

ガンマ線滅菌の実用化



2021年4月15日
株式会社コーガアイソトープ
営業部 松本 敦



株式会社コーガアイソトープ

放射線滅菌の規格(ISOとJIS)

	ISO	JIS
要求事項	ISO11137-1:2006 /Amd 2:2018	JIS T 0806-1:2015 (ISO11137-1:2006 Amd1.2013)
滅菌線量 の確立	ISO11137-2:2013 ISO/TS 13004:2013	JIS T 0806-2:2014

医療機器の滅菌バリデーションは、JIS T 0806 が適用規格です

滅菌バリデーション基準
薬生監麻発0215第13号（平成29年2月15日）



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

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



材質試験の予備試験

想定される滅菌線量の

1.4～2 倍の線量を照射する。

医療機器の場合

(滅菌線量25kGyが一般的)

⇒ 35～50kGyを照射

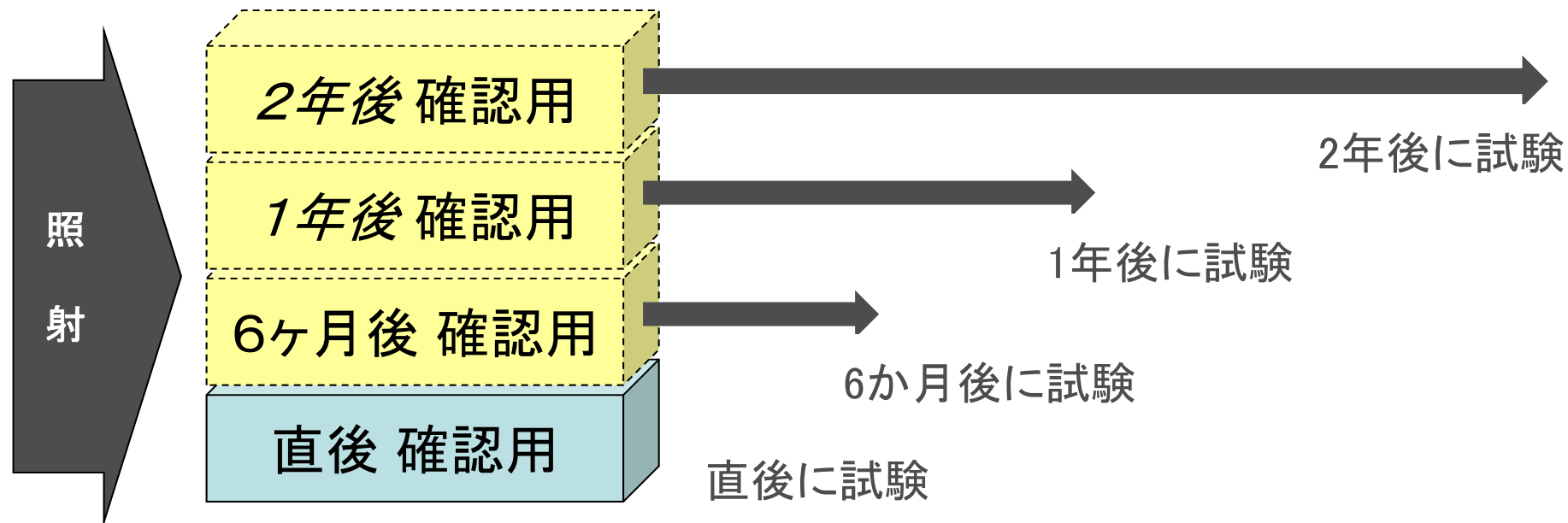
※一次包装を含む（密封が保たれることを確認）

照射後、製品の性能に問題ないか確認する



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



髙コ-ガア-イ-ン-フ

【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

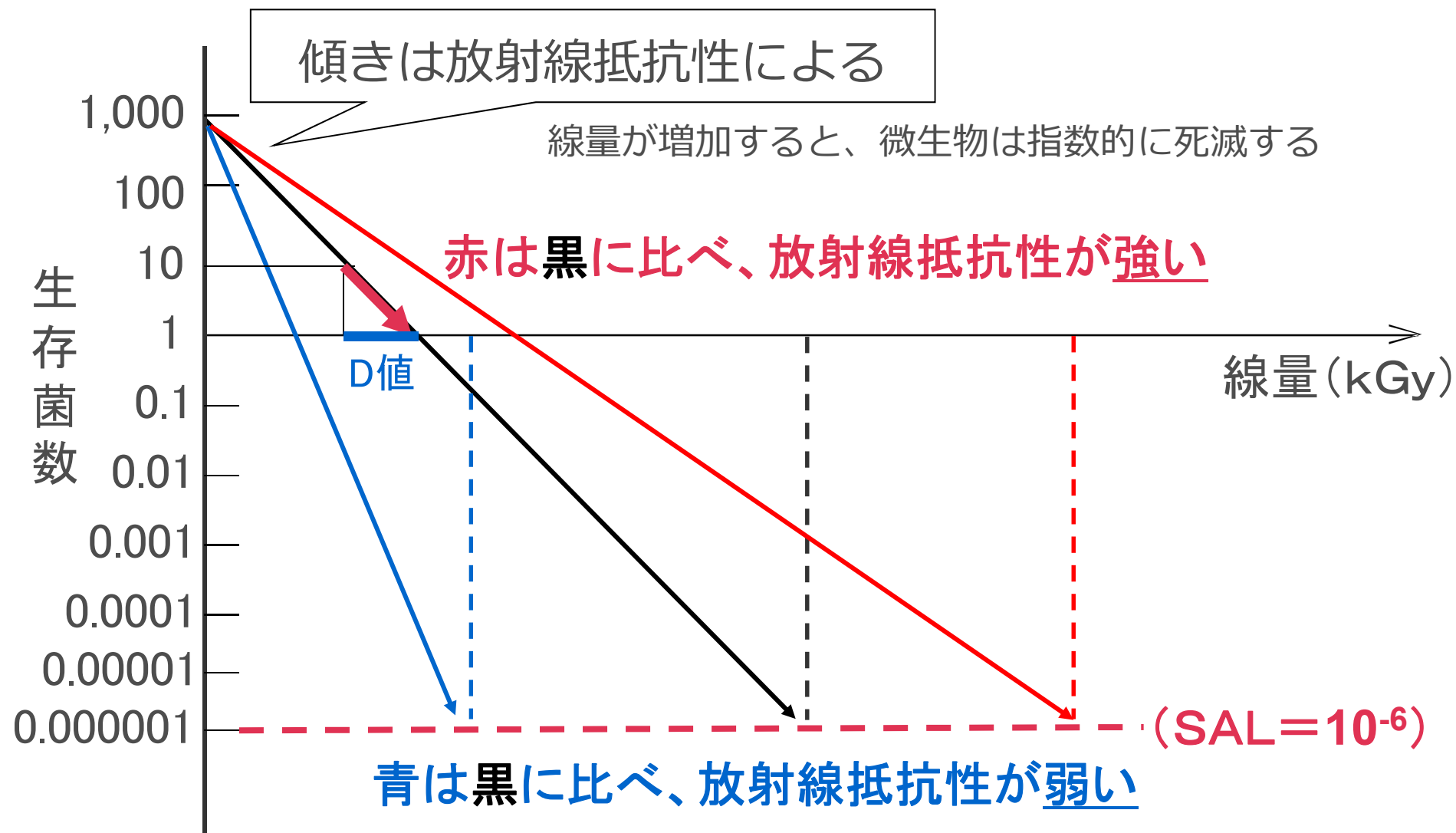
- ・形状、構造、付着菌数による設定方法を検討
- ・求められる無菌性保証レベル（S A L）の確認

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



線量増加と菌数減少



滅菌線量を決める方法

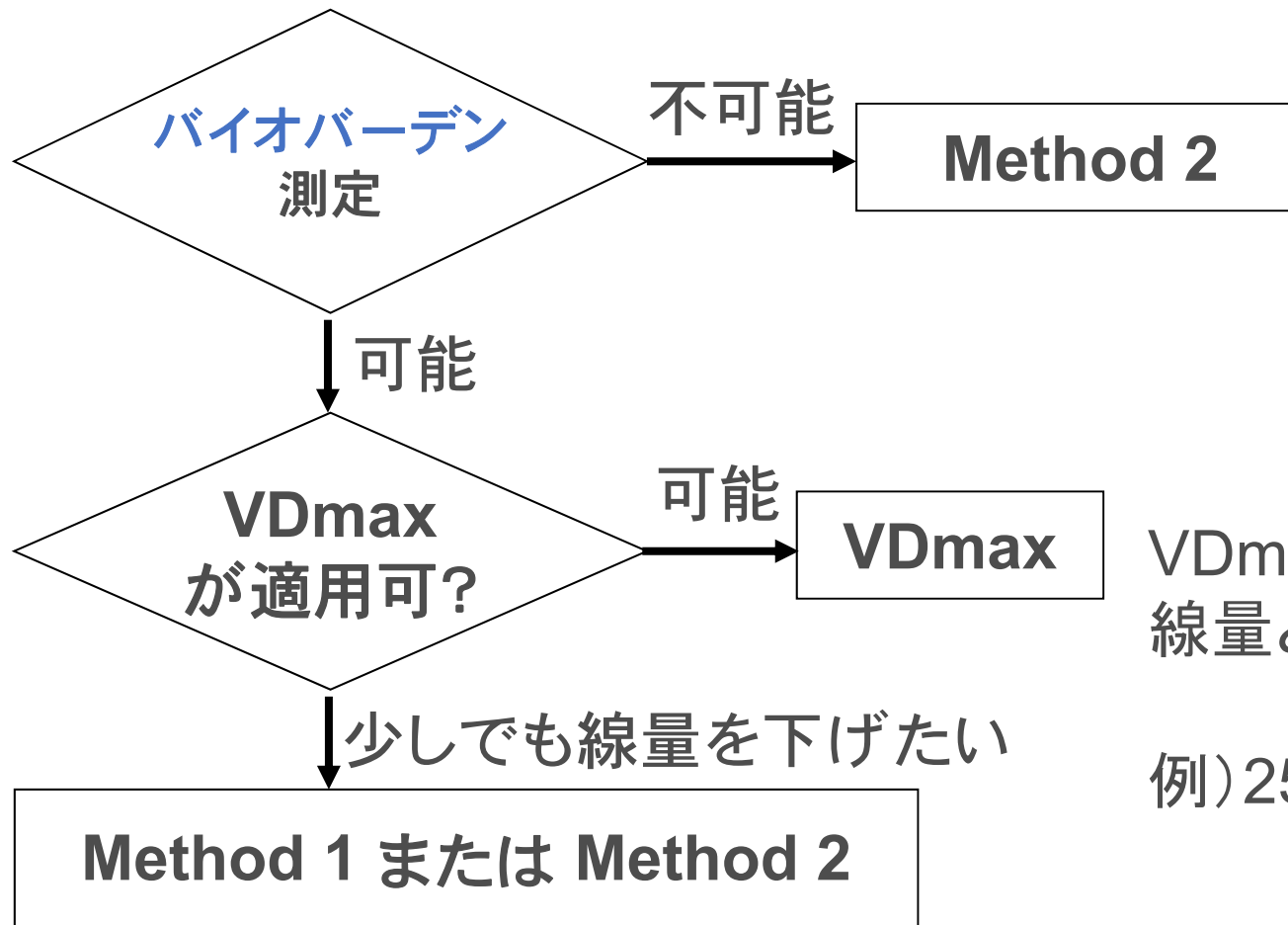
方法	内容
Method1	製品のバイオバーデンとSDRを持つ微生物群の抵抗性を比較して設定
Method2A or 2B	製品バイオバーデンの抵抗性により設定
VDmax15 or 25	製品のバイオバーデンとSDRを持つ微生物群の抵抗性を比較して設定
VDmaxSD	

SDR＝標準抵抗性分布

JIS T 0806-2:2014



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

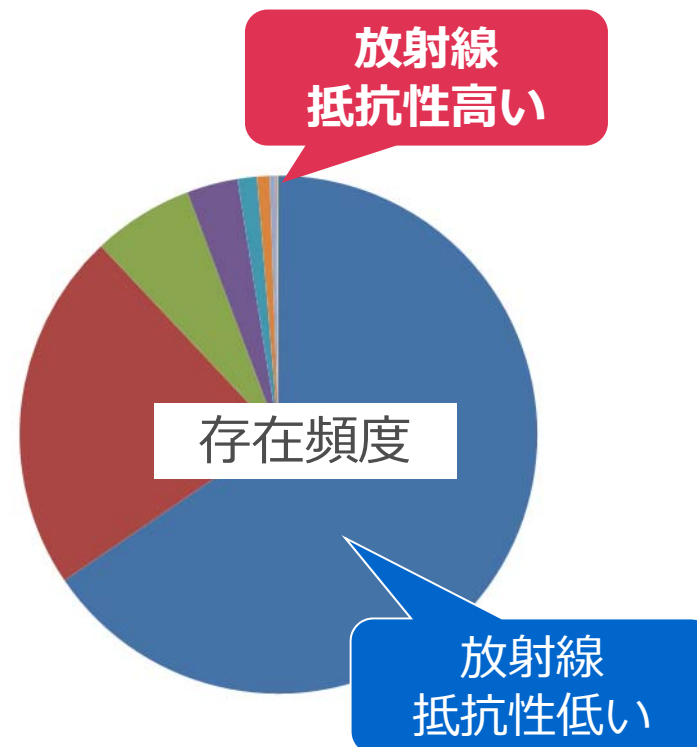


株式会社コガアイトフ

標準抵抗性分布

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

D値(1/10になる線量)

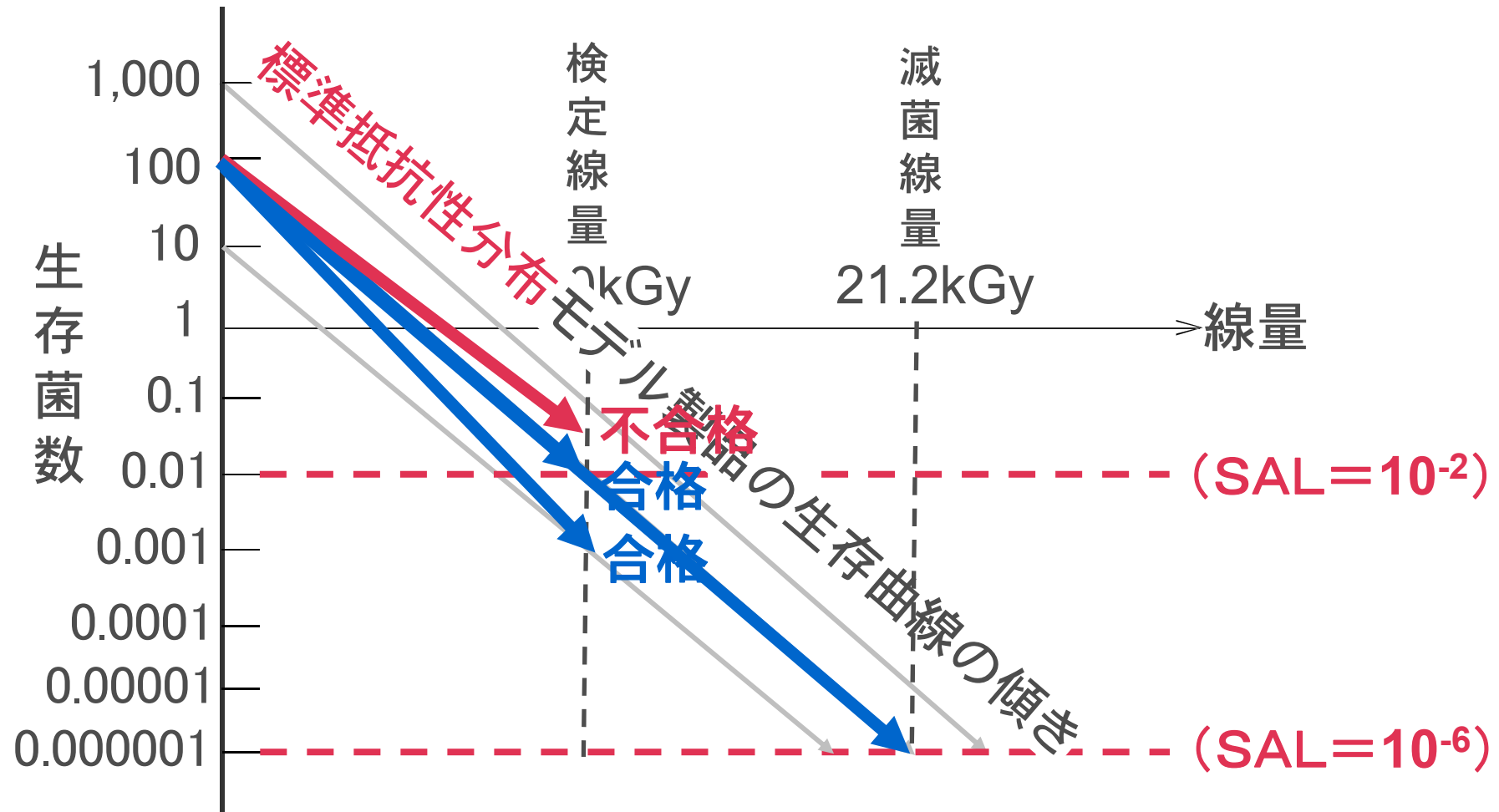


各D値の微生物が、表の割合でモデル製品に存在していると仮定する。

高い抵抗性を持つ標準抵抗性分布



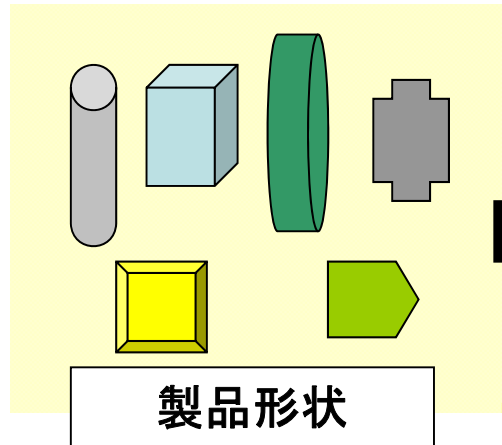
滅菌線量設定の概要(Method1)



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)



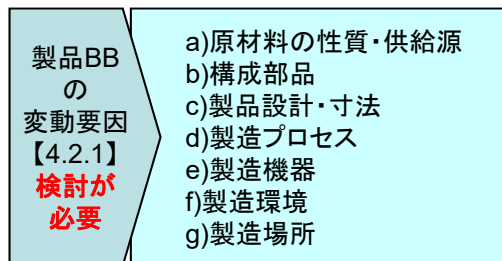
参考資料：製品ファミリー【JIS T 0806-2:2014 4項】

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。

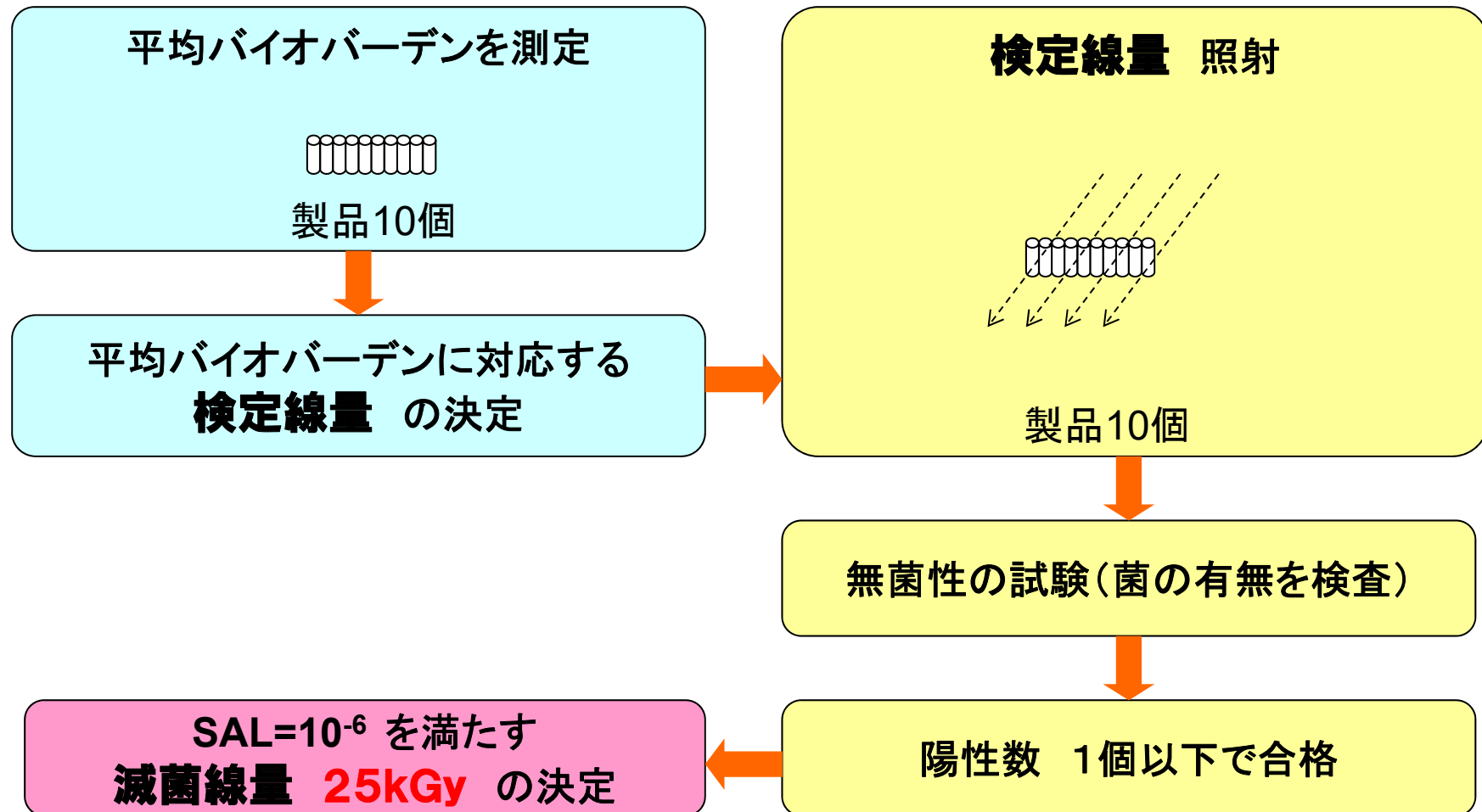


◆ 複数製造バッチ（日常生産品）

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。

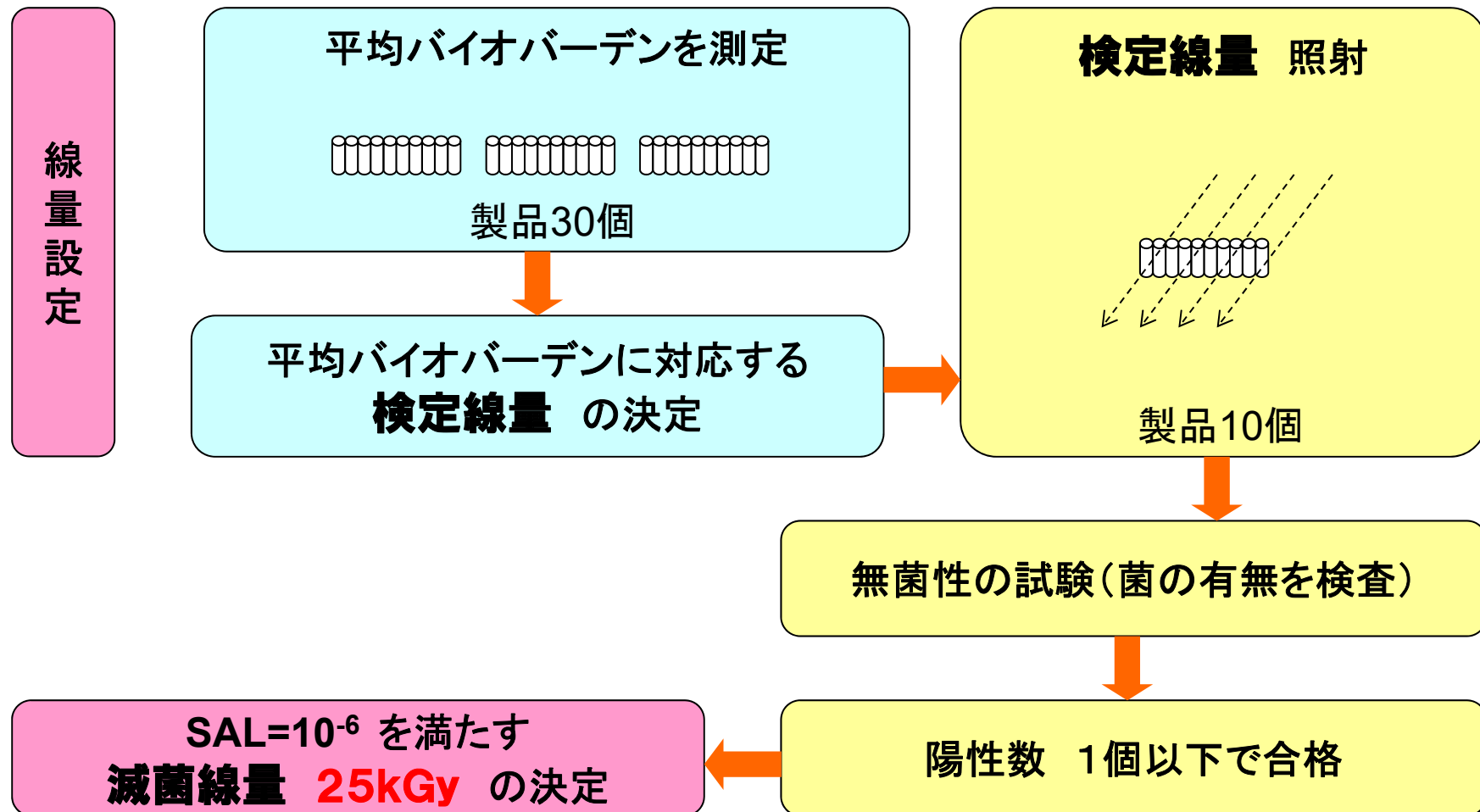


VDmax²⁵(単一製造バッチ)



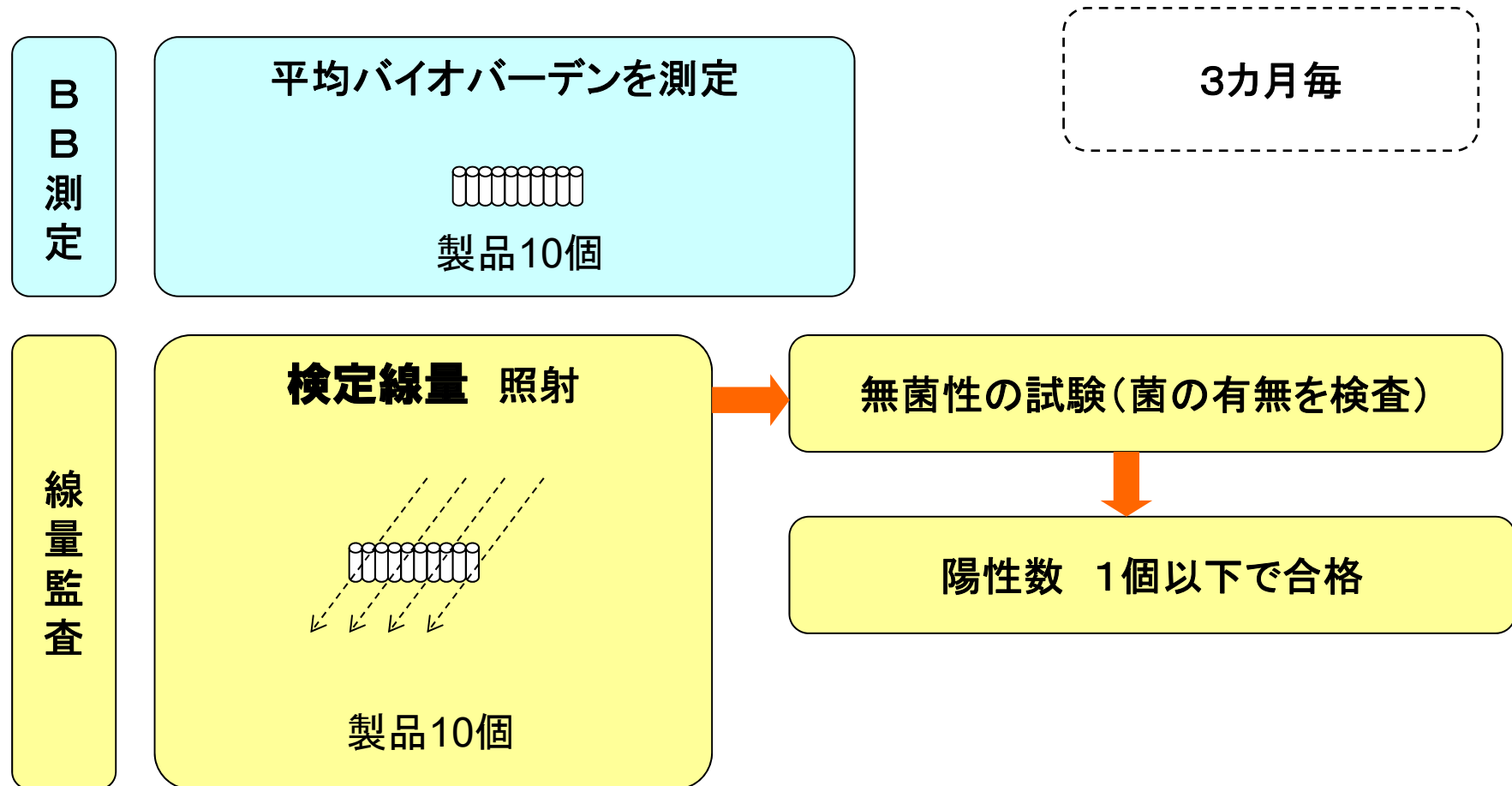
VDmax²⁵(複数製造バッチ:日常生産品)

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6月を目標にISO 13004へ格上げが予定されています。

線量(kGy)	上限BB	
17.5	9.0	15kGy / 1.5 VDmax ¹⁵
20	45	
22.5	220	25kGy / 1,000 VDmax ²⁵
27.5	5,000	
30	23,000	
32.5	100,000	
35	440,000	

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

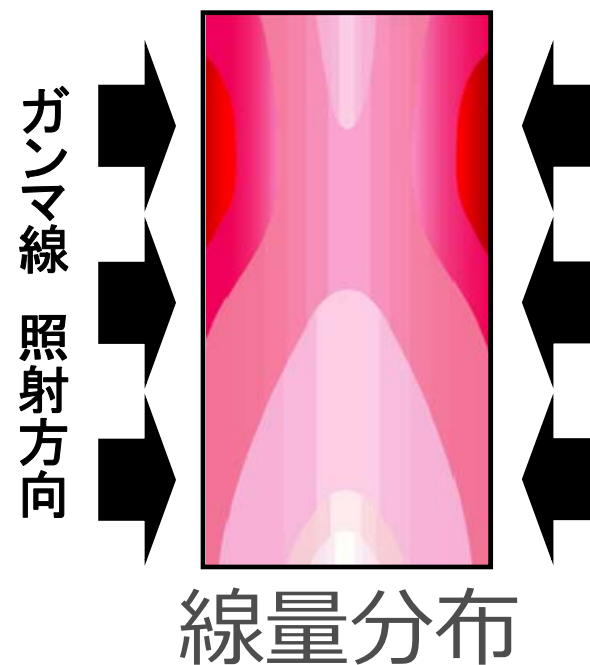
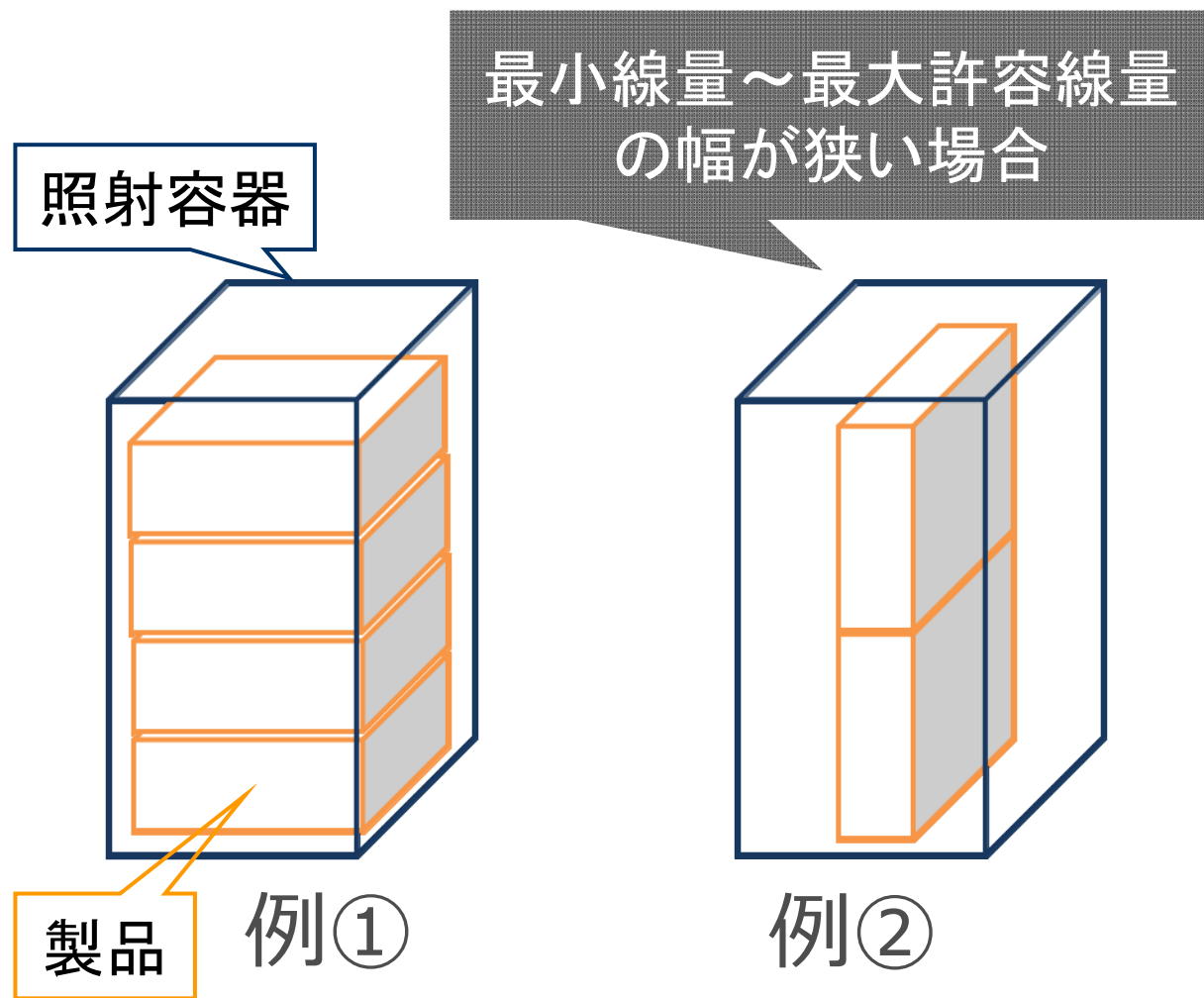
- ・形状、構造、付着菌数による設定方法を検討
- ・求められる無菌性保証レベル（S A L）の確認

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



照射容器への充填例



線量分布試験の実施例

最小25kGy～最大40kGyの検証

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



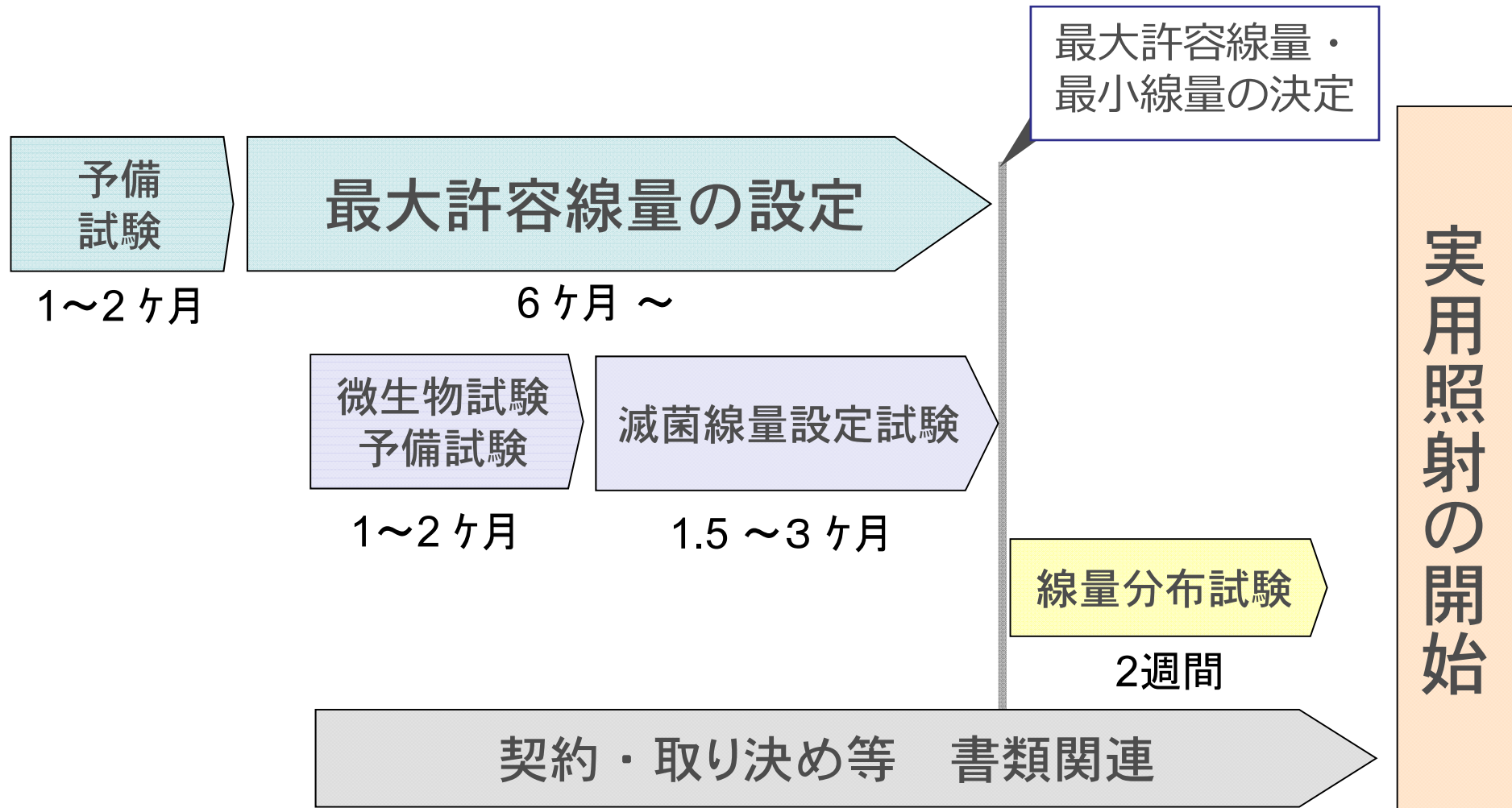
アラニン線量計

- ・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。



株式会社コガアイソトープ

実用照射開始までの流れ



実用照射開始後の注意事項 (プロセス有効性の維持)

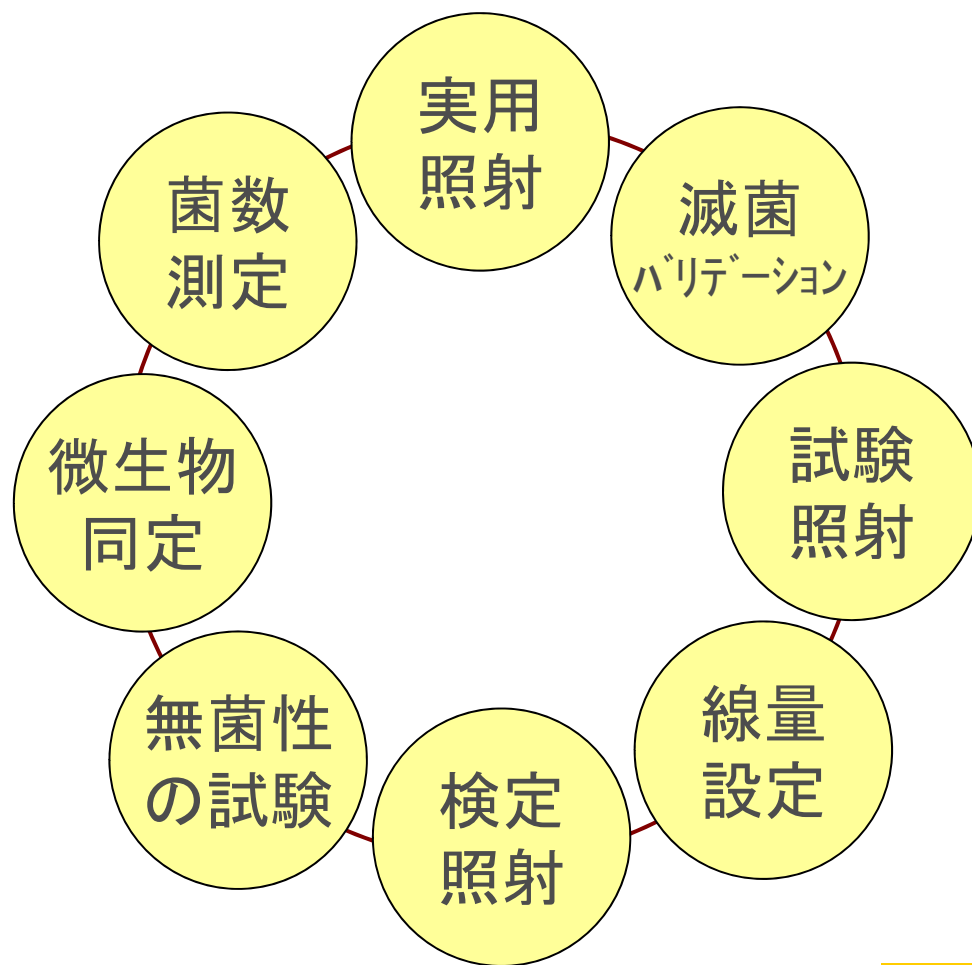
※ 3 カ月毎のバイオバーデン測定、滅菌線量監査が必要（複数製造バッチの場合）です。

※ 製品箱形状・重量が変更になるとき、線量分布の再測定が必要になる場合があります。

※ 仕様書の内容（品目追加、製品形状の変更など）が変更になる場合は、事前に改訂が必要です。



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！



株式会社コガインテック

本日は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