

平成 12 年度 厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

高分子素材からなる生活関連製品由来の内分泌かく乱化学物質の分析及び
動態研究

医療用ディスポ製品における内分泌かく乱化学物質の動態に関する研究

主任研究者 中澤裕之 星薬科大学教授

研究協力者 牧野恒久 東海大学教授

岩崎克彦 東海大学助教授

和泉俊一郎 東海大学講師

畑山善行 長野県衛生公害研究所所長

月岡 忠 長野県衛生公害研究所

寺沢潤一 長野県衛生公害研究所

石川健次 テルモ（株）

中橋敬輔 テルモ（株）

研究要旨

医療用具は直接生体との関わりの多い生活関連製品であり、その安全性には常に注意を
していかなばならないものである。今回は特に内分泌かく乱化学作用の疑いのある化学物質と
して挙げられているポリ塩化ビニルの可塑剤 D E H P 等に注目して、輸液を通常行う条件下
でのそれらの溶出挙動を測定する。また、その測定結果を基にそのリスクについて検討した。

A. 研究目的

高分子素材からなる生活関連製品の中で、患者さんに使用することの多いディスポーザブル医療用具はヒトへの直接的な影響が心配され、その安全性には常に注意が必要である。ポリ塩化ビニルの可塑剤として使用される D E H P (Di-2-ethylhexyl phthalate) は内分泌かく乱化学作用の疑いが指摘されている物質の一つであり、医療用具にも汎用的に使われている。一方、塩化ビニル樹脂はニトログリセリンやインスリン等の吸着が多く臨床問題となっていることや、脂溶性薬剤の製剤に

使用されているある種の界面活性剤を含む薬液や脂肪乳剤の輸液（点滴）時に D E H P が溶出することが懸念されている。溶出を無くす目的で製品化が進められている塩化ビニル樹脂フリーの医療用具も徐々に増えてきている。本研究は、通常の輸液に使用されている医療用具を集め、なるべく一般的な臨床での使用条件下で、それら医療用具からの溶出挙動を測定する。特に可塑剤 D E H P の溶出を促進すると考えられる界面活性剤入りの薬剤を想定した系も設定した。

それらの溶出測定結果を基にそのリスクを検討し、ヒトへの影響度を考察した。

B. 研究方法

B・1 実験条件の設定

B・1・1 試薬の設定

ある種の抗ガン剤など脂溶性の高い薬剤を水性注射剤とする場合に界面活性剤を利用することが最近増えている。界面活性剤を用いている代表的な薬剤を表1に示した。この界面活性剤はDEHPの溶出を促進するので、輸液時に使用する医療用具類(以下「輸液ライン」と略す)からのDEHPを代表とする溶出物の測定をするにあたって、この界面活性剤含有薬剤の使用を想定することは大変重要なことである。最近はそれら注射剤の添付文書¹⁾には、「また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHPを含有しているものの使用を避けること。」との記載がある例が増えていることからその重要性が認識されていることがわかる。その様な記載のある薬剤の例を表2に示した。その中で、日本国内での販売数量の大きな点滴静脈注射剤として「フロリードF注」に注目した。同薬剤は1999年度の販売数量は約40万本で、販売元は持田製薬(株)の深在性真菌症治療薬である。

同注射薬の添付文書²⁾よりポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が添加物として使用されていることから、フロリードFを模した「界面活性剤含有薬剤」を調製するため、同添加物を日光ケミカルズ(株)のHCO60として入手した。

B・1・2 点滴条件の設定

点滴条件を設定するためにフロリードF注の添付文書²⁾の組成と用法・用量部分を参考として使用した。表3に転記、要約した。この用法・容量内でDEHPが高濃度で溶出すると思われる条件の高薬剤濃度、低流量の条件を選択した。それは、100mL生理食塩水

の輸液バッグ中に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油1gを混合し、30分で100mLを滴下する速度とし、全量100mL全てを回収して、測定検体とした。

B・2 使用医療用具と組合せ

輸液ラインに使用する医療用具として、輸液セット、輸液フィルター付輸液セット、翼状針、留置針、中心静脈(IVH)カテーテルを考え、市販の主なものを用意した。表4にこれらの商品名、製造元等、主な材質を示した。また、測定を効率的に行うために表5に示す様な組合せを考え、実験に供した。

B・3 溶出量測定条件

測定検体に含まれる測定対象物質の分析法は次の通りに行った³⁾。なお、試料のマトリックスの影響を受けたため、検体の特性に合わせて2群(生理食塩水試料及び界面活性剤含有試料)に分けて測定した。

フタル酸エステル類(DBP:dibutyl phthalate、DEHP)は、生理食塩水試料では試料15mLをヘッドスペース瓶に分取し、サロゲートとしてDBP-d4、DEHP-d4を100ng添加後、SPME抽出し、GC/MSで測定し、サロゲート化合物との面積比で定量した。界面活性剤含有試料では、試料1mLを採り、サロゲートとしてDBP-d4、DEHP-d4を100ng添加後、アセトンで1:1に希釈し、その一部(2μL)を直接GC/MSに注入し、サロゲートとの面積比で定量した。

NP(nonylphenol)、DEHA(diethylhexyl adipate)は、生理食塩水検体では、試料50mLを分取し、サロゲートとしてNP-d4、DEHA-d4を100ng添加し、リン酸でpH3以下に調整後、固相樹脂(waters社製OASIS HLB)に通水し、5%メタノール-水3mLで洗浄後、10%イタノール-E-テル2mL及び酢

酸エチル 20mL で溶出し、濃縮後、NPについてはBSTFAによりTMS化してGC/MSで定量した。また、界面活性剤含有検体では固相樹脂による抽出が不可能だったため、フタル酸エステル類の測定同様に、試料をアセトンで希釈して直接GC/MSに注入して定量した。そのため、検出下限値は生理食塩水検体と界面活性剤含有検体では100倍近い差を生じた。

機器の条件

装置：日本電子 GC/mate (GC:HP5890)

カラム：HP-5 0.32mmx30m df 0.5µm を用いた。

測定質量数

DBP (149)、DEHP (149,167)、DBP-d4、DEHP-d4 (153)

NP (135.1)、NP-d4(139.1)、NP-TMS (207.1,221.1)、NP-d4-TMS(211.1,225.1)、DEHA (129)、DEHA-d4(133)

C. 研究結果

C・1 点滴実験結果

表5に示した組合せで点滴実験を行った結果を表6に示した。

C・1・1 DEHP溶出量

薬剤に生理食塩水のみで塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では、J社製の輸液セット使用時で4ppbを示したが、その他8つの実験系では1ppb前後を示した。塩化ビニル樹脂製製品を組み合わせない系ではほとんど検出限界付近であった。一方、模擬界面活性剤薬剤（生理食塩水に界面活性剤を混合した系）と塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では、1370ppb~2460ppbという高濃度のDEHPが検出された。また塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組み合わせない系では、24ppb以下の低濃度を示したが、長

さ20cmの塩化ビニル樹脂製IVHカテーテルを使用した系では、ポリウレタン製のカテーテルを使用した系に比べて有意に高値を示した。また、約10cmの塩化ビニル樹脂製チューブのついた翼状針も若干の溶出を検出した。

C・1・2 DBP溶出量

DBPの溶出量は薬剤に生理食塩水のみので0.2~0.8ppb、界面活性剤を含む系で4~30ppbであり、界面活性剤を含む系で若干溶出する傾向が見られた。

C・1・3 NP溶出量

NPの溶出量は全般に検出限界以下であった。しかし、薬剤に界面活性剤を含み、ニッショー社とJMS社の塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では112ppb~140ppbと溶出が認められた。

C・1・4 DEHA溶出量

DEHAの溶出量はいずれも検出限界以下であった。

D. 考察

D・1 DEHPのリスクと安全性

DEHPのリスクを考察するにあたり、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：平成12年6月14日付)を参考にした。それらは米国NTP(National Toxicology Program)発表と同様の文献^{4,5)}を根拠として耐容一日摂取量(TDI)を示している。それは無毒性量(NOEL)から求められ、40~140µg/kg/dayであり、体重50kgの成人で2~7mg/day、体重3kgの小児では0.12~0.42mg/dayとなる。このTDI値でリスクを考察した。但し、この値は経口からの実験結果からのものであり、輸液ライン(静注)

からのリスクを考えるにあたりその危険率を別途考察すべきかは、今後の研究動向に注意していきたい。

D・2 DEHPの溶出量からのリスクと安全性の考察

薬剤に生理食塩水のみで塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では、概ね1ppb前後の溶出量を示した。成人の通常考えられる最大輸液量は2000mL/day程度であり、この濃度で輸液と共に体内に入るDEHPは2 μ g/day、TDIの1/1000以下なので大きな問題はないと考える。外科手術当日などでは4000mL/dayの輸液量の場合も否定できないが、翌日より輸液量は低減されるため、上記考察を行った。また、体重3kgの小児の通常最大輸液量は350mL/day程度と考えられ、この場合に輸液と共に体内に入るDEHPは0.35 μ g/dayであり、TDIの1/340以下である。塩化ビニル樹脂製の医療用具を含まない輸液ラインに生理食塩水を滴下する場合にはDEHP溶出、体内摂取の危険性は無いと考える。

一方、フロリードFを模擬した界面活性剤系での溶出実験では、1370~2460ppbという高濃度のDEHPが検出され、フロリードF投与用法での最大輸液量1200mL/dayを考慮すると、この輸液時に体内に入るDEHPは1.6~2.9mg/dayとなる。TDIと比較して同等の値であり、体重に関わらず塩化ビニル樹脂製の輸液セットの使用は避けるべきである。一方、同用法で塩化ビニル樹脂製の医療用具を含まない輸液ラインを使用する場合、24ppb,16ppbあるいは検出限界以下(2例)なので、同様に体内に入るDEHPを計算すると成人で29 μ g/day以下となり、TDIの1/69程度である。体重3kgの小児では輸液

量350mLとして計算すると、8.4 μ g/day以下となり、TDIの1/14である。この非塩化ビニル樹脂製輸液セットは、塩化ビニル樹脂製の輸液ラインと比較して1/100程度の低溶出となっており、界面活性剤含有薬剤(フロリードF等)投与時にはこれらの使用が好ましい。

DEHP溶出に関する以上の考察を表7にまとめた。なお、今回の実験系は、フロリードFを直接使用したのではなく、同様の界面活性剤を用いた模擬実験であることを再度付け加える。

D・2 DBPのリスクと安全性

DBPの溶出量は薬剤に生理食塩水のみで0.2~0.8ppbと小さく、界面活性剤を含む系で4~30ppbであり、界面活性剤を含む系で若干溶出量が増加する傾向が見られたが、その溶出量はDEHPに比べて全般に大きくない。2000mLの輸液と共に体内入る量を生理食塩水の系で計算すると0.4~1.6 μ g/dayであり、界面活性剤を含む系で8~16 μ g/dayである。DEHPの様にTDIが示されていないので、現状でのリスクの解析はできないが、DEHPより影響度が小さいことが示唆されているので、現状では問題ないと考える。従って、DBP自体の内分泌かく乱作用や生殖毒性の知見が得られた段階で再度考察を行うこととする。

DBPはDEHPと異なり、医療用具製造時に意図的に使用されるものではなく、不純物ではないかと考えるが、現状ではその裏付けデータはない。

D・3 NPのリスクと安全性

NPの溶出量は全般に検出限界以下であり現状では問題ないと考える。しかし、薬剤に界面活性剤を含みニッショー社およびJ

M S 社の塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では 112ppb ~ 140ppb と溶出が観測され、塩化ビニル樹脂製輸液チューブの製造時に N P 混入の可能性が示唆された。医療用具製造時に意図的に使用されているかは、不明である。

D・4 DEHA のリスクと安全性

DEHA の溶出量はいずれも検出限界以下であり、リスクについての議論は行わない。

E. 結論

輸液ラインに国内で通常使用される医療用具を組み合わせ、薬剤に生理食塩水および界面活性剤含有薬剤（フロリード F を模擬した）による点滴実験を行い、各種内分泌かく乱化学作用の疑いのある物質の溶出濃度測定を行った結果、以下の点が明らかになった。

- 1) 体重 50kg のヒトへの生理食塩水の輸液では、塩化ビニル樹脂製あるいは非塩化ビニル樹脂製いずれの系でも現状特に問題となる溶出は認められなかった。
- 2) 塩化ビニル樹脂製の輸液セットを用いた体重 3 kg のヒトへの輸液では、TDI と比較して 1/340 であった。
- 3) 塩化ビニル樹脂製の輸液セットを用いた界面活性剤含有薬剤の投与は、DEHP の溶出量が TDI と同程度であり、避けるべきあることが示唆された。
- 4) 界面活性剤含有薬剤の投与時に、塩化ビニル樹脂を含まない医療用具を用いることで塩化ビニル樹脂製のものを使用するよりも大きくリスク回避できることが示唆された。
- 5) ニッショー社と JMS 社の輸液セットからは界面活性剤を含有する系で N P

が検出された。

参考文献

- 1) タキソール注添付文書第 3 版、 Bristol・マイヤーズ スクイープ株式会社 (2000)
- 2) フロリード F 注添付文書第 3 版、持田製薬株式会社 (1998)
- 3) 環境庁：外因性内分泌攪乱化学物質調査暫定マニュアル (1998)
- 4) Poon, R. et al. "Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat" Food Chem Toxicol, 35, 225-239 (1997)
- 5) Lamb, J.C. et al. "Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse" Toxicol Appl Pharmacol, 88, 255-269 (1987)

表1 界面活性剤を使用している代表的な薬剤

薬剤名	薬効分類	使用界面活性剤・可溶化剤
シクロスポリン	免疫抑制剤	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
タクロリムス	免疫抑制剤	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60
ミコナゾール	深在性真菌症治療剤	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60
パクリタキセル	抗悪性腫瘍剤	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
エノシタピン	抗悪性腫瘍剤	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60
エトポシド	抗悪性腫瘍剤	ポリソルベート80
アルプロスタジル	血小板凝集抑制剤	レシチン
脂肪乳剤	静注用脂肪乳剤	レシチン、ダイズ油

表2 添付文書でDEHP溶出を注意する薬剤例

薬効分類	薬剤名	商品名	製造 or 販売元
免疫抑制剤	シクロスポリン	サンディミュン注射液	バクガイ・ノバルティス
抗悪性腫瘍剤	パクリタキセル	タキソール注	ブリストル・マイヤーズ スクイブ
抗悪性腫瘍剤	エノシタピン	注射用サンラビン	旭化成
抗悪性腫瘍剤	エトポシド	ラステッド注	日本化薬
		ペプシド注	ブリストル・マイヤーズ スクイブ
静注用脂肪乳剤	脂肪乳剤	イントラリピッド	大塚製薬
		イントラファット	日本製薬/武田
		イントラリポス	ウエルファイド

表3 「フロリードF注」添付文書（抜粋）

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1管（20mL）中に下記の成分を含む。

成 分		含量
有効成分	日局 ミコナゾール	200mg
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	2g

以下省略

【用法・用量】

点滴静注

本剤を、ミコナゾールとして200mgあたり200mL以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で期初空くし、通常、成人にはミコナゾールとして初回200mgより開始し、以後1回200mg～400mgを1日1～3回、30～60分以上かけて点滴静注する。

以下省略

表4 実験に供した医療用具類一覧

医療用具類	商 品 名	品 番	製造元等	主材料
生理食塩水	テルモ生食 100mL	TP-A01NS	テルモ	ポリリン
輸液セット	テルフュージョン 輸液セット	TS-A450PK	テルモ	塩ビ樹脂
	ニッポ輸液セット	IS-1C1 00	ニッポ	塩ビ樹脂
	JSM 輸液セット	JY-A600KCN	J M S	塩ビ樹脂
	テルフュージョン 輸液セット	TS-J351PK027	テルモ	ポリブタジエン
フィルター付輸液セット	テルフュージョン 高加圧輸液セット	TS-F357L11	テルモ	塩ビ樹脂
	高加圧輸液用ニッポフィルターセット	FG-20BY	ニッポ	塩ビ樹脂
	JMS 輸液フィルター付輸液セット	JY-F610BD	J M S	塩ビ樹脂
	テルフュージョン 輸液セット	TS-K352P507	テルモ	ポリブタジエン
翼状針	JMS ニトログリセリン用輸液セット	JY-NF232RL01	J M S	ポリリン
	テルモ翼付静注針	SV-22CLK	テルモ	塩ビ樹脂
留置針	サーボ-F&F	SR-FF2232	テルモ	ポリリタン
	サーボ留置針	SR-OT2232	テルモ	フッ素樹脂
	インサイト	3874228	B D**	ポリリタン
中心静脈 (IVH)カテーテル	テルフュージョン CV フレックス	SR-CV163CK	テルモ	ポリリタン
	メディカット カテーテル キット	1218-8-P	シャウツト	塩ビ樹脂
	メディカット UK- カテーテル キット*	1118-8-P	シャウツト	ポリリタン

*表面ウロキナーゼコーティング、**Becton Dickinson

表5 点滴実験組合せ

NO	薬剤	輸液セット	カテーテル等
5	生食	テルフュージョン 輸液セット(PVC)	-
6	生食	テルフュージョン 輸液セット(PVC)	サーフロ- F&F(ウレタン)
7	生食+HCO*	テルフュージョン 輸液セット(PVC)	-
8	生食	ニプロ輸液セット(PVC)	インサイト(ウレタン)
9	生食+HCO*	ニプロ輸液セット(PVC)	-
10	生食	JSM 輸液セット(PVC)	テルエ翼付静注針(PVC)
11	生食+HCO*	JSM 輸液セット(PVC)	-
12	生食	テルフュージョン 輸液セット(PB)	サーフロ-留置針(フッ素樹脂)
13	生食+HCO*	テルフュージョン 輸液セット(PB)	-
16	生食	テルフュージョン 高加リ-輸液セット(PVC)	-
17	生食+HCO*	テルフュージョン 高加リ-輸液セット(PVC)	-
18	生食	高加リ-輸液用ニプロフィルターセット(PVC)	-
19	生食+HCO*	高加リ-輸液用ニプロフィルターセット(PVC)	-
20	生食	JMS 輸液フィルター付輸液セット(PVC)	-
21	生食+HCO*	JMS 輸液フィルター付輸液セット(PVC)	-
22	生食+HCO*	テルフュージョン 輸液セット(PB)	テルフュージョン CV フレックス(ウレタン)
23	生食+HCO*	テルフュージョン 輸液セット(PB)	メディカット カテーテル キット(PVC)
24	生食+HCO*	テルフュージョン 輸液セット(PB)	テルフュージョン CV フレックス(ウレタン)
25	生食+HCO*	JMS 輸液フィルター付輸液セット(PE)	メディカット UK- (ウレタン)
BL1	生食	-	-
BL2	生食+HCO*	-	-

*HCO 界面活性剤、

PVC : 塩化ビニル樹脂、PB : ポリブタジエン、PE : ポリエチレン

表6 溶出測定結果

単位：ppb

NO	薬剤/セツト/カ-テル	DEHP	DBP	NP	DEHA
5	生食/PVC/ -	0.85	0.3	<0.5	<0.5
6	生食/PVC/ウレタン	1.4	0.2	<0.5	<0.5
7	HCO/PVC/ -	1370	4	<50	<50
8	生食/PVC/ウレタン	1.6	0.3	<0.5	<0.5
9	HCO/PVC/ -	1760	4	140	<50
10	生食/PVC/PVC	4	0.8	<0.5	<0.5
11	HCO/PVC/ -	1680	18	112	<50
12	生食/ホリフタ/フッ素樹脂	0.2	0.3	<0.5	<0.5
13	HCO/ホリフタ/ -	24	8	<50	<50
16	生食/PVC/ -	0.4	0.3	<0.5	<0.5
17	HCO/PVC/ -	1800	18	<50	<50
18	生食/PVC/ -	0.4	0.2	<0.5	<0.5
19	HCO/PVC/ -	2460	14	116	<50
20	生食/PVC/ -	0.5	0.4	0.7	<0.5
21	HCO/PVC/ -	1980	22	132	<50
22	HCO/ホリフタ/ウレタン	<10	6	<50	<50
23	HCO/ホリフタ/ PVC	98	6	<50	<50
24	HCO/ホリフタ/ウレタン	<10	14	<50	<50
25	HCO/ホリエレン/ウレタン	16	30	<50	<50
BL1	生食/ - / -	1.1	0.4	<50	<50
BL2	HCO/ - / -	<10	6	<50	<50

注) HCO:界面活性剤使用、 - :未使用、< :検出限界 以下

表7 輸液ラインからのDEHP溶出検討結果まとめ

	塩化ビニル樹脂		塩化ビニルフリー	
	小児(3kg)	成人(50kg)	小児(3kg)	成人(50kg)
生食	1ppb × 350mL =0.35 μg/day 1/340 < TDI	1ppb × 2000mL =2.0 μg/day 1/1000 < TDI	0.2ppb × 350mL =0.07 μg/day 1/1700 < TDI	0.2ppb × 2000mL =0.4 μg/day 1/5000 < TDI
界面活性剤	1980ppb × 350mL =690 μg/day > TDI ×	1980ppb × 1200mL =2400 μg/day = TDI ×	24ppb × 350mL =8.4 μg/day 1/14 < TDI	24ppb × 1200mL =29 μg/day 1/69 < TDI