

図 6. 3次元表面粗さ測定結果 (高さ像)

上段：EOG 滅菌

下段：高圧蒸気滅菌

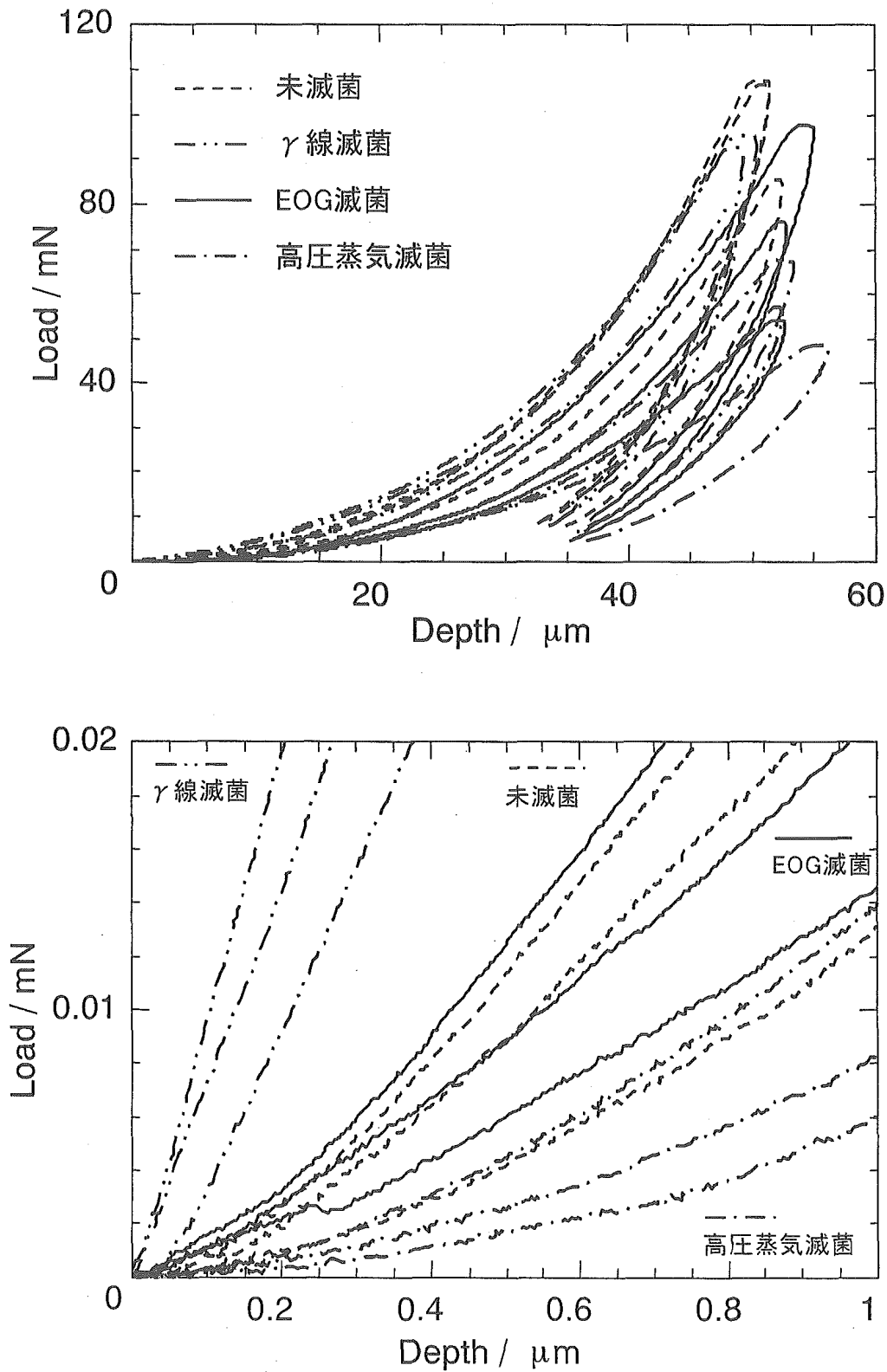


図 7. 滅菌方法の異なる試料の荷重-押し込み深さ線図

上段：押し込み深さ約 $50\mu\text{m}$ までの結果

下段：押し込み深さ $1\mu\text{m}$ までの結果

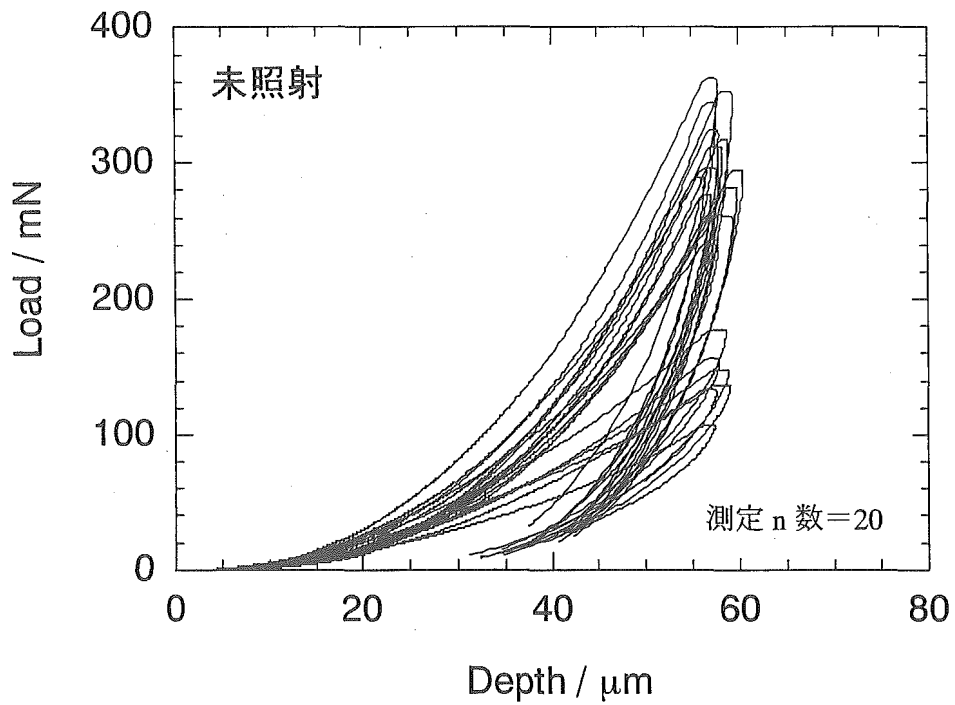


図8. γ 線照射量の異なる試料の荷重-押し込み深さ線図
(未照射試料)

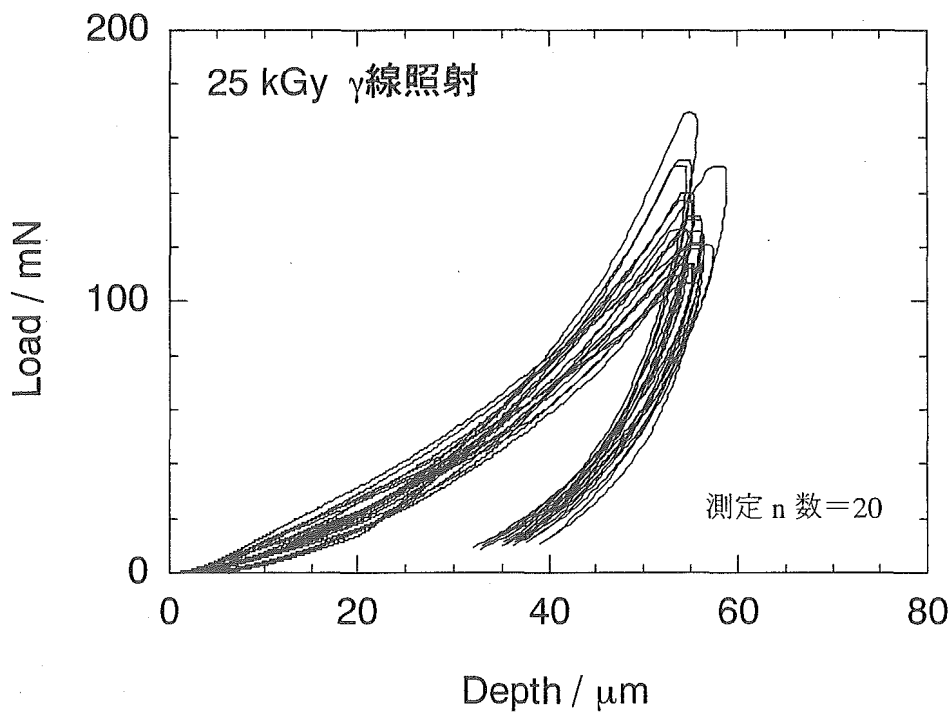


図9. γ 線照射量の異なる試料の荷重-押し込み深さ線図
(25 kGy γ 線照射試料)

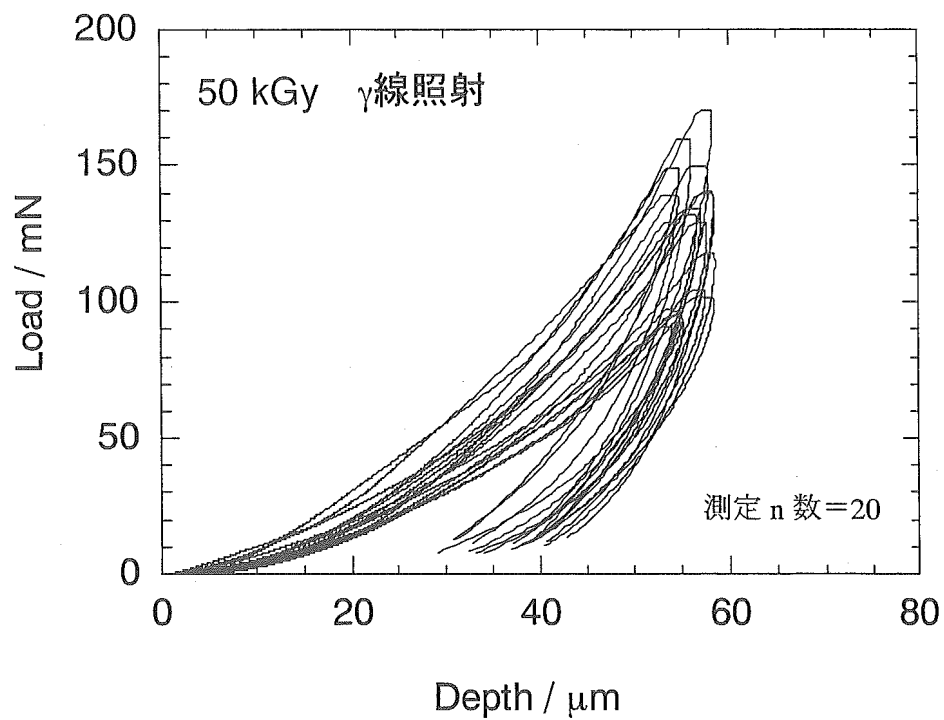


図10. γ 線照射量の異なる試料の荷重-押し込み深さ線図
(50 kGy γ 線照射試料)

表 1. 表面元素組成 (atom%) (XPS 分析結果)

		C	Cl	O	Si	Zn
未滅菌	n=1	70.6	2.3	15.1	12.0	<0.1
	n=2	73.0	1.8	14.3	10.9	0.1
	n=3	72.2	1.8	14.6	11.3	<0.1
平均值 (標準偏差)		71.9 (1.22)	2.0 (0.29)	14.7 (0.40)	11.4 (0.56)	—
γ線滅菌	n=1	71.3	2.0	14.9	11.9	—
	n=2	71.7	1.5	15.1	11.7	—
	n=3	71.6	1.6	14.9	11.9	—
平均值 (標準偏差)		71.5 (0.20)	1.7 (0.26)	15.0 (0.12)	11.8 (0.12)	—
EOG 滅菌	n=1	72.3	1.8	14.9	10.9	<0.1
	n=2	72.0	2.0	14.6	11.4	0.1
	n=3	71.8	2.3	14.3	11.4	0.1
平均值 (標準偏差)		72.0 (0.25)	2.0 (0.25)	14.6 (0.30)	11.2 (0.29)	—
高圧蒸気滅菌	n=1	71.4	2.2	14.8	11.7	—
	n=2	71.4	2.2	14.5	11.9	—
	n=3	71.1	2.1	14.5	12.2	—
平均值 (標準偏差)		71.3 (0.17)	2.2 (0.06)	14.6 (0.17)	11.9 (0.25)	—

— : 検出限界以下

表 2. 3次元表面粗さ評価結果（観察視野 2mm×2mm）

試料	Ra(μm)	Rq(μm)	Rmax(μm)
未滅菌	3.93	5.36	54.6
γ 線滅菌	4.04	5.46	51.6
EOG 滅菌	4.28	5.78	56.8
高圧蒸気滅菌	4.61	5.97	48.8

- ・ Ra（算術平均粗さ） : 定量面で中心面から表面までの偏差の絶対値の平均値
- ・ Rq（二乗平均粗さ） : 定量面で中心面から表面までの偏差の二乗の平均値の平方根
- ・ Rmax（最大最小粗さ） : 定量面で最も高い山から最も低い谷間での垂直距離

※Rmax は、像内にたまたま入った高い突起や深い穴の影響を直接受けるため、ばらつきが大きく、試料間の精密な比較には向いていない。

表 3. 表面付近硬さ評価結果 (ナノインデントー分析結果)

(1)滅菌処理の異なる試料の評価

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 20 μm	
	弾性率 / MPa	硬さ / MPa	弾性率 / MPa	硬さ / MPa	弾性率 / MPa	硬さ / MPa
未滅菌	110 (24)	0.80 (0.30)	61 (14)	0.78 (0.37)	58 (8)	1.1 (0.2)
γ 線滅菌	290 (77)	4.9 (1.4)	83 (26)	2.1 (0.53)	42 (22)	0.96 (0.38)
EOG 滅菌	100 (32)	0.74 (0.31)	47 (11)	0.47 (0.34)	40 (11)	0.66 (0.10)
高压蒸気滅菌	85 (18)	0.39 (0.11)	40 (5)	0.19 (0.03)	39 (6)	0.52 (0.09)

(2) γ 線照射量の異なる試料の評価

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。

表 4. 深さ方向別 DEHP 含有量 (切削-熱脱着 GC/MS 分析結果)

試料名	部位	平均切削厚み	DEHP 量
未滅菌	全体	—	32.1Wt% (別途定量値)
	表層~65 μ m	65 μ m	32.5Wt%
	内層(65~108 μ m)	43 μ m	32.9Wt%
γ 線滅菌	全体	—	27.8Wt% (別途定量値)
	表層~56 μ m	56 μ m	30.4Wt%
	内層(56~116 μ m)	60 μ m	31.9Wt%
EOG 滅菌	全体	—	26.8Wt% (別途定量値)
	表層~45 μ m	45 μ m	30.7Wt%
	内層(45~103 μ m)	58 μ m	32.0Wt%
高圧蒸気滅菌	全体	—	26.8Wt% (別途定量値)
	表層~48 μ m	48 μ m	31.3Wt%
	内層(48~105 μ m)	57 μ m	35.8Wt%

Ⅲ. 分担研究報告書

3. プラスティック製医療用具の適正使用 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
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 16 年度－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)
総括分担研究報告書

プラスチック製医療用具の適正使用に関する研究

主任研究者 中澤 裕之 星薬科大学 薬品分析化学教室
分担研究者 山本 章博 日本医療器材工業会

研究要旨

ディスプレイ医療用具の材料には、特徴に応じたプラスチックが用いられているが、近年、いくつかの問題点が指摘されてきた。例えば、ポリ塩化ビニル(PVC)樹脂に関しては可塑剤として用いられるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)が、最近の研究で脂肪乳剤やミルクなどの親油性薬剤により、高濃度に溶出することが明らかになった。日本医療器材工業会(医器工)では DEHP を溶出しない代替品の開発を推奨してきた。しかしながら、代替品の開発がどの程度進んでいるのか、或いは代替品開発の遅延原因などの全体的な調査が遅れていた。また、本研究の1年目にガンマ線滅菌処理したプラスチック製医療用具から DEHP の分解物である MEHP が溶出することも明らかになったことから、これについての対策も検討課題として浮上してきた。

一方、医薬品を投与する際に繁用される三方活栓はそのほとんどがポリカーボネート樹脂製であるが、医療機関において三方活栓にひびが割れるという事例が散発することが明らかになった。しかしながら、その原因について、十分に解明されていなかった。

今回、我々は分担研究として、PVC/DEHP に代わる代替品の開発状況及び滅菌法の調査(MEHP 対策として)、三方活栓のひび割れの原因解明を研究することを担当した。

その結果、PVC/DEHP の代替品は平成 13 年の調査に比較し、かなり進んでいることが明らかになったが、MEHP については今後の更なる検討が必要であることが示唆された。また、三方活栓のひび割れの発生原因と発生傾向には、医薬品の添加剤、締め付けなどの使用条件が関係することが判明した。

A. 研究目的

1. PVC/DEHP 製医療用具の代替品に関する研究

プラスチック製医療用具である輸液セット、輸血セット、経腸栄養チューブ、血液透析回路や人工心肺回路にはポリ塩化ビニル(PVC)樹脂が主に使用されている。その可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)が用

いられているが、近年、DEHP はげっ歯類に対し精巢毒性や発生毒性を示すことが明らかになった。更に、厚生労働科学研究費補助金・佐藤班の研究¹⁾では、油性の医薬品や血液に接触する PVC 製のチューブ、バッグからかなりの量の DEHP が溶出することを明らかにした。日本医療器材工業会(医器工)では検討の結果、平成 13 年に DEHP を溶出しない代替

品の開発を進めることを理事会で決定し、加盟企業に推奨してきた。しかしながら、その後、代替品の開発がどの程度進んでいるのか、進まない場合の問題点は何か等について十分に調査研究されていなかった。

また、本研究の中澤班²⁾においてガンマ線滅菌の医療用具から DEHP の活性本体であるフタル酸モノ-2-エチルヘキシル(MEHP)が、生理食塩液などの親水性の医薬品でも溶出することが判明した。これについて、どのように対策をとるべきであるのか検討することも課題として浮上してきた。

PVC/DEHP に関しては、以上の点を調査・研究することとした。

2. ポリカーボネート製三方活栓の医薬品によるひび割れの原因についての解析研究

ポリカーボネート(PC)製の三方活栓では、脂肪乳剤を含む医薬品により三方活栓のメスコネクタ部にひび割れが生じることが知られていた⁴⁾が、ひび割れの発生と医薬品(及びその添加剤)、医療現場での使用状況との関係に不明なところもあった。

PC に関しては医療機関の使用状況を想定した実験を行うことにより、ひび割れの原因を解析することとした。

B. 研究方法

1. PVC/DEHP 製医療用具の代替品に関する市場調査について

DEHP を溶出しない医療用具については、①PVC そのものを他の材質に変更するケース、②PVC を使用するけれども、可塑剤の DEHP を他の可塑剤に変更するケースが想定された。従って、本研究では医器工の加盟企業 229 社に調査票を送付し、医療用具(輸液関連製品、

輸血関連製品、経腸栄養関連製品、人工透析用血液回路、人工心肺用血液回路などを対象)について、上記の①と②のケースにつき、製品数、代替材質又は代替可塑剤の調査を行った。

また、MEHP の生成には滅菌方法が関連することが明らかになったことから、MEHP に関する文献調査を実施し、毒性、安全性等に関する解析を実施すると共に、どの程度の加盟企業がガンマ線滅菌及び電子線滅菌(両者合わせて放射線滅菌という)を実施している PVC 製医療用具の製品名と滅菌法の調査を行った。

2. ポリカーボネート製三方活栓のひび割れ

市販のポリカーボネート製三方活栓のメスコネクタに医薬品を滴下し、延長チューブ等を使用しているロック式のオスコネクタと下記の条件(締め付け方法、締め付け強度、医薬品の種類)をいろいろ変更した組み合わせ実験を実施することにより原因を追求することとした。

実験はそれぞれ、各社 10 個の三方活栓を用い(コネクタ製造企業 7 社が参加したため、一群合計 70 個となる)、ひび割れの観察は締め付け後 1 時間、1 日、2 日、3 日、4 日及び 7 日に気密漏れを伴うひび割れが発生するかどうかを肉眼的に観察した。

2.1 締め付け方法

医療現場での三方活栓の使用条件として、延長チューブ等のオスコネクタを接続し継続使用する場合(ケース 1)、三方活栓に接続する延長チューブ等のみを交換し三方活栓は交換しない場合(ケース 2)を想定した。

2.1.1 ケース 1

三方活栓のメスコネクタ部に医薬品を数滴滴下し、3 種類の締め付け強度を設定し、ロック式のオスコネクタをトルクゲージで締め付けを行った。締め付け後に室温で放置し、所定の時間に気密漏れを生じるひび割れを観察した。

2.1.2 ケース 2

ケース 1 と同様に締め付け、締め付け後に室温で放置し、観察の度に一旦、ロック式のオスコネクタを外してひび割れを確認し、再び製剤を数滴滴下後、所定の締め付け強度で締め付けを行った。これを初回締め付け後、所定の時間ごとに脱着を繰り返し、気密漏れを生じるひび割れを観察した。

2.2 締め付け強度

締め付け強度は、ケース 1 及びケース 2 共に一般的な締め付け強度の 15cN・m と強い締め付け強度の 40cN・m の 2 種類で行った。

2.3 医薬品

実験に用いた医薬品は、脂肪乳剤、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、プロピレングリコール、エチレンジアミン及びベンジルアルコールを添加剤として使用している製剤を原液で使用し、対照製剤として生理食塩液を用いた。

C. 結果及び考察

1. PVC/DEHP 医療用具の代替品に関する調査研究

先ず、代替品の推進状況を見るために、今回の調査結果(平成 17 年度、以下 H17 年度)と平成 13 年度(以下、H13 年度)を比較した。

1.1 PVC に変わる材質を使用した医療用具

Table 1 に見られるように H17 年度の代替品数は H13 年度に比べ、輸液セットは 1.2 倍、その他の輸液関連製品が 1.4 倍に増加し、H13 年度には代替品が全くなかった経腸栄養投与セットは、H17 年度に 17 製品が市販され、代替がかなりの程度進んでいることが確認された。

PVC に代わる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。

1.2 DEHP に代わる可塑剤を使用した PVC 製医療用具

Table 2 に見られるように、輸液セットは 2.7 倍、その他の輸液関連製品は 2.1 倍に増加していた。H13 年度には全く製品化が報告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、H17 年度にはかなりの数が製品化されていた。

DEHP の代替可塑剤としてはトリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル) (TOTM) が多くの医療用具に使用されていた。

今回の調査結果では、代替可塑剤に TOTM を使用した製品が増加していた。その理由は、PVC が柔軟性や耐熱性など他のプラスチックより優れた物理的特性を維持するためであり、これは国内に限らず海外においても同様な状況と考えられる。

1.3 MEHP 対策について調査研究

MEHP に関しては DEHP の活性本体であるということから、中澤班のインビトロ実験で溶出を認められた量は、実際のチューブに換算した場合にどの程度の量に相当し、どの程度の危険性が予想されるかを計算してみた。

Figure1 に見られるように、計算値では安全値であることを示したが、本当に安全であるかどうかについては、更に動物実験等で確認する必要があると思われる。

次いで、それでは実際にガンマ線及び電子線(原理的にはガンマ線と同様、放射線滅菌であり、DEHP から MEHP に変換することが想定された)は PVC/DEHP 製の医療用具の滅菌に採用されているのか調査したのが Table3 の結果である。輸液、輸血、血液浄化、血液透析、経腸栄養などの PVC/DEHP 製の医療用具に対して放射線滅菌が採用されていることが判明した。

放射線滅菌は、近年残留ガスの問題があるエチレンオキサイドガス滅菌や、使用するプラスチックに耐熱性が要求される高圧蒸気滅菌の代わりとして、国内のみならず、海外でも、医療用具の滅菌法としてますます採用が増していると言われている。

PVC/DEHP製の医療用具に対する滅菌方法の是非に関しては、早急に更なる本格的な検討をするべきであろう。

2. ポリカーボネート製三方活栓のひび割れ

2.1 医薬品とひび割れの関係

Table4 及び Table5 に示すように脂肪乳剤、ポリソルベート、ベンジルアルコール等では締め直しを実施しない場合は 7 日間という長期間であってもひび割れは発生しなかったが、締め直しを実施した場合はひび割れが発生しやすいことが判明した。一方、プロピレングリコールとエチレンジアミン両方を含有する医薬品では締め直しを行わない場合でもひび割れが確認され、脂肪乳剤等よりも更に強くひび割れを誘引する可能性があることが判明した。

プロピレングリコールとエチレンジアミン医薬品そのものではなく、医薬品の可溶化のために使われる添加剤であることから、医療機関等に対する注意喚起は十分に行う必要があると思われる。

2.2 ひび割れの発生傾向

ひび割れの発生率には次の傾向があった。

- ①締め付け強度が強いほど発生率が高い、
- ②締め直し回数が多いほど発生率が高い、
- ③締め付けた状態での使用期間が長いほど発生率が高い。

D. 結論

PVC/DEHP 製の医療用具については、代替品の開発が進んでいることが確認された。特に脂溶性の医薬品や経腸栄養剤を投与する医療用具について代替品の製品化が H13 年度に比べ大幅に進んでいた。また、H13 年度には代替品がなかった医療用具(血液透析用血液回路、人工心肺用血液回路)では TOTM を可塑剤に使用した代替品が開発されていた。

MEHP に関しては毒性、安全性も含めて、更なる検討が必要である。

三方活栓のひび割れの原因調査結果では、ひび割れの発生率の關係に医薬品の添加剤、締め付け強度、締め直し回数及び使用時間との關係が明らかになった。具体的には脂肪乳剤或いは、ポリソルベート、ベンジルアルコール等を含有する医薬品においては、締め直しを実施した場合にのみひび割れが発生しやすいが、プロピレングリコールとエチレンジアミン両方を含有する医薬品では締め直しを行わない場合でもひび割れが確認された。

臨床現場では三方活栓と接続する医療用

具との接続の外れや緩みを防止するために、強い締め付け、感染防止からの定期的な交換による締め直しを行っているが、ひび割れの発生リスクの低減として、①ひび割れを生じる可能性が高い医薬品を使用する場合には三方活栓に接続する医療用具との強い締め付けを行わないこと、②締め直し回数を減らすこと、③医薬品の濃度についても考慮することが必要である。

E. 健康危険情報

特になし

【参考文献】

- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 中尾正和他, プロポフォール使用時の三方活栓ひび割れ減少への薬物の影響 麻酔 49 巻(第 7 号), 802-805, 1998 年
 - 4) Center for Device and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration (FDA), September 4(2001)
- 1) 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

Table 1 PVC 以外の材質を使用した医療用具製品数

医療用具名	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 DEHP 以外の可塑剤を使用した医療用具製品数

医療用具名	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

Table3 放射線滅菌を行っている PVC 製医療用具の滅菌方法・企業数

医療用具分類	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

Figure1 ガンマ線照射により生成する MEHP の暴露評価

ガンマ線滅菌 DEHP 可塑化塩ビから検出された DEHP のモノエステル体 MEHP について、PVC 製医療用具から医療行為によって患者が暴露する MEHP の量を調査し、その暴露評価について評価した。

チューブ状の試料から検出された MEHP は、輸液セット 1 本当たり、
11.7 μg (1)
に相当する。

2001 年に FDA が発表した報告書(Annex C)⁴⁾では、MEHP の DEHP に対する相対的な有害性を 10 倍と見なして安全性評価を行っているので、DEHP に換算した暴露量は、輸液セット 1 個あたり、

117 μg (2)
と考えることができる。この報告書では医療行為ごとの DEHP の許容レベル TI (Tolerable Intake)を、
経口：40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
非経口：600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (3)
と結論している。

輸液を必要とする疾病において、使用する塩ビ製輸液セットの数は資料がないので明らかではないが、ISO10993-17 に基づいて、デフォルト値の、
UF (Utilization Factor) = 0.2
を使用すると、医療用具 1 個あたりの許容値 TE (Tolerable Exposure, = TI \times (体重 50kg) \times UF) は、
6mg/day(4)
となる。

輸液セットの場合の暴露ルートは非経口であるので、(2)を(4)と比較すると約 50 倍の開きがあり、特に対策が必要な暴露量とは考えられない。

Table4 締付強度 40cN・m 及び繰返し締付けを行わない(ケース 1)条件でのひび割れの発生率

医薬品の添加剤成分(濃度)	経過時間					
	1時間	1日	2日	3日	4日	7日
脂肪乳剤(20%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脂肪乳剤(10%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ポリソルベート	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
プロピレングリコール及びエチレンジアミン	0.0	8.6	22.9	37.1	44.3	55.8
ベンジルアルコール	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
生理食塩液	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ひび割れ発生率(%)

Table5 締付強度 40cN・m 及び繰返し締付ける(ケース 2)条件でのひび割れの発生率

医薬品の添加剤成分(濃度)	締め直し回数					
	1回	2回	3回	4回	5回	6回
脂肪乳剤(20%)	0.0	0.0	17.1	32.9	41.4	60.0
脂肪乳剤(10%)	0.0	4.4	6.7	15.6	25.6	45.6
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.0	0.0	1.4	2.9	2.9	7.1
ポリソルベート	0.0	16.7	30.0	46.7	46.7	46.7
プロピレングリコール及びエチレンジアミン	0.0	25.7	48.6	70.0	77.1	81.4
ベンジルアルコール	0.0	10.0	20.0	40.0	50.0	50.0
生理食塩液	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ひび割れ発生率(%)

Ⅲ. 分担研究報告書

4. 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	大石	学	東レリサーチセンター	
	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	
	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

平成 16-17 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

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	大石 学	東レリサーチセンター
	藪内恵子	東レリサーチセンター
	北川雅士	東レリサーチセンター
	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
	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、複数の医薬品を輸液する際の三方活栓に広く用いられている。この三方活栓の使用時、まれにメスコネクタ部にひび割れ(クラック・破損)を発生することが報告されているが、これまで破損発生条件については十分に解明されていなかった。そこで、本研究においては、実際の三方活栓や PC 樹脂試験片を用いて、三方活栓破損原因の解明を行った。その結果、三方活栓 PC 樹脂の分子量や PC 樹脂の製造方法などが破損に影響を与えることが示唆された。さらに PC 試験片を用いた実験においても、PC 樹脂の分子量や医薬品の添加剤の種類が破損に影響することが分かった。

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用具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ている。

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。

そこで、本研究では、PC製三方活栓の破損要因として以下の検討を行った。

まず、①破損発生頻度の異なる3種類の三方活栓を用いて、GPC法によるPC樹脂の平均分子量及び分子量分布の測定、NMR、GC/MS、HPLC測定による樹脂・添加剤の分析を実施した。次に、②モデル実験として医療用具グレードのPC樹脂試験片を用い、医薬品の添加剤やPC樹脂の分子量と破損との関係、及び破損した際のGPCによる破損部位の分子量測定を行った。

B. 研究方法

B-1. 材料および試薬

① 3種の三方活栓の、透明管状部分(PC樹脂製)を試料とした。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。

② PC試験片は、152.4 x 12.6 x 6.35 (mm)の棒状のもので、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。医薬品添加剤として用いた、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。

B-2 分析評価

B-2-① 三方活栓を用いた検討

(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。

B-2-② PC試験片を用いたモデル実験

(1) 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。

(2) 撓み値及び薬剤の検討

また、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。また、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