トリメット酸トリ 2-エチルヘキシルを可塑剤として含有する ポリ塩化ビニル製チューブ使用時における 医薬品の含量低下

田中睦子*†¹, 河野健治†¹, 花輪剛久†²新潟薬科大学薬学部†¹山梨大学医学部附属病院薬剤部†²

Drug Loss after Injection into a Polyvinyl Chloride Tube, which Contains Tris (2-ethylhexyl) Trimellitate as a Plasticizer

Mutsuko Tanaka*†¹, Kenji Kawano†¹ and Takehisa Hanawa†²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences†¹Department of Pharmacy, University Hospital, Faculty of Medicine, University of Yamanashi†²〔 Received January 20, 2003 〕
〔 Accepted July 21, 2003 〕

Tris (2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM) and Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) are plasticizers of Polyvinyl Chloride (PVC). We compared PVC-TOTM tubes and PVC-DEHP tubes regarding the loss of isosorbide dinitrate (ISDN) during drip infusion. The ISDN concentration was determined using HPLC. When ISDN injection (0.5mg/mL) was passed through a PVC-TOTM tube or a PVC-DEHP tube 90cm in length and 0.21cm inside diameter at a flow rate of 5.0mL/hr at 24°C, the ISDN concentrations were reduced to about 33.1% or 33.6% after 1hr respectively, and gradually returned to the initial level with time. A linear relation was observed between the amount of ISDN sorbed to the PVC-TOTM tube and the equilibrium concentration of the diluted solution within the 10-40μg/mL range. The same relationship was also observed in a PVC-DEHP tube. The results suggest that the ISDN loss from the solution occur through the mechanism of partition and diffusion to the PVC-TOTM tube.

Keywords — PVC, TOTM, DEHP, drug loss, sorption

緒 言

可塑剤としてフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)
(DEHP)を含有したポリ塩化ビニル(PVC)製チューブ
(PVC-DEHP チューブ)は、柔軟性・操作性に優れてい
る、他の素材のチューブに比べて安価である、などの理

由から医療の場で繁用されている。しかしながら、可溶
化剤を含む注射薬、油脂や分散剤を含む脂肪乳剤などの
脂溶性薬剤の点滴投与時¹⁻⁴⁾、あるいは血液透析時⁵⁾など
に PVC-DEHP チューブを用いた際には、DEHP が溶液
中に溶出してくることが報告されている。ここで、DEHP
は精巢毒性を有する^{6,7)}ことから、DEHP の日本での耐用

†¹ 新潟市上新栄町 5-13-2 ; 5-13-2, Kamishin'ei-cho, Niigata-shi, 950-2081 Japan†² 山梨県玉穂町下河東1110 ; 1110, Shimogatou, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-3898 Japan

一日摂取量は40~140 μ g/kg/dayと設定されている⁸⁾物質である。さらに2002年10月には厚生労働省医薬局から医薬品・医療用具等安全性情報として、PVC製医療用具の使用について、可能であれば異物であるDEHPの暴露量を低減するよう注意喚起がなされた⁹⁾。このような流れを受け、医療行為による異物の暴露量を低減させる目的で、DEHPに変わる可塑剤としてトリメット酸トリ(2-エチルヘキシル)(TOTM)を用いたPVC-TOTMチューブが開発された。血液透析時におけるPVC-TOTM製品からのTOTMの溶出量は、PVC-DEHP製品に比較して少ない¹⁰⁾ことが報告されている。また、TOTMは2002年12月現在のところ、内分泌攪乱作用が疑われる化学物質には指定されていない。この他にもTOTM、あるいはPVC-TOTM医療用具については、DEHPと比較した場合のラットでの肝毒性^{11,12)}、血液バッグ中での赤血球の安定性¹³⁾などについての報告がなされている。しかしながら、PVC-DEHPチューブにおいて報告されている、点滴中の医薬品の含量低下¹⁴⁻¹⁶⁾に関する報告は見あたらない。そこで今回、PVC-TOTMチューブを用いて点滴を行った際に医薬品の含量低下がおこるのかどうか、硝酸イソソルビド(ISDN)を用いてPVC-DEHPチューブとの比較実験を行ったので報告する。

方 法

1. 試料

ISDN原末は局方品(日局14)を、ISDN注射液はニトロール注(ISDN 5 mg/10mL A, エーザイ(株))を用いた。PVC-TOTMチューブはカワスミファイナルフィルターセット F-C 1 (川澄化学工業(株))を、PVC-DEHPチューブはサフィード延長チューブ SF-ET1725(テルモ(株): DEHP含量; 34%)を用いた。TOTMは市販品(東京化成工業(株))を用いた。その他の試薬類は市販の特級品を用いた。

2. PVC-TOTMチューブのTOTM含量の定量

PVC-TOTMチューブ0.05gにテトラヒドロフランを加え完全に溶解後、全量を25mLとする。この溶液2 mLにメタノールを加えて25mLとし、遠沈後(3500rpm, 10分間)上澄液についてTOTMの濃度をHPLC法により測定した。測定条件は、カラム温度60℃, 移動相; メタノール: 蒸留水(95: 5), 流速; 1.5mL/min, 検出波長; UV (225nm)に設定した。カラムはShodex C18-5 A(4.6 $\times$ 150mm, 昭和電工(株))を、内部標準物質はフタル酸ジ-n-オクチルを用いた。

3. ISDNの定量

HPLC法により測定した。測定条件は、カラム温度

30℃, 移動相; アセトニトリル: メタノール: 蒸留水(3: 3: 5), 流速1.0mL/min, 検出波長; UV(220nm)に設定した。カラムはShodex C18-5 A(4.6 $\times$ 150mm)を、内部標準物質はアニソールを用いた。

4. チューブ通過後のISDNの含量低下率

精密持続点滴装置(アトムメディカル(株): SYRINGE PUMP1235)を用い、空調された室内(室温24℃)において、濃度0.5mg/mLのISDN注射液原液をPVC製輸液チューブを用いて滴下させ、チューブ通過後の注射液中のISDN含量を経時的に測定した(n=3)。滴下は、最初に脱泡の目的でチューブの先端まで300mL/hrの速度でISDN注射液を流し、ついで5 mL/hrの速度で行った。なお、ISDN残存率はチューブ通過前の値を100%として算出した。

5. PVC-TOTMチューブへの収着速度の測定

ISDN水溶液10mLにPVC-TOTMチューブ約0.2gを入れ、30℃恒温水槽中に静置し、水溶液中のISDN濃度を経時的に測定した(n=3)。ISDN水溶液は安定であることが報告されている¹⁷⁾ので、チューブに収着したISDNの量を水溶液中のISDNの変化量より算出した。

結 果

1. PVC-TOTMチューブのTOTM含量

PVC-TOTMチューブはカワスミファイナルフィルターセットから切り取り用いた。このファイナルフィルターセットには①フィルター前の不透明な部分と②フィルター後の透明な部分の2種類のチューブが使われている。各々のTOTM含量は約42%であり差はなかった。以後の2. 3.の実験についてはすべて①部分のチューブを用いた。

2. ISDN点滴中の含量低下

Fig. 1にPVC-TOTMチューブ、またはPVC-DEHPチューブを通過後のISDN濃度の経時的な変化を示した。PVC-TOTMチューブにおいてもPVC-DEHPチューブと同様にISDNの含量低下が認められた。1時間後には残存率はそれぞれ33.1%, 36.6%と最も低くなり、その後徐々に初期濃度に回復していった。

3. 収着速度と平衡時収着量

次に、PVC-TOTMチューブ使用時のISDNの含量低下機構を明らかにする目的で、PVC-TOTMチューブに対するISDNの収着速度および平衡時収着量について検討した。Fig. 2に初期濃度が57.4, 106.8, 161.3 μ g/mL

Fig. 1. The Relation between the Percentage of ISDN Remaining after Passage through the PVC Tubes and Time at 24°C (mean $\pm$ S.D., $n = 3$).

Initial concentration; 0.5mg/mL, Drip rate; 5 mL/hr, Length of tube; 90cm, Inside diameter of tube; 0.21cm

Fig. 2. The Time Course of ISDN Sorption from Aqueous Solution to the PVC-TOTM Tube at 30°C (mean $\pm$ S.D., $n = 3$).

Initial concentration; 161.3 μ g/mL (◆), 106.8 μ g/mL (●), 57.4 μ g/mL (▲)

の時の PVC-TOTM チューブへの ISDN の収着量と時間との関係を示した。縦軸は PVC-TOTM チューブ単位重量(g)当たりの ISDN の収着量である。各濃度とも、今回の測定条件では3日後にはほぼ平衡状態に達した。一方、PVC-DEHP チューブを用いて同様の測定を行った場合には2～4日で平衡に達することが報告されている¹⁷⁾。そこで、十分平衡に達したと考えられる10日後の値を用いて、PVC-TOTM および PVC-DEHP チューブに収着した ISDN の収着等温線を求め、その結果を Fig. 3 に示した。横軸は平衡時の水溶液中の ISDN 濃度を、縦軸はその時の ISDN の収着量を示している。Fig. 3 に示したように、両チューブとも平衡時の濃度が10～40 μ g/

Fig. 3. The Relation between the Equilibrium Sorbed Amount to the PVC Tubes and the Equilibrium Concentration in the Solution of ISDN at 30°C (mean $\pm$ S.D., $n = 3$).

mL の範囲ではほぼ直線関係を示し、ISDN の収着量は濃度に比例することが認められた。

考 察

Fig. 1, Fig. 2 および Fig. 3 の結果より、PVC-TOTM チューブ通過後の ISDN の含量低下は PVC-DEHP チューブと同様の機構¹⁷⁾すなわちチューブ表面への吸着だけではなく、分配・拡散により PVC-TOTM チューブの内部にまで吸収される収着によって発生していると推定された。このことは、Fig. 1 に示したように含量低下が長時間続くこと、Fig. 2 に示したように平衡に達するまでに時間がかかること、および Fig. 3 に示したように収着量が平衡時濃度と比例関係にあることから推察された。一方、今回用いた各 PVC チューブ中の可塑剤の含有率は PVC-DEHP チューブは34%、PVC-TOTM チューブは42%と PVC-TOTM チューブの方が可塑剤の含量は多かったが、点滴中の ISDN の含量低下率や平衡時収着量に大きな差は認められなかった。これは、各可塑剤の物性の違いに影響されていると考えられるが、この点については現在検討中である。

最後に、今回の ISDN 注射薬を用いた滴下実験により、PVC-TOTM チューブ使用時においても PVC-DEHP チューブ使用時と同程度の含量低下が発生していることが示された。また、この PVC-TOTM チューブ使用時の含量低下は PVC-DEHP チューブと同様の機構である収着により発生していることが示唆された。このことから、PVC-DEHP チューブ使用時に収着による含量低下を起こすことが報告されている他の医薬品についても、PVC-TOTM チューブを用いた際には含量低下を起こすことが予測される。今後、PVC-DEHP チューブ使用時に収着による含量低下が報告されている薬剤、例えばニ

トログリセリン¹⁴⁾やタクロリムス¹⁶⁾等について PVC-TOTM チューブを用いて検討を行うとともに, TOTM および DEHP 含量の異なる PVC 膜を作成し PVC チューブへの薬剤の収着機構についてさらに検討を行う予定である。

引用文献

- 1) S.D. Pearson, L.A. Trissel, Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **50**, 1405-1409(1993).
- 2) 村松恵美, 花輪剛久, 鈴木正彦, 田中睦子, 河野健治, 中島新一郎, 界面活性剤によるポリ塩化ビニルチューブからのジエチルヘキシルフタレート溶出挙動の検討, *病院薬学*, **26**, 471-477(2000).
- 3) M. Tanaka, K. Kawano, T. Hanawa, M. Suzuki, S. Nakajima, Dissolution of DEHP from PVC administration tube - Estimation of DEHP dissolution based on HCO60 concentration and drip conditions -, *医療薬学*, **27**, 132-136(2001).
- 4) 河野健治, 松永昭, 中島新一郎, ポリ塩化ビニル容器や輸液セットからのアルプロスタジル注射液への可塑剤の溶出, *病院薬学*, **19**, 29-33(1993).
- 5) G. Rock, R.S. Labow, M. Tocchi, Distribution of di(2-ethylhexyl) phthalate and products in blood and blood components, *Environ. Health Perspect.*, **65**, 309-316(1986).
- 6) R. Poon, P. Lecavalier, R. Mueller, V.E. Valli, B.G. Procter, I. Chu, Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat, *Food Chem. Toxicol.*, **35**, 225-239(1997).
- 7) J.C. Lamb 4 th, R.E. Chapin, J. Teague, A.D. Lawton, J.R. Reel, Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **88**, 255-269(1987).
- 8) DEHP の安全性評価について, 衛化第31号, 別添2, 旧厚生省(Jun. 2000).
- 9) ポリ塩化ビニル製医療用具の使用について, 医薬品・医療用具等安全性情報(No. 182-2), 厚生労働省医薬局(Oct. 2002).
- 10) L.M. Flaminio, L. De Angelis, M. Ferazza, M. Marinovich, G. Galli, C.L. Galli, Leachability of a new plasticizer tris(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing, *Int. J. Artif. Organs*, **11**, 435-439(1988).
- 11) K. Rathinam, S.P. Srivastava, P.K. Seth, Hepatic studies of intraperitoneally administered tris(2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM) and di(2-ethylhexyl) phthalate in rats, *J. Appl. Toxicol.*, **10**, 39-41(1990).
- 12) J.R. Hodgson, Results of peroxisome induction studies on tri(2-ethylhexyl) trimellitate and 2-ethylhexanol, *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 49-61(1987).
- 13) B.A. Myhre, D. Johnson, C.S. Marcus, S. Demaniew, R. Carmen, E. Nelson, Survival of red cells stored for 21 and 35 days in a non-di-(2-ethylhexyl) phthalate plastic container, *Vox Sang.*, **53**, 199-202(1987).
- 14) 河野健治, 高松昭司, 望月ちひろ, 寺松剛, 中島新一郎, 精密持続点滴中の硝酸イソソルビドあるいはニトログリセリン注射液の含量低下, *病院薬学*, **22**, 167-172(1996).
- 15) R.J. Ptachcinski, L.W. Longue, G.J. Burckart and R. Venkataramanan, Stability and availability of cyclosporine in 5 % dextrose injection or 0.9 % sodium chloride injection, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 94-97(1986).
- 16) 鈴木正彦, 高松昭治, 村松恵美, 中島新一郎, 田中睦子, 河野健治, 精密持続点滴中のタクロリムス注射液の含量低下とフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの溶出, *病院薬学*, **26**, 7-12(2000).
- 17) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 輸液セット中の硝酸イソソルビドの含量低下, *薬剤学*, **45**, 285-290(1985).