理記録に付随したETRFの管理記録(ETRF Lot No, 設置年月日, 廃棄年月日)に加え、洗浄・消毒を行うシステム全体の使用洗浄・消毒剤、濃度、頻度、時間、温度などを合わせて記録する必要がある。この場合、医療法施行規則では、診療録以外の検査記録や画像写真、手術所見など「診療に関する諸記録」は病院に対し2年間の保存が義務付けられているが、2008年の本会透析液水質基準に準拠して、関係文書は作成の日から3年間またはETRFの有効期間に加え1年間は保存されなければならない。記録した資料は透析液安全管理責任者が保管・管理し、透析機器安全管理委員会に報告する。

## 第8章 補足事項

### A. ETRF管理基準が必要とされる理論的根拠

#### A1. 超純粋透析液とETRF発展の歴史

透析液の細菌学的汚染が透析低血圧だけでなく、透析アミロイド症など遠隔期合併症の原因の一つであると認識されたのは、1991年Baz<sup>8)</sup>の報告以来である。彼らはそれまで使用していた透析液に限外濾過フィルタを三重に装着し“Ultrapure dialysate: UPD”超純粋透析液を作製し、透析アミロイド症の発症を著しく遅延させることに成功した。それ以来、透析液の細菌学的汚染を防止することの重要性が認識され、その有効な手段としてETRFの必要性が認識されるに至った。

Bazらは三重のETRFを経た透析液をUPDとよんだが、その水質に厳格な定義を定めてはいなかった。一方Ledeboら<sup>9)</sup>はオンラインHDFを発展させる過程において、オンライン補充液の理論的保証水準を $10^{-6}$ と定め、これを達成するために必要な最終フィルタ前の水質をET測定感度未満、細菌数 $10^{-1}$ CFU/mLと規定し、これをUPDと定義した。通常のETRFのLRVはETで3、細菌で7を具備しているため、オンライン補充液の保証水準は $10^{-8}$ となり、突発的な汚染が起こっても置換液水質の安全性を担保できるという理論である。これ以降UPDの定義はET測定感度未満、細菌数 $10^{-1}$ CFU/mLで定まったが、あくまでもオンライン補充液作製のための必要要件といった概念的な存在であった。UPDが実臨床で必要な透析液水質として認識されるのは、2002年のEDTAのガイドライン<sup>10)</sup>以降であり、わが国の透析液水質基準<sup>3)</sup>にも採



用された。Ledeborらはオンライン補充液作製のための最終フィルタはディスポーザルであり、常にETと細菌に対するLRVは新品としての性能を有していることを前提としていたが、UPD作製のためのETRFはいずれの国でもリユースされており、恒常的にUPDを作製するための適切なETRF管理基準が必要となった。

## A2. CDDSにおけるETRF管理基準の必要性

一般的にCDDSは社もしくは複数の製造業者の装置により構成されており、生物学的汚染制御に弱点を抱えると指摘されていた。このような背景で日本透析医学会は2006年末の統計調査から透析液の細菌学的汚染の現状調査を開始した。その結果透析液ET濃度50 EU/mL未満は89%の施設で達成されており、CDDSの透析液水質は世界的に非常に高いレベルにあることが明らかになった<sup>2)</sup>。しかしETの検査頻度は当時策定途上であったISO新基準の推奨する月1回以上の測定は27.3%の施設で行われているのみであり、細菌数測定は行っている施設がわずか37.1%であり、その頻度も月1回に遠く及ばないものであったが、この状況は経年的に改善されている。この調査の中でETRFの装着の有無も調べられているが、78.5%の施設においてETRFが使用され、日本全国の透析用監視装置コンソールの53.4%にETRFが装着されていた。ETRFの装着と透析液の清浄度を比較してみると、透析液ET値も細菌数もETRFを装着した施設で清浄度が高く、透析液清浄化におけるETRFの有効性が認識される。しかしETRFを装着していない場合でもET測定感度未満、細菌数0.1 CFU/mL未満を示している場合もあり、逆にETRFを装着しているにもかかわらず汚染が認められた施設もあった<sup>2)</sup>。この結果はETRFそのものが透析液汚染の原因になっている施設の存在を示唆しており、適切なETRF管理基準が必要とされる理由である。

## A3. ETRFに関する日本透析医学会の見解

本学会では以下に示す学術委員会報告や提言を行い、ETRFについて見解を示してきた。

### 1. 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008<sup>3)</sup>

ETRFは日本医療器材工業会の性能評価基準(案)に合致したものをを用いる。その使用方法ならびに交換時期は各製造業者の定めたものに従う。それが無い場合には各施設で性能・耐久性についてバリデーションを行い、その記録を必ず残し、医療機器安全管理責任者へ定期的な報告を行うこととしている。この基準にお

いて水質基準を以下のように定めた。

・ 透析用水	細菌 100 CFU/mL 未満 ET 0.050 EU/mL 未満
・ 標準透析液	細菌 100 CFU/mL 未満 ET 0.050 EU/mL 未満
・ 超純粋透析液	細菌 0.1 CFU/mL 未満 ET 0.001 EU/mL(測定感度)未満
・ オンライン補充液	無菌かつ無発熱物質 (ET) 細菌数 $10^{-6}$ CFU/mL 未満 ET 0.001 EU/mL(測定感度)未満

現在一般的に使用されているETRFのLRVはETで3、細菌で7程度を有しているため、透析用水の水質基準が確保されていれば、ETRFを装着すると理論的に超純粋透析液は担保される。また、超純粋透析液が確保されていれば、最終ETRFを装着して「オンライン補充液」が達成できることになる。

### 2. オンラインHDF/HF治療への使用を意図した人工腎臓装置と水質基準に関し要求される事項(要求事項)の提言<sup>4)</sup>

ETRFの定義：透析用水および透析液を清浄化するために使用するフィルタをいう。オンライン補充液の調製に用いる場合もある。実際の使用にあたっては、細菌阻止性能(JIS K 3823:1990)<sup>5)</sup>、ET阻止性能(JIS K 3824:1990)<sup>6)</sup>に準拠し、LRVを確認すること。

## A4. ETRFに関するISOが示してきた見解<sup>11)</sup>

### 1. ISO/FDIS 23500, 3.22 endotoxin-retentive filter (ETRFの定義)

透析用水や透析液からETや微生物を除去するための膜濾過器

NOTE 1: ETRFの性能は通常LRVで表す。

NOTE 2: ETRFはクロスフロー方式かデッドエンド方式で用いられる。

吸着によってETを除去するETRFもある。

### 2. ISO/FDIS 23500, 7.3.9 Monitoring of endotoxin-retentive filters (ETRFの性能評価)

- ・ フィルタ通過液中の細菌やETを測定して評価
- ・ フィルタの基本特性(阻止能)ならびにファウリング特性を評価
- ・ 簡便な評価法として、  
定速濾過(濾過流量一定)下での圧力損失(TMP)測定  
定圧濾過(圧力損失一定)下で濾液量測定
- ・ クロスフロー濾過法によって使用するときのETRFについては、ドレイン(濃縮液)側の流量についても調べる必要がある。
- ・ 圧測定結果と細菌やET濃度は対数目盛シートに記

録しておくべきである。

### 3. ISO/FDIS 23500, B.2.9 ETRF の運用

- ・ ETRF を設置すべき箇所：透析用水の製造工程中の脱イオン (RO) 後の下流域ならびに透析液の最終ライン
- ・ 膜形状：スパイラル状か中空糸状で、スパイラル状フィルタは通常クロスフロー濾過法 (供給液の一部が濾過され、残りがドレイン)、中空糸状フィルタは、クロスフロー方式もしくはデッドエンド方式にて使用する。

## B. 日本医療器材工業会自主基準 ETRF 性能評価法

日本医療器材工業会は、透析液の清浄化を目的とし、透析装置の部分品として使用されている ETRF の試験方法を確立すべく検討を進め、以下の細菌、ET 阻止性能試験方法の自主基準を定めた。

### B1. ETRF の細菌阻止性能試験方法 (日本医療器材工業会自主基準)

#### 1. 適用範囲

この基準は、試験菌として *Brevundimonas diminuta* を用いて、透析用水および透析液中の細菌を除去する目的で透析用監視装置、個人用透析装置、多用途透析装置の部分品として使用される ETRF の細菌阻止性能を試験する方法について規定する。

備考：この基準の引用規格を以下に示す。

- ・ JIS K 3823 (限外濾過モジュールの細菌阻止性能試験方法)<sup>5)</sup>

#### 2. 用語の定義

この基準で用いる主な用語の定義は、次のとおりとする。

##### 2.1. エンドトキシン捕捉フィルタ (ETRF, Endotoxin Retentive Filter)

透析用水および透析液中の細菌、および ET を除去するためのフィルタ。ET 除去フィルタともいう。

##### 2.2. 細菌阻止性能

次の式で定義する値

細菌  $LRV = \log_{10} (A/B)$  :  $LRV$  (Logarithmic Reduction Value) は対数減少値 (無次元)

A : 試験液 1,000 mL 中の試験菌の生菌数 (CFU)

B : 濾過液 1,000 mL 当たりの試験菌の生菌数 (CFU)

#### 3. 試験菌、試薬および培地

##### 3.1. 試験菌は *Brevundimonas diminuta* ATCC19146 または NBRC 14213 とする。

##### 3.2. 試薬

試薬は次のとおりとする。

3.2.1. 水：日本薬局方のエンドトキシン試験用水、またはイオン交換を行った後、試験対象の ETRF の膜と同等もしくはより小さい孔径の膜で濾過した水。

##### 3.3. 生菌測定用寒天培地<sup>注1)</sup>

生菌測定用培地は次のとおりとする。

- 3.3.1. ソイビーンカゼインダイジェスト寒天培地：ソイビーンカゼインダイジェスト寒天培地の製造業者の取り扱い説明書に従って調製する。
- 3.3.2. 普通寒天培地：普通寒天培地の製造業者の取り扱い説明書に従って調製する。

注<sup>1)</sup> 既製の乾燥粉末培地を用いて調製してもよい。

#### 4. 細菌阻止性能試験装置

細菌阻止性能試験装置 (以下“装置”という) は、次のとおりとする。

##### 4.1. 装置の構成および部品

装置は、タンク、ポンプ、ETRF、それらをつなぐ配管、圧力計・温度計・流量計などの計装部品および圧力調節を行うバルブ類で構成し<sup>注2)</sup>、構成部品は、ステンレス鋼、プラスチックなどの錆が発生しにくい材料を用いる。

また、装置は洗浄、清掃および滅菌が容易で、配管内に液だまりを生じない構造であり、外部からの雑菌が混入せず、試験菌が外部に漏れない構造であること。装置の構成例を図1に示す。

注<sup>2)</sup> フィルターへの供給水量を調節するため、または試験菌液濃度の均一化をはかるため、バイパスラインを設けてもよい。

#### 5. 準備

##### 5.1. 試験菌液の準備

- 5.1.1. 濃厚菌液の調製は、JIS K 3823 附属書 3 を参照する。
- 5.1.2. 所定のタンクに 3.2.1 の水を入れ、その中に濃厚菌液を入れ、試験菌液とする。
- 5.1.3. 試験菌液の中の菌数は  $10^6$  CFU/mL 以上になるように調製する。

#### 6. 試験操作

試験操作は、次のとおり行う。

- 6.1. タンクに 3.2.1 の水を入れる。
- 6.2. ポンプを運転して、試験条件を次のとおり調節する。
  - 6.2.1. フィルターの入口温度は 20~30℃ の範囲とする。測定はタンク内でも可とする。
  - 6.2.2. 平均膜差圧は、次の式によって求め最高使用圧力以下であること。

$$P_{\text{mtm}} = P_i - P_f$$

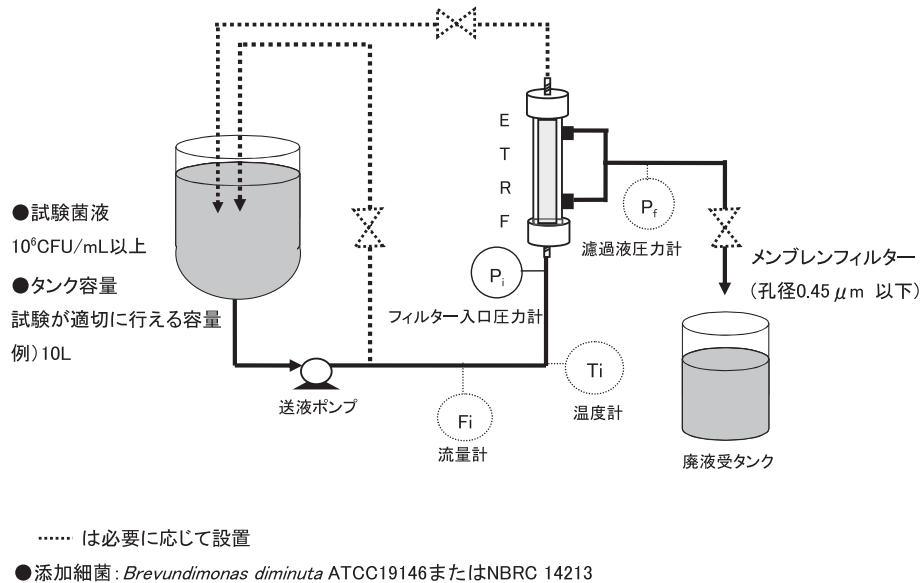


図 1 装置の構成例

ここに,  $P_{\text{mfm}}$ : 平均膜差圧 (kPa)

$P_i$ : フィルター入口圧力 (kPa)

$P_f$ : 濾過液圧力 (kPa)

濾過液圧力  $P_f$ は, 濾過液回路末端が大気開放の場合には, 0 kPaを用いてもよい。

6.2.3. 濾過液流量は, 標準的な透析液流量である 500 mL/min もしくは, フィルター最大使用流量の  $\pm 10\%$  の範囲とする。ただし, 測定は出口流量でも可とする。

6.3. 空試験としてタンク内の水の濾過を開始し, 1,000 mL 以上濾過した後に濾過液 1,000 mL を採取し, 菌数測定に供し空試験とする。

6.4. 濃厚試験菌液をタンクに添加し, 添加後の試験菌液濃度が 10<sup>6</sup>CFU/mL 以上となるように調整する。

6.5. 菌液を添加してから 10 分以上経過後<sup>注3)</sup>, 試験菌液約 10 mL を採取する。次に, 試験菌液を全濾過し, 濾過液を 1,000 mL 採取し<sup>注4,5)</sup>, 菌数測定に供する。

注<sup>3)</sup> 10 分以上経過後としたのは, 試験菌濃度を均一化するためであり, バイパスラインを用いて循環させるかまたは他の手段でタンク内を攪拌する。濾過液の採取は, 濾過液ラインの液置換が充分行われてから行う。

注<sup>4)</sup> 試料の採取は, 滅菌した容器を用い, 開放時間をできるだけ短くするために試料液で容器を洗浄することなく直接採取する。

注<sup>5)</sup> 採取後直ちに菌数の測定ができない場合は, 試料を  $5 \pm 1^\circ\text{C}$  で保存し, 6 時間以内に測定に供す

る。

6.6. 生菌数の測定を行う。

生菌数の測定には, ソイビーンカゼインダイジェスト寒天培地または普通寒天培地を用い,  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  で 48 時間培養する。濾過液は, 孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のフィルターで濾過し, MF 法にて濾液を濾過したフィルターを培地上で培養する。

7. 計算

次の式によって, 細菌阻止性能を算出する。

$$\text{細菌 } LRV = \log_{10}(A/B)$$

A: 試験液 1,000 mL 中の試験菌の生菌数 (CFU)

B: 濾過液 1,000 mL 当たりの試験菌の生菌数 (CFU)

注) 細菌 LRV は, 試験条件, 特に試験液の菌液濃度によって変わることがある。

備考: 菌数 (CFU) 0 の場合は, B に 1 を用いて,

$$LRV \geq \log_{10}(A/B) \text{ と表示できる。}$$

8. 試験の報告事項

試験の報告事項は, 次のとおりとする。

8.1. 試験を行った ETRF

- (a) 形状・形式
- (b) 品番
- (c) 製造業者名
- (d) 製造番号

8.2. 試験条件

- (a) フィルター入口圧力
- (b) 濾過液圧力
- (c) 試験菌液の温度
- (d) 流量

8.3. 菌数

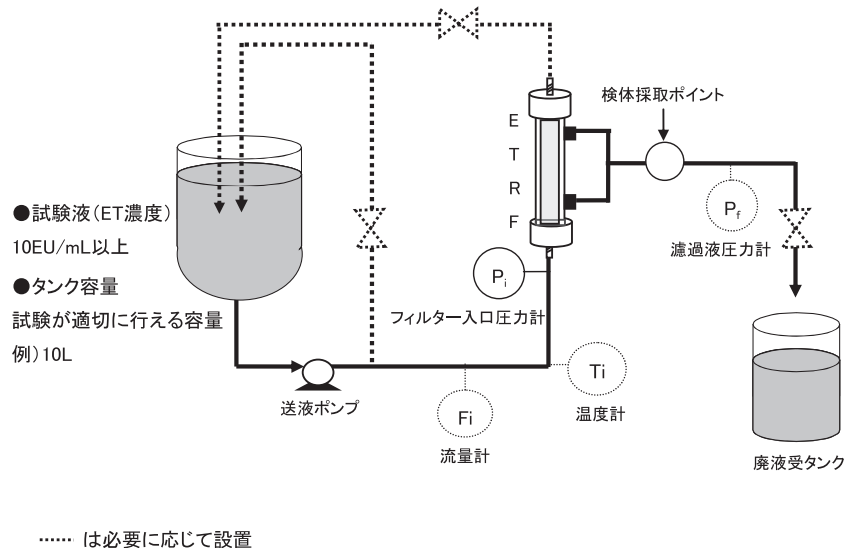


図 2 装置の構成例

6.6 で測定した空試験，試験菌液，濾過液の菌数。

#### 8.4. 細菌阻止性能

細菌 LRV の値

### B2. ETRF の ET 阻止性能試験方法（日本医療器材工業会自主基準）

#### 1. 適用範囲

この基準は，ET として大腸菌 (*Escherichia coli*) 由来の ET 試験液を用いて，透析用水および透析液中の ET を除去する目的で透析用監視装置，個人用透析装置，多用途透析装置の部分品として使用される ETRF の ET 阻止性能を試験する方法について規定する。

備考：この基準の引用規格を以下に示す。

- ・ JIS K 3824（限外濾過モジュールの ET 阻止性能試験方法）<sup>6)</sup>

#### 2. 用語の定義

この基準で用いる主な用語の定義は，次のとおりとする。

2.1. ETRF，透析用水および透析液中の細菌，および ET を除去するためのフィルタ。ET 除去フィルタともいう。

#### 2.2. ET 阻止性能

次の式で定義する値

$ET\ LRV = \log_{10}(F/G)$  : LRV (Logarithmic Reduction Value) は対数減少値（無次元）

F：試験液中の ET 濃度 (EU/mL)

G：濾過液中の ET 濃度 (EU/mL)

2.3. 濃厚 ET 液：日本薬局方 ET 標準品かまたはその標準品で力価を検定した市販の ET を用いた ET 濃度約  $10^2$  EU/mL 以上の液。

2.4. 試験 ET 液：濃厚 ET 液を水で希釈して得た ET 濃度 10 EU/mL 以上で試験に供する液。

#### 3. 試薬

3.1. ET：日本薬局方 ET 標準品かまたはその標準品で力価を検定した市販の ET。

3.2. 水：日本薬局方の ET 試験用水，またはイオン交換を行った後，試験対象の ETRF の膜と同等もしくはより小さい孔径の膜で濾過した水。

#### 4. ET 阻止性能試験装置

ET 阻止性能試験装置（以下“装置”という）は，次のとおりとする。

##### 4.1. 装置の構成および部品

装置は，タンク，ポンプ，ETRF，それらをつなぐ配管，圧力計，温度計・流量計などの計装部品および圧力調節を行うバルブ類で構成し<sup>注1)</sup>，構成部品は，ステンレス鋼，プラスチックなどの錆が発生しにくい材料を用いる。

また，装置は洗浄，清掃および滅菌が容易で，配管内に液だまりを生じない構造であり，外部からの雑菌が混入せず，試験液が外部に漏れない構造であること。装置の構成例を図 2 に示す。

注<sup>1)</sup> フィルタへの供給水量を調節するため，または試験 ET 濃度の均一化をはかるため，バイパスラインを設けてもよい。

#### 5. 準備

##### 5.1. ET 液の準備

試験に用いる ET 液は次のように調製し，準備する。

5.1.1. 日本薬局方 ET 標準品かまたはその標準品で力価を検定した市販の ET を用いる。

5.1.2. 試験液の ET 濃度は 10 EU/mL 以上とする。

5.1.3. 試験液の一部をとり、ET 濃度を日本薬局方一般試験法「4.01ET 試験法」の「光学的測定法（比濁法または比色法）」によって測定する。

## 6. 測定操作

測定操作は、次のとおり行う。

6.1. タンクに 3.2 の水を入れる。

6.2. ポンプを運転して、試験条件を次のとおりに調節する。

6.2.1. フィルタ入口温度は 20~30℃ の範囲とする。

測定はタンク内でも可とする。

6.2.2. 平均膜差圧は、次の式によって求め、最大使用圧力以下であること。

$$P_{mm} = P_i - P_f$$

ここに、 $P_{mm}$ ：平均膜差圧 (kPa)

$P_i$ ：フィルタ入口圧力 (kPa)

$P_f$ ：濾過液圧力 (kPa)

濾過液圧力  $P_f$  は、濾過液回路末端が大気開放の場合には、0 kPa を用いてもよい。

6.2.3. 濾過液流量は、標準的な透析液流量である 500 mL/min もしくは、フィルタ最大使用流量の ±10% の範囲とする。ただし、測定は出口流量でも可とする。

6.3. 空試験としてタンク内の水の濾過を開始し、1,000 mL 以上濾過した後に濾過液約 10 mL を空試験用に採取<sup>注2)</sup>する。

注<sup>2)</sup> 採取に用いる容器は、乾熱滅菌 (250℃ で 30 分以上) したものをを用いるか、市販の ET フリーの容器を使用する。

6.4. 空試験の後、濃厚 ET 液をタンクに添加し、タンク中の水と混合したものを試験 ET 液とする。

6.5. 濃厚 ET 液を添加してから 10 分以上経過後<sup>注3)</sup>、試験エンドトキシン液約 10 mL を採取<sup>注2)</sup>する。次に、試験 ET 液を全濾過した後、濾過液約 10 mL を採取<sup>注2)</sup>する。

注<sup>3)</sup> 10 分以上経過後としたのは、試験 ET 濃度を均一化するためであり、バイパスラインを用いて循環させるかまたは他の手段でタンク内を攪拌する。濾過液の採取は、濾過液ラインの液置換が充分行われてから行う。

6.3, 6.4, 6.5. で得られた試料は、直ちに日本薬局方一般試験法「4.01ET 試験法」の「光学的測定法（比濁法または比色法）」によって、ET 濃度を測定<sup>注4)</sup>する。

注<sup>4)</sup> 採取後直ちに測定ができない場合は、試料を 5℃ 以下に保存し、6 時間以内に測定に供する。

## 7. 計算

次の式によって、ET 阻止性能を算出する。

$$ET\ LRV = \log_{10}(F/G)$$

$F$ ：試験液中の ET 濃度 (EU/mL)

$G$ ：濾過液中の ET 濃度 (EU/mL)

注) ET LRV は、試験条件、特に試験液の ET 濃度によって変わることがある。

備考： $G$  がリムス試薬の検出感度以下であった場合は、 $G$  に検出感度値を用いて、 $LRV \geq \log_{10}(F/G)$  と表示できる。

## 8. 試験の報告事項

試験の報告事項は、次のとおりとする。

### 8.1. 試験を行った ETRF

- (a) 形状・形式
- (b) 品番
- (c) 製造業者名
- (d) 製造番号

### 8.2. 試験条件

- (a) フィルタ入口圧力
- (b) 濾過液圧力
- (c) 試験 ET 液の温度
- (d) 流量

### 8.3. ET 試験の結果

6 で測定した空試験、ET 液、濾過液の ET 濃度。

### 8.4. ET 阻止性能

ET LRV 値

## 第 9 章 参考文献

- 1) Masakane I : Review : Clinical usefulness of ultrapure dialysate--recent evidence and perspectives. Ther Apher Dial 10 : 348-354, 2006
- 2) Masakane I, Tsubakihara Y, Akiba T, Watanabe Y, Iseki K : Bacteriological qualities of dialysis fluid in Japan as of 31 December 2006. Ther Apher Dial 12 : 457-463, 2008
- 3) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 政金生人, 友 雅司, 川崎忠行, 西沢良記 : 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 透析会誌 41 : 159-167, 2008  
上記の補足記事 : 透析会誌 41 : 457-459, 2008
- 4) 秋澤忠男, 川西秀樹, 平方秀樹, 水口 潤, 川崎忠行 : オンライン HDF/HF 治療への使用を意図した人工腎臓装置と水質基準に関し要求される事項 (要求事項) の提言. 透析会誌 42 : 419-422, 2009
- 5) 限外ろ過モジュールの細菌阻止性能試験方法 (JIS K 3823)
- 6) 限外ろ過モジュールのエンドトキシン阻止性能試験方法 (JIS K 3824)
- 7) 本間 崇 : 3) 微粒子捕捉フィルタ (ETRF) の現状と選択. 透析液清浄化に向けて, 秋澤忠男監修, 峰島三

- 千男編, pp94-101, 医薬ジャーナル社, 東京, 2010
- 8) Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, Purgus R, Olmer M, Reynier JP, Berland Y : Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 14 : 681-685, 1991
- 9) Ledebø I, Nystrand R : Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 23 : 37-43, 1999
- 10) ERA-EDTA European Best Practice Guidelines for haemodialysis IV-dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 7) : 45-62, 2002
- 11) ISO/FDIS 23500 : 2011-2-9