

放射線滅菌に適した医薬品包装容器用 合成樹脂材料の選択

山本裕一*

Evaluation for the plastic material compatible with electron beam sterilization

Yuichi YAMAMOTO

In these days, the most utilized sterilization method for pharmaceutical packagings is ethylene-oxide gas sterilization, though E. O. G. is considered as a carcinogen. To reserch another sterilization method, we evaluated electron beam sterilization for phamaceutical plastic containers mainly used for ophthalmic solution.

From the test results, we carried out by comparing the deteriorating rate among three dose levels of 0, 20, and 60 kGy after 6 months in storage, the existing plastic grades of polypropylene (PP) and polyethylene (PE) mainly used for pharmaceutical packaging, are relatively compatible with electron beam sterilization.

Almost all test results of physical properties, chemical properties and safety tests of Japanese pharmacopeia. are satisfactory to us. In addition, we found that anti-stress cracking properties of low density polyethylene (PE-LD) and linear low density polyethylene (PE-LLD) were remarkably improved by the irradiation.

It is expected that electron beam sterilization will be accepted more active in the field of pharmaceutical packaging industry.

Keywords : electron beam sterilization, Deterioration rate, Pharmaceutical packaging

医薬品直接包装容器に使用されている樹脂原料（非放射線処方品）につき PE、PP を中心にその電子線滅菌耐性を評価した。試験片と容器自体を評価検体とし、未照射品、20 kGy、60 kGy 照射品の 3 水準につき、経時 6 ヶ月まで物性変化・機能品質・安全性を調査した。試験片物性変化では、PP の衝撃値低下（20% 以下）と白色品の破壊強さ低下（PE-HD 約 40%、PP 約 30%）が観察されたが、機能品質、安全性には問題ないことが確認できた。また PE-LD、PE-LLD の耐ストレスクラック性改善、PP 放射線処方品の破壊強度が非処方品の約 1/3 以下であることも確認された。非放射線処方品でも、電子線滅菌適性はかなり高いことが明らかになった。

キーワード：電子線滅菌、医薬品直接包装容器、劣化度

*大成化工(株)研究所(〒567-0054 大阪府茨木市藤の里2-11-6) : TAISEI KAKO CO., LTD. R & D DEPT.
2-11-6, Fujinosato, Ibaraki, Osaka JAPAN, 567-0054

1. 緒 言

医薬品の包装容器に使用されている主たる滅菌法を大別すれば、高圧蒸気滅菌、EOG滅菌、放射線滅菌の3つに区分できる。平成7年厚生省令第40号、医療用具の製造管理及び品質管理規則によって、平成9年7月1日から滅菌バリデーションが義務づけられ、これに伴って平成10年5月1日付けで滅菌バリデーションガイドラインが厚生省医薬安全局監視指導課長名で通知された。容器全般を規制するガイドラインではなく、あくまで医療用具を対象にしたものであるが、構成がISO/TC198に基づき世界的なハーモナイゼーションを考慮に入れたもの¹⁾であるため、今後その適用範囲は必要な分野から一般的に拡大していくものと思われる。

このガイドラインの特徴を端的に言えば、気体または熱を利用した滅菌法に対してはその現象の細部にわたる科学的検証を求め、一方、電離作用を活用した放射線滅菌法に対しては、その再現性の得易さから判定基準を簡素化（無菌試験の省略を認可）したものであるといえよう²⁾。

また現在の容器滅菌の主流であるEOGガス滅菌に関しては、その発ガン性や容器に残留する有毒物質に対する不安感から規制の強化が求められており、今後の使用に対して否定的な動向が見受けられる。

以上の現況を背景に、樹脂容器に関する電子線滅菌の適性を評価する事にした。評価対象は医薬品直接包装容器のうち無菌製剤を充填するものとして、点眼容器を主体とした。医薬品直接包装容器の場合、内容製剤とともにその容器材質の詳細についても申請、承認

されていることが多い。滅菌法変更のために材質変更が必要となれば、製薬メーカーにとっては一部変更申請にかかる多大なタスクが発生し好ましくない。現行の材質に電子線滅菌適性があればこのタスクを減じることができ、また成形メーカーにとっても、樹脂のグレード変更に必要な多回の確認テスト³⁾が不要となり、トータルのコストダウンにつながることもなる。

これらの観点から、現行樹脂に関するできるだけ多くの情報を得るために、外用剤容器や経口液剤キャップの一部についても評価の対象に加えた。

2. 実験内容

2.1 照射条件と設定根拠

照射には、ダイナミトロン型電子加速器⁴⁾を使用した。最大加速電圧は5 MeV、最大ビーム電流は40 mAである。評価水準として、未照射、20 kGy、60 kGyの3水準を用いた。未照射品でその材質の基準物性を求め、滅菌線量はガイドラインの要求するSAL（無菌性保証レベル） $=10^{-6}$ よりやや過酷ではあるが⁵⁾、放射線滅菌で用いられるBI (*Bacillus pumilus*; D値/1.6~1.7 kGy) に対して、 $SAL=10^{-12}$ を満足する20 kGyとした。過酷線量は、通常の樹脂容器の電子線滅菌における線量分布測定結果を参照し決定した。すなわち梱包形態のかさ密度が適性範囲(0.1~0.2 g/cm³程度)であり、電子の通過方向となる梱包ケース高さが有効飛程(最低線量が保証される電子の到達距離)内になるように設定するとき、梱包内の最大・最小線量比は、1.5程度に収まる。上記で定めた滅菌線

量 20 kGy を最低線量とすると、最大線量は 30 kGy となり、過酷線量としてはその 2 倍の 60 kGy を設定した。

ただし評価に用いた検体はすべて平面薄層配置で照射し、設定線量±10%以内の精度を与えたものである。

2.2 評価期間と検体種別

評価期間は滅菌バリデーションガイドラインに準拠して定め、照射直後、2ヶ月後、6ヶ月後までとし、データを収集した。

検体の種別としては、ISO 11137、付属書 A、表 A.2 に示されたプラスチック材料評価の物理的及び機能試験方法に準拠し、評価に必要な各種試験片と、容器機能を評価するための容器形状そのもの、の 2 種を用いた。

2.3 評価項目

評価項目は物性変化・機能品質・安全性の 3 つに大別した。各項目を以下に列挙する。

【物性変化】

- ・試験片引っ張り試験 (ASTM D 638 : 1991)
- ・アイゾット衝撃試験 (ASTM D 256 : 1992)
- ・落錘衝撃試験 (JIS K 7211 : 1976)
- ・色調変化 (JIS Z 8722 : 1994)
- ・臭気評価 (官能試験：2重ポリ袋・25 cm 角にノズル100個と 1L の空気を封入し照射後、経時的に臭気確認。一部ガスクロ分析：GC/MSによる臭気成分の同定)

【機能品質】

- ・ストレスラック試験(0.01%ポリオキシエチル化ノニルフェノール、締めトルク 88.2N・cm、23℃、8週間)
- ・キャップ天面破壊荷重測定 (金属製ネジ口にキャップ装着後、23℃、50 mm/min に

て破壊荷重測定)

- ・水蒸気透過性 (日本薬局方第13改正)
- ・イソプロパノール蒸散量(20% IPA、25℃ 75%RH、28日間の蒸散量測定)
- ・スクイズ性 (水を充填した点眼容器において、ノズルからの 1 滴滴下に要する胴部押圧荷重をプッシュプルゲージにて測定)
- ・ヘーズ (JIS K 7105 : 1981)
- ・光線透過率 (JIS K 0115 : 1992)

【安全性】

平成 8 年 3 月 28 日、薬発第 336 号「点眼剤用プラスチック容器の規格および試験法」による。

- ・pHの変化
- ・理化学試験
- ・細胞毒性試験

3. 結果と考察

3.1 物性変化

3.1.1 引っ張り試験

Fig. 1 に、ダンベル型試験片による引っ張り試験結果を示す。点眼剤用及び外用剤用キャップ・ボトル・ノズルに使用されている PP (polypropylene) 2 種の各種着色品、PE-HD (high density polyethylene)・PE-LLD (linear low density polyethylene) 各 1 種、PE-LD (low density polyethylene) 3 種類のナチュラル及び着色品において、60 kGy 照射品の未照射品に対する 6 ヶ月経時後の変化率を示したものである。

全種に共通して、実用強度の指標となる降伏点応力にはほとんど変化がない。しかし破壊強さ、破断点伸びにおいては、材質、添加剤 (色剤) 別に特徴のある変化が観察された。

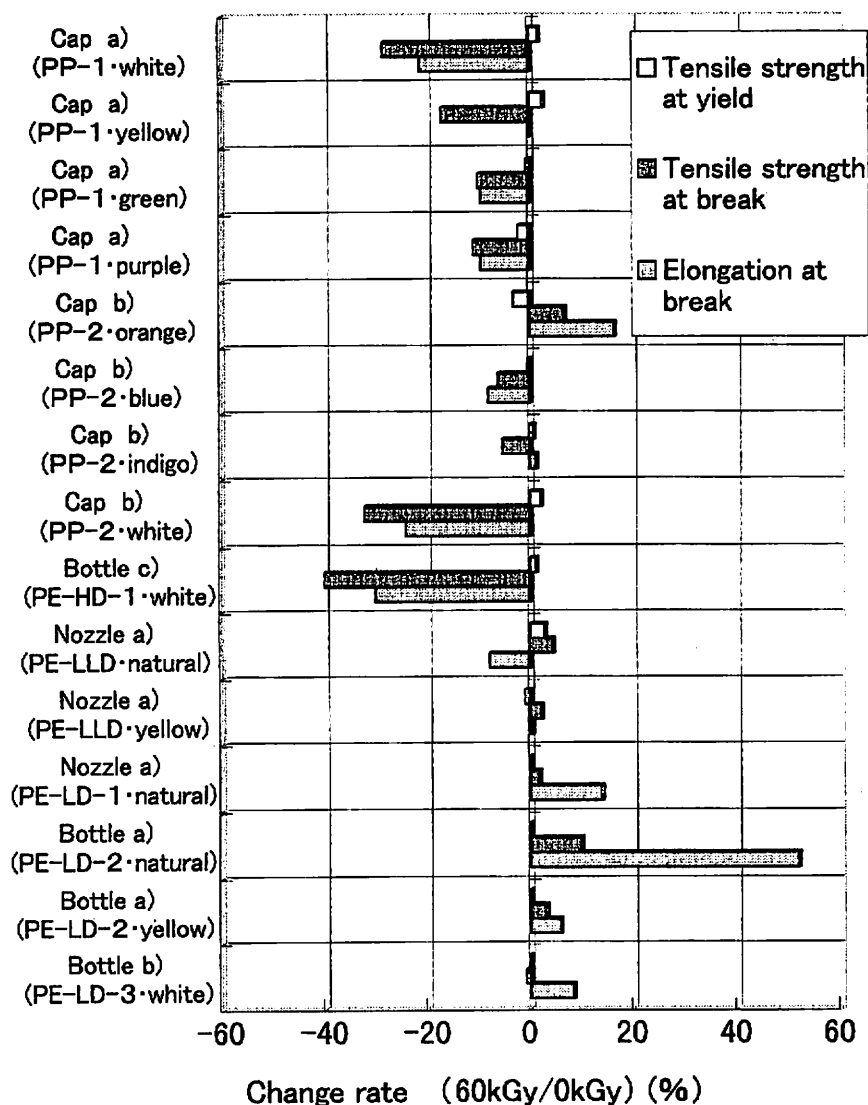


Fig. 1 Change rate of tensile properties (after 6 months)
(E-beam sterilization)

a) Container for eye-drops b) Container for medical solution of external use
c) Container for ointment ASTM D638typeIV 50mm/min 23°C

放射線滅菌耐性に劣るとされる PP⁵⁾ であるが、PP-2 では白色着色品をのぞき、低下率は約 7~8% 程度である。PP-1 でも白色品以外の低下率は 10~20% 以下で、思ったほど劣化しなかった。逆に白色 PE-HD では破壊強さが 40% 低下し、耐性があるとされる

PE⁵⁾ でも PP より大きな変化があることがわかった。PE-LD、PE-LLD では、低下は観察されず、逆に破断伸びが改善されている。

極力添加剤を減じた医薬品直接包装容器用の樹脂においては、PP での劣化度は意外に小さく、それよりも酸化チタンを主剤とする

Table 1 Change of tensile properties of caps (E-beam sterilization)

Sample	Irradiation level	Tensile strength at yield			Tensile strength at break			Tensile elongation at break		
		MPa			MPa			%		
		After 0M*	After 2M	After 6M	After 0M*	After 2M	After 6M	After 0M*	After 2M	After 6M
Cap for eye-drops (PP-1, white)	0kGy	28.2	35.8	29.6	33.6	27.5	27.1	850	663	732
	20kGy	26.8	35.7	30.1	22.3			593	607	
	60kGy	28.0	35.6	30.1				567		
Cap for eye-drops (PP-1, yellow)	0kGy	36.4	30.8	31.3	24.5	21.6	22.8	601	601	615
	20kGy	36.4	30.8	31.1	23.0	19.0	20.4	580	585	601
	60kGy	36.7	31.6	32.0	21.8	18.1	18.9	622	555	615
Cap for medical solution of external use (PP-2, white)	0kGy	33.0	33.1	32.4	20.8	19.8	28.6	604	630	714
	20kGy	31.9	32.4	33.0	17.3	24.8		594	683	
	60kGy	38.9	31.9	33.1	24.6	22.3		604	700	

ASTM D638 TypeIV temperature: 23°C speed: 50mm/min
*: Immediately after the irradiation

: Change rate against 0kGy data over 20%

白色色剤の方が劣化に対する寄与率が大きいと考えられ、その影響がPPではより安定度の高いPP-2、耐性があるはずのPE-HD-1や、僅かではあるがPE-LD-3にも及んでいる。

Table 1には、PPについて以上の傾向を数値化したデータを示した。未照射品にたいし20%以上の低下を示す着色部が、白色のPP-1では強く、またPP-2でも照射6ヶ月後に観察されている。しかし黄色のPP-1では低下度が小さく、色剤による劣化度に差があることも確認された。

3.1.2 アイゾット衝撃試験

引っ張り試験に比べ、実用度の指標として信頼性が高いと思われる、アイゾット衝撃試験の結果をFig. 2に示す。PP-1では経時的にやや改善はされるが、衝撃値の低下は色の種類に関係なく最大約20%であった。PE-LLD、PE-LD-1、2ではPE-LD-2黄色を除き、大きく変化していない。またPE-LD-2でも経時6ヶ月では回復し、逆に4%程改善されている。材質と色剤の関係は、試験項目毎に異なった傾向を示す可能性がある。

3.1.3 落錘衝撃試験

Fig. 3には、試験に用いた装置の写真を

示す。またTable 2には、白色PE-HD製軟膏容器及びABS製の軟膏キャップにおける落錘衝撃試験結果を示す。社内製作したこの装置により、質量1.044 kgの錘を最大140 cm高さまで、落下させることができる。半数破壊高さは、キャップの場合約1 m、ボトルの場合には140 cmまででは全く破壊されなかった。引っ張り試験ではPPより大きな破壊強さの低下を示した白色PE-HDであるが、実用上の強度低下は無いものと考えても良いであろう。

3.1.4 色調の変化

Fig. 4には、PP、PE-HD、PE-LLD、PE-LDの各種各色別に、6ヶ月経時後のその色彩変化(ΔE)を示す。機械測定データでは、白色及び紫色のPP-1、及び白色PE-HDの3種で人の目の色差感知下限 $\Delta E=1.5$ 程度以上の値を得たが、肉眼観察では、僅かな黄変もしくはくすみを感じる程度で、今回の試料範囲内では大きな変化は無かった。

3.1.5 臭気評価

臭気評価は、官能試験と点眼ノズルのみガスクロ分析を実施した。官能試験では、照射直後、密封されたポリ袋内のやや強い酸っぱ

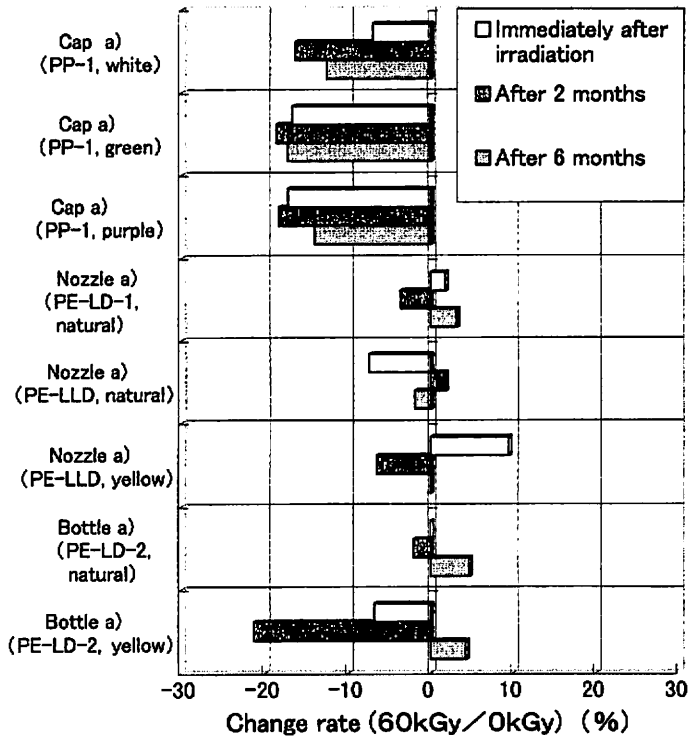


Fig. 2 Change of Izod impact strength (E-beam sterilization)

a) Container for eye-drops
ASTM D256 Test Method A thickness 3.16mm

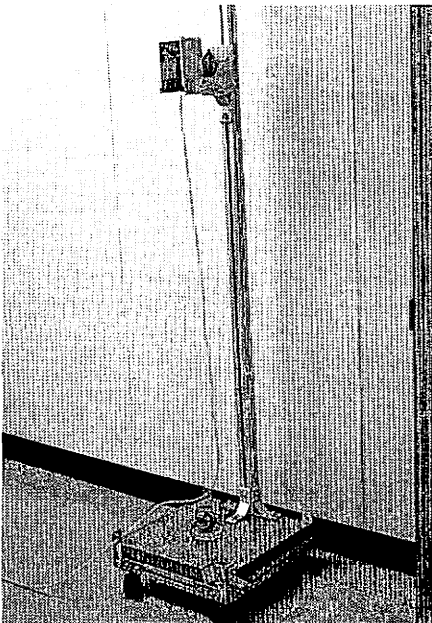


Fig. 3 Test device for JIS K7211

Table 2 Change of impact strength of E-beam sterilized container for ointment by the falling weight

Sample	Irradiation level	H ₅₀		
		cm		
		After 0M*	After 2 M	After 6 M
Cap for ointment (ABS, orange)	0kGy	96	98	98
	20kGy	101	106	105
	60kGy	95	93	96
Bottle for ointment (PE-HD-2, white)	0kGy	> 140	> 140	> 140
	20kGy	> 140	> 140	> 140
	60kGy	> 140	> 140	> 140

JIS K7211, Bell type II (weight: 1.044kg) *: Immediately after irradiation

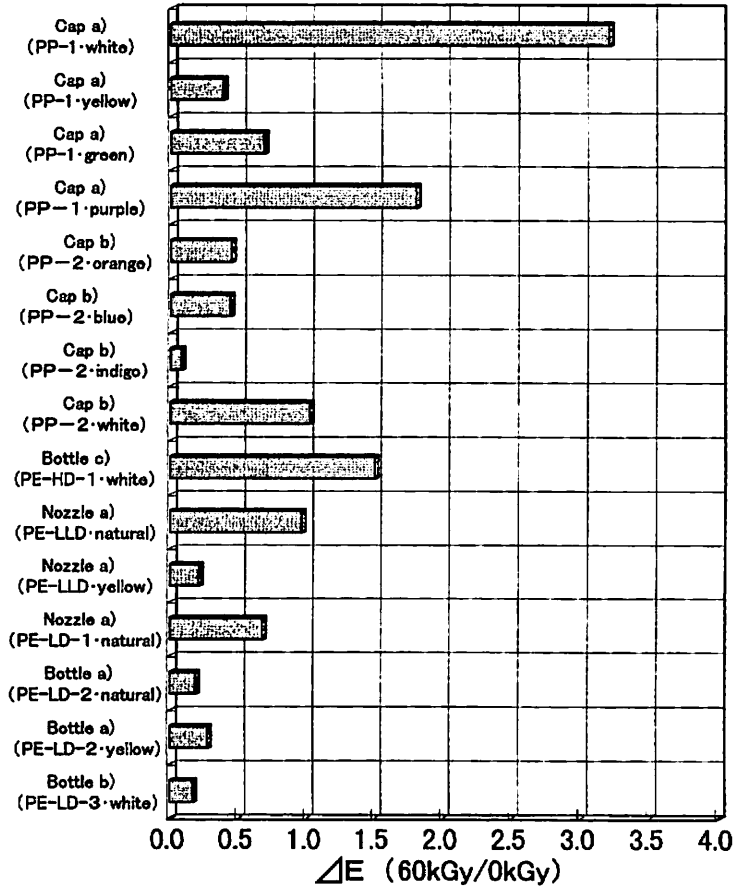


Fig. 4 Change of color difference (after 6 months) (E-beam sterilization)

a) Container for eye-drops b) Container for medical solution of external use
c) Container for ointment

い臭いを感じたが、2週間もすればそれも消失し、今回の試料範囲ではあまり強いものでは無かった。点眼ノズルを用いて実施したガスクロ分析の結果を Fig. 5 に示す。未照射品から酢酸またはプロピオン酸成分が検出されたり、他の機関での評価ではなにも検出できなかったりと信頼性には乏しいが、それでも2週間経時後には酢酸は消失しており官能試験と同様の傾向は確認できた。

3.2 機能品質

3.2.1 ストレスクラック試験

点眼容器の重要な機能の1つに滴下量の正確性がある。ノズル形状はその正確性に大切な要素となるが、形状によってはストレスクラックの発生を完全に防止できない場合がある。電子線照射が、その発生にどのような影響を及ぼすか調査した。結果を Table 3 に示す。ストレスクラックは未照射品に集中し、照射品では全く発生しないという結果が得られた。電子線が樹脂の架橋にも利用されていること

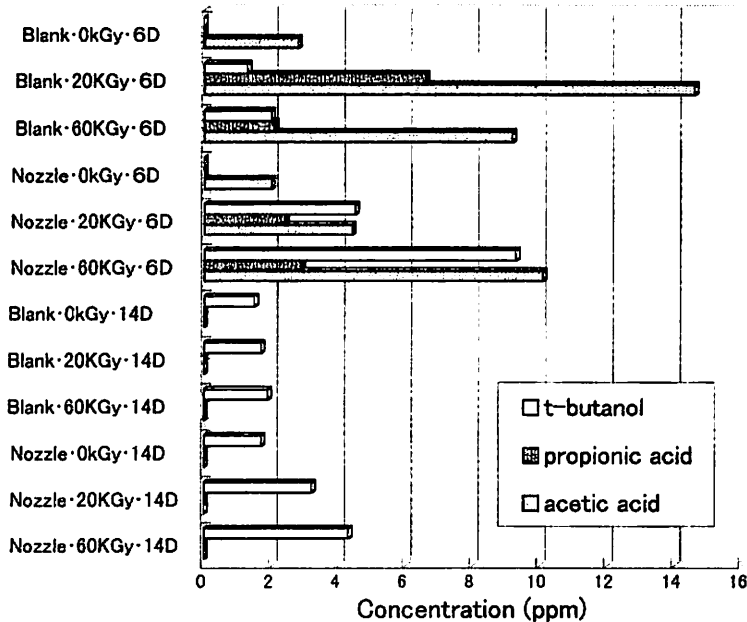


Fig. 5 Smell analysis of eye drops nozzle by gas chromatography (E-beam sterilization)

Blank ; PE-LLD double packed bag (a 25-cm square)
 Nozzle ; 100 pieces of eye drops nozzles were put into double packed bag
 1L of air was filled and heatsealed in every bag.
 6D ; after 6 days 14D ; after 14days

Table 3 Environmental-stress-crack test of eye drops container

	Immediately after the irradiation		
	0kGy	20kGy	60kGy
Cap (white, PP-1)	0/12	0/12	0/12
Cap (yellow, PP-1)	0/12	0/12	0/12
Cap (green, PP-1)	0/12	0/12	0/12
Cap (purple, PP-1)	0/12	0/12	0/12
Nozzle (natural, PE-LLD)	7/16	0/16	0/16
Nozzle (yellow, PE-LLD)	2/16	0/16	0/16
Nozzle (natural, PE-LD-1)	2/16	0/16	0/16
Bottle (natural, PE-LD-2)	0/24	0/24	0/24
Bottle (yellow, PE-LD-2)	2/24	0/24	0/24

Solution : 0.01% polyoxyethyl-nonylphenol
 Torque (closing) : 88.2N·cm, Storage condition : at 23°C for 8weeks

は承知していたが、一般的に 100 kGy 程度以上の高線量が用いられる⁶⁾。僅か 20 kGy の照射で、これだけ顕著な差が出現するとは予想していなかったため、ゲル分率と MFR

の測定を原料メーカーに依頼した。その結果を Table 4 に示す。酸化劣化防止剤を含有する PE-LLD のゲル分率は、60 kGy 照射品でも僅か 2.5% と非常に低く、無添加グレードである PE-LD の場合、同様のゲル分率は約 60% と高い。酸化劣化防止剤が架橋抑制剤として働いた可能性があるが、未照射品での発生率が PE-LD の 3.5 倍高い PE-LLD のストレスクラック防止効果に対しては説明が付かない。そこで樹脂の流動特性を示す MFR を追加して測定した。結果は成形メーカーにとっては驚くべきもので、20 kGy の照射が MFR を 1/10~1/100 まで低下させ、全く別グレードの樹脂となっていたことが解った。

Table 4 Stress crack rate / Gelation rate/ Melt flow rate of eye dropper nozzles (E- beam sterilization)

		Stress crack rate	Gelation rate (wt %)	Melt flow rate (g /10min)
Nozzles	0 kGy	7/16	0	10.7
PE-LLD, Natural (With antioxidant)	20 kGy	0/16	0.1	1.2
	60 kGy	0/16	2.5	≤0.01
Nozzles	0 kGy	2/16	0	1.2
PE-LD, Natural (Pure grade)	20 kGy	0/16	37.3	≤0.01
	60 kGy	0/16	58.2	≤0.01

Gelation rate (JIS K6769) ; Residual wt.% of 0.3g sliced specimen after 24 hours in boiling Xylene.

沸騰キシレンを使用したゲル分率測定では検出不能であるが、何らかの構造変化が照射によって引き起こされ、これがストレスクラックの発生を防止しているものと推定される。今回の評価の中でもっとも興味深い結果が得られた。

3.2.2 キャップ天面破壊荷重測定

PP 製経口液剤キャップについて、電子線照射による材質劣化で自動キャッパー閉栓時にキャップの天面が破損する事を想定し、破壊荷重を測定した。切削加工した金属製の瓶ねじ口にキャップを装着し、押し子でキャップ内面に荷重を加えてキャップの天面角部を破壊させた。結果を Table 5 に示す。なおこの試験では、従来原料 (PP-3) と過去に開発していた放射線対応グレード (PP-4) の対比を行ったが、PP-4、60 kGy 照射品の劣化

Table 5 Breaking force of upper part of caps (E-beam sterilization)

	PP-3 (Existing grade)		PP-4(Compatible grade)		
	0 M	2 M	0 M	2 M	
Breaking force (N)	0 kGy	2,991	3,030	2,887	2,893
	20 kGy	2,805	2,922	2,887	2,805
	60 kGy	2,540	2,569	2,589	2,736
Deterioration rate (%)	-15.1	-15.2	-3.7	-5.4	

Dimensions of cap ; 31.5mm(Diameter)×15.5mm(Height)
 Storage condition ; Room temperature
 Deterioration rate ; [F(60kGy)- F(0 kGy)] / F(0 kGy)

度はPP-3の約1/4~1/3であった。

3.2.3 光線透過率

点眼剤中には、内部に肉眼で容易に観察される異物があってはならない⁷⁾。その確認に必要な樹脂ボトルの透明性が、電子線照射によって阻害されてはならず、照射水準毎の各種ボトルの光線透過率を調査した。代表例として Fig. 6 に黄色 PE-LD ボトルの測定データを示す。原料グレード、着色の有無を問わず、400 nm 以下の紫外域で、線量の増加に伴い透過率が低下したが、20 kGy 照射品の可視光域ではほとんど低下が無いことが確認された。

3.2.4 その他試験

データは割愛するが、水蒸気透過性、IPA 蒸散量、スクイズ性、ヘーズの各試験においては、照射の影響は全く観察され無かった。

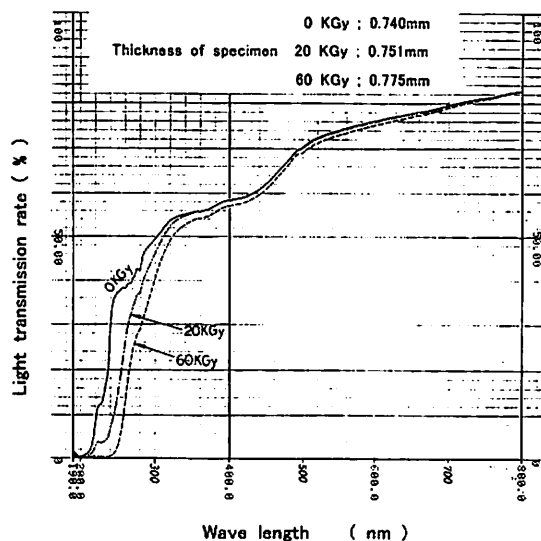


Fig. 6 Total light transmission of PE-LD yellow bottle (E-beam sterilization)

3.3 安全性

3.3.1 ボトルの pH 変化

点眼剤用プラスチック容器試験法に準拠して、pH の変化を測定した。Table 6 にその結果を示す。着色の有無、材質差を問わず、線量の増加に伴って pH が 0.1~0.2 程度、酸性側に変化する事が確認された。

3.3.2 理化学試験

試験結果を Table 7 に示す。ほぼ全項目で安全性が確認されたが、ここでも白色 PP-1 の 60 kGy 照射品の KMnO_4 還元性物質のみ不適となった。ただし 20 kGy 照射品は規格

Table 6 Change of pH value of bottles (E-beam sterilization)

Sample	Irradiation level	pH		
		After 0M*	After 2M	After 6M
Bottle of eye-drops (PE-LD-2, natural)	0kGy	-0.1	-0.1	+0.1
	20kGy	-0.1	-0.2	0
	60kGy	-0.1	-0.3	0
Bottle of eye-drops (PE-LD-2, yellow)	0kGy	-0.1	-0.1	0
	20kGy	-0.1	-0.2	0
	60kGy	-0.3	-0.3	-0.1
Bottle of medical solution for external use (PE-LD-3, white)	0kGy	-0.1	-0.1	0
	20kGy	-0.2	-0.2	0
	60kGy	-0.3	-0.3	-0.1
Bottle of medical solution for external use (PE-HD/PE-LD, white)	0kGy	-0.2	0	0
	20kGy	-0.2	-0.1	0
	60kGy	-0.3	-0.2	-0.1

Condition of elution : at 50°C for 72hours * : Immediately after irradiation

に適合しており、今後再確認を行う予定である。

3.3.3 細胞毒性試験

試験結果を Table 8 に示す。いずれの検体でも、 $\text{IC}_{50}(\%) > 100$ となり、安全性が確認された。

4. 評価結果のまとめと今後

結果を集約すれば、耐放射線非処方原料でも心配していたほどの劣化や安全性の阻害は観察されず、EOG 滅菌から電子線滅菌への

Table 8 Safety test of containers for ophthalmic solution, electron beam sterilized. (Cytotoxic test ;V79 cells)

Sample	IC 50 (%)		
	0 kGy	20 kGy	60 kGy
Bottles	>100	>100	>100
PE-LD-2, Natural Nozzles	>100	>100	>100
PE-LLD, Natural Bottles	>100	>100	>100
PE-LD-2, Yellow Nozzles	>100	>100	>100
PE-LLD, Yellow Caps	>100	>100	>100
PP-1, White	>100	>100	>100

- a) Test of plastic containers for ophthalmic solution by notification 336, by chief of pharmaceutical affairs bureau issued in 1996.
 b) Extracting condition ; 37°C, 24 hours, in 5 % concentration of CO_2
 c) Tested specimen ; Sliced in 2×15 mm, 1 g /10 ml
 d) Each test was evaluated at 3 irradiation levels ; 0 kGy, 20 kGy, 60 kGy

Table 7 Safety test of containers for ophthalmic solution (E-beam sterilization) (Physicochemical test)

Test name	Bottles	Nozzles	Caps	Bottles	Nozzles
	PE-LD-2,Natural	PE-LLD,Natural	PP-1, White	PE-LD, Yellow	PE-LLD, Yellow
Transparency	○	○	○	○	○
Appearance	○	○	○	○	○
Residue on ignition	○	○	○	○	○
Heavy metals	○	○	○	○	○
Extracting test					
Appearance	○	○	○	○	○
Bubbling	○	○	○	○	○
pH	○	○	○	○	○
KMnO_4 reduction	○	○	△	○	○
UV absorption	○	○	○	○	○
Nonvolatile Residue	○	○	○	○	○

- a) Test of plastic containers for ophthalmic solution by notification 336 by chief of pharmaceutical affairs bureau issued in 1996.
 b) Extracting condition ; 70°C, 24 hours
 c) Tested surface area ; 300 cm^2 /sample
 d) Each test was evaluated at 3 irradiation levels ; 0 kGy, 20 kGy, 60 kGy
 e) △ ; Test result for the sample irradiated 60 kGy over the limit.

変更は、意外に容易ではないかと思われた。今後はさらに細やかな各種確認を実施し、電子線滅菌が実用化されるであろう。また樹脂の劣化についてはデータを蓄積し、何らかの基準化を確立すべきだろう。既に海外では、各種樹脂原料につき、放射線滅菌適応グレードのリスト表を作成している団体もある⁸⁾。ドジメトリックリリースが容認された放射線滅菌は、今後の容器滅菌の主流となると考えられ、日本でも原料メーカー各社の協力を得ながら、そのようなリストがまとめられていくべきではないかと考えている。

5. 謝 辞

本稿を終えるに当たり、多大なご協力をいただいた塩野義製薬株式会社製剤技術部、三井化学株式会社、グランドポリマー株式会社に、謝意を表する次第である。

<引用文献>

- 1) 古橋正吉、“ISO 規格翻訳版、医療用品の滅菌法法／滅菌バリデーション／滅菌保証” (古橋正吉監修)、日本規格協会、p. 7(1996)
- 2) 山瀬 豊、日本包装学会誌、7 (1)、39 (1998)
- 3) 山本裕一、日本薬剤学会、第8回医薬品包装シンポジウム講演要旨集、p. 29 (1994)
- 4) 山瀬 豊、日本包装学会誌、7 (1)、35 (1998)
- 5) 古橋正吉、“ISO 規格翻訳版、医療用品の滅菌法法／滅菌バリデーション／滅菌保証” (古橋正吉監修)、日本規格協会、p. 79 (1996)
- 6) 大和田豊一、菅原良二、板倉武、幕内恵三、吉井文男、日本包装学会誌、4 (2) 123 (1995)
- 7) “第13改正 日本薬局方” (日本公定書協会編集)、第一法規出版、p. 14 (1996)
- 8) Reference Guide “Suppliers of GAMMA COMPATIBLE MATERIALS”, NOR-DION INTERNATIONAL INC. (1996)
(原稿受付 1998年10月14日)
(審査受理 1999年1月13日)