

定量限界 (LOQ) を TOCO により解析した結果、LOD は 0.09 ppb、LOQ は 0.30 ppb であった。50 ppb の DEHP-d<sub>4</sub> を内部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 (Fig. 2)、0.93 ± 0.31 ppb の DEHP が検出されたことから、DEHP の実質的な LOD と LOQ は 1.85 ppb および 4.01 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-d<sub>4</sub> 相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。

## 2-2. 全含量試験

溶出実験に使用した PVC チューブに含まれる DEHP の総量を検討した結果、同チューブは 32.9% の DEHP を含有していることが明らかになった。

## 2-3. PVC チューブからの DEHP 溶出試験

各医薬品を PVC チューブに封入し、1 時間緩やかに振とう抽出した際に溶出する DEHP 量を評価した。Table 7 に示したように、難溶性医薬品に分類された各種薬剤中、陽性対照であるサンディミュンに加え、ディプリバン、ロピオンおよびフロリッド F が非常に高い DEHP 溶出力を持ち、その他、プログラフ、ソービタ、ケイツー N およびホリゾンも PVC チューブから相当量の DEHP を溶出することが判明した。一方、他の分類に属する多くの医薬品は、pH 依存性医薬品に分類されたアレピアチン、DEHP 溶出が疑われるその他の医薬品に分類されたブミネートとノイアートを除き、治療に使用される実濃度では顕著な DEHP 溶出力を示さないことが明らかになった (Table 8-11)。

各種医薬品を使用した溶出実験における DEHP 平均回収率は 109.1 ± 46.1% であった。

## 3. 脂溶性色素溶解力の評価

PVC 製医療用具からの DEHP 溶出リスクを予測する指標として、医薬品の脂溶性色素 (メチルイエロー) 溶解力を測定した。Table 7 に示したように、難溶性医薬品に分類された注射剤中、顕著な DEHP 溶出力を持つサンディミュン、ディプリバン、ロピオン、フロリッド F、ケイツー N およびホリゾンは脂溶性色素溶解力も高いことが確認された。また、高い DEHP 溶出力を持つアレピアチンおよびブミネートの脂溶性色素溶解力は比較的高く (Table 8, 10)、一方、DEHP 溶出力を持たないその他の多くの薬剤の脂溶性色素溶解力は非常に低いことから (Table 7-11)、DEHP 溶出力と脂溶性色素溶解力の間には明らかな相関性が認められた。しかし、プログラフ、ソービタおよびノイアートの脂溶性色素溶解力は比較的低く、例外的に DEHP 溶出力を反映しない結果が得られた (Table 7)。

## 4. 静的接触角の評価

PVC 製医療用具からの DEHP 溶出リスクを予測する指標として、医薬品溶液の PVC シートに対する静的接触角を測定した。Table 7-11 に示したように、試験に供した多くの医薬品の PVC シートに対する静的接触角は 70 度から 80 度台であった。顕著な DEHP 溶出力を示した注射剤中、サンディミュン、フロリッド F、ホリゾンおよびアレピアチンは PVC シートとの親和性に優れ、いずれも 60 度以下の低い接触角を示した。一方、DEHP 溶出が認められたその他の医薬品の接

触角はPVCチューブからDEHPを溶出しない多くの薬剤と殆ど同等であることが明らかとなり、PVCシートに対する静的接触角とDEHP溶出力の間には明瞭な相関性が認められなかった。

#### D. 考察

本研究では、PVC製医療用具からのDEHP溶出リスクを予測する簡易評価法の有用性を確認するため、科学的根拠に基づいて選定した53種の医薬品のDEHP溶出力、脂溶性色素溶解力、PVCシートに対する静的接触を測定した。脂溶性色素としては、昨年度検討した3種類の色素（メチルイエロー、スダンⅢおよび1,4-ジアミノアントラキノン）中、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ていることから、本研究ではメチルイエローを選択した。また、電気伝導度も薬剤濃度に依存して変化するため、DEHP溶出を予測する指標となり得るが、低極性医薬品（例：プログラフ）や電解質医薬品（例：リンゲル液）など異種の医薬品間における相関性が期待できないことから、本研究ではDEHP溶出リスクを予測する指標として利用しないこととした。

臨床の場で使用されるPVC製輸液チューブの長さを3mと想定した時のDEHP溶出速度（Table 7-11）と各種医薬品の脂溶性色素溶解力の相関性をFig. 3に示した。同図に見られるように、試験に供した53品目の医薬品のDEHP溶出力と脂溶性色素溶解力との間には良好な比例関係が認められた。患者体重を50kgと想定して点滴静注時（1時間）および三方活栓経由の短時間静注時（5分間）のDEHP曝露量を算出した結果、

厚生労働省が設定したTDI値の上限を超えるDEHP溶出力を持つ医薬品は脂溶性色素溶解力も高いことが確認できた。また、多くの医薬品の脂溶性色素溶解力は非常に低値であり、DEHP溶出量も問題となる値ではなかった。これらの成績から、医薬品の脂溶性色素溶解力を指標とした簡易評価法は、PVC製医療用具からのDEHP溶出リスクを予測する方法として利用可能であり、医療現場における安全性確保のための一手段として応用できることが明らかとなった。

脂溶性色素溶解力を指標として、厚生労働省が設定したTDI値の上限を超えるDEHP溶出リスクを予測する閾値をAbs 0.8以上と設定した場合、本簡易評価法のDEHP溶出リスク予測精度は96.2%（51/53品目）となるが、プログラフとノイアートは、見かけ上、false negativeと判定される。このような現象が起こる原因としては、医薬品の脂溶性色素溶解性と比較して、PVC製品からのDEHP溶出には医薬品が持つDEHP溶解性に加え、PVC樹脂との親和性（浸透性）も重要な因子の1つになっているものと考えられる。また、本実験において測定した医薬品の脂溶性色素溶解力はメチルイエローを溶解させた医薬品溶液と医薬品溶液単独の450nmにおける吸光度の差として評価している。それ故、同波長により優先的に励起される物質が医薬品中に存在する場合、メチルイエローに基づく吸光度変化が阻害される可能性もあり得るものと思われる。吸収極大波長の異なる複数の色素を使用するか、或いは二波長分光光度計を使用して評価することにより、このような現象を回避できると考えられることから、今後、本簡易測定法においてfalse negativeと判定

されたプログラフとノイアートについては更なる検討を行う予定である。しかしながら、プログラフは過去に DEHP 溶出が報告されている医薬品である。また、ノイアートもヒト血液製剤（アンチトロンビンⅢ製剤）であり、PVC 製医療用具に適用した際、可塑剤溶出を招く可能性が十分予測できることから、本簡易評価法の注意事項として関連情報を付与することにより問題を回避することが可能と思われる。

一方、Fig. 4 に示したように、PVC シートに対する静的接触角と DEHP 溶出力には相関性が認められない医薬品が存在し、静的接触角は DEHP 溶出リスクを予測する指標として適していないことが判明した。PVC シートとの親和性に優れ、低い接触角を示した医薬品中、サンディミュンとフロリード F はミセル形成濃度（CMC）を超える HCO-60 を含んでいた。両医薬品と同様に低い接触角を示したホリゾンとアレピアチンは、ともにポリプロピレングリコールとエタノールを添加剤として含んでいた。DEHP 溶出力を持つ一方、脂溶性色素溶解力が比較的強く、静的接触角の大きいプログラフも HCO-60 を含んでいるが、その濃度は CMC 付近であった。また、本研究において使用した各種医薬品中、添加剤としてプロピレングリコールとエタノールが同一薬剤に添加されている注射薬はホリゾンおよびアレピアチン以外ないことから、静的接触角の変化には少なくとも CMC を超える界面活性剤、プロピレングリコールとエタノールの同時添加が密接に関与しているものと考えられる。

#### E. 結論

医薬品の脂溶性色素溶解力を指標とした簡易評価法は、PVC 製医療用具からの DEHP 溶出リスクを予測する方法として利用可能であり、医療現場における安全性確保のための一手段として応用できることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究成果

- 1) Haishima Y., Matsuda R., Hayashi Y., Hasegawa C., Yagami T. and Tsuchiya T. Risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate eluted from PVC blood circuits during hemodialysis and pump-oxygenation therapy. *Int. J. Pharm., Int. J. Pharm.*, 274, 119-129 (2004).
- 2) 靱島由二, 中澤裕之, 本郷敏雄, 宮崎 隆, 佐藤温重. プラスチック製医療用具からのフタル酸エステル類の溶出特性とリスク評価. 医療材料・医療機器の安全性と生体適合性 (土屋利江監修), p. 235-259, シーエムシー出版 (2003).
- 3) 靱島由二, 樋口多恵, 井之上浩一, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 中澤裕之. PVC 製医療用具からの可塑剤溶出量を予測する簡易評価系の開発. 日本薬学会第 124 年会 (2004 年 4 月・大阪)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### 【参考文献】

- 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](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)

Table 1. GC-MS測定条件

GC-MS システム	
GC	HP 6890 Series GO System
オートサンプラー	HP 6891 Series Injector
MS	JEOL JMS700 (磁場型高分解能質量分析計)
GC 条件	
カラム	SGE BPX5 (0.22 mm x 25 m, 0.25 mm)
カラム温度	120°C - 2 min - 10°C / min - 300°C
注入方法	スプリットレス法
注入口温度	260°C
注入量	2 mL
キャリアガス	ヘリウム, 1 mL/min
GC 接続配管温度	300°C
MS 条件	
イオン化法	EI (positive)
イオン化電圧	70 eV
イオン化電流	300 mA
イオン源温度	250°C
検出モード	SIM
取り込み時間	50 ms
待ち時間	20 ms
定量イオン	
DEHP	149.024
DEHP-d <sub>4</sub>	153.0492
ロック&チェックマス PFK	168.9888
データ解析ソフト	TOCO

Table 2. 陽性対照医薬品および難溶性医薬品の諸性状

商品名	主薬名	試験溶液濃度 (主薬)	添加剤名	薬効	備考
サンディミュン®注 注射液	シグロスボリン	0.5 mg/mL	ポリオキシエチレンヒ マシ油 エタノール	免疫抑制剤 (カルシニューリンインヒ ビター)	DEHP溶出報告有
プログラフ®注射液 5mg	ダクロリス水合物	0.01 mg/mL	無水エタノール HCO-60	免疫抑制剤	DEHP溶出報告有
1% ディブリン® 注	プロポフォール	10 mg/mL	ダイズ油 濃グリセリン 精製卵黄レシチン エデト酸ナトリウム pH調整剤	全身麻酔・鎮静剤	DEHP溶出報告有 白色乳濁液
ロピオン®注	フルピプロフェン アキセチル	10 mg/mL	精製大豆油 精製卵黄レシチン 濃グリセリン	静注用非ステロイド性鎮痛 剤	白色乳濁液
ゾービタ® 各種ビタミン (用時3 種混合) 注: 3号が脂溶性ビタ ミン類			クエン酸ナトリウム pH調整剤 ピロ亜硫酸ナトリウム チオグリコール酸ナト リウム HCO-60 ベンジルアルコール ポリソルベート 80	高カロリー輸液用総合ビタ ミン剤	DEHP溶出報告有 高カロリー経静脈栄養液 添加用ビタミン剤
ケイツー®N注	メナテトレノン	5 mg/mL	アミノエチルスルホン 酸 ゴマ油 精製ダイズレシチン D-ソルビトール 濃グリセリン pH調整剤	止血機構賦活ビタミン	DEHP溶出のおそれとの記 載 淡黄色半透明
ヒューマリン®R注 U-40	ヒトインスリン	40 units/mL	濃グリセリン m-クレゾール pH調整剤	抗糖尿病剤	
プロスタルモン®・ F注射液1000	ジノプロスト	0.002 mg/mL		プロスタグランジンF2α製剤	
フロリードF注	ミコナゾール	1 mg/mL	HCO-60	深在性真菌症治療剤	DEHP溶出報告有
ホリゾン®注射液 10mg	ジアゼパム	5 mg/mL	プロピレングリコール エタノール ベンジルアルコール 安息香酸ナトリウム 安息香酸	マイナートランクライザー	淡黄色～黄色澄明
水溶性プレドニン ®10mg	コハク酸プレドニロ ンナトリウム	①10 mg/mL ②1 mg/mL	乾煏炭酸ナトリウム リン酸水素ナトリウム 結晶リン酸二水素ナト リウム	合成副腎皮質ホルモン剤	

Table 3. pH 依存性医薬品の諸性状

商品名	主薬名	試験溶液濃度 (主薬)	添加剤名	薬効	備考
ガスター®注射用 20mg	ファモチジン	20 mg/mL	L-アスパラギン酸 D-マンニトール	H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤	
ドロレプタン® 注射液	ドロペリドール注射液	①2.5 mg/mL ②0.05 mg/mL	パラオキシ安息香酸メ チル パラオキシ安息香酸プ ロピル pH調整剤 (酸性)	麻酔用神経遮断剤	
注射用エラスポー ル®100	シベレスタットナトリ ウム水合物	1 mg/mL	D-マンニトール・pH調 整剤	好中球エラスターゼ阻害剤	
アレピアチン®注射 液	フェニトインナトリウ ム	50 mg/mL	水酸化ナトリウム プロピレングリコール エタノール	抗けいれん剤	
メントレキセート 50mg	メントレキセート	0.2 mg/mL	塩化ナトリウム・水酸 化ナトリウム		
セレネース®注射液	ハロペリドール	5 mg/mL	ブドウ糖・乳酸 水酸化ナトリウム	抗精神病剤	
ボスミン®注	エピネフリン	0.25 mg/mL	クロロブタノール 亜硫酸水素ナトリウ ム・塩酸 塩化ナトリウム・pH調 整剤		

Table 4. 低水溶性医薬品の諸性状

商品名	主薬名	試験溶液濃度 (主薬)	添加剤名	薬効	備考
バルダンM注	マレイン酸メチルエルゴメトリン	0.2 mg/mL		子宮収縮止血剤	
マスキュラックス® 静注用10mg	臭化ベクロニウム	2 mg/mL	D-マンニトール	非炭分極性麻酔用筋弛緩剤	
カルベニン®点滴用 0.5%	バニベナム ベタミブロン	5 mg/mL	pH調整剤	カルバベナム系抗生物質製剤	無色～微黄色澄明剤
点滴静注用ミノマイシン®	塩酸ミノサイクリン	1 mg/mL			
チエナム®点滴用	イミベナム シラスタチンナトリウム	5 mg/mL	炭酸水素ナトリウム	カルバベナム系抗生物質製剤	イミベナム：DEHP 溶出報告有り 添付後は無色～微黄色澄
ベルジピン®注射液 10mg	塩酸ニカルジピン	0.1 mg/mL	D-ソルビトール・pH調整剤	注射用Ca拮抗剤	
ビソルボン®注射液	塩酸ブロムヘキシン	2 mg/mL	ブドウ糖	気道粘液溶解剤	
モダシン®静注用	セフトラジウム	10 mg/mL	炭酸ナトリウム	セフェム系抗生物質製剤	
ジフルカン®静注液 0.2%	フルコナゾール	1 mg/mL		深在性真菌症治療剤	
ドイル®注射用	アスポキシシリン	50 mg/mL	塩化ナトリウム	合成ペニシリン製剤	
アドナ®(AC-17)注射液 (静注用)	塩化ナトリウム 亜硫酸水素ナトリウム	0.05 mg/mL	D-ソルビトール プロピレングリコール	対血管薬剤	

Table 5. DEHP 溶出が疑われるその他の医薬品の諸性状

商品名	主薬名	試験溶液濃度 (主薬)	添加剤名	薬効	備考
アトニン®0.5単位 注射液(25mg/ml)	オキシトシン	0.01 単位/mL	クロロブタノール		
アタラックス®-P 注射液(25mg/ml)	塩酸ヒドロキシジン	0.05 mg/mL	ベンジルアルコール pH調整剤	抗アレルギー性緩和剤 精神安定剤	
ザンタック®注射液	塩酸ラニチジン	0.1 mg/mL	pH調整剤・フェノール	H2受容体拮抗剤	無色～淡黄色澄明
献血ヴェノグロブリン® リン®IHヨシトミ	人免疫グロブリンG	50 mg/mL	D-ソルビトール・pH調整剤	血漿分画製剤(液状・静注用) 人免疫グロブリン製剤	
パンテール®注射液 250mg	パンテノール	250 mg/mL	ベンジルアルコール	パンテノール製剤	
ブミネート25%	人血清アルブミン	250 mg/mL	N-777ナトリウム カプリル酸ナトリウム 炭酸水素ナトリウム	血漿分画製剤	
ノイアート®	人アンチトロンピンIII	25 単位/mL	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム D-マンニトール	血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)	無色～淡黄色のわずかに白濁した液剤
ミスロール®注	ニトログリセリン	0.5 mg/mL	D-マンニトール・pH調整剤		DEHP溶出報告有
メチロン®注10% 注射用エリスリン®	スルピリン ラクトビオン酸エリスロマイシン	2.5 mg/mL	ベンジルアルコール	マクロライド系抗生物質製剤	
ダラシン®S注射液	リン酸クリンダマイシン	3 mg/mL	ベンジルアルコール	抗生物質製剤	

Table 6. 陰性対照医薬品の諸性状

商品名	主薬名	試験溶液濃度 (主薬)	添加剤名	薬効	備考
ブドウ糖5%500ml	5%ブドウ糖				
フェジン®	含糖酸化鉄	0.4 mg/mL		静脈内注射用・鉄剤	
アクチット®注	マルトース 塩化ナトリウム 塩化カリウム 塩化マグネシウム リン酸二水素カリウム 酢酸ナトリウム			血液代用剤 アセテート維持液	
硫酸アトロピン注 注射液タナベ	硫酸アトロピン	0.5 mg/mL		アトロピン製剤	
注射用ピダシリン®	アンピシリンナトリウム	10 mg/mL		ペニシリン系抗生物質製剤	
ネオフィリン®注	アミノフィリン	0.5 mg/mL	エチレンジアミン		
ホスミン®Sパッ グ2α点滴静注用	ホスホマイシンナトリウム	20 mg/mL	ブドウ糖	ホスホマイシン系抗生物質製剤	
カルチコール®注射 液8.5%5ml	グルコン酸カルシウム	85 mg/mL	糖酸カルシウム	カルシウム補給剤	
セファメジン®α	セファゾリンナトリウム水和物	10 mg/mL		合成セファロsporin製剤	
ビーエヌツイン®- 2号	各種アミノ酸・電解質		亜硫酸水素ナトリウム	高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液	
サクシン®注射液	塩化スキサメトニウム	2 mg/mL	等張化剤	筋弛緩剤	
オブチレイ®320シ リンジ	イオベルゾール (ヨード製剤)			非イオン性造影剤	
プロタノール®-L 注 (1mg)	塩酸イソプロテレノール	0.001 mg/mL	亜硫酸水素ナトリウム L-システイン塩酸塩	心機能・組織循環促進剤	

Table 7. 難溶性医薬品の DEHP 溶出力、脂溶性色素溶解力および静的接触角の相関性

医薬品名	DEHP 溶出力		脂溶性色素溶解力 (Abs)	静的接触角 (度)
	医薬品中への 溶出量 (ppb)	チューブ長 3m 使用時の 溶出速度 (µg/min)		
サンディミュン	27363.9	4872.8	0.989	52.7
プログラフ	4091.9	728.7	0.041	78.1
ディプリパン	19451.2	3463.7	5.983	78.2
ロピオン	17838.5	3176.6	19.500	81.3
ソービタ	1157.1	206.1	0.008	81.3
ケイツーN	8457.5	1506.0	4.105	82.2
ヒューマンR 原液	281.6	50.1	0.003	76.1
プロスタルモン	185.8	33.1	0.001	88.4
フロリードF	30098.3	5359.7	1.366	38.7
ホリゾン	2008.8	357.7	2.596	48.7
プレドニン (10mg/mL)	915.6	163.1	0.022	72.8
プレドニン (1mg/mL)	407.1	72.5	0.002	87.5



Table 8. pH 依存性医薬品の DEHP 溶出力、脂溶性色素溶解力および静的接触角の相関性

医薬品名	DEHP 溶出力		脂溶性色素溶解力 (Abs)	静的接触角 (度)
	医薬品中への溶出量 (ppb)	チューブ長 3m 使用時の溶出速度 (ug/min)		
ガスター	166.0	29.6	0.003	87.8
ドロレプタン 原液	171.0	30.5	0.008	77.7
ドロレプタン希釈	167.4	29.8	0.002	89.5
エラスポール	885.7	157.7	0.002	86.6
アレビアチン	5009.0	892.0	1.872	58.3
メソトレキセート	372.8	66.4	0.001	88.6
セレネース	50.6	9.0	0.005	77.6
ボスミン	290.3	51.7	0.006	86.6

Table 9. 低水溶性医薬品の DEHP 溶出力、脂溶性色素溶解力および静的接触角の相関性

医薬品名	DEHP 溶出力		脂溶性色素溶解力 (Abs)	静的接触角 (度)
	医薬品中への溶出量 (ppb)	チューブ長 3m 使用時の溶出速度 (ug/min)		
パルタンM	462.7	82.4	0.007	88.5
マスキュラックス	192.7	34.3	0.001	87.6
カルベニン	237.0	42.2	0.001	87.1
ミノマイシン	150.0	26.7	0.012	88.6
チエナム	205.1	36.5	0.002	88.6
ペルジピン	211.6	37.7	0.002	87.3
ピソルボン	174.9	31.1	0.017	85.4
モダシン	301.0	53.6	0.002	88.9
ジフルカン	210.5	37.5	0.002	88.1
ドイル	296.7	52.8	0.002	86.2
アドナ	246.1	43.8	0.001	88.0

Table 10. DEHP 溶出が疑われるその他の医薬品の DEHP 溶出力、脂溶性色素溶解力および静的接触角の相関性

医薬品名	DEHP 溶出力		脂溶性色素溶解力 (Abs)	静的接触角 (度)
	医薬品中への溶出量 (ppb)	チューブ長 3m 使用時の溶出速度 (ug/min)		
アトニン-O	423.1	75.3	0.002	87.5
アタラックス-P	430.8	76.7	0.002	88.5
ザンタック	197.9	35.2	0.002	88.9
ヴェノグロプリン	243.9	43.4	0.018	84.0
パントール	412.1	73.4	0.087	69.8
ブミネート	10080.8	1795.1	1.130	81.7
ノイアート	2008.2	357.6	0.003	88.6
ミリスロール	267.6	47.7	0.002	87.7
メチロン	302.8	53.9	0.001	86.8
エリスロシン	92.2	16.4	0.003	81.5
ダラシンS	274.9	49.0	0.002	84.6

Table 11. 陰性対照医薬品の DEHP 溶出力、脂溶性色素溶解力および静的接触角の相関性

医薬品名	DEHP 溶出力		脂溶性色素溶解力 (Abs)	静的接触角 (度)
	医薬品中への溶出量 (ppb)	チューブ長 3m 使用時の溶出速度 (ug/min)		
ブドウ糖	284.6	50.7	0.002	87.4
フェジン	244.5	43.5	0.026	88.0
アクチット	262.8	46.8	0.002	86.9
アトロピン	200.7	35.7	0.001	88.0
ピグシリン	262.3	46.7	0.003	88.8
ネオフィリン	301.1	53.6	0.001	89.8
ホスミシンS	289.6	51.6	0.001	88.4
カルチコール	179.4	31.9	0.001	88.2
セファメジン	215.1	38.3	0.003	87.9
ピーエヌツイン	328.5	58.5	0.001	88.4
サクシン	228.6	40.7	0.002	89.2
オブチレイ	404.0	71.9	0.162	85.5
プロタノールL	326.3	58.1	0.002	87.7

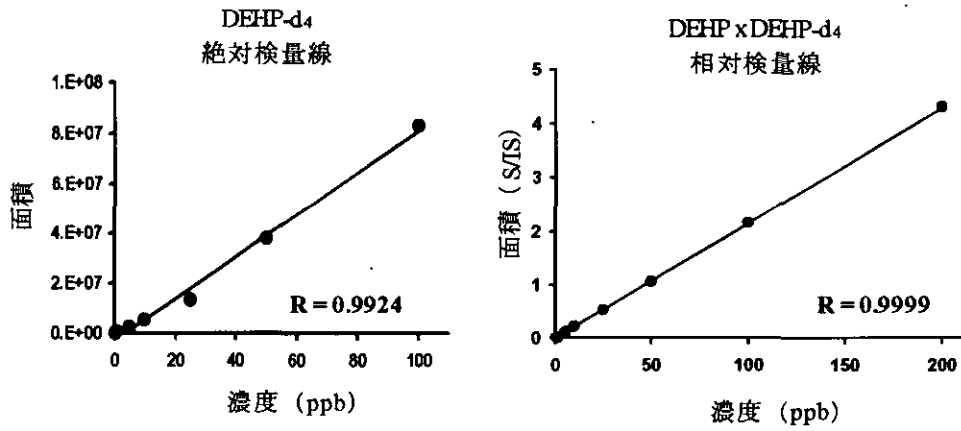


Fig. 1. GC-MS を用いた DEHP 分析の検量線

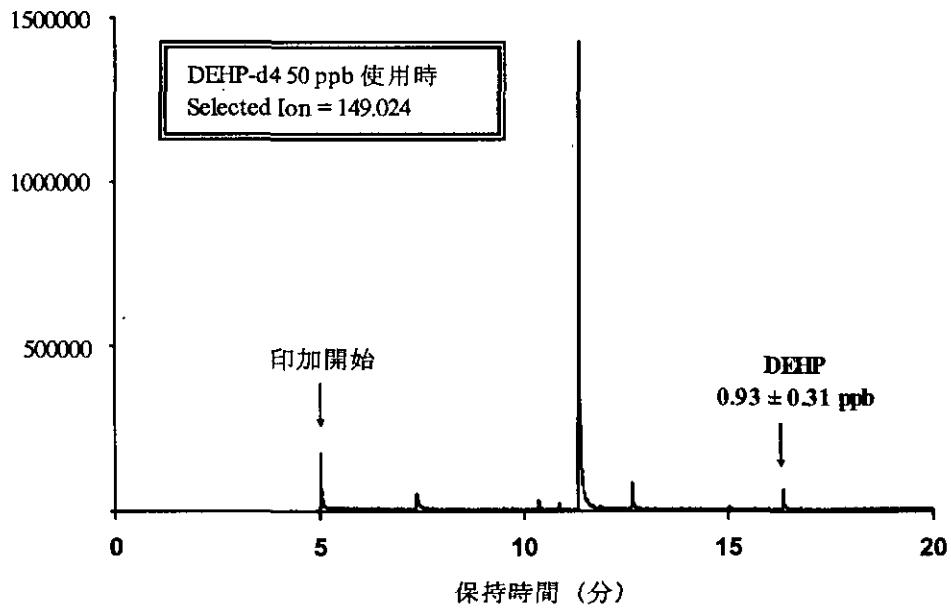


Fig. 2. DEHP 分析のバックグラウンド解析

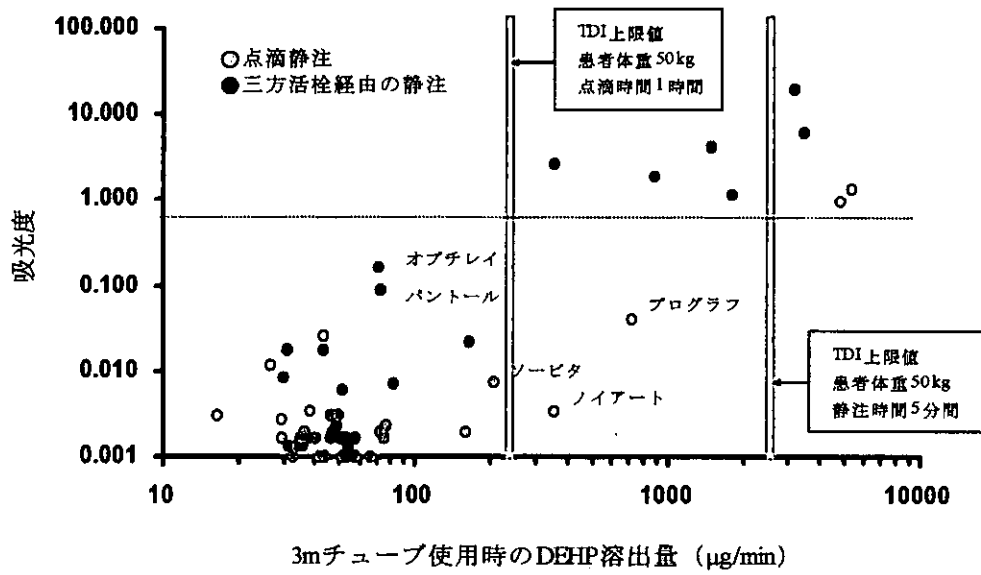


Fig. 3. 医薬品の脂溶性色素溶解力と DEHP 溶出力の相関性

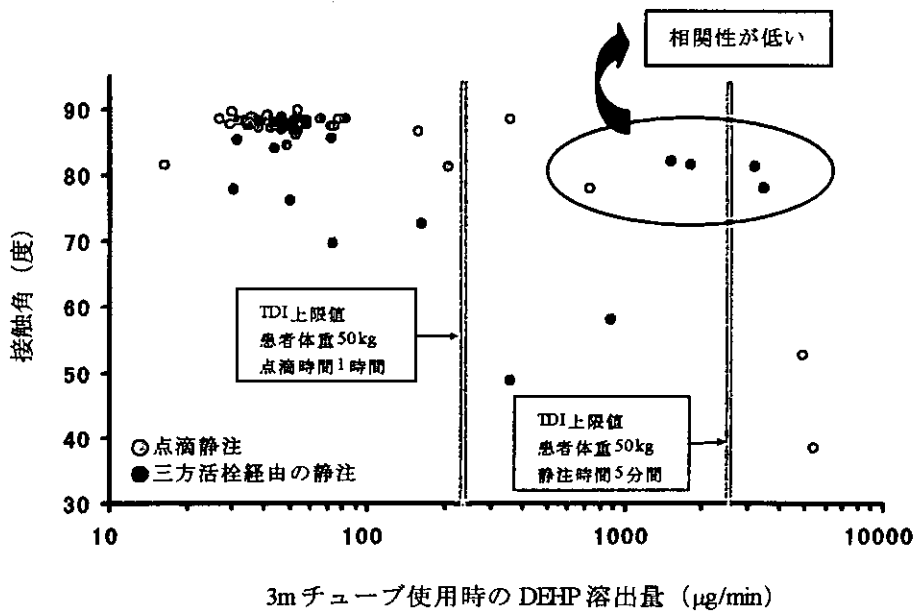


Fig. 4. 医薬品の静的接触角と DEHP 溶出力の相関性

# Ⅲ. 分担研究報告書

## 2. P V C 製医療用具の光・温度処理による D E H P 溶出挙動の検討

主任研究者	中澤 裕之	星薬科大学	薬品分析化学教室
研究協力者	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
	伊藤 里恵	星薬科大学	薬品分析化学教室
	瀬下 文恵	星薬科大学	薬品分析化学教室
	薮島 由二	国立医薬品食品衛生研究所	
	伊佐間和郎	国立医薬品食品衛生研究所	
	長谷川千恵	国立医薬品食品衛生研究所	
	中橋 敬輔	テルモ (株)	

- PVC製医療用具の光・温度処理によるDEHP溶出挙動の検討 -

主任研究者	中澤 裕之	星薬科大学 薬品分析化学教室
研究協力者	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
	伊藤 里恵	星薬科大学 薬品分析化学教室
	瀬下 文恵	星薬科大学 薬品分析化学教室
	薮島 由二	国立医薬品食品衛生研究所
	伊佐間和郎	国立医薬品食品衛生研究所
	長谷川千恵	国立医薬品食品衛生研究所
	中橋 敬輔	テルモ株式会社

研究要旨

本研究では、リスク評価や製品開発に関連する有益な情報を得ることを目的として、光照射（可視光及び紫外線照射）と熱処理を施したポリ塩化ビニル（PVC）製品の表面構造、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）溶出挙動及び強度変化について検討し、PVC製品の耐久性評価やDEHP溶出を低減させる処理条件の検索を行った。その結果、熱処理及び可視光照射を施したPVCシートでは、DEHP含量、溶出挙動、表面構造及び強度ともに変化が認められなかったことから、比較的高い耐久性を持つことが確認された。一方、紫外線照射群の場合、DEHP含量及び強度は保持されていたが、紫外線照射面の表面構造が顕著に変化すると共に、同面からの溶出がほぼ完全に抑制されることが判明した。この結果は、材質や可塑剤を変更しなくとも簡単な表面処理によりPVC製医療用具からのDEHP溶出量を低減化できることを示唆している。

A. 研究目的

現在、医療現場ではプラスチック製ディスプレイ製品が汎用されている。中でも、ポリ塩化ビニル（PVC）樹脂は、加工性に優れ、滅菌への耐久性も高く、安価であるなどの理由から、輸液セット、血液バッグ及びチューブ類をはじめとした主要製品の原材料として多用されている。

一方、PVC製品に柔軟性を付与するために添加されている可塑剤（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、DEHP）は、齧歯類に対する精巣毒性や発生毒性を示すことが知られている化学物質である<sup>1,2)</sup>。DEHPは、食品や血液などと接触することによりPVC製品表面から容易に溶出することが報告されており<sup>3)</sup>、現在、ヒトへの健康影響が危惧され

ている。日本では、厚生労働省が組織した食品衛生調査会・器具容器包装部会合同会において、DEHPの耐用一日摂取量 (Tolerable daily intake, TDI) が40~140 µg/kg/dayと設定され<sup>4)</sup>、可塑剤としてDEHPを含むPVC製品は乳児用玩具や食品用手袋などとして使用しないように一部規制されている。

PVC製医療用具においても、使用時の条件に応じて血液の他、脂溶性医薬品、経口・経腸栄養剤などを介してDEHPが溶出することが報告されており、患者は医療行為を通して比較的多量のDEHP暴露を受ける可能性がある。近年、Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration (FDA)やHealth CANADAより、実際の医療行為による患者へのDEHP暴露に関する詳細な研究が発表された<sup>5,6)</sup>。日本においても、我が国で使用されている代表的なPVC製品を使用して実際の医療行為に伴うDEHP曝露量を評価する研究が平成13年度に実施され、成人患者及びDEHPに対する感受性が比較的高いと危惧されている患者群(新生児、乳児、幼児、妊婦など)を対象としたリスク・ベネフィット解析が行われている。この成績に基づいて、厚生労働省医薬局は平成14年10月に『医薬品・医療用具等安全性情報』を通知し<sup>7)</sup>、医療関係者に対してリスク患者群へのPVC製医療用具の適用に関して注意喚起すると共に、医療機器メーカーに対して代替品の開発を進めるように促している。

PVC製医療用具への関心が高まる中、その保存方法に関する詳細な規則などは制定されていないのが現状であるが、PVC製医療用具の保存状態がDEHPの溶出挙動に何

らかの影響を与えることは十分考えられる。すなわち、特定の条件下で保存したPVC製品からの可塑剤溶出量が増大する可能性があり、この場合は保存条件に関する規制が必要となる。一方、それとは逆に可塑剤の溶出が低減される条件を見出すことができれば、異なった材料を使用した代替医療用具の開発を進めるよりも容易にDEHP溶出の低減化が可能になると考えられる。

本研究では、リスク評価や製品開発に関連する有益な情報を得ることを目的として、熱処理や光照射を施したPVC製品の表面構造やDEHP溶出挙動などを検討し、PVC製品の耐久性評価やDEHP溶出を低減させる処理条件の検索を行った。

## B. 研究方法

### 1. 材料及び試薬

PVC製品としては、テルモ社製血液バッグ用シート(1×3 cm, 厚さ0.4 mm)及び輸液用延長チューブ(外径3.40 mm, 内径2.13 mm)を使用した。

PVC製品からのDEHP溶出実験用溶媒としては、脂溶性医薬品であるサンディミュン<sup>®</sup>注射液(シクロスポリン:ノバルティスファーマ社製)を選択し、添付文書に基づいて実際の使用濃度(シクロスポリン濃度として0.5 mg/mL)となるように生理食塩水にて希釈して使用した。

DEHP及びDEHP-d<sub>4</sub>標準品(共にフタル酸エステル試験用)は関東化学社製を用いた。ジエチルエーテル(ダイオキシン類分析用)、蒸留水(高速液体クロマトグラフ用)及び脱水剤として用いた無水硫酸ナトリウム(PCB・フタル酸エステル試験用)は和光純薬から、また、塩析に用いた塩化ナト

リウム（フタル酸エステル試験用）は関東化学からそれぞれ購入した。

実験に用いた全てのガラス製器具、テフロン製及び金属製器具類は、250℃で10時間以上焼成処理を行った後に使用した。

## 2. PVC製品の処理条件

### 2-1. 熱処理

実際の保存条件を想定し、処理温度は4℃、37℃及び60℃とした。各温度条件下において、1週間、2週間、1ヶ月間、2ヶ月間及び3ヶ月間処理したPVCシートを試験試料とした。また、100℃/25日間処理品を熱処理陽性対照試料とした。

### 2-2. 光照射

可視光照射には3波長型蛍光灯（光源距離75 cm）、また、紫外線照射には紫外線殺菌灯（光源距離60 cm）を用いた。PVCシートへの可視光及び紫外線照射は、血液バッグ製品の外側となるエンボス加工面から、1週間、2週間、1ヶ月間、2ヶ月間及び3ヶ月の期間に渡って行った。また、遮光せずにおよそ1年間放置したPVCシートを可視光照射陽性対照試料、また、254 nm（光源距離3 cm）/25日間処理品を紫外線照射陽性対照試料としてそれぞれ使用した。その他、長さ10 cmに切断したPVCチューブに紫外線（254 nm）を14日間照射（光源距離3 cm）し、紫外線照射PVCチューブ試料を作製した。

## 3. DEHP溶出試験

### 3-1. PVCシート

PVCシートを入れたスクリュウキャップ付きガラス製試験管に実使用濃度のサンデ

イミュン®注射液5 mLを添加し、室温下、1時間振とう抽出した。抽出液0.1 mLをガラス製試験管に移し、蒸留水2 mL及び50 ng/mLのDEHP-d<sub>4</sub> ジエチルエーテル溶液5 mLを添加した後、10分間振とう抽出した。遠心分離（3,000 rpm、10分間）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。

### 3-2. PVCチューブ

10 cmに裁断したPVCチューブに実使用濃度のサンディミュン®注射液を封入（医薬品封入量：チューブ長8 cm、内容積0.285 cm<sup>3</sup>、内表面積5.35 cm<sup>2</sup>）し、室温下、1時間振とう抽出した。抽出液をガラス製試験管に移した後、PVCシートからのDEHP溶出試験と同様に調製し、GC/MS用試料とした。

## 4. DEHP含量試験

細かく裁断したPVCシート0.02 gを正確に秤量し、THF 20 mLに完全溶解した。同溶液0.1 mLを採取し、ジエチルエーテルを用いて100倍希釈した。同希釈液0.1 mLを採取し、500 ng/mLのDEHP-d<sub>4</sub> ジエチルエーテル溶液1 mL及びジエチルエーテル8.9 mLを加えた後、GC/MSを用いてDEHP濃度を測定した。

## 5. GC/MS測定条件

GC/MS測定条件をTable 1に示す。質量分析装置としては、高分解能磁場型質量分析計JEOL JMS700を用い、分解能5,000で測定した。得られたクロマトグラムはテキスト変換後、FUMI（Function of Mutual Information）理論に基づくプログラムTOCO



(Total Optimization of Chemical Operations)  
により解析した。

## 6. FT-IR

ATR (全反射吸収測定) 装置付きフーリエ変換赤外分光光度計には、JEOL 社製 JIR-SPX 200 を用いた。IR エレメントとしてはゲルマニウム、入射角は 45° とした。全ての試料について、PVC シートの両面を測定した。

## 7. ESCA

各処理を施した PVC シート表面の元素組成の解析は、島津製作所製 ESCA-3200 を用いて行った。熱処理及び可視光照射群については血液バッグの内側となる面のみ、また、紫外線照射群については両面を測定した。

## 8. 静的接触角

実使用濃度のサンディミュン®注射液 10 μL を PVC シート上に滴下し、120 秒後に ERMA 接触角測定器 (G-1-1000) を用いて液滴の幅と高さを計測して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

なお、熱処理及び可視光照射群については血液バッグの内側となる面のみ、また、

紫外線照射群については両面を測定した。

## 8. 引張試験

中央 1 cm 部分に R を持たせて切り込みを入れた PVC シート (長さ 3 cm, 幅 0.7 cm, 中央幅 0.4 cm, 厚さ 0.04 cm) を試験片として使用した。引張強度は島津製作所製 AUTOGRAPH AG-20kNG を用い、引張速度 40 mm/min で測定した。

## 9. 倫理面への配慮

本研究では、ヒト及び動物由来の組織、臓器、細胞などを使用していないため、倫理面への特別な配慮は行っていない。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. 研究結果

### 1. GC / MS 分析精度

50 ng/mL の DEHP-d<sub>4</sub> ジエチルエーテル溶液を内標準物質として使用した際のバックグランド解析を行った結果 (Fig.1), 0.93 ± 0.31 ng/mL (n = 5) の DEHP が検出されたことから、DEHP の実質的な検出限界は 1.9 ng/mL, 定量限界は 4.0 ng/mL であることが判明した。バックグランド値に基づきブランク補正を行って作成した DEHP / DEHP-d<sub>4</sub> 相対検量線 (Fig.2) の相関係数は 0.999 であり、また、95% 信頼区間も十分狭いことから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。

### 2. DEHP 溶出試験

#### 2-1. PVC シートからの溶出

各処理を施した PVC シートからの DEHP

溶出試験結果を Table 2 及び Fig.3 に示した。熱処理及び可視光照射群においては、2 ヶ月間の処理により DEHP 溶出量が若干低下する傾向が認められたが、陽性対照試料も含め、全体的には各シートからの DEHP 溶出挙動に大きな変化は認められなかった。

一方、紫外線照射群の場合、照射直後は経時的に DEHP 溶出量が減少し、1 ヶ月までの処理により DEHP 溶出量は未処理の陰性対照試料と比較して半減した。しかし、紫外線照射開始後 1 ヶ月以降の DEHP 溶出量は一定であり、それ以上の期間、紫外線を照射しても DEHP 溶出量に影響を及ぼさないことが判明した。また、紫外線照射陽性対照試料からの DEHP 溶出量も陰性対照試料と比較して半減していた。

## 2-2. PVC チューブからの溶出

強度の紫外線を外面から照射した PVC チューブ内面からの DEHP 溶出挙動を検討した。その結果、Fig.4 に示すように、PVC チューブ内面からの DEHP 溶出量は紫外線照射の影響を受けず、紫外線照射 PVC シートに見られたような溶出量の減少は観察されなかった。

## 3. DEHP 含量試験

各処理を施した PVC シート中の DEHP 含量を測定した。Table 3 及び Fig.5 に示したように、熱処理及び可視光照射群では陽性対照試料も含め、いずれの試料ともに DEHP 含量に大きな変化は認められなかった。紫外線照射群の DEHP 含量は処理期間の延長に伴い、経時的に若干減少していく傾向が見られた。しかし、紫外線を 1 ヶ月間照射した PVC シートの DEHP 含量低下率

は 7% 程度であり、同処理を施した PVC シートからの DEHP 溶出量の減少率に相当する変化率ではなかった。

## 4. PVC シートの表面構造解析

### 4-1. FT-IR による構造解析

各処理を施した PVC シート表面の構造変化を追跡するため ATR 法による FT-IR スペクトルを測定した。Fig.6a に示すように、未処理の陰性対照試料の FT-IR スペクトルでは、PVC 分子の特徴的な吸収である C-Cl 伸縮振動に由来するピークが  $635\text{ cm}^{-1}$  付近に観測されると共に、DEHP 分子の芳香族 CH 変角振動に由来する吸収ピークとカルボニル基の伸縮振動に由来する吸収ピークがそれぞれ  $742\text{ cm}^{-1}$  と  $1720\text{ cm}^{-1}$  付近に検出された。また、両分子のアルカン CH 変角振動に由来する吸収ピークが  $1250\text{ cm}^{-1}$  付近に観測された。熱処理及び可視光照射群の FT-IR スペクトルは陽性対照試料を含め、全試料ともに未処理の陰性対照試料と同一であった。ATR スペクトルは波数依存性があることから、ソフトを用いて補正した後、DEHP 及び PVC 分子に特徴的な吸収ピークの面積を算出し、その比を求めたが、陰性対照試料と比較して、いずれの試料ともに明らかな変化は認められなかった。一方、紫外線照射 PVC シートの場合、Fig.6b から 6f に示したように、紫外線照射面（エンボス加工面）の FT-IR スペクトルは照射期間の延長に伴って経時的にブロードとなる現象が観察されたことから、その表面構造が変化していることが確認された。しかし、紫外線照射 PVC シートの裏面（紫外線非照射側）の FT-IR スペクトルは未処理の陰性対照試料と同一であり、表面構造の変化は

認められなかった。

#### 4-2. PVC シート表面の元素組成解析

ESCA を用いた PVC シート表面の元素分析の結果を Fig.7 に示した。試験に使用した PVC シート表面の構成元素としては、炭素、酸素、塩素及びケイ素が検出された。Fig.7 に見られるように、PVC シートの表面構造は熱処理及び可視光照射により大きな影響を受けず、各試料表面を構成する元素組成比はいずれも保持されていた。一方、紫外線を照射した PVC シートの照射面（エンボス加工面）は、照射期間の延長に伴って経時的に塩素含量が減少し、酸素含量が増加する傾向が認められた。紫外線照射 PVC シートの裏面（紫外線非照射面）の元素組成比は 1 週間から 1 ヶ月間の処理により若干変動することが確認されたが、2 ヶ月及び 3 ヶ月間処理した試料表面の元素組成比は陰性対照試料と比較して大きな変化が認められなかった。

#### 4-3. 静的接触角の変化

各種の処理を施した PVC シートに対する実使用濃度のサンディミュン®注射液の親和性を評価する一手法として静的接触角を測定した。未処理の陰性対照 PVC シートの外面（エンボス加工面）と内面（血液接触面）に対するサンディミュン®注射液の静的接触角は、それぞれ  $53.4 \pm 0.93$  度及び  $37.1 \pm 0.84$  度であった（Fig.8a control, 8f control）。両面間の接触角の相違はエンボス加工の有無に由来しているものと考えられる。Fig.8a から 8d に示したように、PVC シート（血液接触面）に対するサンディミュン®注射液の接触角は、熱処理及び可視光照射により影

響を受けないことが確認された。一方、紫外線を照射した PVC シートの裏面（紫外線非照射面）に対するサンディミュン®注射液の接触角は処理期間の延長に伴って徐々に低下して行く傾向が認められた（Fig.8e）。紫外線照射陽性対照 PVC シート裏面（非照射面）に対するサンディミュン®注射液の接触角は 3 ヶ月間紫外線照射した PVC シート裏面に対する接触角とほぼ同一の値であった。また、紫外線照射 PVC シートの照射面（エンボス加工面）に対する接触角は、処理開始後 1 週間から 3 ヶ月間に渡って顕著に増大したが（Fig.8f）、強度の紫外線を照射した陽性対照試料の場合、サンディミュン®注射液が液滴の形状を保持できないほどに低下した。

#### 5. 強度試験

PVC 製品は柔軟性及び強度に優れていることが特徴の一つに上げられる。本実験では、引張試験を実施することにより、各処理を施した PVC シートの破断応力と伸び弾性を評価した。その結果、Fig.9 に示したように、試験に供した全試料の破断に要する最大応力はいずれも  $33.1 \pm 2.9 \sim 37.8 \pm 1.9$  N であり、PVC シートの引張強度は熱処理及び光照射により大きな影響を受けないことが判明した。

#### D. 考察

本研究では、PVC 製品の保存時に熱や光などの外的因子が同製品に与える影響を DEHP 含量、DEHP 溶出挙動、表面構造及び製品強度の変化を指標として検討した。

脂溶性医薬品であるサンディミュン®注射液を試験溶液として各種処理を施した

PVCシートからのDEHP溶出試験を行った結果、紫外線照射群のみに溶出量の顕著な減少（DEHP溶出量の半減）が認められた。一方、紫外線照射PVCチューブを用いたDEHP溶出試験では、このような現象は認められなかった。また、PVCシート中のDEHP全含量には、紫外線照射群を含め、いずれの試料ともに処理の前後において大きな変化が認められなかった。これらの結果から、紫外線照射によるDEHP溶出量の減少は、材料全体の変質に基づく現象ではなく、PVCシート表面の極浅い部分の構造変化に由来することが推測された。

FT-IR及びESCAを用いて解析した結果、熱処理群、可視光照射群及び紫外線照射PVCシートの裏面（非照射面）の表面構造は保持されているのに対し、紫外線照射PVCシートの照射面側の表面構造は未照射品と比較して顕著に変化していることが判明した。ESCAによる表面元素分析により、紫外線照射PVCシートの照射面では、照射時間の延長に伴い脱塩化水素化と酸化が同時に進行していることが確認された。FT-IR解析の結果においても、PVC樹脂のC-Cl伸縮振動に由来する吸収ピークとDEHP分子の芳香族CH変角振動に由来する吸収ピークの強度が経時的に減少することが確認された。また、同面のFT-IRスペクトルは紫外線照射期間の延長に伴ってブロードとなる現象が見られた。これは、PVCの酸化や架橋化に由来するものと考えられる。静的接触角を測定した結果においても、紫外線照射群のみに変化が認められた。これらの結果から、PVCシートへの紫外線照射によりDEHP溶出量が半減する現象はシート表面の構造変化に起因することが明らかと

なった。また、DEHP溶出試験、DEHP含量試験及び表面構造解析の結果から、PVCシートの紫外線照射面からのDEHP溶出がほぼ完全に抑制されることにより、同シートからのDEHP溶出量が半減したものと判断できる。

引張試験を実施した結果、全試料ともに破断応力及び伸び弾性に大きな変化が認められなかったことから、PVCシートの強度は本研究で適用した熱処理及び光照射により殆ど影響を受けないことが明らかとなった。

紫外線照射により材料の分解や架橋化が起こる現象は従来から知られていたが、紫外線照射PVCシートにおいてDEHP溶出量の顕著な低下が観察された知見は、材質や可塑剤を変更しなくとも簡単な表面処理によりPVC製医療用具からのDEHP溶出量を低減化できることを示唆している。今後、紫外線照射試料の細胞毒性、変異原性、感作性及び種々の血液適合性を評価し、新しいPVC製医療用具の開発に関する基礎的研究を実施する予定である。また、紫外線照射群以外のPVCシートのDEHP溶出挙動や表面構造などに変化が認められなかったことに加え、いずれの試料ともに処理の前後において強度変化が起こらないことから、PVC製品は比較的高い耐久性を持つことが確認された。

## E. 結論

医療現場において、PVC製品が治療のために使用される頻度は非常に高い。また、医療用具業界はトリメリック酸系代替可塑剤（TOTM）の利用に活路を見出しつつあるが、未だ多くのPVC製品が可塑剤として