

本資料は、フィリップス本社が 2021 年 7 月 8 日（現地時間）に発表した情報を日本語に翻訳・編集し、皆さまのご参考として提供するものです。

本資料の正式言語は英語であり、その内容及び解釈については英語が優先されます。

<https://www.philips.com/c-dam/b2bhc/master/landing-pages/src/update/documents/global-corporate/philips-global-supplemental-clinical-information-document.pdf> をご参照ください。

Sleep and Respiratory Care update Clinical Information

2021 年 7 月 8 日

特定の CPAP、バイレベル PAP、および機械式人工呼吸器に関する医師およびプロバイダー向けの補足的な臨床情報

2021 年 6 月 14 日、フィリップスは、いくつかのフィリップスの持続的または非持続的人工呼吸器に使用されるポリエステル系ポリウレタン（PE-PUR）製防音用発泡体に関連した 2 つの問題を受けて、特定のスリープ&レスピラトリーケア事業部の機器について、米国ではリコール通知、その他の国では市場安全通知を発行しました。その 2 つの問題とは、1) PE-PUR 発泡体が劣化して細かな粒子となり機器の大気経路に侵入し、ユーザーが摂取したり、吸入したりするおそれがあること、2) PE-PUR 発泡体が特定の化学物質を放出するおそれがあること、です。

1. 発泡体の劣化・分解

2020 年の報告率は 0.03%（10,000 台に 3 台）と低いものの^[1]、フィリップスはユーザーからの報告と実験室でのテストをもとに、PE-PUR 発泡体が加水分解のプロセスを経てゆっくりと劣化し分解され、機器の大気経路に侵入する細かな粒子になり、その粒子を CPAP、バイレベル PAP、および機械式人工呼吸器のユーザーが摂取または吸入する可能性があるかと判断しました。

発泡体の劣化は、高温多湿の環境条件下において促進される可能性があります。また、オゾンなどの認められていない洗浄方法は、潜在的な劣化を悪化させる可能性があります^[2]。

防音用発泡体は、連続気泡構造の PE-PUR 発泡体で、多くの産業において音の減衰を目的として広く使用されています。文献で報告されている研究によると、PE-PUR 発泡体の湿度劣化試験後の分解副産物には、ジエチレングリコール（DEG）、トルエンジアミン異性体（TDA）、およびトルエンジイソシアネート異性体（TDI）が含まれていることがわかりました^[3]。

劣化した発泡体を実験室で分析したところ、DEG やその他の化合物の存在が確かに確認されました。一方、劣化した発泡体を実験室で分析しても、TDA や TDI の存在は明確に確認することができませんでした。実験室で加速劣化させた発泡体とその後の抽出物は、生体適合性試験のための代表的な試料を十分な量を得るために使用されました。細胞毒性はその抽出濃度では認められており、また 2 つの遺伝毒性評価では変異原性の陽性反応が示されました。現時点では、化学物質の 1 日あたりの摂取量や濃度はわかっていません。合理的な**最悪の事態**を考慮した場合、劣化した発泡体の粒子への曝露に関連した以下の潜在的なリスクが考えられています。

・刺激（皮膚、目、気道）、炎症反応、頭痛、喘息、その他の器官（腎臓、肝臓など）に対する有害作用、毒性および発癌性作用の可能性がある。

・発泡体の粒子は刺激や気道炎症を引き起こす可能性があり、基礎疾患に肺疾患を有していたり心肺予備能が低下していたりする患者さんにとっては特に重要な問題となる可能性がある。

フィリップスは、呼吸回路内（機器の排気口からの接続部、加湿器、チューブ、マスク）に黒色のほこり／粒子を認めたという報告を受けています。また、フィリップスは、頭痛、上気道炎、咳、胸部圧迫感、副鼻腔感染の報告もを受けています。現在までに患者さんの死亡の報告はありません。フィリップスは、ユーザーが粒子に気づかず、またフィリップスに報告しない場合もあるため、上述の低い報告率は、本事象発生の確率や重大性を完全には反映していない可能性があることを認識しています。

これまでに得られた実験データと情報に基づき、フィリップスは、ほとんどの分解された発泡体の粒子は大きすぎて深く吸い込むことはできないと考えています。フィリップスが実施した分析によると、粒子の大部分は肺組織の深くに入る可能性が低い大きさ（ $> 8\mu\text{m}$ ）です。より小さな粒子（ $< 1\text{--}3\mu\text{m}$ ）は、肺組織の深くに入って拡散し、肺泡に沈着します。実験室で劣化させた発泡体を用いて外部の研究室で実施した試験では、確認された最小の粒子の大きさは $2.69\mu\text{m}$ でした。

対象となる機械式人工呼吸器については、粒子の危険性（化学物質の放出ではない）に対する曝露は、バクテリアフィルタを使用することにより軽減できる可能性があります。添付文書では、トリロジーが侵襲的治療に使用される場合や複数の患者さんに使用される可能性がある場合には、呼吸回路接続部におけるバクテリアフィルタの使用が推奨されています。フィルタのテスト^[4]では、 $0.3\mu\text{m}$ 以上の粒子サイズに対して 99.97%の有効性が示されています。推定される粒子サイズ範囲に関するこれまでに得られた情報に基づくと、バクテリアフィルタは呼吸回路を通過する可能性のある発泡体の粒子を効果的に除去できる可能性があります。

2. PE-PUR 発泡体からの化学物質の放出

発泡体からの特定の化学物質の放出が確認されていますが、これは発泡体の製造工程に関連する微量の有機化合物によるものでした。 $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で 168 時間動作させた ISO 18562-3 規格の試験では、ジメチルジアゼン^(注)とフェノール,2-6-ビス（1,1-ジメチルエチル）-4-（1-メチルプロピル）の2つの懸念される化合物が放出されていました。

(注) 英語原文の "dimethyl diazine" は "dimethyl diazene" の誤記です。また、先に発行した [Clinical information for physicians] でも、本化合物の表記に誤りがありました。お詫びして訂正させていただきます。

劣化した発泡体から放出される可能性のあるガスは、まだ完全には明らかになっていません。これまでの試験結果によると、ジメチルジアゼンの放出は新品の機器の使用開始 24 時間後には検出可能なレベル以下にまで減少し、フェノール,2-6-ビス（1,1-ジメチルエチル）-4-（1-メチルプロピル）の放出も新品の機器の使用開始後数日の間に徐々に減少していくことが示唆されています。

ジメチルジアゼン（CAS 登録番号：503-28-6）は、アゾメタンとしても知られていますが、科学文献で入手可能な特定の非臨床毒性データは無く、既知の1日あたりの許容曝露限度のデータもありませんでした。この化合物の酸化誘導体はアゾキシメタン（CAS 登録番号：25843-45-2）で、それには発癌性が認められ

ています^[5]。しかし、アゾキシメタンは試験では検出されませんでした。未知の化学物質の潜在的な毒性作用を示すために毒物学で利用されている定量的構造活性相関 (QSAR) コンピューターモデリングでは、ジメチルジアゼンの変異原性アラートは得られませんでした。

フェノール,2-6-ビス (1,1-ジメチルエチル) -4- (1-メチルプロピル) (CAS 登録番号: 17540-75-9) は、ポリウレタンを含む幅広い有機材料の酸化防止剤や安定剤として使用されています。2010 年のカナダ保健省の研究で引用された毒性データによると、この化合物には変異原性が無いことが示されています^[6]。QSAR コンピューターモデリングでは、それがアルキルフェノール類であることから、染色体損傷 (in vitro 染色体異常試験) の構造アラートが出ました。感作性や追加のバクテリア変異原性のアラートは出ませんでした。

放出される化合物に起因する潜在的な危険性は、毒性学的にはまだ十分には明らかにはなっていません。フィリップスは十分な注意を払い、合理的な**最悪の事態**を想定し、以下の潜在的なリスクを考慮しています。

- ・頭痛／めまい、刺激（目、鼻、気道、皮膚）、過敏症、悪心／嘔吐、毒性および発癌性作用の可能性
- ・これらの化合物は刺激や気道炎症を引き起こす可能性があり、基礎疾患に肺疾患を有していたり心肺予備能が低下していたりする患者さんにとっては特に重要な問題となる可能性があります。

現在のところ、化学物質の放出に関連した患者への影響についての報告は受けていません。フィリップスは、ユーザーが化学物質に気づかず、またフィリップスに報告しない場合もあるため、重大性や発生確率が十分には反映されていない可能性があることを認識しています。

この資料に記載されている情報は、これまでに得られた試験データや情報に基づいており、合理的な最悪の事態を考慮しています。フィリップスは、現在進行中の更なる試験によって、PE-PUR 製防音用発泡体で確認された2つの問題に関連する健康リスクの合理的な最悪の事態の可能性をより正確に推定することができると考えています。

注釈と参考文献

- [1] 発泡体に関連した報告が2020年に486件あり、同年に出荷された対象機器が156万台であったことから、報告率は0.03%でした。
- [2] *Philips is recommending that customers and patients do not use ozone-related cleaning products.*
- [3] *Lattuat-Derieux, A., Thao-Heu, S. & Lavedrine, B.; Assessment of the degradation of polyurethane foams after artificial and natural ageing by using pyrolysis-gas chromatography/mass spectrometry and headspace-solid phase microextraction-gas chromatography/mass spectrometry; J. Chromatogr. A 1218, 4498–4508 (2011).*
- [4] *Testing was done on part number 342077.*
- [5] *Waly, M.I., Al-Rawahi, A.S., Al Riyami, M., Al-Kindi, M.A., Al-Issaei, H.K., Farooq, S.A., Al-Alawi, A., Rahman, M.S.; Amelioration of azoxymethane induced-carcinogenesis by reducing oxidative stress in rat colon by natural extracts; BMC Complement Altern Med 14, 60 (2014).*
- [6] *Screening Assessment for the Challenge Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1-methylpropyl)-, Chemical Abstracts Service Registry Number 17540-75-9, Environment Canada, Health Canada (July 2010): <https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=AE29F426-1> (accessed July 2021).*