

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]  
— 一般論 —  
18(5) 454-457 (1992)

## 輸液セットからのシクロスポリン注射液への DEHP の溶出†

河野健治\*, 中澤一純, 寺田公紀, 中島新一郎  
山梨医科大学附属病院薬剤部†<sup>2</sup>

## The Leaching of Diethylhexyl Phthalate from the Administration Set into the Intravenous Cyclosporine Solutions†<sup>1</sup>

KENJI KAWANO\*, KAZUYOSHI NAKAZAWA,  
KIMINORI TERADA, SHIN'ICHIRO NAKAJIMA  
Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical College†<sup>2</sup>

(Received December 13, 1991)  
(Accepted March 12, 1992)

We investigated the leaching of diethylhexyl phthalate (DEHP, a plasticizer of polyvinyl chloride) from a polyvinyl chloride container or an administration set into intravenous cyclosporine solutions. The concentration of DEHP was measured by high-performance liquid chromatography. A linear relation was found between the amount of DEHP dissolved from the administration set into the aqueous solution and the concentration of polyoxyethylated castor oil within the range of 2.5~12.5mg/ml. The amount of DEHP dissolved from the polyvinyl chloride bag into solutions increased with time, and after 24 hours at initial cyclosporine concentration of 1.0mg/ml, 76.7 $\mu$ g/ml of DEHP was found in the solution.

When the cyclosporine solution was passed through the administration set with 100cm in length at a flow rate 0.58ml/min and with the initial cyclosporine concentration of 500 $\mu$ g/ml, the concentration of DEHP in the solution was increased to as much as about 5.8 $\mu$ g/ml in 30 min, and the same level continued till 180min.

**Keywords**—cyclosporine; diethylhexyl phthalate (DEHP); polyvinyl chloride; administration set; polyoxyethylated castor oil

ポリ塩化ビニル (PVC) は、血液の保存や赤血球分離に使われる血液セット、血液バッグ、ディスプレイ採血器具、心臓の手術時に用いる人工心肺セット、人工腎臓の透析の際に使用する血液回路セット、あるいは点滴時の輸液セットなど

の医療用具の基材として広く用いられており、治療上、欠くことのできないものである。しかし、PVC 製の用具には約35%程度のフタル酸エステルが可塑剤として含まれており、その安全性が懸念されている<sup>1-4)</sup>。さらに、PVC バッグから注射液への可塑剤の溶出が報告されており<sup>5,6)</sup>、溶出した可塑剤の量を正確に知る必要がある。

R. Vekataramanan らは<sup>7)</sup>、シクロスポリン注射液を PVC バッグに保存しておく可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (DEHP) が注射

†<sup>1</sup> 本報は、日本薬学会第111年会(東京, 1991年3月)で発表。

†<sup>2</sup> 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110 Tamahocho, Nakakomagun, Yamanashi, 409-38 Japan

液中に溶出してくることを報告しており、著者らも溶出を確認している<sup>9)</sup>。しかし、実際に滴下した時の DEHP の溶出に関しては報告がみあたらない。本研究では、可溶化剤として非イオン性の界面活性剤であるポリオキシエチレン化ヒマシ油が添加されているシクロスポリン注射液を用い、輸液セットおよび PVC バッグからの DEHP の溶出、さらに滴下中の溶出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/5mlA, サンド) を、生理食塩液は局方品 (日局12) を使用した。輸液セットはテルフェーション (TS-A 256C, テルモ) を、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。

### 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行った。カラム; Finepac SIL C<sub>18</sub>S (4.6×150mm), 温度 60°C, 移動相; CH<sub>3</sub>CN : MeOH : H<sub>2</sub>O (60 : 100 : 30), 流速; 1.2ml/min, 検出器; UV (225nm)。

### 3. 輸液セットからの DEHP の溶出

ポリオキシエチレン化ヒマシ油水溶液 10ml (2.5~12.5mg/ml) 中に輸液セットのチップ (輸液セットを約 2cm に切ったもの) 約 0.15g を入れ、30°C 恒温中に静置し、溶液中に溶出してくる DEHP の量を測定した。

### 4. PVC バッグからの DEHP の溶出

生理食塩液の入った PVC バッグ (500ml) にシクロスポリン注射液を添加し、30°C 恒温中に静置し、注射液中に溶出してくる DEHP の量を測定した。

### 5. 滴下中の DEHP の溶出

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 (ガラス容器, 300ml) を用い、滴下条件を初期濃度 500 $\mu$ g/ml, 滴下速度 0.58

ml/min, 輸液セットの長さ 100cm とし、実際に臨床で使用されている状態<sup>\*)</sup>で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。

(\*最初に脱泡の目的で輸液セットの先端まで急速に輸液を流し、次いで所定の速度で滴下した。)

## 結果と考察

### 1. 輸液セットからの DEHP の溶出

Table 1 に、PDR (PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 1990) より抜粋したシクロスポリン注射液の組成を示した。非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレン化ヒマシ油の可溶化効果により DEHP が溶出するものと考えられ、まず輸液セットからのポリオキシエチレン化ヒマシ油水溶液への DEHP の溶出について検討した。なお、注射液中には32.9%のアルコールが添加されている。アルコールの添加により PVC バッグからの DEHP の溶出が増加したことが報告されているが<sup>9)</sup>、今回の測定条件 (測定試料のアルコール濃度は0.5%以下) ではアルコールの影響は認められなかった。

Fig. 1 に、ポリオキシエチレン化ヒマシ油水溶液への DEHP の溶出量と時間との関係を示した。縦軸は輸液セットのチップが 0.15g の時のチップより溶出した DEHP の濃度である。図に示すように40日後においても平衡に達しておらず、PVC 膜中の DEHP の拡散は非常に遅いものと推定された。また、ポリオキシエチレン化ヒマシ油の濃度が 5mg/ml, 10mg/ml の時の40日

Table 1. The Preparation of Sandimmune (Cyclosporine) I. V. Solution

Each ml contains:	
Cyclosporine .....	50mg
*Cremophor EL .....	650mg
(polyoxyethylated castor oil)	
alcohol, Ph. Heiv. ....	32.9% by volume
nitrogen .....	qs
*Cremophor is the registered trademark of BASF Aktien-gesellschaft.	

44 EDITION 1990

PHYSICIANS' DESK REFERENCE

後に溶出した DEHP の濃度は、それぞれ 340 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、590 $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

40日後に溶出した DEHP の量とポリオキシエチレン化ヒマン油水溶液の濃度との関係を求め、その結果を Fig. 2 に示した。測定した濃度範囲 (2.5~12.5 $\text{mg}/\text{ml}$ ) では、両者の間にはほぼ直線関係が認められ、ポリオキシエチレン化ヒマン油水溶液の濃度に比例して DEHP が溶出することが認められた。

## 2. 滴下中の DEHP の溶出

シクロスポリン注射液を実際に滴下した時の DEHP の溶出量を知る目的で、PVC 容器からの DEHP の溶出、さらに輸液セットを通過させた時の注射液への溶出について検討した。Table 2 に、PVC バッグの測定結果を示した。注射液を

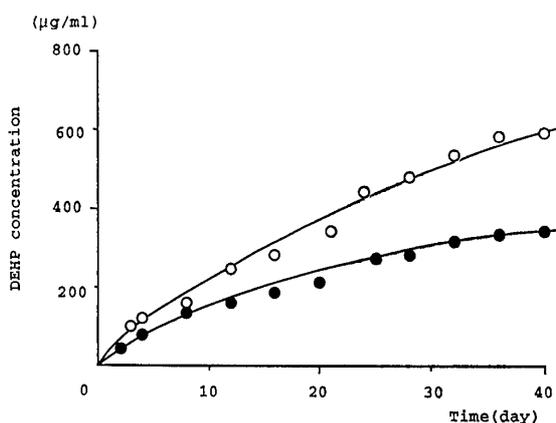


Fig. 1. The Amount of DEHP Dissolved from the Administration Set into the Aqueous Solution Containing Polyoxyethylated Castor Oil and Time at 30°C

The concentration of polyoxyethylated castor oil: 10 $\text{mg}/\text{ml}$  (○), 5 $\text{mg}/\text{ml}$  (●).

添加しない場合の DEHP 濃度はごくわずかであるが、注射液の濃度および時間が増すにつれ、DEHP の溶出量は増加し、シクロスポリンの初期濃度が 1.0 $\text{mg}/\text{ml}$  の時の 24 時間後の DEHP 濃度は 76.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達した。PVC バッグは操作性の簡便な輸液用容器として汎用されているが、患者の安全を考えると、DEHP を含まない容器の使用が必要と思われる。

Fig. 3 に、生理食塩液で希釈したシクロスポリン注射液を用い、輸液セットを通過させた時の溶出した DEHP の濃度と時間との関係を示した。注射液中に溶出した DEHP の濃度は、最初時間と共に増加し、30分後には約 5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達し、その後測定した 180 分までプラトーな状態が

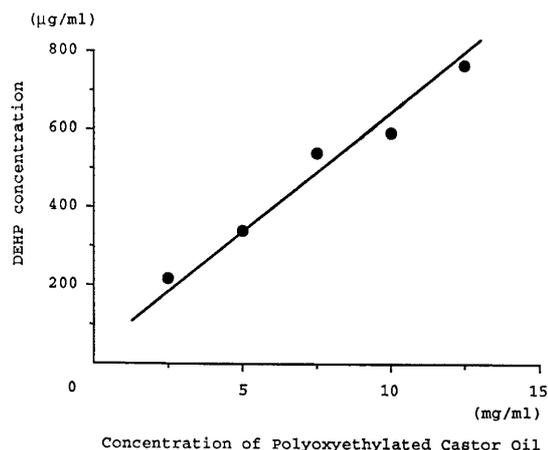


Fig. 2. The Relation between the Amount of DEHP Dissolved from the Administration Set into the Aqueous Solution at 30°C after 40 Days and the Concentration of Polyoxyethylated Castor Oil

The weight of the chip of the administration set was about 0.15g.

Table 2. The Concentration of DEHP ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Dissolved from the PVC Bag into the Cyclosporine Injection Diluted with Isotonic Sodium Chloride Solution at 30°C

Conc. of cyclosporine ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1,000	500	200	0
Initial	trace	trace	trace	trace
2hr	12.7	10.4	4.2	—
6hr	25.3	22.6	9.5	—
24hr	76.7	68.8	31.1	trace

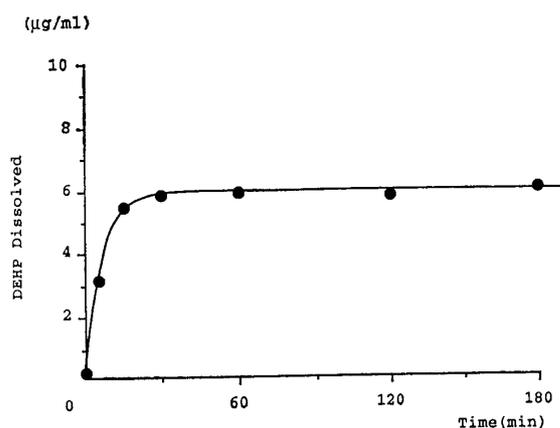


Fig. 3. The Concentration of DEHP in the Solution after Passage through the Administration Set

Initial cyclosporine concentration :  
500 µg/ml

Drip rate : 0.58ml/min

Intravenous fluid : isotonic sodium  
chloride sol.

Length : 100cm

Administration set : TERUMO

続くパターンが認められた。なお、注射液を添加しない場合には Table 2 と同じように、溶出した DEHP の濃度はごくわずかであった。

### 結 論

輸液セットから溶出した DEHP の量とポリオキシエチレン化ヒマン油水溶液の濃度との間には濃度が 2.5~12.5mg/ml の範囲で直線関係が認められ、DEHP はポリオキシエチレン化ヒマン油の濃度に比例して溶出することが認められた。

また、PVC バッグからの DEHP の溶出は、注射液の濃度および時間が増すにつれ増加し、シクロスポリンの初期濃度が 1.0mg/ml の時の24時間後の DEHP の濃度は 76.7 µg/ml であった。さらに、シクロスポリン注射液を初期濃度 500 µg/ml、滴下速度 0.58ml/min、長さ 100cm で輸液セットを通過させると、溶出した DEHP の濃度は30分後には約 5.8 µg/ml に達し、その後プラトリーな状態が続くパターンが認められた。

### 引用文献

- 1) R.J. Jaeger and R.J. Rubin, *Science*, **170**, 460-462 (1970).
- 2) 大場琢磨, 医薬品研究, **3**, 449-451 (1972).
- 3) 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).
- 4) A.E. Ganning, U. Brunk, G. Dallner, *Hepatology*, **4**, 541-547 (1984).
- 5) M. Horioka, T. Aoyama, H. Karasawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1791-1796 (1977).
- 6) H. Kim-Kang, S.G. Gilbert, A.W. Malick, J. B. Johnson, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 120-123 (1990).
- 7) R. Venkataramanan, G.J. Burckart, R.J. Ptachcinski, R. Blaha, L.W. Logue, A. Bahnsen, C.S. Giam, J.E. Brady, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 2800-2802 (1986).
- 8) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 薬剤学, **51**, 181-186 (1991).
- 9) J.H. Corley, T.E. Needham, E.D. Sumner, R. Mikeal, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 259-264 (1977).