[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
資 料
18(6) 658-660 (1992)

シクロスポリン注射液への DEHP の溶出に与える 滴下条件 (流速, 濃度) の影響

河野健治, 寺田公紀, 中島新一郎
山梨医科大学附属病院薬剤部†

The Effect of the Drip Condition (Drip Rate, Concentration) on the Leaching of Diethylhexyl Phthalate from the Adminis- tration Set into the Intravenous Cyclosporine Solutions

KENJI KAWANO, KIMINORI TERADA, SHIN'ICHIRO NAKAJIMA
Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical College†

(Received April 8, 1992)
(Accepted June 10, 1992)

We investigated the effect of the drip condition on the leaching of diethylhexyl phthalate (DEHP, a plasticizer of polyvinyl chloride) from a parenteral infusion set into the intravenous cyclosporine solutions. The concentration of DEHP was measured by high-performance liquid chromatography. The factors effecting on the leaching of DEHP during infusion were the drip rate and the concentration of injection. When the cyclosporine solutions were passed through the administration set, 100cm in length at a flow rate of 0.58ml/min, and initial cyclosporine concentration of 500 μ g/ml, the total amount of DEHP released up to 180 minutes was 578 μ g.

Keywords—cyclosporine; diethylhexyl phthalate; polyoxyethylated castor oil; drip condition; administration set

ポリ塩化ビニル (PVC) は医療用具の材料として治療上欠くことのできないものであるが, PVC 製用具から注射液中へ PVC の可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (DEHP) が溶出することが報告されており問題となっている¹⁻⁴⁾.

著者らは前報⁵⁾において, PVC バッグおよび輸液セットからシクロスポリン注射液中へ DEHP が溶出し, これは注射液中の可溶化剤であるポリオキシエチレン化ヒマシ油による DEHP の可溶化により起こることを報告した. ここでは, 実際に滴下した時のシクロスポリン注射液への DEHP

の溶出に関する知見を得る目的で, 滴下条件と DEHP の溶出との関係について検討したので報告する.

実 験 の 部

1. 試 料

シクロスポリン注射液はサンディミュン (シクロスポリン 0.25g/5ml A, サンド) を使用した. 生理食塩液は局方品 (日局12), 輸液セットはテルフュージョン (TS-A 256C, テルモ), PVC バッグはテルバック (テルモ) を用いた. ポリオキシエチレン化ヒマシ油 (クレモフォル, 半井化学) およびジエチルヘキシルフタレート (DEHP, 関東化学) は市販品を使用した.

† 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110; 1110, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-38 Japan

2. DEHP の定量

DEHP の定量は高速 液体 クロマトグラフィーにより前報⁵⁾と同じ条件で行った。カラム; FIN EPAK SIL C₁₈S (4.6×150mm), 温度 60°C, 移動相;CH₃CN : MeOH : H₂O (60 : 100 : 30), 流速;1.2ml/min, 検出器; UV (225nm)。

3. 滴下条件の検討

滴下条件の検討は, 空調された室内で生理食塩液で希釈したシクロスポリン注射液を用い, 注射液の濃度, 流速をかって輸液セットを通過させ, 通過した注射液中の DEHP の濃度を測定して行った。

結 果 と 考 察

Fig. 1 に DEHP の溶出に与える滴下速度の影響を示した。測定条件はシクロスポリンの初期濃度 500 μ g/ml, 輸液セットの長さ 100cm とし, 滴下速度を 0.29, 0.58, 1.16ml/min の 3 段階に変化させて行った。注射液中に溶出した DEHP の濃度は, 各流速とも最初時間と共に増加し, 15 ~ 60 分後にはそれぞれ一定の値を示し (流速が 0.29ml/min の場合には約 12 μ g/ml), その後 180 分まではほぼプラトーな状態が続いた。また, 流速が遅いほど溶出した DEHP の濃度が増加した。

次に, DEHP の溶出に与える注射液濃度の影響を検討し, その結果を Fig. 2 に示した。図に示すように注射液の濃度が増すにつれて, 溶出した DEHP の濃度は増加した。滴下開始後 30 分の値を比較すると, 濃度が, 0.2, 0.5, 1.0mg/ml の場合, 溶出した DEHP の濃度はそれぞれ約 3.5, 5.8, 9.5 μ g/ml であった。

Table 1 に輸液セットより溶出した DEHP の量と滴下条件との関係を示した。表には滴下開始後 3 時間までに溶出した DEHP の総量を記載した。注射液の初期濃度 0.5mg/ml, 流速 0.58ml/min の条件でシクロスポリン注射液を滴下すると, 3 時間後には 578 μ g の DEHP が体内に入ることが認められた。また, 流速を一定にし (0.58 ml/min), 濃度を変えると濃度が増加するにつれて溶出した DEHP の量が増すが, 濃度を一定にし(0.5mg/ml), 流速を変えても同一時間内に溶出する DEHP の量には大きな変化は認められな

かった。なお, DEHP の溶出量は Fig. 1, 2 に示すグラフの面積を重量法により測定し算出した⁶⁾。

Fig. 1. The Effect of the Drip Rate on the Amount of DEHP Dissolved after Passage through the Administration Set

Drip rate : 0.29ml/min ($\blacktriangle$), 0.58ml/min ($\bullet$), 1.16ml/min ($\circ$).

Initial concentration of cyclosporine : 500 μ g/ml.
Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol..
Length : 100cm
Administration set : TERUMO

Fig. 2. The Effect of the Initial Concentration of Cyclosporine on the Amount of DEHP Dissolved after Passage through the Administration Set

Initial concentration of cyclosporine:

0.2mg/ml ($\blacktriangle$), 0.5mg/ml($\bullet$), 1.0mg/ml($\circ$).

Drip rate : 0.58ml/min.

Intravenous fluid: isotonic sodium chloride sol..
Length: 100cm

Administration set: TERUMO

Table 1. The Effect of the Condition (Concentration, Drip Rate) on the Total Amount of DEHP Dissolved into the Intravenous Solution after Passage through the Administration Set for 3 Hours

Drip rate (ml/min)	Conc. of cyclosporine (mg/ml)	DEHP (μg)		
		1.0	0.5	0.2
1.16	—	—	592	—
0.58	929	—	578	366
0.29	—	—	563	—

PVC製の輸液セットは操作が簡便であり汎用されているが、患者の安全を考慮すると、DEHPを含まない輸液セットの使用が望まれる。また、やむをえず使用する場合にも滴下条件と溶出するDEHPとの関係を正確に把握することが必要と思われる。

引用文献

- 1) 大場琢磨, 鈴木康雄, 大森義仁, 桑村 司, 出羽力, 田中 彰, 小田嶋成和, 石館 基, 前川昭彦, 衛生試験所報告, **93**, 1-25 (1975).
- 2) R. Venkataramanan, G.J. Burckart, R. J. Ptachcinski, R. Blaha, L.W. Logue, A. Bah-nson, C.S. Giam, J.E. Brady, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 2800-2802 (1986).
- 3) R.J. Jaeger, R.J. Rubin, *Science*, **170**, 460-462 (1970).
- 4) H. Kim-Kang, S.G. Gilbert, A.W. Malick, J.B. Johnson, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 120-123 (1990).
- 5) 河野健治, 中澤 一純, 寺田 公紀, 中島 新一郎, 病院薬学, **18**, 454-457 (1992).
- 6) 中島新一郎, 河野健治, 中澤 一純, 薬剤学, **45**, 285-290 (1985).