

プラスチック製医療機器と医薬品の相互作用に関する研究
—医療機器に生じる環境応力割れに対する医薬品特性の影響—

迫田秀行, 相澤雅美, 上田麻子, 戸井田瞳, 植松美幸, 中岡竜介, 宮島敦子, 靑島由二[#]

**Study on the interaction between polymeric medical devices and pharmaceuticals
—Effects of characteristics of pharmaceuticals on environmental stress cracking on
polymeric medical devices induced by their interaction—**

Hideyuki Sakoda, Masami Aizawa, Asako Ueda, Hitomi Toida, Miyuki Uematsu, Ryusuke Nakaoka,
Atsuko Miyajima, Yuji Haishima[#]

It has been reported that some polymeric medical devices used for pharmaceutical administration are broken under the influence of the pharmaceuticals. These medical devices are composed of various polymeric materials, and the pharmaceuticals contain additives such as fat emulsions and surfactants in addition to the active ingredients with different pH ranges from 2 to 12. Because there are various combinations of polymeric materials and pharmaceutical ingredients in clinical usage, in this study, possible combinations causing failures were identified by comprehensive analysis and verification tests using products, and mechanism of the failure was investigated.

From results of simple immersion tests and reports of clinical failures, it was considered that the failures were not caused by the lack of chemical resistance of the polymeric materials but by environmental stress cracking (ESC), induced by the stress generated in the material and developed by interaction with a specific chemical. Therefore, we developed a simple evaluation method of ESC and identified combinations that might cause ESC. Polycarbonate was found to be damaged by alkaline solution and oils, fats and surfactants. On polyethylene terephthalate, damages by alkaline solution, disinfecting alcohols, and oils and fats, and surfactants was observed. Polymethyl methacrylate was also damaged by disinfecting alcohols. The interaction observed on polycarbonate was reproduced by the verification tests using products. As results of stress state verification using carbon tetrachloride, a well-known chemical to cause ESC, fractographic analysis, and other studies, it was confirmed that these failures induced by the interaction between the hard polymers and pharmaceutical ingredients were caused by ESC. Expression of cytotoxicity due to the induction of the interaction was not detected in any combinations.

There are two probable causes to generate the stress in medical devices: residual stress generated during the manufacturing process and stress associated with the circuit connection procedure. It might be possible to avoid the occurrence of the ESC, in the former case by removing the residual stress by additional processes such as annealing, and in the latter case by introducing a pharmaceutical after connecting the circuit and not performing desorption operation while the pharmaceutical remains in the circuit.

Keyword: adverse event, interaction, environmental stress cracking, comprehensive analysis, leaking

[#]To whom correspondence should be addressed:

Yuji Haishima; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki, 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6540; Fax: +81-44-270-6540; E-mail: haishima@nihs.go.jp

1. 緒言

チューブ、三方活栓等の医薬品投与に使用されるプラスチック製医療機器が、併用薬剤の影響で破損する事例が報告されている¹⁾。過去の通知においても報告されているように、高アルカリ薬剤や脂肪乳剤を投与した際に生じたポリカーボネート製三方活栓の破損はその代表例である²⁾。これらの医療機器には、様々なプラスチック材料が使用されている。併用する医薬品には、薬剤成分に加え、脂肪乳剤、界面活性剤等の添加剤が含まれ、薬液のpHも2～12まで幅広い³⁾。また、感染防止の目的で使用される、消毒用アルコール類とも接触する。このように、医療機器に使用されるプラスチック材料と医薬品成分の組み合わせは多種多様であるため、特定の医薬品を使用することによってプラスチック製医療機器に生じうる破損を防ぐためには、網羅的解析により不具合が発生する可能性のある組み合わせを特定することが必要になる。

予備的検討として、医薬品を模した種々の疑似溶液に各種プラスチック材料を4週間浸漬し、相互作用発生の再現を試みたが、浸漬前後で、表面外観、表面粗度及び硬度、弾性率等の力学特性に顕著な変化は観察されなかった。実臨床では、耐薬品性に問題がないと考えられる組み合わせでも破損事例が散見されることから、相互作用の発生は、プラスチック材料の耐薬品性の不足ではなく、環境応力割れ (Environmental stress cracking, ESC) に起因することが予想された。

ESCとは、「応力非存在下では材料に影響を与えない液体や蒸気が、応力が負荷された状態では材料に割れや破壊を生じさせる現象」⁴⁾であり、高分子の非晶部に選択的に吸収された薬剤が濡れ広がりようとする力と応力との相互作用により発生すると考えられている。よって、その発生においては、材料と薬剤の特定の組み合わせの

接触と、応力の発生が重要な因子である。既存のESC評価法^{4,5)}は金属製治具を使用するため、酸・アルカリ溶液に適用できない。また、一般的に測定装置が大型で、大きな試験片が必要になると共に、使用する試験液量も多くなるため、汎用性に欠け、網羅的解析には適していない。そこで、本研究では、容易に実施可能で使用溶液量も最小限となる、プラスチックシート材料を用いる簡易評価系を開発し、ESCが発生する可能性のある組み合わせについて検討した。また、実際の医療機器を用いて応力発生の機構を解明すると共に、医療機器と医薬品の組み合わせによる検証を行った。さらに、医薬品との相互作用の発生に伴い、医療機器を構成するプラスチック材料の化学構造や表面特性が変化する場合、その生物学的安全性も影響を受ける可能性がある。そのため、医療機器の生物学的安全性評価における基本的な試験項目の一つである細胞毒性試験を実施して、相互作用発生前後における毒性変化の有無も検証した。

2. 方法

2.1. 材料

プラスチックシート材料として、表1に示した8種の市販シート (ポリウレタン (PU), ポリエチレン (PE), ポリプロピレン (PP), ナイロン6 (NY), ポリカーボネート (PC), 硬質ポリ塩化ビニル (PVC), ポリエチレンテレフタレート (PET), ポリメチルメタクリレート (PMMA)) を用いた。医薬品等を模した疑似溶液として、表2, 3に示した酸・アルカリ溶液、表4に示した消毒用薬剤等 (アルコール類及び消毒用ウェットティッシュ)、表5に示した油脂・界面活性剤類を用いた。また、PCについては、より詳細に調査するため、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO) を含む薬剤及びその模擬液、並びに6%のHCOを含む水溶液に各種

Table 1. Polymer sheet materials used in this study

Abbreviation	Material	Thickness [mm]	Manufacturer	Product name
PU	Polyurethane	0.302	Sheedom	Dus-202-CDR
PE	Polyethylene	0.307	Hitachi Chemical	EL-N-AN
PP	Polypropylene	0.207	Sekisui Seikei	Px-P-R
NY	6-nylon	0.335	DSM	Novamid 1033NY
PC	Polycarbonate	0.305	Sumitomo Bakelite	Sunloid PC ECG101
PVC	Polyvinyl chloride	0.202	Morino Kako	100E
PET	Polyethylene terephthalate	0.212	Mineron Kasei	P(A-PET)
PMMA	Polymethyl methacrylate	0.217	Nitto Jushi Kogyo	001

Table 2. Simulated acids and alkaline solutions used in this study

Abbreviation	Classification	pH	Composition
A 1	Acid	2	0.5M CH ₃ COONa 0.5M HCl
A 2	Acid	2	0.29M NaH ₂ PO ₄ 0.21M H ₃ PO ₄
N	Neutral (PBS)	7	1.06mM KH ₂ PO ₄ 2.97mM Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O 155.17mM NaCl
B 1	Base	11	0.48M Na ₂ CO ₃ 0.02M NaHCO ₃
B 2	Base	12	0.5M Na ₂ HPO ₄ 0.3M NaOH

Table 3. Simulated alkaline solutions used for pH threshold analysis

Abbreviation	pH	Composition
pH 8	8	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH
pH 9	9	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH
pH 10	10	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH
pH 11	11	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH

Table 4. Disinfectants tested in this study

Abbreviation	Product name / Manufacturer	Composition
EtOH	Disinfection ethanol IP Ken-ei Pharmaceutical	76.9–81.4 vol% EtOH Contains isopropanol as an additive
IP	JP isopropanol Fujifilm Wako Pure Chemical	Diluted to 70%
WT	Clear Power Hakujuji	Contains quaternary ammonium salts, amphoteric surfactants and sodium hydroxide

Table 5. Oil and fat, and surfactant solutions tested in this study. Diluted with PBS

Abbreviation	Description	Manufacturer	Product name
EDA	Ethylene diamine	Fujifilm Wako Pure Chemical	1, 2-Diaminoethane
PG	Propylene glycol	Maruishi Pharmaceutical	JP Propylene glycol
PG+EDA	Mixed solution of PG and EDA		
BA	Benzyl alcohol	Fujifilm Wako Pure Chemical	Benzyl alcohol
HCO	Polyoxyethylene hydrogenated castor oil	Kao Corporation	Emanon CH-60(K)
PS	Polysorbate	NOF Corporation	Polysorbate 80
OO+EL	Mixed solution of olive oil and egg yolk lecithin	Kozakai Pharmaceutical Kewpie Corporation	JP olive oil Egg yolk lecithin PL-100M
SO+EL	Mixed solution of soybean oil and egg yolk lecithin	Kozakai Pharmaceutical Kewpie Corporation	JP soybean oil Egg yolk lecithin PL-100M

油脂を添加した溶液も用いた (表 6)。なお、医薬品においては、内服薬ではあるが 1 mol/L の NaOH を含むものが存在し、注射薬でも 0.2 mol/L 程度の NaOH 濃度を有するものがあることから、ワーストケースを想定して酸・アルカリ溶液における塩濃度は 0.5 mol/L とした。

2.2. 環境応力割れ試験

試験片に応力を負荷した状態で疑似溶液に接触させる試験法として、曲げ浸漬試験法を開発し、ハザードとなりうるプラスチックと疑似溶液との組み合わせを検出した (図 1)。幅 L で切れ込みを入れた発泡スチロール板 (ウッドラック ザ・スリム 10 mm, ダウ化工) にシート

Table 6. Solutions used to investigate the effects of nonpolar additives to polyoxyethylene hydrogenated castor oil solution

Abbreviation	Components
FLORID	20 mL of FLORID-F 200mg for Inj. (Mochida Pharmaceutical) was diluted with 55 mL of saline (Normal Saline Syringe Otsuka, Otsuka Pharmaceutical). Contains miconazol, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, lactic acid and saline.
Simulated FLORID solution	2 g of polyoxyethylene hydrogenated castor oil and 22.0–37.1 mg of lactic acid (Fujifilm Wako Pure Chemical, 129-02666) was dissolved in 75 mL of saline. Contains polyoxyethylene hydrogenated castor oil, lactic acid and saline.
HCO+DEHP	Bis(2-ethylhexyl) phthalate (Tokyo Chemical Industry, P0297) was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.
HCO+TOTM	Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.
HCO+SQ	Squalene (Fujifilm Wako Pure Chemical, 198-09735, or Tokyo Chemical Industry, H0097) was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.
HCO+OO	Olive oil (Sigma-Aldrich Japan, 23-0400-6) was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.

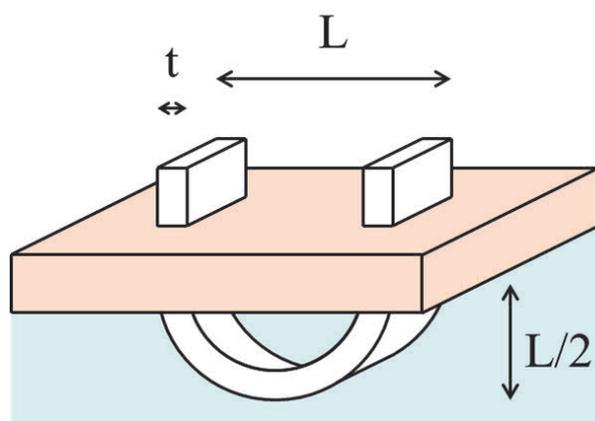


Fig. 1. Bending immersion test using styrene foam as a simple evaluation method of ESC

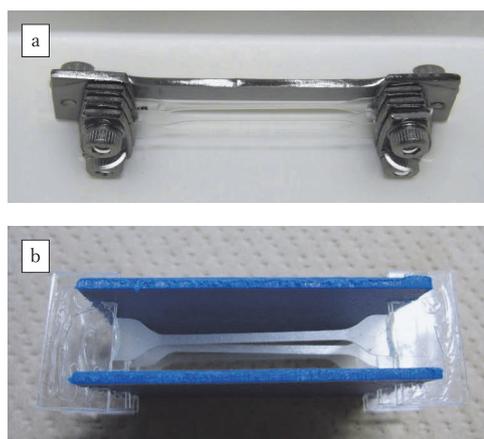


Fig. 2. Tensile immersion test for polyurethane specimens to evaluate resistance to ESC a) with and b) without metallic jigs

試料を通し、湾曲部の高さを $L/2$ として往復させ、各溶液に浸漬した。湾曲部を半円で近似すると、その半径 R は $L/2$ であることから、発生する最大ひずみ ε は、

$$\varepsilon = t / 2R = t / L \quad (1)$$

と推定される。ただし、 t は試料厚さである。曲げ浸漬試験法によりプラスチックシートに負荷されるひずみ量は、全て(1)式を用いて算出した。破断ひずみが5%程度であるため折損しやすいPMMAは $L=5\text{ mm}$ とし、その他の試料は $L=4\text{ mm}$ を基本とした。臨床における医療機器の使用期間を考慮し、浸漬期間は最長4週間とした。試験片数は各条件3以上とした。浸漬終了後、中性洗剤を用いて超音波洗浄を行い、デジタルマイク

ロスコープ(キーエンス, VHX-5000)を用いて観察した。リン酸緩衝生理食塩水(Phosphate buffered saline, PBS, Gibco, 10010-023)に浸漬した試験片と比較し、差異が認められた場合に影響ありと判定した。除菌用ウェットタオル(WT)を用いた試験では、プラスチック材料を発泡スチロール板に固定後、WTの容器内に入れ、屈曲部がWTに接触した状態で1–4週間静置した。

軟質プラスチックであるPUには曲げ浸漬試験が適用できないため、引張浸漬試験法を開発した(図2 a)。長さ35 mmのダンベル状試験片(JIS K 6251, 7号)⁶⁾の両端を、治具間距離25 mmで金属製治具に固定し、治具間距離が40 mmとなるよう両端を引き伸ばした状態で金属

板に固定した。別途行った引張試験の結果から、この際の最大ひずみ ϵ は、約100%と推定された。酸・アルカリ溶液を用いた試験では金属製部品を使用できないため、試験片両端をプラスチック板に接着し、その両端を引き伸ばした状態で別のプラスチック板に固定した (図 2b)。

PC及びPETについては、感染防止のためのアルコール清拭作業の影響についても検討した。実際の清拭作業では感染防止の目的で手袋を着用するが、その作業による力の付与や手袋からの溶出物がESCに影響を及ぼす可能性も考えられる。それらの要素も併せて評価を行うため、以下の手順で実験を行った。ゴム製手袋又はPE製手袋を装着し、手袋表面に消毒用エタノール (EtOH) を塗布後、発泡スチロール板にL=4 mmで固定したPCとPET試験片 (各6本) の屈曲部を軽くこすすることでEtOHを一様に試験片に塗布した。試験片は4週間固定し、試験期間内に清拭作業を10回実施した。さらに、PCについては、アルコール類による影響を詳細に調査するため、EtOH又はイソプロパノール溶液 (IP) (表4) に約24時間浸漬後、JIS K 6251の3号形ダンベル試験片⁶⁾を作製し100 mm/minの条件で引張試験を行い、未処理の保管試料と比較した。

2.3. 細胞毒性試験

曲げ浸漬試験で影響が認められた組み合わせを対象として、ISO 10993-5:2009に従い⁷⁾、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞V79、10%血清を含むMinimum Essential Medium培地を用いてコロニー形成試験を実施し、細胞毒性を評価した。20 mm×50 mmに切断したプラスチックシートを30 mLの疑似溶液に4週間浸漬した後、洗剤及び超純水で洗浄、風乾し、オートクレーブ滅菌した。血清含有培地 (6 cm²/mL) に

て、37°C、24時間抽出し、試料とした。陰性対照材料としてPEシート、陽性対照材料としてA (0.1% zinc diethyldithio-carbamate (ZDEC)-PUシート)、B (0.1% zinc dibutyldithio-carbamate (ZDBC)-PUシート) を用いた。

2.4. 製品を用いた検証

試験に供した医療機器及び医薬品を、表7及び表8にそれぞれ示した。

ESC発生の原因となる応力の発生部位と発生機構を明らかにするため、医療機器の各試料にESCを引き起こす強力な薬剤⁵⁾の一つである四塩化炭素 (関東化学) を接触させた。外力を加えなくても破損した一部製品については、残留応力を除去するアニーリング処理を、130°C、1時間の条件で行い、その影響について検討した。

臨床で破損した試料 (製品C) の破面解析は、3次元測定レーザー顕微鏡 (島津製作所、OLS4000) を用いて行った。また、製品Cと同一部材を使用している型違い製品 (製品C') をpH 12のアルカリ性疑似溶液 (B2) に浸漬したところ、当該部材が破損したことから、その破面も同様に解析し、比較した。

医療機器を回路状に接続し、医薬品をそれぞれ流路内に充填した後、ペリスタポンプ (アトー株式会社、SJ-1211III-L) を用いて、一定速度で1~4週間循環させた。医薬品は1週間ごとに交換し、液漏れ等の破損の有無は目視で確認した。

3. 結果

3.1. 曲げ応力試験を基にした医薬品による医療機器へのハザード検出とリスク評価

曲げ浸漬試験及び引張浸漬試験の結果を表9に示した。表中の数字の分子は影響ありと判定された試験片

Table 7. Medical devices used for verification tests. Major material indicated in brackets. ABS: acrylonitrile butadiene styrene

Product	Upper end	Major components	Lower end
A	Female connector (PC)	Filter, Y-site	Male connector (PC)
B	Male connector (ABS)	Filter	Male connector (PC)
C	Upper end adapter (PC)		Male connector (PC)
D	Spike	Drip chamber, roller clamp	Male connector (PC)
E	Spike	Drip chamber, roller clamp, three way stop cocks (PC), filter	Lower end cannula (PC)
F	Female connector (PET)	Filter	Male connector (PC)
G	Female connector (PC)	Filter	Male connector (PC)
H	Female connector (PET)	Filter, Y-site	Male connector (ABS)

Table 8. Pharmaceuticals used for verification tests

Abbreviation	Manufacturer	Product name	Description
pH 12	GlaxoSmithKline	Diluent for Flolan for injection	As provided
pH 11	Otsuka Pharmaceutical	THAM Injection SET	50 mL of THAM for injection + 450 mL of diluent
EDA	Kyorin Rimedio	AMINOPHYLLINE Intravenous Solution 2.5% "Mita"	As provided
HCO	Mochida Pharmaceutical Otsuka Pharmaceutical	FLORID-F 200 mg for Inj. Normal Saline Syringe Otsuka	20 mL of FLORID-F + 55 mL of normal saline
PS	Sanofi Otsuka Pharmaceutical	Ancaron 150 mg for Inj. Otsuka Glucose Injection 5%	6 mL of Ancaron + 20 mL of glucose solution
SO	Otsuka Pharmaceutical	Intralipos Injection 20%	As provided

Table 9. Results of bending immersion tests and tensile immersion tests

Polymer	PU	PE	PP	NY	PC	PVC	PET	PMMA
ε [%]	100	7.7	5.2	8.4	7.6	5.1	5.3	4.3
A 1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
A 2	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
B 1	0/3	0/3	0/3	0/3	3/9	0/3	9/9	0/3
B 2	0/3	0/3	0/3	0/3	4/9	0/3	9/9	0/3
EtOH	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3
IP	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3
WT	-	-	-	-	0/6	-	-	12/12
EDA 0.15%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
PG 7%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
PG 8.5% + EDA 0.15%	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	3/3	0/3
BA 2%	-	-	-	-	3/3	-	3/3	-
BA 1%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
HCO 6%	-	-	-	-	0/3	-	3/3	-
HCO 0.2%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
PS 8%	-	-	-	-	1/3	-	3/3	-
PS 3.2%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
OO 10% + EL 5%	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	3/3	0/3
SO 10% + EL 5%	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	3/3	0/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to total number of tested specimens

-: Not tested

数、分母は試験に供した試験片数にそれぞれ相当する。PC及びPETとアルカリ溶液及び油脂・界面活性剤類との組み合わせ、並びにPET及びPMMAと消毒用アルコール類等の組み合わせで、ESCに起因すると考えられる破損発生や、破損に至らないまでも筋状の亀裂が観察

された。

プラスチック材料への影響が認められた組み合わせについて、pHやひずみ量等の試験条件を緩和することにより材料に影響する閾値を評価した結果を表10~13に示した。アルカリ溶液がPC及びPETに影響を与える

Table10. Results of threshold analysis on the combination between PC and PET, and alkaline solutions

	L [mm]	ε [%]	A 1	A 2	N	pH 8	pH 9	pH 10	pH 11	B 1	B 2
PC	4	7.6	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	4/6	3/6
	5	6.1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
	6	5.1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
PET	4	5.3	0/3	0/3	0/3	0/6	0/6	3/6	6/6	6/6	6/6
	6	3.5	-	-	-	-	-	-	-	-	3/3
	12	1.8	-	-	-	-	-	-	-	-	3/3
	15	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
	20	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
	25	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens
 -: Not tested

Table11. Results of threshold analysis on the combination between PET and PMMA, and alcohol solutions

	L [mm]	ε [%]	EtOH	IP
PET	6	3.5	3/3	3/3
	10	2.1	3/3	3/3
	20	1.1	3/3	3/3
PMMA	5	4.3	3/3	3/3
	10	2.2	3/3	3/3
	20	1.1	3/3	3/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens

閾値は、それぞれpH 11及びpH 10であった。また、PCは大きなひずみ（7.6%）を与えた場合にのみ破損したが、PETは試験した最小のひずみ（0.8%）でも破損した。一定濃度での使用が想定される消毒用アルコール類については、プラスチックシートに加わるひずみの大きさを減少させて試験した結果、PET及びPMMAともに、試験した最小値のひずみ（1.1%）でも影響が認められた。油脂・界面活性剤類の濃度を低下させて試験を行った結果、PCは概ね油脂及び界面活性剤各々が1%以上の濃度で破損した。PETは、油脂及び界面活性剤各々が0.1%未満の低濃度でも、アルコール類の場合と類似した細かな筋が観察された。

HCO単体や、HCOを含む薬剤であるフロリドを模擬した溶液では、PCに破損を生じなかったが、薬剤成分を含むフロリド溶液や、軟質塩化ビニルに含まれる可塑剤であるBis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 及

Table12. Results of threshold analysis on the combination between PC and oils and fats, and surfactant solutions

Solution	Results
PG 8.5% + EDA 0.14%	1/3
PG 7.0% + EDA 0.15%	3/3
PG 5.0% + EDA 0.1%	0/3
PG 2.0% + EDA 0.04%	0/3
PG 7%	0/6
EDA 0.15%	0/6
BA 2%	3/3
BA 1%	0/3
HCO 6%	0/15
HCO 0.2%	0/3
PS 8%	1/3
PS 3.2%	0/3
OO 10% + EL 5%	2/3
OO 5% + EL 2.5%	1/3
OO 2% + EL 1%	1/3
OO 1% + EL 0.5%	0/3
OO 0.5% + EL 0.25%	0/3
SO 10% + EL 5%	2/3
SO 5% + EL 2.5%	3/3
SO 2% + EL 1%	3/3
SO 1% + EL 0.5%	0/3
SO 0.5% + EL 0.25%	0/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens

Table13. Results of threshold analysis on the combination between PET and oils and fats, and surfactant solutions

Solution	Results
PG 8.5% + EDA 0.14%	3/3
PG 7%	4/6
PG 5%	0/3
PG 2%	0/3
EDA 0.15%	3/3
EDA 0.10%	3/3
EDA 0.05%	3/3
EDA 0.02%	3/3
EDA 0.01%	0/3
BA 2%	3/3
BA 1%	3/3
BA 0.5%	3/3
BA 0.25%	3/3
BA 0.1%	3/3
BA 0.05%	0/3
HCO 6%	3/3
HCO 0.2%	3/3
HCO 0.1%	3/3
HCO 0.05%	3/3
HCO 0.02%	3/3
HCO 0.01%	0/3
PS 8%	3/3
PS 3.2%	3/3
PS 1.0%	3/3
PS 0.5%	3/3
PS 0.2%	3/3
PS 0.1%	0/3
OO 10% + EL 5%	3/3
OO 5% + EL 2.5%	2/3
OO 2% + EL 1%	3/3
OO 1% + EL 0.52%	3/3
OO 0.5% + EL 0.25%	3/3
OO 0.25% + EL 0.125%	3/3
OO 0.125% + EL 0.0625%	3/3
SO 10% + EL 5%	3/3
SO 5% + EL 2.5%	3/3
SO 2% + EL 1%	3/3
SO 1% + EL 0.5%	3/3
SO 0.5% + EL 0.25%	3/3
SO 0.25% + EL 0.125%	3/3
SO 0.125% + EL 0.0625%	3/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens

Table14. Results of investigation on the effects of nonpolar additives to polyoxyethylene hydrogenated castor oil solution

Solution	Results
FLORID	2/6
Simulated FLORID solution	0/6
HCO 6% + DEHP 1%	6/6
HCO 6% + DEHP 0.5%	6/6
HCO 6% + DEHP 0.1%	0/6
HCO 6% + TOTM 1%	3/3
HCO 6% + TOTM 0.5%	3/6
HCO 6% + TOTM 0.1%	5/6
HCO 6% + SQ 1%	6/6
HCO 6% + SQ 0.5%	6/6
HCO 6% + SQ 0.1%	5/6
HCO 6% + OO 1%	5/6
HCO 6% + OO 0.5%	1/6
HCO 6% + OO 0.1%	1/6

Results are shown as the number of failed specimens to the total number of tested specimens

びTris (2-ethylhexyl) Trimellitate (TOTM), 生体脂質であるスクアレン (SQ), 並びにオリーブ油 (OO) をHCOに添加して試験した結果, PCは高頻度に破損した (表14).

細胞毒性を指標として疑似溶液への浸漬に伴うプラスチックの生体安全性への影響を評価した結果, いずれの組み合わせでも新たな毒性の発現は認められなかった.

3.2. アルコール類によるESCへの影響

PCの引張試験結果を図3に示した. EtOH浸漬により, 降伏荷重が空气中保管に比べ3%低下したが, 破断荷重及び破断伸びはそれぞれ10%, 7%増加した. IP浸漬では, 空气中保管と顕著な差異が認められなかった.

PCに対してEtOHを用いて清拭試験を行った場合, 摩擦に起因すると思われる曲線状の細かい傷が観察されたが, いずれの条件でも, クラック等の発生は認められなかった. PETの場合, 肉眼で白濁が観察され, デジタルマイクロスコープでは, 曲げ浸漬試験の場合と類似の, 細かい白い筋が多数観察された.

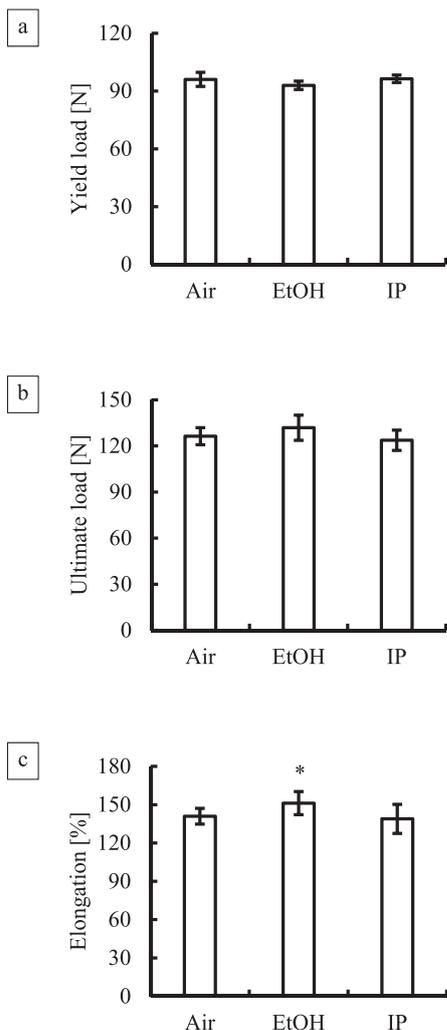


Fig. 3. Results of tensile test to investigate the effects of disinfecting alcohols on polycarbonate specimens a) yield load b) ultimate load and c) elongation. *: p < 0.05 against air

3.3. 医療機器に発生する応力状態の検証

四塩化炭素を用いた評価により、実製品の応力状態について検討した結果、試験に供した医療機器は流路内への導入で破損する製品 (C, E, F, G) と、流路外での接触がないと破損しない製品 (A, B, D, H) に分類された (表15)。また、コネクタの接続がなくても破損する製品 (B, C, E, G) と、接続することで応力が発生し破損する製品 (A, D, F, H) が存在した。製品A, Hでは、接続後に四塩化炭素を流路内に導入しても破損しなかったが、オスコネクタの外周に四塩化炭素を付着させた後に接続すると、破損した。製品C, Gは、接続の有無にかかわらず、流路内に四塩化炭素を導入することにより破損した。製品Dは、外部に四塩化炭素が付着した状態で接続操作を行った場合に破損した。

製品Cは、非接続の状態でも流路内に四塩化炭素を充填することにより破損したが、アニーリング後は時間を経過しても破損しなかった。

臨床で破損した製品Cでは、環境応力割れに特徴的な平滑な破面⁸⁾が観察された (図4)。この製品では、2つの部品が嵌合した状態で接着されており、この嵌合部の端部内腔側が破壊起点になっていた (図4)。製品CをB2に浸漬した結果、11日目までに3例全てが、臨床で破損した製品Cと同一の部材が同様の部位で破損した。そのうち1例について破面観察を行ったところ、破面特徴も完全に一致した (図5)。

3.4. 製品を用いた検証

医療機器の回路内に医薬品を循環させた結果、アルカリ溶液では、製品C, E, Gで破損が発生した (表16)。早期に破損した製品CとEは、pH 11の医薬品で再

Table15. Failure of polymeric medical devices caused by tetrachloroethane. NT: Not tested

Product	Form of contact		Necessity of connection	Failed component and its material
	Internal loading	External dropping		
A	No failure	Failure	Needed	Female connector (PC)
B	NT	Failure	Not needed	Male connector (PC)
C	Failure	Failure	Not needed	Upper end adapter (PC)
D	No failure	Failure	Needed	Male connector (PC)
E	Failure	-	Not needed	Three way stop cocks (PC)
F	Failure	-	Needed	Female connector (PET) Male connector (PC)
G	Failure	-	Not needed	Female connector (PC) Male connector (PC)
H	No failure	Failure	Needed	Female connector (PET)

-: Not tested

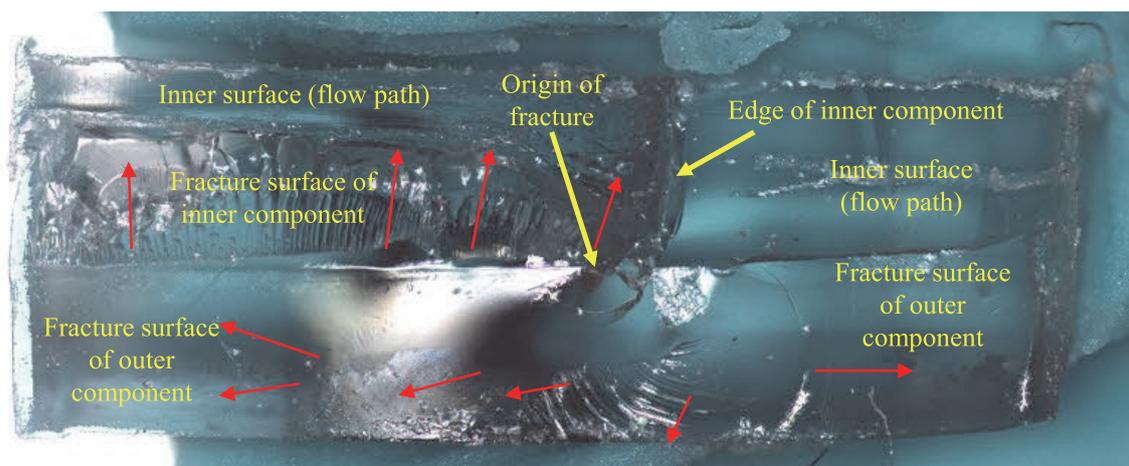


Fig. 4 . Fracture surface of product C fractured during clinical use

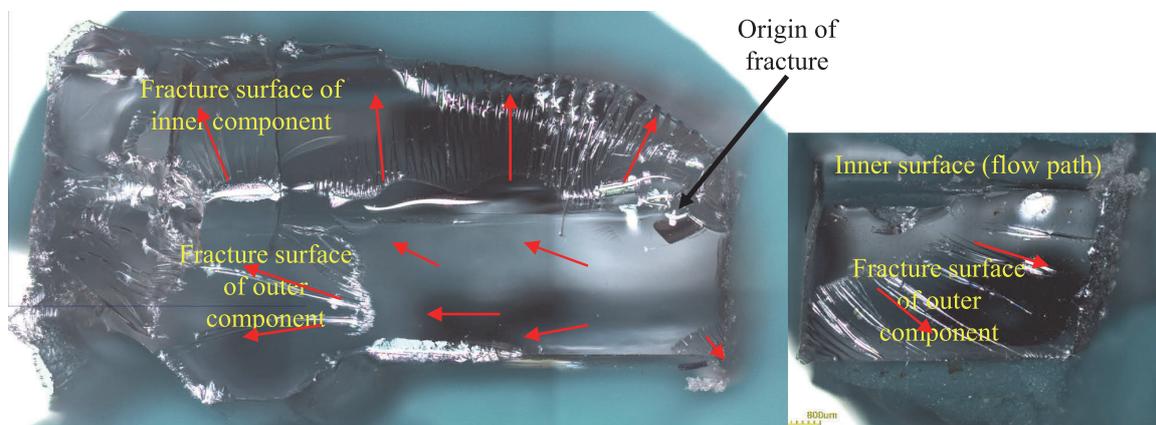


Fig. 5 . Fracture surface of product C' reproduced using alkaline solution B 2 (pH 12)

Table16. Reproduction of failures of polymeric medical devices by circulation of pharmaceuticals. ND: Not detected. *: leakage from the air vent filter

	A	B	C	D	E	F	G	H	Note
pH 12	ND	ND	3d	ND	3d	ND	21d	ND	pH 10.0 - 11.8
	-	-	<5d	-	ND	-	-	-	pH 10.55 - 11.72
	ND	ND	-	ND		ND	28d	ND	pH 10.02 - 11.92
pH 11	-	-	ND	-	ND	-	-	-	pH 10.21 - 10.51
	-	-	28d	-	ND	-	-	-	pH 10.21 - 10.58
EDA	ND	17d	17d	ND	ND	ND	7d	ND	
HCO	7d	ND	ND	7d	ND	21d	7d	ND	
PS	11d*	13d*	ND	ND	ND	ND	14d	ND	
SO	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	Flow rate: 0.3 mL/min (standard)
	-	-	5d	ND	-	-	-	-	Flow rate: 1.4 mL/min

ND: Not detected
 - : Not tested

試験し、製品Cで破損が再現された。HCOを含む医薬品では、5つの製品が破損した。脂肪乳剤では、低速(0.3 ml/min)で試験した場合は破損しなかったが、実臨床に近い流速(1.4 ml/min)とした場合、製品Cで破損が再現された。

4. 考察

本研究では、プラスチックシートを用いた曲げ浸漬試験法を開発し、医薬品投与に使用されるプラスチック製医療機器にESCを発生させる可能性がある材料と薬剤成分の組み合わせを特定すると共に、実製品を用いてその妥当性の検証と、ESCの原因となる応力の発生機構の解明を行った。

曲げ浸漬試験でPMMAに発生する最大ひずみは破断ひずみとほぼ一致し、また、その他の材料では5%以上と推定された。これらは、通常使用で想定されるひずみより格段に大きく、本研究で使用した曲げ浸漬試験は、ワーストケースを想定した力学条件に相当し、得られた結果は実臨床で生じる現象を適切に評価していると考えられた。

PCには、アルカリ溶液と油脂・界面活性剤類による影響が認められた。この結果は、製品を用いた検証試験や、PC製三方活栓を対象に行った過去の報告⁹⁾とも一致した。HCO単体では、PCへの影響が認められなかったが、油脂を含む場合は破損したことから、PCはHCOと脂溶性薬剤からなる乳剤により破損に至る影響を受けることが確認された。多くのPC製品はアルコール類の併用について添付文書で注意喚起されているが、曲げ浸漬試験、引張浸漬、清拭試験のいずれでも、影響は認められなかった。消毒用アルコール類による清拭は、通常、コネクタ部の確認や着脱作業と同時にされることから、他の薬剤による影響や着脱作業による破損が、消毒用アルコール類の影響による破損と誤認されている可能性も考えられた。

PETは、アルカリ溶液、消毒用アルコール類、油脂・界面活性剤類との併用により相互作用を生じることが確認された。また、PCと比較して、より穏やかな条件でも影響を受けた。消毒用アルコール類、プロピレングリコール(PG)、ベンジルアルコール(BA)、HCO、ポリソルベート(PS)、並びに1%未満の低濃度のオリーブ油及びダイズ油と卵黄レシチンの混液(OO+EL及びSO+EL)では、明瞭なクラックではなく、肉眼では白濁に見える多数の細かな筋が観察された。この現象は、溶液の濃度の低下に伴い、より小さく、少なくなる傾向が認められたことから、これらの添加剤がPET表面にESCを引き起こすことが示唆された。一方、本研究で使用したPET製品は、医薬品を循環させた検証試験で破

損しなかったことから、曲げ浸漬試験で観察されたESCが実製品の破損に繋がるかについては現時点では不明である。しかしながら、四塩化炭素を用いた検証試験ではPET製品が破損する事例も確認されていることから、残留応力が存在するPET製医療機器においては医療現場におけるESCの発生やそれに起因した破損が生じる可能性は否定できず、引き続き注意が必要であると考えられた。

PCにおいては、輸液チューブに用いられる軟質PVCから溶出する可塑剤がESC発生に関与する可能性を示唆する結果が得られた。しかしながら、ESC発生が確認されたDEHP及びTOTMの濃度下限値は、それぞれ0.5%、0.1%であり、実臨床を模した系での血液への最大溶出量(DEHP: 53.1 µg/ml, TOTM: 0.27 µg/ml)¹⁰⁾と比較して極めて高いことから、実臨床、これらの可塑剤によるプラスチック製医療機器への影響はないと考えられる。

PMMAは、PCとは異なり消毒用アルコール類に加え、非アルコール系除菌用WTとの接触でも影響を受けることが判明した。PMMAをコネクタ等を使用する医療機器は殆ど存在しないことから、実臨床において発生する輸液ラインの清拭に伴う部材の破損との関連性は極めて低いと考えられる。しかし、PMMAは輸液ライン以外の部材として使用されることもあるため、アルコール綿等による医療機器の清拭には十分な注意が必要になると思われる。

疑似溶液により影響が認められた全ての組み合わせにおいて、新たな細胞毒性は発現しないことが確認された。この知見は、ESCが発生する組み合わせでも、医療機器の細胞毒性に影響を及ぼす化学的変化が生じないことを示唆している。

四塩化炭素を用いた応力発生機構の検証試験において、アニーリングにより製品Cが破損しなくなったことから、当該製品におけるESC発生の原因となった応力は、製造時に生じた残留応力と考えられた。従って、アニーリング等による残留応力の除去が、ESC発生の回避策の一つであることが示唆された。また、流路外の四塩化炭素処理では破損するが、コネクタ接続後の四塩化炭素の流路内充填では破損しない製品が存在した。この現象は応力発生部位が流路内に露出しないことに起因すると考えられることから、このような医療機器をESC発生のリスクのある薬剤と併用する場合は、回路接続後に薬剤導入し、回路内に残存している間は脱着操作を行わないようにすることで、ESC発生を回避できる可能性がある。

5. 結論

医薬品によって引き起こされるプラスチック製医療機器の破損は、ESCの発生に起因することが判明した。ESCの簡易的試験法として開発した曲げ浸漬試験法により、プラスチック製医療機器にESCを発生させる可能性がある材料と薬剤成分の組み合わせが特定されたと共に、製品を用いた試験により、その妥当性が検証された。ESCの原因となる応力は、製造時の残留応力に由来する場合と、接続操作に起因する場合があります。それぞれに応じた対策を施すことにより、ESCの発生を回避できる可能性がある。

文献

- 1) 中村浩規他, “薬剤投与における薬剤・医療材料間の相互作用に関する調査・研究”, 日本病院薬剤師会雑誌, Vol. 51, No. 9, pp. 1045-1063, 2015.
- 2) 平成14年11月1日付け医薬安発第1101002号厚生労働省医薬局安全対策課長通知「三方活栓等に関する自主点検について」
- 3) 株式会社湯山製作所, MD-BANK (2016年7月版).
- 4) 成澤郁夫, “プラスチックの機械的性質”, シグマ出版, pp. 163-176, 1994.
- 5) 本間精一, “プラスチックの実用強さと耐久性6”, プラスチックス, Vol. 55, No. 3, pp. 87-96, 2004.
- 6) JIS K 6251:2010 加硫ゴム及び熱可塑性ゴム—引張特性の求め方
- 7) ISO 10993-5:2009 “Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity”
- 8) 成澤郁夫監修, “高分子材料のフラクトグラフィ”, サイエンス&テクノロジー, pp. 102-120, 2011.
- 9) 日本医療器材工業会, “ポリカーボネート製三方活栓のクラックに関する試験報告書”, 2003
- 10) Haishima Y, Kawakami T, Hasegawa C, Tanoue A, Yuba T, Isama K, Matsuoka A, Niimi S: J. Biomed. Mater. Res. Part B 2014;102B:721-8