

液によっても、容易に溶出されることが明らかになった。MEHP は DEHP の活性本体とも言われており、実際に使用される医療機器から溶出される MEHP の量や毒性などは、今後更なる詳細な研究が求められる。

本研究では、PVC 製医療機器の製造の実態調査(ガンマ線及び電子線滅菌を行っている PVC 製医療機器の種類等についての調査)及び、既に平成 14 年から開発を推奨している DEHP を溶出しない代替製品(①非 PVC 製及び②可塑剤として DEHP を使用しない製品)の進捗状況を調査することとした。

B. 調査方法

B-1. PVC/DEHP 代替製品の市場調査

調査は平成 17 年 12 月に日本医療器材工業会に加盟する 229 社を対象に行った。調査対象は、輸液関連製品、人工心肺回路、血液透析回路、経腸栄養関連製品、輸血関連製品など、脂溶性の医薬品又は血液に接する医療機器のうち、①PVC 製以外のプラスチック材へ変更した、及び②可塑剤を DEHP から非 DEHP に変更した医療機器を対象とした。調査項目は次のとおりとした。

1. メーカー名
2. 製品名
3. ① PVC 以外のプラスチック材
② DEHP 以外の可塑剤名

また、我々は既に平成 13 年度に同様の調査を実施しており、どの程度、代替品の開発が進んでいるのか検証するために、平成 13 年度と平成 17 年度の結果を比較することとした。

B-2. 放射線滅菌を行っている PVC 製医療機器の市場調査

B-1 と同様、229 社を対象とし、ガンマ線及び電子線により滅菌する PVC/DEHP 製医療機器の調査を行った。調査項目は次のとおりとした。

1. メーカー名
2. 医療機器の名称(一般的名称等)
3. 滅菌法

C. 調査結果

C-1. PVC/DEHP 代替製品の市場調査

C-1-①. 非 PVC を使用した医療機器

平成 13 年度(H.13 年度)と平成 17 年度(H.17 年度)の代替品の開発状況(製品数の比較)を Table 1 に示す。H.13 年度の非 PVC 製品数に比べ H.17 年度は、輸液セットが 1.2 倍に、その他の輸液関連製品が 1.4 倍に増加していた。H.13 年度には代替製品がなかった経腸栄養投与セットは、H.17 年度には 17 製品が市販されていた。

また、非 PVC として医療機器に使用されているプラスチック材質を Table 2 に示した。代替品の材質としては、ポリブタジエン、ポリウレタンが汎用されていることが明らかとなった。

C-1-②. 非 DEHP を可塑剤として使用した医療機器

H.13 年度と H.17 年度の代替品の開発状況(製品数の推移)を Table 3 に示す。製品数は H.13 年度に比べ H.17 年度では、輸液セットが 2.7 倍、その他の輸液関連製品は 3.8 倍、経腸栄養投与セットは 2.1 倍に増加していた。また、H.13 年度には製品化されていなかった血液透析用血液回路及び人工心肺用血液回路が、H.17 年度には、かなりの数が製品化されていた。また、非 DEHP として使用される可塑剤を Table 4 に示した。DEHP 以外の可塑剤としてト

リメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)(TOTM)が多くの医療機器に使用されていた。

なお、代替品の企業名及び製品名称は、日本医療器材工業会のホームページに掲載している。

C-2. 放射線滅菌を行っている PVC 製医療機器の市場調査

現在、医療機器の滅菌法としては、大別すると①高圧蒸気滅菌、②エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌、③ガンマ線滅菌及び④電子線滅菌が採用されている。EOG 滅菌には滅菌ガスの残留の問題があり、高圧蒸気滅菌には使用するプラスチックに耐熱性が要求される。そのためガンマ線及び電子線を使用した放射線滅菌が最近、多くの医療機器の滅菌法として使用されている。

Table 5 に示す通り、輸液、輸血、血液浄化、血液透析、経腸栄養などの PVC 製の医療機器が放射線滅菌であることが確認された。

D. 考察

今回の調査では、H.13 年度の調査に比較して、PVC 以外の代替プラスチック材を用いた製品開発はかなり進んだことが明らかとなった。PVC 以外の材質は、輸液セット、延長チューブではポリブタジエン、フィーディングチューブではポリウレタンが主に使用されていた。

一方で、PVC については柔軟性や耐熱性など他の代替品にはない優れた特性があることから、樹脂として PVC を使用し、DEHP 以外の代替可塑剤を用いるという動きは海外、国内共に加速している。H.13 年度の調査では DEHP 以外の可塑剤としてトリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)(TOTM)がかなりの医

療機器に使用されていた。TOTM は可塑剤として医療機器に使用した場合に親油性製剤に触れた時でも、それ自身の溶出量が少ないことが知られている^{3,4)}。

H.13 年度の調査では、TOTM を使用した医療機器は、医薬品を投与する輸液セット、経鼻栄養投与等のチューブのみであったが、今回の調査では、新たに血液透析用回路や人工心肺用回路などの医療機器でも TOTM が可塑剤として使用されていたことが判明した。

一方、MEHP の溶出が高いことが確認されたガンマ線等の放射線滅菌を行っている医療機器は、全体の滅菌済み医療機器の割合から考えた場合に、その種類と数は多くはないが、代替品(①PVC 製以外のプラスチックまたは②DEHP 以外の可塑剤を使用した医療機器)の開発が進んでいない医療機器もあることから、これらの対応を引き続き行っていく必要があると考えられる。

E. 健康危険情報

特になし

【参考文献】

- 1) 平成 16 年度厚生労働省科学研究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(H16-医薬-22) 主任研究者:中澤裕之
- 2) 平成 13 年度厚生科学研究補助金 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(H13-医薬-004)主任研究者:佐藤温重
- 3) 千秋ら, 医療薬学. 30(2), (2004) 136.
- 4) 米内山ら, 医療薬学. 31(4), (2005) 295

Table 1 PVC以外の材質を使用した医療機器製品数

医療機器名	平成 13 年度	平成 17 年度
輸液セット	239	290
その他の輸液関連製品 (延長チューブ等)	129	181
経腸栄養投与セット	0	17
フィーディングチューブ	135	112

Table 2 PVC以外の材質を使用した医療機器の企業数・製品数

医療機器分類	プラスチック材の名称	企業数	製品数
輸液セット	ポリブタジエン	8	278
	熱可塑性エラストマー	2	9
	ポリエチレン	1	2
	シリコーン	1	1
延長チューブ	ポリブタジエン	8	106
	ポリエチレン	5	54
	ポリエチレン, EVA	1	10
	テフロン	1	3
経腸栄養投与セット	ポリオレフィン, ポリブタジエン	1	2
	ポリブタジエン	1	5
	ポリウレタン	1	10
フィーディングチューブ	ポリブタジエン	1	12
	天然ゴム	1	6
	シリコーン	3	34
	ポリウレタン	6	60

(平成 17 年度調査結果より)

Table 3 DEHP 以外の可塑剤を使用した医療機器製品数

医療機器名	平成 13 年度	平成 17 年度
輸液セット	92	251
その他の輸液関連製品 (延長チューブ等)	23	87
経腸栄養投与セット	8	17
フィーディングチューブ	34	33
血液透析用血液回路	1	16
人工心肺用血液回路	0	52

Table 4 DEHP 以外の可塑剤を使用した PVC 製医療機器の企業数・製品数

医療機器分類	可塑剤の名称	企業数	製品数
輸液セット	TOTM	4	114
	詳細開示なし	3	137
延長チューブ	TOTM	2	42
	無可塑(可塑剤なし)	1	1
	詳細開示なし	1	26
連結管	TOTM	2	3
翼付静脈針	TOTM	2	15
経腸栄養投与セット	TOTM	3	17
フィーディングチューブ	TOTM	1	33
人工腎臓用血液回路	TOTM	2	16
人工心肺用血液回路	TOTM	2	52

(平成 17 年度調査結果より)

Table 5 放射線滅菌を行っている PVC 製医療機器の滅菌方法・企業数

医療機器分類	滅菌法	企業数
輸液セット	ガンマ線	3
延長チューブ等の輸液用器具	ガンマ線	4
輸血フィルター	ガンマ線	1
血液浄化用回路	ガンマ線	1
血液透析用穿刺針	ガンマ線	2
	電子線	2
腹膜灌流用回路	ガンマ線	1
フィーディングチューブ	ガンマ線	1
血管系カテーテル	ガンマ線	2
非血管系カテーテル・チューブ (フィーディングチューブを除く)	ガンマ線	3
手袋	ガンマ線	1
その他	ガンマ線	2
	電子線	1

Ⅲ. 分担研究報告書

5. ポリカーボネート製三方活栓の使用時破損原因の解明

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	荻野 純一	東レリサーチセンター
協力研究者	佐藤 信之	東レリサーチセンター
	山田 知子	東レリサーチセンター
	北川 雅士	東レリサーチセンター
	藪内 恵子	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

ポリカーボネート製三方活栓の使用時破損原因の解明

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	荻野純一	東レリサーチセンター
協力研究者	佐藤信之	東レリサーチセンター
	山田知子	東レリサーチセンター
	北川雅士	東レリサーチセンター
	藪内恵子	東レリサーチセンター

研究要旨

ポリカーボネート(PC)製三方活栓の使用時破損原因の解明を目的に、破損を起こしやすい製品と、起こしにくい製品を入手し、各々に使用されている PC 材料について、GPC 法による PC 樹脂の平均分子量および分子量分布の測定、NMR・GC/MS・HPLC 分析による樹脂・添加剤の分析を実施し、結果を比較、検討した。

その結果、最も破損しやすい試料(試料 1)では、他の 2 試料(破損する可能性のある試料：試料 2, 全く破損しない試料：試料 3)と比較して、重量平均分子量が約 10%低いことが明らかとなった。この分子量低下は、三方活栓の破損しやすさと関係している可能性がある。

また、試料 1,2 と、試料 3 では、樹脂の製造方法や添加剤が異なっていることが明らかとなった。試料 1,2 はホスゲン法による製造と推定され、酸化防止剤(加工安定剤)として Irgafos168, その他添加剤としてモノグリセライド類が使用されているのに対し、試料 3 はエステル交換法による製造と推定され、高分子配合剤としてポリプロピレングリコールが使用されている。PC 樹脂の製造方法や高分子配合剤の存在は、三方活栓の破損しやすさと関係している可能性がある。

A. 研究目的

高分子化学の著しい進歩に伴い、現代医療においても、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート(PC)、ポリ塩化ビニル(PVC)など、さまざまなプラスチック製医療機器が普及し、診断・治療等の分野において不可欠の存在となっている。

多くの方が安心して医療を受けられるためには、使用されているプラスチック製医療機器・素材ごとに、その安全性を確保することがきわめて重要である。

このような状況下で、PC 製三方活栓のメスコネクター部位に関して、脂溶性医薬品(全身麻酔剤プロポフォール)使用時に破損が生じたとの事

例が報告された。

本研究ではこのPC製三方活栓について、破損を起こしやすい製品と、起こしにくい製品を入手し、使用されているPC樹脂や添加剤の内容を分析・比較することで、破損原因を推定することを目的とした。

B. 研究方法

B・1 試料

測定試料は3種の三方活栓の、透明管状部分(PC樹脂製)とした。

なお、別途調査の結果より、3種の製品の破損しやすさは、試料1(最も破損しやすい) > 試料2(破損する可能性がある) > 試料3(全く破損しない)であることが判明している。

B・2 分析評価

B・1項で示した試料について次の分析・評価を実施した。

(1)GPC分析

試料3検体に用いられているポリカーボネート樹脂の平均分子量および分子量分布の比較を目的にGPC分析を実施した。

装置には、東ソー製ゲル浸透クロマトグラフGPC(15)を使用し、カラムに東ソー製TSKgel GMH_{XL}(2本)×G2500H_{XL}(1本)の3本連結したもの、検出器に東ソー製8020型示差屈折率検出器を使用した。

移動相溶媒にはテトラヒドロフランを用い、23℃で測定を実施した。分子量校正には単分散ポリスチレンを用いた。

(2)NMR, GC/MS, HPLC分析

試料3検体に用いられている樹脂、および添加剤の内容解明を目的に、NMR分析、GC/MS分析、HPLC分析を実施した。NMR分析は主として樹脂内容の解明、GC/MS分析は比較的分子量の添加剤、HPLC分析はGC/MSで検出できないやや分子量の高い添加剤の分析を目的とした。

NMR測定は、装置としてBruker社製DRX500型NMR分析装置を用い、¹H核(共鳴周波数500MHz)について、室温で実施した。試料として、PC樹脂を直接クロロホルム-d₁溶媒に溶解したものを用いた。

GC/MS測定は、装置として日本電子製

JMS-700型GC/MS分析装置を用い、GCカラムをJ&W社製DB-5として、100℃から300℃までの昇温条件とした。試料としては、PC樹脂から塩化メチレン溶解-アセトン再沈法により得た抽出物を用いた。

HPLC測定は、装置として島津製作所製LC-10型HPLC分析装置を用い、LCカラムをジールサイエンス社製イナートシルODS-3Vとし、水/アセトニトリル系移動相条件とした。試料としては、GC/MS分析同様、PC樹脂から塩化メチレン溶解-アセトン再沈法により得た抽出物を用いた。

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

C・1 GPC分析

表1に平均分子量測定結果をまとめた。

この結果より、試料の分子量を重量平均分子量(M_w)で比較すると、試料1は試料2,3より低いが、2と3の間には有意差はない。ただし、各分子量は単分散ポリスチレン分子量基準の相対値で示されているので、絶対値とは隔たりがあることに注意を要する。

また、図1に分子量分布測定結果を示した。試料の分子量は、数100から約30万にわたって分布している。分布形状は3試料とも良く似ているが、試料1のみやや低分子量側に位置している。

C・2 NMR, GC/MS, HPLC分析

図2に、3試料のNMR測定チャートを示した。この図では、ポリマーの末端基や微量成分を比較し、より詳細に内容分析するために、縦軸を拡大し、PC樹脂の主鎖のピークを振り切らせている。

解析の結果、樹脂の末端として、フェノール末端が3試料に共通して観測されているのに加え、試料1,2ではt-ブチル末端が存在することが明らかとなった。このt-ブチル末端は試料3にはほとんど存在しない。

PC樹脂(ビスフェノールA型)の工業的製造法には、エステル交換法と、ホスゲン法の2方法がある。t-ブチル末端が観測されるのは、t-ブチルフェノールを停止剤として使用するホスゲン法の場合と考えられる¹⁾。

以上の結果より、試料3検体ではPCの製造方法が異なっており、試料1,2はホスゲン法、試料3はエステル交換法で製造されていることが推定された。

また、NMRの解析より、試料3に高分子の配合剤としてポリプロピレングリコール(PPG)が使用されていることが明らかとなった。NMRピークの積分強度よりPPGの配合量は、試料中0.5%と算出された。

表2に、GC/MSとHPLCにより定性・定量された添加剤その他について、前述のPPGを含めてまとめた。

試料1,2からは、酸化防止剤(加工安定剤)としてPC樹脂に一般的に使用されるIrgafos168 (CIBA Specialty Chemicals商品名)の酸化物、モノグリセライド、溶剤類が共通して検出された。各々の定量値はやや異なっているものの、この結果から、試料1,2はきわめてよく似たプロセスで製造された樹脂と考えられる。

これに対し、試料3にはIrgafos168が使用された形跡はなく、モノグリセライドも検出されなかったことから、試料1,2とは異なるプロセスで製造された樹脂と判断できる。

D. 考察

各測定の結果より、使用されているPC樹脂や添加剤の内容と、破損しやすさの関係について考察する。

まず、分子量の観点から考えると、一般的に、ポリマーの分子量が低いと溶剤に溶解しやすい(耐薬品性が低い)、という関係があることと、試料1(破損しやすい試料)のみ、やや平均分子量が低いことは、傾向としては一致している。

ただし、PC樹脂はもともと耐薬品性が低く、有機溶剤にはかなり溶解しやすいポリマーであるため、平均分子量の1割程度の試料間差が、どの程度影響するか定量的には判断できない。

なお、PCは、成形に伴う残留応力が発生するためソルベントクラックが起こしやすいとされ

ている。明確なことはわからないが、残留応力の大きさにも、分子量が影響する可能性が考えられる。

樹脂・添加剤の内容を比較してみると、試料1,2が類似しており、試料3のみ、樹脂の製造プロセスも添加剤内容も異なっていることがわかる。試料1は破損しやすい試料、試料2も程度の差はあるものの破損する可能性のある試料であるのに対し、試料3は全く破損の起きない試料であることから、製造プロセスや添加剤がPC製三方活栓の破損しやすさに関係していることが十分考えられる。

樹脂・添加剤内容が、どのように破損しやすさと関係しているのかは不明であるが、樹脂に別的高分子材料を配合することで強度特性が向上する場合があることを考慮すると、試料3にのみ、ポリプロピレングリコールが配合されていることが試料3の破損しにくさと関係している可能性がある。

E. 結論

試料1では、試料2,3と比較して、重量平均分子量が約10%低いことが明らかとなった。この分子量低下は、三方活栓の破損しやすさと関係している可能性がある。

また、試料1,2と、試料3では、樹脂の製造方法や添加剤が異なっていることが明らかとなった。試料1,2はホスゲン法による製造と推定され、酸化防止剤(加工安定剤)としてIrgafos168、その他添加剤としてモノグリセライド類が使用されているのに対し、試料3はエステル交換法による製造と推定され、高分子配合剤としてポリプロピレングリコールが使用されている。PC樹脂の製造方法や高分子配合剤の存在は、三方活栓の破損しやすさと関係している可能性がある。

参考文献

- 1) (社)日本分析化学会編：
「新版高分子分析ハンドブック」722(1995)

表 1. 平均分子量測定結果

試料名	数平均分子量 (M_n)	重量平均分子量 (M_w)	z平均分子量 (M_z)	多分散度 (M_w/M_n)	多分散度 (M_z/M_w)
1	17400	45900	69900	2.64	1.52
2	19200	50400	77400	2.62	1.54
3	17500	50300	77100	2.87	1.53

ポリスチレン分子量基準の相対値

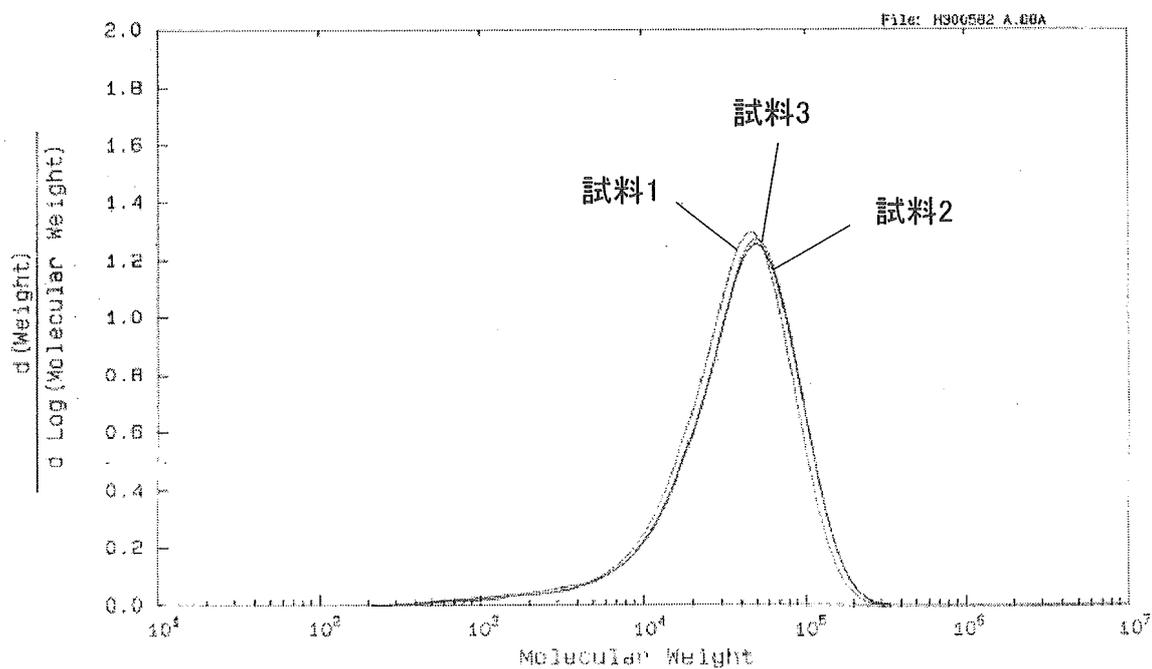


図 1. 分子量分布測定結果

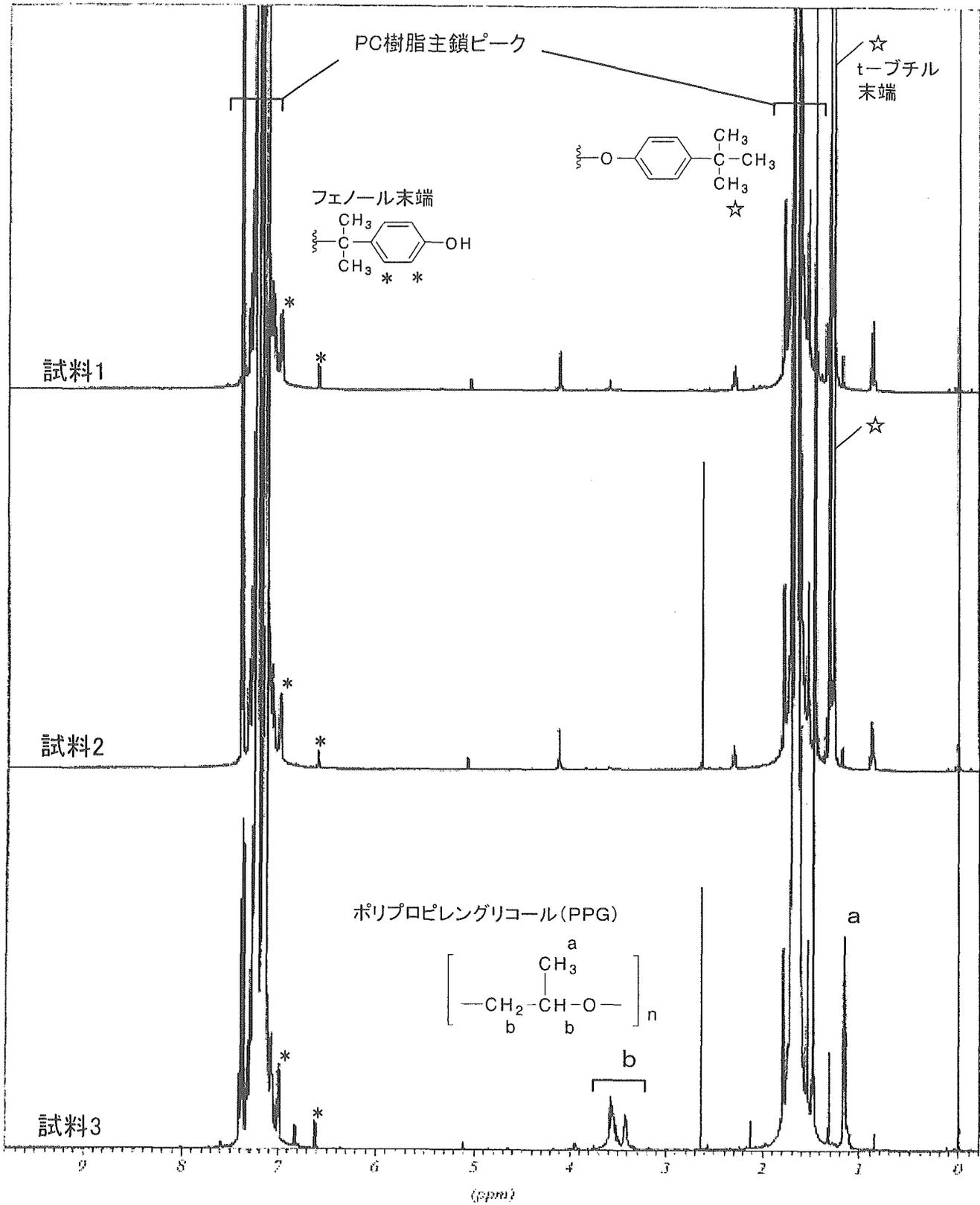


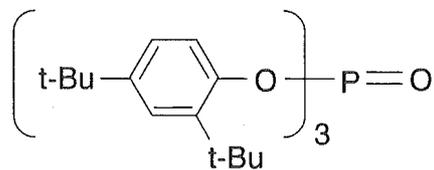
図2. $^1\text{H-NMR}$ スペクトル分析結果

表 2. 添加剤類分析結果

分類	化合物名	試料 1	試料 2	試料 3
高分子配合剤	ポリプロピレングリコール(PPG)	—	—	5000
酸化防止剤分解物	Irgafos168(商品名)の酸化物(*)	160	110	—
モノグリセライド	モノステアリン	170	230	—
	モノパルミチン	61	93	—
溶剤類	ブチルカルビトールアセテート	27	8	33
	ブチルカルビトール	19	2	16
	N・メチルピロリドン(NMP)	7	2	8

単位：μg/g (ppm)

* : Irgafos168(CIBA Specialty Chemicals 商品名)の酸化物



Ⅲ. 分担研究報告書

6. PC 製三方活栓の破損に関する研究

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
	山崎 晴子	星薬科大学	薬品分析化学教室
	中村 博子	星薬科大学	薬品分析化学教室

PC 製三方活栓の破損に関する研究

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
	山崎 晴子	星薬科大学 薬品分析化学教室
	中村 博子	星薬科大学 薬品分析化学教室

研究要旨

ポリカーボネート(PC)樹脂は、耐衝撃性、耐熱性、透明性に優れ、また精密な成形が可能であるという特徴から医療機器の分野で広く使用されている。しかしながら、使用状況によっては三方活栓に破損(クラック)が発生することが報告されている。既に活栓の締め付け強度、締め付け回数、薬剤との接触時間が破損度合いに関与することが報告されたが、使用する医薬品についての考察はなされていない。また、各企業の三方活栓で破損発生頻度が異なることが分かっている。本研究では、実際の使用状況を加味し、医薬品の添加剤及び PC 樹脂の分子量が PC 三方活栓の破損に及ぼす影響を検討した。

A. 研究目的

ポリカーボネート樹脂は、耐衝撃性、耐熱性、透明性に優れ、また精密な成形が可能であるという特徴から医療機器の分野で広く使用されている。しかしながら、全身麻酔剤プロポフォールや免疫抑制剤シクロスポリンにより、当該樹脂製の三方活栓に破損(クラック)が生じたとの報告¹⁻³⁾がなされており、医薬品・医療機器等安全性情報 196 号(2003 年 12 月)において日本医療器材工業会を中心に検討がなされた⁴⁾。その結果、三方活栓の破損には、活栓の締め付け強度、締め付け回数、薬剤との接触時間が関与することが示唆された。

一般に、三方活栓のように成型されたプラスチック製品が、薬剤の接触下において限界応

力以下でもヒビ(クレーズ)や破損(クラック)が生じることは、環境応力亀裂(ESC)と呼ばれている。これは、薬剤がポリマー中に拡散・浸透し、クレーズ部分の分子鎖束を溶解・切断してクラック形成を促進し、脆性的に破壊するためと言われている⁵⁾。ESC の起こりやすさは、成型品の残留応力の有無、PC の分子量の大きさ、接触薬剤の溶解度パラメータなどで変化することが一般的に言われている。しかしながら、医薬品及びその添加剤を用いた検討はなされていない。

本研究では、PC 製三方活栓の破損要因として添加剤と PC 樹脂の分子量に着目し、破損に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

B-1. 材料および試薬

PC 試験片は、152.4 x 12.6 x 6.35 (mm)の棒状のものを、平均分子量 23000, 26000, 27000 の 3 種類を使用した。これらは、三菱エンジニアリングプラスチック(株)から提供していただいた。

Polyethylene glycol #400 (PEG 400)及び Polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80)は東京化成工業(株)製, Ethylenediamine Anhydrous (Ethylenediamine), 大豆油は関東化学(株)製, Propylene glycol (PG)は sigma aldrich(株)製のものを使用した。それぞれの添加剤の化学構造を Figure 1 に示す。

B-2. 測定装置-二点支持曲げ試験

破損度合いの評価方法として、定ひずみ法のうち、二点支持の曲げ試験法を採用した。本法は、試験片の中央に撓み δ を与え、一番応力が発生する部位に薬剤を塗布し、一定時間放置後に、試験片下面におけるクラック発生の有無を観察・評価する方法である。

クラック発生の観察は、一定の光の下で行うこととした。

B-3. 撓み値の検討

三方活栓の締め付け強度が破損に影響することが既に報告されている。そこで、本試験系の適用性を確認するために、撓み値による影響を検討した。分子量 2300 の試験片を使用し、薬剤は Tween 80 を適用したときの、撓み値を 1, 2, 3, 4 mm に設定して曲げ試験法を行った。

B-4. 薬剤による破損度合いの検討

医薬品の違いによる破損への影響を確認す

るために、破損への寄与が示唆される医薬品添加剤を用いて、検討を行った。実際の医薬品に使用されている添加剤である、PEG 400, Tween 80, Ethylenediamine, PG, 大豆油の 5 種類の添加剤を使用し、分子量 23000 の PC 試験片に適用した。

B-5. 分子量の検討

三方活栓は、企業間ごとに破損頻度の違いが見られる。その原因を追究するため、平均分子量 23000, 26000, 27000 の 3 種類の PC 試験片を用い、分子量の違いによる破損への影響を検討した。試験には、Tween 80 を用い、撓み値を 1, 2, 3, 4 mm に設定し、PC 試験片の分子量ごとに試験に供した。

B-6. 論理面への配慮

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. 撓み値の検討

撓み値を変化させ、PC 試験片の破損頻度を検討したところ、撓み値が大きくなるにつれて、PC 試験片の破損頻度が増加した(Table 1)。

これは、三方活栓の締め付け強度が破損に影響するという既報⁴⁾と同様の結果であり、本試験系の有用性が確認された。さらに、破損発生の要因の一つとして、締め付け強度のような外力が挙げられることが分かった。

C-2. 薬剤による破損度合いの検討

5 種類の医薬品添加剤を使用した試験結果を Table 2 に示す。撓み値の検討と同様に、撓

み値が大きくなるほど、破損頻度が増加した。しかしながら、PEG 400, Ethylenediamine, Tween 80 で激しい破損が生じた一方で、PG, 大豆油では破損が全く確認されなかった。これにより、PEG 400, Ethylenediamine, Tween 80 を添加剤として使用する医薬品では、三方活栓の破損が起りやすいものと考えられる。

C-3. 分子量の検討

Tween 80 を試験溶液として用い、分子量の異なる PC 試験片を試験に供した結果を Table 3 に示す。撓み値を 1, 2, 3, 4 mm に設定した際、撓み値の検討時と同様に、撓み値が大きくなるほど、破損頻度が増加した。更に、同じ力を与えた(撓み値が同じ)場合、分子量が小さいほど、破損頻度が増加した。他の薬剤を用いた場合もほぼ同様の結果が得られた。

D. 結論及び考察

本研究では、PC 製三方活栓の破損要因として添加剤及び PC 樹脂の分子量に注目し、種々の検討を行った。

PC 試験片の分子量が小さいほど、PC 試験片の破損頻度が増すことから、分子量の大きさが PC 破損に影響を及ぼすことを確認した。今回使用した平均分子量 23000, 26000, 27000 の PC 樹脂は、実際に医療機器に使用されている分子量であり、企業間による破損頻度の違いは、分子量の違いが影響を与えていることが示唆された。一般的に分子量が大きいほど ESC に耐性があると言われており、今回の試験系においても、同様の結果が得られた。

また、5 種類の医薬品添加剤を用いて PC 試験片の破損度合いを比較したところ、顕著な差が見られた。Ethylenediamine は化学構造中のアミンが化学反応性を有することから、PC を

破損させやすいと考えられる。他の物質については、構造中の二重結合や水酸基などの数が異なるため、分子量を変化させた同じ種類の物質(Tween 80 と Tween 20, PEG 200, 400, 600 等)を比較することで、三方活栓の破損に影響を与える化学構造を追求できるものと考えられた。

今回の研究から、PC の破損において PC 樹脂の分子量及び使用する医薬品の違いにより破損頻度に影響を与えることが示唆された。これにより、PC 製三方活栓に使用する PC 樹脂の分子量を増加することで、破損頻度を抑えることができることが考えられた。また、添加剤だけでなく、医薬品への適用も考慮し、三方活栓の使用時に破損頻度が高い医薬品(及び添加剤とその化学構造)を更に広範囲に精査していく必要がある。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究成果

- 1) 山崎晴子, 伊藤里恵, 浦富恵輔, 山本章博, 中橋敬輔, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 中澤裕之. ポリカーボネート製三方活栓の破損度合いとビスフェノール A 溶出量. 日本薬学会第 126 年会 (2006 年 3 月, 仙台)
- 2) 山崎晴子, 中村博子, 三浦直子, 伊藤里恵, 浦富恵輔, 山本章博, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 中澤裕之. ポリカーボネート製三方活栓の破損原因に関する研究. 第 67 回分析化学討論会 (2006 年 5 月, 秋田)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) Nakao M, Yamanaka S, Iwata M, Nakashima M, Onji I. The cracks of polycarbonate three-way stopcocks are enhanced by the lubricating action of fat emulsion of propofol. *Masui* 52(11), (2003) 1243-1247.
- 2) Nakao M, Yamanaka S, Harada A, Onji I. Cracks of polycarbonate three-way stopcock are caused by fat emulsion not by propofol *Masui* 49(7), (2000) 802-805.
- 3) 伊藤健二, 福山東雄, 富野教子, 前田美保, 鈴木利保. ポリスルフォン製三方活栓のプロポフォルに対する耐久性の検討. *臨床麻酔* 27(3), (2003)
- 4) 厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報 196号 (2003年12月)
- 5) 本間精一(編集). ポリカーボネート樹脂ハンドブック. 日刊工業新聞(1992年8月)

Table 1 撓み値による破損度合いの変化

撓み値 (mm)	破損度合い (%)
1	0
2	67
3	100
4	100

(n=3)

薬剤: Tween 80, 試験片分子量: 23000

Table 2 薬剤の種類による破損度合いの変化

Solvent	撓み値 (mm)			
	1	2	3	4
PEG 400	0	100	100	100
PG	0	0	0	0
Tween 80	0	67	100	100
Ethylenediamine	0	100	100	100
大豆油	0	0	0	0

破損度合い(%), (n=3)

試験片分子量: 23000

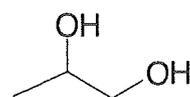
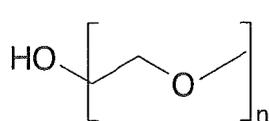
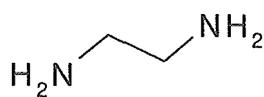
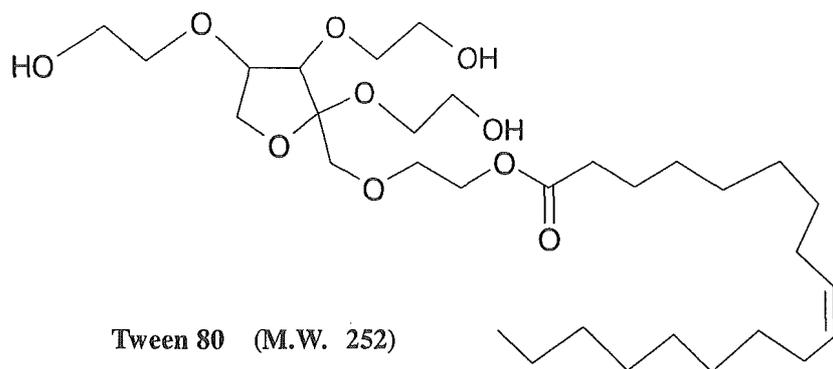
Table 3 分子量の大きさによる破損度合いの変化

撓み値 (mm)	PC 試験片分子量		
	23000	26000	27000
1	0	0	0
2	0	0	0
3	100	67	67
4	100	100	67

破損度合い(%), (n=3)

薬剤: Tween 80

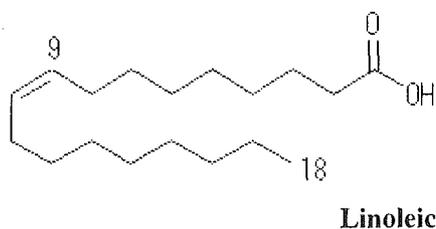
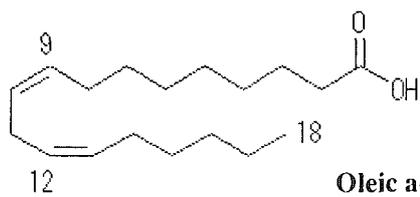
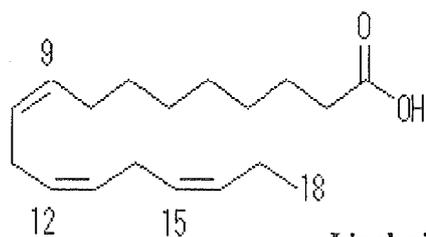
Fig. 1 医薬品添加剤の化学構造式



Ethylenediamine (M.W. 60)

PEG 400 (M.W. 400)

PG (M.W. 76)



大豆油中 脂肪酸

Ⅲ. 分担研究報告書

7. PC 製三方活栓の使用時破損と PC 分子量 の関係

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
	薮内恵子	(株) 東レリサーチセンター