医療用繊維特集

高分子材料の安全性とその評価

大 場 琢 磨

1. 薬事法と基準

医療器具には多くの高分子材料が使用されているが、その安全性を衛生性の面からみた場合、高分子材料から溶出されるものが血液あるいは人体組織に対し、有害作用があってはならない。これらの見地から厚生省では薬事法に基づいて、特に血液に直接あるいは間接に接触し広く使用されているものなど重要なものについて基準を定めている。

すなわち薬事法第42条第2項には『厚生大臣は、保健衛生上の危害を防止するために必要があるときは、医薬部外品、化粧品または医療用具について、中央薬事審議会の意見を聞いて、その性状、品質および性能に関し、必要な基準を設けることができる』と定められており、この規定により現在まで19の基準が制定されている。

これらの基準は、品質、性能に関し安全性を確保するための最小限度の要求であって、該当する基準に適合しない製品は製造も販売することもできない。

この19の厚生省告示の基準の中で高分子材料を主体としたものは、ディスポーザブル注射筒、同輸液セット、同人工心肺、血液セット、人工血管、コンタクトレンズ、プラスチック製縫合糸、人工心臓弁などがある。近く告示されるものに透析用人工腎臓装置基準があり、これには透析器、血液回路、留置カニューレ等の試験法が含まれている。

これらの基準の内容は、それぞれ告示されたときの官報に記載されているが、その全文と解説は、『医療用機器基準解説』¹⁾に収録されているので参考とされたい。

2. 高分子材料の安全性評価と
生物学的試験

医療器具は、性能及び安全性の二つの面から評

Safety and Evaluation of Medical Polymers
TAKUMA OBA
National Institute of Hygienic Sciences
国立衛生試験所 療品部長(薬博)

価されるが、ここでいう安全性とは衛生学的見地からみた安全性と限定し、医療器具用に使われている高分子材料の安全性については、材質に含まれる有害物質とその溶出物並びに生体内での親和性に関する試験が行なわれている。

高分子材料を主とした医療器具の高分子材料の安全性試験を大別すると図1のように考えられる。

これらの各種試験は、使用目的、使用方法、使用条件によって選択されるものである。

化学的及び生物学的試験の溶出試験における試験液の調製法は試料の使用される状態を考慮して、溶出に用いる溶媒、試料と溶媒との量の比率、温度、時間が異なってくる。例えば、生物学的試験の場合、人工血管では試料20gに生理食塩液120mlを加え、121℃で1時間加熱して試験液を調製しており、人工腎臓用血液回路では回路内に生理食塩液を満し、末端を閉じ、70±5℃で24時間加温し、これを試験液としている。

次に基準の中に記載されている生物学的試験法について記す。

2.1 急性毒性試験²⁾

体重17~23gの均一系又は純系の雄マウス各群10匹を用い、試験液及び空白試験液をそれぞれ50ml/kgの割

図1 安全性に関する各種試験

合で静脈内に注射するとき、注射後5日以内に死亡例を認めない。

2.2 皮内反応試験²⁾

体重2.5kg以上の雄ウサギ2匹を用い、その脊柱の1側の10か所に試験液を、反対側の5か所に空試験液を、それぞれ1か所0.2mlずつ皮内注射するとき、注射24、48及び72時間後に観察するとき、局所に紅斑、浮腫、出血及び壊死などを認めない。

2.3 溶血性試験²⁾

試験液10mlにウサギ脱繊維血0.1mlを加え、37℃で24時間放置するとき、溶血を認めない。別に対照として空試験液10mlをとり同様に操作する。

2.4 発熱性物質試験^{2), 3)}

体重1.5～2.7kgのウサギ3匹を用いて、試験液10ml/kgを耳静脈に注射後1時間ごとに3回体温を測定する。体温の上昇が0.6℃以上が2～3匹のときは陽性、0.6℃以上が1匹または3匹の合計が1.4℃以上のときは再試験とする。再試験にはウサギ5匹を用い、体温上昇0.6℃以上が2匹以上のときは陽性とする。

なお動物を使わない簡便なスクリーニング法として、カプトガニ(*Limulus polyphemus*)の血球細胞の溶解液を用いてエンドトキシンを検出する方法(*Limulus test*)⁴⁾があるが、エンドトキシンだけが発熱性物質ではないので、現在のところ日本では公定法としては認められていない。

2.5 移植試験²⁾

体重2.5kg以上の雄ウサギ2匹を用い、各1匹の脊柱の片側の脊柱旁筋肉内に2.5cm間隔で試料片(10×1mm)4枚を移植、他の側に対照試料片2枚を移植する。72時間後試料片をかこむ筋組織に出血、被包形成などを認めないか、認めても1匹につき4か所のうち1か所である。なお対照試料には無添加のポリエチレンが使われている。

2.6 その他の試験

次にわが国の公定の試験法ではないが、開発の段階で行なわれているものの概要を紹介する。

(1) 変異原性試験：この試験は発がん性の予備テストとして、細胞に変異をおこさせるか否かをしらべるものである。試料の溶出液あるいは試料片を細胞培地に入れ、細胞の増殖を阻止する状態を調べ、さらに発育阻止した場合の細胞の染色体異常を観察し、染色体異常の出現率が高ければ、発がん性の疑いが濃いとされている⁵⁾。動物実験と違って1か月以内で結果がえられる利点があるが、用いる細胞の感受性が一定でないなどの理由で未だ公定法となっていない。変異原性試験にはこのように哺乳動物の組織細胞を用いる方法のほかには大腸菌あるいは

サルモネラ菌などの細菌を用いる方法がある⁶⁾。

(2) 抗血栓性試験：血栓形成の因子としては高分子材料表面の平滑さ、水の接触角、電荷などがあげられているが決定的ではない。in vivoでは動物の心臓内あるいは血管内に長期間埋入して実験するのであるが、Kambicら⁷⁾はin vitroで簡易にスクリーニングする方法を報告している。

(3) 血漿たん白変性試験(血漿の電気泳動法)⁸⁾、ウサギの眼による刺激試験⁹⁾、血小板粘着試験¹⁰⁾などもあるが詳細は略す。

3. 医療用人工血管基準¹¹⁾

人工血管は血管外科領域において動脈瘤、大動脈狭窄症あるいは外傷性血栓症など動脈血行再建に血管移植を行なうときに血管の代用として用いられるもので、ポリエステル、ポリ四フッ化エチレン繊維を管状にしたものが昭和45年8月に基準として告示された。その後昭和54年8月27日付で、ポリ四フッ化エチレンを延伸加工し管状としたものが追加された。

この基準の内容は、定義、品質及び試験法からなり、人工血管は生体内部で長期間にわたって使用されるためその体液による溶出物の毒性が問題になるので生物学的試験には発熱性物質試験及び急性毒性試験が設定されている。実際の開発段階では動物への長期使用の成績は勿論のこと治験による臨床試験成績を充分検討したうえで、製造承認を求めなければならない。

次に人工血管基準の概要を紹介する。

3.1 定義

人工血管とは血管の代用として使用されるものであって、「ポリ四フッ化エチレン」もしくは「飽和ポリエステル」の高分子繊維を「メリヤス編」又は「平織」したものまたは「ポリ四フッ化エチレン」を延伸加工したものをいう。

3.2 人工血管の品質及び試験法

(1) 物理試験

ア 外観(略)

イ 耐熱性(略)

(2) 化学試験

ア 強熱残分：0.1%以下(5g)

イ 溶出物試験

(ア) 溶解量：水、3%酢酸、2%炭酸水素ナトリウム溶液各100mlに本品1gを37℃で24時間浸漬したときの重量減少が0.1%以下。

(イ) 本品1.0gを水100ml中に37℃で24時間加温した液を試験液とし次の試験を行なう。

i) pH：試験液と水とのpHの差は1.0以下

ii) 重金属：硫化ナトリウム法により鉛として 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下

iii) 過マンガン酸カリウム還元性物質：試験液 10ml につき、0.01N 過マンガン酸カリウム溶液の消費量 2.0ml 以下

(3) 生物学的試験

本品 20 g をとり洗浄後、生理食塩液 125ml を加え、121℃で 1 時間加熱した液を試験液とし、次の試験を行なう。

ア. 発熱性物質試験：前記

イ. 急性毒性試験：前記

4. 衛生材料の試験

脱脂綿、ガーゼに代表される天然繊維の衛生材料は最近、紙綿あるいは不織布などの素材が加わり更に各種の

二次加工製品が作られている。薬事法による日本薬局方（日局）には脱脂綿¹³⁾、精製脱脂綿¹³⁾、ガーゼ¹⁴⁾及び絆創膏¹⁵⁾が収載され、これらは医薬品と同じ扱いとされ、品質及び試験法が定められている。アメリカ薬局方（USP）にも Purified cotton¹⁶⁾、Absorbent gauze¹⁷⁾及び Adhesive bandage¹⁸⁾が収載されている。

日局の精製脱脂綿と USP の Purified cotton の試験法及び規格の比較を表 1 に示す。

日局のガーゼと USP の Absorbent gauze の試験法及び規格の比較を表 2 に示す。

不織布は現在薬事法での規定がないので一般日用品と同様であるが、医療の場で広く使用されている。不織布関連業界では、滅菌済みで創面に当てることを目的にした不織布の試験法（医療用不織布試験法）¹⁹⁾を自主規格として作製した。その項目を次に紹介する。

表 1 日局精製脱脂綿と USP Purified cotton の規格

試験項目	精 製 脱 脂 綿	Purified cotton
酸・アルカリ	中 性	中 性
水溶性物質	0.25%以下	0.35%以下
色 素	10 g をエタノール 100ml で抽出、青～緑色を呈さない。	10 g をエタノール 50ml で抽出、青～緑色を呈さない。
吸 水 量	20 倍(重量)以上	24 倍(重量)以上
沈 降 速 度	5 g が 5 秒以内で水に沈む	5 g が 10 秒以内で水に沈む
けい光増白剤	使用を認めない	(な し)
その他の繊維	使用を認めない	(な し)
ネ ッ プ	含まないか、含んでもわずか	(な し)
混 在 物	果皮、種子の破片を含んでもわずか	(な し)
異 物	著しい異物を含まない	油よごれ、金属片がない
繊維の長さ(短)	6.0mm 以下が 10% 以内	6.25mm 以下が 10% 以内
〃 (長)	(な し)	12.5mm 以上が 60% 以上
灰 分	酸化物として 0.25% 以下	硫酸塩として 0.2% 以下
脂 肪 分	(な し)	0.7% 以下

表 2 日局ガーゼと USP Absorbent gauze の規格

試験項目	ガ ー ゼ	Absorbent gauze
酸・アルカリ	中 性	中 性
水溶性物質	0.25%以下	0.6%以下
デキストリン・でん粉	使用を認めない	使用を認めない
色 素	10 g をエタノール 80ml で抽出、青～緑色を呈さない	10 g をエタノール 50ml で抽出、青～緑色を認めない
けい光増白剤	使用を認めない	(な し)
沈 降 速 度	10 g が 8 秒以内で水に沈む	長さ 90 cm で切り 10 cm 角にたたむ。30 秒以内に沈む
その他の繊維	使用を認めない	53% (重量) 以下のレーヨン糸の使用を認める
灰 分	0.25% 以下	0.825% 以下
脂 肪 分	(な し)	0.7% 以下
形 状	四つのタイプ	八つのタイプ

I. 定 義

II. 化学試験

1. 溶出物試験 (1) pH, (2) 過マンガン酸カリウム還元性物質, (3) 蒸発残留物, (4) 色素, (5) あわ立ち

2. ホルムアルデヒド
3. 重金属
4. 灰 分
5. 残留酸化エチレン

III. 物理的試験

1. 引張り強さ
2. 白 度
3. 臭 気
4. けい光増白剤
5. 脱落繊維
6. 吸水量

IV. 無菌試験

V. 生物学的試験

1. 急性毒性試験
2. 皮内反応試験
3. 眼刺激試験

VI. 表 示

1. 厚 さ
2. 重 さ

5. 縫合糸の試験

わが国における縫合糸の使用量の約85%は絹製縫合糸であり、この中で約3/4が撚り絹糸(twist silk)といわれている。しかしアメリカでは縫合糸の使用量の約34%が編み絹糸(braid silk)であって撚り糸は使われていない²⁰⁾。アメリカなど諸外国では絹糸を精練処理して外側のセリシンを除去し、フィブロインを素線とした、いわゆる軟質の糸を編んで使っている。現在 JIS T 4101 には『医療用絹製縫合糸』が規定されているが、これは撚り糸であり、太さにより1号から10号まで、それぞれ長さ、重さ、より方、直径、引張り強さが定められている。撚り糸のいわゆる硬質絹糸は結さつたときにゆるみがないという理由で日本で多用されているが、セリシンに包まれた細菌が滅菌されにくいという問題がある。縫合糸の安全性は滅菌が重要なポイントである。

厚生省基準としてはプラスチック縫合糸がある²¹⁾。昭和45年12月に告示されたもので USP のそれとほとんど同様で、長さ、直径、抗張力、針の引き抜き強さ、煮沸水中への溶出色素及び無菌試験が規定されているが、プラスチックの種類は限定されていない。これに対しヨーロッパでは溶出色素の規定はなく、プラスチックの種

類はポリアミド6, 6/6及びポリエステルにきめられていて、ポリアミド6についてはモノマーとオリゴマーの試験がある²²⁾。この試験法は縫合糸1gをメタノールで7時間ソックスレー抽出し、メタノール抽出液の蒸発残留物の量が20mg以下であるときめられている。

縫合糸の生物学的試験はフランス薬局方²³⁾及びヨーロッパ薬局方²⁴⁾のコラーゲン縫合糸についてのみ記載がある。これは動物への移植試験であり、5匹のモルモットの背部の皮下に長さ1cmの滅菌済みコラーゲン縫合糸を埋没する。移植してから15日後に動物の移植部位が正常反応としての初期の組織吸収のみで、過度の組織学的障害あるいは、他の毒性症状を認めてはならない。また2匹以上の動物に異常があってはならない。1匹のみに認められるならば、この試験をくり返す。この再試験で1匹でも異常があってはならない。

数年前からアメリカでは合成したポリグリコール酸を主成分とした縫合糸が製造された。これは吸収性でしかも強度が従来の絹、プラスチック縫合糸の2倍以上であるため急激に使用量がふえている。吸収性縫合糸は腸線か再生コラーゲン糸しかなかったが、この吸収性合成高分子の縫合糸は革命的であり、今後も合成技術により更に品質が変えられ発展が期待されるものと思う。

文 献

- 1) 療品研究会編：医療用機器基準解説，業業時報社（1972）
- 2) 日本公定書協会編：第九改正日本薬局方解説書，B-263，広川書店（1976）
- 3) 同 上，B-176
- 4) 石山 賢，玉熊正悦：ファルマシア，**11**，351（1975）
- 5) 石館 基：癌と化学療法，**4**，臨時増刊号，161（1977）
- 6) 倉田 浩：化学と生物，**15**，811（1977）
- 7) H. Kambic *et al.*: National Bureau of Standards Special Publication, **415**, 75~82 (1975)
F. A. Gotch *et al.*: DHEW Publication No. (NIH) 72-103, p. 79 (1972)
- 9) National Formulary, **XIV**, 886 (1975)
- 10) H. A. Perkins *et al.*: Transfusion, **15**, 87 (1975)
- 11) 厚生省告示第298号昭和45年8月10日，昭和53年4月6日及び昭和54年8月27日一部改正
- 12) 日本公定書協会編：第九改正日本薬局方解説書，D-545，広川書店（1976）
- 13) 同 上，D-549
- 14) 同 上，D-158
- 15) 同 上，D-703
- 16) United States Pharmacopeia, **20**, 180 (1980)
- 17) 同 上，345

- 18) United States Pharmacopeia, 20, 63 (1980)
- 19) 医療用不織布研究委員会：“医療用不織布試験法について”，昭和53年9月11日
- 20) 大場琢磨：縫合材料，第6集，p.13 (1980)
- 21) 厚生省告示第444号昭和45年12月28日，昭和53年3月6日一部改正
- 22) British Pharmacopeia Codex, Part 4, 602 (1973); European Pharmacopoeia, Vol. II, 223 (1971)
- 23) Pharmacopée Francais, IX (1976)
- 24) European Pharmacopoeia, Vol. II, 217 (1971)
(昭和55年8月15日受理)

第359回理事会議事録(抜粋)

日 時 昭和55年7月28日(月) 16:00~19:00

場 所 みやこ荘会議室 出席者 19名

1. 夏季セミナー：昭和55年度夏季セミナー参加者156名。昭和56年度夏季セミナー実行委員長に，農工大西田健三氏に就任のご内諾をえたことが報告され了承された。
2. 繊維学会賞「技術賞」審査申し合わせ事項：「技術賞」は次の項目に該当するものであること。
 - 1) 独創的技術で数年間にわたり工業化され，利益をあげているか近い将来上記のことが見込まれるもの
 - 2) 原則としてその技術が特許権などの取得で確立していること
 以上について繊維学会賞規定，内規の内に入れるか否か，慎重に審議の結果，「技術賞審査申し合わせ事項」のままとし，規定，内規には入れないこととした。
3. 共催の件：第12回洗浄に関するシンポジウムに当学会が共催すること，第8回計測と制御におけるミニコンとマイクロコンピューター講習会に当学会が協賛することについて了承された。
4. 訪中団：中国側から招待の電報がきたこと，その名称を「繊維学会日中学術交流代表団」と命名した。
5. 学会会員名簿：作成費は予備費より支出し，また名簿収入はその他事業費とすることについて了承された。
6. 走査型電顕による各種繊維の教育用スライド剰余金の配分について：電顕スライド売上代金の剰余金の一部を，写真提供者他に配分することについて了承した。

第360回常任理事会議事録(抜粋)

日 時 昭和55年9月5日(金) 17:00~19:30

場 所 繊維学会事務所 出席者 8名

1. 年次大会：昭和55年度年次大会収支決算について了承した。
2. 夏季セミナー：昭和55年度夏季セミナー収支決算について了承した。昭和56年度夏季セミナーは，昭和56年8月26日(水)~28日(金)の3日間，軽井沢塩壺温泉ホテルで開催，エキスカッションは鬼押出し・白糸の滝等見学の後15:00軽井沢駅着のバス旅行，レディスプログラムに上田つむぎ見学会等検討中の旨報告し了承された。
3. 昭和56年度秋季研究発表会開催の件：秋季研究発表会は繊維連合研究発表会として開催するので，当番学会の日本繊維機械学会より昭和56年11月11日，12日の2日間開催することについて連絡があり承諾の返事することとした。
4. 繊維学会日中学術交流代表団の件：9月19日出発，10月3日帰国のスケジュールで訪中の予定の旨石川団長より報告された。
5. 理事(副会長)の選出について：理事(副会長)桜井亮一氏のご逝去にともない，後任の理事を早急に選出することとし，9月25日期限で評議員会を開催し，後任理事を選出することとした。
6. 共催の件：第18回高分子と水に関する討論会に協賛することおよび第18回理工学における同位元素研究発表会に共催する件について了承された。
7. 繊維と工業…12月号は医療特集，1月号には，繊維にまつわる夢・スポーツ関係を掲載，2月号には差別化素材の特集を予定していることが小口編集委員長より報告された。
8. ラポート会…文化服装学園大沼淳学長との対談記事は10月号に，日清紡績㈱ 桜田武相談役，東京重機㈱内山直人社長との対談もそれぞれ計画中であることが報告された。