

## 医療用具におけるエンドトキシンの 測定と不活化

(より安全に、より高度な品質を求めて)

平成14年9月

◆ 東京都立産業技術研究所

<http://www.iri.metro.tokyo.jp/>

### 3. 2. 3. 高圧蒸気単独処理によるエンドトキシン水溶液の不活化

土谷らは 70℃前後の加熱処理によってもエンドトキシンが不活化できることを示し、水溶液中のエンドトキシンは、乾燥系エンドトキシンよりも不活化しやすいことを明らかにしている<sup>23)</sup>。

ここでは、121℃の高圧蒸気処理によって水溶液中のエンドトキシンがどのくらい不活化できるかを調べてみた。この結果を図 38 に示す。図から明らかなように、エンドトキシンの活性は処理時間の経過にともない、減少することがわかった。そこで、この減少曲線の 1 次の近似式を求め、D 値を算出してみた。この結果、D 値は 20 分となり、 $3 \cdot \log$  のエンドトキシン活性値を減少させるには約 60 分の時間が必要となることがわかった。

同じような値が馬場らによって報告されている<sup>43)</sup>。すなわち、高圧蒸気処理 (121℃) によるエンドトキシンの不活化曲線を求め、濃度 1,000ng/mL のエンドトキシンを  $3 \cdot \log$  減少させるには 59 分近くかかることを明らかにしている。

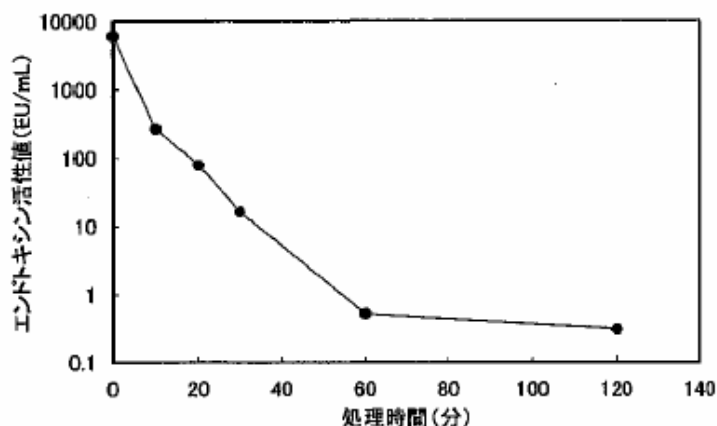


図 38. 高圧蒸気による水溶液中のエンドトキシンの不活曲線

### 3. 2. 5. 高压蒸気と薬剤の併用効果

エンドトキシンの効果的な不活化方法としては、薬剤と熱による併用が考えられる。実際に、耐熱性の医療材料においては、薬剤と高压蒸気との併用処理が製造現場で行われている。そこで、各種薬剤共存下における高压蒸気(121℃30分)による水系エンドトキシンの不活化率を求めてみた。この結果を表10に示す。なお、不活化率(対数)は、 $\log [(高压蒸気処理後のエンドトキシンの活性値) \div (未処理のエンドトキシンの活性値)]$ 、の式で求めた値である。不活化率の絶対値が大きければ、併用効果が期待される。

表から明らかなように、対象である水系エンドトキシンは高压蒸気処

理によって対数レベルで-1.95の減少を認めた。この値よりも大きくなった薬剤としては、次亜塩素酸ナトリウムや過酸化水素である。これらの薬剤を添加して、エンドトキシンを高压蒸気処理すると、効果的に不活化できることになる。また水酸化ナトリウムも効果的

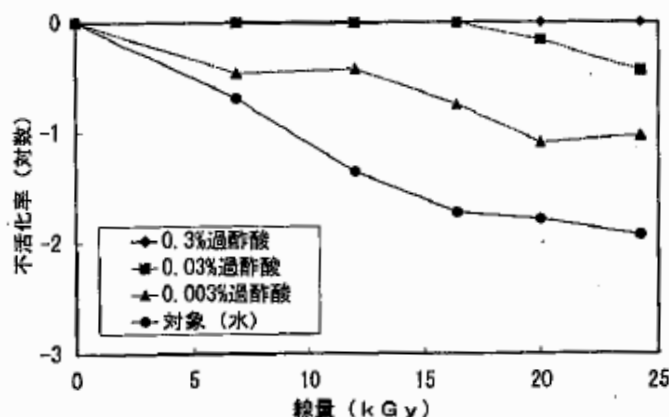


図 49. 過酢酸共存下の $\gamma$ 線による水系エンドトキシンの不活化曲線

次頁に続く...

にエンドトキシンを不活化していることがわかる。水酸化ナトリウムほどの併用効果は認められないが、過酢酸や塩酸などの酸を共存させることによってもエンドトキシンを不活化できる。エチルアルコールでは対象の水と変わらず、併用効果が期待できないことがわかった。

馬場らは、注射薬に汎用されている添加物を用いて、エンドトキシンに対する高圧蒸気処理の影響について調べている<sup>43)</sup>。それによると、0.1%の Tween-20<sup>®</sup>や Tween-80<sup>®</sup>などの非イオン系界面活性剤共存下で高圧蒸気処理すると効果的にエンドトキシシンを不活化できることを明らかにしている

実際の現場で、酸・アルカリ共存下で医療用具等を高圧蒸気処理した場合、処理後には医療用具等から酸・アルカリを除去しなくてはならない。除去方法としては、エンドトキシシンフリーの水での洗浄が考えられる。このため、薬剤の除去を考えなくても良い薬剤の選択が重要である。この意味で馬場らが行った添加物での併用効果の研究成果は期待できる。

医療用具の場合には、はじめから添加物として充填されている薬剤はない。このため、高圧蒸気処理にともなって薬剤の分解が起こり、最終的に無害な物質に変化してほしい。このような薬剤を見つめることが重要となる。

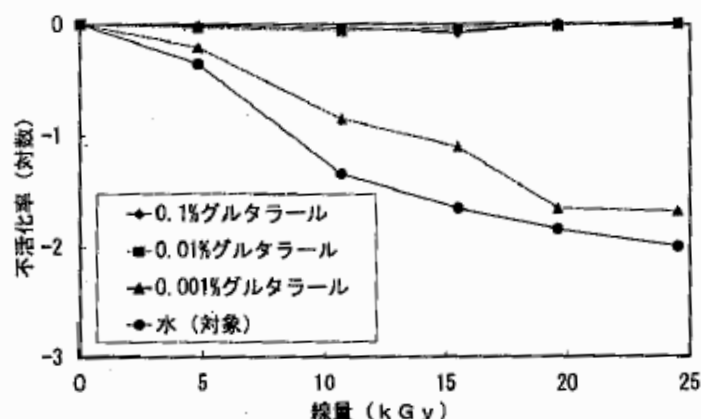


図 50. グルタルール共存下のγ線による水系エンドトキシシンの不活化曲線

表 10. 薬剤共存下の高圧蒸気処理によるエンドトキシシンの不活化率

共存物	不活化率 (対数) *
水 (対象)	-1.95
0.6%次亜塩素酸ナトリウム	<-5.5
3%過酸化水素	<-5.5
0.1N 水酸化ナトリウム	-4.51
0.3%過酢酸	-3.23
0.5%酢酸	-3.19
0.1N 塩酸	-3.01
250ppm 二酸化塩素	-2.15
10%エチルアルコール	-1.97

不活化率 (対数) =  $\log [(処理後のエンドトキシシン活性値) \div (未処理のエンドトキシシン活性値)]$ ,

未処理のエンドトキシシン活性値 =  $9.38 \times 10^3 \text{ EU/mL}$

23) 土谷正和、高岡文、山片ゆかりほか：リムルス試験の各種医療用具への適用、防菌防黴、20(3)、139-145(1992)

43) 馬場隆明：加熱滅菌法（エンドトキシン試験法の実際とエンドトキシン除去法・不活化について）、エンドトキシン試験法セミナー講演要旨集、p7-11、和光純薬工業㈱、(1997). この原著は、Banba, T. et al., :Effect of steam-heat treatment with/without divalent-cations on the inactivation of lipopolysaccharides from several bacterial species., PDA J Pharm Sci Technol, 50(2), 129-135, (1996)., Banba, T. et al., :Enhancing effect of nonionic surfactant on the inactivation of lipopolysaccharides by steam-heat treatment I., PDA J Pharm Sci Technol, 50(6), 360-365, (1996)., Banba, T. et al., :Enhancing effect of nonionic surfactant on the inactivation of lipopolysaccharides by steam-heat treatment II., PDA J Pharm Sci Technol, 51(4), 156-160, (1997)., である。