

ガンマ線滅菌の実用化

最大許容線量の設定、滅菌線量設定試験、線量分布試験



2024年4月26日

株式会社コーガイソトープ

松本 敦

(ISO/TC198 WG2国内主査)



株式
会社

コーガイソトープ

滅菌と殺菌・消毒の違い

日本薬局方解説書

滅菌 : 物質からすべての微生物を殺滅または除去すること

殺菌 : 微生物を殺すこと

消毒 : 病原菌等人に対し有害な微生物を除去、死滅、無害化すること

殺菌、消毒の定義には、定量性がない
滅菌の定義には定量性がある

滅菌とは

日本薬局方
被滅菌物の中の**全ての微生物を殺滅または除去**
すること

ヘルスケア製品の滅菌に関するISO規格
製品を生育可能な**微生物が存在しない状態**にするため
に用いるバリデートされたプロセス

全ての微生物を殺滅または除去
微生物が存在しない状態 = **微生物が存在しない
ことを証明する**

微生物について

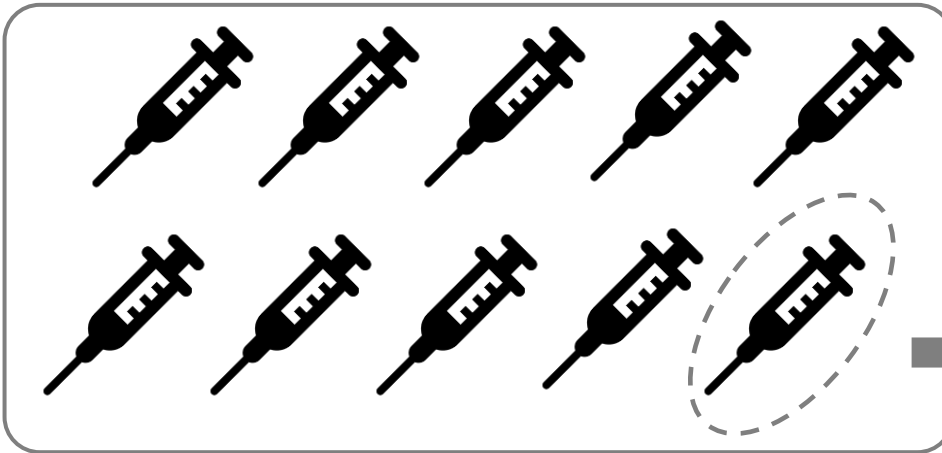
医療機器を滅菌するときに対象としている微生物は、細菌と真菌です。

（原生動物系やウイルスは対象外）

医療機器、製薬、化粧品業界では、
バイオバーデン（bioburden）と呼ばれている。

抜き取り試験で無菌を保証できる？

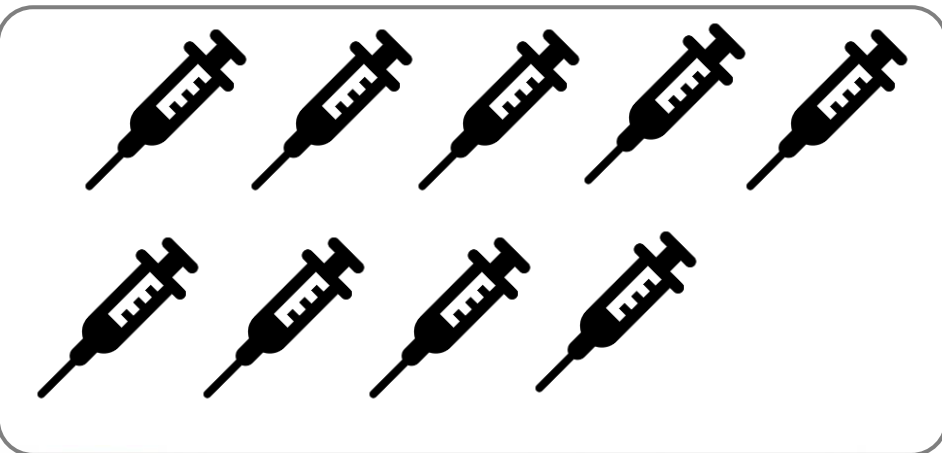
ガンマ線照射した製品



抜き取って無菌試験⇒陰性



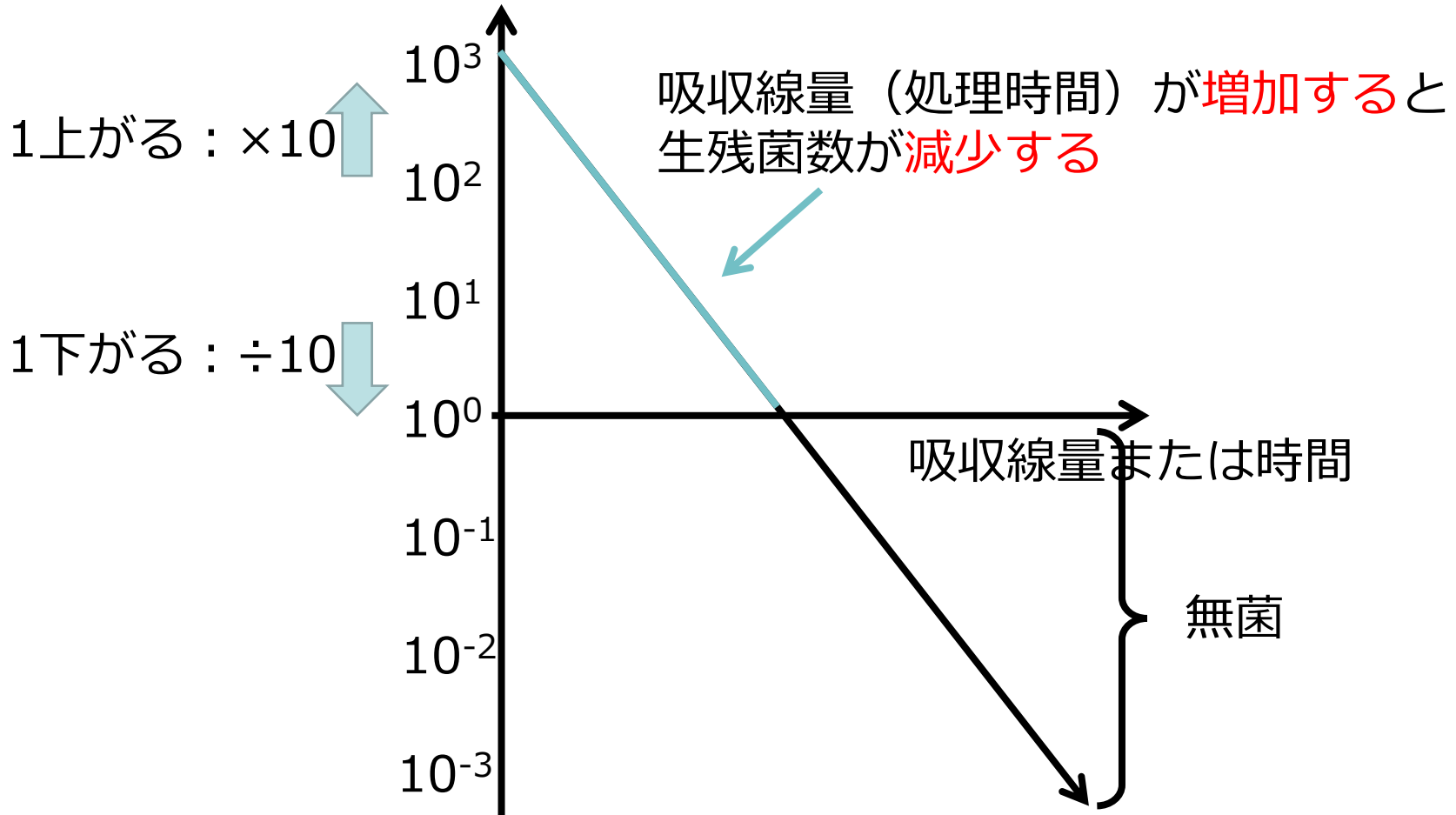
残りの製品は無菌と言える？



試験した製品が無菌
だったことは証明できるが、
残りの製品が無菌である
保証はありません！

滅菌処理と菌数の変化

製品1個に付着している菌数の変化（生存曲線）



「ゼロ」にならない

どのように無菌を保証するか？

ゼロ（無菌）であることを証明することは不可能！

したがって、無菌の達成状況を**確率的**に考えます。

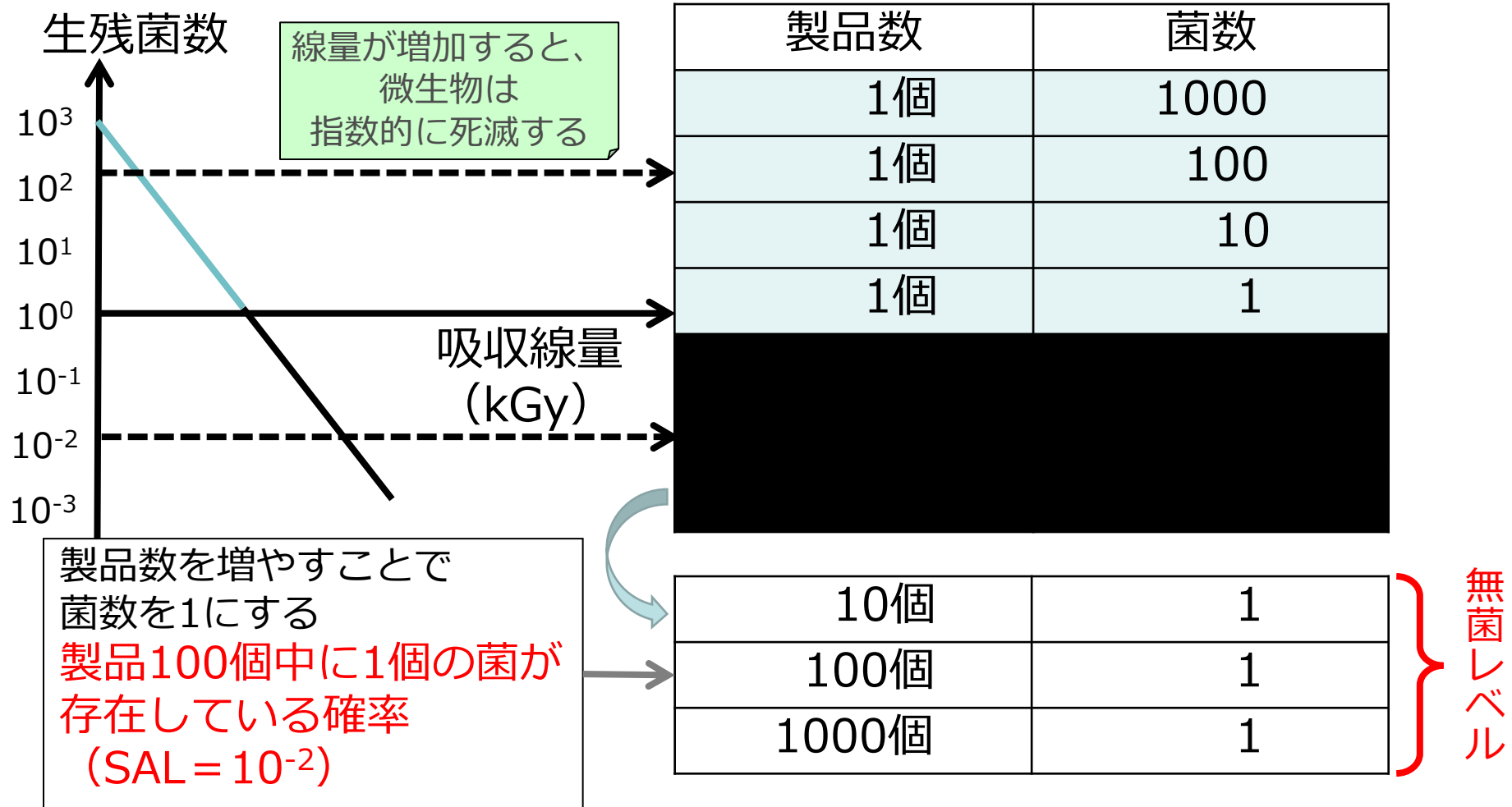
無菌性保証水準(SAL)

生存している1個の微生物が、製品上に存在する確率。
通常 10^{-n} で表されます。

(SAL: Sterility Assurance Level)

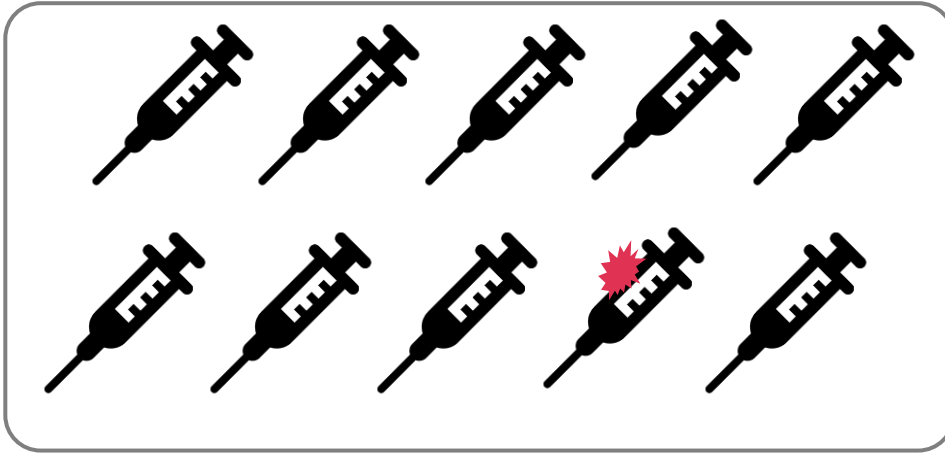


無菌性保証水準(SAL)



$$SAL = 10^{-1}$$

製品10個

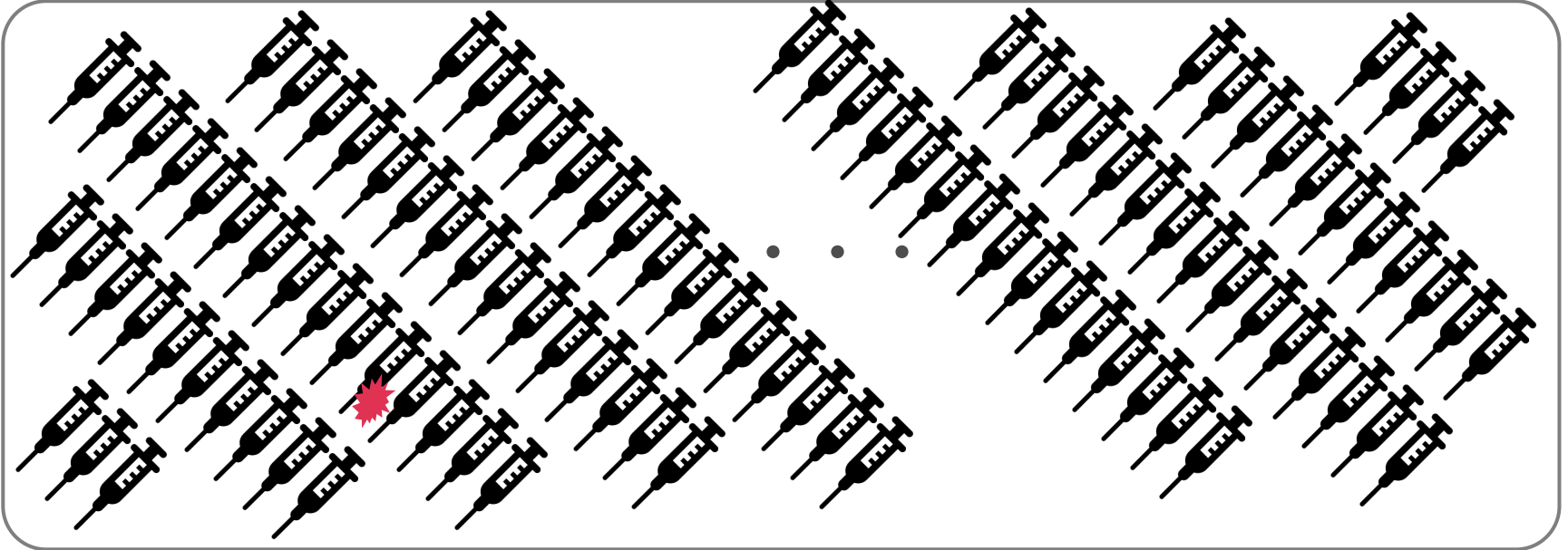


この中に微生物が1個生存している確率 = 10^{-1}

$$= \frac{1}{10}$$

$$SAL = 10^{-3}$$

製品1,000個

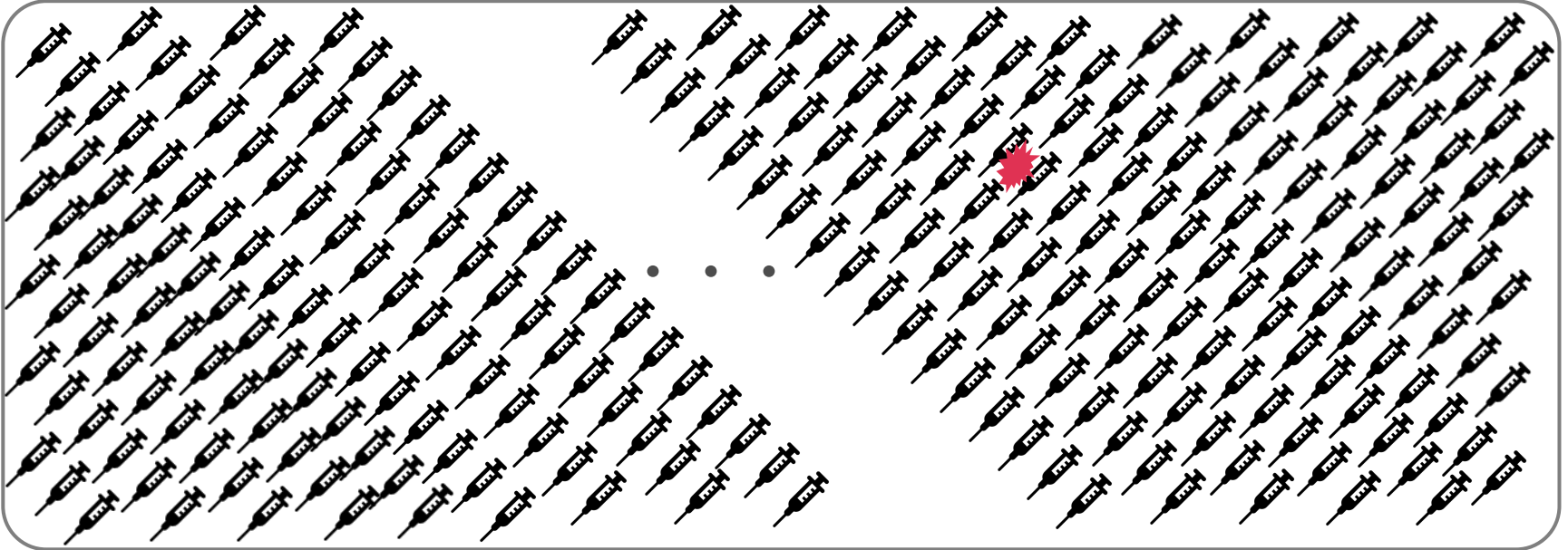


この中に微生物が1個生存している確率 = 10^{-3}

$$= \frac{1}{1000}$$

$$SAL = 10^{-6}$$

製品1,000,000個 (百万個)



$$\begin{aligned} \text{この中に微生物が1個生存している確率} &= 10^{-6} \\ &= \frac{1}{1,000,000} \end{aligned}$$

「滅菌」を保証する

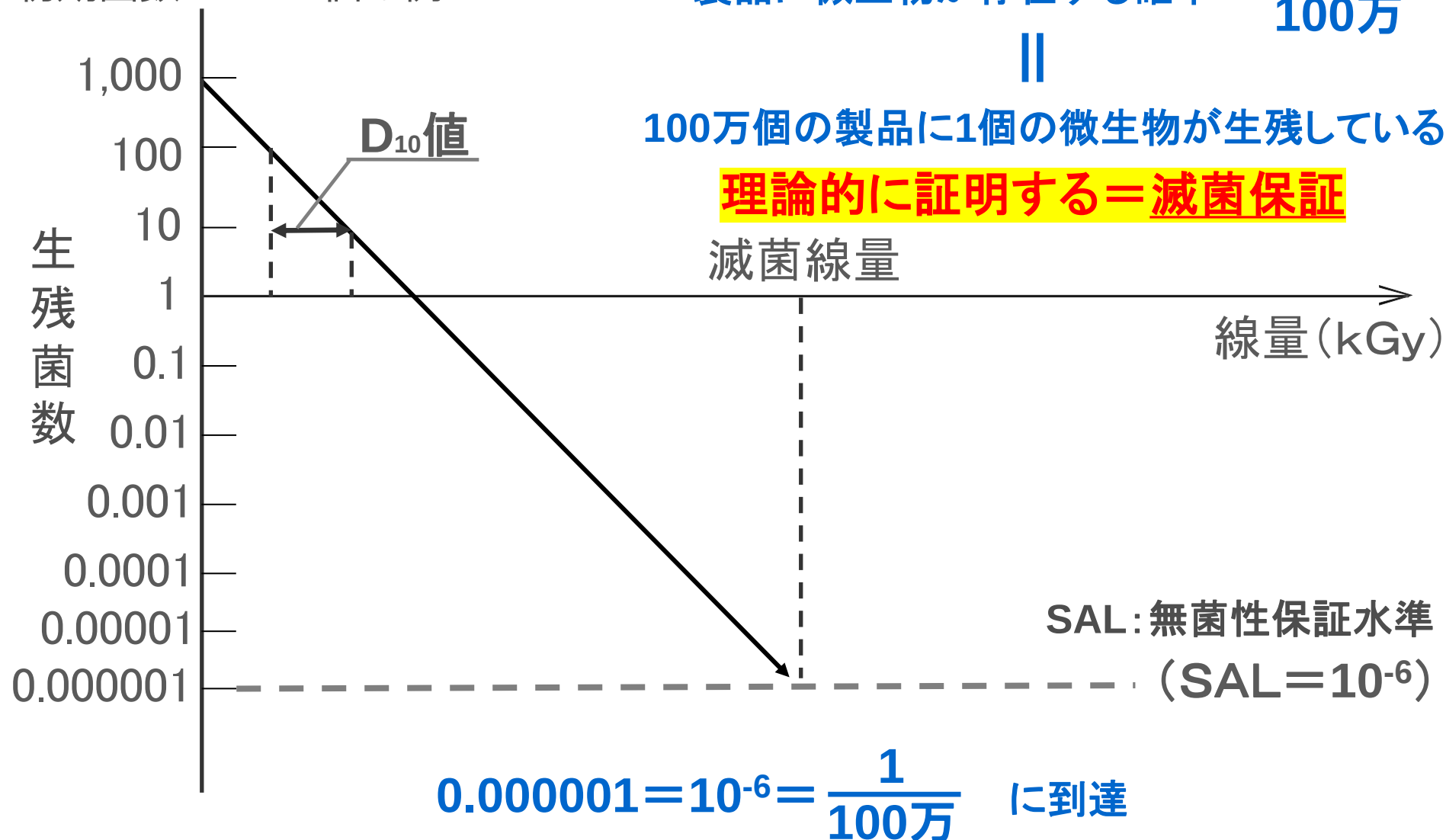
初期菌数 = 1000個の例

製品に微生物が存在する確率 = $\frac{1}{100万}$

||

100万個の製品に1個の微生物が生残している

理論的に証明する = 滅菌保証



株式
会社

コーガイントーフ

SAL = 10^{-6} を保証するには？



1000万個製造した製品から100万個を
抜き取り、無菌性の試験を実施。
陽性数が1個以下であることを確認し、
残りの900万個をSAL = 10^{-6} であることを保
証する？

理論上は正しいかもしれませんが、

現実的に実施するのは不可能です！

では、どうやって SAL = 10^{-6}

を保証するのでしょうか？



株式
会社

コーガイトフ

滅菌バリデーションの目的

ガンマ線照射により

- ・ 製品に付着している微生物が減少する
- ・ 製品の物性に変化が生じる（強度・色・臭い）

照射量が多く（線量が高く）なると

→ それぞれ影響が大きくなる

滅菌バリデーションの目的

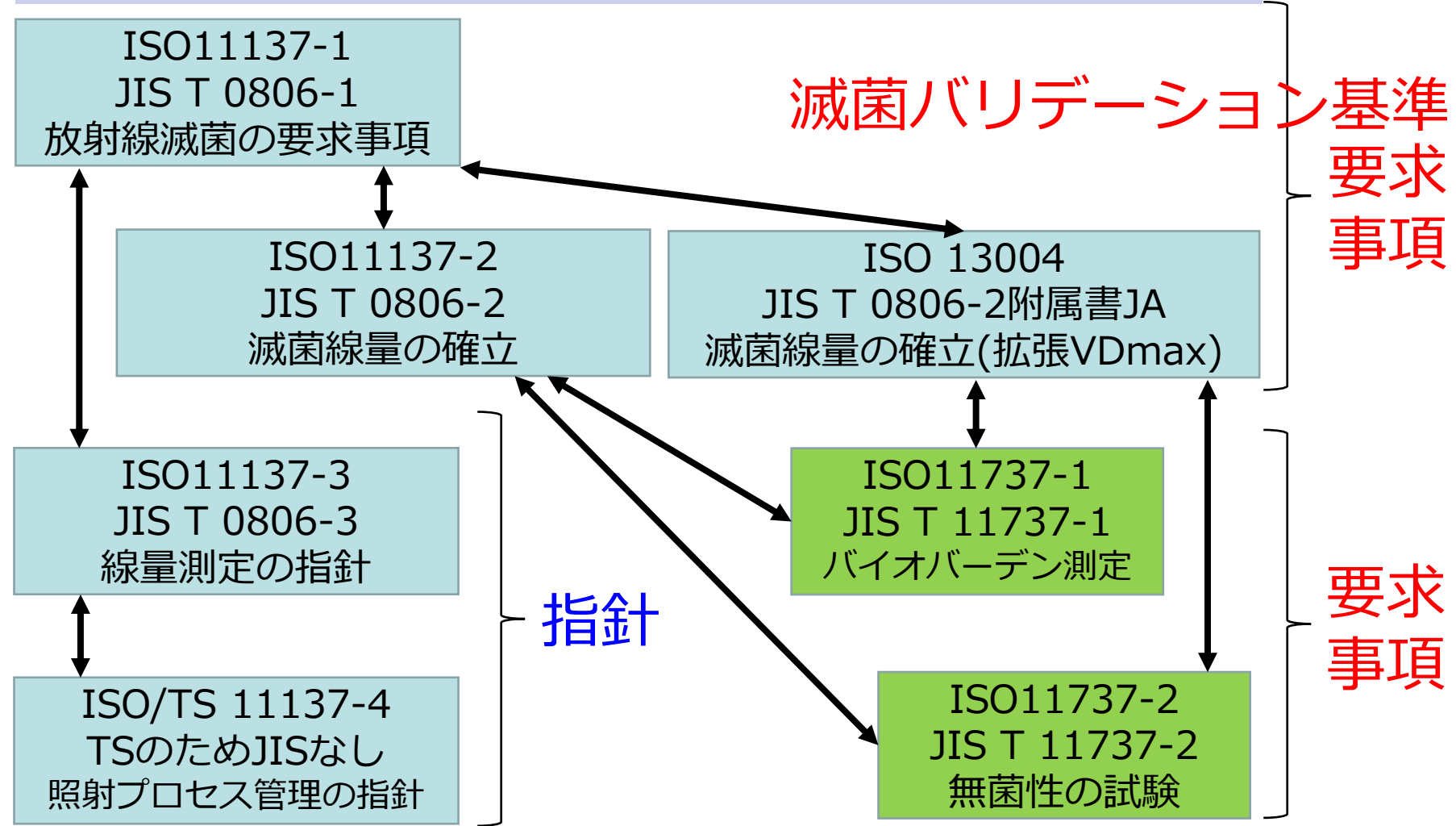
- ① 製品性能に問題が生じない上限の線量を決定する。
- ② 滅菌が保証できる下限の線量を決定する。
- ③ 上記の2条件(上⇔下限)を満たす照射条件を決定する。

→ 安定して継続する必要がある



放射線滅菌に関する規格の関係

滅菌バリデーション基準
薬生監麻発1021第5号 (令和4年10月21日)



ISO11137'sの最新情報

年/月	ISO規格 (版)	年/月	JIS規格
2013/05	ISO/TS 13004:2013(1)	2014/09	JIS T 0806-2:2014附属書へ
2013/06	ISO11137-2:2013(3)	2014/09	JIS T 0806-2:2014
2013/07	ISO11137-1:2006(1)Amd.1	2015/10	JIS T 0806-1:2015
2017/06	ISO11137-3:2017(2)	2022/10	JIS T 0806-3:2022
2018/11	ISO11137-1:2006(1)Amd.2	2022/10	JIS T 0806-1:2022
2020/06	ISO/TS11137-4:2020(1)	-	TS規格のため、予定なし
2022/06	ISO11137-2:2013(3)Amd.1	-	2023年6月、JIS化手続開始 2024年末 JIS化見込み
2022/10	ISO13004:2022(1)	-	2023年6月、JIS化手続開始 2024年末 JIS化見込み
2024/XX	ISO11137-1:20XX	-	2023年6月、JIS化手続開始 2024年末 JIS化見込み

青字：2024年4月26日現在 有効規格



株式
会社

コーガインテック

プロセス開発・バリデーション項目

製造販売業者

コーガアイソトープ(照射受託)

製品適格性の確認

据付適格性の確認 (IQ)

①最大許容線量の設定

運転適格性の確認 (OQ)

②滅菌線量の設定

③稼働性能適格性の確認 (PQ)

製品標準書の作成

④プロセス有効性の維持

プロセス有効性の維持



検討・実施内容

①ガンマ線照射の影響は？ 最大許容線量の設定

- ・ガンマ線滅菌に適さない物質がある
- ・どこまでの線量であれば、問題ないか？

②滅菌線量設定方法は？ 滅菌線量の設定

- ・製品形状・構造、付着菌数による設定方法を検討
- ・求められる無菌性保証レベル（S A L）の確認

③照射方法は？ 線量分布試験の実施

- ・梱包形態、載荷形態の検討

検討・実施内容

①ガンマ線照射の影響は？ 最大許容線量の設定

- ・ガンマ線滅菌に適さない物質がある
- ・どこまでの線量であれば、問題ないか？

②滅菌線量の設定方法は？ 最小線量の設定

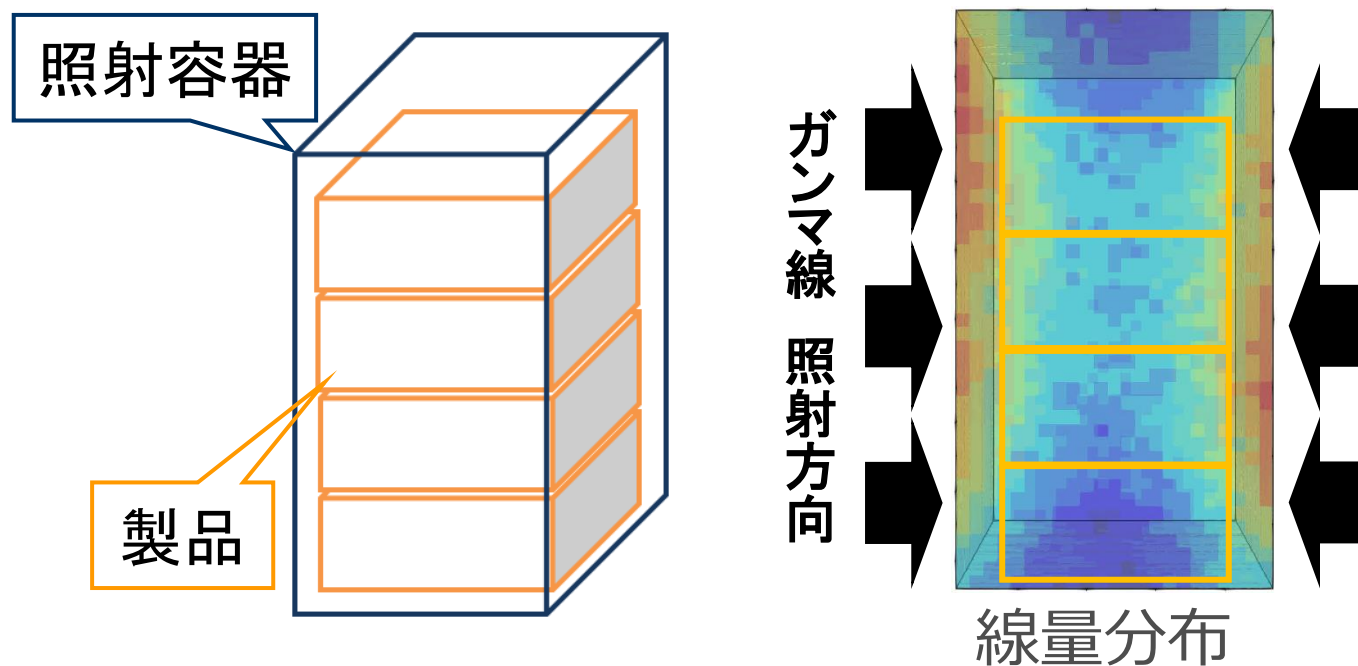
- ・形状、構造、付着菌数による設定方法を検討
- ・求められる無菌性保証レベル（S A L）の確認

③照射方法は？ 線量分布試験の実施

- ・梱包形態、載荷形態の検討

最大許容線量とは？

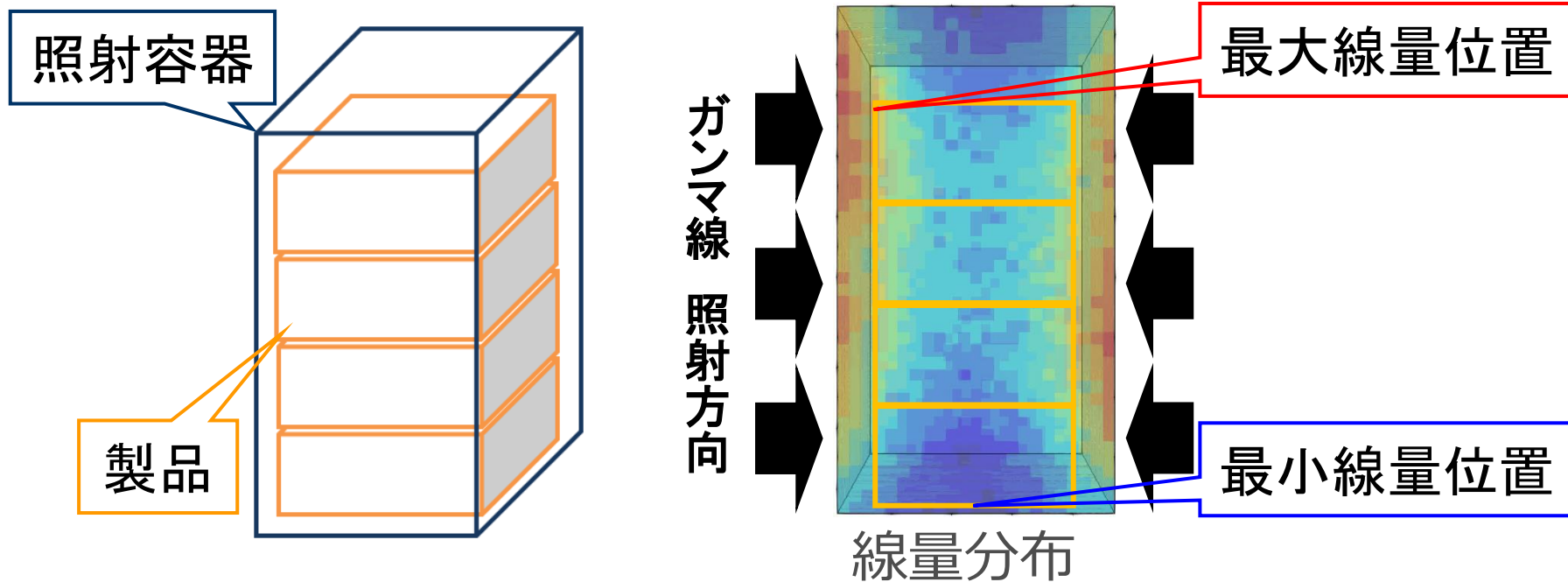
照射を実施する際、製品外装箱を照射容器に充填して照射します。



電子レンジで物を温める時と同じように、最大と最小線量の差が生じます。

最大許容線量とは？

照射を実施する際、最小線量位置は滅菌線量(例：25kGy)以上照射する必要があるため、最大線量位置は最小線量位置より、高い線量が照射されます。

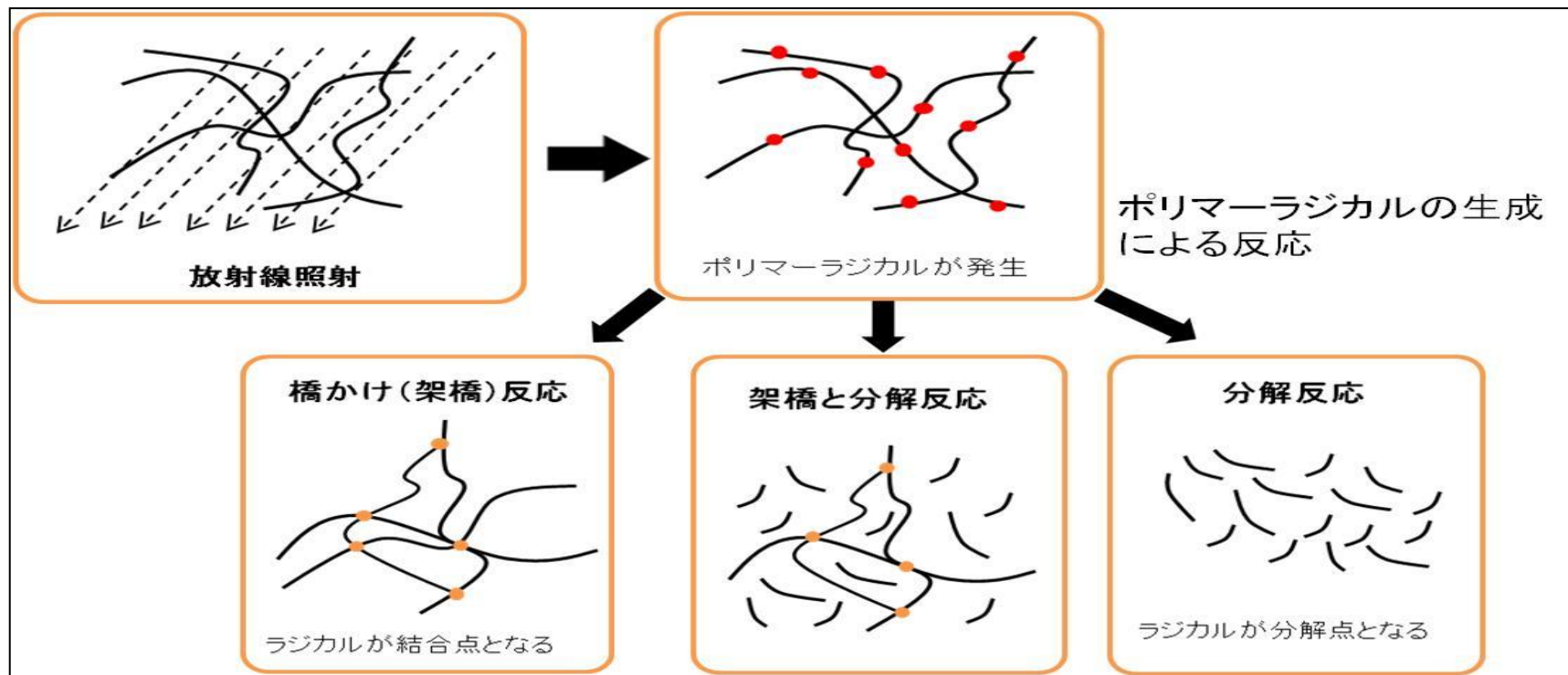


最大線量位置の線量でも製品に問題が発生しないことを確認します。(最大許容線量の設定)

照射による材質劣化とは？

Q：照射により、材質が変化するの？

A：高分子材料に放射線が照射された際、活性点（ポリマーラジカル）が発生し、材料に架橋や分解の影響が現れます。



放射線照射による強度変化(空气中)

主な高分子材料	強度変化優劣
ポリエチレン	優
ポリアミド(ナイロン)	優
ポリエチレンテレフタレート(PET)	優
ポリカーボネート	良
メタクリル(アクリル)樹脂	良
ポリプロピレン	劣※1
ポリアセタール	劣※2

※ 1 耐放射線原料の市販あり

※ 2 当社と滋賀県立大学で耐放射線品を共同開発中



株式
会社

コーガインテック

材料選定の際に参考になる資料

AAMI TIR17:2017
Compatibility of materials subject to sterilization
滅菌による材料の適合性

各滅菌法（放射線、EO、湿熱、乾熱、過酸化水素、オゾン）による変化の機構や材質影響が紹介されている。

Table 1—Material compatibility table, given a single processing

Key: (●) = poor; (●●) = fair; (●●●) = good; (●●●●) = excellent; (U) = unknown						
Material	Radiation	EO	Moist heat	Dry heat	Hydrogen peroxide	Ozone
Thermoplastics						
Acrylonitrile butadiene styrene (ABS)	● ● ●	● ● ● ●	● to ● ●	● to ● ●	● ● ● ●	● ●

材料選定ガイドライン①

- ①ほとんどのポリマーは、50kGy以下で使用可能です。
しかし、いくつかのポリマー（例：ポリプロピレン、ポリアセタール、PTFE等）は分解され強度が低下します。
- ②芳香族ポリマー中に存在するベンゼン環は、安定剤として作用します。スチレン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスルホン等が該当します。
- ③酸化防止剤・紫外線安定剤は、耐放射線性を向上させます。
しかし、これらの添加剤が生体適合性に与える影響を考慮する必要があります。

AAMI TIR17:2017より抜粋



株式
会社

コーガインテック

材料選定ガイドライン②

④酸素透過性が低い材料ほど、耐放射線性は上がります。

⑤ポリ塩化ビニル（PVC）とポリカーボネート（PC）は、物理的特性はあまり低下しませんが、低い線量で着色します。

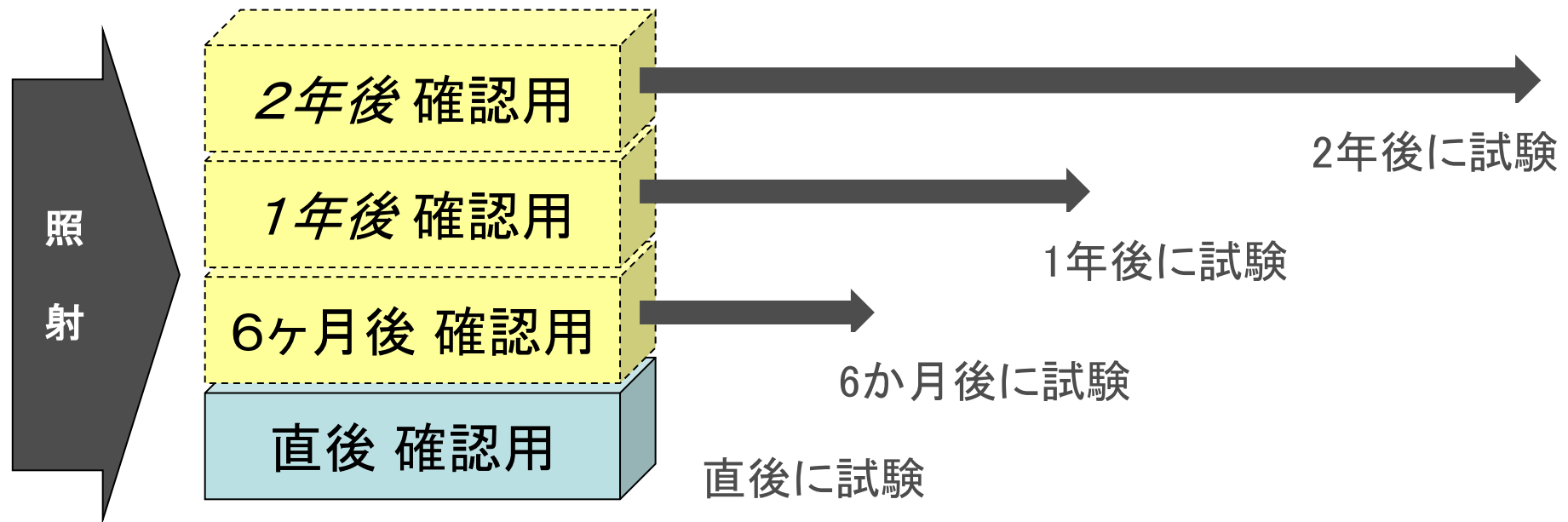
⑥ポリエチレン（PE）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリウレタン(PU)は照射臭が多いポリマーです。酸化防止剤の使用、高分子量ポリマーの使用によって、臭気を軽減できる可能性があります。

AAMI TIR17:2017より抜粋



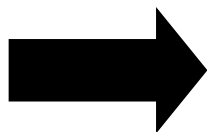
材質試験

最大許容線量で処理した場合でも、製品は**あらかじめ定めた有効期間中**、機能的な要求事項に適合しなければならない。



ISO11137-1規格上、加速試験が提案されています(AAMI TIR17)が、「実時間試験の代用にはならない。」(ISO11137-1 A.8.1参照)

問題なし



最大許容線量の決定



【参考】一次包装に関連する技術規格

- JIS T 0841-1:2019 (ISO11607-1:2006 Amd.1:2014)
最終段階で滅菌される医療機器の包装－第1部：材料、無菌バリアシステム及び包装システムに関する要求事項
現在ISO最新規格は、ISO11607-1:2019である。
- JIS T 0841-2:2019 (ISO11607-2:2006 Amd.1:2014)
最終段階で滅菌される医療機器の包装－第2部：成形、シール及びプロセスのバリデーション
現在ISO最新規格は、ISO11607-2:2019である。
- ASTM F88/F88M-15
フレキシブルバリア材のシール強度の標準試験法
- ASTM F1886/F1886M-16
目視検査によるフレキシブルパッケージのためのシールの完全性を決定するための標準試験法
- ASTM F1929-15
染料浸透による多孔質医療パッケージのシール漏れを検出するための標準試験方法
- ASTM F1980-16
滅菌医療機器バリアシステムの加速劣化の標準ガイド

検討・実施内容

①ガンマ線照射の影響は？最大許容線量の設定

- ・ガンマ線滅菌に適さない物質がある
- ・どこまでの線量であれば、問題ないか？

②滅菌線量の設定方法は？最小線量の設定

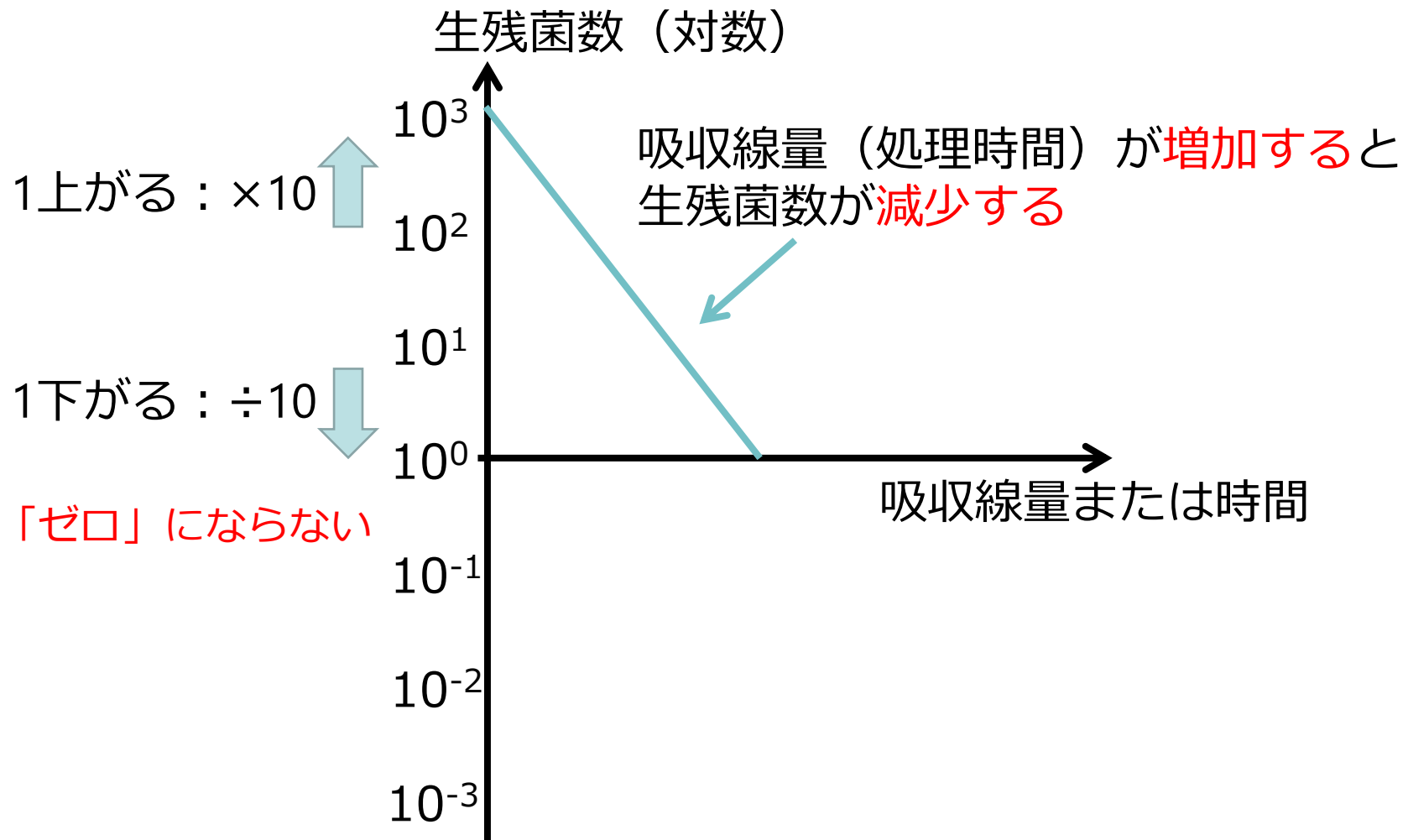
- ・形状、構造、付着菌数による設定方法を検討
- ・求められる無菌性保証レベル（S A L）の確認

③照射方法は？線量分布試験の実施

- ・梱包形態、載荷形態の検討

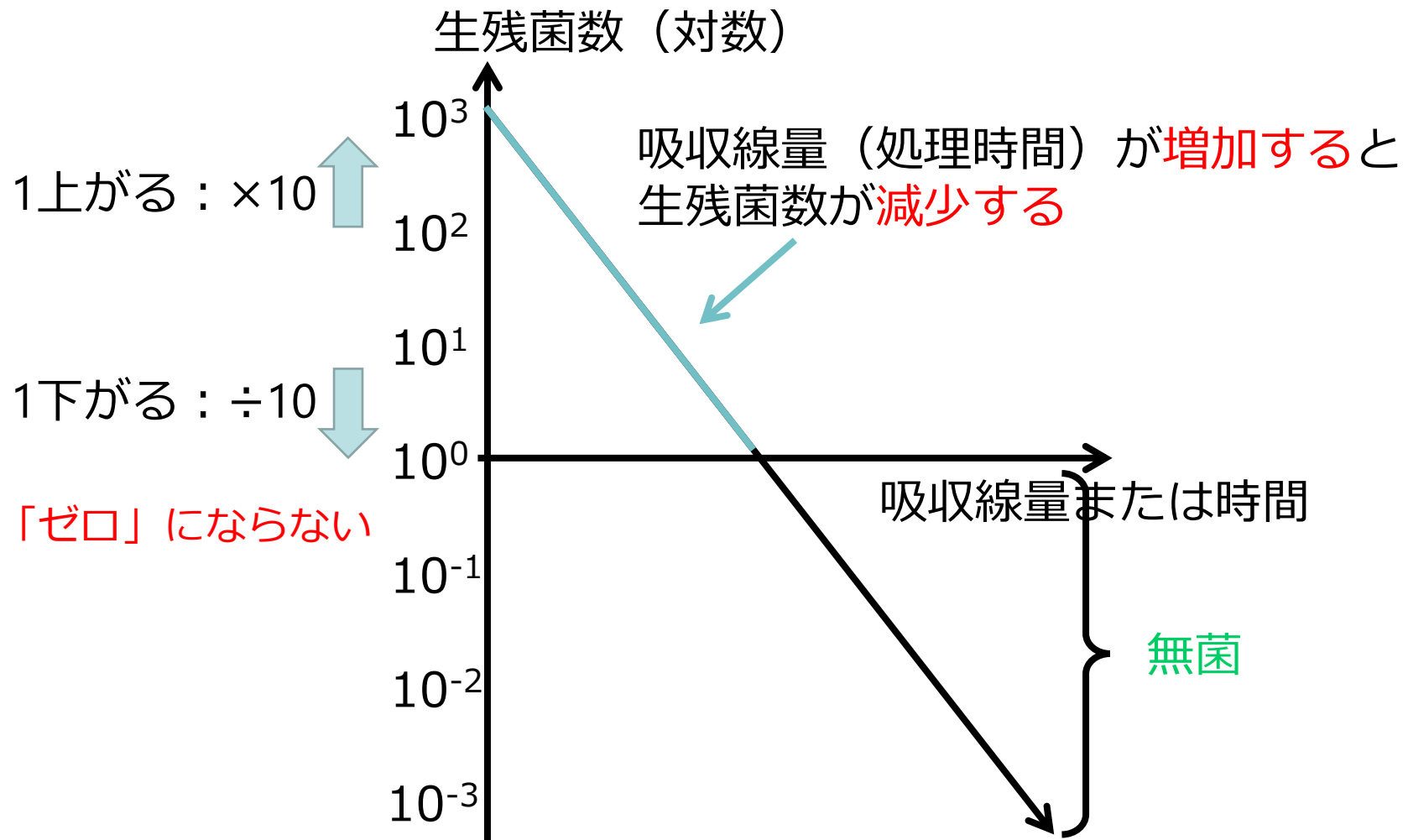
滅菌処理と菌数の変化

製品1個に付着している菌数の変化（生残曲線）



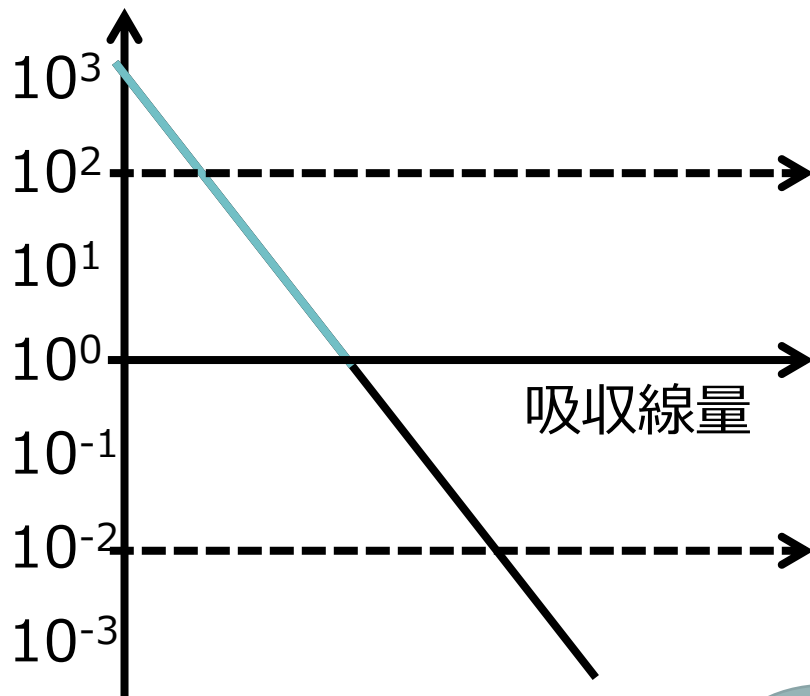
滅菌処理と菌数の変化

製品1個に付着している菌数の変化（生残曲線）



滅菌の概念図

生残菌数



製品数	菌数
1個	1000
1個	100
1個	10
1個	1
1個	0.1
1個	0.01
1個	0.001

製品数を増やすことで
菌数を1にする

製品100個中に1個の菌が
存在している状態

10個	1
100個	1
1000個	1

無菌性保証水準

(SAL)

滅菌に求められる無菌性保証水準

ヘルスケア製品の滅菌に関するISO規格では、
規定されていない

滅菌バリデーション基準は、
 10^{-6} を達成することを無菌性の保証としている。

日本では 10^{-6} 以下を滅菌としている

滅菌とは、

無菌性保証水準 (SAL) = 10^{-6} 以下にすること

滅菌を保証するためには、

SAL = 10^{-6} 以下を証明する必要がある

(例外：日本では真空採血管のみSAL = 10^{-3} が認められています)



株式
会社

コーガイントーフ

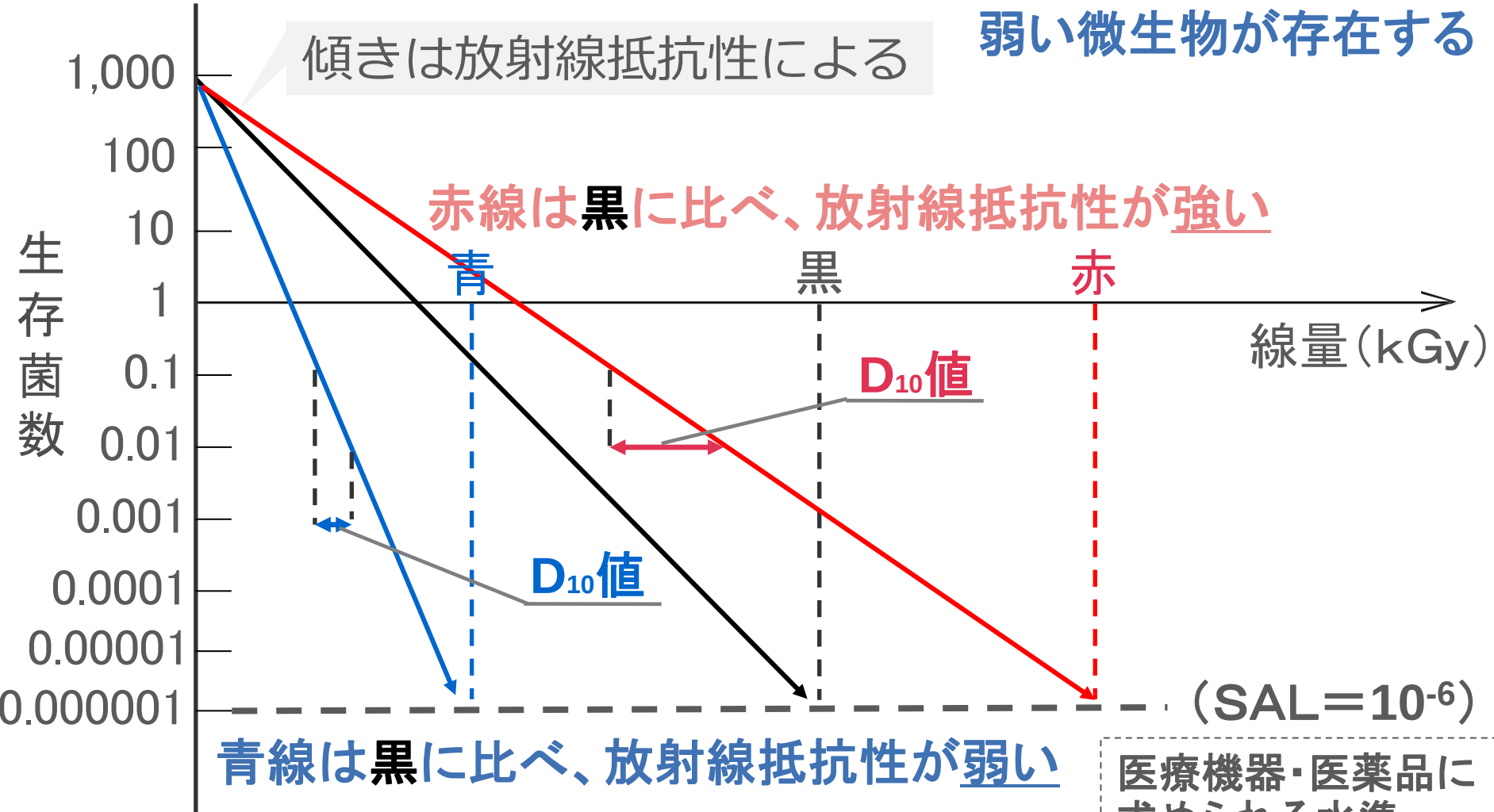
滅菌する時に必要な微生物試験

- ・ 製品に微生物が付着しているかどうかを調べる試験
無菌性の試験、無菌試験
- ・ 製品に付着している微生物の数を測定する試験
バイオバーデン試験、生菌数試験
- ・ 微生物の種類を調べる試験
微生物の特性付け、微生物の同定

これらの試験を組み合わせることで滅菌を保証する。

線量増加と菌数減少

放射線に強い微生物
弱い微生物が存在する



菌数と菌種により滅菌線量が変化する

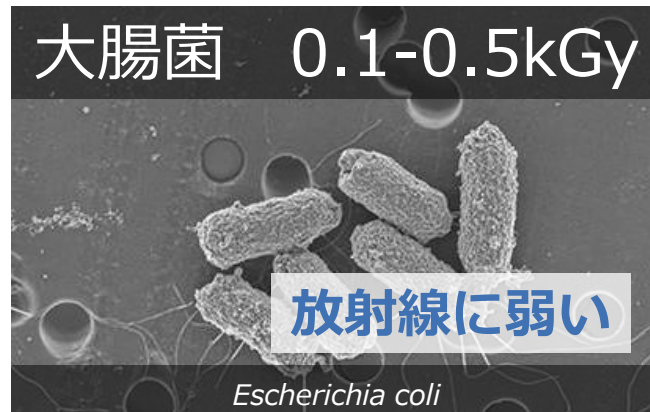
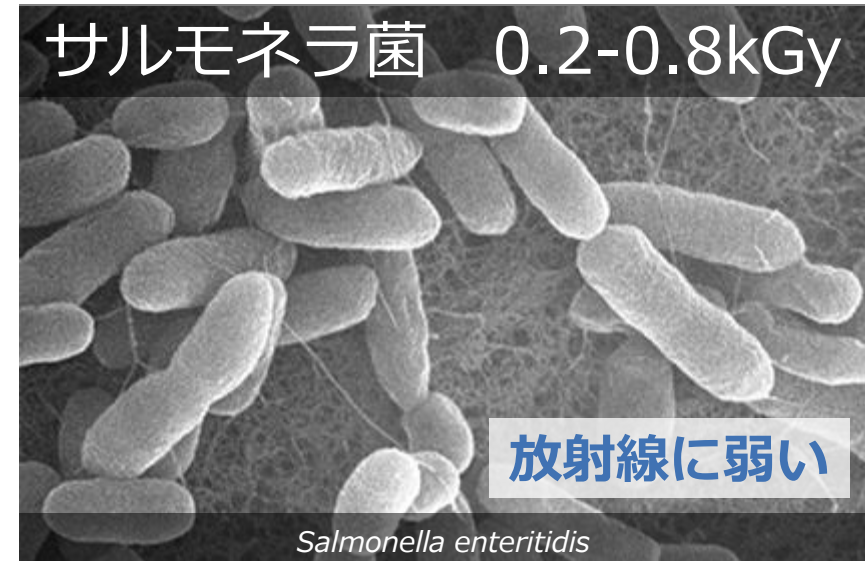
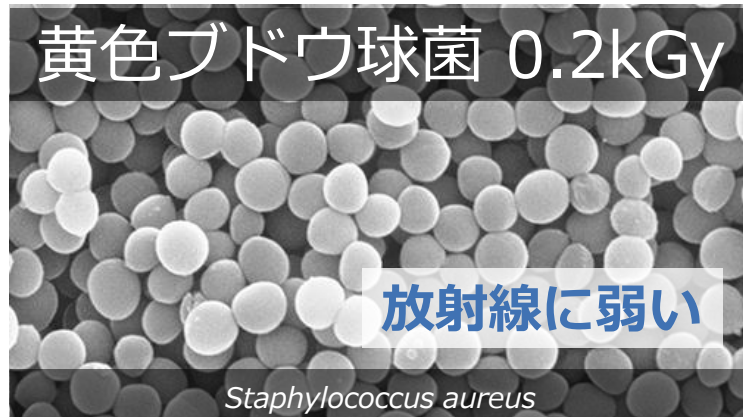
医療機器・医薬品に
求められる水準

SAL: 無菌性保証水準

様々な微生物のD₁₀値

D₁₀値：菌数が1/10になる線量

微生物の種類により放射線抵抗性が異なります。



芽胞形成菌



写真：ヤクルト中央研究所HPより

D₁₀値：放射線滅菌の現状と展望（Ⅲ.生薬・漢方）より



株式会社 コーガイントーフ

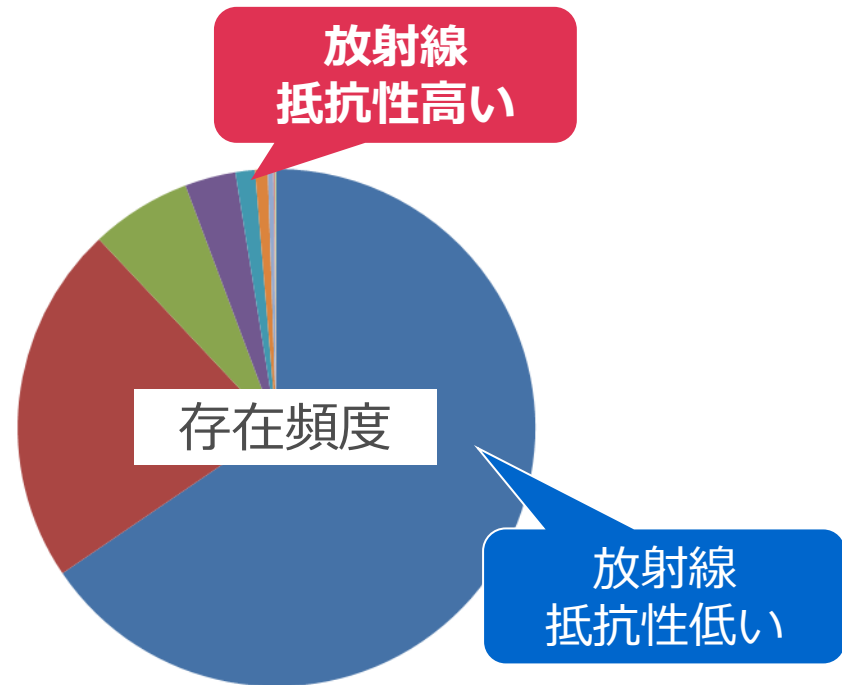
標準抵抗性分布(SDR) (方法1,VDmax)

D ₁₀ 値 (kGy)	存在頻度 (%)
1.0	65
1.5	22
2.0	6
2.5	3
2.8	1
3.1	0.8
3.4	0.4
3.7	0.1
4.0	0.1
4.2	0.01

D₁₀値(菌数が1/10になる線量)

モデル製品 に

各D₁₀値の微生物が表の割合で存在していると仮定する。



1979年、外科用ガウンから分離したBBに由来し、**放射線抵抗性が高くなる**ように評価したもの。



株式
会社

コーガイנטーフ

滅菌線量を決める方法

方法	内容
Method1	製品のバイオバーデンとSDRを持つ微生物群の抵抗性を比較して設定
Method2A or 2B	製品バイオバーデンの抵抗性により設定
VDmax15 or 25	製品のバイオバーデンとSDRを持つ微生物群の抵抗性を比較して設定
VDmaxSD	

SDR＝標準抵抗性分布

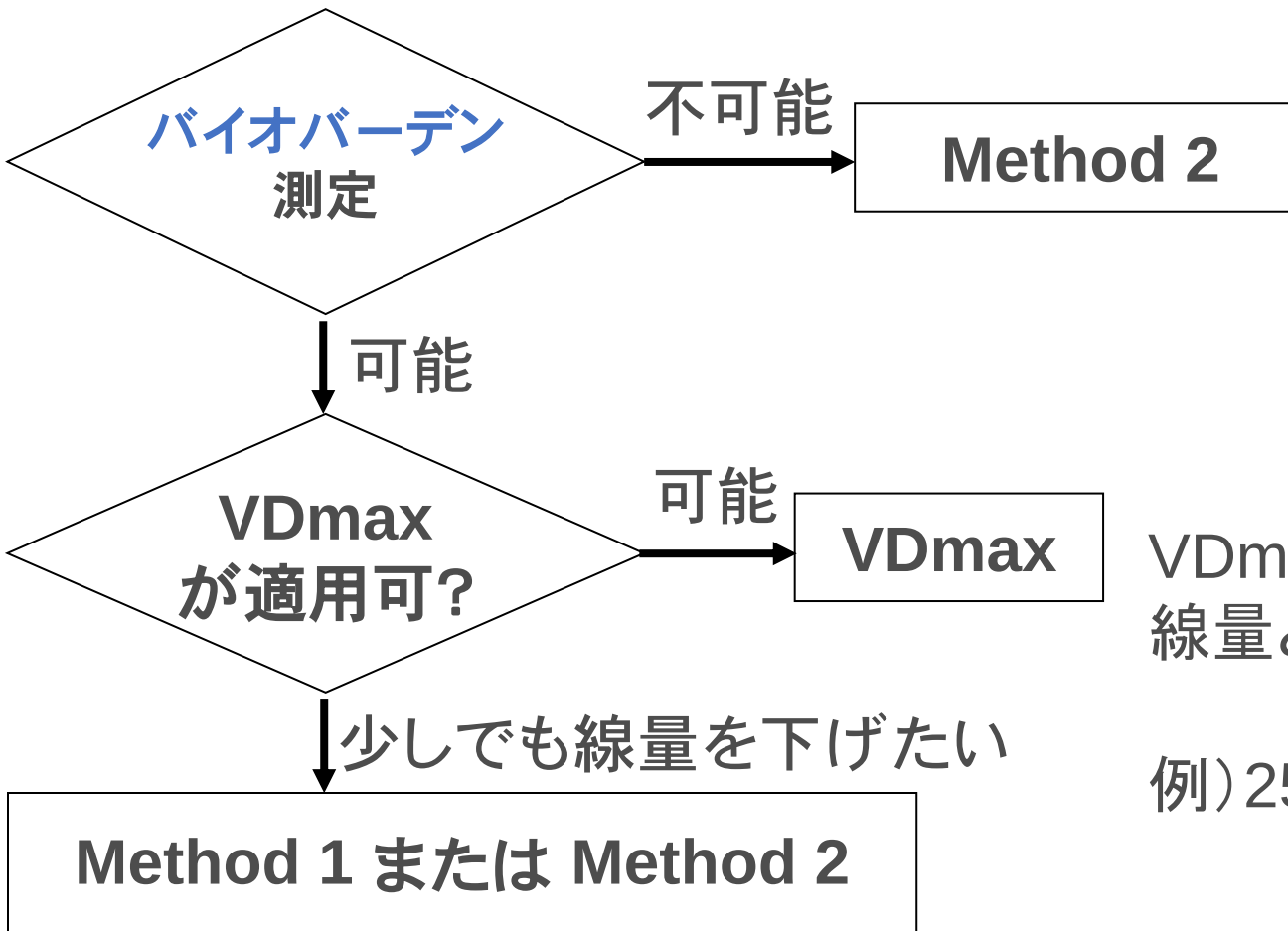
JIS T 0806-2:2014



株式
会社

コーガイントーフ

滅菌線量設定法の選択



VDmaxは、
線量と上限バイオバーデン
が決められている。
例) 25kGy・・・1,000個以下

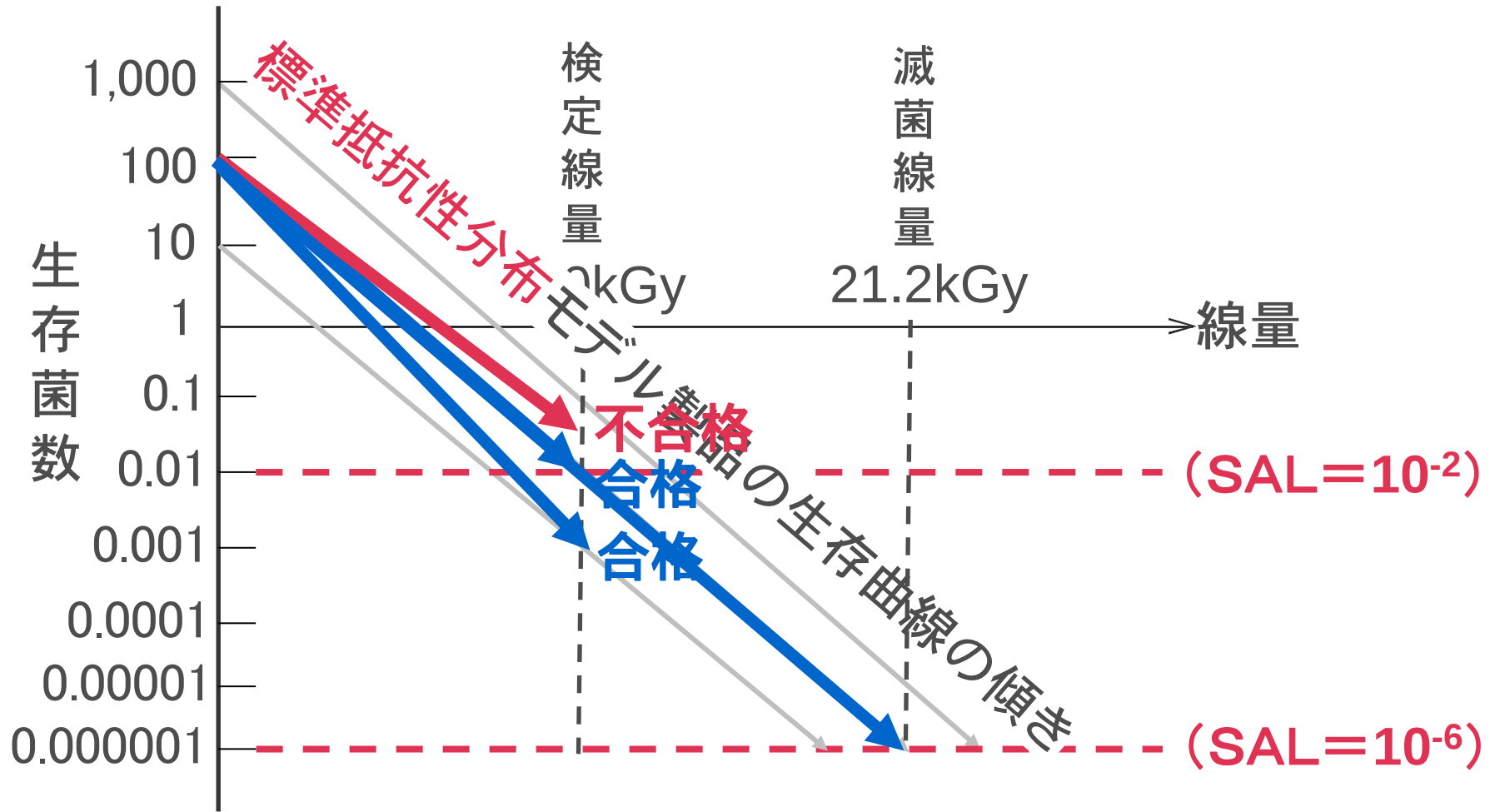
バイオバーデン (BB) とは
滅菌前の製品に付着した生存している微生物



株式
会社

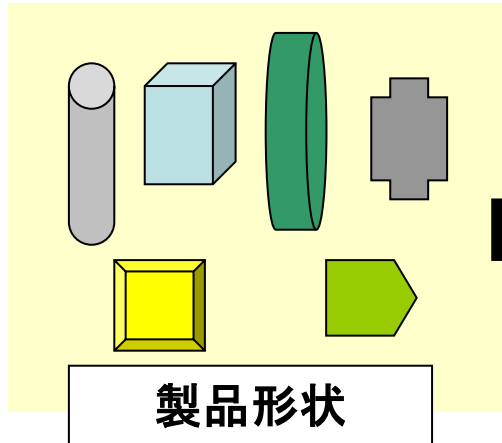
コーガイトーフ

滅菌線量設定の概要(Method1)



標準抵抗性分布と対象製品の抵抗性分布を比較して滅菌線量を決定する。

滅菌線量設定の予備試験



製品形状・材質・構造より、
バイオバーデン測定試験、
無菌性の試験方法を検討。
抗菌性の有無？



バイオバーデン

菌数、菌種

バイオバーデン情報より、
滅菌線量設定方法を検討。

製品ファミリーの考え方

製品毎に滅菌線量の確立を実施する必要がある？



いいえ。製品ファミリーを定義し、代表製品でOK！

【留意点】

- 製品ファミリーと代表製品の根拠を文書化すること。
- 各製品のバイオーバーデンの変動要因を検討すること。
- 製品ファミリーの代表製品が不合格になった場合、製品ファミリーすべてが不合格になるリスクがあります。



製品ファミリーと代表製品の選定が重要(次項参照)

参考資料：製品ファミリー【JIS T 0806-2:2014 4項】

製品を製品ファミリーにまとめて、滅菌線量の確立、滅菌線量監査を実施して良い【4.1】。

製品ファミリーを定義するための基準を文書化しなければならない【4.2.1】。

注意！

製品ファミリーの代表製品が滅菌線量の設定・監査に不合格になった場合、製品ファミリーのすべてが不合格になります【4.5】

製品BB
の変動要因
【4.2.1】
検討が必要

a)原材料の性質・供給源
b)構成部品
c)製品設計・寸法
d)製造プロセス
e)製造機器
f)製造環境
g)製造場所

製品を製品ファミリーに含めるとき

・製品に関連した変動要因が類似し、適正に管理されている【4.2.2】
・バイオバーデンが類似の微生物の数・放射線抵抗性で構成されている【4.2.3】
・複数個所で製造されている場合は、明確な根拠を示し、記録を残す【4.2.4】
 a)製造場所間の地理・気候条件の差異
 b)製造プロセス・環境の差異
 c)原材料の供給源・生産副資材（水など）

についてBBに及ぼす影響を考慮する



バイオバーデン測定と、菌種同定の実施を推奨いたします。

製品ファミリーを代表する製品

製品に存在する微生物の数・放射線抵抗性を基準とする【4.3.1.1】。

次のいずれかで
代表する
【4.3.1.2】

a)マスタ製品
b)類似製品
c)模擬製品

次の事項に
留意する
【4.3.1.3】

a)微生物の数
b)微生物の放射線抵抗性
c)微生物が発生する環境
d)製品寸法
e)構成部品の数
f)製品の複雑性
g)製品製造の自動化の程度
h)製造環境

a)微生物が多い製品
b)放射線抵抗性の強い菌が付着している製品
c)微生物が多い環境で製造された製品
d)より大きなサイズの製品
e)構成部品が多い製品
f)より複雑な製品
g)人手を多く入っている製品
h)微生物が多い環境で製造された製品

マスタ製品【4.3.2】

他のメンバー製品より
大きな耐滅菌性をもつ製品

類似製品【4.3.3】

同一の耐滅菌性をもつ製品
a)無作為で選択
b)？

模擬製品【4.3.4】

耐滅菌性が同等以上の
模擬製品

【4.3.1.3】項に留意して代表製品を選ぶ必要があります。
通常はマスタ製品を選択します。

その際、各製品のバイオバーデン情報（数・菌種）
を把握しておくことを推奨いたします。
その情報は、代表製品を選択した根拠・記録
として活用できます。



製造頻度による設定方法の違い

◆ 単一製造バッチ（製造頻度の目安：3か月間隔）

製造バッチ毎に線量設定を実施します。

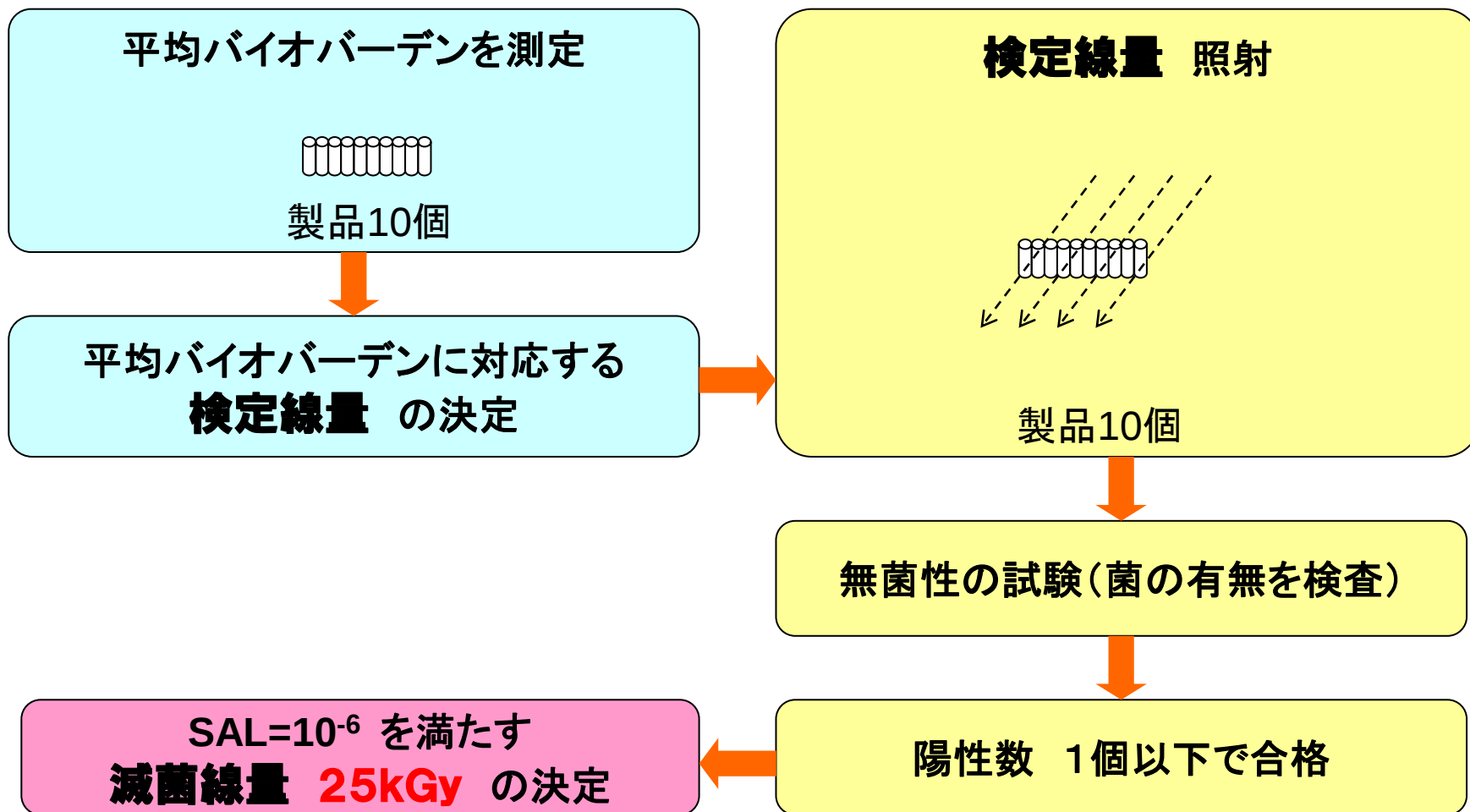


◆ 複数製造バッチ（日常生産品）

初回に線量設定を実施し、3カ月毎（条件によっては1カ月毎）にバイオバーデン測定と線量監査を実施します。

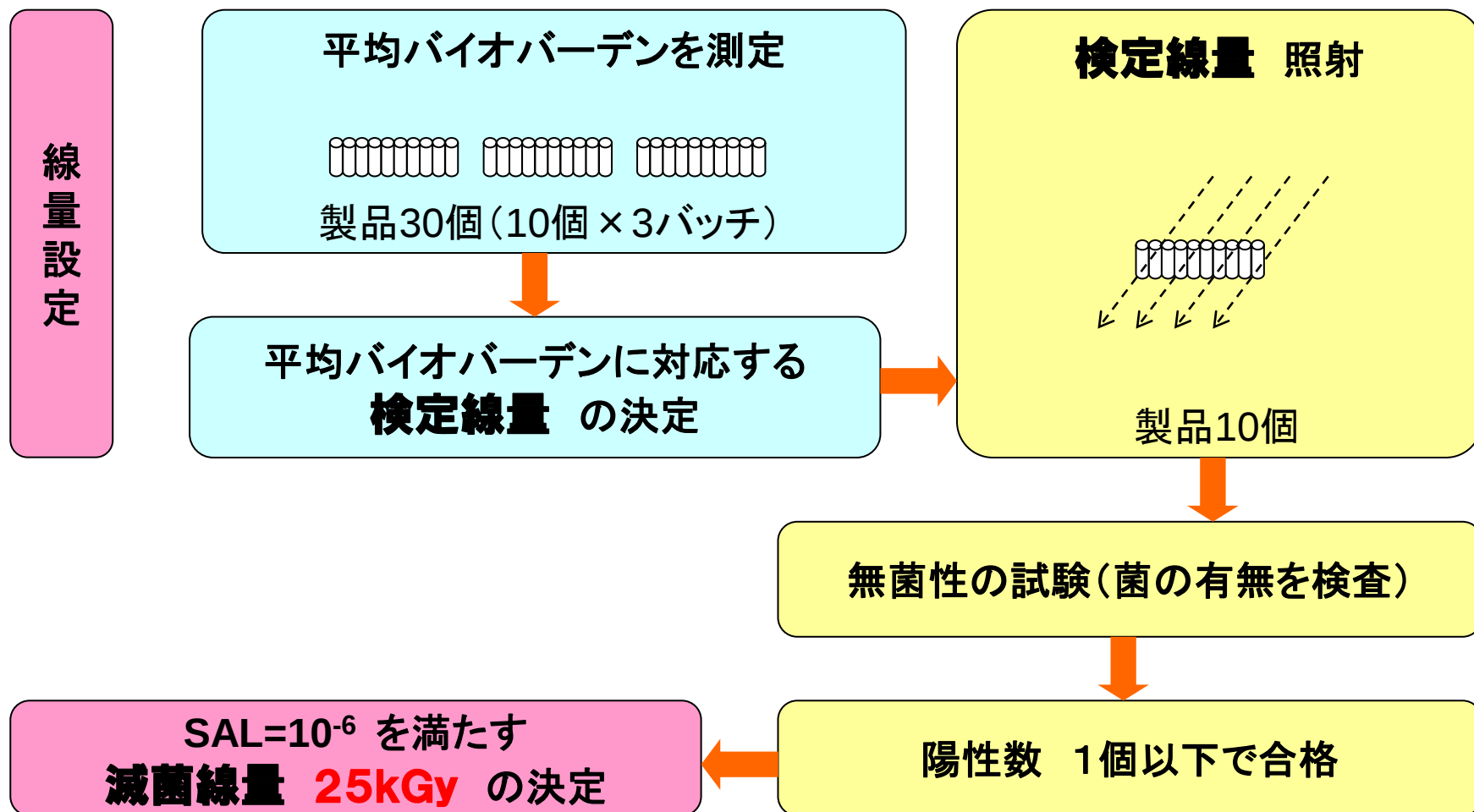


VDmax²⁵(単一製造バッチ)



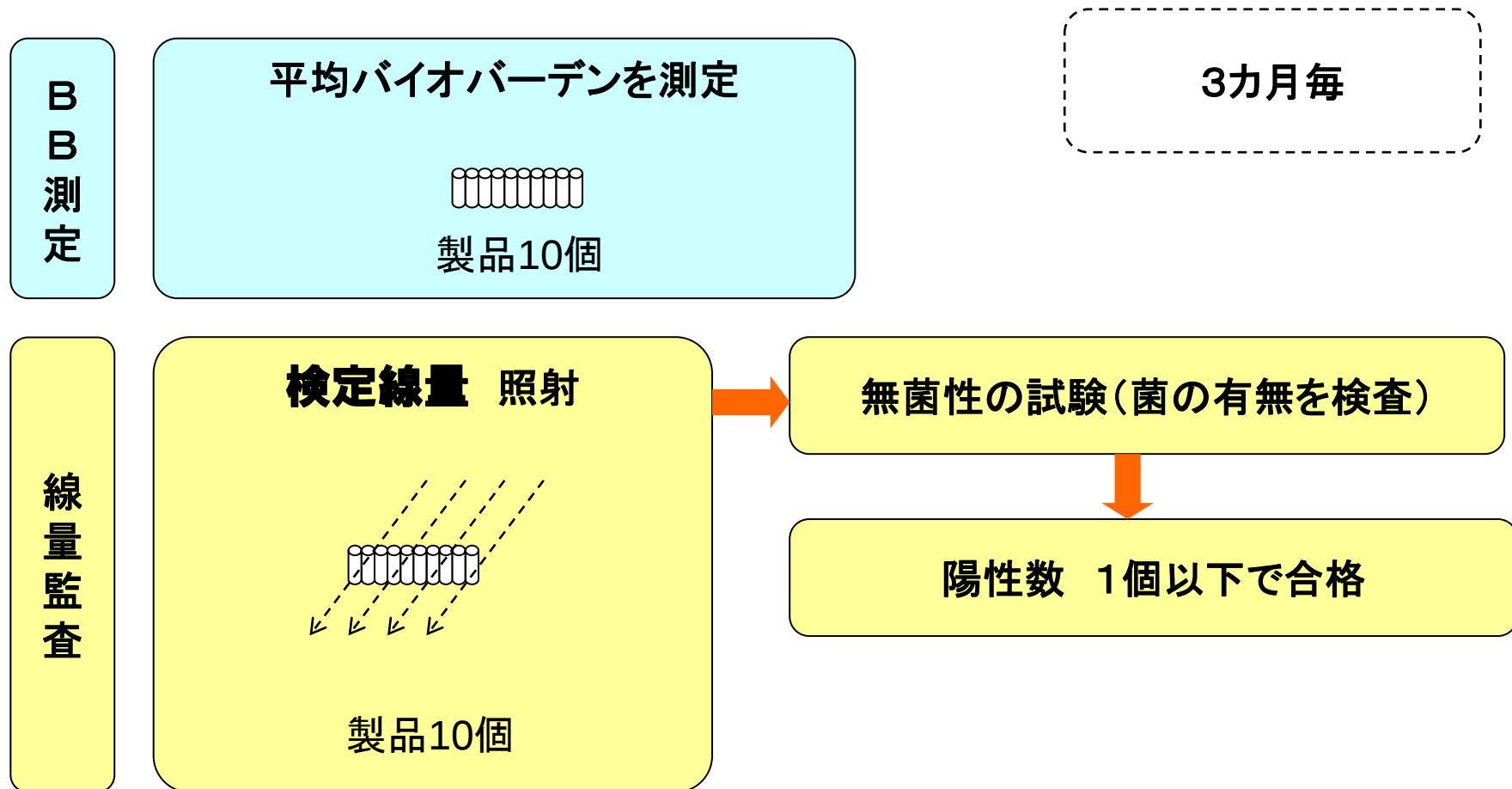
VDmax²⁵(複数製造バッチ: 日常生産品)

設定



VDmax²⁵(複数製造バッチ: 日常生産品)

監査



※検定線量は滅菌線量設定時の線量

VDmax_{SD} 法

ISO/TS 13004 から JIS T 0806-2 に取り入れられました。
2022年10月にISO 13004へ格上げとなりました。

線量(kGy)	上限BB
17.5	9.0
20	45
22.5	220
27.5	5,000
30	23,000
32.5	100,000
35	440,000

15kGy / 1.5

VDmax¹⁵

25kGy / 1,000

VDmax²⁵

検討・実施内容

①ガンマ線照射の影響は？最大許容線量の設定

- ・ガンマ線滅菌に適さない物質がある
- ・どこまでの線量であれば、問題ないか？

②滅菌線量の設定方法は？最小線量の設定

- ・形状、構造、付着菌数による設定方法を検討
- ・求められる無菌性保証レベル（S A L）の確認

③照射方法は？線量分布試験の実施

- ・梱包形態、載荷形態の検討

線量分布試験の実施例

最小25kGy～最大40kGyの検証

線量分布費用削減のため、
OQ(照射装置線量分布)の
最大・最小位置のみで
評価することも可能です。

格子状に線量計を取り付け

最大線量

36.5kGy

製品密度
0.19g/cm³

最小線量

28.5kGy

最大／最小比
1.28



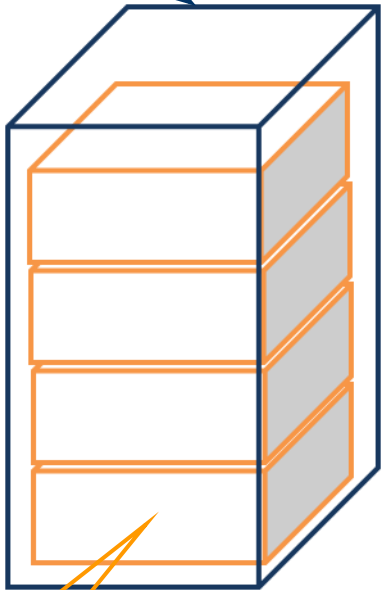
アラニン線量計

- ・3回実施して数値を平均します
- ・線量計の誤差(±5%)を考慮し、
範囲内に入ることを確認します。

照射容器への充填例

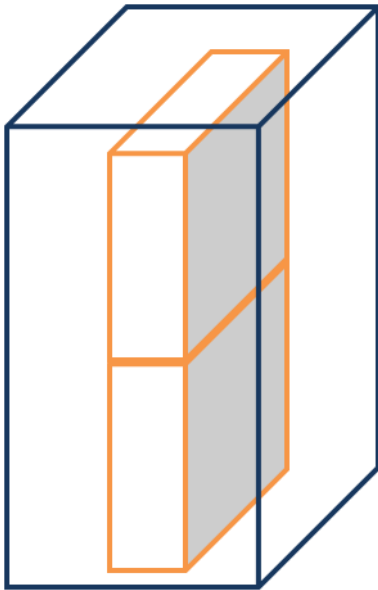
最小線量～最大許容線量の幅が狭い場合

照射容器

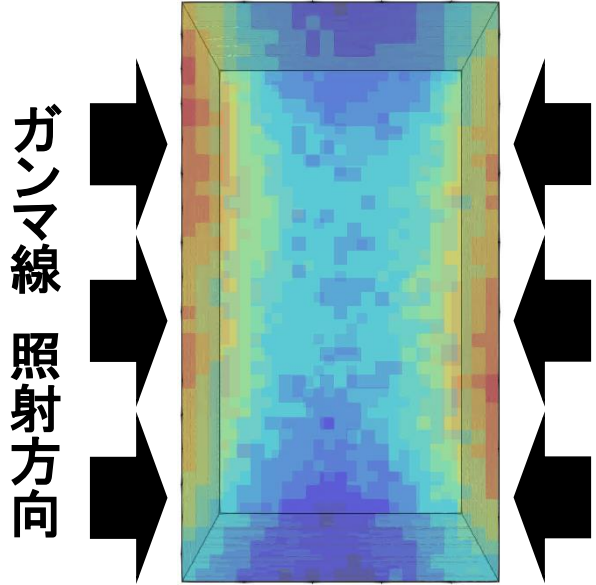


製品

例①



例②



線量分布

1号機照射装置線量分布
シミュレーション結果

アラニン線量計の特徴

材質：L-アラニン(91%)+バインダー(9%)

寸法：厚さ 2.80mm±0.20mm

直径 4.80mm±0.05mm

測定範囲：0.05kGy～70kGy

計測物性：相対ラジカル量

線量率依存：なし

補正：温度 0.17%/°C (Batch No.A3)

重量 測定時毎回測定



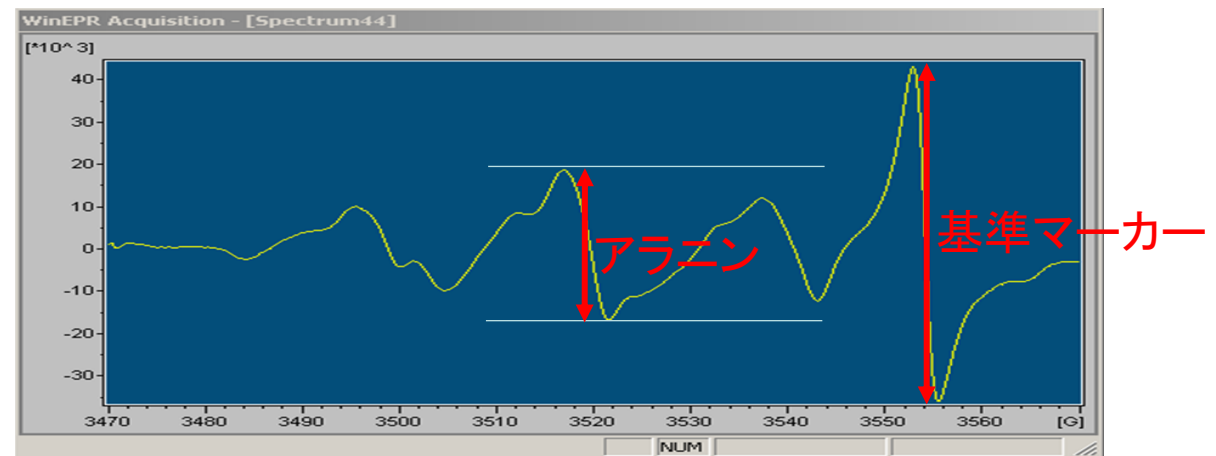
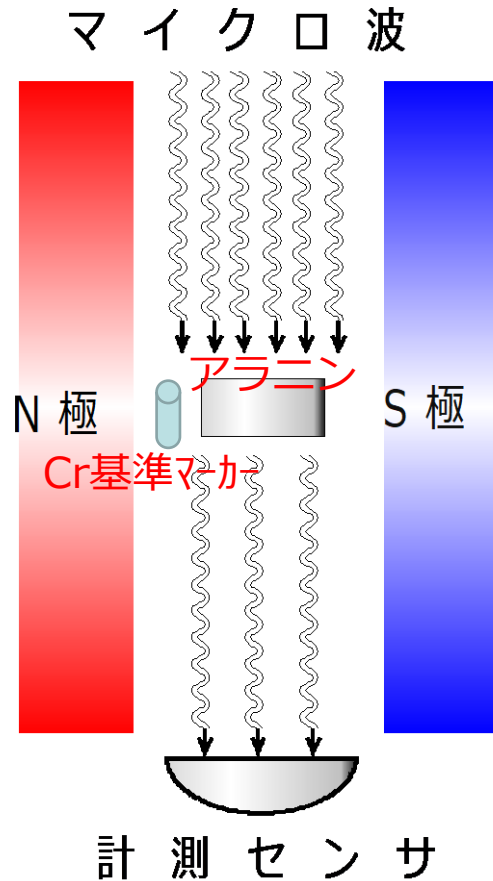
アラニン線量計の測定原理

磁場中の不対電子による

マイクロ波の吸収を計測

ラジカル量を微分波形で表現

基準マーカとアラニンの波高を比較し、線量値を算出



電子スピン共鳴測定装置(ESR/EPR)

名 称 : e-scan

保有台数 : 3 機

機体番号 : SC0236, SC0353, SC0487

メーカー : ブルカージャパン(株)

測定範囲 : PX(0.05kGy ~ 1.60kGy)

PL(0.270kGy~6.78kGy)

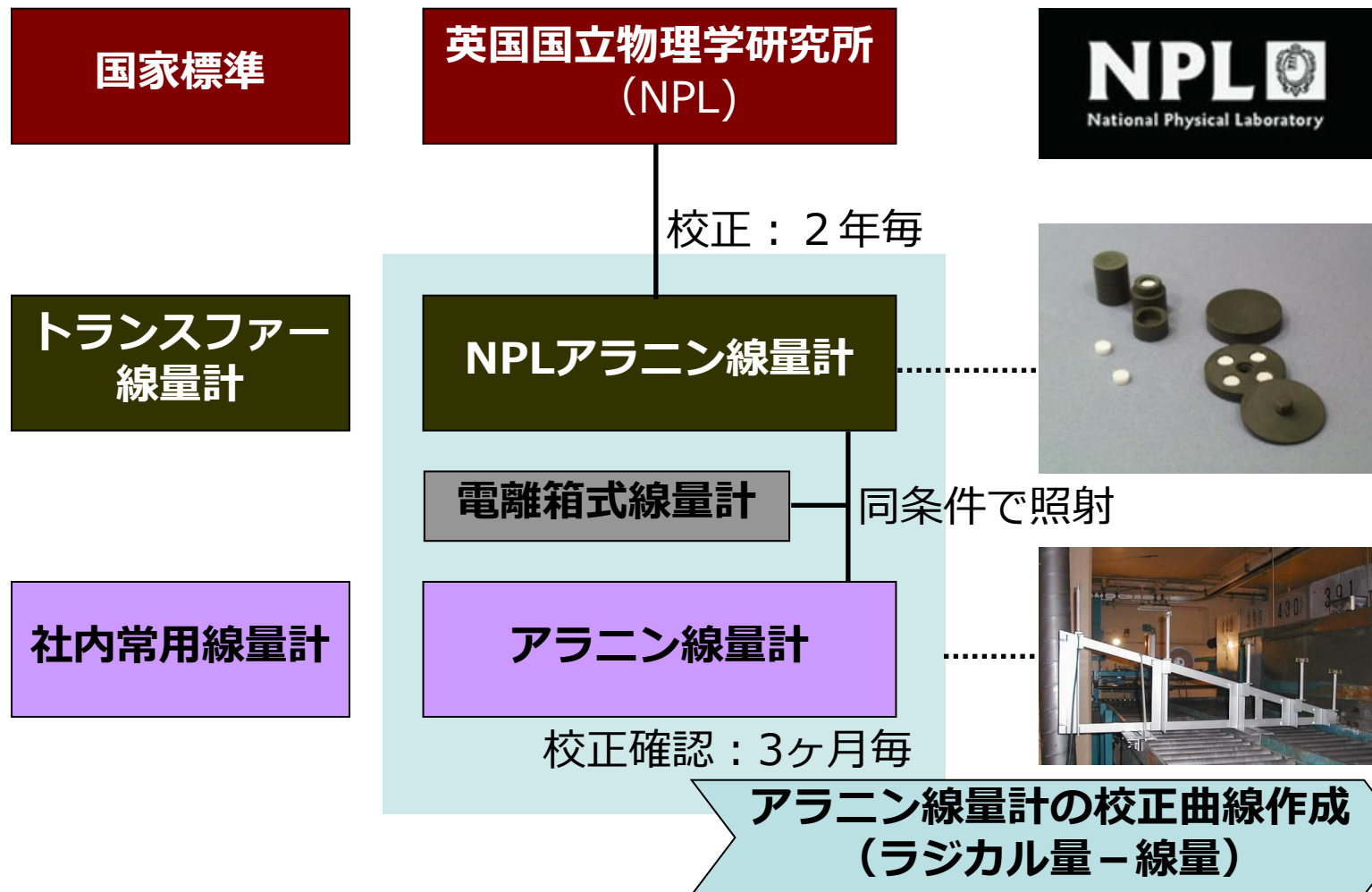
PH(2.02kGy ~80.0kGy)

校正点検 : 3 ヶ月毎

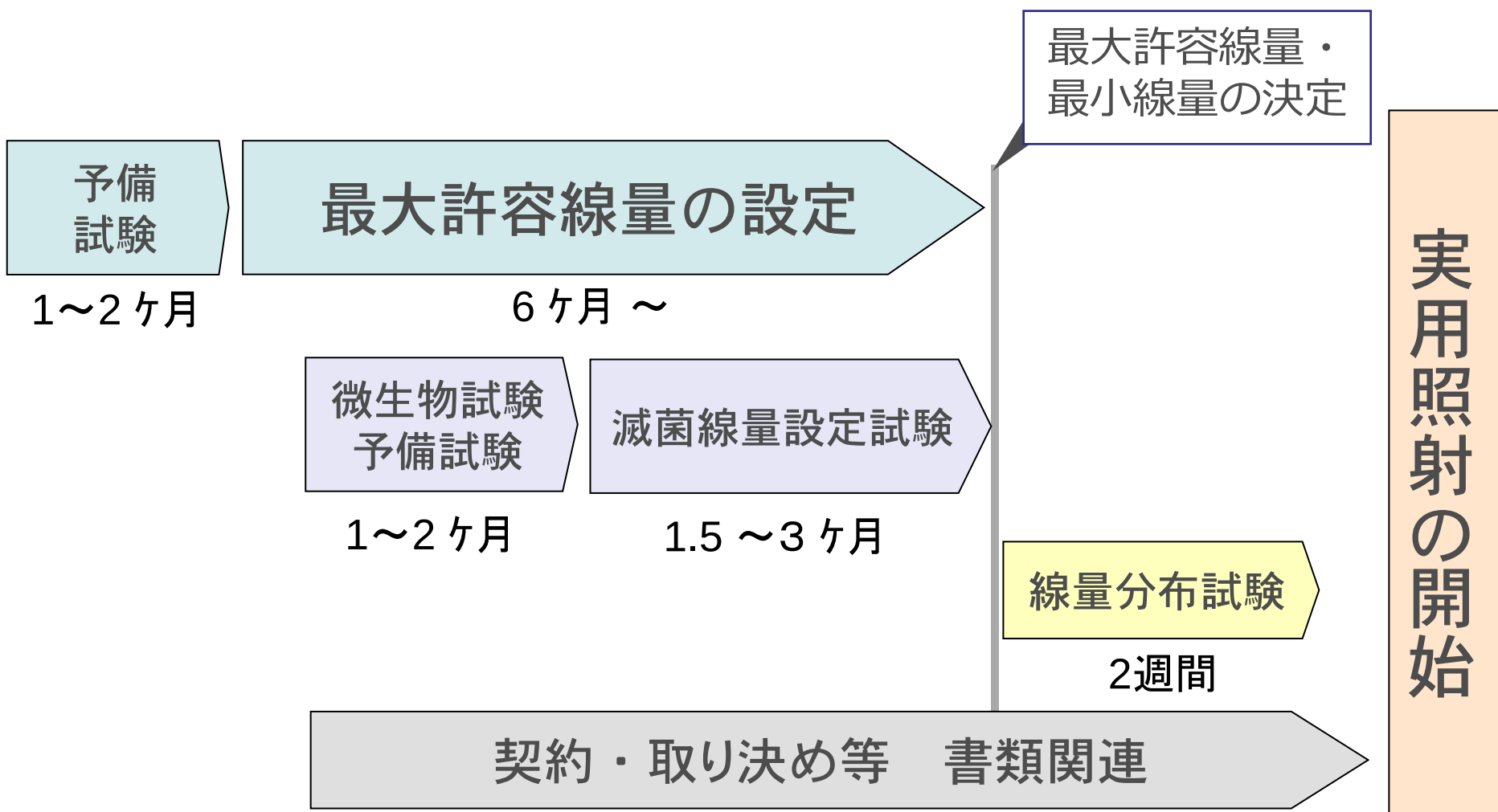


PHホルダー

線量トレーサビリティ



実用照射開始までの流れ



滅菌保証の条件

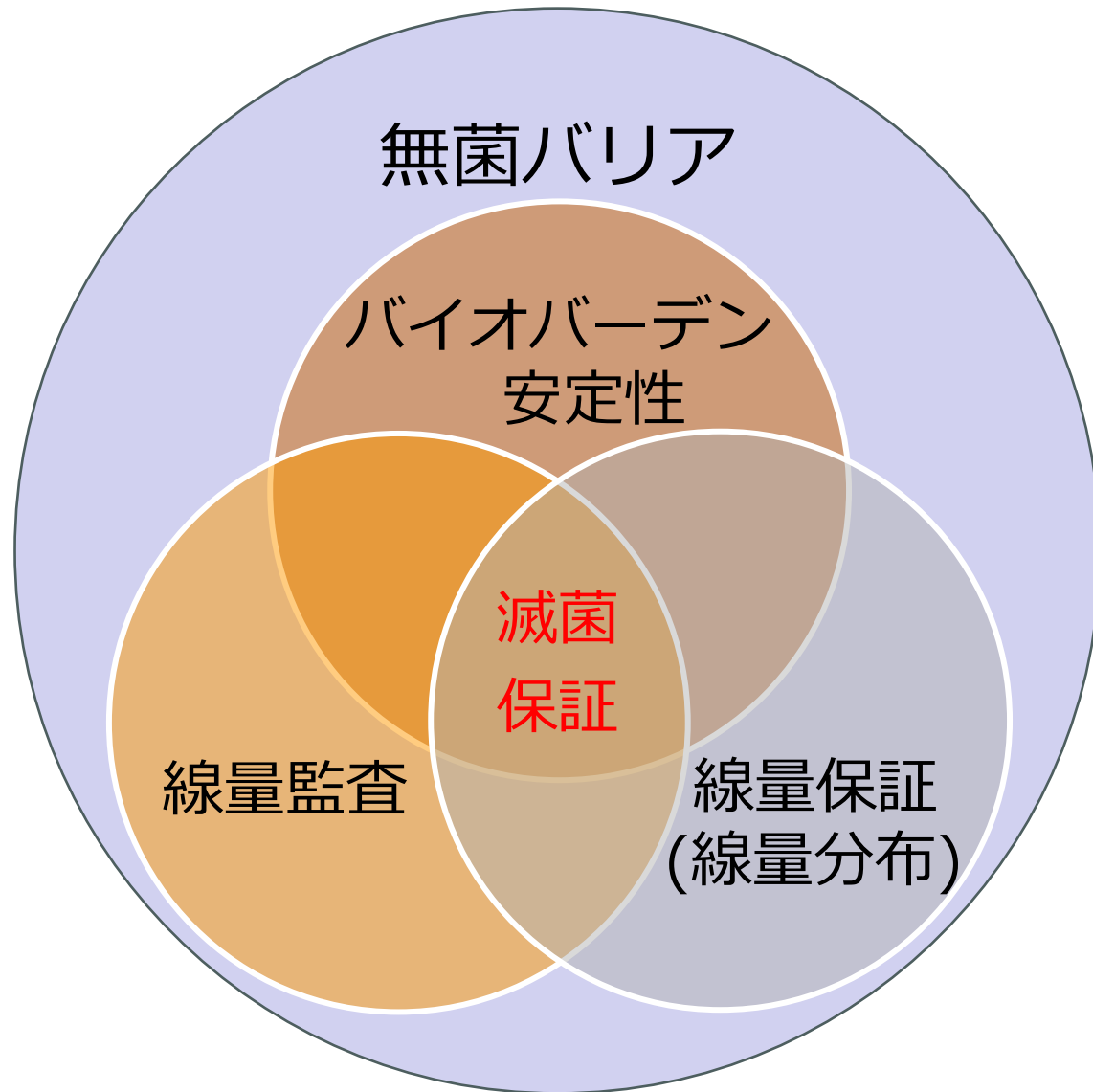
「滅菌保証」する条件

【製造業者】

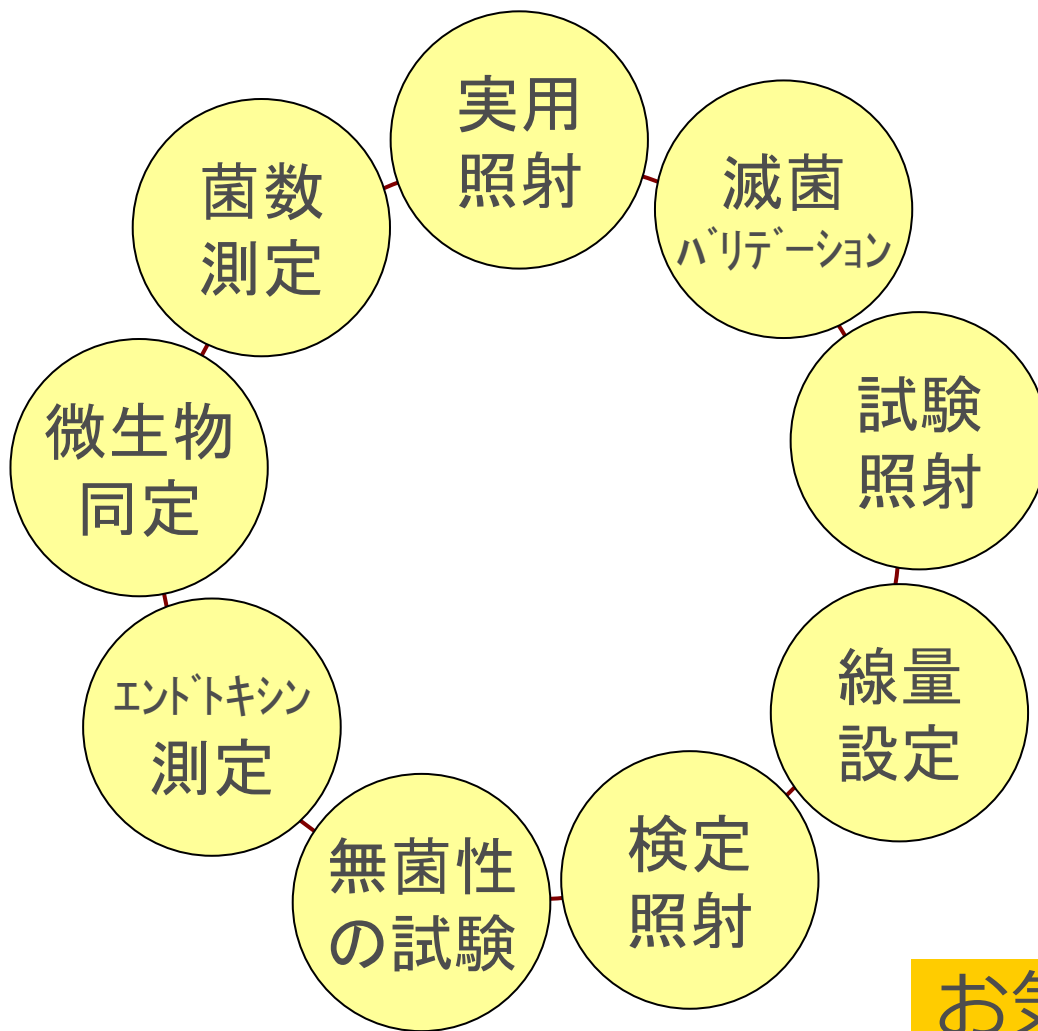
- 一次包装の無菌バリア
- バイオバーデン安定性
- 線量監査

【照射会社】

- 線量保証（線量分布）



微生物試験から実用照射まで



微生物試験から
ガンマ線照射までの
トータルサービス
を提供いたします。

お気軽に ご相談ください！



株式会社

コーガイントーフ

ありがとうございました

お問い合わせは・・・

株式会社コーガアイソトープ

営業部 松本

E-mail : matsumoto@koga-isotope.co.jp

T E L : 0748-88-3125 FAX : 0748-88-2296

まで、お願いします。



株式
会社

コーガアイソトープ