

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する研究
(英語) Study on the interaction between pharmaceuticals and polymeric materials for medical devices

補助事業担当者 (日本語) 医療機器部 部長 齋島 由二
所属 役職 氏名： (英語) Division of Medical Devices, Director, Yuji Haishima

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究① (日本語) 研究総括、産官学連携調整及び情報提供
分担課題名： (英語) Research integration, cooperation with industry-government-academia, and its information service

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 部長 齋島 由二
所属 役職 氏名： (英語) Division of Medical Devices, Director, Yuji Haishima

分担研究② (日本語) プラスチック製医療機器の化学的及び物理化学的特性に及ぼす薬剤の影響評価
分担課題名： (英語) Effects of pharmaceuticals and their additives on chemical and physico-chemical characteristics of medical devices made of various polymers

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 室長 中岡 竜介
所属 役職 氏名： (英語) Division of Medical Devices, Section Head, Ryusuke Nakaoka

分担研究③ (日本語) プラスチック製医療機器の生物学的安全性に関する薬剤の影響評価
分担課題名： (英語) Effects of pharmaceuticals on biological safety of medical devices made of various polymers

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 室長 宮島 敦子
所属 役職 氏名: (英語) Division of Medical Devices, Section Head, Atsuko Miyajima

分担研究④ (日本語) プラスチック製医療機器の力学特性に対する薬剤の影響評価
分担課題名: (英語) Effects of pharmaceuticals on mechanical property of medical devices made of various polymers

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 主任研究官 迫田 秀行
所属 役職 氏名: (英語) Division of Medical Devices, Senior Researcher, Hideyuki Sakoda

II. 成果の概要 (総括研究報告)

〈和文要旨〉

医療現場で発生する医療機器の不具合として、特定の薬剤との相互作用に起因した医療機器の破損、劣化、閉塞やそれらを原因とする薬剤の過量投与等が報告されている。同種の医療機器であっても材質が異なること等から、安全対策の水平展開が一概に容易ではなく、現状では特定の組み合わせにおける注意喚起にとどまっている。また、これらの事例の発生は臨床現場における医療従事者の理解不足が要因の一つとなっている可能性もある。そこで本研究では、様々な薬品・薬剤とプラスチック製品との相互作用を網羅的に解析し、不具合を生じる可能性のある組み合わせを特定する。また、臨床現場の観点から行うべき情報提供のあり方や医療関係者が留意すべき事項を取りまとめることにより、医薬品・医療機器相互作用に基づく不具合発生の原因を明確化する。平成 28 年度の本研究において得られた成果の概要は以下のとおりである。

1) プラスチック製医療機器に及ぼす薬剤の影響評価 (ハザード解析)

医療機器には様々なプラスチック材料が使用されている。一方、それらと接触する医薬品には、薬効成分に加え、脂肪乳剤、界面活性剤、アルコール類等の添加剤が含まれることがあり、溶液の pH も 2～12 まで幅広い。このように、医療機器と医薬品の組み合わせが多様であることから、初年度は網羅的解析を行うための簡易的試験法を開発した。

ハザードとなりうる医薬品・医療機器相互作用の要因を検討する目的で、pH の異なる模擬溶媒に医療機器の材料となりうる 8 種類の高分子材料をそれぞれ 4 週間浸漬させてその表面変化を検討した。その結果、単純浸漬ではプラスチック表面に顕著な変化は認められないが、各種組み合わせにおけるハザードは応力を負荷した曲げ浸漬試験により検出できることが判明した。曲げ浸漬試験としては、遠沈管法と発泡スチロール法の 2 種類を開発した。中でも、発泡スチロール法は簡便に網羅的な試験を行うことが可能であり、環境応力割れを生じる組み合わせを特定するハザード検出に有用である。また、発生するひずみ量を変えることで、リスク評価にも有用な試験法となる。当該試験法により評価した結果、ポリカーボネート (PC) 及びポリエチレンテレフタレート (PET) はアルカリ性条件下で破損することが確認されたと共に、両材料に影響を及ぼす pH 閾値も判明した。pH の影響については、ハザードが検出された組み合わせでもプラスチック側に新たな細胞毒性が発現しないことが確認された。予備試験として実施したアルコール類の影響評価については、単純浸漬でも表面物性が変化し、ナノ TA 及びナノインデンター解析によりハザードを検出できることが示唆された。

2) 薬剤投与における薬剤・医療機器間の相互作用に関する調査研究

宮城県内の病院 120 施設の医療安全管理者、医薬品及び医療機器安全管理責任者を対象に病院内の医療機器の情報管理体制と代表的なプラスチック製輸液セットと薬剤との相互作用の認識度、発生事例及び防止策に関する調査を行った結果、79 施設から回答が得られた。機器添付文書の管理者は約 40%の施設で医療機器安全管理責任者又は臨床工学士が担当していたが、24%が不明又は管理していない状況であった。相互作用発生時の報告先は、約 70%が医療安全管理責任者であり、次いで薬剤部が 50%であった。施設内への周知方法は医療安全対策会議が利用されていた。PC 製閉塞式接続プラグや三方活栓とアルコール等との相互作用についての認識率は約 60%であった。その中で事例経験施設は 15 施設(18.9%)に上り、2 施設から強アルカリ性薬剤との相互作用の報告があった。ハザード解析班の結果をもとに PET 製機器の耐久性に影響を及ぼすアルカリ性薬剤 (pH 10 以上) は薬価収載の注射剤約 3,800 品目のうち 108 品目であった。また、医薬品添付文書に基づいて、ポリ塩化ビニル製医療機器から可塑剤溶出を生じる可能性のある医薬品を調査した結果、脂溶性の界面活性剤やダイズ油を含む 18 種類の薬剤に記載があった。しかし、エトポシド製剤と同等量の添加剤を含むドセタキセル製剤については記載がないことが判明した。今後、添付文書の改訂を検討する必要があると思われる。

<英文要旨>

A fracture, degradation or blockade of polymeric medical devices caused by the interaction with certain pharmaceuticals has been reported as an adverse event occurring in hospitals. Estimating a possibility of an occurrence of the event is difficult because quality and/or composition of the material for medical devices are not always equivalent even if they are for the same purpose. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare has alerted the occurrence of the event to medical facilities, pharmaceutical and medical device manufactures to date, but it is limited to a specific combination of pharmaceuticals and medical devices. In this study, interactions between various chemicals and plastic products were analyzed to determine specific combinations that may cause the adverse events. Moreover, we attempted to reveal the human factors related to the events by establishing an appropriate method for their information sharing and precautionary measure by staffs in hospitals. Summary of the results yielded in FY2016 is as follows.

1) Effects of pharmaceuticals on plastic medical devices (hazard analysis)

Some pharmaceuticals contacting with polymeric medical devices contain several additives such as lipid microsphere, surfactant, and alcohol, and have the wide range of pH (2-12). Since there are a lot of possible combinations between pharmaceuticals and medical devices, we attempted to develop a simple and comprehensive method to evaluate the interaction between the pharmaceuticals and medical devices in various combinations.

At first, effect of pH of the pharmaceuticals on the devices was evaluated. Eight polymer sheets were simply immersed for 4 weeks in the mimic solutions for injections with different pH. Obvious surface changes of the sheets were not observed by the immersion. However, environmental stress cracking (ESC) of the sheets induced by the interaction could be detected utilizing a new method in which the sheets were immersed in the solutions with a mechanical stress by their simple bending. This bending method using a polystyrene form is very useful for the comprehensive and/or risk analyses on the possible ESC, because the method is simple for handling and the degree of mechanical stress can be easily and freely changed. It was confirmed that polycarbonate (PC) or polyethylene terephthalate (PET) sheet was fractured by the bending method under alkaline conditions. The pH range causing the fracture was also determined, and PC and PET were not toxic even after treatment with alkaline solutions. Preliminary study also suggested that physical property of a surface of polymer sheets was affected even by simple immersion in alcohols, and the effect might be detected by nanoscale thermal analysis or nano indenter analysis.

2) Research and survey of drug and medical device interaction

Questionary survey to medical risk managers and safety managers of pharmaceuticals and medical devices in hospitals was carried out to confirm the present situation about 1) framework of information management for medical devices and 2) the knowledge, actual cases, and precautionary measure regarding the interaction between pharmaceuticals and typical transfusion sets made of plastics. The questionnaire was sent to 120 hospitals in Miyagi prefecture, and 79 facilities replied to it. According to the replies, package inserts of medical devices are supervised by safety manager or clinical engineer in approximately 40% of the facilities, but not supervised in 24% of the hospitals. Adverse events based on the interaction are reported to medical risk managers (70%) or department of pharmacy (50%). In addition, their information is shared at the conference of medical safety measure. Approximately 60% of the facilities understand the possible interaction between closed connection plugs and three-way cocks made of PC and pharmaceuticals or chemicals such as alcohols. Adverse events originated from the combination use occurred in 15 facilities, and 2 facilities reported the events based on the interaction of the devices and strong alkaline injections. Among all injections registered in the NHI Reimbursement Price List (3,800 products), 108 injections are alkaline more than pH 10 that may affect to the durability of medical devices made of PET. A survey of package inserts of pharmaceuticals has indicated that 18 products including etoposide injection contained surfactant or soybean oil, and possible elution of plasticizer from medical devices made of PVC is alerted in the inserts. Generic docetaxel injection not containing ethanol has similar composition of additives to etoposide injection, but there is no alert for the plasticizer elution in the insert, indicating a necessity of its revision.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件，国際誌 0 件）

1. 中岡竜介. 医療用ポリマーの生体安全性・適合性評価, 「手術用シーラント材・癒着防止材の開発と臨床ニーズ」, 技術情報協会, 東京, 2016, p. 271-277.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 迫田秀行, 比留間瞳, 相澤雅美, 中岡竜介, 宮島敦子, 齧島由二. 併用薬剤によるプラスチック製医療機器の破損を予測する簡易試験法の開発, 第 29 回 バイオエンジニアリング講演会 (2017. 1, 名古屋, 口頭発表).
2. 齧島由二, 迫田秀行, 戸井田瞳, 相澤雅美, 中岡竜介, 宮島敦子. 併用薬剤によるプラスチック製医療機器破損リスク評価法の開発. 日本薬学会第 136 年会 (2017, 3, 仙台, ポスター発表).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

(4) 特許出願

特になし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する研究
(英語) Study on the interaction between pharmaceuticals and polymeric materials for medical devices

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学 医療安全推進室准教授/室長 藤盛啓成
所属 役職 氏名：(英語) Tohoku University, Medical Safety Management Office, Associate Professor and Section Head, Keisei Fujimori

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 薬剤投与における薬剤・医療機器間の相互作用に関する調査研究
開発課題名：(英語) Research and survey of drug and medical device interaction.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 医療安全推進室准教授/室長 藤盛啓成
所属 役職 氏名：(英語) Tohoku University, Medical Safety Management Office, Associate Professor and Section Head, Keisei Fujimori

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 齧島由二 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)

特になし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

特になし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

(4) 特許出願

特になし