

コーガアイントープWEBセミナー
本日いただいたご質問

2023年2月22日

株式会社コーガアイントープ

質問1 γ 線滅菌した容器で製剤を作る場合、ラジカルが存在すると品質に影響が出るのではと考えているのですが、例えばPEフィルムのプラスチックバッグを滅菌した場合はラジカルは内部に残留するのでしょうか。残留する場合は減らす方法がありますでしょうか。

放射線照射により、高分子中にラジカルが発生します。PEフィルムでもラジカルは発生しますが、時間と共にラジカルは減る傾向になります。また、40℃程度で加熱（アニール）することでラジカル減少を加速させることもできます。同じPEでも、添加剤・製造方法の違いにより差もございますので、ご注意ください。対策としては、保管時間と加熱の検討をお試し頂ければと思います。

質問2 密閉状態にある容器中の粉体をγ線滅菌した場合、当該容器を開封しない場合に粉体の滅菌状態はどのくらいの期間保持される(無菌保証されうる)と理解してよろしいでしょうか？

密封が保たれており、滅菌保証が担保されておりましたら、開封するまで滅菌は維持されると考えられます。中に菌がおらず、外から菌が入らないためです。そのため、滅菌状態は、容器の密封可能期間まで保持されることとなります。

質問3 御社では、ISO 17665-1の規格に適合出来ていると思われませんが、この規格に滅菌バリデーションの要求が有ると思われます。御社は、滅菌バリデーションの実施を行っていて、レポートも要求すれば、提出できる物なのではないでしょうか？

ISO 17665-1は医療機器の湿熱滅菌の規格になります。医療機器の滅菌はガンマ線滅菌のみになりますので、ISO11137-1に準拠したバリデーションを行っております。もちろんレポートのご提示も可能です。

微生物試験にて使用しているオートクレーブの滅菌に関するご質問でしたら、社内バリデーションを行っております。こちらは当社に監査に来られた際にご覧いただけます（送付は行っておりません）。

質問4 再生医療等製品のγ線滅菌について質問です。再生医療等製品には水分が含有されていると思うのですが、γ線照射後にラジカルが発生し、タンパク質である製品に影響があると想定されます。水分を少なくするなどの工夫がなされているのでしょうか？それとも影響織り込み済みで規格を設定されているのでしょうか？

おっしゃるとおり、水分があるとタンパク質の分解が発生します。そのため、乾燥させるか、冷凍凍結するなどの工夫がされています。

質問4-2 再生医療製品で水分含量が必要な製品は、 γ 線以外で滅菌を行う方がいいのでしょうか。もし例外がございましたら教えてください。

その他の滅菌法として、湿熱滅菌、EOG滅菌が一般的ですが、どちらも再生医療の滅菌には不向きなため、他の方法では困難だと考えております。ガンマ線でも、現在再生医療の製造業許可を所持しているのは当社のみと思われれます。水分が必要な場合、冷凍照射をご検討いただければ幸いです

質問5 照射時の線量分布に対し、出荷ごとのバラツキを抑えるようなプログラムや依頼方法はありますか？また毎回狙った線量に合わせこむ、または線量の再現性を高める、などのテクニックがありましたらご教示願います。

事前に許容最大線量をバリデーションにて確認いただき、その範囲内で照射を行っております。照射毎のばらつきも含めて、通常25-50kGyであれば十分範囲に入っております。どうしても材質影響があり、35kGy以下に抑えたい場合などは、充填量を減らしての対応となります。

質問5-2 「充填量を減らす」での充填量とは出荷側の段ボールの中身の充填度合いであり、出荷側で段ボールのどの位置に製品を固定配置するかきめておく。というイメージでしょうか？

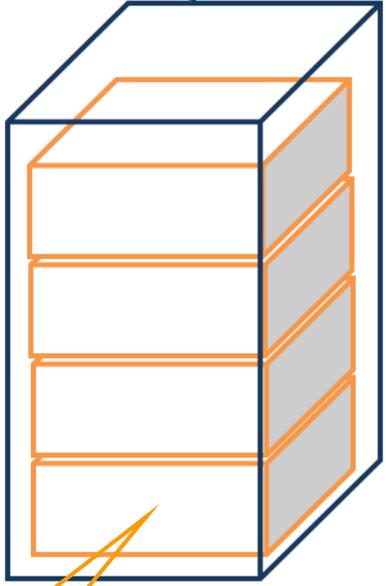
照射容器への充填量を意図しております。照射容器の側面外側が、線量が高くなり、照射容器の底面中央が線量が弱くなります。そのため、照射容器に充填する量を調整し、側面から離れた位置に充填することで、最大線量を抑えられます。

次ページにて充填例を紹介いたします。

照射容器への充填例

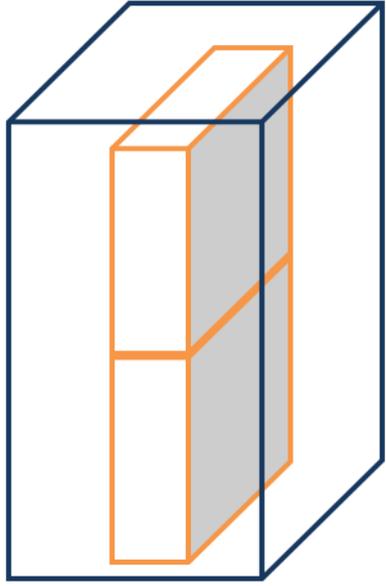
最小線量～最大許容線量の幅が狭い場合

照射容器



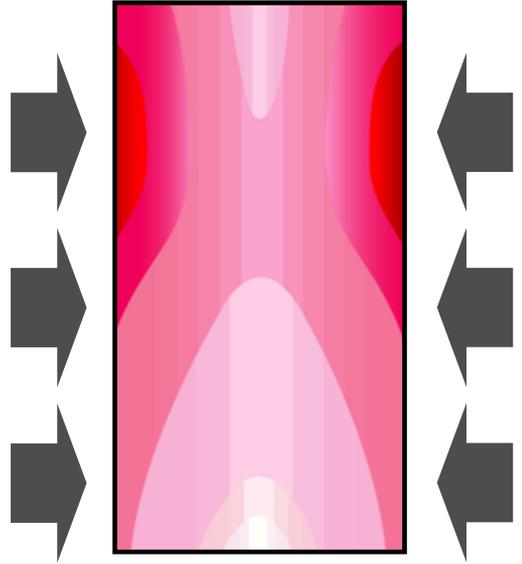
製品

例①



例②

ガンマ線照射方向



線量分布

質問6 紙袋に入った粉体を滅菌する場合は、滅菌後の無菌状態を維持するために紙袋自体をバリアシステムで包装する必要がありますか？

完全に無菌状態を維持するためには、菌が混入しない包装資材が必要になり、照射前に紙袋自体をバリアシステムで包装する必要があります。

質問7 フェイスマスク殺菌は原反でしょうか、製品そのものでしょうか。

当社でご依頼いただいているのは原反になります。材質試験で合格すれば最終製品の状態での殺菌も可能です。

質問8 製品をISO11137の方法2Bに従い照射線量を設定、定期的評価としては製品のバイオバーデンの測定と設定した滅菌線量を照射した製品100個の無菌試験で定期的評価としていますが、試験結果に問題なければ、一般的な評価方法としてはこの方法で問題ないでしょうか？あるいは、もっと簡易的な定期評価の方法があれば、教えていただけますでしょうか？

試験結果に問題なければ全く問題ございません。簡易的に行うにはVDmaxが少量の試験で済みますが、最小滅菌線量は15kGyでそれ以下では設定できません。

質問9 ガンマ線照射の概要の際に、製品材質の不向きがあるのご説明いただきましたが、具体的にどのようなものが該当しますか。また、着色はガンマ線照射の何が影響していると考えられますか。

強度が下がるものとして、PTFE（テフロン）、ポリプロピレン、ポリアセタールが挙げられます。着色は、ポリカーボネート、塩ビなどが黄色くなります。着色の要因は酸化、照射により高分子の結合が切断され2重結合が生成されることなどが要因となります。

質問10 γ 線の線源であるコバルトですが、供給は海外に依存するかと思います。有事の際に供給懸念、滅菌コストUP等はありませんでしょうか？世界中で取り合いになり国内の供給がいきなり途絶えるといったことは考えられますでしょうか？

現在唯一の供給国はカナダとなっており、日本全体でカナダと5年ごとの長期供給契約を締結していますので、現状で急に入手できなくなる恐れはございません。また、コバルト線源は年間12%のみ減少していきますので、急にすべてが滅菌できなくなることもございません。

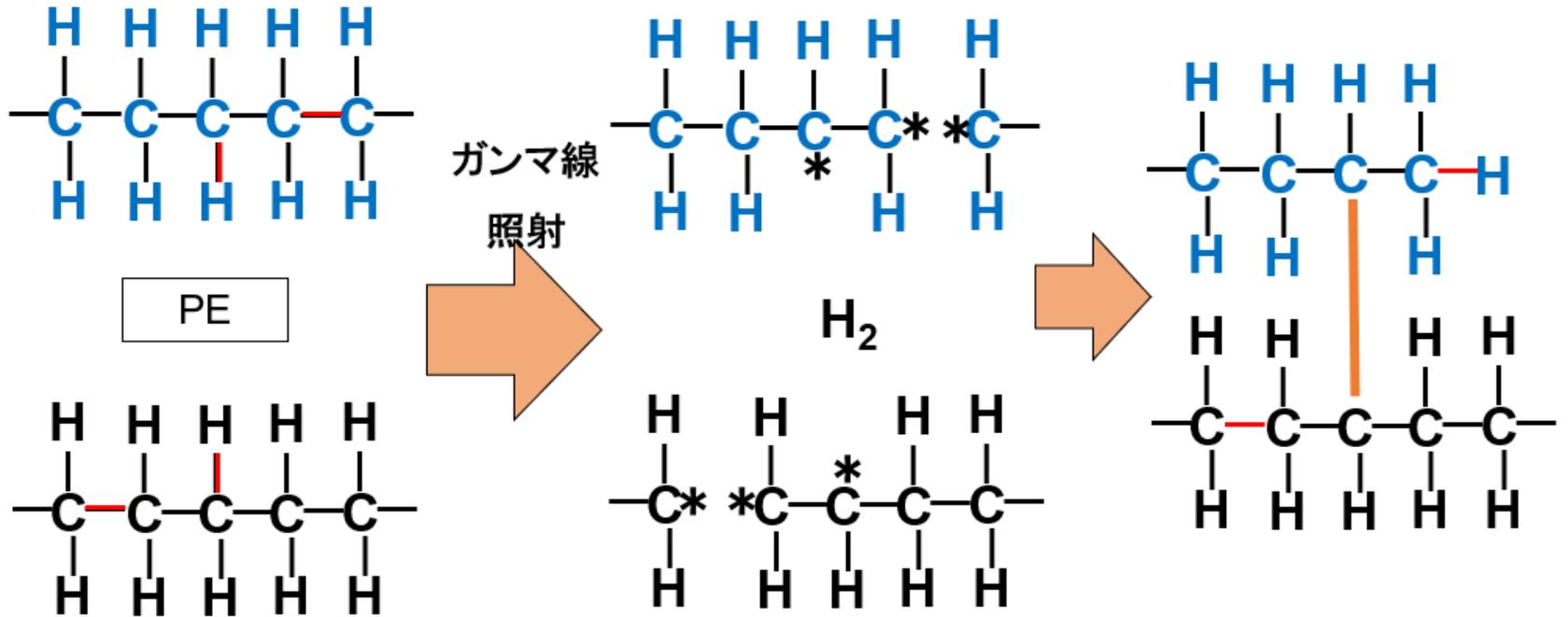
質問11 不織布を使用したおしぼりなどの実績はございますでしょうか。

おしぼりは水分があり、照射臭が発生するため、脱酸素して照射するなどの工夫が必要であり、現状実績はございません

質問12 PEの耐熱性向上の原理はどのような理由になるのでしょうか？

C-Hの結合が照射により切断され、違う場所のC-と結合することで、「架橋」という現象がおきます。この原理で、高分子に網目構造が生成され、耐熱性が向上します

架橋型



質問13 照射装置が実際に動いている動画などありましたら見てみたいですがありますでしょうか？

照射中は、ガンマ線によりビデオがこわれるため、撮影できません。簡単な説明動画が当社のホームページにございますのでご覧ください

<http://koga-isotope.co.jp/company/video.html>

質問14 材質試験の結果から有効期限を設定する場合、最大照射線量のみで照射した製品で十分でしょうか。

25kGy~40kGyの場合、25kGyも試験する必要はありますでしょうか。

規格では最大許容線量の試験を要求していますので、40kGyだけで問題ありません。

ただ、線量の変化による影響を確認できるという意味では、25kGyでも試験されていると、25,40kGyでの影響度の違いを確認できるかとは思いますが。

質問15 25kGyを狙った場合、コンテナの内部ではMaxで50kGy照射されるとのことでしたが、これはコンテナを動かしていても起こり得る可能性があるということでしょうか。材料改質を目的として、例えば25kGy±5kGyというような狭い範囲での照射を依頼することは可能でしょうか。可能である場合、検体の荷姿に合わせてどのような充填量にすればよいかのご提案や、またはコンテナの中身を調整いただくなどのご対応は可能なのでしょうか。

滅菌は原則コンテナを一定の間隔（サイクルタイム）で1ポジションずつ動かして照射をします。その場合で25-50kGyの照射が行われます

25±5kGyの照射は20-30kGyとなりますので、よほど高密度でなければ可能です。

質問16 滅菌バリデーションのバイオーバーデン測定において検出された菌は全て同定する必要があるのでしょうか。

滅菌バリデーションの規格ISO11137-2は、バイオーバーデンを11737-1に従って測定することを求めています。この11737-1に、検出菌を試験の目的に対応して菌の特性付けをするが要求されています。放射線滅菌の場合、設定時と同類の菌種なのか、放射線抵抗性が強くないか、グラム陰性菌（エンドトキシン）がないか、などを知る必要があるため、原則すべて同定することが望ましいと思われれます。代表菌等の同定に限る場合、何らかの理由付けをしておくことが良いと考えます。

**質問17 線量以外のパラメータは有ります
でしょうか？時間が依存しない根拠はどこか
に記載されていますでしょうか？**

菌が培養されて増えるような状況でないかぎり、不要です。滅菌バリデーションに照射時間の観念がなく、線量だけがパラメータとなっています。

質問18 長方形の段ボールにて出荷する場合は、段ボールをどの向き流すかで当たり方が変わってくるかと思えます。棒状の製品を、段ボールの長手方向に沿って梱包している場合は長手方向に沿って照射すべきかと思えますが、その場合は備考欄にどのように記載すればスムーズでしょうか？

医療機器の製品を照射する場合、充填方法を事前にとりきめ（医療機器照射管理基準付属仕様書）させていただいておりますので、そちらで対応可能です

質問19 放射線の中でX線の利用割合が少ない理由教えてくださいませんか？

X線は電子線を変換して発生させますが、変換効率が10%以下で、非常に効率が悪く、価格が合わないことや大掛かりな設備が必要なことが挙げられます。

質問20 線源からは一定量の γ 線が自然放出されるとのことでしたが、線量はどのように調整するのでしょうか？

線源の周りには照射容器が配置されており、一定時間（サイクルタイム）毎に1コマ移動します。1号機は62照射容器ありますので、62コマ進んで照射終了となります。サイクルタイムの時間設定で線量をコントロールします。

**質問21 EOG滅菌と γ 線滅菌の比較表も
見せて頂けたら嬉しいです。**

弊社の参考資料をご覧ください。

[http://www.koga-
isotope.co.jp/file/general/916](http://www.koga-isotope.co.jp/file/general/916)