

エトポシド (VP-16) 注射液の持続注入時に発生したポリウレタン製カテーテル亀裂の 要因に関する検討(2)

—カテーテルからのエタノール溶出物の分析—

横山晴子,^a 青山隆夫,^{*,a} 中島克佳,^a 山田安彦,^a
佐藤 均,^b 千葉 滋,^c 平井久丸,^c 伊賀立二^a

Investigation of the Cause of Polyurethane Catheter Cracking during Constant Infusion of Etoposide (VP-16) Injection (2)

—Analysis of Ethanol Eluting Materials from Catheter—

Haruko YOKOYAMA,^a Takao AOYAMA,^{*,a} Katsuyoshi NAKAJIMA,^a Yasuhiko YAMADA,^a
Hitoshi SATO,^b Shigeru CHIBA,^c Hisamaru HIRAI,^c and Tatsuji IGA^a

*Departments of Pharmacy,^a and Cell Therapy and Transplantation Medicine,^c University of Tokyo
Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo,
113-8655 Japan and Showa University School of Pharmaceutical Sciences,^b 1-5-8
Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8555 Japan*

(Received April 1, 2003; Accepted May 30, 2003)

We studied the cause of cracking of clinically used polyurethane (PU) catheters during the constant infusion of etoposide (VP-16) injection (Lastet[®] inj.) without dilution. After the vehicles used for VP-16 injection, ethanol or polyethylene glycol 400 (PEG400), were infused into the PU catheters at a constant infusion rate (30 ml/h) for 24 h, obvious degradation of the internal wall of the catheter was observed under an electron microscope. When the PU catheter was immersed in ethanol for 24 h, condensed polymers of 1,4-butanediol (BD), contained in PU catheters as an elasticizer, were detected in the ethanol elute using the ESI/MS method. Moreover, time-dependent elution of BD from PU catheters with the infusion of ethanol into the catheter for 24 h at 30 ml/h was observed using the GC/MS method. The cumulative amount of BD eluted from the PU catheter with ethanol vehicle for 24 h was 130 μg . In conclusion, degradation and subsequent cracking of PU catheters during the infusion of VP-16 injection were caused by ethanol and PEG400 contained in the injection solution. Furthermore, to prevent the elution of BD from PU catheters, we suggest that PU catheters should not be used for the administration of VP-16 injection without dilution in consideration of safety and efficacy.

Key words—etoposide injection; catheter cracking; polyurethane; ethanol; polyethylene glycol 400; 1,4-butanediol

緒 言

抗腫瘍薬であるエトポシド (VP-16) の注射薬は、VP-16 が水に難溶であるため、注射薬の基剤としてポリエチレングリコール 400 (PEG400) が使用され、さらに溶解補助剤としてエタノールを高濃度 (約 30%) に含む液体である。¹⁾ 医薬品添付文書中の用法の項には、VP-16 の結晶析出を回避するために、輸液で 50 倍以上に希釈して点滴静注すると

記載されているが、²⁾ 難治性の白血病患者における造血幹細胞移植前処置としての超大量化学療法 (300—2400 mg/m²)^{3,4)} には、医薬品添付文書の用法では水分過多になることや 50 倍以下の希釈率では結晶析出などの問題が生じることから、原液で使用する場合がある。東京大学医学部附属病院では、組織適合性に優れたポリウレタン (PU) 製ダブルルーメンカテーテルを中心静脈に挿入し、その一方のルートから原液の持続注入を行っていた。ところが投与中にカテーテルの亀裂による薬液の漏出を経験し、その原因を解明するために、VP-16 注射液からエトポシドを除いた液を流してカテーテルの内

^{a)} 東京大学医学部附属病院薬剤部, ^{b)} 昭和大学薬学部,
^{c)} 東京大学医学部附属病院無菌治療部
e-mail: aoyama-tky@umin.ac.jp

表面と素材の断面を電子顕微鏡で観察した結果、明らかな変性が認められた。さらにカテーテルに VP-16 注射液及び各添加剤を送液した後の弾性強度と長さを測定した結果、VP-16 注射液とエタノールにおいて弾性強度の顕著な低下と長さの有意な伸長を認め、PU 製カテーテルの亀裂の原因にはエタノールが関与している可能性を示した。⁵⁾その後、我々の症例と送液実験の結果を受け、平成 11 年 6 月、VP-16 注射液の医薬品添付文書の「使用上の注意」に「—高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること」の記載が追加された。²⁾しかし、PU 製カテーテルにエタノールを送液した場合の強度の低下と長さの伸長の機構についての検討は未だなされていない。

そこで本研究では、PU 製カテーテルに VP-16 注射液の成分のエタノール及び PEG400 のそれぞれを送液した後のカテーテルの内表面を電子顕微鏡で観察を行うとともに、エタノールを送液した時の溶出物を質量分析装置により同定及び定量を行った。

実験の部

1. 試料 エトポシド (VP-16) を含有する注射液であるラステット[®]注 (日本化薬株式会社, Lot No. Y40350) は VP-16 を 20 mg/ml の濃度で含有し、1 バイアル中に VP-16 を 100 mg, ポリソルベート 80 を 400 mg, PEG400 を 3000 mg 含み、エタノールで全量を 5 ml とした製剤である。注射液中の成分の影響を検討するために用いたエタノール (純度 99.5%) は甘糟化学産業株式会社製、PEG400 (純度 99.5%) は日本油脂株式会社製を使用した。

カテーテルは、ポリウレタン (PU) 製のダブルルーメンカテーテル (アロー社 CS-16702) を用いた。本カテーテルの添加物は、縮合剤として、4,4-メチレンジクロロヘキサニソシアネート、ポリプロピレングリコール、可塑剤として 1,4-ブタンジオール、その他に硫酸バリウム、次硝酸ピスマスが含まれている。⁶⁾ 可塑剤である 1,4-ブタンジオールの定量に用いた標品は試薬特級 (和光純薬) を使用した。

2. エタノール及び PEG400 送液後のカテーテルの電子顕微鏡観察 PU 製カテーテルの distal port から、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 送液

ポンプ (Hitachi L-6000) を用いて、エタノール原液、PEG400 原液、及び VP-16 注射液から VP-16 を除いた組成の液 (基液) のそれぞれを 30 ml/h の流速で 24 時間送液した。ついで、精製水 30 ml で 2 回カテーテルの内腔を洗浄してから、カテーテルを縦に切断し、イオンコーター IB-3 型蒸着装置により金蒸着を行い、走査型電子顕微鏡 (Hitachi S430) を用いて電子顕微鏡観察を行った。なお、対照は生理食塩液を送液した場合とした。

3. カテーテルのエタノール浸漬液中の溶出物の定性試験 カテーテル 1 本のダブルルーメン部分を約 5 mm 幅に切断して、エタノール原液 5 ml に 24 時間浸漬し、その濃縮液を試料とした。ESI/MS 法 (MICRO MASS, VG Quattro II) により、試料 10 μ l をサンプルループに直接注入して、質量スペクトル分析を行った。

4. カテーテルにエタノールを送液した後のエタノール中 1,4-ブタンジオールの定量 カテーテルの distal port から、エタノール原液を流速 30 ml/h で 24 時間送液した時の流出液を経時的に採取し、ガスクロマトグラフ (GC) 法により 1,4-ブタンジオールの定量を行った。測定装置は GC (島津製作所, GC-14B)、カラムはガスクロパック 55 (ジーエルサイエンス社, ϕ 3 mm \times 2 m) を 230°C で用い、濃縮した流出液をカラムに注入した後に、FID で検出を行った。キャリアーガスは、窒素を流速 50 ml/min で使用した。クロマトグラム上のピークについて、BD 標品の測定値とエタノール流出液の濃縮度から BD を定量し、24 時間までの累積溶出量を算出した。

結 果

1. エタノール及び PEG400 を送液後のカテーテルの電子顕微鏡観察 (Fig. 1) エタノールを 24 時間送液後のカテーテルの内壁面 (b) は、コントロールの生理食塩液 (a) に比べて明らかな全体的な変性が認められた。また、PEG400 (c) においては、基液 (d) を送液した場合と同様の表面が溶けたような変性が観察された。

2. カテーテル浸漬液中の溶出物の分析 (Fig. 2) 5 mm 長に切断したカテーテルを 24 時間エタノールに浸漬した液の質量スペクトル分析の結果を Fig. 2 に示した。m/z 73 [M + 1]⁺ から m/z 1243

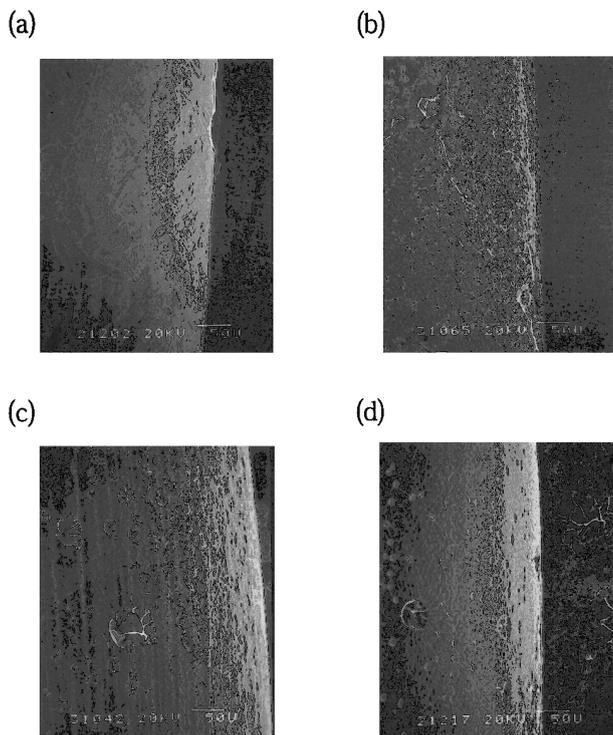


Fig. 1. Electron-Microscopic Photographs of the Internal Wall of the Polyurethane Double-lumen Catheter (Arrow Japan)

The catheters were treated with saline as control (a), Ethanol (b), PEG400 (c) and the basal solution of VP-16 injection (d) for 24 h at 30 ml/h of a constant infusion rate.

[M+1]⁺までのイオンピークが観察され、質量が増加するに従いイオン強度の低下が認められた。また、それらは m/z 73 から始まる m/z 866 までの最大ピーク m/z 145 を含むほぼ 72 間隔のイオン群と、 m/z 306 から始まる m/z 1243 までの同様の 72 間隔のイオン群に分類されることが分かった。

3. カテーテルにエタノールを送液した後のエタノール中 1,4-ブタンジオールの定量 カテーテルにエタノールを送液した時の流出液を濃縮して GC 法により定量を行った。送液開始後 0—1 h の流出液のクロマトグラム上にピークは検出されなかったが、1—6 h と 6—24 h の試料には保持時間約 5 min にピークが検出され、カテーテルに可塑剤として添加されている BD の標品のピークと一致した (Fig. 3)。また、6—24 h 試料には約 8 分に unknown のピークが認められた。BD の溶出量は 39 μg (1—6 h), 91 μg (6—24 h) であり、24 h までの累積溶出量は 130 μg であった (Fig. 4)。

考 察

我々は、ポリウレタン製カテーテルに VP-16

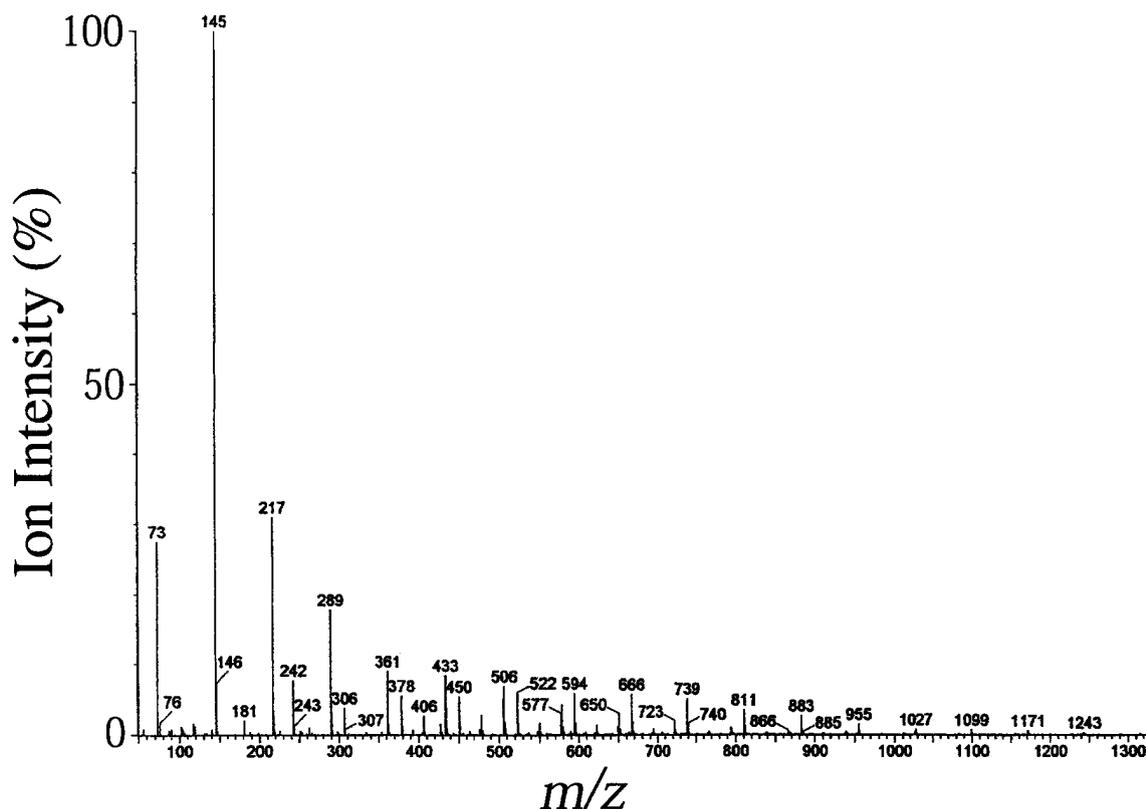


Fig. 2. Mass-spectrum of Ethanol-elute from Polyurethane Double-lumen Catheter

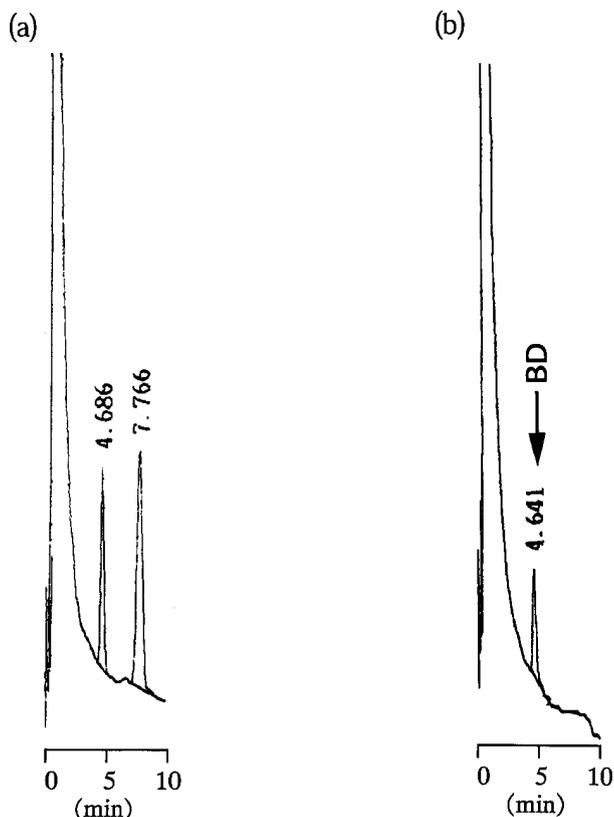


Fig. 3. Chromatograms of Condensate of Drained off Ethanol from 6 to 24 h at 30 ml/h of a Constant Infusion Rate from Polyurethane Double-lumen Catheter (a) and the Standard Ethanol Solution of 1,4-Butanediol (BD) (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) (b), by Gas Chromatographic-Mass Spectrometry

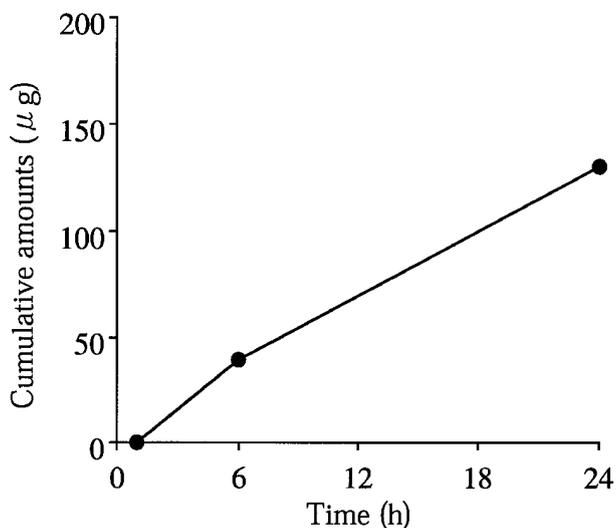


Fig. 4. Cumulative Amounts of Ethanol Elute of 1,4-Butanediol (BD) for 24 h at 30 ml/h of a Constant Infusion Rate

注射液原液を持続注入した時に発生したカテーテルの亀裂の原因が、注射液中に含まれるエタノールである可能性について既に報告した.⁵⁾今回は、その原因の究明についてさらに検討を行った。

エタノールを24時間送液後のカテーテル内壁面の電子顕微鏡観察による明らかな変性 (Fig. 1b) は、以前に報告したエタノールを送液した場合の弾性強度の低下と長さの伸長を裏付けていると思われる。また、PEG400における表面が溶けたような変性 (Fig. 1c) は、基液 (VP-16を除いた液) を送液した場合の変性 (Fig. 1d) と酷似していたことから、基液送液時の内壁面の変性と亀裂にはPEG400も関与していると考えられる。PEG400による医療器具への影響については、VP-16注射液原液をシリンジポンプで送液した場合に用いたABS (acrylonitrile butadiene styrene) 製のクラッキングの原因がPEG400であるということが報告されている。⁷⁾

カテーテルをエタノールに24時間浸漬した液の質量スペクトル分析 (Fig. 2) では、 m/z 73のイオンピークは、PU製カテーテルに添加されている物質である可塑剤の1,4-ブタンジオール (BD) の分子量が90であることから、BDから H_2O が1分子脱水したものと考えられる。最大ピークである m/z 145のイオンは、BD 2分子が環状脱水縮合したものであり、 m/z 217以降の72間隔のイオン群は、強度は低いもののBDが順次縮合した環状ポリマーであると推察される。また、 m/z 306から始まる72間隔のイオン群は、BDが直鎖状に脱水縮合したポリマーであると考えられる。BDと推察されるBDの各縮合体の構造式をFig. 5に示した。これらの縮合体はPU製カテーテルに添加されていないことから、カテーテル成型時の高压高温によってBDから生成されたものと推察される。このことから、PU製カテーテルのエタノール浸漬によって、カテーテルに含まれるBDが溶出したことが示された。

カテーテルにエタノールを送液した時の流出液を濃縮した液をGC法によって分離した結果 (Fig. 3)、1-6 hと6-24 hの試料において検出された保持時間約5 minのピークは、カテーテルに可塑剤として添加されているBDの標品のピークの保持時間と一致したことから、エタノールの送液によってBDが

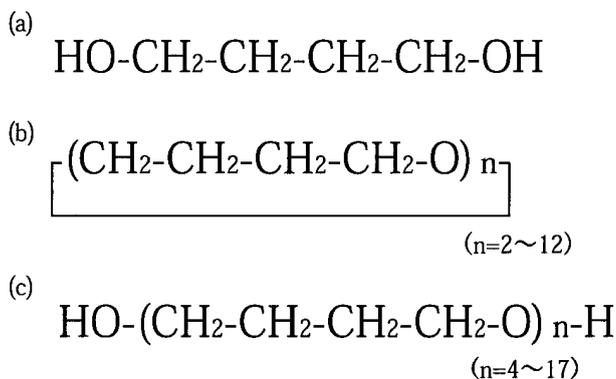


Fig. 5. Structure Formulas of 1,4-Butanediol (BD) (a), Condensed Polymers of Ring (b) and Straight Chain of BD (c)

溶出したことが確認された。BD の 24 h までの経時的累積溶出量の推移において、ほぼ原点を通る直線性を示す傾向が認められたことから (Fig. 4), BD はカテーテルからほぼ一定速度で溶出していると考えられる。BD は PU 製カテーテル形成時に約 20% の割合で配合されていることから (カテーテルメーカーからの回答), エタノールを 24 時間送液した時の BD の溶出量は、カテーテル中の全 BD 量に対しては非常に少量であり、さらに長時間送液した場合においても継続的に溶出すると推察される。6—24 h の試料の約 8 分のピークはエタノール浸漬実験で検出された BD 縮合体である可能性があるが、標品がないので確認できなかった。

なお、PU 製カテーテルに PEG400 を送液した場合においても電子顕微鏡観察で変性が認められ、PEG400 がカテーテルに影響を与えていることは明らかであり、カテーテル成分が溶出している可能性が示唆されたが、定量法の問題から分析はできなかった。

以上のことから、VP-16 注射液原液を送液した場合の PU 製カテーテルの亀裂の原因として、注射液に含まれる PEG400 とエタノールの両者が関与していることが示唆された。さらに、エタノールによる可塑剤の溶出についてはポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セットなどからの内分泌攪乱作用

を有すると疑われるフタル酸エステルの溶出が既に報告されており,⁸⁾ エタノールを含む注射薬については、VP-16 注射液を含めて、PVC 製の投与セットの使用を避けることが医薬品添付文書に記載されている。PU 製カテーテルの場合も溶出した BD はすべて患者に投与されることになるが、BD の生体に対する詳細な安全性のデータは報告されていない。しかし、BD が重篤な疾病の患者に注入されることは、カテーテル亀裂の問題も含めて回避すべきであり、高濃度の VP-16 注射液を使用する際は、PU 製カテーテルは用いるべきでないと考えられる。現状においては、前報⁵⁾で送液後の変化が認められなかったシリコン製を用いることが望ましいと言える。今後、低濃度のエタノールを用いた場合においても検討することが必要であろう。

謝辞 本研究にあたり、カテーテルの電子顕微鏡写真の撮影にご協力いただいた東京大学医学部附属病院検査部 福田 覚技官に感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Drug Information of "Lastet®inj.," Nippon Kayaku Co., Ltd., revised at November 1996.
- 2) Package Insert of "Lastet®inj.," Nippon Kayaku Co., Ltd., revised at June 1999.
- 3) Mukouyama M., Ogawa K., *Saishin Igaku*, **47**, 78-87 (1992).
- 4) Nakagawa H., Fujii H., Ariyama Y., Sonoda S., *Rinsho Ketsueki*, **36**, 185-192 (1995).
- 5) Yokoyama H., Aoyama T., Matsuyama T., Yamamura K., Nakajima K., Nakamura K., Sato H., Kotaki H., Chiba S., Hirai H., Yazaki Y., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **118**, 581-588 (1998).
- 6) Company data by Arrow Japan.
- 7) Schwinghammer T. L., Reilly M., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **45**, 1277 (1988).
- 8) Kori N., Miyazaki K., *Pharm. Tech. Jpn.*, **5**, 1369-1379 (1989).