

タキソイド系抗悪性腫瘍剤による輸液セットからの フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) 溶出と患者血漿中濃度

堀本 厚子¹⁾西口 圭子¹⁾組橋 由記¹⁾山川 和宣¹⁾石田 志朗²⁾岡野 善郎²⁾

1) 徳島赤十字病院 薬剤部

2) 徳島文理大学 薬学部

要 旨

ポリ塩化ビニル (PVC) 製輸液セットには、一般毒性物質に指定されているフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) が可塑剤として含まれている。可溶化剤含有のタキソイド系抗悪性腫瘍剤パクリタキセルの添付文書には「DEHP 含有輸液セットの使用は避けること」と記載されているが、同系のドセタキセルの添付文書には記載されていない。今回、ドセタキセル投与時での PVC 製輸液セット使用の適正を検討するため①両薬剤における PVC 製輸液セットからの DEHP 溶出量②パクリタキセル (非 PVC 製輸液セット使用) ドセタキセル (PVC 製輸液セット使用) 投与患者血漿中 DEHP 濃度を測定した。その結果①ドセタキセルはパクリタキセルに比べ低量であるが DEHP の溶出を認めた。②パクリタキセル及びドセタキセル投与患者間での血漿中 DEHP 濃度に大きな差は認められなかった。

キーワード：DEHP, ポリ塩化ビニル, 輸液セット, ドセタキセル

はじめに

ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セットには、可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を約35%含有している。DEHP は精巢毒性を有する一般毒性物質に指定されている。DEHP は可溶化剤や乳化剤含有の注射剤を滴下した際、輸液セットより溶出することが報告されている。平成14年10月には、医薬品・医療用具使用等安全情報を介して DEHP 含有の医療用具使用に対する注意が喚起された。タキソイド系悪性腫瘍剤のパクリタキセル、ドセタキセルはそれぞれ可溶化剤を含有している。

可溶化剤：

パクリタキセル—ポリオキシエチレンヒマシ油2.5
mL/1バイアル (30mg)

ドセタキセル—ポリソルベート80 0.6mL/1バイアル
(20mg)

パクリタキセルの添付文書には「DEHP 含有の輸液セットの使用は避けること」と記載されているが、ドセタキセルの添付文書には記載されていない。可溶化剤を含有するドセタキセル投与時にも DEHP 体内

流入が考えられる。そこで今回、①両抗悪性腫瘍剤の点滴時における PVC 製輸液セットからの DEHP 溶出量 (測定1) ②パクリタキセル (非 PVC 製輸液セット使用) ドセタキセル (PVC 製輸液セット使用) 投与患者の血漿中 DEHP 濃度 (測定2) を測定した。二つの測定結果より、輸液セットの適正の検討をした。

方 法

(測定1) PVC 製の輸液セットからの DEHP 溶出量

パクリタキセル90mgまたはドセタキセル40mgを大塚生食250mLに混和溶解し、輸液バックから PVC 製の輸液セット (ニプロ ISA-600C21) を介して滴下した。輸液セットのライン末端より経時的に輸液を採取し、DEHP 濃度を測定した。

滴下速度：低速250mL/180min 高速 250mL/90min

定量：HPLC 法

カラム Wakosil II - 5 C18HG φ4 mm×250mm

検出 UV240nm

溶離液 MeOH：希酢酸 (1→100) =94:6

流速 1mL/min

注入量 50μL

(測定2) 抗悪性腫瘍剤投与前後の患者血漿中 DEHP 濃度

パクリタキセル (非 PVC 製の輸液セット使用) またはドセタキセル (PVC 製の輸液セット使用) の点滴静注を受けた患者より, 投与前後の採血を遠心により血漿を得て比較した. 対象として健常人の血漿中 DEHP 濃度も測定した.
定量: GU/MS 法

カラム: DB-1 (15m×0.25mm×0.1μm)
カラム温度: 昇温50℃ (1分保持) → 20℃/分 → 200℃ → 5℃/分 → 250℃ (300℃)
注入量: 1μL, 導入: スプリットレス (1分後パージ)
注入口温度: 250℃, インターフェース温度: 250℃
イオン化法: EI 法, イオン化電圧: 70eV,
イオン源温度: 250℃

DEHP の抽出: 血漿 100μL に重水素標識体 DEHP-d 4 を内部標準物質として添加後, メタノール・アセトニトリルで抽出

検体数 健常人 (10), パクリタキセル (3),
ドセタキセル (5)

パクリタキセル

検体	投与量	投与速度
1	90mg	1.7mL/min
2	90mg	1.7mL/min
3	270mg	2.8mL/min

ドセタキセル

検体	投与量	投与速度
1	100mg	4.2mL/min
2	100mg	2.8mL/min
3	98mg	0.8mL/min
4	100mg	2.8mL/min
5	100mg	2.8mL/min

(平成16年実施)

結 果

(測定1) PVC 製の輸液セットからの DEHP 溶出量
両抗悪性腫瘍剤点滴時の輸液セットから溶出する DEHP 濃度は, 滴下低速時が高い値を示した (図1). また DEHP の総溶出量は低速時でパクリタキセル (約3.5mg) ドセタキセル (約

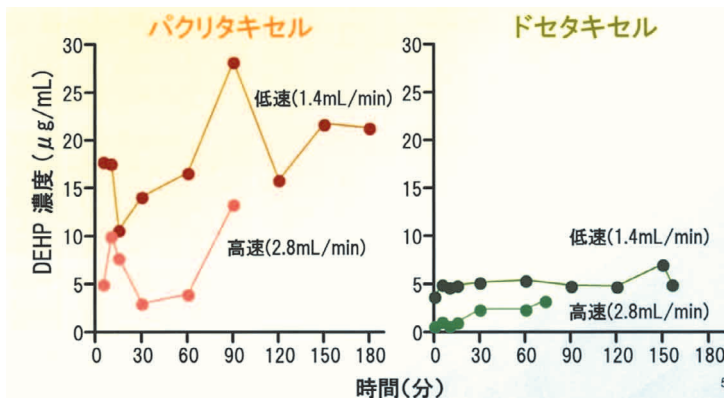


図1 PVC 製輸液セットから溶出する DEHP の経時的濃度変化

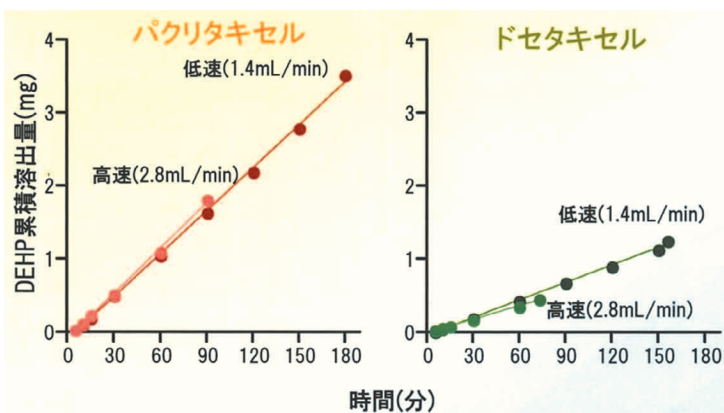


図2 PVC 製輸液セットからの DEHP 累積溶出量

1.3mg) であり, ドセタキセルはパクリタキセルに比べて低量であったが溶出を認めた (図2).

(測定2) 抗悪性腫瘍剤投与前後の患者血漿中 DEHP 濃度
血漿中 DEHP 濃度は, パクリタキセルおよびドセタキセル投与の患者間で大きな差は認められなかった. なお健常人の血漿中においても DEHP が検出された (図3).

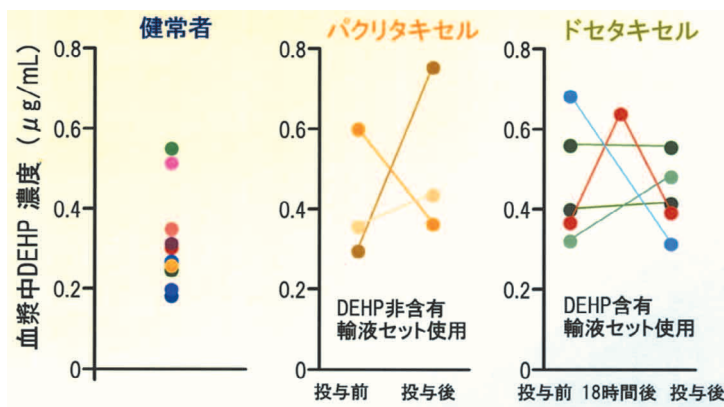


図3 抗悪性腫瘍剤投与前後における血漿中 DEHP 濃度の比較

ま と め

(測定1) 滴下速度の違いが DEHP 溶出量に影響を及ぼす事が示唆された。また DEHP の総溶出量の違いは両薬剤の可溶化剤の種類や添加量の違いによるものと考えられる。

(測定2) ドセタキセル投与患者の血漿中 DEHP 濃度は投与前後において同等であり、速やかな消失を示した。健常者の血漿中においても DEHP が検出されたのはポリ塩化ビニル製の容器、包装などを使用した食品の経口摂取が考えられる。

DEHP の TDI (耐容一日摂取量) は40~140 μ g/kg/日より体重50kgで考えると最低の摂取許容量は2 mg/日となる。低速時の DEHP の総溶出量でみるとパクリタキセルは最低摂取許容量より高値であるがドセタキセルは低値である。このことよりドセタキセルの PVC 製輸液セットの使用は、妥当であると考えられる。しかし適正であるとはいえ、少量であっても溶出が確認されている注射剤に対しては DEHP の代替可塑剤のトリメリット酸トリス-2-エチルヘキシル(TOMT)を用いた輸液セットへの変更を考慮すべきかと思われる。

当院では、可塑剤の溶出だけでなく薬剤の収着についても対応できる PVC フリー (ポリブタジエン製) タイプの輸液セットを平成17年より抗悪性腫瘍剤投与時には、使用している。

文 献

- 1) 河野健治, 寺田公紀, 中島新一郎: ポリ塩化ビニル膜からの溶出機構. 病院薬学 18:629-632, 1992
- 2) 河野健治: 注射薬調剤の問題点, 医薬ジャーナル 35:2446-2453, 1999
- 3) 長谷部啓子, 矢田真理子, 石井文由: 医療機関からみた製薬会社からの情報提供のあり方. 医療薬学 28:144-151, 2002
- 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) 千秋和久, 竹中みお, 宮原八州子, 他: トリメリット酸トリス-2-エチルヘキシルを可塑剤として含むポリ塩化ビニル製輸液セットにおける薬剤収着と可塑剤溶出に関する検討. 医療薬学 28:136-142, 2004

Elution of Di (-2-ethyl hexyl) Phthalate (DEHP) from Taxoid-Based Anti-Tumor Agent Infusion Set and Analysis of Patient Plasma DEHP Levels

Atsuko HORIMOTO¹⁾, Keiko NISHIGUCHI¹⁾, Yuki KUMIHASHI¹⁾, Kazunobu YAMAKAWA¹⁾,
Shiro ISHIDA²⁾, Yoshiro OKANO²⁾

1) Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

Intravenous infusion sets made of polyvinyl chloride (PVC) contain di (-2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP) as a plasticizer. DEHP is controlled as a poisonous substance. The package insert for paclitaxel, a taxoid-based anti-tumor agent containing a solubilizer, warns that the use of infusion sets containing DEHP should be avoided. However, the package insert for docetaxel, another drug of the taxoid family, does not give such a warning. To collect data to examine the proper use of docetaxel infusion sets made of PVC, we measured: (1) the amount of DEHP released from infusion sets made of PVC for use in administration of docetaxel or paclitaxel, and (2) plasma DEHP levels of patients after treatment with paclitaxel (using an infusion set not made of PVC) or docetaxel (using an infusion set made of PVC). As a result, release of DEHP was noted after infusion of docetaxel although the amount released was very small and no detectable release of DEHP from paclitaxel was observed. Plasma DEHP level did not differ significantly between the paclitaxel treatment group and the docetaxel treatment group.

Key words: DEHP, polyvinyl chloride, infusionsets, docetaxel

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:41-44, 2006
