

エンドトキシン試験法の医療機器への適用

もし、エンドトキシン（内毒素）で汚染された医療機器を使用したら、患者さんは発熱を起こします。この医療機器による発熱事故を防ぐために、エンドトキシン試験法によって医療機器の品質確保が図られています。

エンドトキシンとは

エンドトキシンは内毒素と呼ばれています。

エンドトキシンは、細菌（グラム陰性菌）の細胞壁を構成する成分の1つです。細菌にとっては、生命を維持するための防護壁ですが、しかし人の体内に入ると、いろいろな悪さを起こします。特に、強い発熱性を示します。ヒト体重1kg当たり0.5ナノグラム（ng）というごく微量で発熱を起こします。

エンドトキシンは耐滅菌性です。通常の滅菌処理では、エンドトキシンを不活化できません。このため、いったんエンドトキシンで医療機器が汚染すると、その除去や不活化が困難になり、医療機器を製造する上で大変大きな問題になってしまいます。

細菌は分裂や溶菌によって、細胞壁の外膜成分を環境中に放出します。このため、エンドトキシンは環境のどこにでも存在します。特に、エンドトキシンの医療機器汚染は、グラム陰性菌が生存可能な水を介して起こることが非常に多くあります。実際に、エンドトキシンで汚染した医療機器を使用した患者さんが発熱事故を起こしています。その事故の原因を調べてみると、エンドトキシンで汚染された水が医療機器の製造に使われていました。

エンドトキシン試験法とは

エンドトキシン試験法とは、カプトガニの血球抽出成分より調製されたライセート試薬を用いて、グラム陰性菌由来のエンドトキシンを検出または定量する方法のことです。

この試験法の特徴は、

- ・ピコグラム（pg）オーダーの微量のエンドトキシンの検出が可能なこと

- ・試験管レベルで測定が可能で、試験操作が容易なこと
- ・測定誤差が少なく、再現性に優れていることなどがあげられています。このため、医療機器業界では医療機器のエンドトキシンの検出にエンドトキシン試験法の適用が強く望まれていました。

エンドトキシン試験法のJISへの導入の経緯

- ・平成2年～平成3年：医療機器の発熱性物質試験の代替法としてのリムルス試験法の導入の適否を検討するために、国などによって共同研究が行われました。
- ・平成10年～平成12年：滅菌済み輸血セットなど8品目の承認基準にエンドトキシン試験が認められました。
- ・平成15年：医療機器の生物学的安全性試験ガイドラインが通達され、発熱性物質試験の1つとしてエンドトキシン試験が取り上げられました。

このような経過をたどり、平成17年に改正薬事法の実施に伴い、認証基準（JIS規格）としてエンドトキシン試験法が各医療機器に導入されました。その導入品目を表1に示します。

表1 エンドトキシン試験が導入されたJISの医療機器の一覧

| | |
|-------|--------------------------|
| 平成17年 | 注射筒、輸液セット、注射針など16品目 |
| 平成18年 | 硬膜外麻酔用カテーテル、神経ブロック針など5品目 |
| 平成19年 | 延長チューブ、造影剤注入用針など7品目 |

研究の目的

医療機器にエンドトキシン試験法を導入する場合、医療機器の構造が複雑であること、素材が多様であることから、医療機器のエンドトキシン試験法は品目毎に検討することが必要となります。そこで、各医療機器からのエンドトキシンの回収方法を検討しました。

研究の方法

医療機器に既知濃度のエンドトキシンを塗布・乾燥したものを試料としました。この試料からエンドトキシンを100%近く回収する方法を求めました。

注射筒の場合

まず、注射筒に水を吸い入れ、注射筒の筒口を密封してよく振り混ぜた後、室温で1時間放置するという回収方法で求めてみました。この結果、注射筒からのエンドトキシンの回収率は8～30%という低い値でした。

次に、回収液(表2)を変えて、上の方法で回収してみましたが、満足する結果を得ることができませんでした。

表2 用いた回収液の種類

| 回収液 | 記号 |
|-----------------------------------|-----------|
| エチレンジアミン四酢酸 | EDTA |
| N,N-ビス(2-ヒドロキシエチレン)-2-アミノエタンスルホン酸 | BES |
| ラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン | Tween-20® |
| ポリエチレングリコール | PEG |

そこで、超音波処理を取り入れて回収試験を行いました。この結果を図1に示します。図から、EDTAとTween-20®を回収液に用いることによって100%近く回収できることがわかりました。なお、その手順を図2に示します。

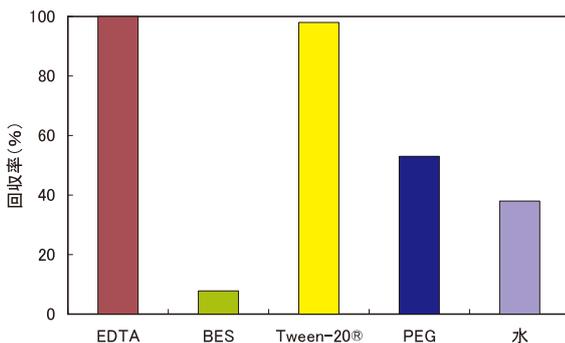


図1 超音波処理による注射筒からの回収結果

注射針の場合

注射筒と同じように、回収液にEDTAを用い、超音波処理を取り入れることによって、100%近く回収できることがわかりました。ただ、注射針の場合には、試料とするステンレス製品の量が多くなると、EDTAのキレート効果が減少するので、試料の量や回収液の量を考慮しなければならないことがわかりました。

その他、輸液セットなどの医療機器についても最適な回収方法を明らかにしました。

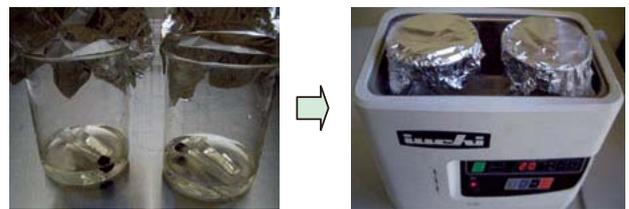


図2 超音波処理による注射筒の回収手順

左：ピーカーに注射筒と回収液を加える
右：超音波洗浄機にピーカーをかける

研究成果の普及

これらの研究成果は、報告書(図3)としてまとめあげ、関係企業や関連業界に配布しました。また、技術セミナーなどを通じて技術の普及を行い、高い評価を得ています。



図3 報告書

研究開発部第二部 ライフサイエンスグループ <駒沢支所>
細渕和成 TEL 03-3702-3125 内線 583
E-mail : hosobuchi.kazunari@iri-tokyo.jp