

Fig. 3 DEHP 溶液の紫外線照射による DEHP 及びその分解物の濃度推移

Ⅲ. 分担研究報告書

2. PVC 製医療機器の DEHP 等の溶出に 及ぼす滅菌処理の影響

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	斉藤 貢一	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
	岩崎 雄介	星薬科大学	薬品分析化学教室
	三浦 直子	星薬科大学	薬品分析化学教室
	山本 章博	日本医療器材工業会	
	浦富 恵輔	株式会社ジェイ・エム・エス	
	中橋 敬輔	テルモ株式会社	

PVC 製医療機器の DEHP 等の溶出に及ぼす滅菌処理の影響

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	斉藤 貢一	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
	岩崎 雄介	星薬科大学 薬品分析化学教室
	三浦 直子	星薬科大学 薬品分析化学教室
	山本 章博	日本医療器材工業会
	浦富 恵輔	株式会社ジェイ・エム・エス
	中橋 敬輔	テルモ株式会社

研究要旨

ポリ塩化ビニル (PVC) 製医療機器中の可塑剤 (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル ; DEHP) は、血液や輸液などの脂溶性医薬品に溶出し、医療行為に伴う DEHP 暴露が懸念されている。また、前年度までの研究によって、医療機器に施す滅菌処理(特にガンマ線滅菌)により PVC 材質中でフタル酸モノ-2-エチルヘキシル(MEHP)が生成されることが明らかとなった。また、本年度の研究において構築した DEHP, MEHP 及び PA の一斉分析法を用い、滅菌法の違いによる DEHP 等の溶出挙動を解明した。

A. 研究目的

医療機器に用いられている塩化ビニル樹脂(PVC)には、可塑剤として主にフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)が添加されている。DEHP は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溶出することが知られている¹⁻³⁾。DEHP は厚生労働省において一般毒性物質として、食品や乳幼児玩具への使用が規制されている⁴⁾。また、米国 FDA⁵⁾や Health Canada⁶⁾は、PVC 製医療機器を用いた治療に伴う DEHP 暴露に関して、様々な知見をもとにリスク評価を行っている。このような背景の中で、DEHP 溶出量を測定する評

価する報告は比較的多く出されている¹⁻³⁾。しかし、医療機器は特性上、滅菌処理が不可欠であるにも係わらず、滅菌処理や保存状態によって DEHP の溶出に及ぼす影響を精査した報告は極めて少ない。我々は、前年度の研究において γ 線滅菌によって DEHP 分子中のエステル結合が切断されたフタル酸モノ-2-エチルヘキシル(MEHP)の溶出を確認した⁷⁾。本研究においては、滅菌処理により、MEHP 分子中のエステル結合が切断されたフタル酸(PA)生成の可能性を検討することとした。

MEHP の毒性報告として、Heindel ら⁸⁾は、ラットの培養セルトリ細胞において、

MEHP が FSH 刺激による cAMP の蓄積を用量依存的に抑制したことを報告している。また、Li ら⁹⁾は、インビボ実験による結果、ラットが新生児期に MEHP に暴露されると、セルトリ細胞数の減少を招き、成熟期での精子形成減少の生じることを推定した。このような毒性報告から米国 FDA は MEHP の毒性を DEHP の約 10 倍であると報告している¹⁰⁾。しかし、PA に関する毒性報告は少なく、滅菌処理により MEHP を PA に変換することができれば、滅菌処理により、MEHP 暴露のリスクを低減できると考えられる。そこで、現在、医療機器に適用されている滅菌処理法によって、DEHP, MEHP 及び PA の溶出挙動に与える影響を検討することとした。

B. 研究方法

B-1. 材料および試薬

DEHP 及び DEHP-d4 (内標準物質) 標準品は関東化学社製(環境分析用)を、MEHP 及び MEHP-d4 (内標準物質) 標準品は林純薬社製試薬を、PA 及び PA-d4 (内標準物質) は○○社製試薬を用いた。LC/MS/MS 用移動相に用いたアセトニトリル(HPLC 用)、移動相に添加したギ酸(約 99 %)、器具洗浄に用いたアセトン(残留農薬, PCB 試験用)は、和光純薬工業社製の試薬である。精製水は Millipore 社製の Milli-Q gradient-A10 EDS ポリッシャー付き精製水装置を用いて調製した。

PVC 製シートは株式会社ジェイ・エム・エスより研究用に提供されたものを用いた。試験に際しては、シートは 1 x 3 cm に型取り、裁断して実験に供した。各滅菌操作条件を Table 1 に示す。また、PVC 製品からの

溶出試験用溶媒としては、精製水、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO-60) (和光純薬工業社製) 及び大塚糖液 5 % (大塚製薬株式会社製、製造番号: 2G98S, 使用期限: 2005 年 7 月) を用いた。

実験に用いた全てのガラス製器具及び金属類は、残留農薬, PCB 試験用アセトンにて洗浄してから実験に供した。さらに、加熱可能な器具類については 240 °C で 2 時間以上焼成処理を行った後に使用した。

B-2. LC/MS/MS 測定条件

B-2-1 分析装置

高速液体クロマトグラフは Agilent 社製 1100 シリーズ、質量分析器としてアプライドバイオシステムズ社製 API 4000 を用い、ターボスプレーイオン化(TSI) 法によりイオン化を行った。分析カラムに、ジーエルサイエンス社製 Inertsil-Ph3 (2.1 x 50 mm, 5 μm)、ガードカラムには、関東化学社製 Mightysil ガードカラム及びホルダーを用いた。また、データ解析には、Analyst 1.3.2 (Applied Biosystems)を使用した。

B-2-2 LC 測定条件

試料 5 μL をオートサンプラーにより注入後、アセトニトリルと 0.05 %ギ酸水溶液を移動相としてステップワイズで送液した。移動相のタイムプログラムを Table 2 に示す。カラム温度を 40 °C とした。

B-2-3 MS/MS 条件

モニタリングイオン (Mode, Precursor ion → Product ion): DEHP (positive, m/z 391 → 149), DEHP-d4 (positive, m/z 395 → 153), MEHP (negative, m/z 277 → 134),

MEHP-d4 (negative, m/z 281→138), PA (negative, m/z 165→121), PA-d4 (negative, m/z 169→125)

- ・ イオン化電圧：3500 V(DEHP, DEHP-d4) : -4500 V (MEHP, MEHP-d4, PA, PA-d4)
- ・ イオン源温度：650 °C
- ・ ネブライザーガス圧：N₂ (DEHP, DEHP-d4: 20 psi), (MEHP, MEHP-d4, PA, PA-d4: 30 psi)
- ・ ターボガス圧：N₂ (DEHP, DEHP-d4: 10 psi), (MEHP, MEHP-d4, PA, PA-d4: 80 psi)
- ・ カーテンガス流量：N₂ (DEHP, DEHP-d4: 10 psi), (MEHP, MEHP-d4, PA, PA-d4: 20 psi)
- ・ コリジョンガス圧：N₂ (DEHP, DEHP-d4: 5.0*), (MEHP, MEHP-d4, PA, PA-d4: 4.0*)

* 装置(API4000)固有の設定数値

B-3. 標準溶液の調製

DEHP, MEHP, PA 及びそれぞれの内標準物質を秤量し、アセトニトリルに溶解して各標準原液を調製した。その後、この標準原液から精製水で希釈したものを標準溶液とした。これらの標準溶液は4 °Cで保存した。

B-4. マトリックス試験

本研究で構築した DEHP, MEHP 及び PA の一斉分析法が、PVC シートからの溶出に使用する試験用溶液中で、マトリックスの影響を受けずに定量分析が可能か検討した。試験用溶液として、HCO-60 及び5%糖液に DEHP, MEHP 及び PA を既知濃度で添加し、分析に供した。

B-5. 溶出試験

滅菌処理を施した PVC シートを 1 x 3 cm に型取り、各溶出試験用溶液 5 mL が入ったガラス製スピッツ管に浸し、37°C, 1 時間抽出した。その後、バイアル瓶に試験溶液 1 mL 及び内標準物質 (DEHP-d4, MEHP-d4 及び PA-d4) を暫定濃度になるよう封入し、適宜希釈した後、LC/MS/MS にて分析した。

B-6. 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、細胞などを実験に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。

C. 研究結果

C-1. マトリックス試験

HCO-60 及び5%糖液中で 100 ng/mL となるように DEHP, MEHP 及び PA を添加した。その結果、Table 3 に示すように、DEHP, MEHP 及び PA のすべてにおいて 86.6 – 110.2 %の定量値が得られた。また、その際のクロマトグラムは DEHP, MEHP 及び PA で良好な分離が得られており、それぞれの MRM クロマトグラムにおいても、各ピーク付近に夾雑ピークは認められなかった。このことより、構築した方法が HCO-60 及び5%糖液中の DEHP, MEHP, PA の一斉分析に十分適用可能であることが分かった。

C-2. PVC シートからの溶出試験

構築した分析法を用いて、未滅菌及び各滅菌処理を施した PVC シートから精製水、5%糖液、HCO-60 に溶出する DEHP 等を測定した(Figure 1)。HCO-60 は DEHP が溶出する医薬品添加物として、広く知られてい

る。本分析法が、一斉分析法であるということ、及び高濃度の DEHP が MS/MS 内部を汚染することを考慮し、0.02 %の HCO-60 を使用することとした。

Figure 1 に示すように、滅菌処理法の異なる PVC シートから溶出する DEHP は、滅菌処理により顕著な影響は観察されなかった。また、前年度の結果と同様にガンマ線照射滅菌の PVC シートからは MEHP が顕著に溶出していることが認められた。濃度も 319 - 876 ng/ml と高濃度であり、他の滅菌方法と比較して、MEHP 溶出は、約 30 - 60 倍であった。また、ガンマ線照射 PVC シートからは、DEHP 分子中の全てのエステル結合が開裂した PA まで検出されることが分かった。特に、PA の溶出はガンマ線照射以外の滅菌法においては、確認されておらず(< 10 ng/ml)、ガンマ線照射 PVC シートに、特異的な溶出であった。このことより、ガンマ線照射によって DEHP のエステル結合が開裂され MEHP になり、更に MEHP から PA まで分解されることが示唆された。

D. 考察

本研究では、LC/MS/MS を用いて、PVC 製医療機器から溶出する DEHP 及びその分解物である MEHP、PA の迅速かつ簡便な同時分析法を構築し、その方法を各種滅菌処理を施した PVC シートに適用した。滅菌処理には、市販医療機器に施される主な滅菌方法である高圧蒸気滅菌、エチレンオキシドガス(EOG)滅菌、ガンマ線照射滅菌の 3 つを選択し、滅菌方法も市販医療機器への適用に準拠した。

各種滅菌処理法の異なる PVC シートからの DEHP、MEHP 及び PA の溶出を測定した。

DEHP では、3 種類の各滅菌方法に顕著な差は観察されなかった。また MEHP はガンマ線照射 PVC シートにおいて、溶出が観察された。これまでの MEHP の毒性に関する報告から、米国 FDA は、その毒性を DEHP の約 10 倍であると報告している¹⁰⁾。本実験において、HCO-60 を溶出溶媒として、ガンマ線照射 PVC シートからの MEHP 溶出を測定したところ、876 ng/ml の溶出が確認された。市販されている γ 線照射医療機器の最大表面積及び使用状況より計算すると、体重 50 kg のヒトが曝露される MEHP は、739 ng/kg/day となり、FDA の毒性報告により DEHP 量換算すると、DEHP として、約 7.4 μ g/kg/day で曝露されていることになる。DEHP の経口摂取による TDI は 40-140 μ g/kg/day であり、非経口経路による TDI は 600 μ g/kg/day であることを考慮すると、今回の曝露量は TDI 以下である。一方、ガンマ線照射 PVC シートからは、PA までも観察されており、これらの考慮も必要となる。

これまで医療機器は DEHP の溶出を中心とした研究が主に行われてきたが、今後は MEHP や PA の溶出も考慮したリスクアセスメントが必要であると考えられる。

E. 結論

本研究で構築した方法は、DEHP 及びその分解物である MEHP、PA のハイスループットな同時分析法として、医療行為に伴う DEHP リスク評価への適用が可能である。

今回得られた結果では、ガンマ線照射によって DEHP から MEHP 及び PA が生成し、水などの DEHP 溶出力のない溶媒に対しても溶出することが判明した。

今後、この点については、引き続き PVC

製品の安全性についての検討課題になると考えられ、今度のリスクアセスメントは、DEHP や MEHP, PA の溶出量と毒性を勘案して、毒性評価を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究成果

- 1) 瀬下文恵, 配島由二, 伊藤里恵, 伊佐間和郎, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 井之上浩一, 斉藤貢一, 中澤裕之. 光照射及び加熱処理を施した PVC 製医療機器からの DEHP 溶出に対する影響. 日本薬学会第 125 年会 (2005 年 3 月・東京)
- 2) 配島由二, 瀬下文恵, 長谷川千恵, 矢上健, 土屋利江, 中橋敬輔, 伊藤里恵, 井之上浩一, 斉藤貢一, 中澤裕之. PVC 製医療機器からの DEHP 溶出リスクを予測する簡易分析法の有用性評価. 日本薬学会第 125 年会 (2005 年 3 月・東京)
- 3) 伊藤里恵, 三浦直子, 川口 研, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 中澤裕之. PVC 製医療器具に含まれるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル及びその分解物の一斉分析. 日本分析化学第 54 年会 (2005 年 9 月・名古屋)
- 4) Rie Ito, Fumie Seshimo, Naoko Miura, Migaku Kawaguchi, Yusuke Iwasaki, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa. High-throughput determination of mono- and di(2-ethylhexyl)phthalate migration from PVC tubing to drugs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Pittcon 2006 (2006 年 3 月・オランダ)
- 5) 三浦直子, 伊藤里恵, 瀬下文恵, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 浦富恵輔, 中橋敬輔, 山本章博, 井口博文, 中澤裕之. ポリ塩化ビニル製医療機器からの可塑剤溶出に及ぼす滅菌処理の影響. 日本薬学会第 126 年会 (2006 年 3 月・仙台)
- 6) R. Ito, F. Seshimo, N. Miura, M. Kawaguchi, K. Saito, H. Nakazawa: Effect of sterilization process on the formation of mono(2-ethylhexyl)phthalate from di(2-ethylhexyl)phthalate. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press
- 7) R. Ito, F. Seshimo, Y. Haishima, C. Hasegawa, K. Isama, T. Yagami, K. Nakahashi, H. Yamazaki, K. Inoue, Y. Yoshimura, K. Saito, T. Tsuchiya, H. Nakazawa: Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices. *Int. J. Pharm.*, 303 (2005) 104-112.
- 8) R. Ito, F. Seshimo, N. Miura, M. Kawaguchi, K. Saito, H. Nakazawa: High-throughput determination of mono- and di(2-ethylhexyl)phthalate migration from PVC tubing to drugs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 39 (2005) 1036-1041.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【参考文献】

- 1) Demore B., Vigneron J., Perrin A., Hoffman M.A., Hoffman M. J. Clin. Pharm. Therap., 27, 139-142 (2002)

- 2) Hanawa T., Muramatsu E., Asakawa K., Suzuki M., Tanaka M., Kawano K., Seki T., Juni K., Nakajima S. *Int. J. Pharm.*, 210, 109-115 (2000)
- 3) Kambia K., Dine T., Gressier B., Germe A.F., Luyckx M., Brunet C., Michaud L., Gottrand F. *J. Chromatogr. B*, 755, 297-303 (2001)
- 4) 厚生省 生活衛生局食品化学課長通知:塩化ビニル製手袋の食品への使用について 衛化第31号 (2000.6.14)
- 5) Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration (Web at <http://www.fda.gov/cdrh/newpg.html>.) September (2001)
- 6) 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)
- 7) Ito R., Seshimo F., Miura N., Kawaguchi M., Saito K., Nakazawa H. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press
- 8) Heindel J.J., Chapin R.E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 97, 377-385 (1989)
- 9) Li L.H., Jester W.F. Jr., Orth J.M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153, 258-265 (1998)
- 10) FDA, CDRH reports, Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/dehp.html>

Table 1 PVC シートの滅菌法及び条件

Form	Sterilization	Condition
PVC sheet	Gamma-ray (⁶⁰ Co)	24.2 kGy
	Autoclave	115 °C x 40 minutes
	EOG	50 °C x 8 hours

Table 2 LC/MS/MS におけるタイムプログラム

Time (min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)
0	85	15
4	85	15
4.01	10	90
15	10	90
15.01	85	15
25	85	15

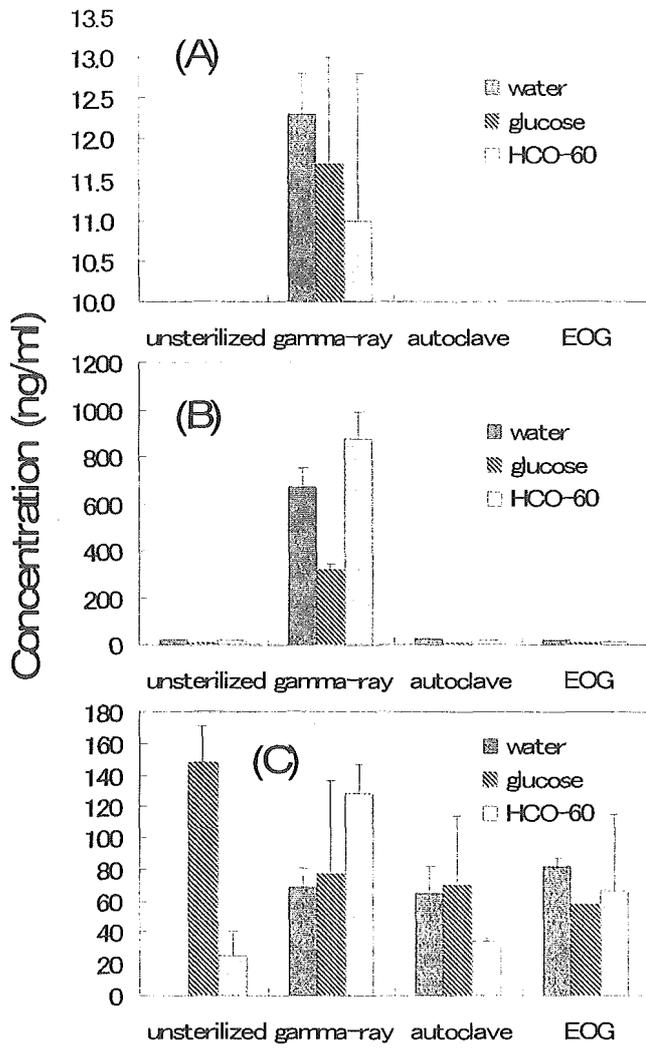
Solvent A: 0.05% Formic acid in water

Solvent B: Acetonitrile

Table 3 マトリックス試験

compound	Spiked amount (ng/ml)	Average recovery ± SD (%)	
		5 % glucose solution	0.02 mg/ml HCO-60
PA	100	100.4 ± 1.8	98.9 ± 8.2
MEHP	100	103.4 ± 9.5	102.9 ± 5.6
DEHP	100	86.6 ± 9.0	110.2 ± 17.7

Figure 1 各滅菌 PVC シートからの PA(A), MEHP(B)及び DEHP(C)の溶出量



Ⅲ. 分担研究報告書

3. ガンマ線照射によるポリ塩化ビニル製 医療材料の表面状態変化

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	萩野 純一	(株) 東レリサーチセンター
協力研究者	大石 学	(株) 東レリサーチセンター
	竹田正明	(株) 東レリサーチセンター

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
プラスチック製医療用具の適正使用に関する研究

分担研究報告書

ガンマ線照射によるポリ塩化ビニル製医療材料の表面状態変化

主任研究者	中澤裕之	星薬科大学教授
分担研究者	荻野純一	東レリサーチセンター
協力研究者	大石 学	東レリサーチセンター
	竹田正明	東レリサーチセンター

研究要旨

昨年度の結果より、 γ 線照射ポリ塩化ビニル(PVC)シートでは、表面からの深さ 10 μm 以下の表層部で PVC の架橋反応及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)の存在量低下が確認されており、これらが γ 線滅菌 PVC シートから DEHP 溶出が抑制される原因の一つではないかと考えた。これらの表面状態の変化は他の滅菌方法と比較し、 γ 線照射試料において顕著に確認されたため、 γ 線照射線量によって PVC 表面の架橋反応を制御することができるのではないかと考えた。そこで、 γ 線滅菌処理した際の PVC 表面および表層の室温における弾性率および硬さの変化を、ナノインデンテーション法により調べた。

その結果、 γ 線滅菌(γ 線照射量 25 kGy と 50 kGy)することにより、表面からの深さが 10~20 μm 以下の領域で、PVC の架橋反応に起因すると思われる弾性率および硬さの増大が認められた。この増大は表面(すなわち γ 線の照射面)に近い領域ほど顕著であり、 γ 線照射による構造変化が表面に近い領域ほど、顕著に生じていることを示唆している。しかしながら、本研究で処理した条件の中では、その程度に有意な γ 線照射量依存性は見られなかった。

A. 研究目的

PVC 樹脂は、廉価で、加工性及び滅菌操作に対する耐久性に優れており、各種医療機器に広く使用されている。しかし、この樹脂には、内分泌系をかく乱することが示唆される化学物質である DEHP が、可塑剤として数 10% 添加されていることから、医療行為に伴い、DEHP が人体に暴露されることが懸念される。この問題に関しては、PVC 製医療機器から脂溶性薬品などへの DEHP の溶出挙動の調査などを進めるだけでなく、

PVC 樹脂の表面状態の解析を進めていくことが重要である。

一方、医療機器は使用前に滅菌処理されることから、PVC 樹脂の表面状態解析に際しては、滅菌処理により生じる表面構造変化についても調査が必要である。現在行われている滅菌法として、放射線(γ 線)滅菌、エチレンオキシドガス(EOG)滅菌、高圧蒸気滅菌などがある。これまでの研究で UV 照射などにより PVC 表面構造が変化し、その結果、DEHP の溶出が抑制さ

れることが明らかとなっていることから、 γ 線照射や EOG 暴露、高圧蒸気処理などによっても、同様に表面構造が変化し、DEHP 溶出挙動に影響を及ぼす可能性がある。昨年までの研究により、他の滅菌方法に比べ、 γ 線照射によって表面での PVC 架橋反応が顕著に観察された。

そこで、本研究では、PVC 製医療機器の γ 線による滅菌処理に着目し、照射の有無および照射線量の違いによる PVC 表面および表層の弾性率と硬さの違いを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B・1 試料

PVC 製医療機器のモデルとして、シート状の試料を用い、次の処理を実施したものを対象とした。

- ① 未照射 (γ 線処理していないもの)
- ② 25 kGy γ 線照射
- ③ 50 kGy γ 線照射

B・2 分析評価

B-1 項で示した試料について、表層の弾性率と硬さの評価を以下の方法により実施した。

測定は、MTS システムズ社製超微小硬度計 Nano Indenter XP を用い、ナノインデンテーション法の一つである連続剛性測定法により実施した。ナノインデンテーション法は、先端の尖った圧子を試料表面に押し込んでいく負荷工程と、戻していく除荷工程の際の荷重と変位(圧子の押し込み深さ)の関係から、試料表層の弾性率や硬さを求める手法である¹⁾。連続剛性測定法は、負荷と除荷の工程を微小レベルで繰り返しながら、平均的には圧子をより深くに押し込んでいく測定方法であり、それにより弾性率や硬さの押し込み深さ依存性に関する情報を提供できる手法である。本研究では、使用圧子はダイヤモンド製正三角錐圧子、測定雰囲気は 23 ± 1 °C、 $55\pm 5\%$ RH、最大押し込み深さは約 $55\ \mu\text{m}$ とした。

なお、当該研究の実施に際しては、扱った試料および用いた分析方法に、人権擁護などに関する倫理面の問題はない。

C. 研究結果

図 1~3 に、各試料の荷重-押し込み深さ線図を示した。なお、後述するように試料表面粗さの影響のため線図が非常にばらついたため、各試料とも測定は 20 回実施し、各図ではそれぞれの荷重-押し込み深さ線図を重ねて描いている。これらの関係から、弾性率と押し込み深さおよび硬さと押し込み深さの関係を求めた。図 4~6 に、各試料の弾性率(各測定 n 数=20 の平均値)-押し込み深さ線図を示し、押し込み深さが約 $1\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m}$ 、および $20\ \mu\text{m}$ における弾性率と硬さの値をまとめたものを表 1 に示した。

荷重-押し込み線図のバラツキが大きくなった主要原因として、今回の試料の表面粗さが非常に顕著であったことが挙げられる。すなわち、圧子が試料表面に接触してから押し込まれていく過程において、解析モデルで想定している理想的な状態であれば、点接触から面接触へスムーズに移行していくが、着目している押し込み深さと近いオーダーで表面に粗さが存在すると、圧子と試料表面および表層の接触状態がモデルから大きく乖離し、結果として荷重-変位線図が大きくばらつくと考えられる。また、硬さ測定の場合は、とくに押し込み初期(浅い領域)での値が表面粗さの影響を大きく受ける。したがって、以下の議論では、表 1 に示した弾性率の平均値を中心に、議論を進める。

表 1 および図 4~6 から分かるように、 γ 線未照射試料は、ばらつきを考慮すると、弾性率にはあまり大きな深さ依存性は認められないが、 γ 線照射試料では、有意な押し込み深さ依存性が見られた。

得られた結果は次のとおりである。

- ① 未射試料は、弾性率にあまり大きな深さ依存性は認められず、表面から $20\ \mu\text{m}$ 程度の深さまでは概ね $100\pm 30\ \text{MPa}$ 程度の弾性率を有している。
- ② γ 線滅菌品では、表面から押し込み深さ $10\ \mu\text{m}$ ないし $20\ \mu\text{m}$ 程度までの領域で、弾性率は押し込み深さの増大とともに減少し、深さが $20\ \mu\text{m}$ において弾性率は 25 kGy、50 kGy γ 線照射試料ともに、未照射試料と同等の $100\ \text{MPa}$ になる。すなわち、

25 kGy, 50 kGy γ 線照射試料ともに、表層の弾性率は未照射試料に比べて有意に高くなっている。

- ③ 表面から押し込み深さが 10 μm ないし 20 μm 程度までの領域で 25 kGy γ 線照射試料と 50 kGy γ 線照射試料の弾性率を比較すると、25 kGy γ 線滅菌品の弾性率の方が平均値はやや高いが、ばらつきを考慮すると有意な差とは言えない。
- ④ 硬さの測定値は、その測定原理から、試料の硬さに深さ依存性が無いと仮定すると、押し込み初期は小さめの値をとり、深くなるにつれて試料本来の硬さを反映するような挙動を示す。その点を考慮して測定結果を見ると、弾性率と同様に、表面から押し込み深さ 10 μm ないし 20 μm 程度までの領域で、25 kGy, 50 kGy γ 線照射試料の硬さは、未照射試料の硬さよりも大きく、押し込み深さが深くなるにつれて、その差は小さくなる。

D. 考察

以上の結果より、 γ 線照射量の違いも含めて、 γ 線照射による PVC の表面構造変化について考察する。

昨年度の研究成果も踏まえると、 γ 線照射により、表面からの深さが 10~20 μm までの領域で、PVC が一部架橋反応を起こしている可能性があり、その構造変化は表面(すなわち γ 線の照射面)に近い領域ほど顕著である。変化の程度は、弾性率や硬さの測定結果を見る限りでは、照射量への依存性は見られなかった。

E. 結論

ナノインデンテーション法により、医療用 PVC シートの γ 線未照射試料と γ 線照射試料の、室温における表層の弾性率および硬さの深さ依存性を調べた。 γ 線照射(γ 線照射量 25 kGy, 50 kGy)することにより、表面からの深さ 10~20 μm 以下の領域では、PVC の架橋反応に起因すると思われる弾性率および硬さの増大が認められる。本研究で処理した条件の中では、その程度に有意な γ 線照射量依存性は確認されなかった。

【参考文献】

- 1) W.C.Oliver and G.M.Pharr : *J.Mater.Res.*, 7(6), (1992) 1564-1583.

表 1. 表面付近硬さ評価結果 (ナノインデント分析結果)

試料	押し込み深さ 約 1 μm		押し込み深さ 約 5 μm		押し込み深さ 約 10 μm		押し込み深さ 約 20 μm	
	弾性率 /MPa	硬さ /MPa	弾性率 /MPa	硬さ /MPa	弾性率 /MPa	硬さ /MPa	弾性率 /MPa	硬さ /MPa
未照射	80 (17)	0.42 (0.11)	59 (22)	0.37 (0.22)	93 (35)	1.1 (0.45)	130 (32)	2.0 (0.56)
25 kGy γ 線照射	330 (120)	2.9 (1.9)	180 (50)	4.3 (2.3)	130 (21)	3.6 (1.5)	100 (14)	2.5 (0.65)
50 kGy γ 線照射	240 (140)	2.0 (2.3)	130 (37)	2.3 (2.3)	120 (19)	2.2 (1.2)	100 (19)	2.1 (0.63)

注) 表中の () は標準偏差を表している.

弾性率の算出に必要な試料のポアソン比は0.3と仮定した.

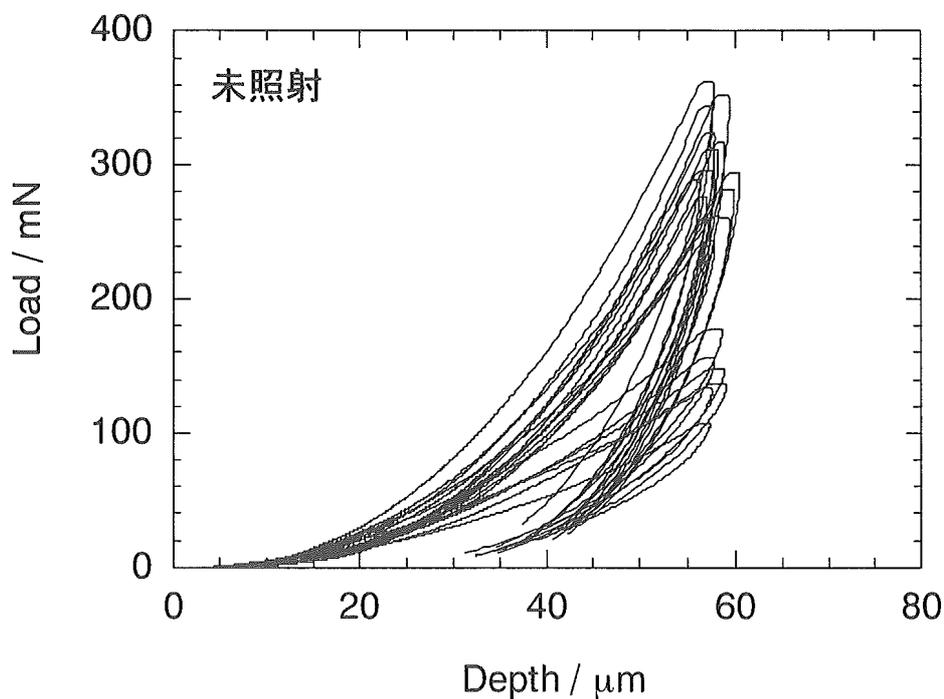


図 1. 未照射品の荷重-押し込み深さ線図
線図は測定n数=20の結果を重ねて描いている.

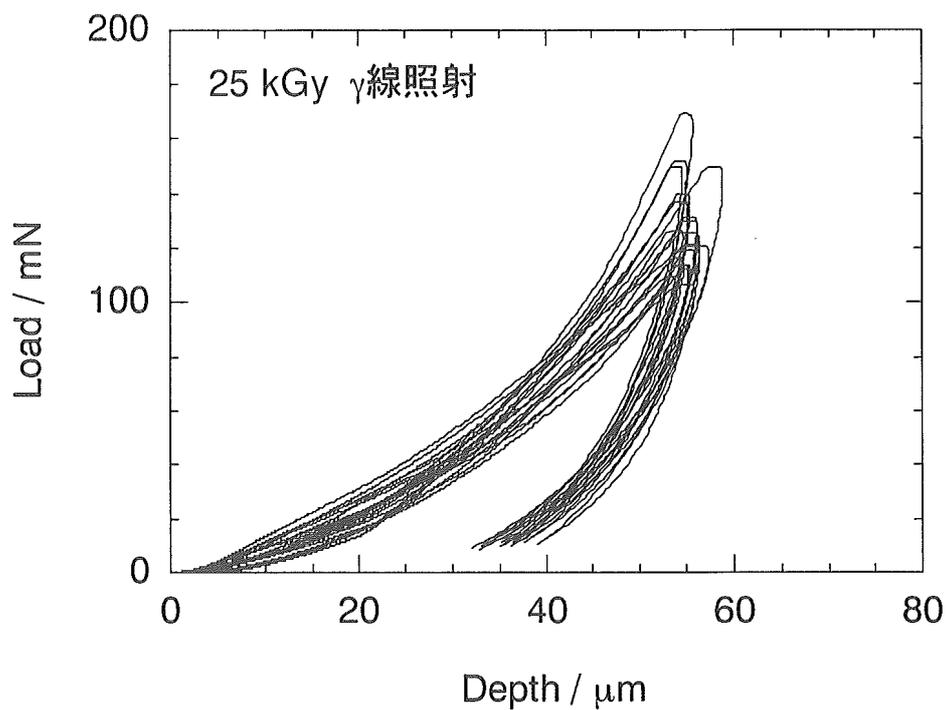


図2. 25 kGy γ 線照射品の荷重-押し込み深さ線図
線図は測定n数=20の結果を重ねて描いている.

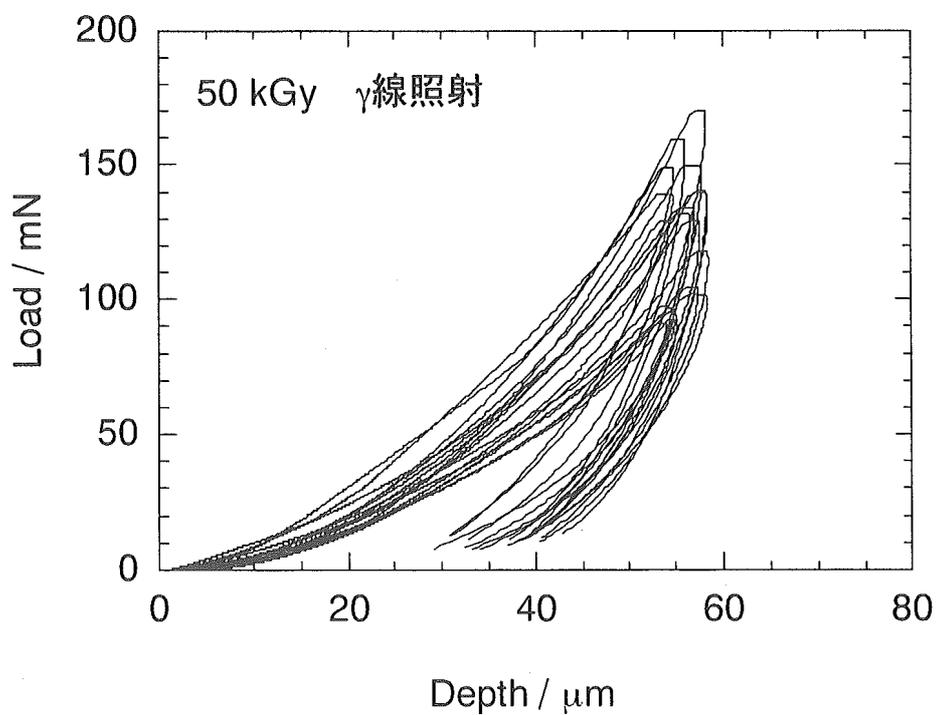


図3. 50 kGy γ 線照射品の荷重-押し込み深さ線図
線図は測定n数=20の結果を重ねて描いている.

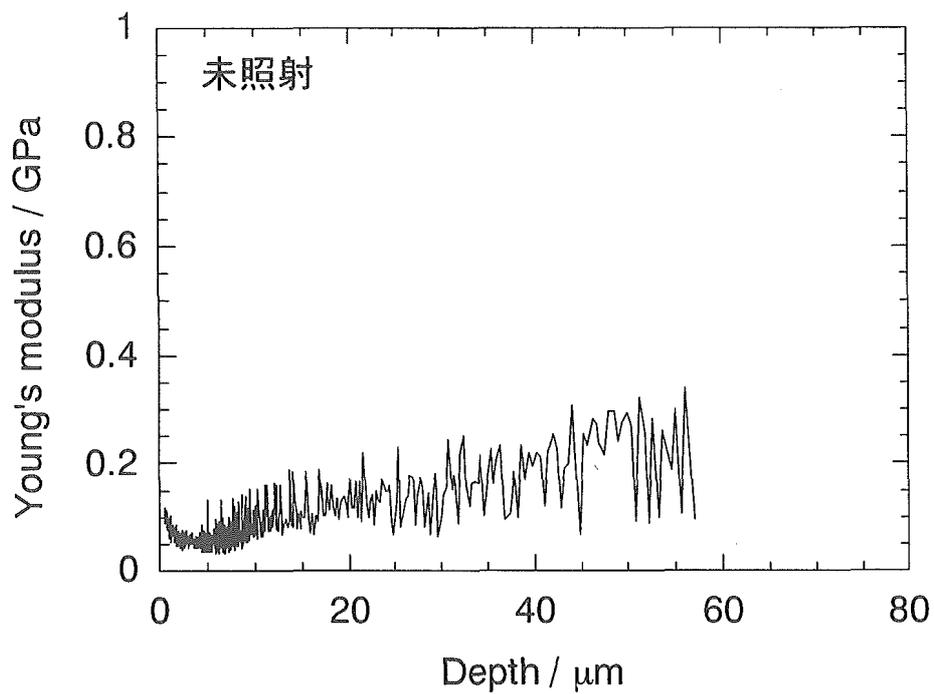


図4. 未照射品の弾性率-押し込み深さ線図
測定n数=20の平均値を描いている.

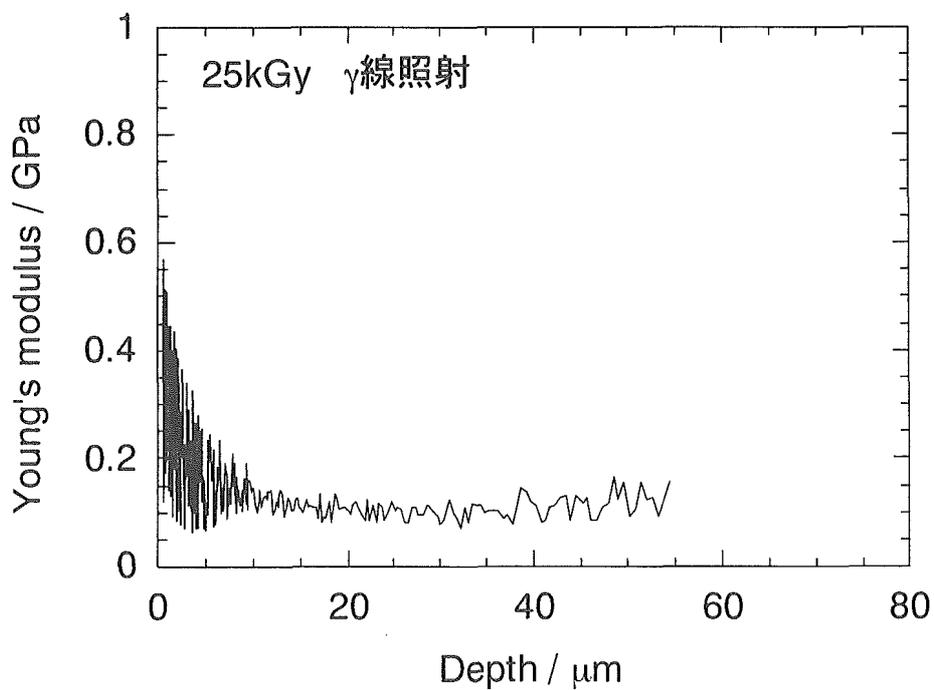


図5. 25 kGy γ 線照射品の弾性率-押し込み深さ線図
測定n数=20の平均値を描いている.

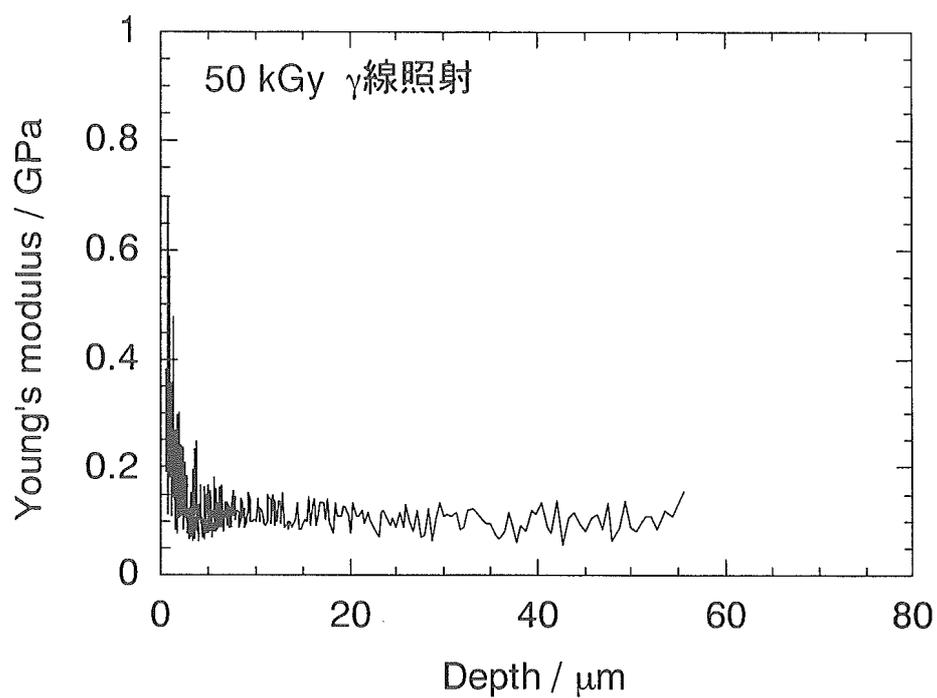


図6. 50 kGy γ 線照射品の弾性率-押し込み深さ線図
測定n数=20の平均値を描いている.

Ⅲ. 分担研究報告書

4. PVC／DEHP 医療機器の代替品に関する市場調査

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	山本 章博	日本医療器材工業会
協力研究者	浦富 恵輔	株式会社ジェイ・エム・エス
	中橋 敬輔	テルモ株式会社

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 分担研究報告書

PVC/DEHP 医療機器の代替品に関する市場調査

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	山本 章博	日本医療器材工業会
研究協力者	浦富 恵輔	株式会社ジェイ・エム・エス
	中橋 敬輔	テルモ株式会社

研究要旨

親油性薬剤の投与やミルクの経管栄養をする際に塩化ビニル(PVC)製医療機器を使用することにより、可塑剤として含まれる DEHP が高濃度で溶出されることが近年、明らかになってきた。2003 年 10 月、PVC 製医療機器の製造販売企業の業界団体である日本医療器材工業会(医器工)では、特に影響を受ける恐れのある乳幼児に対する使用を控えるよう警告すると同時に、経鼻経腸カテーテルについては DEHP を溶出しない医療機器(代替品)の開発を推進することを決めた。

しかしながら、昨年度の我々の厚生労働科学研究¹⁾において、ガンマ線滅菌された PVC 製医療機器においては DEHP の分解物であるフタル酸モノ-2-エチルヘキシル(MEHP)が親油性以外の薬品(例えば、生理食塩液)であっても容易に溶出することが確認された。MEHP の毒性については、今後更なる研究が必要であるが、本研究では、医器工傘下の企業においてガンマ線滅菌等の放射線滅菌はどの程度採用されているのか、また、DEHP を溶出しない代替製品の開発がどの程度進んでいるか等の基礎的な市場調査を行うこととした。

A. 研究目的

プラスチック製医療機器の中で、ポリ塩化ビニル(PVC)は加工が容易である、あるいは価格が安い等の理由で長い間、最も広く使用されてきた。しかしながら、近年、親油性薬剤を用いた際に、可塑剤として使用されているフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(以下、「DEHP」という)が溶出されてくること、及び、DEHP が精巢毒性を示すことが明らかにされた。平成 13 年度の佐藤らの厚生科学研究²⁾で PVC 製医療機器から、血液やミルクなどにより高濃度の DEHP が溶出されることが明らかとなった。

日本医療器材工業会では厚生労働省の通知(平成 14 年 10 月 17 日医薬安発第 1017002 号及び 1017003 号)を基に、特に乳幼児、小児及び妊産婦に使用する医療機器並びに経口投与用の医療機器についてリスクが高いことを明らかにし、DEHP を溶出しない代替製品の開発を推進することを理事会で決定した。

一方、平成 16 年度の我々の厚生労働科学研究において、PVC 製医療機器をガンマ線滅菌することにより、DEHP は分子中のエステル結合が切断された MEHP に分解されること、また、MEHP は親油性薬剤のみならず、水溶