

ポリ塩化ビニル製輸液セットからの Di (2-ethylhexyl) Phthalate 溶出量と Cyclosporine A の損失量の関連性

矢野良一,* 中村敏明, 青野浩直, 脇屋義文, 政田幹夫
福井医科大学医学部附属病院薬剤部

The Amount of the Loss of Cyclosporine A Dose Correlated with the Amount of Leaching Di (2-ethylhexyl) Phthalate from Polyvinyl Chloride Infusion Tube

Ryoichi YANO,* Toshiaki NAKAMURA, Hironao AONO, Yoshifumi WAKIYA, and Mikio MASADA
Department of Hospital Pharmacy, Fukui Medical University, 23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho,
Yoshida-gun, Fukui 910-1193, Japan

(Received March 21, 2000; Accepted November 29, 2000)

An interaction between cyclosporine A (CyA) injection and infusion tubes were examined. We used polyvinyl chloride (PVC) and polybutadiene (PB) tubes. CyA injection (Sandimmun®) was diluted (0.495 mg CyA/ml) with saline and dripped through infusion tubes. The amounts of unsolved substances, loss of CyA dose and leached di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during the drip study were compared. CyA was not lost into the PB tube and no DEHP was leached. Therefore, using PVC tube, 11.9 mg of CyA were lost with in 24 h after the beginning of the administration, and the concentration of leached DEHP amounted to 93.6 µg/ml at 12 h. We also investigated the effects of the component of the infusion solution on the loss of CyA into PVC tube using saline, electrolyte maintenance solution, 5% glucose and 10% maltose. Sugar-containing solutions were found to have less effects than other solutions on the loss of CyA dose and DEHP leaching. The leaching of DEHP may be a major factor for the generation of unsolved substances and the loss of CyA dose. In the clinical use of CyA injection, PB tube is the best selection and the sugar-containing solution is a second selection when PB infusion tubes are hard to obtain.

Key words—cyclosporine A; polyvinyl chloride; DEHP; polybutadiene; infusion tube

緒言

Cyclosporine A (CyA) は骨髄, 肝, 腎などの臓器移植時において拒絶反応を抑制する目的で汎用される強力な免疫抑制剤である。¹⁾ CyA は体内動態の個体内, 個体間変動が大きいことや, 有効濃度域が狭く, 過量投与による腎障害などの重篤な副作用の発現を防止する目的から, 薬物血中濃度モニタリング (TDM) を行いながら投与量を調節し, 慎重に用いられる薬剤である。²⁾

一方, CyA は脂溶性の高い薬剤であるため, ポリオキシエチレン化ヒマシ油 (クレモホル® EL), 及びエタノールを添加剤として配合した油性注射剤 (サンディミュン®) として市販されている。CyA 注射液は適当な輸液に希釈した後, 点滴によって投与されるが, その際に生じる問題点として, CyA の輸液セットへの吸着及び収着による投与量の損失, 点滴液中の浮遊物発生などが報告されている。^{3,4)} 輸液セットへの吸着及び収着や浮遊物発生による投与量の変動は, 正確な投与量の設定を困難なものにし, 治療効果に悪影響を及ぼす恐れがある。

現在, 点滴静注に用いられる輸液セットにはポリ

塩化ビニル (PVC) 製のものが広く用いられているが, ニトログリセリンなど PVC 製輸液セットの使用により投与量の損失を招くことが知られている薬剤を投与する際には, 薬剤非吸着性の輸液セットが用いられている。³⁾ そこで, CyA 投与時に発生する上記のような問題点が, 輸液セットの材質を変更することによって回避できるかどうかを明らかにするために検討を行った。PVC 製輸液セットと薬剤非吸着性のポリブタジエン (PB) 製輸液セットを用いて CyA の点滴実験を行い, CyA の損失量, 浮遊物の発生量を測定した。また, 輸液製剤の組成を変更した場合の影響を明らかにするために, 臨床で CyA の希釈に用いられる輸液製剤間の比較を行った。

さらに, ニトログリセリンの PVC 製輸液セットへの収着は, PVC 製品に可塑剤として含まれるフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) の溶出量と密接な関係があることが報告されており,⁵⁾ CyA の収着と DEHP の関係についても併せて検討を行った。

実験の部

1. 材料 サンディミュン®注射液 (CyA 250

mg/ml) 及び CyA 標準品はノバルティスファーマ(株)より提供されたものを使用した。輸液は生理食塩液 (フィシザルツ-PL: ポリエチレン製 500 ml ボトル; 扶桑薬品), 維持電解質液 (ソリタ T3: ポリプロピレン製 500 ml ボトル; 清水製薬), 5% ブドウ糖液 (大塚糖液 5%: ポリプロピレン製 500 ml ボトル; 大塚製薬), 10% マルトース液 (マルトス 10: ポリプロピレン製 500 ml ボトル; 大塚製薬) を用いた。その他の試薬は特級試薬を用いた。

輸液セットはテルフュージョン®ポンプ用輸液セット (PVC 製: TS-PA200L, 長さ 2147 mm; テルモ), 及びテルフュージョン®ポンプ用輸液セット (PB 製薬剤非吸着タイプ: TS-PA304L, 長さ 2160 mm; テルモ) を用いた。

2. 点滴実験 サンディミュン®注射液 5 ml を 500 ml の各輸液ボトルに注入し, 101 倍希釈 CyA 点滴液を調製した。輸液セットを接続し, 輸液セット内を点滴液で満たした後, 輸液ポンプ (テルフュージョン輸液ポンプ STC-508; テルモ) を用いて 20 ml/h の速度で点滴を行った。流出液は蓋付きのガラス容器に回収した。また, 点滴開始直後, 及び 0.5, 1, 3, 5, 8, 12, 24 h に流出液をガラス容器にサンプリングし, CyA 及び DEHP 濃度測定用の試料とした。

3. CyA の定量 流出液中の CyA の定量は HPLC に試料を直接注入し, 以下の条件で行った。移動相; 水: tetrahydrofuran=5:4, 流速; 1 ml/min, カラム; 島津 VP-ODS (150 mm × 4.6 mm), カラム温度; 70°C, 試料注入量; 10 µl, 検出波長; 214 nm

4. DEHP の定量 流出液中の DEHP の定量は HPLC に試料を直接注入し, 以下の条件で行った。移動相; acetonitril: methanol: 1% H₃PO₄=

2:7:1, 流速; 0.5 ml/min, カラム; Chemcopak Nucleosil 7C18 (250 mm × 4.6 mm), カラム温度; 37°C, 試料注入量; 20 µl, 検出波長; 254 nm

5. 浮遊物乾燥重量の測定 点滴実験で回収した流出液をあらかじめ乾燥し, 重量を測定しておいた黒色メンブランフィルター (混合セルロースエステル製, 孔径 0.8 µm) で濾過した。メンブランフィルターは 50°C の乾燥器中で 12 h 間乾燥させた後, 重量を測定し, その重量変化分を浮遊物の乾燥重量とした。

6. 赤外吸収スペクトル 浮遊物及び CyA 標準品の赤外吸収スペクトルはフーリエ変換赤外分光光度計 (Paragon 1000; パーキンエルマー・ジャパン) を用いて測定した。

結果

輸液セットの材質が CyA 点滴投与時の投与量に及ぼす影響を明らかにするため, PVC 製, PB 製それぞれの輸液セットを用いて点滴実験を行った。Fig. 1(a) に流出液中の CyA 濃度の経時変化を示した。PVC 製輸液セットを用いた場合, 点滴開始直後から流出液中の CyA 濃度に低下が認められ, 1 h 後に最低値, $388.2 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) を示した。その後徐々に回復し, 点滴開始後 24 h では $438.4 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ であった。一方, PB 製輸液セットでは CyA 濃度の低下は認められなかった。また, 実験の前後に輸液ボトル中の CyA 希釈液をガラス容器中にサンプリングし, 測定した CyA 濃度は実験の前後で変化はなく, それぞれ $450.5 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$, $451.1 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。Fig. 1(a) に示したように, PVC 製輸液セットでは 0 h において既に CyA 含量の低下が認められた。Fig. 1(b) は実験開始時の輸液ボトル内 CyA 濃度をベースラインとして Fig. 1(a) より台形公式を用いて算出した CyA

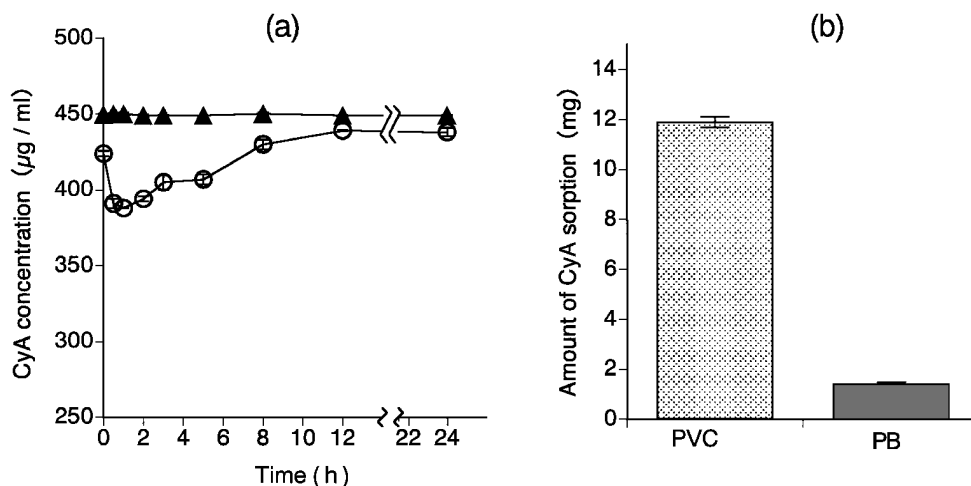


Fig. 1. Sorption Behavior of CyA into the Infusion Tubes

a: Time course of the CyA concentration in the solution at the end of infusion tubes (mean \pm SD, $n=3$). CyA injection diluted with saline was used in this study. ○: PVC tubing, ▲: PB tubing, b: Total amount of the CyA sorption calculated from Fig. 1A.

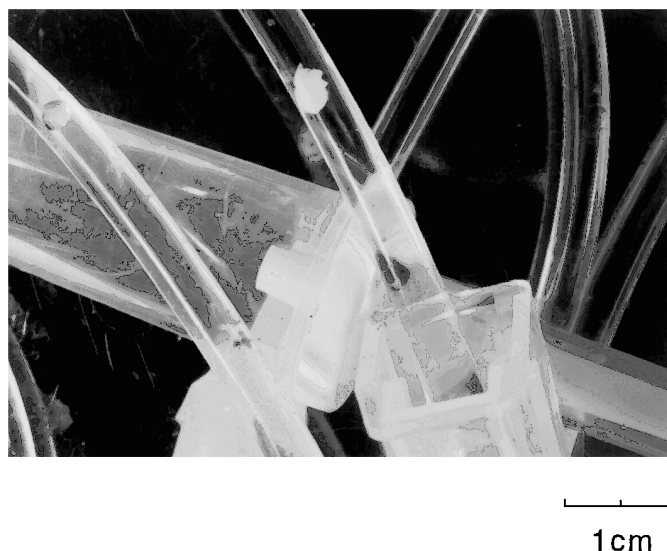


Fig. 2. The Unsolved Substance Formed in the Infusion Tube
4.3 mm×2.5 mm of the unsolved substance was observed.

の総損失量を示した。PVC製 11.9 ± 0.21 mg, PB製 1.4 ± 0.09 mg であり, PVC製輸液セットでは輸液セット中でボトル内に添加した CyA 量の約 5.0% が失われた。

PVC製輸液セットを用いて CyA の点滴を行うとき, 輸液セット内に白色浮遊物の発生を認めた (Fig. 2)。実験方法に記載した方法で測定した浮遊物の乾燥重量を Fig. 3 に示した。PVC製輸液セットを用いた場合は 2.98 ± 0.18 mg, PB製では 0.22 ± 0.01 mg であった。なお, PB製輸液セットを用いた場合, 浮遊物の発生を肉眼で認めることはできなかった。

輸液セット内に生じた浮遊物の赤外吸収スペクトルを Fig. 4 に示した。CyA 標準品には 1639 cm^{-1} (アミノ酸の C=O 伸縮) に特徴的な吸収が認められた。浮遊物の赤外吸収スペクトルは 1640 cm^{-1} 付近, 及び 1740 cm^{-1} 付近に特徴的な吸収を認めた。また, HPLC による分析において, 浮遊物, 及び CyA 標準品ともに $t_R = 12\text{ min}$ にピークを認めた (data were not shown)。

次に, 各輸液製剤を用いて行った点滴実験の結果を Fig. 5 に示した。点滴液中からの CyA の損失は生理食塩液 11.3 ± 0.5 mg, 5% ブドウ糖液 8.4 ± 0.5 mg, 維持電解質液 11.8 ± 0.8 mg, 10% マルトース液 6.8 ± 0.4 mg で, 糖質含有製剤において低い傾向が認められた。

Fig. 6 には PVC製及び, PB製輸液セットに点滴液を流した際の DEHP 溶出量を示した。PB製輸液セットでは DEHP の溶出が認められなかったのに対し, PVC製輸液セットでは流出液中で最大 $93.6\text{ }\mu\text{g/ml}$ の DEHP が溶出した。点滴開始直後から DEHP の溶出速度は増加を示した。その増

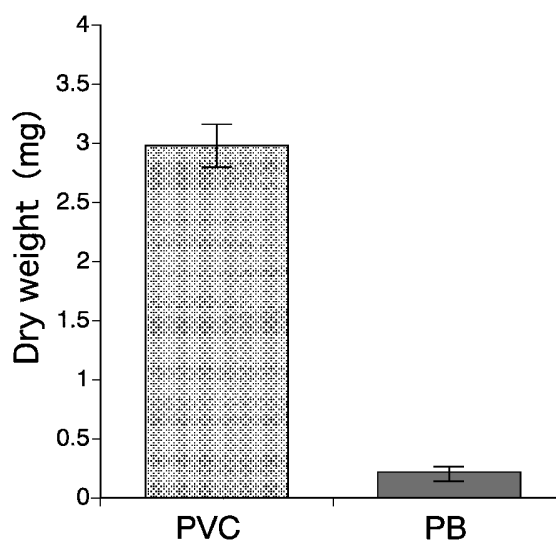


Fig. 3. The Dry Weight of the Unsolved Substances (mean \pm SD, $n=3$)

加率は徐々に低下し, 8 h 後に溶出速度はほぼ一定となった。

輸液セットから溶出する DEHP 濃度の輸液製剤による差を Fig. 7 に示した。生理食塩液, 維持電解質液に比べ, 5% ブドウ糖液, 10% マルトース液では DEHP の溶出が少なく, CyA の損失と同様の傾向が認められた。

考察

Fig. 1, 3 に示したように, PB製の輸液セットは PVC製輸液セットの使用時に見られる浮遊物発生や CyA の損失を起こさないことが確認された。このことから, 輸液セットの材質に浮遊物の発生, CyA の損失といった現象の原因となる要因がある

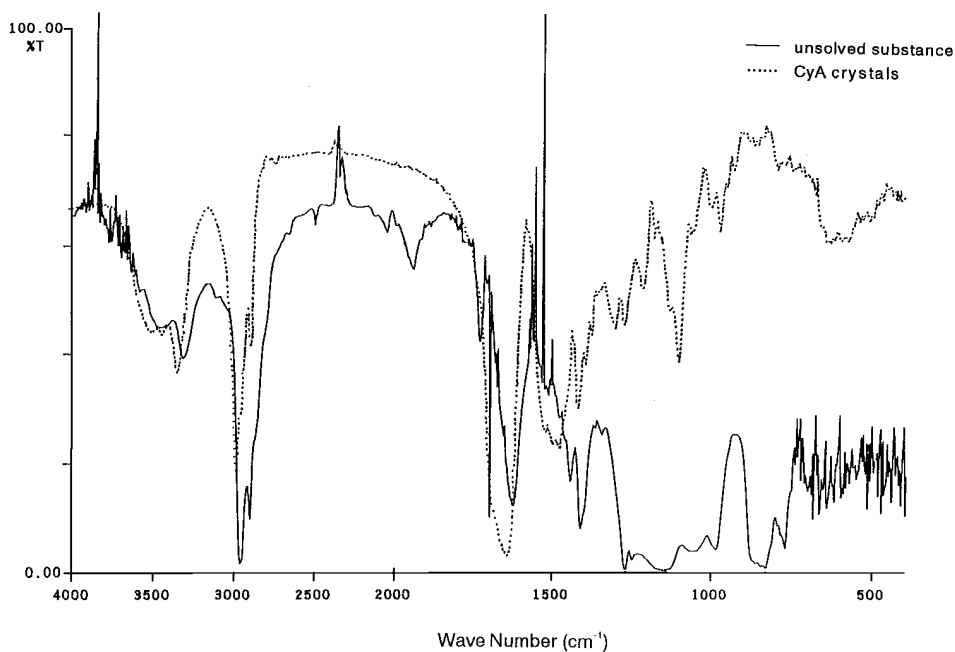


Fig. 4. IR Spectrum of the Unsolved Substance and CyA Crystals

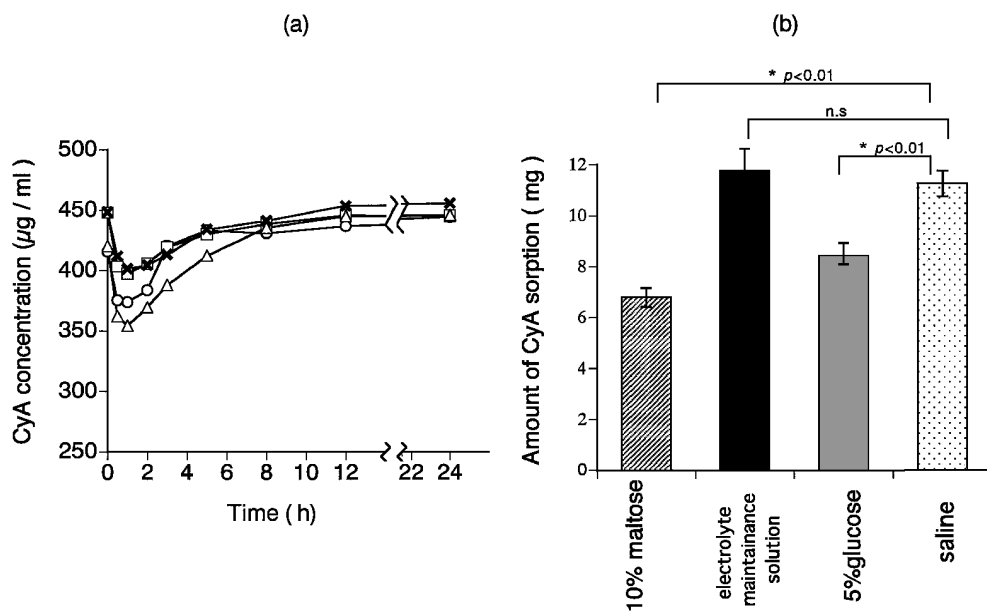


Fig. 5. The Effect of the Component of Infusion Solution on the Sorption of CyA onto the PVC Tube

a: Time course of the CyA concentration in each solution at the end of infusion tubes (mean \pm SD, $n=3$), ○: saline, △: electrolyte maintenance solution, □: 5% glucose, ×: 10% maltose, b: Total amount of the CyA sorption calculated from Fig. 5A.

と推察された。PVC製輸液セットとPB製輸液セットの違いとして、PVC製輸液セットは可塑剤としてDEHPが添加されているのに対し、PB製輸液セットには含まれていないことが挙げられる。Fig. 5, 7に示したように、PVC製輸液セットを用いて行った実験において、DEHP溶出量の大きい生理食塩液、維持電解質液ではCyA損失量が大きいのに対し、5%ブドウ糖液、10%マルトース液で

はCyA損失量、DEHP溶出量とも小さかった。この結果から、DEHPの溶出量がCyAの損失と密接に関わっていると考えられた。PB製輸液セットではDEHPが溶出しないためにCyAの損失が生じなかったと考えられる。

CyAの損失は点滴開始初期に顕著であり、平衡に達するまでに約8h要している。このことからPVC製輸液セット中におけるCyAの損失は輸液セ

ット表面への吸着だけでなく収着現象の寄与が大きいものと考えられる。DEHPがPVC製輸液セットから溶出する過程は、輸液セットの内壁表面からポリマー内部に向かって進行すると考えられる。点滴開始初期においては、CyAが輸液セット表面に吸着するとともに、DEHPの溶出に伴って、輸液セットの内壁表面近傍に収着するCyA量が増加すると考える。その際、DEHPの溶出にはポリオキシエチレン化ヒマシ油による界面活性効果が寄与していると考えられる。しかし、CyAは分子量約1200の大きな分子であり、輸液セット内部への移動速度は非常に遅いと推測される。したがって、時間の経過と共に点滴液中と輸液セット内壁近傍の間に平衡状

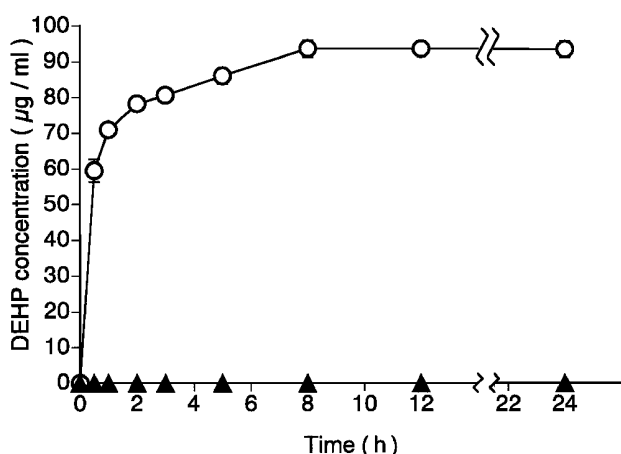


Fig. 6. Time Course of DEHP Concentration in the Solution at the End of Infusion Tube (mean \pm SD, $n=3$)
○: PVC tubing, ▲: PB tubing.

態が成立する結果、流出液中のCyA濃度が回復すると考えられる。CyAは水に難溶性化合物であり、水と比較するとPVCなどのポリマーにより高い親和性を示すと考えられる。DEHPの溶出によってポリマーに間隙が生じ、CyAとの接触面積が大きくなった結果、CyAの収着量が増加するのではないかと推測しているが、さらに検討が必要である。

また、5%ブドウ糖液、10%マルトース液など糖質含有輸液製剤がCyAの損失、DEHPの溶出を軽減したことについて、Ptachchinskiらは5%ブドウ糖液が生理食塩液と比較して、PVC製輸液ボトル中におけるCyAの含量低下を軽減させることを報告しており、⁶⁾PVC製品と糖質含有輸液の間に生じた共通の相互作用であると考えられる。その詳細な機序についてはさらに検討を要するが、糖質が点滴液中におけるミセル形成に影響を与えたと推測される。Attwoodらはindomethacinの可溶化に、非イオン性の界面活性剤であるpolysorbate 80が及ぼす影響を検討している。⁷⁾その中で、sorbitolの添加濃度を変化させてミセルの大きさを比較した実験を行い、sorbitolがミセルサイズを増大させることを報告している。彼らはsorbitolがpolysorbate 80の臨界ミセル濃度を低下させることがその要因であると考察している。

輸液セット内に生じた浮遊物はHPLC、赤外吸収スペクトルの結果からCyAを主成分とする物質であると考えられた。また、浮遊物の赤外吸収スペクトルに認められた 1740 cm^{-1} 付近の吸収は、CyA注射液の添加剤であるポリオキシエチレン化ヒマシ油のエステルC=O伸縮に由来するものと考

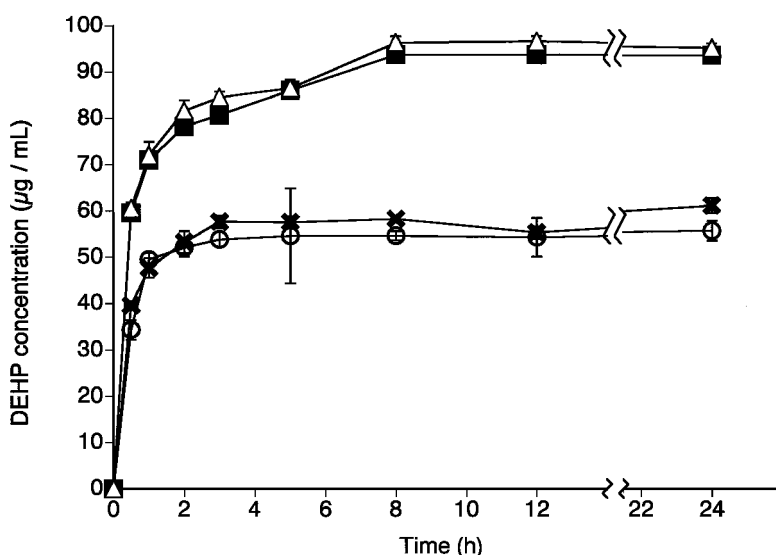


Fig. 7. The Effect of the Component of Infusion Solution on the DEHP Concentration at the End of Infusion Tube (mean \pm SD, $n=3$)
■: saline, △: electrolyte maintenance solution, ○: 5% glucose, ×: 10% maltose.

えられた (data were not shown). しかし、浮遊物の発生メカニズムについての詳細は不明である。我々は、CyA 注射液を希釈すると溶解度が低下し、浮遊物が発生することをすでに報告してきた。さらに、ディスポーザブルシリンジの内壁にコーティングされているシリコンオイルが浮遊物発生の誘因であることを報告してきた。⁴⁾ 今回さらに、浮遊物は主に輸液ポンプの内部に多く発生しており、ポンプによる機械刺激が誘因の1つであることが示唆された。また、PB 製輸液セットでは浮遊物がPVC 製輸液セットの10分の1以下とほとんど認められなかったことから、浮遊物の発生にもDEHPの溶出が関与している可能性が示唆された。

予備実験において、輸液セットから流出液を受けるガラス容器について、容器への吸着などで失われるCyAの量を検討した (data were not shown). その結果、CyA 点滴液 (250 mg/500 ml) を保存した際に約2%の濃度低下が認められた。しかし、本検討においてはCyAの濃度を測定したすべてのサンプルが同様の操作でガラス容器に保存された後に定量されており、したがって相互の比較に際してはガラス容器への吸着などの影響は相殺され、無視できるものと考えた。

本実験において、PVC 製輸液セットを用いた際に点滴液中から失われるCyAの量は、輸液ボトル内に加えた薬物量 (250 mg/500 ml) の4—5%程度であり、臨床においてCyAの血中濃度、臨床効果に大きな影響を与えるものではないと考える。しかし、中島らの報告³⁾にあるように、CyAの輸液セットへの吸着は輸液セットの長さ按比例して、またCyA濃度の低下に従って大きくなると言われている。今回我々は長さ2mの輸液セットを用いて検討を行った。しかし、骨髄移植後、無菌室内の患者に対しては無菌室外から総延長4—6mの点滴ルートを用いてCyAの投与が行われることがあり、この場合にPVC 製輸液セットを用いると、投与中に失われるCyAの量は無視できないものとなる可能性がある。また、我々は125 mg/500 mlの濃度で同様の実験を行っており、その結果24時間で21.6 mg (総投与量の約18%)の損失を認めた (data were not shown). 小児科領域などでCyA点滴液の希釈率を上げて投与を行う場合、投与量や血中濃度の相対的な減少率は無視できない程度の影響が出るので注意が必要である。

DEHPは内分泌かく乱化学物質であり、暴露による生殖機能への影響、発ガン性などが懸念される物質である。⁸⁾ 我々の検討ではPVC 製輸液セットを用いたCyAの点滴によって、100 µg/ml近い非常に高濃度のDEHPが連続的に体内に投与される危険性が示唆された。この量のDEHPを人体に投与したときの影響は明らかにされていないが、最近、輸液セット、あるいは輸液バッグからのDEHPの

溶出について、タキソール[®]注⁹⁾や他の薬剤^{10,11)}においても報告されており、患者によっては長期間投与が継続されることもあり得る。このような医原性の暴露を回避するために、DEHPを含まない材質への変更や、DEHPを溶出させない輸液、溶解補助剤の使用などの取り組みが必要であると考えられる。

今回我々が検討したPB 製輸液セットは、CyAの損失、浮遊物の発生を著しく改善した。これによりCyA投与量、あるいはTDMにおける測定値の変動を回避し、より適正なCyAの使用が可能になると同時に、PB製品はDEHPを含んでおらず、DEHPへの暴露を回避することが可能であり、PVCに代わる素材として有用であると考えられる。

以上、我々はCyA注射液と輸液セットにおける相互作用を解析し、その回避方法について述べた。今後、医薬品間相互作用についての検討のみならず、医薬品と医療器具の間に生じる相互作用についてもより積極的な検討が必要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Ptachchinski R. J., Venkataramanan R. V., Burckart G. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 107-132 (1986).
- 2) Rodighiero V., *Clin. Pharmacokinet.*, **16**, 27-37 (1989).
- 3) Nakajima S., Kawano K., Nakazawa K., Tera-da K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **14**, 335-338 (1988).
- 4) Aono H., Nakamura T., Wakiya Y., Masada M., Abstracts of papers, the 118th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Kyoto, March 1998, No. 4, p. 205.
- 5) Nakajima S., Kawano K., Nakazawa K., Suzuki K., *Yakuzaigaku*, **48**, 204-208 (1988).
- 6) Ptachchinski R. J., Logue L. W., Burckart G. J., Venkataramanan R., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 94-97 (1986).
- 7) Attwood D., Ktistis G., McCormick Y., Story M. J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 83-86 (1989).
- 8) Ministry of Health and Welfare, Japan: Subcommittee released an interim report, November 1998.
- 9) Kobo B., *Medicine and Drug Journal* **31**, 2575-2582 (1995).
- 10) Pearson S. D., Trissel L. A., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **50**, 1405-1409 (1993).
- 11) Venkataramanan R., Burckart G. J., Ptachchinski R. J., Blaha R., Logue L. W., Bahnsen A., Giam C. S., Brady J. E., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 2800-2802 (1986).