

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6202497号
(P6202497)

(45) 発行日 平成29年9月27日(2017.9.27)

(24) 登録日 平成29年9月8日(2017.9.8)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 L 2/08 (2006.01)
A 6 1 M 29/00 (2006.01)A 6 1 L 2/08
A 6 1 M 29/00

請求項の数 9 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2013-502660 (P2013-502660)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月24日 (2011.3.24)
 (65) 公表番号 特表2013-523268 (P2013-523268A)
 (43) 公表日 平成25年6月17日 (2013.6.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/029815
 (87) 國際公開番号 WO2011/123327
 (87) 國際公開日 平成23年10月6日 (2011.10.6)
 審査請求日 平成26年1月15日 (2014.1.15)
 審判番号 不服2016-12739 (P2016-12739/J1)
 審判請求日 平成28年8月24日 (2016.8.24)
 (31) 優先権主張番号 12/753, 830
 (32) 優先日 平成22年4月2日 (2010.4.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507135788
 アボット カーディオヴァスキュラー シ
 ステムズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、 カリフォルニア州 9
 5054, サンタ クララ, 3200
 レイクサイド ドライブ
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100124062
 弁理士 三上 敏史
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100126653
 弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】埋め込み式医療デバイスの放射線滅菌

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

無菌性保証レベルを達成し医療デバイスを損傷させない限られた動作範囲の中で動作させられる放射線源を用いた照射によって医療デバイスを滅菌する方法であって、

医療デバイスの公称線量レベルへの曝露に基づいて、前記医療デバイスの第1の線量マップ及び第2の線量マップを取得するステップであって、前記第1の線量マップを取得するため前記医療デバイスを放射線源に対して第1の向きで配置し、前記医療デバイスが受ける実際の放射線量を測定するサブステップと、前記第2の線量マップを取得するため前記医療デバイスを放射線源に対して第2の向きで配置し、前記医療デバイスが受ける実際の放射線量を測定するサブステップと、を含む、当該医療デバイスの第1の線量マップ及び第2の線量マップを取得するステップと、

前記第1の線量マップ及び前記第2の線量マップのそれぞれによって説明される密度プロファイルに基づいて、前記放射線源からの放射線の大きさである第1の線量レベル及び第2の線量レベルを選択するステップであって、前記第2の線量レベルが前記第1の線量レベルと異なっている、当該選択するステップと、

前記医療デバイスを滅菌するステップであって、前記医療デバイスを前記第1の向きで配置するサブステップと、次いで前記医療デバイスを前記第1の線量レベルに曝露するサブステップと、前記医療デバイスを前記第2の向きで配置するサブステップと、次いで前記医療デバイスを前記第2の線量レベルに曝露するサブステップと、を含む、当該医療デバイスを滅菌するステップと、

10

20

を備え、

前記医療デバイス上のある位置で受ける総放射線量は、前記第1の線量レベル及び前記第2の線量レベルへの曝露後に前記ある位置で受ける放射線の総計であり、

前記選択するステップは、前記医療デバイス上の第1の位置で受ける前記総放射線量と前記医療デバイス上の第2の位置で受ける前記総放射線量との違いを減らすように、前記第1の線量レベル及び前記第2の線量レベルを決定することを含む、当該方法。

【請求項2】

前記医療デバイスが、生体吸収性ポリマーステント、又は、ポリマーコーティング内に含まれる治療薬、を含むカテーテルである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

e - ビーム放射線が使用される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項4】

前記医療デバイスが、薬剤溶出生体吸収性ポリマーを含むカテーテルである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記医療デバイスを滅菌するステップでは、所望される線量レベルに基づいて、あらかじめ定められた速度でコンベヤに沿って前記医療デバイスを移動させ、

前記第1の線量レベルが第1のバス中に照射され、前記医療デバイスが向きを変えられ、次いで前記第2の線量レベルが第2のバス中に照射される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記取得するステップは、第3の線量マップを取得するために、前記医療デバイスを前記放射線源に対して第3の向きで配置することをさらに含み、

前記選択するステップは、前記第1の線量マップ、前記第2の線量マップ、及び前記第3の線量マップのそれぞれによって説明される密度プロファイルに基づいて、前記第1の線量レベル、前記第2の線量レベル、及び第3の線量レベルを選択することを含み、

前記滅菌するステップは、前記医療デバイスを前記第1の向きで配置するサブステップと、次いで前記医療デバイスを前記第1の線量レベルに曝露するサブステップと、前記医療デバイスを前記第2の向きで配置するサブステップと、次いで前記医療デバイスを前記第2の線量レベルに曝露するサブステップと、前記医療デバイスを前記第3の向きで配置するサブステップと、次いで前記医療デバイスを前記第3の線量レベルに曝露するサブステップとを含み、

前記医療デバイス上のある位置で受ける総放射線量は、前記第1の線量レベル、前記第2の線量レベル、及び前記第3の線量レベルへの曝露後に前記ある位置で受ける放射線の総計であり、

前記選択するステップは、前記第1の線量レベル、前記第2の線量レベル、及び前記第3の線量レベルの全ての組合せによって、高密度のエリアで受ける線量と低密度のエリアで受ける線量との違いを減らすように、前記第1の線量レベル、前記第2の線量レベル、及び前記第3の線量レベルを決定することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記滅菌するステップは、所望される線量レベルに基づいて、あらかじめ定められた速度でコンベヤに沿って前記医療デバイスを移動させることを含み、

40

前記第1の線量レベルが第1のバス中に照射され、前記医療デバイスが向きを変えられ、次いで前記第2の線量レベルが第2のバス中に照射され、次いで前記医療デバイスが前記第3の向きで配置され、次いで前記第3の線量レベルが第3のバス中に照射される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記第1及び第2の線量レベルの総計は、前記医療デバイスの無菌性保証レベルを得るために選択される、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項9】

前記第1、第2、及び第3の線量レベルの総計は、前記医療デバイスの無菌性保証レベ

50

ルを得るために選択される、請求項 6 又は 7 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本発明は医療デバイスに関する。より詳細には、本発明は、医療デバイスの照射によって医療デバイスを滅菌する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

[0002]有害な微生物を除去するために、食品又は郵便物などの製品を滅菌するためのシステムが、当技術分野で知られている。そのようなシステムは、製品があらかじめ定められたレベル又は強度で、例えば X 線、ガンマ又は電子放射線などのあらかじめ定められた線量の放射線にさらされる放射線源を通って運ばれるコンベヤとして動作することができる。製品に照射される線量を注意深く継続的に制御することが重要である。製品が受け取る放射線が少なすぎると、所望される滅菌、殺菌及び化学修飾のうち 1 つ以上は得られない。製品が受け取る放射線が多すぎると、処理によって製品が損傷する。

【0003】

[0003]十分な滅菌を確実にするために、製品を放射線源の前の 2 つのパスに曝露し、又は放射線場の中で製品を回転させることができていている。米国特許第 6 8 0 6 4 7 6 号は、コンベヤの上の製品を放射線源の前の 2 つのパス、例えば電子ビームに通すように操作される放射線コンベヤシステムを開示している。製品は第 1 のパスと第 2 のパスとの間で 180 度反転される。システムは製品を、特に、線量レベル、ビーム幅、選択されたコンベヤの速度及び電子エネルギー拡散スペクトルによって定義された、あらかじめ定められたレベルの放射線に曝露する。

【0004】

[0004]特に密度の高い製品では、当技術分野では、米国特許第 6 8 0 6 4 7 6 号に説明されているように、放射線源の前の 2 つのパスを実施するように、システムが構成される。第 1 のパスは、製品を放射線源の前の幅広い辺に配置することができる。次いで、製品は 180 度反転され、再度放射線源の前の幅広い辺を通過する。これにより、最小限の線量レベルを製品に照射して、確実な滅菌を行う。両方のパスには、同じ線量レベルが使用される。

【0005】

[0005]放射線への曝露による埋め込み式医療デバイスの滅菌は既知である。滅菌は一般に、デバイスのバイオバーデンを減らすように、ステント及びカテーテルなどの埋め込み式医療デバイスに実施される。バイオバーデンとは、一般に対象物に混入している微生物の数のことをいう。滅菌の程度は、一般に、滅菌後に生存する微生物が存在する確率をデバイス単位で示す無菌性保証レベル（「S A L」）によって測定される。滅菌線量は、必要な「S A L」をもたらす線量を選択することによって、決定することができる。デバイスに必要な S A L は、デバイスの使用目的によって決まる。例えば、体内の流路で使用されるデバイスは、クラス I I I デバイスとみなされる。様々な医療デバイスのための S A L は、バージニア州アーリントンの医療器具開発協会（A s s o c i a t i o n f o r t h e A d v a n c e m e n t o f M e d i c a l I n s t r u m e n t a t i o n (A A M I) ）による資料で確認することができる。例えば、生分解性ステントのための S A L は、約 2 0 k G y ~ 約 3 0 k G y の放射線線量である。必要な線量は、医療デバイスが作製されるときに維持される滅菌の程度によって異なり得る、医療デバイスにおける最初のバイオバーデンに依存する。

【0006】

[0006]全体又は一部がポリマーで構成された医療デバイスは、電子ビーム（e - ビーム）、ガンマ線、紫外線、赤外線、イオンビーム、及び X 線滅菌を含むがこれに限定されない、様々な種類の放射線で滅菌することができる。滅菌線量は、必要な S A L をもたらす線量を選択することによって決定することができる。当技術分野で有する 1 つの問題は、

10

20

30

40

50

生体吸収性ポリマーとポリマーコーティング内に含まれる治療薬の両方又は一方に、劣化を生じることなく S A L を達成するために十分な放射線を照射する方法である。高エネルギー放射線は、ポリマー分子のイオン化及び励起、並びにフリーラジカルを生じる傾向がある。これらのエネルギーの高い種は、電離、抽出、鎖切断及び架橋結合を順に経験し、化学安定性をもたらす。安定化のプロセスは、照射中、照射直後、若しくは照射の数日後、数週間後、又は数ヵ月後にさえ起きることがあり、結果として物理的及び化学的な架橋結合又は鎖切断を起こすことが多い。結果としての物理的変化には、とりわけ、苦味、変色、臭いの発生、硬化、及び軟化を含むことがある。特に、e - ビーム放射線滅菌による高分子材料及び薬剤の性能の低下は、放射線曝露中、及びポリマー鎖の他の部分との反応による、デバイスにおけるフリーラジカルの形成と関連付けられてきた。反応は、例えば e - ビーム線量及び温度レベルに依存する。

【0007】

[0007]これらの理由により、ポリマーと放射線感受性の薬剤の両方又は一方を含む医療デバイスの滅菌手順は、医療デバイスが製品の性能を低下させることなく許容可能な線量レベルの上限を指定している。医療デバイスが劣化しないことを確実にする実際の上限として、又は滅菌が近似であることを確実にする実際の下限として、下限の線量範囲及び上限の線量範囲は安全因子を含む場合が多く、滅菌のための動作範囲を狭くしている。これにより、滅菌プロセスが複雑化し、医療デバイスに利用可能な設計又は材料の範囲が制限されている。

【0008】

[0008]したがって、放射線の過剰曝露によって悪影響を受けるポリマーと治療薬の両方又は一方を含む医療デバイスの滅菌のプロセスを、依然として改善する必要がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許第6806476号

【発明の概要】

【0010】

[0009]本発明は、全体又は一部がポリマー材料で構成された医療デバイス及び放射線感受性の治療薬を含む医療デバイスの放射線滅菌のための方法及びシステムを提供する。好みしくは、e - ビーム滅菌が使用されるが、本発明の範囲から逸脱することなく、他の放射線滅菌源を使用することもできる。

【0011】

[0010]本明細書で説明される方法及びシステムは特に、埋め込み式医療デバイスの滅菌プロセスを改善するように構成される。方法及びシステムは、特に、ポリマー基材、ポリマー性コーティング及び薬物送達コーティングの少なくとも1つを有する埋め込み式医療デバイスに関する。ポリマー性コーティングは、例えば、疾患部位に局所的に投与するための活性剤又は薬物を含むことができる。埋め込み式医療デバイスは、ポリマー性コーティングを有するポリマー又は非ポリマー基材を含むことができる。

【0012】

[0011]本発明による放射線滅菌に特に適した埋め込み式医療デバイスの1つの例は、薬剤溶出性ポリマーステントである。ポリマーステントへのe - ビーム放射線は、脆弱性が現れることにより展開中にストラットの亀裂を招くことがあることが観察されている。亀裂は、分子量の低下によって起きることがある。さらに、温度の上昇によって、ポリマー鎖が弛緩するために、誘導された配向及び強度の一部又は全部の損失につながることがある。さらに、ステントの温度を上昇させる放射線は、薬剤の放出速度を増加させることがあり、その結果、ステントに充填する薬剤が減少する。したがって、放射線によるポリマー特性の変化は一般に、本質的に化学的である反応及び試料の温度上昇による。したがって、医療デバイスのいずれかの位置で線量レベルを下げるこによって、分子量の低下率が減少し、分子量の損失とポリマーコーティング内に含まれる薬剤の放出速度の変化の両

10

20

30

40

50

方又は一方がより制御されるようになる。したがって、本発明の方法を実施するとき、体内に埋め込まれるポリマーステントのより高い制御及び性能の予測が可能になる。

【0013】

[0012]本発明が解決しようとする当技術分野の問題には、2つの面があるが関連している。埋め込み式医療デバイスの典型的なバイオバーデンレベルでは、デバイス上のバイオバーデンを 10^{-6} という必要なSALに低減するために、少なくとも 25 kGy が必要である。これまで、放射線線量の上限は 100 kGy 程度であった。これは、ビームパラメータ、コンベヤ速度等の精密な制御を必要とせずに、例えば電子ビームなどの放射線源の調整又は操作を行うための幅広い動作範囲が可能であった。しかし、医療デバイス、特に薬剤溶出生体吸収性ポリマーステント（上記参照）の開発における最近の傾向では、デバイスへの損傷を避けるために線量の上限を大幅に下げる必要とされている。薬剤溶出生体吸収性ポリマーステントの典型的な範囲上限は現在 30 kGy 以下である。これにより、利用可能な動作範囲は著しく減少し、放射線源を通るときのデバイスの速度及びビームパラメータに対するより高い制御が必要となるため、滅菌手順がより複雑になる。同様に、現在必要とされているより狭い範囲では、十分な処理能力レベル、すなわち、それぞれのデバイスを滅菌するのに必要な時間を維持することがより困難になっている。さらに、より狭い範囲で作業するとき、より精密な制御が実行可能であると仮定しても、以前とくらべて線量レベルが上限に近くなることがより多くなるので、最大許容線量を超えてしまうリスクがより高くなる。

【0014】

[0013]上記に鑑みて、線量レベルを放射線源に合わせて医療デバイスの向きで調整することによって、医療デバイスが受ける放射線線量の分散を低減する方法が提供される。例えば、第1のバスでは、医療デバイスは、例えば前面が放射線源に面する第1の向きで配置され、次いで、第1の線量レベルで放射線に曝露される。第2のバスでは、医療デバイスは、例えば後面が放射線源に面する第2の向きで配置され、次いで、第1の線量レベルと異なる第2の線量レベルで放射線に曝露される。線量レベルは、放射線の総計になるように、つまり、医療デバイスの異なる位置で受ける線量の差異を最も最小限化する医療デバイスが、第1の線量が投与されるときに受ける放射線と、第1の線量が施されるときに受ける放射線との総曝露量になるように、選択される。デバイスに対する線量の分散が最小限化されると、より多くの動作範囲が利用可能になり、滅菌プロセスが簡略化され、線量レベルがデバイスの最大許容限度に近付く機会が減少する。

【0015】

[0014]さらに、より広い動作範囲が利用可能であると、放射線滅菌のプロセスは、放射線の損傷を減らすために行う必要のある特別な方策を省略し、又は低減することによって、より高い処理能力を達成することができる。放射線線量の範囲上限が医療デバイスの上限に近いと、上限に達していない場合であっても、損傷が起きないことを確実にするために、より多くの制御が必要になり、それぞれの医療デバイスの滅菌プロセスにより多くの時間がかかる。例えば、放射線によってポリマー材料内部がガラス転移温度に到達することを避ける方策として、温度制御が提案されている（例えば、米国特許出願公開第2008/0010947号を参照）。

【0016】

[0015]本発明の1つの態様によると、照射によって医療デバイスを滅菌する方法は、医療デバイスの公称線量レベルへの曝露に基づいて、医療デバイスの第1の線量マップ及び第2の線量マップを取得するステップを含む。線量マップはそれぞれ、第1の線量マップを取得するために医療デバイスを放射線源に対して第1の向きで配置し、第2の線量マップを取得するために医療デバイスを放射線源に対して第2の向きで配置することによって取得する。次いで、方法は、第1の線量マップ及び第2の線量マップのそれぞれによって説明される線量レベルの分布に基づいて、第1の線量レベル及び第2の線量レベルを選択するステップと、医療デバイスを第1の向きで配置するサブステップと、次いで医療デバイスを第1の線量レベルに曝露するサブステップと、医療デバイスを第2の向きで配置す

10

20

30

40

50

るサブステップと、次いで医療デバイスを第2の線量レベルに曝露するサブステップとを含む、医療デバイスを滅菌するステップとを含み、医療デバイス上の位置で受ける総放射線量は、第1の線量及び第2の線量への曝露後にその位置で受ける放射線の総計である。

【0017】

[0016]第1の線量レベル及び第2の線量レベルは、製品全体に対する総放射線量の差異が最小限化されるように選択される。方法は、別の線量マップを取得するために、医療デバイスを放射線源に対して別の向きで配置するサブステップと、医療デバイスを異なる線量レベルに曝露するサブステップとをさらに含むことができ、滅菌するステップは、医療デバイスを別の向きで配置するサブステップと、次いで医療デバイスを対応する線量レベルに曝露するサブステップとをさらに含む。例えば、2つではなく、3つの向き及び3つのパスを使用することもできる。また、第1の向きで高線量域にある材料の第1の密度が、第2の向きで高線量域にある材料の第2の密度より高いとき、第1の線量レベルを第2の線量レベルに対して下げることができる。10

【0018】

[0017]本発明の別の態様によると、照射によって医療デバイスを滅菌するためのシステムは、放射線源と、デバイスごとに所望される放射線の線量レベルと関連させて放射線源の前で複数のデバイスを動かすためのコンベヤシステムと、デバイスがそれぞれ、放射線源の前のコンベヤ上で第1及び第2の向きに向けられるときに、第1及び第2の互いに異なる線量レベルを使用するように設定するステップと、医療デバイスを第1の向きでコンベヤ上に配置するサブステップと、次いで医療デバイスを第1の線量レベルに曝露するサブステップと、次いで医療デバイスを第2の向きでコンベヤ上に配置するサブステップと、次いで医療デバイスを第2の線量レベルに曝露するサブステップを含む、複数のそのような医療デバイスを滅菌するステップとを含む。20

【0019】

[0018]本発明の別の態様によると、照射によって医療デバイスを滅菌するための方法は、医療デバイスの公称線量レベルへの曝露に基づいて、医療デバイスの第1の線量マップ、第2の線量マップ及び第3の線量マップを取得するサブステップと、医療デバイスを第1の向きで配置するサブステップと、次いで医療デバイスを第1の線量レベルに曝露するサブステップと、医療デバイスを第2の向きで配置するサブステップと、次いで医療デバイスを第2の線量レベルに曝露するサブステップと、医療デバイスを第3の向きで配置するサブステップと、次いで医療デバイスを第3の線量レベルに曝露するサブステップとを含む、医療デバイスを滅菌するステップとを含む。方法は、第1の線量マップ、第2の線量マップ及び第3の線量マップのそれぞれによって説明される線量レベルの分布に基づいて、第1の線量レベル、第2の線量レベル及び第3の線量レベルを選択するステップを含むことができる。第1、第2及び第3の線量レベルは、同じとすることもできる。30

【0020】

[0019]本発明の別の態様によると、照射によって医療デバイスを滅菌するための方法は、

[0020] (1) デバイスが放射線源に対して、N個の各々異なる方向に向けられるとき、医療デバイスの公称線量レベルへの曝露に基づいて、医療デバイスのN個の線量マップを取得するステップと、40

[0021] (2) 医療デバイスをN個の異なる方向に配置するサブステップと、次いで医療デバイスをN個の方向のそれぞれで、N個の各々の線量レベルに曝露するサブステップとを含む、医療デバイスを滅菌するステップとを含む。

【0021】

[0022]N個の線量レベルとN個の方向の両方又は一方は、医療デバイス全体に対する総放射線量の差異が最小限化されるように選択される。或いは、N個の線量レベルとN個の方向の両方又は一方は、差異の全体的な最小限化ではなく、例えば2つの線量計読取り値の差異など、最小線量と最大線量との差異が最小限化されるように選択することができる。いくつかの実施形態では、N個の線量レベルは同一である。他の実施形態では、分散を50

最小限にするために、線量レベル及び向きの両方を調整する。整数値Nは、10未満、若しくは2、3、4又は6とすることができます。N個の向きの1つ又は複数の線量レベルを、他の向きに対する各向きの高線量領域での材料の密度にしたがって調整することができます。

【0022】

【参照による引用】

[0023]本明細書で述べられるすべての公報及び特許出願は、個々の公報又は特許出願がそれぞれ参照によって引用されることが特に個別に示され、前記個々の公報又は特許出願がそれぞれ図を含めて本明細書に完全に記載されているのと同程度に、参照によって本明細書に引用される。

10

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】第1の密度(D1)及び第2の密度(D2)を有する材料が受ける線量レベルの関係を表す深度分布曲線である。

【図2】円形断面を有する医療デバイスの密度プロファイルを示す概略図である。この例では、高密度領域が三角形、すなわち、3つの高密度の辺としてモデル化されている。最適なパスの数を決定するとき、全体の形状よりも質量の大部分によって形成される形状が重要である。医療デバイスのこの密度プロファイルでは、放射線源の前に3つのパスが形成される。それぞれのパスは、デバイスを、放射線源に対して120度ずつ増加した向きに向けている。

20

【図3】2辺の密度プロファイルを有するデバイスの線量レベルの分布を示し、それぞれのパスに同じ線量レベルが使用されたときの放射線レベルを示す図である。

【図4】2辺の密度プロファイルを有するデバイスの線量レベルの分布を示し、デバイスに対する線量レベルの分散を最小限化するように、本発明による線量レベルが使用されたときの放射線線量レベルを示す図である。

【図5】3辺の密度プロファイルを有する図2のデバイスの線量レベルの分布を示し、それぞれのパスに同じ線量レベルが使用されたときの2つのパス後の放射線レベルを示す図である。

【図6】3辺の密度プロファイルを有する図2のデバイスの線量レベルの分布を示し、デバイスが放射線源の前の3つの異なるパスで3つの異なる方向に向けられたときの放射線レベルを示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0024】

[0028]図1は、2つの密度を有する材料について、放射線曝露と放射線ビームの透過深度との関係を示す深度線量分布曲線である。曲線は、電子が2つの異なる密度、すなわち、より高い密度D1及びより低い密度D2を通って進む、材料の深度に対する線量を示す。図示するように、いずれの場合も、線量は最初に上昇し、次いで低下する。例えばD1のように材料の密度が高いほど、より急激に増加し、深度に対する線量レベルはより急激に減少する。例えば、密度D1を有することを特徴とするデバイスが40kGyで照射される場合、ピーク線量は44kGyであり、その後、例えば25kGyまで、最終的には、材料をさらに透過する0kGyまで低下する。より高い密度を有する材料の前面付近での急激な増加は、少なくとも一部には、入射電子と前面付近のより高密度の材料との衝突頻度の増加によって説明することができる。これにより、線量はピーク(44kGy)に達するまで急激に増加し、次いで、より深い深度を通って透過する電子の数が急激に減少するにつれて低下する。材料がより低い密度、すなわちD2であるとき、材料との最初の衝突がより少ないため、より多くの電子がより深く材料へと透過するように、よりゆっくりとピークに達し、線量の分布がより均一になる。

40

【0025】

[0029]本開示によると、線量レベルを放射線源に合わせて医療デバイスの向きで調整することによって、医療デバイスが受ける放射線線量の分散を低減する方法が提供される。

50

本発明による方法は、以下のステップを含むことができる。最初に、デバイスは、質量の分布、すなわちデバイスの密度を説明する密度プロファイルによって特徴付けられる。密度プロファイルは、例えば、2、3又はそれ以上など、放射線源の前のパスの数、及びそれぞれのパスでの放射線源に対するデバイスの向きを示す。次いで、それぞれのパスの個々の線量マップが形成される。次いで、線量マップを取得した後、それぞれのパスの線量レベルが導き出される。線量レベルは、放射線源の前のすべてのパスの後、医療デバイスの異なる位置で受ける放射線レベルの総量の差異、すなわち分散を最小限化するように選択される。いくつかの実施形態では、密度プロファイルを決定するステップ又は線量レベルを決定するステップは必要ではなく、又は容易に明らかとなる。

【0026】

[0030]図1に関して説明したように、デバイスに対する放射線線量の分散は、材料の質量がより大きい、すなわち、より高密度の部分に、より過剰になると予想される。したがって、材料が最も高密度である部分に、線量レベルの最大の分散が起きると予想される。より低密度の材料は、より均一の線量を受ける。したがって、低密度領域での線量レベルの差異についての懸念はより少なくなる。本発明者らは、デバイスを線量の分散を低減するように放射線に曝露する最良の方法を決定するとき、デバイスのより高密度な構成部品の分布を最も良く説明し、放射線源に対するデバイスの向きを最も良く示しもする多角形としてデバイスの形状を特徴付けることが、デバイスに対する線量レベルの分散を低減するためにしばしば有用であることを発見した。この「形状」は、先のパラグラフで述べた密度プロファイルと同じである。

【0027】

[0031]デバイスの密度プロファイルを図2に示す。密度プロファイルは全体的に多角形であり、それぞれの辺は、質量分布を説明するために、物体を放射線源に向けるべき方向を示す。比較的単純又は均一な密度を有する物体では、密度プロファイルは長方形であり、180度ずつの向きの2つのパスが、デバイスに対する線量の分散を適切に低減することが最もよくおこりやすいことを示している。より一般的な例では、密度プロファイルは、デバイスの放射線源の前のパスの数及びこれらのパスのそれぞれでのデバイスの向きとして理解し、又は表すことができる。

【0028】

[0032]密度プロファイルの概念は、カテーテル製品の例を使用して説明することができる。このタイプの医療デバイスには、ポリマーバルーン、バルーンに取り付けられる生体吸収性ステント、及び遠位側及び近位側シャフト部分を含む複合材料デリバリーカテーテル部分を含む。これらの構成部品はすべて、密封された袋の中にパッケージされている。カテーテルの最も密度の高い部分は一般に、放射線源に面するとき別の上端には何も部品が置かれないと仮定すると、遠位端（バルーン及びステントが配置される部分）及びカテーテルシャフトの近位端である。平らに置かれるとき、デバイスの密度分布は、2辺の、長方形の形状又は密度プロファイルを有すると特徴付けることができる。

【0029】

[0033]さらに示すように、図3は、物理的寸法は円盤状であるが、デバイス内により密度の高い構成部品を有する構成のために、放射線滅菌のための密度プロファイルは3辺の多角形である物体の密度分布を示す。したがって、寸法は円形であるが、放射線へのより均一な曝露を容易にするための密度プロファイルは、3辺の物体、すなわち三角形である。したがって、3辺のそれが放射線源の前の3つのパスを画成し、正三角形の場合は、放射線源の前のパスがそれぞれ、デバイスを120度ずつ増加した向きに向ける。

【0030】

[0034]密度プロファイルが選択されると、次のステップは、デバイスの放射線源の前のそれぞれのパスにデバイスを線量マッピングすることである。最初に、デバイスが公称レベルの放射線に曝露されるときに受ける放射線線量を測定するために、線量計をデバイス上の位置に置く。入射ビームの放射線のレベルを測定するために、モニタリング線量計をデバイスの上流に配置する。線量マップは、デバイスが放射線に曝露されるときに受ける

10

20

30

40

50

放射線の、モニタリング線量計レベルに対する相対的なレベルを示す。線量マップは、放射線源に対するデバイスのそれぞれの向きについて作製される。したがって、2辺の密度プロファイルでは（例えば、上記のカテーテルの例）2つの線量マップが作製される。第1の線量マップではデバイスの前面が放射線源に向いており、第2の線量マップではデバイスが180度反転している。図3の3辺の密度プロファイルでは、3つの線量マップが作製され、それぞれの線量マップは、放射線源に対するデバイスのそれぞれの向きで線量計が置かれる位置で受ける放射線の分布を示す。

【0031】

[0035]線量計は、例えば、高密度の構成部品及び低密度の構成部品の後側など、線量レベルの分散を最も良く実現することができる位置に配置するべきである。線量計はまた、最大線量レベルを超えないようにするために正確な情報を利用できるように、より放射線感受性の高い材料、例えば、生体吸収性ポリマーの後側に置くべきである。線量マップを作製した後、1つの線量マップと別の線量マップを比較すると、密度プロファイルが不適切に作製されていることを示すことがある。このような場合、放射線源の前のデバイスの、異なる向き又はより多くの向き／パスを選択することができる。さらに、どの密度プロファイルが放射線滅菌のためにデバイスを最も良く特徴付けるかが明らかでない場合、線量マッピングの反復プロセス、次いで線量計によって検出される線量レベルの分布の比較を交互に使用して、放射線滅菌のためのデバイスの最良の向きを選択することができる。

【0032】

[0036]プロセスの次のステップは、いくつかの実施形態では任意であるが、すべてのパスの後の分散が最小限化されるように、放射線源の前のそれぞれのパスに照射する線量レベルを決定することである。対照的に、放射線滅菌の既存の方法では、例えば米国特許第6806476号のように、放射線源の前の2つのパスが使用されるとき、同じ線量を使用する。しかし、既存の方法を使用する線量レベルの分散は大きすぎるため、より狭い線量範囲を必要とする医療デバイスの照射には、これらのシステムは適切でない。放射線感受性材料を含む医療デバイスの滅菌のために、より多くの作業範囲を利用できるように、この分散を低減する必要がある。

【0033】

[0037]パスの数及びそれぞれのパスでのデバイスの向きを選択するために密度プロファイルを作製し、それぞれの向きの線量マップを比較することによって、線量レベルの最も小さい分散を生成するそれぞれのパスの線量レベルを決定するための情報が得られる。このデータはそれぞれのパスの線量マップから利用可能であり、3つのすべてのパスの後、すべての場所で線量の分散を最小限化する線量レベルを求めることができる。当業者であれば、このようにして生じる分散の問題の解決を見つけるために利用可能な、最小限化の数多くの数学的方法があることを理解するであろう。したがって、ここではそれらを詳細に説明する必要はない。

【0034】

[0038]例示のために、2辺及び3辺の密度プロファイルによって特徴付けられるデバイスの例を使用する。図3及び図4の第1の例では、e-ビームの線量レベルがビームに対するデバイスの特定の向きに応じて選択されるとき、それぞれのパスに同じ線量を使用する場合と比較して、全体的な分散が低減されることが示されている。図5及び図6は、デバイスのより適切な密度プロファイルを選択することによって、分散の低減をどのように達成することができるかを示す。この例では、デバイスが、2つではなく、3つの方向で照射されるとき、分散が大幅に低減される。

【0035】

[0039]図3の(A)～(C)及び図4の(A)～(C)は、放射線源の前を2回通るカテーテル(2辺の密度プロファイル)の線量深度分布を示す。放射線ビームの方向は図3(A)及び図4(A)に示されており、それに続く図3(B)及び図3(C)、図4(B)及び図4(C)でも同様である。位置×1、×2、×3、及び×4は、例えばカテーテルの遠位端など、材料の質量の深さ方向の座標を示し、例えば、図3(A)に示された位

10

20

30

40

50

置 $\times 1$ は、第 1 のパス後の線量レベルが 25 KGy であることに対応する。図はまた、図 1 に関して先に説明したように、低線量域及び高線量域も識別する。第 1 のパスでは、位置 $\times 1$ は高線量域にあり、第 2 のパスでは $\times 4$ は高線量域にある。

【 0 0 3 6 】

[0040] 図 3 の (A) ~ (C) は、両方のパスでデバイスの構成部品又はデバイスが 25 KGy の線量で照射されるとき、深さ $\times 1$ 、 $\times 2$ 、 $\times 3$ 、及び $\times 4$ で受ける線量レベルを示す。図 4 の (A) ~ (C) は、同じデバイスであるが第 1 のパスでは 30 KGy 線量、第 2 のパスでは 20 KGy 線量で照射されるとき、 $\times 1$ 、 $\times 2$ 、 $\times 3$ 、及び $\times 4$ で受ける線量レベルを示す（第 1 の向きの高線量域内の材料の第 1 の密度は、第 2 の向きの高線量域内の材料の第 2 の密度より高いため、第 1 の線量レベルは第 2 の線量レベルに対して低減されている）。第 2 のパスでは、 $\times 1$ 、 $\times 2$ 、 $\times 3$ 及び $\times 4$ の位置から推測することができるよう、デバイスは 180 度反転される。図 3 (A) 及び図 4 (A) は、第 1 のパス後の線量レベルを示す。デバイスが 180 度反転されるときに受ける線量レベルは、図 3 (B) 及び図 4 (B) に示されている。図 3 (C) 及び図 4 (C) は、それぞれのパスのそれぞれの位置の線量レベルを加算することによって得られる、両方のパス後のそれぞれの位置 $\times 1$ 、 $\times 2$ 、 $\times 3$ 、及び $\times 4$ における合計された線量レベルを示す。本発明によつて可能になる線量レベルの分散の低減は、図 3 (C) の最終的な線量レベルと図 4 (C) の最終的な線量レベルを比較すると分かる。

【 0 0 3 7 】

[0041] 放射線損傷が起きる前の図 3 及び図 4 のカテーテルの線量限度が 40 KGy であり、 $SAL 10^{-6}$ のための最小線量レベルが 25 KGy であると仮定する。図 3 (C) の $\times 1$ ~ $\times 4$ の線量レベルを比較することによって分かるよう、同じ線量レベル (25 KGy) が照射されるときの線量レベルの分散は 10 KGy である。 $SAL 10^{-6}$ のための最小線量レベル (25 KGy) が 1 つの位置で達成され、最大線量の 35 KGy が他の位置で達成される。したがつて、すべての位置でデバイスのバイオバーデンを適切に低減するために、操作者は、 5 KGy の動作範囲でしか作業することができない ($40 - 35 = 5$ KGy) 。これは狭い動作範囲であり、先に説明したように、滅菌プロセスが複雑になる。おそらく、より重要なことは、利用可能な動作範囲の上限が 5 KGy しかない場合、この動作範囲内でのビームパラメータの制御が困難であるため、又は、ある位置で受ける実際の線量が線量マップから予想され、又は示唆されるものより高いためのいずれかによって、デバイスが損傷する危険性がより高くなることである。

【 0 0 3 8 】

[0042] 図 4 (C) は、比較として、より好ましい 4 KGy の線量分散を示し ($\times 3$ と $\times 4$ を比較) 、最小線量レベルが 30 KGy 、及び最大線量が 34 KGy であることを示す。本発明の方法を使用すると、動作範囲の下限は 5 KGy 、動作範囲の上限は 6 KGy である。動作範囲が広いほど、 40 KGy の上限を超えることなく、 SAL を達成するようにビームを制御することがより簡単になる。動作範囲がより広いことよつて、操作者が、図 3 の (A) ~ (C) の場合より、ビーム線量レベルと上限とのより大きい間隔を得ることができる、操作者はデバイスが受ける実際の線量レベルの不確実性をより多く考慮に入れることができる。

【 0 0 3 9 】

[0043] 図 5 の (A) ~ (C) 及び図 6 の (A) ~ (B) は、図 2 の円盤状の形状のデバイスの線量深度分布を示す。先に説明したように、放射線滅菌では、円盤形は、より密度の高い構成部品がこのように配置されているとき、以下の説明からより詳しく理解されるように、 3 辺の物体として最も良く示される。図 5 の (A) ~ (C) は、同じ線量レベルで 2 つのパス後の線量レベルを示す。デバイスは、当技術分野では一般的であるが、より密度の高い構成部品がデバイス内にある配置にかかわらず、第 1 のパス後に 180 度反転される。上記のように、ビーム方向が示され、深さ方向の座標 y_1 、 y_2 、 y_3 ... y_6 における線量レベルが示されている。 25 KGy 線量がそれぞれのパスに照射される。図 5 (A) を参照すると、 y_1 は第 1 のパスの高線量域にある。第 2 のパスでは、 y_3 、 y_4

10

20

30

40

50

及び y_5 はそれぞれ高線量域にある（デバイスはパス間で 180 度反転される）。図 6 の (A) ~ (B) は、同じデバイスであるがそれぞれ 120 度ずつ離れた 3 つの異なる向きで、それぞれのパスで同じ線量レベル (17 KGy) で、放射線に曝露されるときの線量レベルを示す。3 辺の密度プロファイルに合わせて、3 つのパスが形成される。ビーム方向は、図示するように、図 6 (A) の三角形の各辺に対して垂直である。この例では、それぞれの向きに同じ線量レベルを照射することができる。3 辺の密度プロファイルを有する、又は 3 辺の密度プロファイルに最も近い医療デバイスでは、後でより詳細に説明するが、線量レベルの分散を最小限化するために、それぞれのパスで線量レベルを異なるものにすることができる。

【0040】

10

[0044] 放射線損傷が起きる前の図 5 及び図 6 の円盤形の線量限度が 50 KGy であり、 $SAL10^{-6}$ のための最小線量レベルが 25 KGy であると仮定する。図 5 (C) の y_1 ~ y_5 の線量レベルを比較することによって分かるように、同じ線量レベル (25 KGy) が照射されるときの線量レベルの分散は 20 KGy であり、最小線量レベルが 30 KGy、及び最大線量が 50 KGy であり、それが限度である。したがって、すべての位置で $SAL10^{-6}$ を得るために、操作者は、やはり 5 KGy の動作範囲でしか作業することができない。図 6 (B) は、比較として、はるかに好ましい 10 KGy のみの線量分散を示し、線量レベルはすべての位置で 37 KGy である。したがって、本発明の方法を使用すると、この例ではデバイスの密度プロファイルに基づいて向きを選択する場合、既存の技術を使用する 5 KGy の場合と比較して、25 KGy の動作範囲が利用可能になる。

20

【0041】

[0045] 上記で説明した例では、それぞれの向きに同じ線量レベルが照射される。より一般的な場合では、図 2 の円盤形の場合のように分散を低減するという目的に対してそれほど好ましい密度分布を得ることは不可能であろう。構成部品はより離れているので、密度プロファイルは多角形によって分布を大まかに概算することしかできない。このような場合、分散を低減するために、例えば、4、5、6、又はそれ以上など、パスの数を増加することができる。さらに、それぞれのパスは、放射線源の前のすべてのパスが形成された後の分散の総量を最小限化するように選択された、独自の特有の線量レベルを有することができるが、上記の例が示すように、いくつかのデバイスでは、向きを適切に選択すると、それぞれのパスで線量レベルを調整する必要がなくなることが企図されており、これは望ましいことである。

30

【0042】

[0046] 最小限化は、線量マップで選択されたすべての位置、又は最大及び最小になる位置に対する分散に基づいて、行うことができる。したがって、第 1 の線量計の位置（第 1 のデバイスの位置付近のデバイスの線量レベルを予測する）と第 2 の線量計の位置（第 2 のデバイスの位置付近のデバイスの線量レベルを予測する）との差異を最小限化するように、それぞれのパスの線量レベルとパスの数の両方又は一方を選択することができる。又は、それぞれのパスの線量レベルとパスの数の両方又は一方は、例えば、デバイス上の 2 つの位置だけでなく、線量マップを構成するすべての線量計にわたる、又はすべての線量計に対する線量分散を最小限化し、すなわち、デバイス全体に対する分散を最小限化するように、選択することができる。

40

【0043】

[0047] 4 つのパスを適用するデバイスでは、デバイスに対する分布を決定するために、4 つの向きに、例えば 90 度回転で、4 つの線量マップが作製され、次いで、4 つのパスがすべて完了した後のデバイスに対する総分散量を最小限化するように、それぞれのパスの線量レベルが計算される。同様に、6 つのパスでは、デバイスに対する分布を決定するために、6 つの向きのそれぞれに、例えば 60 度回転で、6 つの線量マップが作製され、次いで、6 つのパスがすべて完了した後のデバイスに対する総分散量を最小限化するように、それぞれのパスの線量レベルが計算される。

【0044】

50

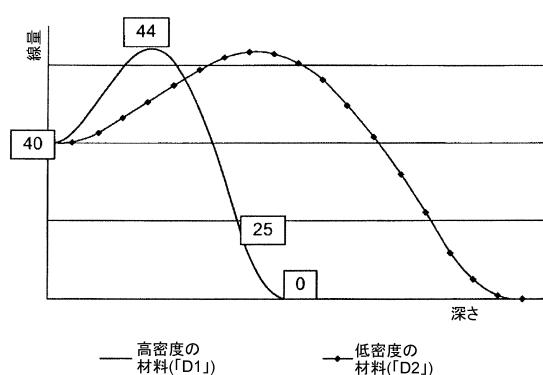
[0048]より一般的な場合について、線量マップにおける「 m 」個の線量計位置のパスの数を「 n 」とすると、線量レベルを求める数学的問題に対する解は、 m 次方程式を使用して求められる未知数 n の1つになり、例えば、 m 次式はそれぞれ、少なくとも最初は、 m 個の線量計位置のそれぞれにおける線量レベルの合計として、未知数 n （線量レベル）のそれぞれについて表すことができる。結果として得られる式（例えば、線量計位置の総線量の差異）は、一般に、線量レベルを求める式の過剰決定された組となる（放射線源の前のパスより線量計位置のほうが多いことがあるので、求めようとする未知数より多くの式が存在する）。これはもちろん、それぞれの式が他の式に対して線形独立であることを示している。特に、式が線形従属である場合、デバイスの密度プロファイルは、洞察が得られ、線形従属性は放射線源の前のより少ないパスで十分であることを示唆している。理解されるように、分散問題の最小限化について上記で提案したような数式及び解は、当技術分野では周知である。

10

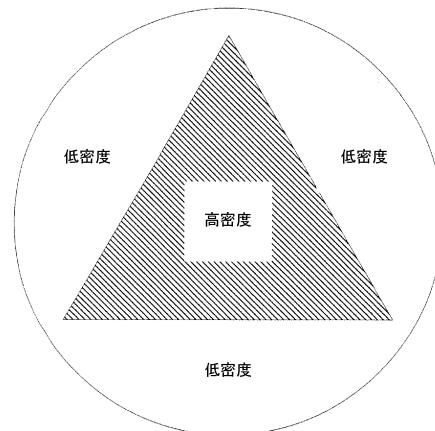
【0045】

[0049]以上、本発明の特定の実施形態を図示し説明したが、本開示を読めば、本発明のより広い解釈において、本発明から逸脱することなく、変更及び修正を行うことができることを当業者であれば理解するであろう。

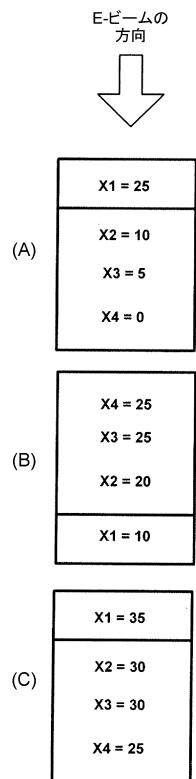
【図1】



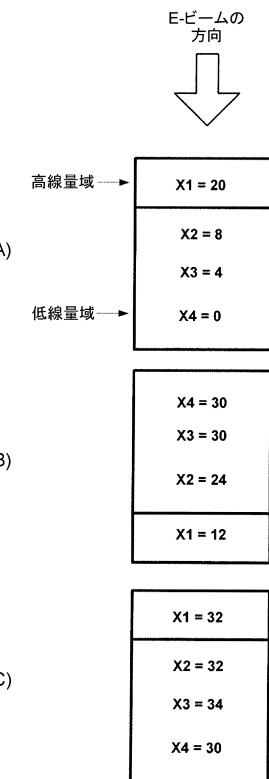
【図2】



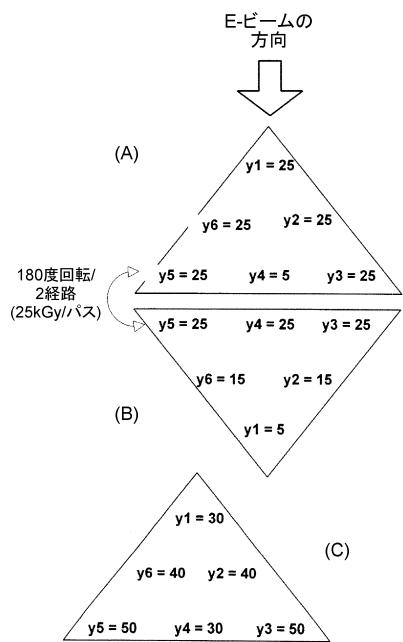
【図3】



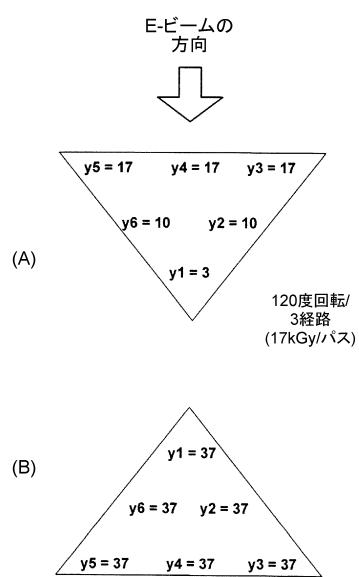
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(74)代理人 100183438

弁理士 内藤 泰史

(74)代理人 100165526

弁理士 阿部 寛

(72)発明者 シモンズ, グレゴリー スコット

アメリカ合衆国, テキサス州, ジョージタウン, ハイランド スプリングス レーン 60
0

(72)発明者 リッグス, プライアン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, テメキュラ, ロス ランチス サークル 4071
0

合議体

審判長 豊永 茂弘

審判官 中澤 登

審判官 永田 史泰

(56)参考文献 特開2002-221598 (JP, A)

特開2000-167029 (JP, A)

特開2001-25501 (JP, A)

特開2002-705 (JP, A)

特開2004-347510 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 2/00- 2/28, 11/00-12/14

A61F 2/82- 2/97

A61M 25/00-29/04, 35/00-36/08, 37/00, 99/00