

## ポリ塩化ビニル製およびポリブタジエン製輸液チューブへの タクロリムスの収着性と 収着による血中濃度および投与量に対する影響

浦本さやか\*†<sup>1</sup>, 北村佳久†<sup>2</sup>, 平松洋子†<sup>2</sup>, 横山紀子†<sup>2</sup>,  
荒木博陽†<sup>3</sup>, 五味田裕†<sup>1,2</sup>

岡山大学大学院自然科学研究科医療薬学専攻臨床薬剤学講座†<sup>1</sup>  
岡山大学医学部附属病院薬剤部†<sup>2</sup>  
愛媛大学医学部附属病院薬剤部†<sup>3</sup>

## The Features Regarding the Absorption of Tacrolimus by PVC and PB Tubes and Effects of Such Absorption of Tacrolimus on the Blood Concentration and Dosage in Patients

Sayaka Uramoto\*†<sup>1</sup>, Yoshihisa Kitamura†<sup>2</sup>, Yoko Hiramatsu†<sup>2</sup>,  
Noriko Yokoyama†<sup>2</sup>, Hiroaki Araki†<sup>3</sup> and Yutaka Gomita†<sup>1,2</sup>

Department of Hospital Pharmacy and Clinical Pharmaceutical Science, Okayama University†<sup>1</sup>  
Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical School†<sup>2</sup>  
Department of Hospital Pharmacy, Ehime University School of Medicine†<sup>3</sup>

{ Received June 19, 2002  
Accepted December 20, 2002 }

Tacrolimus is widely used as an immunosuppressive drug. For the best clinical outcomes, it is important to keep the blood concentration constant. Tacrolimus is continuously infused using polyvinyl chloride (PVC) tubes for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in the Department of Pediatrics of Okayama University Medical School. This method causes a fluctuation in the patients' blood concentrations. We found that it was difficult to maintain a constant blood concentration. We assumed that their blood concentrations were affected by the absorption of tacrolimus by the PVC tubes. In this study, we showed that a large amount of tacrolimus was absorbed by the PVC tubes and that changes in the patients' blood concentrations were caused by the absorption of tacrolimus by the PVC tubes. We clarified that tacrolimus was not absorbed by polybutadiene (PB) tubes, and the patients' blood concentrations were well controlled by PB tubes. Regarding risk management, our findings suggest that the tubes which do not absorb tacrolimus, should be selected when administering continuous infusion of tacrolimus.

**Keywords** — tacrolimus, absorption, polyvinyl chloride (PVC) tube, polybutadiene (PB) tube, blood concentration, dosage

†<sup>1,2</sup> 岡山市鹿田町 2-5-1 ; 2-5-1, Shikata-cho, Okayama-shi, 700-8558 Japan

†<sup>3</sup> 愛媛県温泉郡重信町志津川 ; Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime, 791-0295 Japan

## 緒 言

タクロリムスは、マクロライド骨格を有する免疫抑制剤であり、臓器移植時の拒絶反応の予防や治療、自己免疫疾患の治療等に用いられる。タクロリムスは、血中濃度治療域が狭いため、血中濃度モニタリング(TDM)により血中濃度を十分に管理しなければならない。

岡山大学医学部附属病院(当院)小児科においても、造血幹細胞移植施行時、免疫抑制剤としてタクロリムスが頻繁に用いられている。当院小児科におけるタクロリムス投与患者に対する無菌室入室時の輸液療法は、従来、1 mのポリ塩化ビニル(PVC)製輸液チューブ5本を連結して使用し、シリンジポンプを用いて24時間持続投与する方法で行われていた。輸液チューブは、感染症予防のため、毎週2回交換する。この方法でタクロリムス投与を行った患者では、血中濃度の変動が大きく、特に、輸液チューブ交換後に著しい血中濃度の低下が見られることが大きな問題であった。これまでに、鈴木らの報告から、タクロリムス注射液は、PVC製輸液チューブへの収着による含量低下が認められることが明らかとされている<sup>1)</sup>。このことから、タクロリムス投与患者に見られる血中濃度変動が、輸液チューブへのタクロリムスの収着により引き起こされているのではないかと考えられた。そこで、当院小児科における投与方法を *in vitro* で再現して、実際、タクロリムスがPVC製輸液チューブにどの程度の収着性を有しているのかについて検討を行った。

一方、当院小児科においては、PVC製輸液チューブ以外にも、ポリエチレン(PE)製輸液チューブが臨床使用されている。本チューブは、薬物非収着特性を有し、また輸液チューブの可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)溶出の問題もないため、ニトログリセリンや一部の抗癌剤投与時に使用される。しかしながら、本チューブは、柔軟性が非常に悪いことから、無菌室内で使用される5 mの長さでは、患者の自由度が制限され、また輸液チューブ閉塞によりシリンジポンプが停止するという臨床上の問題点が予想されたため、タクロリムス投与時には使用されなかった。最近、薬物非収着特性と柔軟性の高さを併せ持つポリブタジエン(PB)製輸液チューブが市販された。PB製輸液チューブにタクロリムスが収着しなければ、この輸液チューブを用いることで、収着による患者の血中濃度変動を予防できる可能性が高いと考えた。そこで、PB製輸液チューブの有用性を証明し、医療従事者に対して情報提供を行うため、タクロリムスが本当にPB製輸液チューブへ収着しないのか否かについて、*in vitro* で検討を行った。

これまでに、輸液チューブの違いにより、実際の患者

の血中濃度および投与量にいかなる影響を及ぼすかについて検討した報告はない。そこで、PVC製およびPB製輸液チューブを使用した患者について、タクロリムスの血中濃度および投与量を比較検討した。

## 方 法

### 1. 輸液チューブへのタクロリムスの収着性の検討

#### 1) 材料・器具

実験には、タクロリムス注射液(プログラフ®注射液 5 mg; 藤沢薬品工業(株)、ブドウ糖液(大塚糖液5%; 大塚製薬(株))を使用した。輸液チューブは、ポリ塩化ビニル製輸液チューブ(JMS エキステンションチューブ JV-ET1100L01, 長さ1 m, 内容量0.6 mL, 内径0.9 mm; (株)ジェイ・エム・エス)、ポリブタジエン製輸液チューブ(サフィード®延長チューブ SF-ET0530L, 長さ1 m, 内容量1.8 mL, 内径1.5 mm; テルモ(株))を使用した。シリンジは、テルモシリンジ®(50 mL; テルモ(株))、シリンジポンプは、テルフュージョンシリンジポンプ(STC-525, TE-312; テルモ(株))を使用した。

#### 2) タクロリムス注射液ブドウ糖液希釈液(タクロリムス希釈液)の調製

当院小児科では、造血幹細胞移植時のタクロリムス初期投与量を添付文書記載の0.03 mg/kg/dayとし、2.0 mL/hの注入速度で24時間持続投与を行っている。この投与方法に基づいて、タクロリムス注射液をブドウ糖液で希釈した。今回、体重10 kgおよび30 kgの患者を想定して実験を行った。体重10 kgおよび30 kgの患者の場合のタクロリムス希釈液中のタクロリムス初期濃度は、それぞれ6.25 μg/mL, 18.75 μg/mLであった。

#### 3) HPLC 条件

タクロリムスの定量は、HPLC法を用いて行った<sup>2)</sup>。HPLC装置は、Waters Model 510, 吸光度検出器は、Waters Lambda-Max Model 481を使用した。移動相は、アセトニトリル:水:リン酸=650:350:1となるように調製した。カラムは、逆相カラム(Cosmosil(5 C18) packed column, 4.6×150 mm; ナカライテスク)を用い、カラム温度50°C, 検出波長215 nm, 流速1.0 mL/minで測定した。本条件において、タクロリムス濃度が0.2~20 μg/mLの範囲内で、検量線には直線性が得られた(相関係数  $r=0.997$ )。

#### 4) 実験手順

シリンジと1 mの輸液チューブ5本を連結し、手で輸液チューブの先端までタクロリムス希釈液を充填させた後、シリンジポンプにセットし、定量持続注入を開始した。注入速度は2.0 mL/hとし、48時間後まで持続注入した。輸液チューブの先端から流出する試料

## 218

を、0、1、2、4、8、12、24、48時間後に経時的に15分間ずつ採取した。また、コントロールとして、シリンジおよび輸液チューブに通していない試料を採取した。採取した各試料およびコントロールをHPLCに直接注入し、各試料中およびコントロール中のタクロリムスのピーク面積を測定した。測定したピーク面積をもとに、コントロール中のタクロリムス残存率を100%として、各試料中のタクロリムス残存率を求めた。

## 2. 患者のタクロリムス血中濃度および投与量の検討

当院小児科において、1999年5月から2001年12月の期間に、造血幹細胞移植を施行され、無菌室内でタクロリムス注射液を24時間持続投与された患者7人を対象とした。7人の患者のうち、PVC製輸液チューブを使用した患者は4人、PB製輸液チューブを使用した患者は3人であった。7人の患者の血中濃度および投与量を、院内患者検索システム(MUSCUT SYSTEM)を用いて調査した。同時に、タクロリムスの体内動態に影響を与える可能性のある肝機能、併用薬物についても、併せて調査した。

統計解析は、Studentのt検定を用いて行い、 $p$ 値が0.05未満の場合を有意な差とした。

## 結果と考察

### 1. 輸液チューブへのタクロリムスの収着性の検討

PVC製輸液チューブを使用した場合のタクロリムス残存率の推移をFig. 1に示した。これまでに、タクロリムス注射液は、PVC製輸液チューブへの収着による含量低下が認められることが、鈴木らによって報告され

ている<sup>1)</sup>。本研究においても、同様に収着現象が認められた。特に、本研究では、鈴木らの報告よりも著しい残存率の低下が見られ、タクロリムス希釈液注入後4時間後には、残存率は体重30kgの患者を想定した場合では20%、体重10kgの患者の場合にいたっては5%にまで低下した。さらに注目すべき点は、注入後最初に流出した0時間後の試料でさえも、残存率は20%から40%にまで低下していることである。これらの違いは、実験条件の違いによるものと考えられる。つまり、本研究では、鈴木らの報告と比較して、タクロリムス希釈液が低濃度であり、輸液チューブの長さが長く、注入速度が遅かったために、タクロリムス分子と輸液チューブとの接触面積および接触時間が大きくなり、異なった結果が得られたと考えられる。しかしながら、本研究の条件は、患者にタクロリムスを投与する際に、実際に用いられている投与方法を再現したものであり、患者体内に入るタクロリムスの実質量を示す点で、より臨床に近いデータであるといえる。

Fig. 1の結果から曲線下面積(AUC)を求め、収着しない場合に患者体内に入るタクロリムス量の理論値を100%として、本研究の条件下で患者体内に入るタクロリムス量を算出した(Table 1)。その結果、注入後48時間で患者体内に入るタクロリムス量は、理論値の10%から30%程度であった。また、注入後0~24時間および24~48時間の24時間で患者体内に入るタクロリムス量には、約2倍もの差があることが明らかとなった。

以上の結果から、PVC製輸液チューブへのタクロリムスの収着量が非常に大きく、また収着により患者体内に入るタクロリムス量が経時的に変化するため、タクロ

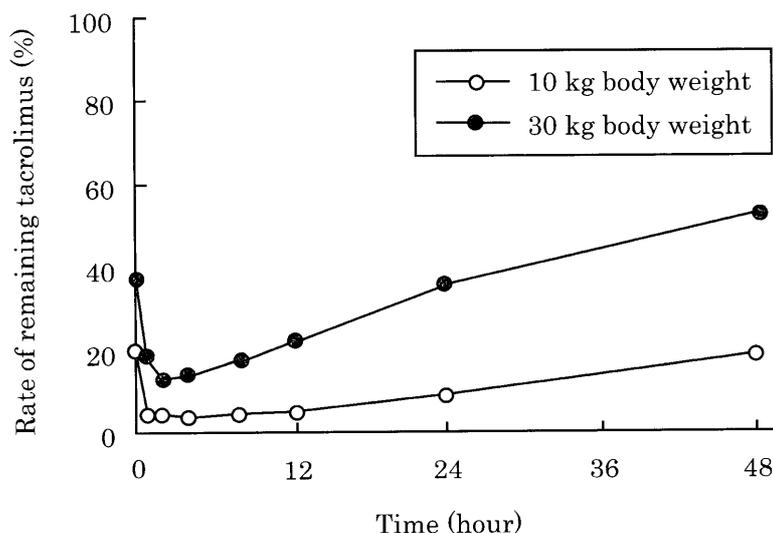


Fig. 1. Changes in the Rate of Remaining Tacrolimus in the Case of Using PVC Tubes. Results are expressed as the mean ( $n=4$ ).

リムスの収着が、患者の血中濃度に大きな影響を与えることが考えられた。このことから、PVC製輸液チューブを用いてタクロリムス注射液を持続投与された患者の血中濃度変動が、タクロリムスの収着により引き起こされている可能性が強く示唆された。

タクロリムスは、血中濃度治療域が狭く、血中濃度が低すぎると拒絶反応が生じ、高すぎると副作用が生じるため、血中濃度を一定レベルに維持することは極めて重要である。したがって、PVC製輸液チューブへのタクロリムスの収着により、患者の血中濃度変動が引き起こされているのであれば、これを予防することが必要不可欠である。これまでの報告から、タクロリムスの収着は、PVC製輸液チューブに柔軟性を高めるための可塑剤として添加されているフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) 中で、タクロリムスが多量体を形成することが原因であると考えられている<sup>1,3)</sup>。PB製輸液チューブ

は、DEHPが添加されていないにも関わらず、その柔軟性の高さを大きな特長として、最近開発された輸液チューブである。このPB製輸液チューブを使用することにより、輸液チューブへのタクロリムスの収着を抑制し、患者の血中濃度変動を予防できるのではないかと考えられた。そこで、PB製輸液チューブを用いて、タクロリムスの収着性について検討を行った。

PB製輸液チューブを使用した場合のタクロリムス残存率の推移を、PVC製輸液チューブを使用した場合と比較して Fig. 2 に示した。その結果、PB製輸液チューブを使用した場合には、注入直後には、わずかに残存率の低下が見られたが、注入後1時間後には、残存率はほぼ100%にまで回復した。本研究において認められた注入直後の残存率低下については、分子内の電子分布の違いにより生じるファンデルワールス力による、タクロリムス分子とポリブタジエン分子間の弱い結合の結果生じ

Table 1. Rates of Tacrolimus Injected into Patient's Body in the Case of Using PVC Tubes.

Results were evaluated as the rate against the ethical value which meant the total Value of tacrolimus injected into patient's body without sorption into PVC tubes.

Time (hour)	10 kg body weight	30 kg body weight
0~48	10.0 %	34.0 %
0~24	6.0 %	23.5 %
24~48	14.0 %	44.5 %

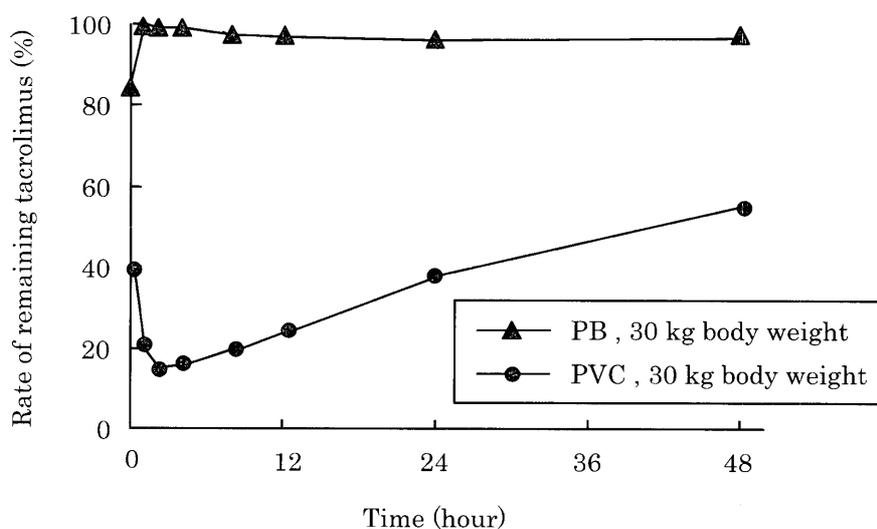


Fig. 2. Difference of the Change of the Rate of Remaining Tacrolimus in the Case of Using between PVC and PB Tubes.

Results are expressed as the mean (n=4).

たものであると考えている。PB製輸液チューブ以外にも、DEHP無添加輸液チューブの1つであるポリエチレン(PE)製輸液チューブを使用した場合でも、同様の現象が認められている (data not shown)。しかしながら、Fig. 2の結果から求めた、PB製輸液チューブを使用した場合のAUCは、理論値の99%以上であり、注入直後の残存率の低下は、治療上まったく問題にならない程度であると考えられた。

以上の結果から、タクロリムスは、PB製輸液チューブにほとんど収着しないことが明らかとなった。このことから、PB製輸液チューブを使用することにより、輸液チューブへのタクロリムスの収着を抑制することができ、患者の血中濃度変動を予防できる可能性が示唆された。

## 2. 患者のタクロリムス血中濃度および投与量の検討

前述した科学的根拠を医師や看護師に提示し、PVC製輸液チューブからPB製輸液チューブへの変更を勧め

たところ、2001年6月以降、当院小児科では、タクロリムス注射液持続投与時には、PB製輸液チューブを使用することになった。そこで、PVC製輸液チューブを使用した患者とPB製輸液チューブを使用した患者の血中濃度および投与量を比較検討し、輸液チューブ変更による有効性を検証した。

血中濃度の初回測定値とタクロリムスの初回投与量を、PVC製およびPB製輸液チューブを使用した患者で比較した(Fig. 3(a))。その結果、初回投与量には有意な差がないにも関わらず、血中濃度は、PB製輸液チューブを使用した患者の方が、PVC製輸液チューブを使用した患者よりも有意に高かった。このことは、PB製輸液チューブを使用した患者では、輸液チューブへのタクロリムスの収着が起こらないため、PVC製輸液チューブを使用した患者と比較して、患者体内に入るタクロリムス量が多くなり、初回投与でも血中濃度が十分に上昇したことを示している。また、血中濃度の全測定値とそ

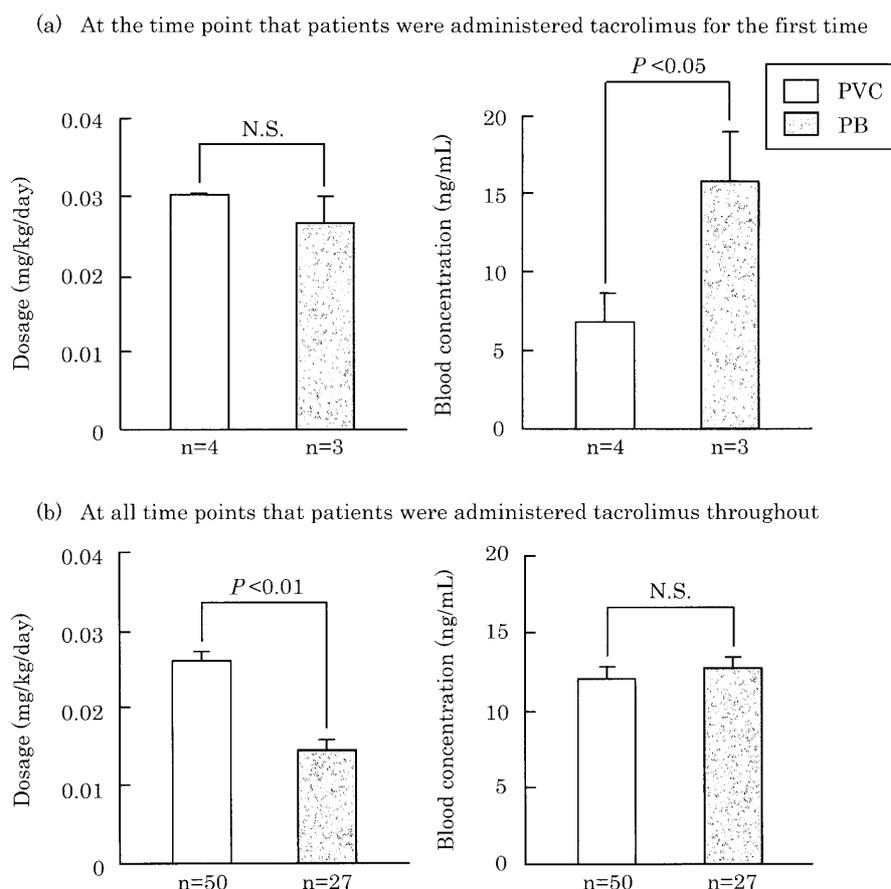


Fig. 3. Differences of the Dosage and Blood Concentration of Tacrolimus for Patients in the Case of Using between PVC and PB Tubes (a) at the Time Point that Patients were Administered Tacrolimus for the First Time and (b) at All Time Points that Patients were Administered Tacrolimus throughout. Results are expressed as the mean  $\pm$  S.E.. Data were analyzed by Student's t-test.

の時点のタクロリムスの投与量を比較した (Fig. 3 (b)). その結果, 投与量は, PB 製輸液チューブを使用した患者の方が, PVC 製輸液チューブを使用した患者よりも有意に少ないにもかかわらず, 血中濃度には有意な差がなかった. このこともまた, PB 製輸液チューブを使用した患者では, 輸液チューブへのタクロリムスの収着が起らないため, PVC 製輸液チューブを使用した患者と比較して, より少ない投与量で治療域の血中濃度を維持できたことを示している.

PVC 製および PB 製輸液チューブを使用した患者の血中濃度と投与量の推移の具体例を, それぞれ 2 症例ずつ Fig. 4 および Fig. 5 に示した. Fig. 4 から, PVC 製輸

液チューブを使用した患者については, 血中濃度変動が大きく, 血中濃度が安定しないことがわかった. また, 血中濃度変動に伴い投与量を調整するため, それに伴いさらに血中濃度が変動するという悪循環が起きている可能性が考えられた. Fig. 5 から, PB 製輸液チューブを使用した患者については, 血中濃度変動が小さく, 血中濃度と投与量は, ともに一定レベルに維持されていることが明らかとなった. さらに, Fig. 4 と Fig. 5 を比較すると, PB 製輸液チューブを使用した患者の方が, PVC 製輸液チューブを使用した患者よりも, より少ない投与量で血中濃度治療域を維持できることが, これらのグラフからも明らかである.

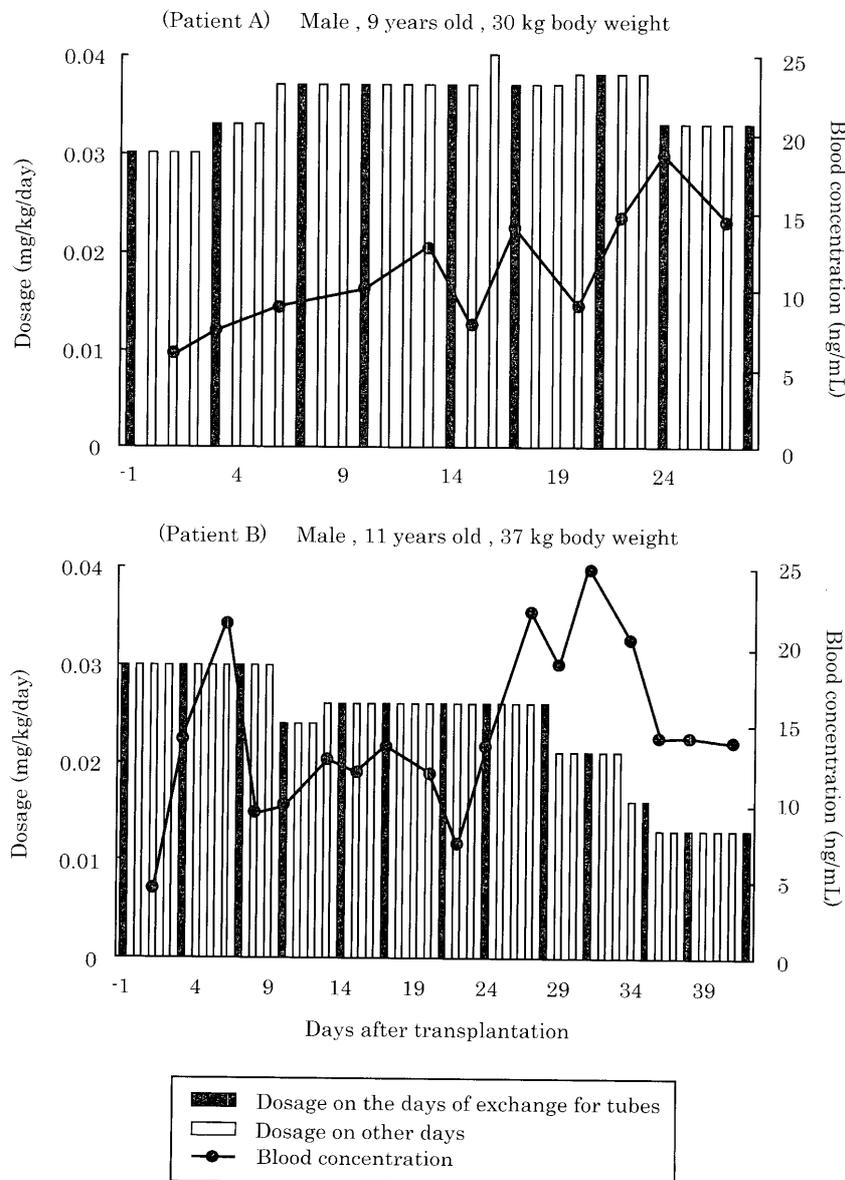


Fig. 4. Changes in the Dosage and Blood Concentration of Tacrolimus for Two Patients in the Case of Using PVC Tubes.

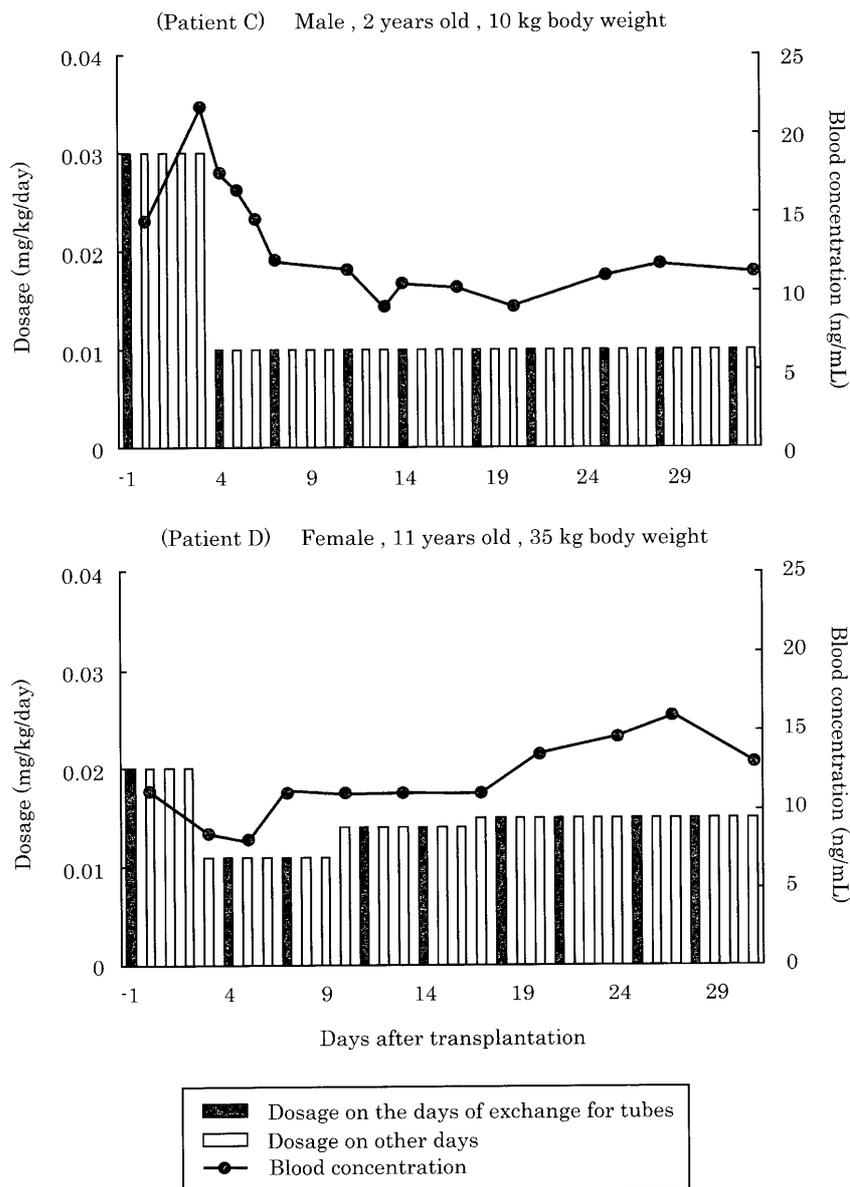


Fig. 5. Changes in the Dosage and Blood Concentration of Tacrolimus for Two Patients in the Case of Using PB Tubes.

一方、タクロリムスは肝代謝型の薬物であるため、肝機能がタクロリムスの血中濃度に影響を与える可能性が考えられた。しかしながら、肝機能値の指標である GOT、GPT と血中濃度変動には、明確な相関性が見られなかった (Fig. 6 (A) (B)). また、感染症予防のために造血幹細胞移植時に投与されるフルコナゾールは、CYP3A4 で代謝されるため、同様に CYP3A4 で代謝されるタクロリムスと競合的に拮抗し、タクロリムスの血中濃度に影響を与える可能性が考えられた。しかしながら、フルコナゾールの投与期間、投与量と血中濃度変動にもまた、明確な相関性が見られなかった (Fig. 6 (A) (B)). その他の患者についても同様に、相関性は認められなかった。

したがって、これらの因子が患者の血中濃度および投与量に与える影響は小さいと考えられた。

以上の結果から、PVC 製輸液チューブではタクロリムスの収着が起こり、PB 製輸液チューブでは収着が起こらないため、使用する輸液チューブの違いにより患者体内に入るタクロリムス量が異なり、このことが、患者の血中濃度および投与量に大きな影響を与えることが明らかとなった。また、PVC 製輸液チューブを使用した患者の血中濃度変動が、輸液チューブへのタクロリムスの収着により引き起こされており、PB 製輸液チューブを使用することで収着が抑制され、血中濃度変動を予防できることが実証された。

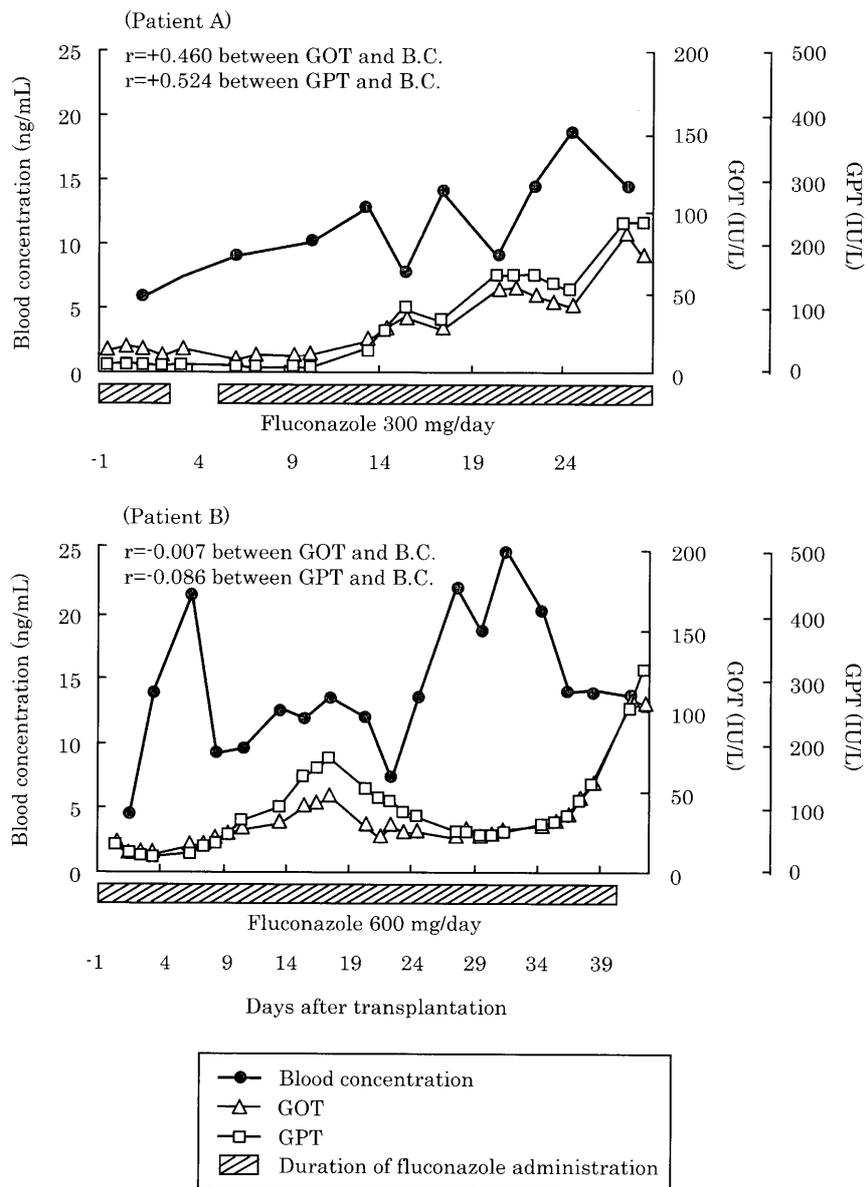


Fig.6(A). Relationships between the Values of Liver Function (GOT and GPT), Dosage of Fluconazole and Blood Concentration of Tacrolimus for Patients. R indicates the coefficient of correlation.

### 3. PB 製輸液チューブ使用時の留意点と今後の課題

本研究により、PVC 製輸液チューブを用いてタクロリムス注射液を持続投与された患者の血中濃度変動が、PVC 製輸液チューブへのタクロリムスの吸着により引き起こされており、これはタクロリムス非吸着性のPB 製輸液チューブを用いることで予防できることが明らかとなった。このことから、嚴重な血中濃度管理が必要であるタクロリムス注射液持続投与時には、非吸着性輸液チューブを用いるべきであると考えられた。これまでに、PVC 製輸液チューブの可塑剤であるDEHPは、輸液チューブへの薬物吸着に関与するだけでなく、注射液

中に添加されている界面活性剤の影響で輸液中に溶出し、内分泌かく乱物質として人体に影響を与える危険性が指摘されている<sup>1,4,5)</sup>。また、PVC 製輸液チューブは、焼却処分時にダイオキシンの発生原因となり、これもまた、内分泌かく乱物質としての危険性が報告されている<sup>5)</sup>。これらのことから、医療現場では、PVC 製以外の非吸着性輸液チューブが、頻繁に使用されるようになってきているのが現状である。しかしながら、本研究でも示されたように、非吸着性輸液チューブを用いた場合、PVC 製輸液チューブを用いた場合と比較して、より少ない投与量で血中濃度治療域を維持できるため、従来の

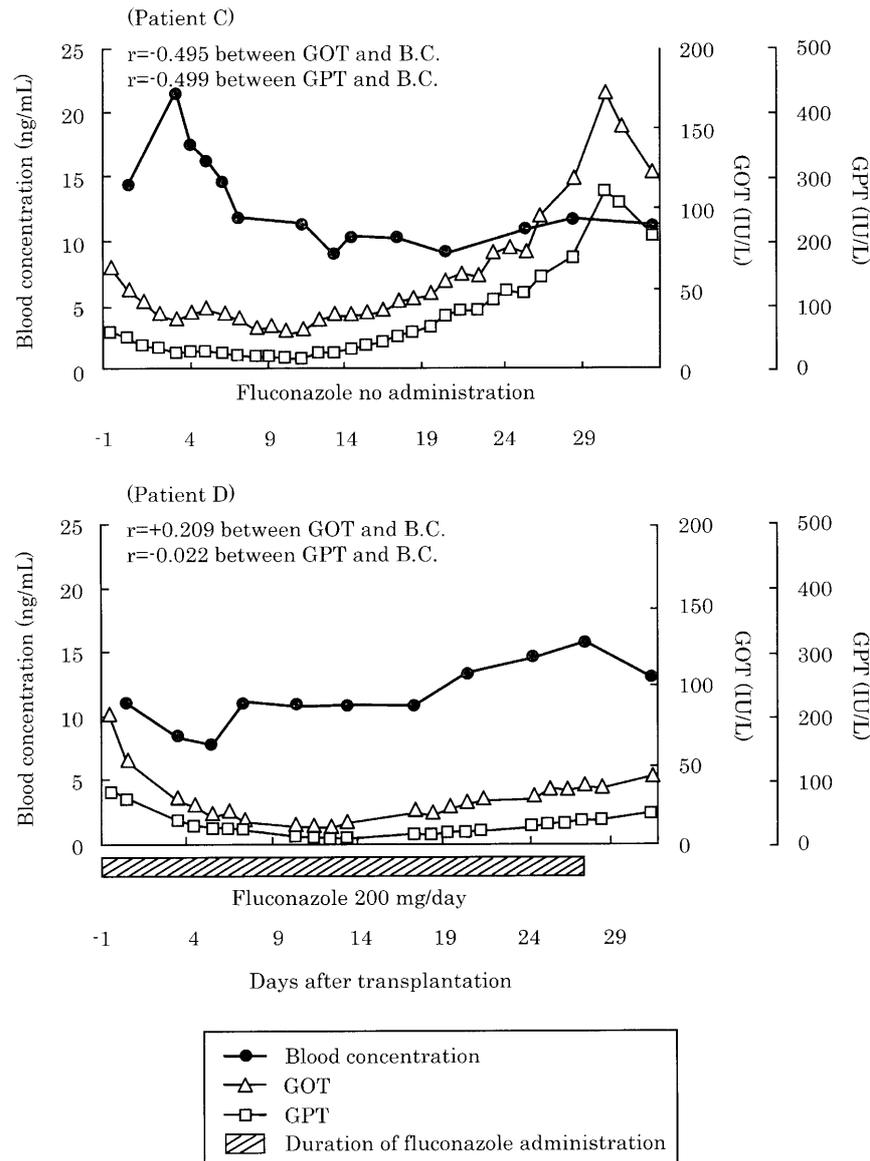


Fig.6(B) Relationships between the Values of Liver Function (GOT and GPT), Dosage of Fluconazole and Blood Concentration of Tacrolimus for Patients. R indicates the coefficient of correlation.

添付文書記載の投与量では、血中濃度が上昇しすぎる危険性が高い。したがって、今後、薬剤師の立場から、非取着性輸液チューブの使用を推進するとともに、投与量の再検討を製薬企業に対して強く求めていく必要がある。

### 引用文献

- 鈴木正彦, 高松昭司, 村松恵美, 中島新一郎, 田中睦子, 河野健治, 精密持続点滴中のタクロリムス注射液の含量低下とフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの溶出, 病院薬学, **26**, 7-12(2000).
- 石井澄雄, 荒木博陽, 三宅悟, 二神幸次郎, 古野勝志, 黒崎勇二, 川崎博巳, タクロリムス皮内濃度測定法の確立と経皮吸収基剤検討への応用, 病院薬学, **27**, 148-152(2001).
- 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 輸液セット中でのシクロスポリン注射液の含量低下に与える添加剤の影響, 薬剤学, **51**, 181-186(1991).
- 村松恵美, 花輪剛久, 鈴木正彦, 田中睦子, 河野健治, 中島新一郎, 界面活性剤によるポリ塩化ビニル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).
- 内分泌攪乱物質(環境ホルモン)の現状と課題, 株式会社東レリサーチセンター, 滋賀, 1998.