

# 高カロリー輸液セットからの可塑剤・フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの溶出に影響を及ぼす要因

表 由佳<sup>1)</sup> 組橋 由記<sup>1)</sup> 山川 和宣<sup>1)</sup> 石田 志朗<sup>2)</sup> 岡野 善郎<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 薬剤部

2) 徳島文理大学 薬学部

## 要 旨

平成13年5月、高カロリー輸液総合ビタミン剤の添付文書に「フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) の可塑剤が溶出するため可塑剤を含まない輸液ラインの使用が望ましい」との内容が「適用上の注意」に記されたにもかかわらず、環境ホルモンの一つである DEHP 溶出が懸念されているポリ塩化ビニル製輸液セットが未だ使用されている。総合ビタミン剤を添加した高カロリー輸液使用条件下で輸液セットからの DEHP 溶出挙動に関する検討は殆どされていない。今回、総合ビタミン剤を添加した高カロリー輸液の滴下時、輸液セットから溶液中への DEHP の溶出挙動および溶出に影響を及ぼす要因について検討した。その結果 DEHP 溶出が認められた。また、輸液の滴下速度、総合ビタミン剤の添加量、輸液セットのラインの長さ、環境温度および輸液成分などの要因が DEHP の溶出に影響を及ぼすことが判明したので報告する。

キーワード：ネオラミンマルチ V, 可塑剤, 輸液セット, 環境ホルモン

## はじめに

現在の医療において、輸液セットはポリ塩化ビニル製 (PVC) の製品が繁用されているが、PVC には30~40%程度のフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) が可塑剤として含まれている。DEHP は外因性内分泌攪乱化学物質の一つである。可溶化剤として、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油やポリソルベート80などが含まれる難溶性注射剤や高カロリー輸液用総合ビタミン剤を、このセットを介して点滴静注した場合、輸液中に DEHP が溶出してくることが報告されている。表1は DEHP の溶出が認められ、注意事項として添付文書に記載されている医薬品をあげたものである。そのうち、2001年5月に総合ビタミン剤のネオラミンマルチ V が「使用しないことが望ましい」と添付文書の適用上の注意に追加された。ネオラミンマルチ V は、当院での使用頻度も高く、日常業務の中でも疑問を持ちながら仕事をしていた。そこで、ネオラミンマルチ V を添加した、高カロリー輸液の施行条件下における DEHP 溶出挙動と溶出に影響を及ぼす要因について検討した。

## 方 法

**溶出挙動：**高カロリー輸液 (アミノトリバ1号850ml にミネラリン注1 A, ノボリン R 注40 20unit, ネオラミン・マルチ V 1 V を含む) に2.3m のフィルター付き輸液セットを接続し、室温 (22℃) において全量を24時間で滴下した。輸液は輸液セットのライン末端から経時的に約0.5ml 採取し、流出する輸液を全量回収した。DEHP 濃度は HPLC 法により定量した。

**溶出に影響を及ぼす要因：**滴下速度の増大 (12時間で全量滴下)、環境温度の上昇 (35℃)、ラインの短縮 (1.1m)、総合ビタミン剤添加量の減少 (0.5V)、異なる輸液成分 (生理食塩水850ml) の条件下、DEHP の全容出量を測定した。以後、A 社輸液セットを主に用い、B 社、C 社とも比較を行った。

## 結 果

図1は24時間かけて滴下したときの輸液ラインの中間と末端における DEHP の溶出挙動を示したものである。末端の DEHP 濃度は滴下開始直後から溶出し、

表1 ポリ塩化ビニル製輸液ラインからのフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)の各種医薬品による溶出

	商 品 名	一 般 名	添付文書改訂年月	DEHP 濃度 (µg/ml)
使用を避ける薬剤	タキソール注	パクリタキセル	1997年10月	<10 <sup>a)</sup>
	サンディミュン注	シクロスポリン	1998年12月	<60 <sup>b)</sup>
	ペプシド注	エトポシド	1999年 2 月	0.5~1.8 <sup>c)</sup>
	ラストット注		1999年 2 月	
	サンラビン注	エノシタピン	1999年11月	1.43 <sup>d)</sup>
	フロリードF注	ミコナゾール	2001年 4 月	< 4 <sup>b)</sup>
	プログラス注	タクロリムス	2001年 8 月	< 8 <sup>b)</sup>
使用望まないことが	イントラリピッド注	ダイズ油	2000年10月	<6.5 <sup>b)</sup>
	イントラリポス注		2000年10月	
	リプル注	アルプロスタジル	2001年 4 月	<130 <sup>e)</sup>
	パルクス注		2001年 4 月	
	ネオラミンマルチV注 他	高カロリー輸液用総合ビタミン剤	2001年 5 月	<0.45(生食注) <sup>f)</sup>

- a) Trissel, L.A., Am. J. Hosp. Pharm., 51, 2804-2810 (1994)    b) 海老原他, 医薬品相互作用研究, 24, 3-8 (2000)  
 c) 幸保, 医薬ジャーナル, 31, 2575-2582 (1995)    d) 幸保, 医薬ジャーナル, 33, 452-457 (1997)  
 e) 河野他, 病院薬学, 19, 29-33 (1993)    f) 村松他, 病院薬学, 26, 471-477 (2000)

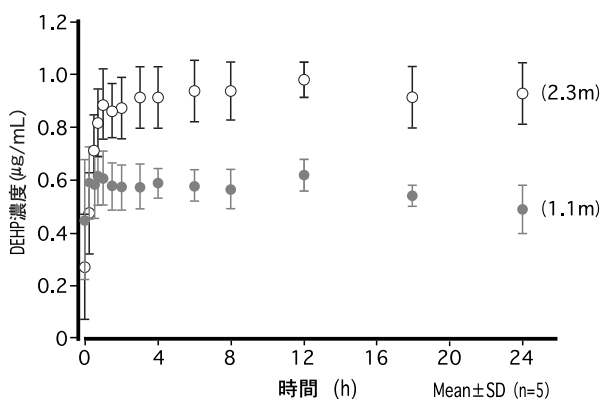


図1 DEHPの溶出挙動

2~3時間以降は約0.9µg/mlの一定濃度で推移した。中間の濃度は約1/2を示し、輸液ラインの長さに依存していた。次に、滴下速度の変化による影響を見ると、24時間滴下時では、DEHPの総溶出量は約800µgであった。倍速滴下時には約1/2に減少した。また、総合ビタミン剤の添加量を減少させるとDEHPの溶出量も減少した。(図2, 3)

環境温度を見てみると、温度の上昇に伴い溶出量も高くなっている。また、輸液を変えた場合、高カロリー輸液では生理食塩水や注射用水に添加した場合よりも低値を示した。(図4, 5)

次に、滴下を一定時間停止させた場合を想定し、

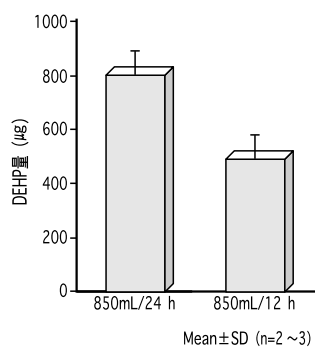


図2 滴下速度

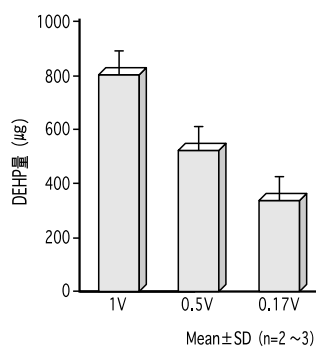


図3 総合ビタミン剤添加量

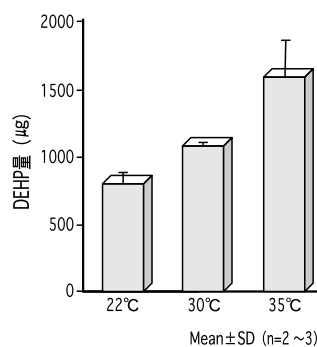


図4 環境温度

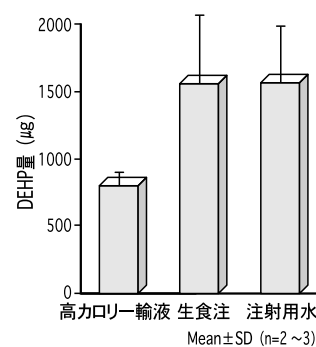


図5 輸液組成

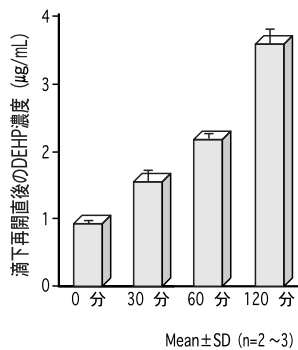


図6 滴下停止時間

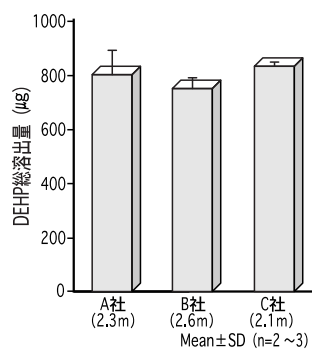


図7 各メーカーの輸液セット

DEHP 溶出に対する影響を検討した。滴下再開直後の濃度は停止時間の長さに応じて高くなっている。(図6, 7) また輸液セットのメーカー3社の製品比較を行ったが、ほぼ同じような溶出量を示し、メーカー間の違いは認められなかった。

### まとめ

- 1) 総合ビタミン剤を添加した高カロリー輸液の施行条件下において、滴下開始直後から輸液ライン末端の DEHP 濃度が上昇し、2～3 時間後に約0.9 μg/ml の一定濃度で推移した。DEHP 総溶出量は約0.8mg/day を示した。
- 2) DEHP の総溶出量は、輸液セットのラインの長さ、滴下速度、総合ビタミン剤添加量、環境温度、滴下停止時間に依存して変化した。
- 3) 高カロリー輸液による DEHP 総溶出量は、注射用水および生理食塩水よりも低値を示した。
- 4) 各メーカーの製品間で、DEHP 溶出量に差は認められなかった。

### おわりに

今回の研究で得られた DEHP の1日あたりの総溶

出量約0.8mgは、FDA が報告している非経口摂取における耐用1日量の0.6mg/kg、50kgの人では30mgとなるが、この量に比べ約1/40とかなり低く、輸液ラインからの可塑性溶出による毒性発言のリスクは少ないと考えられる。

### 文 献

- 1) 長谷部啓子, 矢田眞理子, 石井文由, 他: 医療機関からみた製薬会社からの情報提供のあり方—ある緊急連絡を通しての一考察—. 医療薬学 28: 144-151, 2002
- 2) 田中睦子, 河野健治, 花輪剛久, 他: 経腸経管栄養療法時におけるポリ塩化ビニル製チューブからのフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの溶出. 医療薬学 28: 152-156, 2002
- 3) 海老原光孝, 豊口禎子, 東海林徹, 他: ポリ塩化ビニル製輸液からの点滴液中への可塑性の溶出. 医薬品相互作用研究 24: 3-8, 2000
- 4) 村松恵美, 花輪剛久, 鈴木正彦, 他: 界面活性剤によるポリ塩化ビニル製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
- 5) 河野健治: 注射薬調剤の問題点. 医薬ジャーナル 35: 110-117, 1999
- 6) Judith Thiesen: Irene Kramer. Pharmacy World & Science 21: 137-141, 1999
- 7) 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性の溶出. 病院薬学 19: 29-30, 1993
- 8) 河野健治, 寺田公紀, 中島新一郎: ポリ塩化ビニル膜からの可塑性の溶出機構. 病院薬学 18: 629-632, 1992

---

## Factors Determining the Elution of Di-2-Ethylhexyl Phthalic Acid, a Plasticizer, from High-Calorie I.V. Fluid Sets

Yuka OMOTE<sup>1)</sup>, Yuki KUMIHASHI<sup>1)</sup>, Kazunori YAMAKAWA<sup>1)</sup>, Shiro ISHIDA<sup>2)</sup>, Yoshiro OKANO<sup>2)</sup>

1) Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

In May 2002, a precaution was added to the package insert of high-calorie I.V. fluid containing vitamins, stating that the use of an I.V. line free of plasticizers is recommended to avoid elution of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalic acid (DEHP). Despite this revision of the package insert, I.V. infusion sets made of polyvinyl chloride, which can cause elution of DEHP (an environmental hormone), are still used at some facilities. To date, few studies have been conducted concerning the elution of DEHP from I.V. infusion sets when used for infusion of high-calorie I.V. fluid containing vitamins. The present study was undertaken to examine factors which would affect the elution of DEHP from I.V. lines into solution during use for high-calorie I.V. fluid containing vitamins as well as factors determining its elution. In this study, elution of DEHP was confirmed. It was found that the elution of DEHP can be affected by the fluid infusion rate, the amount of vitamins added, the length of the I.V. line, ambient temperature, composition of the I.V. fluid, etc.

Key words: Neolamin Multi V, plasticizer, infusion set, environmental hormone

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 9 : 22-25, 2004

---