

様に D では 1 週間の総 DBP 溶出量は約 4.5 mg/g レジンとなり、治療に 1 g を使用したとすると成人の推定一日摂取量は 17.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、体重 20 kg の子供では推定一日摂取量は 32.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となった。これらの推定一日摂取量は、各国の現在の TDI に比較して低値ではあるが、粉液比を 2 未満にすると子供の推定一日摂取量は EC の TDI に近い値になる懸念が推測される。加えて、歯科材料からの DBP 推定一日摂取量は食品からの摂取量 (0.007~7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) に比べて多いと考えられる。

米国ではポリソルベート 80 を食品添加物としてアイスクリームやシャーベットなどに最大 0.1% 添加してもよいことや酵母の脱泡剤として最大 4% も使用することができる。加えて口腔カンジダ症や食道カンジダ症などで使用されている医薬品の添加物としてポリソルベート 80 などが使用されているので、ポリソルベート 80 存在下におけるレジン系仮封材からの DBP 溶出量について検討を加えた。浸漬 24 時間での総 DBP 溶出量はポリソルベート 80 の濃度に依存して増加した。一方、MBP 検出量はポリソルベート 80 の濃度に依存して減少し、0.5% で 2 時間唾液浸漬では MBP は検出限界値以下であった。これはポリソルベート 80 による唾液中のエステル加水分解酵素の失活によるものと考えられる。ポリソルベート 80 のような可溶化剤などにより DBP 溶出量が増加することが推測される。0.5% ポリソルベート 80 含有唾液に硬化体を浸漬すると 1 日で DBP 総溶出量は約 1.4 mg/g レジンとなるので 1 g を治療に使用したとすると 1 日で 1.4 mg 溶出されたことになる。この値はポリソルベート 80 不含有唾液に 1 週間浸漬した硬化体からの DBP 総溶出量 (約 1.6 mg/g レジン) に匹敵する量である。体重 20 kg の子供に治療に使用した量を 1 g とすると、約 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となり、各国の仮の TDI に等しいかそれ以上の値となる。これらの結果から現時点では歯科材料からの溶出による重篤な健康障害を来すとは考えに

くい。しかし、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品などからの DBP 摂取量が多いことから、DBP の摂取を極力少ないことが望ましい患者に対しては、レジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

④可塑剤の臍帯血造血幹細胞エストロゲンレセプター発現に及ぼす影響

臍帯血造血幹細胞が移植時までの一連の過程において使用するバッグには、「血液保存バッグであること」という以外には規定がない。そのため、利便性、経済性に優れている軟質 PVC 製血液バッグが汎用されている。しかし、軟質 PVC 製血液バッグには、生体影響が懸念されている DEHP が可塑剤として添加されており、これが溶出することが報告されている。従って、臍帯血造血幹細胞を軟質 PVC 製血液バッグに保存した際に、DEHP が溶出し、臍帯血造血幹細胞の分化および増殖に何らかの影響を及ぼすことを危惧した。臍帯血造血幹細胞がエストロゲン様作用を受ける場合の機序を探るために、 $\text{ER}\alpha$ 、 $\text{ER}\beta$ の存在の有無について RT-PCR 法と電気泳動法により検討した。その結果、臍帯血造血幹細胞には、mRNA レベルで $\text{ER}\alpha$ 、 $\text{ER}\beta$ が発現していることが確認できた。その 2 種の ER のサブタイプに対する作用を、MCF-7 ヒト乳癌細胞による経時変化を検討したところ、DEHP は E とビスフェノール A と同様に $\text{ER}\alpha$ を up-regulation するが、 $\text{ER}\beta$ に対する up-regulation 作用は DEHP のみにおいて認められなかった。

このようにサブタイプ特異的な作用の性質によって、DEHP のエストロゲン様作用の弱さがもたらされている可能性が示唆された。さらに、mRNA レベルでの検討が必要である。

E. 結論

①プラスチック製医療用具からの可塑剤溶出量の評価に関する研究

薬剤の物理化学的性質（可溶化力，電気伝導度，静的接触角）から DEHP 溶出量を簡易に予測することができることが判明した。静的接触角の測定は，比較的高価な装置であるが，容易かつ迅速に測定でき，しかも必要な試料も少量ですむため，医療現場におけるリスク評価の一手法として応用が期待できる。

②プラスチック製医療器具に使用される可塑剤の動態解析

LC/MS/MS を用いて MEHP および DEHP の測定法を開発した。正常なヒト血清中の MEHP および DEHP の濃度は，それぞれ 5 および 10 ppb 以下であった。一方，輸血バッグに保存した履歴のある血漿からは，MEHP および DEHP がそれぞれ，770 および 14000 ppb であった。これは，採血から血漿の調製および保存の過程で混入したと推測される。

③歯科材料中の溶出動態に影響する要因の解析

唾液に浸漬した粘膜調整材やレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ，DBP と MBP が検出され，その推定一日摂取量は食品のそれに比べて高く，子供の治療に使用した場合の推定一日摂取量は，TDI に近似していた。レジン系仮封材をポリソルベート 80 含有唾液に浸漬すると，その濃度に依存して DBP 総溶出量が増加したが，MBP 量はその濃度に依存して減少した。現時点では歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい。

④可塑剤の臍帯血造血幹細胞エストロゲンレセプター発現に及ぼす影響

DEHP は E2 添加時と同様に臍帯血造血幹細胞に対して，その増殖を促進させ，また，増殖に従い CFU-GM への分化を促進し，BFU-E への分化を抑制する傾向がみられた。さらに，臍帯血造血幹細胞は mRNA レベルでの検討により ER α ，ER β を持つ

ことを確認できた。

次に，DEHP のエストロゲン活性に対する遺伝子レベルで検討した結果，ER β の発現において，DEHP では，E2，BPA の及ぼす影響と異なる傾向を示すこと，また ER α の発現において，DEHP は濃度により ER α を介したエストロゲン活性を持つ可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) K. Inoue, T. Higuchi, F. Okada, H. Iguchi, Y. Yoshimura, A. Sato and H. Nakazawa. The validation of column-switching LC/MS as a high-throughput approach for direct analysis of di(2-ethylhexyl)phthalate released from PVC medical devices in intravenous solution. J. Pharm. Bio. Anal. 31: 1145-1152 (2003)

2. 学会発表

- 1) 靛島由二. 医療用具と環境ホルモン. 第 11 回医療廃棄物研修会 (2003 年 3 月).
靛島由二, 松田りえ子, 林 謙, 矢上 健, 土屋利江. 血液接触型プラスチック製医療用具からの可塑剤溶出と安全性評価. 日本薬学会第 123 年会 (2003 年 3 月).
- 2) 井之上浩一, 樋口多恵, 川口 研, 小林直, 吉村吉博, 中澤裕之, 佐藤温重. 医療用ポリ塩化ビニル製チューブの安全性情報・評価. 日本薬学会第 123 年会 (2003 年 3 月).
- 3) 樋口多恵, 井之上浩一, 岡田文雄, 井口博文, 靛島由二, 佐藤温重, 吉村吉博, 中澤裕之. ポリ塩化ビニル製医療用具からの可塑剤 Di(2-ethylhexyl) phthalate 溶出に関する動態評価. 日本薬学会第 123

年会。(2003年3月)。

- 4)堀田明子, 村野孝代, 和泉俊一郎, 牧野恒久, 吉村吉博, 中澤裕之
ポリ塩化ビニル製医療用具の安全性評価
(第3報):コロニーアッセイ法によるフタル酸エステル類の評価. 第122年会日本薬学会(2003年3月)
- 5)堀田明子, 和泉俊一郎, 森恵生, 村野孝代, 吉村吉博, 中澤裕之, 牧野恒久

ヒト造血幹細胞, 末梢血リンパ球の増殖とプロラクチン; 血液バッグからのフタル酸エステルの効果について. 日本下垂体研究会第17回学術集会(2003年8月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし,

Ⅲ. 分担研究報告書

1. 高分子医療用具からの可塑剤溶出量の 評価に関する研究－DEHP溶出量の予測－

主任研究者	中澤 裕之	星薬科大学 薬品分析化学教室
分担研究者	薮島 由二	国立医薬品食品衛生研究所
協力研究者	吉村 吉博	星薬科大学 薬品分析化学教室
	井之上浩一	星薬科大学 薬品分析化学教室
	樋口 多恵	星薬科大学 薬品分析化学教室
	長谷川千恵	国立医薬品食品衛生研究所
	松田りえ子	国立医薬品食品衛生研究所
	林 謙	国立医薬品食品衛生研究所

分担研究報告書

「高分子医療用具からの可塑剤溶出量の評価に関する研究」

－ DEHP 溶出量の予測 －

主任研究者	中澤 裕之	星薬科大学 薬品分析化学教室
分担研究者	齋島 由二	国立医薬品食品衛生研究所
協力研究者	吉村 吉博	星薬科大学 薬品分析化学教室
	井之上浩一	星薬科大学 薬品分析化学教室
	樋口 多恵	星薬科大学 薬品分析化学教室
	長谷川千恵	国立医薬品食品衛生研究所
	松田りえ子	国立医薬品食品衛生研究所
	林 謙	国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：本研究では、ポリ塩化ビニル (PVC) 製医療用具から溶出する可塑剤（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル, DEHP）量を同用具に適用する医薬品の物性を指標として予測する簡易評価法の開発を試みた。2種類の脂溶性医薬品および3種類の界面活性剤の脂溶性色素溶解力、電気伝導度およびPVCシートに対する静的接触角を測定し、各種薬剤が示すDEHP溶出力と比較検討した結果、これら3種類の物性はDEHP溶出力と密接な関連性を有することが確認された。本成績から、PVC製医療用具からのDEHP溶出量は煩雑な溶出実験を行うことなく、薬剤の物性を測定することにより容易に予測できることが明らかとなり、医療現場における安全対策の一助として応用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ポリ塩化ビニル (PVC) 製医療用具は、耐久性や血液適合性などに優れていることから医療の場で広く用いられている。しかし、PVC樹脂に柔軟性を与えるために添加される代表的な可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) は、齧歯類に対して精巣毒性や発生毒性を示すことが確認されている。PVC製医療用具に含まれるDEHPはPVC分子と化学的に結合されていないため、血液、脂溶性医薬品、経口・経腸栄養剤などを介して容易に体内に取り込まれる。このように、医学的治療において患者は比較

的多量のDEHPに曝露される可能性があることが指摘されており、現在、DEHPに対する感受性が高いと考えられているリスク患者グループ（胎児、新生児、小児、妊婦）を中心とした健康被害が危惧されている。

PVC製医療用具からのDEHP溶出量を評価した報告は比較的多い。例えば、PVC製医療用チューブおよび点滴セットを用いて脂溶性注射剤を患者に投与する際、可塑剤として含有されているDEHPが医薬品溶液中に溶出し、患者体内に取り込まれることが知られている¹⁻³⁾。その他、米国FDA (Center for Devices and Radiological Health, U.S.

Food and Drug Administration)⁴⁾ および Health CANADA⁵⁾ は、現在までに報告された様々な知見を利用して、PVC 製医療用具を用いた治療における DEHP 曝露に関するリスク評価を詳細に行っている。

このような背景の中、厚生労働省は日本において使用されている代表的な PVC 製医療用具からの DEHP 溶出量、同用具の必要性、緊急性、適用期間、リスク患者グループへの適用の有無や代替用具の存在の有無などを総合的に考慮して PVC 製品の再リスク評価を行った。その結果、平成 14 年 10 月に厚生労働省は、より良い医療行為を患者に提供するための重要な参考情報として、リスク患者グループへの PVC 製医療用具の適用に関する注意喚起や推奨事項を関係団体に通知するに至った⁶⁾。また、製薬業界に対しては PVC 製医療用具を介して脂溶性医薬品や栄養剤を適用する際の DEHP 溶出量を自主的に点検するよう要請している⁷⁾。

医学的治療に伴う患者の DEHP 曝露量を把握するためには溶出実験を行う必要がある。しかし、同実験には高価な装置と高い分析精度が要求されると共に、DEHP は試薬や環境中にも存在するため、分析試料の調製にも細心の注意を要する⁸⁾。そこで、このような煩雑な溶出試験を行うことなく、医療現場において容易且つ迅速に DEHP 溶出量を評価することが可能となれば、患者の安全確保に関して非常に有益である。

pH や有機溶媒含量の異なる溶液、並びに数種の界面活性剤溶液による PVC 製容器からの DEHP 溶出量を測定した D. R. Jenke の報告⁹⁾に示されているように、PVC 製医療用具からの DEHP 溶出は、適用する医薬品溶液の性質に大きく影響される。そこで本研究では、PVC 製品に適用する医薬品の脂溶性色素溶解力、電気伝導度および PVC シートに対する静的接触角を指標として DEHP 溶出量を予測する簡易評価法を確立することを

目的とし、医療現場における安全性確認の一手法として応用する可能性を検討した。

B. 研究方法

1. 材料および試薬

血液バッグ用 PVC シート (テルモ社製) は、縦 1 cm, 横 3 cm, 厚さ 0.4 mm に型抜いて使用した。医薬品としては、サンディミュン®注射液 (シクロスポリン: ノバルティスファーマ社製)、プログラフ®注射液 (タクロリムス水和物: 藤沢薬品工業社製) を用いた。これらの医薬品は両社より研究用試料として提供された。界面活性剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (HCO-60), ポリソルベート 80 (Tween® 80) およびラウリル硫酸ナトリウム (SDS) を用いた。DEHP および DEHP-d₄ 標準品は関東化学から購入した。ヘキサンおよびメタノールはフタル酸エステル分析用グレード (関東化学), ジエチルエーテルはダイオキシシン類分析用グレード (和光純薬), また、抽出溶液希釈用の蒸留水としては HPLC グレード (和光純薬) を使用した。塩析にはフタル酸分析用塩化ナトリウムを使用し、脱水用試薬としては、PCB・フタル酸試験用無水硫酸ナトリウム (和光純薬) を用いた。実験に用いた全てのテフロン製, ガラス製, 金属製器具類は 250°C で 10 時間以上加熱した後使用した。

2. 可溶化力

脂溶性色素としては、スダンⅢ (純度 95%: シグマ・アルドリッチ), メチルイエロー (特級: 和光純薬) および 1,4-ジアミノアントラキノン (純度 98%: 東京化成工業) を用いた。各色素 5 mg に種々の濃度の医薬品および界面活性剤を 1 ml 添加し、10 分間超音波処理を行った後、遠心分離 (3,000 rpm x 10 min) した。上清をメンブランフィルター (ポアサイズ 0.2 μm) により濾過

した後、その 0.1 ml を 96 穴プレートに分注し、 μ Quant (BIO-TEK INSTRUMENTS 社製) を用いて 530 nm (スダンⅢ)、450 nm (メチルイエロー) および 590 nm (1,4-ジアミノアントラキノン) における吸光度を測定した。

3. 静的接触角

種々の濃度の薬剤 (10 μ l) を PVC シート上に滴下し、90 秒後に同液滴の高さと幅を ERMA 接触角測定器 (G-1-1000) を用いて測定し、以下の計算式から接触角 (δ) を求めた。

$$L^2 = (w/2)^2 + (1-h)^2$$

$$\sin \delta = (w/2)/L$$

L: 液滴の半径 (mm)

w: 液滴の幅 (mm)

h: 液滴の高さ (mm)

δ : 接触角

3. 電気伝導度

種々の濃度の薬剤溶液を調製し、各溶液の電気伝導度を COS 伝導率メーター (CEH-12) を用いて測定した。

4. DEHP 溶出試験

種々の濃度の試験液 (医薬品および界面活性剤溶液) 5 ml に PVC シートを浸析し、室温下、2 時間振とう抽出した。抽出液 0.1 ml をサンプリングし、最終容量 2 ml になるように蒸留水を加え、食塩および 50 ppb の DEHP-d₄ ジエチルエーテル溶液 5 ml を添加した後、30 分間振とう抽出した。遠心分離 (3,000 rpm x 10 min) 後、有機層を採取し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、GC-MS 用試料とした。本抽出法による DEHP 回収率は DEHP-d₄ 絶対検量線 (0.1 - 50 ppb) を用いて計算した。DEHP の定量は DEHP/

DEHP-d₄ 絶対検量線 (0.1 - 200 ppb/50 ppb) を用いて行った。また、バックグラウンド解析を行い、検量線の補正を行った。

5. GC-MS 分析条件

表 1 に GC-MS 分析条件を示した。質量分析装置としては磁場型高分解能質量分析計 JEOL JMS700 を使用し、分解能 3,000 で測定した。得られた SIM クロマトグラムはテキスト変換後、FUMI (Function of Mutual Information) 理論を実践するプログラム TOCO (Total Optimization of Chemical Operations) を使用して解析した。

6. 倫理面への配慮

本研究では、ヒトおよび動物由来の組織、臓器、細胞および血液などを使用していないため、特段、倫理面に配慮していない。有機溶媒の取り扱いと廃棄は国立医薬品食品衛生研究所・有害物質等取扱規定に従って行った。

C. 研究成果

1. 分析精度と DEHP 回収率

DEHP-d₄ 絶対検量線および DEHP/DEHP-d₄ 絶対検量線を図 1 と図 2 に示した。DEHP-d₄ 絶対検量線の相関係数は 0.9941 であった。同検量線を利用して検出限界 (LOD) と定量限界 (LOQ) を TOCO により解析した結果、LOD は 0.05 ppb、LOQ は 0.16 ppb であった。50 ppb の DEHP-d₄ を内標準物質として使用した際のバックグラウンド解析を行った結果 (図 3)、1.9 ± 0.2 ppb の DEHP が検出されたことから、DEHP の実質的な LOD と LOQ は、2.5 ppb および 4.0 ppb であることが判明した。バックグラウンド値に基づきブランク補正を行って作成した DEHP/DEHP-d₄ 絶対検量線の相関係数は、0.9999 であり、精度の高い分析を行うことが可能であることが確認された。また、内標準物質として添加

した DEHP-d₄ (50 ppb) の回収率を DEHP-d₄ 絶対検量線から計算した結果、本実験で使
用した抽出法における DEHP 回収率は 98.5
±8.0 であることが明らかになった。

2. DEHP 溶出力の測定

PVC シートからの DEHP 溶出試験結果を図
4 に示した。本実験で使用した薬剤の濃度
と DEHP 溶出力には明確な関連性が認めら
れ、薬剤濃度の上昇に伴い濃度依存的に
DEHP 溶出力も増大されることが判明した。

3. 脂溶性色素溶解力の測定

図 5 に示すように、本実験で使用した 3
種類の色素は、いずれも医薬品濃度に依存
して吸光度が顕著に上昇する傾向が見られ
た。また、界面活性剤溶液においても同様
な結果が得られた (図 5)。薬剤濃度の上昇
に伴う吸光度変化率は、メチルイエローが
最も高く、スダンⅢが最も低いことが確認
された。本結果から、3 種類の色素中では、
メチルイエローが薬剤の可溶化力の相違を
最も顕著に反映することが明らかになった。

4. 静的接触角の測定

PVC シートに対する各種薬剤の静的接触
角を測定し、その結果を指数近似曲線と共
に図 6 に示した。Tween® 80 を除く薬剤は
濃度上昇に従って PVC シートに対する親和
性が向上し、濃度依存的に接触角が小さく
なる傾向がみられた。一方、Tween® 80 の
場合、指数近似曲線は他の薬剤と同様の形
状を示したが、濃度上昇に伴い接触角が一
度上昇し、その後、再び低下する現象が見
られた。

5. 電気伝導度の測定

各種薬剤の電気伝導度を測定し、その結
果を図 7 に示す。サンディミュン®注射液、
HCO-60、Tween® 80 および SDS は、濃度上

昇に伴い、導電率が上昇することが確認さ
れた。中でもイオン性界面活性剤である SDS
は、濃度依存的に最も顕著に電気伝導度が
変動した。一方、プログラム®注射液の場合、
電気伝導度が非常に低く、薬剤濃度と導電
率間に顕著な関連性は認められなかった。

D. 考 察

本研究では、煩雑な溶出実験を行うこと
なく、PVC 製医療用具に適用する医薬品の
物理化学的性質から DEHP 溶出力を予測す
る簡易評価法の開発を試みた。その結果、
図 8-10 に示すように、各種薬剤の濃度変化
に伴う脂溶性色素溶解力、電気伝導度およ
び PVC シートに対する静的接触角の変動は、
PVC シートからの DEHP 溶出力と密接に関連
していることが明らかとなった。中でも、
薬剤の脂溶性色素溶解力の変動は、DEHP 溶
出力と最も高い関連性を有し、PVC 製医療
用具からの DEHP 溶出力を予測する上で非
常に有益な指標となることが示された。医
薬品の中には主薬自体が着色している製剤
も存在するが、薬剤の色調に応じて 3 種類
の色素を使い分けることにより、全ての医
薬品に適用できるものと思われる。PVC シ
ートに対する静的接触角も DEHP 溶出力を
予測する指標として利用可能であるが、静
的接触角を測定するためには比較的高価な
接触角測定装置が必要となるとともに、測
定データに多少のバラツキが観察される欠
点がある。電気伝導度の測定は、コスト的
に安価で最も容易に実行可能であるが、プ
ログラム®注射液のように伝導率が非常に
低い試料には適用できない欠点がある。ま
た、薬剤濃度の上昇に伴う静的接触角およ
び電気伝導度の変動は、DEHP 溶出力の変動
と比較して多少遅れる薬剤が存在すること
も確認された。今後、様々な医薬品の脂溶
性色素溶解力、電気伝導度および PVC シ
ートに対する静的接触角を測定し、これら 3

つの指標と DEHP 溶出力の関連性を統計的に評価する予定である。最終的には、PVC 製医療用具からの DEHP 溶出量を予測するマップを作製し、患者への DEHP 曝露に関する安全性評価の一助として利用することを目指す。

E. 結論

本研究により、薬剤の物理化学的性質(可溶化力、電気伝導度、静的接触角)から DEHP 溶出量を簡易に予測することができることが判明した。静的接触角の測定に比較的高価な装置が必要になる点を除き、いずれの指標も容易かつ迅速に測定できるとともに、実験を行うために必要な試料も少量で十分であることから、医療現場におけるリスク評価の一手法として応用できる可能性が強く示唆された。

F. 健康危険情報：特記事項なし

G. 研究成果

○論文発表

K. Inoue, T. Higuchi, F. Okada, H. Iguchi, Y. Yoshimura, A. Sato and H. Nakazawa. The validation of column-switching LC/MS as a high-throughput approach for direct analysis of di(2-ethylhexyl)phthalate released from PVC medical devices in intravenous solution. *J. Pharm. Bio. Anal.* 31 : 1145-1152 (2003)

○学会発表

齋島由二. 医療用具と環境ホルモン. 第11回医療廃棄物研修会 (2003年3月).

齋島由二, 松田りえ子, 林 讓, 矢上 健, 土屋利江. 血液接触型プラスチック製医療用具からの可塑剤溶出と安全性評価. 日本

薬学会第123年会 (2003年3月).

井之上浩一, 樋口多恵, 川口 研, 小林直, 吉村吉博, 中澤裕之, 佐藤温重. 医療用ポリ塩化ビニル製チューブの安全性情報・評価. 日本薬学会第123年会 (2003年3月).

樋口多恵, 井之上浩一, 岡田文雄, 井口博文, 齋島由二, 佐藤温重, 吉村吉博, 中澤裕之. ポリ塩化ビニル製医療用具からの可塑剤 Di(2-ethylhexyl) phthalate 溶出に関する動態評価. 日本薬学会第123年会 (2003年3月).

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

【参照文献】

- 1) B. Demore, J. Vigneron, A. Perrin, M.A. Hoffman, M. Hoffman: Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution. *J. Clin. Pharm. Therap.* 27 139-142 (2002)
- 2) T. Hanawa, E. Muramatsu, K. Asakawa, M. Suzuki, M. Tanaka, K. Kawano, T. Seki, K. Juni, S. Nakajima: Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration. *Int. J. Pharm.* 210 109-115 (2000)
- 3) K. Kambia, T. Dine, B. Gressier, A.F. Germe, M. Luyckx, C. Brunet, L. Michaud, F. Gottrand: High-performance liquid chromatographic method for the determination of di(2-ethylhexyl) phthalate in total parenteral nutrition and in plasma. *J. Chromatogr. B.* 755 297-303 (2001)
- 4) Center for Devices and Radiological

- Health, U.S. Food and Drug Administration (Web at <http://www.fda.gov/cdrh/newpg.html>.)
September (2001)
- 5) Health Canada Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices (Web at <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/whatsnew.html>)
January (2002)
- 6) 厚生労働省 (Web at http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s0006/txt/s0614-1_13.txt)
- 7) 厚生労働省通知 (医薬安発第 1017004 号)
- 8) K. Inoue, T. Higuchi, F. Okada, H. Iguchi, Y. Yoshimura, A. Sato and H. Nakazawa. The validation of column-switching LC/MS as a high-throughput approach for direct analysis of di(2-ethylhexyl)phthalate released from PVC medical devices in intravenous solution. *J. Pharm. Bio. Anal.* 31 1145-1152 (2003)
- 9) D.R. Jenke. Evaluation of model solvent systems for assessing the accumulation of container extractables in drug formulations. *Int. J. Pharm.* 224 51-60 (2001)

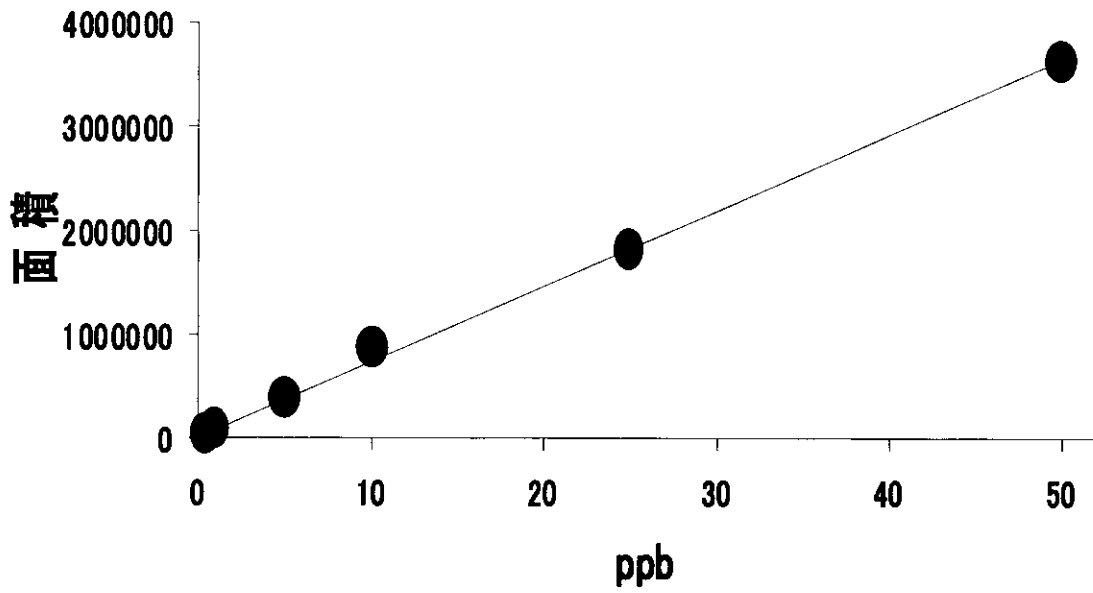


図1 DEHP-d₄絶対検量線

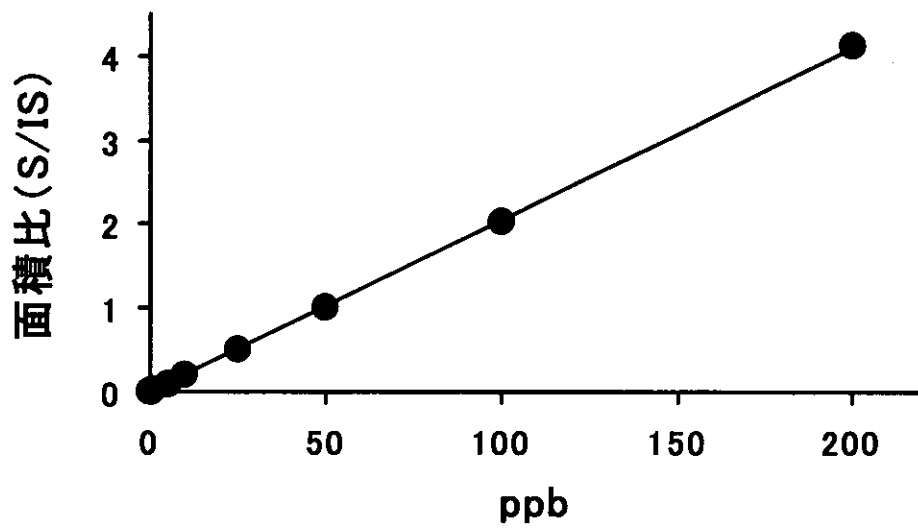


図2 DEHP/DEHP-d₄相対検量線

DEHP-d₄ 50 ppb 使用時
Selected Ion = 149.0240

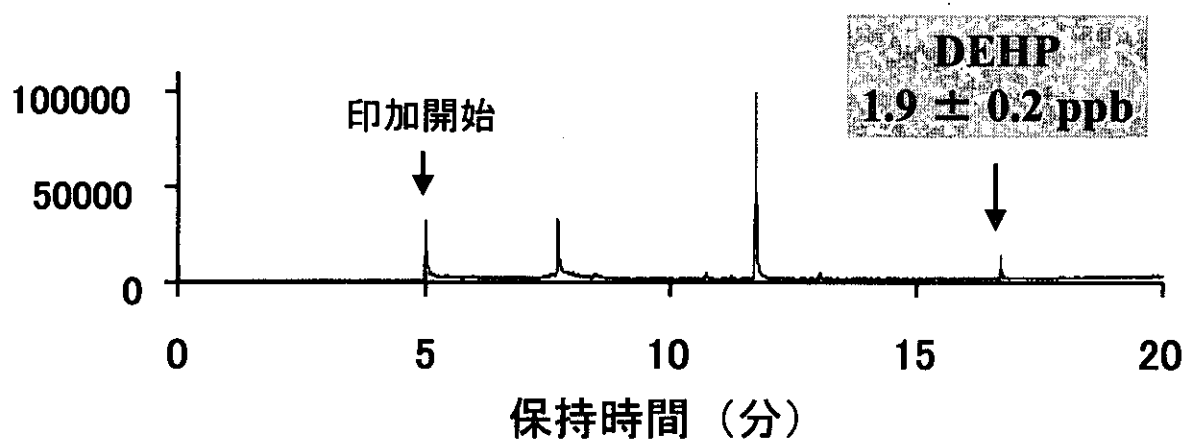


図3 DEHP-d₄のバックグラウンド

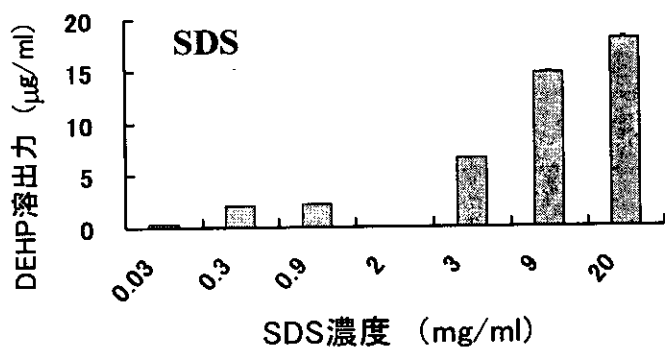
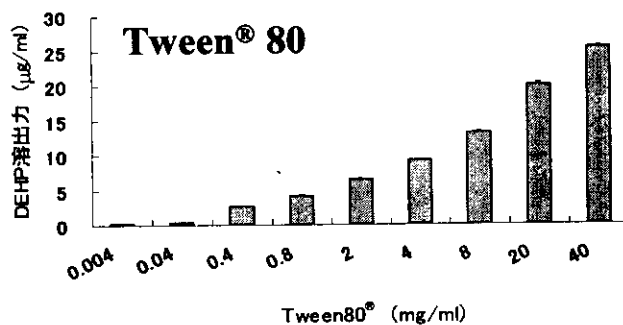
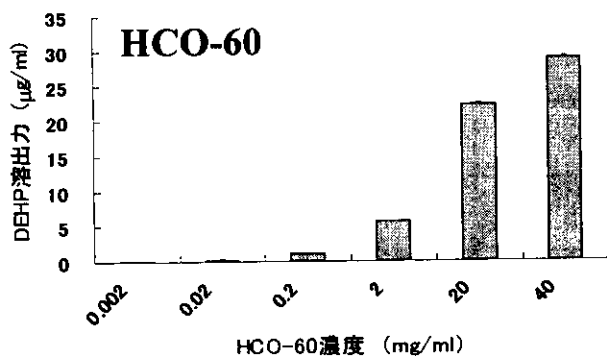
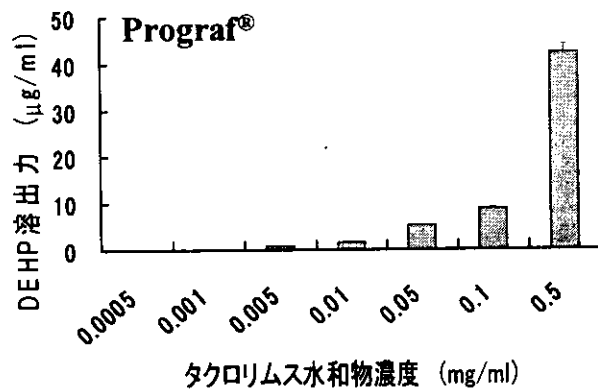
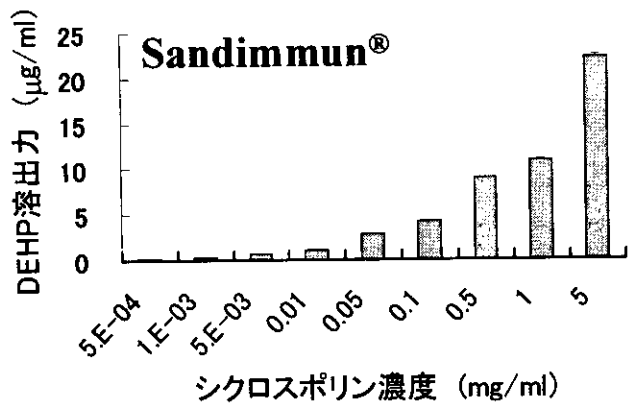


図4 PVCシートからのDEHP溶出試験結果

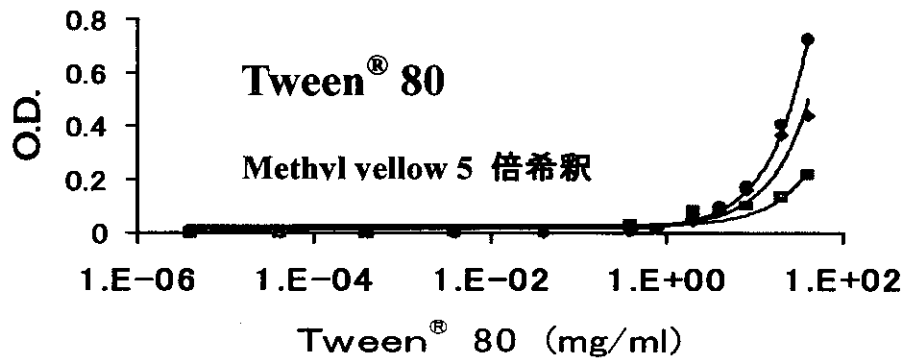
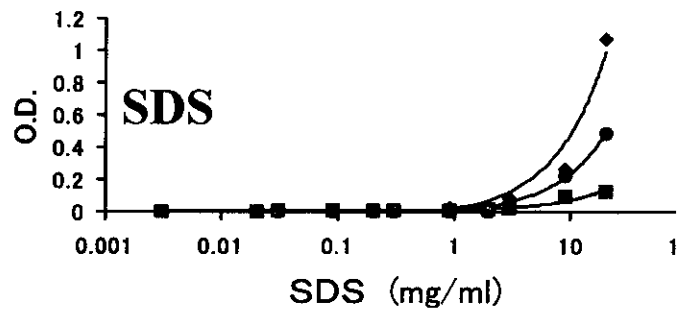
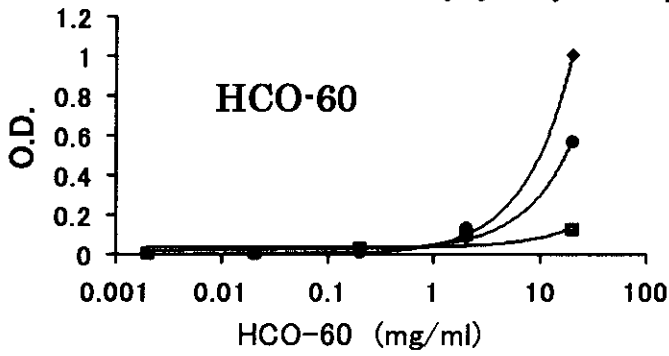
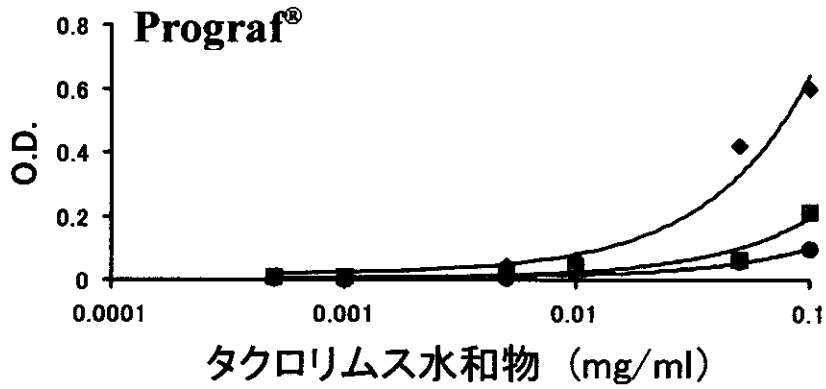
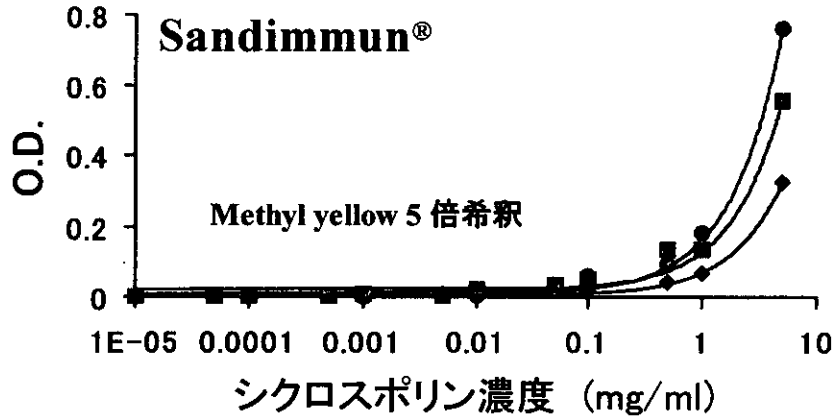


図5 脂溶性色素溶解力の測定結果

◆ Methyl yellow, ■ Sudan III, ● 1,4-diaminoanthraquinone

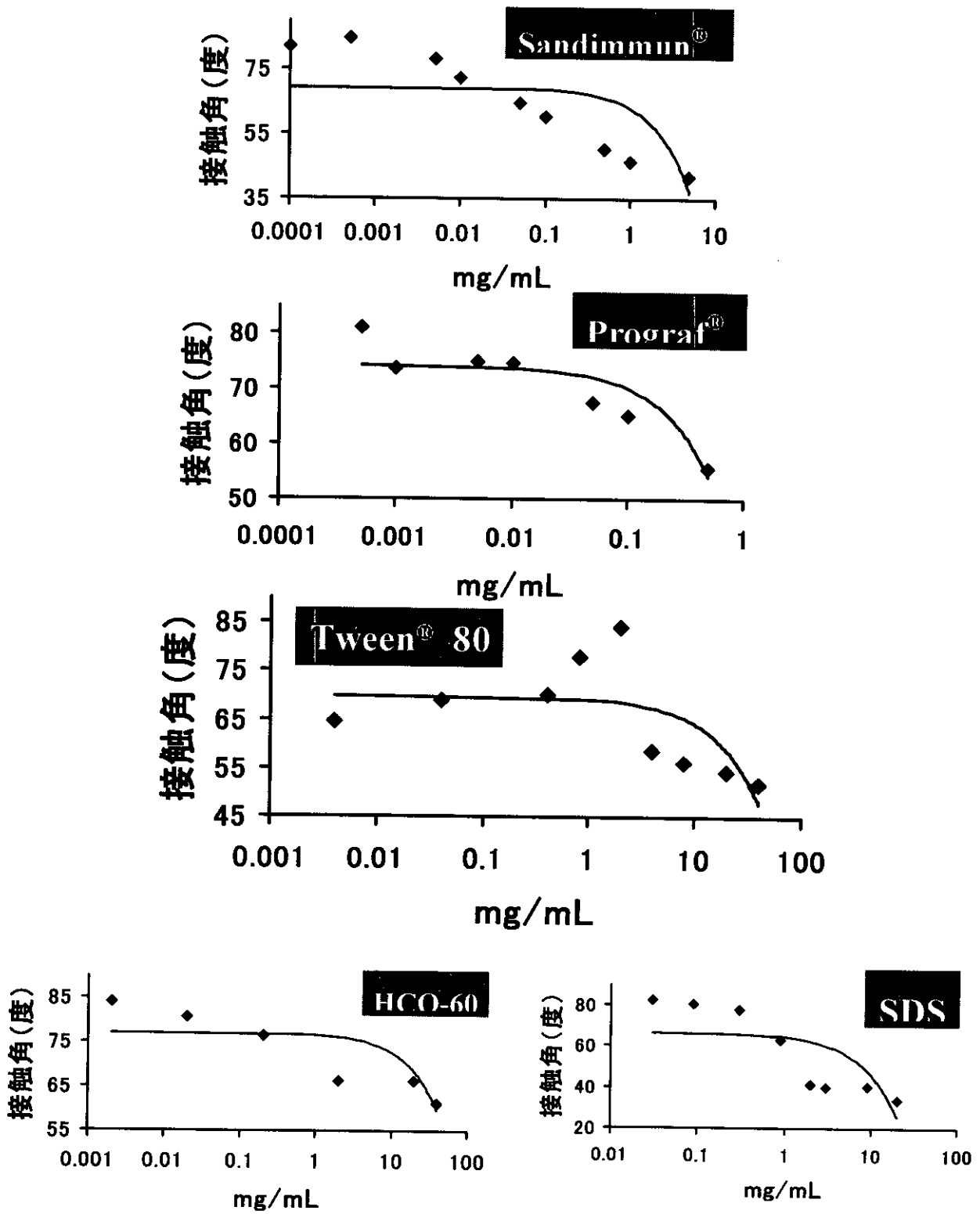


図6 静的接触角の測定結果及び指数近似曲線

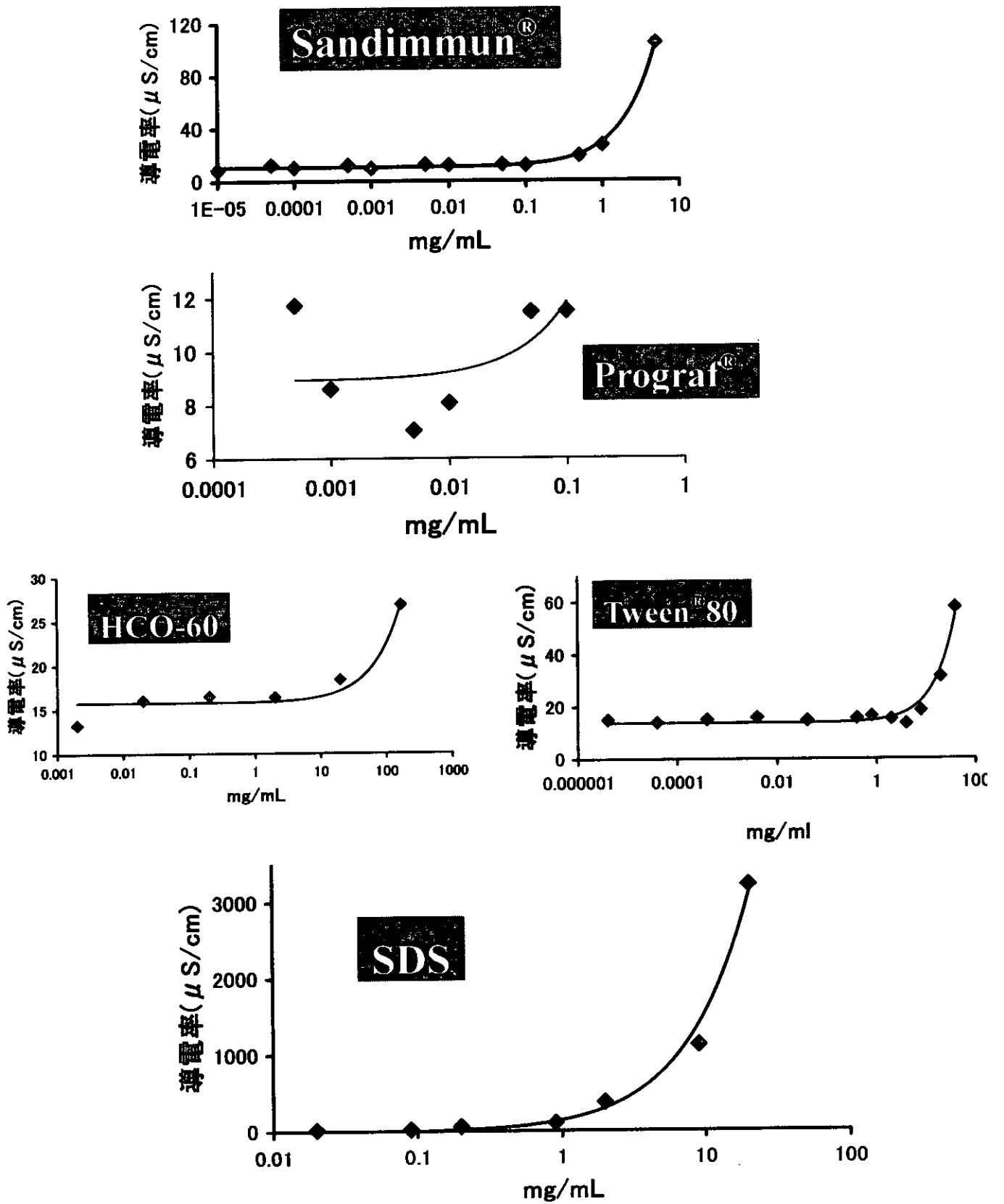


図7 電気伝導度の測定結果

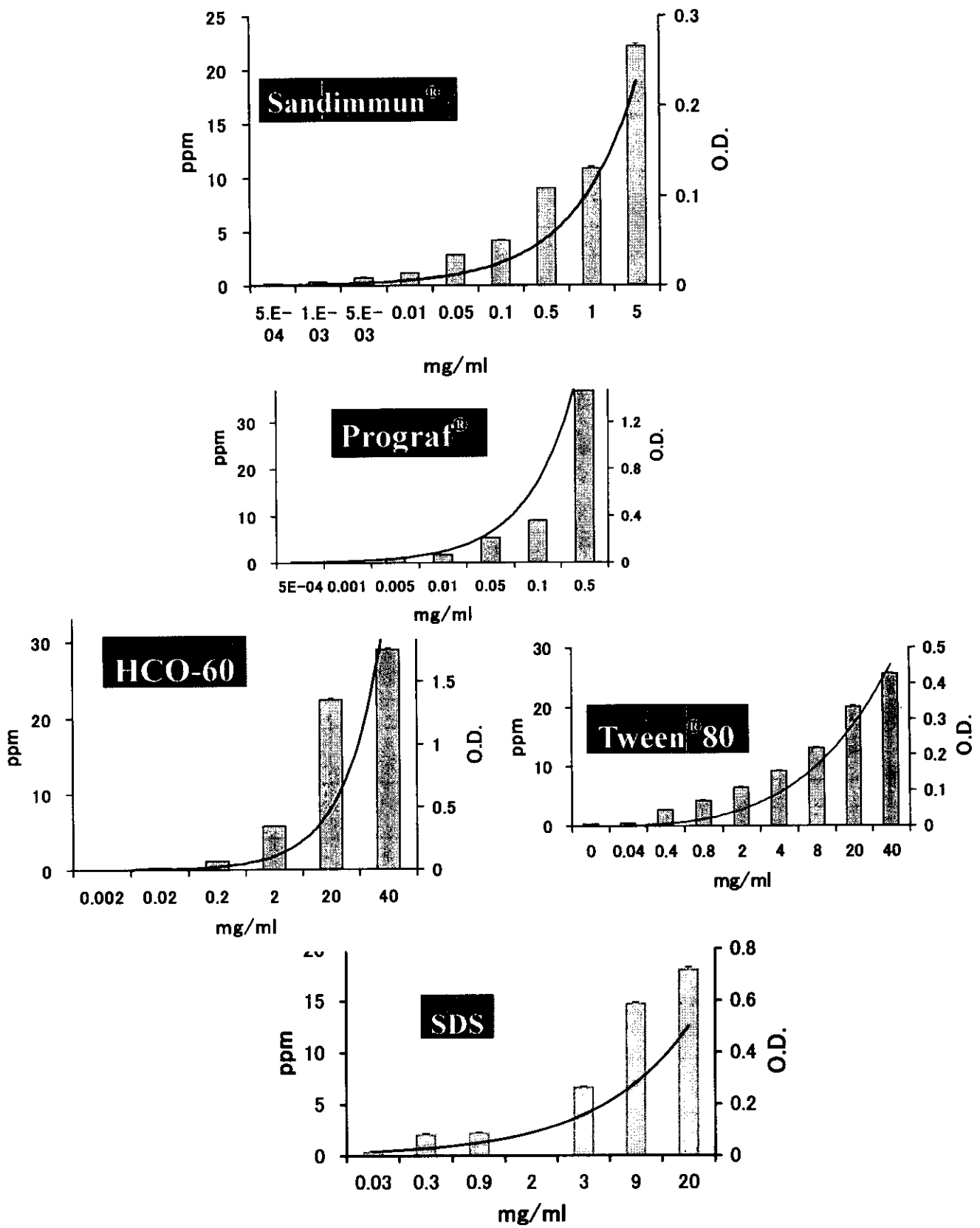


図8 脂溶性色素溶解力と DEHP 溶出力

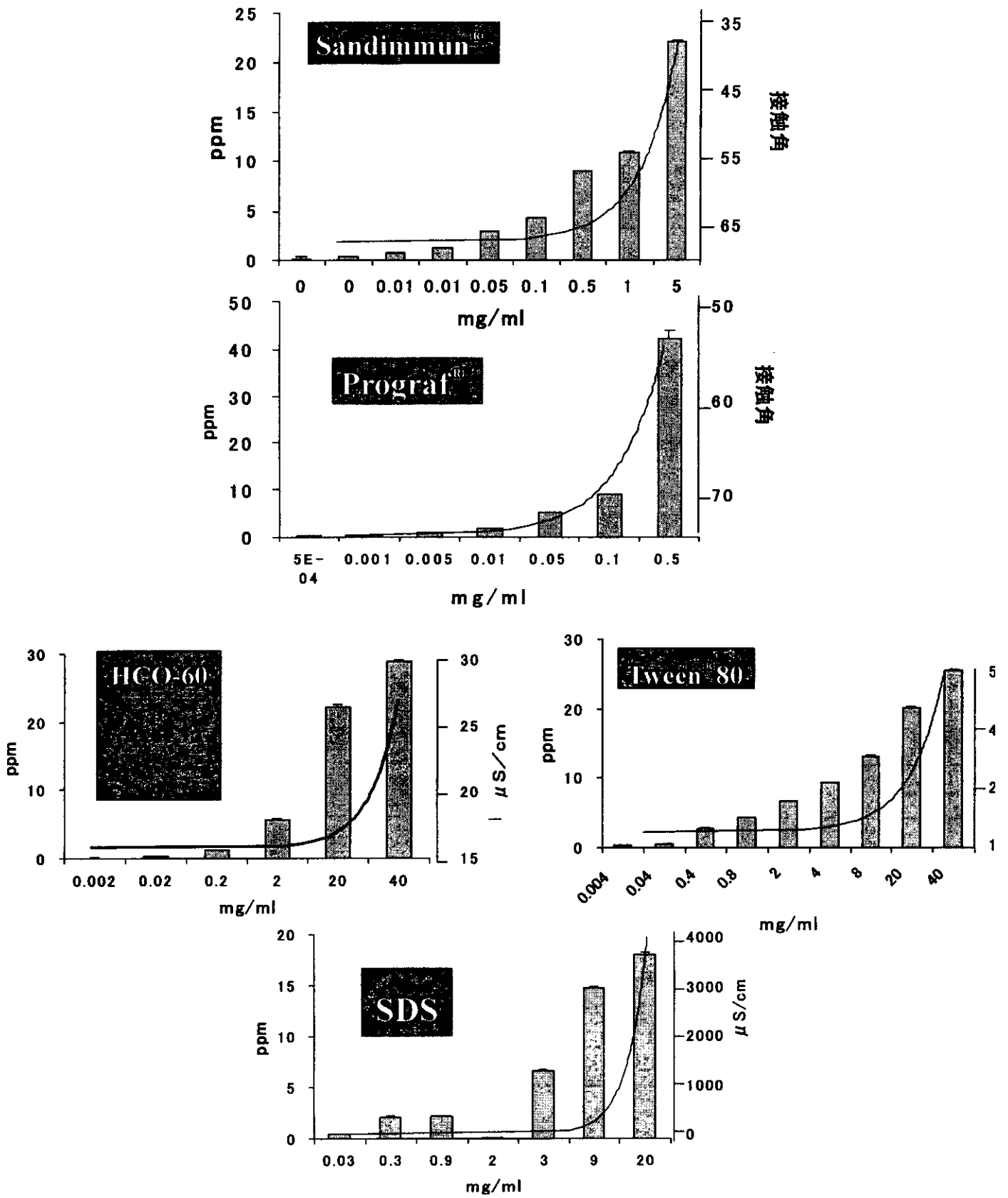


図9 電気伝導度と DEHP 溶出力

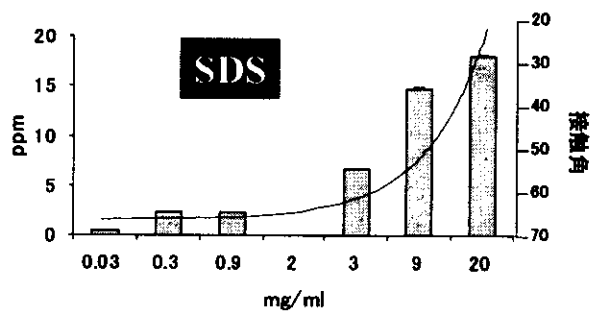
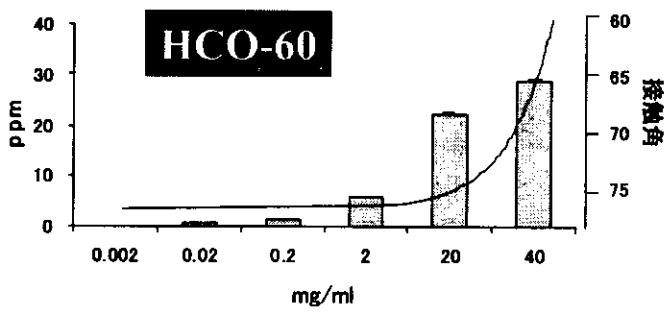
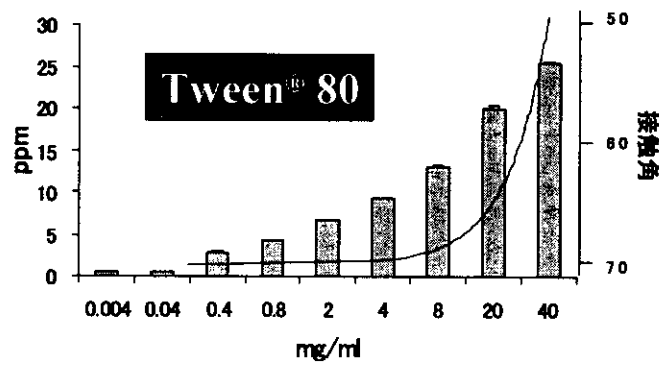
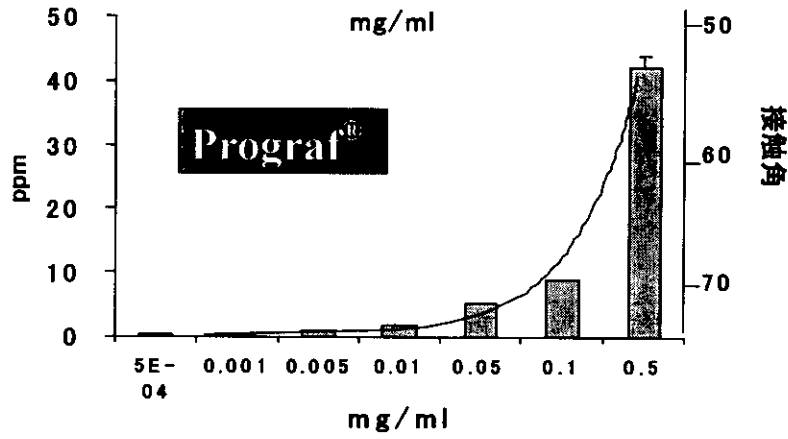
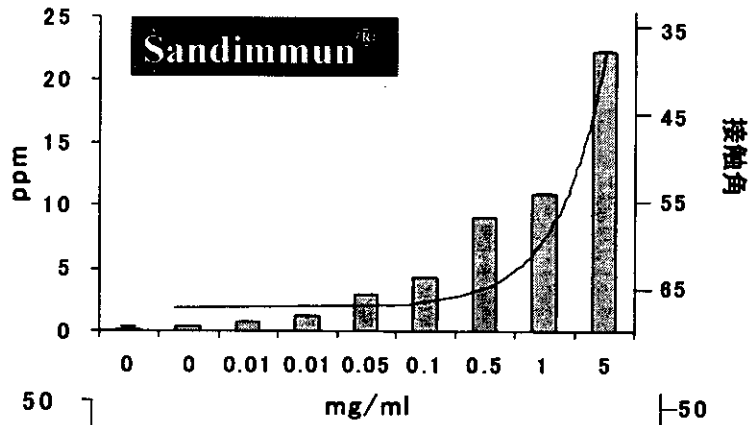


図 10 PVC シートに対する静的接触角と DEHP 溶出力
 □ DEHP 溶出量 - Methyl yellow 溶解力

Ⅲ. 分担研究報告書

2. DEHPの臍帯血造血幹細胞エストロゲン レセプター発現に及ぼす影響について

分担研究者 牧野 恒久