

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)  
26(1) 7 — 12 (2000)

## 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†

鈴木正彦‡<sup>2</sup>, 高松昭司‡<sup>2</sup>, 村松恵美‡<sup>2</sup>, 中島新一郎‡<sup>2</sup>

田中睦子‡<sup>3</sup>, 河野健治‡<sup>3</sup>

山梨医科大学医学部附属病院薬剤部‡<sup>2</sup>

新潟薬科大学‡<sup>3</sup>

## Loss of Tacrolimus Solution Content and Leaching of Di-2-ethylhexyl Phtalate in Practice Injection of Precision Continuous Drip Infusion†

MASAHIKO SUZUKI‡<sup>2</sup>, SHOJI TAKAMATSU‡<sup>2</sup>, EMI MURAMATSU‡<sup>2</sup>, SHIN-ICHIRO NAKAJIMA‡<sup>2</sup>  
MUTSUO TANAKA‡<sup>3</sup> and KENJI KAWANO‡<sup>3</sup>

Department of Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical University‡<sup>2</sup>

Niigata College of Pharmacy‡<sup>3</sup>

(Received March 4, 1999)  
(Accepted September 20, 1999)

A tacrolimus injection is an immunosuppressant which is administered by an intravenous injection of drip infusion over a period from 4~24 hours. We herein investigated the factors effecting the loss of tacrolimus from the intravenous solution, and leaching di-2-ethylhexyl phtalate (DEHP, specified environmental estrogen) from the administration tube into the intravenous solution. The concentrations of tacrolimus and DEHP were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC). The factors effecting the loss of tacrolimus from intravenous solutions were thus found to be the length and the inside diameter of the administration apparatus, the concentration of the tacrolimus solution and the drip rate of the solution. When the tacrolimus solution passed through an administration tube consisting of polyvinyl chloride (PVC) measuring 100 cm in length at a flow rate of 5.0 mL/h and an initial concentration 50 µg/mL, the concentration of tacrolimus decreased to about 76% and 12 µg/mL of DEHP leaked into the solution per hour. On the other hand, when using polyethylene or polyolefin tubes, the amount of tacrolimus did not decrease and no DEHP leaked into the solution. Therefore, when tacrolimus is administered in travenously in a solution from, PVC administation tubes should not be used.

**Key words** — PVC, tacrolimus, DEHP, HCO 60, sorption

### 緒 言

タクロリムス注射液はマクロライド系の免疫抑制剤であり、生体肝移植、腎移植における拒絶反応の抑制、および骨髄移植における移植片対宿主

病の治療に対し、生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液で希釈し4~24時間かけて点滴静注されている<sup>1)</sup>。タクロリムスは強力な免疫抑制活性を有するものの、有効血中濃度域が狭く、さらに体内動態に大きな個体差が認められるため、使用の

際は血中濃度モニタリングが必須とされている<sup>2)</sup>。I. Firdaous らは<sup>3)</sup>、血中濃度測定操作中に使用容器へのタクロリムスの吸着(20%程度)が認められることを報告したが、投与中の輸液チューブへの吸着による含量低下の詳細および投与時の注意点については報告されていない。本報告では、含量低下の機構および実際に投与するときの問題点を明らかにする目的で、滴下条件と含量低下率、および輸液セットからの可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)の溶出について検討したので報告する。

## 実験

### 1. 試料

タクロリムス注射液はプログラフ<sup>®</sup>(タクロリムス5mg/1mL A、藤沢薬品工業(株))を、生理食塩液は局方品(日局13)を使用した。輸液チューブはポリ塩化ビニル(PVC)製(TS-A256 PK027テルモ社)、ポリエチレン(PE)製(TS-PA 304L テルモ社)、ポリオレフィン(PO)製(TNG-ET-100ニプロ社)を用いた。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(HCO60)(クレモフォールEL、ナカライテスク(株))は、市販品を使用した。また、タクロリムス原末は藤沢薬品工業(株)から提供を受けた。その他の試薬類は市販の特級品を用いた。

### 2. PVC 製輸液チューブへの吸着速度の測定

タクロリムスは水に難溶性の物質であるため(1 μg/mL以下、30°C)、水溶液中の吸着量を正確に測定することは不可能である。このため、タクロリムス原末をHCO60により可溶化した状態で、すでに報告した方法<sup>4)</sup>を用いて測定した。

### 3. 精密持続点滴中の含量低下

精密持続点滴装置(SYRINGE PUMP1235、アトム社製)を用い、空調された室内(室温25°C)においてタクロリムス注射液を輸液チューブを用いて滴下させ、滴下した注射液について経時的にタクロリムス含量を測定した。滴下は、最初に脱泡の目的で輸液チューブの先端まで急速に(300 mL/h)注射液を流し、ついで所定の速度で行った。なお、タクロリムスの残存率はスタート時の値を100%として算出し、輸液チューブの材質、長さ、内径、濃度、流速と残存率との関係を測定した。注射液の希釈は生理食塩液で行った。

### 4. タクロリムスおよびDEHPの定量

タクロリムスおよびDEHPの定量はHPLC法により行った。

ポンプ: PU-980型(日本分光)、検出器: UV-970型(220nm、日本分光)、カラム温度: 60°C、カラム: Shodex C18-5 A(4.6×150mm、昭和電工)、移動相: メタノール-水(7:1)、流速:

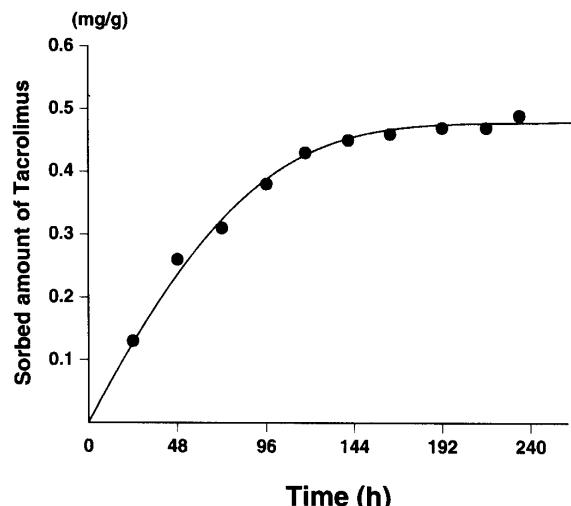


Fig. 1. The Relation between the Amount of Tacrolimus Sorbed by the Administration Tube and Time in the Injection Diluted with Distilled Water at 30°C  
The initial concentration of Tacrolimus: 20.0 μg/mL  
The concentration of HCO 60: 0.385 mg/mL

<sup>†1</sup> 本報は日本病院薬剤師会関東ブロック第28回学術大会(山梨、1998年8月)において発表。

<sup>†2</sup> 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110, Shiomogatou, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yama-nashi, 409-3898 Japan

<sup>†3</sup> 新潟市上新栄町5-13-2; 5-13-2, Kamishin'ei-cho, Niigata-shi, 950-2081 Japan

1.2mL/min、内部標準物質としてフタル酸ジ-n-ペンチルを用いた。

### 結果と考察

#### 1. タクロリムスの吸着速度

Fig. 1にタクロリムス水溶液初期濃度20 µg/mL、HCO60濃度0.385mg/mLとしたときのPVC製輸液チューブのチップ単位重量(g)当たりのタクロリムス吸着量(mg)と時間との関係を示した。測定値はn=3の平均値であり、標準偏差は0.3–1.0であった。今回の条件では吸着量は168時間までは増加を続け、その後平衡状態となった。著者らは、PVC製輸液チューブ中の硝酸イソソルビドやニトログリセリンなどの医薬品の含量低下は、輸液チューブへの医薬品の吸着によりおこることを報告している<sup>5)</sup>。タクロリムスについても、平衡に達するまで長時間を要することから、輸液チューブ表面への吸着だけではなく、硝酸イソソルビドなどと同様にPVC製輸液チューブに吸着されるものと考えられる。

#### 2. タクロリムスの吸着に対するHCO60の影響

Table 1にタクロリムス注射液の組成を示す。著者らは、可溶化剤であるHCO60はPVC製輸液チューブへの医薬品の吸着に影響を与えることを報告した<sup>5)</sup>。そこで、タクロリムスの吸着に与えるHCO60の影響を調べた。Fig. 2は、タクロリムスの平衡時の濃度が15 µg/mLの時の吸着量と溶液中のHCO60濃度との関係を示している。HCO60の濃度が増加するとタクロリムスの吸着量は減少する傾向が認められた。これは、すでに

Table 1. The Preparation of Prograf® Injection

(mL)

ingredient	content
Tacrolimus hydrate (as Tacrolimus)	5.1 mg (5 mg)
Polyoxyethylated castor oil 60 (HCO 60)	200 mg
Anhydrous ethanol	about 0.6 g

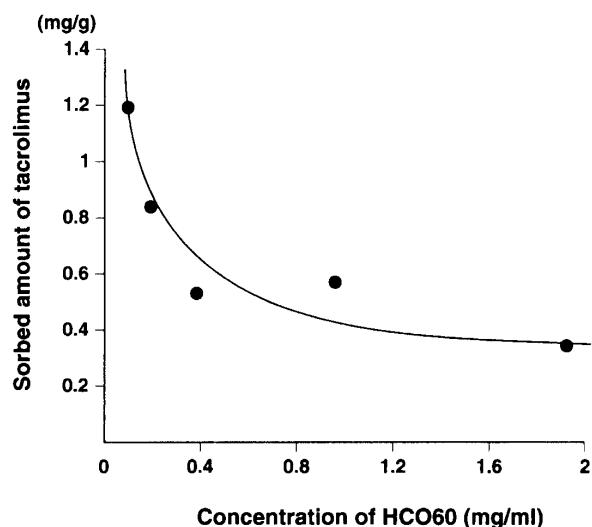


Fig. 2. The Effect of the Concentration of HCO60 on the Amount of Tacrolimus Sorbed to the Administration Tube at 30°C  
The equilibrium concentration of tacrolimus is 15 µg/mL

報告したシクロスボリンの場合と同様に<sup>6)</sup> HCO60の濃度が増加するとDEHPのタクロリムス水溶液への溶出が増大し、PVC製輸液チューブ中のDEHP量が減少するため、さらに、HCO60がミセルを形成してタクロリムスのPVC製輸液チューブへの分配に影響を与えるためと推定される。なお、タクロリムスの吸着量はHCO60濃度の異なる各条件下におけるタクロリムスの吸着等温線を求め、これから平衡時濃度が15 µg/mLの値を算出し求めた。また、DEHPの溶出にエタノールが影響を与えるという報告があるが<sup>7)</sup>、本実験で使用した濃度においては影響は認められなかった。

#### 3. 精密持続点滴中の含量低下およびDEHPの溶出

次に精密持続点滴装置を用いた時の、PVC製輸液チューブ透過後のタクロリムス濃度(Fig. 3)、および透過後のタクロリムス溶液に含まれる輸液チューブから溶出したDEHP濃度の経時的な変化(Fig. 4)を示す。測定条件は、初期濃度50 µg/mL、点滴速度5.0mL/h、輸液チューブの長さ100cm、内径2.1mmである。Fig. 3に示

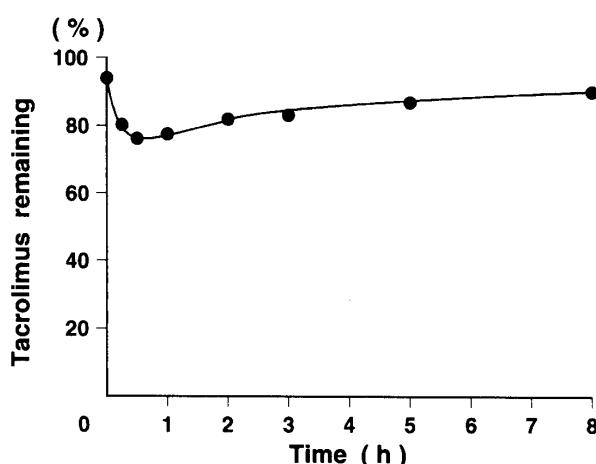


Fig. 3. The Time Course of the Percentage of the Tacrolimus Remaining after Passage through the Administration Tube

Concentration : 50 µg/mL

Drip rate : 5.0 mL/h

Administration tube : polyvinyl chloride

Length : 100 cm

Inside diameter : 2.1 mm

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

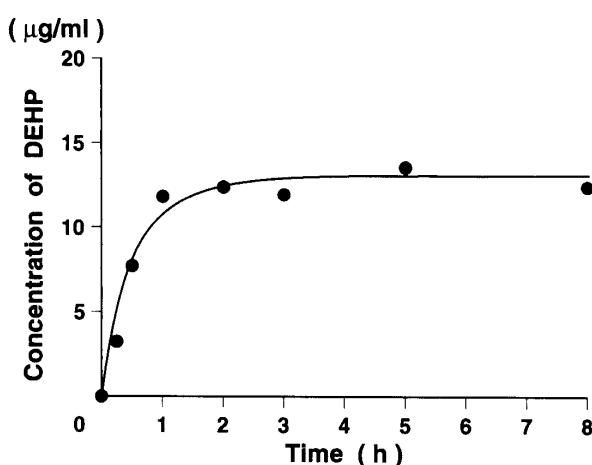


Fig. 4. The Time Course of the Concentration of DEHP after Tacrolimus Inj. Passage through the Administration Tube

Concentration : 50 µg/mL

Drip rate : 5.0 mL/h

Administration tube : polyvinyl chloride

Length : 100 cm

Inside diameter : 2.1 mm

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

すように、30分～1時間後の残存率は約75%と最も低く、その後徐々に回復し、すでに報告してあるシクロスボリン注射液と同じパターンが認められた<sup>8)</sup>。また、Fig. 4に示すように、輸液チューブ透過後のタクロリムス溶液中にはDEHPが含まれておらず、その濃度は滴下開始から1時間までは徐々に増加してゆき、それ以後は約12 µg/mLと一定となった。測定した8時間後においてもDEHPが溶出していることから、輸液チューブ表面のDEHPが注射液に溶出するだけではなく、内部のDEHPも注射液に溶出しているものと推定される。なお、輸液セットからのDEHPの溶出は、HPLCの溶出時間および分取した溶液のUV吸収スペクトルがDEHPのそれらと一致したことにより確認した。

#### 4. 滴下条件による比較

タクロリムス注射液を用い、輸液チューブの長さ、内径、流速と残存率との関係を測定した。

Fig. 5～Fig. 7に示すように、輸液チューブの長

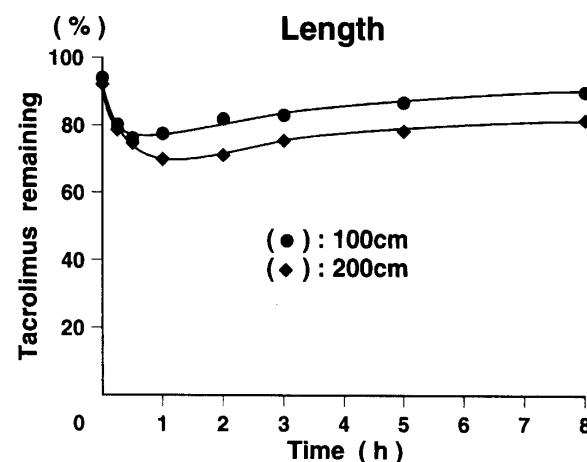


Fig. 5. The Effect of the Length on the Percentage of the Tacrolimus Remaining after Passage through the Administration Tube

Concentration : 50 µg/mL

Drip rate : 5.0 mL/h

Inside diameter : 2.1 mm

Administration tube : polyvinyl chloride

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

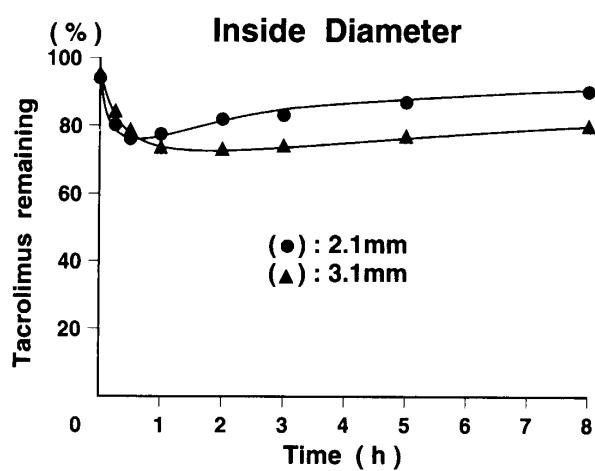


Fig. 6. The Effect of the Inside Diameter on the Percentage of the Tacrolimus Remaining after Passage through the Administration Tube

Concentration : 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$

Length : 100 cm

Drip rate : 5.0 mL/h

Administration tube : polyvinyl chloride

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

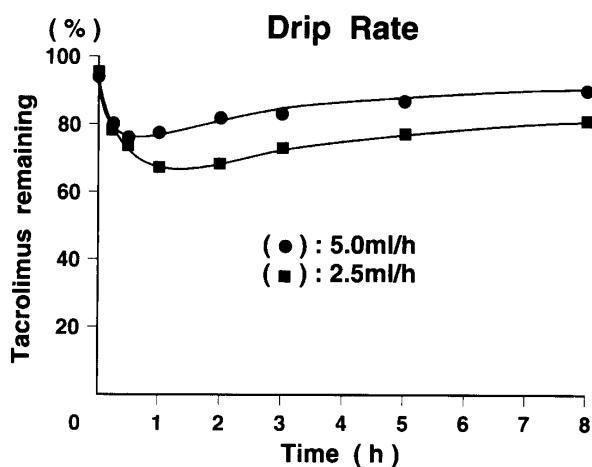


Fig. 7. The Effect of the Drip Rate on the Percentage of the Tacrolimus Remaining after Passage through the Administration Tube

Concentration : 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$

Length : 100 cm

Inside diameter : 2.1 mm

Administration tube : polyvinyl chloride

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

さが長くなるほど、内径が大きくなるほど、さらに、流速が遅くなるほどタクロリムスの含量低下率は増加した。これらのことから、タクロリムスの吸着量は“単位容量あたりの注射液と輸液チューブとの接触時間”と密接な関係にあることが示唆された。

次にタクロリムス注射液の濃度と残存率との関係を測定した (Fig. 8)。Fig. 8 に示すように、注射液の濃度が増すと残存率は増加した。Fig. 2 には、平衡時において HCO60の濃度の増加に伴いタクロリムスの吸着量が減少することを示したが、滴下実験においてもこれと同じ傾向が認められた。

Fig. 9 に輸液チューブの材質と残存率の関係を示す。PVC 製チューブでは含量低下を起こしたが、PE 製、PO 製の輸液セットでは含量低下は認められなかった。また、これらのチューブは DEHP を含まないため、その溶出も認められなかった。

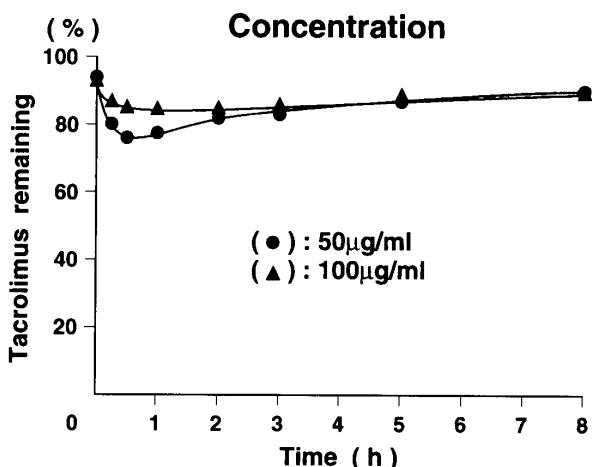


Fig. 8. The Effect of the Concentration on the Percentage of the Tacrolimus Remaining after Passage through the Administration Tube

Length : 100 cm

Drip rate : 5.0 mL/h

Inside diameter : 2.1 mm

Administration tube : polyvinyl chloride

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

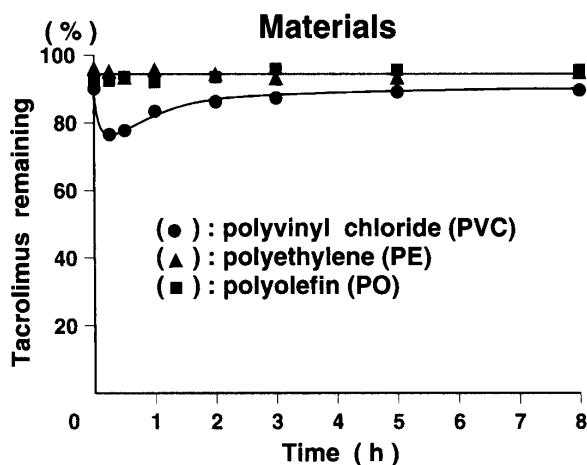


Fig. 9. The Effect of the Materials on the Percentage of the Tacrolimus Remaining after Passage through the Administration Tube

Concentration : 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$

Drip rate : 5.0  $\text{mL}/\text{h}$

Length : 100 cm

Inside diameter : 1.5 mm

Intravenous fluid : isotonic sodium chloride sol.

## 結論

タクロリムス注射液はPVC製輸液チューブを精密持続点滴に用いたとき、収着により含量低下を起こした。含量低下率はチューブの長さ、内径、点滴速度、濃度の影響を受けることが認められた。輸液チューブの長さが長く、内径が大きく、流速が遅く、さらに、濃度が薄くなるほどタクロリムスの含量低下率は増加した。また、輸液

セット透過後のタクロリムス注射液にはPVC製輸液セットから溶出したDEHPが含まれていた。

これらのことから、タクロリムス注射液の使用に際しては、PVC製輸液チューブの使用を避けるべきであり、特にDEHPは“内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質”とされている<sup>9)</sup>ことからも、PVC製以外の材質（例えば、PE製やPO製）の輸液チューブの使用が望ましいといえる。

## 引用文献

- 藤沢薬品工業株式会社，“プログラフィンタビューフォーム”，1996, p.10.
- 藤沢薬品工業株式会社，“プログラフィンタビューフォーム”，1996, p.18.
- I. Firdaous, A. Hassoun, J.B.Otte, R.Reding, S.C.Cleary, P.E.Wallemacq, *Transplantation*, **57**, 1821–1823 (1994).
- 高松昭司, 河野健治, 寺田公紀, 中島新一郎, 薬剤学, **53**, 155–160 (1993).
- 河野健治, 高松昭司, 望月ちひろ, 寺松剛, 中島新一郎, 病院薬学, **22**, 167–172 (1996).
- 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 薬剤学, **51**, 181–186 (1991).
- J.H.Corley, T.E.Needham, E.D.Sumner, R.Mikeal, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 249–264 (1977).
- 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 病院薬学, **14**, 335–338 (1988).
- 環境庁「外因性内分泌攪乱化学物質に関する研究班」中間報告, 表3, 1997, 7月.