



滅菌バリデーションの概要

2021年12月8日

株式会社コーガアイソトープ

成末 泰岳



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）になると

→ 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



株式
会社

コーガイトーフ

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）



株式
会社

コーガイントーフ

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



株式
会社

コーガアイソトープ

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



株式
会社

コーガアイトーフ

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

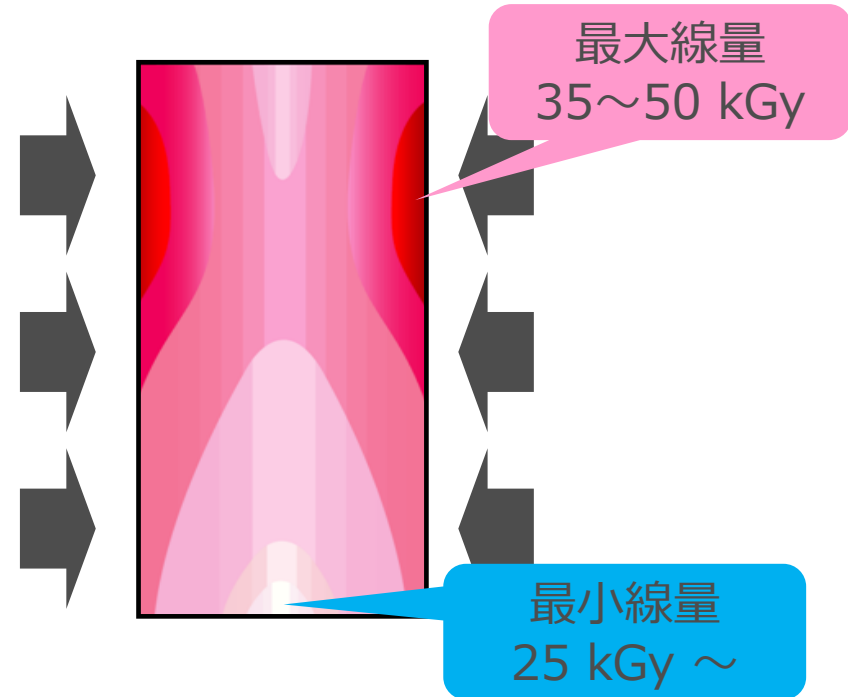
最大許容線量の設定

例) 滅菌線量25kGy
(照射容器内の線量分布)

滅菌線量25kGyを
想定している場合

⇒ 35~50kGy を照射

※一次包装を含む
(密封が保たれることを確認)

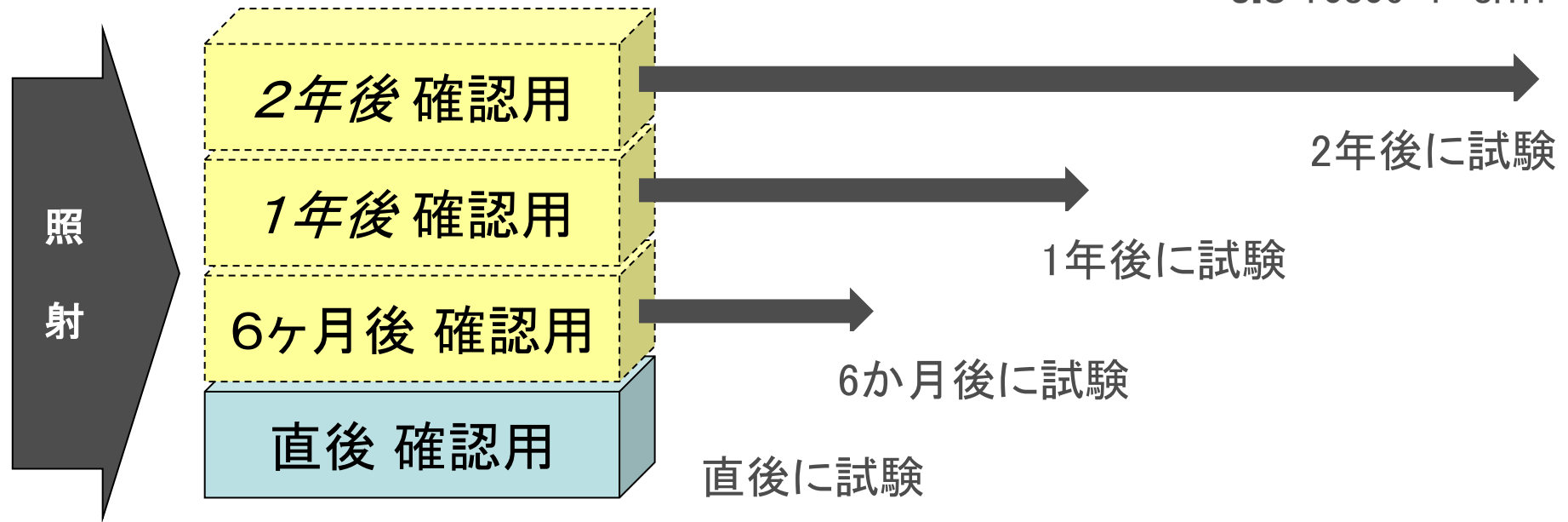


照射後、製品の性能・包装の密封性に
問題ないか経時的に確認する

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。

JIS T0806-1 8.1.1



製品に使用されている材料により、影響が異なります。

材料選定の際に参考になる資料

AAMI TIR17:2008
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 TIR17:2008より抜粋



株式
会社

コーガイントーフ

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 TIR17:2008より抜粋



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」を保証する

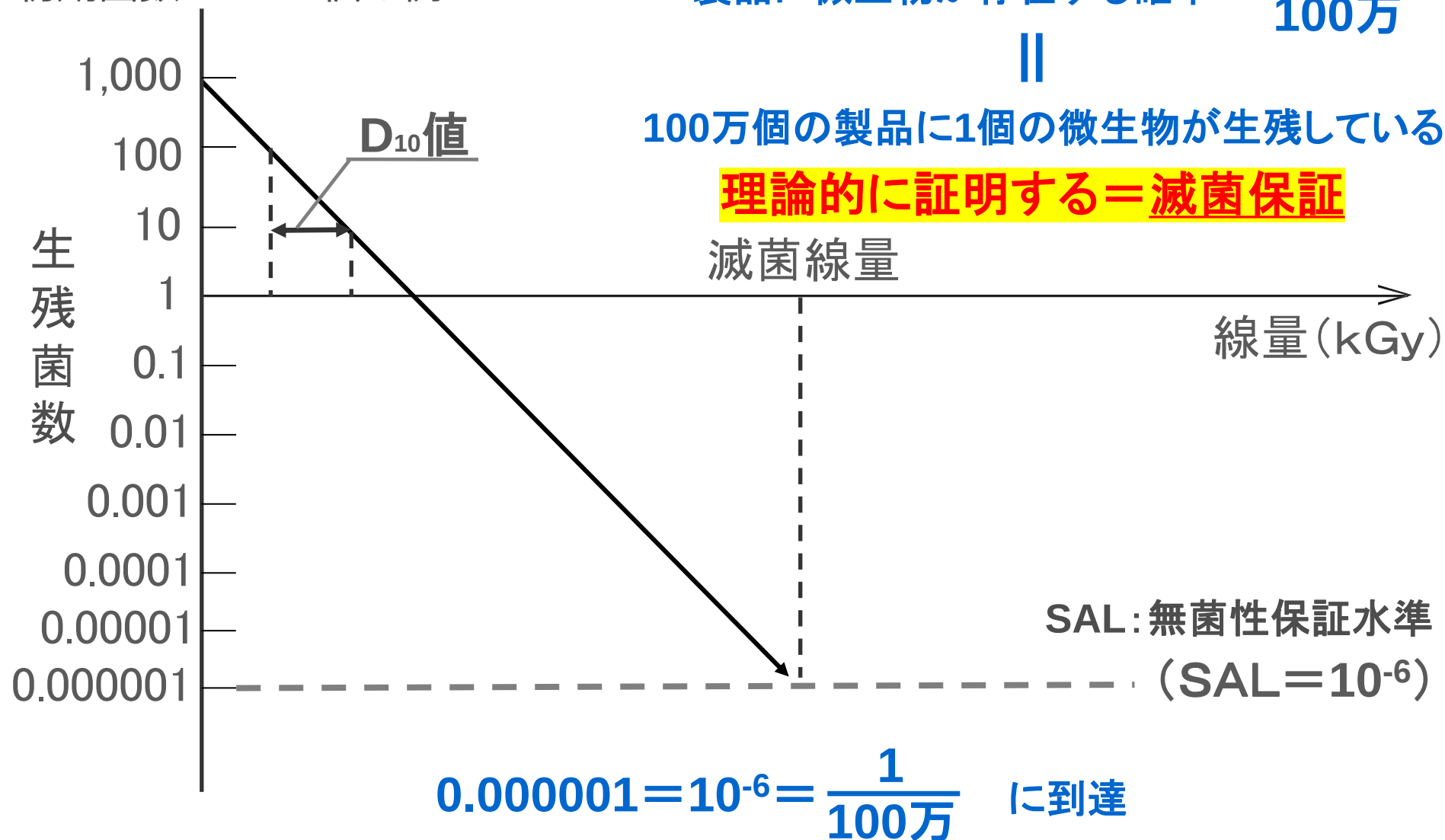
初期菌数 = 1000個の例

$$\text{製品に微生物が存在する確率} = \frac{1}{100\text{万}}$$

||

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



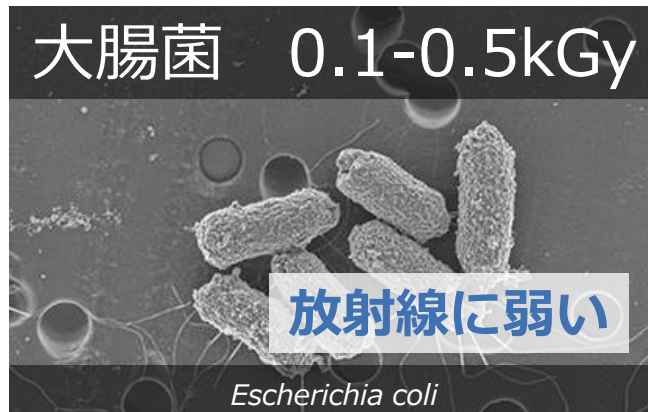
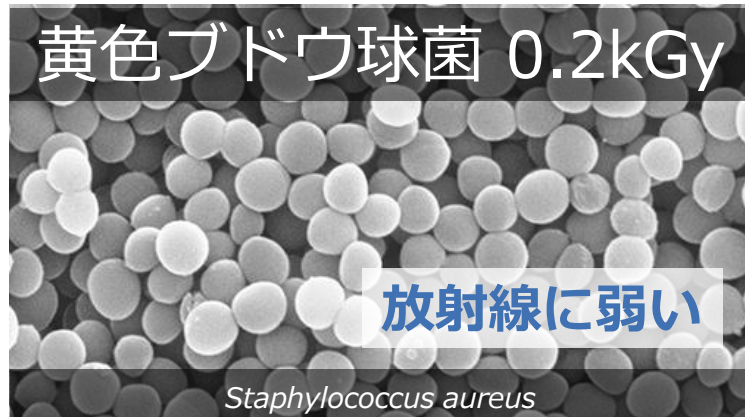
株式
会社

コーガイントーフ

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

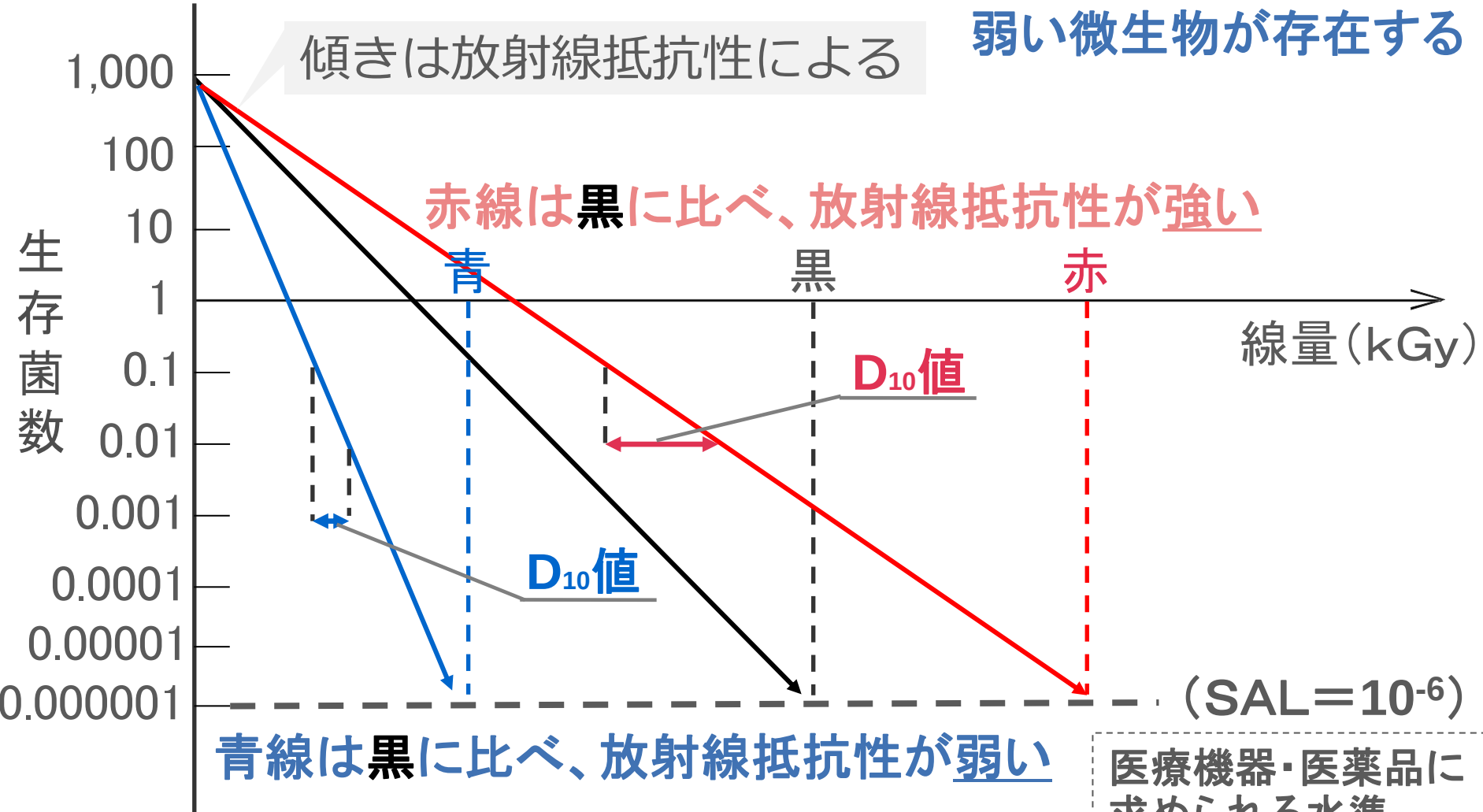
D₁₀値：放射線滅菌の現状と展望（Ⅲ.生薬・漢方）より



株式会社 コーガイントーフ

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

滅菌線量を決める方法

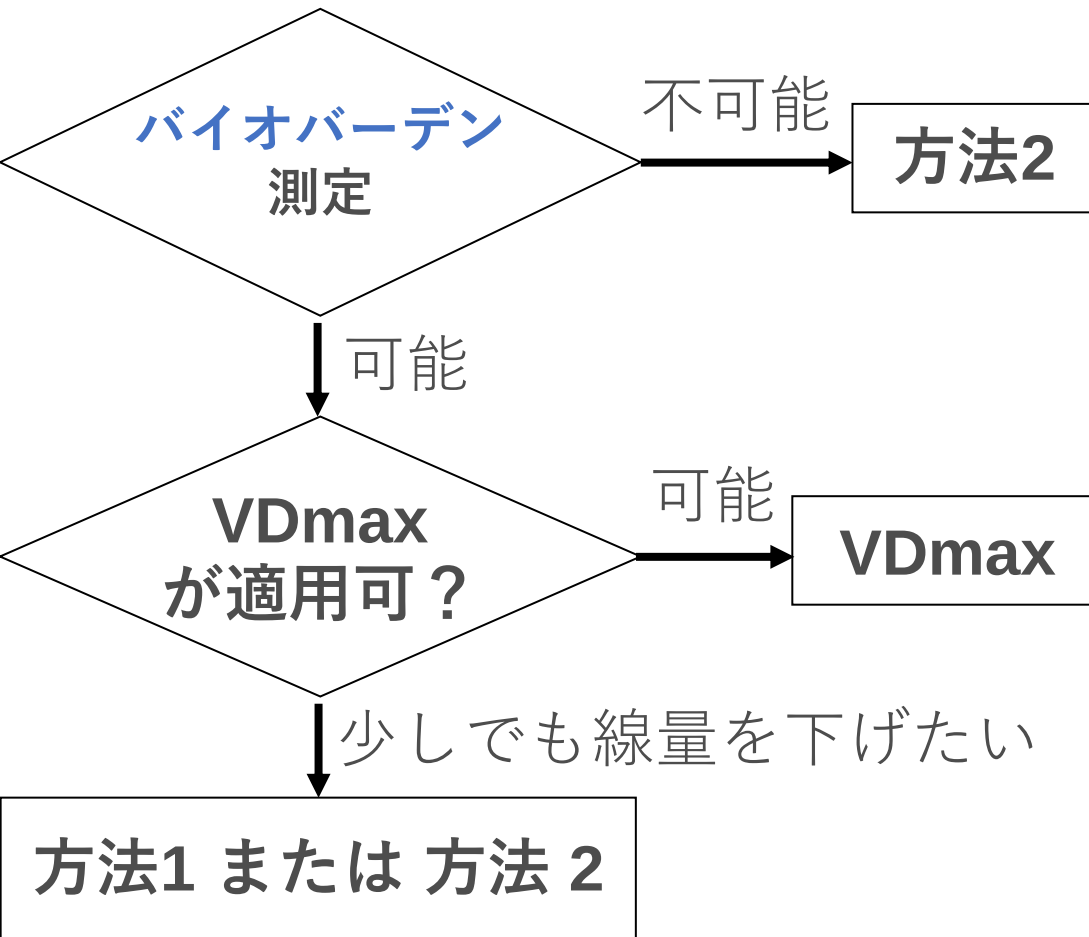
バイオバーデン (BB) :滅菌前の製品に付着した生存している微生物

方法		内容
方法1		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
方法2 (2A or 2B)		製品バイオバーデンの抵抗性により設定
VDmax	15 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
	SD	

SDR＝標準抵抗性分布(後ほど説明します) JIS T 0806-2:2014

VDmaxは方法1の考え方を、簡略化した方法です。

滅菌線量設定法の選択



【方法2】

- 適切な滅菌線量が設定できる
- ×線量設定コストが高い

【VDmax】

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

- 線量設定コストが安い

- ×安全マージンを確保するため、
過剰な滅菌線量が設定される。

【方法1】

- △安全マージンを確保しながら線量を設定
- △線量設定コストはVDmaxより割高



株式
会社

コーガイントーフ

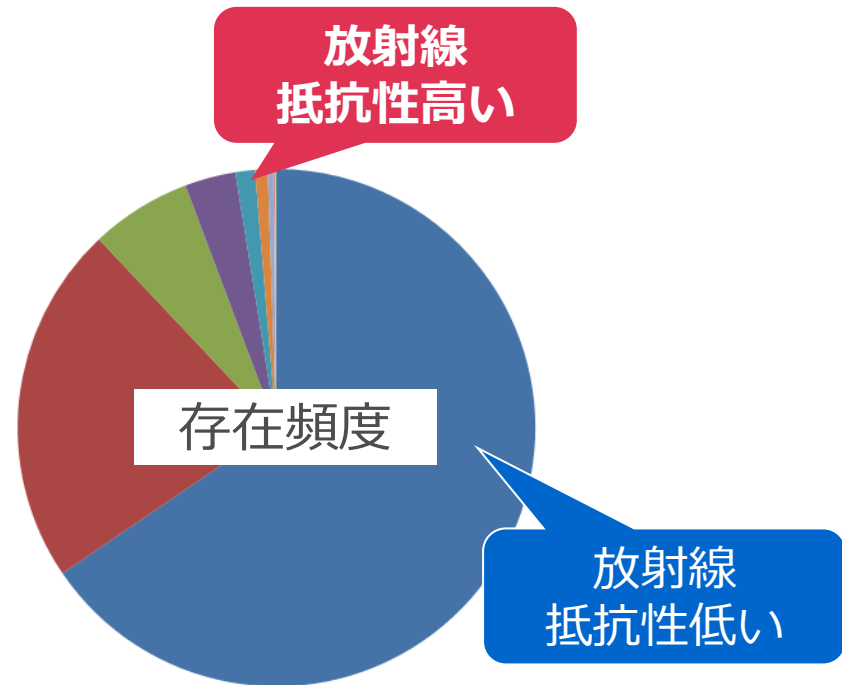
標準抵抗性分布(SDR) (方法1,VDmax)

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。

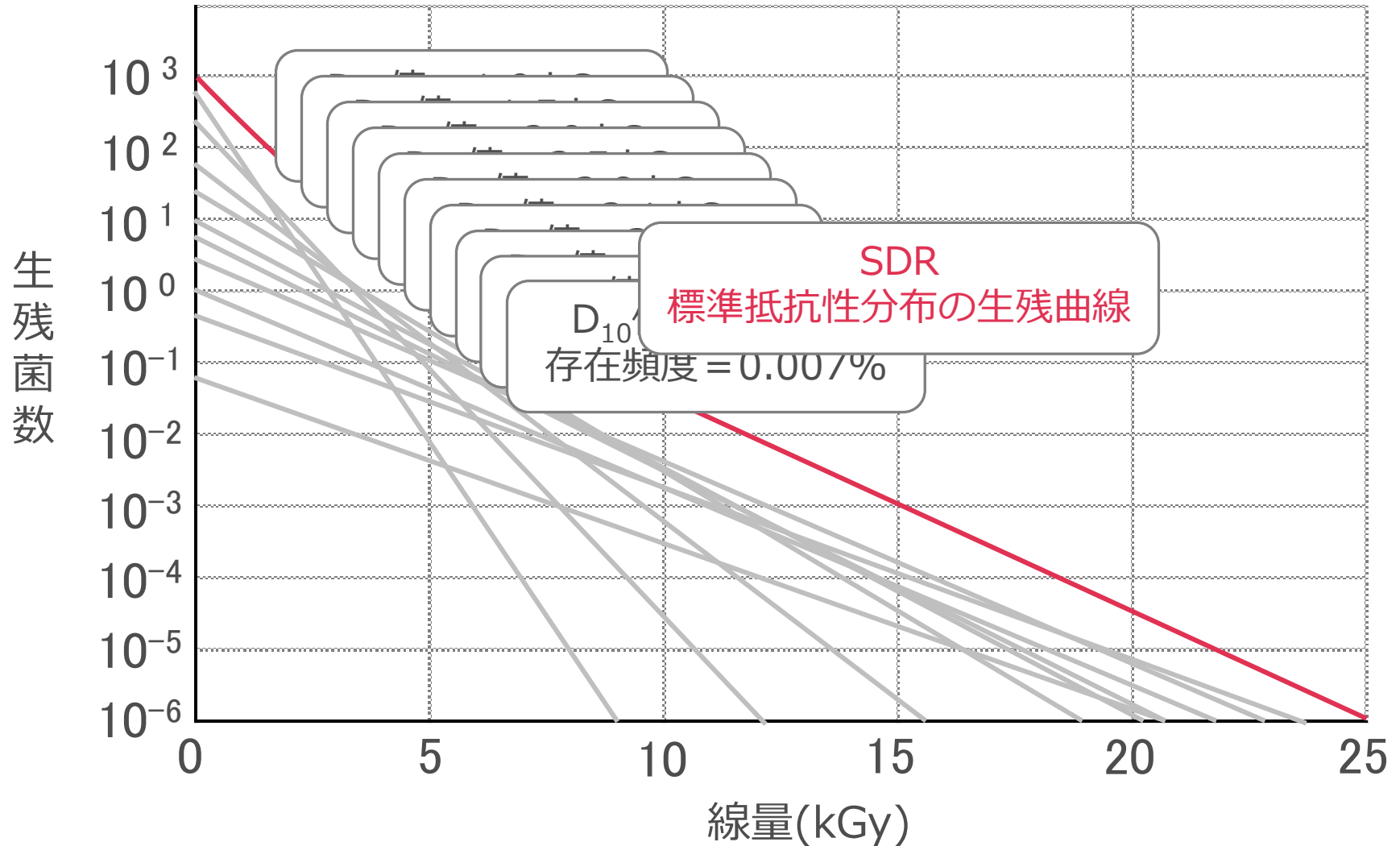


株式
会社

コーガイנטーフ

各抵抗性菌群とSDRの生残曲線の関係

例) BB = 1000個として・・・



SDRの規定のSALを達成する線量(kGy)

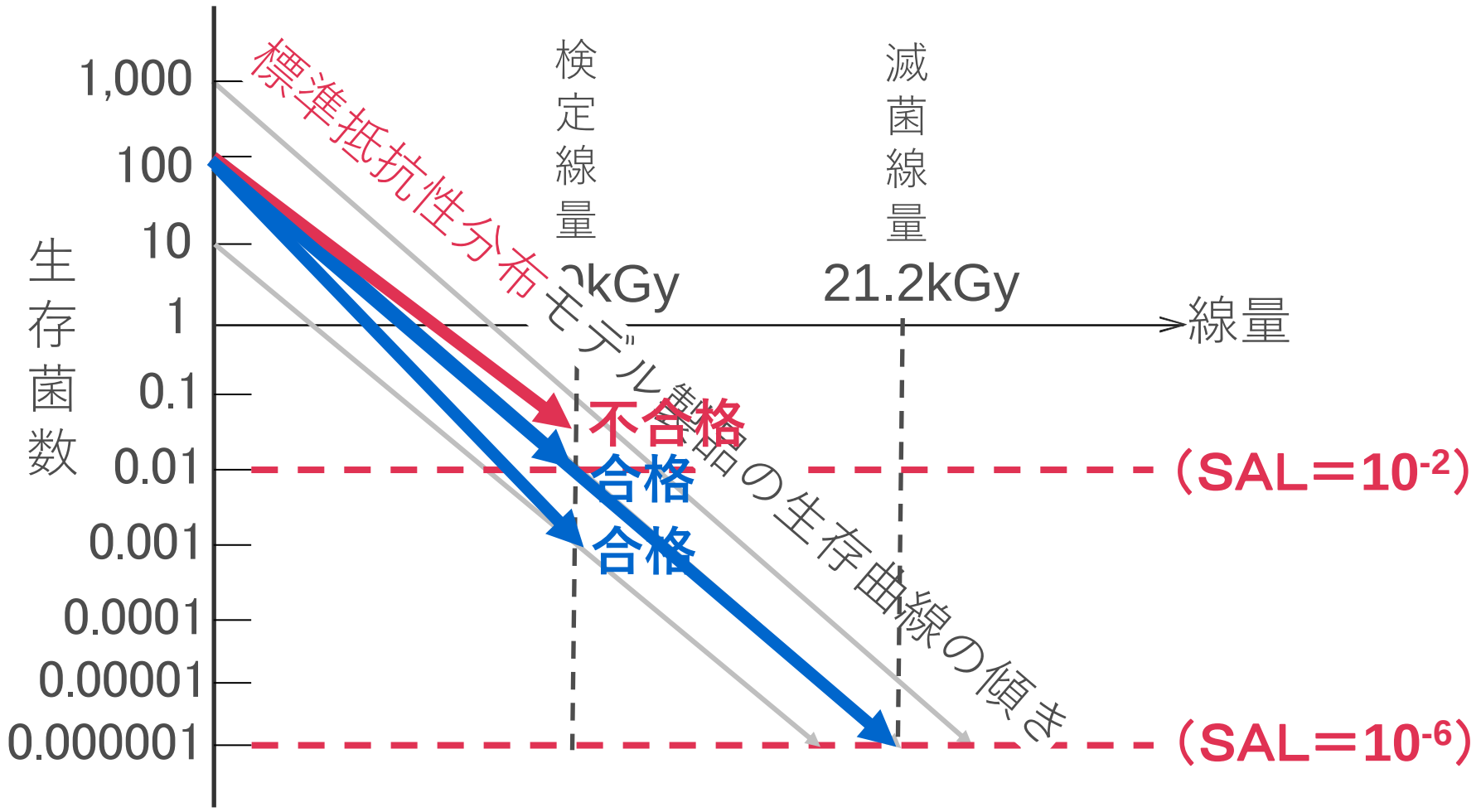
平均バイオ バーデン	無菌性保証水準 SAL					平均バイオ バーデン	無菌性保証水準 SAL				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
1.0	3.0	5.2	8.0	11.0	14.2	55	7.2	10.2	13.4	16.7	20.3
1.5	3.3	5.7	8.5	11.5	14.8	60	7.3	10.3	13.5	16.9	20.4
2.0	3.6	6.0	8.8	11.9	15.2	65	7.4	10.4	13.6	17.0	20.5
2.5	3.8	6.3	9.1	12.2	15.6	70	7.5	10.5	13.7	17.1	20.6
3.0	4.0	6.5	9.4	12.5	15.8	75	7.6	10.6	13.8	17.2	20.7
3.5	4.1	6.7	9.6	12.7	16.1	80	7.7	10.7	13.9	17.3	20.8
32	6.6	9.4	12.6	15.9	19.4	550	10.2	13.4	16.7	20.3	23.9
34	6.6	9.5	12.7	16.0	19.5	575	10.2	13.4	16.8	20.3	24.0
36	6.7	9.6	12.8	16.1	19.6	600	10.3	13.5	16.9	20.4	24.0
38	6.8	9.7	12.8	16.2	19.7	650	10.4	13.6	17.0	20.5	24.2
40	6.8	9.7	12.9	16.2	19.8	700	10.5	13.7	17.1	20.6	24.3
42	6.9	9.8	13.0	16.3	19.8	750	10.6	13.8	17.2	20.7	24.4
44	6.9	9.9	13.0	16.4	19.9	800	10.7	13.9	17.3	20.8	24.5
46	7.0	9.9	13.1	16.5	20.0	850	10.8	14.0	17.4	20.9	24.6
48	7.0	10.0	13.2	16.5	20.0	900	10.8	14.1	17.5	21.0	24.7
50	7.1	10.0	13.2	16.6	20.1	950	10.9	14.1	17.5	21.1	24.8
1 000	11.0	14.2	17.6	21.2	24.9	6 200	13.5	16.9	20.4	24.1	27.8
1 050	11.0	14.3	17.7	21.3	24.9	6 500	13.6	17.0	20.5	24.2	27.9
1 100	11.1	14.4	17.8	21.3	25.0	6 800	13.7	17.0	20.6	24.2	28.0

初期菌数による生残曲線が計算できます

1 350	11.4	14.6	18.1	21.7	25.3	8 500	14.0	17.4	20.9	24.6	28.4
1 400	11.4	14.7	18.1	21.7	25.4	9 000	14.1	17.5	21.0	24.7	28.5

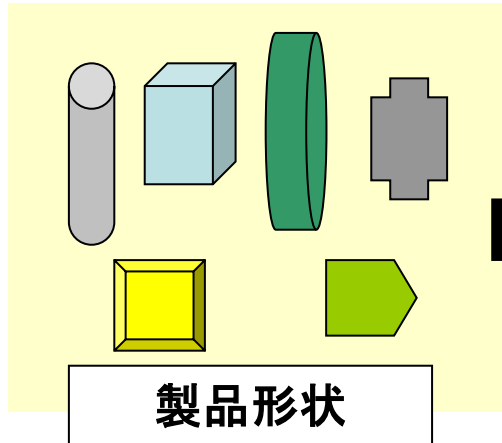
滅菌線量設定の概要(方法1)

製品のBBが100だったとして・・・



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。

製造頻度による設定方法の適用方法

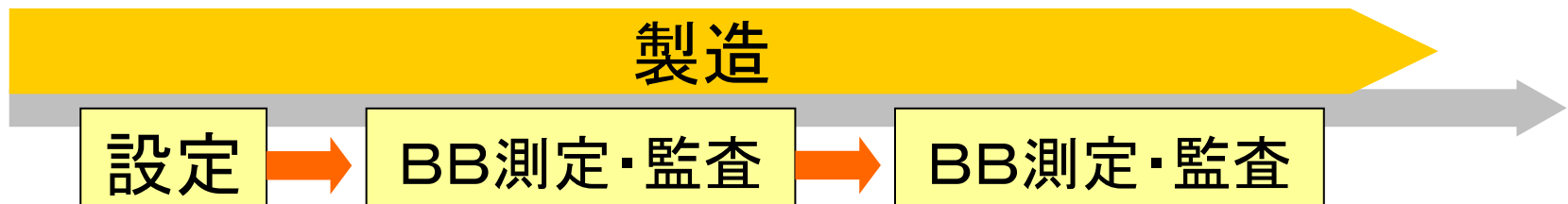
◆ 単一製造バッチ (製造頻度の目安: 3か月間隔)

製造バッチ毎に線量設定を実施します。



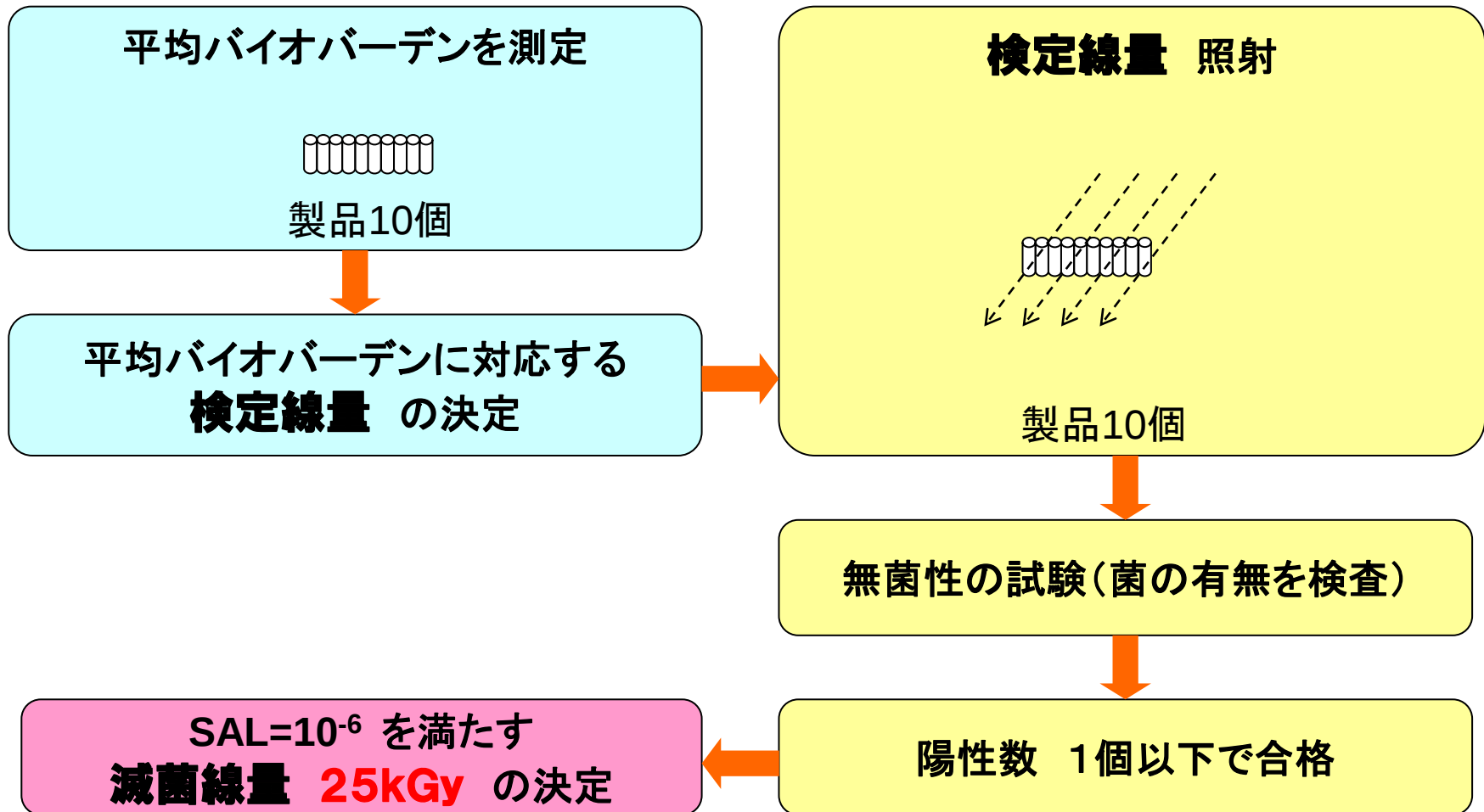
◆ 複数製造バッチ (日常生産品)

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。



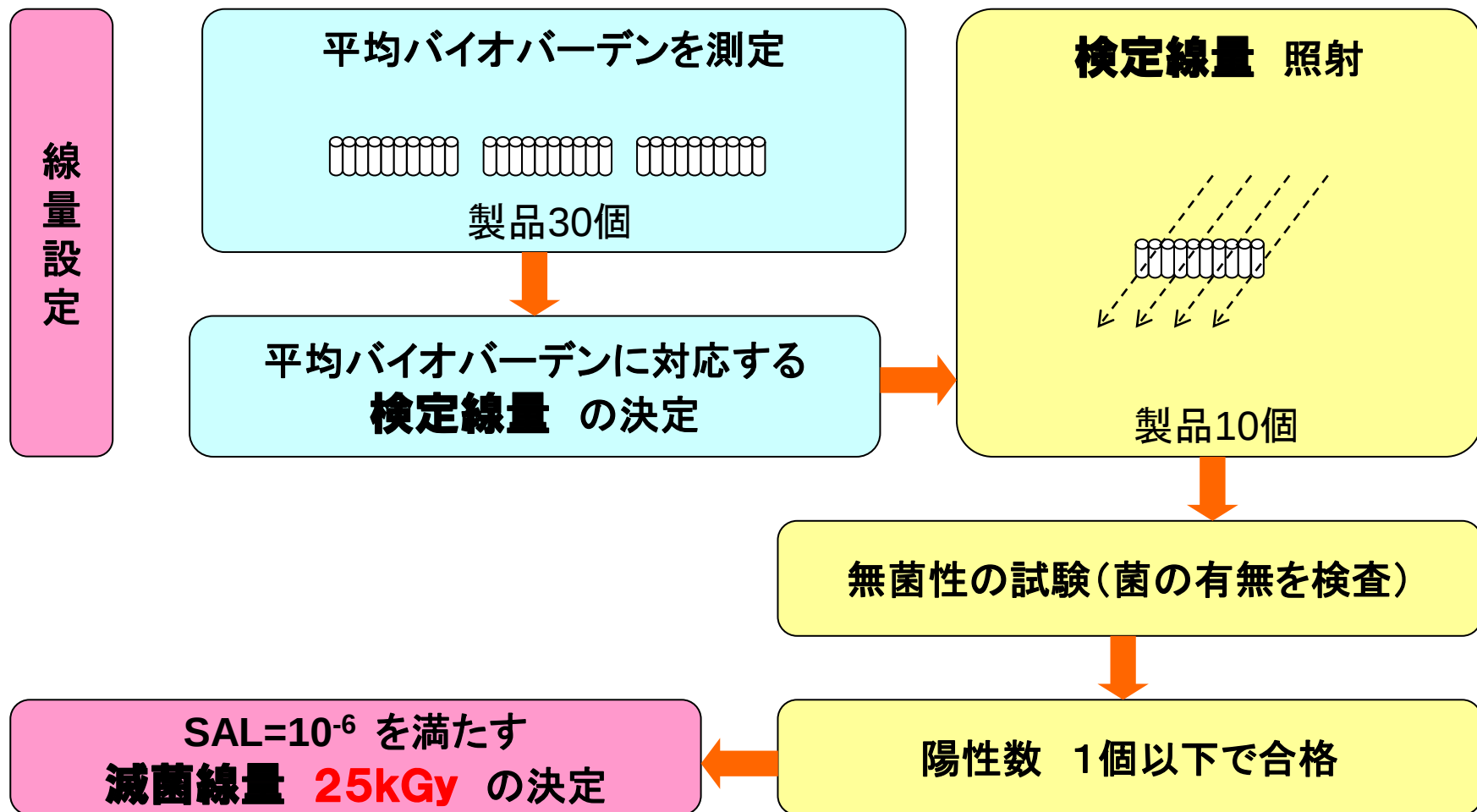
VDmax²⁵(単一製造バッチ)

製造バッチ毎



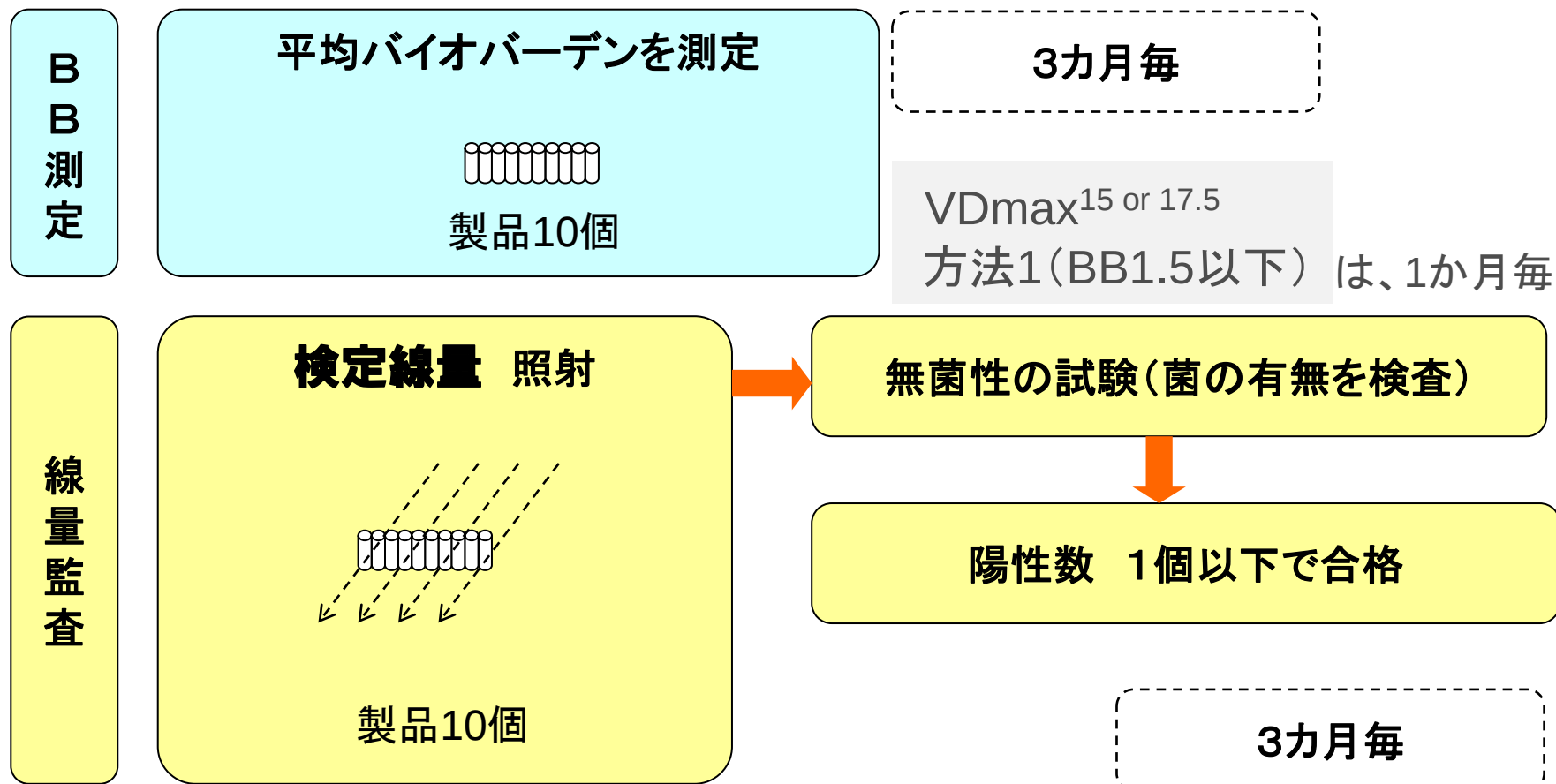
VDmax²⁵(複数製造バッチ: 日常生産品)

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
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

ISO11137-2

※この規格を取り入れていない国
もあるので、輸出する際には注意
が必要です！



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

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



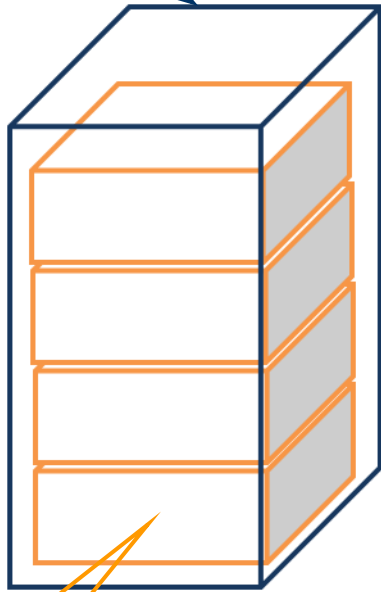
アラニン線量計

- ・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

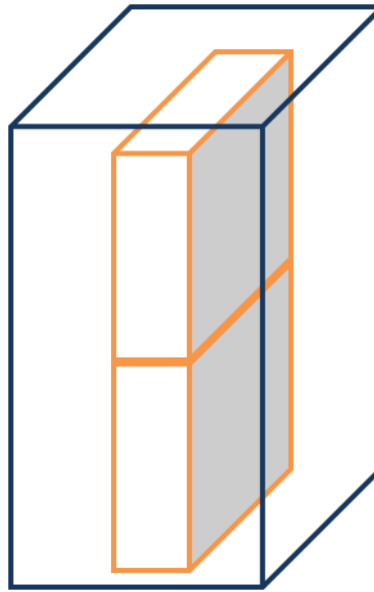
最小線量～最大許容線量の
幅が狭い場合

照射容器



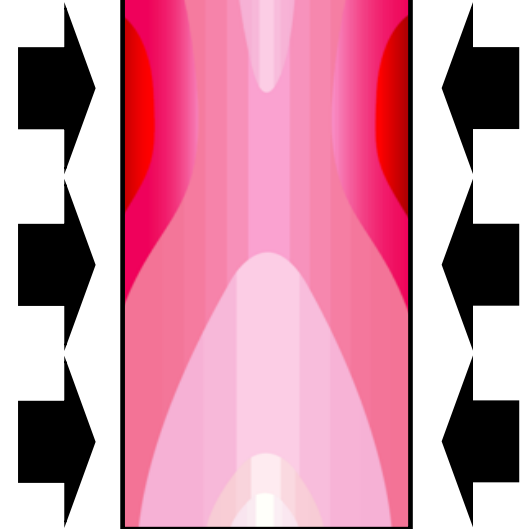
製品

例①



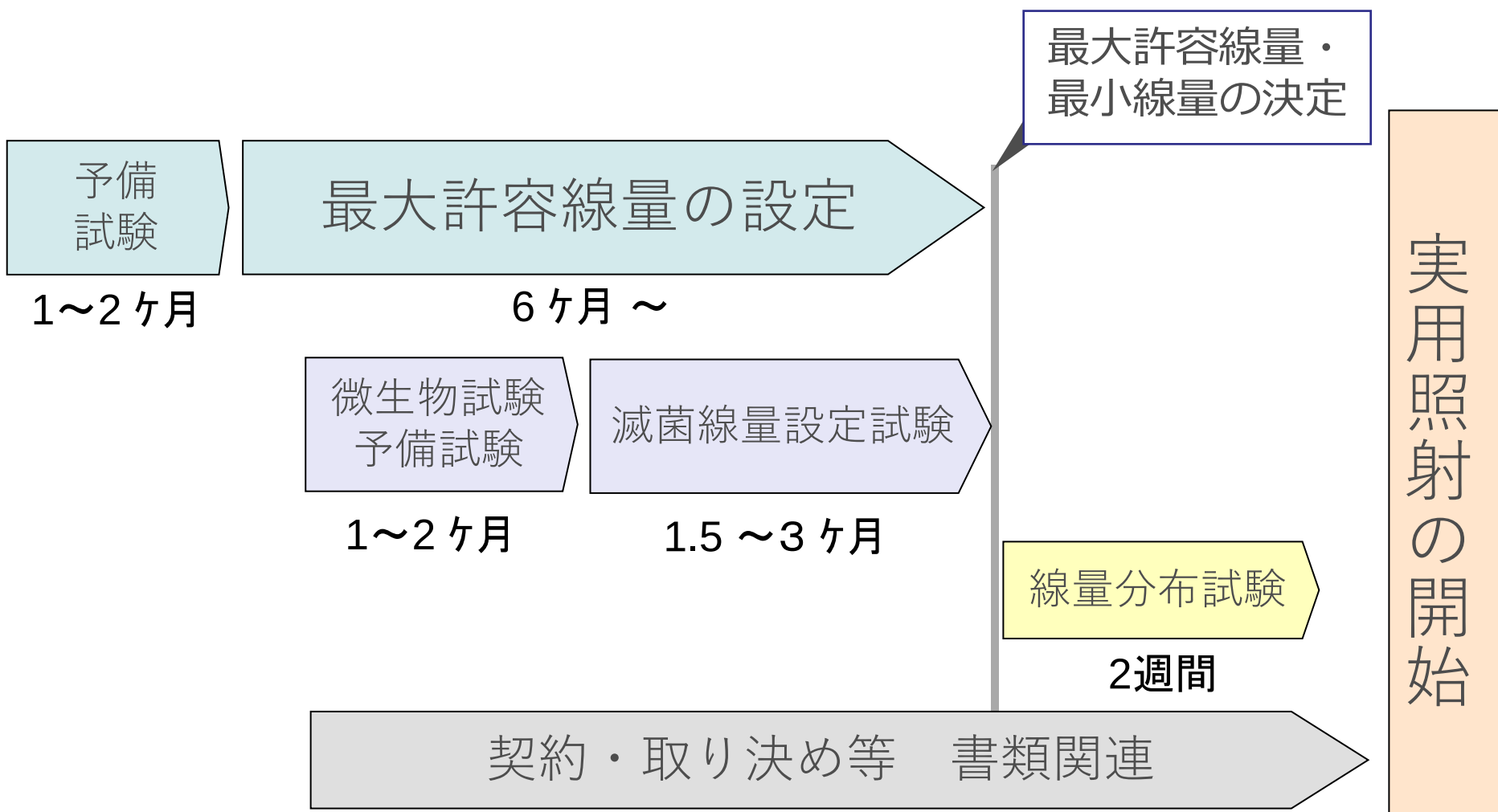
例②

ガンマ線
照射方向



線量分布

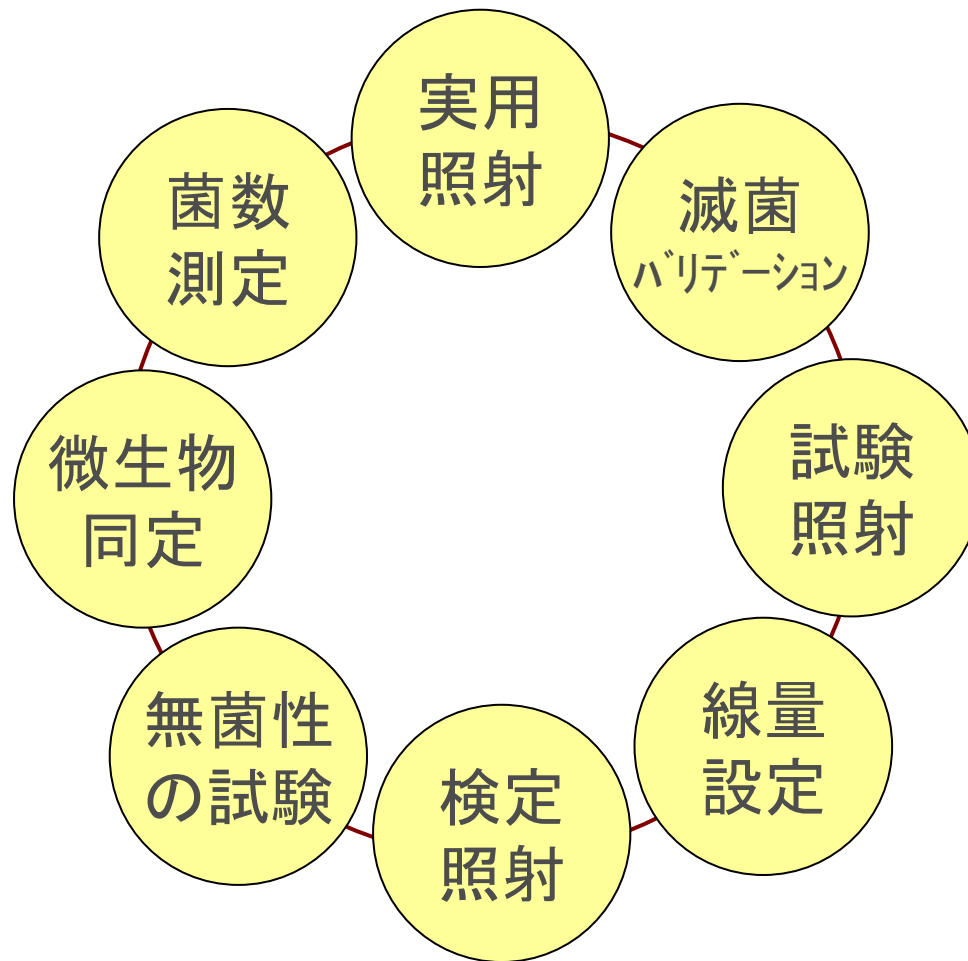
実用照射開始までの流れ



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。



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 成末

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

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

まで、お願いします。

