

図4 1週間唾液浸漬したコンポジットレジンAからの溶出物のFLIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

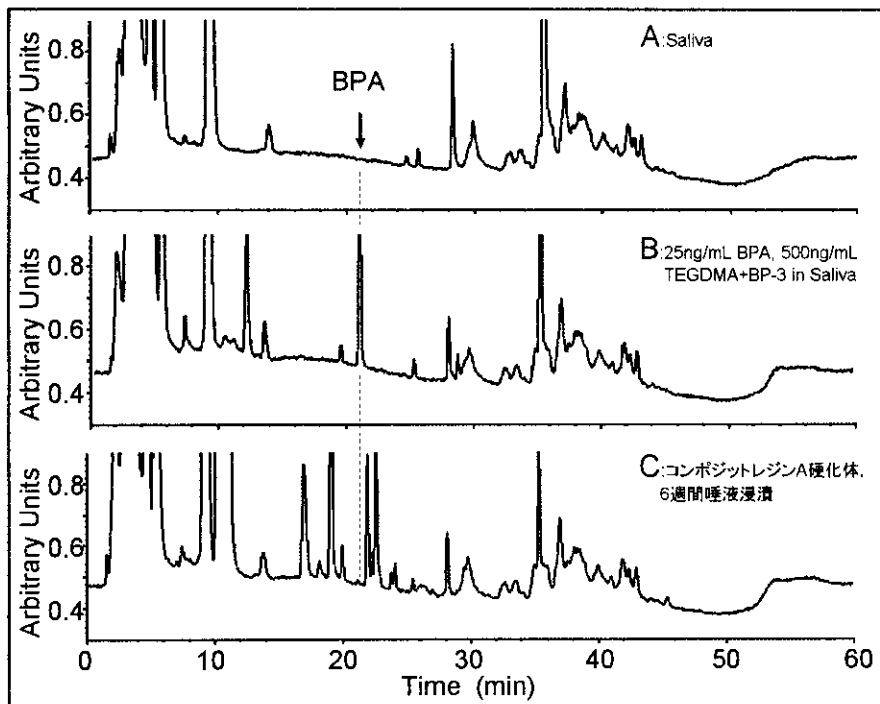


図5 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンAからの溶出物のFLIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

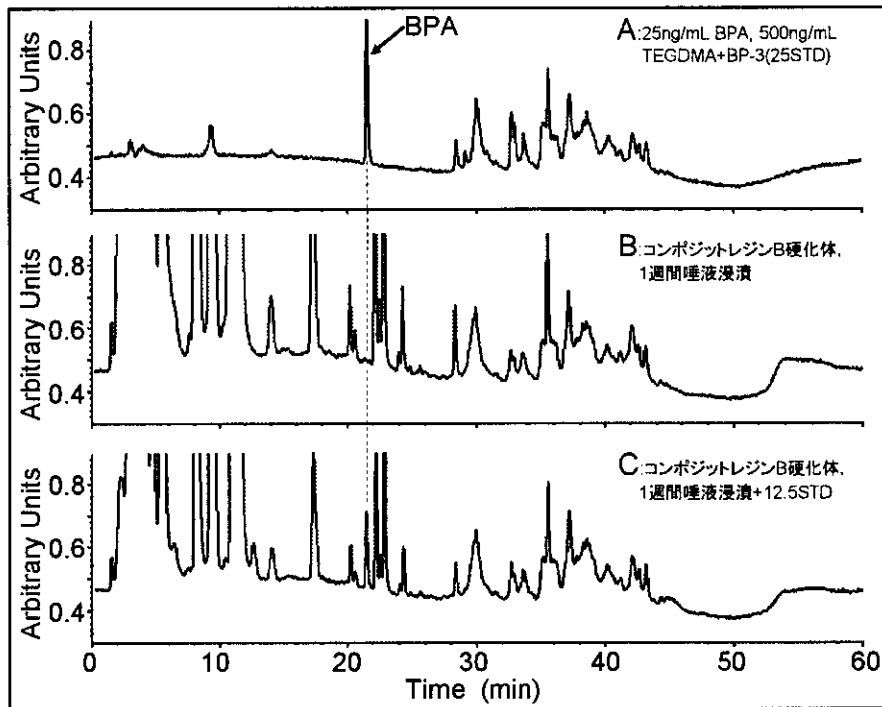


図6 1週間唾液浸漬したコンポジットレジンBからの溶出物のFLIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

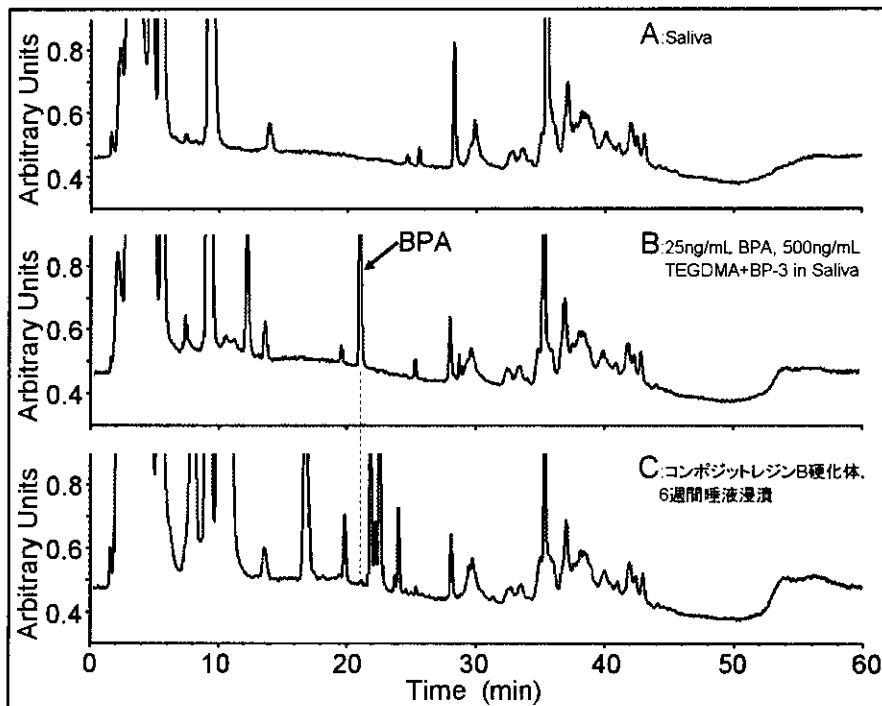


図7 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンBからの溶出物のFLIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

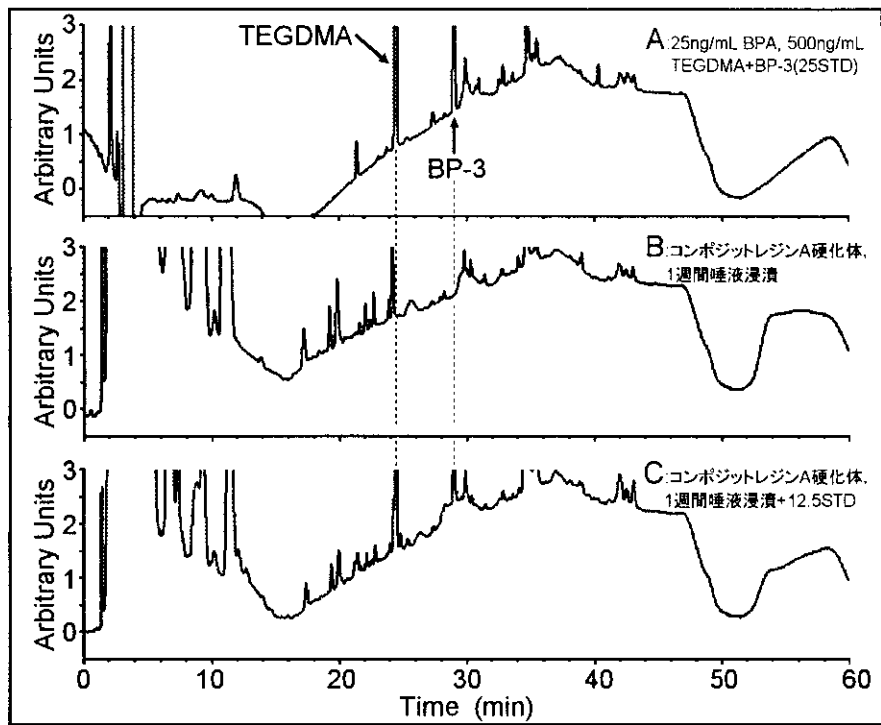


図8 1週間唾液浸漬したコンポジットレジンAからの溶出物のUVIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

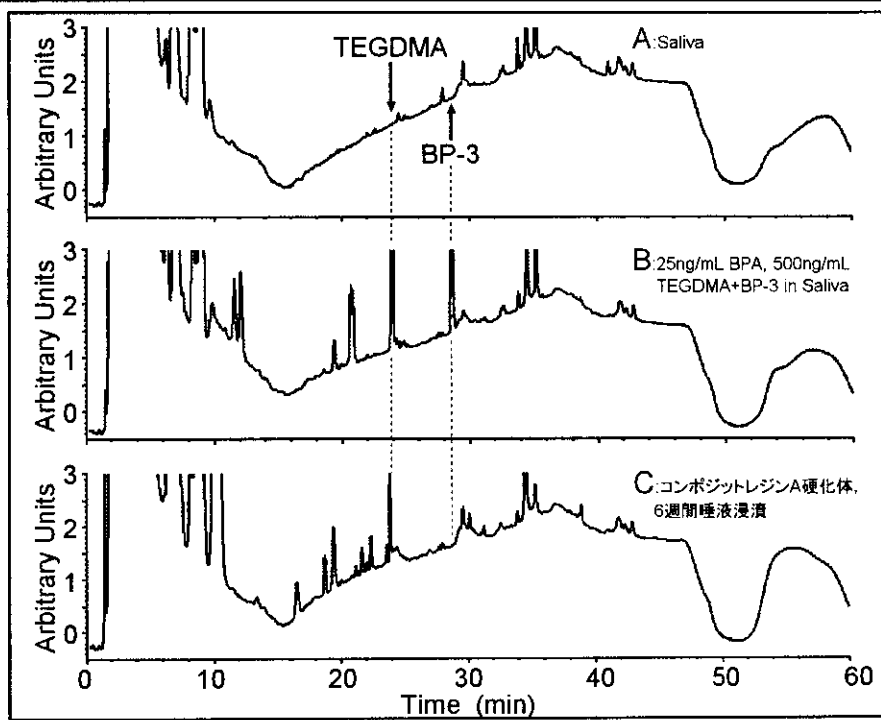


図9 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンAからの溶出物のUVIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

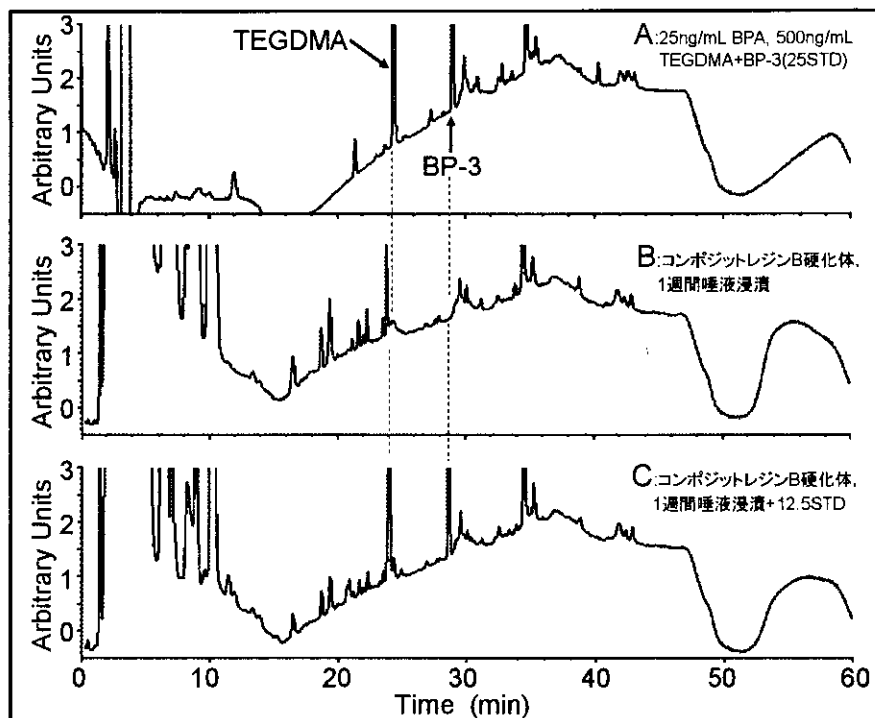


図10 1週間唾液浸漬したコンポジットレジンBからの溶出物のUVIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

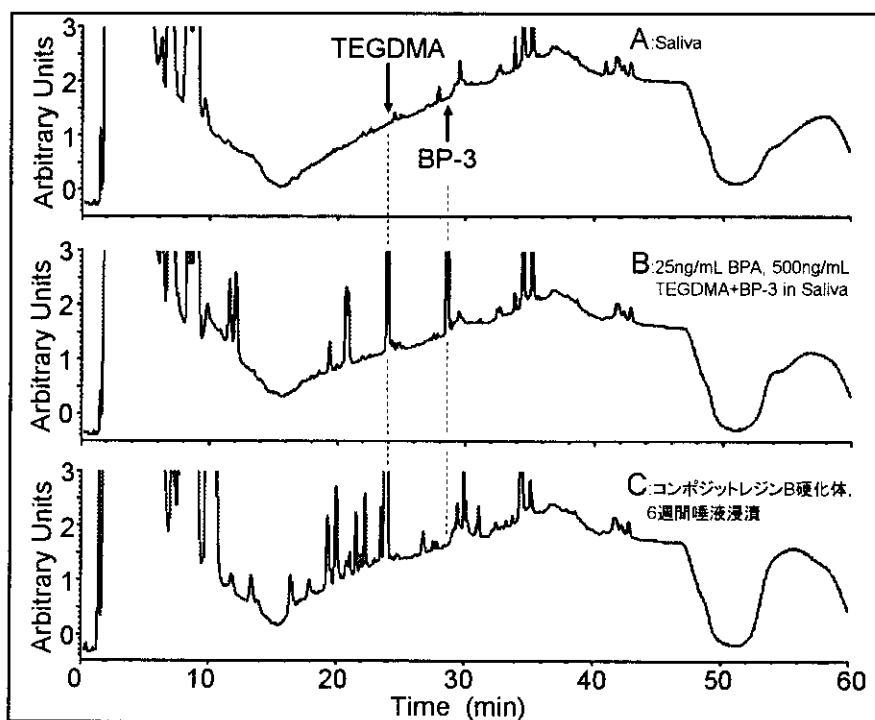


図11 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンBからの溶出物のUVIによる典型的なクロマトグラム(移動相A)

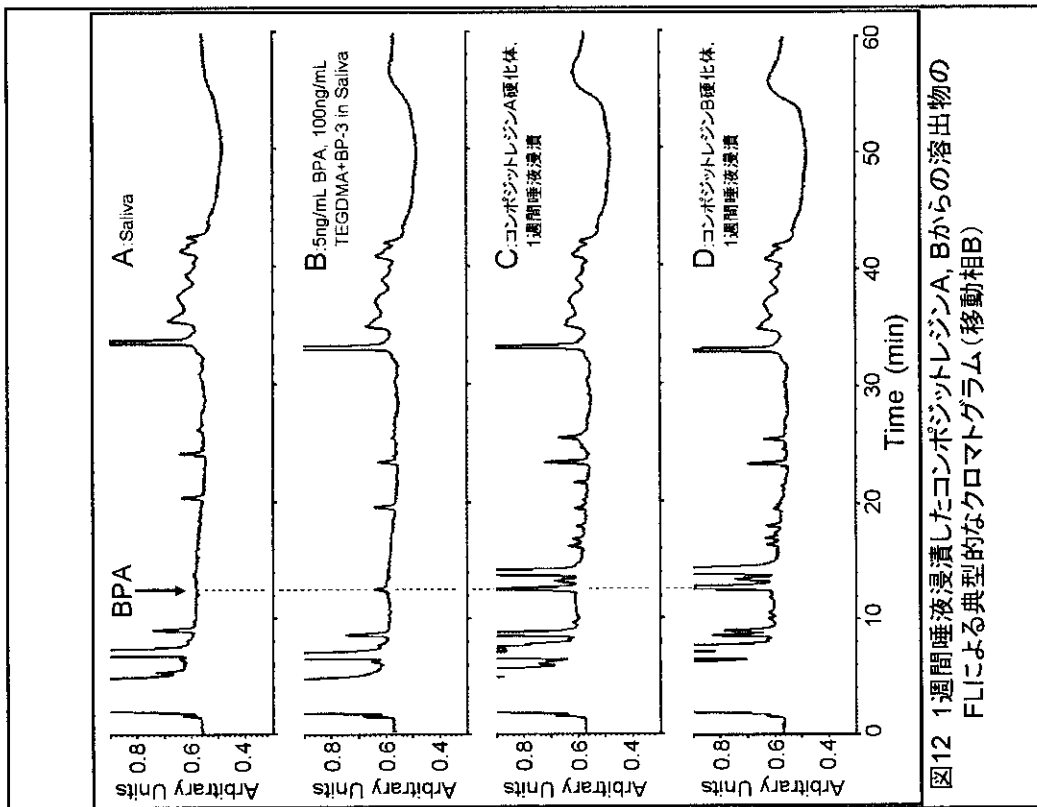


図12 1週間唾液浸漬したコンポジットレジンA, Bからの溶出物のFLIによる典型的なクロマトグラム(移動相B)

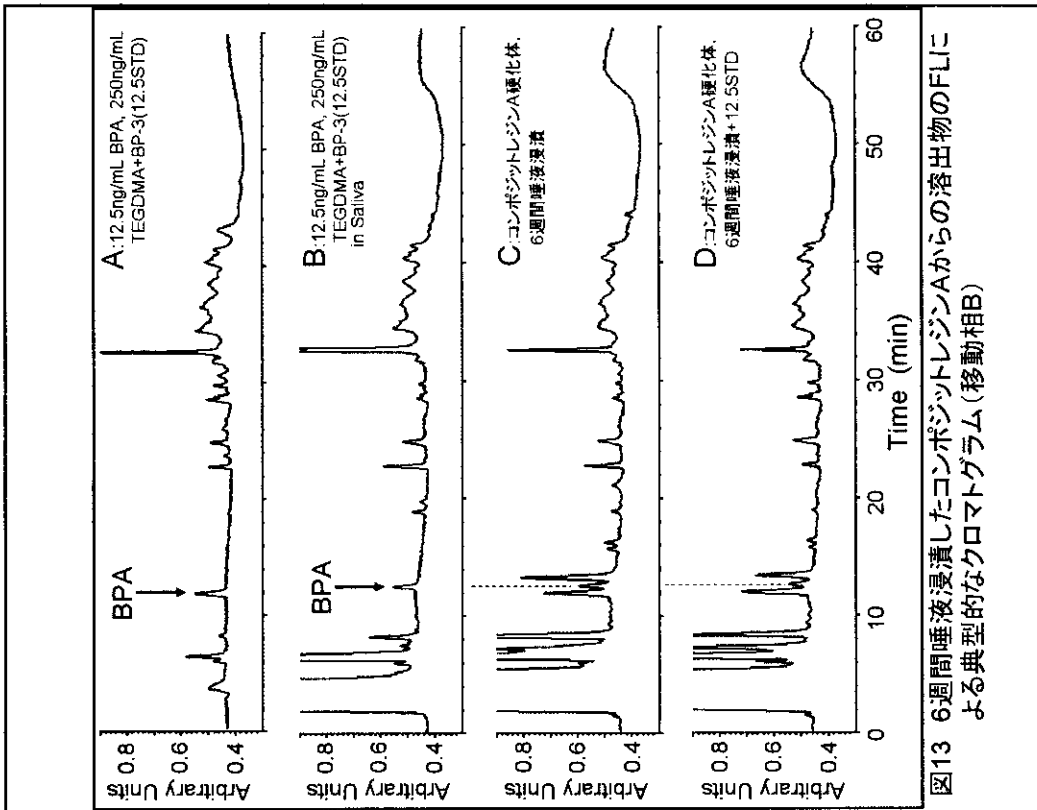


図13 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンAからの溶出物のFLIによる典型的なクロマトグラム(移動相B)

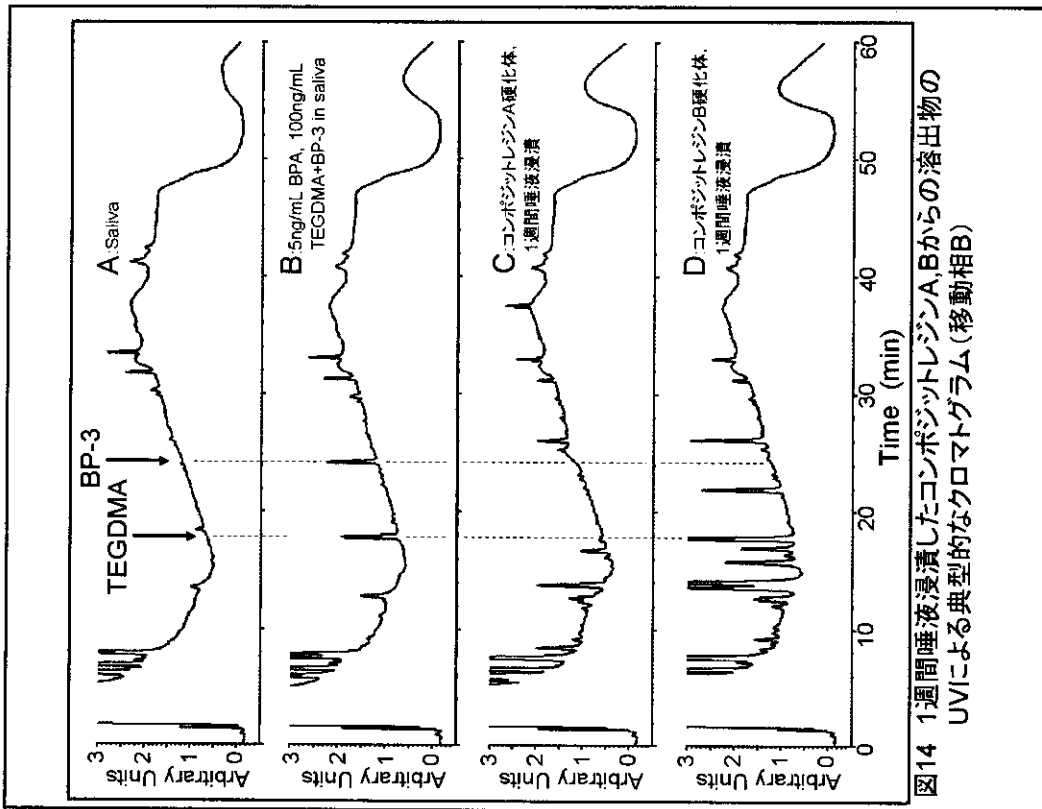


図14 1週間唾液浸漬したコンポジットレジンA,Bからの溶出物のUVによる典型的なクロマトグラム(移動相B)

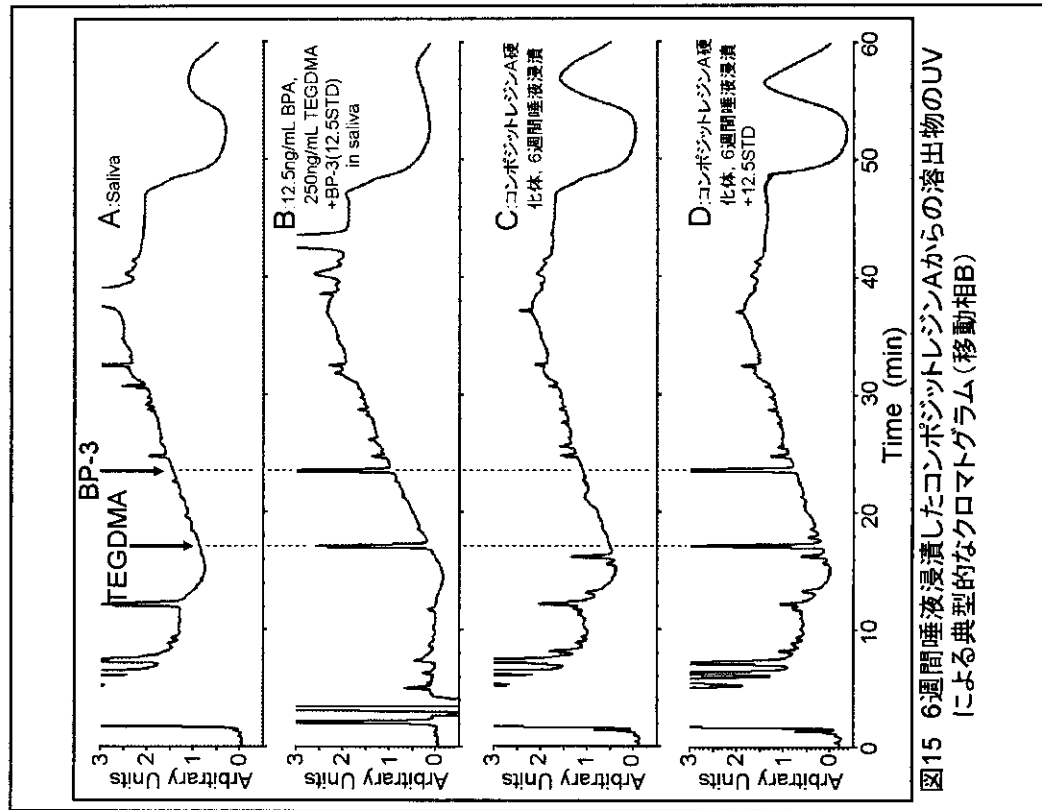


図15 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンAからの溶出物のUVによる典型的なクロマトグラム(移動相B)

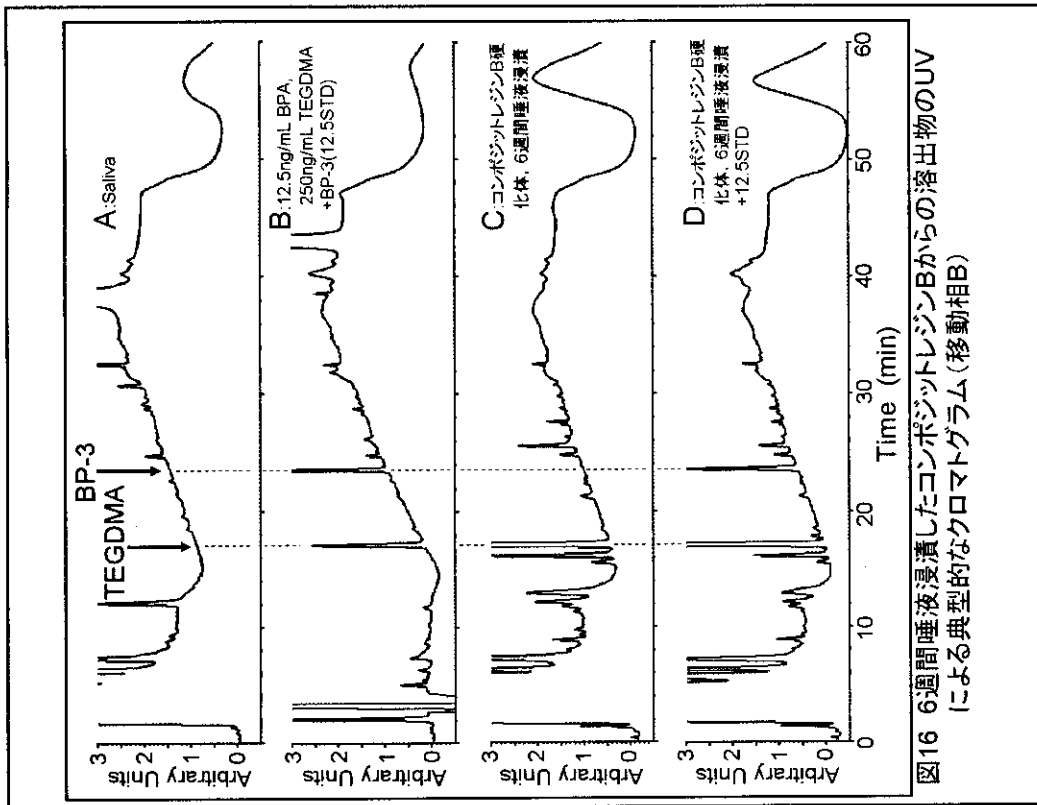


図16 6週間唾液浸漬したコンポジットレジンBからの溶出物のUVによる典型的なクロマトグラム(移動相B)

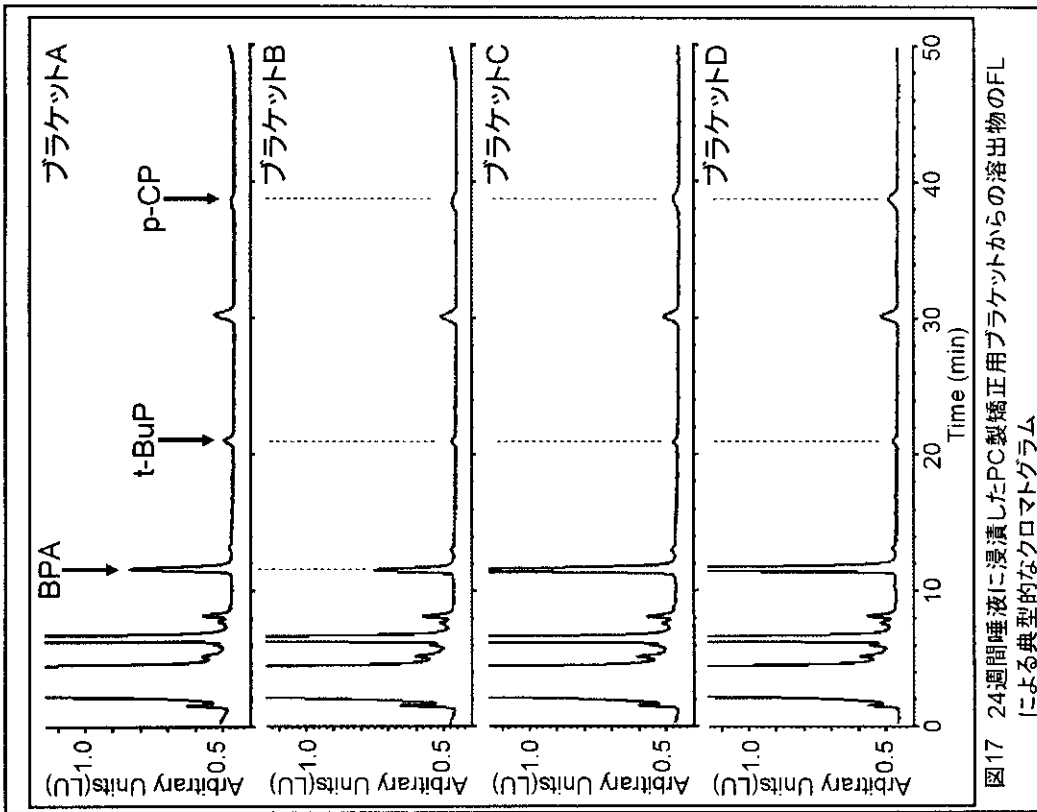


図17 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケットからの溶出物のFLによる典型的なクロマトグラム

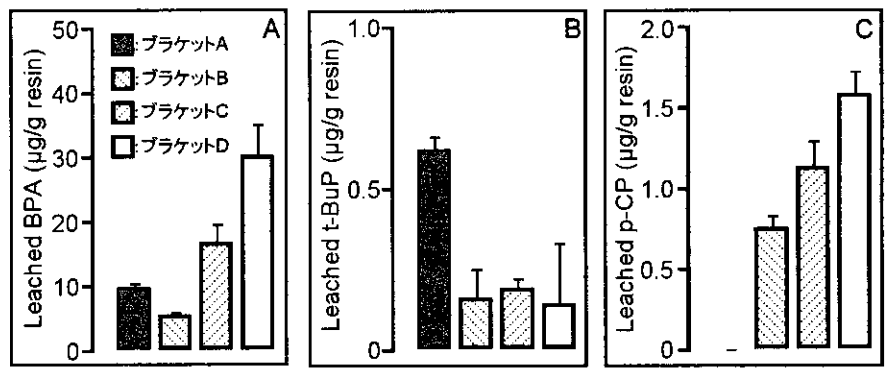


図18 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケットから溶出したBPA(A), t-BuP(B), p-CP(C)量

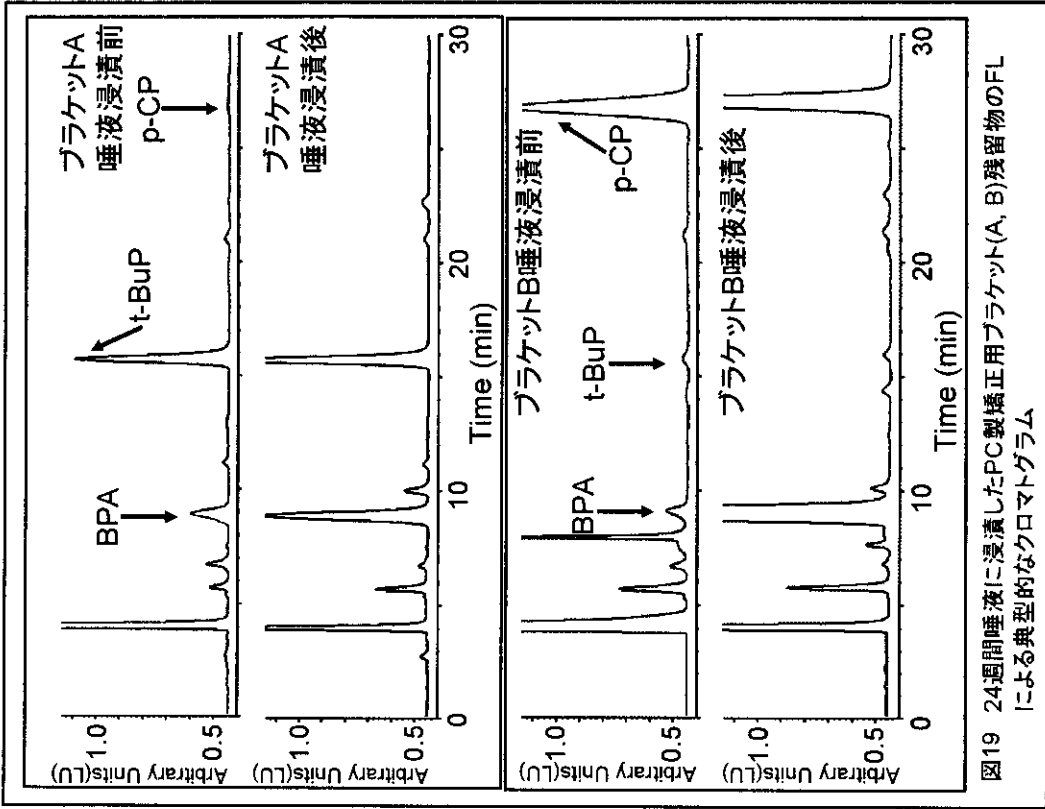


図19 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケット(A, B)残留物のFLによる典型的なクロマトグラム



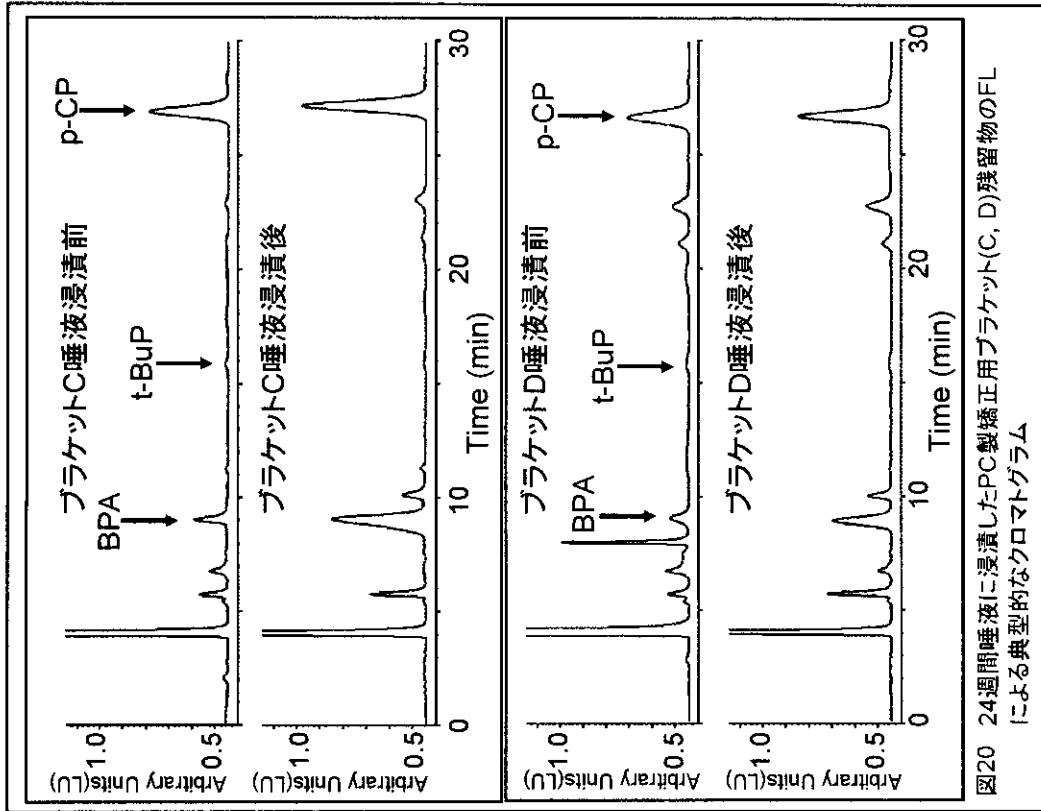


図20 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケット(C, D)残留物のFLによる典型的なクロマトグラム

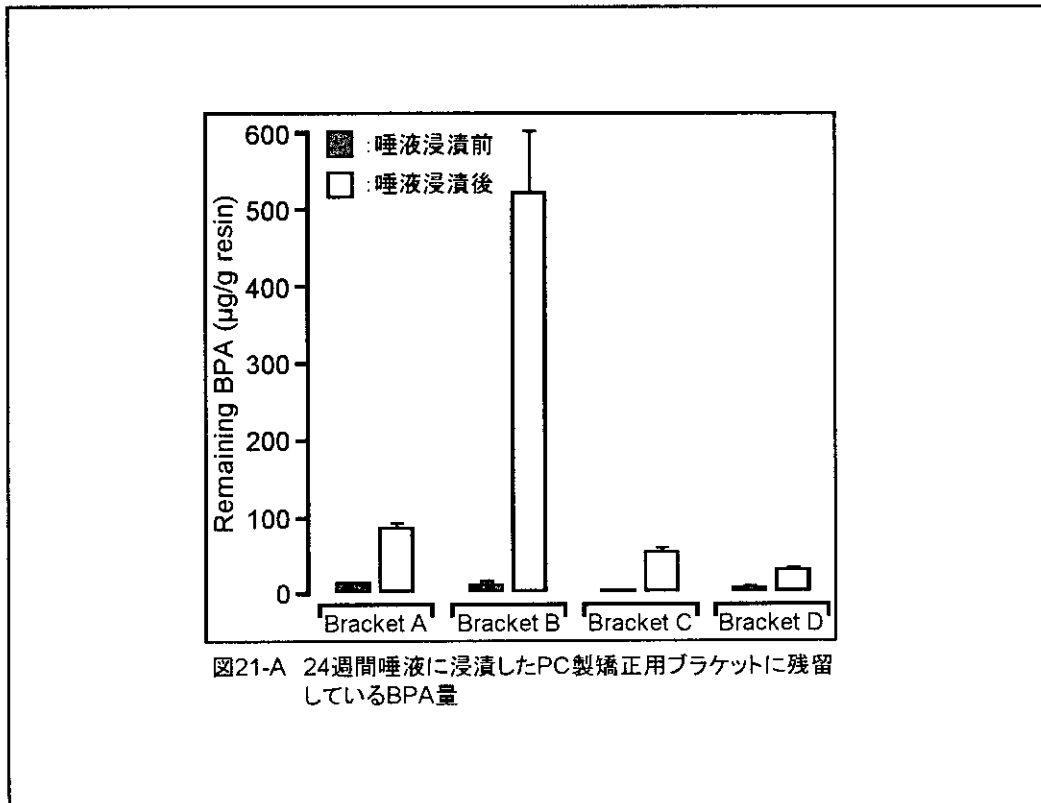


図21-A 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケットに残留しているBPA量

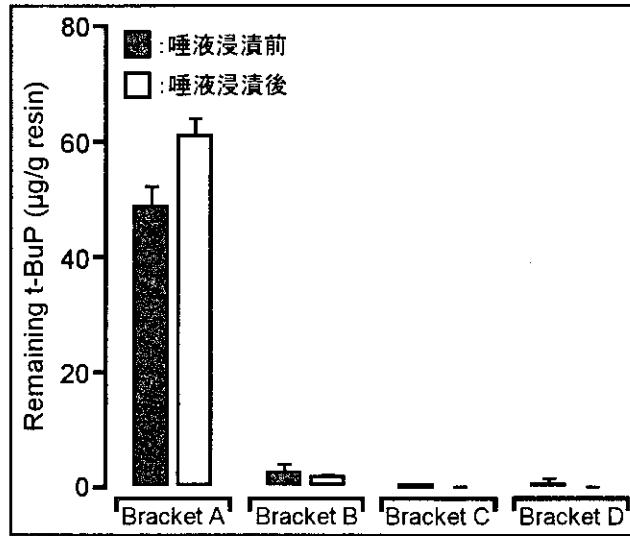


図21-B 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケットに残留しているt-BuP量

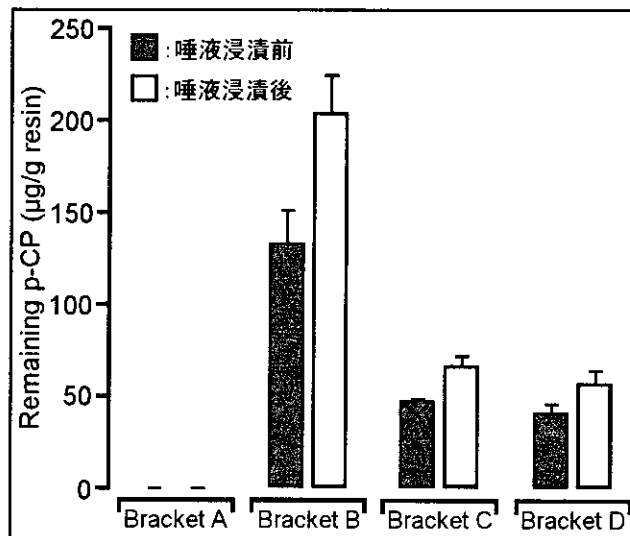


図21-C 24週間唾液に浸漬したPC製矯正用ブラケットに残留しているp-CP量

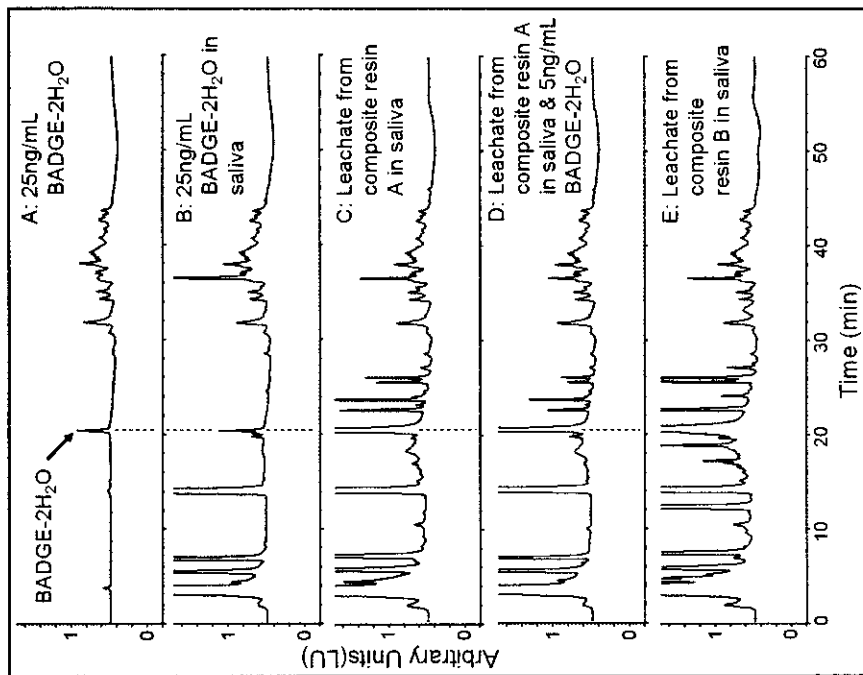


図22 唾液浸漬時のコンポジットレジンから溶出されるBADGE-2H<sub>2</sub>Oの典型的なクロマトグラム

厚生科学研究費補助金  
医薬安全総合研究事業

プラスチック製医療用具に係る溶出物質の曝露量の評価に関する研究

平成13年度 分担研究報告書

6. 医療器からの溶出物の患者曝露量の解析—  
平成13年度報告に基づくポリ塩化ビニル製  
医療用具のDEHP曝露量評価

分担研究者 諏訪修司

平成14（2002）年4月

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

(I)平成13年度報告結果に基づくポリ塩化ビニル製医療用具のDEHP曝露評価  
および(II)代替品リストの作成

主任研究者 佐藤温重(昭和大学歯学部)  
分担研究者 諏訪修司(日本医療器材工業会)  
研究協力者 泉和雄(日本医療器材工業会)  
研究協力者 中橋敬輔(日本医療器材工業会)

研究要旨：ポリ塩化ビニル製医療用具に含まれる可塑剤フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)に関し、患者が医療行為を受ける際の曝露量についての評価を行った。現在までに知られているDEHP毒性の概要と医療用具の使用実態から、評価対象を特定し、次に各分担研究者の本年度の報告をもとに、患者の曝露量を算出し、医療の実態に基づいた曝露量変動の可能性について考察した。また国内の代替品のリストを作成した。

(I)曝露評価

A.研究目的

ポリ塩化ビニル製医療用具に可塑剤として使用されているDEHP (Di-(2-ethylhexyl)phthalate) についてのこれまでの毒性研究の概要と日本における医療用具の使用実態をもとに、曝露評価が必要と考えられる医療用具の特定を行う。また、平成13年度の本厚生科学研究の報告結果に基づく医療用具毎に患者の曝露量の評価を行う。

1.これまでのDEHP毒性研究の概要

1)肝臓への影響

DEHPの肝臓への影響についてはペルオキシソーム増殖を介することが明らかになり、DEHPを曝露したヒト肝培養細胞および霊長類の肝臓ではペルオキシソーム増殖が報告されていないので、人への影響は少ないと考えられる。これにより、IARCではDEHPの発がん性の分類が「2B (possibly carcinogenic to humans)」から「3 (not classifiable as to its carcinogenicity to humans)」に変更された。(IARC, 衛生第31号)

2)精巣および生殖毒性(経口)

ラットに13週間37.6mg/kg/dayのDEHPを経口投与しセルトリ細胞の空胞化が認められ

た。これによりDEHPの精巣毒性のNOAELは3.7mg/kg/dayとされる(Poon)。この値は慢性毒性試験の結果とも一致する(David)。一方、精巣毒性には明瞭な種差があり、その原因は腸管でのフタル酸エステル加水分解能とMEHP感受性(Gray)が考えられる(FDA, 小泉)。

DEHPを混餌し、マウスに連続投与した結果、141mg/kg/dayの投与量で著しい出生数の低下が認められた。この実験による生殖毒性のNOAELは14mg/kg/dayであった(Lamb)。妊娠0-17日のマウスにDEHPを混餌投与した結果、心臓血管奇形、脊髄および四肢骨格異常、開眼、脳脱出症を含む顕著な奇形が確認され、NOAELは44mg/kg/dayであった(Tyl)。

従って、DEHPの曝露は性徴期を迎える前の小児、特に男児のリスクが高く、妊婦もリスクの高い集団と考えられる(Sjöberg, FDA, HEALTH CANADA)。

3)非経口の毒性評価

経口曝露によるDEHPの毒性のレベル(NOAEL)を示す論文は多いが、非経口の場合は投与期間が短いため、厳密な意味でNOAELを求められる報告が少ない。特に静脈内連続投与の報告は極めて少ない。そこで、単回投与を含めて、これまでに発表されている静脈内連続投与論文を表1にまとめた。

非経口による DEHP の毒性リスクを評価した資料としては、米国 FDA の報告書(FDA) に詳しく述べられている。FDA は非経ルートによる DEHP の許容摂取量(Tolerable Intake, TI)を 0.6mg/kg/day としている。この値は経口による精巢毒性、生殖毒性、発生毒性のいずれの値よりも高い値となっており、経口よりも非経口の方がリスクが低いとしている。その理由は、消化管内で DEHP が加水分解されて MEHP が生成することによるとしている。しかし、この TI 算出の根拠については、

- 1) 投与期間が経口の場合の Poon らが行った投与期間(13 週間)よりも短い。
- 2) 血中の酵素による DEHP の加水分解を論じていない。

等、議論の余地があり、非経口の TI はなお検討が必要と考えられる。わが国においても非経口、特に静注による DEHP の許容量を導出する研究が望まれる。

#### 4)他のフタル酸エステルとの比較

医療機器以外の分野ではDEHP以外の種々のフタル酸エステルが可塑剤として使用されているが、DEHPは動物実験において他のフタル酸エステルと比較して低用量で毒性を示すという報告は多い。(小泉)

#### 5)代謝物の毒性

DEHP の代謝物としては、エステル鎖の片方が加水分解したモノエステル体(MEHP)の毒性が高いとの報告が多い。(FDA)

## II. 評価対象とすべき医療用具

### 1. 輸液関連製品

現在、我国においては輸液バッグでポリ塩化ビニル製のものはほとんど使用されていない。従って、輸液によって患者が DEHP を曝露する可能性がある医療用具は輸液セット、延長チューブ等の輸液ラインに限られると考えてよい。

現在国内では、輸液セットは年間約 3 億 5000 万本、延長チューブは年間約 7000 万本販売されており、すべてのプラスチック製医

療用具の中で最も販売数量が多いものの一つである。これら輸液セット・延長チューブの材質は、ポリブタジエン等非塩ビ製素材のものも一部あるが販売比率は 1 %程度と推定され、大多数は DEHP を可塑剤とするポリ塩化ビニル製のチューブが使用されている。

輸液においては、脂溶性の薬剤を可溶化するために添加されている界面活性剤を含む薬液が輸液ラインを流れる場合があり、その際界面活性剤によって DEHP が溶け出す恐れがある。また、脂溶性薬剤で輸液ラインを通じて静注される薬剤の中には、DEHP が溶出する可能性があるため、DEHP を含む輸液セット等を使用しないよう添付文書に記載しているものもある。そのため輸液セットおよび延長チューブを評価対象とし、脂溶性薬剤を含む輸液を使用した場合の DEHP の溶出量を評価することが必要と考えられる。

## 2. 人工透析関連製品

### 2-1 血液透析

血液透析は週 3 回、1 回につき約 4 時間行われ、数十年間継続して行われる場合もあり、国内販売数量は年間約 3000 万本である。血液透析の際に血液が触れる塩化ビニル製医療用具には透析用留置針等もあるが、接触面積が小さく、かつ非塩ビ製が主体である。従って DEHP の曝露源は成人で約 4m の透析用血液回路のみと考えてよい。この透析用血液回路は、国内では殆どの製品がオートクレーブ滅菌(高圧蒸気滅菌)されており、高い耐熱性が要求され、且つローラーによるシゴキポンプの圧力に耐える耐久性および接着性の良い素材が必要なことから、すべてポリ塩化ビニル製である。

血液は生理的食塩水などと比較して DEHP を溶出させやすく、連続して使用されることから人体への影響が危惧される。また、患者は腎機能が損なわれているため、健常人とは排出経路が異なっており、DEHP 及びその分解物が体内に蓄積する可能性がある。そこで透析用血液回路を牛血で循環抽出し、溶出する DEHP を評価することが必要である。

## 2-2 連続携行式腹膜透析(CAPD)

CAPDは透析液を腹腔内に入れ腹膜による透析を行うもので、1回に2リットルの透析液の交換を1日4回行うのが一般的である。CAPDの透析液が入ったバッグの国内販売数量は約1400万バッグ/年で、その3/4はポリ塩化ビニル製である。DEHPが溶出し腹膜透析患者の体内に取り込まれる恐れがあるので評価すべきと考えられる。

## 3.人工心肺回路

人工心肺回路は、人体の血流を体外の人工心肺装置に接続して体外循環を行うための血液回路で、これにより心臓、肺、血管などの治療や移植が可能になる。透析用血液回路よりも血液流速が速く、良好な接着性を必要とするため、ポリ塩化ビニル製のチューブが使用されている。国内販売数量は年間4万本弱である。ECMO(体外循環膜型酸素供給法)を含む補助循環では、小児に対し数日間使用されることもある。

一方、最近では抗血栓性を付与する為に工業的にヘパリンをコーティングした人工心肺回路も供給されるようになった。その場合にはDEHPの溶出を抑制する効果があるという報告があり(Karle)、国内で販売されている人工心肺回路についてその確認を行うこととした。ヘパリン処理人工心肺回路はメーカー毎にヘパリン処理の方法が異なり、共有結合タイプ、イオン結合タイプ等がある。

## 4.輸血関連製品

輸血の際に使用される血液バッグは血液の採取および輸血用血液製剤の保存の目的に使用され、国内販売数量は約450万セット/年である。血液バッグは採血後血液を成分毎に分けるため、高速で遠心分離を行うことから、破袋に耐える柔軟な特性を必要とする。このため全ての血液バッグがポリ塩化ビニル製である。また、DEHPには赤血球膜を保護し、保存期間中の溶血を抑制する作用があることが知られており、濃厚赤血球を保存するバッグ(親バッグ)には国内ではすべてDEHPが使用されている。

保存された血液成分は最長21日間保存される場合があり、その間に保存血中に溶出したDEHPに輸血患者が曝露することになる。そのため国内で最も販売数量の多いクオドラプル(4連)血液バッグを評価対象としたDEHPの溶出量調査が必要である。

## 5.経管栄養関連製品

フィーディングチューブは食事の摂取が困難な患者に栄養補給を行うために、主として経鼻的に胃の中へ挿入するチューブで、国内販売数量は約260万本/年である。この内の約70%が新生児に対して使用されている。小児用にポリ塩化ビニルが多く用いられているが、その理由は、小児用の細い径のものは柔軟性と同時にチューブの操作性を高めるために腰の強さが必要となるためである。

フィーディングチューブは最長1週間で交換し、1ヶ月近く使用し続ける場合があり、母乳、粉ミルク、経腸栄養剤など、DEHPを溶出させる可能性の高い物質が通過する。また胃液によっても可塑剤の溶出が促進されることが知られている。

従って小児用フィーディングチューブを評価対象とした、DEHPの溶出量評価が必要である。

経管栄養関連製品にはこのフィーディングチューブ以外に、ボトル、バッグ、栄養チューブなどがあるが、小児への使用比率が高く、体内へ挿入して使用されるフィーディングチューブを優先すべきである。

## 6.排液管理関連製品

尿カテーテルは尿の排出を促す目的で尿道もしくは膀胱内に数時間程度留置する機会が多い。排液目的で使用されること、塩ビ材料が触れるのは粘膜や尿などDEHPの溶出作用の低いもののみであることから、DEHPの溶出量は低いことが予想されるが、国内販売数量は約2300万本でカテーテル類としては最も多いので、評価することが望ましい。

## 7.その他(評価の対象外とした医療用具)

### 7-1 排液用カテーテル類

排液用カテーテルはチューブ内面から溶出する DEHP が体内に取り込まれないので、胃の中へ挿入する胃管カテーテル等はフィーディングチューブの溶出量以下となることが予想され、フィーディングチューブの評価結果を持ってリスクを見積もることが可能と考えられる。

#### 7-2 血管挿入されるカテーテル類

血管造影カテーテルや PTCA カテーテルなど、血管挿入されるカテーテル類にはポリ塩化ビニル製のものが少なく、使用時間も数時間程度であるため大きなリスクがあるとは考えられない。

#### 7-3 気管カテーテル類

気管内での粘膜接触のみで、接触時間は数時間程度なので影響は少ないと考えられる。

### B. 研究方法

それぞれの医療用具毎に想定される使用条件から患者体重、曝露頻度等を設定することで当該医療行為を受ける患者の曝露量を 1 日当たりの摂取量 (mg/kg/day) で算出する。この値を、これまでに公表されている TDI (Tolerable Daily Intake、耐容 1 日摂取量) 等と比較することで曝露評価を行う。

判断の基準となる TDI については、日本の厚生労働省が 40-140  $\mu$ g/kg/day (経口) という値を公表している。静注での投与に関しては、米国 FDA が TI (Tolerable Intake) として 0.6mg/kg/day (非経口) という値を公表しているが、前述のとおり議論の余地もあるので参考値に留める。

評価に当たっては ISO10993-17 を参考とした。

### C. 結果

今年度の報告の結果を表 2 に掲げる。

#### 1. 輸液セット・延長チューブ

成人に対する投与系であり、体重は全て

50kg とすると、シクロスポリン(サンディミュン注射液)を使用した場合に 82  $\mu$ g/kg/day となり、精巣毒性に基づく TDI の 40  $\mu$ g/kg/day を超える曝露量となる。同じサンディミュンを使用した場合でも非塩ビ製の延長チューブからは DEHP がほとんど溶出しないことから、このような場合には非塩ビ製の輸液セット・延長チューブを使用することが望ましい。

またタクロリムス水和物(プログラフ注射液)については、延長チューブの溶出量から推測すると、輸液セットを使用した場合の曝露量は 40  $\mu$ g/kg/day を超える可能性が高い。今回の輸液の流速などの条件、ならびに輸液セットの種類は標準的なものを選択しているが、実際の臨床現場では更に高濃度である場合や、長時間使用される場合もある。また、ポンプ用輸液セットのようにより柔軟でチューブ長が長いものが使われる場合や輸液セットに延長チューブを接続して使用する場合もあるので、使用条件毎に溶出量を確認する必要がある。

#### 2. 血液透析回路

標準的な成人用血液回路を用いて、循環血液中に溶出する DEHP 量を経時的に測定した。その結果、溶出する DEHP 量は時間に比例して直線的に増加し、平均的な治療時間である 4 時間では、7.3 mg の DEHP が溶出した。この値より、50 kg の成人患者が、週 3 回透析治療を受けるとして、1 日あたりの DEHP 曝露量は 0.063 mg/kg/day と算出される。透析器は DEHP を含まないため、それ自身からの DEHP の溶出はないが、透析操作により、血液中に溶出する DEHP が拡散や限外ろ過作用により透析液中へ流出する可能性がある。これを確認するため、透析器を含む血液回路を実際の条件下で透析シミュレーションを行い溶出量を測定した。今回の結果では、血液回路のみの循環試験と溶出量に差はなく、血中 DEHP の透析液中への移行はないことが確認された。



今回得られた血液回路からの DEHP 暴露量は、経口投与の場合の TI 値(0.04 mg/kg/day)を超えるが、TI 値/DEHP 暴露量比は 0.77 で 1 に近く、問題のないレベルと考えられる。FDA は非経口投与の場合の TI 値を 0.6 mg/kg/day としており、この値を適用すると TI 値/DEHP 暴露量比は 9.5 となり、DEHP の影響のリスクは低いと結論できる。

### 3. 人工心肺回路

ヘパリンをコーティングした人工心肺回路には DEHP の溶出を抑制する効果があるという報告 (Karle) があり、国内で販売されている人工心肺回路についてその確認を行うこととした。ヘパリンをコートした人工心肺回路にはコーティングの方法により、共有結合タイプとイオン結合タイプがあり、それぞれについて評価を行ったが、イオン結合タイプについては適切な口径のチューブではなく、DEHP 溶出量を絶対値として共有結合タイプと比較できないため、共有結合タイプをベースに曝露評価を行う。

#### 3-1. 評価の前提条件

循環条件:チューブ内径 6mm、流速 1.5L/min、回路長 3m、循環時間 6hrs で循環を行っており、患者体重は 11kg 程度(Jaggers)を想定した。

人工心肺を用いる手術を大別すると、

- ・先天性心疾患手術 (先天性の心奇形)
- ・弁膜症手術 (弁置換、修復)
- ・冠動脈バイパス手術 (CABG)
- ・弓部大動脈置換手術 (人工血管)
- ・呼吸不全及び心不全に対する肺及び心臓補助循環手術

であるが、それぞれ疾患の重症度により人工心肺時間が異なる。

先天性手術は年間 5～6 千症例あり、軽度の心房・心室中隔欠損の治療では 1 時間程度のポンプ時間ですが、重症心奇形では 3～6 時間におよぶ。弁手術は年間 1 万症例程度だが、1 弁置換 (修復) では 1～1.5 時間ですが 3 弁置換となると 3～4 時間になる。バ

イパス手術は 1.5～1.7 万症例で、2～4 枝のバイパスを行うのが一般的だが、本数に依存し、平均で 2 時間程度のポンプ時間となる。大動脈手術は 5～6 千症例で、人工血管置換術で 3 時間程度は必要である。補助循環では 2～3 日の循環時間が一般的であるが、ECMO などでは 10 日間にも及ぶ。

従って、人工心肺を用いる手術では、回路の循環時間は約 3 時間を平均値とする体外循環と、24 時間以上の補助循環に大別されると考えられる。

今回の測定は 6 時間まで循環抽出を行っており、3 時間及び 6 時間体外循環した場合の曝露量を算出する。

#### 3-2 曝露量

DEHP 溶出量を算出すると、ノンコートの回路で 3 時間までに 3.9mg、6 時間で 7.5mg となり、ヘパリン処理回路では 3 時間までに 2.1mg、6 時間までに 3.5mg 溶出した。

患者の 1 日曝露量は、ノンコートでは 3 時間までの循環時間で 0.35mg/kg/day、6 時間までの循環時間では 0.68mg/kg/day、ヘパリン回路ではそれぞれ 0.19mg/kg/day、0.32mg/kg/day となる。

#### 3-3 ヘパリン回路の溶出抑制効果

ノンコートとヘパリンコートの回路を比較すると、ヘパリンコートにおいて可塑剤の溶出抑制効果が認められる。しかし、共有結合タイプのヘパリン回路と、イオン結合タイプのヘパリン回路を比較すると、DEHP 溶出抑制効果はヘパリン処理の方法によって異なることが分かる。また、共有結合タイプのヘパリン回路であっても、40 μg/kg/day を超える曝露量となる。

### 4. 血液バッグ

平成 13 年度の報告の中で DEHP の溶出量が最も多かった新鮮血による 1 週間、4℃保存の場合の結果を元に曝露量の評価を行う。

各種手術の際の輸血量は、輸血最大準備量として 600～2,000mL となっている (関口)。また大量輸血では、24 時間以内に循環血液量

に相当する輸血を行うので、体重 50kg の患者では 4L 近い輸血を受ける場合がある。大量輸血を受ける患者群としては、外傷患者の他、帝王切開等の際に妊婦に対して行われる場合がある。

一例として 2.5L の輸血を想定した場合、今回の報告に基づく患者の DEHP 曝露量は、0.11 mg/kg/day となり、経口による TDI の下限値を超えるものである。

## D. 考察

### 1. 輸液セット

今年度の報告の中で精巢毒性に基づく TDI の下限値  $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  を超える曝露量となるものはサンディミュンのみであったが、延長チューブの結果から輸液セットにプログラム注を用いた場合は  $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  を超えることが推測される。今年度の評価は成人を対象にした条件で実施しているが、小児、特に新生児については曝露量が大きくなる可能性があり、小児への投与条件に基づいた曝露評価を実施する必要がある。また、今年度評価を行っていない薬剤についても、タキソールなど溶出量が多いとされる薬剤があり、引き続き評価が必要と考えられる。

### 2. 血液透析回路

TI 値/曝露量比から判断して、DEHP のリスクは低いと考えられる。しかし、何年間にもわたって繰り返しおこなわれる治療で、透析患者の血中 DEHP 量は高いとの報告もあり、代謝異常にある透析患者への DEHP の曝露は最小限にすべきである。

特に、まれではあるが、妊婦の場合、及び小児では DEHP の曝露に充分注意する必要がある。

### 3. 人工心肺回路

ヘパリン回路における 1、3、6 時間の DEHP 溶出曲線は、下に凸の曲線となっている。下に凸になる理由は時間の経過とともに回路表面の状態が変化し、単位表面積当たりの溶出量が増加していることを表すものと考え

えられる。また溶出曲線が原点を通らないことに関しては、牛血を回路に充填してから循環までの間に DEHP の溶出が起きていたことによる可能性がある。従って、ヘパリン回路の DEHP 溶出は 6 時間め以降も増加傾向にあると考えられ、24 時間連続して循環を行う補助循環においては、FDA が公表した非経口の場合の TI ( $0.6\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) を大きく超えるものと思われる。

今回の測定結果では小児をモデルとした人工心肺回路につき評価したが、この場合には、TDI を超える曝露量となることがわかる。しかし、人工心肺回路を使用する場合は、患者が生死に関わる重篤な場合が多く、PVC 以外の回路素材は使われていないことから、ISO10993-17 に基づくリスク評価においては Benefit factor を採用する必要があると考えられる。人工心肺回路は成人での使用がはるかに多く、その体重は今回の評価の 5 倍程度であるので、チューブ径の増加を考慮しても小児に比べその曝露リスクはかなり低下するものと予想される。また再度体外循環を行う可能性も比較的低い。従って、現状の人工心肺回路の使用が直ちに問題になるものとは思われないが、新生児においては更に曝露量が高くなると考えられるので、DEHP の曝露量を最小限にするよう注意が必要である。

### 4. 血液バッグ

今回算出の基礎とした実験結果は全血の保存によるものであったので、濃厚赤血球による溶出データを収集する必要がある。また、輸血を受ける患者群と輸血量に関する調査が必要と考えられる。

また、今回の保存期間は 1 週間であったので、最大 3 週間まで溶出データが必要である。

## E. 結論

### 1. 輸液セット及び延長チューブ

輸液セットにおいてサンディミュンを使用した場合に DEHP の曝露量が経口の TDI の下限値 ( $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) を超えるが非経口の TI ( $0.6\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) は超えない。

## 2. 血液透析回路

血液透析患者の DEHP 曝露量は経口の TDI の下限値を超えるが、非経口の TI は超えない。

## 3. 人工心肺回路

3時間の循環において、ノンコート及びヘパリンコート的人工心肺回路を使用した場合、患者の DEHP 曝露量は TDI 下限値を超えるが、非経口の TI は超えない。また 6時間の循環においては、ノンコート的人工心肺回路を使用した場合に、非経口の TI をも超える。

## 4. 血液バッグ

全血の 4℃、1週間保存において 2.5L 輸血による患者曝露量は、TDI の下限値を超えるが非経口の TI (0.6mg/kg/day) は超えない。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

該当なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし。

## I. 参考文献

- 1) AdvaMed 21-Day repeat dose male reproductive tract study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) administered either intravenously or orally to rats starting at neonatal age 3-5 days, with satellite recovery group through 90 days of age. Study number 11947. (2001)
- 2) AdvaMed Allegations and Facts: Human Exposure to DEHP (1999) <http://www.advamed.org/publicdocs/allegations&facts7-26-00.pdf>
- 3) ATSDR. Toxicological Profile for

di(2-ethylhexyl) phthalate (Update) (Draft). U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2000)

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.html>

- 4) Baxter The Use of DEHP in Medical Devices. (1999)

<http://www.baxter.com/investors/citizenship/environmental/issues/dehp.html>

- 5) Baxter Histopathological evaluation of testes from neonatal male rats and rabbits treated with saline or approximately 62 mg/kg Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) in 4% Bovine Serum Albumin (BSA) During Postnatal Days 3-21 (Rats) or 14-42 (Rabbits). Study number TP062830535. (2000)
- 6) CERHR CERHR Evaluation of Di (2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE, (2000) Final Draft

<http://cerhr.niehs.nih.gov/news/DEHP-final.pdf>

- 7) CSTE, Opinion on the results of the Risk Assessment of Bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). Report version: Human Health, September 2001. Opinion expressed at the 29th CSTE plenary meeting, Brussels, 09 January 2002

[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out141\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out141_en.pdf)

- 8) David R.M., Moore M.R., Finney D.C., and Guest D. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicol Sci, Jun; 55(2):433-443. (2000)

- 9) EPA IRIS databace <http://www.epa.gov/iris/subst/0014.htm>

- 10) FDA, Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. September 4 (2001)

<http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc>

- .pdf
- 11) Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Del Prete D, Bonfante L, Bazzato G, Gambaro G Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 33(1):105-10. (1999)
  - 12) Garvin PJ, Schmidt JG, Wallin RF Safety evaluation of plasma solutions of Di-2ethylhexyl phthalate injected intravenously in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 37(1): 99. (1976)
  - 13) Gray T.J.B., and Butterworth K.R. Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch Toxicol Suppl*, 4:452-455. (1980).
  - 14) Greener, Y., Gillies, B., Wienckowski, D., Schmitt, D., Woods, E., and Youkilis, E. Assessment of the safety of chemicals administered intravenously in the neonatal rat. *Teratol.* 35:187-194. (1987)
  - 15) HEALTH CANADA EXPERT ADVISORY PANEL ON DEHP IN MEDICAL DEVICES, Final Report 2002 January 11  
[http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advcomm/eap/dehp/eap-dehp-final-report-2002-jan-11\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advcomm/eap/dehp/eap-dehp-final-report-2002-jan-11_e.pdf)
  - 16) Huber, W.W., Grasl-Kraup, B., and Schulte-Hermann, R.. Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl)phthalate in rodents and its implications on human risk. *Critical Reviews in Toxicology* 26(4):365-480. (1996)
  - 17) IARC Cancer Monograph VOL.: 77 (2000) (p. 41)  
<http://193.51.164.11/htdocs/monographs/Vol77/77-01.html>
  - 18) ISO/DIS 10993-17.2 Biological evaluation of medical devices — Part 17: Method for the
  - 19) Jacobson, M.S., Kevy, S.V., and Grand, R.J. Effects of a plasticizer leached from polyvinyl chloride on the subhuman primate: a consequence of chronic transfusion therapy. *J Lab Clin Med*, 89:1066-1079. (1977).
  - 20) J. Jagers, I. R. Shearer, R. M. Ungerleider, CARDIOPULMONARY BYPASS, p633-661
  - 21) Karle, V. A.; Short, B. L.; Martin, G. R.; Bulas, D. I.; Getson, P. R.; Luban, N. L. C.; O'Brien, A. M.; Rubin, R. J.: Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate, *Crit. Care Med.*, Vol. 25, No.4 p696-703
  - 22) Koop CE, Juberg DR, Benedek EP, Brecher RW, Brent RL, Cole P, Corn M, Covello V V, Downes TW, Gad SC, Gold LS, Guengerich FP, Higginson J, Konemann WH, Lamb IV JC, Lioy PJ, Lundberg GD, Thompson KM. A Scientific Evaluation of Health Effects of Two Plasticizers Used in Medical Devices and Toys: A Report from the American Council on Science and Health. *MedGenMed* E14. (1999)  
<http://www.acsh.org/press/releases/viny/toys062199.html>
  - 23) Kurata, Y., Kidachi, F., Yokoyama, M., Toyota, N., Tsuchitani, M., and Katoh, M. Subchronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol. Sci.* 42, 49-56. (1998).
  - 24) Lamb J. C. IV, Chapin R. E, Teague J, Lawton A. D, Reel J. R, reproductive effect of four phthalic