

## 医薬品のガンマ線滅菌 滅菌バリデーションおよび照射方法

(株)コーガアイソトープ  
営業部 河合政利  
松本裕之

### 1. はじめに

従来、医薬品の滅菌処理は、洗浄 滅菌 無菌充填を行う一連の無菌充填機が行っている。中でもアンプル・バイアル・シリンジ等の注射製剤は、充填包装ラインが普及し、大量生産が可能で、現在、広く用いられている。滅菌処理方法は、蒸気、薬液、加熱、ガスおよびフィルターなど種々ある<sup>1)</sup>。しかし、無菌充填機は、製造中の滅菌処理が必要で製造時間、装置の大型化などの課題がある。また、固形（粉末）や少量生産の製剤および原薬には、大型装置の利用は現実的ではない。現在、製剤および原薬の滅菌法として、ロットが小さく、ろ過滅菌を行にくいもの、熱処理が出来ないものに放射線滅菌法がその代替法として検討されている。その特徴は、製造後包装したまま滅菌処理が可能で、温度上昇もほとんど無い。

放射線滅菌は、1971年第8改正日本薬局方に滅菌法の1つとして明記された。しかし、医薬品の放射線滅菌への関心は、高いとはいえない状況の中で、木村<sup>2)</sup>は、生薬・生薬製剤の微生物汚染の対策として以前より、ガンマ線滅菌を研究している。また、1992年には、滅菌ではないが、血液製剤のリンパ球活性調整でガンマ線照射が実用化している。現在、火傷の保護膜としての豚皮、血液由来原料が配合された製剤、血管造影剤としてのヨウ素製剤および2005年より眼剤の滅菌が認可されている。

医薬品以外の放射線滅菌は、1969年に茨城県でガンマ線照射施設が建設され、1971年にディスポ注射器、注射針のガンマ線滅菌が認められた。以来、ガンマ線滅菌は、医療機器、実験動物飼料、容器・包装資材および衛生材料など多くの製品に用いられている。特に医療機器は、1997年に滅菌バリデーションが義務づけられ、2010年には医療機器の国内出荷額の29.5%<sup>3)</sup>がガンマ線滅菌製品となっている。

そこで本稿では、ガンマ線滅菌の特徴、ガンマ線照射装置、ガンマ線による医薬品の滅菌およびその課題について紹介する。本文が今後、医薬品の滅菌を検討される場合の参考になれば幸いである。

### 2. ガンマ線滅菌の特徴

ガンマ線滅菌の特徴は、製品を密封した最終梱包形態での処理が可能で、照射後直ぐに使用できる。ガンマ線は、コバルト60から自然放出されるガンマ線を利用し、透過力が強く、金属容器・ガラスなどの梱包容器でも滅菌が可能である。また、照射時は、温度上

昇が少なく（10kGyで2.4 水換算理論値）、血清などの凍った状態でも滅菌処理が可能である。表1に各滅菌法との比較を示す。

	ガンマ線	電子線	EOG	高圧蒸気
包装形態	最終包装形態	最終包装形態 (厚み制限付き)	ガスが浸透する 包装・梱包	蒸気が浸透する 包装・梱包
製品密度	高密度でも可能	密度の小さい製品 が望ましい	ガスが浸透すれば 制限なし	蒸気が浸透すれば 制限なし
製品材質	材質によっては 変色・劣化有り	材質によっては 変色・劣化有り	材質の制約少ない	耐熱性であること
残留物	なし	なし	ガス残留の可能性あり	なし
処理温度	常温	常温	約 50℃	約 120℃
後処理	不要	不要	ガス抜き	乾燥
出荷確認	線量確認	線量確認	無菌試験	無菌試験
処理時間	数時間	数分	数時間	数時間

表1 ガンマ線滅菌と各滅菌法との比較

### 3. ガンマ線照射装置

ガンマ線照射装置は、次の3つの設計原則<sup>4)</sup>より構成されている。

- 放射エネルギーの最大利用
- 製品内の均一な線量
- 安全の確保と簡単な操作

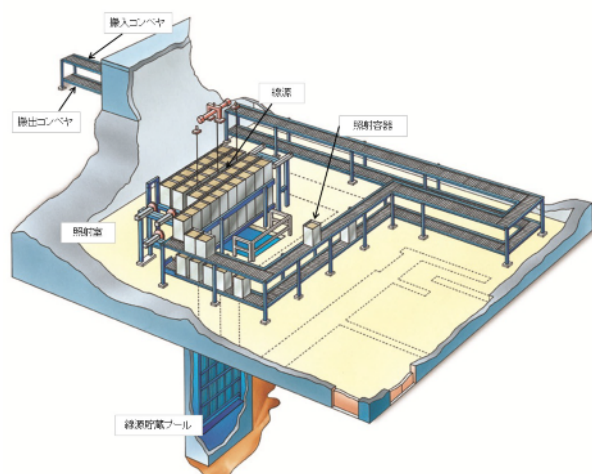


図1 照射装置(Nordion社製 JS-8000型)

当社は、上の考えを基に設計されたカナダのNordion社製 JS-7500型、JS-8500型およびJS-10000型の3タイプの照射施設を持ち2つのタイプの照射容器で照射を行っている。現在、医薬品の照射に用いているJS-8500型（GMP対応）を図1に示す。



図2 照射容器

製品は、アルミ製の照射容器（図2参照）に充填し、コンベヤにより照射室へ搬入する。照射室では平面上に設置されたコバルト60ガンマ線源の周囲を、照射容器を移動させることによりガンマ線照射を行う。

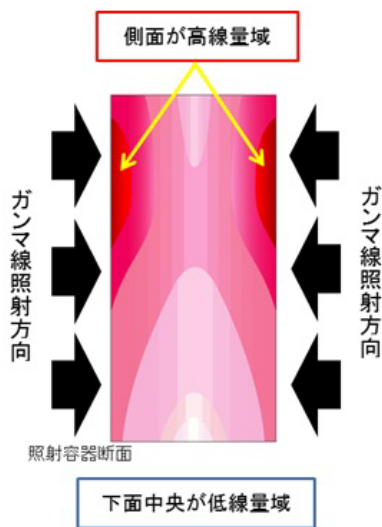


図3 照射容器内の線量分布モデル

図3は、照射容器内の線量分布モデルを示す。照射装置は、任意の設定時間で照射容器を線源の上段、下段、左面および右面を通過させることにより、照射容器内の吸収線量を均一化する。JS-8500型で照射容器内の最大線量値と最小線量値の比は、製品の形状と密度から1.1～1.6倍程度となっている。また、線量は、設定時間を調節することにより制御する。

#### 4．医薬品のガンマ線滅菌

##### ・滅菌保証

第16改正日本薬局方では、最終滅菌法を無菌性保証水準が、 $10^{-6}$  (SAL= $10^{-6}$  製品100万個に1個菌が残る可能性があるレベル) 以下が得られる条件で滅菌を行うとしている。その無菌性保証水準を達成するための照射線量決定は、1997年の医薬監第1号通知「滅菌バリデーション基準について」でISO11137に沿ったものとなった。

ISO11137は、1997年以降、多くの医療機器で製品実績がある。(株)コーガアイソトープでも、多くの製品(医療機器他)の照射線量を行った。照射線量決定のための試験は、Method 1, Method 2が広く使われていたが、2006年にVDmaxが追加され、検体数が少なく比較的安価にできるVDmaxが広く使われるようになった。

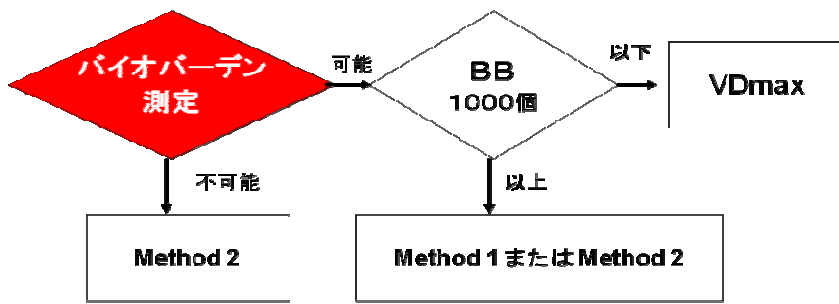


図4. 適正な試験法略図

図4に各試験法  
の特性を基にどの  
試験法が適してい  
るかをフロー図に  
まとめた。

はじめの因子は、検  
体の菌数測定(バイ  
オバーデン測定)が

行えるかどうかにある。菌数測定が不可能な場合は、Method 2を用いて試験を行う。菌数測定が可能な場合は、Method 1またはVDmaxが適応できる。但し、VDmaxは、初期菌数制限および25kGyまたは15kGyでの滅菌線量限定となる。次に各試験法の特性を述べる。

・ Method 1

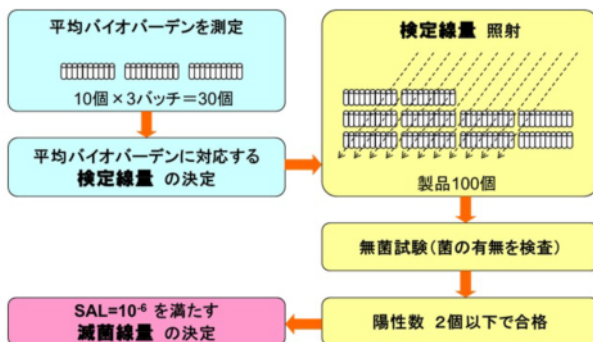


図5 Method 1

Method 1は、図5に示す通り、平均バイオバーデン(菌数)の決定 検定線量の取得 検定線量試験の実施および結果の判定を行う。

平均バイオバーデンの決定は、製品1バッチから10個用意する。その平均菌数を測定し、3つのバッチで測定した平均菌数より、3バッチの総括平均菌数を算出し、総括平均菌数の2倍が

バッチの平均菌数よりも大きい場合、総括平均菌数を全体の平均菌数として利用する。次に算出された平均菌数に対応した検定線量を対応表から読み取る。検定線量は、 $SAL=10^{-2}$ を与える線量で行う。これは製品100個に1個菌が残る可能性があるレベルにあたることから、実際に検定線量を製品100個に照射する。照射後、製品ごとに無菌試験を行い陽性数が2を超えなければ、対応表から $SAL=10^{-6}$ を与える線量を求め滅菌線量を設定する。

・ Method 2

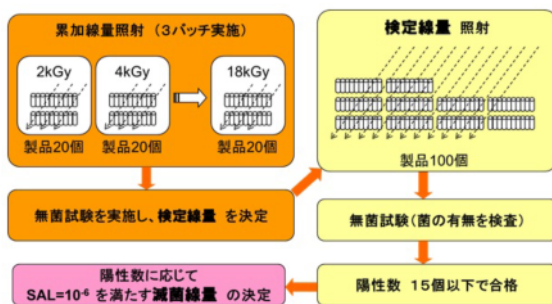


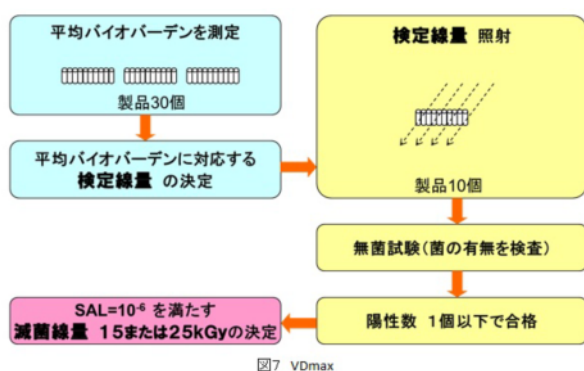
図6 Method 2

Method 1およびVDmaxは、モデルケースの標準抵抗性分布を利用して滅菌保証を行うに対して、Method 2は、図6に示す通り、菌数測定を行わず製品に付着している菌の放射線抵抗性から滅菌線量を設定する。

Method 2は、2、4、6kGy...のように、

2kGyから始まる累加線量を製品試料に照射する。1水準の製品数は、1バッチ20個×3バッチ(計60個)必要となる。試験方法は、各線量の照射後、無菌試験を行い、連続した2水準で製品の無菌が確認された場合、検定線量(連続した2水準の低い方の線量)を100個の製品を用いて照射する。検定線量を照射後、陽性数が15個以下であれば陽性数に応じた滅菌線量を算出する。

・VDmax



VDmaxは、滅菌線量を25kGyまたは15kGyに限定し、その有効性を試験する(図7参照)。

特徴としては、他の試験法より使用する製品数が少なく、少量生産製品の滅菌線量設定に有用である。ただし、各製品の初期菌数は、25kGyで1000個以下、15kGyで1.5個以下の条件がある。必要な製品数は、1バ

ッチが10個×3バッチ(30個)である。検定線量は、平均菌数で決定され、製品10個を照射する。検定照射より、陽性数が1個以下で滅菌線量が25kGyまたは15kGyに決定される。

5. ガンマ線滅菌の課題

・医薬品および包装の劣化

高分子や有機化合物は、放射線照射で橋かけ・分解・酸化により劣化する<sup>5)</sup>。劣化は、シール強度の低下や着色などの問題を発生する。その要因の1つは、照射によるラジカルの生成がある。よって、包材の劣化は、ラジカル補足剤や酸化防止剤を添加し、ラジカルの生成を抑えることで制御できる。一方、ラジカル補足剤や酸化防止剤の添加は、原薬や製剤に、直接添加することは出来ない。よって、個々の医薬品のガンマ線照射による影響<sup>6)</sup>を考慮する必要がある。また、生成不純物の閾値は、2002年に医薬審発第1216001号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」が改正され、2005年に医薬審発第0624001号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」で補足されている。

医薬品の放射線安定性評価には、個包装に使用するフィルムからの発生ガスの影響なども十分に考慮する必要があるが、橋かけ・分解・酸化による劣化は、照射線量に比例するが、同線量でも照射時の酸素濃度、温度および照射線量率により、反応速度など<sup>7)</sup>が異なる。よって、これらを検討することで、劣化を防げる場合もあるため、初期の検討が重要である。

#### ・滅菌バリデーシヨンの課題

第16改正日本薬局方では、最終滅菌法として、放射線法が明記され、滅菌線量はISO11137参照としている。ISO11137は、医療機器の滅菌線量決定試験に用いられており、医薬品に適用する場合、製品の定義などの問題が指摘されている。

ISO11137の製品とは、「一次包装中の医療用具、製品又は組成物の集合」<sup>8)</sup>としている。一方、第16改正日本薬局方では、「製造の中間工程で造られるものであって、以後の製造工程を経ることによって最終製品となるものを含む被滅菌物をいう」とある。両者を比較すると、ISO11137は包装された最終製品、日本薬局方は原薬および製剤を対象としている。ここで製品は、滅菌線量決定試験の検体となる。滅菌線量は、検体の菌数に応じて決定されるため、一般的な原薬のように数キログラム単位を1検体とした場合と、製剤となった数グラム単位の場合では $SAL=10^{-6}$ 以下の滅菌線量が異なる値となる。同様な事は、包装材のロールフィルムでも考えられる。製品を1巻単位(300m)として扱うのと、加工後の製品単位(数十cm程度)として扱うのでは、付着菌数の違いにより、最終滅菌線量値が異なることとなる。現状では、合理的な判断の基に医薬メーカーで滅菌線量決定試験の製品(検体)を決めている。

#### 6. まとめ

ガンマ線滅菌は、透過性に優れたガンマ線を利用する事で、次の利点がある。

- 形状・状態を選ばない処理が可能
- 常温での処理が可能
- 最終包装した製品での処理が可能
- 滅菌後、直送が可能

運用面では、3. で述べたとおり、シンプルな照射装置による連続運転で、少量から数トン単位の処理が可能である。また、4. で述べたとおり滅菌線量は、滅菌バリデーシヨン基準に基づき合理的に $SAL=10^{-6}$ 以下を証明できる。しかし、5. で述べたとおりガンマ線は、高分子材の劣化や着色および照射による生成物の医薬品に対する影響など、運用前に考慮する必要がある。

今後、医薬品製造は、PIC/S-GMPの本格導入が始まり、ホルムアルデヒドの使用が実質的にできなくなり、無菌室や無菌充填装置の管理が厳しくなる。施設管理および装置管理の問題で、原薬および製剤の最終滅菌の需要は、ますます高くなると予想される。その際、種々の滅菌方法の中で理論的にも運用面からもガンマ線滅菌は、優れた方法であり滅菌仕様を検討される際、ご検討いただければ幸いです。

#### 参考文献

- ( 1 ) 柴崎勲・横山理雄：“新版・食品包装講座”、日報出版、pp124-129 (2007)
- ( 2 ) 木村捷二郎：“医薬品の微生物学的品質保証と放射線殺滅菌技術の利用”、防菌防黴、Vol.35、No.12、pp.811-818 (2007)
- ( 3 ) 工業統計資料編集委員会：“医器工統計資料 2010年度 (JMED statistics 2010)”、日本医療器工業会、pp.47 (2010)
- ( 4 ) IAEA ”TRENDS IN RADIATION STERILIZATION OF HEALTH CARE PRODUCTS.”、INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY、pp10 (2008)
- ( 5 ) 幕内恵三：“ポリマーの放射線加工”、ラバーダイジェスト社、pp201-202 (2000)
- ( 6 ) G.P.Jacobs：“RADIATION STERILIZATION OF PHARMACEUTICALS” *Radiat. Phys. Chem. Vol. 26, No. 2*、pp. 133-142 (1985)
- ( 7 ) Keizo Makuuchi, Song Cheng：“RADIATION PROCESSING OF POLYMER MATERIALS AND ITS INDUSTRIAL APPLICATIONS”、*Wiley&Sons,inc* (2012)
- ( 8 ) 古橋正吉 監修：“ISO規格翻訳版 医療用具の滅菌方法/滅菌バリデーション/滅菌保証”、財団法人 日本規格協会、pp61 (1996)